



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105164148 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 16

- (21) 申请号 201480025053. 7 (51) Int. Cl.  
C07K 5/103(2006. 01)  
(22) 申请日 2014. 03. 03 C07K 5/10(2006. 01)  
(30) 优先权数据 A61P 31/14(2006. 01)  
61/774, 136 2013. 03. 07 US A61K 38/00(2006. 01)  
(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2015. 11. 03  
(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2014/019810 2014. 03. 03  
(87) PCT国际申请的公布数据  
W02014/137869 EN 2014. 09. 12  
(71) 申请人 百时美施贵宝公司  
地址 美国新泽西州  
(72) 发明人 P·纳加拉克施米 K·萨库南  
K·V·伦杜钦塔拉 P·M·斯科拉  
(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494  
代理人 陈桢

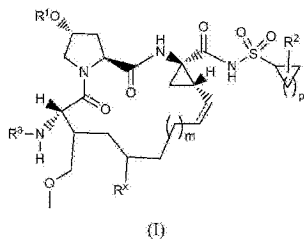
权利要求书11页 说明书86页

(54) 发明名称

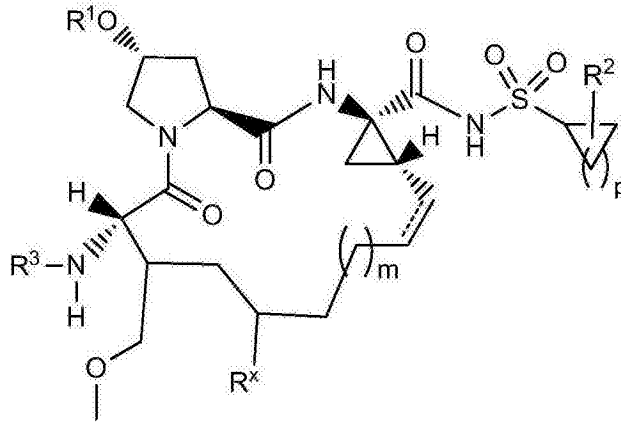
丙型肝炎病毒抑制剂

(57) 摘要

本申请公开了具有通式 (I) 的丙型肝炎病毒抑制剂。本申请还公开了包含所述化合物的组合物和使用所述化合物抑制 HCV 的方法。



1. 式 (I) 化合物或其药用盐,



(I),

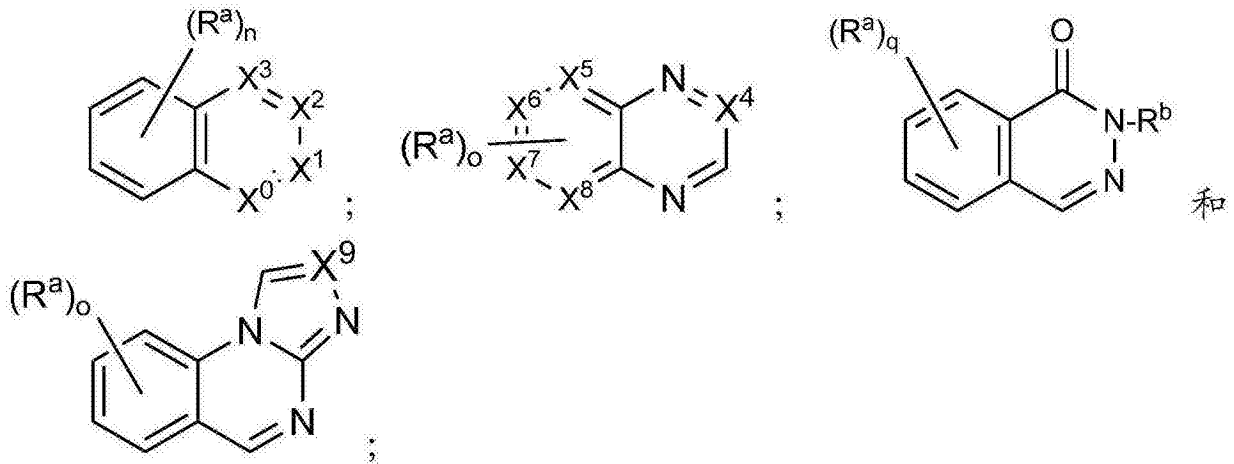
其中

p 为 1 或 2;

----- 为单键或双键;

m 为 0、1 或 2;

R<sup>1</sup> 选自



其中 R<sup>1</sup> 通过该基团中任何可取代的碳原子与母体分子部分连接;

n 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

o 为 0、1、2、3、4 或 5;

q 为 0、1、2、3 或 4;

X<sup>0</sup> 选自 CH 和 N;

X<sup>1</sup> 选自 CH 和 N;

X<sup>2</sup> 和 X<sup>3</sup> 独立选自 CH、C(R<sup>a</sup>) 和 N; 条件是 X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup> 和 X<sup>3</sup> 中的至少一个不是 N;

X<sup>4</sup> 选自 CH 和 CR<sup>a</sup>;

X<sup>5</sup>、X<sup>6</sup>、X<sup>7</sup> 和 X<sup>8</sup> 中的一个为 N 而其它选自 CH 和 CR<sup>a</sup>;

X<sup>9</sup> 选自 CR<sup>a</sup>、CH 和 N;

每个 R<sup>a</sup> 独立选自烯基氧基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷氧基羰基、烷基、苯并二氧杂环己基、氨甲酰基、羧基、羧基烷氧基、氰基、环烷基、环烷基烷氧基、环烷基氧基、氘代烷氧基、二

烷基氨基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷氧基羰基、羟基、咪唑基、吗啉基、噁唑基、苯基、哌嗪基、吡唑基、吡啶基、吡咯烷基、噻唑基和  $-NR^aR^{a'}$ ，其中所述咪唑基、吗啉基、噁唑基、苯基、哌嗪基、吡啶基、吡咯烷基和噻唑基任选取代有一个或两个独立选自烷氧基、烷基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基和吗啉基的基团；且其中两个相邻的  $R^a$  基团与它们所连接的碳原子一起可任选形成选自二氧杂环己基、二氧杂环戊基、呋喃基、吗啉基、吡喃基和苯基，其中所述环任选取代有一个或两个独立选自烷基和卤素的基团；

$R^b$  为烷基；

$R^x$  选自氢和甲基；

$R^2$  选自氢、烷基、氘代烷基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基和羟基烷基；

$R^3$  选自氢、烷氧基烷氧基羰基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、烷基羰基、环烷基烷氧基羰基、环烷基羰基、环烷基氧基羰基、氘代烷氧基羰基、氘代卤代烷氧基羰基、二烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基羰基、卤代烷氧基羰基、卤代烷基氨基羰基、卤代烷基羰基、杂环基羰基、杂环基氧基羰基、苯基羰基和苯基氧基羰基，其中所述环烷基烷氧基羰基、环烷基羰基和环烷基氧基羰基中的环烷基部分、所述杂环基羰基和杂环基氧基羰基中的杂环基部分及所述苯基羰基和苯基氧基羰基中的苯基部分任选取代有一个、两个或三个独立选自烷基、烷基氨基、烷基羰基、环烷基、二烷基氨基、卤素、卤代烷氧基和卤代烷基的基团；且

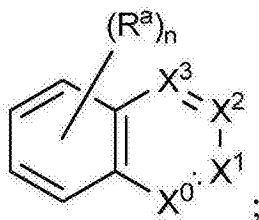
$R^a$  和  $R^{a'}$  中的一个选自氢和烷基而另一个选自烷基羰基和苯基羰基。

2. 权利要求 1 的化合物或其药用盐，其中  $p$  为 1。

3. 权利要求 2 的化合物或其药用盐，其中  $\text{---}=\text{---}$  为双键。

4. 权利要求 3 的化合物或其药用盐，其中  $m$  为 1。

5. 权利要求 4 的化合物，其中  $R^1$  为



其中  $R^1$  通过该基团中任何可取代的碳原子与母体分子部分连接；

$n$  为 1；

$q$  为 0、1、2、3 或 4；

$X^0$  选自 CH 和 N；

$X^1$  选自 CH 和 N；

$X^2$  和  $X^3$  独立地选自 CH、 $C(R^a)$  和 N；条件是  $X^1$ 、 $X^2$  和  $X^3$  中的至少一个不是 N；

$X^4$  选自 CH 和  $CR^a$ ；

每个  $R^a$  独立地选自烷氧基、烷基、卤素和卤代烷基。

6. 权利要求 1 的化合物或其药用盐，其中  $R^2$  选自氢、烷基和卤代烷基。

7. 权利要求 1 的化合物或其药用盐，其中  $R^3$  选自烷氧基羰基和卤代烷氧基羰基。

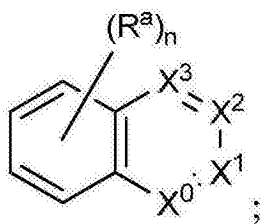
8. 权利要求 1 的化合物或其药用盐，其中

$p$  为 1；

$\text{---}=\text{---}$  为双键；

m 为 1 ;且

R<sup>1</sup>为



其中 R<sup>1</sup>通过该基团中任何可取代的碳原子与母体分子部分连接 ;

n 为 1 ;

q 为 0、1、2、3 或 4 ;

X<sup>0</sup>选自 CH 和 N ;

X<sup>1</sup>选自 CH 和 N ;

X<sup>2</sup>和 X<sup>3</sup>独立地选自 CH、C(R<sup>q</sup>) 和 N ;条件是 X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>和 X<sup>3</sup>中的至少一个不是 N ;

X<sup>4</sup>选自 CH 和 CR<sup>a</sup> ;且

每个 R<sup>a</sup>独立地选自烷氧基、烷基、卤素和卤代烷基。

9. 化合物或其药用盐,所述化合物选自

((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4- 甲氧基异喹啉 -1- 基) 氧基)-7-( 甲氧基甲基)-9- 甲基-14a-(((1- 甲基环丙基) 磺酰基) 氨基酰基)-5, 16- 二氧代 -1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a- 十六氢环丙并 [e] 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 二氮杂环十五碳烯 -6- 基) 氨基甲酸叔丁酯 ;

((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4- 甲氧基异喹啉 -1- 基) 氧基)-7-( 甲氧基甲基)-9- 甲基-14a-(((1- 甲基环丙基) 磺酰基) 氨基酰基)-5, 16- 二氧代 -1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a- 十六氢环丙并 [e] 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 二氮杂环十五碳烯 -6- 基) 氨基甲酸叔丁酯 ;

((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4- 甲氧基异喹啉 -1- 基) 氧基)-7-( 甲氧基甲基)-9- 甲基-14a-(((1- 甲基环丙基) 磺酰基) 氨基酰基)-5, 16- 二氧代 -1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a- 十六氢环丙并 [e] 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 二氮杂环十五碳烯 -6- 基) 氨基甲酸 1, 1, 1- 三氟 -2- 甲基丙 -2- 基酯 ;

((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4- 甲氧基异喹啉 -1- 基) 氧基)-7-( 甲氧基甲基)-9- 甲基-14a-(((1- 甲基环丙基) 磺酰基) 氨基酰基)-5, 16- 二氧代 -1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a- 十六氢环丙并 [e] 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 二氮杂环十五碳烯 -6- 基) 氨基甲酸 1, 1, 1- 三氟 -2- 甲基丙 -2- 基酯 ;

((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((6- 甲氧基异喹啉 -1- 基) 氧基)-7-( 甲氧基甲基)-14a-(((1- 甲基环丙基) 磺酰基) 氨基酰基)-5, 16- 二氧代 -1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a- 十六氢环丙并 [e] 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 二氮杂环十五碳烯 -6- 基) 氨基甲酸 1, 1, 1- 三氟 -2- 甲基丙 -2- 基酯 ;

((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4- 甲氧基异喹啉 -1- 基) 氧基)-7-( 甲氧基甲基)-14a-(((1- 甲基环丙基) 磺酰基) 氨基酰基)-5, 16- 二氧代 -1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a- 十六氢环丙并 [e] 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 二氮杂环十五碳烯 -6- 基)

氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-((环丙基磺酰基)氨基酰基)-2-((4-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯；

((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-((环丙基磺酰基)氨基酰基)-2-((4-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯；

((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((6-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯；

((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((6-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯；

((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯；

((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-((环丙基磺酰基)氨基酰基)-2-((6-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯；

((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-((环丙基磺酰基)氨基酰基)-2-((6-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯；

((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-((环丙基磺酰基)氨基酰基)-2-((4-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-((环丙基磺酰基)氨基酰基)-2-((4-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯；

((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((6-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6

, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a- 十六氢环丙并 [e] 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 二氮杂环十五碳烯 -6- 基) 氨基甲酸 1, 1, 1- 三氟 -2- 甲基丙 -2- 基酯;

((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((6- 甲氧基异喹啉 -1- 基) 氧基)-7-( 甲氧基甲基)-9- 甲基-14a-(((1- 甲基环丙基) 磺酰基) 氨甲酰基)-5, 16- 二氧代 -1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a- 十六氢环丙并 [e] 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 二氮杂环十五碳烯 -6- 基) 氨基甲酸 1, 1, 1- 三氟 -2- 甲基丙 -2- 基酯;

((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(( 环丙基磺酰基) 氨甲酰基)-2-((6- 甲氧基异喹啉 -1- 基) 氧基)-7-( 甲氧基甲基)-9- 甲基 -5, 16- 二氧代 -1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a- 十六氢环丙并 [e] 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 二氮杂环十五碳烯 -6- 基) 氨基甲酸 1, 1, 1- 三氟 -2- 甲基丙 -2- 基酯;

((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(( 环丙基磺酰基) 氨甲酰基)-2-((6- 甲氧基异喹啉 -1- 基) 氧基)-7-( 甲氧基甲基)-9- 甲基 -5, 16- 二氧代 -1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a- 十六氢环丙并 [e] 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 二氮杂环十五碳烯 -6- 基) 氨基甲酸 1, 1, 1- 三氟 -2- 甲基丙 -2- 基酯;

((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(( 环丙基磺酰基) 氨甲酰基)-2-((7- 甲氧基 -3-( 三氟甲基) 喹啉 -2- 基) 氧基)-7-( 甲氧基甲基)-5, 16- 二氧代 -1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a- 十六氢环丙并 [e] 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 二氮杂环十五碳烯 -6- 基) 氨基甲酸叔丁酯;

((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(( 环丙基磺酰基) 氨甲酰基)-2-((7- 甲氧基 -3-( 三氟甲基) 喹啉 -2- 基) 氧基)-7-( 甲氧基甲基)-5, 16- 二氧代 -1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a- 十六氢环丙并 [e] 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 二氮杂环十五碳烯 -6- 基) 氨基甲酸 1, 1, 1- 三氟 -2- 甲基丙 -2- 基酯;

((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(( 环丙基磺酰基) 氨甲酰基)-2-((7- 氟 -6- 甲氧基萘 -1- 基) 氧基)-7-( 甲氧基甲基)-5, 16- 二氧代 -1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a- 十六氢环丙并 [e] 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 二氮杂环十五碳烯 -6- 基) 氨基甲酸叔丁酯;

((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(( 环丙基磺酰基) 氨甲酰基)-2-((7- 氟 -6- 甲氧基萘 -1- 基) 氧基)-7-( 甲氧基甲基)-5, 16- 二氧代 -1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a- 十六氢环丙并 [e] 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 二氮杂环十五碳烯 -6- 基) 氨基甲酸 1, 1, 1- 三氟 -2- 甲基丙 -2- 基酯;

((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(((1-( 氟甲基) 环丙基) 磺酰基) 氨甲酰基)-2-((3- 异丙基 -7- 甲氧基喹啉 -2- 基) 氧基)-7-( 甲氧基甲基)-9- 甲基 -5, 16- 二氧代 -1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a- 十六氢环丙并 [e] 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 二氮杂环十五碳烯 -6- 基) 氨基甲酸叔丁酯;

((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(((1-( 氟甲基) 环丙基) 磺酰基) 氨甲酰基)-2-((3- 异丙基 -7- 甲氧基喹啉 -2- 基) 氧基)-7-( 甲氧基甲基)-9- 甲基 -5, 16- 二氧代 -1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a- 十六氢环丙并 [e] 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 二氮杂环十五碳烯 -6- 基) 氨基甲酸叔丁酯;

((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(( 环 丙 基 磺 酰 基 ) 氨 甲 酰

基)-2-((7-氟-6-甲氧基萘-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯;

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喔啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨甲酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯;

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喔啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨甲酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯;

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-异丙基-7-甲氧基喹喔啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨甲酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯;

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-异丙基-7-甲氧基喹喔啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨甲酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯;

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喔啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨甲酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯;

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喔啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨甲酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯;

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-异丙基-7-甲氧基喹喔啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨甲酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯;

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-异丙基-7-甲氧基喹喔啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨甲酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯;

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(氟甲基)环丙基)磺酰基)氨甲酰基)-2-((7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喔啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯;

((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(((1-(氟甲基)环丙基)磺酰基)氨基酰基)-2-((3-异丙基-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯;

((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(((1-(氟甲基)环丙基)磺酰基)氨基酰基)-2-((7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯;

((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(((1-(氟甲基)环丙基)磺酰基)氨基酰基)-2-((7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯;

((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(((1-(氟甲基)环丙基)磺酰基)氨基酰基)-2-((3-异丙基-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯;

((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(((1-(氟甲基)环丙基)磺酰基)氨基酰基)-2-((3-异丙基-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯;

((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-((环丙基磺酰基)氨基酰基)-2-((7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯;

((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-((环丙基磺酰基)氨基酰基)-2-((7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯;

((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((7-氟-4-甲氧基萘-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯;

((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯;

((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉



啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯;

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯;

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯;

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啉啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯;

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啉啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯;

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啉啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯;

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啉啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯;

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啉啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯;

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啉啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯;

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-异丙氧基-3-(三氟甲基)喹啉啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5,16-二

氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 3, 3-二氟-2-甲基丁-2-基酯;

((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((7-异丙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 3, 3-二氟-2-甲基丁-2-基酯;

((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((7-异丙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯;

((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((7-异丙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯;

((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4, 5-二甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯;

((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4, 5-二甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯;

((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4, 5-二甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯;

((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4, 5-二甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 3, 3-二氟-2-甲基丁-2-基酯;

((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4-乙氧基-6-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯;

((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4-乙氧基-6-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯;

((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4-乙氧基-6-甲氧基异喹啉-1-基)氧

基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯;

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-乙氧基-6-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯;

((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-乙氧基-6-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯;和

((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-乙氧基-6-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。

10. 一种组合物,其包含权利要求1的化合物或其药用盐和药用载体。

11. 权利要求10的组合物,其还包含至少一种具有抗HCV活性的其它化合物。

12. 权利要求11的组合物,其中至少一种所述其它化合物为干扰素或利巴韦林。

13. 权利要求12的组合物,其中所述干扰素选自干扰素 $\alpha$ 2B、PEG化的干扰素 $\alpha$ 、同感干扰素、干扰素 $\alpha$ 2A和淋巴细胞样干扰素 $\tau$ 。

14. 权利要求11的组合物,其中至少一种所述其它化合物选自白细胞介素2、白细胞介素6、白细胞介素12、咪喹莫特、利巴韦林、肌苷5'-单磷酸脱氢酶抑制剂、金刚烷胺和金刚乙胺。

15. 权利要求11的组合物,其中至少一种所述其它化合物可有效抑制以下靶标的功能以治疗HCV感染,所述靶标选自HCV金属蛋白酶、HCV丝氨酸蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解螺旋酶、HCV NS4B蛋白、HCV进入、HCV组装、HCV释出、HCV NS5A蛋白和IMPDH。

16. 在患者中治疗HCV感染的方法,所述方法包括向所述患者给药治疗有效量的权利要求1的化合物或其药用盐。

17. 权利要求16的方法,所述方法还包括在式(I)化合物或其药用盐前、在式(I)化合物或其药用盐后或与式(I)化合物或其药用盐同时给药至少一种具有抗HCV活性的其它化合物。

18. 权利要求17的方法,其中至少一种所述其它化合物为干扰素或利巴韦林。

19. 权利要求18的方法,其中所述干扰素选自干扰素 $\alpha$ 2B、PEG化的干扰素 $\alpha$ 、同感干扰素、干扰素 $\alpha$ 2A和成淋巴细胞样干扰素 $\tau$ 。

20. 权利要求17的方法,其中至少一种所述其它化合物选自白细胞介素2、白细胞介素6、白细胞介素12、咪喹莫特、利巴韦林、肌苷5'-单磷酸脱氢酶抑制剂、金刚烷胺和金刚乙胺。

21. 权利要求17的方法,其中至少一种所述其它化合物可有效抑制以下靶标的功能以治疗HCV感染,所述靶标选自HCV金属蛋白酶、HCV丝氨酸蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解螺旋

酶、HCV NS4B 蛋白、HCV 进入、HCV 组装、HCV 释出、HCV NS5A 蛋白和 IMPDH。

## 丙型肝炎病毒抑制剂

[0001] 对相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2013 年 3 月 7 日提交的美国临时专利申请 61/774, 136 的优先权, 通过引用的方式将其整体并入本申请。

### 技术领域

[0003] 本申请大体涉及抗病毒化合物, 且更具体地涉及抑制丙型肝炎病毒 (HCV) 所编码的 NS3 蛋白酶 (在本申请中也称为“丝氨酸蛋白酶”) 的功能的化合物、包含所述化合物的组合物及抑制 NS3 蛋白酶功能的方法。

### 背景技术

[0004] HCV 是主要的人类病原体, 其在全球范围内感染约 1.7 亿人—约为 1 型人类免疫缺陷病毒感染数量的 5 倍。这些感染有 HCV 的个体中相当大的部分发展成严重的进行性肝脏疾病, 其包括肝硬化 (cirrhosis) 和肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma)。

[0005] 目前, 最有效的 HCV 疗法使用  $\alpha$ -干扰素与利巴韦林的组合, 其在 40% 的患者中产生持续的效果。最新的临床结果表明 PEG 化的  $\alpha$ -干扰素作为单一疗法优于未修饰的  $\alpha$ -干扰素。然而, 即使就涉及 PEG 化的  $\alpha$ -干扰素与利巴韦林的组合的实验性治疗方案而言, 相当大的部分的患者也没有出现病毒载量的持续减少。因此, 就开发用于治疗 HCV 感染的有效疗法而言, 存在明显和迫切的需要。

[0006] HCV 是正链 RNA 病毒。基于对所推断的氨基酸序列进行的比较和 5' 非翻译区的广泛相似性, 已将 HCV 归类为黄病毒科 (Flaviviridae family) 中独立的属。黄病毒科的所有成员都具有包封的病毒体 (enveloped virion), 其所含有的正链 RNA 基因组通过翻译单一的可读框而编码所有已知的病毒特异性蛋白质。

[0007] 在整个 HCV 基因组的核苷酸序列和所编码的氨基酸序列中发现了相当程度的异质性。已表征了 6 种主要的基因型且已描述了多于 50 种的亚型。HCV 的主要基因型在世界范围内的分布是不同的且 HCV 遗传异质性的临床重要性仍是难以确定的, 尽管对基因型对发病和治疗的可能影响进行了大量的研究。

[0008] 单链 HCV RNA 基因组的长度为约 9500 个核苷酸且具有单一的可读框 (ORF), 其编码由约 3000 个氨基酸组成的单一的大多聚蛋白。在被感染的细胞中, 该多聚蛋白在多个位点被细胞蛋白酶和病毒蛋白酶所裂解, 从而产生结构蛋白和非结构 (NS) 蛋白。就 HCV 而言, 成熟的非结构蛋白 (NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 和 NS5B) 的产生受到两种病毒蛋白酶的影响。第一种病毒蛋白酶在 NS2-NS3 接合处进行裂解; 第二种病毒蛋白酶是包含在 NS3 的 N-端区域内的丝氨酸蛋白酶且介导 NS3 下游的所有随后裂解, 既在 NS3-NS4A 裂解位点以顺式进行裂解, 又在其余的 NS4A-NS4B、NS4B-NS5A、NS5A-NS5B 位点以反式进行裂解。NS4A 蛋白似乎发挥多种功能, 其充当 NS3 蛋白酶的辅因子且可能有助于 NS3 及其它病毒复制酶组分的膜定位。NS3 蛋白与 NS4A 形成复合物, 这是有效进行多聚蛋白加工以在所有位点加强蛋白质水解所必需的。NS3 蛋白还显示出三磷酸核苷酶和 RNA 解螺旋酶活性。NS5B 是依赖

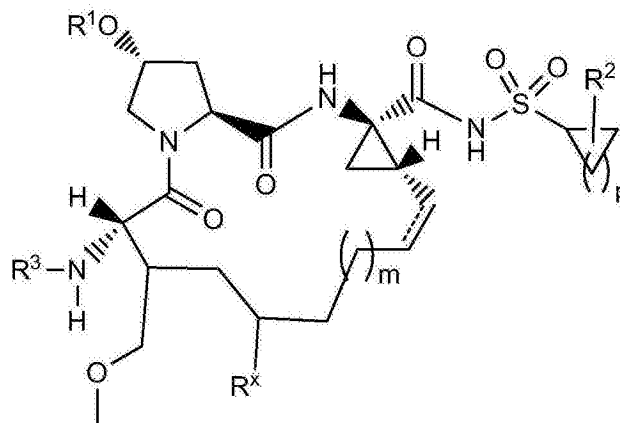
于 RNA 的 RNA 聚合酶,其参与 HCV 的复制。

发明内容

[0009] 本申请提供了可抑制 NS3 蛋白酶功能及例如 NS4A 蛋白酶功能的肽化合物。另外,本申请描述了向患者给予组合疗法,其中有效抑制 HCV NS3 蛋白酶的本申请化合物可与具有抗 HCV 活性的其它化合物一起给药。

[0010] 在第一个方面,本申请提供了式 (I) 化合物或其药用盐:

[0011]



(I),

[0012] 其中

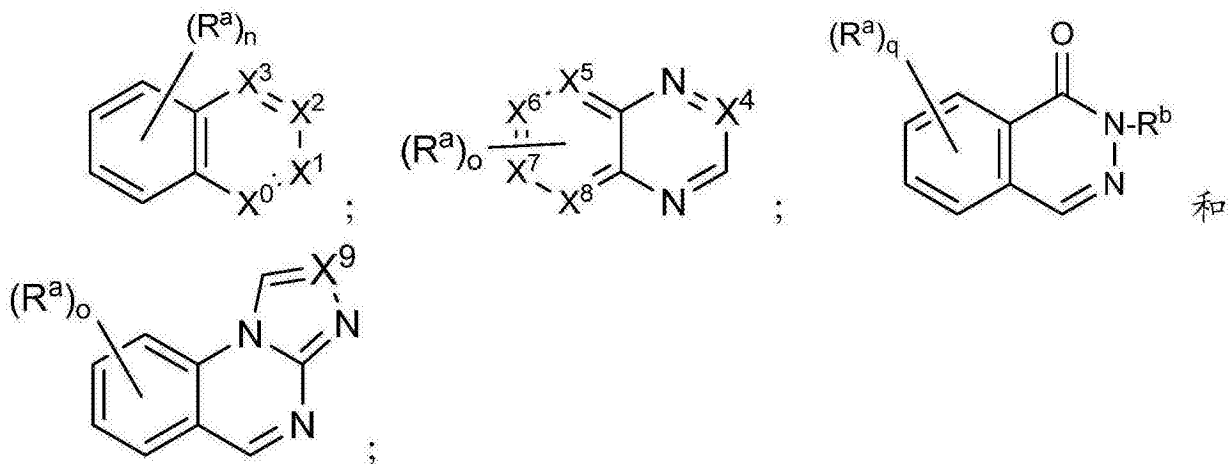
[0013] p 为 1 或 2;

[0014] ----- 为单键或双键;

[0015] m 为 0、1 或 2;

[0016] R<sup>1</sup>选自

[0017]

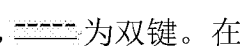


[0018] 其中 R<sup>1</sup>通过该基团中任何可取代的碳原子与母体分子部分连接;

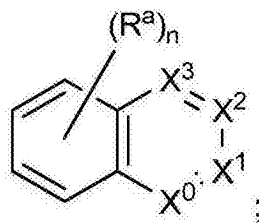
[0019] n 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

[0020] o 为 0、1、2、3、4 或 5;

[0021] q 为 0、1、2、3 或 4;

- [0022]  $X^0$ 选自 CH 和 N；
- [0023]  $X^1$ 选自 CH 和 N；
- [0024]  $X^2$ 和  $X^3$ 独立选自 CH、 $C(R^a)$  和 N；条件是  $X^1$ 、 $X^2$ 和  $X^3$ 中的至少一个不是 N；
- [0025]  $X^4$ 选自 CH 和  $CR^a$ ；
- [0026]  $X^5$ 、 $X^6$ 、 $X^7$ 和  $X^8$ 中的一个为 N 而其它选自 CH 和  $CR^a$ ；
- [0027]  $X^9$ 选自  $CR^a$ 、CH 和 N；
- [0028] 每个  $R^a$ 独立选自烯基氧基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷氧基羰基、烷基、苯并二氧杂环己基、氨甲酰基 (carboxamido)、羧基、羧基烷氧基、氰基、环烷基、环烷基烷氧基、环烷基氧基、氘代烷氧基、二烷基氨基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷氧基羰基、羟基、咪唑基、吗啉基、噁唑基、苯基、哌嗪基、吡唑基、吡啶基、吡咯烷基、噻唑基和  $-NR^qR^{q'}$ ，其中所述咪唑基、吗啉基、噁唑基、苯基、哌嗪基、吡唑基、吡咯烷基和噻唑基任选取代有一个或两个独立选自烷氧基、烷基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基和吗啉基的基团；且其中两个相邻的  $R^a$ 基团与它们所连接的碳原子一起可任选形成选自二氧杂环己基、二氧杂环戊基、呋喃基、吗啉基、吡喃基和苯基，其中所述环任选取代有一个或两个独立选自烷基和卤素的基团；
- [0029]  $R^b$ 为烷基；
- [0030]  $R^x$ 选自氢和甲基；
- [0031]  $R^2$ 选自氢、烷基、氘代烷基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基和羟基烷基；
- [0032]  $R^3$ 选自氢、烷氧基烷氧基羰基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、烷基羰基、环烷基烷氧基羰基、环烷基羰基、环烷基氧基羰基、氘代烷氧基羰基、氘代卤代烷氧基羰基、二烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基羰基、卤代烷氧基羰基、卤代烷基氨基羰基、卤代烷基羰基、杂环基羰基、杂环基氧基羰基、苯基羰基和苯基氧基羰基，其中所述环烷基烷氧基羰基、环烷基羰基和环烷基氧基羰基中的环烷基部分、所述杂环基羰基和杂环基氧基羰基中的杂环基部分及所述苯基羰基和苯基氧基羰基中的苯基部分任选取代有一个、两个或三个独立选自烷基、烷基氨基、烷基羰基、环烷基、二烷基氨基、卤素、卤代烷氧基和卤代烷基的基团；且
- [0033]  $R^q$ 和  $R^{q'}$  中的一个选自氢和烷基而另一个选自烷基羰基和苯基羰基。
- [0034] 在第一个方面的第一个实施方案中，本申请提供了式 (I) 化合物或其药用盐，其中 p 为 1。在第一个方面的第二个实施方案中，为双键。在第一个方面的第三个实施方案中，m 为 1。在第一个方面的第四个实施方案中， $R^1$ 为

[0035]



- [0036] 其中  $R^1$ 通过该基团中任何可取代的碳原子与母体分子部分连接；
- [0037] n 为 1；
- [0038] q 为 0、1、2、3 或 4；
- [0039]  $X^0$ 选自 CH 和 N；

[0040]  $X^1$ 选自 CH 和 N；

[0041]  $X^2$ 和  $X^3$ 独立地选自 CH、 $C(R^a)$  和 N；条件是  $X^1$ 、 $X^2$ 和  $X^3$ 中的至少一个不是 N；

[0042]  $X^4$ 选自 CH 和  $CR^a$ ；

[0043] 每个  $R^a$ 独立地选自烷氧基、烷基、卤素和卤代烷基。

[0044] 在第一个方面的第五个实施方案中，本申请提供了式 (I) 化合物或其药用盐，其中  $R^2$ 选自氢、烷基和卤代烷基。

[0045] 在第一个方面的第六个实施方案中，本申请提供了式 (I) 化合物或其药用盐，其中  $R^3$ 选自烷氧基羰基和卤代烷氧基羰基。

[0046] 在第一个方面的第七个实施方案中，本申请提供了式 (I) 化合物或其药用盐，其中

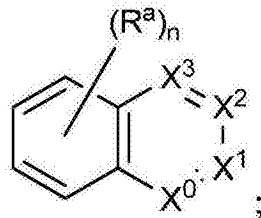
[0047] p 为 1；

[0048]  $\text{---}$ 为双键；

[0049] m 为 1；且

[0050]  $R^1$ 为

[0051]



[0052] 其中  $R^1$ 通过该基团中任何可取代的碳原子与母体分子部分连接；

[0053] n 为 1；

[0054] q 为 0、1、2、3 或 4；

[0055]  $X^0$ 选自 CH 和 N；

[0056]  $X^1$ 选自 CH 和 N；

[0057]  $X^2$ 和  $X^3$ 独立地选自 CH、 $C(R^a)$  和 N；条件是  $X^1$ 、 $X^2$ 和  $X^3$ 中的至少一个不是 N；

[0058]  $X^4$ 选自 CH 和  $CR^a$ ；且

[0059] 每个  $R^a$ 独立地选自烷氧基、烷基、卤素和卤代烷基。

[0060] 在第二个方面，本申请提供了一种组合物，其包含式 (I) 化合物或其药用盐和药用载体。在第二个方面的第一个实施方案中，本申请提供了一种组合物，其包含式 (I) 化合物或其药用盐、至少一种具有抗 HCV 活性的其它化合物及药用载体。在第二个实施方案中，至少一种所述其它化合物为干扰素或利巴韦林。在第三个实施方案中，所述干扰素选自干扰素  $\alpha$  2B、PEG 化的干扰素  $\alpha$ 、同感干扰素、干扰素  $\alpha$  2A 和成淋巴细胞样干扰素  $\tau$ 。在第二个方面的第四个实施方案中，本申请提供了一种组合物，其包含式 (I) 化合物或其药用盐、至少一种具有抗 HCV 活性的其它化合物及药用载体，其中至少一种所述其它化合物选自白细胞介素 2、白细胞介素 6、白细胞介素 12、咪喹莫特、利巴韦林、肌昔 5' - 单磷酸脱氢酶抑制剂、金刚烷胺和金刚乙胺。在第二个方面的第五个实施方案中，本申请提供了一种组合物，其包含式 (I) 化合物或其药用盐、至少一种具有抗 HCV 活性的其它化合物及药用载体，其中至少一种所述其它化合物可有效抑制以下靶标的功能以治疗 HCV 感染，所述靶标选自



HCV 金属蛋白酶、HCV 丝氨酸蛋白酶、HCV 聚合酶、HCV 解螺旋酶、HCV NS4B 蛋白、HCV 进入、HCV 组装、HCV 释出、HCV NS5A 蛋白和 IMPDH。

[0061] 在第三个方面,本申请提供了在患者中治疗 HCV 感染的方法,其包括向所述患者给药治疗有效量的式 (I) 化合物或其药用盐。在第三个方面的第一个实施方案中,所述方法还包括在式 (I) 化合物或其药用盐前、在式 (I) 化合物或其药用盐后或与式 (I) 化合物或其药用盐同时给药至少一种具有抗 HCV 活性的其它化合物。在第三个方面的第二个实施方案中,至少一种所述其它化合物为干扰素或利巴韦林。在第三个实施方案中,所述干扰素选自干扰素  $\alpha$  2B、PEG 化的干扰素  $\alpha$ 、同感干扰素、干扰素  $\alpha$  2A 和成淋巴细胞样干扰素  $\tau$ 。在第三个方面的第四个实施方案中,本申请提供了在患者中治疗 HCV 感染的方法,其包括向所述患者给药治疗有效量的式 (I) 化合物或其药用盐及在式 (I) 化合物或其药用盐前、在式 (I) 化合物或其药用盐后或与式 (I) 化合物或其药用盐同时给药至少一种具有抗 HCV 活性的其它化合物,其中至少一种所述其它化合物选自白细胞介素 2、白细胞介素 6、白细胞介素 12、咪喹莫特、利巴韦林、肌苷 5' - 单磷酸脱氢酶抑制剂、金刚烷胺和金刚乙胺。在第三个方面的第五个实施方案中,本申请提供了在患者中治疗 HCV 感染的方法,其包括向所述患者给药治疗有效量的式 (I) 化合物或其药用盐及在式 (I) 化合物或其药用盐前、在式 (I) 化合物或其药用盐后或与式 (I) 化合物或其药用盐同时给药至少一种具有抗 HCV 活性的其它化合物,其中至少一种所述其它化合物可有效抑制以下靶标的功能以治疗 HCV 感染,所述靶标选自 HCV 金属蛋白酶、HCV 丝氨酸蛋白酶、HCV 聚合酶、HCV 解螺旋酶、HCV NS4B 蛋白、HCV 进入、HCV 组装、HCV 释出、HCV NS5A 蛋白和 IMPDH。

[0062] 本申请其它方面可包括本申请公开的实施方案的合适组合。

[0063] 其它方面和实施方案可参见本申请提供的说明书。

[0064] 本申请说明书应当被解释为符合化学键合规则和原理。在一些情况下可能需要在任何给定位置除去氢原子以容纳取代基。

[0065] 应当理解的是,本申请涵盖的化合物是就用作药物而言合适稳定的那些化合物。

[0066] 预期位于分子中具体位置的任何取代基或变量的定义独立于其在该分子中其它位置的定义。例如,当  $n$  为 2 时,两个  $R^1$  基团彼此可相同或不同。

[0067] 将本申请说明书引用的所有专利、专利申请和参考文献全文引入到本申请中作为参考。在不一致的情况下,以本申请(包括定义)为准。

[0068] 除非上下文另有明确说明,本申请使用的单数形式一 (“a”、“an”) 和所述 (“the”) 包括复数含义。

[0069] 本申请使用的术语“烯基”是指衍生自含有两个至十个碳原子和至少一个双键的直链或支链饱和烃的基团。在一个实施方案中,所述烯基含有两个至六个碳原子。在另一个实施方案中,所述烯基含有两个至四个碳原子。

[0070] 本申请使用的术语“烯基氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的烯基。

[0071] 本申请使用的术语“烷氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的烷基。

[0072] 本申请使用的术语“烷氧基烷氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的烷氧基烷基。

[0073] 本申请使用的术语“烷氧基烷氧基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的烷氧基烷基。

- [0074] 本申请使用的术语“烷氧基烷基”是指取代有一个、两个或三个烷氧基的烷基。
- [0075] 本申请使用的术语“烷氧基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的烷氧基。
- [0076] 本申请使用的术语“烷基”是指由含有一个至十个碳原子的直链或支链饱和烃衍生的基团。在一个实施方案中,所述烷基含有一个至六个碳原子。在另一个实施方案中,所述烷基含有一个至四个碳原子。
- [0077] 本申请使用的术语“烷基氨基”是指-NHR,其中R为烷基。
- [0078] 本申请使用的术语“烷基氨基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的烷基氨基。
- [0079] 本申请使用的术语“烷基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的烷基。
- [0080] 本申请使用的术语“烷基磺酰基”是指通过磺酰基与母体分子部分连接的烷基。
- [0081] 本申请使用的术语“羰基”是指-C(O)-。
- [0082] 本申请使用的术语“氨甲酰基”是指-C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>,其中R<sup>x</sup>和R<sup>y</sup>独立选自氢和烷基。
- [0083] 本申请使用的术语“羧基”是指-CO<sub>2</sub>H。
- [0084] 本申请使用的术语“羧基烷氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的羧基烷基。
- [0085] 本申请使用的术语“羧基烷基”是指取代有一个、两个或三个羧基的烷基。
- [0086] 本申请使用的术语“氰基”是指-CN。
- [0087] 本申请使用的术语“环烷基”是指具有三个至七个碳原子和零个杂原子的饱和单环或二环烃环系统。环烷基的代表性实例包括但不限于环丙基、环丁基和环戊基。
- [0088] 本申请使用的术语“环烷基烷氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的(环烷基)烷基。
- [0089] 本申请使用的术语“环烷基烷氧基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的环烷基烷氧基。
- [0090] 本申请使用的术语“(环烷基)烷基”是指取代有一个、两个或三个环烷基的烷基。
- [0091] 本申请使用的术语“环烷基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的环烷基。
- [0092] 本申请使用的术语“环烷基氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的环烷基。
- [0093] 本申请使用的术语“环烷基氧基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的环烷基氧基。
- [0094] 本申请使用的术语“氘代烷氧基”是指其中至少一个氢原子被氘原子替代的烷氧基。
- [0095] 本申请使用的术语“氘代烷氧基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的氘代烷氧基。
- [0096] 本申请使用的术语“氘代烷基”是指其中至少一个氢原子被氘原子替代的烷基。
- [0097] 本申请使用的术语“氘代卤代烷氧基”是指其中至少一个氢原子被氘原子替代的卤代烷氧基。
- [0098] 本申请使用的术语“氘代卤代烷氧基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的氘代卤代烷氧基。
- [0099] 本申请使用的术语“二烷基氨基”是指-NR<sup>p</sup>R<sup>q</sup>,其中R<sup>p</sup>和R<sup>q</sup>为烷基。所述烷基可相同或不同。

[0100] 本申请使用的术语“二烷基氨基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的二烷基氨基。

[0101] 本申请使用的术语“二烷基氨基羰基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的二烷基氨基羰基。

[0102] 本申请使用的术语“卤代”和“卤素”是指 F、Cl、Br 和 I。

[0103] 本申请使用的术语“卤代烷氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的卤代烷氧基。

[0104] 本申请使用的术语“卤代烷氧基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的卤代烷氧基。

[0105] 本申请使用的术语“卤代烷基”是指取代有一个、两个、三个或四个卤素原子的烷基。

[0106] 本申请使用的术语“卤代烷基氨基”是指取代有一个、两个、三个或四个卤素原子的烷基氨基。

[0107] 本申请使用的术语“卤代烷基氨基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的卤代烷基氨基。

[0108] 本申请使用的术语“卤代烷基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的卤代烷基。

[0109] 本申请使用的术语“杂环基”是指含有独立选自氮、氧和硫的一个、两个、三个或四个杂原子的四、五、六或七元环。所述四元环具有 0 个双键,所述五元环具有 0 个至两个双键,及所述六元和七元环具有 0 个至三个双键。术语“杂环基”还包括二环基团,其中所述杂环基环与另一个单环杂环基或四至六元芳族或非芳族碳环稠合;以及桥接的二环基团,例如 7-氮杂二环 [2. 2. 1] 庚 -7-基、2-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -2-基和 2-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基。本发明杂环基可通过所述基团中的任何碳原子或氮原子与母体分子部分相连。杂环基的实例包括但不限于苯并噻吩基、呋喃基、咪唑基、二氢吡啶基、吡啶基、异噻唑基、异噁唑基、吗啉基、噁唑基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、吡咯烷基、吡咯并吡啶基、吡咯基、噻唑基、噻吩基、硫吗啉基、7-氮杂二环 [2. 2. 1] 庚 -7-基、2-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -2-基和 2-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3-基。

[0110] 本申请使用的术语“杂环基羰基”是指通过羰基与母体分子部分相连的杂环基。

[0111] 本申请使用的术语“杂环基氧基”是指通过氧原子与母体分子部分相连的杂环基。

[0112] 本申请使用的术语“杂环基氧基羰基”是指通过羰基与母体分子部分相连的杂环基氧基。

[0113] 本申请使用的术语“羟基”是指 -OH。

[0114] 本申请使用的术语“羟基烷基”是指取代有一个、两个或三个羟基的烷基。

[0115] 本申请使用的术语“苯基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的苯基。

[0116] 本申请使用的术语“苯基氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的苯基。

[0117] 本申请使用的术语“苯基氧基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的苯基氧基。

[0118] 本申请使用的术语“磺酰基”是指  $-S(O)_2-$ 。

[0119] 本申请化合物可以药用盐的形式存在。本申请使用的术语“药用盐”表示本申请

化合物的盐或两性离子形式,其是水溶性或水可分散性的或是油溶性或油可分散性的,其在合理的医药判断范围内适用于与患者的组织接触而不引起过度的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症,与合理的益处/风险比是相称的,且就其所预期的用途而言是有效的。盐可在化合物的最终分离和纯化期间制备或可通过使合适的碱性官能团与合适的酸反应来单独制备。代表性酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、枸橼酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、甲酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、均三甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、亚萘基磺酸盐、烟酸盐、萘-2-磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐 (palmoate)、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐和十一碳酸盐。可用于形成药用加成盐的酸的实例包括无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸及有机酸例如草酸、马来酸、琥珀酸和枸橼酸。

[0120] 碱加成盐可在化合物的最终分离和纯化期间如下制备:使酸性基团与合适的碱例如金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐反应或与氨或有机伯、仲或叔胺反应。药用盐中的阳离子包括锂离子、钠离子、钾离子、钙离子、镁离子和铝离子及无毒的季胺阳离子例如铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己胺、普鲁卡因 (procaine)、二苄胺、N,N-二苄基苯乙胺和 N,N'-二苄基乙二胺。可用于形成碱加成盐的其它代表性有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶和哌嗪。

[0121] 本申请使用的术语“抗 HCV 活性”是指化合物可有效治疗 HCV 病毒。

[0122] 术语“本申请化合物”及等同表达方式意在包括式 (I) 化合物及其药用对映异构体、非对映异构体和盐。类似地,在上下文允许的情况下,当提及中间体时,其意在包括它们的盐。

[0123] 术语“患者”包括人类和其它哺乳动物。

[0124] 术语“药物组合物”是指以下组合物,其包含本申请化合物及至少一种其它药物载体即辅料、赋形剂或媒介物例如稀释剂、防腐剂、填充剂、流动调节剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、助悬剂、增甜剂、矫味剂、芳香剂、抗菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂,这取决于给药模式和剂型的性质。例如可使用在 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, PA (1999) 中列出的成分。

[0125] 本申请使用的短语“药用”是指在合理的医药判断范围内适用于与患者的组织接触而不引起过度的毒性、刺激性、变态反应或其它问题或并发症(这与合理的益处/风险比是相称的)的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

[0126] 术语“治疗有效量”是指各种活性组分的总量,所述总量足以显示出有意义的患者益处例如病毒载量的持续减少。所述术语当用于单独给药的一种活性成分时是指该成分的单剂量。所述术语当用于组合时是指活性成分引起治疗效果的组合量而不论是组合给药、先后给药或同时给药。

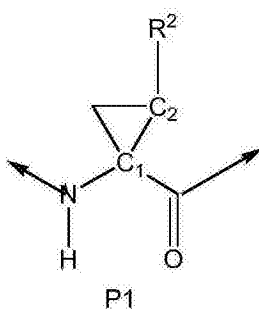
[0127] 术语“治疗”是指:(i) 在可能易患疾病、障碍和/或病症但尚未诊断患有所述疾病、障碍和/或病症的患者中预防所述疾病、障碍和/或病症的发生;(ii) 抑制所述疾病、障碍和/或病症即阻止其发展;和/或 (iii) 缓解所述疾病、障碍和/或病症即引起所述疾

病、障碍和 / 或病症的消退。

[0128] 当用于命名本申请化合物时,本申请使用的符号 P1'、P1、P2、P2\*、P3 和 P4 标示了发生蛋白酶抑制剂结合的氨基酸残基相对于天然肽裂解底物发生结合的相对位置。裂解在天然底物中发生在 P1 和 P1' 之间,其中撇号位置表示始于肽天然裂解位点的 C- 末端且向 N- 末端延伸的氨基酸;相反地,撇号位置由裂解位点符号的 N- 末端出发且向 C- 末端延伸。例如, P1' 是指由裂解位点 C- 末端的右侧开始的第一位置(即 N- 末端第一位置);相反地, P1 由裂解位点 C- 末端的左侧开始编号, P2: 由 C- 末端开始的第二位置等(参见 Berger A. & Schechter I., Transactions of the Royal Society London series(1970), B257, 249-264)。

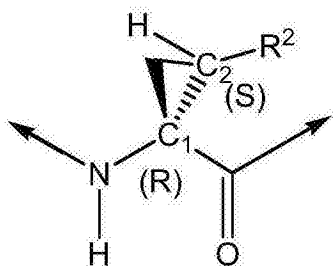
[0129] 不对称中心存在于本申请化合物中。例如,所述化合物可包含具有下式的 P1 环丙基单元:

[0130]

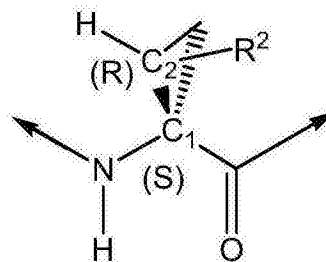


[0131] 其中 C<sub>1</sub>和 C<sub>2</sub>各自表示在环丙基环的 1 位和 2 位的不对称碳原子。

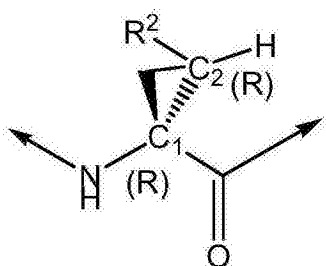
[0132]



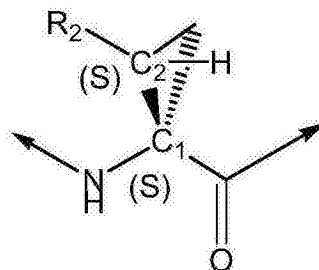
(1R, 2S)  
R<sup>2</sup>与羰基呈顺式



(1S, 2R)  
R<sup>2</sup>与羰基呈顺式



(1R, 2R)  
R<sup>2</sup>与酰胺呈顺式



(1S, 2S)  
R<sup>2</sup>与酰胺呈顺式

[0133] 应当理解的是,本申请涵盖能够抑制 HCV 蛋白酶的所有立体化学形式或其混合物。

[0134] 本申请某些化合物还可以不同的稳定的可分离的构象形式存在。由于围绕不对称单键的受限旋转(例如因为位阻或环张力)而导致的扭转不对称性可使不同的构象异构体得以分离。本申请包括这些化合物的每种构象异构体及其混合物。

[0135] 本申请某些化合物可以两性离子形式存在且本申请包括这些化合物的每种两性离子形式及其混合物。

[0136] 当治疗有效量的式(I)化合物及其药用盐可按化学原料的形式来给药而用于治疗时,活性成分可以药物组合物的形式来提供。因此,本申请还提供了药物组合物,其包含治疗有效量的式(I)化合物或其药用盐及一种或多种药用载体、稀释剂或赋形剂。式(I)化合物及其药用盐如上所述。载体、稀释剂或赋形剂就与制剂中的其它成分相容而言必须是可接受的且对其接受者必须是没有害处的。本申请另一个方面还提供了制备药物制剂的方法,其包括将式(I)化合物或其药用盐与一种或多种药用载体、稀释剂或赋形剂混合。

[0137] 药物制剂可以单位剂量形式来提供,其在每个单位剂量中含有预定量的活性成分。本申请化合物的以下剂量水平,即约 0.01 至约 150 毫克/千克(“mg/kg”)体重/天且优选约 0.05 至约 100mg/kg 体重/天,在对由 HCV 介导的疾病进行预防 and 治疗的单一疗法中是典型的。通常,本申请药物组合物将每天给药约 1 至约 5 次或可以连续输注的形式来给药。上述给药可用作慢性或急性疗法。可与载体物质组合以制备单一剂型的活性成分的量将随以下因素而变化:所治疗的病症、所述病症的严重程度、给药时间、给药途径、所用

化合物的排泄速率、治疗的持续时间及患者的年龄、性别、体重和状态。优选的单位剂量制剂是以下那些单位剂量制剂,其含有上述每天剂量或亚剂量或其合适分数的活性成分。通常,治疗始于基本小于化合物最佳剂量的小剂量。然后剂量以小的增幅增加直到实现对病情的最佳效果。通常,化合物以以下浓度水平来给药是最期望的,所述浓度水平通常将提供有效的抗病毒结果而不引起任何有害或有毒的副作用。

[0138] 当本申请组合物包含本申请化合物与一种或多种其它治疗药物和 / 或预防药物的组合时,所述化合物和所述其它药物都可以以下剂量存在,所述剂量小于或等于在单一疗法给药方案中通常给药的剂量。本申请组合物可与一种或多种其它治疗药物或预防药物一起配制成例如整体片剂和 / 或双层 / 多层片剂的形式或可与一种或多种其它治疗药物或预防药物分开给药。

[0139] 可对药物制剂进行调整以通过任何合适的途径来给药,所述途径为例如口服(包括口腔或舌下)途径、直肠途径、经鼻途径、局部(包括口腔、舌下或透皮)途径、阴道途径或胃肠外(包括皮下注射或输注、皮内注射或输注、肌肉注射或输注、关节内注射或输注、滑膜内注射或输注、胸骨内注射或输注、鞘内注射或输注、病灶内注射或输注、静脉内注射或输注或皮内注射或输注)途径。上述制剂可通过药学领域已知的任何方法例如通过将活性成分与载体或赋形剂缔和来制备。

[0140] 适于口服给药的药物制剂可以以下形式来提供:离散的单位形式例如胶囊剂或片剂;粉末剂或颗粒剂;在水性或非水性液体中的溶液剂或混悬剂;可食用的泡沫剂或搅打剂;或水包油型液体乳剂或油包水型乳剂。

[0141] 例如,就以片剂或胶囊剂的形式进行口服给药而言,可将活性药物组分与口服无毒的药用惰性载体例如乙醇、甘油、水等组合。粉末剂如下制备:将化合物研磨至合适的微细尺寸,然后与经类似研磨的药物载体例如可食用的碳水化合物例如淀粉或甘露醇混合。矫味剂、防腐剂、分散剂和着色剂也可存在。

[0142] 胶囊剂如下制备:如上所述制备粉末混合物,然后填充到成形的明胶壳中。可将助流剂和润滑剂例如胶体二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇加到粉末混合物中,然后进行填充操作。还可加入崩解剂或增溶剂例如琼脂、碳酸钙或碳酸钠以改善摄入胶囊剂时的药物利用度。

[0143] 另外,当期望或需要时,也可将合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺到混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖例如葡萄糖或  $\beta$ -乳糖、玉米增甜剂、天然胶和合成胶例如阿拉伯胶、西黄蓍胶或海藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇等。用于这些剂型的润滑剂包括油酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。片剂例如如下配制:制备粉末混合物,制粒或预压,加入润滑剂和崩解剂,然后压制成片剂。粉末混合物如下制备:将经合适研磨的化合物与上述稀释剂或基质及任选的粘合剂(例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、凝胶或聚乙烯基吡咯烷酮)、溶液延迟剂(solution retardant)(例如石蜡)、吸收促进剂(例如季胺盐)和 / 或吸收剂(例如膨润土、高岭土或磷酸二钙)混合。粉末混合物可如下制粒:用粘合剂例如糖浆、淀粉糊、阿拉伯胶液、纤维素溶液或聚合物溶液润湿且挤压过筛。作为可选择的制粒方法,粉末混合物可通过压片机来处理且结果是不完全成形的预压片破裂成颗粒。颗粒可通过加入硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油来润滑以防止与片剂成形模具粘附。然后将经润滑的混合物压制成片剂。也可将

本申请化合物与可自由流动的惰性载体组合且在不经历制粒或预压步骤的情况下直接压制成片剂。可提供透明或不透明的由以下包衣层构成的保护性包衣：由虫胶形成的隔离包衣层、由糖或聚合物形成的包衣层和由蜡形成的光亮包衣层。可将染料加到这些包衣中以区分不同的单位剂量。

[0144] 口服流体例如溶液剂、糖浆剂和酞剂可以剂量单位形式来制备，从而使给定的量含有预定量的化合物。糖浆剂可通过将化合物溶解在经合适矫味的水溶液中来制备，而酞剂通过使用无毒的媒介物来制备。还可加入增溶剂和乳化剂（例如乙氧基化的异硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇醚）、防腐剂、矫味添加剂（例如薄荷油、天然甜味剂、糖精或其它人造增甜剂）等。

[0145] 当合适时，可对用于口服给药的剂量单位制剂进行微囊化。制剂也可例如如下制备以延长或维持释放：将颗粒物质包衣或包埋到聚合物、蜡等中。

[0146] 式 (I) 化合物及其药用盐也可以脂质体递送系统的形式来给药，所述脂质体递送系统例如小单层脂囊 (small unilamellar vesicle)、大单层脂囊 (large unilamellar vesicle) 和多层脂囊 (multilamellar vesicle)。脂质体可由各种磷脂例如胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱来形成。

[0147] 式 (I) 化合物及其药用盐也可通过使用单克隆抗体作为与化合物分子偶联的单独载体来递送。化合物也可与作为靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。上述聚合物可包括聚乙烯基吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟基丙基甲基丙烯酸酰胺苯酚 (polyhydroxypropylmethacrylamidephenol)、聚羟基乙基天冬氨酸酰胺苯酚 (polyhydroxyethylaspartamidephenol) 或取代有棕榈酰基的聚氧化乙烯聚赖氨酸 (polyethyleneoxidepolylysine substituted with palitoyl residue)。另外，化合物可与可用于实现药物受控释放的一类生物可降解的聚合物偶联，所述聚合物例如聚乳酸、聚  $\epsilon$ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。

[0148] 适于透皮给药的药物制剂可以离散的贴剂形式来提供，其意在与接受者的表皮保持紧密接触以保持延长的时段。例如，如在 *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318(1986) 中所一般描述，活性成分可从贴剂中通过离子电渗法 (iontophoresis) 来递送。

[0149] 可将适于局部给药的药物制剂配制成软膏剂、乳膏剂、混悬剂、洗剂、粉末剂、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油剂。

[0150] 就治疗眼部或其它外部组织例如口和皮肤而言，制剂优选以局部用软膏剂或乳膏剂的形式来施用。当配制成软膏剂时，活性成分可与石蜡或水可混溶性软膏剂基质一起使用。可选择地，可将活性成分与水包油型乳膏剂基质或油包水型基质一起配制成乳膏剂。

[0151] 适于局部给药至眼部的药物制剂包括滴眼剂，其中将活性成分溶解或混悬在合适的载体尤其是水性溶剂中。

[0152] 适于在口中局部给药的药物制剂包括锭剂、含锭剂 (pastille) 和口腔洗剂。

[0153] 适于直肠给药的药物制剂可以栓剂或灌肠剂的形式来提供。

[0154] 适于鼻部给药的其中载体为固体的药物制剂包括一系列粉末，其以吸入方式来给药即从接近鼻部的装有粉末的容器中经由鼻道而快速吸入。适于以鼻喷雾剂或滴鼻剂的形式进行给药的其中载体为液体的制剂包括活性成分的水溶液或油溶液。

[0155] 适于吸入给药的药物制剂包括由微细颗粒构成的粉尘或气雾，其可通过各种类型



的计量剂量的加压的气雾器、喷雾器或吸入器来产生。

[0156] 适于阴道给药的药物制剂可按阴道栓剂、棉塞剂、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂的形式来提供。

[0157] 适于胃肠外给药的药物制剂包括：水性和非水性无菌注射溶液剂，其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与所预期的接受者的血液等渗的溶质；及水性和非水性无菌混悬剂，其可包含助悬剂和增稠剂。所述制剂可按单位剂量或多剂量容器例如密封的安瓿和小瓶的形式来提供且可在冷冻干燥的（冻干的）状态下贮存，其仅需要在使用前即时加入无菌液体载体例如注射用水。现用现配的注射溶液剂和混悬剂可由无菌粉末剂、颗粒剂和片剂来制备。

[0158] 应当理解的是，除以上具体提及的成分外，在考虑到所涉及的制剂类型的情况下，制剂还可包含本领域常规的其它物质，例如适于口服给药的那些制剂可包含矫味剂。

[0159] 下表 1 列出了可与本申请化合物一起给药的化合物的一些示例性实例。本申请化合物可在组合疗法中与其它具有抗 HCV 活性的化合物同时或分开给药或通过将各种化合物组合成组合物来给药。

[0160] 表 1

[0161]

商品名	生理学类别	抑制剂或靶标的类型	来源公司
NIM811		亲环蛋白(cyclophilin)抑制剂	Novartis
Zadaxin		免疫调节剂	SciClone
Suvus		亚甲蓝	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		TLR9 激动剂	Coley
Batabulin (T67)	抗癌	$\beta$ -微管蛋白抑制剂	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	抗病毒	反义	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Phamaceuticals Inc., New York, NY
Summetrel	抗病毒	抗病毒	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	抗病毒	HCV 抑制剂	Achillion/Gilead
来自 WO 2005047288 (2005 年 5 月 26 日)的吡唑并嘧啶类化合物和盐	抗病毒	HCV 抑制剂	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirin	抗病毒	IMPDH 抑制剂	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA

[0162]

商品名	生理学类别	抑制剂或靶标的类型	来源公司
Merimepodib (VX-497)	抗病毒	IMPDH 抑制剂	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	抗病毒	单克隆抗体	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Isreal
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	抗病毒	NS3 丝氨酸蛋白酶抑制剂	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
HCV-796	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Wyeth/Viropharma
NM-283	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Idenix/Novartis
GL-59728	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Gene Labs/Novartis
GL-60667	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Gene Labs/Novartis
2 <sup>o</sup> C MeA	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Gilead
PSI 6130	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Roche
R1626	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Roche
2 <sup>o</sup> C 甲基腺苷	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Merck
JTK-003	抗病毒	RdRp 抑制剂	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan
Levovirin	抗病毒	利巴韦林	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
Ribavirin	抗病毒	利巴韦林	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidine	抗病毒	利巴韦林前药	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	抗病毒	核酶	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
SCH 503034	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Schering Plough
Zadazim	免疫调节剂	免疫调节剂	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	免疫调节剂	免疫调节剂	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CellCept	免疫抑制剂	HCV IgG 免疫抑制剂	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Civacir	免疫抑制剂	HCV IgG 免疫抑制剂	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferon- $\alpha$	干扰素	白蛋白 IFN- $\alpha$ 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	干扰素	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	干扰素	IFN- $\omega$	Intarcia Therapeutics
IFN- $\beta$ 和 EMZ701	干扰素	IFN- $\beta$ 和 EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
Rebif	干扰素	IFN- $\beta$ 1a	Serono, Geneva, Switzerland
Roferon A	干扰素	IFN- $\alpha$ 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Intron A	干扰素	IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Intron A 和 Zadaxin	干扰素	IFN- $\alpha$ 2b/ $\alpha$ 1-胸腺素	RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	干扰素	IFN- $\alpha$ 2b/利巴韦林	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	干扰素	INF- $\gamma$	InterMune Inc., Brisbane, CA

[0163]

商品名	生理学类别	抑制剂或靶标的类型	来源公司
Interferon- $\beta$	干扰素	干扰素- $\beta$ -1a	Serono
Multiferon	干扰素	长效 IFN	Viragen/Valentis
Wellferon	干扰素	成淋巴细胞样 IFN- $\alpha$ 1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
Omniferon	干扰素	天然 IFN- $\alpha$	Viragen Inc., Plantation, FL
Pegasys	干扰素	PEG 化的 IFN- $\alpha$ 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Pegasys 和 Ceplene	干扰素	PEG 化的 IFN- $\alpha$ 2a/免疫调节剂	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Pegasys 和 Ribavirin	干扰素	PEG 化的 IFN- $\alpha$ 2a/利巴韦林	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
PEG-Intron	干扰素	PEG 化的 IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron/Ribavirin	干扰素	PEG 化的 IFN- $\alpha$ 2b/利巴韦林	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	肝保护	抗纤维化	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	肝保护	胱天蛋白酶(caspase)抑制剂	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Genelabs
ANA-971	抗病毒	TLR-7 激动剂	Anadys
Boceprevir	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Schering Plough
TMS-435	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Tibotec BVBA, Mechelen, Belgium
BI-201335	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
MK-7009	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Merck
PF-00868554	抗病毒	复制酶抑制剂	Pfizer
ANA598	抗病毒	非核苷 NS5B 聚合酶抑制剂	Anadys Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA
IDX375	抗病毒	非核苷复制酶抑制剂	Idenix Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA
BILB 1941	抗病毒	NS5B 聚合酶抑制剂	Boehringer Ingelheim Canada Ltd R&D, Laval, QC, Canada
PSI-7851	抗病毒	核苷聚合酶抑制剂	Pharmasset, Princeton, NJ, USA
PSI-7977	抗病毒	核苷酸 NS5B 聚合酶抑制剂	Pharmasset, Princeton, NJ, USA
VCH-759	抗病毒	NS5B 聚合酶抑制剂	ViroChem Pharma
INX-189	抗病毒	核苷酸 NS5B 聚合酶抑制剂	Inhibitex
VCH-916	抗病毒	NS5B 聚合酶抑制剂	ViroChem Pharma
GS-9190	抗病毒	NS5B 聚合酶抑制剂	Gilead
Peg-interferon lamda	抗病毒	干扰素	ZymoGenetics/Bristol-Myers Squibb
daclatasvir	抗病毒	NS5A 抑制剂	Bristol-Myers Squibb
BMS-791325	抗病毒	NS5B 聚合酶抑制剂	Bristol-Myers Squibb
ACH-3102	抗病毒	NS5A 抑制剂	Bristol-Myers Squibb
BMS-984478	抗病毒	NS5A 抑制剂	Bristol-Myers Squibb
asunaprevir	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Bristol-Myers Squibb

[0164] 本申请化合物还可用作实验室试剂。化合物可用于提供以下研究工具,所述研究工具用于设计病毒复制测定、验证动物测定系统和进行结构生物学研究以进一步提高对

HCV 疾病机理的认识。另外,本申请化合物可用于建立或确定其它抗病毒化合物的结合位点(例如通过竞争性抑制)。

[0165] 本申请化合物还可用于处理或防止物质的病毒污染且因此降低了与这些物质(例如血液、组织、手术器械和手术外衣、实验室仪器和实验室外衣及采血或输血装置和物质)发生接触的实验室人员或医务人员或患者感染病毒的风险。

[0166] 当式(I)化合物通过合成性过程或通过代谢性过程(包括发生在人体或动物体内(体内)的那些代谢性过程或发生在体外的过程)来制备时,本申请意在包括这样的式(I)化合物。

### 具体实施方式

[0167] 本申请现将通过某些实施方案来描述,而这些实施方案不是意在限制本申请范围。相反地,本申请涵盖可包括在权利要求书范围内的所有可选形式、变化形式和等价形式。因此,包括具体实施方案在内的以下实施例将说明本申请的一种具体实施,其中应当理解的是,所述实施例意在说明某些实施方案且被呈现以提供据信是关于其操作和概念性方面的最有用和容易理解的描述。

[0168] 本申请使用的缩写(尤其包括在以下示例性方案和实施例中使用的缩写)是本领域技术人员公知的。所使用的一些缩写如下:LAH表示氢化铝锂;MsCl表示甲磺酰氯;Ph表示苯基;THF表示四氢呋喃;min表示分钟;h或hr或hrs表示小时;DCM表示二氯甲烷;Ts表示甲苯磺酰基;DMAP表示N,N-二甲基氨基吡啶;t-BuOK表示叔丁醇钾;DMSO表示二甲亚砜;DIPEA表示二异丙基乙基胺;MeOH表示甲醇;r. t. 或RT或Rt表示室温或保留时间(根据上下文);HATU表示O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓磷酸盐;DCE表示1,2-二氯乙烷;TBME或MTBE表示甲基叔丁基醚;EtOAc或EtOAc表示乙酸乙酯;pTSA表示对甲苯磺酸;BOC或Boc表示叔丁氧基羰基;CDI表示1,1-羰基二咪唑;DBU表示1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯;TMS表示三甲基甲硅烷;DPPA表示二苯基磷酰基叠氮化物;OAc表示乙酸酯/乙酸盐;Me表示甲基;NBS表示N-甲基琥珀酰亚胺;及EtI表示碘乙烷。

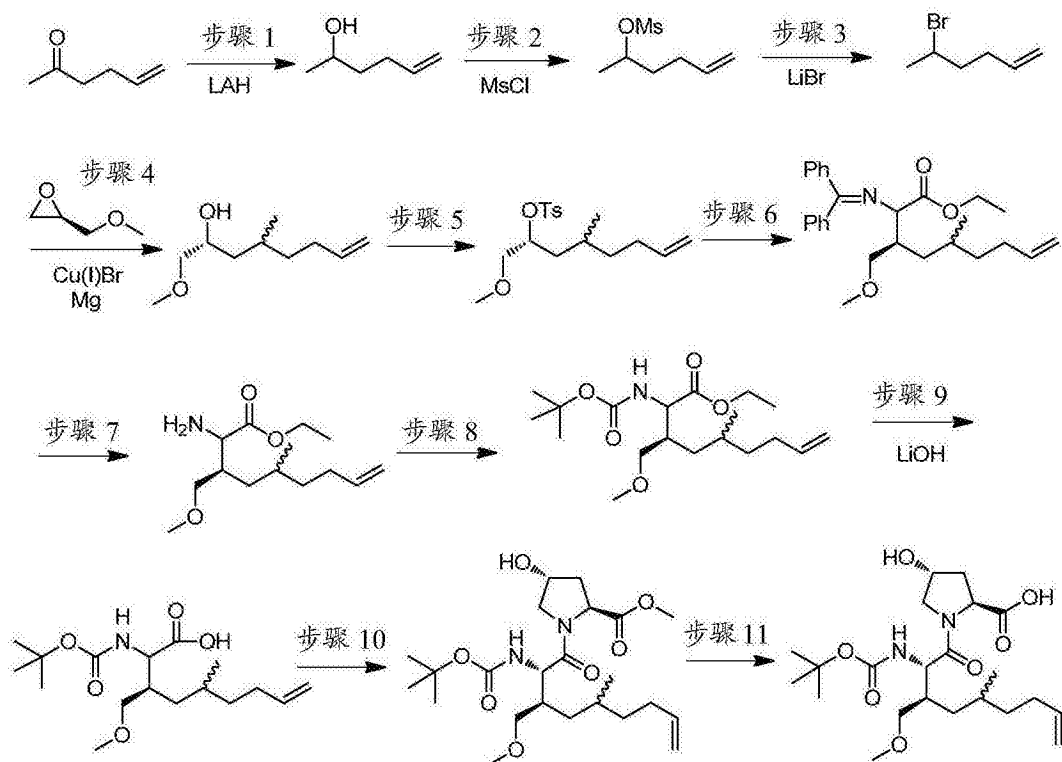
[0169] 可用于合成本申请化合物的原料是本领域技术人员已知的且可容易地制备或是商购的。

[0170] 提供下述方法用于说明性目的而非意在限制权利要求书的范围。应当理解的是,可能需要制备以下化合物,所述化合物中的官能团使用常规保护基来保护,然后除去所述保护基,得到本申请化合物。根据本申请来使用保护基的细节是本领域技术人员已知的。

[0171] 化合物使用 ChemDraw 来命名。

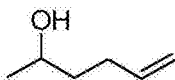
[0172] (2S, 4R)-1-((2S, 3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基壬-8-烯酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸的制备

[0173]



[0174] 步骤 1 :己 -5- 烯 -2- 醇的制备

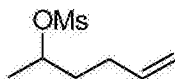
[0175]



[0176] 在  $-20^{\circ}\text{C}$  在氮气下历时 30min 向氢化铝锂在 THF 的溶液 (LAH, 20.1g, 106.12mmol, 509mL, 1M 溶液) 中加入己 -5- 烯 -2- 酮的溶液 (50g, 102.04mmol)。将反应物料温热至室温并搅拌 1h。将溶液冷却至  $-20^{\circ}\text{C}$  并向其中加入 10% NaOH 水溶液 (约 100mL)。分出有机层并将水层用乙醚萃取。将合并的有机物以无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到粗化合物己 -5- 烯 -2- 醇, 其为无色液体 (50g, 98%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 5.87-5.02 (m, 1H), 4.99-4.95 (m, 2H), 3.81-3.83 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.58-1.53 (m, 2H), 1.20-1.19 (d,  $J = 8\text{Hz}$ , 3H)。

[0177] 步骤 2 :甲磺酸己 -5- 烯 -2- 基酯的制备

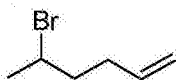
[0178]



[0179] 在室温向己 -5- 烯 -2- 醇 (50g 粗品, 500mmole) 在二氯甲烷中的溶液中加入三乙胺 (103mL, 750mmol)。将反应物料冷却至  $0^{\circ}\text{C}$  并历时 30min 向其中加入甲烷磺酰氯 (50.4mL, 650mmol) 在 DCM 中的溶液。使反应物料达到室温并搅拌 2h。将溶液用水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗化合物甲磺酸己 -5- 烯 -2- 基酯, 其为浅棕色油性液体 (73g, 82%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 5.84-5.80 (m, 1H), 5.10-5.0 (m, 2H), 4.99-4.98 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.52-2.09 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.36-1.34 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 3H)。

[0180] 步骤 3 :5- 溴己 -1- 烯的制备

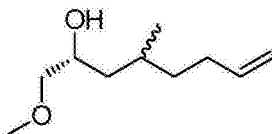
[0181]



[0182] 在室温历时 15min 向甲磺酸己-5-烯-2-基酯 (20g, 0.112 摩尔) 在无水 THF (200mL) 中的溶液中逐份加入 LiBr (14.6g, 0.168 摩尔)。将反应物料在 70℃ 加热 3h。将反应物料冷却至室温并用水 (200mL) 稀释。将水溶液用乙醚 (100mL x 3) 萃取。将合并的有机物以无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并在室温浓缩。将粗化合物在减压下在 115℃ 蒸馏, 得到 5-溴己-1-烯, 其为无色液体 (14.5g, 80%)。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 5.80-5.74 (m, 1H), 5.08-4.98 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.71-1.70 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 3H); MS: GC-MS  $m/z$  162。

[0183] 步骤 4: (2R)-1-甲氧基-4-甲基辛-7-烯-2-醇的制备

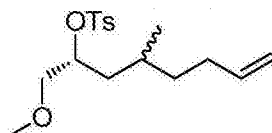
[0184]



[0185] 在室温向在无水 THF (140mL) 中的镁屑 (4.14g, 170mmole) 中加入碘 (10mg)。向该反应物料中加入 5-溴己-1-烯 (27.8g, 170mmole) 在 THF (200mL) 中的溶液。用热风枪加热反应物料以启动反应。一旦反应完成, 在 -78℃ 通过套管将溶液转移至 (R)-2-(甲氧基甲基)氧杂环丙烷 (10g, 114mmol) 和溴化亚铜 (1.62g, 11.35mmol) 在 THF (100mL) 中的溶液中。使反应物料达到室温并搅拌过夜。将反应物料用饱和氯化铵水溶液淬灭并用乙醚 (200mL x 3) 萃取。将合并的有机层以无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并在室温浓缩, 得到粗化合物。通过柱色谱 (硅胶, 10% TBME/石油醚) 来纯化粗化合物, 得到 (2R)-1-甲氧基-4-甲基辛-7-烯-2-醇 (16g, 82%), 其为油状物。

[0186] 步骤 5: (2R)-4-甲基苯磺酸 1-甲氧基-4-甲基辛-7-烯-2-基酯的制备

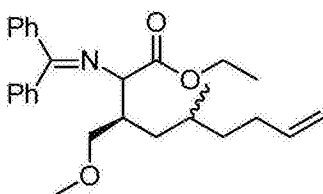
[0187]



[0188] 向 (2R)-1-甲氧基-4-甲基辛-7-烯-2-醇 (15g, 87mmole) 在 DCM (150mL) 中的溶液中先后加入吡啶 (36mL, 435mmol) 和 4-(二甲基氨基)吡啶 (DMAP, 1.06g, 8.71mmol), 然后将溶液搅拌 10min。在 0℃ 向反应物料中加入对甲苯磺酰氯 (18.26g, 96mmole)。使反应物料达到室温并搅拌过夜。将反应物料用 1.5N HCl 水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液、盐水溶液洗涤, 以无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗化合物 (2R)-4-甲基苯磺酸 1-甲氧基-4-甲基辛-7-烯-2-基酯 (18g, 63%)。将粗化合物用于下一步而无需进一步纯化。

[0189] 步骤 6: (3R)-2-((二苯基亚甲基)氨基)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基壬-8-烯酸乙酯的制备

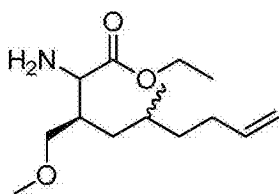
[0190]



[0191] 在室温向 (2R)-4-甲基苯磺酸 1-甲氧基-4-甲基辛-7-烯-2-基酯 (15.88g, 48.6mmole) 和 N-(二苯基亚甲基)甘氨酸乙酯 (13g, 48.6 摩尔) 在甲苯 (500mL) 中的溶液中加入 t-BuOK (72.9mL, 72.9mmole, 1M 在 THF 中的溶液)。使反应物料达到室温, 然后在 110°C 加热 18h。将反应物料冷却至室温并用柠檬酸水溶液淬灭。将有机层以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并减压浓缩, 得到粗化合物 (14g, 41%)。将粗化合物用于下一步而无需进一步纯化。MS:MS m/z 423.65 (M<sup>+</sup>+1)。

[0192] 步骤 7:(3R)-2-氨基-3-(甲氧基甲基)-5-甲基壬-8-烯酸乙酯的制备

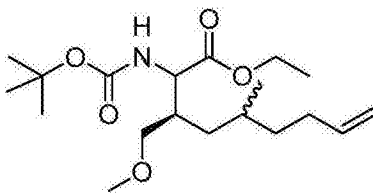
[0193]



[0194] 向 (3R)-2-((二苯基亚甲基)氨基)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基壬-8-烯酸乙酯 (14g, 33.2mmol) 在乙醚 (50mL) 中的溶液中加入 1.5N HCl 水溶液 (200mL), 然后将反应物料在室温搅拌过夜。将反应物料用乙醚 (100mL) 洗涤。使用饱和碳酸氢钠溶液碱化水溶液并用乙酸乙酯 (100mL x 3) 萃取。将合并的有机层以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗化合物 (4.8g, 47.7%)。将粗化合物用于下一步而无需进一步纯化。

[0195] 步骤 8:(3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基壬-8-烯酸乙酯的制备

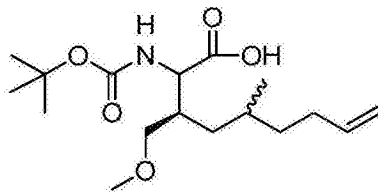
[0196]



[0197] 在室温向 (3R)-2-氨基-3-(甲氧基甲基)-5-甲基壬-8-烯酸乙酯 (4.8g, 18.6mmole) 在 DCM (40mL) 中的溶液中先后加入 N,N-二异丙基乙基胺 (6.5mL, 37.3mmole) 和一缩二碳酸二叔丁酯 (6.5mL, 28mmole)。将反应物料在室温搅拌过夜。将反应物料用 DCM 稀释并用水洗涤。将有机层以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗化合物。通过柱色谱 (硅胶, 20% 乙酸乙酯 / 石油醚) 来纯化粗化合物, 得到 4.9g (66%) (3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基壬-8-烯酸乙酯, 其为油状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 5.8 (m, 1H), 5.5 (m, 1H), 5.1-4.9 (m, 2H), 4.3m, 1H), 4.1 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.1 (m, 2H), 1.5 (s, 9H), 1.3 (m, 6H), 0.9 (m, 4H)。

[0198] 步骤 9:(3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基壬-8-烯酸的制备

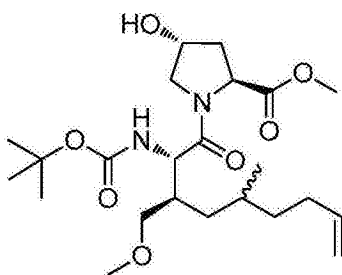
[0199]



[0200] 在室温向 (3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基壬-8-烯酸乙酯 (4.9g, 13.7mmol) 在 THF/水 (50mL, 1:1) 中的溶液中先后加入甲醇 (10mL) 和 LiOH (0.98g, 41mmol)。将反应物料在室温搅拌过夜。将溶液减压浓缩并将残余物用水 (50mL) 稀释。将水溶液用 1.5N HCl 水溶液酸化至 pH 约 3 并用乙酸乙酯 (15mL x 3) 萃取。将合并的有机层以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并减压浓缩, 得到粗化合物。通过柱色谱 (硅胶, 3% 甲醇/DCM) 来纯化粗化合物, 得到 (3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3,5-二甲基壬-8-烯酸 (4g, 84%), 其为胶粘液体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 12.4 (sb, 1H), 6.72-6.65 (m, 1H), 5.81-5.75 (m, 1H), 5.04-4.93 (m, 2H), 4.12-3.91 (m, 1H), 3.6-3.10 (m, 8H), 2.18-1.98 (m, 2H), 1.5 (s, 9H), 1.35-1.02 (m, 2H), 1.0 (m, 1H), 0.98-0.85 (m, 3H)。

[0201] 步骤 10: (2S, 4R)-1-((2S, 3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基壬-8-烯酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯的制备

[0202]



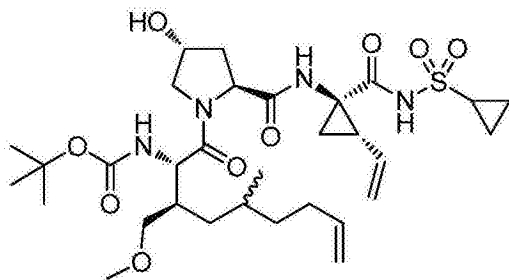
[0203] 将 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HATU, 5.5g, 14.5mmol) 加至 (2S, 4R)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯 HCl (2.65g, 14.5mmol)、(3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基壬-8-烯酸 (4g, 12.14mmol) 和 DIPEA (6.4mL, 36.4mmol) 在 DCM (40mL) 中的溶液中并在室温搅拌 16h。将反应混合物先后用 1N HCl 和盐水溶液洗涤。将有机物用硫酸镁干燥, 过滤并在真空下浓缩。经由使用 20-60% 丙酮/己烷的硅胶色谱来纯化粗物质, 得到所期望的产物 (2S, 4R)-1-((2S, 3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基壬-8-烯酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯 (10.8g, 30% 产率), MS:MS m/z 427.2 (M<sup>+</sup>+1), 以及不期望的产物 (2S, 4R)-1-((2S, 3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基壬-8-烯酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯 (1.4g, 24%), MS:MS m/z 457.5 (M<sup>+</sup>+1)。

[0204] 步骤 11: (2S, 4R)-1-((2S, 3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基壬-8-烯酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸的制备

[0205]



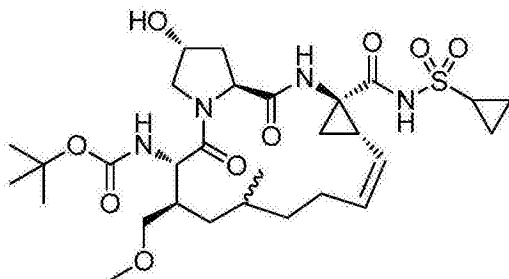




[0211] 将 HATU (0.62g, 1.62mmol) 加至 (2S, 4R)-1-((2S, 3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基壬-8-烯酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸 (0.6g, 1.35mmol)、(1R, 2S)-1-氨基-N-(环丙基磺酰基)-2-乙烯基环丙烷甲酰胺 (3.75g, 1.62mmol) 和 DIPEA (4.0mL, 76mmol) 在 DCM (25mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌 16h。将混合物先后用 1N HCl 和盐水溶液洗涤。收集有机层, 以硫酸钠干燥, 然后在真空下浓缩。通过使用 20-60% 丙酮/己烷梯度的硅胶色谱来纯化粗物质。收集产物馏分并真空除去溶剂, 得到 ((2S, 3R)-1-((2S, 4R)-2-(((1R, 2S)-1-((环丙基磺酰基)氨基酰基)-2-乙烯基环丙基)氨基酰基)-4-羟基吡咯烷-1-基)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基-1-氧代壬-8-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.6g, 61%)。MS:MS  $m/z$  655.6 ( $M^+$ 1)。

[0212] 步骤 2 : ((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-((环丙基磺酰基)氨基酰基)-2-羟基-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并 [e] 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

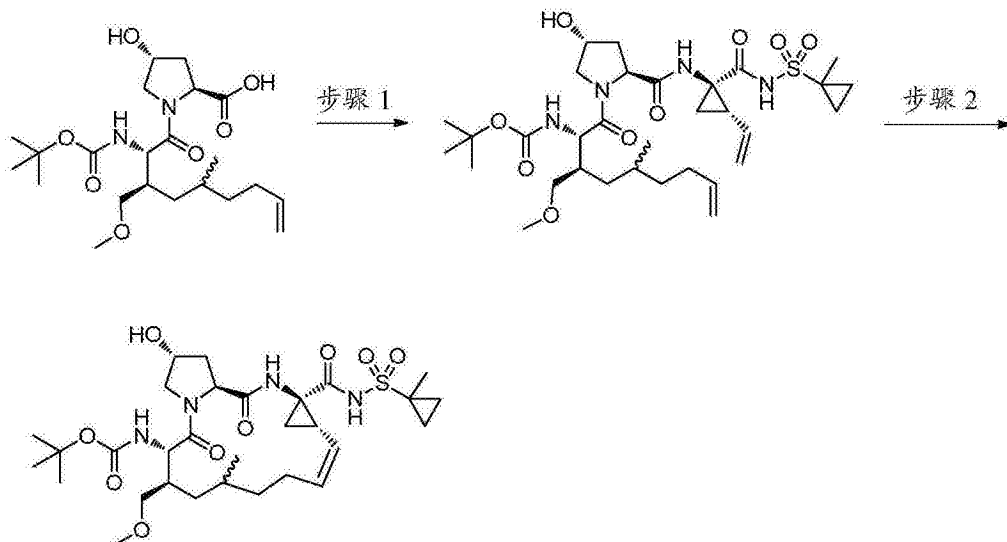
[0213]



[0214] 将 ((2S, 3R)-1-((2S, 4R)-2-(((1R, 2S)-1-((环丙基磺酰基)氨基酰基)-2-乙烯基环丙基)氨基酰基)-4-羟基吡咯烷-1-基)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基-1-氧代壬-8-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.6g, 0.92mmol) 在 DCE (100ml) 中的溶液用氮气脱气 30min, 然后加入 (1, 3-二-(2, 4, 6-三甲基苯基)-2-咪唑烷亚基) 二氯 (邻异丙氧基苯基亚甲基) 钌 (“第 2 代 Hoveyda-Grubbs 催化剂”, 0.078g, 0.092mmol)。将反应溶液加热至 80℃ 且保持 4h。在真空中浓缩反应溶液并通过使用 20-60% 丙酮/己烷梯度的硅胶色谱来纯化残余物, 得到非对映异构体的混合物, 其为棕色固体 (0.410g, 71% 产率)。MS:MS  $m/z$  627.6 ( $M^+$ 1)。

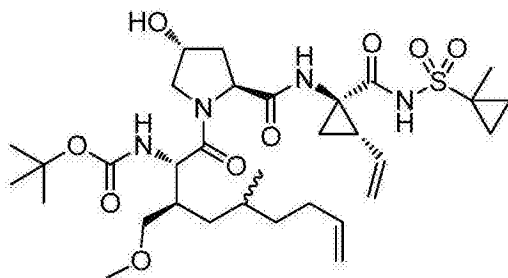
[0215] 方案 : ((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-羟基-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并 [e] 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0216]



[0217] 步骤 1 : ((2S, 3R)-1-((2S, 4R)-4-羟基-2-(((1R, 2S)-1-((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-2-乙烯基环丙基)氨基酰基)吡咯烷-1-基)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基-1-氧代壬-8-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

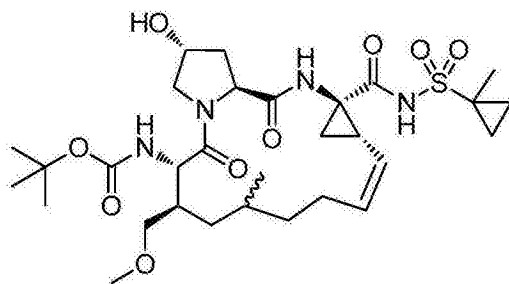
[0218]



[0219] 将 HATU (0.516g, 1.35mmol) 加至 ((2S, 4R)-1-((2S, 3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3,5-二甲基壬-8-烯酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸 (0.5g, 1.13mmol)、(1R, 2S)-1-氨基-N-((1-甲基环丙基)磺酰基)-2-乙烯基环丙烷甲酰胺盐酸盐 (0.331g, 1.35mmol) 和 DIPEA (0.6mL, 3.4mmol) 在 DCM (20mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌 16h。将混合物先后用 1N HCl 和盐水溶液洗涤。收集有机层, 以硫酸钠干燥, 然后在真空下浓缩。通过使用 20-60% 丙酮 / 己烷梯度的硅胶色谱来纯化粗物质。收集产物馏分并真空除去溶剂, 得到 ((2S, 3R)-1-((2S, 4R)-4-羟基-2-(((1R, 2S)-1-((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-2-乙烯基环丙基)氨基酰基)吡咯烷-1-基)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基-1-氧代壬-8-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.51, 57%)。MS:MS m/z 669.6 (M<sup>+</sup>+1)。

[0220] 步骤 2 : ((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-羟基-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并 [e] 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

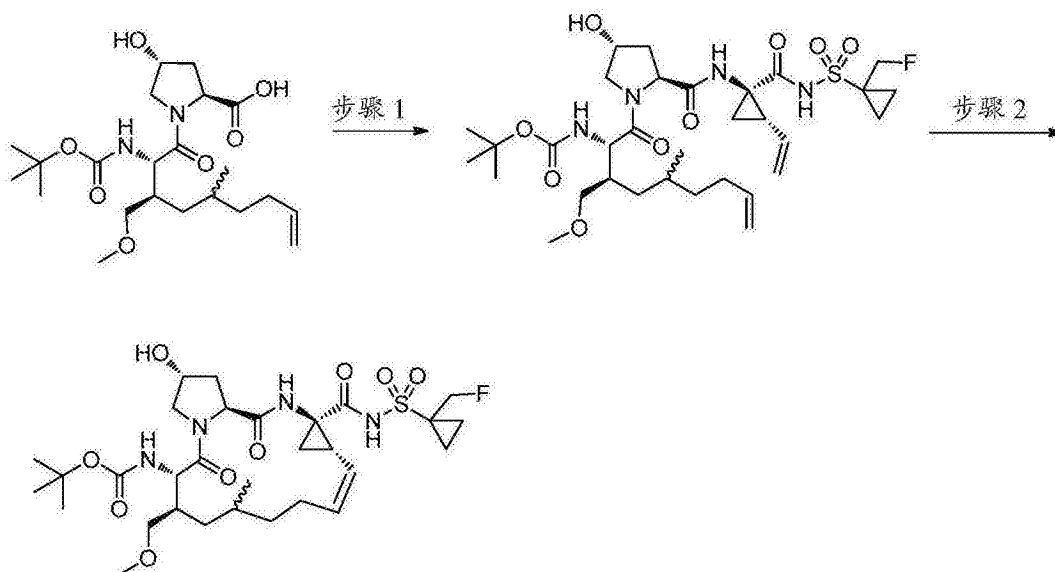
[0221]



[0222] 将 ((2S, 3R)-1-((2S, 4R)-4-羟基-2-(((1R, 2S)-1-((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-2-乙烯基环丙基)氨基酰基)吡咯烷-1-基)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基-1-氧代壬-8-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.5g, 0.75mmol) 在 DCE(100ml) 中的溶液用氮气进行脱气 30min, 然后加入 (1, 3-二-(2, 4, 6-三甲基苯基)-2-咪唑烷亚基)二氯(邻异丙氧基苯基亚甲基)钨 (“第 2 代 Hoveyda-Grubbs 催化剂”, 0.06g, 0.07mmol)。将反应溶液加热至 80℃ 且保持 2h。在真空中浓缩反应溶液并通过使用 20-60% 丙酮 / 己烷梯度的硅胶色谱来纯化所得残余物, 得到非对映异构体的混合物, 其为棕色固体 (0.37g, 76% 产率)。MS:MS m/z 641.6 (M<sup>+</sup>+1)。

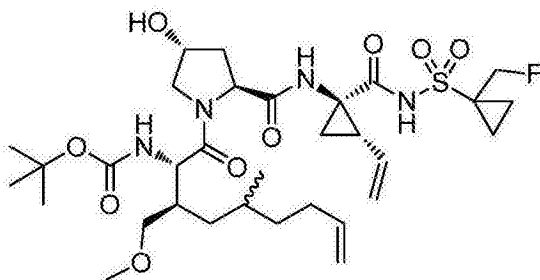
[0223] 方案: ((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(((1-(氟甲基)环丙基)磺酰基)氨基酰基)-2-羟基-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧化-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0224]



[0225] 步骤 1: ((2S, 3R)-1-((2S, 4R)-2-(((1R, 2S)-1-((1-(氟甲基)环丙基)磺酰基)氨基酰基)-2-乙烯基环丙基)氨基酰基)-4-羟基吡咯烷-1-基)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基-1-氧代壬-8-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

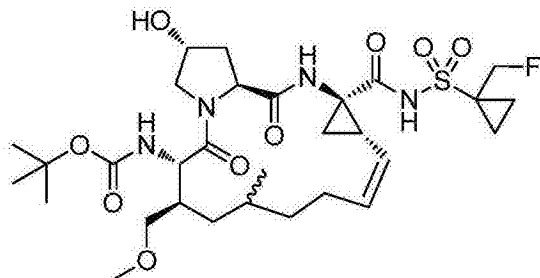
[0226]



[0227] 将 HATU (0.56g, 1.46mmol) 加至 (2S, 4R)-1-((2S, 3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3, 5-二甲基壬-8-烯酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸 (0.5g, 1.13mmol)、(1R, 2S)-1-氨基-N-((1-(氟甲基)环丙基)磺酰基)-2-乙烯基环丙烷甲酰胺盐酸盐 (0.445g, 1.35mmol) 和 DIPEA (0.6mL, 3.3mmol) 在 DCM (20mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌 16h。将混合物先后用 1N HCl 和盐水溶液洗涤。收集有机层, 以硫酸钠干燥, 然后在真空下浓缩。通过使用 20-60% 丙酮 / 己烷梯度的硅胶色谱来纯化粗物质。收集产物馏分并真空除去溶剂, 得到 ((2S, 3R)-1-((2S, 4R)-2-(((1R, 2S)-1-((1-(氟甲基)环丙基)磺酰基)氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基)氨基甲酰基)-4-羟基吡咯烷-1-基)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基-1-氧代壬-8-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (400mg, 44%)。MS:MS m/z 688.2 (M<sup>+</sup>+1)。

[0228] 步骤 2 : ((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(((1-(氟甲基)环丙基)磺酰基)氨基甲酰基)-2-羟基-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并 [e] 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

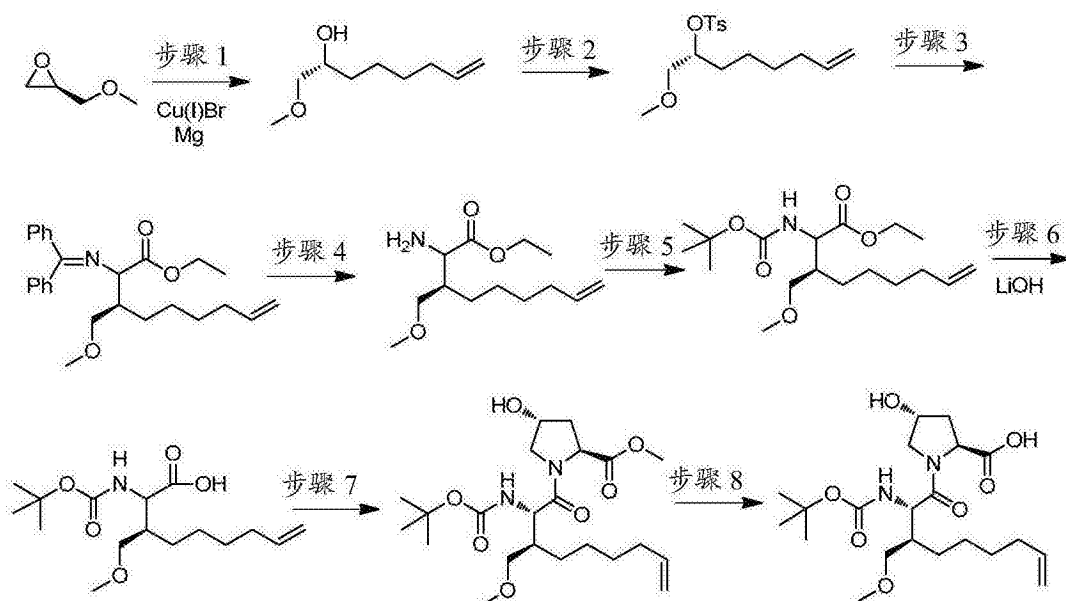
[0229]



[0230] 将 ((2S, 3R)-1-((2S, 4R)-2-(((1R, 2S)-1-((1-(氟甲基)环丙基)磺酰基)氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基)氨基甲酰基)-4-羟基吡咯烷-1-基)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基-1-氧代壬-8-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.35g, 0.5mmol) 在 DCE (100ml) 中的溶液用氮气进行脱气 30min, 然后加入 (1, 3-二-(2, 4, 6-三甲基苯基)-2-咪唑烷亚基)二氯(邻异丙氧基苯基亚甲基)钨 (“第 2 代 Hoveyda-Grubbs 催化剂”, 0.022g, 0.02mmol)。将反应溶液加热至 80°C 且保持 2h。在真空中浓缩反应溶液并通过使用 20-60% 丙酮 / 己烷梯度的硅胶色谱来纯化所得残余物, 得到非对映异构体的混合物, 其为棕色固体 (0.15g, 45% 产率)。MS:MS m/z 659.3 (M<sup>+</sup>+1)。

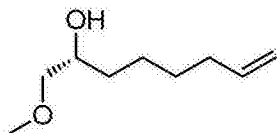
[0231] 方案 : (2S, 4R)-1-((2S, 3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲氧基甲基)壬-8-烯酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸的合成

[0232]



[0233] 步骤 1 : (R)-1-甲氧基辛-7-烯-2-醇的制备

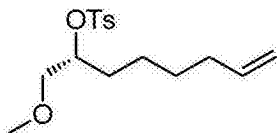
[0234]



[0235] 在室温向在无水 THF (100mL) 中的镁屑 (3.39g, 140mmole) 中加入碘 (10mg)。向该反应物料中加入 5-溴戊-1-烯 (20.8g, 140mmole) 在 THF (200mL) 中的溶液。用热风枪加热反应物料以启动反应。一旦反应完成, 在  $-78^{\circ}\text{C}$  通过套管将溶液转移至 (R)-2-(甲氧基甲基) 氧杂环丙烷 (8.2g, 93mmol) 和碘化亚酮 (1.33g, 9.31mmol) 在 THF (100mL) 中的溶液中。使反应物料达到室温并搅拌过夜。将反应物料用饱和氯化铵水溶液淬灭并用乙醚 (50mL x 3) 萃取。将合并的有机层以无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 然后在室温浓缩, 得到粗化合物。通过柱色谱 (硅胶, 10% TBME/石油醚) 来纯化粗化合物, 得到 (R)-1-甲氧基辛-7-烯-2-醇 (12g, 81%), 其为油状物。

[0236] 步骤 2 : (R)-4-甲基苯磺酸 1-甲氧基辛-7-烯-2-基酯的制备

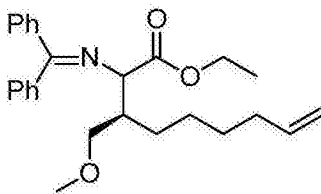
[0237]



[0238] 向 (R)-1-甲氧基辛-7-烯-2-醇 (13g, 82mmole) 在 DCM (150mL) 中的溶液中先后加入吡啶 (33.2mL, 411mmol) 和 4-(二甲基氨基) 吡啶 (DMAP, 1g, 8.22mmole), 然后将溶液搅拌 10min。在  $0^{\circ}\text{C}$  将对甲苯磺酰氯 (17.23g, 90mmole) 加至反应物料中。使反应物料达到室温并搅拌过夜。将反应物料用 1.5N HCl 水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液、盐水溶液洗涤, 以无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗化合物 (R)-4-甲基苯磺酸 1-甲氧基辛-7-烯-2-基酯 (15g, 58%)。将粗化合物用于下一步而无需进一步纯化。

[0239] 步骤 3 : (3R)-2-((二苯基亚甲基)氨基)-3-(甲氧基甲基)壬-8-烯酸乙酯的制备

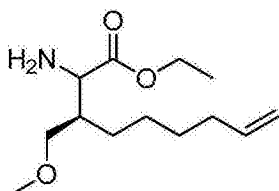
[0240]



[0241] 在 0℃ 向 (R)-4-甲基苯磺酸 1-甲氧基辛-7-烯-2-基酯 (10g, 32mmol) 和 N-(二苯基亚甲基)甘氨酸乙酯 (8.56g, 32mmol) 在甲苯 (100mL) 中的溶液中加入 t-BuOK (48mL, 48mmol, 1M 在 THF 中的溶液)。使反应物料达到室温并在 110℃ 加热 4h。将反应物料冷却至室温,用水淬灭并用乙酸乙酯 (200mL x 3) 萃取。将合并的有机层以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,过滤并减压浓缩,得到粗化合物 (3R)-2-((二苯基亚甲基)氨基)-3-(甲氧基甲基)壬-8-烯酸乙酯 (11g, 22%)。将粗化合物用于下一步而无需进一步纯化。

[0242] 步骤 4:(3R)-2-氨基-3-(甲氧基甲基)壬-8-烯酸乙酯的制备

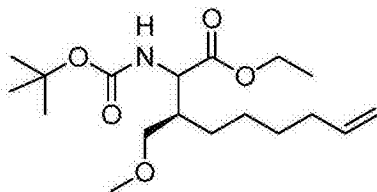
[0243]



[0244] 向 (3R)-2-((二苯基亚甲基)氨基)-3-(甲氧基甲基)壬-8-烯酸乙酯 (10g, 25.54mmol) 在乙醚 (20mL) 中的溶液加入 1.5N HCl 水溶液 (50mL) 并将反应物料在室温搅拌过夜。将反应物料用乙醚 (50mL) 洗涤。将水溶液使用饱和碳酸氢钠溶液进行碱化并用乙酸乙酯 (20mL x 3) 萃取。将合并的有机层以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,过滤并减压浓缩,得到粗化合物 (3R)-2-氨基-3-(甲氧基甲基)壬-8-烯酸乙酯盐酸盐 (3g, 50%)。将粗化合物用于下一步而无需进一步纯化。

[0245] 步骤 5:(3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲氧基甲基)壬-8-烯酸乙酯的制备

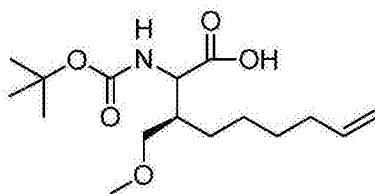
[0246]



[0247] 在室温向 (3R)-2-氨基-3-(甲氧基甲基)壬-8-烯酸乙酯盐酸盐 (4g, 0.017 摩尔) 在 DCM (40mL) 中的溶液先后加入 N,N-二异丙基乙基胺 (DIPEA, 5.7mL, 0.033 摩尔) 和一缩二碳酸二叔丁酯 (4.5g, 0.020 摩尔)。将反应物料在室温搅拌过夜。将反应物料用 DCM 稀释并用水洗涤。将有机层以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,过滤并减压浓缩,得到粗化合物。通过柱色谱 (硅胶, 20% 乙酸乙酯 / 石油醚) 来纯化粗化合物,得到 (3R)-2-氨基-3-(甲氧基甲基)壬-8-烯酸乙酯盐酸盐 (5.1g, 90%), 其为油状物。

[0248] 步骤 6:(3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲氧基甲基)壬-8-烯酸的制备

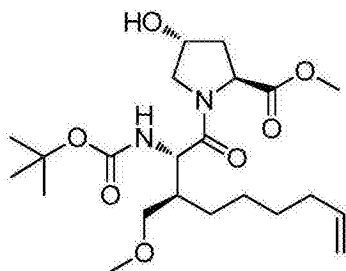
[0249]



[0250] 在室温向 (3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲氧基甲基)壬-8-烯酸乙酯 (5g, 0.014 摩尔) 在 THF/水 (60mL, 1:1) 中的溶液中先后加入甲醇 (10mL) 和 LiOH (1.4g, 0.058 摩尔)。将反应物料在室温搅拌过夜。将溶液减压浓缩并将残余物用水 (50mL) 稀释。将水溶液用 1.5N HCl 水溶液酸化至 pH 约 3 并用乙酸乙酯 (25mL x 3) 萃取。将合并的有机层以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并减压浓缩, 得到粗化合物。通过柱色谱 (硅胶, 3% 甲醇/DCM) 来纯化粗化合物, 得到 3.0g (65%) (3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲氧基甲基)壬-8-烯酸, 其为胶粘性液体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ PPM 12.4 (sb, 1H), 6.82-6.65 (m, 1H), 5.81-5.75 (m, 1H), 5.04-4.93 (m, 2H), 4.12-3.91 (m, 1H), 3.31-3.14 (m, 3H), 2.10-1.9 (m, 5H), 1.4 (s, 9H), 1.35-1.15 (m, 6H)。

[0251] 步骤 7: (2S, 4R)-1-((2S, 3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲氧基甲基)壬-8-烯酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯的制备

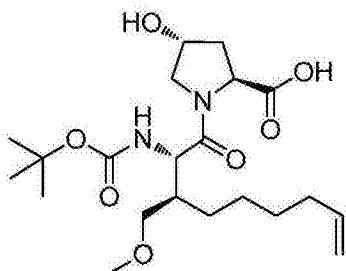
[0252]



[0253] 将 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐 (HATU, 4.22g, 11.1mmol) 加至 (2S, 4R)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯 HCl (2.0g, 11.1mmol)、(3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲氧基甲基)壬-8-烯酸 (3.5g, 11.1mmol) 和 DIPEA (5.8mL, 33.3mmol) 在 DCM (50mL) 中的溶液中并在室温 (RT) 搅拌 16h。将反应混合物先后用 1N HCl 和盐水溶液洗涤。将有机物用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在真空下浓缩。经由使用 20-60% 丙酮/己烷的硅胶色谱来纯化粗物质, 得到所期望的产物 (2S, 4R)-1-((2S, 3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲氧基甲基)壬-8-烯酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯 (1.75g, 11% 产率), MS:MS m/z 443.4 (M<sup>+</sup>+1)。

[0254] 步骤 8: (2S, 4R)-1-((2S, 3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲氧基甲基)壬-8-烯酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸的制备

[0255]

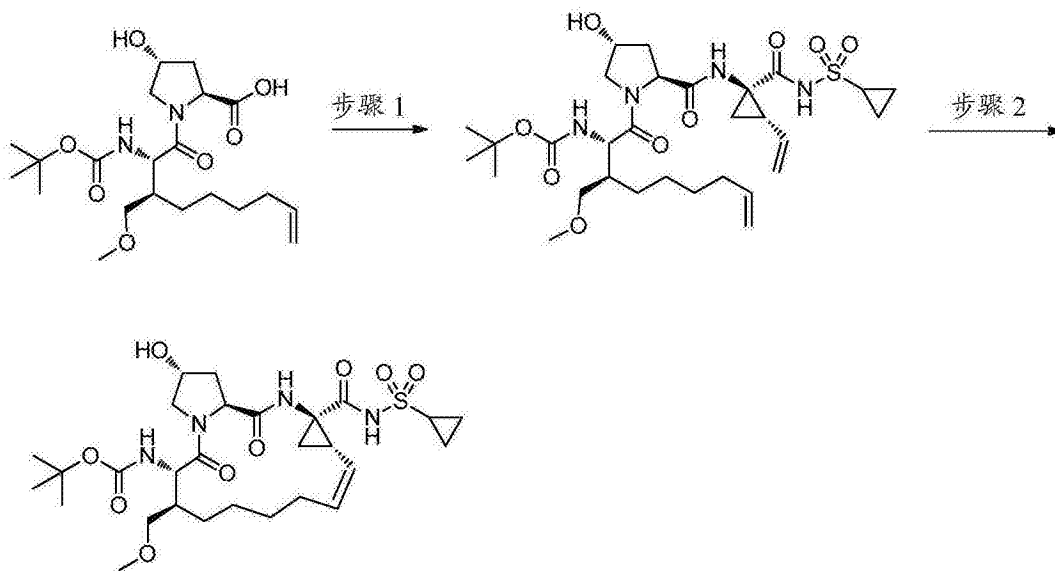




[0256] 将 (2S, 4R)-1-((2S, 3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲氧基甲基)壬-8-烯酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸甲酯 (1.75g, 3.9mmol) 溶于 THF(15mL)、MeOH(5mL) 中并向该溶液中加入 LiOH(0.38g, 15.8mmol) 在水 (15mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌 16h。在真空下除去溶剂并将所得水性残余物用水和 EtOAc 稀释。将反应混合物用 1N HCl 中和并调节 pH 约 2.5, 然后将混合物用 EtOAc 萃取。收集有机层, 用盐水洗涤, 以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 然后浓缩, 得到 (2S, 4R)-1-((2S, 3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲氧基甲基)壬-8-烯酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸 (1.25g, 70% 产率), 其为黄色粘性油状物。MS:MS m/z 429.4(M<sup>+</sup>+1)。

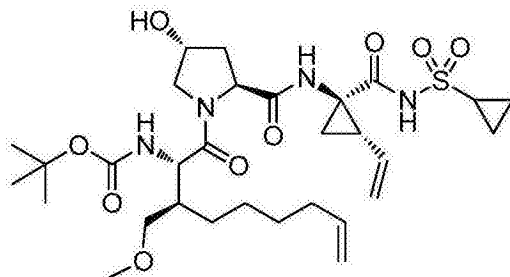
[0257] 方案: ((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-((环丙基磺酰基)氨甲酰基)-2-羟基-7-(甲氧基甲基)-5, 16-二氧化-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0258]



[0259] 步骤 1: ((2S, 3R)-1-((2S, 4R)-2-(((1R, 2S)-1-((环丙基磺酰基)氨甲酰基)-2-乙烯基环丙基)氨甲酰基)-4-羟基吡咯烷-1-基)-3-(甲氧基甲基)-1-氧代壬-8-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0260]

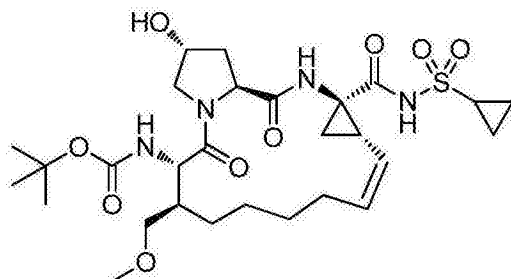


[0261] 将 HATU(0.488g, 1.28mmol) 加至 (2S, 4R)-1-((2S, 3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲氧基甲基)壬-8-烯酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸 (0.5g, 1.16mmol)、(1R, 2S)-1-氨基-N-(环丙基磺酰基)-2-乙烯基环丙烷甲酰胺、pTSA(0.57g, 1.28mmol) 和 DIPEA(0.8mL, 4.67mmol) 在 DCM(30mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌 16h。将混

合物先后用 1N HCl 和盐水洗涤。收集有机层,以硫酸钠干燥,然后在真空下浓缩。通过使用 20-60%丙酮/己烷梯度的硅胶色谱来纯化粗物质。收集产物馏分并真空除去溶剂,得到 ((2S, 3R)-1-((2S, 4R)-2-(((1R, 2S)-1-((环丙基磺酰基)氨基酰基)-2-乙烯基环丙基)氨基酰基)-4-羟基吡咯烷-1-基)-3-(甲氧基甲基)-1-氧代壬-8-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (350mg, 47%), 其为黄色胶粘性物质。MS:MS m/z 441.46 ( $M^+ + 1$ )。

[0262] 步骤 2 : ((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-((环丙基磺酰基)氨基酰基)-2-羟基-7-(甲氧基甲基)-5, 16-二氧化-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并 [e] 吡咯并 [1, 2-a][1, 4] 二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

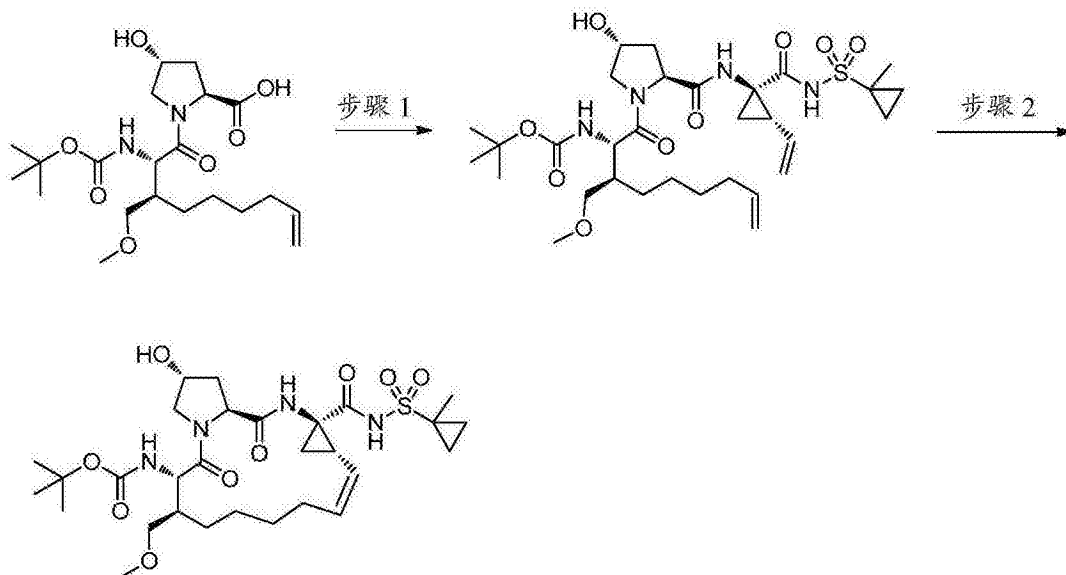
[0263]



[0264] 将 ((2S, 3R)-1-((2S, 4R)-2-(((1R, 2S)-1-((环丙基磺酰基)氨基酰基)-2-乙烯基环丙基)氨基酰基)-4-羟基吡咯烷-1-基)-3-(甲氧基甲基)-1-氧代壬-8-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.35g, 0.54mmol) 在 DCE (50ml) 中的溶液用氮气进行脱气 30min, 然后加入 (1, 3-二-(2, 4, 6-三甲基苯基)-2-咪唑烷亚基)二氯(邻异丙氧基苯基亚甲基)钌 (“第 2 代 Hoveyda-Grubbs 催化剂”, 0.046g, 0.054mmol)。将反应溶液加热至 80℃ 且保持 2h。在真空中浓缩反应溶液并通过使用 20-60%丙酮/己烷梯度的硅胶色谱来纯化所得残余物, 得到非对映异构体的混合物, 其为棕色固体 (0.2g, 52%产率)。MS:MS m/z 613.5 ( $M^+ + 1$ )。

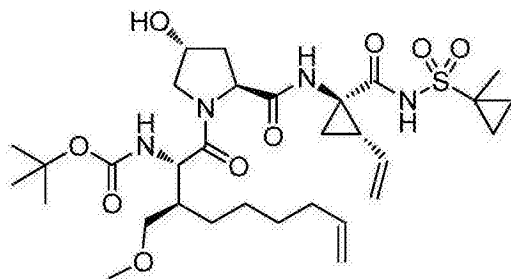
[0265] 方案 : ((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-羟基-7-(甲氧基甲基)-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧化-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并 [e] 吡咯并 [1, 2-a][1, 4] 二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0266]



[0267] 步骤 1 : ((2S, 3R)-1-((2S, 4R)-4-羟基-2-(((1R, 2S)-1-((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-2-乙烯基环丙基)氨基酰基)吡咯烷-1-基)-3-(甲氧基甲基)-1-氧代壬-8-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

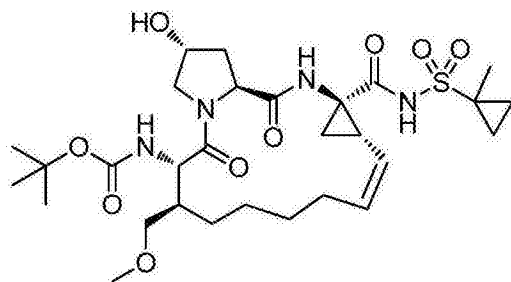
[0268]



[0269] 将 HATU (2.1g, 5.6mmol) 加至 ((2S, 4R)-1-((2S, 3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(甲氧基甲基)壬-8-烯酰基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸 (2.0g, 4.7mmol)、(1R, 2S)-1-氨基-N-((1-甲基环丙基)磺酰基)-2-乙烯基环丙烷甲酰胺 (1.6g, 5.6mmol) 和 DIPEA (2.5mL, 14mmol) 在 DCM (25mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌 16h。将混合物先后用 1N HCl 和盐水洗涤。收集有机层，以硫酸钠干燥，然后在真空下浓缩。通过使用 20-60% 丙酮 / 己烷梯度的硅胶色谱来纯化粗物质。收集产物馏分并真空除去溶剂，得到 ((2S, 3R)-1-((2S, 4R)-4-羟基-2-(((1R, 2S)-1-((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-2-乙烯基环丙基)氨基酰基)吡咯烷-1-基)-3-(甲氧基甲基)-1-氧代壬-8-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.5g, 49%)，其为结晶性固体。MS:MS m/z 655.6 (M<sup>+</sup>+1)。

[0270] 步骤 2 : ((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-羟基-7-(甲氧基甲基)-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并 [e] 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

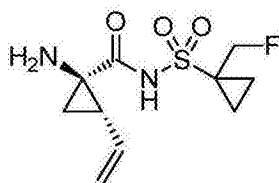
[0271]



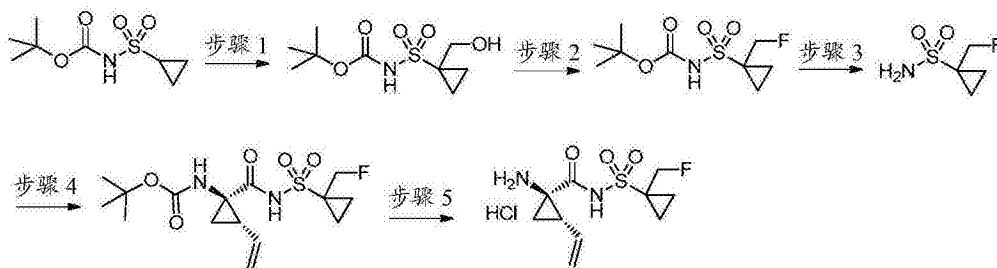
[0272] 将 ((2S, 3R)-1-((2S, 4R)-4-羟基-2-(((1R, 2S)-1-((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-2-乙烯基环丙基)氨基酰基)吡咯烷-1-基)-3-(甲氧基甲基)-1-氧代壬-8-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.6g, 2.44mmol) 在 DCE (100ml) 中的溶液用氮气进行脱气 30min, 然后加入 (1, 3-二-(2, 4, 6-三甲基苯基)-2-咪唑烷亚基)二氯(邻异丙氧基苯基亚甲基)钨 (“第 2 代 Hoveyda-Grubbs 催化剂”, 0.2g, 0.02mmol)。将反应溶液加热至 80℃ 且保持 2h。在真空中浓缩反应溶液并通过使用 20-60% 丙酮/己烷梯度的硅胶色谱来纯化所得残余物, 得到 ((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-羟基-7-(甲氧基甲基)-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯 (700mg, 55%), 其为棕色固体 (5.6g, 70% 产率)。MS:MS m/z 627.55 (M<sup>+</sup>+1)。

[0273] (1R, 2S)-1-氨基-N-((1-(氟甲基)环丙基)磺酰基)-2-乙烯基环丙烷甲酰胺盐酸盐的制备

[0274]



方案



[0275] 步骤 1:(1-(羟基甲基)环丙基)磺酰基氨基甲酸叔丁酯的制备

[0276] 在 -78℃ 历时 30min 向环丙基磺酰基氨基甲酸叔丁酯 (30g, 136mmol) 在 750mL THF 中的溶液中滴加丁基锂 (1.6M 在己烷中的溶液, 212mL, 339mmol), 然后将所得混合物在 -78℃ 搅拌 1h。由多聚甲醛 (通过在 180℃ 加热) 产生甲醛并在 -30℃ 历时 30min 将其吹扫至上述反应物料中。将反应混合物在相同温度搅拌 1h, 然后温热至室温。将反应混合物用氯化铵水溶液淬灭并用水稀释。将所得物料用乙酸乙酯洗涤, 然后将水层酸化至 pH 约 2 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机物以硫酸钠干燥, 然后在减压下蒸发, 得到所期望的化

合物 (27g, 79%), 其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 10.90 (sb, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.27 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)。

[0277] 步骤2:(1-(氟甲基)环丙基)磺酰基氨基甲酸叔丁酯的制备

[0278] 将1-羟基甲基环丙基磺酰基氨基甲酸叔丁酯 (26.0g, 103mmol) 在DCM(300mL)中的溶液冷却至-78°C。向该溶液中加入二乙基氨基三氟化硫 (“DAST”, 41.0mL, 310mmol)。将反应物料在相同温度搅拌30min。将反应物料用1N NaOH水溶液淬灭。弃去有机层并使用1.5N HCl水溶液将水层酸化至pH约2。将水溶液用DCM(50mL x 4)萃取。将合并的有机层以无水硫酸钠干燥;过滤;然后浓缩,得到期望的(1-(氟甲基)环丙基)磺酰基氨基甲酸叔丁酯 (19g, 72%), 其为胶粘性固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 11.25 (sb, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.28 (m, 2H), 1.07 (m, 2H)。<sup>19</sup>F NMR:-211.7(1F)。

[0279] 步骤3:1-(氟甲基)环丙烷-1-磺酰胺的制备

[0280] 在室温向1-氟甲基环丙基磺酰基氨基甲酸叔丁酯 (19g, 75mmol) 在二氯甲烷(200mL)中的溶液中加入三氟乙酸 (“TFA”, 50mL)。将反应物料在室温搅拌1h。减压蒸发溶剂并用己烷稀释残余物。经由过滤分离出所析出的固体并用己烷洗涤,得到纯的1-(氟甲基)环丙烷-1-磺酰胺 (11g, 96%), 其为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 6.98 (sb, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 1.28 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)。<sup>19</sup>F NMR:-211.74(1F)。

[0281] 步骤4:(1R, 2S)-1-(1-(氟甲基)环丙基磺酰基氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基氨基甲酸叔丁酯的制备。

[0282] 向(1R, 2S)-1-(叔丁氧基羰基氨基)-2-乙烯基环丙烷甲酸 (7.5g, 33mmol) 在DMF(50mL)中的溶液中加入1, 1'-羰基二咪唑 (“CDI”, 10.7g, 66.0mmol), 然后将反应物料在55°C加热4h。向该反应物料中先后加入1-氟甲基环丙烷-1-磺酰胺 (6.5g, 42.9mmol) 和1, 8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (“DBU”, 6.0mL, 43mmol)。将反应混合物在55°C搅拌18h。减压蒸发溶剂且将残余物用水稀释并使用1.5N HCl水溶液酸化至pH约2。经由过滤分离所析出的固体并用水洗涤,得到(1R, 2S)-1-(1-(氟甲基)环丙基磺酰基氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基氨基甲酸叔丁酯, 其为灰白色固体 (11.5g, 96%)。MS:MS m/z 361.4(M<sup>+</sup>-1)。

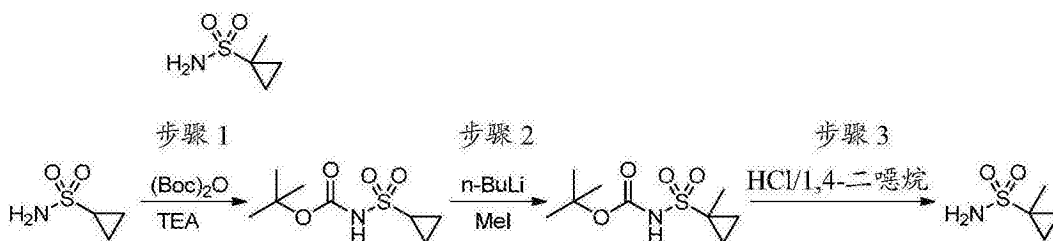
[0283] 步骤5:(1R, 2S)-1-氨基-N-(1-(氟甲基)环丙基磺酰基)-2-乙烯基环丙烷甲酰胺盐酸盐的制备

[0284] 将(1R, 2S)-1-(1-(氟甲基)环丙基磺酰基氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基氨基甲酸叔丁酯 (11.5g, 31.7mmol) 在4N HCl的二噁烷溶液(100mL)中的溶液在室温搅拌1h。在减压下除去挥发物,然后将残余物用乙醚洗涤,得到粗制的(1R, 2S)-1-氨基-N-(1-(氟甲基)环丙基磺酰基)-2-乙烯基环丙烷甲酰胺盐酸盐 (6g, 72%)。将粗化合物用于下一步而无需进一步纯化。MS:MS m/z 263.14(M<sup>+</sup>+1)。

[0285] 方案:1-甲基环丙烷-1-磺酰胺的制备

[0286] 1-甲基环丙烷-1-磺酰胺的合成:

[0287]



[0288] 步骤 1 :环丙基磺酰基氨基甲酸叔丁酯的制备

[0289] 在 0℃ 在氮气下向环丙烷磺酰胺 (100g, 82.6mmol) 在 DCM (800ml) 中的溶液中先后加入三乙胺 (234ml, 165mmol) 和 DMAP (10.28g, 82.6mmol)。向该反应混合物中慢慢加入 Boc 酐 (247ml, 107mmol) 在 DCM (400ml) 中的溶液。将所得混合物在室温搅拌 4h。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用 1.5N HCl 溶液和 10% NaHCO<sub>3</sub> 洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗化合物 (143g, 65%), 其为固体。将粗化合物直接用于下一步骤中。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 11.08 (s, 1H), 2.90 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.06 (m, 4H)。

[0290] 步骤 2 : (1-甲基环丙基) 磺酰基氨基甲酸叔丁酯的制备

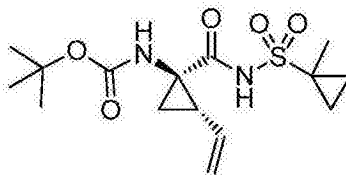
[0291] 将环丙基磺酰基氨基甲酸叔丁酯 (4.3g, 20mmol) 溶于无水 THF (100ml) 中并冷却至 -78℃。向该溶液中慢慢加入 n-BuLi (17.6ml, 44mmol, 2.5M 在己烷中的溶液)。历时 1.5h 将反应混合物温热至室温。然后将该混合物冷却至 -78℃, 加入 n-BuLi 的溶液 (20mmol, 8ml, 2.5M 在己烷中的溶液), 搅拌 1h 并加入碘甲烷的纯溶液 (5.68g, 40mmol)。伴随搅拌过夜将反应混合物温热至室温; 然后在室温用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (100ml) 淬灭。将混合物用 EtOAc (100ml) 萃取。将有机层用盐水洗涤; 以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到黄色油状物, 其从己烷中结晶, 得到产物, 其为淡黄色固体 (3.1g, 81%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 10.97 (s, 1H), 1.44 (s, 12H), 1.35-1.33 (m, 2H), 0.93-0.91 (m, 2H)。

[0292] 步骤 3 : 1-甲基环丙烷-1-磺酰胺的制备

[0293] 将 N-叔丁基-(1-甲基)-环丙基-磺酰胺 (1.91g, 10mmol) 溶于 4M HCl 的二噁烷溶液 (30ml) 中, 然后将反应混合物在室温搅拌 16h。在真空中除去溶剂, 得到黄色油状物, 其从 EtOAc/己烷 (1:4, 40ml) 中结晶得到 1-甲基-环丙基磺酰胺, 其为白色固体 (1.25g, 96%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 6.73 (s, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.14-1.12 (m, 2H), 0.75-0.73 (m, 2H)。

[0294] ((1R, 2S)-1-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基羰基)-2-乙烯基环丙基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0295]

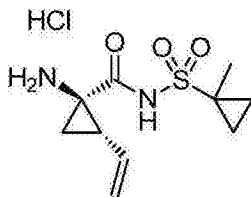


[0296] 向 (1R, 2S)-1-(叔丁氧基羰基氨基)-2-乙烯基环丙烷甲酸 (25g, 110mmol) 在 THF (300ml) 中的溶液中加入 CDI (205g, 127mmol), 然后将反应物料在 85℃ 加热 1h。将反应物料冷却至室温并向该反应物料中先后加入 1-甲基环丙烷-1-磺酰胺 (17.7g, 131mmol)

和 DBU(33.2mL, 33.5mmol)。将反应混合物在室温搅拌 18h。减压蒸发溶剂且将残余物用水稀释并使用 1.5N HCl 水溶液酸化至 pH 约 2。经由过滤分离出所析出的固体并用水进行洗涤,得到所期望的化合物(22g, 58%),其为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.01-11.17(m, 1H), 7.17-7.33(m, 1H), 5.35-5.51(m, 1H), 5.18-5.29(m, 1H), 4.99-5.09(m, 1H), 2.21(s, 1H), 1.69(dd, J = 7.78, 5.27Hz, 1H), 1.40(d, J = 3.01Hz, 14H), 1.20(dd, J = 9.29, 5.27Hz, 1H), 0.82-0.96(m, 2H)。MS:MS m/z 343(M<sup>+</sup>+1)。

[0297] (1R, 2S)-1-氨基-N-((1-甲基环丙基)磺酰基)-2-乙烯基环丙烷甲酰胺盐酸盐的制备

[0298]

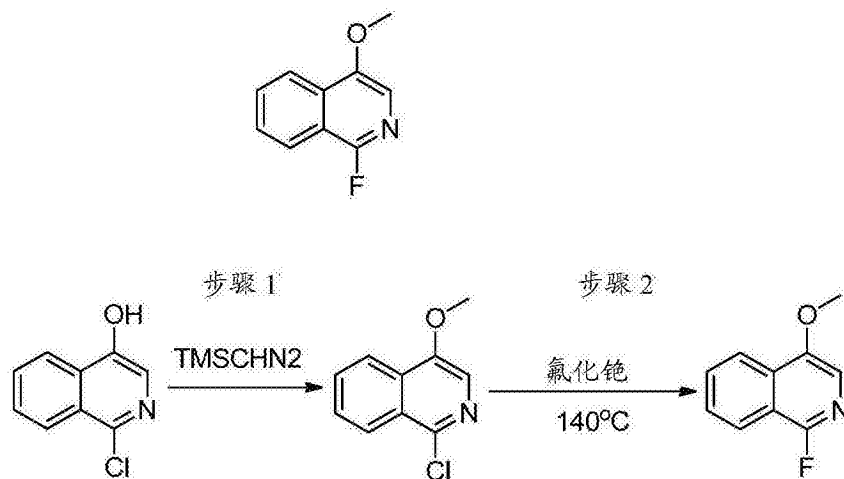


[0299] 将((1R, 2S)-1-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基甲酰基)-2-乙烯基环丙基)氨基甲酸叔丁酯(40g, 116mmol)在4N HCl 二噁烷溶液(400mL)中的溶液在室温搅拌 1h。减压蒸发溶剂并将残余物用乙醚洗涤,得到粗化合物(31g, 95%)。粗化合物无需进一步纯化即可使用。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.97-9.29(m, 2H), 5.47-5.66(m, 1H), 5.32-5.44(m, 1H), 5.22(dd, J = 10.04, 1.51Hz, 1H), 2.38(s, 1H), 2.03(s, 1H), 1.71(d, J = 3.51Hz, 1H), 1.46-1.52(m, 4H), 1.25-1.35(m, 1H), 0.88-1.01(m, 2H)。MS:MS m/z 245.14(M<sup>+</sup>+1)。

[0300] 1-氟-4-甲氧基异喹啉的制备

[0301] 1-氟-4-甲氧基异喹啉的合成

[0302]



[0303] 步骤 1 :1-氯-4-甲氧基异喹啉的制备

[0304] 在 0℃ 向 1-氯异喹啉-4-醇(5.0g, 27.8mmol)在乙腈(50mL)中的溶液中加入 TMS-重氮甲烷(12.73g, 111.2mmol)。使反应混合物达到室温并搅拌 2h。在减压下蒸发溶剂,得到粗化合物。通过硅胶色谱来纯化粗化合物,得到 1-氯-4-甲氧基异喹啉(2.5g, 46.4%),其为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 8.29-8.17(m, 2H), 7.97(s, 1H), 7.91-7.82(m, 2H), 4.05(s, 3H);MS:MS m/z 194.7(M<sup>+</sup>+1)。

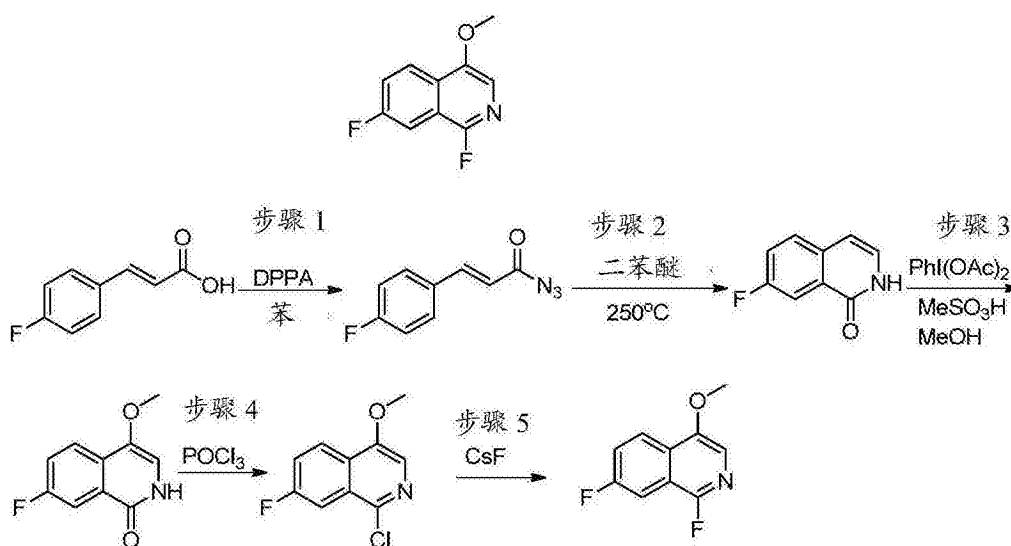
[0305] 步骤 2 :1- 氟 -4- 甲氧基异喹啉的制备

[0306] 在室温向 1- 氯 -4- 甲氧基异喹啉 (2.5g, 12.91mmol) 在 DMSO 中的溶液中加入氟化铯 (4.01g, 25.82mmol)。将反应容器 (压力管) 密封并在 145℃ 加热 18h。将反应物料用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层以无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 然后在减压下蒸发, 得到粗化合物。通过硅胶色谱来纯化粗化合物, 得到所期望的化合物 (700mg, 62%), 其为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  ppm 8.10 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 4.04 (s, 3H);  $^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  ppm -78.66 (1F); MS:MS m/z 178.1 ( $\text{M}^+$  + 1)。

[0307] 方案: 1, 7- 二氟 -4- 甲氧基异喹啉的制备

[0308] 1, 7- 二氟 -4- 甲氧基异喹啉的合成

[0309]



[0310] 步骤 1 : (E)-3-(4- 氟苯基) 丙烯酰基叠氮化物的制备

[0311] 在室温向 (E)-3-(4- 氟苯基) 丙烯酸 (25g, 150mmol) 在苯 (120mL) 中的溶液中先后加入三乙胺 (30.5g, 301mmol) 和 DPPA (41.4g, 150mmol)。将反应物料在相同温度搅拌 18h。减压蒸发溶剂且将残余物用水稀释并用二氯甲烷萃取。将有机层以无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到粗化合物。通过使用 10% 乙酸乙酯 / 石油醚作为流动相的常规柱色谱 (硅胶, 60-120 目) 来纯化粗化合物, 得到所期望的化合物, 其为白色固体 (26g, 90%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 7.73-7.69 (d,  $J = 16\text{Hz}$ , 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.36-6.32 (d,  $J = 16\text{Hz}$ , 1H)。

[0312] 步骤 2 : 7- 氟异喹啉 -1(2H) - 酮的制备

[0313] 向热的 (125℃) 二苯醚 (25mL) 中逐份加入 (E)-3-(4- 氟苯基) 丙烯酰基叠氮化物 (5g, 26.2mmol)。将反应混合物在 250℃ 加热 4h。将反应物料冷却至室温并用石油醚稀释。过滤所析出的固体, 用石油醚洗涤, 得到粗化合物 (2.45g, 57%)。将粗化合物用于下一步而无需进一步纯化。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  ppm 7.96-7.93 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 6.72-6.70 (m, 1H); MS:MS m/z 164.1 ( $\text{M}^+$  + 1)。

[0314] 步骤 3 : 7- 氟 -4- 甲氧基异喹啉 -1(2H) - 酮的制备

[0315] 在室温向 7- 氟异喹啉 -1(2H) - 酮 (11g, 67.4mmol) 在甲醇中的溶液中先后加入二乙酸碘苯 (21.7g, 67.4mmol) 和甲磺酸 (7.78g, 81mmol)。将反应物料加热回流 3h。蒸发溶



剂并用冷水稀释残余物。将所析出的固体过滤并用水洗涤,得到粗化合物(11g, 84%),其为浅红色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  ppm 8.06-8.04(m, 1H), 7.96-7.93(m, 1H), 7.62-7.54(m, 2H), 6.74(s, 1H), 3.89(s, 3H); MS:MS  $m/z$  194.1 ( $\text{M}^+ + 1$ )。

[0316] 步骤4: 1-氯-7-氟-4-甲氧基异喹啉的制备

[0317] 将7-氟-4-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮(11g, 56.9mmol)在 $\text{POCl}_3$ (100ml)中的溶液回流18h。减压蒸发溶剂并将残余物用冷水稀释。将水溶液用固体碳酸钠碱化并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发,得到粗化合物。通过硅胶色谱(20%乙酸乙酯/石油醚)来纯化粗化合物,得到所期望的化合物(2.9g, 24%),其为灰白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 8.36-8.32(m, 1H), 7.93-7.90(m, 1H), 7.88(s, 1H), 7.70-7.65(m, 1H), 4.11(s, 3H); MS:MS  $m/z$  212.1 ( $\text{M}^+ + 1$ )。

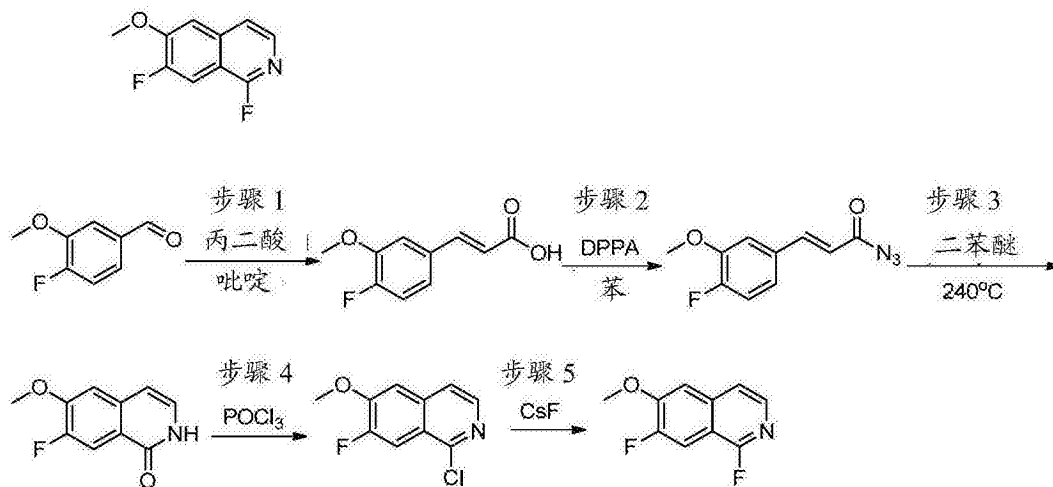
[0318] 步骤5: 1,7-二氟-4-甲氧基异喹啉的制备

[0319] 在室温向1-氯-7-氟-4-甲氧基异喹啉(3.7g, 17.48mmol)在DMSO中的溶液中加入氟化铯(10.26g, 69.9mmol)。将反应容器(压力管)密封并在145°C加热18h。将反应物料用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层以无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并减压蒸发,得到粗化合物。通过硅胶色谱来纯化粗化合物,得到所期望的化合物(1.7g, 49%),其为白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  ppm 8.20-8.18(m, 1H), 7.69-7.66(m, 1H), 7.54-7.47(m, 1H), 7.46(s, 1H), 4.04(s, 3H);  $^{19}\text{F NMR}$ :  $\delta$  ppm 109.65(1F), -78.53(1F); MS:MS  $m/z$  196.1 ( $\text{M}^+ + 1$ )。

[0320] 方案: 1,7-二氟-6-甲氧基异喹啉的制备

[0321] 1,7-二氟-6-甲氧基异喹啉的合成:

[0322]



[0323] 步骤1:(E)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)丙烯酸的制备

[0324] 在室温向4-氟-3-甲氧基苯甲醛(30g, 195mmol)在吡啶(134ml)和哌啶(4.12ml)中的溶液中加入丙二酸(30.4g, 292mmol)。将反应物料回流18h。减压蒸发溶剂并用1.5N HCl溶液将残余物酸化。过滤所析出的固体,用石油醚洗涤,得到粗化合物(37g, 97%),其为白色固体。将粗化合物用于下一步而无需进一步纯化。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 12.37(s, 1H), 7.59-7.55(d,  $J = 16\text{Hz}$ , 1H), 7.53(s, 1H), 7.26-7.22(m, 2H), 6.59-6.55(d,  $J = 16\text{Hz}$ , 1H), 3.89(s, 3H); MS:MS  $m/z$  195.0 ( $\text{M}^+ - 1$ )。

[0325] 步骤2:(E)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)丙烯酰基叠氮化物的制备

[0326] 在室温向(E)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)丙烯酸(5g, 25.5mmol)在苯(30ml)中的

溶液中先后加入三乙胺 (5.16g, 51mmol) 和 DPPA(7.01g, 25.5mmol)。将反应物料在相同温度搅拌 18h。减压蒸发溶剂且将残余物用水稀释并用二氯甲烷萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到粗化合物。通过使用 10% 乙酸乙酯 / 石油醚作为流动相的常规柱色谱 (硅胶, 60-120 目) 来纯化粗化合物, 得到所期望的化合物, 其为白色固体 (4g, 71%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.70-7.66(d, J = 16Hz, 1H), 7.12-7.07(m, 3H), 6.35-6.31(d, J = 16Hz, 1H), 3.92(s, 3H)。

[0327] 步骤 3 :7- 氟 -6- 甲氧基异喹啉 -1(2H)- 酮的制备

[0328] 向热的 (125°C) 二苯醚 (20ml) 中逐份加入 (E)-3-(4- 氟 -3- 甲氧基苯基) 丙烯酰基叠氮化物 (4g, 18.08mmol)。将反应混合物在 250°C 加热 4h。将反应物料冷却至室温并用石油醚稀释。过滤所析出的固体, 用石油醚洗涤, 得到粗化合物 (3.1g, 89%)。将粗化合物用于下一步而无需进一步纯化。MS:MS m/z 194.1(M<sup>+</sup>+1)。

[0329] 步骤 4 :1- 氯 -7- 氟 -6- 甲氧基异喹啉的制备

[0330] 将 7- 氟 -6- 甲氧基异喹啉 -1(2H)- 酮 (3.1g, 16.05mmol) 在 POCl<sub>3</sub>(25ml) 中的溶液回流 18h。减压蒸发溶剂并用冷水稀释残余物。将水溶液用固体碳酸钠碱化并用乙酸乙酯萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压蒸发, 得到粗化合物。通过硅胶色谱 (20% 乙酸乙酯 / 石油醚) 来纯化粗化合物, 得到所期望的化合物 (1.9g, 55%), 其为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.22-8.20(d, J = 8Hz, 1H), 7.97-7.94(m, 1H), 7.49-7.48(m, 1H), 7.18-7.16(d, J = 8Hz, 1H), 4.04(s, 3H); MS:MS m/z 211.7(M<sup>+</sup>+1)。

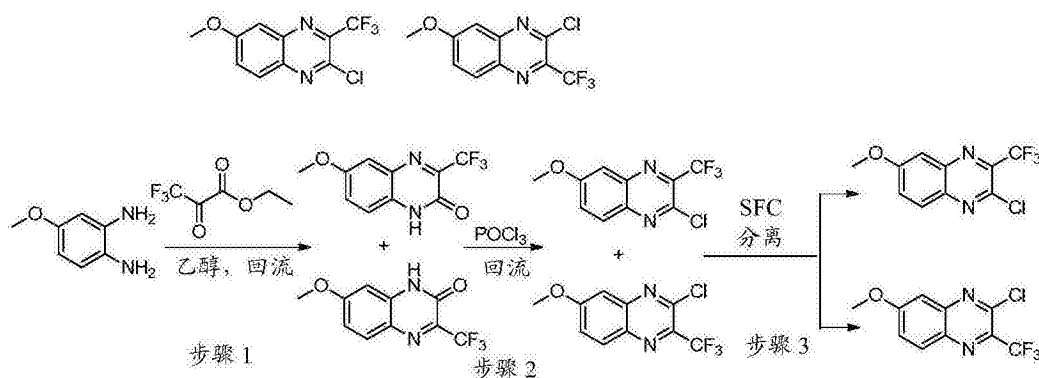
[0331] 步骤 5 :1, 7- 二氟 -6- 甲氧基异喹啉的制备

[0332] 在室温向 1- 氯 -7- 氟 -6- 甲氧基异喹啉 (1.5g, 7.09mmol) 在 DMSO 中的溶液中加入氟化铯 (2.15g, 14.18mmol)。将反应容器 (压力管) 密封并在 145°C 加热 18h。将反应物料用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并减压蒸发, 得到粗化合物。通过硅胶色谱来纯化粗化合物, 得到所期望的化合物 (950mg, 68%), 其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.0-7.98(m, 1H), 7.77-7.74(d, J = 12Hz, 1H), 7.42-7.40(m, 1H), 7.21-7.19(m, 1H), 4.04(s, 3H); <sup>19</sup>F NMR: δ ppm -129.05(1F), -71.98(1F); MS:MS m/z 196.1(M<sup>+</sup>+1)。

[0333] 方案 :2- 氯 -6- 甲氧基 -3-( 三氟甲基) 喹啉和 3- 氯 -6- 甲氧基 -2-( 三氟甲基) 喹啉的制备

[0334] 2- 氯 -6- 甲氧基 -3-( 三氟甲基) 喹啉和 3- 氯 -6- 甲氧基 -2-( 三氟甲基) 喹啉的合成

[0335]



[0336] 步骤 1 :6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮和 7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮的制备

[0337] 向 4-甲氧基苯-1,2-二胺 (1g, 7.24mmol) 在乙醇 (10ml) 中的溶液中加入 3,3,3-三氟-2-氧代丙酸乙酯 (1.23g, 7.24mmol)。将反应物料加热回流过夜。减压蒸发溶剂且将残余物用乙酸乙酯稀释,然后蒸发至干,得到粗化合物。将粗化合物用石油醚洗涤,得到产物 (1.55g, 88%产率),其为区域异构体的混合物(黑色固体)。将该粗化合物用于下一步而无需分离异构体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 12.92(br, s, 2H), 7.84-7.81(d, J = 12Hz, 1H), 7.44-7.33(m, 4H), 7.82(s, 1H), 3.87(s, 6H), MS:MS m/z 245.15(M<sup>+</sup>+1)。

[0338] 步骤 2 和 3 :2-氯-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉和 3-氯-6-甲氧基-2-(三氟甲基)喹啉的制备

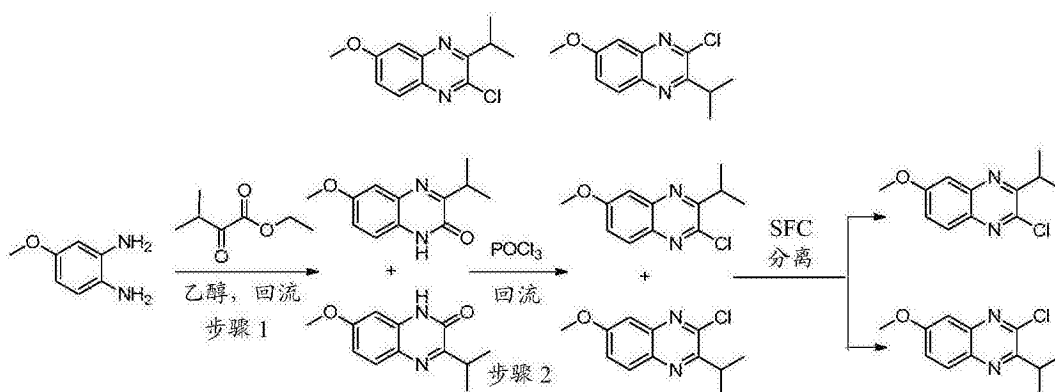
[0339] 将 6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮和 7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮 (0.90g, 3.69mmol) 在 POCl<sub>3</sub> (10ml) 中的溶液回流 3h。减压蒸发溶剂并用冷水稀释残余物。将水溶液用固体碳酸钠碱化并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发,得到粗化合物。通过硅胶色谱(20%乙酸乙酯/石油醚)来纯化粗化合物,得到区域异构体的混合物。通过 SFC 纯化来分离区域异构体的混合物,得到 2-氯-6-甲氧基-3-甲基喹啉(所需要的异构体)(0.31g, 32%) 和 3-氯-6-甲氧基-2-甲基喹啉(0.15g, 15.5%),其均为白色固体。

[0340] 2-氯-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 8.10-8.07(d, J = 12Hz, 1H), 7.75-7.44(m, 2H), 3.95(s, 3H); <sup>19</sup>F NMR: δ ppm-65.36(1F) MS:MS m/z 263.10(M<sup>+</sup>+1)。

[0341] 3-氯-6-甲氧基-2-(三氟甲基)喹啉:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 8.11-8.08(d, J = 12Hz, 1H), 7.78-7.75(d, J = 12Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 4.00(s, 3H); <sup>19</sup>F NMR: δ ppm-65.36(1F) MS:MS m/z 263.09(M<sup>+</sup>+1)。

[0342] 方案:2-氯-3-异丙基-6-甲氧基喹啉和 3-氯-2-异丙基-6-甲氧基喹啉的制备

[0343] 2-氯-3-异丙基-6-甲氧基喹啉和 3-氯-2-异丙基-6-甲氧基喹啉的合成  
[0344]



[0345] 步骤 1 :3-异丙基-6-甲氧基喹啉-2(1H)-酮和 3-异丙基-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮的制备

[0346] 按照与针对 6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮所述相同的操作,但是

使用 3-甲基-2-氧代丁酸乙酯作为原料代替 3,3,3-三氟-2-氧代丙酸乙酯。MS:MS  $m/z$  219.1 ( $M^+ + 1$ )。

[0347] 步骤 2: 2-氯-3-异丙基-6-甲氧基喹啉和 3-氯-2-异丙基-6-甲氧基喹啉的制备

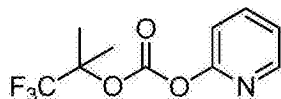
[0348] 按照与针对 2-氯-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉所述相同的操作,但是使用 3-异丙基-6-甲氧基喹啉-2(1H)-酮和 3-异丙基-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮作为原料代替 6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮和 7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮。

[0349] 3-氯-2-异丙基-6-甲氧基喹啉:  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.94 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H) 7.38-7.35 (dd,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 2.8Hz, 1H) 7.27-7.26 (m, 1H) 3.91 (s, 3H) 3.70-3.63 (m, 1H) 1.40 (d,  $J = 8\text{Hz}$ , 6H)。MS:MS  $m/z$  237.05 ( $M^+ + 1$ )。

[0350] 2-氯-3-异丙基-6-甲氧基喹啉: MS:MS  $m/z$  237.06 ( $M^+ + 1$ )。

[0351] 碳酸吡啶-2-基酯·(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)酯

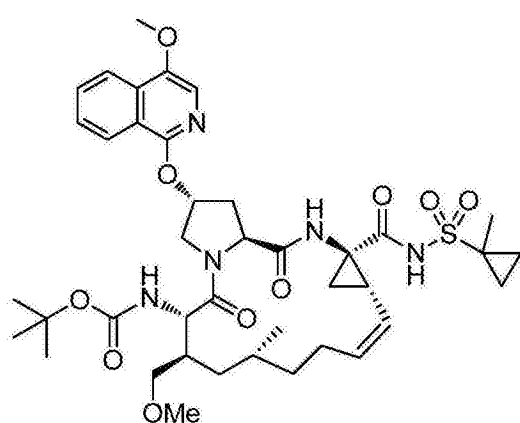
[0352]



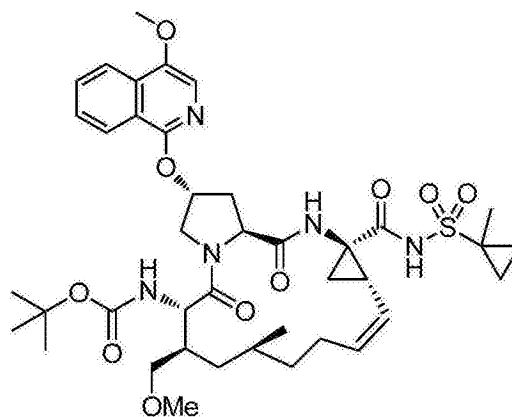
[0353] 向 1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇 (10g, 78mmol) 在 DIPEA (40.9ml, 234mmol) 中的溶液中加入 DMAP (9.54g, 78mmol), 然后将溶液在室温搅拌 10min。向溶液中加入碳酸二(吡啶-2-基)酯 (16.8g, 78mmol)。将溶液搅拌过夜。将反应物料过滤,用 DIPEA (2\*10mL) 洗涤;真空浓缩滤液,然后用 DCM (300mL) 稀释。将溶液先后用 1.5N HCl 水溶液 (2x 150mL) 和盐水溶液 (100mL) 洗涤。将有机相以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物,其为红色液体。将通过使用 40g 硅胶柱用 EtOAc/石油醚梯度 [0-5%, 历时 25min] 洗脱的硅胶色谱来纯化粗化合物,收集产物馏分并浓缩,得到碳酸吡啶-2-基酯·(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)酯 (9.0g, 36mmol, 46% 产率),其为无色液体。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.41-8.40 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.13-7.10 (d,  $J = 10\text{Hz}$ , 1H), 1.78 (s, 6H)。MS:MS  $m/z$  250.54 ( $M^+ + 1$ )。

[0354] 化合物 1010 和化合物 1011 的制备

[0355]



化合物 1010



化合物 1011

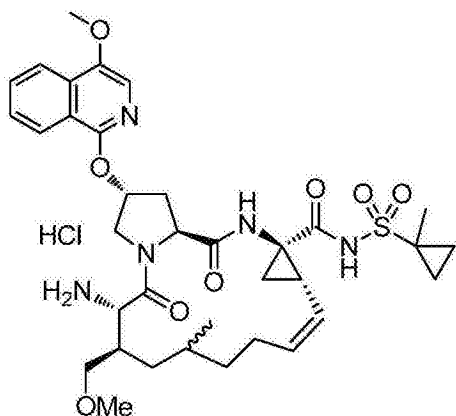
[0356] 在室温,在氮气气氛下,向((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-羟基-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.078mmole)和1-氟-4-甲氧基异喹啉(13.8mg, 0.078mmole)在DMSO(5mL)中的溶液中加入t-BuOK(0.234mL, 0.234mmol, 1M在THF中的溶液)。将反应混合物在室温搅拌2h。将反应物料用柠檬酸水溶液淬灭并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用水、盐水溶液洗涤,以无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并减压蒸发,得到粗化合物((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯,其为非对映异构体混合物。通过制备型HPLC来纯化粗化合物,得到25mg(40%)化合物1010和12mg(19%)化合物1011,其为白色固体。

[0357] 化合物1010:((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 8.15(m, 2H)7.72(t, J = 7.40Hz, 1H)7.55(m, 2H)6.60(d, J = 8.03Hz, 1H)5.84(br. s., 1H)5.62(td, J = 10.23, 5.65Hz, 1H)5.00(t, J = 10.04Hz, 1H)4.79(d, J = 11.29Hz, 1H)4.63(dd, J = 9.91, 7.15Hz, 1H)4.26(dd, J = 10.54, 8.03Hz, 1H)4.03(m, 4H)3.47(m, 2H)2.73(m, 2H)2.42(m, 2H)1.92(m, 2H)1.76(dd, J = 8.28, 5.77Hz, 1H)1.65(m, 1H)1.55(m, 5H)1.44(m, 3H)1.28(m, 4H)1.11(m, 9H)1.00(m, 4H)0.90(m, 2H)。MS:MS m/z 796.2(M<sup>+</sup>-1)。

[0358] 化合物1011:((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯。MS:MS m/z 796.2(M<sup>+</sup>-1)。

[0359] (2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-6-氨基-2-((4-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-N-((1-甲基环丙基)磺酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-14a-甲酰胺盐酸盐的制备

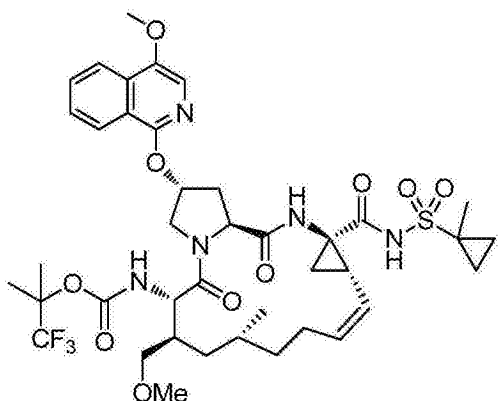
[0360]



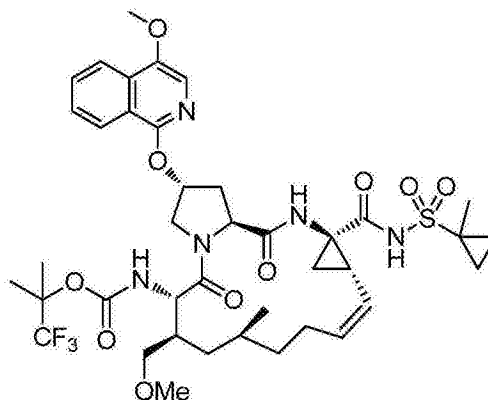
[0361] 将 ((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯 (95mg, 0.119mmol) 在二噁烷·HCl (10mL) 中的溶液在室温搅拌 30min。减压蒸发溶剂得到粗化合物 (90mg, 93%)。将粗化合物用乙醚洗涤并用于下一步而无需进一步纯化。MS:MS m/z698.5 (M<sup>+</sup>+1)。

[0362] 化合物 1016 和化合物 1017 的制备

[0363]



化合物 1016



化合物 1017

[0364] 向 ((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-6-氨基-2-((4-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-N-((1-甲基环丙基)磺酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-14a-甲酰胺盐酸盐 (90mg, 0.110mmol) 在 DCM (4mL) 中的溶液中先后加入 DIPEA (0.068mL, 0.387mmole) 和碳酸吡啶-2-基酯·(1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基)酯 (38mg, 0.155mmole)。将反应混合物在室温搅拌 30min。将反应物料用 DCM 稀释并用水洗涤。将有机层以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并减压蒸发, 得到粗化合物, 其为非对映异构体混合物。通过制备型 HPLC 来纯化粗化合物, 得到化合物 1008 (14mg, 12%) 和化合物 1009 (19mg, 17%), 均为白色固体。

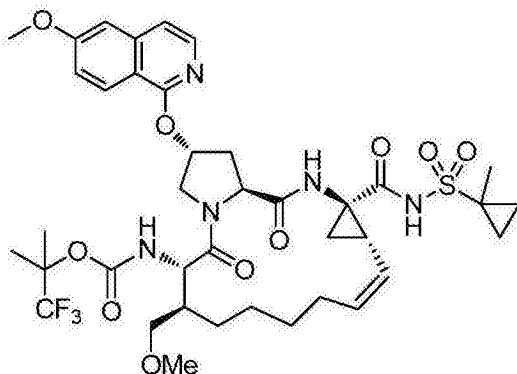
[0365] 化合物 1016 : ((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并

[1, 2-a][1, 4] 二氮杂环十五碳烯-6-基) 氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  ppm 8.15(m, 2H) 7.74(td, J = 7.72, 1.13Hz, 1H) 7.56(m, 2H) 5.83(br. s., 1H) 5.61(m, 1H) 5.01(t, J = 9.91Hz, 1H) 4.78(s, 1H) 4.67(dd, J = 10.29, 7.28Hz, 1H) 4.22(m, 1H) 4.00(m, 4H) 3.46(m, 2H) 3.30(s, 4H) 2.73(m, 2H) 2.43(m, 2H) 1.95(m, 2H) 1.77(dd, J = 8.41, 5.65Hz, 1H) 1.66(d, J = 10.29Hz, 1H) 1.55(m, 6H) 1.44(m, 2H) 1.28(m, 5H) 0.96(m, 8H)。<sup>19</sup>F NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  ppm-85.2(s, 3F)。MS:MS m/z 850.2(M<sup>+</sup>-1)。

[0366] 化合物 1017: ((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  ppm 8.20(d, J = 8.28Hz, 1H) 8.12(d, J = 8.28Hz, 1H) 7.74(ddd, J = 8.34, 7.09, 1.13Hz, 1H) 7.57(m, 2H) 5.85(br. s., 1H) 5.73(d, J = 8.53Hz, 1H) 5.04(br. s., 1H) 4.72(t, J = 8.41Hz, 1H) 4.53(m, 2H) 4.04(m, 4H) 3.49(m, 3H) 3.37(m, 4H) 2.72(dd, J = 13.43, 7.40Hz, 1H) 2.59(br. s., 1H) 2.45(m, 2H) 2.15(m, 1H) 1.98(m, 1H) 1.71(m, 1H) 1.60(m, 3H) 1.51(s, 3H) 1.45(m, 4H) 1.33(m, 2H) 1.22(m, 2H) 0.93(m, 6H)。<sup>19</sup>F NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  ppm-85.13(s, 3F)。MS:MS m/z 850.2(M<sup>+</sup>-1)。

[0367] 化合物 1001 的制备

[0368]



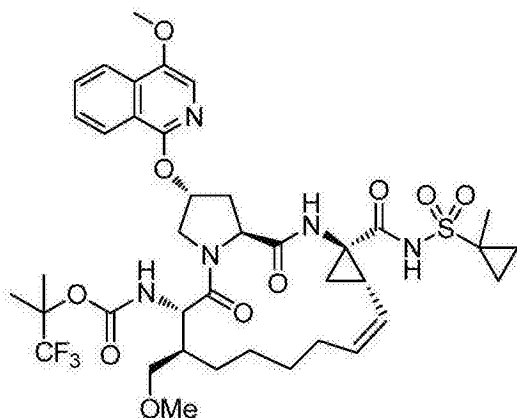
化合物 1001

[0369] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1016 所述的通用操作来制备化合物 1001。

[0370] 化合物 1001: ((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((6-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  ppm 8.11(d, J = 9.04Hz, 1H) 7.93(d, J = 6.02Hz, 1H) 7.27(s, 1H) 7.21(d, J = 2.26Hz, 1H) 7.11(dd, J = 9.16, 2.38Hz, 1H) 5.87(br. s., 1H) 5.66(d, J = 8.78Hz, 1H) 4.71(m, 2H) 4.26(d, J = 10.79Hz, 1H) 4.02(dd, J = 11.54, 3.26Hz, 1H) 3.94(s, 3H) 3.44(d, J = 2.76Hz, 2H) 2.73(m, 1H) 2.50(m, 3H) 1.95(m, 3H) 1.75(dd, J = 8.16, 5.40Hz, 1H) 1.58(m, 7H) 1.37(m, 10H) 1.02(s, 3H) 0.88(m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  ppm-85.10(s, 3F)。MS:MS m/z 838.2(M<sup>+</sup>+1)。

[0371] 化合物 1002 的制备

[0372]



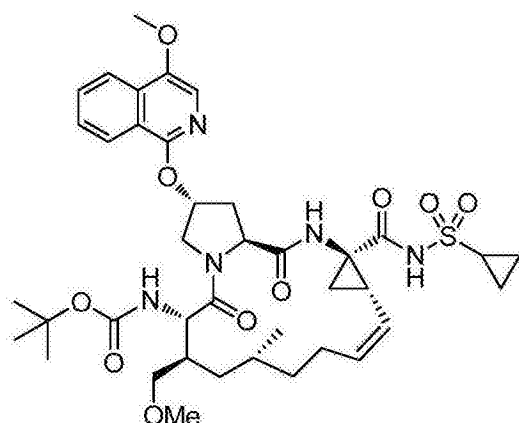
化合物 1002

[0373] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1016 所述的通用操作来制备化合物 1002。

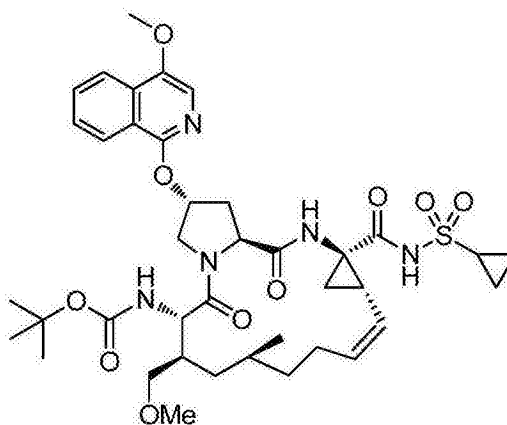
[0374] 化合物 1002 : ((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ ppm 8.15(m, 2H) 7.73(m, 1H) 7.57(m, 2H) 5.84(br. s., 1H) 5.69(m, 1H) 5.06(t, J = 9.54Hz, 1H) 4.80(d, J = 11.54Hz, 1H) 4.70(dd, J = 9.91, 7.15Hz, 1H) 4.24(d, J = 10.79Hz, 1H) 4.01(m, 4H) 3.44(d, J = 2.76Hz, 2H) 3.29(s, 3H) 2.75(dd, J = 13.80, 7.03Hz, 1H) 2.52(m, 3H) 1.94(m, 2H) 1.75(dd, J = 8.28, 5.52Hz, 1H) 1.63(m, 2H) 1.52(s, 4H) 1.43(m, 5H) 1.32(s, 4H) 0.88(m, 5H)。<sup>19</sup>F NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ ppm-85.21(s, 3F) MS:MS m/z 838.2(M<sup>+</sup>+1)。

[0375] 化合物 1003 和化合物 1004 的制备

[0376]



化合物 1003



化合物 1004

[0377] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1010 所述的通用操作来制备化合物 1003 和化合物 1004。

[0378] 化合物 1003 : ((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-((环丙基磺酰基)氨基酰基)

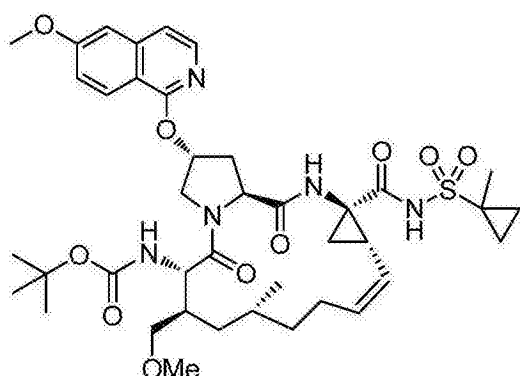


基)-2-((4-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 8.15(m, 2H)7.72(t, J = 7.53Hz, 1H)7.55(m, 2H)5.83(br. s., 1H)5.62(td, J = 10.16, 5.52Hz, 1H)4.78(d, J = 11.54Hz, 1H)4.61(m, 1H)4.25(d, J = 10.79Hz, 1H)4.00(m, 4H)3.45(m, 2H)3.30(s, 3H)2.92(m, 1H)2.73(m, 2H)2.42(m, 2H)1.94(m, 2H)1.78(m, 3H)1.53(m, 6H)1.28(m, 11H)1.07(m, 4H)。MS:MS m/z 784.2(M<sup>+</sup>+1)。

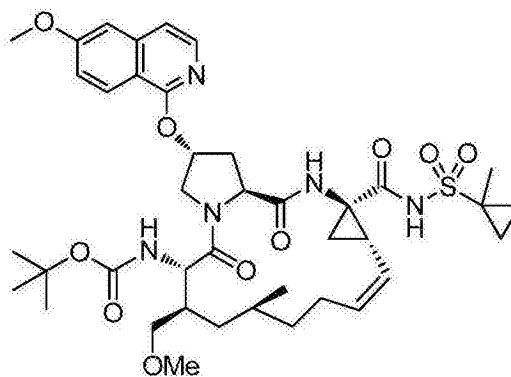
[0379] 化合物 1004 : ((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-((环丙基磺酰基)氨基酰基)-2-((4-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 8.15(m, 2H)7.73(t, J = 7.65Hz, 1H)7.58(m, 2H)5.85(br. s., 1H)5.71(d, J = 8.53Hz, 1H)4.66(m, 2H)4.46(d, J = 11.29Hz, 1H)4.07(m, 4H)3.47(m, 5H)2.89(br. s., 1H)2.71(dd, J = 13.55, 7.53Hz, 1H)2.45(m, 3H)2.05(m, 3H)1.74(dd, J = 7.78, 5.52Hz, 1H)1.62(dd, J = 9.41, 5.40Hz, 1H)1.51(d, J = 12.80Hz, 3H)1.28(m, 11H)1.04(m, 8H)。MS:MS m/z 784.2(M<sup>+</sup>+1)。

[0380] 化合物 1005 和化合物 1006 的制备

[0381]



化合物 1005



化合物 1006

[0382] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1010 所述的通用操作来制备化合物 1005 和化合物 1006。

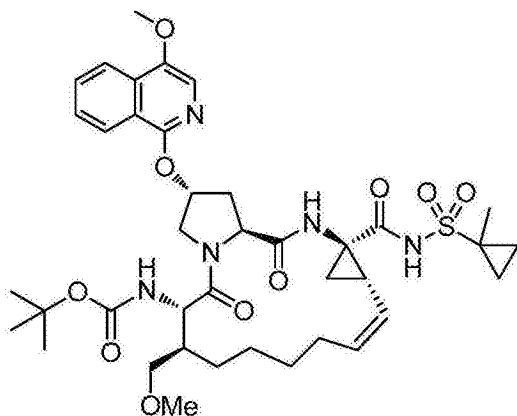
[0383] 化合物 1005 : ((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((6-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 8.13(d, J = 9.03Hz, 2H)7.92(d, J = 5.77Hz, 1H)7.25(d, J = 5.77Hz, 1H)7.19(d, J = 2.26Hz, 1H)7.09(dd, J = 9.16, 2.13Hz, 1H)5.88(br. s., 1H)5.61(td, J = 10.16, 5.77Hz, 1H)4.77(d, J = 11.80Hz, 1H)4.61(m, 1H)4.26(m, 1H)4.03(dd, J = 11.42, 3.14Hz, 1H)3.94(s, 3H)3.48(m, 2H)3.30(s, 3H)2.74(m, 2H)2.43(m, 2H)1.93(m, 2H)1.76(dd, J = 8.28, 5.77Hz, 1H)1.57(m, 7H)1.42(m, 1H)1.28(m, 2H)1.17(s, 8H)1.03(m, 4H)0.88(br. s., 2H)。MS:MS m/z 798.2(M<sup>+</sup>+1)。

[0384] 化合物 1006 : ((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((6-甲氧基异喹啉-1-基)

氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 8.14(d, J = 9.04Hz, 1H)7.92(d, J = 5.77Hz, 1H)7.27(d, J = 5.77Hz, 1H)7.20(d, J = 1.76Hz, 1H)7.11(d, J = 9.29Hz, 1H)5.90(br. s., 1H)5.73(br. s., 1H)4.65(m, 2H)4.45(d, J = 10.54Hz, 1H)4.10(m, 1H)3.94(s, 3H)3.50(d, J = 1.51Hz, 2H)3.40(br. s., 3H)2.71(dd, J = 14.05, 7.28Hz, 1H)2.44(d, J = 8.78Hz, 2H)2.13(br. s., 1H)1.97(m, 1H)1.71(m, 1H)1.51(m, 9H)1.29(br. s., 8H)1.15(m, 3H)0.92(m, 5H)。MS:MS m/z 798.2 (M<sup>+</sup>+1)。

[0385] 化合物 1007 的制备

[0386]



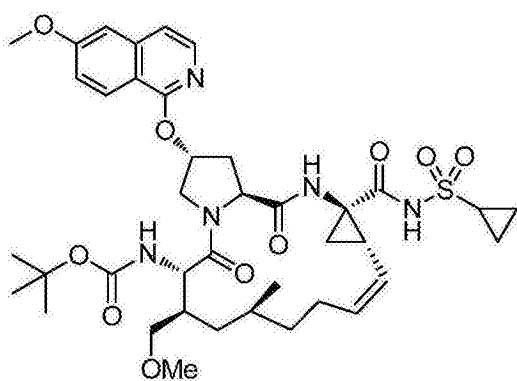
化合物 1007

[0387] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1010 所述的通用操作来制备化合物 1007。

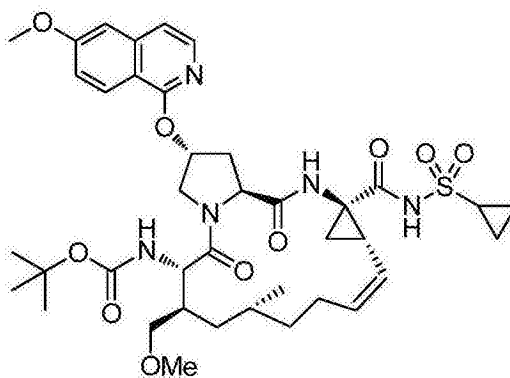
[0388] 化合物 1007 : ((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 8.15(m, 2H)7.73(t, J = 7.15Hz, 1H)7.56(m, 2H)5.85(br. s., 1H)5.71(m, 1H)5.06(m, 1H)4.79(m, 2H)4.67(dd, J = 9.79, 7.28Hz, 1H)4.29(d, J = 10.79Hz, 1H)4.05(m, 4H)3.44(m, 2H)3.29(m, 3H)2.74(dd, J = 13.43, 7.15Hz, 1H)2.54(m, 3H)1.75(dd, J = 8.28, 5.52Hz, 1H)1.62(m, 2H)1.52(s, 4H)1.40(m, 9H)1.12(s, 8H)0.91(m, 3H)。MS:MS m/z 784.2 (M<sup>+</sup>+1)。

[0389] 化合物 1008 和化合物 1009 的制备

[0390]



化合物 1008



化合物 1009

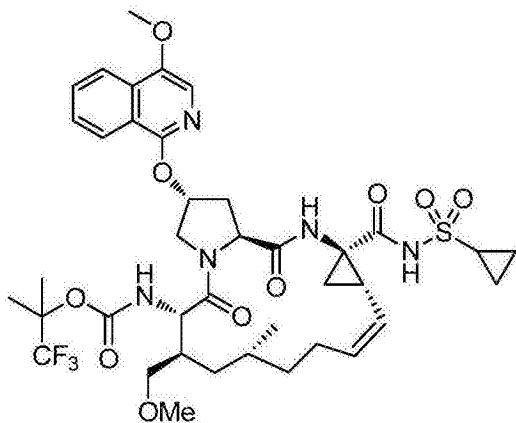
[0391] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1010 所述的通用操作来制备化合物 1008 和化合物 1009。

[0392] 化合物 1008 : ((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-((环丙基磺酰基)氨基甲酰基)-2-((6-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 8.14(d, J = 9.03Hz, 1H)7.91(d, J = 5.77Hz, 1H)7.26(d, J = 6.02Hz, 1H)7.20(d, J = 2.01Hz, 1H)7.11(d, J = 8.78Hz, 1H)5.88(br. s., 1H)5.68(d, J = 7.78Hz, 1H)4.66(d, J = 4.77Hz, 2H)4.43(d, J = 11.04Hz, 1H)4.11(m, 1H)3.94(s, 3H)3.51(m, 2H)3.43(s, 3H)2.83(br. s., 1H)2.70(dd, J = 13.18, 7.40Hz, 1H)2.49(d, J = 13.55Hz, 2H)2.30(br. s., 1H)2.02(m, 4H)1.76(dd, J = 8.03, 5.27Hz, 1H)1.63(dd, J = 9.54, 5.02Hz, 1H)1.50(m, 3H)1.28(m, 9H)1.06(m, 10H)。MS:MS m/z 784.2(M<sup>+</sup>+1)。

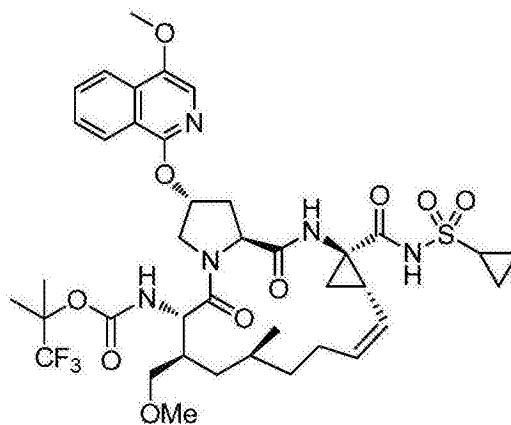
[0393] 化合物 1009 : ((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-((环丙基磺酰基)氨基甲酰基)-2-((6-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 8.13(d, J = 9.29Hz, 2H)7.91(d, J = 6.02Hz, 1H)7.25(d, J = 6.02Hz, 1H)7.19(d, J = 2.26Hz, 1H)7.09(dd, J = 9.16, 2.13Hz, 1H)5.87(br. s., 1H)5.59(m, 1H)4.75(m, 1H)4.60(m, 1H)4.26(d, J = 10.79Hz, 1H)4.02(dd, J = 11.42, 3.14Hz, 1H)3.94(s, 3H)3.47(m, 2H)3.30(s, 3H)2.89(br. s., 1H)2.71(m, 2H)2.44(m, 2H)1.93(m, 4H)1.77(m, 1H)1.57(m, 2H)1.46(m, 2H)1.28(m, 3H)1.18(s, 8H)1.08(m, 3H)1.01(d, J = 6.78Hz, 4H)。MS:MS m/z 784.2(M<sup>+</sup>+1)。

[0394] 化合物 1012 和化合物 1013 的制备

[0395]



化合物 1012



化合物 1013

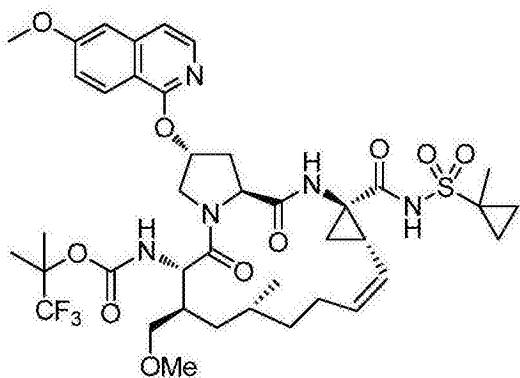
[0396] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1016 所述的通用操作来制备化合物 1012 和化合物 1013。

[0397] 化合物 1012 : ((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-((环丙基磺酰基)氨基甲酰基)-2-((4-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 8.15(m, 2H)7.73(ddd, J = 8.28, 7.03, 1.25Hz, 1H)7.56(m, 2H)5.83(m, 1H)5.62(td, J = 10.23, 5.90Hz, 1H)5.07(br. s., 1H)4.78(s, 1H)4.66(dd, J = 10.16, 7.15Hz, 1H)4.22(m, 1H)4.03(s, 3H)3.97(d, J = 3.26Hz, 1H)3.44(m, 2H)2.93(d, J = 4.52Hz, 1H)2.72(m, 2H)2.43(m, 2H)1.94(m, 2H)1.78(dd, J = 8.41, 5.65Hz, 1H)1.54(m, 4H)1.31(m, 6H)1.13(m, 5H)1.00(m, 7H)。<sup>19</sup>F NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm-85.2(s, 3F)MS:MS m/z 836.2(M<sup>+</sup>-1)。

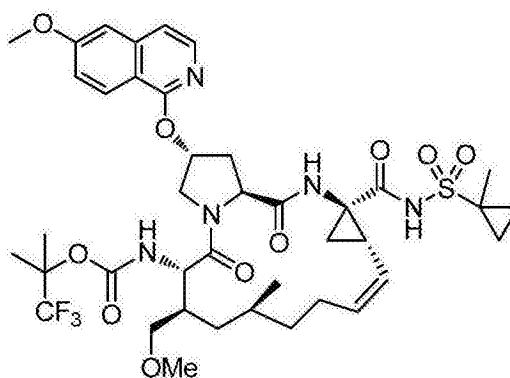
[0398] 化合物 1013 : ((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-((环丙基磺酰基)氨基甲酰基)-2-((4-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 8.20(m, 1H)8.19(d, J = 8.28Hz, 2H)8.15(m, 1H)8.12(d, J = 8.28Hz, 1H)7.74(td, J = 7.72, 1.13Hz, 1H)7.57(m, 2H)5.84(br. s., 1H)5.74(m, 1H)5.07(t, J = 9.79Hz, 1H)4.71(dd, J = 9.54, 7.28Hz, 1H)4.53(m, 2H)4.02(m, 4H)3.47(m, 2H)3.38(s, 3H)2.93(tt, J = 7.84, 4.96Hz, 1H)2.72(dd, J = 13.55, 7.28Hz, 1H)2.45(m, 2H)2.15(m, 1H)1.98(dd, J = 13.80, 7.53Hz, 1H)1.72(dd, J = 8.03, 5.52Hz, 1H)1.60(dd, J = 9.54, 5.52Hz, 2H)1.48(m, 3H)1.32(m, 3H)1.22(m, 4H)1.08(m, 2H)0.95(d, J = 6.78Hz, 4H)。<sup>19</sup>F NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm-85.2(s, 3F)。MS:MS m/z 836.2(M<sup>+</sup>-1)。

[0399] 化合物 1014 和化合物 1015 的制备

[0400]



化合物 1014



化合物 1015

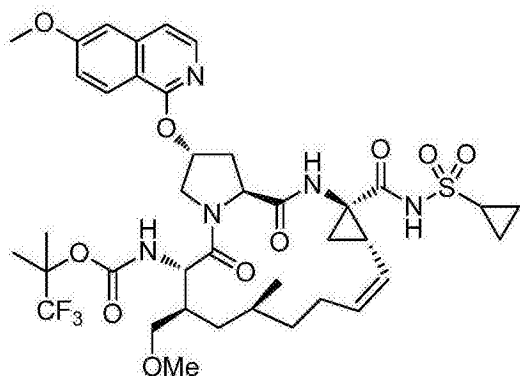
[0401] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1016 所述的通用操作来制备化合物 1014 和化合物 1015。

[0402] 化合物 1014 : ((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((6-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨甲酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。  
 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  ppm 8.11(d,  $J = 9.29\text{Hz}$ , 1H) 7.93(d,  $J = 5.77\text{Hz}$ , 1H) 7.27(d,  $J = 6.02\text{Hz}$ , 1H) 7.21(d,  $J = 2.51\text{Hz}$ , 1H) 7.11(dd,  $J = 9.03, 2.51\text{Hz}$ , 1H) 5.88(br. s., 1H) 5.62(m, 1H) 5.02(br. s., 1H) 4.77(d,  $J = 11.54\text{Hz}$ , 1H) 4.66(dd,  $J = 10.16, 7.15\text{Hz}$ , 1H) 4.23(m, 1H) 4.01(m, 1H) 3.93(m, 3H) 3.45(m, 2H) 3.30(s, 4H) 2.74(dt,  $J = 13.30, 6.90\text{Hz}$ , 2H) 2.44(ddd,  $J = 13.87, 9.98, 4.27\text{Hz}$ , 2H) 1.94(m, 2H) 1.77(dd,  $J = 8.41, 5.65\text{Hz}$ , 1H) 1.56(m, 6H) 1.44(m, 2H) 1.36(s, 3H) 1.27(m, 4H) 1.04(m, 3H) 1.00(d,  $J = 6.78\text{Hz}$ , 3H) 0.90(m, 2H)。  $^{19}\text{F}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  ppm-85.13(s, 3F)。MS:MS  $m/z$  850.2( $\text{M}^+-1$ )。

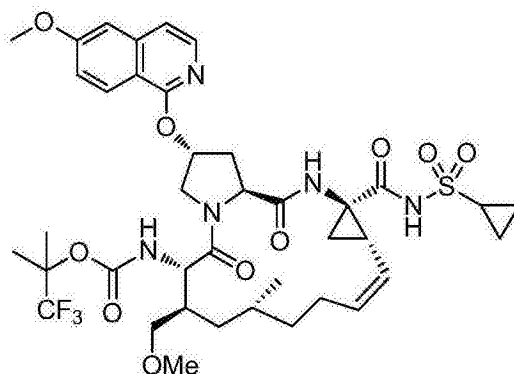
[0403] 化合物 1015 : ((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((6-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨甲酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。  
 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  ppm 8.14(d,  $J = 9.04\text{Hz}$ , 1H) 7.92(d,  $J = 6.02\text{Hz}$ , 1H) 7.27(d,  $J = 5.77\text{Hz}$ , 1H) 7.21(d,  $J = 2.51\text{Hz}$ , 1H) 7.12(dd,  $J = 9.16, 2.38\text{Hz}$ , 1H) 5.88(br. s., 1H) 5.70(br. s., 1H) 4.71(m, 1H) 4.58(m, 2H) 4.47(d,  $J = 11.54\text{Hz}$ , 1H) 4.06(d,  $J = 9.29\text{Hz}$ , 1H) 3.94(s, 3H) 3.50(d,  $J = 1.51\text{Hz}$ , 2H) 3.40(s, 3H) 2.72(dd,  $J = 13.55, 7.28\text{Hz}$ , 1H) 2.46(m, 2H) 2.15(br. s., 1H) 1.97(m, 2H) 1.73(br. s., 1H) 1.59(m, 2H) 1.49(m, 8H) 1.35(m, 6H) 1.20(m, 1H) 0.94(d,  $J = 6.53\text{Hz}$ , 3H) 0.85(br. s., 2H)。  $^{19}\text{F}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  ppm-85.12(s, 3F)。MS:MS  $m/z$  850.2( $\text{M}^+-1$ )。

[0404] 化合物 1018 和化合物 1019 的制备

[0405]



化合物 1018



化合物 1019

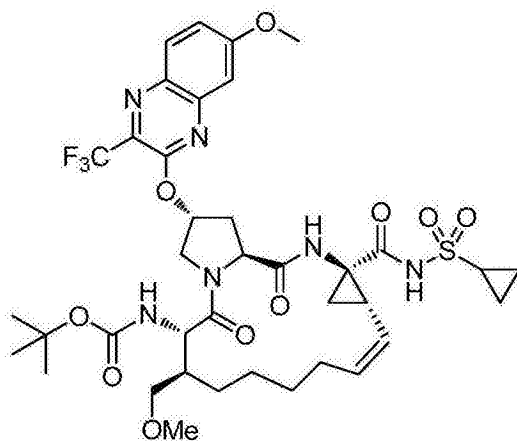
[0406] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1016 所述的通用操作来制备化合物 1018 和化合物 1019。

[0407] 化合物 1018 : ((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-((环丙基磺酰基)氨基甲酰基)-2-((6-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 8.14(d, J = 9.29Hz, 1H)7.93(m, 1H)7.28(d, J = 5.77Hz, 1H)7.22(d, J = 2.51Hz, 1H)7.12(dd, J = 9.03, 2.51Hz, 1H)5.89(br. s., 1H)5.74(m, 1H)5.08(t, J = 9.54Hz, 1H)4.81(s, 1H)4.71(dd, J = 9.54, 7.53Hz, 1H)4.55(m, 1H)4.04(dd, J = 11.54, 3.51Hz, 1H)3.95(s, 3H)3.48(d, J = 5.52Hz, 2H)3.38(m, 8H)3.28(dt, J = 3.33, 1.73Hz, 2H)2.93(m, 1H)2.72(m, 2H)2.45(m, 2H)1.72(dd, J = 8.28, 5.52Hz, 1H)1.55(m, 5H)1.32(m, 3H)1.06(m, 5H)。<sup>19</sup>F NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm-85.01(s, 3F)。MS:MS m/z838.2(M<sup>+</sup>+1)。

[0408] 化合物 1019 : ((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-((环丙基磺酰基)氨基甲酰基)-2-((6-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS:MS m/z838.2(M<sup>+</sup>+1)。

[0409] 化合物 1020 的制备

[0410]



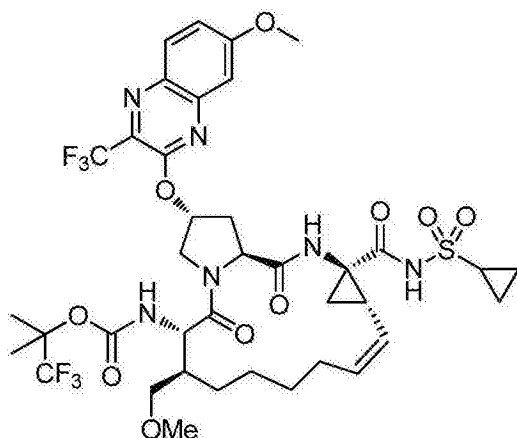
化合物 1020

[0411] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1010 所述的通用操作来制备化合物 1020。

[0412] 化合物 1020 : ((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-((环丙基磺酰基)氨基甲酰基)-2-((7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啶啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 7.97(d, J = 9.03Hz, 1H) 7.38(m, 2H) 5.97(br. s., 1H) 5.66(d, J = 8.78Hz, 1H) 4.66(dd, J = 9.54, 7.28Hz, 1H) 4.19(m, 1H) 4.04(m, 4H) 3.40(m, 3H) 3.28(m, 4H) 2.89(br. s., 1H) 2.70(dd, J = 13.68, 6.90Hz, 1H) 2.55(m, 3H) 1.99(s, 2H) 1.85(m, 1H) 1.76(m, 1H) 1.63(dd, J = 9.41, 5.14Hz, 2H) 1.45(m, 7H) 1.08(m, 10H)。<sup>19</sup>F NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm -68.70(s, 3F)。MS:MS m/z 837.2(M<sup>+</sup>-1)。

[0413] 化合物 1021 的制备

[0414]



化合物 1021

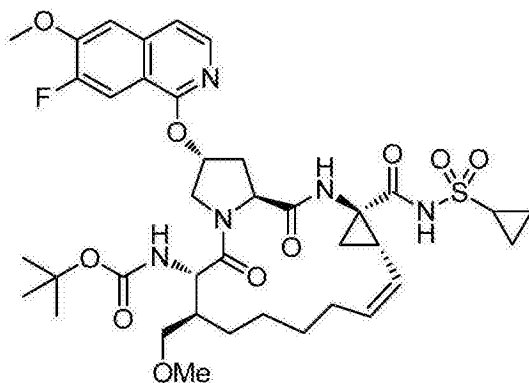
[0415] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1016 所述的通用操作来制备化合物 1021。

[0416] 化合物 1021 : ((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-((环丙基磺酰基)氨基甲酰基)-2-((7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啶啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-5, 16-二

氧代 -1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a- 十六氢环丙并 [e] 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 二氮杂环十五碳烯 -6- 基) 氨基甲酸 1, 1, 1- 三氟 -2- 甲基丙 -2- 基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 7.99(d, J = 9.29Hz, 1H) 7.40(m, 1H) 7.24(d, J = 7.53Hz, 1H) 5.97(br. s., 1H) 5.69(d, J = 9.79Hz, 1H) 5.10(t, J = 9.66Hz, 1H) 4.91(br. s., 2H) 4.81(s, 1H) 4.68(dd, J = 9.79, 7.03Hz, 2H) 4.15(dd, J = 10.92, 7.65Hz, 2H) 4.01(m, 3H) 3.39(m, 3H) 3.28(m, 2H) 2.55(m, 4H) 1.90(t, J = 10.04Hz, 2H) 1.75(dd, J = 8.28, 5.52Hz, 2H) 1.64(dd, J = 9.54, 5.52Hz, 2H) 1.46(m, 3H) 1.32(m, 6H) 1.07(m, 4H)。<sup>19</sup>F NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm -68.72(s, 3F) -85.26(s, 3F)。MS:MS m/z 891.0(M<sup>+</sup>-1)。

[0417] 化合物 1022 的制备

[0418]



化合物 1022

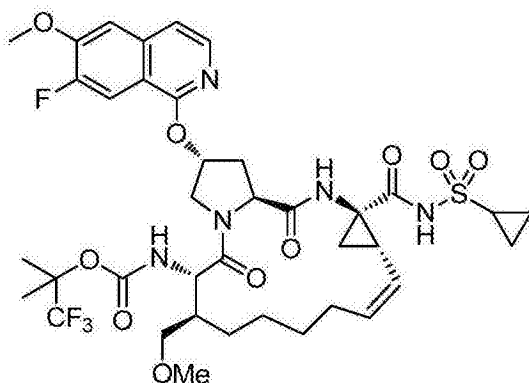
[0419] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1010 所述的通用操作来制备化合物 1022。

[0420] 化合物 1022 : ((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-((环丙基磺酰基)氨基酰基)-2-((7-氟-6-甲氧基萘-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并 [e] 吡咯并 [1, 2-a] [1, 4] 二氮杂环十五碳烯 -6- 基) 氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 7.93(m, 1H) 7.79(d, J = 11.54Hz, 1H) 7.38(d, J = 8.28Hz, 1H) 7.29(d, J = 6.02Hz, 1H) 5.89(br. s., 1H) 5.68(m, 1H) 5.09(m, 1H) 4.76(m, 1H) 4.65(dd, J = 9.66, 7.15Hz, 1H) 4.24(d, J = 10.79Hz, 1H) 4.00(m, 3H) 3.45(br. s., 2H) 3.29(s, 3H) 2.93(tt, J = 7.87, 4.93Hz, 1H) 2.73(m, 1H) 2.52(m, 3H) 1.93(m, 5H) 1.75(m, 3H) 1.44(m, 8H) 1.07(m, 10H)。MS:MS m/z 786.2(M<sup>+</sup>-1)。

[0421] 化合物 1023 的制备

[0422]





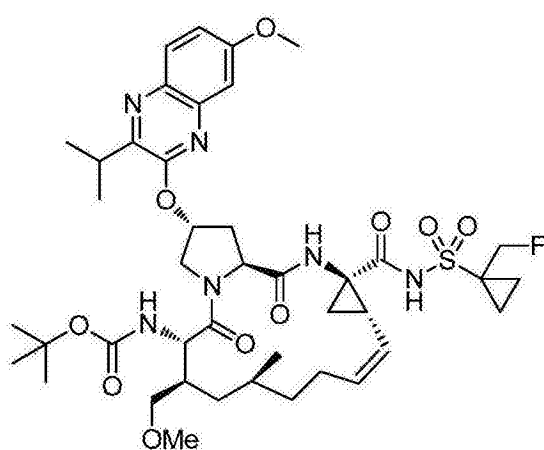
化合物 1023

[0423] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1016 所述的通用操作来制备化合物 1023。

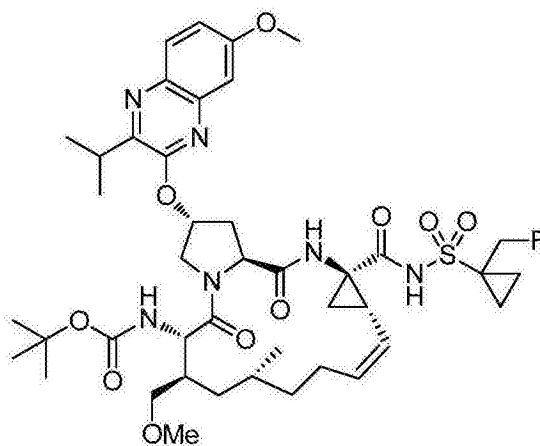
[0424] 化合物 1023 : ((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-((环丙基磺酰基)氨基酰基)-2-((7-氟-6-甲氧基喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ ppm 7.95(d, J = 5.77Hz, 1H) 7.80(d, J = 11.80Hz, 1H) 7.40(d, J = 8.03Hz, 1H) 7.30(d, J = 5.77Hz, 1H) 5.89(br. s., 1H) 5.69(m, 1H) 5.10(m, 1H) 4.70(m, 2H) 4.23(d, J = 10.79Hz, 1H) 4.00(m, 4H) 3.45(m, 2H) 3.38(m, 3H) 3.29(m, 4H) 2.94(tt, J = 7.91, 4.89Hz, 1H) 2.74(dd, J = 13.80, 6.78Hz, 1H) 2.52(m, 3H) 1.95(m, 2H) 1.76(dd, J = 8.28, 5.52Hz, 1H) 1.62(dd, J = 9.41, 5.40Hz, 1H) 1.45(m, 7H) 1.31(m, 1H) 1.08(m, 6H)。<sup>19</sup>F NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ ppm -85.23(s, 3F) -133.68(s, 1F)。MS:MS m/z 840.2(M<sup>+</sup>-1)。

[0425] 化合物 1024 和化合物 1025 的制备

[0426]



化合物 1024



化合物 1025

[0427] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1010 所述的通用操作来制备化合物 1024 和化合物 1025。

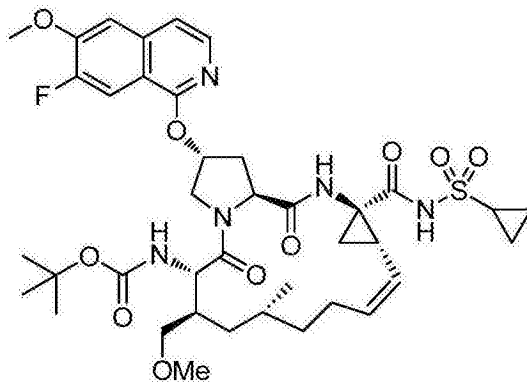
[0428] 化合物 1024 : ((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(((1-(氟甲基)环丙基)磺酰基)氨基酰基)-2-((3-异丙基-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16

,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 7.84(d, J = 9.04Hz, 1H)7.27(d, J = 2.51Hz, 1H)7.24(s, 1H)5.98(br. s., 1H)5.69(br. s., 1H)4.67(m, 3H)4.40(d, J = 11.55Hz, 1H)4.13(d, J = 8.53Hz, 1H)3.96(s, 3H)3.48(m, 5H)2.68(m, 2H)2.53(m, 2H)1.98(m, 5H)1.62(m, 12H)1.32(m, 14H)0.94(m, 5H)。MS:MS m/z 859.4(M<sup>+</sup>+1)。

[0429] 化合物 1025 :((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(((1-(氟甲基)环丙基)磺酰基)氨基酰基)-2-((3-异丙基-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧化代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 7.83(d, J = 9.04Hz, 1H)7.26(d, J = 2.51Hz, 1H)7.21(dd, J = 9.04, 3.01Hz, 1H)5.95(br. s., 1H)5.59(d, J = 5.02Hz, 1H)4.66(m, 3H)4.26(d, J = 11.04Hz, 1H)4.09(m, 1H)3.95(m, 3H)3.48(m, 3H)3.28(s, 3H)2.67(m, 2H)2.46(m, 2H)1.94(m, 3H)1.73(m, 1H)1.54(m, 5H)1.30(m, 7H)1.19(m, 14H)0.98(m, 4H)。MS:MS m/z 859.4(M<sup>+</sup>+1)。

[0430] 化合物 1026 的制备

[0431]



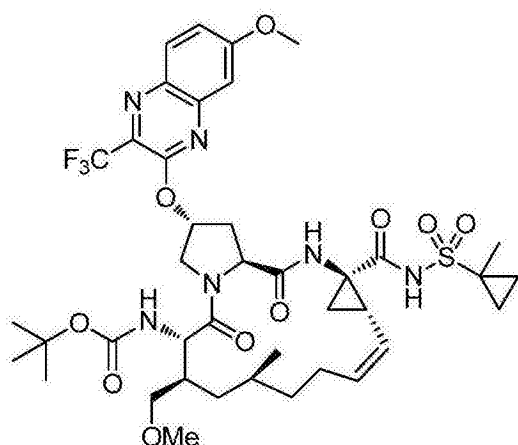
化合物 1026

[0432] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1010 所述的通用操作来制备化合物 1026。

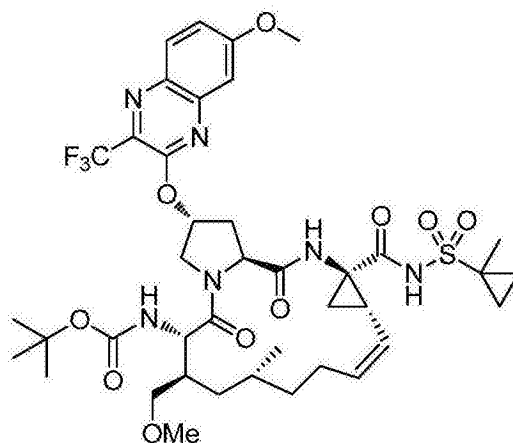
[0433] 化合物 1026 :((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-((环丙基磺酰基)氨基酰基)-2-((7-氟-6-甲氧基萘-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧化代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯。MS:MS m/z 802(M<sup>+</sup>+1)。

[0434] 化合物 1027 和化合物 1028 的制备

[0435]



化合物 1027



化合物 1028

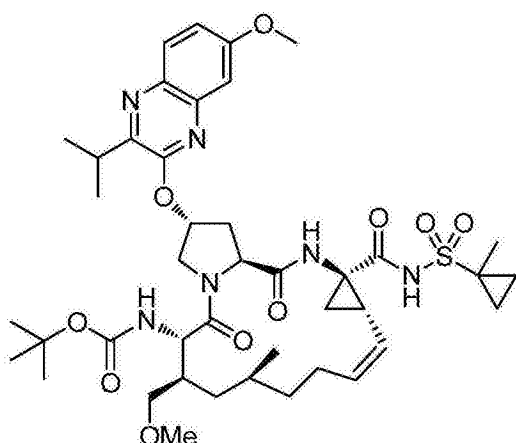
[0436] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1010 所述的通用操作来制备化合物 1027 和化合物 1028。

[0437] 化合物 1027 : ((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喔啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基甲酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ ppm 7.98(d, J = 9.04Hz, 1H) 7.38(m, 2H) 6.02(br. s., 1H) 5.69(br. s., 1H) 4.69(m, 1H) 4.55(m, 2H) 4.13(d, J = 8.53Hz, 1H) 4.01(m, 3H) 3.48(m, 5H) 2.68(m, 1H) 2.55(m, 2H) 2.00(m, 3H) 1.74(m, 5H) 1.57(m, 8H) 1.31(m, 14H) 0.95(m, 4H)。MS:MS m/z 865.2(M<sup>+</sup>-1)。

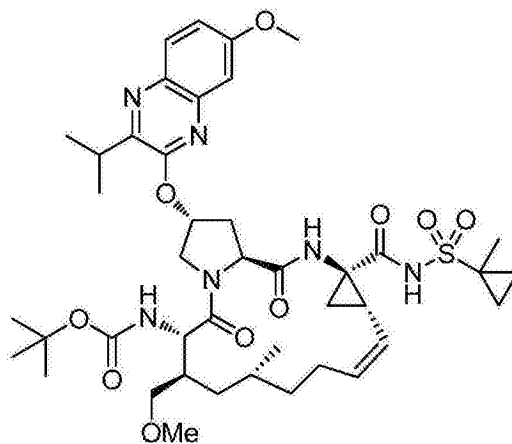
[0438] 化合物 1028 : ((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹喔啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基甲酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ ppm 7.96(m, 1H) 7.38(m, 2H) 5.98(br. s., 1H) 5.62(m, 1H) 4.99(m, 1H) 4.63(m, 1H) 4.16(m, 1H) 4.04(m, 4H) 3.45(m, 2H) 3.27(s, 3H) 2.72(m, 2H) 2.48(m, 2H) 1.93(m, 2H) 1.77(m, 2H) 1.61(m, 3H) 1.46(m, 5H) 1.27(m, 4H) 1.07(s, 9H) 0.95(m, 5H)。MS:MS m/z 865.2(M<sup>+</sup>-1)。

[0439] 化合物 1029 和化合物 1030 的制备

[0440]



化合物 1029



化合物 1030

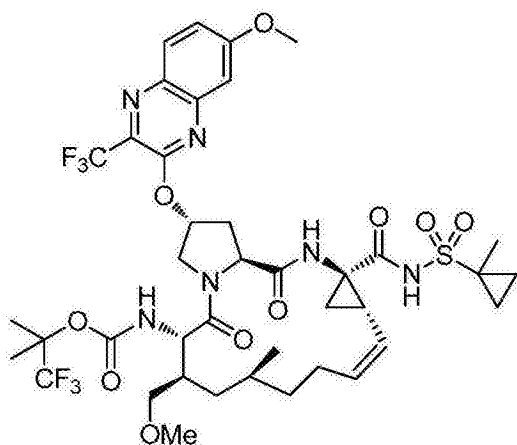
[0441] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1010 所述的通用操作来制备化合物 1029 和化合物 1030。

[0442] 化合物 1029 : ((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((3-异丙基-7-甲氧基喹喔啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基甲酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ ppm 7.83(d, J = 9.04Hz, 1H) 7.23(m, 2H) 5.96(br. s., 1H) 5.64(br. s., 1H) 4.66(m, 2H) 4.26(d, J = 10.54Hz, 1H) 4.08(d, J = 9.54Hz, 1H) 3.96(s, 3H) 3.48(m, 4H) 3.29(s, 3H) 2.71(br. s., 1H) 2.48(m, 2H) 1.94(d, J = 17.07Hz, 1H) 1.78(m, 2H) 1.50(m, 7H) 1.32(m, 9H) 1.17(m, 11H) 0.92(m, 5H)。MS:MS m/z 839.2 (M<sup>+</sup>-1)。

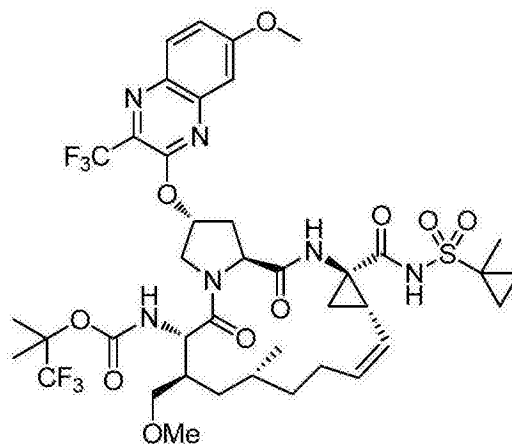
[0443] 化合物 1030 : ((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((3-异丙基-7-甲氧基喹喔啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基甲酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ ppm 7.84(d, J = 9.04Hz, 1H) 7.24(m, 2H) 5.96(br. s., 1H) 5.61(br. s., 1H) 4.62(m, 2H) 4.37(br. s., 1H) 4.17(br. s., 1H) 3.96(s, 3H) 2.65(m, 1H) 2.01(m, 2H) 1.79(m, 7H) 1.57(m, 12H) 1.40-1.32(m, 19H) 0.93(m, 5H)。MS:MS m/z 839.2 (M<sup>+</sup>-1)。

[0444] 化合物 1031 和化合物 1032 的制备

[0445]



化合物 1031



化合物 1032

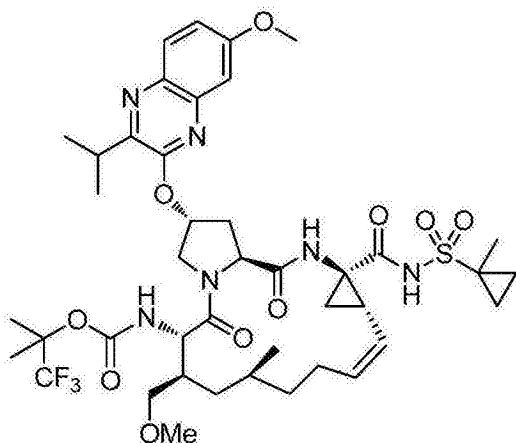
[0446] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1016 所述的通用操作来制备化合物 1031 和化合物 1032。

[0447] 化合物 1031 : ((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS:MS  $m/z$  921. 2 ( $M^+ + 1$ )。

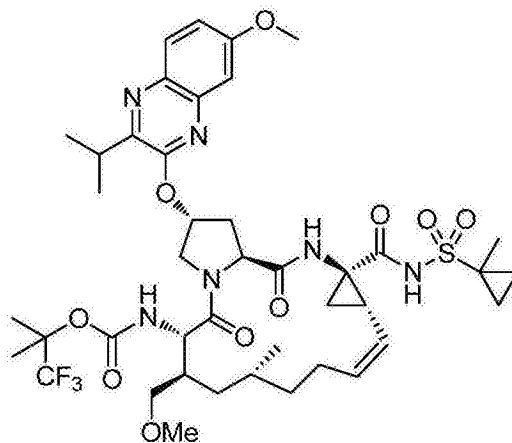
[0448] 化合物 1032 : ((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  ppm 7. 99(d, J = 9. 04Hz, 1H) 7. 40(m, 2H) 5. 98(br. s., 1H) 5. 63(m, 1H) 5. 01(m, 1H) 4. 13(m, 1H) 4. 04(m, 4H) 3. 45(m, 2H) 3. 27(m, 3H) 2. 71(m, 2H) 2. 48(m, 2H) 1. 94(m, 2H) 1. 77(dd, J = 8. 28, 5. 77Hz, 1H) 1. 67(d, J = 10. 04Hz, 1H) 1. 59(m, 1H) 1. 53(s, 4H) 1. 43(m, 2H) 1. 20(d, J = 9. 54Hz, 6H) 1. 00(m, 7H) 0. 90(m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  ppm -68. 72(s, 3F) -85. 26(s, 3F)。MS:MS  $m/z$  921. 2 ( $M^+ + 1$ )。

[0449] 化合物 1033 和化合物 1034 的制备

[0450]



化合物 1033



化合物 1034

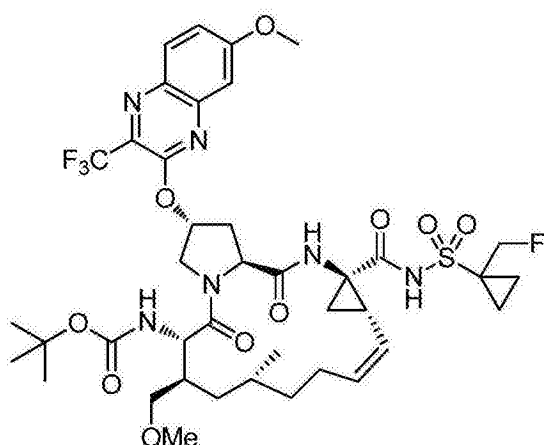
[0451] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1016 所述的通用操作来制备化合物 1033 和化合物 1034。

[0452] 化合物 1033 : ((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((3-异丙基-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨甲酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 7.84(d, J = 9.04Hz, 1H)7.29(d, J = 3.01Hz, 1H)7.23(m, 1H)5.98(br. s., 1H)5.75(d, J = 10.54Hz, 1H)5.02(m, 1H)4.72(t, J = 8.53Hz, 1H)4.57(m, 1H)4.45(d, J = 12.55Hz, 1H)4.09(m, 1H)3.97(s, 3H)3.47(m, 7H)2.70(m, 1H)2.48(m, 1H)1.99(m, 1H)1.72(m, 1H)1.63(m, 2H)1.52(m, 5H)1.45(m, 7H)1.34(m, 12H)0.93(m, 4H)。<sup>19</sup>F NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm-85.1(s, 3F)MS:MS m/z 893.2(M<sup>+</sup>-1)。

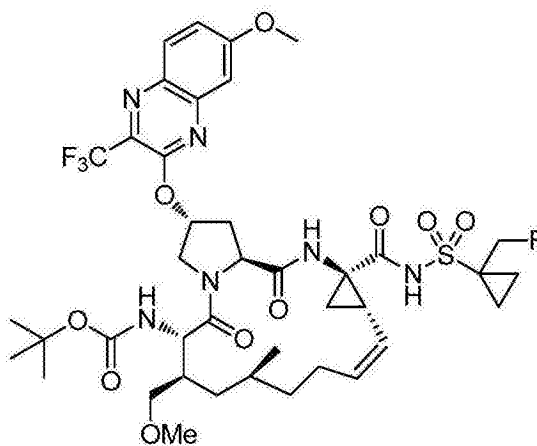
[0453] 化合物 1034 : ((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((3-异丙基-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨甲酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS:MS m/z 893.2(M<sup>+</sup>-1)。

[0454] 化合物 1035 和化合物 1036 的制备

[0455]



化合物 1035



化合物 1036

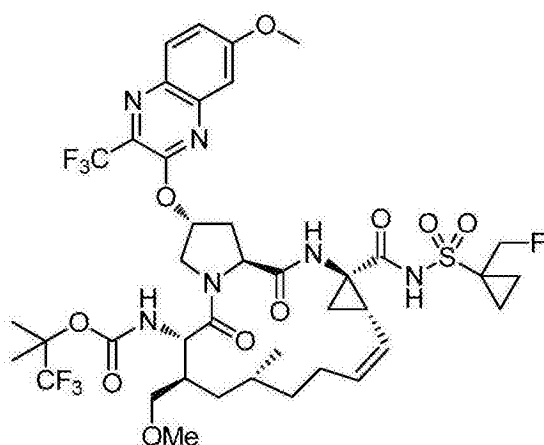
[0456] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1010 所述的通用操作来制备化合物 1035 和化合物 1036。

[0457] 化合物 1035 : ((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(((1-(氟甲基)环丙基)磺酰基)氨基酰基)-2-((7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯。MS:MS  $m/z$  884. 2( $M^+$ -1)。

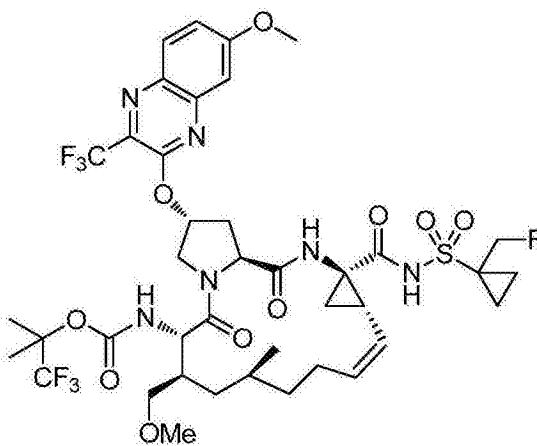
[0458] 化合物 1036 : ((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(((1-(氟甲基)环丙基)磺酰基)氨基酰基)-2-((3-异丙基-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯。MS:MS  $m/z$  884. 2( $M^+$ -1)。

[0459] 化合物 1037 和化合物 1038 的制备

[0460]



化合物 1037



化合物 1038

[0461] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1016 所述的通用操作来制备化合物 1037 和化合物 1038。

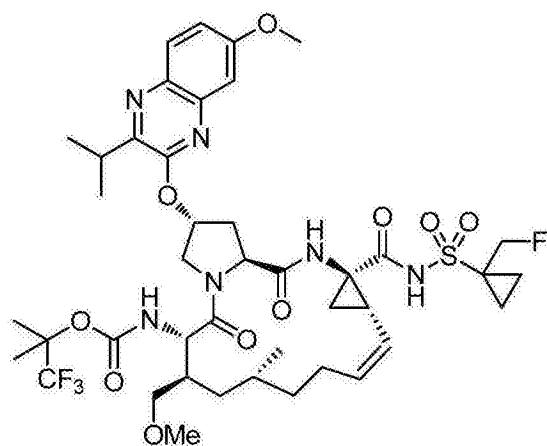
[0462] 化合物 1037 : ((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(((1-(氟甲基)环丙基)磺酰基)氨基酰基)-2-((7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯。

基)磺酰基)氨基酰基)-2-((7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 7.98(m, 1H)7.38(m, 2H)5.96(br. s., 1H)5.57(br. s., 1H)4.67(m, 3H)4.14(d, J = 11.04Hz, 1H)4.01(m, 4H)3.46(m, 3H)3.26(m, 3H)2.71(m, 1H)2.47(m, 1H)1.93(m, 4H)1.66(m, 5H)1.38(m, 5H)1.07(m, 11H)。MS:MS m/z 939.2(M<sup>+</sup>+1)。

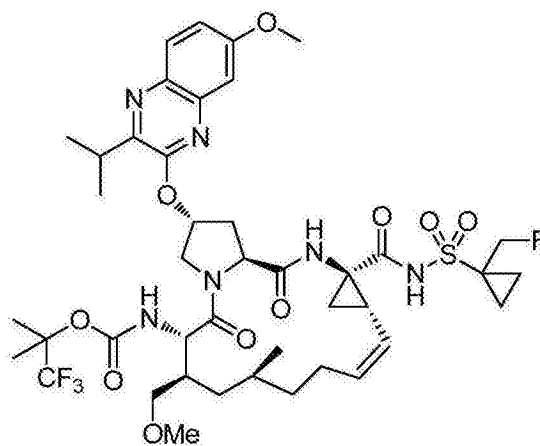
[0463] 化合物 1038 :((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(((1-(氟甲基)环丙基)磺酰基)氨基酰基)-2-((7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 7.98(d, J = 9.04Hz, 1H)7.39(m, 2H)5.95(br. s., 1H)5.61(br. s., 1H)4.60(m, 5H)4.12(d, J = 8.53Hz, 1H)4.00(m, 3H)3.51(m, 2H)3.43(s, 3H)2.64(m, 2H)2.00(m, 2H)1.73(br. s., 2H)1.49(m, 6H)1.32(m, 9H)1.06(br. s., 2H)0.92(d, J = 6.53Hz, 3H)。MS:MS m/z 939.2(M<sup>+</sup>+1)。

[0464] 化合物 1039 和化合物 1040 的制备

[0465]



化合物 1039



化合物 1040

[0466] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1016 所述的通用操作来制备化合物 1039 和化合物 1040。

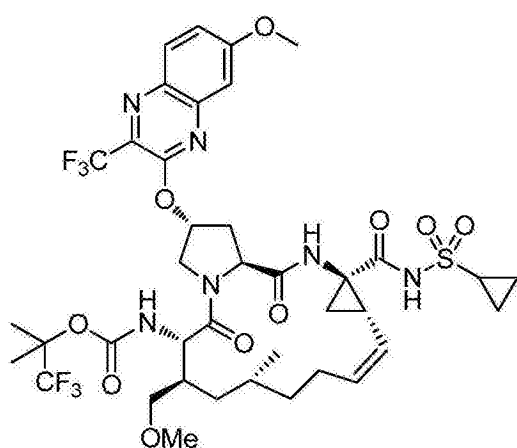
[0467] 化合物 1039 :((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(((1-(氟甲基)环丙基)磺酰基)氨基酰基)-2-((3-异丙基-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 7.83(d, J = 9.04Hz, 1H)7.28(d, J = 3.01Hz, 1H)7.22(dd, J = 9.29, 2.76Hz, 1H)5.92(br. s., 1H)5.59(d, J = 5.52Hz, 1H)4.65(m, 3H)4.24(d, J = 11.04Hz, 1H)4.07(dd, J = 11.80, 3.26Hz, 1H)3.95(m, 3H)3.46(m, 3H)3.26(m, 3H)2.56(m, 3H)1.94(m, 2H)1.61(m, 6H)1.33(m, 11H)1.21(m, 9H)1.01(d, J = 6.53Hz, 3H)。<sup>19</sup>F NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm-85.1(s, 3F)。MS:MS m/z 913.4(M<sup>+</sup>+1)。



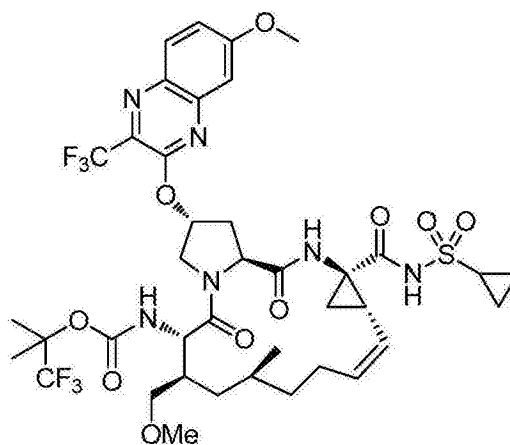
[0468] 化合物 1040 : ((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-(((1-(氟甲基)环丙基)磺酰基)氨基酰基)-2-((3-异丙基-7-甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧化-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 7.84(d, J = 9.04Hz, 1H)7.28(d, J = 3.01Hz, 1H)7.22(m, 1H)5.94(br. s., 1H)5.67(br. s., 1H)4.62(m, 3H)4.44(d, J = 12.05Hz, 1H)3.96(m, 3H)3.48(m, 5H)2.69(m, 2H)1.57(m, 9H)1.32(m, 11H)1.21(m, 9H)0.93(m, 4H)。MS:MS m/z 913.4(M<sup>+</sup>1)。

[0469] 化合物 1041 和化合物 1042 的制备

[0470]



化合物 1041



化合物 1042

[0471] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1016 所述的通用操作来制备化合物 1041 和化合物 1042。

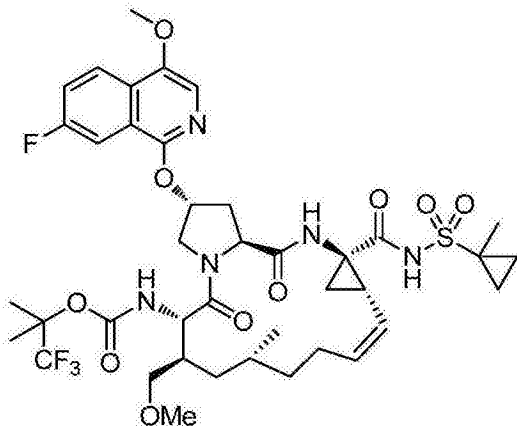
[0472] 化合物 1041 : ((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-((环丙基磺酰基)氨基酰基)-2-((7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧化-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 8.00(m, 1H)7.39(m, 2H)5.97(br. s., 1H)5.62(td, J = 9.91, 5.77Hz, 1H)5.07(br. s., 1H)4.64(m, 1H)4.12(d, J = 11.04Hz, 1H)4.01(m, 4H)3.43(m, 2H)3.28(m, 3H)2.94(br. s., 1H)2.71(m, 2H)2.47(m, 2H)1.93(m, 2H)1.78(dd, J = 8.53, 5.52Hz, 1H)1.56(m, 5H)1.25(m, 11H)1.07(m, 6H)。<sup>19</sup>F NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm -68.72(s, 3F)-85.26(s, 3F)。MS:MS m/z 907.2(M<sup>+</sup>1)。

[0473] 化合物 1042 : ((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-14a-((环丙基磺酰基)氨基酰基)-2-((7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-5, 16-二氧化-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 7.99(d, J = 9.04Hz, 1H)7.39(m, 2H)5.99(br. s., 1H)5.70(br. s., 1H)4.71(t, J = 8.28Hz, 1H)4.60(m, 1H)4.45(d, J = 6.02Hz, 1H)4.04(m, 5H)3.46(m, 6H)2.94(br. s., 1H)2.69(m, 1H)2.06(m, 2H)1.68(m, 4H)1.44(d, J = 9.54Hz, 2H)1.28(m, 10H)1

.08(m, 4H)0.94(d, J = 7.03Hz, 3H)。MS:MS m/z 907.2(M<sup>+</sup>+1)。

[0474] 化合物 1043 的制备

[0475]



化合物 1043

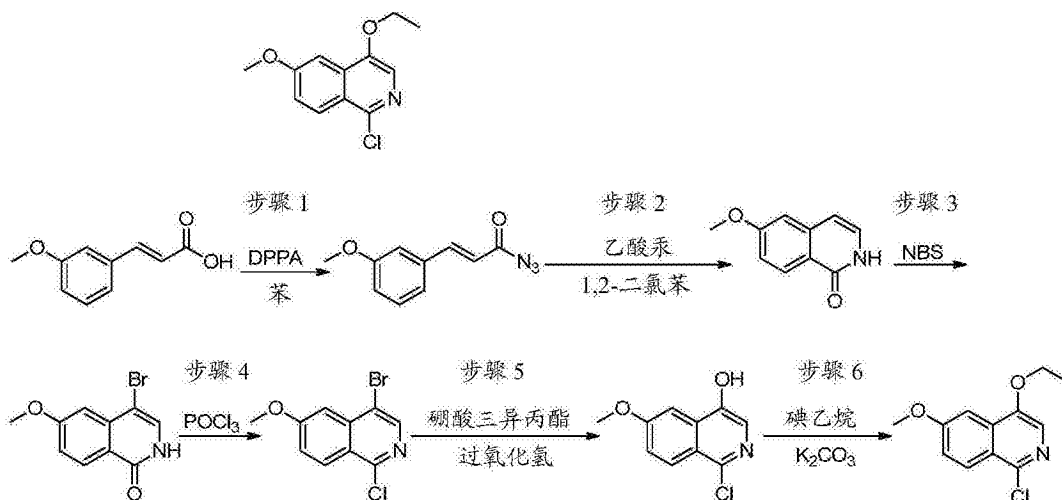
[0476] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1016 所述的通用操作来制备化合物 1043。

[0477] 化合物 1043 : ((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((7-氟-4-甲氧基萘-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基甲基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 8.19(dd, J = 9.29, 5.27Hz, 1H)7.76(m, 1H)7.55(m, 2H)5.84(br. s., 1H)5.61(br. s., 1H)4.78(m, 1H)4.64(m, 1H)4.22(m, 1H)4.00(m, 4H)3.47(m, 2H)2.75(m, 2H)2.44(m, 2H)1.94(d, J = 8.03Hz, 2H)1.77(m, 1H)1.52(m, 9H)1.29(m, 7H)1.06(s, 3H)0.96(m, 5H)。MS:MS m/z 867.2(M<sup>+</sup>-1)。

[0478] 方案:1-氯-4-乙氧基-6-甲氧基异喹啉的制备

[0479] 1-氯-4-乙氧基-6-甲氧基异喹啉的合成:

[0480]



[0481] 步骤 1:(E)-3-(3-甲氧基苯基)丙烯酰基叠氮化物的制备

[0482] 在室温向(E)-3-(3-甲氧基苯基)丙烯酸(15g, 84mmol)在苯(100ml)中的溶液

中先后加入三乙胺 (11.73ml, 84mmol) 和 DPPA (23.17g, 84mmol)。将反应物料在相同温度搅拌 18h。减压蒸发溶剂且将残余物用水稀释并用二氯甲烷萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到粗化合物。通过使用 10% 乙酸乙酯 / 石油醚作为流动相的常规柱色谱 (硅胶, 60-120 目) 来纯化粗化合物, 得到所期望的化合物, 其为白色固体 (15g, 88%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.75-7.70 (d, J = 20Hz, 1H), 7.36-6.97 (m, 4H), 6.45-6.40 (d, J = 20Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)。

[0483] 步骤 2: 6-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮的制备

[0484] 向 (E)-3-(3-甲氧基苯基) 丙烯酰基叠氮化物 (2.0g, 9.84mmol) 在 1,2-二氯苯 (10ml) 中的溶液中加入乙酸汞 (0.031g, 0.098mmol)。将反应混合物在 120℃ 加热并在该温度搅拌 5 分钟, 然后将其加热至 180℃ 且保持 1h。将反应物料冷却至室温并用石油醚稀释。过滤所析出的固体, 用石油醚洗涤, 得到粗化合物 (1.2g, 69.6%)。将粗化合物用于下一步而无需进一步纯化。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 11.03 (s, 1H), 8.08-8.06 (d, J = 8Hz, 1H), 7.14-7.03 (m, 3H), 6.48-6.46 (d, J = 8Hz, 1H), 3.87 (s, 3H); MS:MS m/z 176.1 (M<sup>+</sup>+1)。

[0485] 步骤 3: 4-溴-6-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮的制备

[0486] 在室温在氩气气氛下向 6-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮 (2.5g, 14.27mmol) 在乙腈 (10ml) 中的溶液中加入 NBS (2.54g, 14.27mmol)。将反应物料在相同温度搅拌 2 小时。过滤所析出的固体, 得到粗化合物 (2g, 55.2%)。将粗化合物用于下一步而无需进一步纯化。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 11.41 (s, 1H), 8.17-8.15 (d, J = 8Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 3.93 (s, 3H); MS:MS m/z 256.06 (M<sup>+</sup>+2)。

[0487] 步骤 4: 4-溴-1-氯-6-甲氧基异喹啉的制备

[0488] 将 4-溴-6-甲氧基异喹啉-1(2H)-酮 (1.5g, 5.90mmol) 在 POCl<sub>3</sub> (15ml) 中的溶液回流过夜。减压蒸发溶剂并用冷水稀释残余物。将水溶液用固体碳酸钠碱化并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压蒸发, 得到粗化合物。通过硅胶色谱 (10% 乙酸乙酯 / 石油醚) 来纯化粗化合物, 得到所期望的化合物 (1.1g, 65%), 其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 8.53 (s, 1H), 8.27-8.24 (d, J = 12Hz, 1H), 7.56-7.53 (d, J = 12Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.02 (s, 3H); MS:MS m/z 273.99 (M<sup>+</sup>+1)。

[0489] 步骤 5: 1-氯-6-甲氧基异喹啉-4-醇的制备

[0490] 在 -78℃ 在氮气下向 4-溴-1-氯-6-甲氧基异喹啉 (0.25g, 0.917mmol) 在 THF (30ml) 中的溶液中加入正丁基锂 (1.147ml, 1.835mmol)。将反应混合物搅拌 30 分钟且加入硼酸三异丙酯 (0.426ml, 1.835mmol) 并再搅拌 30 分钟。向其中先后加入过氧化氢 (0.273ml, 8.90mmol) (30% 溶液, 1.5M) 和氢氧化钠 (0.917ml, 0.917mmol)。将所得混合物在室温再搅拌 1h。将反应混合物冷却至 -40℃ 并加入亚硫酸钠水溶液 (1.156g, 9.17mmol)。将所得浆液用 6N HCl 溶液中和并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压蒸发, 得到粗化合物。通过硅胶色谱 (20% 乙酸乙酯 / 石油醚) 来纯化粗化合物, 得到所期望的化合物 (0.13g, 67.6%), 其为固体。MS:MS m/z 210.06 (M<sup>+</sup>+1)。

[0491] 步骤 6: 1-氯-4-乙氧基-6-甲氧基异喹啉的制备

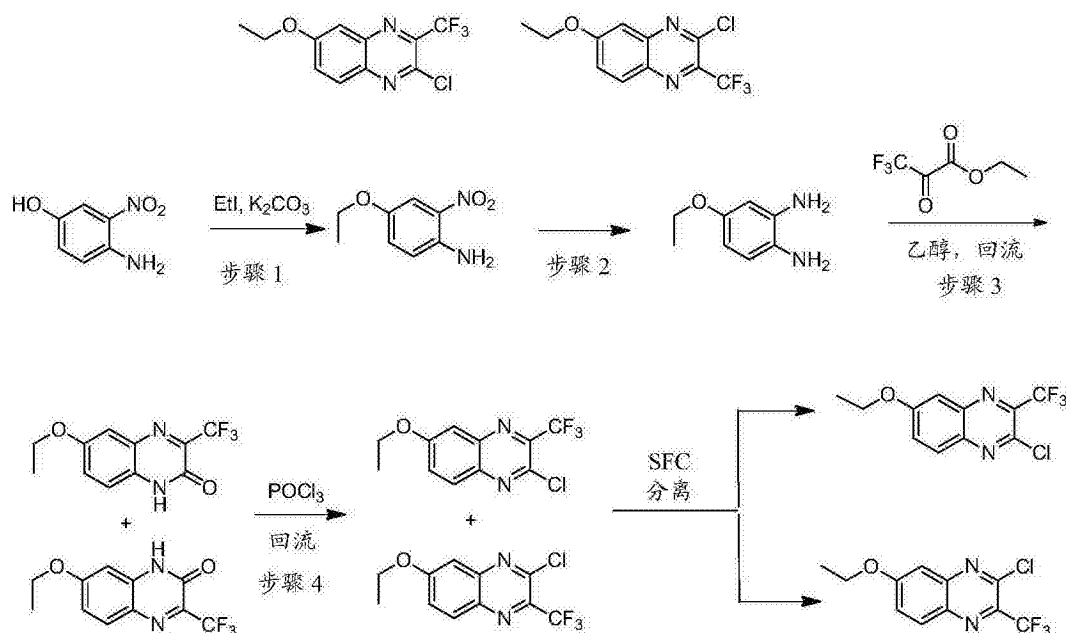
[0492] 在室温向 1-氯-6-甲氧基异喹啉-4-醇 (0.05g, 0.239mmol) 在乙腈 (5ml) 中的溶液中先后加入碳酸钾 (0.099g, 0.716mmol) 和碘乙烷 (0.039ml, 0.477mmol)。将反

应物料在相同温度搅拌 18h。减压蒸发溶剂且将残余物用水稀释并用二氯甲烷萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到粗化合物。通过硅胶色谱(10%乙酸乙酯/石油醚)来纯化粗化合物,得到所期望的化合物(0.015g, 25.1%),其为固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 8.14-8.12(d, J = 8Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.46-7.42(m, 2H), 4.34-4.27(q, J = 8Hz, 2H), 3.95(s, 3H), 1.48(t, J = 10Hz, 3H)。

[0493] 方案:2-氯-6-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啉和3-氯-6-乙氧基-2-(三氟甲基)喹啉的制备

[0494] 2-氯-6-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啉和3-氯-6-乙氧基-2-(三氟甲基)喹啉

[0495]



[0496] 步骤1:4-乙氧基-2-硝基苯胺的制备

[0497] 在室温向4-氨基-3-硝基苯酚(5.0g, 32.4mmol)在乙腈(100mL)中的溶液中先后加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(13.45g, 97mmol)和碘乙烷(13.11mL, 162mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用硅藻土床过滤并用乙腈洗涤。减压蒸发滤液,得到粗化合物。通过使用10-30%乙酸乙酯/己烷作为流动相的ISCO来纯化粗化合物,得到4-乙氧基-2-硝基苯胺(3.0g, 16.47mmol, 50.8%产率),其为红色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 7.35-7.34(d, J = 4Hz, 1H), 7.23(s, 2H), 7.16-7.13(dd, J = 9.2Hz, 3.2Hz, 1H), 7.00-6.97(d, J = 9.6Hz, 1H), 3.99-3.94(q, J = 6.8Hz, 6H), 1.31-1.28(t, J = 6.8Hz, 3H)。MS:MSm/z 181.2(M<sup>+</sup>-1)。

[0498] 步骤2:4-乙氧基苯-1,2-二胺的制备

[0499] 按照与针对4-氟-5-甲氧基苯-1,2-二胺所述相同的操作,但是使用4-乙氧基-2-硝基苯胺作为原料代替4-氟-5-甲氧基-2-硝基苯胺。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 6.40-6.38(d, J = 8Hz, 1H), 6.15-6.14(d, J = 3.6Hz, 1H), 5.97-5.93(dd, J = 11.2Hz, 3.6Hz, 1H), 4.45(bs, 2H), 3.975-3.970(bs, 2H), 3.84-3.77(q, J = 9.2Hz, 2H), 1.29-1.21(t, J = 16.4Hz, 3H)。

[0500] 步骤3:6-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮和7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮的制备

[0501] 按照与针对7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮所述相同的操作,但是使用4-乙氧基苯-1,2-二胺作为原料代替4-氟-5-甲氧基苯-1,2-二胺。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 12.92(br, s, 2H), 7.84-7.81(d, J = 12Hz, 1H), 7.44-7.33(m, 4H), 7.82(s, 1H), 3.87(s, 6H), MS:MS m/z 245.15(M<sup>+</sup>+1)。

[0502] 步骤4:2-氯-6-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啉和3-氯-6-乙氧基-2-(三氟甲基)喹啉的制备

[0503] 按照与针对2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉所述相同的操作,但是使用6-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮和7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮作为原料代替2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉和2-氯-6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉。

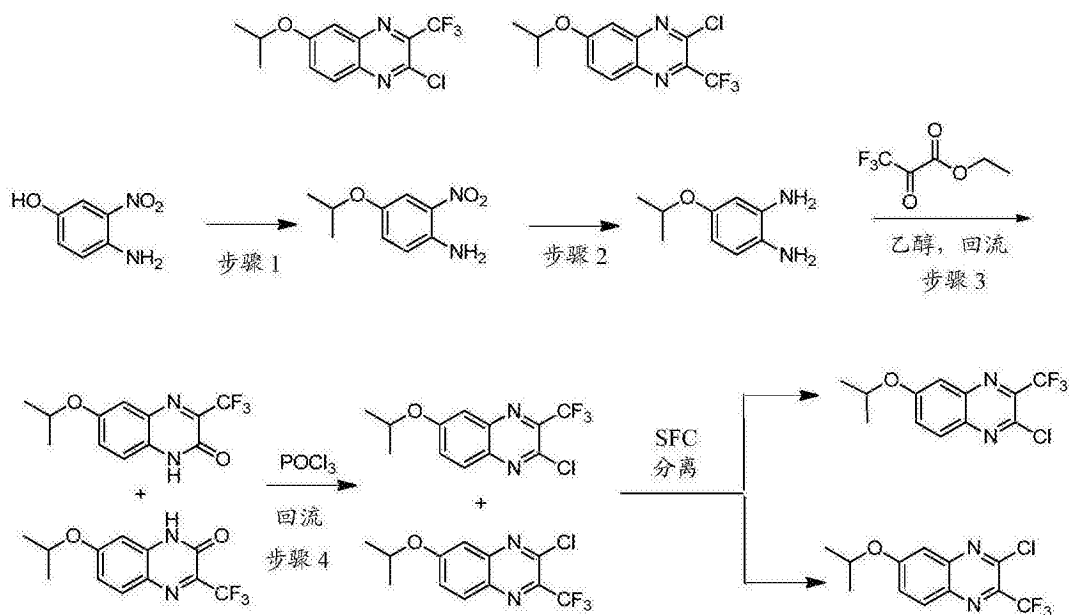
[0504] 2-氯-6-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啉:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 8.10-8.07(d, J = 12Hz, 1H), 7.75-7.44(m, 2H), 3.95(s, 3H); <sup>19</sup>F NMR: δ ppm-65.36(1F) MS:MS m/z 263.10(M<sup>+</sup>+1)。

[0505] 3-氯-6-乙氧基-2-(三氟甲基)喹啉:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 8.11-8.08(d, J = 12Hz, 1H), 7.78-7.75(d, J = 12Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 4.00(s, 3H)。 <sup>19</sup>F NMR: δ ppm-65.36(1F) MS:MS m/z 263.09(M<sup>+</sup>+1)。

[0506] 方案:2-氯-6-异丙氧基-3-(三氟甲基)喹啉和3-氯-6-异丙氧基-2-(三氟甲基)喹啉的制备

[0507] 2-氯-6-异丙氧基-3-(三氟甲基)喹啉和3-氯-6-异丙氧基-2-(三氟甲基)喹啉

[0508]



[0509] 步骤1:4-异丙氧基-2-硝基苯胺的制备

[0510] 在室温向4-氨基-3-硝基苯酚(5g, 32.4mmol)在DMF(30mL)中的溶液中加入碳酸铯(21.14g, 64.9mmol)和2-溴丙烷(3.05mL, 32.4mmol)。将反应物料在80℃加

热 3h。减压除去溶剂并用乙酸乙酯稀释残余物。将有机溶液用水洗涤,用无水硫酸钠干燥并浓缩,得到粗化合物。通过用 30% 乙酸乙酯 / 石油醚洗脱的硅胶快速柱色谱来纯化粗化合物,得到 4- 异丙氧基 -2- 硝基苯胺 (6g, 26.9mmol, 83% 产率), 其为棕色结晶固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 7.37(d, J = 2.51Hz, 1H) 7.21(s, 2H) 7.14(dd, J = 9.29, 2.76Hz, 1H) 6.99(d, J = 9.04Hz, 1H) 4.38-4.52(m, 1H) 1.13-1.31(m, 6H) MS:MS m/z 197.15(M<sup>+</sup>+1)。

[0511] 步骤 2 :4- 异丙氧基苯 -1, 2- 二胺的制备

[0512] 按照与针对 4- 氟 -5- 甲氧基苯 -1, 2- 二胺所述相同的操作, 但是使用 4- 异丙氧基 -2- 硝基苯胺作为原料代替 4- 氟 -5- 甲氧基 -2- 硝基苯胺。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 6.39(d, J = 8.31Hz, 1H) 6.15(d, J = 3.02Hz, 1H) 5.96(dd, J = 8.31, 2.64Hz, 1H) 4.36(bs, 2H) 4.19-4.32(m, 1H) 3.9(bs, 2H) 1.17(d, J = 6.04Hz, 6H) MS:MS m/z 167.1(M<sup>+</sup>+1)。

[0513] 步骤 3 :6- 异丙氧基 -3-( 三氟甲基 ) 喹啉 -2(1H)- 酮和 7- 异丙氧基 -3-( 三氟甲基 ) 喹啉 -2(1H)- 酮的制备

[0514] 按照与针对 7- 氟 -6- 甲氧基 -3-( 三氟甲基 ) 喹啉 -2(1H)- 酮所述相同的操作, 但是使用 4- 异丙氧基苯 -1, 2- 二胺作为原料代替 4- 氟 -5- 甲氧基苯 -1, 2- 二胺。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 12.98(s, 1H) 7.40-7.31(m, 3H) 4.73(m, 1H) 4.19-4.32(m, 1H) 1.28(m, 6H) <sup>19</sup>F NMR: δ ppm -67.86(3F) MS:MS m/z 273.1(M<sup>+</sup>+1)。

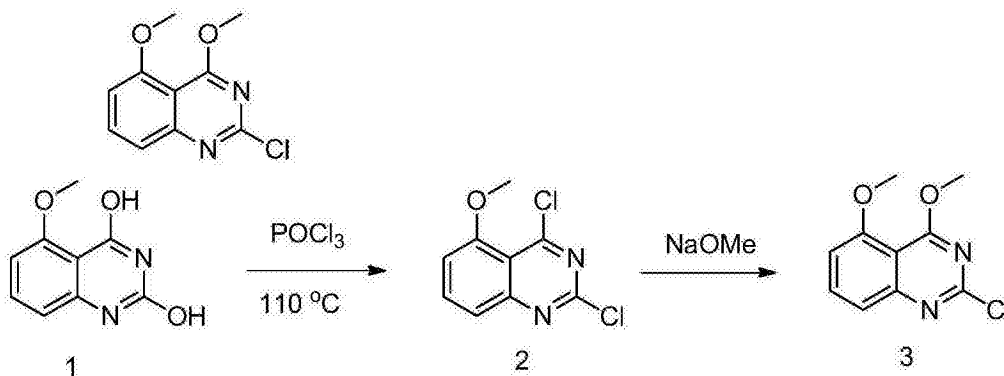
[0515] 步骤 4 :2- 氯 -7- 异丙氧基 -3-( 三氟甲基 ) 喹啉的制备

[0516] 按照与针对 2- 氯 -7- 氟 -6- 甲氧基 -3-( 三氟甲基 ) 喹啉所述相同的操作, 但是使用 6- 异丙氧基 -3-( 三氟甲基 ) 喹啉 -2(1H)- 酮和 7- 异丙氧基 -3-( 三氟甲基 ) 喹啉 -2(1H)- 酮作为原料代替 2- 氯 -7- 氟 -6- 甲氧基 -3-( 三氟甲基 ) 喹啉和 2- 氯 -6- 氟 -7- 甲氧基 -3-( 三氟甲基 ) 喹啉。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 8.04-8.20(m, 1H) 7.55-7.75(m, 2H) 4.92-5.05(m, 1H) 1.33-1.43(m, 6H) <sup>19</sup>F NMR: δ ppm -66.10(3F) MS:MS m/z 291.5(M<sup>+</sup>+1)。通过单晶 X 射线研究来确认结构。

[0517] 方案 :2- 氯 -4, 5- 二甲氧基喹啉的制备

[0518] 2- 氯 -4, 5- 二甲氧基喹啉

[0519]



[0520] 步骤 1 :2, 4- 二氯 -5- 甲氧基喹啉

[0521] 在室温向 5- 甲氧基喹啉 -2, 4- 二醇 (1.1g, 5.72mmol) 的经搅拌溶液中加入 POCl<sub>3</sub> (5.34ml, 57.2mmol), 然后将反应混合物在 110 °C 搅拌过夜。反应完成后, 将反应混

合物用冰水 (100mL) 淬灭, 用 DCM(2X150mL) 萃取, 然后将合并的有机层用 10% 碳酸氢钠溶液 (100mL) / 盐水溶液洗涤, 以硫酸钠干燥并浓缩, 得到残余物。通过使用 7% 乙酸乙酯 / 己烷作为流动相的 ISCO(硅胶) 来纯化粗化合物, 得到 2, 4-二氯-5-甲氧基喹啉 (0.8g, 3.49mmol, 61.0% 产率)。MS:MS  $m/z$  229.0 ( $M^+$ ),  $^1H$  NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.86(t,  $J = 8.28$ Hz, 1H) 7.44-7.64(m, 1H) 7.02(dd,  $J = 8.13, 0.53$ Hz, 1H) 3.84-4.28(m, 3H)。

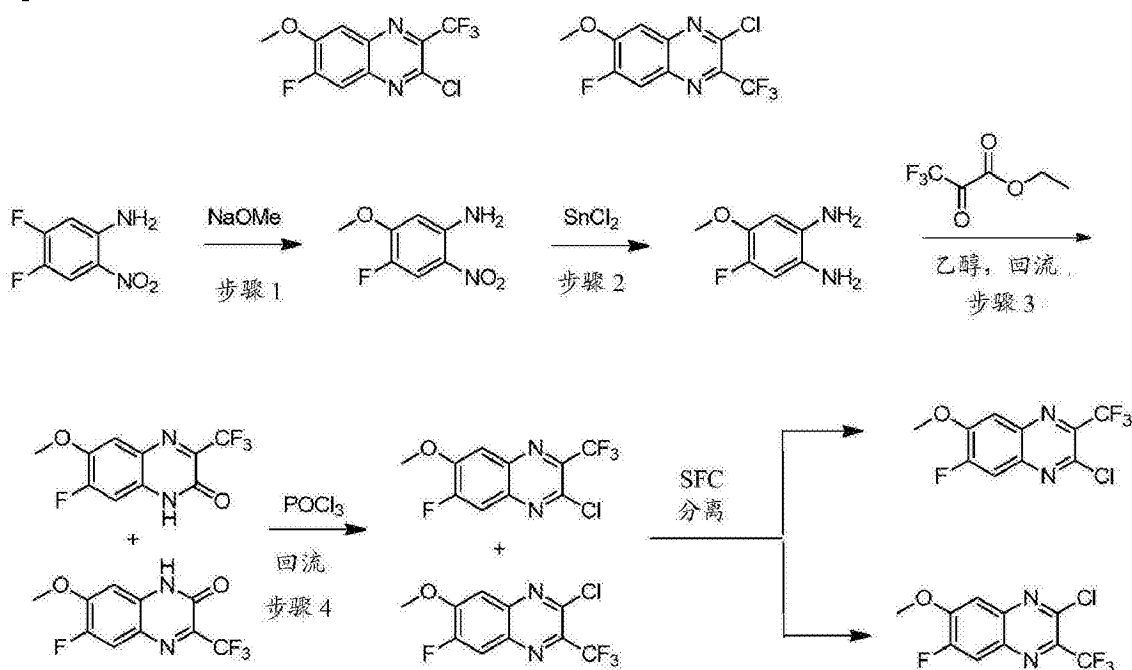
[0522] 步骤 2: 2-氯-4, 5-二甲氧基喹啉

[0523] 在室温向 2, 4-二氯-5-甲氧基喹啉 (250mg, 1.091mmol) 在 MeOH(5mL) 中的经搅拌溶液中加入甲醇钠 (64.9mg, 1.201mmol), 然后将反应混合物在室温搅拌 24 小时。反应完成后, 真空浓缩反应混合物, 得到粗制残余物, 然后将残余物用 1.5N HCl (pH = 6-7) 淬灭并用乙酸乙酯 (2X25mL) 萃取, 然后将合并的有机层用盐水溶液洗涤, 以硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到粗化合物。通过使用 5% 乙酸乙酯 / 己烷作为流动相的 ISCO(硅胶) 来纯化粗化合物, 得到 2-氯-4, 5-二甲氧基喹啉 (150mg, 0.668mmol, 61.2% 产率)。MS:MS  $m/z$  225.0 ( $M^+$ ),  $^1H$  NMR(300MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.74(t,  $J = 8.26$ Hz, 1H) 7.46(dd,  $J = 8.36, 0.94$ Hz, 1H) 6.94(dd,  $J = 8.10, 0.59$ Hz, 1H) 4.21(s, 3H) 4.01(s, 3H)。

[0524] 方案: 2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉和 2-氯-6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉的制备

[0525] 2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉和 3-氯-7-氟-6-甲氧基-2-(三氟甲基)喹啉

[0526]



[0527] 步骤 1: 4-氟-5-甲氧基-2-硝基苯胺的制备

[0528] 向用冰冷却的装有甲醇 (30mL) 的 100ml 圆底烧瓶中加入甲醇钠 (1.551g, 28.7mmol)。溶液均质后, 逐份加入 4, 5-二氟-2-硝基苯胺 (2g, 11.49mmol)。溶液变为亮黄色并缓慢观察到黄色析出物。减压除去溶剂且将残余物用水稀释并用 1.5N HCl 溶液酸化。用乙酸乙酯萃取水层两次, 将合并的有机物先后用水、盐水溶液洗涤, 以无

水硫酸钠干燥并浓缩至干,得到 4-氟-5-甲氧基-2-硝基苯胺 (1.8g, 9.48mmol, 82%产率), 其为浅黄色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.76(d, J = 12.55Hz, 1H) 7.54(br. s., 2H) 6.65(s, 1H) 3.86(s, 3H)。<sup>19</sup>F NMR: δ ppm-147.64(1F); MS:MS m/z 185.2(M<sup>+</sup>-1)

[0529] 步骤 2:4-氟-5-甲氧基苯-1,2-二胺的制备

[0530] 向二水合二氯化锡(II) (6.55g, 29.0mmol) 在水(40mL) 中的混悬液中缓慢加入浓 HCl 水溶液(8mL) 并将所得溶液搅拌 10min。向反应物料中逐份加入 4-氟-5-甲氧基-2-硝基苯胺(1.8g, 9.67mmol), 并加热至 70℃过夜。将反应混合物冷却至室温并通过滴加 10% NaOH 溶液使之呈碱性(pH = 10-11)。用乙酸乙酯萃取水性反应物料。将合并的有机物先后用水、盐水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到粗制的 4-氟-5-甲氧基苯-1,2-二胺(1.2g, 7.68mmol, 79%产率), 其为棕色固体。将粗化合物用于下一步而无需进一步纯化。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 6.32-6.43(m, 2H) 4.32(br. s., 4H) 3.65(s, 3H); <sup>19</sup>F NMR: δ ppm-149.03(1F); MS:MS m/z 157.3(M<sup>+</sup>+1)。

[0531] 步骤 3:7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮和 6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮的制备

[0532] 在室温向 4-氟-5-甲氧基苯-1,2-二胺(13g, 83mmol) 在乙醇(100mL) 中的溶液中加入 3,3,3-三氟-2-氧代丙酸乙酯(13.15mL, 108mmol)。将反应物料加热回流 18h。减压蒸发溶剂并将残余物用乙醚洗涤, 得到粗化合物 7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-醇(15g, 49.2mmol, 59.1%产率), 其为区域异构体的混合物。将粗化合物直接用于下一步而无需分离异构体。MS:MS m/z 263.1(M<sup>+</sup>+1)。

[0533] 步骤 4:2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉和 2-氯-6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉的制备

[0534] 将 7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-醇(12g, 45.8mmol) 在 POCl<sub>3</sub>(100mL) 中的溶液加热回流 3h。减压除去过量的 POCl<sub>3</sub> 且将残余物用冷水稀释并使用 10% NaOH 溶液来碱化(pH = 约 10)。将水性反应物料用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层先后用水、盐水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到粗化合物, 其为区域异构体的混合物。通过 SFC 来分离区域异构体的混合物, 得到 2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉(3.5g, 12.22mmol, 26.7%产率) 和 2-氯-6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉(5g, 17.46mmol, 38.1%产率)。

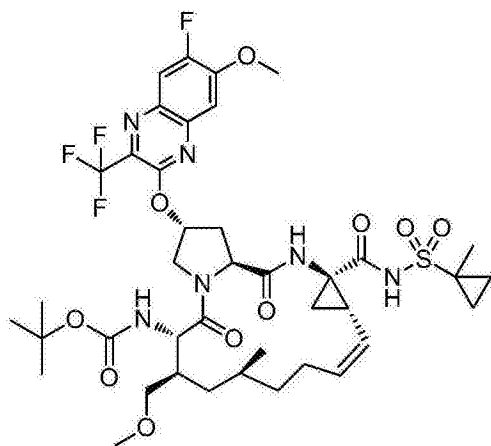
[0535] 2-氯-6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.83-7.81(d, J = 10.4Hz, 1H) 7.46-7.44(d, J = 8Hz, 1H), 4.09(s, 3H)。<sup>19</sup>F NMR: δ ppm-66.32(3F), -122.46(1F)。通过单晶 X 射线研究来确认结构。

[0536] 2-氯-7-氟-6-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.73-7.71(d, J = 10.8Hz, 1H) 7.58-7.56(d, J = 8.4Hz, 1H), 4.08(s, 3H)。<sup>19</sup>F NMR: δ ppm-66.58(3F), -119.04(1F)。

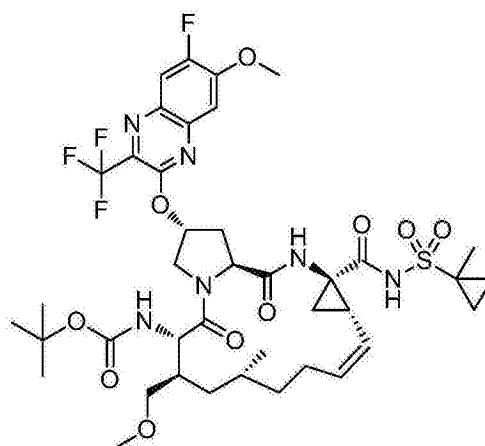
[0537] 化合物 1045 和化合物 1047 的制备

[0538]





化合物 1045



化合物 1047

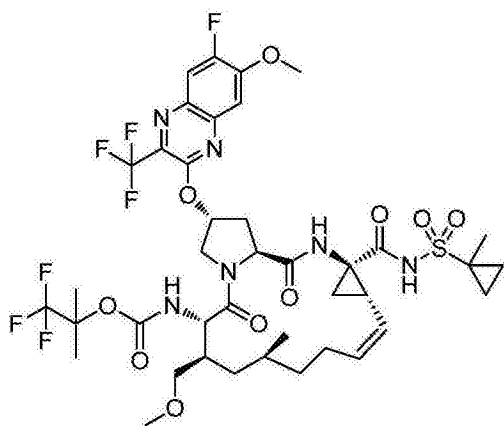
[0539] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1010 所述的通用操作来制备化合物 1045 和化合物 1047。

[0540] 化合物 1045 : ((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.77(d, J = 11.04Hz, 1H) 7.58(d, J = 8.53Hz, 1H) 6.01(br. s., 1H) 5.73(m, J = 10.04Hz, 1H) 5.06(m, 1H) 4.71(t, J = 8.03Hz, 1H) 4.44-4.63(m, 3H) 4.12(s, 4H) 3.42-3.49(m, 2H) 2.51-2.72(m, 3H) 2.38-2.50(m, 1H) 2.05-2.17(m, 1H) 1.93-2.05(m, 1H) 1.69-1.76(m, 1H) 1.55-1.69(m, 3H) 1.52(s, 3H) 1.38-1.49(m, 3H) 1.24-1.37(m, 3H) 1.15-1.23(m, 8H) 0.94(d, J = 7.03Hz, 6H)。MS:MS m/z 885.3(M<sup>+</sup>+1)。

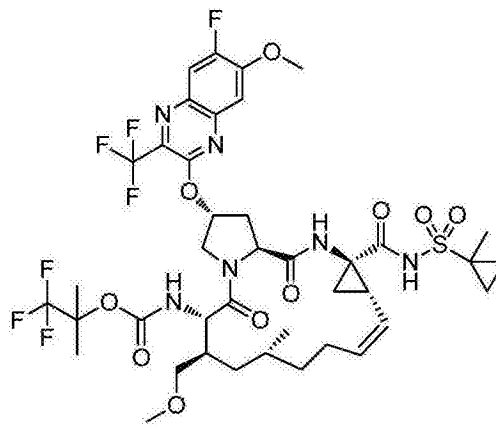
[0541] 化合物 1047 : ((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.77(d, J = 11.04Hz, 1H) 7.58(d, J = 8.53Hz, 1H) 6.01(br. s., 1H) 5.73(m, J = 10.04Hz, 1H) 5.06(m, 1H) 4.71(t, J = 8.03Hz, 1H) 4.44-4.63(m, 3H) 4.12(s, 4H) 3.42-3.49(m, 2H) 2.51-2.72(m, 3H) 2.38-2.50(m, 1H) 2.05-2.17(m, 1H) 1.93-2.05(m, 1H) 1.69-1.76(m, 1H) 1.55-1.69(m, 3H) 1.52(s, 3H) 1.38-1.49(m, 3H) 1.24-1.37(m, 3H) 1.15-1.23(m, 8H) 0.94(d, J = 7.03Hz, 6H)。MS:MS m/z 885.4(M<sup>+</sup>+1)。

[0542] 化合物 1046 和化合物 1048 的制备

[0543]



化合物 1046



化合物 1048

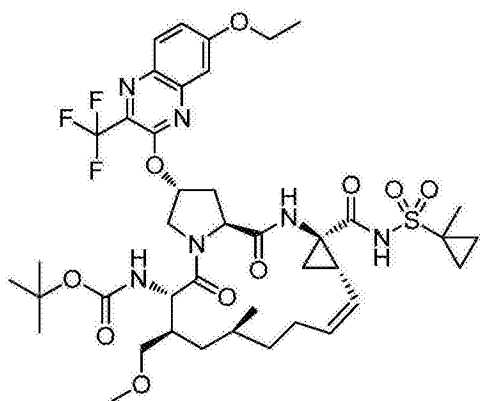
[0544] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1016 所述的通用操作来制备化合物 1046 和化合物 1048。

[0545] 化合物 1046 : ((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.80(s, 1H)7.59(s, 1H)6.00(br. s., 1H)5.71(m., 1H)5.06(t, 2H)4.96(s, 1H)4.67-4.78(m, 2H)4.51-4.62(m, 2H)4.46(d, J = 6.02Hz, 1H)4.04-4.16(m, 4H)3.41-3.49(m, 2H)2.68(t, J = 7.28Hz, 2H)2.54(m, 1H)2.36-2.49(m, 1H)2.00(m, 2H)1.71(d, J = 8.03Hz, 1H)1.61(m, 1H)1.52(s, 4H)1.39-1.50(m, 4H)1.15-1.38(m, 7H)0.81-0.98(m, 6H)。MS:MS m/z 939.4(M<sup>+</sup>+1)。

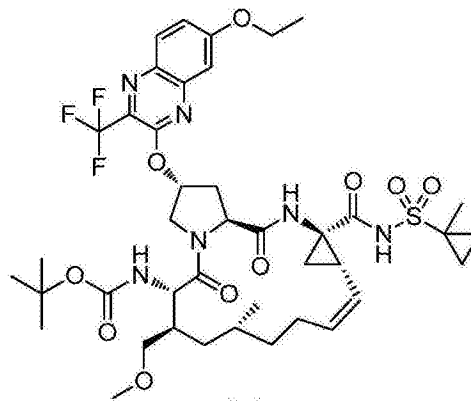
[0546] 化合物 1048 : ((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((6-氟-7-甲氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.81(s, 1H)7.58(s, 1H)5.97(br. s., 1H)5.63(td, J = 10.16, 5.77Hz, 1H)5.02(t, J = 10.04Hz, 2H)4.56-4.71(m, 2H)4.12(d, J = 10.54Hz, 5H)4.04(dd, J = 12.05, 3.51Hz, 1H)3.44(dd, J = 7.53, 2.51Hz, 2H)2.63-2.79(m, 2H)2.33-2.58(m, 2H)1.86-2.02(m, 2H)1.77(s, 1H)1.64-1.71(m, 1H)1.36-1.62(m, 8H)1.14-1.34(m, 8H)1.00(d, J = 6.53Hz, 3H)0.90(s, 3H)。MS:MS m/z 839.4(M<sup>+</sup>+1)。

[0547] 化合物 1049 和化合物 1050 的制备

[0548]



化合物 1049



化合物 1050

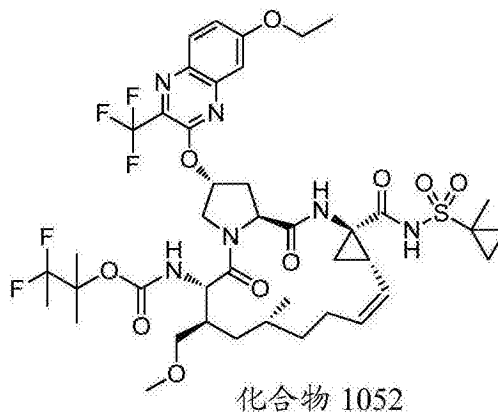
[0549] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1010 所述的通用操作来制备化合物 1049 和化合物 1050。

[0550] 化合物 1049 : ((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啶啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基乙酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.97(d, J = 9.04Hz, 1H)7.29-7.43(m, 2H)6.03(br. s., 1H)5.73(m, J = 9.54Hz, 1H)5.07(m, 1H)4.71(t, J = 8.28Hz, 2H)4.47-4.63(m, 3H)4.28(qd, J = 7.03, 1.51Hz, 3H)4.06-4.18(m, 1H)3.47(br. s., 3H)2.50-2.71(m, 4H)2.38-2.49(m, 1H)2.06-2.17(m, 1H)1.92-2.05(m, 1H)1.69-1.76(m, 1H)1.56-1.68(m, 1H)1.37-1.55(m, 9H)1.29(s, 3H)1.10-1.23(m, 9H)0.83-0.98(m, 5H)。MS:MS m/z 880.4(M<sup>+</sup>+1)。

[0551] 化合物 1050 : ((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啶啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基乙酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.97(d, J = 9.04Hz, 1H)7.29-7.43(m, 2H)6.03(br. s., 1H)5.73(m, J = 9.54Hz, 1H)5.07(m, 1H)4.71(t, J = 8.28Hz, 2H)4.47-4.63(m, 3H)4.28(qd, J = 7.03, 1.51Hz, 3H)4.06-4.18(m, 1H)3.47(br. s., 3H)2.50-2.71(m, 4H)2.38-2.49(m, 1H)2.06-2.17(m, 1H)1.92-2.05(m, 1H)1.69-1.76(m, 1H)1.56-1.68(m, 1H)1.37-1.55(m, 9H)1.29(s, 3H)1.10-1.23(m, 9H)0.83-0.98(m, 5H)。MS:MS m/z 880.5(M<sup>+</sup>+1)。

[0552] 化合物 1051 和化合物 1052 的制备

[0553]



[0554] 使用碳酸 3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯·吡啶-2-基酯代替碳酸吡啶-2-基酯·(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)酯,使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1016 所述的通用操作来制备化合物 1051 和化合物 1052。

[0555] 化合物 1051:((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5,16-二氧化-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.92-8.04(m, 1H)7.38(dq, J = 5.02, 2.51Hz, 2H)7.02(d, J = 8.03Hz, 1H)5.98(br. s., 1H)5.63(td, J = 10.29, 5.52Hz, 1H)5.02(t, J = 9.79Hz, 1H)4.66(dd, J = 10.29, 7.28Hz, 1H)4.29(m, J = 10.35, 6.75, 6.75, 3.26Hz, 2H)4.15(d, J = 3.01Hz, 1H)4.05(dd, J = 11.80, 3.26Hz, 1H)3.39-3.48(m, 2H)2.71(d, J = 8.53Hz, 2H)2.37-2.55(m, 2H)1.94(d, J = 12.55Hz, 2H)1.77(m, J = 8.03, 5.52Hz, 1H)1.67(d, J = 10.54Hz, 1H)1.37-1.62(m, 13H)1.19-1.35(m, 3H)1.10(d, J = 9.54Hz, 5H)1.00(d, J = 6.53Hz, 3H)0.84-0.94(m, 2H)MS:MS m/z 931.4(M<sup>+</sup>+1)。

[0556] 化合物 1052:((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5,16-二氧化-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.91-8.05(m, 1H)7.38(dq, J = 5.02, 2.51Hz, 2H)7.02(d, J = 8.03Hz, 1H)5.98(br. s., 1H)5.63(td, J = 10.29, 5.52Hz, 1H)5.02(t, J = 9.79Hz, 1H)4.66(dd, J = 10.29, 7.28Hz, 1H)4.22-4.35(m, 2H)4.15(d, J = 3.01Hz, 1H)4.05(dd, J = 11.80, 3.26Hz, 1H)3.40-3.48(m, 2H)2.71(d, J = 8.53Hz, 2H)2.36-2.55(m, 2H)1.94(d, J = 12.55Hz, 2H)1.77(m, J = 8.03, 5.52Hz, 1H)1.67(d, J = 10.54Hz, 1H)1.40-1.62(m, 13H)1.18-1.34(m, 3H)1.10(d, J = 9.54Hz, 5H)1.00(d, J = 6.53Hz, 3H)0.83-0.94(m, 2H)。MS:MS m/z 931.4(M<sup>+</sup>+1)。

[0557] 化合物 1053 和化合物 1054 的制备

[0558]



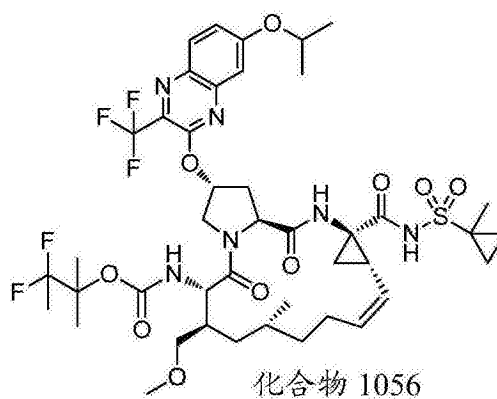
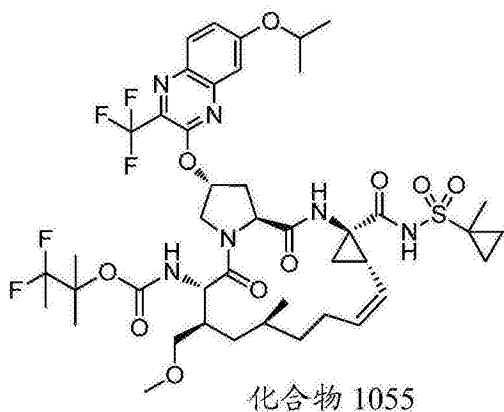
[0559] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1016 所述的通用操作来制备化合物 1053 和化合物 1054。

[0560] 化合物 1053 : ((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹喔啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.95-8.02(m, 1H)7.34-7.43(m, 2H)7.20-7.28(m, 1H)5.99(d, J = 12.55Hz, 1H)5.73(d, J = 8.53Hz, 1H)5.63(td, J = 10.16, 5.77Hz, 1H)4.98-5.09(m, 1H)4.70-4.77(m, 1H)4.66(dd, J = 10.04, 7.03Hz, 1H)4.58(d, J = 12.05Hz, 1H)4.46(d, J = 6.53Hz, 1H)4.21-4.36(m, 2H)4.12(br. s., 2H)3.42-3.49(m, 2H)2.70(d, J = 9.54Hz, 2H)2.38-2.63(m, 3H)2.07-2.17(m, 1H)1.85-2.05(m, 2H)1.77(dd, J = 8.28, 5.77Hz, 1H)1.64-1.73(m, 2H)1.59(dd, J = 9.54, 5.52Hz, 2H)1.39-1.55(m, 7H)1.15-1.38(m, 7H)0.84-1.05(m, 5H)。MS:MS m/z 835.3(M<sup>+</sup>+1)。

[0561] 化合物 1054 : ((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((7-乙氧基-3-(三氟甲基)喹喔啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.94-8.01(m, 1H)7.33-7.44(m, 2H)5.98(br. s., 1H)5.63(td, J = 10.42, 5.27Hz, 1H)5.02(t, J = 10.29Hz, 1H)4.66(dd, J = 10.04, 7.03Hz, 1H)4.22-4.36(m, 2H)4.13(d, J = 11.04Hz, 2H)3.99-4.08(m, 2H)3.44(dd, J = 7.03, 2.51Hz, 2H)2.71(s, 2H)2.49(s, 3H)1.84-2.02(m, 2H)1.77(dd, J = 8.03, 5.52Hz, 1H)1.64-1.72(m, 2H)1.59(dd, J = 9.29, 5.77Hz, 2H)1.35-1.55(m, 9H)1.26(br. s., 2H)1.20(d, J = 7.03Hz, 5H)1.00(d, J = 6.53Hz, 3H)0.85-0.94(m, 2H)。MS:MS m/z 835.4(M<sup>+</sup>+1)。

[0562] 化合物 1055 和化合物 1056 的制备

[0563]



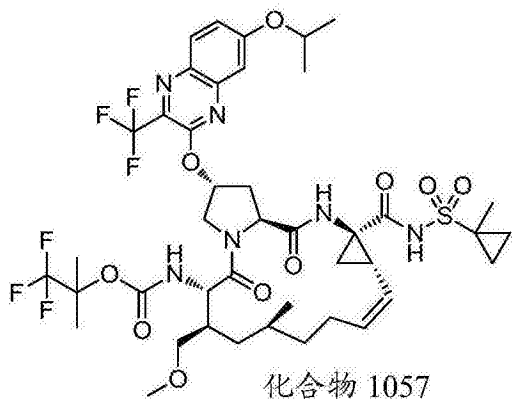
[0564] 使用碳酸 3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯·吡啶-2-基酯代替碳酸吡啶-2-基酯·(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)酯,使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1016 所述的通用操作来制备化合物 1055 和化合物 1056。

[0565] 化合物 1055:((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-异丙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨甲酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.99(s, 1H)7.27-7.44(m, 2H)6.02(br. s., 1H)5.64-5.79(m, 1H)5.06(t, J = 9.54Hz, 1H)4.90-4.97(m, 1H)4.67-4.77(m, 1H)4.56(d, J = 13.55Hz, 1H)4.48(d, J = 6.02Hz, 1H)4.06-4.16(m, 1H)3.47(d, J = 6.02Hz, 2H)2.66(d, J = 7.03Hz, 1H)2.55(dd, J = 9.04, 4.02Hz, 3H)2.07-2.19(m, 1H)2.01(s, 1H)1.72(dd, J = 8.03, 5.52Hz, 1H)1.38-1.69(m, 15H)1.15-1.37(m, 9H)0.83-0.98(m, 6H)。MS:MS m/z945.4(M<sup>+</sup>+1)。

[0566] 化合物 1056:((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-异丙氧基-3-(三氟甲基)喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨甲酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.99(s, 1H)7.30-7.42(m, 2H)5.99(br. s., 1H)5.63(td, J = 10.29, 6.02Hz, 1H)5.02(t, J = 10.04Hz, 1H)4.89-4.97(m, 1H)4.55-4.69(m, 2H)4.16(d, J = 11.04Hz, 1H)4.06(dd, J = 11.80, 3.26Hz, 1H)3.44(dd, J = 4.77, 2.76Hz, 2H)3.27(s, 2H)2.71(d, J = 9.04Hz, 2H)2.48(d, J = 13.55Hz, 2H)1.94(d, J = 11.04Hz, 2H)1.77(dd, J = 8.28, 5.77Hz, 1H)1.67(d, J = 10.04Hz, 1H)1.40-1.62(m, 14H)1.27(d, J = 11.55Hz, 3H)0.96-1.16(m, 9H)0.83-0.95(m, 3H)。MS:MS m/z 945.4(M<sup>+</sup>+1)。

[0567] 化合物 1057 和化合物 1058 的制备

[0568]



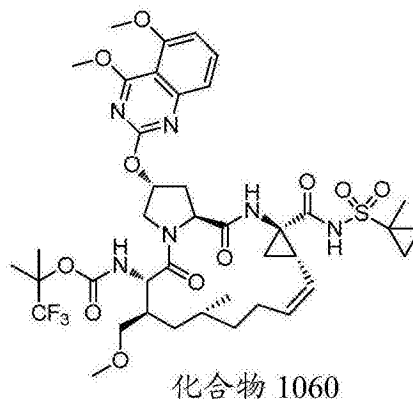
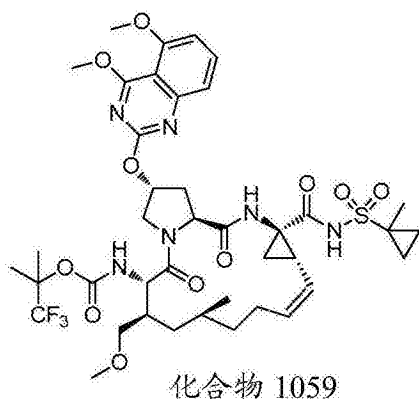
[0569] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1016 所述的通用操作来制备化合物 1057 和化合物 1058。

[0570] 化合物 1057 : ((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((7-异丙氧基-3-(三氟甲基)喹啶啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧化代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.99(s, 1H)7.30-7.42(m, 2H)6.01(br. s., 1H)5.66-5.81(m, 1H)5.00-5.11(m, 1H)4.90-4.98(m, 1H)4.66-4.78(m, 1H)4.57(d, J = 11.55Hz, 1H)4.47(d, J = 6.53Hz, 1H)4.09(dd, J = 11.80, 3.26Hz, 1H)3.40-3.49(m, 2H)2.69(dd, J = 13.55, 7.53Hz, 3H)2.49-2.63(m, 3H)2.44(d, J = 8.03Hz, 3H)2.11(br. s., 1H)2.01(br. s., 2H)1.69-1.76(m, 1H)1.55-1.68(m, 2H)1.39-1.54(m, 9H)1.13-1.38(m, 7H)0.79-1.02(m, 7H)。MS:MS m/z 949.5(M<sup>+</sup>+1)。

[0571] 化合物 1058 : ((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((7-异丙氧基-3-(三氟甲基)喹啶啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧化代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.99(s, 1H)7.30-7.41(m, 2H)5.98(br. s., 1H)5.63(td, J = 10.16, 5.27Hz, 1H)5.02(t, J = 10.29Hz, 1H)4.90-4.97(m, 1H)4.53-4.71(m, 1H)4.15(d, J = 10.54Hz, 1H)4.05(d, J = 8.53Hz, 1H)3.44(dd, J = 5.77, 2.76Hz, 2H)2.70(d, J = 8.53Hz, 3H)2.48(d, J = 14.06Hz, 3H)1.85-2.05(m, 3H)1.77(dd, J = 8.28, 5.77Hz, 1H)1.63-1.72(m, 1H)1.59(dd, J = 9.29, 5.77Hz, 2H)1.36-1.55(m, 11H)1.11-1.34(m, 7H)1.00(d, J = 6.53Hz, 4H)0.83-0.95(m, 3H)。MS:MS m/z 949.5(M<sup>+</sup>+1)。

[0572] 化合物 1059 和 1060 的制备

[0573]



[0574] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1016 所述的通用操作来制备化合物 1059 和化合物 1060。

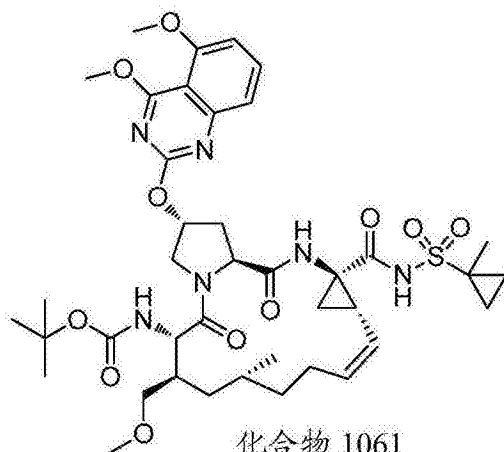
[0575] 化合物 1059 : ((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4, 5-二甲氧基喹唑啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.68(t, J = 8.28Hz, 1H) 7.13-7.27(m, 1H) 6.90(d, J = 7.78Hz, 1H) 5.76(br. s., 1H) 5.60(td, J = 10.35, 5.65Hz, 1H) 5.00(t, J = 10.16Hz, 1H) 4.73-4.80(m, 1H) 4.50-4.68(m, 1H) 4.08-4.25(m, 4H) 3.96-4.08(m, 1H) 3.83(s, 3H) 3.37-3.50(m, 2H) 3.21-3.29(m, 3H) 2.57-2.72(m, 2H) 2.28-2.47(m, 2H) 1.83-2.02(m, 2H) 1.75(dd, J = 8.41, 5.65Hz, 1H) 1.59-1.69(m, 1H) 1.39-1.55(m, 9H) 1.20-1.34(m, 6H) 1.05-1.15(m, 3H) 0.90-1.00(m, 3H) 0.81(br. s., 2H)。MS:MS m/z 883.4(M<sup>+</sup>+1)

[0576] 化合物 1060 : ((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4, 5-二甲氧基喹唑啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.69(t, J = 8.28Hz, 1H) 7.21(d, J = 8.03Hz, 1H) 6.90(d, J = 8.03Hz, 1H) 5.64-5.83(m, 2H) 5.03(br. s., 1H) 4.66(t, J = 8.66Hz, 1H) 4.47-4.59(m, 3H) 4.16(s, 3H) 4.06(d, J = 8.78Hz, 1H) 3.95(s, 3H) 3.38-3.53(m, 3H) 2.53-2.68(m, 4H) 2.44(br. s., 3H) 2.05-2.17(m, 2H) 1.98(s, 1H) 1.36-1.72(m, 14H) 1.15-1.33(m, 6H) 0.80-0.97(m, 5H)。MS:MS m/z 883.3(M<sup>+</sup>+1)。

[0577] 化合物 1061 的制备

[0578]



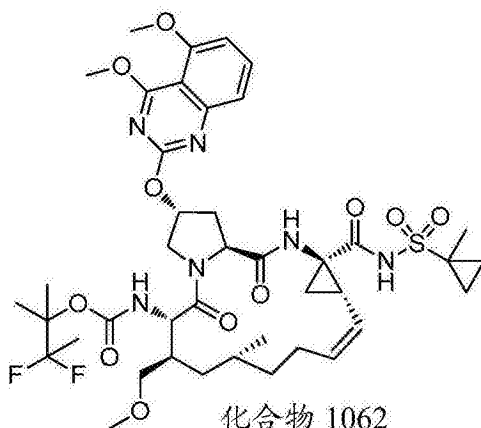


[0579] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1010 所述的通用操作来制备化合物 1061。

[0580] 化合物 1061 : ((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4, 5-二甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基甲酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.69(t, J = 8.28Hz, 1H) 7.21(d, J = 8.53Hz, 1H) 6.90(d, J = 8.03Hz, 1H) 5.80(br. s., 1H) 5.62(td, J = 10.29, 5.52Hz, 1H) 4.91-5.10(m, 2H) 4.71-4.81(m, 2H) 4.52-4.66(m, 3H) 4.14-4.29(m, 3H) 4.06(dd, J = 11.80, 3.26Hz, 1H) 3.91-4.01(m, 3H) 3.37-3.52(m, 2H) 3.24-3.30(m, 3H) 2.63-2.78(m, 2H) 2.33-2.51(m, 2H) 1.88-2.05(m, 10H) 1.77(dd, J = 8.28, 5.77Hz, 1H) 1.61-1.69(m, 1H) 1.41-1.55(m, 6H) 1.04-1.38(m, 10H) 0.93-1.04(m, 3H) 0.80-0.92(m, 3H), MS:MS m/z 829.2(M<sup>+</sup>+1)。

[0581] 化合物 1062 的制备

[0582]



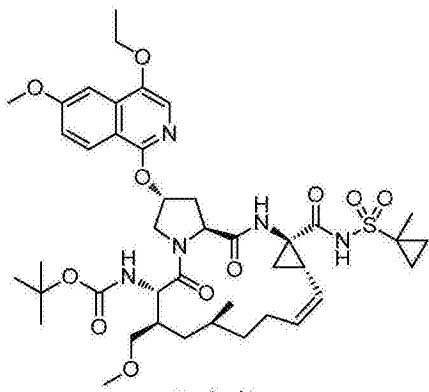
[0583] 使用碳酸 3, 3-二氟-2-甲基丁-2-基酯·吡啶-2-基酯代替碳酸吡啶-2-基酯·(1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基)酯, 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1016 所述的通用操作来制备化合物 1062。

[0584] 化合物 1062 : ((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4, 5-二甲氧基喹啉-2-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基甲酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙

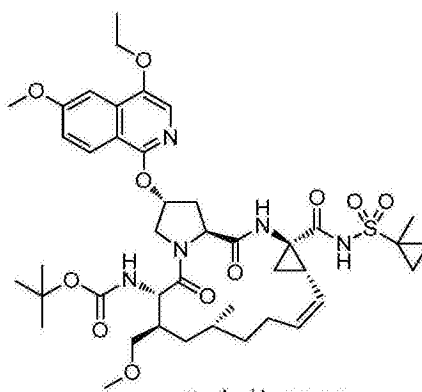
并 [e] 吡咯并 [1,2-a][1,4] 二氮杂环十五碳烯 -6- 基) 氨基甲酸 3,3- 二氟 -2- 甲基丁 -2- 基 酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇 -d<sub>4</sub>)ppm 7.71(t, J = 8.28Hz, 1H)7.22(d, J = 7.53Hz, 1H)6.94(s, 1H)5.79(br. s., 1H)5.62(s, 1H)4.99(s, 1H)4.81(d, J = 13.05Hz, 2H)4.51-4.70(m, 1H)4.14-4.32(m, 4H)4.06(dd, J = 12.05, 3.51Hz, 1H)3.98(s, 3H)3.38-3.50(m, 2H)3.28(s, 4H)2.68(dd, J = 14.31, 7.28Hz, 2H)2.31-2.53(m, 2H)1.85-2.05(m, 2H)1.77(dd, J = 8.28, 5.77Hz, 1H)1.39-1.64(m, 14H)1.09-1.34(m, 6H)0.92-1.08(m, 6H)0.89(br. s., 2H)。MS:MS m/z 880.3(M<sup>+</sup>+1)。

[0585] 化合物 1063 和 1064 的制备

[0586]



化合物 1063



化合物 1064

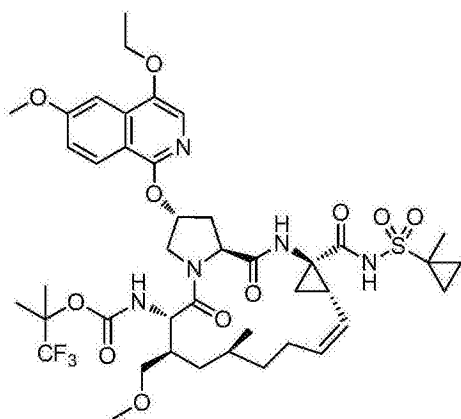
[0587] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1010 所述的通用操作来制备化合物 1063 和化合物 1064。

[0588] 化合物 1063 :((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4- 乙氧基 -6- 甲氧基异喹啉 -1- 基) 氧基) -7-( 甲氧基甲基) -9- 甲基 -14a-(((1- 甲基环丙基) 磺酰基) 氨甲酰基) -5, 16- 二氧代 -1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a- 十六氢环丙并 [e] 吡咯并 [1,2-a][1,4] 二氮杂环十五碳烯 -6- 基) 氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇 -d<sub>4</sub>) δ ppm 8.09(br. s., 1H)7.39-7.57(m, 2H)7.05-7.23(m, 1H)5.66-5.92(m, 2H)4.98-5.10(m, 1H)4.54-4.73(m, 2H)4.36-4.50(m, 1H)4.24(q, J = 6.86Hz, 2H)4.01-4.15(m, 1H)3.96(s, 3H)3.38-3.56(m, 4H)2.53-2.77(m, 2H)2.28-2.51(m, 2H)2.07-2.23(m, 1H)1.89-2.03(m, 1H)1.72(br. s., 1H)1.39-1.66(m, 9H)1.03-1.35(m, 9H)0.82-1.00(m, 4H)。MS:MS m/z 842.6(M<sup>+</sup>+1)。

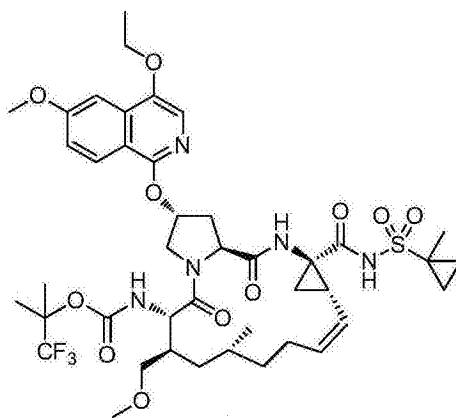
[0589] 化合物 1064 :((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4- 乙氧基 -6- 甲氧基异喹啉 -1- 基) 氧基) -7-( 甲氧基甲基) -9- 甲基 -14a-(((1- 甲基环丙基) 磺酰基) 氨甲酰基) -5, 16- 二氧代 -1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a- 十六氢环丙并 [e] 吡咯并 [1,2-a][1,4] 二氮杂环十五碳烯 -6- 基) 氨基甲酸叔丁酯。MS:MS m/z 842.6(M<sup>+</sup>+1)。

[0590] 化合物 1065 和 1066 的制备

[0591]



化合物 1065



化合物 1066

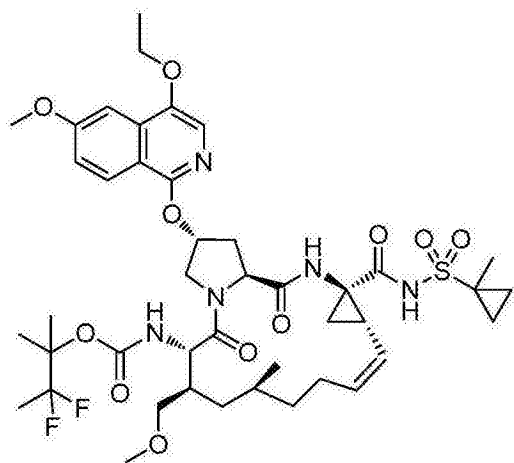
[0592] 使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1016 所述的通用操作来制备化合物 1065 和化合物 1066。

[0593] 化合物 1065 : ((2R, 6S, 7R, 9S, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4-乙氧基-6-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨甲酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。MS:MS m/z 896.5 ( $M^+1$ )。

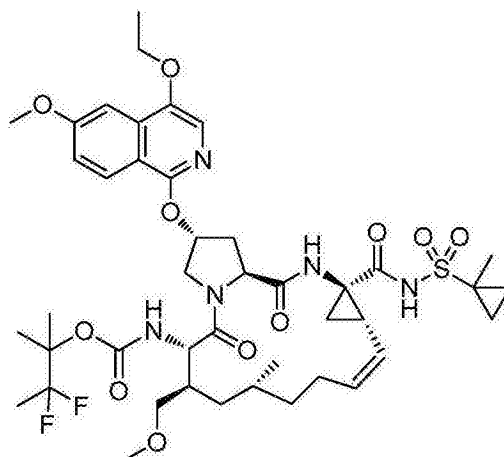
[0594] 化合物 1066 : ((2R, 6S, 7R, 9R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-((4-乙氧基-6-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨甲酰基)-5, 16-二氧代-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1, 2-a][1, 4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 1, 1, 1-三氟-2-甲基丙-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.08(d, J = 9.54Hz, 1H)7.53(s, 1H)7.45(d, J = 2.51Hz, 1H)7.15(dd, J = 9.29, 2.76Hz, 1H)5.80(br. s., 1H)5.55-5.70(m, 1H)4.94-5.08(m, 1H)4.72-4.79(m, 1H)4.53-4.69(m, 2H)4.16-4.33(m, 3H)3.96(s, 4H)3.46(dd, J = 5.27, 2.76Hz, 2H)2.63-2.82(m, 2H)2.25-2.52(m, 3H)1.87-2.10(m, 2H)1.73-1.82(m, 1H)1.62-1.71(m, 1H)1.16-1.61(m, 14H)0.96-1.09(m, 4H)0.90(s, 2H)。MS:MS m/z 896.5 ( $M^+1$ )。

[0595] 化合物 1067 和 1068 的制备

[0596]



化合物 1067



化合物 1068

[0597] 使用碳酸 3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯·吡啶-2-基酯代替碳酸吡啶-2-基酯·(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)酯,使用本申请所述中间体并按照针对合成化合物 1016 所述的通用操作来制备化合物 1067 和化合物 1068。

[0598] 化合物 1067 :((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-乙氧基-6-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.10(d, J = 9.04Hz, 1H)7.52(s, 1H)7.45(d, J = 2.51Hz, 1H)7.15(dd, J = 9.04, 2.51Hz, 1H)5.82(br. s., 2H)4.99-5.11(m, 1H)4.70(br. s., 1H)4.58(s, 1H)4.45(d, J = 11.04Hz, 1H)4.24(q, J = 7.03Hz, 2H)4.05(br. s., 1H)3.96(s, 2H)3.45-3.56(m, 2H)2.70(br. s., 2H)2.43(br. s., 2H)1.83-2.25(m, 3H)1.72(br. s., 1H)1.39-1.67(m, 9H)1.14-1.36(m, 3H)0.80-1.01(m, 3H)。MS:MS m/z 892.4(M<sup>+</sup>+1)。

[0599] 化合物 1068 :((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-乙氧基-6-甲氧基异喹啉-1-基)氧基)-7-(甲氧基甲基)-9-甲基-14a-(((1-甲基环丙基)磺酰基)氨基酰基)-5,16-二氧代-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-十六氢环丙并[e]吡咯并[1,2-a][1,4]二氮杂环十五碳烯-6-基)氨基甲酸 3,3-二氟-2-甲基丁-2-基酯。MS:MS m/z 892.3(M<sup>+</sup>+1)。

[0600] 生物学研究

[0601] HCV NS3/4A 蛋白酶复合酶测定和基于细胞的 HCV 复制子测定用于本申请且如下制备、进行和验证:

[0602] 重组 HCV NS3/4A 蛋白酶复合物的制备

[0603] 来自 BMS 株、H77 株或 J4L6S 株的 HCV NS3 蛋白酶复合物如下制备。制备这些经纯化的重组蛋白以在均质测定(见下文)中使用,从而显示本申请化合物如何有效地抑制 HCV NS3 蛋白水解活性。

[0604] 来自 HCV 感染患者的血清得自 Dr. T. Wright, San Francisco Hospital。HCV 基因组(BMS 株)的工程化全长 cDNA(互补脱氧核糖核酸)模板由以下 DNA 片段构建,所述 DNA 片段如下得到:对血清 RNA(核糖核酸)进行反转录 PCR(RT-PCR)且使用基于其它基因型 1a 株之间的同源性而选择的引物。通过确定完整的基因组序列,根据 Simmonds 等人的分类方法(参见 P Simmonds, KA Rose, S Graham, SW Chan, F McOmish, BC Dow, EA Follett, PL Yap and H Marsden, J. Clin. Microbiol., 31(6), 1493-1503(1993))将基因型 1a 指定为 HCV 隔离群。非结构区域即 NS2-5B 中的氨基酸序列被证实与 HCV 基因型 1a(H77)具有 >97% 的相同性且与基因型 1b(J4L6S)具有 >87% 的相同性。感染性克隆 H77(基因型 1a)和感染性克隆 J4L6S(基因型 1b)得自 R. Purcell(NIH)且序列公开在 Genbank 中(AAB67036, 参见 Yanagi, M., Purcell, R. H., Emerson, S. U. and Bukh, J. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 94(16), 8738-8743(1997); AF054247, 参见 Yanagi, M., St Claire, M., Shapiro, M., Emerson, S. U., Purcell, R. H. and Bukh, J., Virology 244(1), 161-172. (1998))。

[0605] H77 株和 J4L6S 株用于制备重组 NS3/4A 蛋白酶复合物。这些株中对重组 HCV NS3/4A 蛋白酶复合物(氨基酸 1027 至 1711)进行编码的 DNA 如 P. Gallinari 等人所述那样

来处理(参见 Gallinari P, Paolini C, Brennan D, Nardi C, Steinkuhler C, De Francesco R. *Biochemistry*. 38(17):5620-32, (1999))。简言之,在 NS4A 编码区域的 3' - 端加入三赖氨酸增溶尾部。将位于 NS4A-NS4B 裂解位点的 P1- 位的半胱氨酸(氨基酸 1711)变为甘氨酸以避免赖氨酸标签发生蛋白水解性裂解。另外,通过 PCR 在氨基酸 1454- 位将半胱氨酸变异为丝氨酸以防止 NS3 解螺旋酶结构域发生自溶性裂解。按照经修改的 P. Gallinari 等人所述的方案(参见 Gallinari P, Brennan D, Nardi C, Brunetti M, Tomei L, Steinkuhler C, De Francesco R., *J Virol*. 72(8):6758-69(1998)) 将变体 DNA 片段克隆到 pET21b 细菌表达载体(Novagen)中且在大肠杆菌株 BL21(DE3)(Invitrogen)中表达 NS3/4A 复合物。简言之,NS3/4A 蛋白酶复合物的表达用浓度为 0.5 毫摩尔浓度(mM)的异丙基  $\beta$ -D-1- 硫代吡喃半乳糖苷(IPTG)在 20°C 诱导 22 小时(h)。常规发酵(1 升(L)),得到约 10 克(g)湿的细胞团块。将细胞重新混悬在细胞溶解缓冲液中(10mL/g)[所述细胞溶解缓冲液含有 25mM N-(2- 羟基乙基)哌嗪-N'-(2- 乙磺酸)(HEPES)(pH 7.5)、20%甘油、500mM 氯化钠(NaCl)、0.5% Triton X-100、1 微克/毫升(“ $\mu$ g/mL”)溶菌酶、5mM 氯化镁(MgCl<sub>2</sub>)、1  $\mu$ g/ml DNA 酶 I、5mM  $\beta$ - 巯基乙醇( $\beta$  ME)、蛋白酶抑制剂- 乙二胺四乙酸(EDTA)(游离的)(Roche)],匀化且在 4°C 孵育 20 分钟(min)。对匀浆进行超声波处理且通过在 4°C 以 235000g 超速离心 1 小时(h)而变得澄清。将咪唑加到上清液中至最终浓度为 15mM 且将 pH 调节至 8.0。将粗蛋白提取物加载到用缓冲液 B(25mM HEPES(pH 8.0)、20%甘油、500mM NaCl、0.5% Triton X-100、15mM 咪唑、5mM  $\beta$  ME)预平衡的镍- 氨基三乙酸(Ni-NTA)柱上。样品以 1mL/min 的流速加载。柱用 15 倍柱体积的缓冲液 C(与缓冲液 B 相同但含有 0.2% Triton X-100)洗涤。蛋白质用 5 倍柱体积的缓冲液 D(与缓冲液 C 相同但含有 200mM 咪唑)洗脱。

[0606] 合并含有 NS3/4A 蛋白酶复合物的级份且加载到用缓冲液 D(25mM HEPES(pH 7.5)、20%甘油、300mM NaCl、0.2% Triton X-100、10mM  $\beta$  ME)预平衡的脱盐柱 Superdex-S200 上。样品以 1mL/min 的流速加载。合并含有 NS3/4A 蛋白酶复合物的级份且浓缩至约 0.5mg/ml。来自 BMS、H77 和 J4L6S 株的 NS3/4A 蛋白酶复合物的纯度通过 SDS-PAGE 和质谱分析而确定为大于 90%。将酶贮存在 -80°C,在冰上解冻,稀释,然后在测定缓冲液中使用。

[0607] FRET 肽测定以监测 HCV NS3/4A 蛋白水解活性

[0608] 该体外测定的目的是测量本申请化合物对上述来自 BMS 株、H77 株或 J4L6S 株的 HCV NS3 蛋白酶复合物的抑制。该测定显示了本申请化合物如何有效地抑制 HCV NS3 蛋白水解活性。

[0609] 为了监测 HCV NS3/4A 蛋白酶活性,使用 NS3/4A 肽底物。底物为 RET S1(共振能量转移缩酚酸肽底物;AnaSpec, Inc., 目录号 22991)(FRET 肽)(参见 Taliani et al., *Anal. Biochem.* 240(2):60-67(1996))。该肽的序列大致基于 HCV NS3 蛋白酶所针对的 NS4A/NS4B 天然裂解位点,不同的是在裂解位点存在酯连接基而非酰胺键。肽还在其一端附近含有荧光供体 EDANS 且在另一端附近含有荧光受体 DABCYL。肽的荧光通过供体和受体之间的分子间共振能量转移(RET)来淬灭,但是当 NS3 蛋白酶使肽裂解时,产物不再发生 RET 淬灭且供体的荧光变得明显。

[0610] 在不存在或存在本申请化合物的情况下将肽底物与三种重组 NS3/4A 蛋白酶复合

物中的一种一起孵育。化合物的抑制作用如下确定：使用 Cytofluor4000 系列来实时监测荧光反应产物的形成。

[0611] 试剂如下：HEPES 和甘油（超纯的）得自 GIBCO-BRL。二甲基亚砜 (DMSO) 得自 Sigma。β-巯基乙醇得自 Bio Rad。

[0612] 测定缓冲液：50mM HEPES(pH 7.5)；0.15M NaCl；0.1% Triton；15% 甘油；10mM β ME。底物：2 μM 最终浓度（由 2mM 在 DMSO 中的储备液（贮存在 -20℃）稀释）。HCV NS3/4A 蛋白酶 1a(1b) 型：2-3nM 最终浓度（由 5 μM 在 25mM HEPES(pH 7.5)、20% 甘油、300mM NaCl、0.2% Triton-X 100、10mM β ME 中的储备液稀释）。对于效能接近测定极限的化合物，如下使测定变得较灵敏：将 50 μg/ml 牛血清白蛋白 (Sigma) 加到测定缓冲液中且将蛋白酶最终浓度降至 300pM。

[0613] 测定在 96 孔聚苯乙烯黑色板 (Falcon) 中进行。每个孔含有 NS3/4A 蛋白酶复合物在测定缓冲液中的 25 μl 溶液、本申请化合物在 10% DMSO/ 测定缓冲液中的 50 μl 溶液和底物在测定缓冲液中的 25 μl 溶液。对照溶液（无化合物）也在同一块测定板中制备。将酶复合物与化合物或对照溶液混合 1 分钟，然后通过加入底物来引发酶反应。测定板立即使用 Cytofluor 4000 系列 (Perspective Biosystems) 来读取。将仪器设定为在 25℃ 读取 340nm 的发射波长和 490nm 的激发波长。反应通常进行约 15 分钟。

[0614] 抑制百分数用以下方程式计算：

$$[0615] \quad 100 - [(\delta F_{\text{抑制剂}} / \delta F_{\text{对照}}) \times 100]$$

[0616] 其中  $\delta F$  为曲线线性范围内的荧光变化。将非线性曲线拟合应用于抑制 - 浓度数据且 50% 有效浓度 ( $IC_{50}$ ) 通过 Excel XLfit 软件使用方程式  $y = A + ((B-A) / (1 + ((C/x)^D)))$  来计算。

[0617] 用多于一种类型的 NS3/4A 复合物测试的本申请化合物被发现具有类似的抑制性质，尽管与 1a 株相比，所述化合物都显示出对 1b 株的较大效能。

[0618] HCV 复制子的制备

[0619] HCV 复制子全细胞系统如 Lohmann V, Korner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R., Science 285(5424):110-3(1999) 所述那样来建立且如 Krieger 等人 (Krieger N, Lohmann V, and Bartenschlager R, J. Virol. 75(10):4614-4624(2001)) 首先所述那样来修饰以引入萤光素酶报告子。直接在新霉素标志物基因的上游使用位于核心的 AscI 限制性酶切位点向复制子构建体中引入对 Renilla 萤光素酶基因的人源化形式和直接与萤光素酶基因的 3' - 端融合的连接物序列进行编码的 cDNA。还引入了在 1179- 位的适应性突变（丝氨酸变为异亮氨酸）(Blight KJ, Kolykhalov, AA, Rice, CM, Science 290(5498):1972-1974)。组成性表达该 HCV 复制子构建体的稳定细胞系通过首先用 ScaI 使质粒 DNA 线性化来制备。按照制造商说明书使用 T7MegaScript 转录试剂盒 (Ambion, Austin, TX) 在体外合成 RNA 转录物。将 cDNA 的体外转录物转染到人肝细胞瘤细胞系 HUH-7 中。在可选择的标志物新霉素 (G418) 存在下对组成性表达 HCV 复制子的细胞进行选择。所得细胞系用正链和负链 RNA 随时间的产生及蛋白质随时间的产生来表征。

[0620] 如先前就基因型 1b (Con1) 复制子萤光素酶细胞系所述那样来制备代表基因型 1a H77 株的稳定的 HCV 复制子萤光素酶报告子细胞系 (Yanagi M, Purcell RH, Emerson SU 等人, Transcripts from a single full-length cDNA clone of hepatitis C virus are

infectious when directly transfected into the liver of a chimpanzee. Proc Natl Acad Sci USA 1997 ;94(16):8738-8743)。复制子构建体通过引入突变来修饰,所述突变被引入到对 NS3 解螺旋酶结构域(在 1496- 位脯氨酸被亮氨酸所代替)和 NS5A(在 2204- 位丝氨酸变为异亮氨酸)进行编码的基因中以在细胞培养物中改善复制。

[0621] HCV 复制子萤光素酶报告子测定

[0622] 开发出 HCV 复制子萤光素酶测定以监测本申请化合物对 HCV 基因型 1a 和 1b 病毒复制的抑制作用。使组成性表达 HCV 复制子的 HUH-7 细胞在 Dulbecco 改进的 Eagle 培养基 (DMEM) (Gibco-BRL) (含有 10% 胎牛血清 (FCS) (Sigma) 和 1mg/ml G418 (Gibco-BRL)) 中生长。将化合物在 DMSO 中连续 3 倍稀释以供二十点滴定,然后转移到用组织培养物处理的无菌 384 孔板 (Corning 目录号 3571) 中。然后用 50  $\mu$ L 在 DMEM (含有 4% FCS) 中的细胞以  $3.0 \times 10^3$  个细胞 / 孔的密度对培养板进行接种 (DMSO 最终浓度为 0.5%)。在 37°C 孵育 3 天后,使用 EnduRen 作为底物 (Promega 目录号 E6485) 对细胞的 Renilla 萤光素酶活性进行分析。将 EnduRen 底物在 DMEM 中稀释,然后加到培养板中至最终浓度为 7.5  $\mu$ M。将培养板在 37°C 孵育 2 小时,然后立即用 Viewlux Imager (PerkinElmer) 使用发光程序读取 30 秒。为了评价化合物的细胞毒性,通过将含有 EnduRen 的培养板与 Cell Titer-Blue (Promega, 目录号 G8082) 复合来得到  $CC_{50}$  值。向每个孔中加入 Cell-Titer Blue (3  $\mu$ L) 且在 37°C 孵育 8 小时。使用 Viewlux Imager 来读取来自每个孔的荧光,其中激发波长为 525/10nm 且发射波长为 598/10nm。

[0623] 化合物的  $EC_{50}$  值通过使用四参数逻辑方程式来计算:

$$[0624] \quad y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))),$$

[0625] 其中 A 和 B 分别表示最小和最大 % 抑制, C 为  $EC_{50}$ , D 为斜率且 x 表示化合物浓度。

[0626] 表 2 示出了本申请代表性化合物的  $EC_{50}$  值。范围如下: A = 0.10nM-0.50nM; B = 0.51nM-1.00nM; C = 1.01nM-5.00nM; D = 5.01nM-35.00nM; E = 35.01nM-620nM。

[0627] 表 2

[0628]

化合物 编号	LE_1a ( $EC_{50}$ , nM)	LE_1a ( $EC_{50}$ , 范围)	LE_1b ( $EC_{50}$ , nM)	LE_1b ( $EC_{50}$ , 范围)
1001		C		B
1002		B		A
1003		B		A
1004		C		C

[0629]

1005		C		A
1006		D		C
1007		C		B
1008		C		C
1009		C		C
1010		B		A
1011		C		C
1012		B		A
1013		C		C
1014		C		B
1015		C		C
1016	0.84	B	0.26	A
1017		C		B
1018		C		C
1019		C		B
1020		C		B
1021		C		A
1022		C		C
1023		C		A
1024		E		D
1025	7.01	D	1.38	C
1027		D		C
1028		B		A
1029	1.78	C	0.63	B

[0630]



1030		E		D
1031		D		C
1032		B		A
1033		D		C
1034		C		B
1035		C		C
1036		E		D
1037		C		C
1038	35.02	E	14.72	D
1039		D		C
1040		E		E
1041	0.61	B	0.75	B
1042		D		C
1043		C		B
1045				C
1046				C
1047				B
1048			0.27	A
1049				C
1050				A
1051				C
1052				A
1053				C
1054				A

[0631]

1055				C
1056				A
1057				D
1058				A
1059				E
1060				C
1061				D
1062				C
1063				A
1064				A
1065				A
1066				A
1067				0.50
1068				A

[0632] 本领域技术人员应当理解的是,本申请不限于上述示例性实施例且在不背离本申请基本属性的情况下本申请可按其它具体形式来实施。因此,应当理解的是,实施例在各个方面都应当被视为是示例性而非限制性的,应当参考所附权利要求书而非上述实施例且落入权利要求书的等价意义和范围内的所有变化形式都应当被视为包括在本申请范围内。