



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104995198 A

(43) 申请公布日 2015. 10. 21

(21) 申请号 201380073134. X

(22) 申请日 2013. 12. 19

(30) 优先权数据

61/745, 375 2012. 12. 21 US

61/788, 397 2013. 03. 15 US

61/845, 803 2013. 07. 12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 08. 17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/076367 2013. 12. 19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/100323 EN 2014. 06. 26

(71) 申请人 吉里德科学公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 金浩仑 S·E·拉泽维斯

T·A·T·马丁 E·M·巴肯

J·J·科泰尔 Z·R·蔡 边衡正

P·A·摩格艾丽 M·吉

J·G·泰勒 陈小五 M·R·米什

M·C·德塞

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038

代理人 于巧玲

(51) Int. Cl.

C07D 498/14(2006. 01)

C07D 471/04(2006. 01)

C07D 471/14(2006. 01)

C07D 471/22(2006. 01)

C07D 487/04(2006. 01)

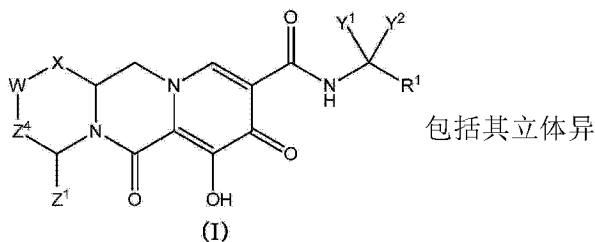
权利要求书26页 说明书157页

(54) 发明名称

多环-氨基甲酰基吡啶酮化合物及其药物用途

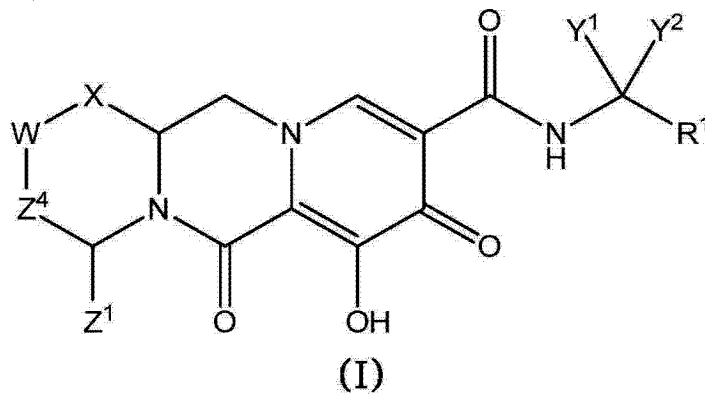
(57) 摘要

公开了用于治疗人类免疫缺陷性病毒 (HIV) 感染的化合物。所述化合物具有下式 (I) :



构体及可药用盐, 其中 R<sup>1</sup>、X、W、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Z<sup>1</sup>和 Z<sup>4</sup>为如本文定义的。还公开了与这样的化合物以及包含这样的化合物的药物组合物的制备和用途有关的方法。

1. 具有下式 (I) 的化合物：



或其立体异构体或可药用盐，

其中：

X 为 -O- 或 -NZ<sup>3</sup>- 或 -CHZ<sup>3</sup>-；

W 为 -CHZ<sup>2</sup>-；

Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>和 Z<sup>3</sup>各自独立地为氢或 C<sub>1-3</sub>烷基，或其中 Z<sup>1</sup>和 Z<sup>2</sup>或 Z<sup>1</sup>和 Z<sup>3</sup>结合在一起形成 -L-，其中 L 为 -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、或 -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-，其中 Z<sup>1</sup>和 Z<sup>2</sup>或 Z<sup>1</sup>和 Z<sup>3</sup>中的至少一组一起形成 -L-；

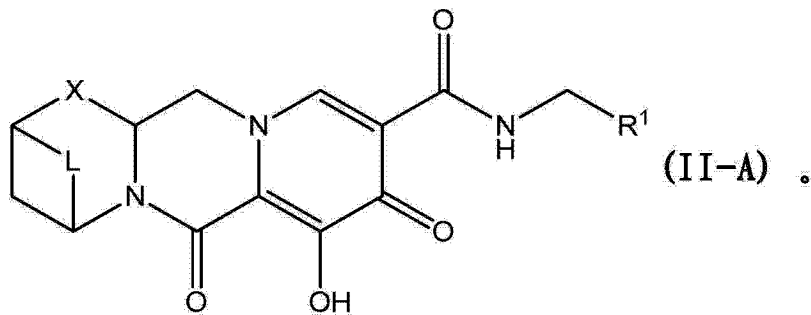
Z<sup>4</sup>为键、-CH<sub>2</sub>- 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-；

Y<sup>1</sup>和 Y<sup>2</sup>各自独立地为氢、C<sub>1-3</sub>烷基或 C<sub>1-3</sub>卤代烷基；

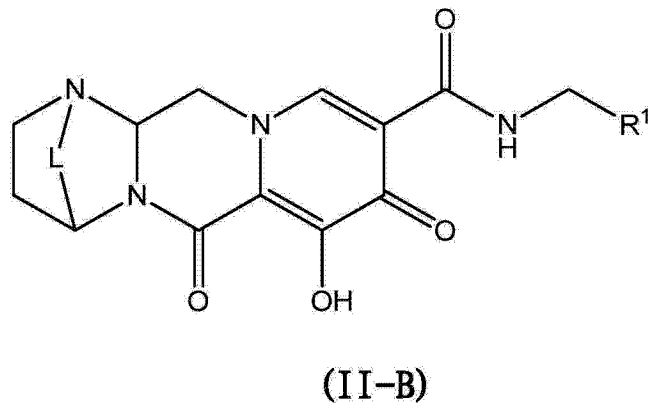
R<sup>1</sup>为被一至三个卤素取代的苯基；和

每个 R<sup>a</sup>独立地为氢、卤素、羟基或 C<sub>1-4</sub>烷基。

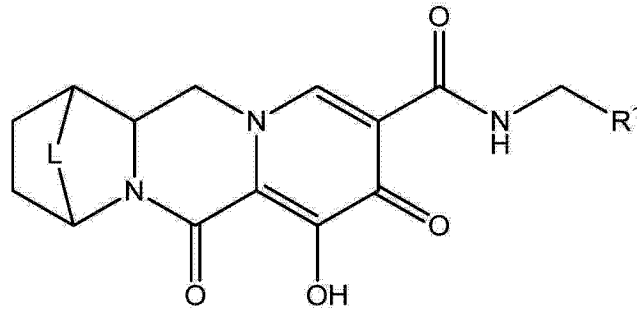
2. 权利要求 1 的化合物，具有下式 (II-A)：



3. 权利要求 1 的化合物，具有下式 (II-B)：

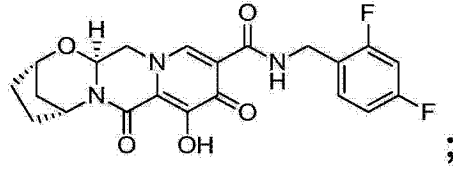
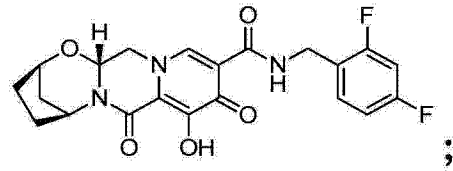


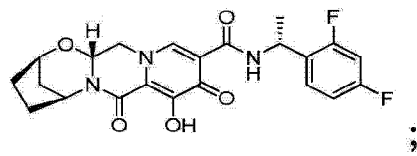
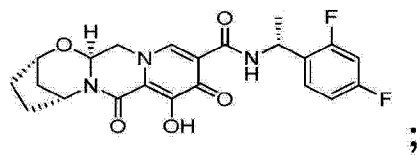
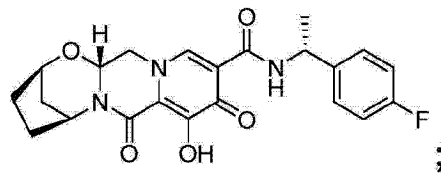
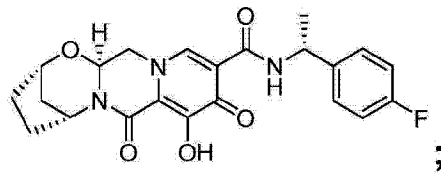
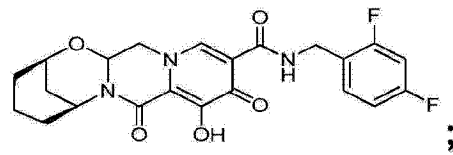
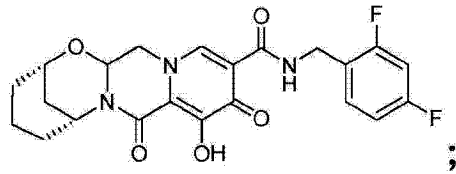
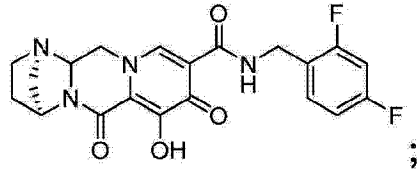
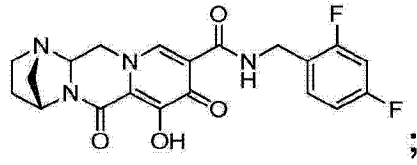
4. 权利要求 1 的化合物,具有下式 (II-c) :

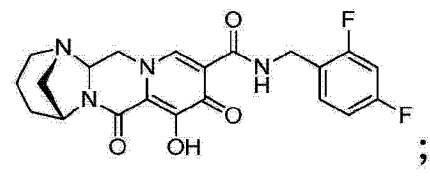
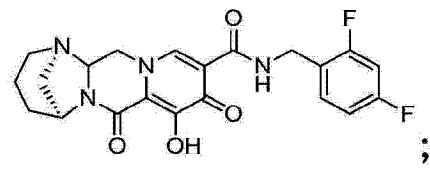
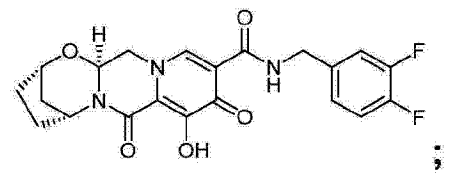
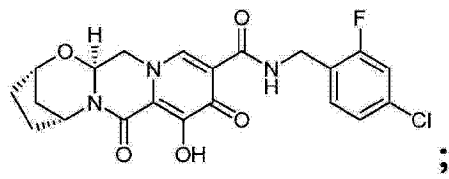
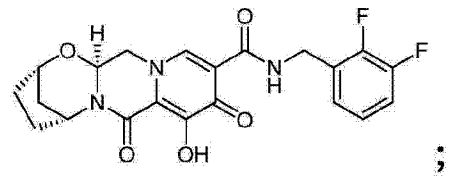
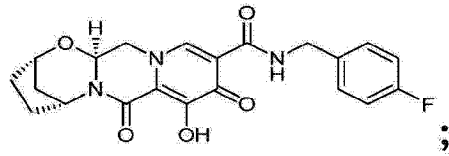
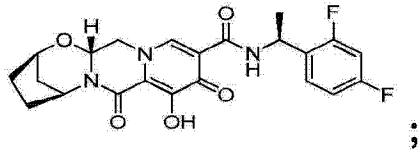
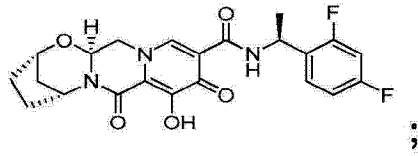


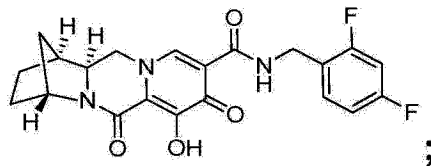
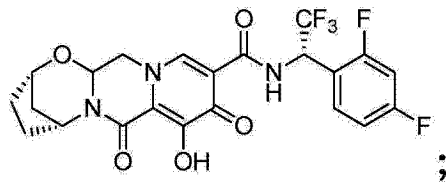
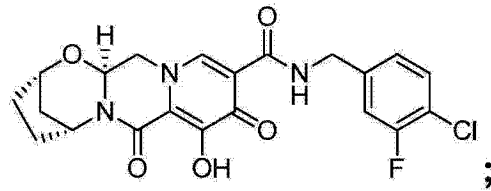
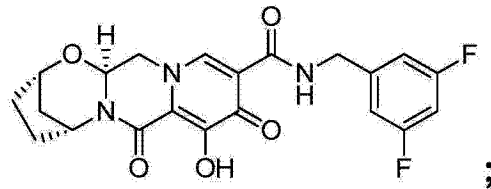
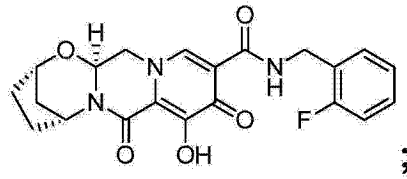
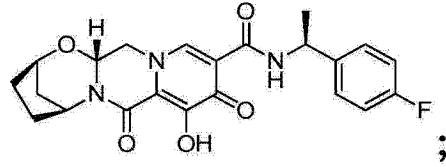
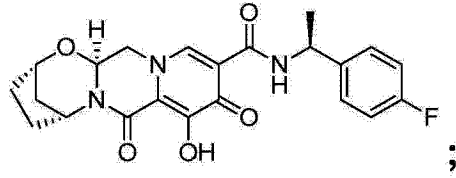
(II-C) .

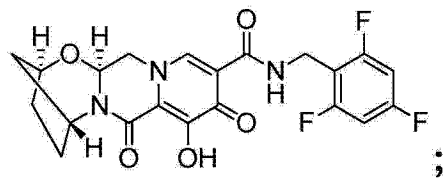
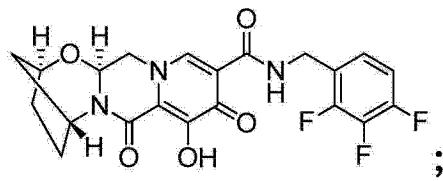
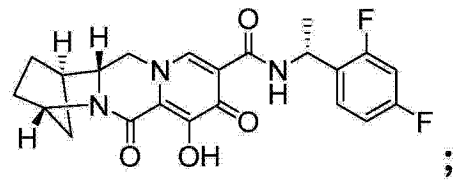
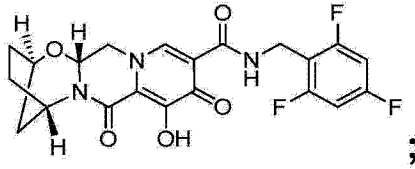
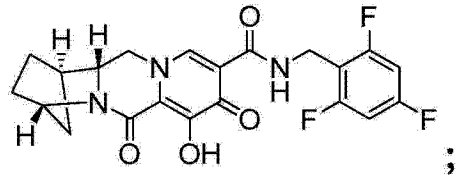
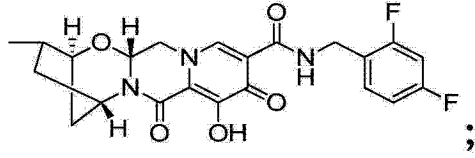
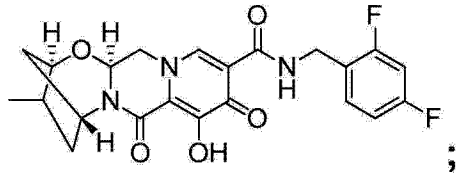
5. 权利要求 1-4 中任一项的化合物,其中 L 为  $-C(R^a)_2-$ 。
6. 权利要求 1-4 中任一项的化合物,其中 L 为  $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 。
7. 权利要求 1-4 中任一项的化合物,其中 L 为  $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 。
8. 权利要求 1-7 中任一项的化合物,其中每个  $R^a$  为氢。
9. 权利要求 1-7 中任一项的化合物,其中一个  $R^a$  为甲基且每个其余的  $R^a$  为氢。
10. 权利要求 1-7 中任一项的化合物,其中至少一个  $R^a$  为卤素且每个其余的  $R^a$  为氢。
11. 权利要求 1-7 中任一项的化合物,其中两个  $R^a$  为卤素且每个其余的  $R^a$  为氢。
12. 权利要求 1-7 中任一项的化合物,其中一个  $R^a$  为卤素且每个其余的  $R^a$  为氢。
13. 权利要求 1-2 或 5-12 中任一项的化合物,其中 X 为  $-O-$ 。
14. 权利要求 1-2 或 5-12 中任一项的化合物,其中 X 为  $-NZ^3-$ 。
15. 权利要求 1-2 或 5-12 中任一项的化合物,其中 X 为  $-NH-$ 。
16. 权利要求 1-2 或 5-12 中任一项的化合物,其中 X 为  $-CHZ^3-$  且  $Z^1$  和  $Z^3$ , 一起形成  $-L-$ 。
17. 权利要求 16 的化合物,其中  $Z^2$  为氢。
18. 权利要求 1-2 或 5-12 中任一项的化合物,其中 X 为  $-CH_2-$ 。
19. 权利要求 1 或 5-18 中任一项的化合物,其中  $Z^4$  为键或  $-CH_2-$ 。
20. 权利要求 1 或 5-18 中任一项的化合物,其中  $Z^4$  是  $-CH_2-$ 。
21. 权利要求 1 或 5-18 中任一项的化合物,其中  $Z^4$  为键。
22. 权利要求 1 或 5-21 中任一项的化合物,其中  $Y^1$  和  $Y^2$  各自独立地为氢、甲基或三氟甲基。
23. 权利要求 1-22 中任一项的化合物,其中  $R^1$  被一个卤素取代。
24. 权利要求 23 的化合物,其中  $R^1$  为 4- 氟苯基或 2- 氟苯基。
25. 权利要求 1-22 中任一项的化合物,其中  $R^1$  被两个卤素取代。
26. 权利要求 25 的化合物,其中  $R^1$  为 2,4- 二氟苯基、2,3- 二氟苯基、2,6- 二氟苯基、3- 氟 -4- 氯苯基、3,4- 二氟苯基、2- 氟 -4- 氯苯基、或 3,5- 二氟苯基。
27. 权利要求 26 的化合物,其中  $R^1$  为 2,4- 二氟苯基。
28. 权利要求 1-22 中任一项的化合物,其中  $R^1$  被三个卤素取代。
29. 权利要求 28 的化合物,其中  $R^1$  为 2,4,6- 三氟苯基或 2,3,4- 三氟苯基。
30. 权利要求 29 的化合物,其中  $R^1$  为 2,4,6- 三氟苯基。
31. 权利要求 1 的化合物,选自 ::



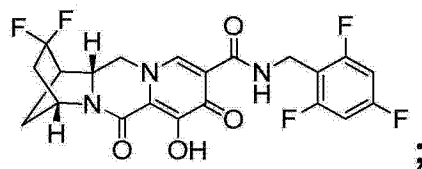
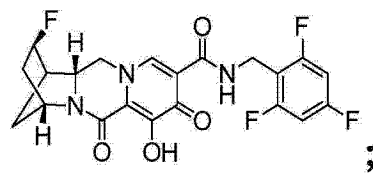
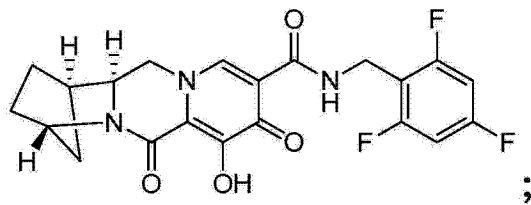
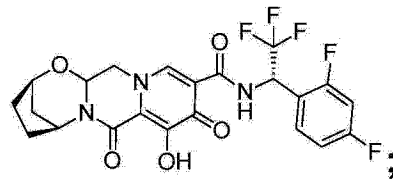
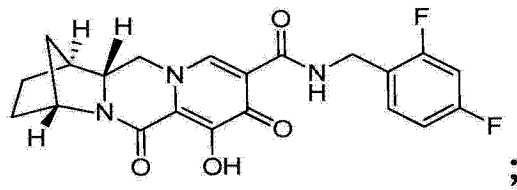
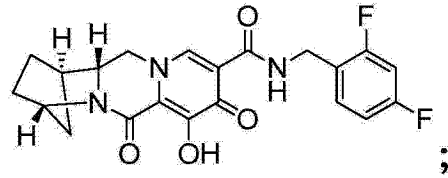
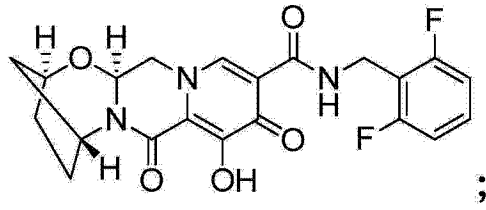


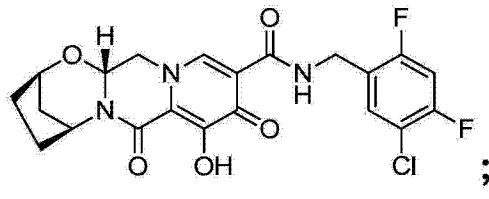
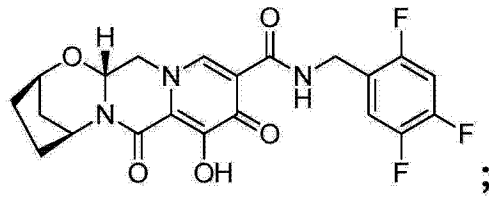
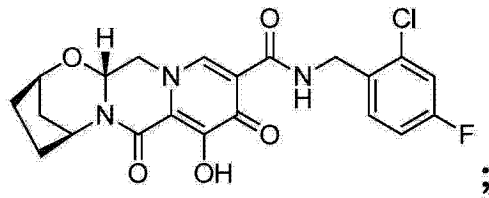
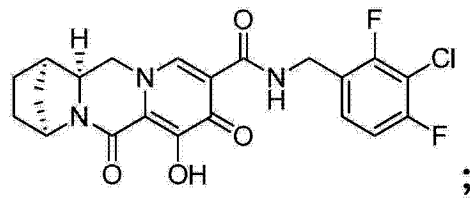
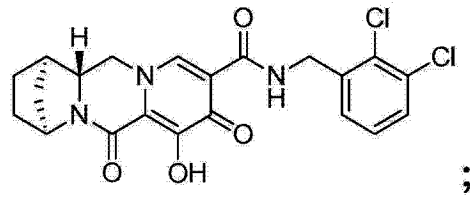
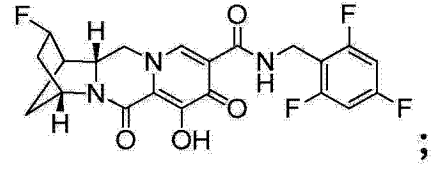
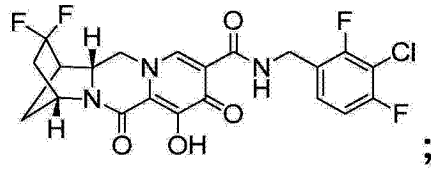


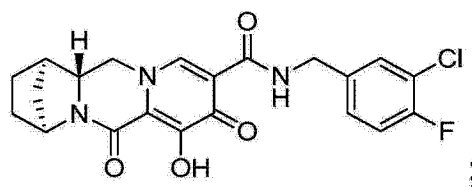
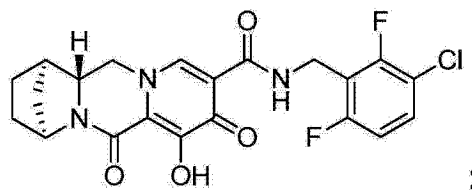
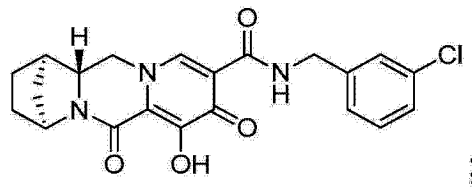
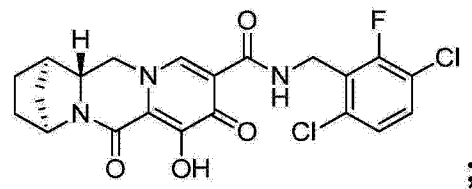
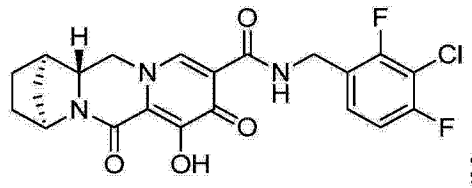
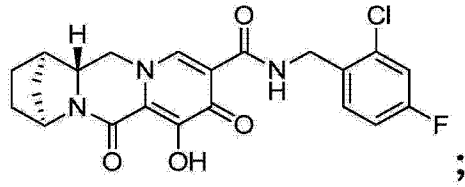
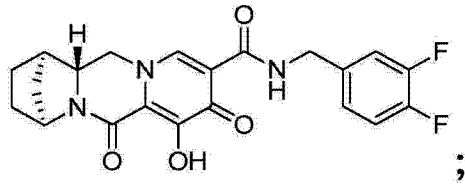


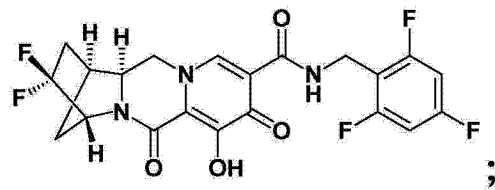
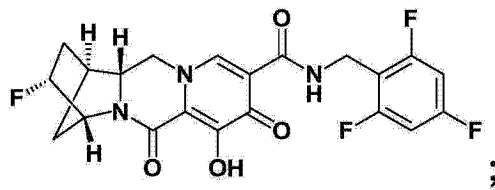
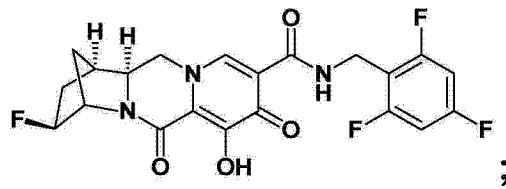
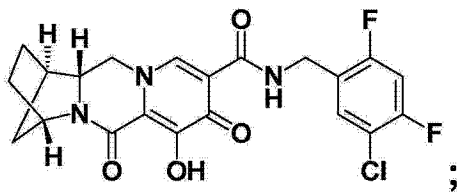
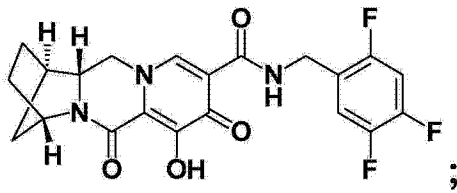
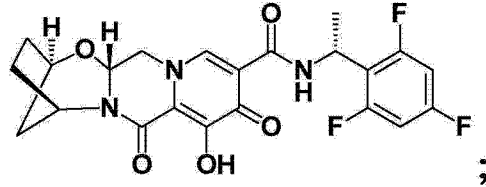
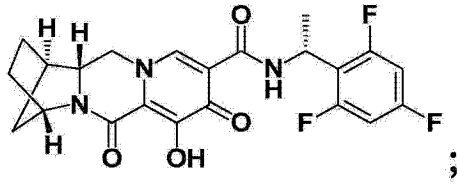


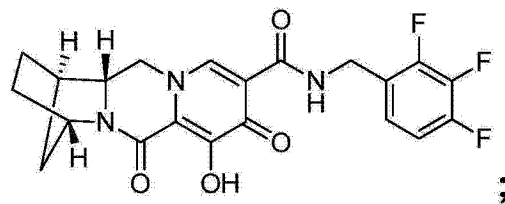
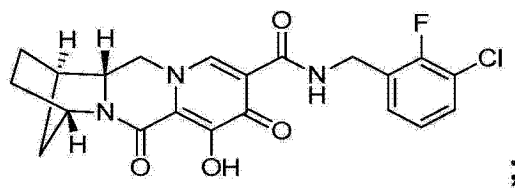
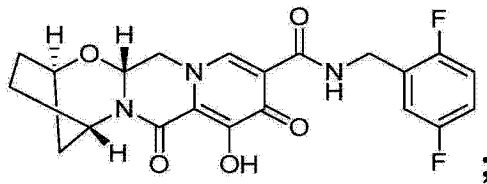
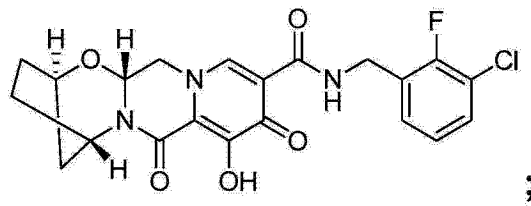
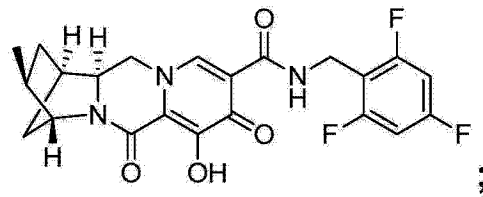
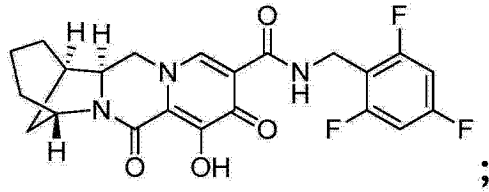
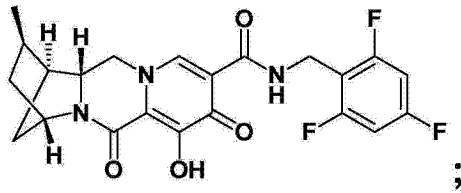


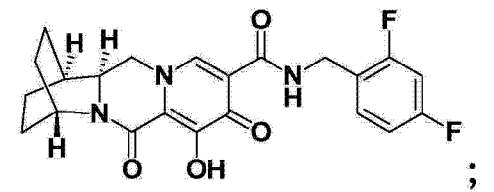
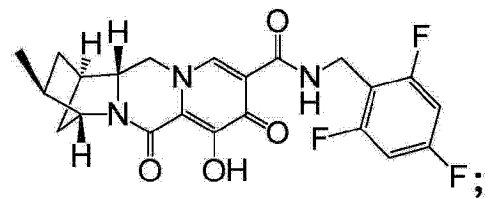
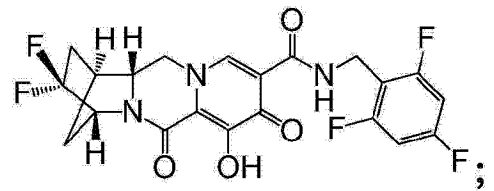
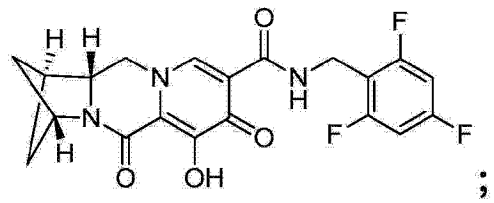
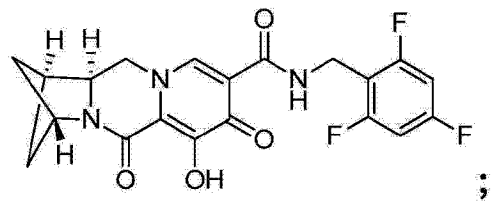
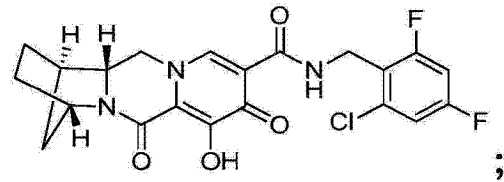
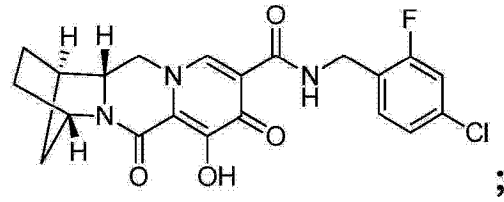


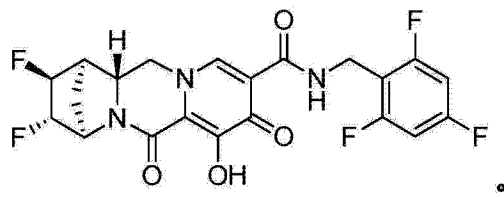
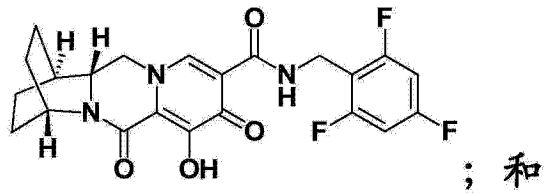
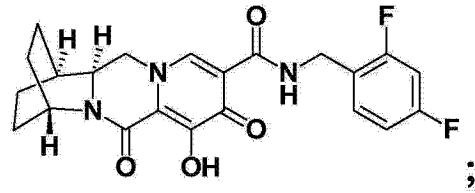




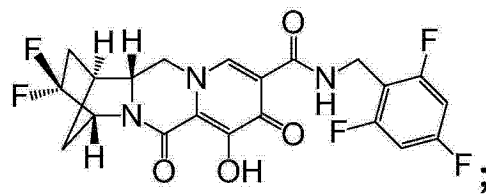
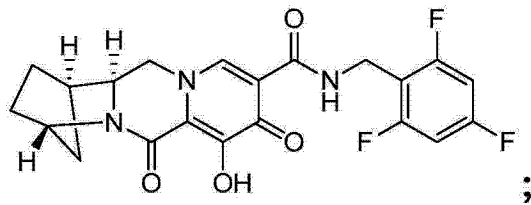
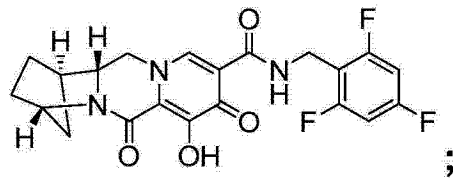
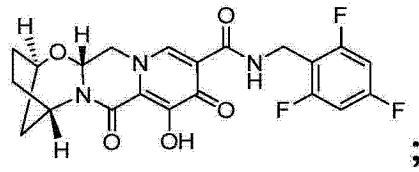


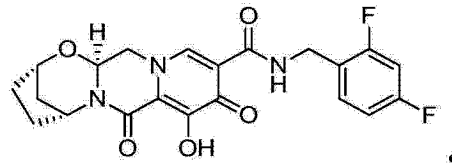
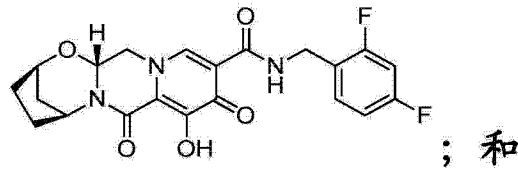
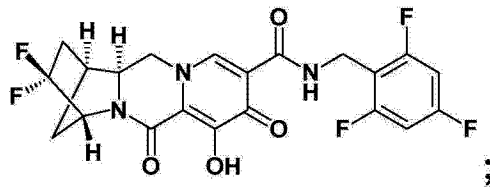






32. 权利要求 1 的化合物, 选自:





33. 药物组合物,包括权利要求 1-32 中任一项的化合物或其立体异构体或可药用盐和可药用载体、稀释剂或赋形剂。

34. 权利要求 33 的药物组合物,进一步包括一种或多种另外的治疗剂。

35. 权利要求 34 的药物组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂为抗 HIV 剂。

36. 权利要求 35 的药物组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂选自 HIV 蛋白酶抑制剂、逆转录酶的 HIV 非核苷抑制剂、逆转录酶的 HIV 核苷抑制剂、逆转录酶的 HIV 核苷酸抑制剂、及其组合。

37. 一种治疗患有感染或处于患有感染的风险中的人的 HIV 感染的方法,其通过向所述人给药治疗有效量的权利要求 1-32 中任一项的化合物或权利要求 33 的药物组合物。

38. 权利要求 37 的方法,进一步包括向所述人给药治疗有效量的一种或多种另外的治疗剂。

39. 权利要求 38 的方法,其中所述一种或多种另外的治疗剂为抗 HIV 剂。

40. 权利要求 39 的方法,其中所述一种或多种另外的治疗剂选自 HIV 蛋白酶抑制剂、逆转录酶的 HIV 非核苷抑制剂、逆转录酶的 HIV 核苷抑制剂、逆转录酶的 HIV 核苷酸抑制剂、及其组合。

41. 权利要求 1-32 中任一项的化合物或权利要求 33 的药物组合物用于治疗患有感染或处于患有感染的风险中的人的 HIV 感染的用途。

42. 权利要求 41 的用途,进一步包括向所述人给药治疗有效量的一种或多种另外的治疗剂。

43. 权利要求 42 的用途,其中所述一种或多种另外的治疗剂为抗 HIV 剂。

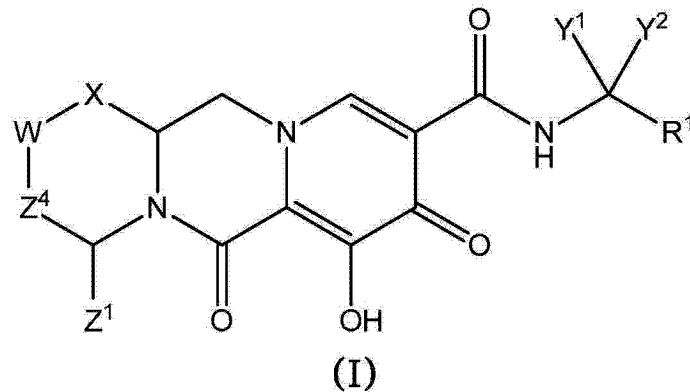
44. 权利要求 43 的用途,其中所述一种或多种另外的治疗剂选自 HIV 蛋白酶抑制剂、逆转录酶的 HIV 非核苷抑制剂、逆转录酶的 HIV 核苷抑制剂、逆转录酶的 HIV 核苷酸抑制剂、及其组合。

45. 如权利要求 1-32 中任一项所述的化合物或其可药用盐,用于医学治疗。

46. 如权利要求 1-32 中任一项所述的化合物或其可药用盐,用于治疗性治疗 HIV 感染。



47. 具有下式 (I) 的化合物：



或其立体异构体或可药用盐，

其中：

X 为 -O- 或 -NZ<sup>3</sup>- 或 -CHZ<sup>3</sup>-；

W 为 -O- 或 -NZ<sup>2</sup>- 或 -CHZ<sup>2</sup>-；

Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>和 Z<sup>3</sup>各自独立地为氢或 C<sub>1-3</sub>烷基，或其中 Z<sup>1</sup>和 Z<sup>2</sup>或 Z<sup>1</sup>和 Z<sup>3</sup>结合在一起形成 -L-，其中 L 为 -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>OC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>S(O)C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>OC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>OC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>S(O)C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>S(O)C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>- 或 -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-；

Z<sup>4</sup>为键或 -CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S(O)CH<sub>2</sub>- 或 -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-；

Y<sup>1</sup>和 Y<sup>2</sup>各自独立地为氢、C<sub>1-3</sub>烷基或 C<sub>1-3</sub>卤代烷基，或 Y<sup>1</sup>和 Y<sup>2</sup>与它们连接的碳原子一起形成具有 3 至 6 个环原子的碳环或具有 3 至 6 个环原子的杂环，其中所述碳环或杂环任选地被一个或多个 R<sup>a</sup>取代；

R<sup>1</sup>为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；和

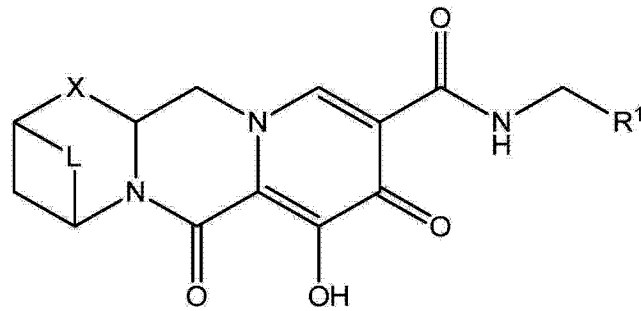
每个 R<sup>a</sup>独立地为氢、卤素、羟基或 C<sub>1-4</sub>烷基，或其中两个 R<sup>a</sup>基团与它们连接的碳原子一起形成 C=O，和

其中下述至少一个：(i) Z<sup>1</sup>和 Z<sup>2</sup>或 Z<sup>1</sup>和 Z<sup>3</sup>一起形成 -L-；或 (ii) Y<sup>1</sup>和 Y<sup>2</sup>与它们连接的碳原子一起形成具有 3 至 6 个环原子的碳环或具有 3 至 6 个环原子的杂环。

48. 权利要求 47 的化合物，其中 W 为 -CHZ<sup>2</sup>-。

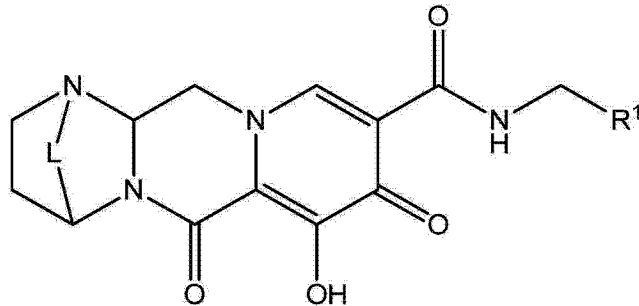
49. 权利要求 47 或 48 的化合物，其中 Z<sup>1</sup>和 Z<sup>2</sup>或 Z<sup>1</sup>和 Z<sup>3</sup>一起形成 -L-。

50. 权利要求 49 的化合物，具有下式 (II-A)、(II-B) 或 (II-C) 之一：



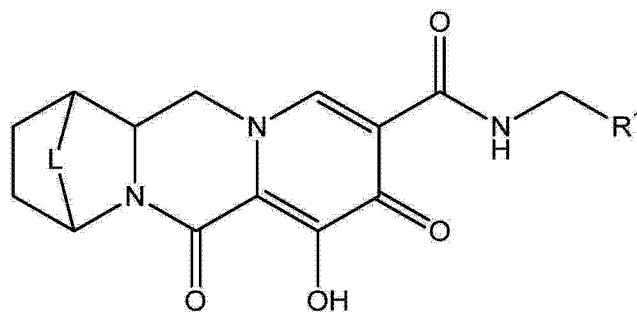
;

(II-A)



; 或

(II-B)



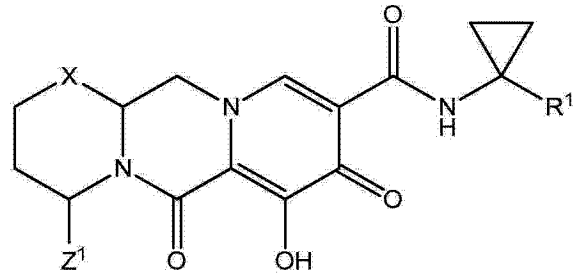
,

(II-C)

其中L为 $-C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_2-$ 或 $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_2-$ 。

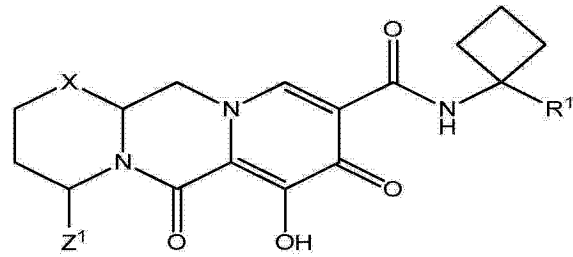
51. 权利要求 47 或 48 的化合物, 其中  $Y^1$  和  $Y^2$  与它们连接的碳原子一起形成具有 3 至 6 个环原子的碳环或具有 3 至 6 个环原子的杂环。

52. 权利要求 51 的化合物, 具有下式 (III-A)、(III-B)、(III-C) 或 (III-D) 之一:



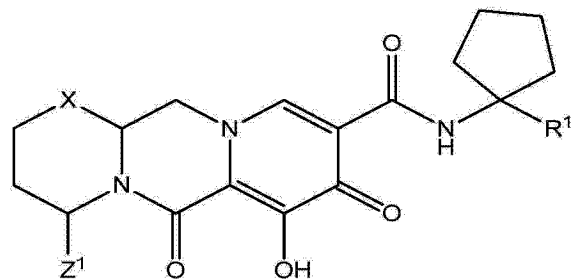
;

(III-A)



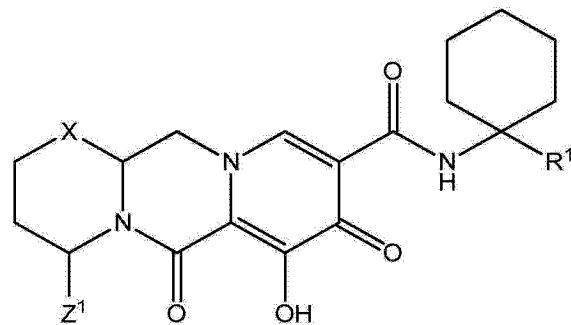
;

(III-B)



; 或

(III-C)

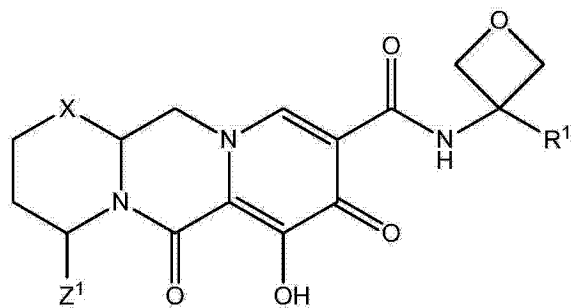


,

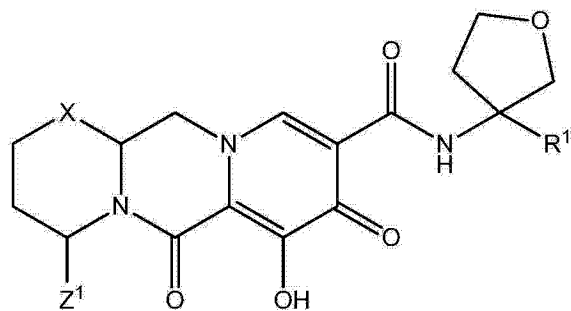
(III-D)

其中  $Z^1$  和  $Z^3$  各自独立地为氢或  $C_{1-3}$  烷基。

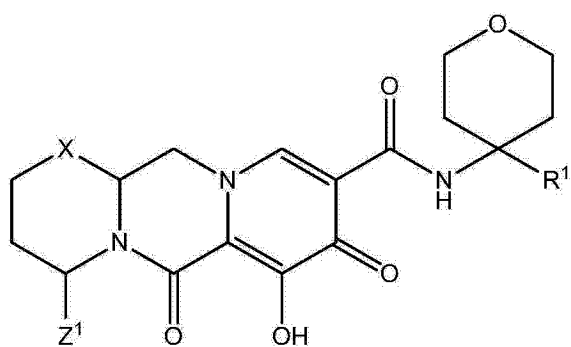
53. 权利要求 51 的化合物, 具有下式 (III-E)、(III-F)、(III-G) 或 (III-H) 之一:



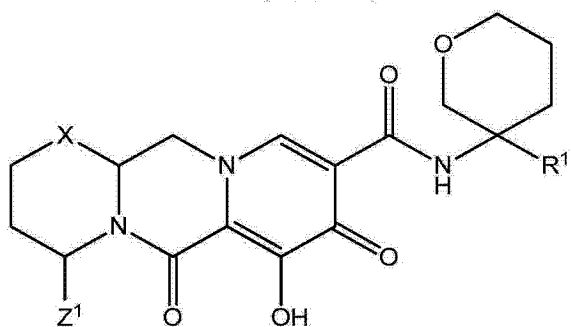
(III-E)



(III-F)



(III-G)

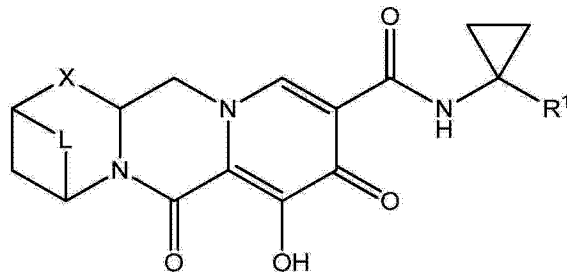


(III-H)

其中  $Z^1$  和  $Z^3$  各自独立地为氢或  $C_{1-3}$  烷基。

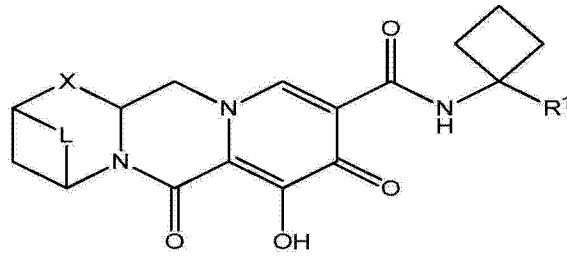
54. 权利要求 47 或 48 的化合物, 其中 (i)  $Z^1$  和  $Z^2$  或  $Z^1$  和  $Z^3$  一起形成 -L-, 且 (ii)  $Y^1$  和  $Y^2$  与它们连接的碳原子一起形成具有 3 至 6 个环原子的碳环或具有 3 至 6 个环原子的杂环环。

55. 权利要求 54 的化合物, 具有下式之一: (IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG) 或 (IV-AH):

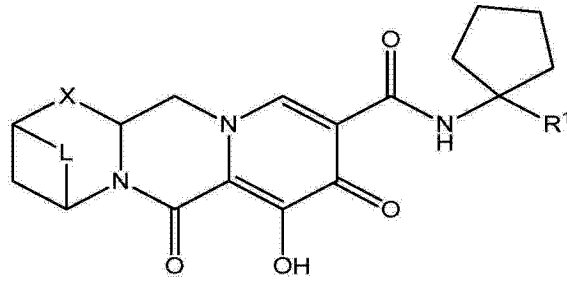


(IV-AA)

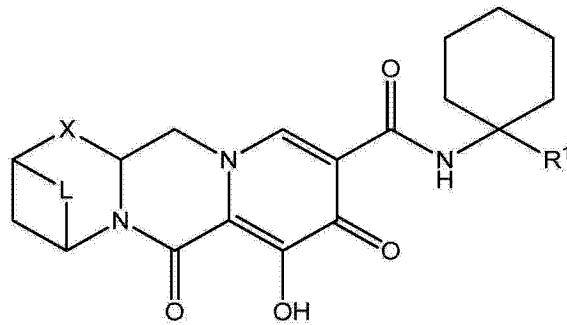
;



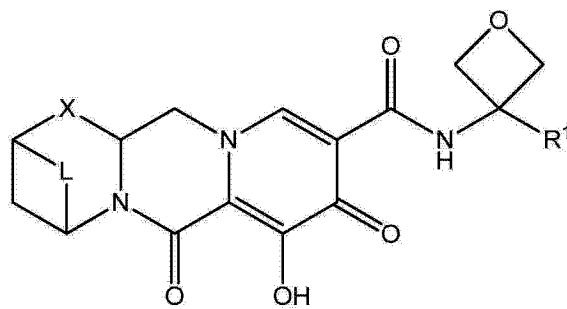
(IV-AB)



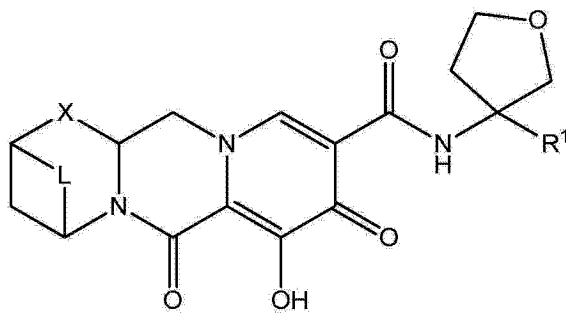
(IV-AC)



(IV-AD)

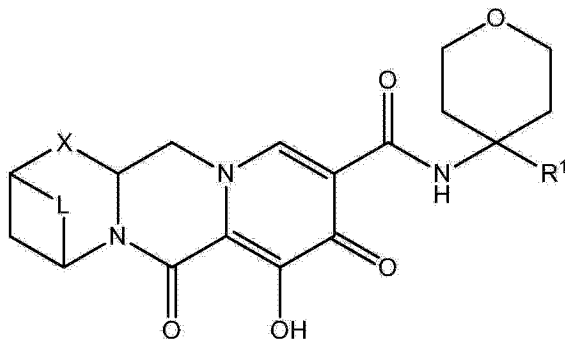


(IV-AE)



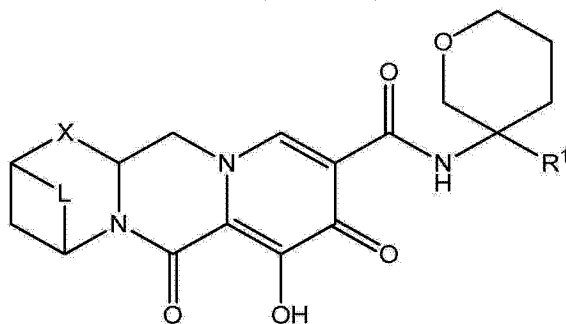
;

(IV-AF)



;或

(IV-AG)

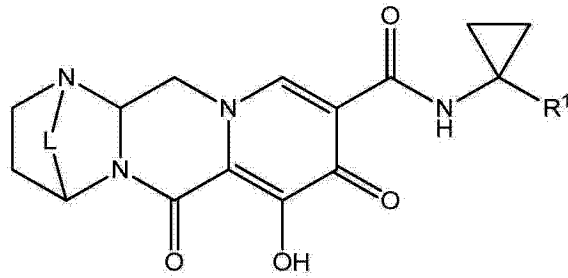


,

(IV-AH)

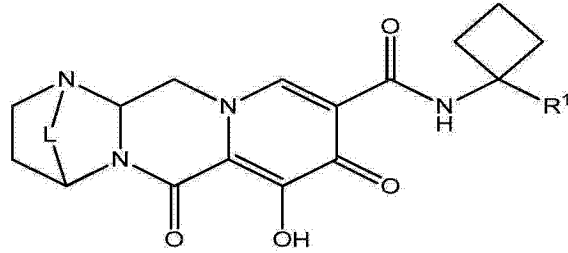
其中L为 $-C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_2-$ 或 $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_2-$ 。

56. 权利要求 54 的化合物, 具有下式之一: (IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG) 或 (IV-BH) :



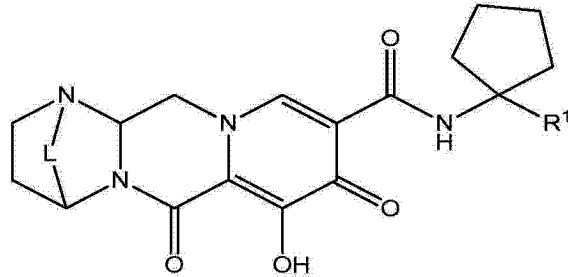
;

(IV-BA)



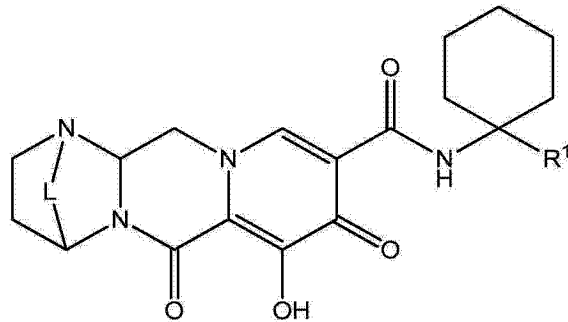
;

(IV-BB)



;

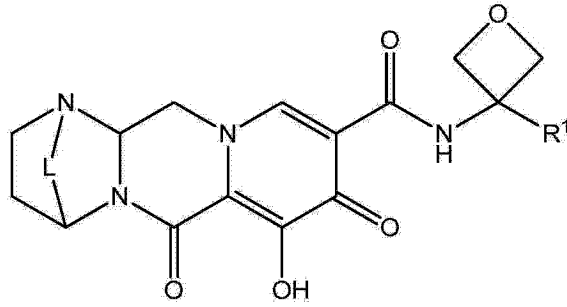
(IV-BC)



;

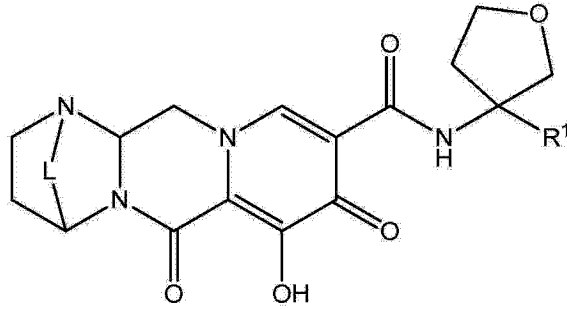
(IV-BD)





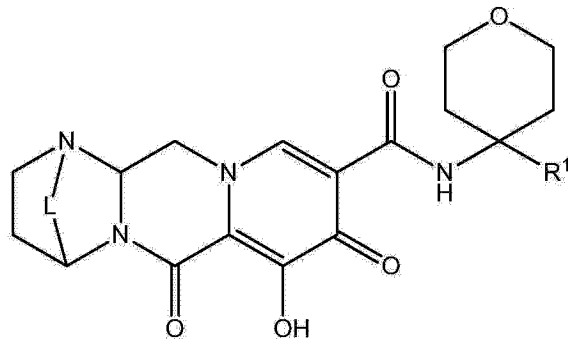
;

(IV-BE)



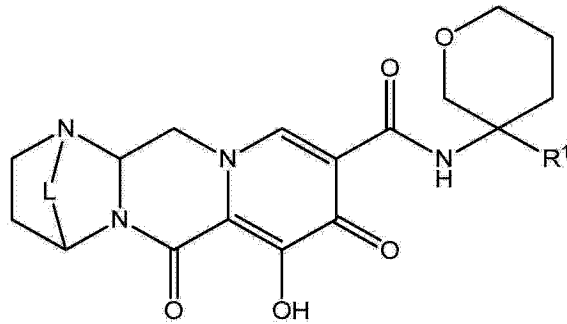
;

(IV-BF)



; 或

(IV-BG)



,

(IV-BH)

其中L为  $-C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)$

$C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_2-$  或  $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_2-$ 。

57. 权利要求 47-50 或 54-56 中任一项的化合物, 其中 L 为  $-C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$  或  $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 。

58. 权利要求 57 的化合物, 其中 L 为  $-C(R^a)_2-$ 。

59. 权利要求 57 的化合物, 其中 L 为  $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 。

60. 权利要求 57 的化合物, 其中 L 为  $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 。

61. 权利要求 47-50 或 54-60 中任一项的化合物, 其中每个  $R^a$  为氢。

62. 权利要求 47-50 或 54-60 中任一项的化合物, 其中一个  $R^a$  为甲基且每个其余的  $R^a$  为氢。

63. 权利要求 47-50 或 54-60 中任一项的化合物, 其中至少一个  $R^a$  为卤素且每个其余的  $R^a$  为氢。

64. 权利要求 47-50 或 54-60 中任一项的化合物, 其中两个  $R^a$  为卤素且每个其余的  $R^a$  为氢。

65. 权利要求 47-50 或 54-60 中任一项的化合物, 其中一个  $R^a$  为卤素且每个其余的  $R^a$  为氢。

66. 权利要求 47-50 或 54-56 中任一项的化合物, 其中 L 为  $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$  或  $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 。

67. 权利要求 47-50 或 54-56 中任一项的化合物, 其中 L 为  $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 。

68. 权利要求 66 或 67 的化合物, 其中每个  $R^a$  为氢。

69. 权利要求 66 或 67 的化合物, 其中一个  $R^a$  为甲基且每个其余的  $R^a$  为氢。

70. 权利要求 66 或 67 的化合物, 其中至少一个  $R^a$  为卤素且每个其余的  $R^a$  为氢。

71. 权利要求 66 或 67 的化合物, 其中两个  $R^a$  为卤素且每个其余的  $R^a$  为氢。

72. 权利要求 66 或 67 的化合物, 其中一个  $R^a$  为卤素且每个其余的  $R^a$  为氢。

73. 权利要求 47-55 或 57-72 中任一项的化合物, 其中 X 为  $-O-$ 。

74. 权利要求 73 的化合物, 其中  $Z^2$  为氢。

75. 权利要求 47-72 中任一项的化合物, 其中 X 为  $-NZ^3-$ 。

76. 权利要求 47-72 中任一项的化合物, 其中 X 为  $-NH-$ 。

77. 权利要求 47-55 或 57-72 中任一项的化合物, 其中 X 为  $-CHZ^3-$ 。

78. 权利要求 47-55 或 57-72 中任一项的化合物, 其中 X 为  $-CH_2-$ 。

79. 权利要求 47-49、51、54 或 57-78 中任一项的化合物, 其中  $Z^4$  为键或  $-CH_2-$ 。

80. 权利要求 47-49、51、54 或 57-78 中任一项的化合物, 其中  $Z^4$  为  $-CH_2-$ 。

81. 权利要求 47-49、51、54 或 57-78 中任一项的化合物, 其中  $Z^4$  为键。

82. 权利要求 47-49 或 57-81 中任一项的化合物, 其中  $Y^1$  和  $Y^2$  各自独立地为氢、甲基或三氟甲基。

83. 权利要求 47-82 中任一项的化合物, 其中  $R^1$  为苯基。

84. 权利要求 47-82 中任一项的化合物, 其中  $R^1$  为吡啶基。

85. 权利要求 47-84 中任一项的化合物, 其中  $R^1$  被至少一个卤素取代。

86. 权利要求 47-84 中任一项的化合物, 其中  $R^1$  被一个卤素取代。

87. 权利要求 86 的化合物,其中 R<sup>1</sup>为 4- 氟苯基或 2- 氟苯基。
88. 权利要求 47-84 中任一项的化合物,其中 R<sup>1</sup>被两个卤素取代。
89. 权利要求 88 的化合物,其中 R<sup>1</sup>为 2, 4- 二氟苯基、2, 3- 二氟苯基、2, 6- 二氟苯基、3- 氟 -4- 氯苯基、3, 4- 二氟苯基、2- 氟 -4- 氯苯基、或 3, 5- 二氟苯基。
90. 权利要求 89 的化合物,其中 R<sup>1</sup>为 2, 4- 二氟苯基。
91. 权利要求 47-84 中任一项的化合物,其中 R<sup>1</sup>被三个卤素取代。
92. 权利要求 91 的化合物,其中 R<sup>1</sup>为 2, 4, 6- 三氟苯基或 2, 3, 4- 三氟苯基。
93. 权利要求 92 的化合物,其中 R<sup>1</sup>为 2, 4, 6- 三氟苯基。
94. 权利要求 85 的化合物,其中 R<sup>1</sup>为 3- 三氟甲基 -4- 氟苯基或 2- 环丙氧基 -4- 氟苯基。
95. 药物组合物,包括权利要求 47-94 中任一项的化合物或其立体异构体或可药用盐和可药用载体、稀释剂或赋形剂。
96. 权利要求 95 的药物组合物,进一步包括一种或多种另外的治疗剂。
97. 权利要求 96 的药物组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂为抗 HIV 剂。
98. 权利要求 97 的药物组合物,其中所述一种或多种另外的治疗剂选自 HIV 蛋白酶抑制剂、逆转录酶的 HIV 非核苷抑制剂、逆转录酶的 HIV 核苷抑制剂、逆转录酶的 HIV 核苷酸抑制剂、及其组合。
99. 一种治疗患有感染或处于患有感染的风险中的人的 HIV 感染的方法,其通过向所述人给药治疗有效量的权利要求 47-94 中任一项的化合物或权利要求 95 的药物组合物。
100. 权利要求 99 的方法,进一步包括向所述人给药治疗有效量的一种或多种另外的治疗剂。
101. 权利要求 100 的方法,其中所述一种或多种另外的治疗剂为抗 HIV 剂。
102. 权利要求 101 的方法,其中所述一种或多种另外的治疗剂选自 HIV 蛋白酶抑制剂、逆转录酶的 HIV 非核苷抑制剂、逆转录酶的 HIV 核苷抑制剂、逆转录酶的 HIV 核苷酸抑制剂、和用于治疗 HIV 的其他药物、及其组合。
103. 权利要求 47-94 中任一项的化合物或权利要求 95 的药物组合物用于治疗患有感染或处于患有感染的风险中的人的 HIV 感染的用途。
104. 权利要求 103 的用途,进一步包括向所述人给药治疗有效量的一种或多种另外的治疗剂。
105. 权利要求 104 的用途,其中所述一种或多种另外的治疗剂为抗 -HIV 剂。
106. 权利要求 105 的用途,其中所述一种或多种另外的治疗剂选自 HIV 蛋白酶抑制剂、逆转录酶的 HIV 非核苷抑制剂、逆转录酶的 HIV 核苷抑制剂、逆转录酶的 HIV 核苷酸抑制剂、和用于治疗 HIV 的其他药物、及其组合。
107. 如权利要求 47-94 中任一项所述的化合物或其可药用盐,用于医学治疗。
108. 如权利要求 47-94 中任一项所述的化合物或其可药用盐,用于治疗性治疗 HIV 感染。

## 多环 - 氨基甲酰基吡啶酮化合物及其药物用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本专利申请在 35U. S. C. § 119(e) 下要求 2012 年 12 月 21 日提交的美国临时专利申请 No. 61/745, 375、2013 年 3 月 15 日提交的美国临时专利申请 No. 61/788, 397 和 2013 年 7 月 12 日提交的美国临时专利申请 No. 61/845, 803 的权益。将前述申请的全部内容并入本文作为参考。

### 背景技术

#### 发明领域

[0003] 公开了用于治疗人类免疫缺陷性病毒 (HIV) 感染的化合物、组合物和方法。特别地, 公开了新的多环氨基甲酰基吡啶酮化合物及其制备方法和作为治疗剂或预防剂的用途。

[0004] 相关技术的说明

[0005] 人类免疫缺陷性病毒感染和相关疾病是全世界的主要公共卫生问题。1 型人类免疫缺陷性病毒 (HIV-1) 编码三种病毒复制所需的酶: 逆转录酶、蛋白酶和整合酶。虽然靶向逆转录酶和蛋白酶的药物治疗广泛使用且已经显示有效, 特别是当组合应用时, 但是毒性和抗性株的发展限制了它们的有用性 (Palella, et al. N. Engl. J. Med. (1998) 338:853-860; Richman, D. D. Nature (2001) 410:995-1001)。

[0006] 孕烷 X 受体 (PXR) 是一种参与代谢和从体内消除小分子的酶的关键调节剂之一的核受体。已知 PXR 的活化上调或诱导代谢性酶比如细胞色素 P4503A4 (CYP3A4) 以及参与转运比如肝脏和肠中的 OATP2 的酶的产生 (Endocrine Reviews (2002) 23 (5):687-702)。当一种药物导致这些和其他酶被 PXR 的活化上调时, 这可减少共同给药对于所述上调酶敏感的药物吸收和 / 或暴露。为了使该类型的药物 - 药物相互作用的风险最小化, 期望使 PXR 的活化最小化。进一步, 已知 PXR 被许多不同类型的分子活化 (Endocrine Reviews (2002) 23 (5):687-702)。因此, 对于将要与其它药物共同给药的药物, 测试和使 PXR 活化最小化很重要。

[0007] 转运体已经确定为在药代动力学、安全性和功效特性或药物方面起作用, 并且某些药物 - 药物相互作用是由转运体介导的。参见, Giacomini KM, et al. ““Membrane transporters in drug development,” Nat. Rev Drug Discov. 9:215-236, 2010; Zhang L, et al. “Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions,” Clin. Pharm. Ther. 89 (4):481-484 (2011)。一种转运体 (有机阳离子转运体 2 (OCT2; SLC22A2)) 是转运体的溶质载体 (SLC) 超家族的一员, 且主要位于肾近端小管的基底外侧膜上。OCT2, 参与心尖表达的多药和毒素排出 (MATE) 转运体 1 和 2-K, 被认为在肾脏中形成主要的阳离子分泌途径且已经显示转运包括肌酸酐的内源性化合物和包括二甲双胍的外源物。因此, OCT2 的抑制可导致血清肌酸酐的水平增加和其它 OCT2 物质的水平增加的可能。测试和减少药物的 OCT2 抑制也很重要。

[0008] 抗逆转录病毒疗法的目标是在 HIV 感染的患者中获得病毒抑制。由美国卫生和公共事业部门 (United States Department of Health and Human Services) 公布的治疗指导方案提供获得病毒抑制需要使用组合疗法, 即来自至少两种或多种药物种类的几种药物。(Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at

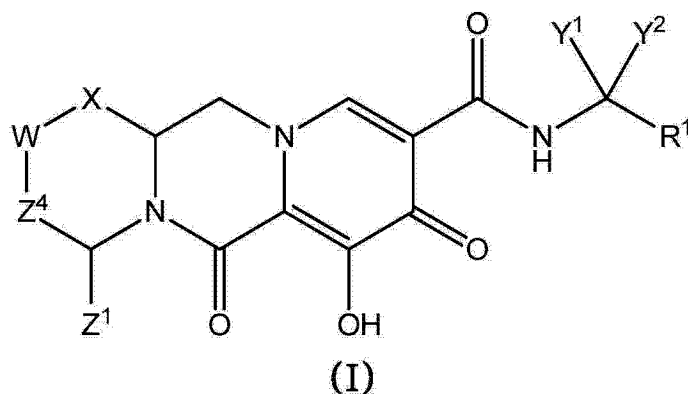
[0009] <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Section accessed March 14, 2013.)。另外, 当患者需要治疗其他医学病症时, 关于 HIV 感染患者的治疗决策很复杂 (Id., 在 E-12)。因为护理标准需要使用多种不同的药物抑制 HIV, 以及治疗患者可能经受的其他病症, 所以药物相互作用的可能性是选择药物方案的标准。如此, 需要具有降低的药物相互作用的可能性的抗转录病毒疗法。因此, 需要抑制 HIV 的复制和当共同给药其它药物时使 PXR 的活化最小化的新药剂。

[0010] 发明简述

[0011] 本发明涉及具有抗病毒活性的新的多环氨基甲酰基吡啶酮化合物, 包括其立体异构体及可药用盐, 以及这样的化合物在治疗 HIV 感染中的用途。本发明的化合物可用于抑制 HIV 整合酶的活性, 并且可用于减少 HIV 复制。

[0012] 在本发明的一个实施方案中, 提供具有下式 (I) 的化合物:

[0013]



[0014] 或其立体异构体或可药用盐,

[0015] 其中:

[0016] X 为 -O- 或 -NZ<sup>3</sup>- 或 -CHZ<sup>3</sup>-;

[0017] W 为 -CHZ<sup>2</sup>-;

[0018] Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>和 Z<sup>3</sup>各自独立地为氢或 C<sub>1-3</sub>烷基, 或其中 Z<sup>1</sup>和 Z<sup>2</sup>或 Z<sup>1</sup>和 Z<sup>3</sup>结合在一起形成 -L-, 其中 L 为 -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>- 或 -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-, 其中 Z<sup>1</sup>和 Z<sup>2</sup>或 Z<sup>1</sup>和 Z<sup>3</sup>中至少一组一起形成 -L-;

[0019] Z<sup>4</sup>为键、-CH<sub>2</sub>- 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

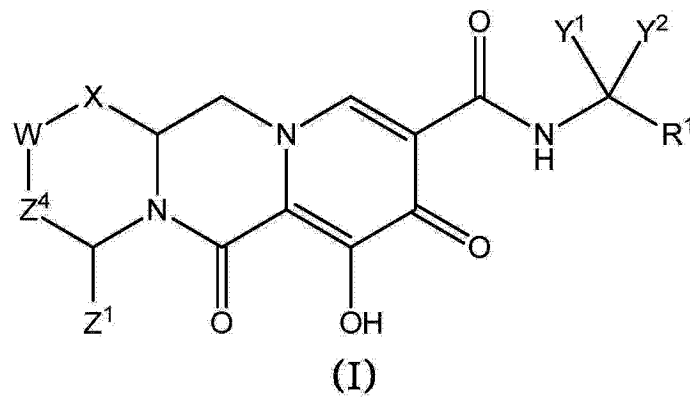
[0020] Y<sup>1</sup>和 Y<sup>2</sup>各自独立地为氢、C<sub>1-3</sub>烷基或 C<sub>1-3</sub>卤代烷基;

[0021] R<sup>1</sup>为被一至三个卤素取代的苯基; 和

[0022] 每个 R<sup>a</sup>独立地为氢、卤素、羟基或 C<sub>1-4</sub>烷基。

[0023] 在本发明的另一个实施方案中, 提供具有下式 (I) 的化合物:

[0024]



[0025] 或其立体异构体或可药用盐，

[0026] 其中：

[0027] X 为 -O- 或 -NZ<sup>3</sup>- 或 -CHZ<sup>3</sup>-；

[0028] W 为 -O- 或 -NZ<sup>2</sup>- 或 -CHZ<sup>2</sup>-；

[0029] Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>和 Z<sup>3</sup>各自独立地为氢或 C<sub>1-3</sub>烷基，或其中 Z<sup>1</sup>和 Z<sup>2</sup>或 Z<sup>1</sup>和 Z<sup>3</sup>结合在一起形成 -L-，其中 L 为 -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>OC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>S(O)C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>OC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>OC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>S(O)C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>S(O)C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-或 -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-；

[0030] Z<sup>4</sup>为键或 -CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S(O)CH<sub>2</sub>- 或 -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-；

[0031] Y<sup>1</sup>和 Y<sup>2</sup>各自独立地为氢、C<sub>1-3</sub>烷基或 C<sub>1-3</sub>卤代烷基，或 Y<sup>1</sup>和 Y<sup>2</sup>与它们连接的碳原子一起形成具有 3 至 6 个环原子的碳环或具有 3 至 6 个环原子的杂环环，其中所述碳环的或杂环环任选地被一个或多个 R<sup>a</sup>取代；

[0032] R<sup>1</sup>为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；和

[0033] 每个 R<sup>a</sup>独立地为氢、卤素、羟基或 C<sub>1-4</sub>烷基，或其中两个 R<sup>a</sup>基团与它们连接的碳原子一起形成 C=O，和

[0034] 其中如下的至少一个：(i) Z<sup>1</sup>和 Z<sup>2</sup>或 Z<sup>1</sup>和 Z<sup>3</sup>一起形成 -L-；或 (i i) Y<sup>1</sup>和 Y<sup>2</sup>与它们连接的碳原子一起形成具有 3 至 6 个环原子的碳环或具有 3 至 6 个环原子的杂环环。

[0035] 在另一个实施方案中，提供药物组合物，其包括具有式 (I) 的化合物或其立体异构体或可药用盐和可药用载体、稀释剂或赋形剂。

[0036] 本发明还提供如上所述药物组合物用于治疗患有感染或处于患有感染风险的人中的 HIV 感染的用途。

[0037] 在另一个实施方案中，提供在治疗中使用具有式 (I) 的化合物的方法。特别地，提供治疗哺乳动物（例如人）中的 HIV 病毒增殖、治疗 AIDS、或延迟 AIDS 或 ARC 症状的发作的方法，其包括向所述哺乳动物给药具有式 (I) 的化合物、或其立体异构体或可药用盐，和可药用载体、稀释剂或赋形剂。

[0038] 在另一个实施方案中，公开了如本文描述的式 (I) 的化合物或其可药用盐用于治

疗患有感染或处于患有感染风险的人中的 HIV 感染的用途。

[0039] 在另一个实施方案中,公开了如本文描述的式 (I) 的化合物或其可药用盐在制备用于治疗患有感染或处于患有感染风险的人中的 HIV 感染的药物中的用途。

[0040] 在另一个实施方案中,公开了一种制品,其包括有效地治疗 HIV 感染的组合物;和包括指示所述组合物可用于治疗 HIV 感染的标签的包装材料。示例性的组合物包括根据本发明的式 (I) 的化合物或其可药用盐。

[0041] 在又一个实施方案中,公开了一种抑制 HIV 复制的方法。所述方法包括在其中 HIV 的复制被抑制的条件下,将所述病毒暴露于有效量的式 (I) 的化合物或其盐。

[0042] 在另一个实施方案中,公开了式 (I) 的化合物抑制 HIV 整合酶的活性的用途。

[0043] 在另一个实施方案中,公开了式 (I) 的化合物或其盐抑制 HIV 复制的用途。

[0044] 其它实施方案、目的、特征和优点将在随后实施方案的详细说明中阐述,并且部分是从所要求保护的说明书显而易见的,或者可以通过实施所要求保护的发明而学习。这些目的和优点将通过其书面说明书及权利要求书中特别指出的方法和组合物而实现和获得。前述概述应当理解为其被认为是本文所公开一些实施方案的简短和一般概要,提供仅为了读者的利益和方便,而不打算以任何方式限制所附加权利要求书在法律上赋予的范围或同等物的范围。

[0045] 详细说明

[0046] 在下述说明书中,为了提供本发明的各种实施方案的详细理解,阐述了某些细节。然而,本领域技术人员应当理解本发明在没有这些细节下可以实施。应当理解几个实施方案的下述说明,本发明被认为是所要求主题的示例,而不打算将所附权利要求限制为所阐述的特定实施方案。在整个说明书中使用的标题仅为了方便而提供,并不能以任何方式解释为限制权利要求书。在任何标题下阐述的实施方案可以与在任何其它标题下阐述的实施方案组合。

[0047] 定义

[0048] 除非上下文另有要求,否则在整个说明书和权利要求书中,术语“包括 (comprise)”及其变化比如“包括 (comprises)”和“包含 (comprising)”应当解释为开放性包括在内的含义,即解释为“包括而不限于”。

[0049] 在整个说明书中提及“一个实施方案”或“一个实施方案”,表示关于该实施方案的所述特定特征、结构或特性包括在本发明的至少一个实施方案中。因此,短语“在一个 (one) 实施方案中”或“在一种 (an) 实施方案中”中在整个说明书的不同之处出现都不一定都指相同实施方案。而且,该特定特征、结构或特性可以以任何适合的方式组合在一个或多个实施方案中。

[0050] 除了上下文另有要求,否则在整个说明书中所指的“式 (I) 的化合物”或“式 (I) 化合物”指式 (I) 的所有实施方案,包括例如下式的化合物:(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG) 和 (IV-BH),以及本文所公开的具体化合物。

[0051] “氨基”指  $-\text{NH}_2$  基团。

[0052] “氰基”指  $-\text{CN}$  基团。

[0053] “羟基”指 -OH 基团。

[0054] “亚氨基”指 = NH 取代基。

[0055] “硝基”指 -NO<sub>2</sub> 基团。

[0056] “氧代”指 = O 取代基。

[0057] “硫代”指 = S 取代基。

[0058] “烷基”指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃,其为饱和的或不饱和的(即,包含一个或多个双键和/或三键),具有一至十二个碳原子(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基),优选地一个至八个碳原子(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基)或一个至六个碳原子(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基),并且其以单键连接至分子的其余部分,例如甲基、乙基、正-丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基、乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。除非在说明书另有特别地说明,否则烷基可以任选地被取代。

[0059] “亚烷基”或“亚烷基链”指将分子的其余部分连接到基团的、仅仅由碳和氢组成的直链或支链的二价烃链,其是饱和的或不饱和的(即,包含一个或多个双键和/或三键),且具有一个至十二个碳原子,例如亚甲基、乙烯基、丙烯基、正丁烯基、亚乙烯基、亚丙烯基、正亚丁烯基、丙炔基、正-丁炔基等。亚烷基链通过单键或双键连接至分子的其余部分,且通过单键或双键连接至基团。亚烷基链与分子的其余部分和基团的连接点可以经由链内的一个碳或任意两个碳。除非说明书中另有特别地说明,否则亚烷基链可以任选地被取代。

[0060] “烷氧基”指式 -OR<sub>A</sub>的基团,其中 R<sub>A</sub>为如上定义的含有一个至十二个碳原子的烷基。除非说明书中另有特别地说明,否则烷氧基可以任选地被取代。

[0061] “烷基氨基”指式 -NHR<sub>A</sub>或 -NR<sub>A</sub>R<sub>A</sub>的基团,其中每个 R<sub>A</sub>独立地为如上定义的含有一个至十二个碳原子的烷基。除非说明书中另有特别地说明,否则烷基氨基可以任选地被取代。

[0062] “硫代烷基”指式 -SR<sub>A</sub>的基团,其中 R<sub>A</sub>为如上定义的含有一个至十二个碳原子的烷基。除非说明书中另有特别地说明,否则硫代烷基可以任选地被取代。

[0063] “芳基”指包含氢和 6 至 18 个碳原子的单环烃环系统基团。芳基包括,但不限于衍生自苯的芳基团。除非说明书中另有特别地说明,否则术语“芳基”或前缀“芳(ar-)”(比如“芳烷基”)意味着包括任选地被取代的芳基。

[0064] “芳烷基”指式 -R<sub>B</sub>-R<sub>C</sub>的基团,其中 R<sub>B</sub>为如上定义的亚烷基链,并且 R<sub>C</sub>为一个或多个如上定义的芳基,例如苄基。除非说明书中另有特别地说明,否则芳烷基可以任选地被取代。

[0065] “环烷基”或“碳环”指仅仅由碳和氢原子组成的稳定的非芳族单环烃基,其具有三至十五个碳原子,优选地具有三至十个碳原子,并且其为饱和的或不饱和的和通过单键连接至分子的其余部分。单环基团包括,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。除非说明书中另有特别地说明,否则环烷基可以任选地被取代。

[0066] “环烷基烷基”指式 -R<sub>B</sub>R<sub>D</sub>的基团,其中 R<sub>B</sub>为如上定义的亚烷基链且 R<sub>D</sub>为如上定义环烷基。除非说明书中另有特别地说明,否则环烷基烷基可以任选地被取代。

[0067] “卤”或“卤素”指溴、氯、氟或碘。

[0068] “卤代烷基”指其被一个或多个如上定义的卤代基团取代的如上定义的烷基,例如



三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2, 2, 2-三氟乙基、1, 2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1, 2-二溴甲基等。除非说明书中另有特别地说明, 否则卤代烷基可以任选地被取代。

[0069] “杂环基”或杂环环”指稳定的 3-至 18-元非芳族环基, 其由两个至十二个碳原子和一个至六个选自氮、氧和硫的杂原子组成。在本文公开的实施方案中, 杂环基为单环体系; 和杂环基可以是部分或完全饱和的。这样的杂环基的实例包括, 但不限于二氧戊环基、噻吩基、[1, 3]二噻烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基 (trithianyl)、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫代吗啉基、1-氧代硫代吗啉基和 1, 1-二氧代-硫代吗啉基。除非说明书中另有特别地说明, 否则杂环基可以任选地被取代。

[0070] “N-杂环基”指含有至少一个氮且其中杂环基与分子的其余部分的连接点是通过该杂环基中的氮原子的如上定义的杂环基。除非说明书中另有特别地说明, 否则 N-杂环基可以任选地被取代。

[0071] “杂环基烷基”指式  $-R_B R_F$  的基团, 其中  $R_B$  为如上定义的亚烷基链和  $R_F$  为如上定义的杂环基, 并且如果所述杂环基为含氮杂环基, 则该杂环基可以在所述氮原子连接至烷基。除非说明书中另有特别地说明, 否则杂环基烷基可以任选地被取代。

[0072] “杂芳基”指包含氢原子、一个至十三个碳原子、一个至六个选自氮、氧和硫的杂原子的 5-至 14-元单环系统基团。实例包括, 但不限于氮杂 **萘**基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、异噁唑基、噁二唑基、2-氧代氮杂 **萘**基、噁唑基、环氧乙烷基、1-氧化吡啶基 (oxidopyridinyl)、1-氧化嘧啶基 (oxidopyrimidinyl)、1-氧化吡嗪基、1-氧化哒嗪基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、硫代苯基 (thiophenyl) 和噻吩基。除非说明书中另有特别地说明, 否则杂芳基烷基可以任选地被取代。

[0073] “N-杂芳基”指含有至少一个氮且其中杂芳基与分子的其余部分的连接点是通过该杂芳基中的氮原子的如上定义的杂芳基。除非说明书中另有特别地说明, 否则 N-杂芳基可以任选地被取代。

[0074] “杂芳基烷基”指式  $-R_B R_F$  的基团, 其中  $R_B$  为如上定义的亚烷基链, 且  $R_F$  为如上定义的杂芳基。除非说明书中另有特别地说明, 杂芳基烷基可以任选地被取代。本文使用的术语“取代的”指任一项上述基团 (即, 烷基、亚烷基、烷氧基、烷基氨基、硫代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、杂环基、N-杂环基、杂环烷基、杂芳基、N-杂芳基和 / 或杂芳基烷基), 其中至少一个氢原子被键合非氢原子的键替代, 所述非氢原子比如, 但不限于: 卤素原子, 比如 F、Cl、Br 和 I; 基团比如羟基、烷氧基和酯基中的氧原子; 基团比如硫醇基、硫代烷基、砷基、磺酰基和亚砷基中的硫原子; 基团比如胺、酰胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、N-氧化物、二酰亚胺和烯胺中的氮原子; 基团比如三烷基甲硅烷基、二烷基芳基甲硅烷基、烷基二芳基甲硅烷基和三芳基甲硅烷基中的硅原子; 及各种其它基团中的其它杂原子。”取代”还表示任一个上述基团, 其中一个或多个氢原子被高价键 (例如, 双键或三键) 取代至氧代、羰基、羧基和酯基中的杂原子比如氧; 及基团比如亚胺类、肟类、腙类和腈类中的氮。例如, “被取代”包括任一个上述基团, 其中一

个或多个氢原子被下述基团替代： $-\text{NR}_\text{G}\text{R}_\text{H}$ 、 $-\text{NR}_\text{G}\text{C}(=\text{O})\text{R}_\text{H}$ 、 $-\text{NR}_\text{G}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_\text{G}\text{R}_\text{H}$ 、 $-\text{NR}_\text{G}\text{C}(=\text{O})\text{OR}_\text{H}$ 、 $-\text{NR}_\text{G}\text{C}(=\text{NR}_\text{G})\text{NR}_\text{G}\text{R}_\text{H}$ 、 $-\text{NR}_\text{G}\text{SO}_2\text{R}_\text{H}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_\text{G}\text{R}_\text{H}$ 、 $-\text{OR}_\text{G}$ 、 $-\text{SR}_\text{G}$ 、 $-\text{SOR}_\text{G}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_\text{G}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_\text{G}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}_\text{G}$ 、 $=\text{NSO}_2\text{R}_\text{G}$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}_\text{G}\text{R}_\text{H}$ 。“被取代”还表示任一个上述基团，其中一个或多个氢原子被下述基团替代： $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_\text{G}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_\text{G}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_\text{G}\text{R}_\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}_\text{G}$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}_\text{G}\text{R}_\text{H}$ 。在前述中， $\text{R}_\text{G}$ 和 $\text{R}_\text{H}$ 相同或不同的，独立地为氢、烷基、烷氧基、烷基氨基、硫代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、杂环基、N-杂环基、杂环基烷基、杂芳基、N-杂芳基和/或杂芳基烷基。“被取代”进一步表示任一个上述基团，其中一个或多个氢原子被键合至下述的键替代：氨基、氰基、羟基、亚氨基、硝基、氧代、硫代、卤代、烷基、烷氧基、烷基氨基、硫代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、杂环基、N-杂环基、杂环基烷基、杂芳基、N-杂芳基和/或杂芳基烷基。另外，每个前述取代基也可以任选地被一个或多个上述取代基取代。

[0075] 如本文使用的术语“保护基”指不稳定的化学部分，本领域已知其在合成过程期间保护反应基团（包括而限于羟基和氨基）免于不期望的反应。用保护基保护的羟基和氨基在本文中分别称为“保护的羟基”和“保护的氨基”。保护基通常选择性地和/或正交性地使用以在其他反应性位点反应期间保护位点且然后可以被除去而留下无保护的基团保持原状或参与进一步的反应。如本领域已知的保护基一般描述在 Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999) 中。通常，基团被保护或以前体存在，该前体对于在适合的时间修饰母体分子的其它区域以转化成它们的最终基团的反应呈惰性。其他代表性的保护基或前体基团讨论在 Agrawal, et al., *Protocols for Oligonucleotide Conjugates*, Eds, Humana Press; New Jersey, 1994; Vol. 26pp. 1-72 中。“羟基保护基”的实例包括，但不限于叔丁基、叔-丁氧基甲基、甲氧基甲基、四氢吡喃基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、对-氯苄基、2,4-二硝基苄基、苄基、2,6-二氯苄基、二苄基-甲基、对-硝基苄基、三苄基甲基、三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基-二苄基甲硅烷基 (TBDPS)、三苄基甲硅烷基、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、特戊酸酯 (pivaloate)、苯甲酸酯、对-苯甲酸苄酯、9-苄基甲基碳酸酯、甲磺酸酯和甲苯磺酸酯。“氨基保护基”的实例包括，但不限于氨基甲酸酯保护基，比如 2-三甲基-甲硅烷基乙氧基羰基 (Teoc)、1-甲基-1-(4-联苄基)-乙氧基-羰基 (Bpoc)、叔-丁氧基羰基 (BOC)、烯丙氧基羰基 (Alloc)、9-苄基甲基氧基羰基 (Fmoc) 和苄基氧基羰基 (Cbz)；酰胺保护基，比如甲酰基、乙酰基、三氯乙酰基、苯甲酰基和硝基苄基乙酰基；磺酰胺-保护基，比如 2-硝基苄磺酰基；和亚胺和环状亚胺保护基，比如苯二甲酰亚氨基和二硫杂丁二酰基。

[0076] 本文公开的本发明还意味着涵盖由以具有不同的原子质量或质量数的原子替代一个或多个原子而同位素标记的式 (I) 的所有可药用化合物。可并入所公开化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘，比如分别为  $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{16}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{123}\text{I}$  和  $^{125}\text{I}$ 。这些放射性标记化合物可以用于通过表征例如作用位点或作用模式或结合至药理学重要的作用位点的亲和力来测定或测量化合物的有效性。某些同位素-标记的式 (I) 化合物（例如掺入了放射性同位素的那些）用于药物和/或底物组织分布研究。放射性同位素氚（即  $^3\text{H}$ ）和碳 14 ( $^{14}\text{C}$ ) 由于易于结合性和备用检测方式而特别地用于该目的。

[0077] 用重同位素比如氘（即  $^2\text{H}$ ）的取代可以赋予由较大代谢稳定性产生的某些治疗优势。例如，体内半衰期可以增加或剂量需求可以减少。因此，在一些情况下，重同位素可能是优选的。

[0078] 被正电子发射性同位素，比如  $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$  和  $^{13}\text{N}$  取代，可以用于正电子发射断层扫描（PET）研究，以检查底物受体的占有率。同位素标记的式（I）化合物一般可以通过本领域技术人员已知的常规技术或者由类似于实施例如下所述方法，使用适当的同位素标记的试剂代替之面所采用的非标记试剂制备。

[0079] 本文公开的本发明还意味着涵盖所公开的化合物的体内代谢产物。这样的产品可以由例如所给药化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等获得，主要是由于酶催化过程。因此，本发明包括通过包括一种将本发明的化合物给药至哺乳动物足够产生其代谢产物的一段时间的方法产生的化合物。这样的产品通常通过将本发明的放射性标记化合物以可检测的剂量给药至动物（比如，大鼠、小鼠、豚鼠、猴或人）足够使发生代谢的时间，并从尿液、血液或其它生物样品中分离其转化产物来鉴定。

[0080] “稳定化合物”和“稳定的结构”意味着指足够强健（加强的）至从反应混合物分离至有用的纯度且配制成有效治疗剂的化合物。“哺乳动物”包括人和家畜比如实验动物和家养宠物（例如猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马、兔子）和非家畜动物比如野生动物等。

[0081] “任选的”或“任选地”指情形的随后所述时间可能发生或可能不发生，并且该描述包括其中所述事件或情形发挥的情况和其中其不发生的情况。例如，“任选取代的芳基”指芳基可以被取代或不被取代，并且该描述包括取代的芳基和不具有取代的芳基。

[0082] “可药用载体、稀释剂或赋形剂”包括但不限于任何已经被美国食品和药物管理局批准对于人类或家畜动物使用可接受的任何助剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料 / 着色剂、增香剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

[0083] “可药用盐”指为可药用的且具有期望的母体化合物的药理学活性（或可以转化成具有母体化合物的药理学活性的形式）的化合物的盐。本文公开的化合物的“可药用盐”的实例包括衍生自合适的碱比如碱金属（例如钠）、碱土金属（例如镁）、铵和  $\text{NX}_4^+$ （其中 X 为  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基）的盐。氮原子或氨基的可药用盐包括例如有机羧酸、有机磺酸和无机酸的盐，所述有机羧酸比如乙酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、葡庚糖酸、葡糖酸、乳酸、富马酸、酒石酸、马来酸、丙二酸、苹果酸、扁桃酸、羟乙磺酸、乳糖酸琥珀酸、2-萘磺酸、油酸、棕榈酸、丙酸、硬脂酸和三甲基乙酸；所述有机磺酸，比如甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸；所述无机酸比如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸和氨基磺酸。羟基的化合物的可药用盐包括所述化合物的阴离子与适合的比如  $\text{Na}^+$  和  $\text{NX}_4^+$ （其中 X 独立地选自 H 或  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基）的组合。可药用盐还包括当在母体化合物中存在酸性质子时，通过用金属离子，例如碱金属离子、碱土金属离子、铝离子进行替代形成的盐；或者与有机碱比如二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡糖胺等配位形成的盐。还包括在该定义中的是铵和取代的或季铵化的铵盐。可药用盐的代表性的非限制性列表可见于 S. M. Berge et al., *J. Pharma Sci.*, 66(1), 1-19(1977), and Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, R. Hendrickson, ed., 第 21 版, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), at p. 732, Table 38-5 中，将这两篇在此并入本文作为参考。

[0084] 对于治疗用途,本文公开的化合物的活性成分的盐通常为可药用的,即它们是衍生自生理学可接受的酸或碱的盐。然而,发现不是可药用的酸或碱的盐也可用于例如制备或纯化本发明的式(I)的化合物或另外的化合物。所有的盐,无论是否衍生自生理学可接受的酸或碱,都在本发明的范围之内。

[0085] 金属盐通常是通过金属氢氧化物与本发明的化合物反应来制备的。以此方式制备的金属盐的实例为含有 $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 和 $\text{K}^+$ 的盐。较不可溶性的金属盐可以通过加入适合的金属化合物由更可溶性盐的溶液沉淀。

[0086] 另外,盐可以由将某些有机酸和无机酸,例如 $\text{HCl}$ 、 $\text{HBr}$ 、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{H}_3\text{PO}_4$ 或有机磺酸加入碱性中心(通常是胺)来形成。最后,应当理解本文的组合物包括非电离的以及两性离子形式及与化学计量的水组合呈水合物的本文公开的化合物。

[0087] 结晶通常产生本发明的化合物的溶剂化物。如本文使用的术语“溶剂化物”指包含一个或多个本发明的化合物的分子与一个或多个溶剂分子的聚集体。溶剂可以是水,在这样情况下溶剂化物可以是水合物。可选地,溶剂可以是有机溶剂。因此,本发明的化合物可以作为水合物存在,包括一水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等,以及相应的溶剂化形式。本发明的化合物可以是真溶剂化物,而在其它情况下,本发明的化合物可以仅仅保留外来水或为水加某些外来溶剂的混合物。

[0088] “药物组合物”指本发明的化合物和本领域用于向哺乳动物例如人递送生物学活性化合物的普遍接受的介质的制剂。这样的介质包括其所有可药用载体、稀释剂或赋形剂。“有效量”或“治疗有效量”指当向需要其的患者给药时,足以产生有效地治疗该化合物对其有作用的疾病-状态、病症或障碍的根据本发明的化合物的量。这样的量足以引发研究人员或临床医师寻求的组织体系或患者的生物学或医学应答。构成治疗有效量的根据本发明的化合物的量应当根据如下因素变化:如化合物及其生物活性、用于给药的组合物、给药时间、给药途径、化合物的排泄速率、治疗持续时间、待治疗的疾病-状态或病症的类型及其严重程度、与本发明的化合物组合使用或共同使用的药物、患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食。这样的治疗有效量可以由本领域普通技术人员考虑本身知识、技术状态和该公开内容而常规确定。

[0089] 如本文使用的术语“治疗”用于指给药根据本发明的化合物或组合物以减轻或消除HIV感染的症状和/或减降低患者的病毒载量。术语“治疗”还涵盖在个体暴露于病毒之后,但在该疾病的症状出现之前,和/或在检测血压中病毒之前,给药根据本发明的化合物或组合物,以预防疾病的症状出现和/或预防病毒在血液达到可检测的水平,以及给药根据本发明的化合物或组合物以通过在分娩之前给药母亲和在出生后第一天给药孩子而预防HIV由母亲的围产期传染给婴儿。

[0090] 如本文使用的术语“抗病毒剂”指有效地抑制病毒在人类中形成和/或复制的试剂(化合物或生物),包括但不限于干扰病毒在人类中形成和/或复制所需的宿主或病毒机制的试剂。

[0091] 如本文使用的术语“HIV复制的抑制剂”意味着指能够降低或消除HIV在宿主细胞中复制的能力的试剂,无论是在体外、离体或体内。

[0092] 本发明的化合物或其可药用盐可以含有一个或多个不对称中心,因此可以产生对映异构体、非对映异构体、及可以根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-或用于氨基酸的

(D)- 或 (L)- 的其它立体异构形式。本发明指包括所有这样的可能异构体以及其外消旋的和光学纯的形式。光学活性的 (+) 和 (-)、(R)- 和 (S)- 或 (D)- 和 (L)- 异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备, 或者可以使用常规方法例如色谱法和分级结晶制备。用于制备 / 分离各个对映体的常规方法包括从合适的的光学纯前体手性合成或使用例如手性高压液相色谱法 (HPLC) 的外消旋物 (或盐或衍生物的外消旋物) 拆分。当本文描述的化合物含有烯双键或其它几何不对称性中心, 除非另有说明, 否则其意味着所述化合物包括 E 和 Z 几何异构体。而且, 所有的互变异构形式也意味着包括在内。

[0093] “立体异构体”指通过相同的键键合但具有不同的三维结构的相同原子组成的化合物, 其不可互换。本发明预期各种立体异构体及其混合物, 并且包括“对映异构体”, 其指其分子彼此为不能重叠的镜像的两种立体异构体。

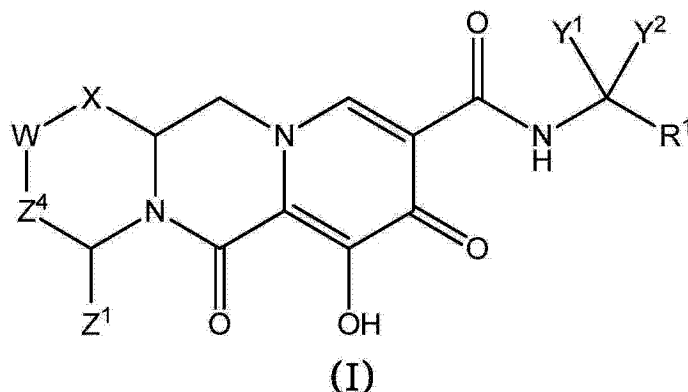
[0094] “互变异构体”指质子从分子的一个原子转移到同一分子的另一个原子。本发明包括任何所述化合物的互变异构体。

[0095] “前药”指化学上设计在克服口服递送的生物屏障之后有效地释放母体药物的化合物。在一些实施方案中, 本发明包括式 (I) 的化合物的前药。

[0096] 化合物

[0097] 如上所述, 在本发明的一个实施方案中, 提供具有抗病毒活性的化合物, 所述化合物具有下式 (I) :

[0098]



[0099] 或其立体异构体或可药用盐,

[0100] 其中:

[0101] X 为 -O- 或 -NZ<sup>3</sup>- 或 -CHZ<sup>3</sup>-;

[0102] W 为 -CHZ<sup>2</sup>-;

[0103] Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>和 Z<sup>3</sup>各自独立地为氢或 C<sub>1-3</sub>烷基, 或其中 Z<sup>1</sup>和 Z<sup>2</sup>或 Z<sup>1</sup>和 Z<sup>3</sup>结合在一起形成 -L-, 其中 L 为 -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>- 或 -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>- , 其中 Z<sup>1</sup>和 Z<sup>2</sup>或 Z<sup>1</sup>和 Z<sup>3</sup>的至少一组结合在一起形成 -L-;

[0104] Z<sup>4</sup>为键、-CH<sub>2</sub>- 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

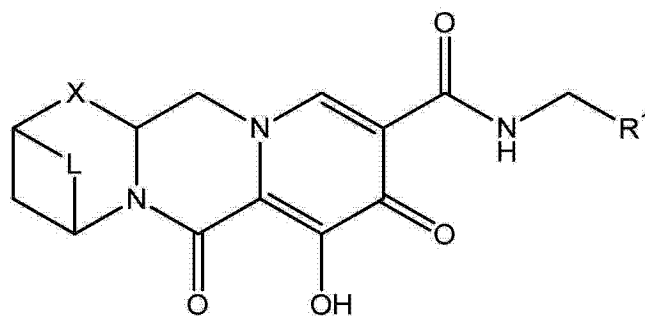
[0105] Y<sup>1</sup>和 Y<sup>2</sup>各自独立地为氢、C<sub>1-3</sub>烷基或 C<sub>1-3</sub>卤代烷基;

[0106] R<sup>1</sup>为被一至三个卤素取代的苯基; 和

[0107] 每个 R<sup>a</sup>独立地为氢、卤素、羟基或 C<sub>1-4</sub>烷基。

[0108] 在另一个实施方案中, 提供具有下式 (II-A) 的化合物:

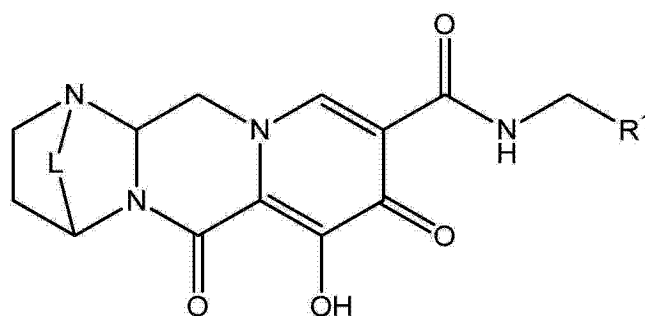
[0109]



(II-A)

[0110] 在另一个实施方案中,提供具有下式 (II-B) 的化合物:

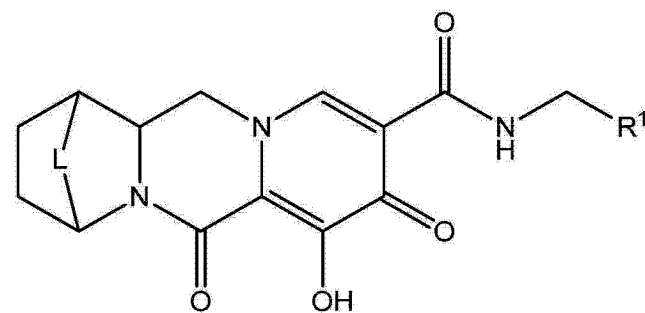
[0111]



(II-B)

[0112] 在另一个实施方案中,提供具有下式 (II-C) 的化合物:

[0113]



(II-C)

[0114] 在另一个实施方案中, L 为  $-C(R^a)_2-$ 。在一个进一步的实施方案中, L 为  $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 。在又一个进一步的实施方案中, L 为  $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 。在又一个进一步的实施方案中,每个  $R^a$  为氢。在又一个进一步的实施方案中,一个  $R^a$  为甲基且每个其余的  $R^a$  为氢。在又一个进一步的实施方案中,一个  $R^a$  为卤素且每个其余的  $R^a$  为氢。在又一个进一步的实施方案中,两个  $R^a$  为卤素且每个其余的  $R^a$  为氢。在又一个进一步的实施方案中,一个  $R^a$  为卤素且每个其余的  $R^a$  为氢。

[0115] 在另一个实施方案中, X 为  $-O-$ 。在另一个实施方案中, X 为  $-NZ^3-$ 。在另一个实施方案中, X 为  $-NH-$ 。在另一个实施方案中, X 为  $-CHZ^3-$  和  $Z^1$  和  $Z^3$  结合在一起形成  $-L-$ 。在一个进一步的实施方案中,  $Z^2$  为氢。在另一个实施方案中, X 为  $-CH_2-$ 。

[0116] 在另一个实施方案中,  $Z^4$  为键或  $-\text{CH}_2-$ 。在另一个实施方案中,  $Z^4$  为  $-\text{CH}_2-$ 。在另一个实施方案中,  $Z^4$  为键。

[0117] 在另一个实施方案中,  $Y^1$  和  $Y^2$  各自独立地为氢、甲基或三氟甲基。

[0118] 在另一个实施方案中,  $R^1$  被一个卤素取代。在一个进一步的实施方案中,  $R^1$  为 4-氟苯基或 2-氟苯基。

[0119] 在另一个实施方案中,  $R^1$  被两个卤素取代。在一个进一步的实施方案中,  $R^1$  为 2,4-二氟苯基、2,3-二氟苯基、2,6-二氟苯基、3-氟-4-氯苯基、3,4-二氟苯基、2-氟-4-氯苯基、或 3,5-二氟苯基。在又一个进一步的实施方案中,  $R^1$  为 2,4-二氟苯基。

[0120] 在另一个实施方案中,  $R^1$  被三个卤素取代。在一个进一步的实施方案中,  $R^1$  为 2,4,6-三氟苯基或 2,3,4-三氟苯基。在又一个进一步的实施方案中,  $R^1$  为 2,4,6-三氟苯基。

[0121] 在一个实施方案中, 提供药物组合物, 其包括如上所述式 (I)、(II-A)、(II-B) 或 (II-C) 中任一化合物或其立体异构体或可药用盐和可药用载体、稀释剂或赋形剂。

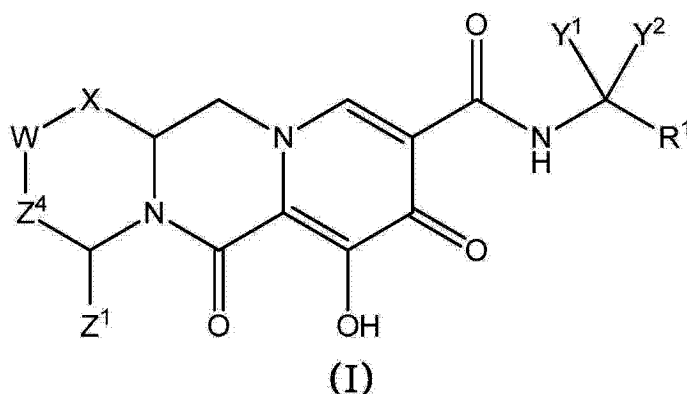
[0122] 提供另一个实施方案, 其包括通过向人给药治疗有效量的如上所述式 (I)、(II-A)、(II-B) 或 (II-C) 中任一化合物或其药物组合物来治疗患有感染或处于患有感染的风险的患者中 HIV 感染的方法。提供另一个实施方案, 其包括通过向人给药治疗有效量的如上所述式 (I)、(II-A)、(II-B) 或 (II-C) 中任一化合物或其药物组合物来治疗或预防患有感染或处于患有感染的风险的患者中 HIV 感染的方法。

[0123] 在另一个实施方案中, 提供如上所述式 (I)、(II-A)、(II-B) 或 (II-C) 中任一化合物或其药物组合物用于治疗患有感染或处于患有感染的风险的患者中 HIV 感染的用途。在另一个实施方案中, 提供如上所述式 (I)、(II-A)、(II-B) 或 (II-C) 中任一化合物或其药物组合物用于治疗或预防患有感染或处于患有感染的风险的患者中 HIV 感染的用途。在另一个实施方案中, 提供如上所述式 (I)、(II-A)、(II-B) 或 (II-C) 中任一化合物或其药物组合物在医学治疗中的用途。

[0124] 在另一个实施方案中, 提供如上所述式 (I)、(II-A)、(II-B) 或 (II-C) 中任一化合物或其药物组合物用于治疗性治疗 HIV 感染的用途。在另一个实施方案中, 提供如上所述式 (I)、(II-A)、(II-B) 或 (II-C) 中任一化合物或其药物组合物用于预防性或治疗性治疗 HIV 感染的用途。

[0125] 如上进一步所述, 在本发明的一个实施方案中, 提供具有抗病毒活性的化合物, 所述化合物具有下式 (I) :

[0126]



[0127] 或其立体异构体或可药用盐,

[0128] 其中:

[0129] X 为 -O- 或 -NZ<sup>3</sup>- 或 -CHZ<sup>3</sup>-;

[0130] W 为 -O- 或 -NZ<sup>2</sup>- 或 -CHZ<sup>2</sup>-;

[0131] Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>和 Z<sup>3</sup>各自独立地为氢、C<sub>1-3</sub>烷基或 C<sub>1-3</sub>卤代烷基,或其中 Z<sup>1</sup>和 Z<sup>2</sup>或 Z<sup>1</sup>和 Z<sup>3</sup>结合在一起形成 -L-,其中 L 为 -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>OC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>S(O)C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>OC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>OC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SC(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>S(O)C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>S(O)C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>- 或 -C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-;

[0132] Z<sup>4</sup>为键或 -CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S(O)CH<sub>2</sub>- 或 -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

[0133] Y<sup>1</sup>和 Y<sup>2</sup>各自独立地为氢或 C<sub>1-3</sub>烷基,或 Y<sup>1</sup>和 Y<sup>2</sup>与它们连接的碳原子一起形成具有 3 至 6 个环原子的碳环或具有 3 至 6 个环原子的杂环环,其中所述碳环或杂环环任选地被一个或多个 R<sup>a</sup>取代;

[0134] R<sup>1</sup>为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;和

[0135] 每个 R<sup>a</sup>独立地为氢、卤素、羟基或 C<sub>1-4</sub>烷基,或其中两个 R<sup>a</sup>基团与它们连接的碳原子一起形成 = O, 和

[0136] 其中下述的至少一个:(i)Z<sup>1</sup>和 Z<sup>2</sup>或 Z<sup>1</sup>和 Z<sup>3</sup>一起形成 -L-;或(ii)Y<sup>1</sup>和 Y<sup>2</sup>与它们连接的碳原子一起形成具有 3 至 6 个环原子的碳环或具有 3 至 6 个环原子的杂环环。

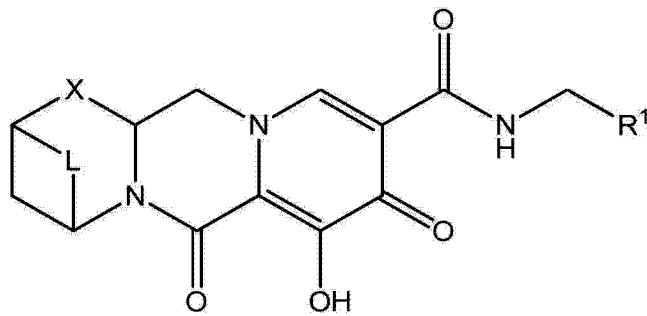
[0137] 在另一个实施方案中,W 为 -CHZ<sup>2</sup>-。

[0138] 在另一个实施方案中,Z<sup>1</sup>和 Z<sup>2</sup>或 Z<sup>1</sup>和 Z<sup>3</sup>一起形成 -L-。

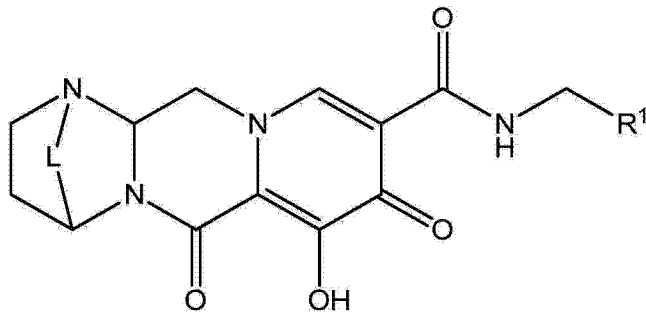
[0139] 在另一个实施方案中,提供具有下式 (II-A)、(II-B) 或 (II-C) 之一的化合物:

[0140]

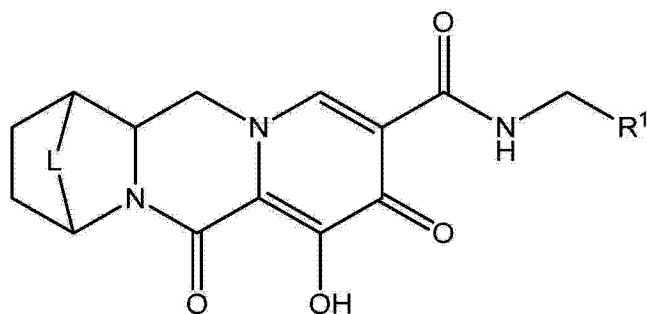




(II-A)



(II-B)



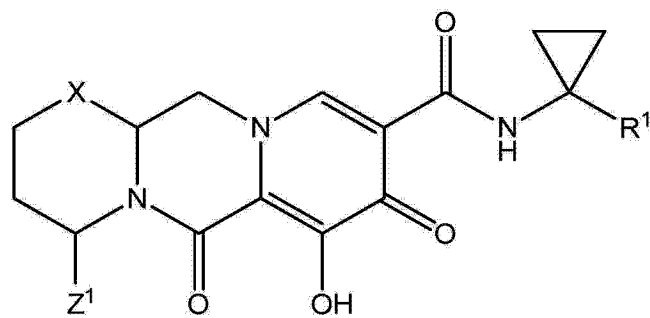
(II-C)

[0141] 其中 L 为  $-C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_2-$  或  $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_2-$ 。

[0142] 在另一个实施方案中,  $Y^1$  和  $Y^2$  与它们连接的碳原子一起形成具有 3 至 6 个环原子的碳环或具有 3 至 6 个环原子的杂环。

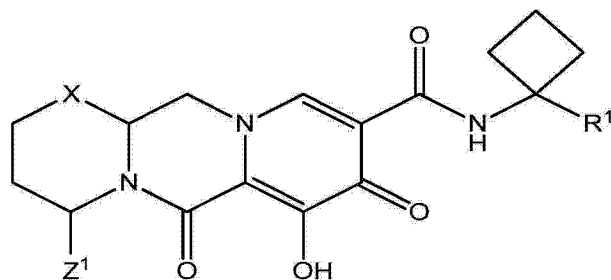
[0143] 在另一个实施方案中, 提供具有下式 (III-A)、(III-B)、(III-C) 或 (III-D) 之一的化合物:

[0144]



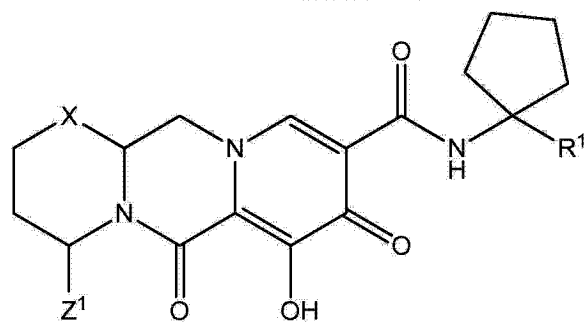
;

(III-A)



;

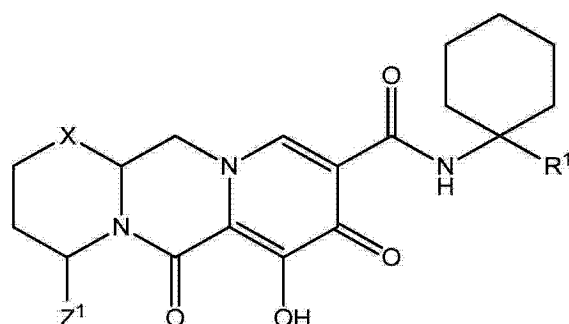
(III-B)



; 或

(III-C)

[0145]



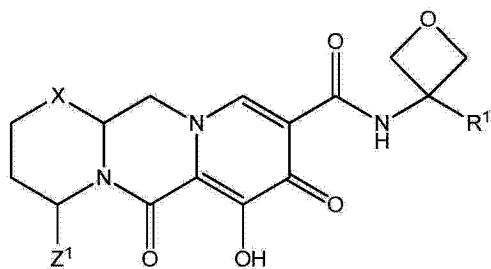
,

(III-D)

[0146] 其中  $Z^1$  和  $Z^3$  各自独立地为氢或  $C_{1-3}$  烷基。

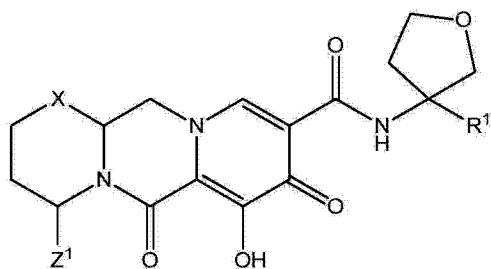
[0147] 在另一个实施方案中, 提供具有下式 (III-E)、(III-F)、(III-G) 或 (III-H) 之一的化合物:

[0148]



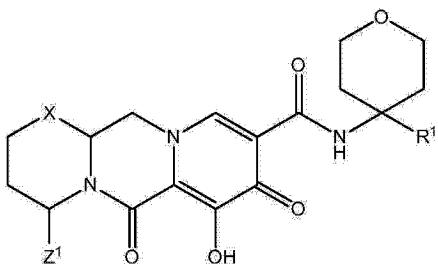
;

(III-E)



;

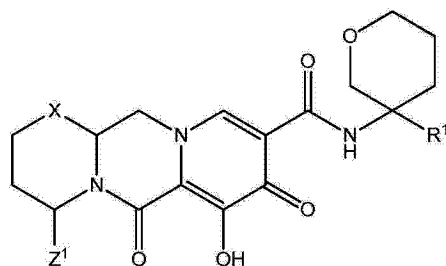
(III-F)



; 或

(III-G)

[0149]



,

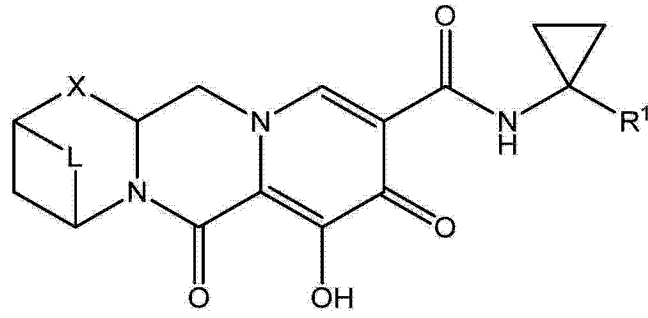
(III-H)

[0150] 其中  $Z^1$  和  $Z^3$  各自独立地为氢或  $C_{1-3}$  烷基。

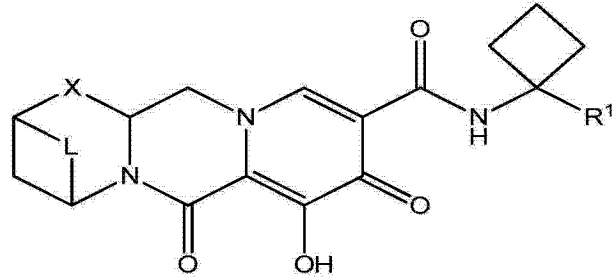
[0151] 在另一个实施方案中, (i)  $Z^1$  和  $Z^2$  或  $Z^1$  和  $Z^3$  一起形成 -L-, 且 (ii)  $Y^1$  和  $Y^2$  与它们连接的碳原子一起形成具有 3 至 6 个环原子的碳环或具有 3 至 6 个环原子的杂环。

[0152] 在另一个实施方案中, 提供具有下式 (IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG) 或 (IV-AH) 之一的化合物:

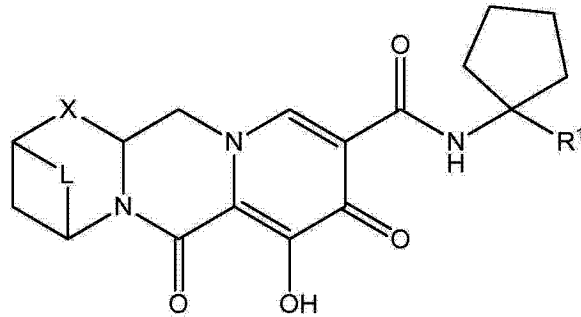
[0153]



(IV-AA)

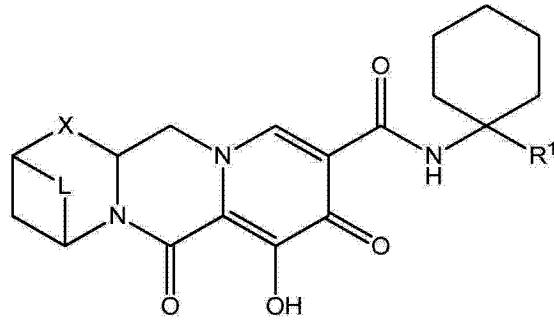


(IV-AB)



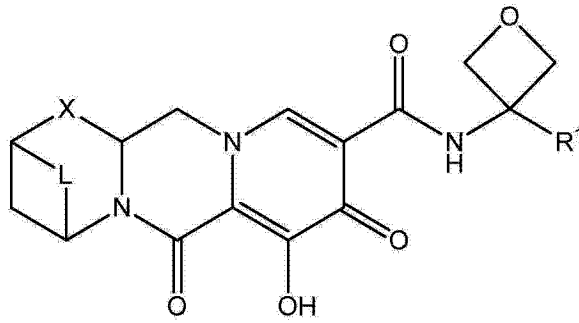
[0154]

(IV-AC)



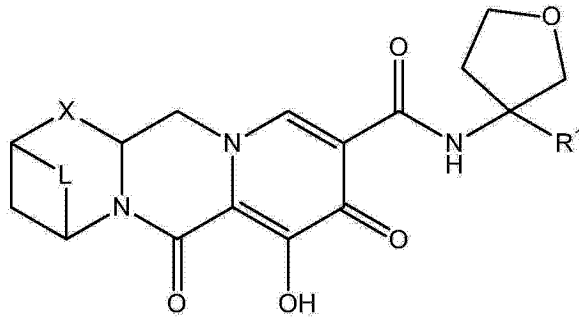
;

(IV-AD)



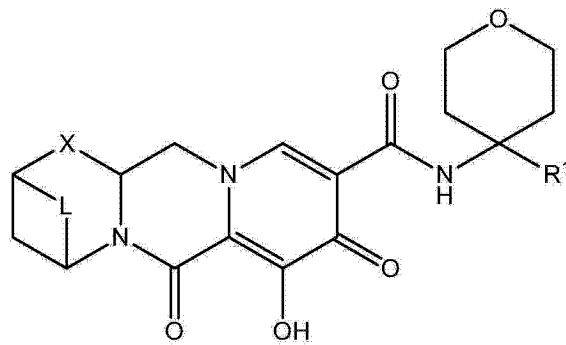
;

(IV-AE)



;

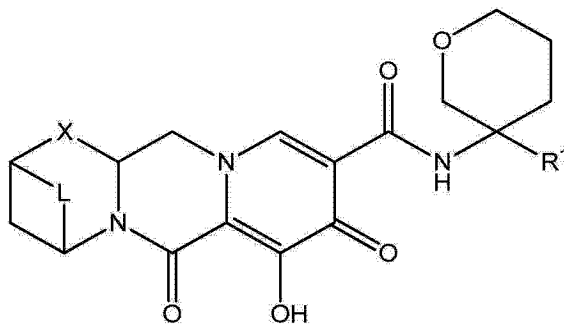
(IV-AF)



; 或

(IV-AG)

[0155]

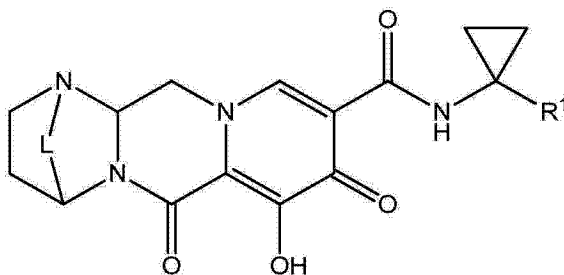


(IV-AH)

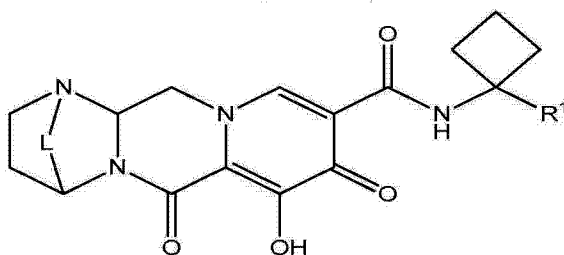
[0156] 其中 L 为  $-C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_2-$  或  $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_2-$ 。

[0157] 在另一个实施方案中, 提供具有下式 (IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG) 或 (IV-BH) 之一的化合物:

[0158]

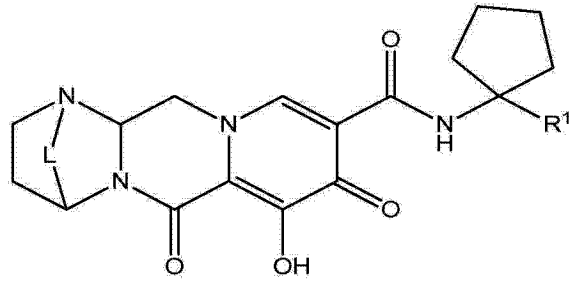


(IV-BA)

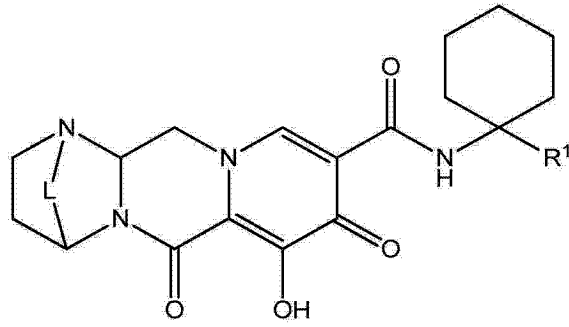


(IV-BB)

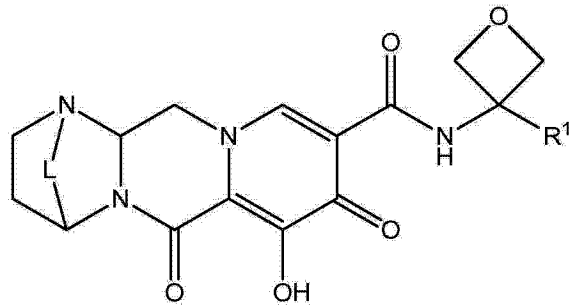
[0159]



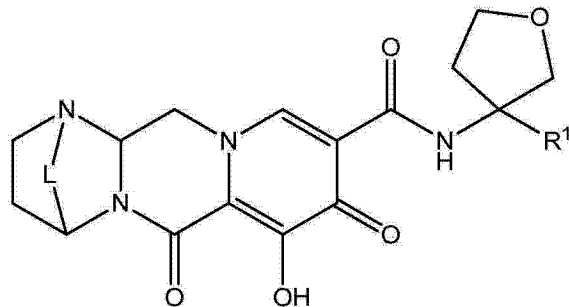
(IV-BC)



(IV-BD)

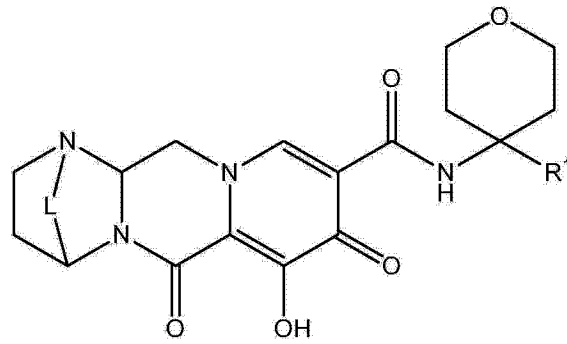


(IV-BE)



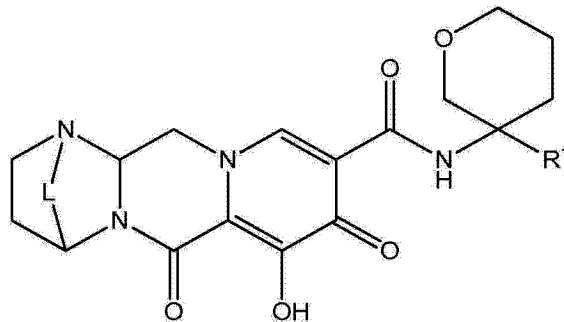
(IV-BF)

[0160]



; 或

(IV-BG)



(IV-BH)

[0161] 其中 L 为  $-C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_2-$  或  $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_2-$ 。

[0162] 在另一个实施方案中, L 为  $-C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$  或  $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 。在一个进一步的实施方案中, L 为  $-C(R^a)_2-$ 。在又一个进一步的实施方案中, L 为  $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 。在又一个进一步的实施方案中, L 为  $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 。在又一个进一步的实施方案中, 每个  $R^a$  为氢。在又一个进一步的实施方案中, 一个  $R^a$  为甲基且每个其余的  $R^a$  为氢。在又一个进一步的实施方案中, 一个  $R^a$  为卤素且每个其余的  $R^a$  为氢。在又一个进一步的实施方案中, 两个  $R^a$  为卤素且每个其余的  $R^a$  为氢。在又一个进一步的实施方案中, 一个  $R^a$  为卤素且每个其余的  $R^a$  为氢。

[0163] 在另一个实施方案中, L 为  $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$  或  $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 。在一个进一步的实施方案中, L 为  $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 。在又一个进一步的实施方案中, 每个  $R^a$  为氢。在又一个进一步的实施方案中, 一个  $R^a$  为甲基且每个其余的  $R^a$  为氢。在又一个进一步的实施方案中, 一个  $R^a$  为卤素且每个其余的  $R^a$  为氢。在又一个进一步的实施方案中, 两个  $R^a$  为卤素且每个其余的  $R^a$  为氢。在又一个进一步的实施方案中, 一个  $R^a$  为卤素且每个其余的  $R^a$  为氢。

[0164] 在另一个实施方案中, X 为  $-O-$ 。在一个进一步的实施方案中,  $Z^2$  为氢。在另一个实施方案中, X 为  $-NZ^3-$ 。在另一个实施方案中, X 为  $-NH-$ 。在另一个实施方案中, X 为  $-CHZ^3-$ 。



在另一个实施方案中, X 为  $-\text{CH}_2-$ 。

[0165] 在另一个实施方案中,  $Z^4$  为键或  $-\text{CH}_2-$ 。在另一个实施方案中,  $Z^4$  为  $-\text{CH}_2-$ 。在另一个实施方案中,  $Z^4$  为键。

[0166] 在另一个实施方案中,  $Y^1$  和  $Y^2$  各自独立地为氢、甲基或三氟甲基。

[0167] 在另一个实施方案中,  $R^1$  被一个卤素取代。在一个进一步的实施方案中,  $R^1$  为 4- 氟苯基或 2- 氟苯基。

[0168] 在另一个实施方案中,  $R^1$  为苯基。在另一个实施方案中,  $R^1$  为吡啶基。

[0169] 在另一个实施方案中,  $R^1$  被至少一个卤素取代。

[0170] 在另一个实施方案中,  $R^1$  被一个卤素取代。在一个进一步的实施方案中,  $R^1$  为 4- 氟苯基或 2- 氟苯基。

[0171] 在另一个实施方案中,  $R^1$  被两个卤素取代。在一个进一步的实施方案中,  $R^1$  为 2, 4- 二氟苯基、2, 3- 二氟苯基、2, 6- 二氟苯基、3- 氟 -4- 氯苯基、3, 4- 二氟苯基、2- 氟 -4- 氯苯基、或 3, 5- 二氟苯基。在又一个进一步的实施方案中,  $R^1$  为 2, 4- 二氟苯基。

[0172] 在另一个实施方案中,  $R^1$  被三个卤素取代。在一个进一步的实施方案中,  $R^1$  为 2, 4, 6- 三氟苯基或 2, 3, 4- 三氟苯基。在又一个进一步的实施方案中,  $R^1$  为 2, 4, 6- 三氟苯基。

[0173] 在另一个实施方案中,  $R^1$  为 3- 三氟甲基 -4- 氟苯基或 2- 环丙基 -4- 氟苯基。

[0174] 在一个实施方案中, 提供药物组合物, 其包括如上所述式 (I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG) 和 (IV-BH) 中任一个的化合物, 或其立体异构体或可药用盐, 和可药用载体、稀释剂或赋形剂。

[0175] 提供另一个实施方案, 其包括通过向人给药治疗有效量的如上所述式 (I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG)、和 (IV-BH) 中任一个的化合物或其药物组合物来治疗患有感染或处于患有感染的风险的人的 HIV 感染的方法。提供另一个实施方案, 其包括通过向人给药治疗有效量的如上所述式 (I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG) 和 (IV-BH) 中任一个的化合物或其药物组合物来治疗或预防患有感染或处于患有感染的风险的人的 HIV 感染的方法。

[0176] 在另一个实施方案中, 提供如上所述式 (I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG) 和 (IV-BH) 中任一个的化合物或其药物组合物用于治疗患有感染或处于患有感染的风险的人的 HIV 感染的用途。在另一个实施方案中, 提供如上所述式 (I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、

(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG)、和(IV-BH) 中任一个的化合物或其药物组合物用于治疗或预防患有感染或处于患有感染的风险的人的 HIV 感染的用途。

[0177] 在另一个实施方案中,提供如上所述任一式 (I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG) 和 (IV-BH) 或其药物组合物在医学治疗中的用途。

[0178] 在另一个实施方案中,提供如上所述任一式 (I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG) 和 (IV-BH) 中任一个的化合物或其药物组合物用于治疗性治疗 HIV 感染的用途。在另一个实施方案中,提供如上所述任一式 (I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG) 和 (IV-BH) 或其药物组合物用于预防性或治疗性治疗 HIV 感染的用途。

[0179] 应当理解,如上所述式 (I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG) 和 (IV-BH) 的化合物的任何实施方案,和本文对于如上所述式 (I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG) 和 (IV-BH) 的化合物中的  $R^1$ 、 $R^a$ 、X、W、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、L、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  或  $Z^4$  基团所述的任何特定取代基可以独立地与其它实施方案和 / 或式 (I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG) 和 (IV-BH) 的化合物的取代基组合,以形成未特别地如上所述的本发明的实施方案。另外,在特定实施方案和 / 或权利要求中对于任何特定的  $R^1$ 、 $R^a$ 、X、W、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、L、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  或  $Z^4$  所列出的取代基的列表的情况下,应当理解每个单独的取代基可以从特定实施方案和 / 或权利要求中删除且取代基的其余列表被认为是在本发明的范围之内。

[0180] 如本领域技术人员应当理解的,式 (I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG) 和 (IV-BH) 的化合物,其中  $Z^1$  和  $Z^2$  或  $Z^1$  和  $Z^3$  一起形成 -L-, 可以以几种不同的方式显示。例如,实施例 3 的化合物 3 可以显示为:

[0181]



[0186] 本发明的化合物或其可药用盐以治疗有效量给药,所述治疗有效量将根据多种因素而变化,包括使用的具体化合物的活性;化合物的代谢稳定性和作用长度;患者的年龄、体重、一般健康状态、性别和饮食;给药方式和时间;排泄速率;药物组合;具体障碍或病症的严重程度;和受试者正在进行治疗。

#### [0187] 组合治疗

[0188] 在一个实施方案中,提供一种用于治疗或预防患有感染或处于患有感染的风险的人的 HIV 感染的方法,其包括向所述人给药治疗有效量的本文公开的化合物或其可药用盐与治疗有效量的一种或多种另外的治疗剂的组合。

[0189] 在一个实施方案中,提供药物组合物,其包括本文公开的化合物、其可药用盐,与一种或多种另外的治疗剂的组合,和可药用载体、稀释剂或赋形剂。

[0190] 在一个实施方案中,提供药物药剂,其包括本文公开的化合物或其可药用盐与一种或多种另外的治疗剂的组合。

[0191] 在上述实施方案中,另外的治疗剂可以是抗-HIV 剂。例如,在某些实施方案中,另外的治疗剂选自 HIV 蛋白酶抑制剂、逆转录酶的 HIV 非核苷抑制剂、逆转录酶的 HIV 核苷抑制剂、逆转录酶的 HIV 核苷酸抑制剂、HIV 整合酶抑制剂、HIV 非催化位点(或变构的)整合酶抑制剂、进入抑制剂(例如,CCR5 抑制剂、gp41 抑制剂(即融合抑制剂)和 CD4 连接抑制剂)、CXCR4 抑制剂、gp120 抑制剂、G6PD 和 NADH-氧化酶抑制剂、靶向 HIV 壳体的化合物(“壳体抑制剂”;例如壳体聚合抑制剂或壳体破坏化合物比如在 WO 2013/006738(Gilead Sciences)、US 2013/0165489(University of Pennsylvania) 和 WO 2013/006792(Pharma Resources) 中公开的那些)、药代动力学增强剂、及用于治疗 HIV 的其他药物、及其组合。在一个进一步的实施方案中,另外的治疗剂选自下述的一种或多种;

[0192] (1) HIV 蛋白酶抑制剂,选自安普那韦、阿扎那韦、福沙那韦、茚地那韦、洛匹那韦、利托那韦、奈非那韦、沙奎那韦、替拉那韦、布瑞那韦、地瑞那韦(darunavir)、TMC-126、TMC-114、莫泽那韦(DMP-450)、JE-2147(AG1776)、L-756423、R00334649、KNI-272、DPC-681、DPC-684、GW640385X、DG17、PPL-100、DG35 和 AG 1859;

[0193] (2) 逆转录酶的 HIV 非核苷或非核苷酸抑制剂,选自卡普韦林、乙米韦林(emivirine)、delaviridine、依法韦仑、奈韦拉平、(+)-calanolide A、依曲韦林、GW5634、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150、TMC-120、rilpivirene、BILR 355BS、VRX 840773、来司韦林(UK-453061)、RDEA806、KM023 和 MK-1439;

[0194] (3) 逆转录酶的 HIV 核苷抑制剂,选自齐多夫定、恩曲他滨、去羟肌苷、司他夫定、扎西他滨、拉米夫定、阿巴卡韦、氨多索韦、艾夫他滨、阿洛夫定、MIV-210、±-FTC、D-d4FC、恩曲他滨、叠氮磷、福齐夫定替酯(fozivudine tidoxil)、apricitibine、(AVX754)、KP-1461、GS-9131(Gilead Sciences) 和磷夫定酯(fosalvudine tidoxil,从前为 HDP 99.0003);

[0195] (4) 逆转录酶的 HIV 核苷酸抑制剂,选自替诺福韦、富马酸替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate)、tenofovir alafenamide fumarate(Gilead Sciences)、GS-7340(Gilead Sciences)、GS-9148(Gilead Sciences)、阿德福韦、阿德福韦酯(adefovir dipivoxil)、CMX-001(Chimerix) 或 CMX-157(Chimerix);

[0196] (5) HIV 整合酶抑制剂,选自姜黄素、姜黄素的衍生物、菊苣酸、菊苣酸的衍生物、

3, 5-二咖啡酰基奎宁酸、3, 5-二咖啡酰基奎宁酸的衍生物、金精三羧酸、金精三羧酸的衍生物、咖啡酸苯乙基酯、咖啡酸苯乙基酯的衍生物、酪氨酸磷酸化抑制剂 (tyrphostin)、酪氨酸磷酸化抑制剂的衍生物、栎精、栎精的衍生物、S-1360、AR-177、L-870812、和 L-870810、raltegravir、BMS-538158、GSK364735C、BMS-707035、MK-2048、BA 011、埃替拉韦 (elvitegravir)、dolutegravir 和 GSK-744 ;

[0197] (6) HIV 非催化位点或变构的整合酶抑制剂 (NCINI), 包括但不限于: BI-224436、CX0516、CX05045、CX14442、在 WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim)、WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim)、WO 2013/159064 (Gilead Sciences)、WO 2012/145728 (Gilead Sciences)、WO 2012/003497 (Gilead Sciences)、WO 2012/003498 (Gilead Sciences) 中公开的化合物, 将其中每篇的全部内容均并入本文作为参考;

[0198] (7) gp41 抑制剂, 选自恩夫韦地 (enfuvirtide)、西夫韦地 (sifuvirtide)、艾博卫泰 (albuvirtide)、FB006M 和 TRI-1144 ;

[0199] (8) CXCR4 抑制剂 AMD-070 ;

[0200] (9) 进入抑制剂 SP01A ;

[0201] (10) gp120 抑制剂 BMS-488043 ;

[0202] (11) G6PD 和 NADH-氧化酶抑制剂 immunitin ;

[0203] (12) CCR5 抑制剂, 选自阿拉韦罗 (aplaviroc)、维可韦罗 (vicriviroc)、马拉韦罗 (maraviroc)、cenicriviroc、PRO-140、INCB15050、PF-232798 (Pfizer) 和 CCR5mAb004 ;

[0204] (13) CD4 连接抑制剂, 选自伊巴珠单抗 (TMB-355) 和 BMS-068 (BMS-663068) ;

[0205] (14) 药代动力学增强剂, 选自 cobicistat 和 SPI-452 ; 和

[0206] (15) 用于治疗 HIV 的其它药物, 选自: BAS-100、SPI-452、REP 9、SP-01A、TNX-355、DES6、ODN-93、ODN-112、VGV-1、PA-457 (贝韦立马 (bevirimat))、HRG214、VGX-410、KD-247、AMZ 0026、CYT99007A-221 HIV、DEBIO-025、BAY 50-4798、MDX010 (普利姆玛 (ipilimumab))、PBS 119、ALG 889 和 PA-1050040 (PA-040),

[0207] 及其组合。

[0208] 在一些实施方案中, 本文公开的化合物或其可药用盐与两种、三种、四种或更多种另外的治疗剂组合。在一些实施方案中, 本文公开的化合物或其可药用盐与两种另外的治疗剂组合。在其它实施方案中, 本文公开的化合物或其可药用盐与三种另外的治疗剂组合。在进一步的实施方案中, 本文公开的化合物或其可药用盐与四种另外的治疗剂组合。所述两种、三种、四种或更多种另外的治疗剂可以是选自同类治疗剂的不同治疗剂, 或者它们可以选自不同类的治疗剂。在一个特定实施方案中, 本文公开的化合物或其可药用盐与逆转录酶的 HIV 核苷酸抑制剂和逆转录酶的 HIV 非核苷抑制剂组合。在另一个特定实施方案中, 本文公开的化合物或其可药用盐与逆转录酶的 HIV 核苷酸抑制剂和逆转录酶的 HIV 蛋白酶抑制化合物组合。在一个进一步的实施方案中, 本文公开的化合物或其可药用盐与逆转录酶的 HIV 核苷酸抑制剂、逆转录酶的 HIV 非核苷抑制剂和 HIV 蛋白酶抑制化合物组合。在一个另外的实施方案中, 本文公开的化合物或其可药用盐与逆转录酶的 HIV 核苷酸抑制剂、逆转录酶的 HIV 非核苷抑制剂和药代动力学增强剂组合。

[0209] 在一些实施方案中, 当本文公开的化合物与一种或多种如上所述另外的治疗剂组

合时,组合物的组分以同时或连续方案给药。当顺序给药时,所述组合可以以两次或多次给药来给药。

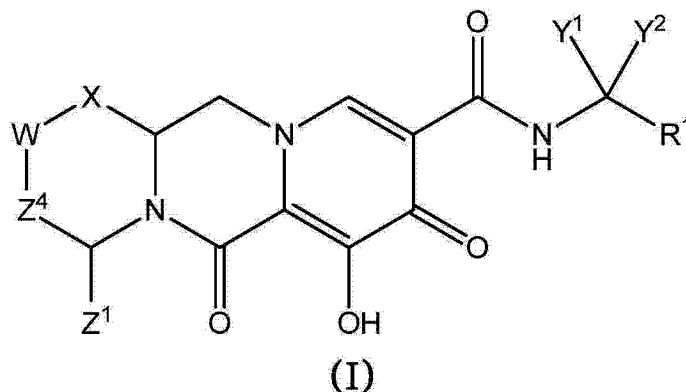
[0210] 在一些实施方案中,本文公开的化合物与一种或多种另外的治疗剂组合在用于同时给药至患者的单一剂型中,例如呈口服给药的固体剂型。

[0211] 在一些实施方案中,本文公开的化合物与一种或多种另外的治疗剂给药。共同给药本文公开的化合物与一种或多种另外的治疗剂通常指同时或顺序给药本文公开的化合物和一种或多种另外的治疗剂,使得治疗有效量的本文公开的化合物和一种或多种另外的治疗剂都同时存在于患者体内。

[0212] 共同给药包括在给药单位剂量的一种或多种另外的治疗剂之前或之后,给药单位剂量的本文公开的化合物,例如,在给药一种或多种另外的治疗剂治疗剂的数秒、数分钟或数小时之内给药本文公开的化合物。例如,在某些实施方案中,首先给药单位剂量的本文公开的化合物,接着在数秒或数分钟之内给药单位剂量的一种或多种另外的治疗剂。可选地,在其它实施方案中,首先给药单位剂量的一种或多种另外的治疗剂,接着在数秒或数分钟之内给药单位剂量的本文公开的化合物。在某些实施方案中,首先给药单位剂量的本文公开的化合物,接着在数小时期间(例如 1-12 小时)之后,给药单位剂量的一种或多种另外的治疗剂。在其它实施方案中,首先给药单位剂量的一种或多种另外的治疗剂,接着在数小时期间(例如 1-12 小时)之后,给药单位剂量的本文公开的化合物。

[0213] 下述实施例阐述了本发明的化合物(即,式(I)的化合物)的制备方法:

[0214]



[0215] 其中  $R^1$ 、 $X$ 、 $W$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$  或  $Z^4$  为如上定义的。本领域技术人员应当理解,也许能够通过类似的方法或通过联合本领域技术人员已知的其他方法制备这些化合物。本领域技术人员还应当理解,按如下所述类似的方法,通过使用适合的起始组分和按照需要调整合成参数,能够制备如下未明确说明的其它式(I)的化合物。通常,起始组分可以得自比如 Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, and Fluorochem USA, 等的来源,或根据本领域技术人员已知的来源合成(参见例如,Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第5版(Wiley, December 2000))或如本文所述制备。

[0216] 提供下述实施例,用于示例说明的目的,而不是限制。

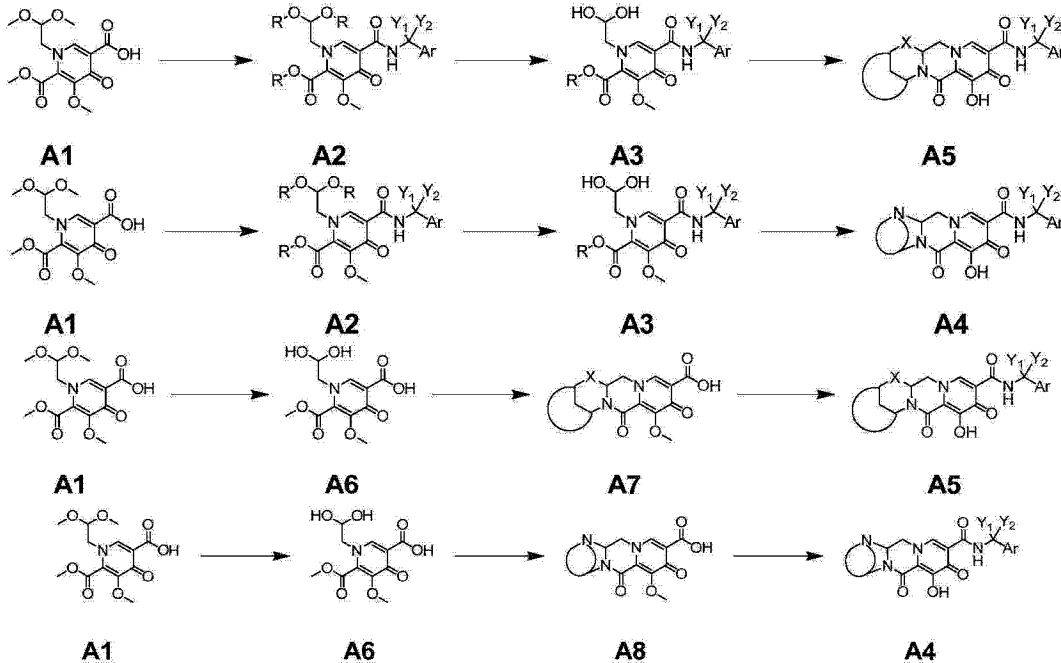
## 实施例

## [0217] 一般合成方案

[0218] 提供方案 1-3 作为本发明的进一步实施方案,且示例说明用于制备具有式 (I) 的化合物且可用于制备另外的具有式 (I) 的化合物的一般方法。

## [0219] 方案 1

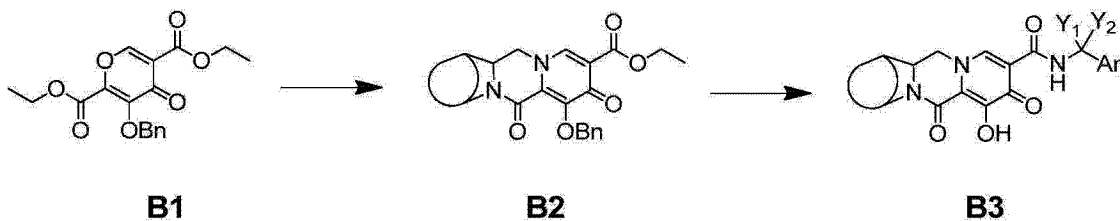
## [0220]



[0221] 用适合的胺和偶联试剂比如 HATU 或 EDCI 可以将 A1 转化成酰胺 A2。用强酸比如甲磺酸可以将 A2 转化成 A3。通过用适合的环状二胺或环状氨基醇加热,接着用试剂比如溴化镁进行甲基脱保护可以将 A3 转化成 A5 或 A4。

[0222] 可选地,通过用强酸比如甲磺酸处理可以将 A1 转化成 A6。A6 可以与适合的环状二胺或环状氨基醇缩合,接着用试剂比如溴化镁进行甲基脱保护,分别形成 A7 或 A8。通过用适合的胺和偶联试剂比如 HATU 或 EDCI 处理,接着用试剂比如溴化镁进行甲基脱保护,可以将 A7 或 A8 转化成酰胺 A5 和 A4。方案 2

## [0223]



[0224] B1 (如 W02012/018065 中所述) 在回流条件下与二胺缩合,得到 B2。将 B2 水解,并通过酰胺形成方法与胺偶联,当除去苄基保护基时得到产

[0225] 物 B3。

## [0226] 代表性的化合物

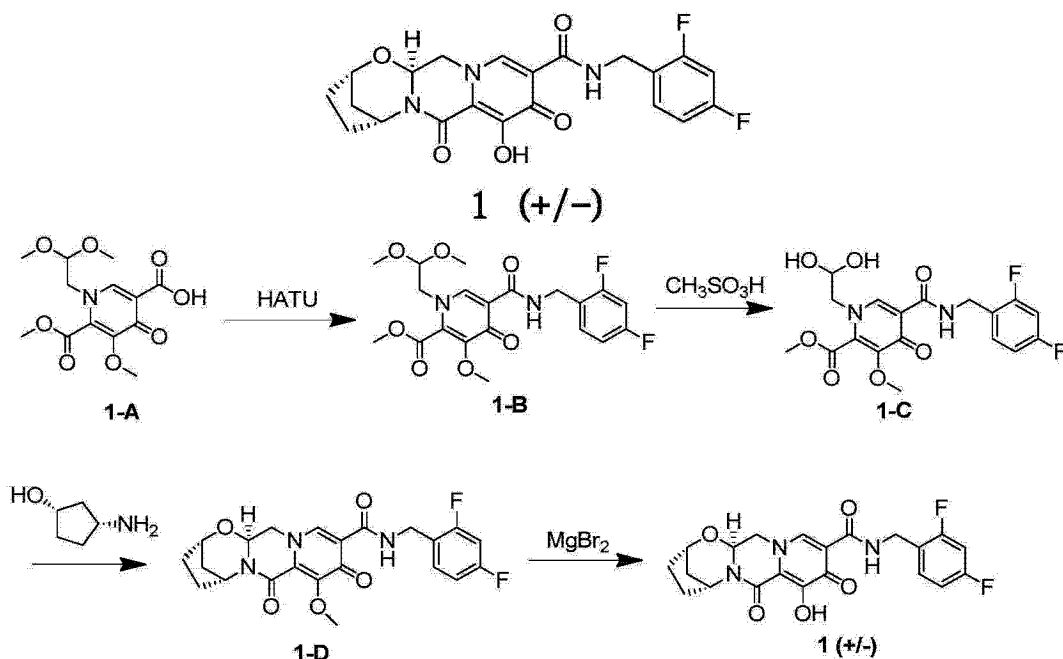
## [0227] 实施例 1

## [0228] 化合物 1 的制备

[0229] N-(2,4-二氟苯甲基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥

亚甲基吡啶并 [1', 2' : 4, 5] 吡嗪并 [2, 1-b] [1, 3] 氧杂氮杂~~苯~~-10- 甲酰胺

[0230]



[0231] 步骤 1

[0232] 将

[0233] 1-(2, 2-二甲氧基乙基)-5-甲氧基-6-(甲氧基羰基)-4-氧代-1, 4-二氢吡啶-3-羧酸 (1-A, 0.300g, 0.95mmol), 如 W02011/119566A1 中所述制备, 从无水甲苯蒸发一次, 悬浮在乙腈 (4mL) 中, 并用 N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) (0.329mL, 1.90mmol)、2, 4-二氟苯甲胺 (0.125mL, 1.05mmol) 和 HATU (0.433g, 1.14mmol) 处理。将反应混合物搅拌 10 分钟, 并浓缩。通过在硅胶上的快速色谱 (10 至 60% 的乙酸乙酯: 二氯甲烷) 纯化残余物, 得到化合物 5-(2, 4-二氟苯甲基氨基甲酰基)-1-(2, 2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基-4-氧代-1, 4-二氢吡啶-2-羧酸甲酯, 1-B。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.28 (t, J = 6.0Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 15.4, 8.6Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 4.52 (m, 3H), 4.22 (d, J = 4.4Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.29 (d, 6H)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 441.15; 实测值: 441.2。

[0234] 步骤 2

[0235] 将在乙腈 (0.9mL) 和乙酸 (0.1mL) 中的 5-(2, 4-二氟苯甲基氨基甲酰基)-1-(2, 2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基-4-氧代-1, 4-二氢吡啶-2-羧酸甲酯 (1-B, 0.106g, 0.24mmol) 用甲磺酸 (0.005mL, 0.072mmol) 处理, 用黄色盖子密封, 并加热至 70°C。在 16 小时之后, 将该混合物冷却, 得到 5-(2, 4-二氟苯甲基氨基甲酰基)-1-(2, 2-二羟基乙基)-3-甲氧基-4-氧代-1, 4-二氢吡啶-2-羧酸甲酯 1-C 的粗溶液。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 413.12; 实测值: 413.1。

[0236] 步骤 3 和 4

[0237] 用乙腈 (0.65mL) 和顺式-3-氨基环戊醇 (0.06mL) 处理 5-(2, 4-二氟苯甲基氨基甲酰基)-1-(2, 2-二羟基乙基)-3-甲氧基-4-氧代-1, 4-二氢吡啶-2-羧酸甲酯 (1-C, 0.65mL 的来自前述步骤的粗混合物 0.17mmol)。将反应混合物密封并加热



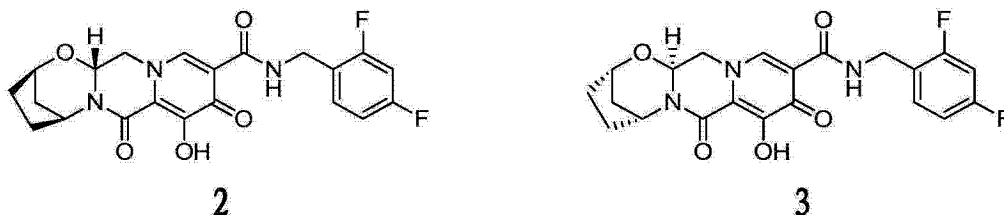
至 90℃。在 30 分钟之后,将反应混合物冷却,并加入溴化镁 (0.063g, 0.34mmol)。将该混合物重新密封,并加热至 50℃。在 10 分钟之后,将该反应混合物分配在二氯甲烷和盐酸 (0.2M aq) 之间。除去有机层,并用二氯甲烷再次萃取水层。经硫酸钠干燥合并的有机层,过滤并浓缩。制备 -HPLC 纯化 (30-70% 乙腈:水, 0.1% TFA) 得到呈外消旋混合物的化合物 1。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.45 (br s, 1H), 10.35 (t, J = 5.8Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 15.4, 8.6Hz, 1H), 7.23 (dt, J = 2.5, 9.9Hz, 1H), 7.05 (dt, J = 2.2, 8.7Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 9.6, 4.0Hz, 1H), 5.09 (br s, 1H), 4.68 (dd, J = 13.2, 4.0Hz, 1H), 4.59 (br s, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 12.6, 9.4Hz), 1.93 (br s, 4H), 1.83 (d, J = 12.0Hz), 1.57 (dt, J = 12.2, 3.2Hz)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 432.14; 实测值: 432.2。

[0238] 实施例 2 和 3

[0239] 化合物 2 和 3 的制备

[0240] (2R, 5S, 13aR)-N-(2,4-二氟苯甲基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~苯~~-10-甲酰胺 (2) 和 (2S, 5R, 13aS)-N-(2,4-二氟苯甲基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~苯~~-10-甲酰胺 (3)

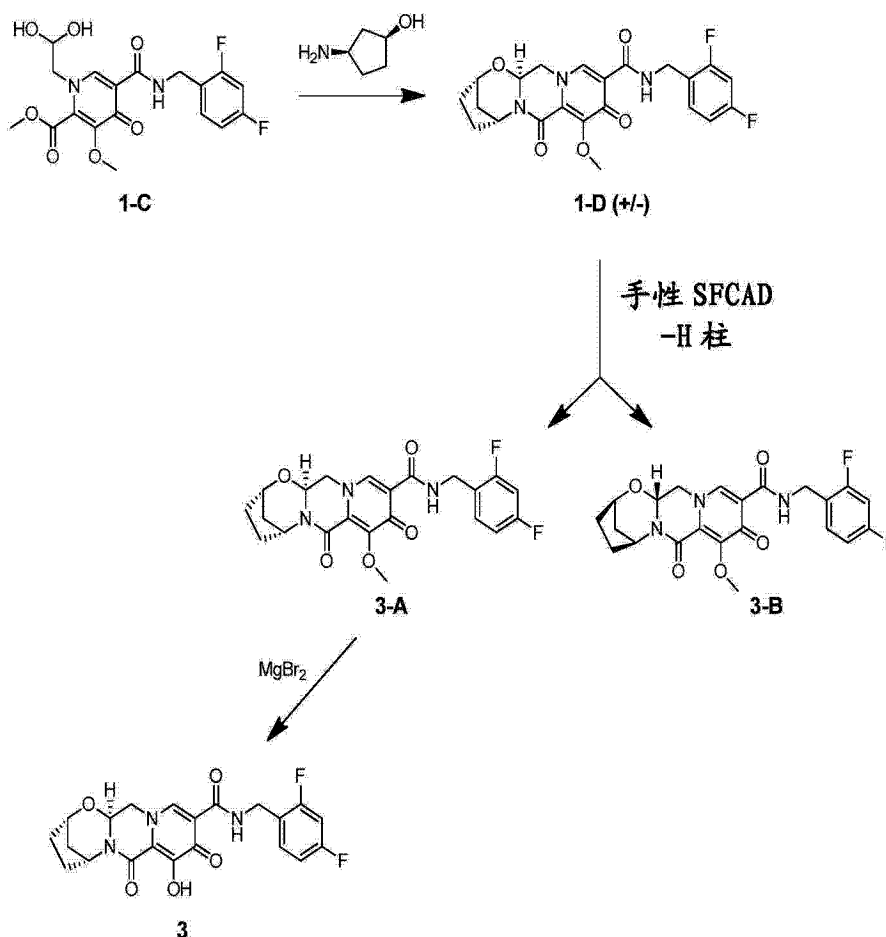
[0241]



[0242] 通过使用 Chiralpak AS-H 与 100% 乙醇作为洗脱液的手性 HPLC 分离化合物 1 (16mg), 得到对映异构体富集形式的化合物 2 和 3。对于化合物 2: LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> 理论值: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 432.14; 实测值: 432.2, 手性 HPLC 保留时间 = 4.50 分钟 (Chiralpak AS-H, 150x4.6mm, 1mL/min EtOH)。对于化合物 3: LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> 理论值: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 432.14; 实测值: 432.2, 手性 HPLC 保留时间 = 6.84 分钟 (Chiralpak AS-H, 150x4.6mm, 1mL/min EtOH)。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.45 (br s, 1H), 10.35 (t, J = 5.8Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 15.2, 8.4Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.05 (dt, J = 1.8Hz, 8.7Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 9.6, 4.0Hz), 5.09 (br s, 1H), 4.68 (dd, J = 12.8, 4.0Hz, 1H), 4.59 (br s, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 12.6, 9.4Hz, 1H), 1.93 (br s, 4H), 1.83 (d, J = 12.4Hz, 1H), 1.57 (m, 1H)。

[0243] 可选地, 如下制备化合物 3:

[0244]



[0245] 用乙腈 (5.0mL) 和顺式-3-氨基环戊醇 (0.24g, 2.4mmol) 处理 5-(2,4-二氟苯基氨基甲酰基)-1-(2,2-二羟基乙基)-3-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-羧酸甲酯 (1-C, 1.2mmol 在含有 0.026mL 甲磺酸的 5mL 的 9:1 乙腈:乙酸中)。将反应混合物密封并加热至 90℃。在 30 分钟之后,将反应混合物冷却,用碳酸钾 (0.332g, 2.4mmol) 处理,密封并再次加热至 90℃。在 15 分钟之后,将该混合物冷却,并分配在二氯甲烷和盐酸 (0.2M 水溶液) 之间。除去有机层,并再次用二氯甲烷萃取水溶液。经硫酸钠 (无水) 干燥合并的有机层,过滤并浓缩。通过快速色谱 (在二氯甲烷中的 0-8% 乙醇 (含有 11% 饱和的氢氧化铵水溶液)) 纯化残余物,得到中间体 1-D。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 446.15; 实测值: 446.2。

[0246] 通过使用在超临界二氧化碳中的 50% (1:1 甲醇:乙腈) 作为洗脱液的手性 SFC 在 50mm Chiralpak AD-H 柱上分离中间体 1-D (270mg), 得到对映异构体富集的形式中间体 3-A (第一洗脱峰) 和 3-B (第二洗脱峰)。对于 3-A: LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> 理论值: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 446.15; 实测值: 446.2。对于 3-B: LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> 理论值: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 446.15; 实测值: 446.2。

[0247] 用溴化镁 (0.091g, 0.494mmol) 分批处理在乙腈 (5mL) 中的中间体 3-A (0.110g, 0.247mmol), 密封并加热至 50℃。在 10 分钟之后,将该混合物冷却并分配在二氯甲烷和盐酸 (0.2M 水溶液) 之间。分离有机层,并再次用二氯甲烷萃取水层。经硫酸钠干燥合并的有机层,过滤并浓缩。制备 HPLC 纯化 (30-70% 的乙腈:水, 0.1% TFA), 得到对映异构体富集的形式化合物 3。手性 HPLC 保留时间 = 6.51 分钟

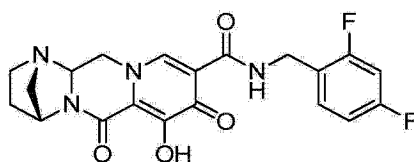
(Chiralpak AS-H, 150x 实测值:432.2.  $^1\text{H-NMR}$ (44.6mm, 1mL/minEtOH)。LCMS-ESI $^+$ (m/z): $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ 的 [M+H] $^+$ 理论值:432.14;400MHz, DMSO-d $_6$ )  $\delta$  12.45(br s, 1H), 10.35(t, J = 5.8Hz, 1H), 8.44(s, 1H), 7.37(dd, J = 15.2, 8.4Hz, 1H), 7.23(m, 1H), 7.05(dt, J = 1.8Hz, 8.7Hz, 1H), 5.44(dd, J = 9.6, 4.0Hz), 5.09(br s, 1H), 4.68(dd, J = 12.8, 4.0Hz, 1H), 4.59(br s, 1H), 4.53(m, 2H), 4.02(dd, J = 12.6, 9.4Hz, 1H), 1.93(br s, 4H), 1.83(d, J = 12.4Hz, 1H), 1.57(m, 1H)。

[0248] 实施例 4

[0249] 化合物 4 的制备

[0250] (1S, 4R)-N-(2, 4-二氟苯甲基)-7-羟基-6, 8-二氧代-3, 4, 6, 8, 12, 12a-六氢-2H-1, 4-桥亚甲基吡啶并[1', 2':4, 5]吡嗪并[1, 2-a]嘧啶-9-甲酰胺

[0251]



4

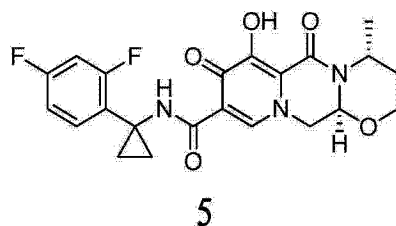
[0252] 先用乙腈,然后用(R)-吡咯烷-3-胺(0.032mL, 0.36mmol)处理5-(2,4-二氟苯甲基氨基甲酰基)-1-(2,2-二羟基乙基)-3-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-羧酸甲酯(1-C, 0.12mmol在含有0.002mL甲磺酸的0.53mL的9:1乙腈:乙酸中)。将反应混合物加盖,并加热至90℃5.5小时。在冷却之后,将该混合物分配在二氯甲烷和碳酸氢钠(1M水溶液)之间。分离有机层,并再次用乙酸乙酯萃取水层。经硫酸钠(无水)干燥合并的有机层,过滤并浓缩。将残余物溶于乙腈(1mL)中,用溴化镁(0.022g, 0.12mmol)处理,加盖并加热至50℃10分钟。在冷却之后,将该混合物分配在二氯甲烷和氯化铵(饱和的)之间。分离有机层,并用二氯甲烷再次萃取水层。用HCl(aq)将水层调节至pH=1,并用二氯甲烷再次萃取。用NaOH(aq)将水层调节至pH=3,并用二氯甲烷再次萃取。经硫酸钠干燥合并的有机层,过滤并浓缩。制备HPLC纯化(10-55%的乙腈:水,0.1%TFA)得到化合物4。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD-d}_4$ )  $\delta$  8.42(s, 1H), 7.42, (q, J = 7.7Hz, 1H), 6.99-6.90(m, 2H), 5.07(br s, 1H), 4.73(br d, J = 10.8Hz, 1H), 4.62(s, 2H), 4.51(br d, J = 12.8Hz, 1H), 4.07(t, J = 11.8Hz, 1H), 3.4-3.0(m, 3H), 2.76(br d, J = 8.8Hz, 1H), 2.15-2.0(m, 1H), 1.9-1.8(m, 1H)。LCMS-ESI $^+$ (m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ 的 [M+H] $^+$ 理论值:417.14;实测值:417.2。

[0253] 实施例 5

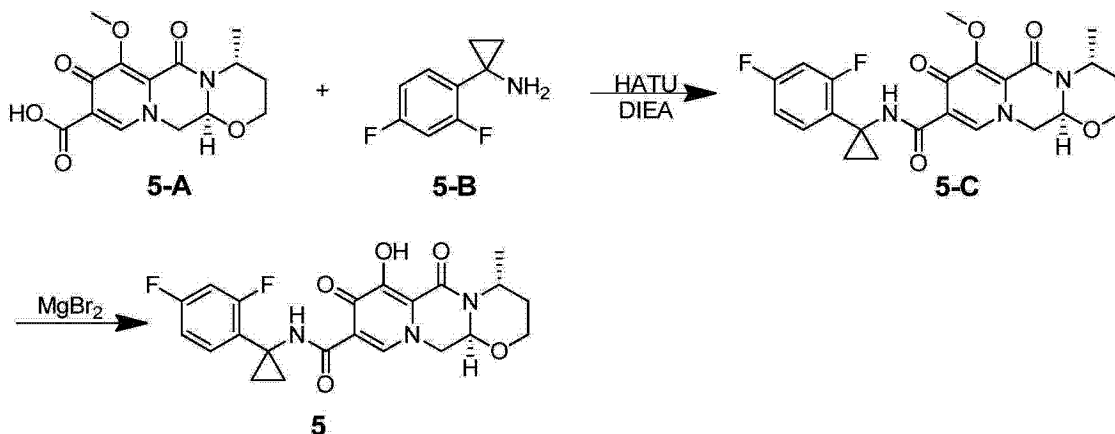
[0254] 化合物 5 的制备

[0255] (4R, 12aS)-N-(1-(2,4-二氟苯基)环丙基)-7-羟基-4-甲基-6,8-二氧代-3,4,6,8,12,12a-六氢-2H-[1,3]噁嗪并[3,2-d]吡啶并[1,2-a]吡嗪-9-甲酰胺

[0256]



[0257]



[0258] 步骤 1

[0259] 以类似于 W02011/119566 中所述 (3S, 11aR)-6-甲氧基-3-甲基-5,7-二氧代-2,3,5,7,11,11a-六氢噁唑并[3,2-d]吡啶并[1,2-a]吡嗪-8-羧酸的方式,以 (R)-3-氨基丁-1-醇替代 (S)-2-氨基丙-1-醇,制备 (4R, 12aS)-7-甲氧基-4-甲基-6,8-二氧代-3,4,6,8,12,12a-六氢-2H-[1,3]噁唑并[3,2-d]吡啶并[1,2-a]吡嗪-9-羧酸(中间体 5-A)。将 W02011/119566 的全部内容并入本文作为参考。在环境温度下,搅拌中间体 5-A(24.8mg, 0.080mmol)、1-(2,4-二氟苯基)环丙胺 HCl 盐(5-B, 21.9mg, 0.107mmol)和 HATU(48mg, 0.126mmol)在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2mL) 中的悬浮液,同时加入 N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(0.1mL, 0.574mmol)。在 30 分钟之后,用乙酸乙酯稀释反应混合物,之后用 10%柠檬酸水溶液(x1)和饱和的  $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(x1)洗涤。在用乙酸乙酯(x1)萃取水性级分之后,将有机部分合并,干燥( $\text{MgSO}_4$ )并浓缩。通过使用己烷、乙酸乙酯和在乙酸乙酯中的 20% 甲醇的 combiflash(12g 柱)纯化残余物,得到 (4R, 12aS)-N-(1-(2,4-二氟苯基)环丙基)-7-甲氧基-4-甲基-6,8-二氧代-3,4,6,8,12,12a-六氢-2H-[1,3]噁唑并[3,2-d]吡啶并[1,2-a]吡嗪-9-甲酰胺,中间体 5-C。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ 的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:460.17;实测值 460.2。

[0260] 步骤 2

[0261] 在 50℃下,搅拌中间体 5-C(39mg, 0.080mmol)和溴化镁(42mg, 0.2282mmol)在乙腈(2mL)中的悬浮液。在 1 小时之后,当加入 1N HCl(2mL)时,在 0℃下的浴中搅拌反应混合物。在用水(~20mL)稀释得到的混合物之后,用二氯甲烷(x3)萃取该产物,干燥( $\text{MgSO}_4$ )合并的萃取物并浓缩。通过制备 HPLC 纯化残余物,得到 (4R, 12aS)-N-(1-(2,4-二氟苯基)环丙基)-7-羟基-4-甲基-6,8-二氧代-3,4,6,8,12,12a-六氢-2H-[1,3]噁唑并[3,2-d]吡啶并[1,2-a]吡嗪-9-甲酰胺,化合物 5,呈 TFA 盐。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.72(br s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.57(d, J = 7.9Hz, 1H), 6.71-6.81(m, 2H), 5.23(dd, J = 5.6 和 4.4Hz, 1H), 4.98(br quint, J = ~6.5Hz, 1H), 4.26(dd, J = 13.6 和 4.4Hz, 1H), 4.12(dd, J

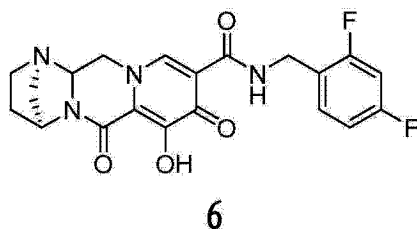
= 13.6 和 5.6Hz, 1H), 4.00-4.06 (m, 2H), 2.16-2.25 (m, 1H), 1.55 (br dd, J = 13.8 和 1.8Hz, 1H), 1.40 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.22-1.31 (m, 4H).  $^{19}\text{F}$  NMR (376.1MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -76.38 (s, 3F), -111.69 ~ -111.645 (m, 2F). LCMS-ESI $^+$  (m/z):  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$  的 [M+H] $^+$  理论值: 446.15; 实测值: 446.2。

[0262] 实施例 6

[0263] 化合物 6 的制备

[0264] (1R, 4S)-N-(2, 4-二氟苯甲基)-7-羟基-6, 8-二氧代-3, 4, 6, 8, 12, 12a-六氢-2H-1, 4-桥亚甲基吡啶并[1', 2': 4, 5]吡嗪并[1, 2-a]嘧啶-9-甲酰胺

[0265]



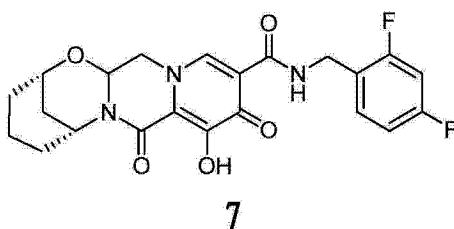
[0266] 将 5-(2, 4-二氟苯甲基氨基甲酰基)-1-(2, 2-二羟基乙基)-3-甲氧基-4-氧代-1, 4-二氢吡啶-2-羧酸甲酯 (1-C, 0.100g, 0.243mmol), (S)-吡咯烷-3-胺 (0.043mL, 0.485mmol) 和碳酸钾 (0.067g, 0.485mmol) 悬浮在乙腈 (1.9mL) 和乙酸 (0.1mL) 中, 并加热至 90 $^{\circ}\text{C}$  1.5 小时。在冷却之后, 用溴化镁 (0.090g) 处理该混合物, 并加热至 50 $^{\circ}\text{C}$  30 分钟。在冷却之后, 将该混合物分配在二氯甲烷和 0.2M HCl 之间。分离有机层, 并再次用二氯甲烷萃取水层。经硫酸钠 (无水) 干燥合并的有机层, 过滤并浓缩。制备 HPLC 纯化 (25-50% 的乙腈: 水, 0.1% TFA), 得到化合物 6。 $^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.33 (t, J = 6.0Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.48-7.32 (m, 1H), 7.31-7.15 (m, 1H), 7.14-6.97 (m, 1H), 4.86 (d, J = 2.9Hz, 1H), 4.62-4.54 (m, 1H), 4.52 (d, J = 5.9Hz, 1H), 4.01 (d, J = 13.0Hz, 1H), 2.99-2.76 (m, 3H), 1.96-1.81 (m, 1H), 1.71-1.53 (m, 1H). LCMS-ESI $^+$  (m/z):  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$  的 [M+H] $^+$  理论值: 417.14; 实测值: 417.2。

[0267] 实施例 7

[0268] 化合物 7 的制备

[0269] (2S, 6R)-N-(2, 4-二氟苯甲基)-9-羟基-8, 10-二氧代-3, 4, 5, 6, 8, 10, 14, 14a-八氢-2H-2, 6-桥亚甲基吡啶并[1', 2': 4, 5]吡嗪并[2, 1-b][1, 3]oxazocine-11-甲酰胺

[0270]



[0271] 将 5-(2, 4-二氟苯甲基氨基甲酰基)-1-(2, 2-二羟基乙基)-3-甲氧基-4-氧代-1, 4-二氢吡啶-2-羧酸甲酯 (1-C, 0.050g, 0.121mmol)、(1S, 3R)-3-氨基环己醇 (0.028g, 0.243mmol) 和碳酸钾 (0.034g, 0.243mmol) 悬浮在乙腈 (0.95mL) 中, 并加热至

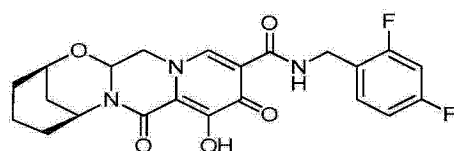
90°C 0.5 小时。在冷却之后,加入乙酸 (0.050mL),并将该混合物再加热至 90°C 2 小时。在冷却之后,用溴化镁 (0.044g) 处理该混合物,并加热至 50°C 1 小时。在冷却之后,加入第二份溴化镁 (0.044g),并将该混合物再加热至 50°C 15 分钟。在冷却之后,将该混合物分配在二氯甲烷和 0.2M HCl 之间。分离有机层,并用二氯甲烷再次萃取水层。经硫酸钠(无水)干燥合并的有机层,过滤并浓缩。制备 HPLC 纯化 (40-80% 的乙腈:水,0.1% TFA),得到化合物 7。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.40(s, 1H), 10.36(t, J = 6.1Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 7.48-7.29(m, 1H), 7.31-7.13(m, 1H), 7.13-6.97(m, 1H), 5.56(dd, J = 10.0, 4.1Hz, 1H), 4.70(dd, J = 12.7, 4.1Hz, 1H), 4.52(d, J = 5.5Hz, 2H), 4.40-4.29(m, 2H), 4.06(dd, J = 12.5, 10.2Hz, 1H), 2.46-2.36(m, 1H), 1.98-1.63(m, 4H), 1.57-1.30(m, 3H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:446.15;实测值:446.2。

[0272] 实施例 8

[0273] 化合物 8 的制备

[0274] (2R, 6S)-N-(2,4-二氟苯甲基)-9-羟基-8,10-二氧代-3,4,5,6,8,10,14,14a-八氢-2,6-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]oxazocine-11-甲酰胺

[0275]



8

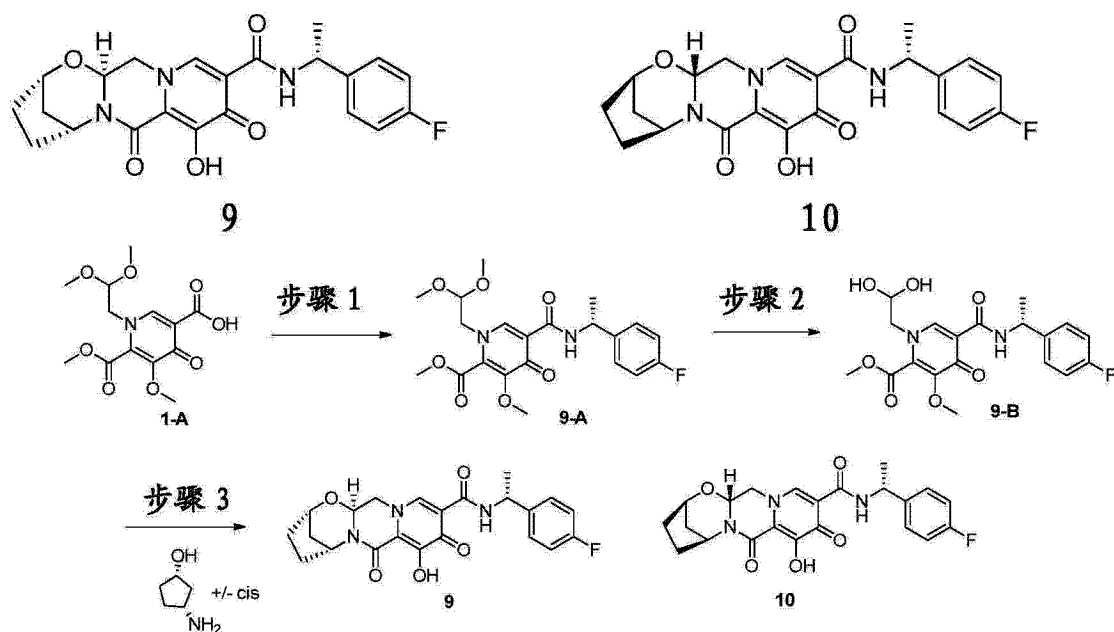
[0276] 以类似于化合物 7 的方法,使用 (1R, 3S)-3-氨基环己醇代替 (1S, 3R)-3-氨基环己醇,制备化合物 8。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.40(s, 1H), 10.36(t, J = 6.1Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 7.48-7.30(m, 1H), 7.23(td, J = 10.6, 2.7Hz, 1H), 7.05(td, J = 8.3, 2.3Hz, 1H), 5.56(dd, J = 10.1, 4.1Hz, 1H), 4.70(dd, J = 12.8, 3.9Hz, 1H), 4.52(d, J = 5.6Hz, 2H), 4.39-4.27(m, 2H), 4.06(dd, J = 12.6, 10.0Hz, 1H), 2.47-2.35(m, 1H), 2.00-1.64(m, 4H), 1.58-1.30(m, 3H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:446.15;实测值:446.2。

[0277] 实施例 9 和 10

[0278] 化合物 9 和 10 的制备

[0279] (2S, 5R, 13aS)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~草~~-10-甲酰胺 9 和 (2R, 5S, 13aR)-N-((R)-1-(4-氟苯基)乙基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~草~~-10-甲酰胺 10

[0280]

[0281] 步骤 1

[0282] 将 1-(2,2-二甲氧基乙基)-5-甲氧基-6-(甲氧基羰基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-羧酸 (1-A, 0.500g, 1.59mmol) 悬浮在乙腈 (6mL) 中, 并用 N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) (0.550mL, 3.17mmol)、(R)-1-(4-氟苯基)乙胺 (0.242mg, 1.74mmol) 和 HATU (0.661g, 1.74mmol) 处理。搅拌反应混合物 2 小时, 并分配在乙酸乙酯和水之间。分离有机层, 并用 HCl (10% aq)、碳酸氢钠 (1M aq) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到粗 (R)-1-(2,2-二甲氧基乙基)-5-(1-(4-氟苯基)乙基氨基甲酰基)-3-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-羧酸甲酯, 将其用于下一步中而无需纯化: LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>理论值: C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 437.17; 实测值: 437.1。

[0283] 步骤 2

[0284] 将 (R)-1-(2,2-二甲氧基乙基)-5-(1-(4-氟苯基)乙基氨基甲酰基)-3-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-羧酸甲酯悬浮在乙腈 (5.7mL) 和乙酸 (0.6mL) 中, 并用甲烷磺酸 (0.031mL, 0.477mmol) 处理。将该混合物加盖, 并加热至 75°C。在 7 小时之后, 将该混合物冷却, 并用于下一步中而无需纯化: LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>理论值: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 409.14; 实测值: 409.0。

[0285] 步骤 3

[0286] 将 (R)-1-(2,2-二羟基乙基)-5-(1-(4-氟苯基)乙基氨基甲酰基)-3-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-羧酸甲酯 (3.6mL 来自步骤 2 的粗混合物, 0.8mmol) 用乙腈 (3.6mL) 稀释, 并用顺式-3-氨基环戊醇、HCl 盐 (0.219g, 1.6mmol) 和碳酸钾 (0.276g, 2.0mmol) 处理。将该混合物加盖, 并加热至 90°C。在 20 分钟之后, 将反应混合物冷却, 并分配在二氯甲烷和 HCl (0.2M aq) 之间。分离各层, 并用二氯甲烷再次萃取水层。用少量乙腈处理合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。

[0287] 将残余物悬浮在乙腈 (4mL) 中, 并用溴化镁 (0.177g) 处理。将混合物加盖, 并加热至 50°C。在 10 分钟之后, 将该反应混合物冷却并分配在二氯甲烷和 HCl (0.2M aq) 之间。分离有机层, 并用二氯甲烷再次萃取水层。经硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并浓缩。通过

在硅胶上的快速色谱 (0-8% 乙醇 :DCM) 纯化残余物, 得到期望的 9 和 10 的非对映异构体混合物。

[0288] 通过使用 Chiralpak AD-H 与 100% 乙醇作为洗脱液的手性 HPLC 分离混合物, 得到呈对映异构体富集的形式化合物 9 和 10。

[0289] 对于化合物 9 : LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z) : C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值 : 428.16 ; 实测值 : 428.1。手性 HPLC 保留时间 = 10.177 分钟 (Chiralpak AD-H, 150x 4.6mm, 1mL/min EtOH)。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.45 (s, 1H), 10.45 (d, J = 7.7Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 5.6Hz, 2H), 7.15 (t, J = 8.9Hz, 2H), 5.44 (dd, J = 9.5, 4.2Hz, 1H), 5.17-5.04 (m, 2H), 4.73-4.62 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.00 (d, J = 12.7, 9.5Hz, 1H), 1.93 (s, 4H), 1.83 (d, J = 11.8Hz, 1H), 1.56 (dt, J = 12.1, 3.4Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.9Hz, 3H)。

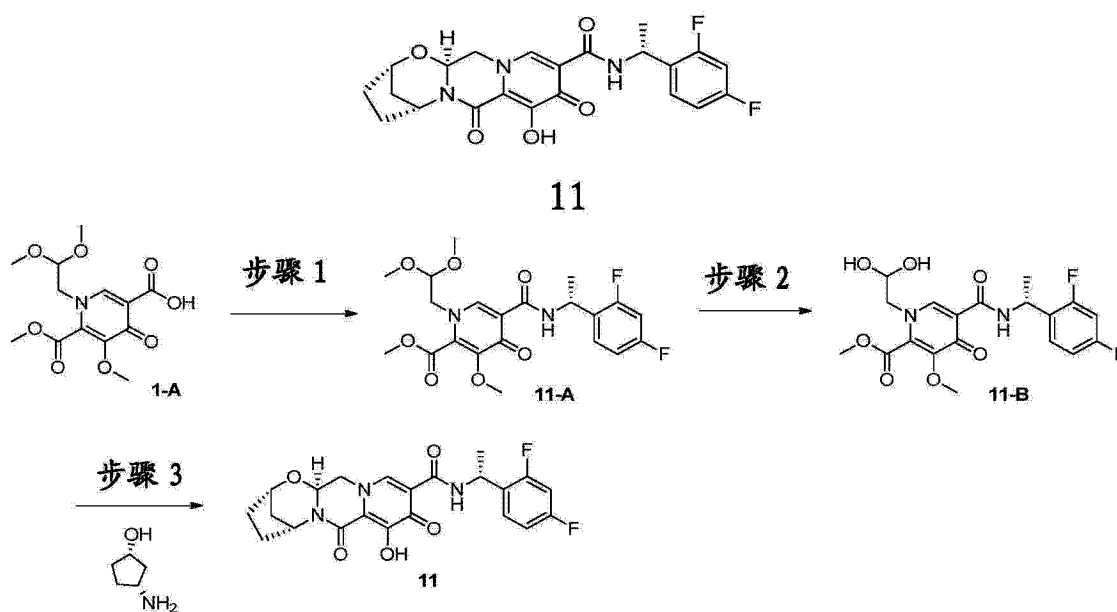
[0290] 对于化合物 10 : LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z) : C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值 : 428.16 ; 实测值 : 428.1。手性 HPLC 保留时间 = 14.061 分钟 (Chiralpak AD-H, 150x 4.6mm, 1mL/min EtOH)。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.44 (s, 1H), 10.46 (d, J = 7.8Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 5.6Hz, 2H), 7.15 (t, J = 8.9Hz, 2H), 5.42 (dd, J = 9.6, 4.1Hz, 1H), 5.18-5.02 (m, 2H), 4.67 (dd, J = 12.8, 4.2Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.02 (dd, J = 12.7, 9.6Hz, 1H), 1.93 (s, 4H), 1.83 (d, J = 12.0Hz, 1H), 1.57 (dt, J = 13.0, 3.5Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.9Hz, 3H)。

[0291] 实施例 11

[0292] 化合物 11 的制备

[0293] (2S, 5R, 13aS)-N-((R)-1-(2,4-二氟苯基)乙基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂<sup>革</sup>-10-甲酰胺

[0294]



[0295] 步骤 1

[0296] 将 1-(2,2-二甲氧基乙基)-5-甲氧基-6-(甲氧基羰基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-羧酸 (1-A, 0.315g, 1.00mmol) 悬浮在乙腈 (4mL) 中, 并用 N,N-二异丙基乙胺



(DIPEA) (0.348mL, 2.00mmol)、(R)-1-(2,4-二氟苯基)乙胺 HCl 盐 (0.213mg, 1.10mmol) 和 HATU (0.418g, 1.10mmol) 处理。将反应混合物搅拌 1 小时, 并分配在二氯甲烷和 HCl (10% aq) 之间。分离有机层并用碳酸氢钠 (1Maq) 冲洗, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到粗 (R)-5-(1-(2,4-二氟苯基)乙基氨基甲酰基)-1-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-羧酸甲酯, 将其用于下一步中而无需纯化。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 455.16; 实测值: 455.1。

#### [0297] 步骤 2

[0298] 将 (R)-5-(1-(2,4-二氟苯基)乙基氨基甲酰基)-1-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-羧酸甲酯悬浮在乙腈 (3.6mL) 和乙酸 (0.4mL) 中, 并用甲烷磺酸 (0.020mL) 处理。将该混合物加盖并加热至 75°C。在 16 个小时之后, 将粗混合物冷却, 并用于下一步中而无需纯化。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> 理论值: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 427.13; 实测值: 427.1。

#### [0299] 步骤 3

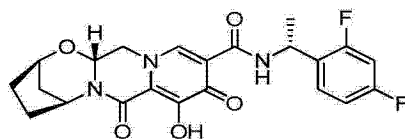
[0300] (R)-5-(1-(2,4-二氟苯基)乙基氨基甲酰基)-1-(2,2-二羟基乙基)-3-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-羧酸甲酯 (来自步骤 2 的粗混合物的一半, 约 0.5mmol) 用乙腈 (2.5mL) 稀释, 并用 (1S,3R)-3-氨基环戊醇 (0.110g, 1.09mmol) 和碳酸钾 (0.069g, 0.50mmol) 处理。将该混合物加盖并加热至 90°C。在 15 分钟之后, 将反应混合物冷却并加入溴化镁 (0.184g)。将反应混合物加热至 50°C。在 10 分钟之后, 将该混合物冷却并用另一份溴化镁 (0.184g) 处理。将该反应混合物再加热至 50°C, 并搅拌 10 分钟。在冷却之后, 将该混合物分配在二氯甲烷和 HCl (0.2Maq) 之间。分离各层, 并用二氯甲烷再次萃取水层。经硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并浓缩。制备 HPLC 纯化 (30-60% 的乙腈: 水, 0.1% TFA) 得到期望的化合物 11。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 446.15; 实测值: 446.1。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.46 (s, 1H), 10.53 (d, J = 7.5Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.39 (q, J = 8.5Hz, 1H), 7.29-7.12 (m, 1H), 7.13-6.93 (m, 1H), 5.44 (dd, J = 9.8, 4.2Hz, 1H), 5.28 (p, J = 7.3, 6.8Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.66 (dd, J = 13.2, 4.3Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.99 (dd, J = 13.1, 9.6Hz, 1H), 1.93 (s, 4H), 1.83 (d, J = 12.4Hz, 1H), 1.56 (dt, J = 12.5, 2.9Hz, 1H), 1.45 (d, J = 6.9Hz, 3H)。

#### [0301] 实施例 12

#### [0302] 化合物 12 的制备

[0303] (2R,5S,13aR)-N-((R)-1-(2,4-二氟苯基)乙基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并 [1',2':4,5] 吡嗪并 [2,1-b] [1,3] 氧杂氮杂~~革~~-10-甲酰胺

#### [0304]



12

[0305] 以类似于化合物 11 的方法, 使用 (1R,3S)-3-氨基环戊醇代替 (1S,3R)-3-氨

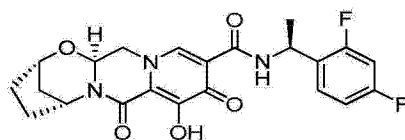
基环戊醇, 制备化合物 12。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.43(s, 1H), 10.52(d, J = 8.2Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 7.39(q, J = 8.4Hz, 1H), 7.28-7.12(m, 1H), 7.11-6.97(m, 1H), 5.41(dd, J = 10.0, 4.0Hz, 1H), 5.35-5.20(m, 1H), 5.08(s, 1H), 4.65(dd, J = 13.1, 3.8Hz, 1H), 4.58(s, 1H), 4.01(dd, J = 12.8, 9.5Hz, 1H), 1.92(s, 4H), 1.83(d, J = 11.5Hz, 1H), 1.61-1.51(m, 1H), 1.44(d, J = 6.9Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z):  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ 的 [M+H] $^+$ 理论值: 446.15; 实测值: 446.1。

[0306] 实施例 13

[0307] 化合物 13 的制备

[0308] (2S, 5R, 13aS)-N-((S)-1-(2,4-二氟苯基)乙基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂 $\text{萘}$ -10-甲酰胺

[0309]



13

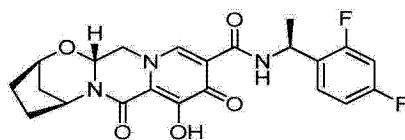
[0310] 以类似于化合物 11 的方法, 使用 ((S)-1-(2,4-二氟苯基)乙胺代替 (R)-1-(2,4-二氟苯基)乙胺, 并仅使用单一部分的溴化镁 (0.184g) 制备化合物 13。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.44(s, 1H), 10.53(d, J = 7.8Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 7.39(q, J = 8.5Hz, 1H), 7.32-7.14(m, 1H), 7.05(t, J = 9.1Hz, 1H), 5.42(dd, J = 9.5, 4.2Hz, 1H), 5.29(p, J = 6.9Hz, 1H), 5.09(s, 1H), 4.65(dd, J = 12.9, 4.3Hz, 1H), 4.59(s, 1H), 4.02(dd, J = 12.6, 9.8Hz, 1H), 1.92(s, 4H), 1.83(d, J = 12.1Hz, 1H), 1.61-1.52(m, 1H), 1.44(d, J = 6.9Hz, 3H). LCMS-ESI $^+$ (m/z):  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ 的 [M+H] $^+$ 理论值: 446.15; 实测值: 446.2。

[0311] 实施例 14

[0312] 化合物 14 的制备

[0313] (2R, 5S, 13aR)-N-((S)-1-(2,4-二氟苯基)乙基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂 $\text{萘}$ -10-甲酰胺

[0314]



14

[0315] 以类似于化合物 11 的方法, 使用 ((S)-1-(2,4-二氟苯基)乙胺代替 (R)-1-(2,4-二氟苯基)乙胺, 和使用 (1R, 3S)-3-氨基环戊醇代替 (1S, 3R)-3-氨基环戊醇制备化合物 14。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.46(s, 1H), 10.53(d, J =

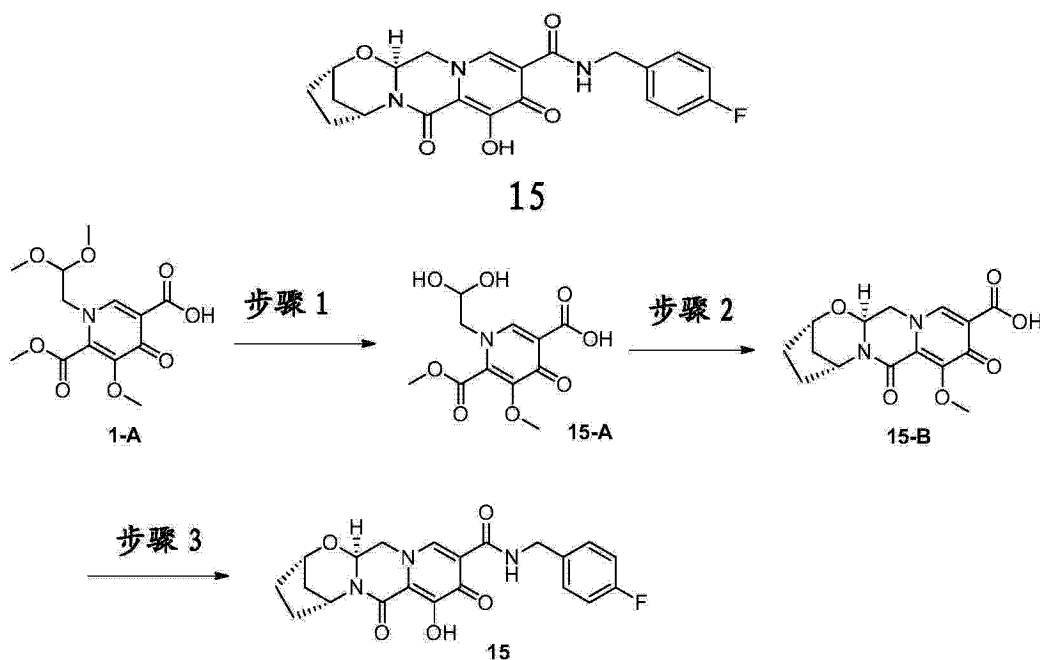
7.6Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 7.39(q, J = 8.6Hz, 1H), 7.28-7.14(m, 1H), 7.05(t, J = 8.5Hz, 1H), 5.44(dd, J = 9.8, 3.8Hz, 1H), 5.28(p, J = 8.0Hz, 1H), 5.09(s, 1H), 4.66(dd, J = 12.9, 4.0Hz, 1H), 4.59(s, 1H), 3.99(dd, J = 12.5, 9.6Hz, 1H), 1.93(s, 4H), 1.83(d, J = 12.6Hz, 1H), 1.56(dt, J = 13.0, 3.3Hz, 1H), 1.45(d, J = 6.9Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 446.15; 实测值: 446.1。

[0316] 实施例 15

[0317] 化合物 15 的制备

[0318] (2S, 5R, 13aS)-N-(4-氟苯甲基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~草~~-10-甲酰胺

[0319]



[0320] 步骤 1

[0321] 将悬浮在乙腈 (36mL) 和乙酸 (4mL) 中的 1-(2,2-二甲氧基乙基)-5-甲氧基-6-(甲氧基羰基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-羧酸 (1-A, 3.15g, 10.0mmol) 用甲烷磺酸 (0.195mL) 处理。将该混合物加热至 75℃。在 7 小时之后, 将粗混合物冷却, 并贮存在 -10℃ 下三天。将粗混合物再加热至 75℃ 2 小时, 冷却, 用于下一步中而无需纯化。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 288.07; 实测值: 288.1。

[0322] 步骤 2

[0323] 将粗 1-(2,2-二羟基乙基)-5-甲氧基-6-(甲氧基羰基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-羧酸 (16.8mL 来自步骤 1 的粗混合物, 约 4mmol) 与 (1S, 3R)-3-氨基环戊醇 (0.809g, 8mmol) 混合, 用乙腈 (16.8mL) 稀释, 并用碳酸钾 (0.553g, 4mmol) 处理。将反应混合物加热至 85℃, 搅拌 15 分钟, 冷却至环境温度并再搅拌 16 小时。加入 HCl (50mL, 0.2M aq), 并用二氯甲烷萃取透明的黄色溶液三次。经硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并浓缩至黄色固体。从二氯甲烷/己烷中沉淀物粗物质, 得到呈浅米色粉末的期望中间体 15-B。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.72(s, 1H), 5.42(dd, J = 9.6, 4.1Hz, 1H), 5.09(s, 1H), 4.72(d, J = 13.0, 3.7Hz, 1H), 4.57(s, 1H), 4.09(dd, J = 12.5, 9.6Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 1.92(s, 3

H), 1.78(m, 2H), 1.62-1.47(m, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 321.11; 实测值: 321.2。

[0324] 步骤 3

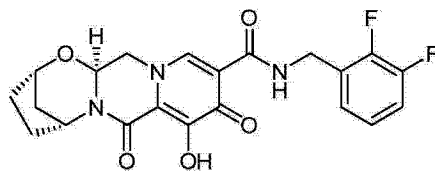
[0325] 将中间体 15-B(0.040g, 0.125mmol) 和 (4-氟苯基) 甲胺 (0.017g, 0.137mmol) 悬浮在乙腈 (1mL) 中, 并用 N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) (0.033mL, 0.187mmol) 和 HATU(0.052g, 0.137mmol) 处理。在搅拌 30 分钟之后, 用溴化镁 (0.046g, 0.25mmol) 处理反应混合物, 并加热至 50℃。在 10 分钟之后, 将反应混合物冷却并用 HCl (2mL, 10% aq) 处理。在几分钟之后, 将沉淀物过滤并用 HCl (10% aq) 和水洗涤。沉淀物的制备 HPLC 纯化 (20-65% 的乙腈: 水, 0.1% TFA), 得到期望的化合物 15。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.44(s, 1H), 10.36(t, J = 6.0Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 7.37-7.28(m, 2H), 7.19-7.09(m, 2H), 5.43(dd, J = 9.6, 4.0Hz, 1H), 5.08(s, 1H), 4.68(dd, J = 12.8, 4.1Hz, 1H), 4.59(s, 1H), 4.58-4.42(m, 3H), 4.02(dd, J = 12.7, 9.6Hz, 1H), 1.92(s, 5H), 1.83(d, J = 12.2Hz, 1H), 1.56(dt, J = 12.0, 3.4Hz, 1H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 414.15; 实测值: 414.2。

[0326] 实施例 16

[0327] 化合物 16 的制备

[0328] (2S, 5R, 13aS)-N-(2,3-二氟苯甲基)-8-羟基-7,9-二氧化代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~萘~~-10-甲酰胺

[0329]



16

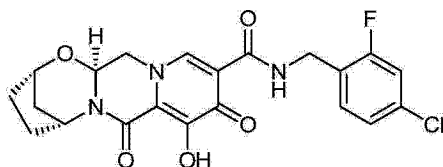
[0330] 以类似于化合物 15 的方法, 使用 (2,3-二氟苯基) 甲胺代替 (4-氟苯基) 甲胺制备化合物 16。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.46(s, 1H), 10.41(t, J = 6.1Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 7.43-7.25(m, 1H), 7.25-7.05(m, 2H), 5.44(dd, J = 9.5, 3.9Hz, 1H), 5.09(s, 1H), 4.68(dd, J = 12.8, 4.0Hz, 1H), 4.65-4.53(m, 3H), 4.02(dd, J = 12.7, 9.8Hz, 1H), 3.56(s, 1H), 1.93(s, 4H), 1.83(d, J = 11.9Hz, 1H), 1.57(dt, J = 11.5, 3.0Hz, 1H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 432.14; 实测值: 432.2。

[0331] 实施例 17

[0332] 化合物 17 的制备

[0333] (2S, 5R, 13aS)-N-(4-氯-2-氟苯甲基)-8-羟基-7,9-二氧化代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~萘~~-10-甲酰胺

[0334]



17

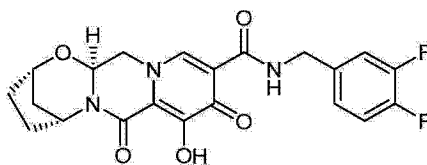
[0335] 以类似于化合物 15 的方法,使用 (4-氯-2-氟苯基)甲胺代替 (4-氟苯基)甲胺制备化合物 17。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.46(s, 1H), 10.45-10.29(m, 1H), 8.44(s, 1H), 7.42(dd, J = 10.0, 2.0Hz, 1H), 7.33(t, J = 8.1Hz, 1H), 7.26(dd, J = 8.4, 1.8Hz, 1H), 5.50-5.38(m, 1H), 5.09(s, 1H), 4.68(dd, J = 13.0, 4.0Hz, 1H), 4.59(s, 1H), 4.54(m, 2H), 4.02(dd, J = 12.8, 9.7Hz, 1H), 1.93(s, 4H), 1.83(d, J = 12.0Hz, 1H), 1.57(dt, J = 11.9, 3.4Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:448.11;实测值:448.2。

[0336] 实施例 18

[0337] 化合物 18 的制备

[0338] (2S, 5R, 13aS)-N-(3,4-二氟苯甲基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~革~~-10-甲酰胺

[0339]



18

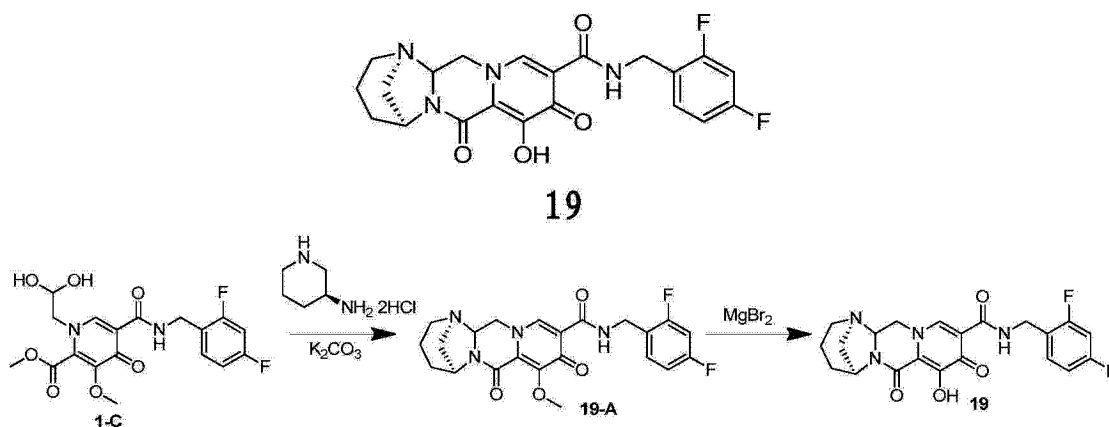
[0340] 以类似于化合物 15 的方法,使用 (3,4-二氟苯基)甲胺代替 (4-氟苯基)甲胺制备化合物 18。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.46(s, 1H), 10.51-10.27(m, 1H), 8.46(s, 1H), 7.50-7.23(m, 2H), 7.23-7.03(m, 1H), 5.44(dd, J = 9.5, 3.6Hz, 1H), 5.09(s, 1H), 4.75-4.63(m, 1H), 4.60(s, 1H), 4.57-4.44(m, 2H), 4.02(dd, J = 12.6, 9.8Hz, 1H), 1.93(s, 4H), 1.83(d, J = 12.0Hz, 1H), 1.57(dt, J = 12.0, 3.4Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:432.14;实测值:432.2。

[0341] 实施例 19

[0342] 化合物 19 的制备

[0343] (1R, 5S)-N-(2,4-二氟苯甲基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-1,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-a][1,3]二氮杂~~革~~-10-甲酰胺

[0344]



## [0345] 步骤 1 和 2

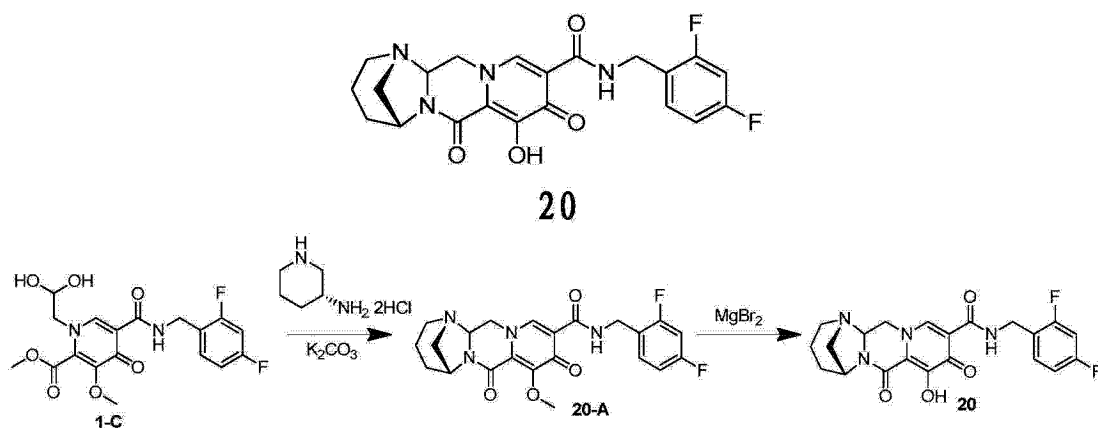
[0346] 将 5-(2,4-二氟苯甲基氨基甲酰基)-1-(2,2-二羟基乙基)-3-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-羧酸甲酯 (1-C, 97.5mg, 0.236mmol) 用乙腈 (1.9mL)、乙酸 (0.1mL)、碳酸钾 (145mg, 1.05mmol) 和 (S)-哌啶-3-胺二盐酸盐 (82mg, 0.472mmol) 处理。将反应混合物密封,并加热至 90℃。在 60 分钟之后,将反应混合物冷却,分配在盐水和二氯甲烷之间。将水相萃取到二氯甲烷中三次,并将合并的有机相混合,经  $MgSO_4$  干燥,过滤,浓缩。将粗产物溶解在乙腈 (2mL) 中,并加入溴化镁 (89.1mg, 0.48mmol)。将该混合物再密封,并加热至 50℃。在 80 分钟之后,用 ~5mL 的 0.2M HCl (aq) 淬灭反应混合物,调节 pH 至 ~10,用盐水稀释,并萃取到 DCM 中三次。HPLC (乙腈:水, 0.1% TFA) 得到化合物 19。 $^1H$ -NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  10.43 (t,  $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 1H), 6.81 (q,  $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.89 (dd,  $J = 11.6, 3.8$ Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.64 (d,  $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.26 (dd,  $J = 12.6, 3.8$ Hz, 1H), 3.91 (t,  $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.96-1.81 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 1H)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z):  $C_{21}H_{20}F_2N_4O_4$  的  $[M+H]^+$  理论值: 431.15; 实测值: 431.2。

## [0347] 实施例 20

## [0348] 化合物 20 的制备

[0349] (1S, 5R)-N-(2,4-二氟苯甲基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-1,5-桥亚甲基吡啶并 [1', 2': 4, 5] 吡嗪并 [1, 2-a] [1, 3] 二氮杂萘-10-甲酰胺

## [0350]



## [0351] 步骤 1 和 2

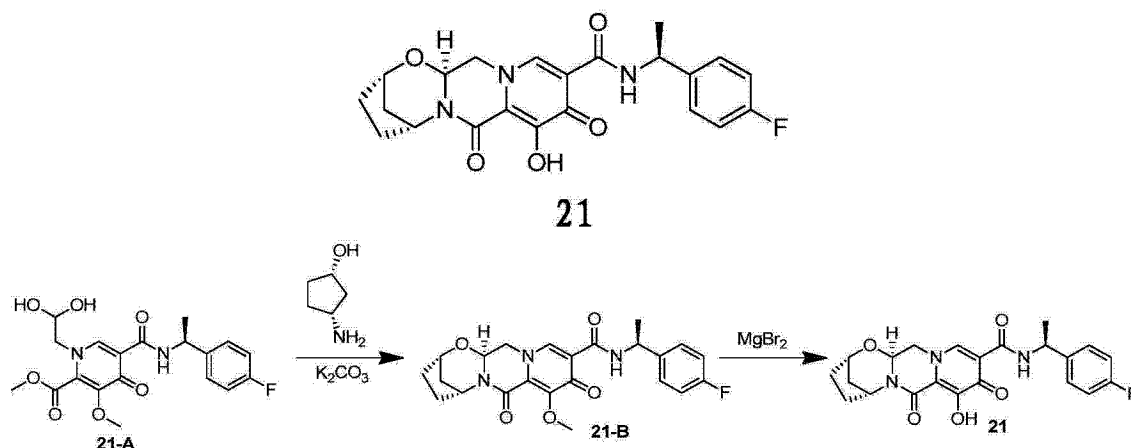
[0352] 将 5-(2,4-二氟苯甲基氨基甲酰基)-1-(2,2-二羟基乙基)-3-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-羧酸甲酯 (1-C, 103.3mg, 0.25mmol) 用 (1.9mL)、乙酸 (0.1mL)、碳酸钾 (159.8mg, 1.16mmol) 和 (R)-哌啶-3-胺二盐酸盐 (90mg, 0.52mmol) 处理。将反应混合物密封, 并加热至 90℃。在 40 分钟之后, 将反应混合物分配, 分配在盐水和二氯甲烷之间。将水相萃取到二氯甲烷中三次, 并将合并的有机相混合, 经  $MgSO_4$  干燥, 过滤, 浓缩。将粗产物溶解在乙腈 (2mL) 中, 并加入溴化镁 (96.5mg, 0.52mmol)。将该混合物再密封, 并加热至 50℃。在 80 分钟之后, 用 ~5mL 的 0.2M HCl(aq) 淬灭反应混合物, 调节 pH 至 ~10, 用盐水稀释, 并萃取到 DCM 中三次。HPLC(乙腈:水, 0.1% TFA) 得到化合物 20。  
 $^1H-NMR(400MHz, DMSO-d_6)$   $\delta$  10.35(t,  $J = 6.0Hz$ , 1H), 8.48(s, 1H), 7.45-7.33(m, 1H), 7.29-7.18(m, 1H), 7.05(td,  $J = 8.5, 2.4Hz$ , 1H), 5.06(dd,  $J = 11.4, 3.5Hz$ , 1H), 4.56-4.47(m, 3H), 4.44(s, 1H), 4.05(t,  $J = 11.8Hz$ , 1H), 3.07-2.89(m, 4H), 1.85-1.73(m, 3H), 1.54-1.46(m, 1H)。LCMS-ESI $^+$ (m/z):  $C_{21}H_{20}F_2N_4O_4$  的  $[M+H]^+$  理论值: 431.15; 实测值: 431.2。

[0353] 实施例 21

[0354] 化合物 21 的制备

[0355] (2S, 5R, 13aS)-N-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~苯~~-10-甲酰胺

[0356]



[0357] 步骤 1 和 2

[0358] 用 (1S, 3R)-3-氨基环戊醇 (62mg, 0.61mmol) 和碳酸钾 (34mg, 0.25mmol) 处理 (S)-1-(2,2-二羟基乙基)-5-(1-(4-氟苯基)乙基氨基甲酰基)-3-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-羧酸甲酯 (21-A, 1mL, 在 19:1 乙腈:乙酸中的 0.23M 溶液, 按照来自实施例 9 的 (R)-1-(2,2-二羟基乙基)-5-(1-(4-氟苯基)乙基氨基甲酰基)-3-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-羧酸甲酯 9-A, 使用 (S)-1-(4-氟苯基)乙胺代替 (R)-1-(4-氟苯基)乙胺制备)。将反应混合物密封, 并加热至 90℃。在 60 分钟之后, 将反应混合物冷却, 分配在盐水和二氯甲烷之间。将水相萃取到二氯甲烷中三次, 并将合并的有机相混合, 经  $MgSO_4$  干燥, 过滤并浓缩。将粗产物溶解到乙腈 (2mL) 中, 并加入溴化镁 (74mg, 0.4mmol)。将该混合物再密封, 并加热至 50℃。在 100 分钟之后, 用 0.2M HCl(aq) 淬灭该反应混合物, 用盐水稀释, 并萃取到 DCM 中三次。HPLC 纯化(乙腈:水,

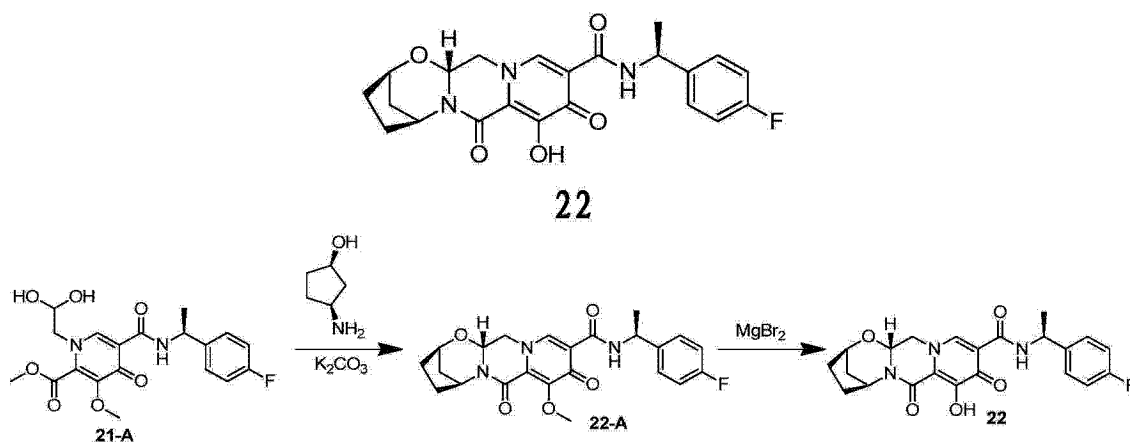
0.1% TFA), 得到化合物 21。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.42(br s, 1H), 10.45(d, J = 7.9Hz, 1H), 8.40(s, 1H), 7.36(dd, J = 8.6, 5.5Hz, 2H), 7.14(t, J = 8.9Hz, 2H), 5.42(dd, J = 9.6, 4.2Hz, 1H), 5.15-5.04(m, 2H), 4.72-4.55(m, 2H), 4.02(dd, J = 12.7, 9.7Hz, 1H), 1.97-1.89(m, 4H), 1.82(d, J = 12.2Hz, 1H), 1.56(dt, J = 11.9, 3.3Hz, 1H), 1.43(d, J = 6.9Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 428.16; 实测值: 428.1。

[0359] 实施例 22

[0360] 化合物 22 的制备

[0361] (2R, 5S, 13aR)-N-((S)-1-(4-氟苯基)乙基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~萘~~-10-甲酰胺

[0362]



[0363] 步骤 1 和 2

[0364] 用 (1R, 3S)-3-氨基环戊醇 (52mg, 0.51mmol) 和碳酸钾 (31mg, 0.22mmol) 处理 (S)-1-(2,2-二羟基乙基)-5-(1-(4-氟苯基)乙基氨基甲酰基)-3-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-羧酸甲酯 (21-A, 1mL, 在 19:1 乙腈:乙酸中的 0.23M 溶液)。将反应混合物密封, 并加热至 90°C。在 60 分钟之后, 将反应混合物冷却, 分配在盐水和二氯甲烷之间。将水相萃取到二氯甲烷中三次, 并将合并的有机相混合, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩。将粗产物溶解在乙腈 (2mL) 中, 并加入溴化镁 (91mg, 0.49mmol)。将反应混合物密封, 并加热至 50°C。在 100 分钟之后, 用 0.2M HCl(aq) 淬灭反应混合物, 用盐水稀释, 并萃取到 DCM 中三次。HPLC 纯化 (乙腈:水, 0.1% TFA) 得到化合物 22。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.44(br s, 1H), 10.45(d, J = 7.7Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 7.36(dd, J = 8.5, 5.6Hz, 2H), 7.14(t, J = 8.9Hz, 2H), 5.43(dd, J = 9.6, 4.0Hz, 1H), 5.15-5.06(m, 2H), 4.66(dd, J = 12.8, 3.9Hz, 1H), 4.58(s, 1H), 3.99(dd, J = 12.6, 9.5Hz, 1H), 1.93(s, 4H), 1.82(d, J = 12.0Hz, 1H), 1.56(dt, J = 12.0, 3.0Hz, 1H), 1.44(d, J = 6.9Hz, 3H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 428.16; 实测值: 428.1。

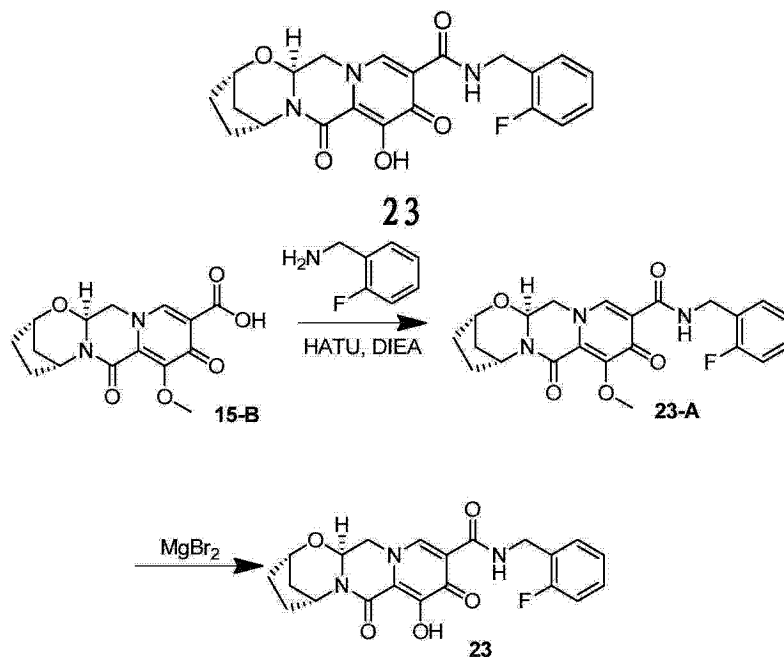
[0365] 实施例 23

[0366] 化合物 23 的制备

[0367] (2S, 5R, 13aS)-N-(2-氟苯基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~萘~~-10-甲酰胺



[0368]



[0369] 步骤 1 和 2

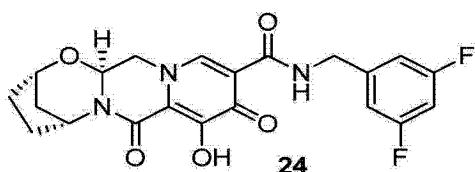
[0370] 用乙腈 (1mL)、(2- 氟苯基) 甲胺 (17mg, 0.14mmol)、HATU(67mg, 0.18mmol) 和 N,N- 二异丙基乙胺 (DIPEA) (24mg, 0.19mmol) 处理 15-B(41mg, 0.13mmol)。在室温下搅拌反应混合物 1 小时, 并加入溴化镁 (47mg, 0.26mmol)。将该混合物密封, 并加热至 50℃。在 60 分钟之后, 用 0.2M HCl (aq) 淬灭该反应混合物, 用盐水稀释, 并萃取到 DCM 中三次。HPLC 纯化 (乙腈: 水, 0.1% TFA), 得到化合物 23。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.42(s, 1H), 8.34(s, 1H), 7.36(t, J = 7.9Hz, 1H), 7.24-7.17(m, 1H), 7.12-6.97(m, 2H), 5.40-5.32(m, 1H), 5.29(t, J = 3.5Hz, 1H), 4.67(s, 3H), 4.28-4.20(m, 1H), 4.06-3.95(m, 1H), 2.20-1.96(m, 4H), 1.95-1.84(m, 1H), 1.59(dt, J = 12.4, 3.3Hz, 1H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 414.15; 实测值: 414.2。

[0371] 实施例 24

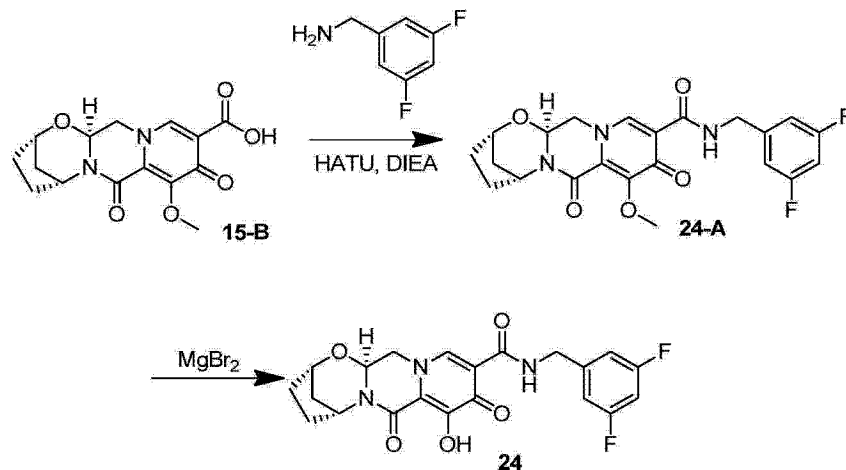
[0372] 化合物 24 的制备

[0373] (2S, 5R, 13aS)-N-(3, 5- 二 氟 苯 甲 基 )-8- 羟 基 -7, 9- 二 氧 代 -2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a- 八 氢 -2, 5- 桥 亚 甲 基 吡 啶 并 [1', 2': 4, 5] 吡 嗪 并 [2, 1-b] [1, 3] 氧 杂 氮 杂 萘 -10- 甲 酰 胺

[0374]



[0375]



## [0376] 步骤 1 和 2

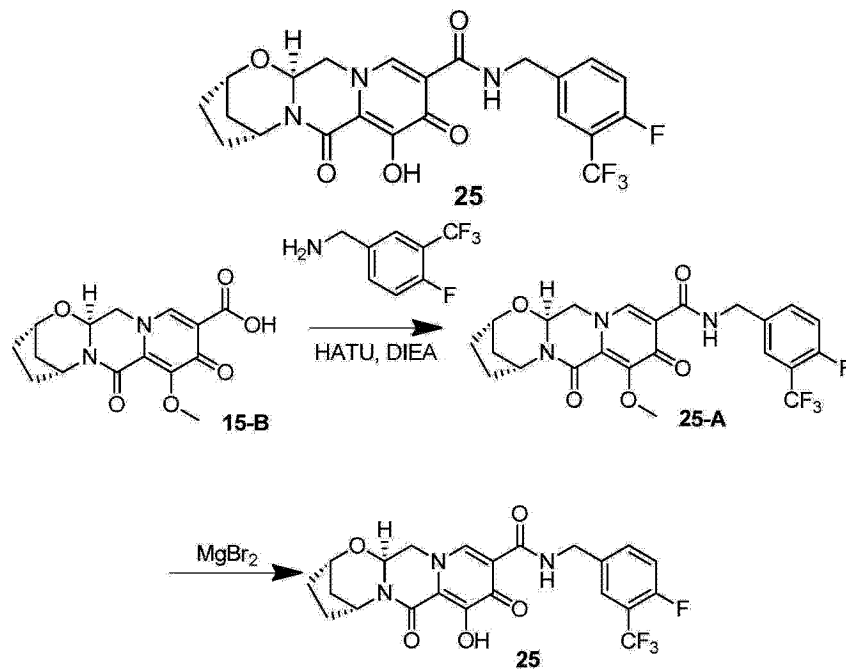
[0377] 用乙腈 (1mL)、(3,5-二氟苯基)甲胺 (32mg, 0.23mmol)、HATU (54mg, 0.14mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (37mg, 0.29mmol) 处理 15-B (44mg, 0.14mmol)。在室温下搅拌反应混合物 1 小时, 并加入溴化镁 (57mg, 0.31mmol)。将该混合物密封, 并加热至 50℃。在 60 分钟之后, 用 0.2M HCl (aq) 淬灭该反应混合物, 用盐水稀释, 并萃取到 DCM 中三次。HPLC 纯化 (乙腈:水, 0.1% TFA), 得到化合物 24。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.39 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.82 (d, J = 7.9Hz, 2H), 6.65 (t, J = 8.8Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.7Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.78-4.41 (m, 3H), 4.32 (d, J = 12.1Hz, 1H), 4.02 (t, J = 10.9Hz, 1H), 2.30-1.97 (m, 4H), 1.97-1.81 (m, 1H), 1.59 (d, J = 12.3Hz, 1H)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 432.14; 实测值: 432.2。

## [0378] 实施例 25

## [0379] 化合物 25 的制备

[0380] (2S, 5R, 13aS)-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~革~~-10-甲酰胺

## [0381]



## [0382] 步骤 1 和 2

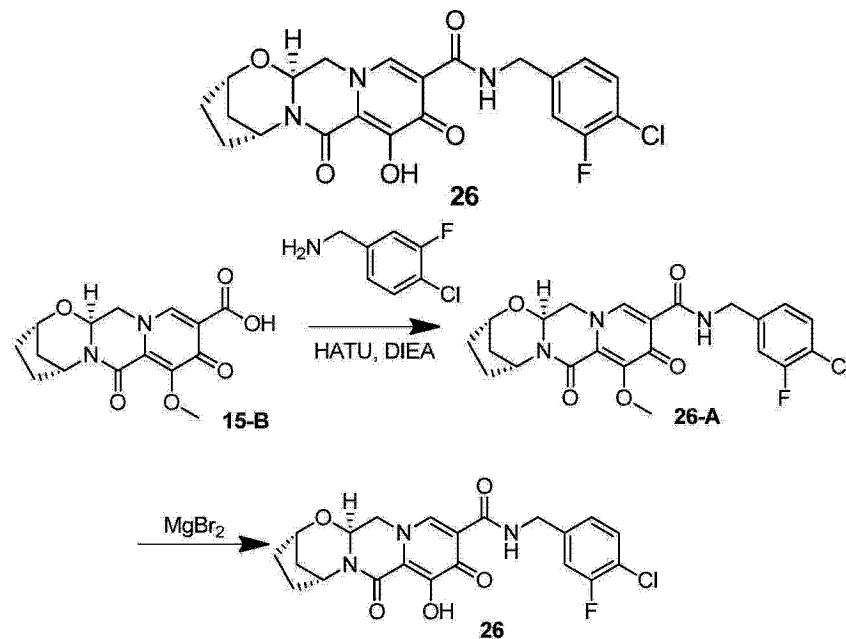
[0383] 用乙腈 (1mL)、(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)甲胺 (29mg, 0.15mmol)、HATU (62mg, 0.16mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (26mg, 0.20mmol) 处理 15-B (43mg, 0.13mmol)。在室温下搅拌反应混合物 1 小时, 并加入溴化镁 (62mg, 0.34mmol)。将该混合物密封, 并加热至 50°C。在 60 分钟之后, 用 0.2M HCl (aq) 淬灭该反应混合物, 用盐水稀释, 并萃取到 DCM 中三次。HPLC 纯化 (乙腈:水, 0.1% TFA), 得到化合物 25。 $^1H$ -NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  10.44 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.56-7.38 (m, 2H), 7.06 (t, J = 9.2Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 9.3, 3.5Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.65-4.45 (m, 3H), 4.21 (dd, J = 12.8, 3.4Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 12.4, 9.7Hz, 1H), 2.11-1.89 (m, 4H), 1.89-1.74 (m, 1H), 1.53 (dt, J = 12.4, 3.2Hz, 1H)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 482.14; 实测值: 482.2。

## [0384] 实施例 26

## [0385] 化合物 26 的制备

[0386] (2S, 5R, 13aS)-N-(4-氯-3-氟苯基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~苯~~-10-甲酰胺

## [0387]



## [0388] 步骤 1 和 2

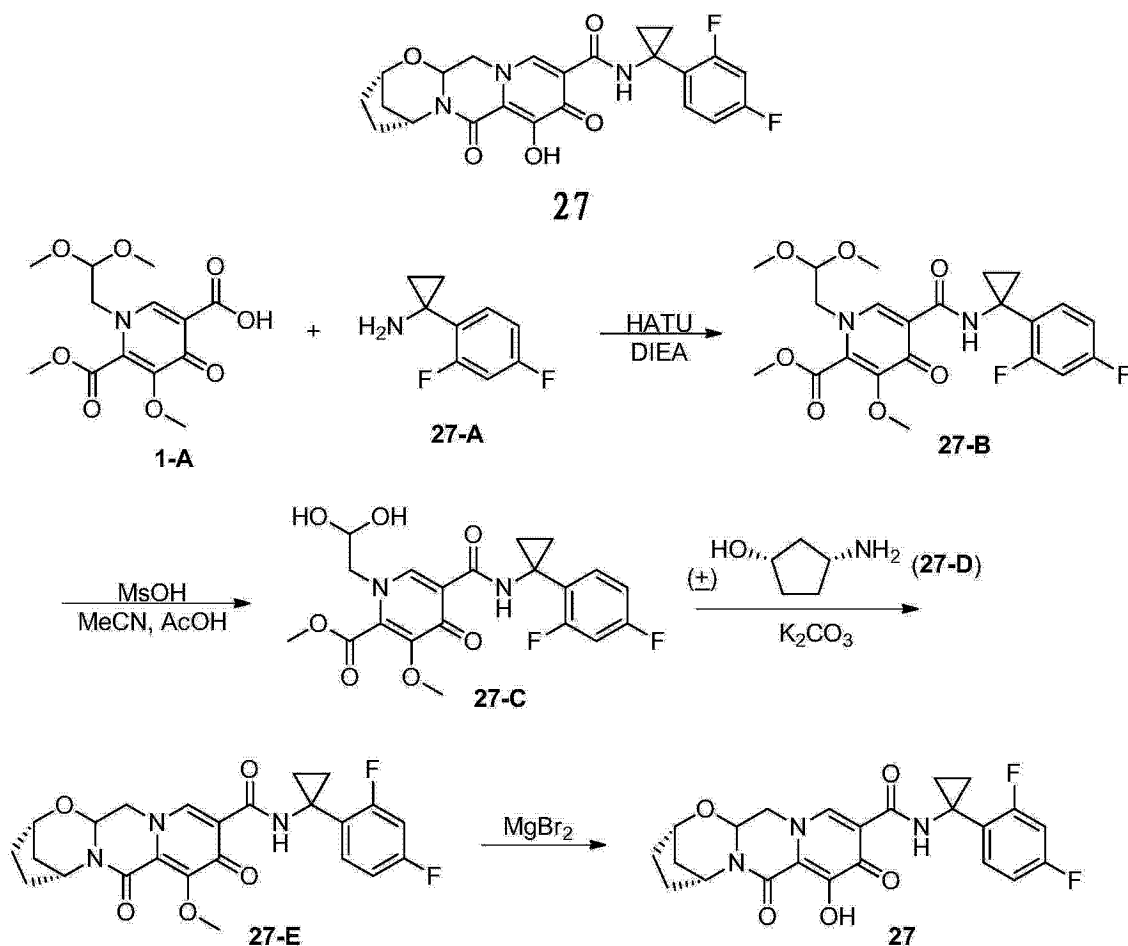
[0389] 用乙腈 (1mL)、(4-氯-3-氟苯基)甲胺 (40mg, 0.25mmol)、HATU (60mg, 0.16mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (28mg, 0.22mmol) 处理 15-B (41mg, 0.13mmol)。在室温下搅拌反应混合物 1 小时, 并加入溴化镁 (48mg, 0.26mmol)。将该混合物密封, 并加热至 50°C。在 60 分钟之后, 用 0.2M HCl (aq) 淬灭该反应混合物, 用盐水稀释, 并萃取到 DCM 中三次。HPLC 纯化 (乙腈:水, 0.1% TFA), 得到化合物 26。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  10.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.24 (t, J = 6.1Hz, 1H), 7.13-6.90 (m, 2H), 5.30 (dd, J = 9.1, 3.2Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.20 (d, J = 9.4Hz, 1H), 3.95 (d, J = 12.0Hz, 1H), 2.11-1.90 (m, 4H), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.53 (d, J = 12.2Hz, 1H)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 448.11; 实测值: 448.2。

## [0390] 实施例 27

## [0391] 化合物 27 的制备

[0392] (2S, 5R)-N-(1-(2,4-二氟苯基)环丙基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~革~~-10-甲酰胺

## [0393]



## [0394] 步骤 1

[0395] 在 0 °C 浴中, 搅拌化合物 1-A (1.004g, 3.19mmol)、胺 27-A (688mg, 3.35mmol) 和 HATU (1.453g, 3.82mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL) 中的悬浮液, 同时加入 N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) (2mL, 11.48mmol)。在 0 °C 下 1 小时之后, 将反应混合物浓缩成浆, 用乙酸乙酯稀释, 并用水 ( $\times 2$ ) 洗涤。在用乙酸乙酯 ( $\times 1$ ) 萃取水性级分之后, 将有机部分合并, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩。通过使用己烷-乙酸乙酯作为洗脱液的 CombiFlash (120g 柱) 纯化残余物。合并主要峰并浓缩, 得到 1.082 (73%) 的产物 27-B。在合并次要峰和浓缩之后, 将浓缩的残余物溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 并过滤掉一些不溶性物质。浓缩滤液, 得到 361mg (24%) 的另外的产物 27-B。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z):  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$  的  $[\text{M}+\text{H}]^+$  理论值: 467.16; 实测值: 467.1。

## [0396] 步骤 2 和 3

[0397] 在室温下, 将化合物 27-B (81mg, 0.174mmol) 溶于乙腈 (22mL)、AcOH (2mL) 和甲磺酸 (0.14mL, 2.16mmol) 的混合物 (1mL) 中, 并在 65 °C 下搅拌得到的溶液 20 小时。

[0398] 在将得到的溶液冷却至室温之后, 向该溶液中加入氨基醇 27-D (50mg, 外消旋的, 0.363mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (50mg, 0.362mmol) 和乙腈 (2mL)。在 65 °C 的浴中搅拌得到的混合物 1 小时。在将反应混合物冷却至室温之后, 将其用 1N HCl ( $\sim 2\text{mL}$ ) 酸化、用水 ( $\sim 8\text{mL}$ ) 稀释, 并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $\times 3$ ) 萃取。将合并的萃取物干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 浓缩并通过 CombiFlash 纯化, 得到 67mg (82%) 的化合物 27-E。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.60 (td,  $J = 8.5, 6.5\text{Hz}$ , 1H), 6.85-6.57 (m, 2H), 5.33 (br, 1H), 5.26 (dd,  $J = 9.6, 3.9\text{Hz}$ , 1H), 4.60 (t,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 1H), 4.18-4.06 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (dd,  $J =$

12.7, 9.6Hz, 1H), 2.11-1.91 (m, 4H), 1.88-1.71 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 1H), 1.31-1.10 (m, 4H)。<sup>19</sup>F-NMR (376.1MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -111.80 (q, J = 8.8Hz, 1F), -112.05 (p, J = 7.9Hz, 1F)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 472.17; 实测值: 472.1。

#### [0399] 步骤4

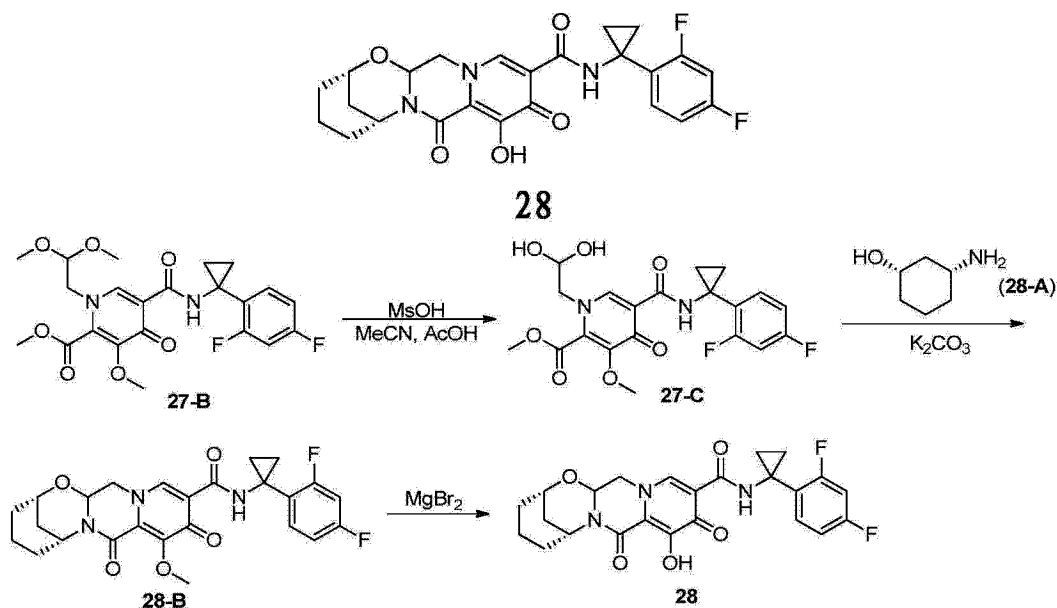
[0400] 在 50 °C 下, 搅拌化合物 27-E (67mg, 0.142mmol) 和 MgBr<sub>2</sub> (66mg, 0.358mmol) 在 MeCN (3mL) 中的混合物 30 分钟, 并冷却至 0 °C, 之后用 1N HCl (3mL) 处理。在用水 (~30mL) 稀释该混合物之后, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (×3) 萃取产物, 将合并的萃取物干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。通过制备 HPLC 纯化产物并冷冻干燥, 得到呈与三氟乙酸的 1:1 混合物的产物 27。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.70 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.57 (q, J = 8.2Hz, 1H), 6.91-6.56 (m, 2H), 5.31 (dt, J = 14.3, 4.0Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 13.2, 3.9Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 12.8, 9.3Hz, 1H), 2.28-1.96 (m, 5H), 1.88 (ddt, J = 12.1, 8.6, 3.7Hz, 1H), 1.71-1.49 (m, 1H), 1.38-1.11 (m, 4H)。<sup>19</sup>F-NMR (376.1MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -76.37 (s, 3F), -111.6 ~ -111.75 (m, 2F)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 458.15; 实测值: 458.1。

#### [0401] 实施例 28

#### [0402] 化合物 28 的制备

[0403] (2S, 6R)-N-(1-(2,4-二氟苯基)环丙基)-9-羟基-8,10-二氧代-3,4,5,6,8,10,14,14a-八氢-2H-2,6-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]oxazocine-11-甲酰胺

#### [0404]



#### [0405] 步骤 1 和 2

[0406] 在室温下, 将化合物 27-B (87mg, 0.187mmol) 溶于乙腈 (22mL)、AcOH (2mL) 和甲磺酸 (0.14mL, 2.16mmol) 的混合物 (2mL) 中, 并在 65 °C 下搅拌得到的溶液 20 小时。

[0407] 在将得到的溶液冷却至室温之后, 向该溶液中加入氨基醇 28-A (44mg, 外消旋的, 0.382mmol) 和乙腈 (2mL)。在 65 °C 浴中搅拌得到的混合物 30 分钟之后, 加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (41mg, 0.297mmol), 并在 65 °C 下搅拌该混合物 21 小时。将反应混合物冷却至室温, 将其用 1N HCl (~2mL) 酸化、用水 (~8mL) 稀释, 并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (×3) 萃取。将合并的萃

取物干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 浓缩并通过制备 HPLC 纯化, 并将含有产物的级分冷冻干燥。在将残余物溶于乙酸乙酯之后, 将该溶液用饱和的  $\text{NaHCO}_3$  ( $\times 1$ ) 洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩, 得到 18mg (20%) 化合物 28-B, 呈与三氟乙酸的 1:1 混合物。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.54 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63 (td,  $J = 8.6, 6.6\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (dddd,  $J = 21.9, 11.2, 8.7, 2.3\text{Hz}$ , 2H), 5.39 (dd,  $J = 9.6, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 4.53-4.36 (m, 2H), 4.09 (dd,  $J = 12.8, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 4.03 (s, 3H), 3.99 (dd,  $J = 12.7, 9.7\text{Hz}$ , 1H), 2.41-2.20 (m, 2H), 1.84 (dtd,  $J = 19.7, 9.3, 8.8, 4.4\text{Hz}$ , 2H), 1.74 (dd,  $J = 14.6, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 1.62-1.35 (m, 2H), 1.34-1.14 (m, 5H).  $^{19}\text{F-NMR}$  (376.1MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -111.75 (q,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1F), -112.01 (p,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1F)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z):  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$  的  $[\text{M}+\text{H}]^+$  理论值: 486.18; 实测值: 486.2。

#### [0408] 步骤 3

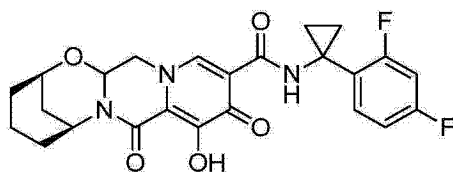
[0409] 如合成化合物 27-E 的步骤 4 中所述, 用  $\text{MgBr}_2$  处理化合物 28-B (18mg, 0.037mmol), 得到化合物 28。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.66 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.59 (td,  $J = 8.5, 6.6\text{Hz}$ , 1H), 6.89-6.60 (m, 2H), 5.51 (dd,  $J = 9.9, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 4.55 (s, 1H), 4.48 (t,  $J = 4.2\text{Hz}$ , 1H), 4.21 (dd,  $J = 12.9, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 3.99 (dd,  $J = 12.8, 9.8\text{Hz}$ , 1H), 2.56-2.35 (m, 1H), 2.14 (dd,  $J = 16.1, 5.9\text{Hz}$ , 1H), 1.96-1.74 (m, 3H), 1.66-1.37 (m, 3H), 1.28 (d,  $J = 4.4\text{Hz}$ , 2H), 1.26-1.19 (m, 2H).  $^{19}\text{F-NMR}$  (376.1MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -76.41 (s, 3F, -111.79 (m, 2F)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z):  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$  的  $[\text{M}+\text{H}]^+$  理论值: 472.17; 实测值: 472.1。

#### [0410] 实施例 29

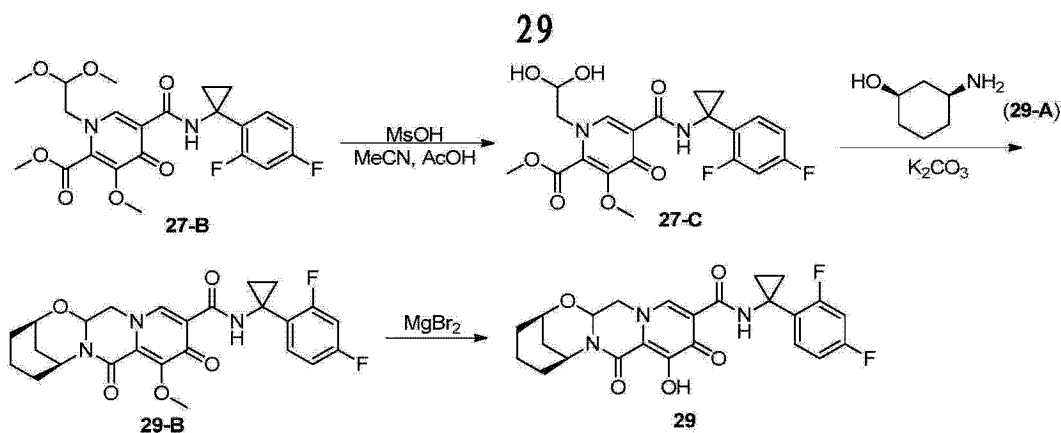
##### [0411] 化合物 29 的制备

[0412] (2R, 6S)-N-(1-(2,4-二氟苯基)环丙基)-9-羟基-8,10-二氧代-3,4,5,6,8,10,14,14a-八氢-2H-2,6-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]oxazocine-11-甲酰胺

[0413]



[0414]



#### [0415] 步骤 1 和 2

[0416] 以类似于化合物 28-B 的合成的步骤 1 中所述的方法, 由化合

物 27-B(87mg, 0.187mmol) 和 氨基醇 29-A(45mg, 0.391mmol) 制备化合物 29-B(13mg, 14 % )。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.54(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.63(td, J = 8.6, 6.6Hz, 1H), 6.76(dddd, J = 21.9, 11.2, 8.7, 2.3Hz, 2H), 5.39(dd, J = 9.6, 3.7Hz, 1H), 4.53-4.36(m, 2H), 4.09(dd, J = 12.8, 3.7Hz, 1H), 4.03(s, 3H), 3.99(dd, J = 12.7, 9.7Hz, 1H), 2.41-2.20(m, 2H), 1.84(dtd, J = 19.7, 9.3, 8.8, 4.4Hz, 2H), 1.74(dd, J = 14.6, 2.5Hz, 1H), 1.62-1.35(m, 2H), 1.34-1.14(m, 5H)。<sup>19</sup>F-NMR(376.1MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -111.75(q, J = 8.9Hz, 1F), -112.01(p, J = 7.9Hz, 1F)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 486.18; 实测值: 486.2。

#### [0417] 步骤 3

[0418] 以类似于合成化合物 16 的步骤 2 中所述的方法, 由化合物 29-B 制备化合物 29。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.66(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.59(td, J = 8.5, 6.6Hz, 1H), 6.89-6.60(m, 2H), 5.51(dd, J = 9.9, 4.0Hz, 1H), 4.55(s, 1H), 4.48(t, J = 4.2Hz, 1H), 4.21(dd, J = 12.9, 4.1Hz, 1H), 3.99(dd, J = 12.8, 9.8Hz, 1H), 2.56-2.35(m, 1H), 2.14(dd, J = 16.1, 5.9Hz, 1H), 1.96-1.74(m, 3H), 1.66-1.37(m, 3H), 1.28(d, J = 4.4Hz, 2H), 1.26-1.19(m, 2H)。<sup>19</sup>F-NMR(376.1MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -76.41(s, 3F, -111.79(m, 2F)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 472.17; 实测值: 472.1。

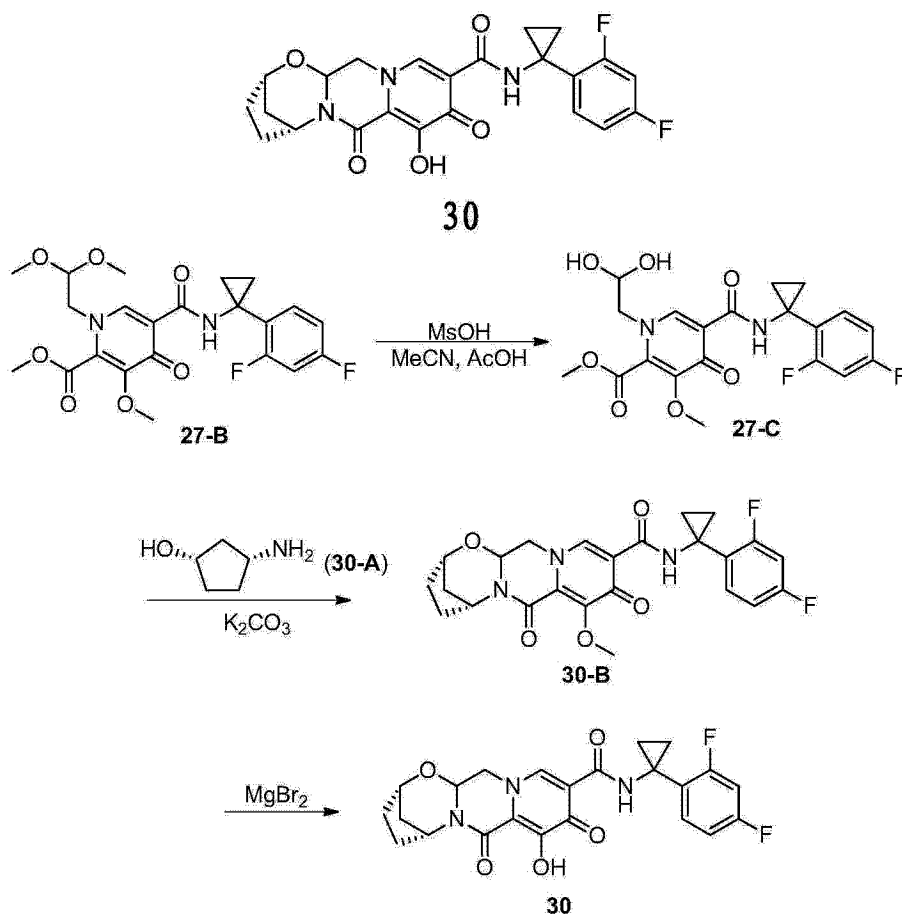
#### [0419] 实施例 30

#### [0420] 化合物 30 的制备

[0421] (2S, 5R, 13aS)-N-(1-(2,4-二氟苯基)环丙基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~革~~-10-甲酰胺

#### [0422]



**[0423] 步骤 1 和 2**

**[0424]** 在室温下, 将化合物 27-B(150mg, 0.322mmol) 溶于乙腈(2mL)、AcOH(0.2mL) 和甲磺酸(0.007mL, 0.108mmol) 中, 并在 65 °C 下搅拌得到的溶液 20 小时。在将得到的溶液冷却至室温之后, 向该溶液中加入氨基醇 30-A(72.1mg, 手性, 0.713mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(89.4mg, 0.647mmol) 和乙腈(2mL)。在 65 °C 浴中搅拌得到的混合物 0.5 小时。在将反应混合物冷却至室温之后, 将其用 1N HCl (~3mL) 酸化、用水 (~12mL) 稀释, 并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(×3) 萃取。将合并的萃取物干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 浓缩并通过 CombiFlash 纯化, 得到 128mg(84%) 的化合物 30-B。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.52(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.61(td, J = 8.6, 6.6Hz, 1H), 6.85-6.65(m, 2H), 5.33(t, J = 4.1Hz, 1H), 5.25(dd, J = 9.5, 3.9Hz, 1H), 4.61(d, J = 3.4Hz, 1H), 4.18-4.08(m, 1H), 4.02(s, 3H), 3.99-3.87(m, 1H), 2.12-1.91(m, 4H), 1.85-1.69(m, 1H), 1.55(ddd, J = 12.3, 4.1, 2.8Hz, 1H), 1.31-1.14(m, 4H)。<sup>19</sup>F-NMR(376.1MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -111.79(q, J = 8.8Hz, 1F), -112.05(p, J = 7.9Hz, 1F)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 472.17; 实测值: 472.2。

**[0425] 步骤 3**

**[0426]** 在 50 °C 下, 搅拌化合物 30-B(128mg, 0.272mmol) 和 MgBr<sub>2</sub>(130mg, 0.706mmol) 在 MeCN(5mL) 中的混合物 30 分钟, 并冷却至 0 °C, 之后用 1N HCl(4mL) 处理。在用水稀释该混合物之后, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(×3) 萃取产物, 将合并的萃取物干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。通过 CombiFlash 纯化产物, 得到产物 30。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.27(s, 1H), 10.52(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.61(td, J = 8.6, 6.6Hz, 1H), 6.96-6.54(m, 2H), 5.36-5.23(m, 2H), 4.66(t, J = 3.1Hz, 1H), 4.18-4.06(m, 1H), 3.94(dd, J = 12.8, 9.4Hz, 1H), 2.20-1.95(m, 4H), 1.89(td, J

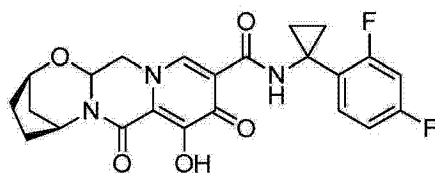
= 11.4, 9.8, 6.7Hz, 1H), 1.70-1.54 (m, 1H), 1.32-1.15 (m, 4H)。<sup>19</sup>F-NMR (376.1MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -111.87 (q, J = 8.9Hz, 1F), -112.21 (p, J = 7.9Hz, 1F)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 458.15; 实测值: 458.2。

[0427] 实施例 31

[0428] 化合物 31 的制备

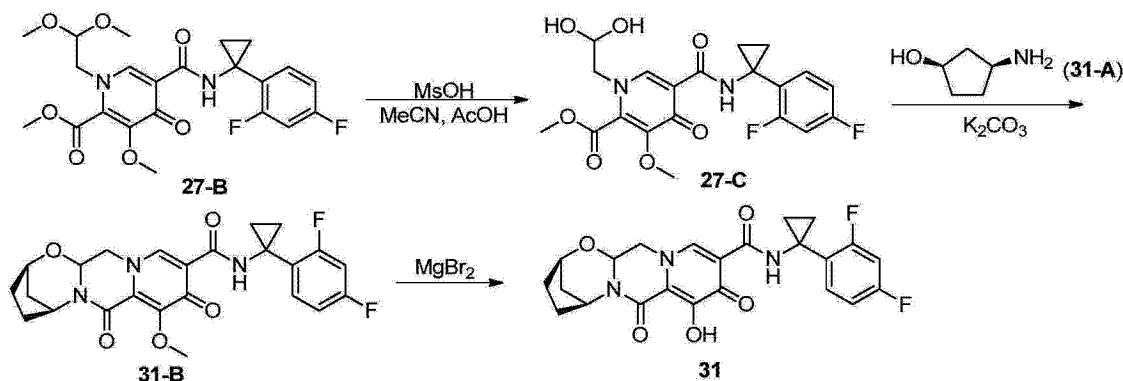
[0429] (2R, 5S)-N-(1-(2,4-二氟苯基)环丙基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~革~~-10-甲酰胺

[0430]



31

[0431]



[0432] 步骤 1 和 2

[0433] 以类似于合成化合物 30-B 的步骤 1 和 2 中所述的方法, 由化合物 27-B (150mg, 0.322mmol) 和氨基醇 31-A (70.3mg, 0.695mmol) 制备化合物 31-B (123mg, 81%)。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.52 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.62 (td, J = 8.6, 6.6Hz, 1H), 6.91-6.63 (m, 2H), 5.33 (t, J = 4.1Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 9.5, 3.9Hz, 1H), 4.61 (d, J = 3.4Hz, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.93 (dd, J = 12.7, 9.5Hz, 1H), 2.12-1.91 (m, 4H), 1.85-1.69 (m, 1H), 1.55 (ddd, J = 12.3, 4.1, 2.8Hz, 1H), 1.31-1.14 (m, 4H)。<sup>19</sup>F-NMR (376.1MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -111.79 (q, J = 9.2, 8.7Hz, 1F), -112.03 (h, J = 8.1, 7.5Hz, 1F)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 472.17; 实测值: 472.1。

[0434] 步骤 3

[0435] 以类似于合成化合物 30 的步骤 3 中所述的方法, 由化合物 31-B 制备化合物 31。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.26 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.58 (td, J = 8.6, 6.5Hz, 1H), 6.90-6.56 (m, 2H), 5.32 (dd, J = 9.4, 4.1Hz, 1H), 5.27-5.22 (m, 1H), 4.64 (t, J = 3.1Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 12.8, 4.0Hz, 1H), 4.01-3.79 (m, 1H), 2.28-1.95 (m, 4H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.42-1.08 (m, 4H)。<sup>19</sup>F-NMR (376.1MHz, CDCl<sub>3</sub>)

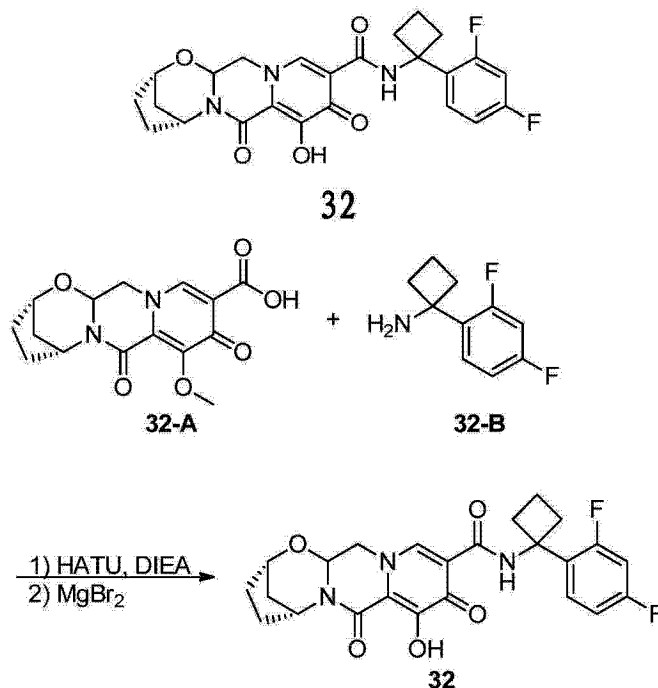
$\delta$  -111.95 (q,  $J = 8.9$ Hz, 1F), -112.22 (p,  $J = 7.9$ Hz, 1F). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 458.15; 实测值: 458.1。

[0436] 实施例 32

[0437] 化合物 32 的制备

[0438] (2S, 5R)-N-(1-(2,4-二氟苯基)环丁基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~革~~-10-甲酰胺

[0439]



[0440] 在室温下, 搅拌化合物 32-A (22.2mg, 0.069mmol)、化合物 32-B (18.7mg, 0.102mmol) 和 HATU (43mg, 0.113mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mL) 中的溶液, 同时加入 N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) (0.075mL, 0.431mmol)。在 30 分钟之后, 用乙酸乙酯稀释反应混合物, 并用水 (x2) 洗涤。在用 EA (x 1) 萃取水性级分之后, 将有机级分合并, 干燥, 浓缩并在真空中干燥。

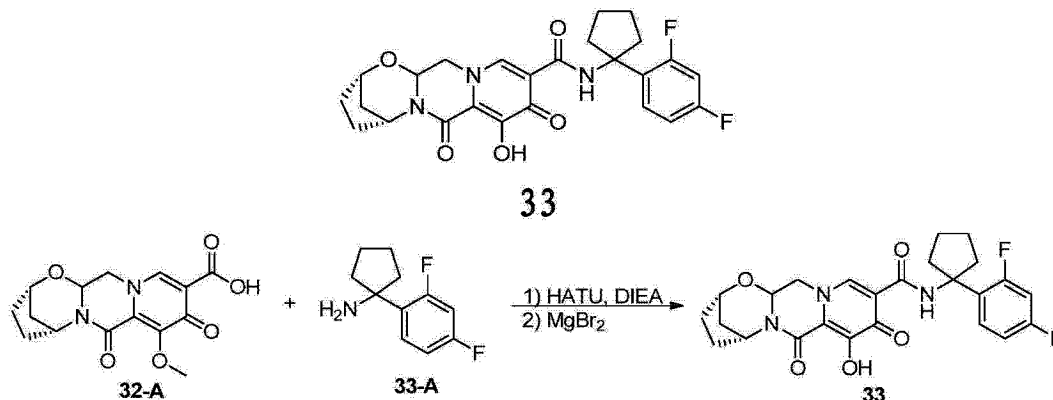
[0441] 在 50 °C 浴中, 搅拌上述粗产物和 MgBr<sub>2</sub> (35mg, 0.190mmol) 在 MeCN (2mL) 中的混合物 1 小时, 并冷却至 0 °C, 之后用 1N HCl (~1mL) 处理。用水稀释得到的溶液, 并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x3) 萃取。将合并的萃取物干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 并浓缩。通过制备 HPLC 纯化产物, 并冷冻干燥, 得到化合物 32。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.87 (s, 1H), ~9.3 (br, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.50 (td,  $J = 8.7, 6.3$ Hz, 1H), 6.89-6.78 (m, 1H), 6.72 (ddd,  $J = 11.2, 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 5.48-5.12 (m, 2H), 4.72-4.60 (m, 1H), 4.22 (dd,  $J = 13.0, 4.1$ Hz, 1H), 3.98 (dd,  $J = 12.9, 9.4$ Hz, 1H), 2.68 (m, 4H), 2.33-1.98 (m, 6H), 1.90 (m, 2H), 1.60 (ddd,  $J = 12.4, 4.1, 2.7$ Hz, 1H)。<sup>19</sup>F-NMR (376.1MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  -76.39 (s, 3F), -110.50 (q,  $J = 9.2$ Hz, 1F), -112.65 (p,  $J = 7.8$ Hz, 1F)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 472.17; 实测值: 472.0。

[0442] 实施例 33

[0443] 化合物 33 的制备

[0444] (2S, 5R)-N-(1-(2,4-二氟苯基)环戊基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂 $\text{萘}$ -10-甲酰胺

[0445]



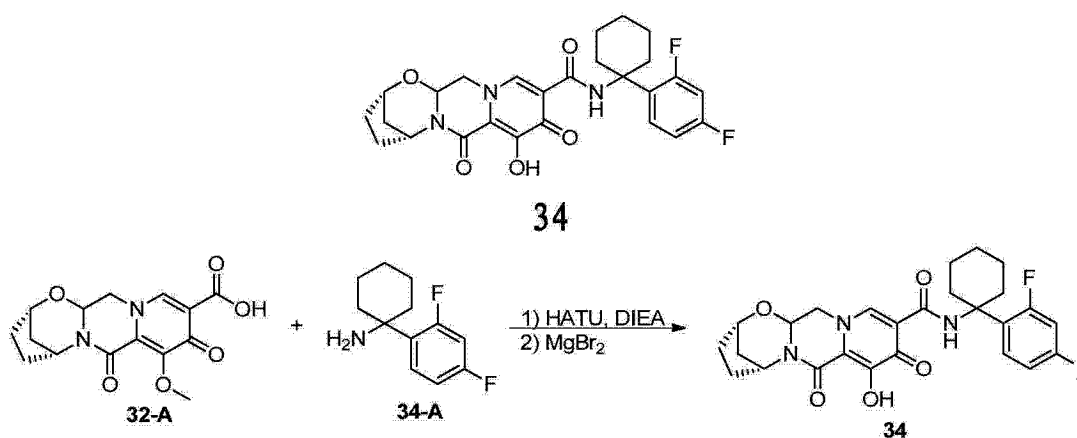
[0446] 如化合物 32 的合成中所述, 由化合物 32-A 和化合物 33-A 得到化合物 33。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.70(s, 1H), ~ 9.5(br, 1H), 8.41(s, 1H), 7.43(td, J = 8.9, 6.4Hz, 1H), 6.85-6.76(m, 1H), 6.72(ddd, J = 11.5, 8.8, 2.6Hz, 1H), 5.48-5.18(m, 2H), 4.68(t, J = 3.2Hz, 1H), 4.26(dd, J = 13.0, 4.1Hz, 1H), 4.00(dd, J = 13.0, 9.4Hz, 1H), 2.72-2.45(m, 2H), 2.22-1.96(m, 6H), 1.96-1.75(m, 5H), 1.60(ddd, J = 12.5, 4.1, 2.7Hz, 1H)。<sup>19</sup>F-NMR(376.1MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ -76.41(s, 3F), -107.86(q, J = 9.4Hz, 1F), -113.13(p, J = 8.0Hz, 1F)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>的[M+H]<sup>+</sup>理论值: 486.18; 实测值: 485.9。

[0447] 实施例 34

[0448] 化合物 34 的制备

[0449] (2S, 5R)-N-(1-(2,4-二氟苯基)环己基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂 $\text{萘}$ -10-甲酰胺

[0450]



[0451] 如化合物 32 的合成中所述, 由化合物 32-A 和化合物 34-A 得到化合物 34。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.83(s, 1H), ~ 9.6(br, 1H), 8.44(s, 1H), 7.37(td, J

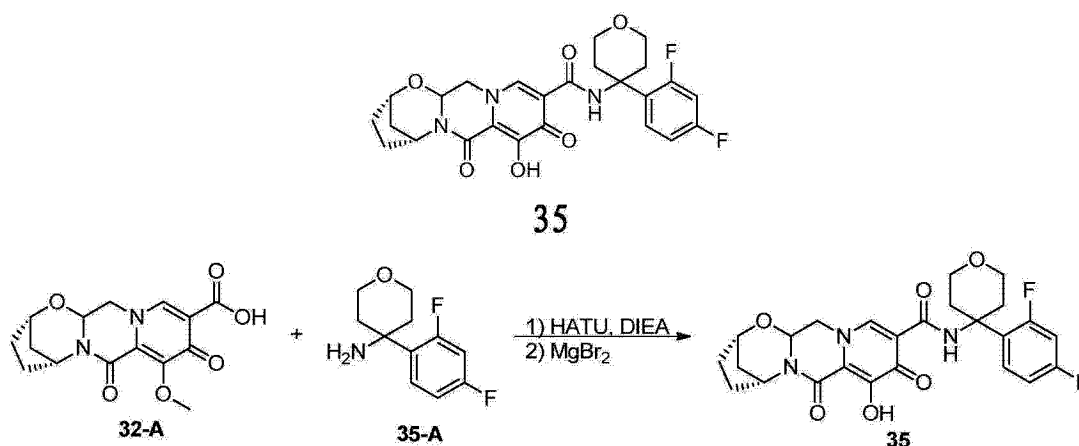
= 9.0, 6.4Hz, 1H), 6.97-6.76 (m, 1H), 6.69 (ddd,  $J = 11.9, 8.8, 2.7$ Hz, 1H), 5.48-5.18 (m, 2H), 4.68 (t,  $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.28 (dd,  $J = 13.1, 4.1$ Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J = 13.0, 9.4$ Hz, 1H), 2.60 (d,  $J = 13.1$ Hz, 2H), 2.29-1.96 (m, 4H), 1.95-1.77 (m, 4H), 1.77-1.65 (m, 4H), 1.61 (ddd,  $J = 12.5, 4.1, 2.7$ Hz, 1H), 1.30 (br, 1H).  $^{19}\text{F}$ -NMR (376.1MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  -76.41 (s, 3F), -107.86 (q,  $J = 9.4$ Hz, 1F), -113.13 (p,  $J = 8.0$ Hz, 1F). LCMS-ESI $^+$  (m/z):  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$  的 [M+H] $^+$ 理论值: 500.20; 实测值: 500.0。

[0452] 实施例 35

[0453] 化合物 35 的制备

[0454] (2S, 5R)-N-(4-(2,4-二氟苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~萘~~-10-甲酰胺

[0455]



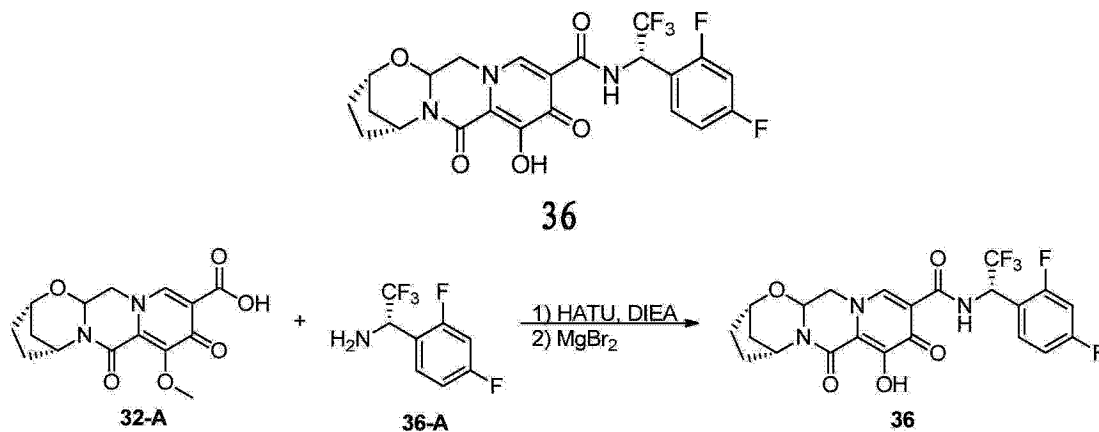
[0456] 如化合物 32 的合成中所述, 由化合物 32-A 和化合物 35-A 得到化合物 35。  $^1\text{H}$ -NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.95 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), ~ 7.6 (br, 1H), 7.38 (td,  $J = 9.0, 6.3$ Hz, 1H), 6.85 (td,  $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 6.73 (ddd,  $J = 11.7, 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 5.32 (dt,  $J = 14.4, 4.0$ Hz, 2H), 4.68 (t,  $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.24 (dd,  $J = 13.0, 3.9$ Hz, 1H), 4.11-3.81 (m, 5H), 2.60 (d,  $J = 13.7$ Hz, 2H), 2.33-2.17 (m, 2H), 2.18-1.97 (m, 4H), 1.87 (m, 1H), 1.61 (dt,  $J = 12.5, 3.3$ Hz, 1H).  $^{19}\text{F}$ -NMR (376.1MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  -76.40 (s, 3F), -108.78 (q,  $J = 10.3, 9.8$ Hz, 1F), -112.63 (p,  $J = 8.0$ Hz, 1F). LCMS-ESI $^+$  (m/z):  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$  的 [M+H] $^+$ 理论值: 502.18; 实测值: 502.0。

[0457] 实施例 36

[0458] 化合物 36 的制备

[0459] (2S, 5R)-N-((S)-1-(2,4-二氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~萘~~-10-甲酰胺

[0460]



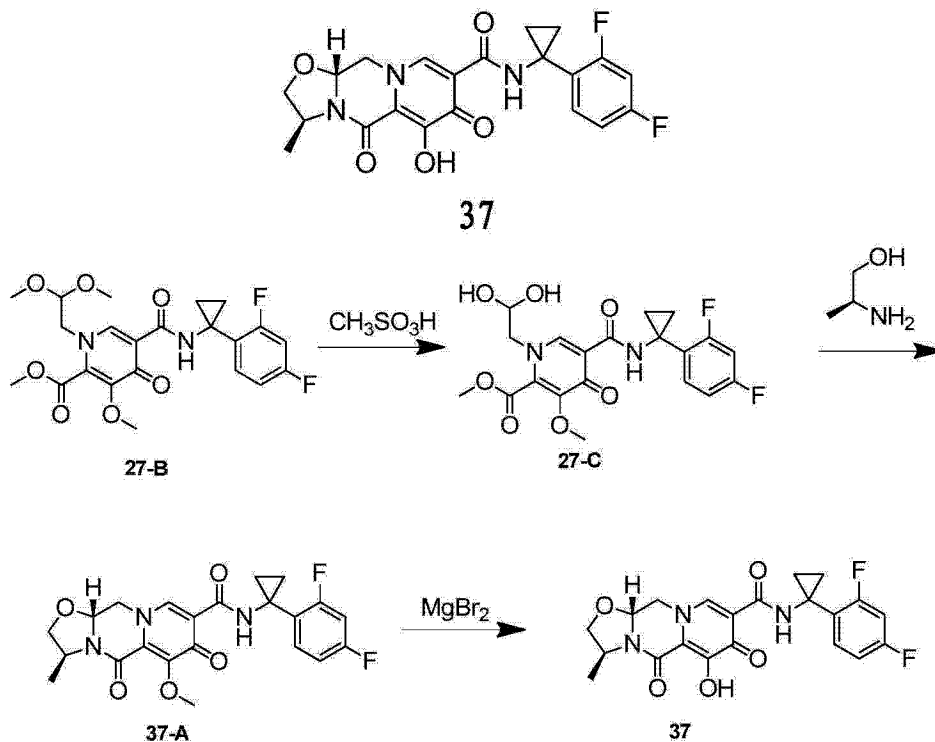
[0461] 如化合物 32 的合成中所述, 由化合物 32-A 和化合物 36-A 得到化合物 36。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.31 (d, J = 9.4Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.65-7.44 (m, 1H), 6.95 (ddd, J = 9.6, 5.6, 2.0Hz, 1H), 6.92-6.79 (m, 1H), 6.15 (h, J = 7.4Hz, 1H), ~6 (br, 1H), 5.41 (dd, J = 9.5, 4.0Hz, 1H), 5.31 (t, J = 4.0Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.34 (dd, J = 12.8, 3.9Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 12.9, 9.4Hz, 1H), 2.26-1.99 (m, 4H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.62 (dt, J = 12.6, 3.4Hz, 1H)。<sup>19</sup>F-NMR (376.1MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -75.23 (t, J = 6.9Hz, 3F), -76.33 (s, 3F), -108.31 (m, 1F), -112.30 (p, J = 8.0Hz, 1F)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 500.12; 实测值: 500.1。

[0462] 实施例 37

[0463] 化合物的制备 37

[0464] (3S, 11aR)-N-(1-(2,4-二氟苯基)环丙基)-6-羟基-3-甲基-5,7-二氧代-2,3,5,7,11,11a-六氢噁唑并[3,2-a]吡啶并[1,2-d]吡嗪-8-甲酰胺

[0465]



[0466] 步骤 1

[0467] 用甲磺酸 (0.05mL) 处理在乙腈 (1.5mL) 和乙酸 (0.2mL) 中的 5-(1-(2,4-二氟苯基)环丙基氨基甲酰基)-1-(2,2-二甲氧基乙基)-3-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-羧酸甲酯 (27-B, 0.150g, 0.32mmol), 用黄色盖密封, 并加热至 70℃。在 16 小时之后, 冷却该混合物, 得到 5-(1-(2,4-二氟苯基)环丙基氨基甲酰基)-1-(2,2-二羟基乙基)-3-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-羧酸甲酯 27-C 的粗溶液。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 439; 实测值: 439。

[0468] 步骤 2 和 3

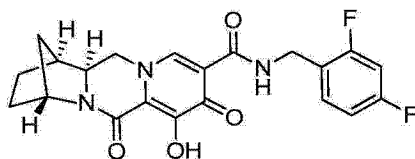
[0469] 将 5-(1-(2,4-二氟苯基)环丙基氨基甲酰基)-1-(2,2-二羟基乙基)-3-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-羧酸甲酯 (27-C, 0.32mmol, 来自前述步骤的粗混合物) 溶于乙腈 (1.5mL) 和乙酸 (0.2mL) 中。向该反应混合物中加入 (S)-2-氨基丙-1-醇 (0.048g, 0.64mmol) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.088g, 0.64mmol)。将反应混合物密封, 并加热至 70℃。在 3 小时之后, 将反应混合物冷却, 并加入溴化镁 (0.081g, 0.44mmol)。将该混合物再密封, 并加热至 50℃。在 10 分钟之后, 将反应混合物冷却至 0℃, 并加入 1N 盐酸 (0.5mL)。然后, 用 MeOH (2mL) 稀释该反应混合物。在过滤之后, 通过制备-HPLC (30-70% 乙腈: 水, 0.1% TFA) 纯化粗物质, 得到呈 TFA 盐的化合物 37。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.31 (s, 1H), 7.62 (td, J = 9.2, 8.7, 6.5Hz, 1H), 7.02-6.78 (m, 2H), 5.53-5.20 (m, 1H), 4.68 (dd, J = 12.3, 4.2Hz, 1H), 4.40 (dq, J = 19.1, 6.7Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 12.2, 10.0Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 8.3, 6.3Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.1Hz, 3H), 1.22 (s, 4H)。<sup>19</sup>F-NMR (376MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ -113.66--113.95 (m, 1F), -113.94--114.29 (m, 1F)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 432.; 实测值: 432。

[0470] 实施例 38

[0471] 化合物 38 的制备

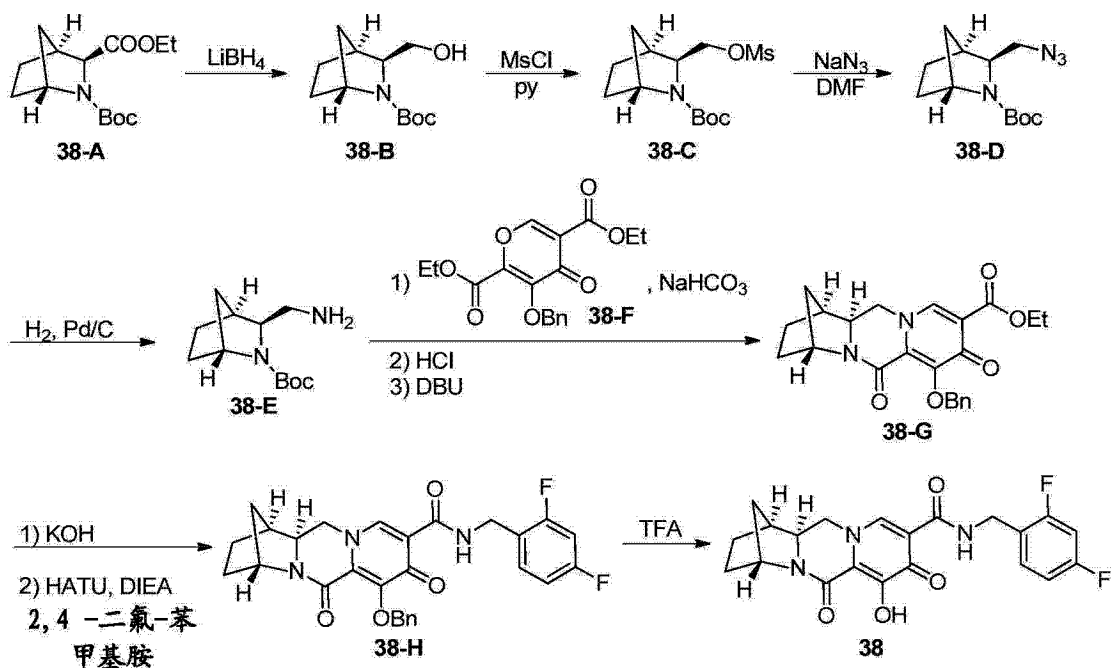
[0472] (1S, 4R, 12aR)-N-(2,4-二氟苯甲基)-7-羟基-6,8-二氧代-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并 [1,2-a:1',2'-d] 吡嗪-9-甲酰胺

[0473]



38

[0474]



## [0475] 步骤 1

[0476] 在  $-78^\circ\text{C}$  下, 搅拌化合物 38-A (1562mg, 5.799mmol) (参见在 W097/05139 中的实施例 41b) 在 THF (10mL) 中的溶液, 同时加入在 THF (3.2mL) 中的 2.0M  $\text{LiBH}_4$ , 并在室温下搅拌得到的混合物。在 3 小时之后, 加入另外的在 THF (3.2mL) 中 2.0M  $\text{LiBH}_4$ , 并在室温下搅拌该溶液 17.5 小时。在用乙酸乙酯稀释反应混合物并慢慢地加入水之后, 分离两相, 并用乙酸乙酯 ( $\times 1$ ) 萃取分离的水性级分。将两种有机级分用水 ( $\times 1$ ) 洗涤, 合并, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩。通过使用己烷-乙酸乙酯作为洗脱液的 CombiFlash (40g 柱) 纯化残余物, 得到化合物 38-B。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  4.11 (s, 1H), 3.65-3.52 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 2.32 (d,  $J = 4.1\text{Hz}$ , 1H), 2.20 (s, 1H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.49-1.41 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.28-1.23 (d,  $J = 10\text{Hz}$ , 1H)。LCMS-ESI $^+$  (m/z):  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_3$  的  $[\text{M}+\text{H}]^+$  理论值: 228.16; 实测值: 227.7。

## [0477] 步骤 2

[0478] 在  $0^\circ\text{C}$  下搅拌化合物 38-B (589mg, 2.591mmol) 和  $\text{NEt}_3$  (0.47mL, 3.369mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6mL) 中的溶液, 同时加入  $\text{MsCl}$  (0.22mL, 2.842mmol)。在室温下 1 小时之后, 用乙酸乙酯稀释该混合物, 并用水 ( $\times 2$ ) 稀释。用乙酸乙酯 ( $\times 1$ ) 萃取水性级分, 并将有机级分合并, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 和浓缩。通过使用己烷-乙酸乙酯作为洗脱液的 CombiFlash (40g 柱) 纯化残余物, 得到化合物 38-C。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  4.39-4.28 (m, 1H), 4.16 (s, 0.4H), 4.06 (s, 0.6H), 3.98 (dd,  $J = 10.0, 8.7\text{Hz}$ , 0.6H), 3.86 (t,  $J = 9.6\text{Hz}$ , 0.4H), 3.51 (dd,  $J = 9.3, 3.7\text{Hz}$ , 0.6H), 3.43 (dd,  $J = 9.3, 3.6\text{Hz}$ , 0.4H), 3.02 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 1.82-1.58 (m, 4H), 1.51-1.44 (m, 9H), 1.41 (d,  $J = 14.8\text{Hz}$ , 1H), 1.31 (s, 0.6H), 1.29 (s, 0.4H)。

## [0479] 步骤 3

[0480] 向化合物 38-C (769mg, 2.518mmol) 在 DMF (5mL) 中溶液中加入叠氮化钠 (819mg, 12.6mmol)。将反应混合物在  $50^\circ\text{C}$  下搅拌 15 小时, 在  $80^\circ\text{C}$  下搅拌 5 小时, 并在  $100^\circ\text{C}$  下搅拌 19 小时。用 5%  $\text{LiCl}$  溶液稀释反应混合物, 并用乙酸乙酯 ( $\times 2$ ) 萃取该产物。在用水 ( $\times 1$ ) 洗涤有机级分之后, 将两种有机级分合并, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )



并浓缩。通过使用己烷-乙酸乙酯作为洗脱液的 CombiFlash(40g 柱) 纯化残余物, 得到化合物 38-D。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  4.16(s, 0.4H), 4.06(s, 0.6H), 3.61(dd, J = 12.2, 3.6Hz, 0.6H), 3.51(dd, J = 12.1, 3.2Hz, 0.4H), 3.38(dd, J = 9.4, 3.4Hz, 0.6H), 3.26(dd, J = 9.8, 3.3Hz, 0.4H), 3.06(dd, J = 12.2, 9.4Hz, 0.6H), 3.01-2.92(m, 0.4H), 2.48(d, J = 5.2Hz, 1H), 1.82-1.57(m, 4H), 1.46(d, J = 3.0Hz, 9H), 1.42(m, 1H), 1.28(m, 0.6H), 1.27-1.23(m, 0.4H)。

#### [0481] 步骤4

[0482] 向化合物 38-D(507mg, 2.009mmol,) 在乙酸乙酯(10mL) 和 EtOH(10mL) 中的溶液中加入 10% Pd/C(52mg)。在 H<sub>2</sub> 气氛下搅拌该反应混合物 1.5 小时。通过硅藻土过滤该混合物, 并浓缩滤液, 得到粗化合物 38-E。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 227.18; 实测值: 226.8。

#### [0483] 步骤5

[0484] 在室温下, 搅拌粗化合物 38-E(206mg, 0.910mmol)、化合物 38-F(330mg, 0.953mmol) 和 NaHCO<sub>3</sub>(154mg, 1.833mmol) 在水(3mL) 和 EtOH(3mL) 中的混合物 20 小时。在用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯( $\times$ 2) 萃取之后, 将萃取物用水( $\times$ 1) 洗涤, 合并, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩, 得到粗吡啶产物。

[0485] 将粗残余物(388mg) 溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4mL) 和在二噁烷中的 4N HCl(4mL) 中。在 1.5 小时之后, 加入另外的在二噁烷中的 4N HCl(4mL), 并在室温下搅拌 1 小时。将该混合物至干, 用甲苯( $\times$ 1) 共蒸发并在真空中干燥 30 分钟。

[0486] 在 110°C 浴中搅拌在甲苯(10mL) 中的粗残余物和 1,8-二氮杂双环十一-7-烯(DBU)(1.06mL, 7.088mmol)。在 30 分钟之后, 将该混合物浓缩, 并通过使用乙酸乙酯-20% MeOH/ 乙酸乙酯作为洗脱液的 CombiFlash 40g 柱) 纯化该残余物, 得到化合物 38-G。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.03(s, 1H), 7.68-7.58(m, 2H), 7.36-7.27(m, 3H), 5.53(d, J = 9.9Hz, 1H), 5.11(d, J = 9.9Hz, 1H), 4.93(s, 1H), 4.43-4.30(m, 2H), 3.89(dd, J = 12.2, 3.3Hz, 1H), 3.73(t, J = 12.0Hz, 1H), 3.59(dd, J = 11.9, 3.3Hz, 1H), 2.53(d, J = 2.8Hz, 1H), 1.87-1.67(m, 4H), 1.55(d, J = 10.0Hz, 1H), 1.51-1.45(m, 1H), 1.38(t, J = 7.1Hz, 3H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 409.18; 实测值: 409.2。

#### [0487] 步骤6

[0488] 在室温下, 搅拌化合物 38-G(232mg, 0.568mmol) 在 THF(3mL) 和 MeOH(3mL) 中的混合物, 同时加入 1N KOH(3mL)。在 1 小时之后, 用 1N HCl( $\sim$ 3.1mL) 中和反应混合物, 浓缩并用甲苯( $\times$ 3) 浓缩残余物。在真空中干燥残余物 30 分钟之后, 在 0°C 下搅拌粗残余物、2,4-二氟苯甲胺(86mg, 0.601mmol) 和 HATU(266mg, 0.700mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4mL) 和 DMF(4mL) 中的悬浮液, 同时加入 N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(0.7mL, 4.019mmol)。在 45 分钟之后, 在室温下加入另外的 2,4-二氟苯甲胺(86mg, 0.559mmol)、HATU(266mg, 0.700mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(0.7mL, 4.019mmol)。在 1.25 小时之后, 浓缩该混合物以除去大部分 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 用乙酸乙酯稀释, 并用 5% LiCl( $\times$ 2) 洗涤。在用乙酸乙酯( $\times$ 1) 萃取水性级分之后, 并将有机级分合并, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。通过使用乙酸乙酯-20% MeOH/ 乙酸乙酯作为洗脱液的 CombiFlash(40g 柱) 纯化残余物, 得到化合物 38-H。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  10.48(t, J = 6.0Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 7.62-7.51(m, 2H), 7.40-7.27(m, 4H),

6.87-6.75 (m, 2H), 5.39 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 5.15 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.68-4.53 (m, 2H), 3.97 (dd,  $J = 12.5, 3.4$  Hz, 1H), 3.77 (t,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 3.55 (dd,  $J = 12.1, 3.3$  Hz, 1H), 2.53 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 1.88-1.62 (m, 4H), 1.59-1.42 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$ -NMR (376 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  -112.17 (q,  $J = 7.6$  Hz, 1F), -114.79 (q,  $J = 8.6$  Hz, 1F). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值 :506.19 ;实测值 :506.2。

[0489] 步骤 7

[0490] 在室温下,将化合物 38-H(240mg, 0.475mmol) 溶于 TFA(3mL) 中 30 分钟,并浓缩该溶液。通过使用在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-20% MeOH 作为洗脱液的 CombiFlash(40g 柱) 纯化残余物。在浓缩收集的产物级分之后,在 0°C 下在 MeCN( ~ 2mL) 中研磨该残余物 15 分钟,过滤固体并用 MeCN 洗涤。在真空中干燥收集的固体,得到化合物 38。

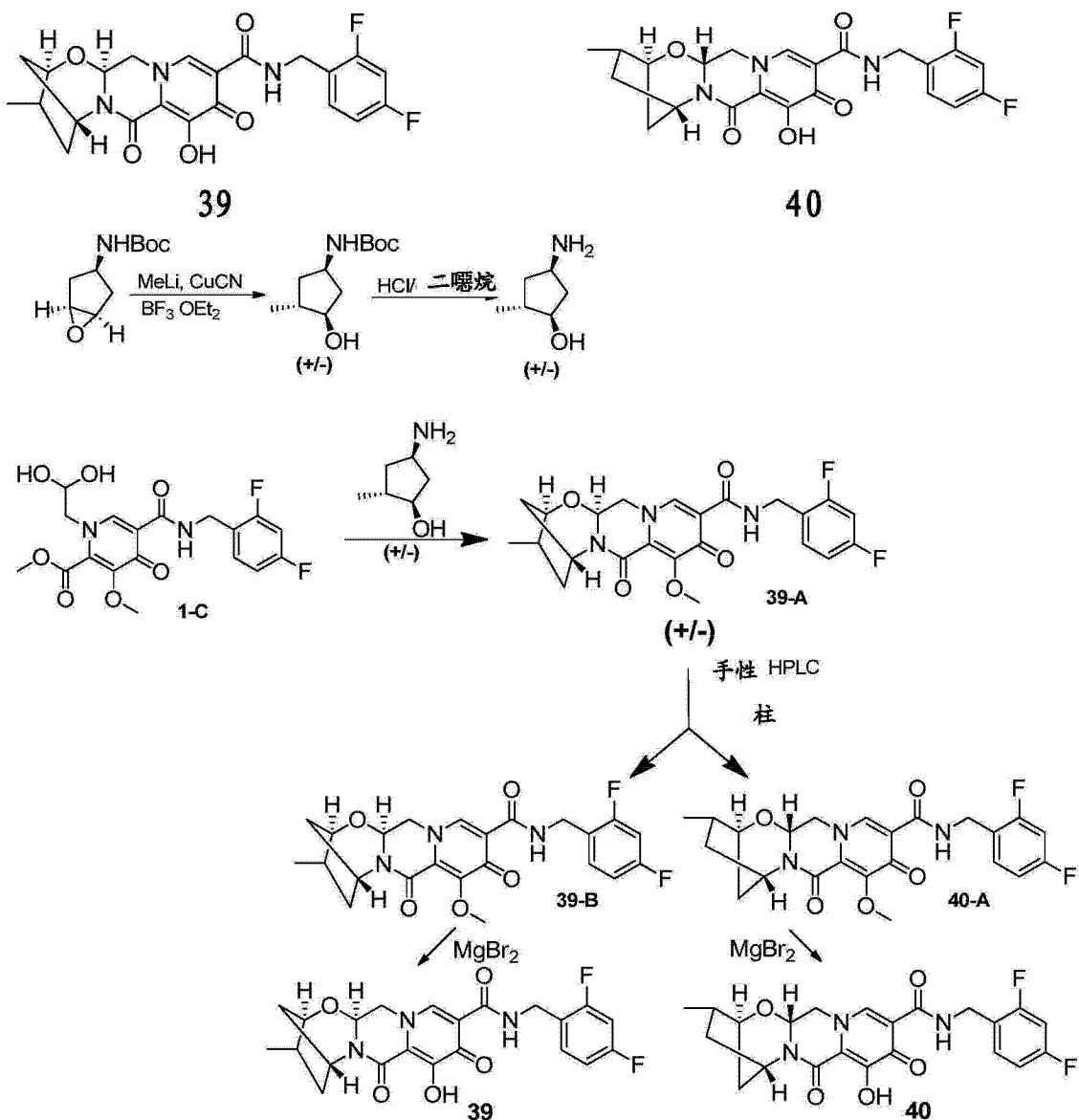
[0491] 浓缩滤液,并通过加热将残余物溶于 MeCN( ~ 1mL) 和水( ~ 1mL) 中。将该溶液慢慢地冷却至室温,然后在冰浴中冷却 15 分钟。将固体过滤并用 MeCN 洗涤,并在真空中干燥,得到另外的化合物 38。  $^1\text{H}$ -NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  11.68 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.41-7.31 (m, 1H), 6.86-6.73 (m, 2H), 4.90 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 4.71-4.53 (m, 2H), 4.07 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 3.90-3.67 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.97-1.80 (m, 3H), 1.80-1.62 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$ -NMR(376MHz, 氯仿-d)  $\delta$  -112.28 (m, 1F), -114.74 (m, 1F). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值 :416.14 ;实测值 :416.3。

[0492] 实施例 39 和 40

[0493] 化合物 39 和 40 的制备

[0494] (2R, 3S, 5R, 13aS)-N-(2,4-二氟苯甲基)-8-羟基-3-甲基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并 [1',2':4,5] 吡嗪并 [2,1-b] [1,3] 氧杂氮杂 **葸**-10-甲酰胺 39 和 (2S, 3R, 5S, 13aR)-N-(2,4-二氟苯甲基)-8-羟基-3-甲基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并 [1',2':4,5] 吡嗪并 [2,1-b] [1,3] 氧杂氮杂 **葸**-10-甲酰胺 40

[0495]



## [0496] 步骤 1

[0497] 将氰化亚铜 (290mg, 3.27mmol) 悬浮在 3.3mL THF 中, 并冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。滴加 MeLi (4.1mL, 6.56mmol) 在乙醚中的 1.6M 溶液, 经 2 小时期间使反应溶液温热至室温, 并再冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。滴加在 3.3mL 的 THF 中的 (1R, 3R, 5S)-6-氧代双环 [3.1.0] 己烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 (330mg, 1.66mmol), 接着加入三氟化硼二乙基醚合物 (0.25mL, 1.99mmol), 经 30 分钟使其温热至  $-30^{\circ}\text{C}$ , 并在  $-35^{\circ}\text{C}$  和  $-25^{\circ}\text{C}$  之间搅拌 1 小时。然后, 将反应溶液温热至室温, 并用饱和的  $\text{NH}_3(\text{aq})/\text{NH}_4(\text{aq})$  的混合物淬灭, 用 EtOAc 萃取, 用盐水洗涤, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩, 并通过 SGC (0-10% EtOH/DCM) 纯化, 得到外消旋的 (1S, 3S, 4S)-3-羟基-4-甲基环戊基氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  5.16 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.74 (q, J = 4.3Hz, 1H), 3.65 (q, J = 7.0Hz, 1H), 2.23 (dt, J = 14.0, 7.0Hz, 1H), 1.98 (dt, J = 13.3, 7.0Hz, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.18 (t, J = 7.0Hz, 1H), 0.91 (d, J = 7.0Hz, 3H)。

## [0498] 步骤 2

[0499] 将 3mL 的 HCl/二噁烷 (4M, 12mmol) 加入到外消旋的 (1S, 3S, 4S)-3-羟基-4-甲基

环戊基氨基甲酸叔丁酯 (182mg, 0.85mmol) 的溶液中。在室温下, 搅拌反应混合物 2 小时, 浓缩并用甲苯赶 (chased) 两次, 得到外消旋的 (1S, 2S, 4S)-4-氨基-2-甲基环戊醇。

#### [0500] 步骤 3

[0501] 将 5-(2, 4-二氟苯甲基氨基甲酰基)-1-(2, 2-二羟基乙基)-3-甲氧基-4-氧代-1, 4-二氢吡啶-2-羧酸甲酯 (1-C, 310mg, 0.75mmol)、外消旋的 (1S, 2S, 4S)-4-氨基-2-甲基环戊醇 (115mg, 0.76mmol) 和碳酸钾 (232mg, 1.68mmol) 溶解在 3.8mL 的乙腈/0.2mL 乙酸中, 并在 90°C 下搅拌 2 小时, 此后将反应混合物分配在 DCM 和盐水之间, 将水相萃取至 DCM, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥合并的有机相, 过滤, 浓缩并通过 SGC (0-10% EtOH/DCM) 纯化, 得到中间体 39-A。

#### [0502] 步骤 4

[0503] 通过使用 9:1ACN:MeOH 作为洗脱液的手性制备-HPLC 在 Lux Cellulose-2 柱上分离中间体 39-A (190mg), 得到对映异构体富集的形式中间体 39-B (第一洗脱峰) 和 40-A (第二洗脱峰)。对于中间体 39-B: (通过 XRay 结晶学证实的绝对立体化学), 手性 HPLC 保留时间 = 3.98 分钟 (Lux Cellulose-2IC, 150x 4.6mm, 2mL/min 9:1ACN:MeOH)。对于中间体 40-A: (通过 XRay 结晶学证实的绝对立体化学), 手性 HPLC 保留时间 = 6.35 分钟 (Lux Cellulose-2IC, 150x 4.6mm, 2mL/min 9:1ACN:MeOH)。

#### [0504] 步骤 5a

[0505] 将溴化镁 (68mg, 0.37mmol) 加入到中间体 39-B (83mg, 0.18mmol) 在 2mL 乙腈的溶液中。在 50°C 下搅拌反应混合物 1 小时, 用 10% HCl 水溶液酸化, 分配在水溶液和二氯甲烷之间, 并将水相萃取到二氯甲烷中。经  $\text{MgSO}_4$  干燥合并的有机相, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶色谱 (0-10% EtOH/DCM) 纯化, 得到化合物 39。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  12.32 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.44-7.33 (m, 1H), 6.88-6.76 (m, 2H), 5.37 (dd,  $J = 9.5, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 5.28 (t,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 1H), 4.63 (d,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 4.23 (d,  $J = 23.0\text{Hz}$ , 2H), 3.99 (dd,  $J = 12.7, 9.5\text{Hz}$ , 1H), 3.72 (q,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 2.51 (dq,  $J = 13.7, 6.8, 6.1\text{Hz}$ , 1H), 2.15 (ddd,  $J = 14.7, 8.3, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 1.94 (d,  $J = 12.7\text{Hz}$ , 1H), 1.77 (ddd,  $J = 12.7, 4.0, 2.9\text{Hz}$ , 1H), 1.61 (dt,  $J = 14.6, 5.2\text{Hz}$ , 2H), 1.24 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 1.09 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$  的  $[\text{M}+\text{H}]^+$  理论值: 446.15; 实测值: 446.2。

#### [0506] 步骤 5b

[0507] 将溴化镁 (59mg, 0.32mmol) 加入到中间体 40-A (70mg, 0.15mmol) 在 2mL 乙腈中的溶液中。在 50°C 下, 搅拌反应混合物 1 小时, 用 10% HCl 水溶液酸化, 分配在水溶液和二氯甲烷之间, 并将水相萃取到二氯甲烷中。将合并的有机相经  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶色谱 (0-10% EtOH/DCM) 纯化, 得到化合物 40。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  12.32 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.44-7.33 (m, 1H), 6.88-6.76 (m, 2H), 5.37 (dd,  $J = 9.5, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 5.28 (t,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 1H), 4.63 (d,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 4.23 (d,  $J = 23.0\text{Hz}$ , 2H), 3.99 (dd,  $J = 12.7, 9.5\text{Hz}$ , 1H), 3.72 (q,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 2.51 (dq,  $J = 13.7, 6.8, 6.1\text{Hz}$ , 1H), 2.15 (ddd,  $J = 14.7, 8.3, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 1.94 (d,  $J = 12.7\text{Hz}$ , 1H), 1.77 (ddd,  $J = 12.7, 4.0, 2.9\text{Hz}$ , 1H), 1.61 (dt,  $J = 14.6, 5.2\text{Hz}$ , 2H), 1.24 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 1.09 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$  的  $[\text{M}+\text{H}]^+$  理论值:

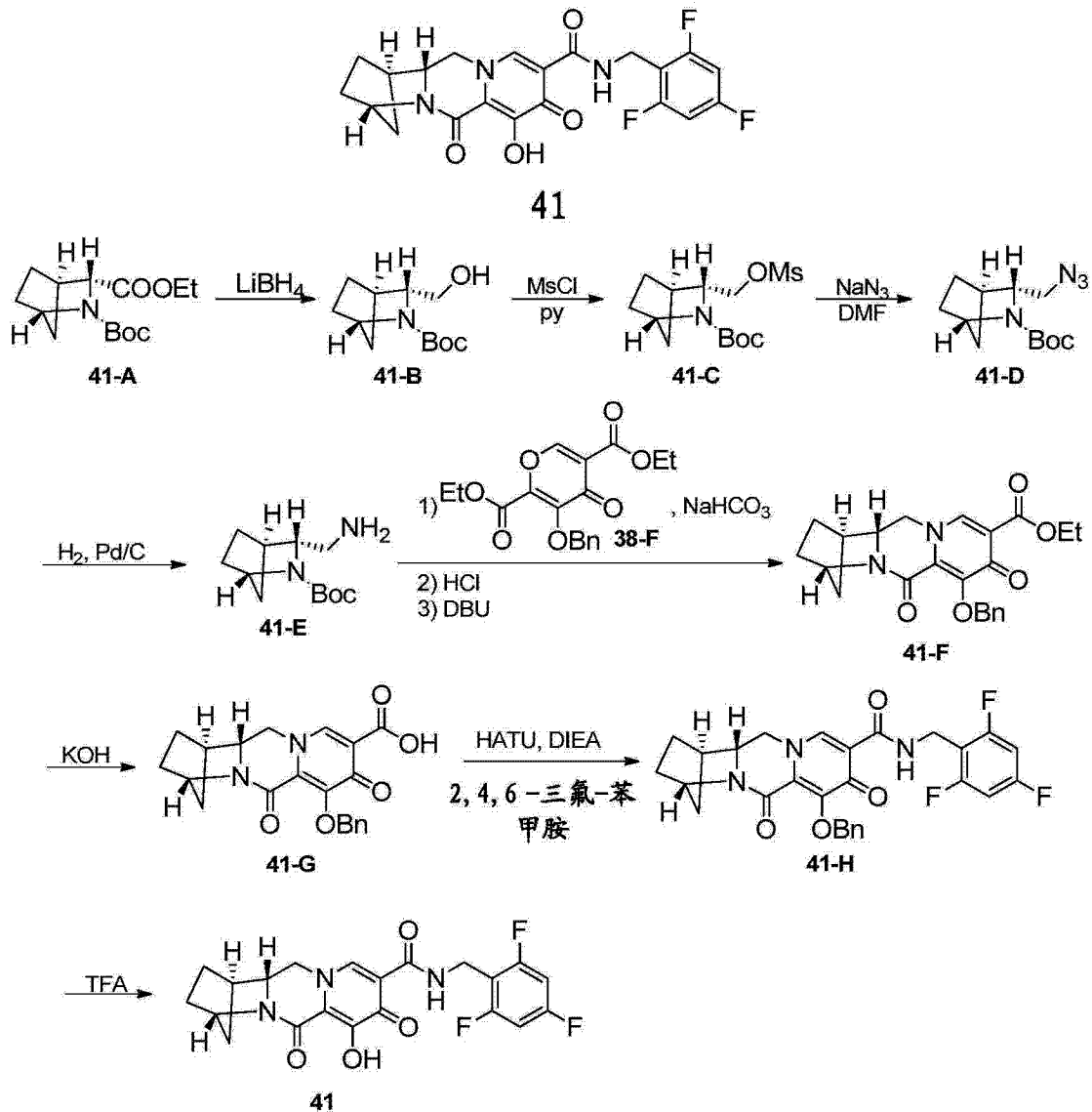
446.15 ; 实测值 : 446.2。

[0508] 实施例 41

[0509] 化合物 41 的制备

[0510] (1R, 4S, 12aR)-7-羟基-6,8-二氧代-N-(2,4,6-三氟苯甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[0511]



[0512] 步骤 1

[0513] 在 0℃ 下, 搅拌 41-A (2020mg, 7.463mmol) (通过与 38-A 相同的方法制备) 在 THF (14mL) 中的溶液, 同时加入在 THF (7.5mL, 15mmol) 中的 2.0M LiBH<sub>4</sub>。在室温下搅拌得到的混合物 21 小时之后, 将其在 0℃ 下冷却, 并用 EA 稀释, 之后慢慢地加入水淬灭。在分离两相之后, 用 EA (x1) 萃取水性级分, 并用水 (×1) 洗涤两种有机级分, 合并, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。通过使用己烷-EA 作为洗脱液的 CombiFlash (120g 柱) 纯化残余物, 得到 41-B。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub> 的 [M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H]<sup>+</sup> 理论值: 172.10; 实测值: 171.95。

[0514] 步骤 2

[0515] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 DCM(20mL) 中的反应物 41-B(1.6g, 7.05mmol) 和三乙胺(0.94g, 9.3mmol)。向反应混合物中加入甲磺酰氯(0.91g, 8.0mmol)。然后,在室温下搅拌反应混合物 3 小时。用 EA(100mL) 稀释该混合物,并用水(2x)洗涤。用 EA(1x) 萃取水性级分,将有机级分合并,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并浓缩。通过使用己烷-EA 作为洗脱液的 CombiFlash(120g 柱,使用的柱体)纯化残余物,得到 41-C。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>理论值:  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$ :306;实测值:306。

#### [0516] 步骤 3

[0517] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 DMF(10mL) 中的反应物 41-C(2.1g, 6.9mmol) 和叠氮化钠(2.3g, 34.5mmol)。然后,在 100 °C 下搅拌该反应混合物过夜。将该混合物用 EA(100mL) 稀释,并用水(2x)洗涤。用 EA(1x) 萃取水性级分,并将有机级分合并,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并浓缩。通过使用己烷-EA 作为洗脱液的 CombiFlash(120g 柱,使用的柱体)纯化残余物,得到 41-D。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$ 的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:253;实测值:253。

#### [0518] 步骤 4

[0519] 向反应物 41-D(1.3g) 在 EA(20mL) 和 EtOH(20mL) 中的溶液(用  $\text{N}_2$ 吹扫)中加入 Pd/C(130mg)。在  $\text{H}_2$ 下搅拌混合物 3 小时。将该混合物通过硅藻土过滤并浓缩滤液,得到化合物 41-E。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$ 的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:227;实测值:227。

#### [0520] 步骤 5

[0521] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在乙醇(20mL) 中的 41-E(1.05g, 4.62mmol) 和反应物 38-F(1.6g, 4.62mmol)。向反应混合物中加入在水(20mL) 中的碳酸氢钠(0.77g, 9.2mmol)。然后,在室温下,搅拌反应混合物过夜。将该混合物用 EA(100mL) 稀释并用水(2x)洗涤。用 EA(1x) 萃取水性级分,并将有机级分合并,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并浓缩。将粗产物(2.4g)用于下一步中而无需进一步纯化。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$ 的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:556;实测值:556。

[0522] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 4NHCl/二噁烷(24.7mL) 中的来自前述反应的粗产物。然后,在室温下,搅拌反应混合物 1 小时。在浓缩之后,将在甲苯(30mL) 中的中间体(2.1g) 和 DBU(3.27g, 21.5mmol) 加热至 110 °C,同时搅拌 1 小时。在浓缩之后,通过使用己烷-乙酸乙酯作为洗脱液的 CombiFlash(120g 柱) 纯化残余物,得到 41-F。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$ 的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:409;实测值:409。

#### [0523] 步骤 6

[0524] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 THF(5mL) 和 MeOH(5mL) 中的反应物 41-F(0.5g, 1.22mmol)。向该反应混合物中加入 1N KOH(3.7mL)。然后,在室温下搅拌该反应混合物 1 小时。通过加入 1N HCl(3.7mL) 将反应混合物酸化,浓缩以除去大部分有机溶剂,并用 EtOAc(2X) 萃取。合并有机层,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并浓缩,得到化合物 41-G。

#### [0525] 步骤 7

[0526] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入溶于 DCM(5mL) 中的反应物 41-G(0.14g, 0.37mmol)、(2,4,6-三氟苯基)甲胺(0.12g, 0.73mmol)、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(0.24g, 1.84mmol) 和 HATU(0.28g, 0.74mmol)。在室温下,搅拌反应混合物 2 小时。将该混合物用 EA(100mL) 稀释,用饱和的  $\text{NaHCO}_3$ (2x)、饱和的  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (2x) 洗涤,并且经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。在浓缩之后,通过用己烷-EtOAc 的硅胶上的柱色谱纯化粗物质,得到化合物 41-H。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$

的  $[M+H]^+$  理论值 :524.5 ; 实测值 :524.5。

[0527] 步骤 8

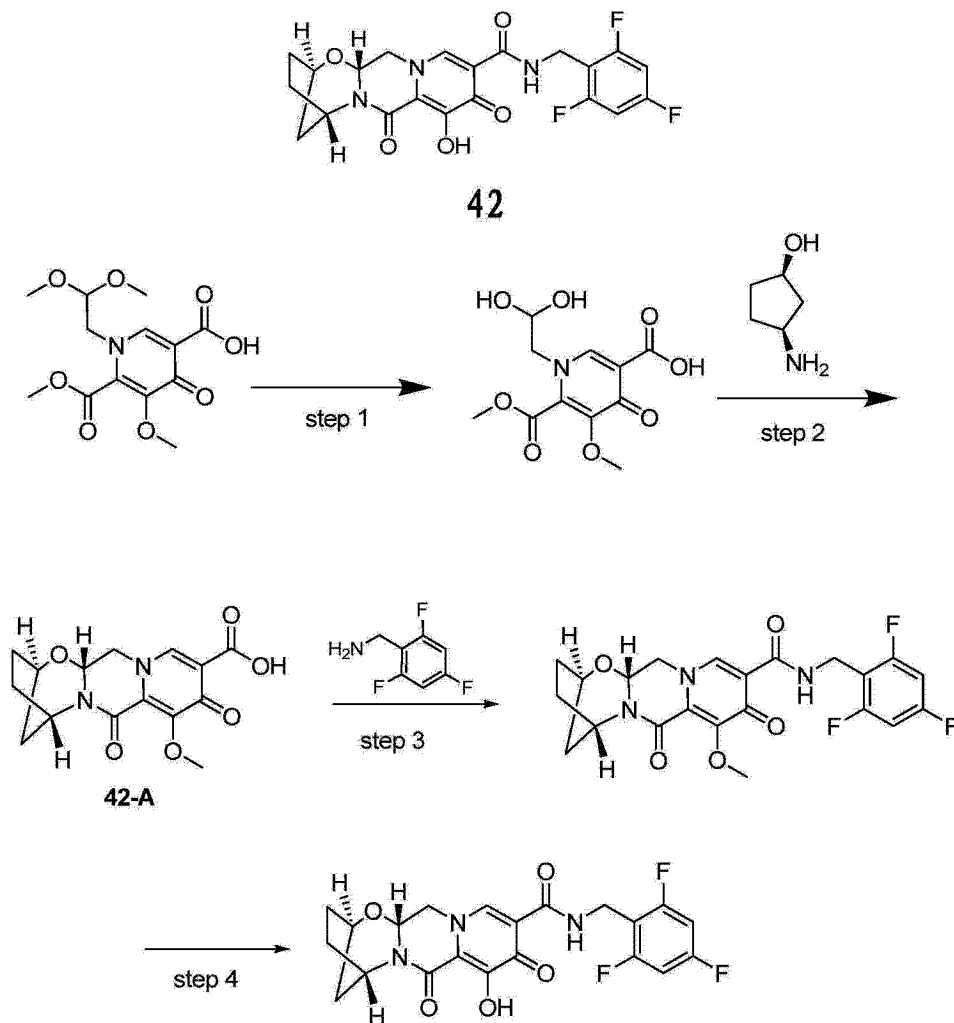
[0528] 给 50-mL 的圆底烧瓶中装入在 TFA(2mL) 中的反应物 41-H(0.13g, 0.25mmol)。在室温下, 搅拌反应混合物 30 分钟。在浓缩之后, 通过用 EtOAc-MeOH 的硅胶上的柱色谱纯化粗物质, 得到化合物 41。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿 -d)  $\delta$  11.61(s, 1H), 10.70-10.01(m, 1H), 8.26(s, 1H), 6.65(t,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 4.88(s, 1H), 4.65(dd,  $J = 6.1, 2.4\text{Hz}$ , 2H), 4.07(d,  $J = 10.9\text{Hz}$ , 1H), 3.93-3.58(m, 2H), 2.67(d,  $J = 3.1\text{Hz}$ , 1H), 2.08-1.41(m, 7H)。  $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, 氯仿 -d)  $\delta$  -109.22(d,  $J = 11.6\text{Hz}$ , 1F), -111.04--112.79(m, 2F)。 LCMS-ESI $^+$ (m/z):  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$  的  $[M+H]^+$  理论值 :434. ; 实测值 :434。

[0529] 实施例 42

[0530] 化合物 42 的制备

[0531] (2R, 5S, 13aR)-8-羟基-7,9-二氧代-N-(2,4,6-三氟苯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~革~~-10-甲酰胺

[0532]



[0533] 步骤 1

[0534] 用甲磺酸 (0.195mL, 3mmol) 处理在乙腈 (36mL) 和乙酸 (4mL) 中的 1-(2,2-二甲氧

基乙基)-5-甲氧基-6-(甲氧基羰基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-羧酸(3.15g, 10mmol), 并置于75℃的浴中。将反应混合物搅拌7小时, 冷却并贮存在-10℃下3天, 再加热至75℃另外2小时。将该物质冷却, 和以粗物质进行下一步。

[0535] 步骤2

[0536] 将来自步骤1(20mL, 4.9mmol)的粗反应混合物转移到包含(1R, 3S)-3-氨基环戊醇(0.809g, 8mmol)的烧瓶中。将该混合物用乙腈(16.8mL)稀释, 用碳酸钾(0.553g, 4mmol)处理, 并加热至85℃。在2小时之后, 将反应混合物冷却至环境温度, 并搅拌过夜。加入0.2M HCl(50mL), 并用二氯甲烷(2x150mL)萃取透明的黄色溶液。经硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并浓缩至1.49g的浅橙色固体。从二氯甲烷: 己烷重结晶, 得到期望的中间体42A: LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>的[M+H]<sup>+</sup>理论值: 321.11; 实测值: 321.3。

[0537] 步骤3

[0538] 将中间体42-A(0.225g, 0.702mmol)和(2,4,6-三氟苯基)甲胺(0.125g, 0.773mmol)悬浮在乙腈(4mL)中, 并用N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(0.183mmol, 1.05mmol)处理。向该悬浮液中加入(二甲基氨基)-N,N-二甲基(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)甲亚胺(methaniminium)六氟磷酸酯(HATU, 0.294g, 0.774mmol)。在1.5小时之后, 将粗反应混合物进行下一步。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>理论值: C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 464.14; 实测值: 464.2。

[0539] 步骤4

[0540] 向前述步骤的粗反应混合物中加入MgBr<sub>2</sub>(0.258g, 1.40mmol)。在50℃下, 搅拌反应混合物10分钟, 用10% HCl水溶液酸化, 并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 浓缩并通过硅胶色谱(EtOH/二氯甲烷)纯化, 接着通过HPLC(含有0.1% TFA调节剂的ACN/H<sub>2</sub>O)纯化, 得到化合物42: <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.43(s, 1H), 10.34(t, J = 5.7Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 7.19(t, J = 8.7Hz, 2H), 5.43(dd, J = 9.5, 4.1Hz, 1H), 5.08(s, 1H), 4.66(dd, J = 12.9, 4.0Hz, 1H), 4.59(s, 1H), 4.56-4.45(m, 2H), 4.01(dd, J = 12.7, 9.7Hz, 1H), 1.93(s, 4H), 1.83(d, J = 12.0Hz, 1H), 1.56(dt, J = 12.0, 3.4Hz, 1H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>的[M+H]<sup>+</sup>理论值: 450.13; 实测值: 450.2。

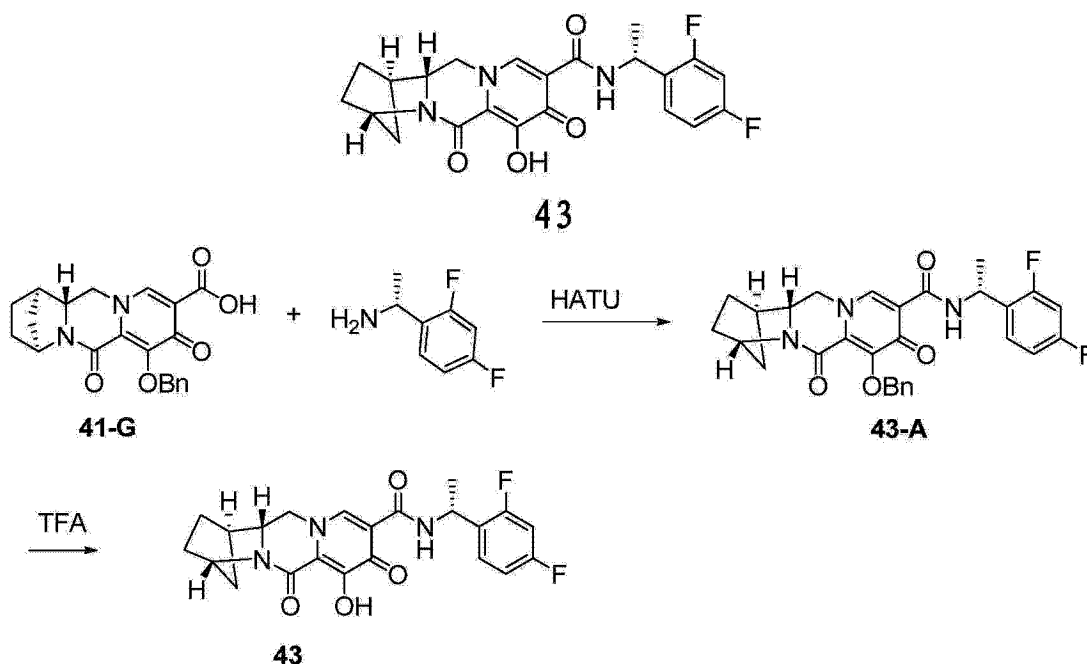
[0541] 实施例43

[0542] 化合物43的制备

[0543] (12aR)-N-((R)-1-(2,4-二氟苯基)乙基)-7-羟基-6,8-二氧代-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[0544]





## [0545] 步骤 1

[0546] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入反应物 41-G (0.14g, 0.37mmol)、(R)-1-(2,4-二氟苯基)乙胺 (0.12g, 0.74mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (0.24g, 1.84mmol) 和 HATU (0.28g, 0.74mmol), 并溶于 DCM (5mL) 中。在室温下, 搅拌反应混合物 2 小时。将该混合物用 EA (100mL) 稀释, 用饱和的  $\text{NaHCO}_3$  (2x)、饱和的  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2x) 洗涤, 并经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在浓缩之后, 通过用己烷-EtOAc 的硅胶上的柱色谱纯化粗物质, 得到化合物 43-A。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z):  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$  的  $[\text{M}+\text{H}]^+$  理论值: 520; 实测值: 520。

## [0547] 步骤 2

[0548] 给 50-mL 的圆底烧瓶中装入在 TFA (2mL) 中的反应物 43-A (0.14g, 0.27mmol)。在室温下, 搅拌反应混合物 30 分钟。在浓缩之后, 通过用 EtOAc-MeOH 的硅胶上的柱色谱纯化粗物质, 得到化合物 43。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  11.65 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.99-6.62 (m, 2H), 5.64-5.32 (m, 1H), 4.90 (d, J = 2.7Hz, 1H), 4.04 (d, J = 11.5Hz, 1H), 3.93-3.63 (m, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.08-1.40 (m, 9H)。<sup>19</sup>F-NMR (376MHz, 氯仿-d)  $\delta$  -113.09 (m, 1F), -115.01 (m, 1F)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z):  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$  的  $[\text{M}+\text{H}]^+$  理论值: 430; 实测值: 430。

## [0549] 实施例 44

[0550] 聚丙烯系树脂组合物以及含有该组合物的聚烯烃系树脂组合物及其成型品

## 技术领域

## [0551]

[0552] 本发明涉及具有持续的防水性的聚丙烯系树脂组合物以及含有该组合物的聚烯烃系树脂组合物及其成型品。具体地, 涉及通过配合于聚烯烃系树脂而改善表面特性、赋予持续的防水性并且凝聚物少、外观的美观不会变差的聚丙烯系树脂组合物以及含有该组合物的聚烯烃系树脂组合物及其成型品。

## 背景技术

[0553]

[0554] 现在,聚烯烃系树脂已在汽车、家电、文具、膜、食用容器等各种领域中广泛地使用。但是,如果只是聚烯烃系树脂,没有获得适合各用途的功能,因此配合了各种的添加剂。

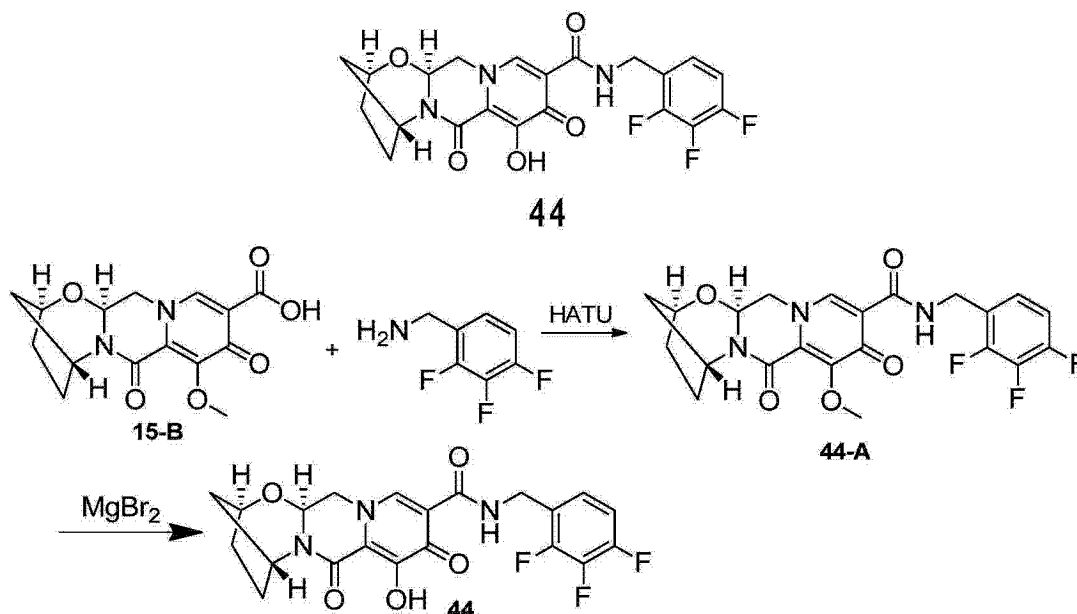
[0555] 目前为止,作为改善聚烯烃系树脂的防水性、润滑性、脱模性等表面特性的方法,进行了将有机硅化合物等具有表面特性改善效果的物质混炼到聚烯烃系树脂中的方法、在聚烯烃系树脂的表面涂布的方法等。其中,由于制造工序没有增加而简便,聚烯烃系树脂的表面特性改善效果高,因此混炼的方法在工业上已采用。但是,如果只是将有机硅化合物等具有表面特性改善效果的物质直接混炼到聚烯烃系树脂中,有时均匀地混炼困难,而且还存在引起析出、不能维持持续的防水性的问题。因此,开发了通过使具有与聚烯烃系树脂的相容性的聚丙烯系树脂与有机硅化合物等具有表面特性改善效果的物质结合而具有防水性的聚丙烯系树脂组合物即表面改性剂。

[0556] 作为关于使聚丙烯系树脂与有机硅化合物结合而得到的具有防水性的聚丙烯系树脂组合物(表面改性剂)的现有技术,公开了将包含聚丙烯、具有乙烯基的有机聚硅氧烷和有机过氧化物的组合物熔融混炼后成型的聚丙烯树脂成型品的制造方法(参照专利文献 1)以及将

[0557] 化合物 44 的制备

[0558] (13aS)-8-羟基-7,9-二氧化-N-(2,3,4-三氟苯甲基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~草~~-10-甲酰胺

[0559]

[0560] 步骤 1

[0561] 将化合物 15-B(40mg, 0.12mmol) 溶解在 1mL 的乙腈中,用 2,3,4-三氟苯甲基胺(29mg, 0.18mmol)、HATU(53mg, 0.14mmol)、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(20mg, 0.16mmol) 处理,并在室温下搅拌 2 小时,其后 LCMS 分析显示化合物 15-B 完全消耗且中间体 44-A 形成。将反应混合物进行到下一步中。

[0562] 步骤 2

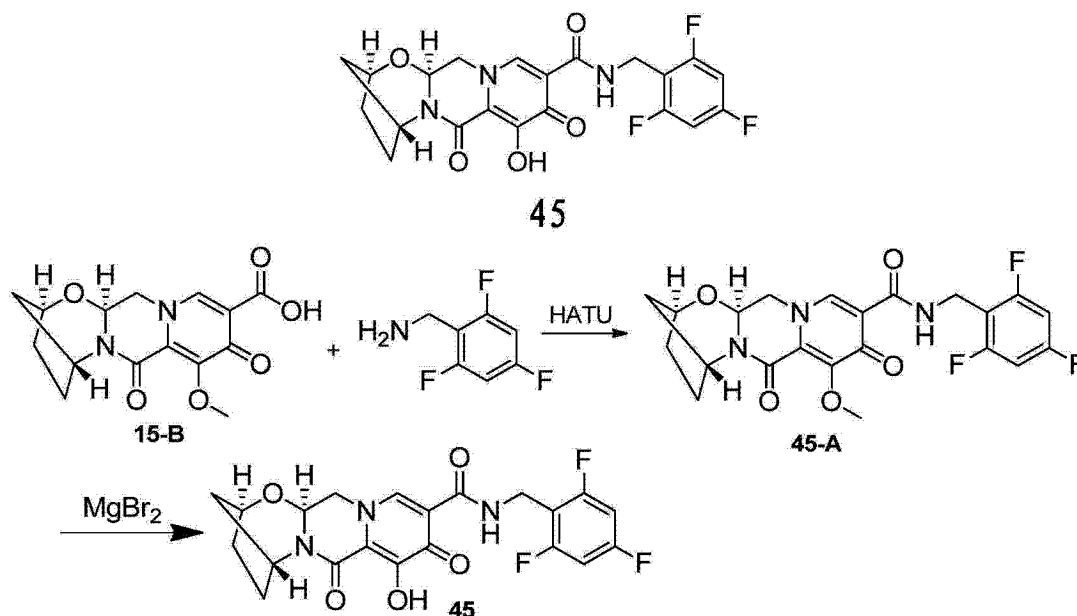
[0563] 向前述步骤的粗反应溶液中加入  $\text{MgBr}_2$  (63mg, 0.34mmol)。在  $50^\circ\text{C}$  下搅拌反应混合物 1 小时, 用 10%  $\text{HCl}$  水溶液酸化, 分配在水溶液和二氯甲烷之间, 并将水相萃取到二氯甲烷中。将合并的有机相经  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩并通过 HPLC (含有 0.1% TFA 调节剂的  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ ) 纯化, 得到化合物 44。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.45 (s, 1H), 10.38 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 8.43 (s, 1H), 7.27 (q,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (q,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 5.42 (dd,  $J = 9.5, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 5.08 (s, 1H), 4.76-4.47 (m, 4H), 4.01 (dd,  $J = 12.8, 9.7\text{Hz}$ , 1H), 1.92 (s, 4H), 1.82 (d,  $J = 12.1\text{Hz}$ , 1H), 1.55 (dt,  $J = 12.2, 2.9\text{Hz}$ , 1H)。LCMS-ESI $^+$  (m/z):  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$  的  $[\text{M}+\text{H}]^+$  理论值: 450.13; 实测值: 450.2。

[0564] 实施例 45

[0565] 化合物 45 的制备

[0566] (13aS)-8-羟基-7,9-二氧代-N-(2,4,6-三氟苯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂萘-10-甲酰胺

[0567]



[0568] 步骤 1

[0569] 将化合物 15-B (38mg, 0.12mmol) 溶解在 1mL 的乙腈中, 用 2,4,6-三氟苯基胺 (34mg, 0.21mmol)、HATU (50mg, 0.13mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) (23mg, 0.18mmol) 处理, 并在室温下搅拌 2 小时, 其后 LCMS 分析显示化合物 15-B 完全消耗且中间体 45-A 形成。将反应混合物进行到下一步中。

[0570] 步骤 2

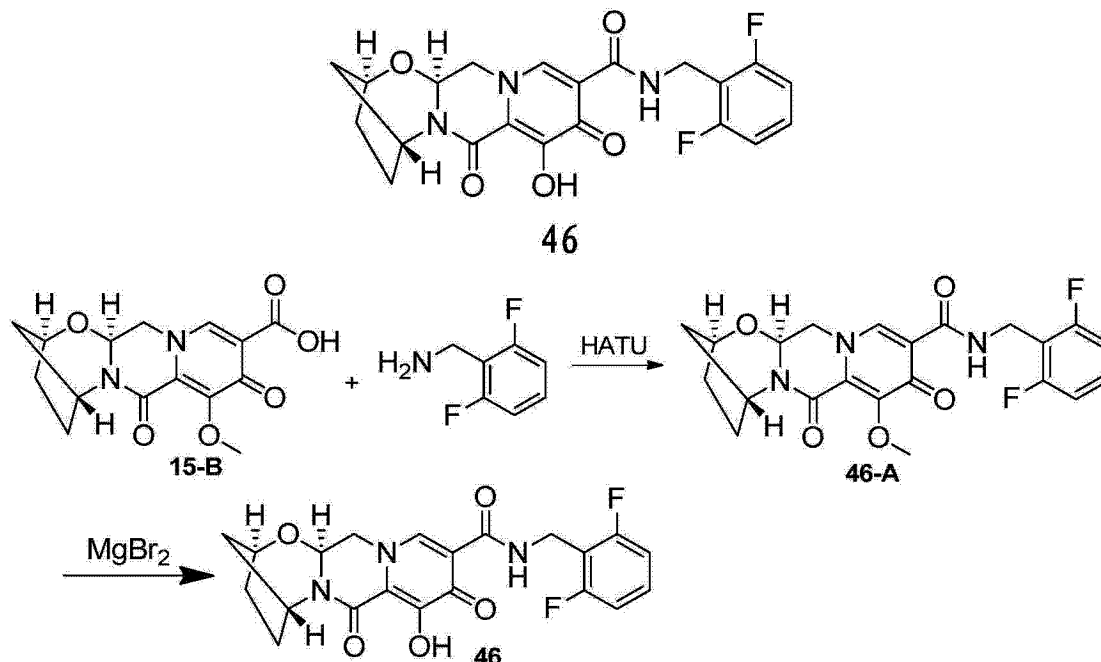
[0571] 向前述步骤的粗反应溶液中加入  $\text{MgBr}_2$  (55mg, 0.30mmol)。在  $50^\circ\text{C}$  下搅拌反应混合物 1 小时, 用 10%  $\text{HCl}$  水溶液酸化, 分配在水溶液和二氯甲烷之间, 并用二氯甲烷萃取水相。将合并的有机相经  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩并通过 HPLC (含有 0.1% TFA 调节剂的  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ ) 纯化, 得到化合物 45。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.37 (s, 1H), 10.37-10.25 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.14 (t,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 2H), 5.37 (dd,  $J = 9.5, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 5.02 (s, 1H), 4.66-4.40 (m, 4H), 3.95 (dd,  $J = 12.8, 9.6\text{Hz}$ , 1H), 1.87 (s, 4H), 1.77 (d,  $J = 11.9\text{Hz}$ , 1H), 1.50 (dt,  $J = 11.8, 3.2\text{Hz}$ , 1H)。LCMS-ESI $^+$  (m/z):  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$  的  $[\text{M}+\text{H}]^+$  理论值: 450.13; 实测值: 450.2。

[0572] 实施例 46

[0573] 化合物 46 的制备

[0574] (13aS)-N-(2,6-二氟苯甲基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~萘~~-10-甲酰胺

[0575]



[0576] 步骤 1

[0577] 将化合物 15-B(38mg, 0.12mmol) 溶解在 1mL 的乙腈中, 用 2,6-二氟苯甲胺(19mg, 0.14mmol)、HATU(56mg, 0.15mmol)、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(20mg, 0.15mmol) 处理, 并在室温下搅拌 90 分钟, 其后 LCMS 分析显示化合物 A 完全消耗且中间体 46-A 形成。将反应混合物进行到下一步中。

[0578] 步骤 2

[0579] 向前述步骤的粗反应溶液中加入 MgBr<sub>2</sub>(50mg, 0.27mmol)。在 50°C 下搅拌反应混合物 1 小时, 用 10% HCl 水溶液酸化, 分配在水溶液和二氯甲烷之间, 并用二氯甲烷萃取水相。将合并的有机相经 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩并通过 HPLC(含有 0.1% TFA 调节剂的 ACN/H<sub>2</sub>O) 纯化, 得到化合物 46。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.37(s, 1H),

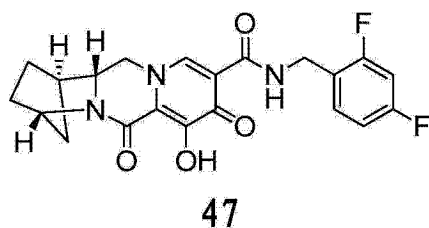
[0580] 10.33-10.26(m, 1H), 8.37(s, 1H), 7.39-7.29(m, 1H), 7.05(t, J = 7.9Hz, 2H), 5.37(dd, J = 9.5, 4.1Hz, 1H), 5.02(s, 1H), 4.66-4.45(m, 4H), 3.95(dd, J = 12.7, 9.6Hz, 1H), 1.87(s, 4H), 1.77(d, J = 12.0Hz, 1H), 1.50(dt, J = 12.2, 3.5Hz, 1H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 432.14; 实测值: 432.2。

[0581] 实施例 47

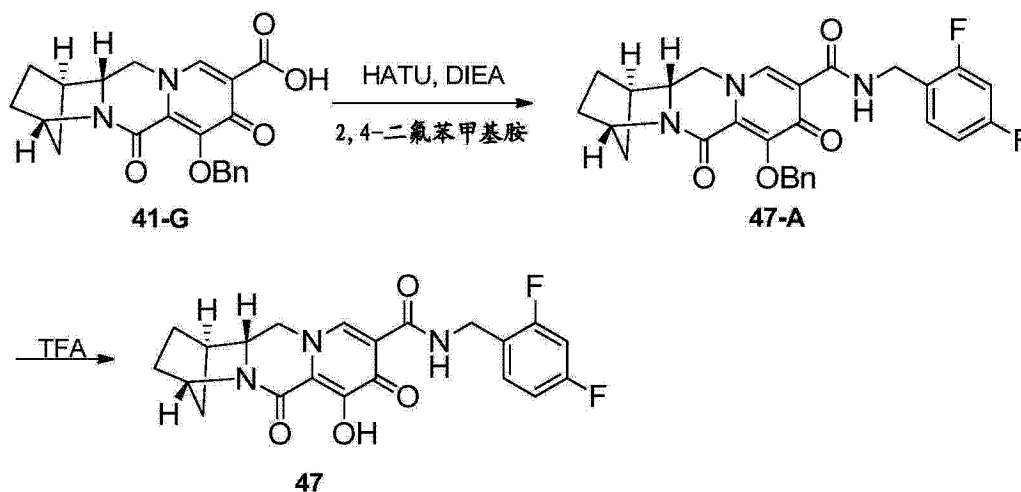
[0582] 化合物 47 的制备

[0583] (1R,4S,12aR)-N-(2,4-二氟苯甲基)-7-羟基-6,8-二氧代-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[0584]



[0585]

[0586] 步骤 1

[0587] 将粗酸 41-G (0.45g, 1.18mmol)、2,4-二氟苯甲基胺 (0.35g, 2.44mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) (0.79g, 6.11mmol) 和 HATU (0.93g, 2.44mmol) 溶于 DCM (10mL) 中。在室温下, 搅拌反应混合物 2 小时。将该混合物用 EA (100mL) 稀释, 用饱和的  $\text{NaHCO}_3$  (2x)、饱和的  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2x) 洗涤, 并且经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在浓缩之后, 通过用己烷-EtOAc 的硅胶上的柱色谱纯化粗物质, 得到化合物 47-A。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z):  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$  的  $[\text{M}+\text{H}]^+$  理论值: 506; 实测值: 506。

[0588] 步骤 2

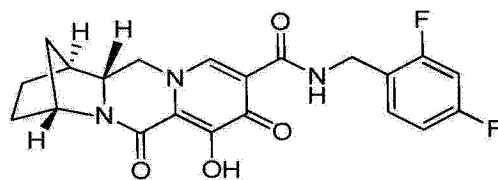
[0589] 给 50-mL 的圆底烧瓶中装入在 TFA (6mL) 中的反应物 47-A (0.5g, 0.99mmol)。在室温下, 搅拌反应混合物 30 分钟。在浓缩之后, 通过用 EtOAc-MeOH 的硅胶上的柱色谱纯化粗物质, 得到化合物 47。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  11.70 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.60-7.29 (m, 1H), 6.95-6.58 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 4.02-3.54 (m, 3H), 2.68 (d, J = 3.1Hz, 1H), 2.00-1.40 (m, 8H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, 氯仿-d)  $\delta$  -112.31 (d, J = 8.0Hz, 1F), -114.77 (d, J = 8.4Hz, 1F)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z):  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$  的  $[\text{M}+\text{H}]^+$  理论值: 416.; 实测值: 416。

[0590] 实施例 48

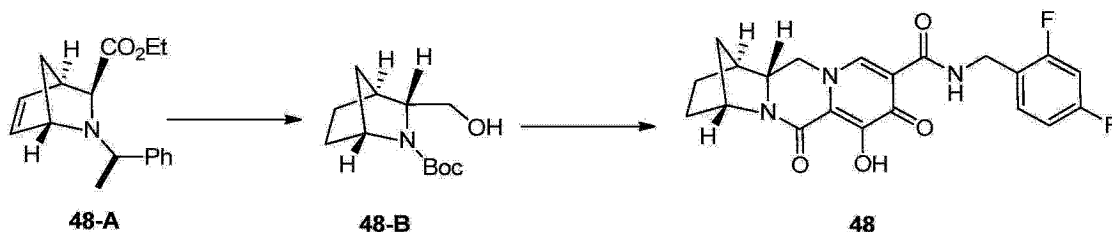
[0591] 化合物 48 的制备

[0592] (1S, 4R, 12aS)-N-(2,4-二氟苯甲基)-7-羟基-6,8-二氧代-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[0593]



48



48-A

48-B

48

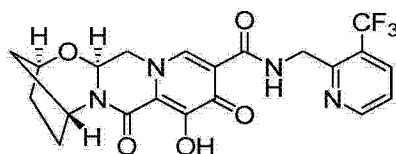
[0594] 类似于实施例 55 中的 55-H, 用 48-A 代替 55-A, 制备 48-B。如实施例 38 中的化合物 38 所述, 用 48-B 代替 38-B 制备化合物 48, 得到化合物 48。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  1.79(s, 1H), 10.44(m, 1H), 8.33(s, 1H), 7.42-7.31(m, 1H), 6.86-6.74(m, 2H), 4.74(s, 1H), 4.63(d, J = 5.8Hz, 2H), 4.19(m, 1H), 4.07-4.03(m, 2H), 2.83(s, 1H), 1.92-1.68(m, 6H)。<sup>19</sup>F NMR(376MHz, 氯仿-d)  $\delta$  -112.3(m, 1F), -114.8(m, 1F)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 416.14; 实测值: 416.07。

[0595] 实施例 49

[0596] 化合物的制备 49

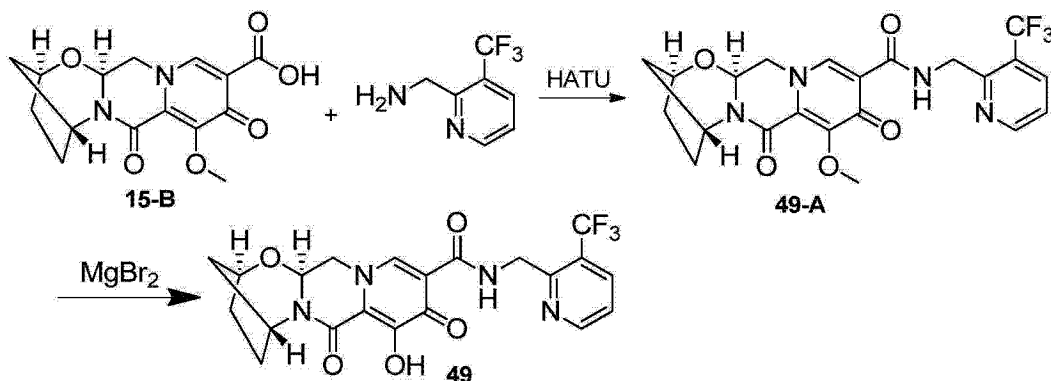
[0597] (2S, 5R, 13aS)-8-羟基-7,9-二氧代-N-((3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂<sup>葸</sup>-10-甲酰胺

[0598]



49

[0599]



[0600] 步骤 1

[0601] 将化合物 15-B(44mg, 0.11mmol) 溶解在 1mL 的乙腈中, 用 (3-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲胺 (38mg, 0.18mmol, HCl 盐)、HATU(69mg, 0.18mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) (0.07mL, 0.40mmol) 处理, 并在室温下搅拌 1 小时, 其后 LCMS 分析显示化合物 15-B 完全消耗且中间体 49-A 形成。将反应混合物进行到下一步中。

[0602] 步骤 2

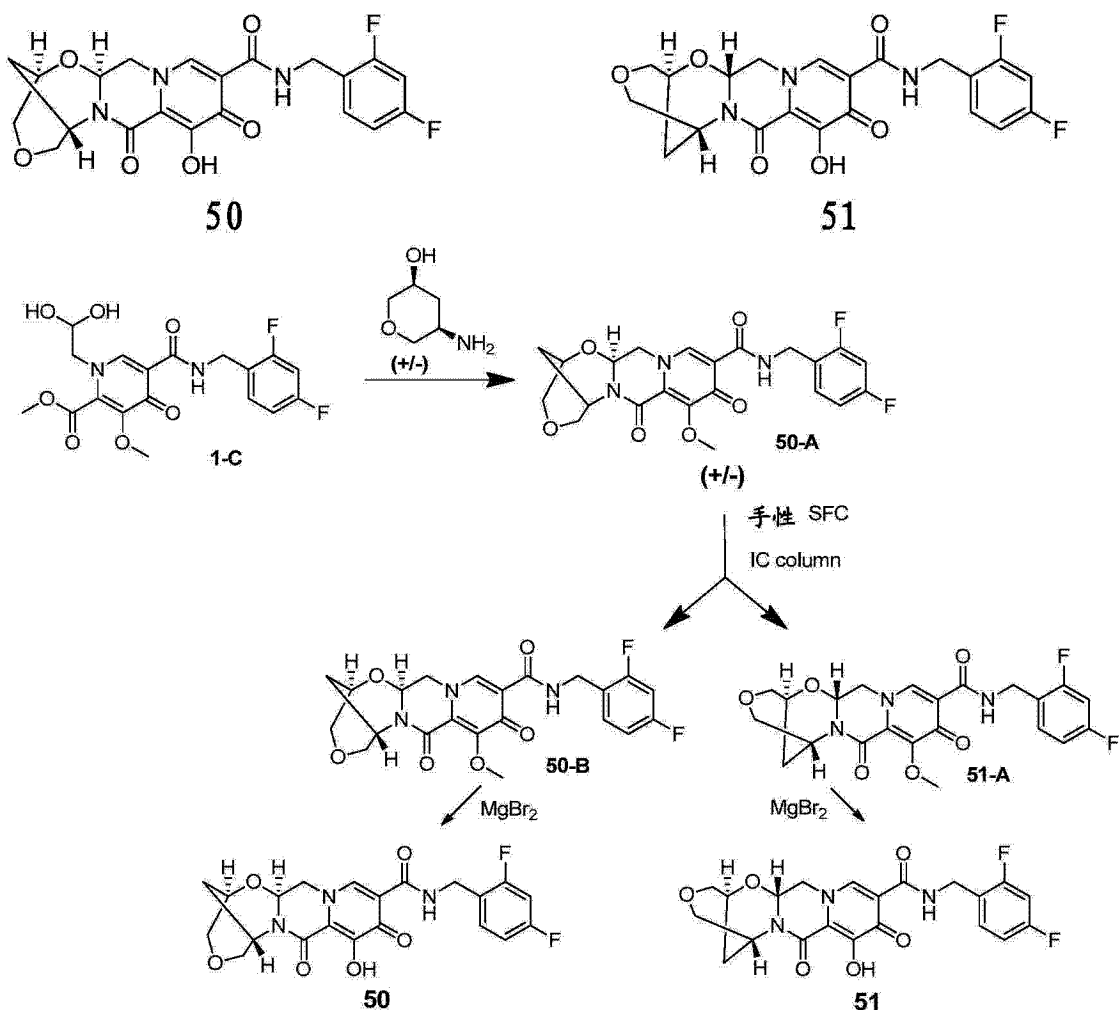
[0603] 向前述步骤的粗反应溶液中加入  $MgBr_2$  (51mg, 0.28mmol)。在 50 °C 下搅拌反应混合物 90 分钟, 用 10% HCl 水溶液酸化, 分配在水溶液和二氯甲烷之间, 并用二氯甲烷萃取水相。将合并的有机相经  $MgSO_4$  干燥, 过滤, 浓缩, 并与甲醇研磨, 接着与乙醚研磨, 得到化合物 49。 $^1H$ -NMR(400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  12.42(s, 1H), 10.80-10.70(m, 1H), 8.83(d,  $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.44(s, 1H), 8.19(d,  $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.56(dd,  $J = 7.7, 5.2$ Hz, 1H), 5.43(dd,  $J = 9.5, 4.0$ Hz, 1H), 5.08(s, 1H), 4.86-4.80(m, 2H), 4.67(dd,  $J = 12.9, 4.0$ Hz, 1H), 4.59(s, 1H), 4.02(dd,  $J = 12.6, 9.8$ Hz, 1H), 1.93(s, 4H), 1.82(d,  $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.60-1.52(m, 1H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):  $C_{21}H_{20}F_3N_4O_5$  的  $[M+H]^+$  理论值: 465.14; 实测值: 465.2。

[0604] 实施例 50 和 51

[0605] 化合物 50 和 51 的制备

[0606] N-(2,4-二氟苯甲基)-9-羟基-8,10-二氧代-2,3,5,6,8,10,14,14a-八氢-2,6-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,6,3]dioxazocine-11-甲酰胺 50 和 51

[0607]



## [0608] 步骤 1

[0609] 将 5-(2,4-二氟苯甲基氨基甲酰基)-1-(2,2-二羟基乙基)-3-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-羧酸甲酯 (1-C, 392mg, 0.95mmol) (实施例 87)、外消旋的顺式-5-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇 (WO 2012/145569Bennett, B. L. 等, 2012 年 4 月 20 日提交的) (112mg, 0.95mmol) 和碳酸钾 (134mg, 0.97mmol) 溶解在 3.8mL 乙腈 / 0.2mL 乙酸中, 并在 90℃ 下搅拌 90 分钟, 其后将反应混合物分配在 DCM 和盐水之间, 用 DCM 萃取水相, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥合并的有机相, 过滤, 浓缩并通过 SGC (0-10% EtOH/DCM) 纯化, 得到中间体 50-A。

## [0610] 步骤 2

[0611] 通过手性 SFC, 在使用在超临界状态的二氧化碳中的 10% DMF 作为洗脱液的 Chiralpak IC 柱上分离中间体 50-A (40mg), 得到对映异构体富集的形式中间体 50-B (第一洗脱峰) 和 51-A (第二洗脱峰)。对于中间体 50-B: (绝对立体化学未知), 手性 HPLC 保留时间 = 11.48 分钟 (Chiralpak IC, 150x 4.6mm, 1mL/min MeOH)。对于中间体 51-A: ((绝对立体化学未知), 手性 HPLC 保留时间 = 14.35 分钟 (Chiralpak IC, 150x 4.6mm, 1mL/min MeOH)。

## [0612] 步骤 3a

[0613] 将溴化镁 (12mg, 0.06mmol) 加入到中间体 50-B (10.5mg, 0.02mmol, 绝对立体化学未知) 在 1mL 的乙腈中的溶液中。在 50℃ 下, 搅拌反应混合物 1 小时, 用 10% HCl 水溶液酸化, 分配在水溶液和二氯甲烷之间, 并用二氯甲烷萃取水相。将合并的有机相



经  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩并通过 HPLC (含有 0.1% TFA 调节剂的  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ ) 纯化, 得到化合物 50。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  10.47 (t,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 1H), 8.42 (s, 1H), 7.35 (q,  $J = 8.6, 8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.81 (q,  $J = 8.7, 8.0\text{Hz}$ , 2H), 6.41 (dd,  $J = 10.0, 3.6\text{Hz}$ , 1H), 4.79 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.36-4.26 (m, 2H), 4.20-4.08 (m, 2H), 3.98 (dd,  $J = 12.4, 10.2\text{Hz}$ , 1H), 3.88 (t,  $J = 11.8\text{Hz}$ , 2H), 2.27 (dt,  $J = 13.3, 3.1\text{Hz}$ , 1H), 2.15-2.06 (m, 1H)。LCMS-ESI $^+$  (m/z):  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$  的  $[\text{M}+\text{H}]^+$  理论值: 448.40; 实测值: 448.2。

[0614] 步骤 3b

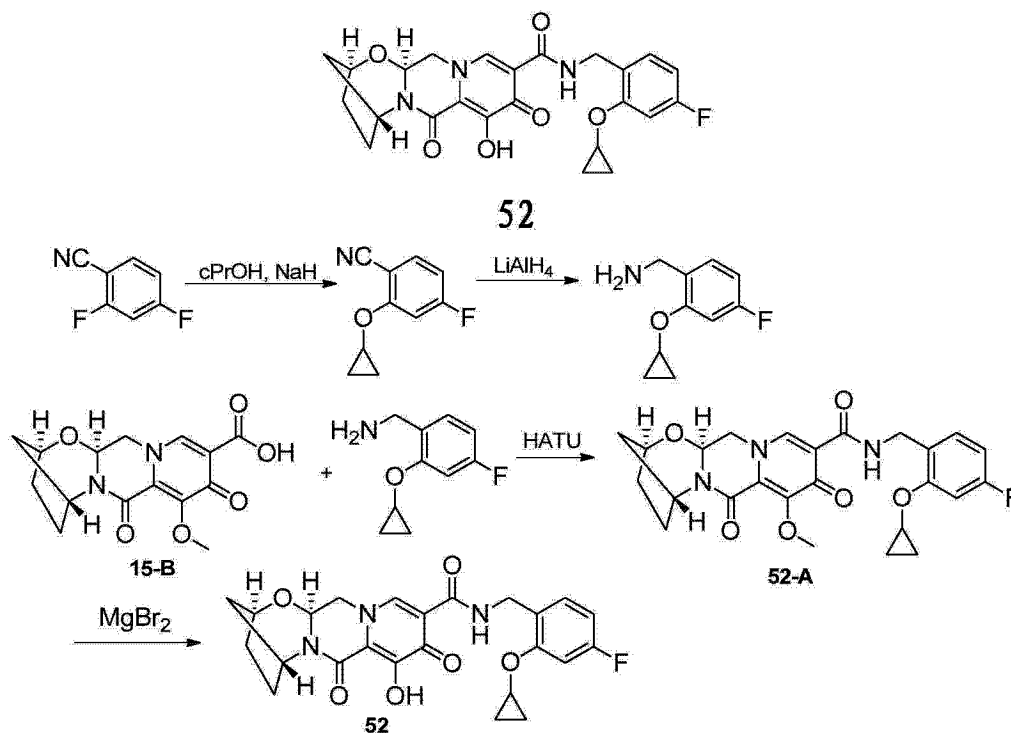
[0615] 将溴化镁 (13mg, 0.07mmol) 加入到中间体 51-A (13.2mg, 0.03mmol, 绝对立体化学未知) 在 1mL 的乙腈中的溶液中。在 50 $^\circ\text{C}$  下, 搅拌该反应混合物 1 小时, 用 10% HCl 水溶液酸化, 分配在水溶液和二氯甲烷之间, 并用二氯甲烷萃取水相。将合并的有机相经  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩并通过 HPLC (含有 0.1% TFA 调节剂的  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ ) 纯化, 得到化合物 51。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  10.47 (t,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 1H), 8.42 (s, 1H), 7.35 (q,  $J = 8.6, 8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.81 (q,  $J = 8.7, 8.0\text{Hz}$ , 2H), 6.41 (dd,  $J = 10.0, 3.6\text{Hz}$ , 1H), 4.79 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.36-4.26 (m, 2H), 4.20-4.08 (m, 2H), 3.98 (dd,  $J = 12.4, 10.2\text{Hz}$ , 1H), 3.88 (t,  $J = 11.8\text{Hz}$ , 2H), 2.27 (dt,  $J = 13.3, 3.1\text{Hz}$ , 1H), 2.15-2.06 (m, 1H)。LCMS-ESI $^+$  (m/z):  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$  的  $[\text{M}+\text{H}]^+$  理论值: 448.40; 实测值: 448.2。

[0616] 实施例 52

[0617] 化合物 52 的制备

[0618] (2S, 5R, 13aS)-N-(2-环丙氧基-4-氟苯基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~革~~-10-甲酰胺

[0619]



[0620] 步骤 1

[0621] 将环丙醇 (1.9g, 29mmol) 在 20mL 二噁烷中的溶液滴加至氢氧化钠 (在矿物油中的 60% 分散液, 1.04g, 26mmol) 在 80mL 的二噁烷中的 0℃ 溶液中。使反应混合物升温至室温, 分批加入 2,4-二氟苯甲腈 (3.48g, 25mmol), 并使反应温度升高至 95℃。在搅拌 18 小时之后, 将反应溶液冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤两次并用盐水洗涤两次, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并在二氧化硅凝胶上浓缩。通过硅胶色谱 (0-10% EtOAc/己烷) 纯化, 得到 2-环丙氧基-4-氟苯甲腈。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.52 (dd,  $J = 8.6, 6.2\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (dd,  $J = 10.5, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 6.73 (td,  $J = 8.2, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 3.87-3.76 (m, 1H), 0.87 (m, 4H)。

[0622] 步骤 2

[0623] 向氢化铝锂在 THF (1M, 15mL, 15mmol) 中的 0℃ 悬浮液中滴加在 14mL 乙醚中的 2-环丙氧基-4-氟苯甲腈。搅拌反应溶液 3 小时, 逐渐温热至室温, 此时将其再冷却至 0℃, 加入在 THF (1M, 8mmol) 中另外的 8mL 氢化铝锂, 并再搅拌 90 分钟。通过连续加入 0.9mL 的水、0.9mL 的 15%  $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$  和 2.7mL 的水淬灭反应。将反应物通过硅藻土过滤, 用乙醚冲洗, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥, 并浓缩, 得到作为粗物质进行的足够纯度的 2-环丙氧基-4-氟苯甲胺。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.17-7.08 (m, 1H), 6.96 (dd,  $J = 10.9, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.61 (td,  $J = 8.3, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 3.78-3.66 (m, 3H), 0.89-0.72 (m, 4H)。

[0624] 步骤 3

[0625] 将化合物 15-B (46mg, 0.14mmol) 溶解在 1mL 的乙腈中, 并用 2-环丙氧基-4-氟苯甲基胺 (32mg, 0.18mmol)、HATU (62mg, 0.16mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) (0.04mL, 0.22mmol) 处理, 在室温下搅拌 2 小时, 其后 LCMS 分析显示化合物 15-B 完全消耗且中间体 52-A 形成。将反应混合物进行到下一步中。

[0626] 步骤 4

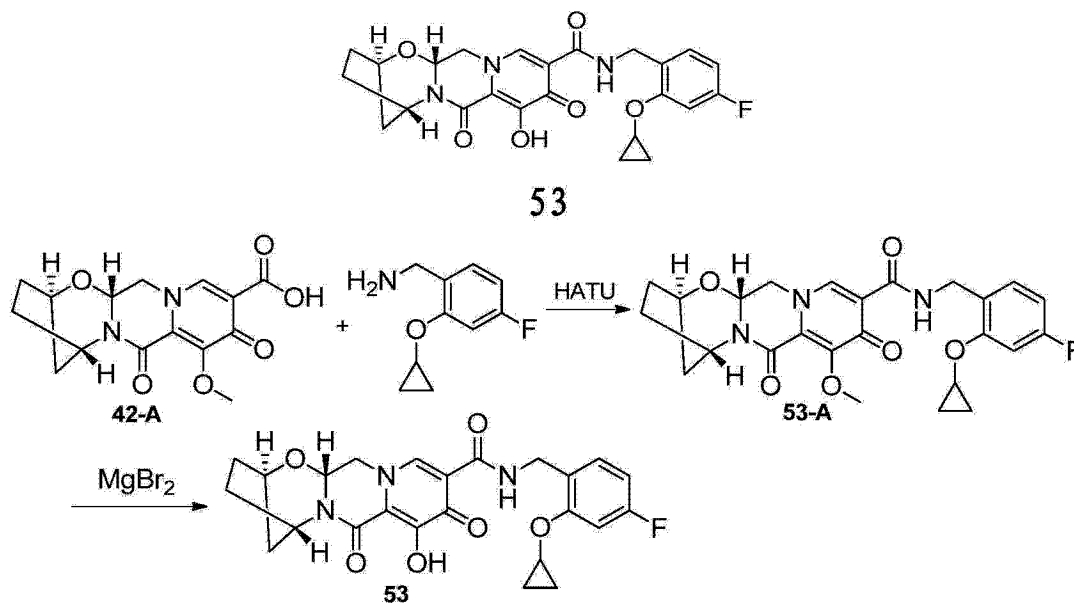
[0627] 向前述步骤的粗反应溶液中加入  $\text{MgBr}_2$  (56mg, 0.30mmol)。在 50℃ 下, 搅拌反应混合物 90 分钟, 用 10% HCl 水溶液酸化, 分配在水溶液和二氯甲烷之间, 并用二氯甲烷萃取水相。经  $\text{MgSO}_4$  干燥合并的有机相, 过滤, 浓缩并通过 HPLC (含有 0.1% TFA 调节剂的 ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ ) 纯化, 得到化合物 52。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.44 (s, 1H), 10.21 (t,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 1H), 8.41 (s, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.12 (dd,  $J = 11.2, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.72 (td,  $J = 8.5, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 5.42 (dd,  $J = 9.6, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 5.07 (s, 1H), 4.66 (dd,  $J = 12.8, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 4.58 (s, 1H), 4.34 (dd,  $J = 5.6, 2.4\text{Hz}$ , 2H), 4.04-3.91 (m, 2H), 1.92 (s, 4H), 1.82 (d,  $J = 11.9\text{Hz}$ , 1H), 1.55 (dt,  $J = 12.4, 3.5\text{Hz}$ , 1H), 0.80 (q,  $J = 6.3, 5.7\text{Hz}$ , 2H), 0.72 (q,  $J = 6.0, 4.9\text{Hz}$ , 2H)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z):  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_6$  的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 470.17; 实测值: 470.1。

[0628] 实施例 53

[0629] 化合物 53 的制备

[0630] (2R, 5S, 13aR)-N-(2-环丙氧基-4-氟苯甲基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并 [1',2':4,5] 吡嗪并 [2,1-b] [1,3] 氧杂氮杂萘-10-甲酰胺

[0631]

[0632] 步骤 1

[0633] 将化合物 42-A (46mg, 0.14mmol) 溶解在 1mL 的乙腈中,并用 2-环丙氧基-4-氟苯甲基胺 (33mg, 0.18mmol)、HATU (61mg, 0.16mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) (0.04mL, 0.24mmol) 处理,在室温下搅拌 2 小时,其后 LCMS 分析显示化合物 42-A 完全消耗且中间体 53-A 形成。将反应混合物进行到下一步中。

[0634] 步骤 2

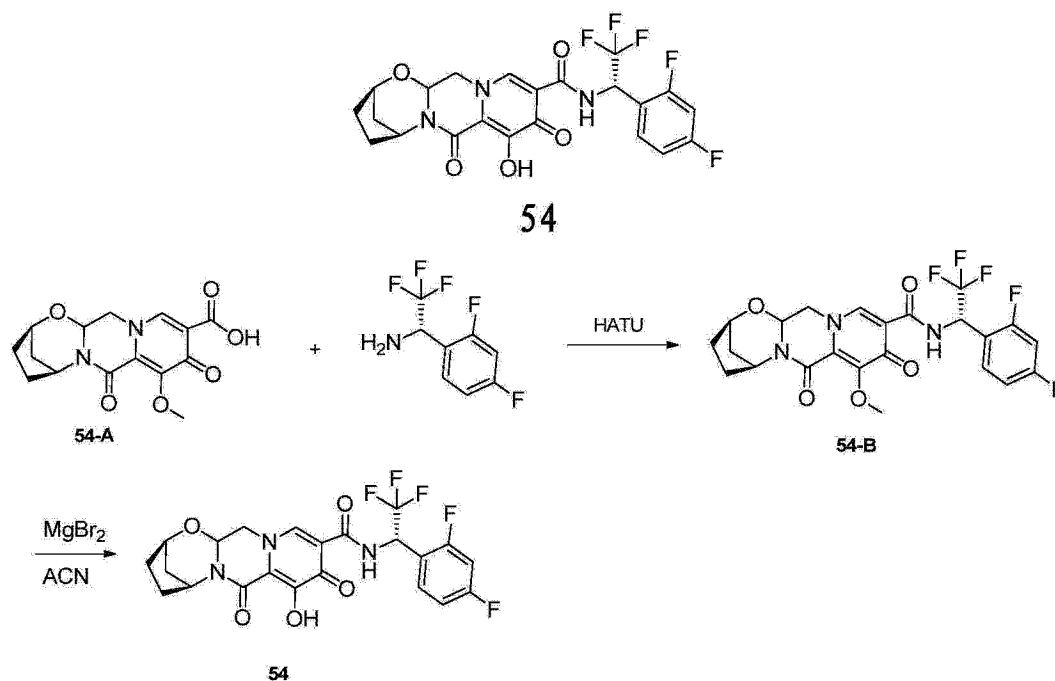
[0635] 向前述步骤的粗反应溶液中加入  $\text{MgBr}_2$  (55mg, 0.30mmol)。在 50℃ 下,搅拌反应混合物 90 分钟,用 10% HCl 水溶液酸化,分配在水溶液和二氯甲烷之间,并用二氯甲烷萃取水相。经  $\text{MgSO}_4$  干燥合并的有机相,过滤,浓缩并通过 HPLC (含有 0.1% TFA 调节剂的 ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ ) 纯化,得到化合物 53。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12.44 (s, 1H), 10.21 (t,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 1H), 8.41 (s, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 7.12 (dd,  $J = 11.2, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.72 (td,  $J = 8.5, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 5.42 (dd,  $J = 9.6, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 5.07 (s, 1H), 4.66 (dd,  $J = 12.8, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 4.58 (s, 1H), 4.34 (dd,  $J = 5.6, 2.4\text{Hz}$ , 2H), 4.04-3.91 (m, 2H), 1.92 (s, 4H), 1.82 (d,  $J = 11.9\text{Hz}$ , 1H), 1.55 (dt,  $J = 12.4, 3.5\text{Hz}$ , 1H), 0.80 (q,  $J = 6.3, 5.7\text{Hz}$ , 2H), 0.72 (q,  $J = 6.0, 4.9\text{Hz}$ , 2H)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z):  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_6$  的  $[\text{M}+\text{H}]^+$  理论值: 470.17; 实测值: 470.1。

## [0636] 实施例 54

## [0637] 化合物 54 的制备

[0638] (2R, 5S)-N-((S)-1-(2,4-二氟苯基)-2,2,2-三氟乙基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并 [1',2':4,5] 吡嗪并 [2,1-b] [1,3] 氧杂氮杂萘-10-甲酰胺

## [0639]



## [0640] 步骤 1

[0641] 给 50-mL 的圆底烧瓶中装入在 DCM(2mL) 中的 54-A(0.02g, 0.06mmol)、(S)-1-(2,4-二氟苯基)-2,2,2-三氟乙胺(0.019g, 0.09mmol)、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(0.048g, 0.38mmol)和 HATU(0.036g, 0.09mmol)。在室温下,搅拌反应混合物 1 小时。将该反应混合物浓缩,再溶于 EtOAc(50mL)中,用饱和的  $\text{NaHCO}_3$ (2x)、饱和的  $\text{NH}_4\text{Cl}$  洗涤,并经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在浓缩之后,通过用己烷-EtOAc 的硅胶上的柱色谱纯化粗物质,得到 54-B。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$  的  $[\text{M}+\text{H}]^+$  理论值:514;实测值:514。

## [0642] 步骤 2

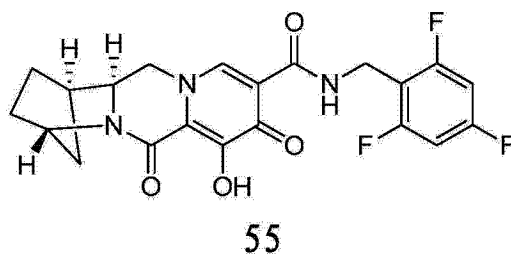
[0643] 给 50-mL 的圆底烧瓶中装入在乙腈(2mL)中的反应物 54-B(0.03g, 0.058mmol)和溴化镁(0.03g, 0.15mmol)。将反应混合物加热至 50℃。在 10 分钟之后,将反应混合物冷却至 0℃,并加入 1N 盐酸(0.5mL)。然后,用 MeOH(2mL)稀释反应混合物。在过滤之后。通过制备性 HPLC 纯化(30-70%的乙腈:水,0.1% TFA)粗物质,得到化合物 54as TFA 盐。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  11.28(d, J = 9.4Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 7.54(q, J = 7.8Hz, 1H), 7.12-6.76(m, 2H), 6.40-5.98(m, 1H), 5.57-5.18(m, 2H), 4.68(s, 1H), 4.29(d, J = 13.1, 4.0Hz, 1H), 4.05(dd, J = 12.9, 9.3Hz, 1H), 2.39-1.94(m, 4H), 1.86(t, J = 10.5Hz, 1H), 1.60(dt, J = 12.6, 3.4Hz, 1H)。<sup>19</sup>F-NMR(376MHz, 氯仿-d)  $\delta$  -75.30(t, J = 6.8Hz, 3F), -108.33(dd, J = 8.6, 6.3Hz, 1F), -111.56--113.23(m, 1F)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$  的  $[\text{M}+\text{H}]^+$  理论值:500.;实测值:500。

## [0644] 实施例 55

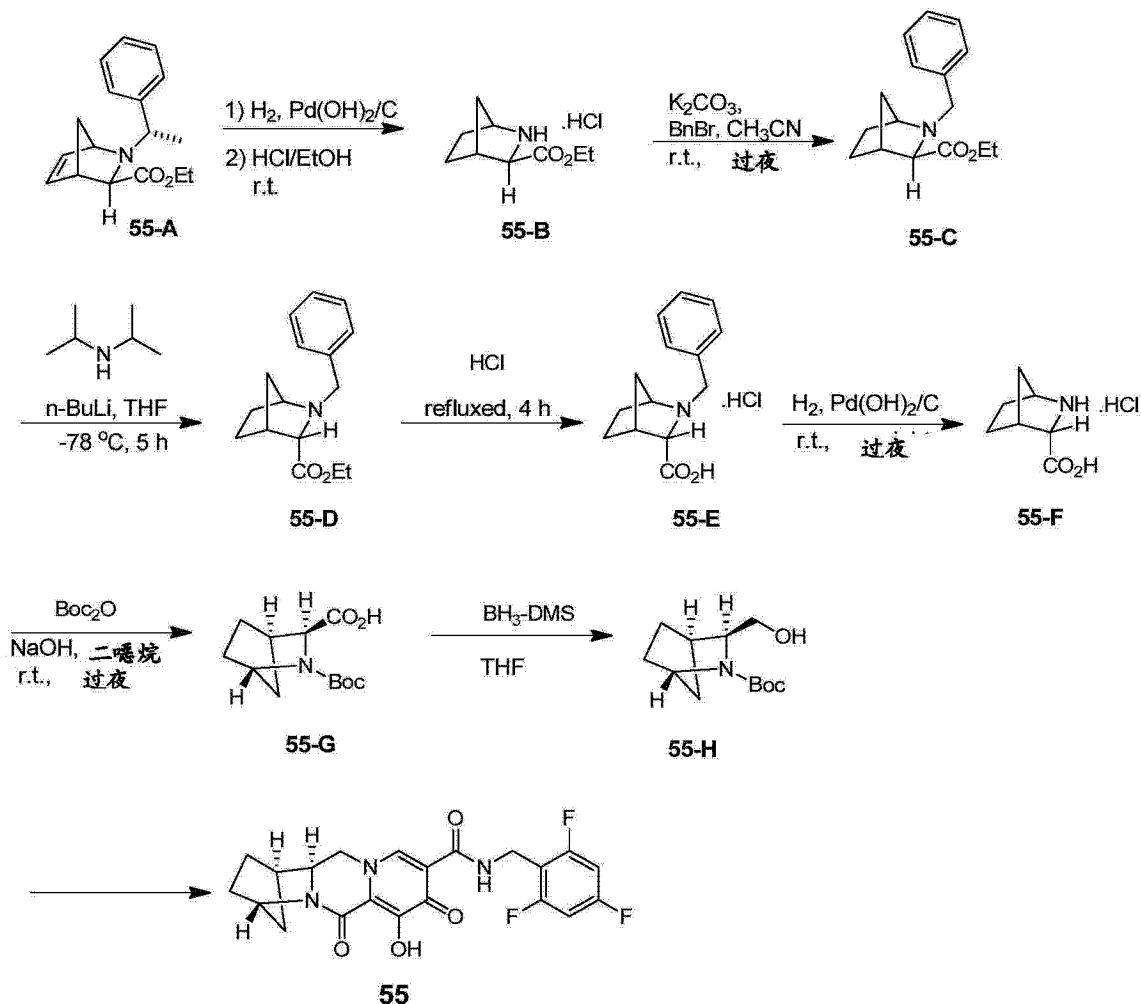
## [0645] 化合物 55 的制备

[0646] (1R, 4S, 12aS)-7-羟基-6,8-二氧代-N-(2,4,6-三氟苯甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

## [0647]



[0648]

[0649] 步骤 1

[0650] 在室温下,在 $H_2$ 气氛下,搅拌化合物 55-A(40.60g, 150mmol) 和  $Pd(OH)_2/C$ (12g) 在 EtOH(400mL) 中的混合物过夜。将该反应混合物过滤并用 HCl/EtOH(400mL) 处理。在室温下,搅拌该混合物 2 小时。浓缩反应混合物,得到化合物 55-B,其用于下一步中而无需纯化。  
LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>理论值:  $C_9H_{16}NO$ :170.1; 实测值:170.2。

[0651] 步骤 2

[0652] 在 0 °C 下,向化合物 55-B(92.25g, 0.45mol) 和  $K_2CO_3$ (186.30g, 1.35mol) 在  $CH_3CN$ (1L) 中的溶液中加入溴化苄(76.50g, 0.45mol)。在室温下,搅拌该混合物过夜。将反应混合物过滤,浓缩并通过硅胶色谱纯化残余物,得到化合物 55-C。

[0653] 步骤 3

[0654] 在  $N_2$  气氛下,在 -78 °C 下,向二异丙胺(50g, 0.50mol) 在 THF(400mL) 中的混合物

中加入 n-BuLi (200mL, 0.50mol)。在 0.5 小时之后,将该反应混合物温热至 20℃,并搅拌 0.5 小时。将该混合物冷却至 -78℃,并在 N<sub>2</sub>气氛下,加入化合物 55-C (64.75g, 0.25mol) 在 THF (600mL) 中的溶液。搅拌该混合物 4 小时,并用饱和的 NH<sub>4</sub>Cl 溶液淬灭。用 EtOAc 萃取混合物,并用盐水洗涤有机层,经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱纯化残余物,得到化合物 55-D。

[0655] 步骤 4

[0656] 将化合物 55-D (129.50g 0.50mol) 在 4N HCl (1.30L) 中的混合物回流 4 小时。浓缩该混合物。通过 HPLC 纯化残余物,得到化合物 55-E。

[0657] 步骤 5

[0658] 在室温下,在 H<sub>2</sub>气氛下,搅拌化合物 55-E (47g, 176mmol) 和 Pd(OH)<sub>2</sub>/C (9g) 在 EtOH (400mL) 中的混合物过夜。浓缩该反应混合物,得到化合物 55-F,其用于下一步中而无需纯化。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.22 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 2.98-2.95 (d, J = 11.2Hz, 1H), 1.96-1.93 (d, J = 11.2Hz, 1H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.76-1.74 (d, J = 9.2Hz, 2H), 1.49 (s, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:142.1; 实测值:142.1。

[0659] 步骤 6

[0660] 在 0℃下,向化合物 55-F (29.20g, 165mmol) 和 2N NaOH 溶液 (330mL, 0.66mol) 在二噁烷 (120mL) 中的混合物中加入 Boc<sub>2</sub>O (39.60g, 181mmol)。在室温下,搅拌该反应混合物过夜。用 3N HCl 调节该混合物至 pH = 5 ~ 6,并用 DCM 萃取。经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层,过滤并浓缩,得到 55-G。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.40 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 1.76-1.74 (s, 1H), 1.69-1.59 (m, 4H), 1.50 (s, 1H), 1.47 (s, 9H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>4</sub>的 [M+Na]<sup>+</sup>理论值:264.1; 实测值:264.1。

[0661] 步骤 7

[0662] 向冷冻至 0℃的化合物 55-G (500mg, 2.07mmol) 在 THF (10mL) 中的混合物中慢慢地加入 BH<sub>3</sub>-DMS THF 复合物 (在 THF 中 2N, 8.23mmol, 4.1mL)。发生气体逸出。监测内部温度以确保没有重大放热。使反应升温至室温过夜。通过 LC/MS, 剩余一些起始原料, 加入另外的 2mL BH<sub>3</sub>-DMS THF 复合物, 并再搅拌该混合物 3 小时, 然后冷却至 0℃, 并慢慢地用甲醇淬灭 (气体逸出发生)。监测内部温度以确保放热少于 25℃。浓缩该混合物, 然后通过硅胶色谱 (20-40% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到 55-H。

[0663] 步骤 8

[0664] 如实施例 41 所述制备化合物 55, 用 55-H 代替 41-B, 得到化合物 55。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.81 (s, 1H), 10.40 (t, J = 5.8Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.19 (t, J = 8.6Hz, 2H), 4.59-4.48 (m, 4H), 4.16 (t, J = 12.2Hz, 1H), 4.03 (d, J = 12.2Hz, 1H), 2.69 (s, 1H), 1.75 (d, J = 10.1Hz, 1H), 1.69-1.55 (m, 5H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -109.3 (m, 1F), -112.5 (m, 1F). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:434.13; 实测值:434.32。

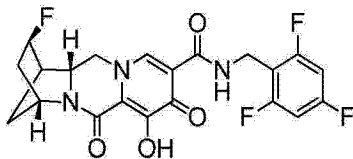
[0665] 实施例 56

[0666] 化合物 56 的制备

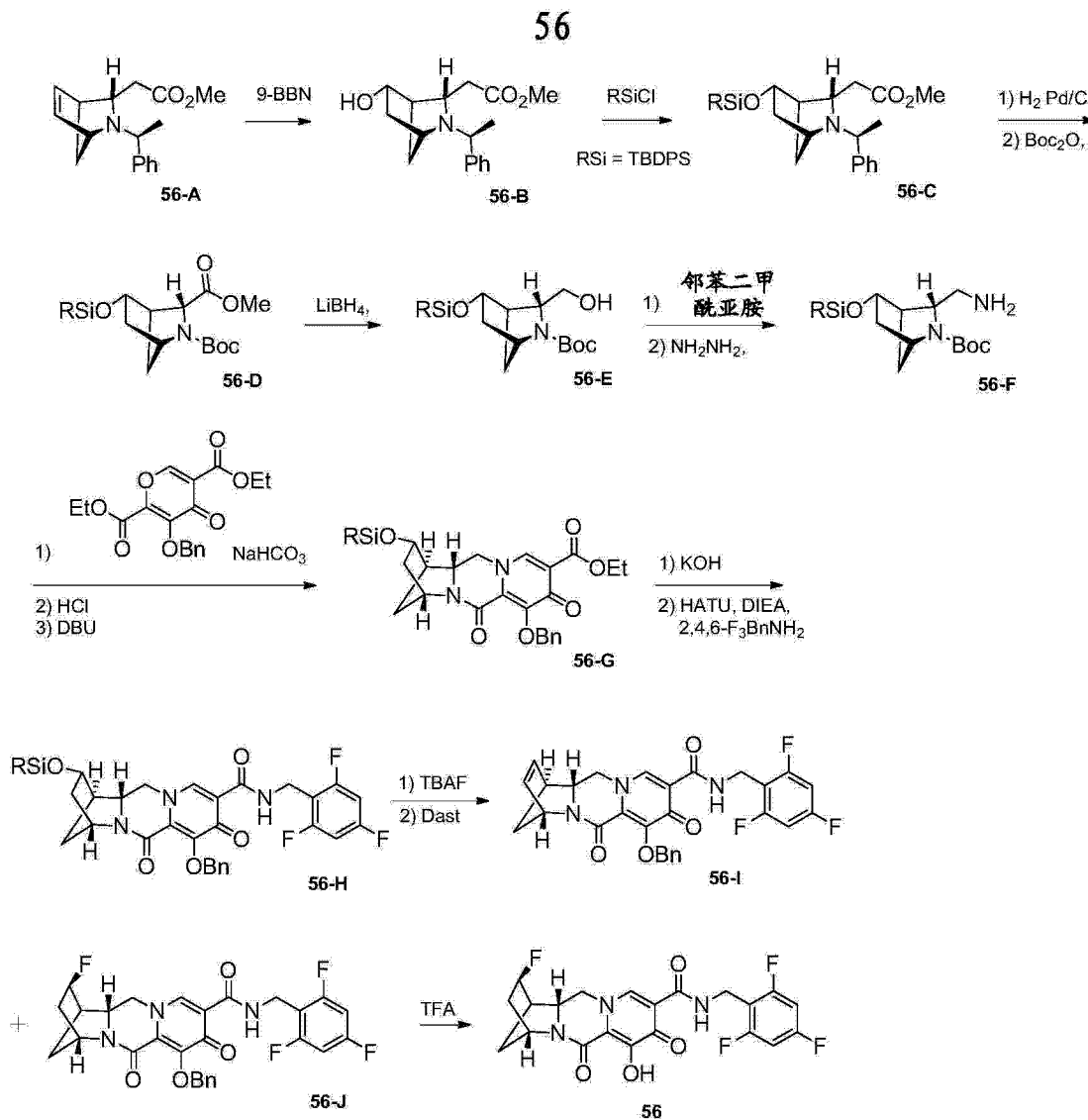
[0667] (1R, 2S, 4R, 12aR)-2-氟-7-羟基-6,8-二氧化-N-(2,4,6-三氟苯甲

基)-1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a-八氢-1, 4-桥亚甲基二吡啶并[1, 2-a:1', 2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[0668]



[0669]



[0670] 步骤 1

[0671] 将 56-A (5g, 19.43mmol) 在四氢呋喃 (65mL) 中的溶液在冰浴中冷却, 同时滴加 0.5M 的 9-硼杂双环 [3.3.1] 壬烷 (48.58mL)。使反应混合物升温至室温。在 18 小时之后, 将反应冷却至 0°C, 并滴加 2M 氢氧化钠 (34mL) 和过氧化氢 (9.34mL, 97.15mmol) 的混合物。在 0°C 下 2 小时之后, 使反应升温至室温并搅拌 1 小时。用 EtOAc 稀释该混合物, 并用水洗涤。用 EtOAc 萃取水性级分, 并将合并的有机级分干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 和浓缩。通过二氧化硅柱色谱 (50-70% EtOAc/ 己烷) 纯化残余物, 得到 56-B (3.05g, 57%)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z):  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 275.34; 实测值: 276.122。

**[0672] 步骤 2**

[0673] 向 56-B(1.45g, 5.27mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (12mL) 中的溶液中加入叔丁基氯二苯基硅烷 (1.51mL, 5.79mmol) 和咪唑 (1.08g, 15.8mmol)。在 18 小时之后,用水稀释该混合物,萃取到 EtOAc(2x) 中,合并有机级分,干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩。通过二氧化硅柱色谱 (10-20% EtOAc/己烷) 纯化残余物,得到 56-C(2.6g, 96.1%)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):  $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_3\text{Si}$  的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 513.74; 实测值: 514.625。

**[0674] 步骤 3**

[0675] 向 56-C(3.27g, 6.36mmol) 在 EtOH(26mL) 和乙酸 (3mL) 中的溶液中加入 10% PdOH/C(0.52g, 3.7mmol), 并在 Parr 装置中于 50atm 振摇该悬浮液 20 小时。在通过硅藻土过滤之后,用 EtOH 洗涤滤饼,在真空下浓缩滤液。将残余物溶于乙醇 (26mL) 和乙酸 (3mL, 52.4mmol) 中,用 10% PdOH/C(0.52g, 3.7mmol) 处理,并在 Parr 装置中于 50atm 振摇 20 小时。通过硅藻土过滤,用 EtOH 洗涤滤饼,在真空下浓缩滤液至干,得到粗的脱保护的产物 (2.07g, 79.4%)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{Si}$  的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 409.59; 实测值: 410.485。

[0676] 向在 THF(20mL) 中的粗残余物 (2g, 4.88mmol) 和二碳酸二叔丁酯 97% (2.14g, 9.79mmol) 中加入 N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) (2.14mL, 12.27mmol)。在 20 小时之后,用水稀释反应混合物,萃取到 EtOAc(2x) 中,并用水洗涤两种有机级分,合并,干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩。通过二氧化硅柱色谱 (10-20% EtOAc/己烷) 纯化残余物,得到 56-D(2.13g, 86.14%)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):  $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{NO}_5\text{Si}$  的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 523.74; 实测值: 523.922。

**[0677] 步骤 4**

[0678] 在冰浴中搅拌 56-D(2.07g, 4.06mmol) 在 THF(20mL) 中的溶液,同时加入在 THF(4.07mL) 中的 2.0M 的  $\text{LiBH}_4$ , 并在室温下搅拌得到的混合物 18 小时。之后,用乙酸乙酯稀释该反应混合物,并用水慢慢地处理。分离两相,再次用乙酸乙酯萃取水性级分。用水洗涤两种有机级分,合并,干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩。通过二氧化硅柱色谱 (20-40% EtOAc/己烷) 纯化残余物,得到 56-E(1.59g, 81.3%)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{Si}$  的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 481.7; 实测值: 482.337。

**[0679] 步骤 5**

[0680] 在冰浴中冷却 56-E(1.58g, 3.28mmol)、邻苯二甲酰亚胺 (0.79g, 5.38mmol) 和三苯基膦 (1.93g, 7.37mmol) 在 THF(90mL) 中的混合物。加入偶氮二羧酸二异丙酯 95% (1.46mL, 7.42mmol)。然后,使该混合物升温至室温,并搅拌 20 小时。之后,浓缩反应混合物,并将残余物溶于乙醚中,在冰浴中冷却并搅拌 1.5 小时。过滤出固体,并浓缩滤液。通过二氧化硅柱色谱 (10-30% EtOAc/己烷) 纯化残余物,得到保护的氨基化合物 (1.86g, 92.8%)。

[0681] 在 70 °C 下,搅拌保护的氨基化合物 56-F(1.85g, 3.03mmol) 和水合肼 (0.6mL, 12.39mmol) 在乙醇 (19mL) 中的溶液 2 小时。在冰浴中冷却反应混合物,加入乙醚 (10mL),并搅拌该混合物 30 分钟。过滤出形成的固体,并在真空下浓缩滤液至干。

**[0682] 步骤 6**

[0683] 将粗氨基化合物 56-F(991mg, 2.06mmol)、化合物 38-F(实施例 38)



(714mg, 2.06mmol) 和  $\text{NaHCO}_3$ (347mg, 4.12mmol) 在水 (15mL) 和 EtOH(15mL) 中的混合物搅拌 20 小时。在真空下浓缩该反应混合物, 并将残余物分配在水和 EtOAc 之间。用 EtOAc 再萃取水层, 将合并的有机层干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩。将残余物 (1.5g) 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5mL) 中, 并加入在二噁烷 (18.6mL) 中的 4N HCl。在 1.5 小时之后, 将该混合物浓缩至干, 与甲苯共蒸发, 并在真空中干燥。

[0684] 在 110°C 下, 搅拌在甲苯 (25mL) 中的粗残余物 (1.38g) 和 DBU(1.4mL, 9.38mmol)。在 35 分钟之后, 浓缩该混合物, 并通过二氧化硅柱色谱 (5-15% MeOH/EtOAc) 纯化残余物, 得到 56-G(450mg, 72.3%)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):  $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$  的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 662.85; 实测值: 663.766。

#### [0685] 步骤 7

[0686] 在室温下, 搅拌 56-G(890mg, 1.34mmol) 在 MeOH(14mL) 和 THF(14mL) 中的混合物, 同时加入 1M KOH(7.09mL)。在 30 分钟之后, 用 1N HCl 中和反应混合物, 萃取到 EtOAc (2x) 中, 将合并的有机萃取物干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩。

[0687] 在室温下, 搅拌粗残余物 (850mg)、2,4,6-三氟苯甲基胺 (248mg, 1.54mmol) 和 HATU(662mg, 1.74mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的悬浮液, 同时加入 N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) (1.63mL, 9.37mmol)。在 1 小时之后, 加入另外的 2,4,6-二氟苯甲基胺 (32mg, 0.2mmol)、HATU(153mg, 0.4mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) (0.12mL, 0.67mmol)。在 30 分钟之后, 用水稀释该混合物, 萃取到 EtOAc (3x) 中, 将合并的有机相干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 浓缩, 并通过二氧化硅柱色谱 (50-75% EtOAc/己烷) 纯化残余物, 得到 56-H(919mg, 88.23%)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):  $\text{C}_{44}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}$  的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 777.9; 实测值: 778.409。

#### [0688] 步骤 8

[0689] 在冰浴中搅拌 56-H(915mg, 1.18mmol) 在 THF(5mL) 中的溶液。同时滴加在 THF(1.18mL) 中的 1.0M 氟化四丁基铵。在室温下, 搅拌得到的混合物 30 分钟。在真空下浓缩反应混合物, 用 EtOAc 稀释残余物, 用水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 浓缩, 并通过二氧化硅柱色谱 (50-75% EtOAc/己烷, 然后 5% MeOH/EtOAc) 纯化残余物。将得到的物质 (248mg, 0.46mmol) 溶于冷却至 -78°C 的二氯甲烷 (2mL) 中, 同时滴加二乙氨基三氟化硫 (diethylaminosulfur trifluoride) (0.07mL, 0.55mmol), 将反应升温至室温, 并搅拌 1 小时。在冰浴中冷却反应物, 并用饱和的  $\text{NaHCO}_3$  淬灭, 分离两相, 并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取分离的水性级分。将两种有机级分合并, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩。通过二氧化硅柱色谱 (1% MeOH/EtOAc) 纯化残余物, 得到 56-J(75mg) (LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$  的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 541.49; 实测值: 542.320) 和 56-I (30mg) (LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>理论值:  $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ : 521.49; 实测值: 522.05)。

#### [0690] 步骤 9

[0691] 将化合物 56-J(75mg, 139mmol) 溶于 TFA(1mL) 中, 在室温下搅拌 10 分钟, 并浓缩该溶液。通过反相 HPLC(Gemini, 15 至 43% ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ +0.1% TFA) 纯化残余物, 得到化合物 56。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.67(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.17(t, J = 8.6Hz, 2H), 5.45-5.18(m, 1H), 4.70-4.39(m, 3H), 4.23(d, J = 11.5Hz, 1H), 4.11-3.85(m, 2H), 2.85(dd, J = 4.2, 2.0Hz, 1H), 2.34-2.13(m, 1H), 1.81(s, 1H), 1.55-1.33(m, 2H)。

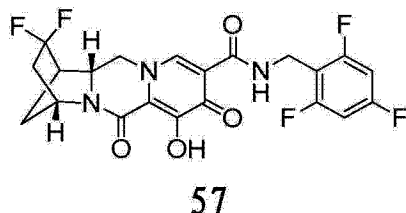
$^{19}\text{F}$ -NMR (376MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -74.20 (m), -106.95--116.45 (m), -190.65--194.54 (m)。

[0692] 实施例 57

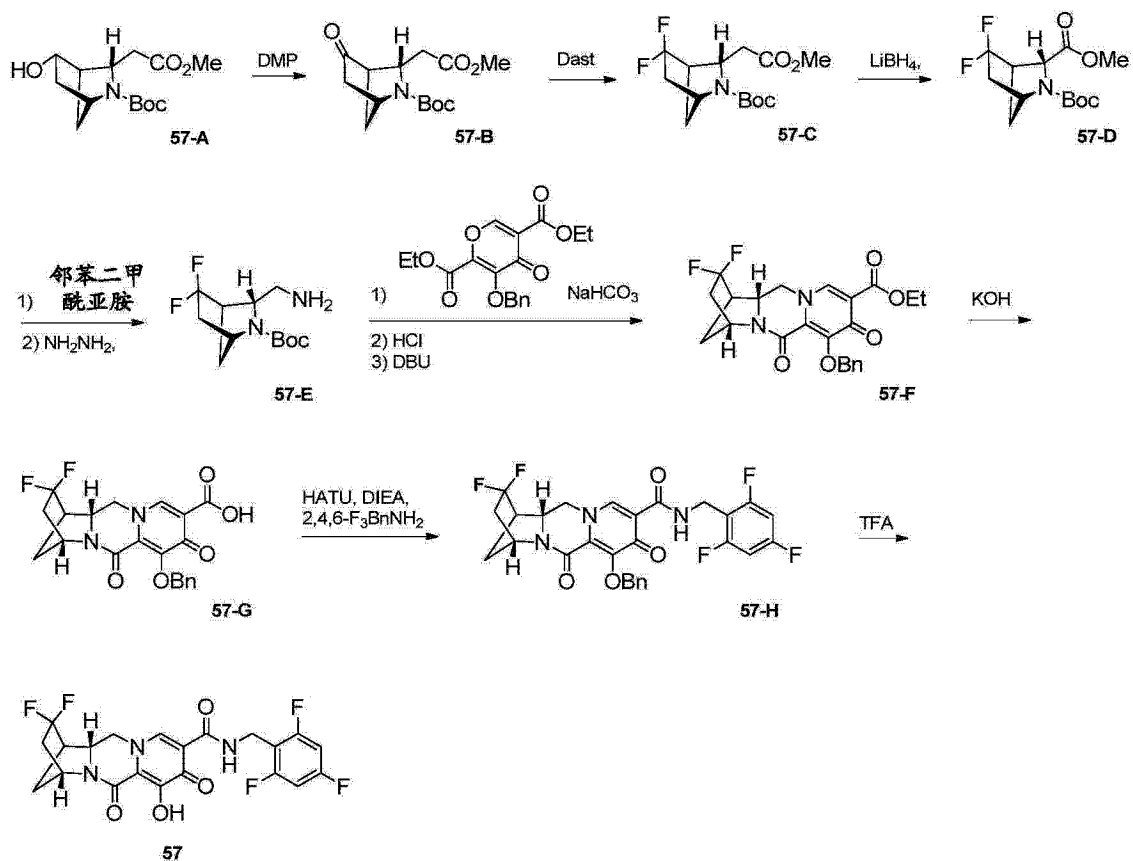
[0693] 化合物 57 的制备

[0694] (1R, 4R, 12aR)-2, 2-二氟-7-羟基-6, 8-二氧代-N-(2, 4, 6-三氟苯甲基)-1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a-八氢-1, 4-桥亚甲基二吡啶并[1, 2-a:1', 2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[0695]



[0696]



[0697] 步骤 1

[0698] 在冰浴中冷却 57-A (1.45g, 5.34mmol) 在二氯甲烷 (30mL) 中的溶液, 同时分批加入戴斯-马丁 (Dess Martin) 过碘烷 (4.53g, 10.69mmol), 在室温下搅拌反应 18 小时。通过加入水淬灭反应, 过滤出沉淀物, 并加入饱和的  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  溶液。搅拌该混合物直到双相溶液转向, 然后加入饱和的  $\text{NaHCO}_3$ , 并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取水层。将合并的有机级分干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩。通过二氧化硅柱色谱 (30-50% EtOAc/ 己烷) 纯化残余物, 得到 57-B (1.13g, 78.2%)。LCMS-ESI $^+$  (m/z):  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5$  的  $[\text{M}+\text{H}]^+$  理论值: 269.29; 实测值: 269.722。

[0699] 步骤 2

[0700] 将 57-B (0.5g, 1.86mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ , 同时滴加二乙氨基三氟化硫 (0.52mL, 3.91mmol), 使反应升温至室温, 并搅拌 18 小时。在冰浴中冷却反应物, 并用饱和的  $\text{NaHCO}_3$  淬灭, 分离两相, 并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取分离的水性级分。将两种有机级分合并, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩。通过二氧化硅柱色谱 (20-50% EtOAc/ 己烷) 纯化残余物, 得到 57-C (518mg, 95.39%)。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  4.43 (s, 1H), 4.36-4.27 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.95 (t,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 2.30-1.98 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 1H), 1.44 (m, 9H)。

#### [0701] 步骤 3

[0702] 在冰浴中搅拌 57-C (935mg, 3.21mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液, 同时加入在 THF (3.22mL) 中的 2.0M  $\text{LiBH}_4$ , 并在室温下搅拌得到的混合物 18 小时。之后, 用乙酸乙酯稀释该反应混合物, 并慢慢地加入水。分离两相, 并用乙酸乙酯萃取分离的水性级分。用水洗涤两种有机级分, 合并, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩。通过二氧化硅柱色谱 (20-40% EtOAc/ 己烷) 纯化残余物, 得到 57-D (724mg, 85.67%)。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  4.30-3.48 (m, 5H), 2.75-2.56 (m, 1H), 2.24-1.90 (m, 3H), 1.86-1.65 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

#### [0703] 步骤 4

[0704] 在冰浴中冷却 57-D (720mg, 2.74mmol)、邻苯二甲酰亚胺 (402mg, 2.73mmol) 和三苯基膦 (1.61g, 6.15mmol) 在 THF (45mL) 中的混合物。加入偶氮二羧酸二异丙酯 95% (1.22mL, 6.19mmol)。然后, 使该混合物升温至室温, 并搅拌 20 小时。之后, 浓缩反应混合物, 并将残余物溶于乙醚中, 在冰浴中冷却并搅拌 1.5 小时。在过滤出固体之后, 浓缩滤液。通过二氧化硅柱色谱 (40-60% EtOAc/ 己烷) 纯化残余物, 得到邻苯二甲酰亚胺加合物 (1.07g, 99.7%)。LCMS-ESI $^+$  (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  理论值:  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ : 392.4; 实测值: 393.204。

[0705] 在  $70^{\circ}\text{C}$  下, 搅拌邻苯二甲酰亚胺加合物 (1.07g, 2.73mmol) 和水合肼 (0.54mL, 11.15mmol) 在乙醇 (10mL) 中的溶液 2 小时。在冰浴中冷却该反应混合物, 并加入乙醚 (10mL)。搅拌该混合物 30 分钟。过滤出形成的固体, 并在真空中浓缩滤液, 得到粗 57-E。

#### [0706] 步骤 5

[0707] 将粗 57-E (709mg, 2.7mmol)、化合物 38-F (实施例 38) (936mg, 2.7mmol) 和  $\text{NaHCO}_3$  (454mg, 5.41mmol) 在水 (15mL) 和 EtOH (15mL) 中的混合物搅拌 20 小时。在真空下浓缩该反应混合物, 并将残余物分配在水和 EtOAc 之间。用 EtOAc 再萃取水层, 将合并的有机层干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩。将残余物 (1.5g) 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7mL) 中, 并加入在二噁烷 (26.9mL) 中的 4N HCl。在 1.5 小时之后, 将该混合物浓缩至干, 与甲苯共蒸发, 并在真空中干燥。在  $110^{\circ}\text{C}$  下, 搅拌在甲苯 (25mL) 中的粗残余物 (1.3g) 和 DBU (2mL, 13.4mmol)。在 35 分钟之后, 浓缩该混合物, 并通过二氧化硅柱色谱 (5-15% MeOH/EtOAc) 纯化残余物, 得到 57-F (426mg, 36.17%)。LCMS-ESI $^+$  (m/z):  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$  的  $[\text{M}+\text{H}]^+$  理论值: 444.43; 实测值: 445.280。

#### [0708] 步骤 6

[0709] 在室温下, 搅拌化合物 57-F (426mg, 0.96mmol) 在 MeOH (7mL) 和 THF (7mL) 中的混合物, 同时加入 1M KOH (5.06mL)。在 30 分钟之后, 用 1N HCl 中和反应混合物, 萃取到 EtOAc (2x) 中, 将合并的有机萃取物干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩成粗 57-G。

## [0710] 步骤 7

[0711] 在室温下, 搅拌粗残余物 57-G (189mg)、2, 4, 6-三氟苯甲基胺 (95mg, 0.59mmol) 和 HATU (276mg, 0.73mmol) 在二氯甲烷 (3mL) 中的悬浮液, 同时加入 N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) (0.59mL, 3.4mmol)。在 1 小时之后, 用水稀释混合物, 萃取到 EtOAc (3x) 中。将合并的有机相干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 并浓缩至 57-H。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z):  $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_4$  的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 559.48; 实测值: 560.24。

## [0712] 步骤 8

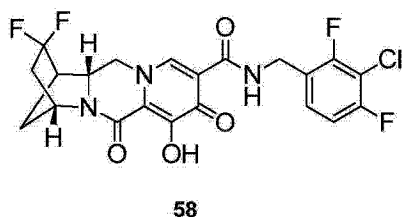
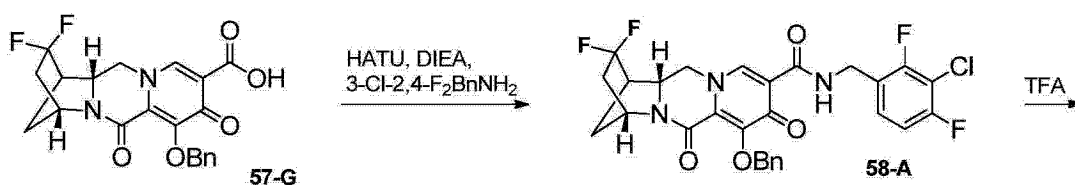
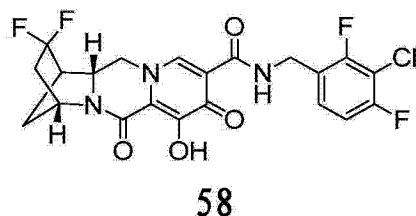
[0713] 将化合物 57-H (150mg, 0.27mmol) 溶于 TFA (2mL) 中, 在室温下搅拌 10 分钟, 并浓缩该溶液。通过反相 HPLC (Gemini, 15 至 60% ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ +0.2% TFA) 纯化残余物, 得到化合物 57 (85mg, 67.5%)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> 理论值:  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_4$ : 469.36; 实测值: 470.229。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.41 (t, J = 5.6Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.12 (t, J = 8.7Hz, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.48 (m, 3H), 4.10 (m, 2H), 3.02 (d, J = 5.7Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.22-1.97 (m, 2H), 1.85 (d, J = 11.0Hz, 1H), 1.21 (s, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  -69.88, -71.77, -74.09, -88.33 (dd, J = 222.6, 23.8Hz), -109.15--109.60 (m), -110.04, -112.44 (t, J = 7.6Hz)。

## [0714] 实施例 58

## [0715] 化合物 58 的制备

[0716] (1R, 4R, 12aR)-N-(3-氯-2, 4-二氟苯甲基)-2, 2-二氟-7-羟基-6, 8-二氧代-1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a-八氢-1, 4-桥亚甲基二吡啶并 [1, 2-a:1', 2'-d] 吡嗪-9-甲酰胺

## [0717]



## [0718] 步骤 1

[0719] 在室温下,搅拌粗残余物 57-G(120mg)、3-氯,2,4-二氟苯甲胺(67mg,0.38mmol)和 HATU(175mg,0.46mmol)在二氯甲烷(3mL)中的悬浮液,同时加入 N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(0.38mL,0.28mmol)。在 1 小时之后,用水稀释该混合物,萃取到 EtOAc(3x)中。将合并的有机相干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),并浓缩,得到 58-A。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_4$ 的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:575.94;实测值:576.394。

[0720] 步骤 2

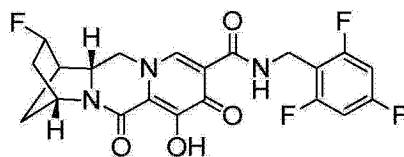
[0721] 将化合物 58-A(166mg)溶于 TFA(2mL)中,在室温下搅拌 10 分钟,并浓缩该溶液。通过反相 HPLC(Gemini,15 至 70% ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ +0.1% TFA)纯化残余物,得到化合物 57(60mg,42.8%)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_4$ 的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:485.82;实测值:486.135。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$  10.77(t,J=6.0Hz,1H),7.77(s,1H),7.28(m,2H),4.77(s,1H),4.64-4.40(m,2H),4.27(d,J=9.1Hz,1H),3.93(m,2H),2.95(d,J=5.8Hz,1H),2.51(s,1H),2.42-2.17(m,1H),2.14-1.89(m,2H),1.77(m,1H)。<sup>19</sup>F-NMR(376MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$  -87.63,-88.23,-108.67,-109.27,-116.42(t,J=7.0Hz),-118.48(d,J=7.8Hz)。

[0722] 实施例 59

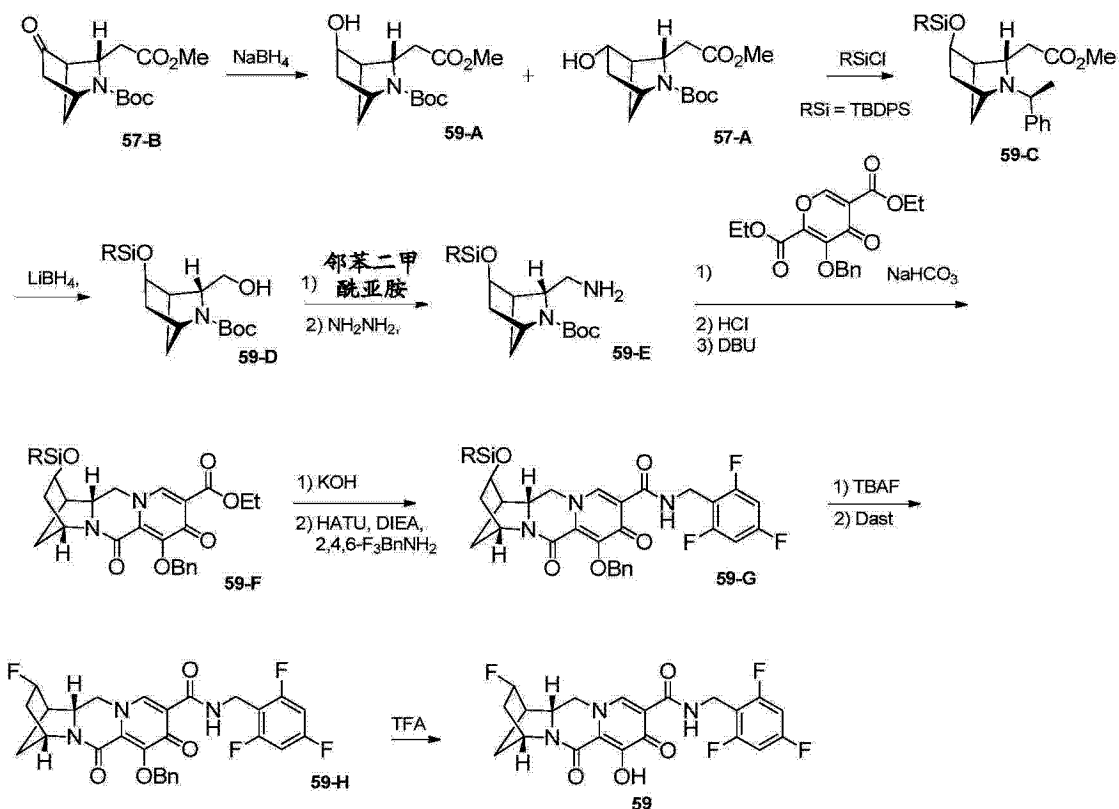
[0723] 化合物 59 的制备

[0724] (1R,2R,4R,12aR)-2-氟-7-羟基-6,8-二氧代-N-(2,4,6-三氟苯基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[0725]



[0726]



## [0727] 步骤 1

[0728] 在 0℃ 下, 搅拌 57-B (1.9g, 7.06mmol) 在甲醇 (35mL) 中的溶液, 同时分批加入硼氢化钠 (667mg, 17.64mmol), 并在室温下搅拌得到的混合物 30 分钟。在冰浴中冷却该反应混合物, 通过加入水淬灭并浓缩。将残余物分配在水和 EtOAc 之间。用 EtOAc 再萃取水层, 将合并的有机层干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。通过二氧化硅柱色谱 (30-60% EtOAc/ 己烷) 纯化残余物, 得到 59-A (1.49g)。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.57 (s, 1H), 4.52-4.42 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.72 (d, J = 2.1Hz, 3H), 2.74 (s, 1H), 2.08-1.87 (m, 2H), 1.43 (d, J = 23.1Hz, 10H) and 57-A (96mg): <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.65-4.40 (m, 2H), 4.34-4.02 (m, 1H), 3.73 (d, J = 2.3Hz, 3H), 2.74 (t, J = 5.3Hz, 1H), 2.12-1.55 (m, 3H), 1.52-1.18 (m, 1H)。

## [0729] 步骤 2

[0730] 向 59-A (686mg, 2.53mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 中的溶液中加入叔丁基氯二苯基硅烷 (0.723mL, 2.78mmol) 和咪唑 (516mg, 7.56mmol)。在 18 小时之后, 用水稀释该混合物, 萃取到 EtOAc (2x) 中, 合并有机级分, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。通过二氧化硅柱色谱 (10-20% EtOAc/ 己烷) 纯化残余物, 得到 59-C。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>5</sub>Si 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 509.71; 实测值: 510.793。

## [0731] 步骤 3

[0732] 在冰浴中, 搅拌 59-C (1.23g, 2.41mmol) 在 THF (13mL) 中的溶液, 同时加入在 THF (2.42mL, 4.84mmol) 中的 2.0M LiBH<sub>4</sub>, 并在室温下搅拌得到的混合物 18 小时。在用乙酸乙酯稀释反应混合物之后, 慢慢地加入水, 两相分离, 并用乙酸乙酯萃取分离的水性级分。用水洗涤两种有机级分, 合并, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。通过二氧化硅柱色谱 (20-40% EtOAc/ 己烷) 纯化残余物, 得到 59-D。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>Si 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 481.7; 实测

值:482.741。

#### [0733] 步骤4

[0734] 在冰浴中冷却 59-D(963mg, 2.0mmol)、邻苯二甲酰亚胺(482mg, 3.28mmol)和三苯基膦(1.18g, 4.49mmol)在THF(50mL)中的混合物。加入偶氮二羧酸二异丙酯、95%(0.89mL, 4.52mmol)。然后,使该混合物升温至室温,并搅拌20小时。之后,浓缩反应混合物,并将残余物溶于乙醚中,在冰浴中冷却并搅拌1.5小时。之后,过滤出固体并浓缩滤液。通过二氧化硅柱色谱(10-30% EtOAc/己烷)纯化残余物,得到邻苯二甲酰亚胺加合物。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si的[M+H]<sup>+</sup>理论值:610.81;实测值:611.935。

[0735] 在70℃下,搅拌邻苯二甲酰亚胺加合物(1.2g, 1.97mmol)和水合肼(0.4mL, 8.03mmol)在乙醇(12mL)中的溶液2小时。在冰浴中冷却该反应混合物,并加入乙醚(10mL),搅拌该混合物30分钟。过滤出形成的固体,并在真空下浓缩滤液至干,得到59-E。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si的[M+H]<sup>+</sup>理论值:480.71;实测值:481.356。

#### [0736] 步骤5

[0737] 将粗59-E(770mg, 1.60mmol)、化合物38-F(实施例38)(555mg, 1.60mmol)和NaHCO<sub>3</sub>(269mg, 3.20mmol)在水(12mL)和EtOH(12mL)中的混合物搅拌20小时。在真空下浓缩该反应混合物,并将残余物分配在水和EtOAc之间。用EtOAc再萃取水层,将合并的有机层干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),并浓缩。

[0738] 将残余物(1.29g)溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4mL)中,并加入在二噁烷(15.6mL)中的4N HCl。在1.5小时之后,将该混合物浓缩至干,与甲苯共蒸发,并在真空中干燥。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):C<sub>41</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Si的[M+H]<sup>+</sup>理论值:708.91;实测值:709.782。

[0739] 在110℃下,搅拌在甲苯(20mL)中的粗残余物(1.09mg)和DBU(1.17mL, 7.8mmol)。在35分钟之后,浓缩该混合物,并通过二氧化硅柱色谱(5-15% MeOH/EtOAc)纯化残余物,得到59-F。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si的[M+H]<sup>+</sup>理论值:662.85;实测值:663.677。

#### [0740] 步骤6

[0741] 在室温下,搅拌59-F(680mg, 1.03mmol)在MeOH(10mL)和THF(10mL)中的混合物,并加入1M KOH(5.42mL)。在30分钟之后,用1N HCl中和反应混合物,萃取到EtOAc(2x)中,将合并的有机萃取物干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):C<sub>37</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si的[M+H]<sup>+</sup>理论值:634.79;实测值:635.466。

[0742] 在室温下,搅拌粗残余物(650mg)、2,4,6-三氟苯甲基胺(214mg, 1.33mmol)和HATU(623mg, 1.64mmol)在二氯甲烷(6mL)中的悬浮液,同时加入N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(1.34mL, 7.68mmol)。在2小时之后,用水稀释该混合物,萃取到EtOAc(3x)中,将合并的有机相干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),浓缩,并通过二氧化硅柱色谱(50-75% EtOAc/己烷)纯化残余物,得到59-G。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):C<sub>44</sub>H<sub>42</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si的[M+H]<sup>+</sup>理论值:777.9;实测值:778.566。

#### [0743] 步骤7

[0744] 在冰浴中搅拌59-G(648mg, 0.83mmol)在THF(10mL)中溶液,同时滴加在THF(0.83mL)中的1.0M四丁基氟化铵,并在室温下搅拌得到的混合物30分钟。滴加另外的在THF(0.1mL)中的1.0M四丁基氟化铵。在30分钟之后,在真空下浓缩反应混合物,并用EtOAc稀释残余物,用水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),浓缩,并通过二氧化硅柱色谱(5% MeOH/EtOAc)纯化残余物。将残余物(290mg, 0.54mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液冷却

至  $-78^{\circ}\text{C}$ ，同时滴加二乙氨基三氟化硫 (0.09mL, 0.65mmol)，使反应升温至室温并搅拌 2.5 小时。在冰浴中冷却反应物，用饱和的  $\text{NaHCO}_3$  淬灭，分离两相，并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取分离的水性级分。将两种有机级分合并，干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩。通过二氧化硅柱色谱 (1% MeOH/EtOAc) 纯化残余物，得到 59-H。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$  的  $[\text{M}+\text{H}]^+$  理论值: 541.49; 实测值: 542.320。

[0745] 步骤 8

[0746] 在室温下，将化合物 59-H (103mg, 0.19mmol) 溶于 TFA (1.4mL) 中 15 分钟，并浓缩溶液。将残余物悬浮在 DMF 中，过滤出，并用水洗涤沉淀产物，在真空下干燥，得到化合物 59。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$  的  $[\text{M}+\text{H}]^+$  理论值: 451.37, 实测值: 452.226。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.53 (s, 1H), 10.35 (t, J = 5.8Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.18 (t, J = 8.6Hz, 2H), 5.15-4.88 (m, 1H), 4.73 (d, J = 3.3Hz, 1H), 4.49 (m, 3H), 4.04 (t, J = 12.4Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 12.4, 3.7Hz, 1H), 2.95-2.76 (m, 1H), 2.26-2.03 (m, 1H), 1.96-1.64 (m, 3H)。<sup>19</sup>F-NMR (376MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  -73.93, -74.74 (d, J = 28.8Hz), -109.31 (m), -112.51 (m), -165.65 (m)。

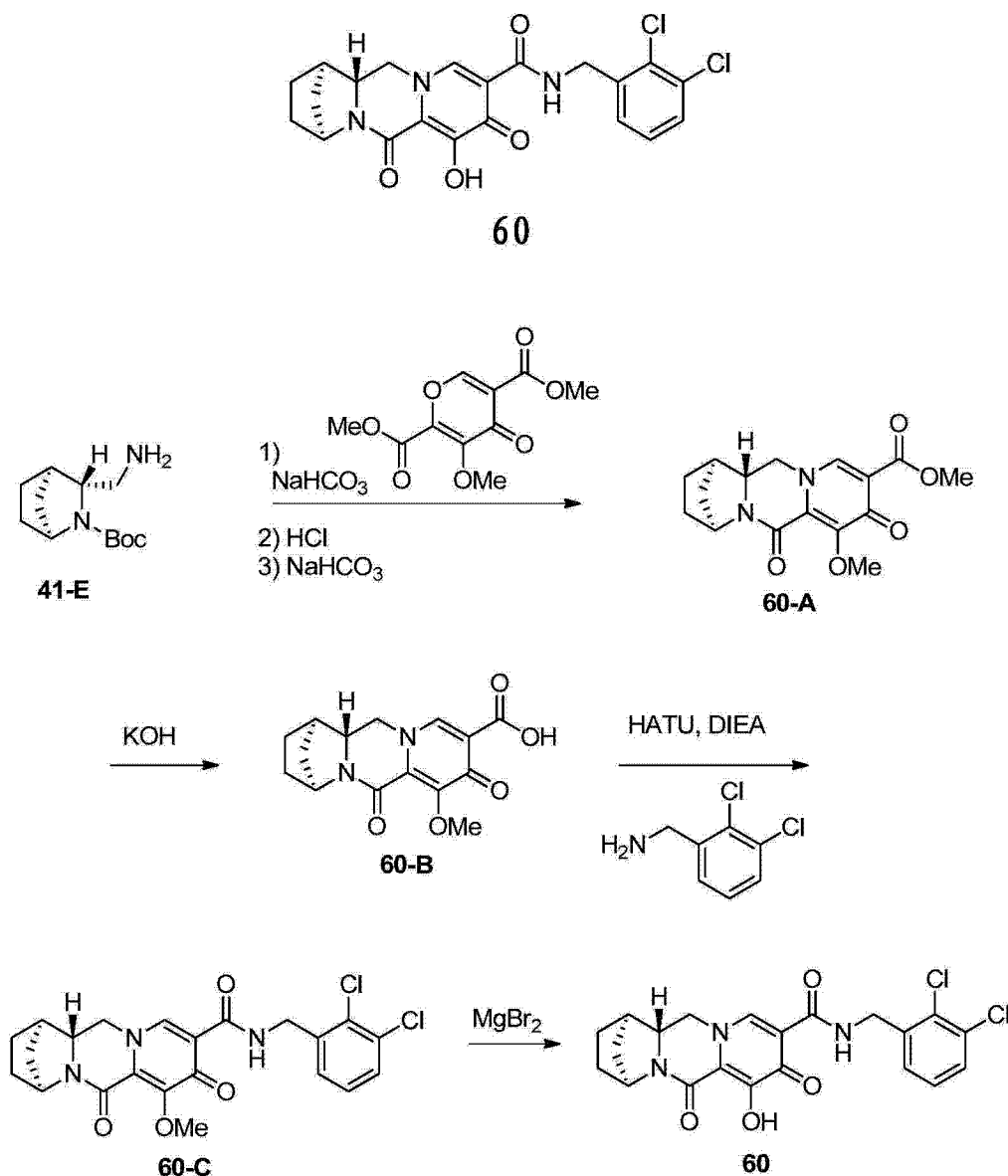
[0747] 实施例 60

[0748] 化合物 60 的制备

[0749] (1R, 4S, 12aR)-N-(2, 3-二氯苯甲基)-7-羟基-6, 8-二氧代-1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a-八氢-1, 4-桥亚甲基二吡啶并 [1, 2-a:1', 2'-d] 吡嗪-9-甲酰胺

[0750]



[0751] 步骤 1

[0752] 向 3-甲氧基-4-氧代-4H-吡喃-2,5-二羧酸二甲酯 (5.5g, 23mmol) 在 MeOH(100mL) 中的溶液中加入 41-E (实施例 41) (5g, 22mmol) 和碳酸氢钠 (3.6g, 43mmol)。在室温下, 搅拌该溶液 1.5 小时。加入 4M HCl (在二噁烷中, 55mL, 221mmol), 并将该溶液加热至 50°C 2 小时。将反应冷却至室温, 并在真空中浓缩。将得到的油状物溶于碳酸氢钠中, 并用 EtOAc 洗涤。然后, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4x) 萃取水层。经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取物并浓缩, 得到 60-A。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 319.13; 实测值: 319.20。

[0753] 步骤 2

[0754] 向 60-A (3.7g, 11.6mmol) 在 MeOH(12mL) 和 THF(23mL) 中的悬浮液中加入 KOH 水溶液 (2M, 15.7mL, 31.4mmol)。在室温下, 搅拌得到的溶液 10 分钟。在真空中除去挥发物, 并用 1N HCl 酸化得到的水层。将得到的白色固体过滤, 用水洗涤, 并在真空中干燥, 得到 60-B。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 8.36(s, 1H), 5.01(d, J = 2.7Hz, 1H), 4.12(s, 4H), 3.90(t, J = 12.2Hz, 1H), 3.78(dd, J = 12.1, 3.1Hz, 1H), 2.69(s, 1H), 1.95-1.71(m, 4H), 1.70-1.54(m, 2H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 305.11; 实测值: 305.15。

**[0755] 步骤 3**

**[0756]** 向 60-B(0.10g, 0.33mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3.5mL) 中的溶液中加入 (2,3-二氯苯基) 甲胺 (0.12g, 0.70mmol)、HATU(0.25g, 0.66mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) (0.29mL, 1.64mmol)。在室温下, 搅拌得到的溶液直到通过 LC/MS 判断反应完成。用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释反应混合物, 并用 1N HCl 洗涤。用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  回萃取水层, 并经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥合并的有机层且在真空中干燥。将粗物质溶于热 DMF 中, 并使其在冷却时沉淀。过滤得到 60-C。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$  的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 462.10; 实测值: 462.14。

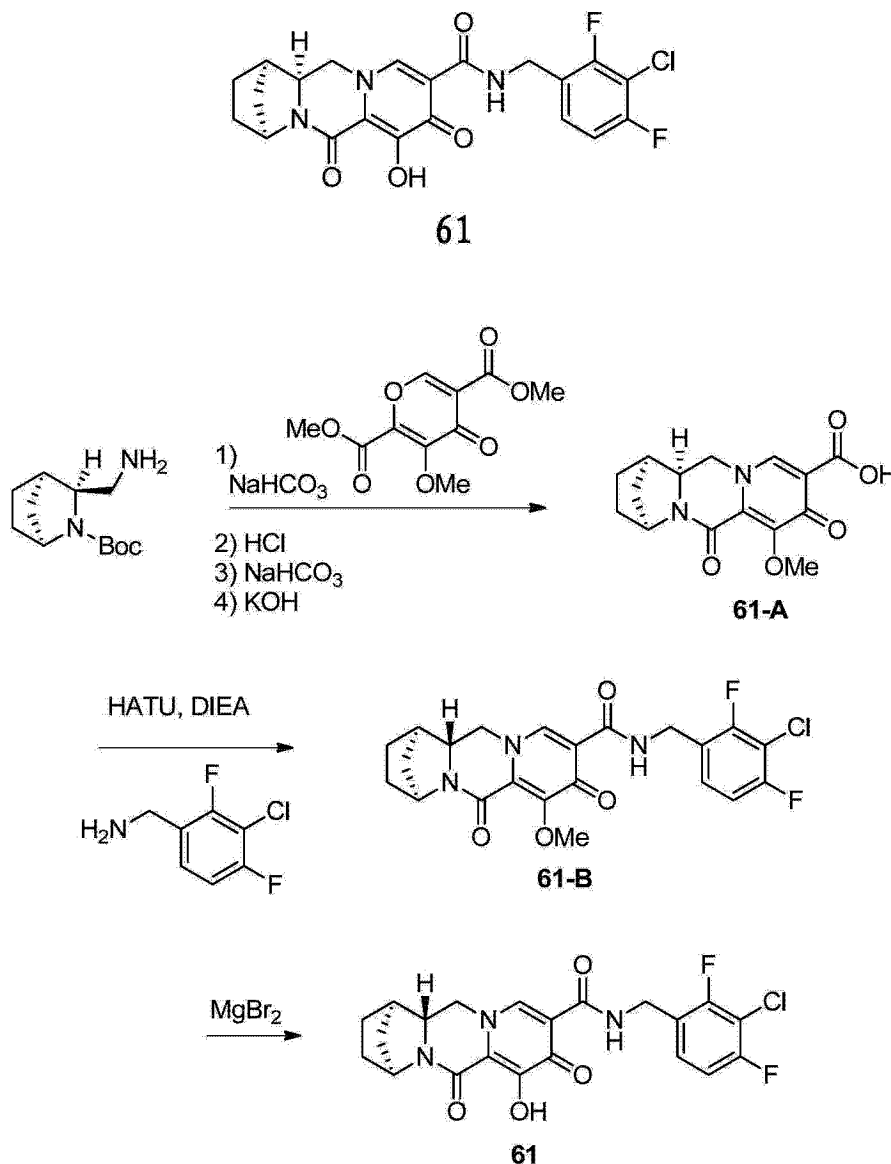
**[0757] 步骤 4**

**[0758]** 向 60-C(0.11g, 0.24mmol) 在乙腈 (4.5mL) 中的浆液中加入溴化镁 (0.089g, 0.48mmol)。将反应混合物加热至 45°C 2.5 小时, 然后冷却至室温。将该浆液用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释, 并用 1N HCl 和盐水洗涤。用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2x) 回萃取水层, 并经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥合并的有机层和在真空中干燥。将粗固体与甲醇一起研磨并过滤, 得到 60。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.72(s, 1H), 10.50(t, 1H), 8.34(s, 1H), 7.55(dd, 1H), 7.40-7.24(m, 2H), 4.67(s, 1H), 4.61(d, 2H), 4.45(dd, 1H), 3.95(t, 1H), 3.84-3.73(m, 1H), 1.86-1.67(m, 3H), 1.66-1.40(m, 4H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$  的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 448.08; 实测值: 448.18。

**[0759] 实施例 61****[0760] 化合物 61 的制备**

**[0761]** (1R, 4S, 12aS)-N-(3-氯-2,4-二氟苯甲基)-7-羟基-6,8-二氧代-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

**[0762]**



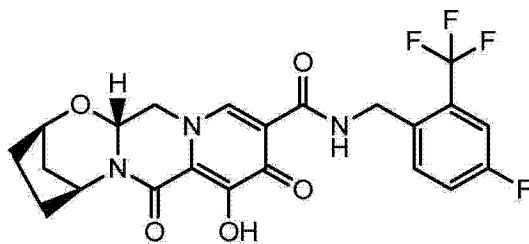
[0763] 类似于实施例 60, 用 (1S, 3S, 4R)-3-(氨基甲基)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯 (在实施例 55 中制备的) 代替 41-E, 和用 (3-氯-2,4-二氟苯基) 甲胺代替 (2,3-二氯苯基) 甲胺, 制备 61。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.85(s, 1H), 10.45(t, 1H), 8.40(s, 1H), 7.37(td, 1H), 7.27(td, 1H), 4.63-4.46(m, 4H), 4.17(t, 1H), 4.04(dt, 1H), 1.76(d, 1H), 1.73-1.54(m, 5H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 450.10; 实测值: 450.15。

[0764] 实施例 62

[0765] 化合物的制备 62

[0766] (2R, 5S, 13aR)-N-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~苯~~-10-甲酰胺

[0767]



62

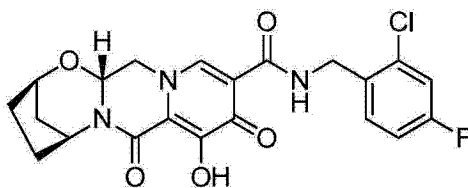
[0768] 以类似于化合物 42 的方法,使用 (4-氟-2-(三氟甲基)苯基)甲胺代替 (2,4,6-三氟苯基苯基)甲胺制备化合物 62。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 10.50(s, 1H), 8.38(s, 1H), 7.57(dd, 1H), 7.36(dd, 1H), 7.19(td, 1H), 5.40-5.28(m, 2H), 4.79(t, 2H), 4.69(s, 1H), 4.25(dd, 1H), 4.03(dd, 1H), 2.17-1.98(m, 4H), 1.96-1.84(m, 1H), 1.61(dt, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:482.13;实测值:482.145。

[0769] 实施例 63

[0770] 化合物 63 的制备

[0771] (2R, 5S, 13aR)-N-(2-氯-4-氟苯基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~苯~~-10-甲酰胺

[0772]



63

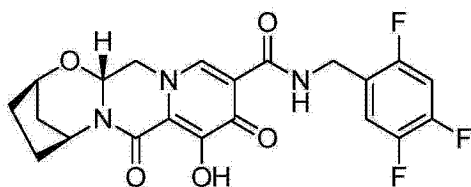
[0773] 以类似于化合物 42 的方法,使用 (2-氯-4-氟苯基)甲胺代替 (2,4,6-三氟苯基苯基)甲胺制备化合物 63。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 10.48(s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.39(dd, 1H), 7.12(dd, 1H), 6.93(td, 1H), 5.37(d, 1H), 5.31(t, 1H), 4.68(s, 3H), 4.29(d, 1H), 4.04(t, 1H), 2.21-2.01(m, 4H), 1.97-1.82(m, 1H), 1.67-1.56(m, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:448.10;实测值:448.143。

[0774] 实施例 64

[0775] 化合物 64 的制备

[0776] (2R, 5S, 13aR)-8-羟基-7,9-二氧代-N-(2,4,5-三氟苯基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~苯~~-10-甲酰胺

[0777]



64

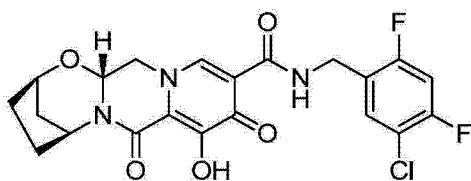
[0778] 以类似于化合物 42 的方法,使用 (2,4,5-三氟苯基)甲胺代替 (2,4,6-三氟苯基苯基)甲胺制备化合物 64。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 10.42(s, 1H), 8.42(s, 1H), 7.19(ddd, 1H), 6.91(td, 1H), 5.38(dd, 1H), 5.31(t, 1H), 4.69(s, 1H), 4.61(d, 2H), 4.29(dd, 1H), 4.05(dd, 1H), 2.18-2.02(m, 4H), 1.96-1.84(m, 1H), 1.66-1.56(m, 1H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:450.12;实测值:450.119。

[0779] 实施例 65

[0780] 化合物 65 的制备

[0781] (2R,5S,13aR)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-8-羟基-7,9-二氧代-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~革~~-10-甲酰胺

[0782]



65

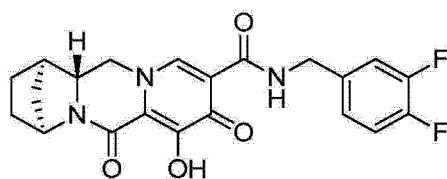
[0783] 以类似于化合物 42 的方法,使用 (5-氯-2,4-二氟苯基)甲胺代替 (2,4,6-三氟苯基苯基)甲胺制备化合物 65。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 10.47(t, 1H), 8.41(s, 1H), 7.40(dd, 1H), 6.90(t, 1H), 5.37(dd, 1H), 5.31(t, 1H), 4.69(s, 1H), 4.62(d, 2H), 4.28(d, 1H), 4.04(dd, 1H), 2.17-2.02(m, 4H), 1.94-1.86(m, 1H), 1.61(dt, 1H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:466.09;实测值:466.107。

[0784] 实施例 66

[0785] 化合物 66 的制备

[0786] (1R,4S,12aR)-N-(3,4-二氟苯基)-7-羟基-6,8-二氧代-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[0787]



66

[0788] 以类似于化合物 60 的方法,使用 (3,4-二氟苯基)甲胺代替 (2,3-二氯苯基)甲

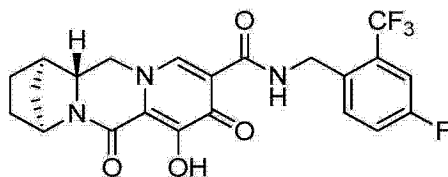
胺制备化合物 66。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  10.59(s, 1H), 7.24-7.16(m, 2H), 7.14-7.04(m, 2H), 4.91(s, 1H), 4.58(d, 3H), 3.94-3.82(m, 1H), 3.79(d, 1H), 1.99-1.81(m, 4H), 1.76(d, 1H), 1.70-1.60(m, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 416.13; 实测值: 416.415。

[0789] 实施例 67

[0790] 化合物 67 的制备

[0791] (1R, 4S, 12aR)-N-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-7-羟基-6,8-二氧代-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[0792]



67

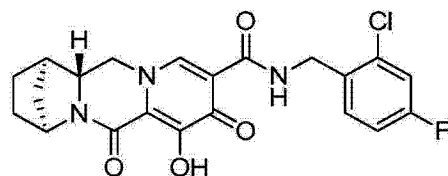
[0793] 以类似于化合物 60 的方法, 使用 (4-氟-2-(三氟甲基)苯基)甲胺代替 (2,3-二氯苯基)甲胺制备化合物 67。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  11.72(s, 1H), 10.55(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.36(dd, 1H), 7.18(td, 1H), 4.91(s, 1H), 4.80(d, 3H), 4.11(s, 1H), 1.99-1.80(m, 4H), 1.76(d, 1H), 1.71-1.47(m, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 466.13; 实测值: 466.297。

[0794] 实施例 68

[0795] 化合物 68 的制备

[0796] (1R, 4S, 12aR)-N-(2-氯-4-氟苯基)-7-羟基-6,8-二氧代-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[0797]



68

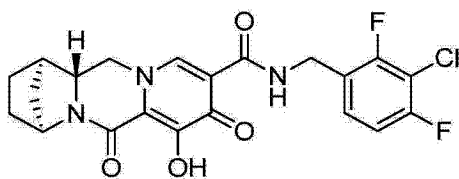
[0798] 以类似于化合物 60 的方法, 使用 (2-氯-4-氟苯基)甲胺代替 (2,3-二氯苯基)甲胺制备化合物 68。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  11.68(s, 1H), 10.52(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.44-7.37(m, 1H), 7.11(dd, 1H), 6.93(td, 1H), 4.90(s, 1H), 4.68(d, 2H), 4.16-4.01(m, 1H), 3.88-3.70(m, 2H), 2.00-1.79(m, 4H), 1.75(d, 1H), 1.70-1.57(m, 2H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 432.10; 实测值: 432.214。

[0799] 实施例 69

[0800] 化合物 69 的制备 (1R, 4S, 12aR)-N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-7-羟基-6,8-二氧代-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲

酰胺

[0801]



69

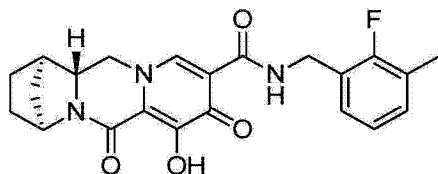
[0802] 以类似于化合物 60 的方法,使用 (3-氯-2,4-二氟苯基)甲胺代替 (2,3-二氯苯基)甲胺制备化合物 69。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 11.71(s, 1H), 10.48(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.27(s, 1H), 6.92(td, 1H), 4.90(s, 1H), 4.66(d, 2H), 4.08(s, 1H), 3.91-3.69(m, 2H), 2.01-1.79(m, 3H), 1.75(d, 1H), 1.71-1.44(m, 2H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:450.10;实测值:450.27。

[0803] 实施例 70

[0804] 化合物 70 的制备

[0805] (1R, 4S, 12aR)-N-(2-氟-3-甲基苯基)-7-羟基-6,8-二氧代-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[0806]



70

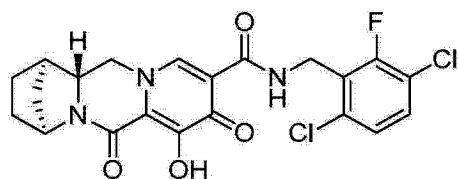
[0807] 以类似于化合物 60 的方法,使用 (2-氟-3-甲基苯基)甲胺代替 (2,3-二氯苯基)甲胺制备化合物 70。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 11.62(s, 1H), 10.39(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.19(t, 1H), 7.07(t, 1H), 6.96(t, 1H), 4.89(d, 1H), 4.67(d, 2H), 4.08(s, 1H), 3.88-3.67(m, 2H), 2.26(d, 3H), 1.97-1.79(m, 3H), 1.78-1.39(m, 3H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:412.16;实测值:412.26。

[0808] 实施例 71

[0809] 化合物 71 的制备

[0810] (1R, 4S, 12aR)-N-(3,6-二氯-2-氟苯基)-7-羟基-6,8-二氧代-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[0811]



71

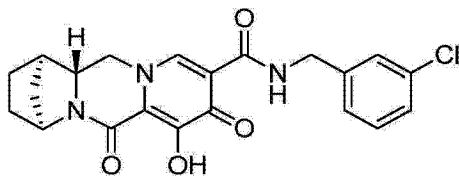
[0812] 以类似于化合物 60 的方法,使用 (3,6-二氯-2-氟苯基)甲胺代替 (2,3-二氯苯基)甲胺制备化合物 71。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 11.62(s, 1H), 10.47(t, 1H), 8.29(s, 1H), 7.13(dd, 1H), 4.88(s, 1H), 4.85-4.73(m, 2H), 4.09(d, 1H), 3.88-3.68(m, 2H), 1.99-1.53(m, 8H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:466.07;实测值:466.257。

[0813] 实施例 72

[0814] 化合物 72 的制备

[0815] (1R, 4S, 12aR)-N-(3-氯苯甲基)-7-羟基-6,8-二氧代-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[0816]



72

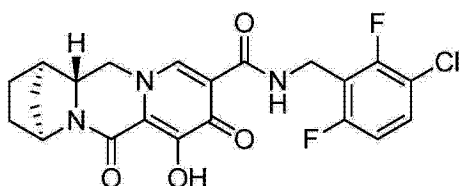
[0817] 以类似于化合物 60 的方法,使用 (3-氯苯基)甲胺代替 (2,3-二氯苯基)甲胺制备化合物 72。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.75(s, 1H), 10.44(t, 1H), 8.38(s, 1H), 7.42-7.22(m, 4H), 4.68(s, 1H), 4.54(d, 2H), 4.48(dd, 1H), 3.97(t, 1H), 3.81(dd, 1H), 2.58(s, 1H), 1.87-1.69(m, 3H), 1.68-1.51(m, 2H), 1.46(d, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:414.11;实测值:414.21。

[0818] 实施例 73

[0819] 化合物 73 的制备

[0820] (1R, 4S, 12aR)-N-(3-氯-2,6-二氟苯基)-7-羟基-6,8-二氧代-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[0821]



73

[0822] 以类似于化合物 60 的方法,使用 (3-氯-2,6-二氟苯基)甲胺代替 (2,3-二氯苯基)甲胺制备化合物 73。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.71(s, 1H), 10.46(t, 1H), 8.34(s, 1H), 7.60(td, 1H), 7.19(td, 1H), 4.67(s, 1H), 4.62(d, 2H), 4.44(dd, 1H), 3.95(t, 1H), 3.78(dd, 1H), 2.57(s, 1H), 1.86-1.68(m, 3H), 1.67-1.49(m, 2H), 1.45(d, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:450.10;实测值:450.16。

[0823] 实施例 74

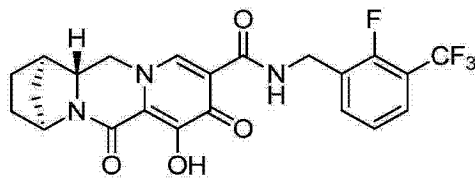
[0824] 化合物 74 的制备

[0825] (1R, 4S, 12aR)-N-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-7-羟基-6,8-二氧代-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺



胺

[0826]



74

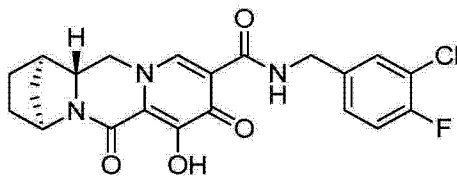
[0827] 以类似于化合物 60 的方法,使用 (2-氟-3-(三氟甲基)苯基)甲胺代替 (2,3-二氯苯基)甲胺制备化合物 74。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.76(s, 1H), 10.48(t, 1H), 8.36(s, 1H), 7.68(q, 2H), 7.38(t, 1H), 4.68(s, 1H), 4.65(d, 2H), 4.47(dd, 1H), 3.96(t, 1H), 3.80(dd, 1H), 2.57(s, 1H), 1.88-1.69(m, 3H), 1.67-1.50(m, 2H), 1.45(d, 1H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:466.13;实测值:466.142。

[0828] 实施例 75

[0829] 化合物 75 的制备

[0830] (1R,4S,12aR)-N-(3-氯-4-氟苯基)甲胺代替 (2,3-二氯苯基)甲胺制备化合物 75。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.75(s, 1H), 10.43(t, 1H), 8.38(s, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.42-7.28(m, 2H), 4.68(s, 1H), 4.51(d, 2H), 4.47(dd, 1H), 3.97(t, 1H), 3.80(dd, 1H), 2.58(s, 1H), 1.86-1.68(m, 3H), 1.68-1.52(m, 2H), 1.46(d, 1H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:432.10;实测值:432.159。

[0831]



75

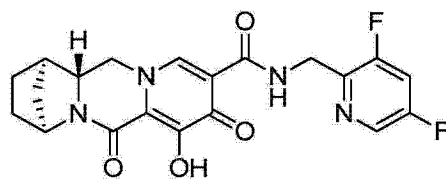
[0832] 以类似于化合物 60 的方法,使用 (3-氯-4-氟苯基)甲胺代替 (2,3-二氯苯基)甲胺制备化合物 75。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.75(s, 1H), 10.43(t, 1H), 8.38(s, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.42-7.28(m, 2H), 4.68(s, 1H), 4.51(d, 2H), 4.47(dd, 1H), 3.97(t, 1H), 3.80(dd, 1H), 2.58(s, 1H), 1.86-1.68(m, 3H), 1.68-1.52(m, 2H), 1.46(d, 1H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:432.10;实测值:432.159。

[0833] 实施例 76

[0834] 化合物 76 的制备

[0835] (1R,4S,12aR)-N-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-7-羟基-6,8-二氧代-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[0836]



76

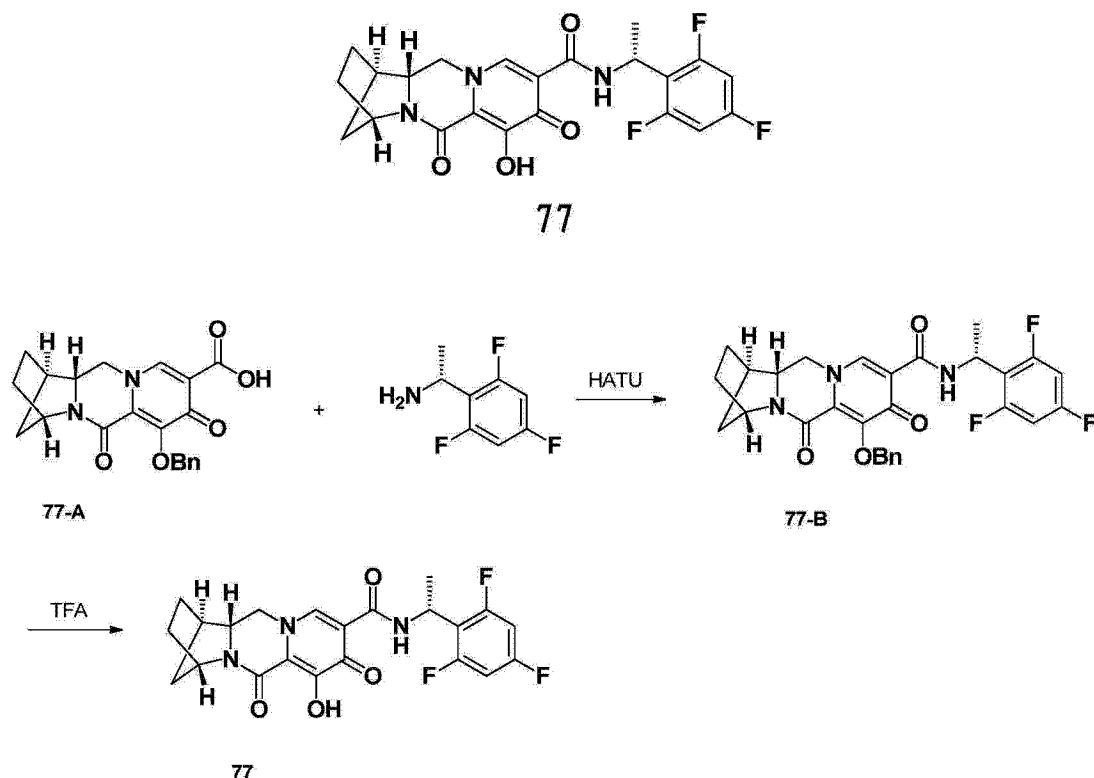
[0837] 以类似于化合物 60 的方法,使用 (3, 5- 二氟吡啶 -2- 基) 甲胺代替 (2, 3- 二氟吡啶苯基) 甲胺制备化合物 76。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿 -d)  $\delta$  10.80(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.33(d, 1H), 7.20(td, 1H), 4.90(s, 1H), 4.82(s, 2H), 4.28(d, 1H), 3.92-3.75(m, 2H), 3.48(s, 2H), 1.98-1.80(m, 3H), 1.77(d, 1H), 1.71-1.58(m, 2H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值 :417.13 ;实测值 :417.189。

[0838] 实施例 77

[0839] 化合物 77 的制备

[0840] (1R, 4S, 12aR)-7- 羟基 -6, 8- 二氧代 -N-((R)-1-(2, 4, 6- 三氟苯基) 乙基) -1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a- 八氢 -1, 4- 桥亚甲基二吡啶并 [1, 2-a:1', 2'-d] 吡嗪 -9- 甲酰胺

[0841]



[0842] 步骤 1

[0843] 给 50-mL 的圆底烧瓶中装入在 DCM(10mL) 中的 77-A(0.15g, 0.39mmol)、(R)-1-(2, 4, 6- 三氟苯基) 乙胺 (0.14g, 0.78mmol)、N,N- 二异丙基乙胺 (DIPEA) (0.25g, 1.97mmol) 和 HATU(0.29g, 0.79mmol)。在室温下, 搅拌反应混合物 1 小时。将该反应混合物浓缩, 再溶于 EtOAc (50mL) 中, 用饱和的 NaHCO<sub>3</sub> (2x)、饱和的 NH<sub>4</sub>Cl 洗涤, 并经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在浓缩之后, 通过用己烷 -EtOAc 的硅胶上的柱色谱纯化粗物质, 得到呈白色固体的 77-B。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>, 实测值 :538。

[0844] 步骤 2

[0845] 给 50-mL 的圆底烧瓶中装入在 TFA(2mL) 中的 77-B(0.20g, 0.27mmol)。在室温下, 搅拌反应混合物 30 分钟。浓缩该溶液, 并通过使用在 EtOAc 中 EtOAc-20% MeOH 作为洗脱液的硅胶上的柱色谱纯化残余物, 得到化合物 77。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿 -d)  $\delta$  10.67(d, J = 8.2Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 6.61(t, J = 8.4Hz, 2H), 5.60(dd, J = 8.1, 6.9Hz, 1H), 4.85(

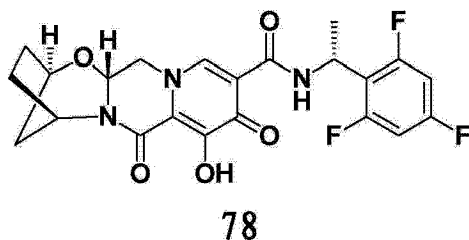
s, 1H), 3.82 (t, J = 12.2Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 12.4, 3.4Hz, 1H), 2.75-2.55 (m, 3H), 1.97-1.57 (m, 9H)。<sup>19</sup>F-NMR(376MHz, 氯仿-d) δ -109.65' --111.29(m), -111.76--113.09(m)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>实测值:448。

[0846] 实施例 78

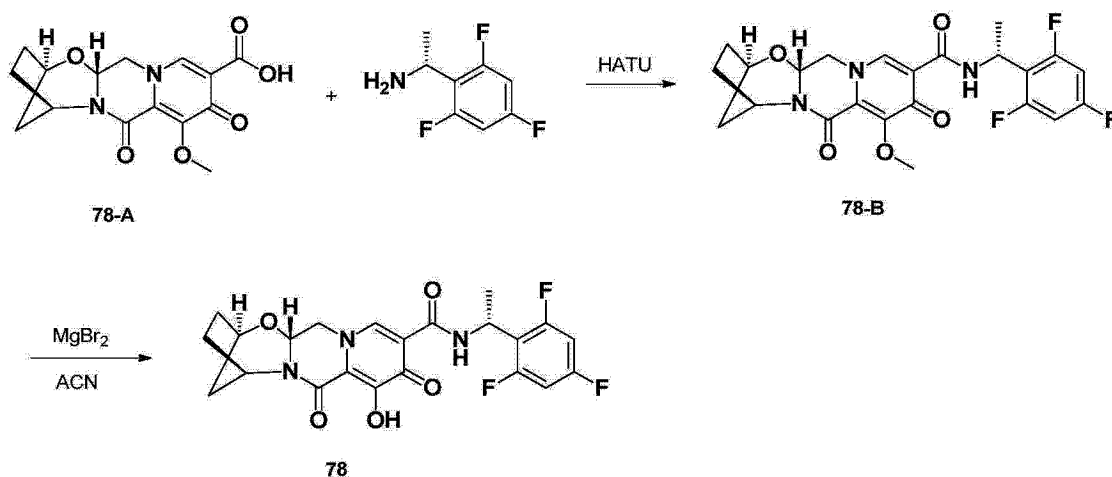
[0847] 化合物 78 的制备

[0848] (2R, 13aR)-8-羟基-7,9-二氧代-N-((R)-1-(2,4,6-三氟苯基)乙基)-2,3,4,5,7,9,13,13a-八氢-2,5-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[2,1-b][1,3]氧杂氮杂~~苯~~-10-甲酰胺

[0849]



[0850]



[0851] 步骤 1

[0852] 给 50-mL 的圆底烧瓶中装入在 DCM(10mL) 中的 78-A(0.30g, 0.94mmol)、(R)-1-(2,4,6-三氟苯基)乙胺(0.39g, 1.87mmol)、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(0.61g, 4.87mmol)和 HATU(0.71g, 1.87mmol)。在室温下,搅拌反应混合物 1 小时。将该反应混合物浓缩,再溶于 EtOAc(50mL)中,用饱和的 NaHCO<sub>3</sub>(2x)、饱和的 NH<sub>4</sub>Cl 洗涤,并经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在浓缩之后,通过用己烷-EtOAc 的硅胶上的柱色谱纯化粗物质,得到呈白色固体的 78-B。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>;实测值:478。

[0853] 步骤 2

[0854] 给 50-mL 的圆底烧瓶中装入在乙腈(5mL)中的 78-B(0.4g, 0.84mmol)和溴化镁(0.4g, 2.2mmol)。将该反应混合物加热至 50℃。在 10 分钟之后,将反应混合物冷却至 0℃,并加入 1N 盐酸(4mL)。加入更多水(~5mL),过滤固体,用水洗涤并干燥,得到化合物 78。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 12.30(s, 1H), 10.59(d, J = 8.3Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 6.60(t, J = 8.4Hz, 2H), 5.59(t, J = 7.4Hz, 1H), 5.37(dd, J = 9.4, 4.1Hz, 1H), 5.31-5.09(m, 1H)

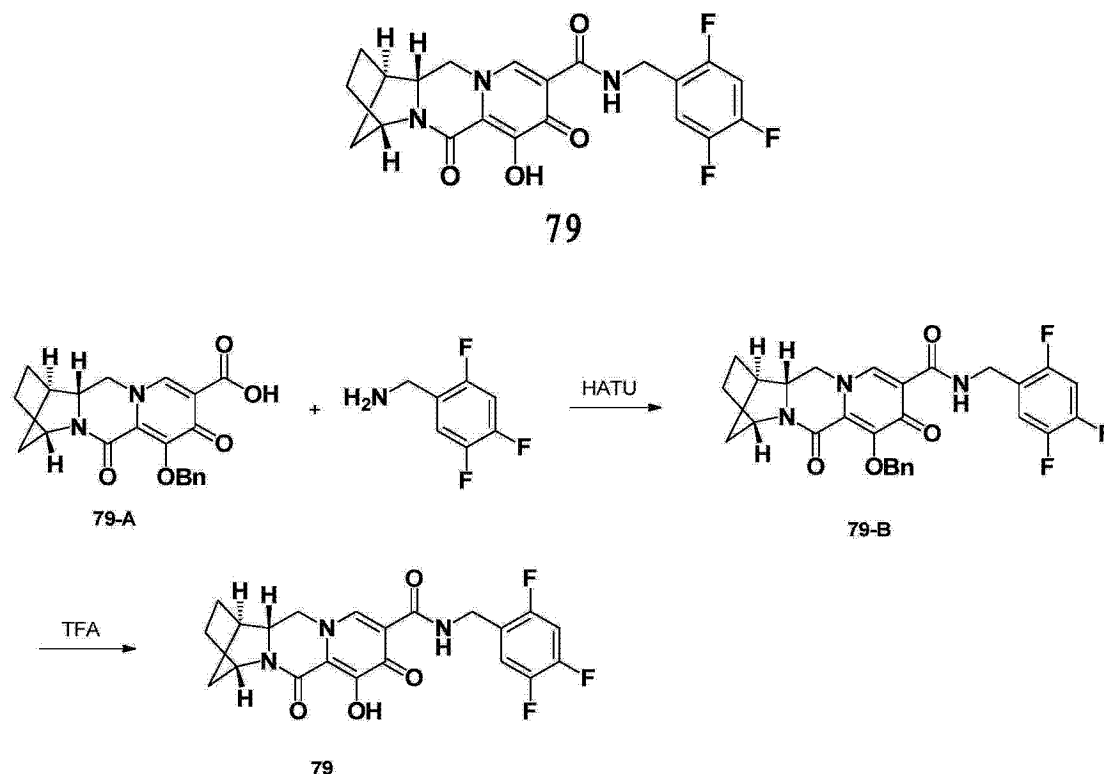
), 4.64(t, J = 3.0Hz, 1H), 4.20(dd, J = 12.9, 4.1Hz, 2H), 3.96(dd, J = 12.8, 9.4Hz, 2H), 2.21-1.85(m, 4H), 1.71-1.43(m, 3H)。<sup>19</sup>F-NMR(376MHz, 氯仿-d) δ -110.37(tt, J = 8.7, 6.1Hz), -112.19(t, J = 7.2Hz)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>实测值:464。

[0855] 实施例 79

[0856] 化合物 79 的制备

[0857] (1R, 4S, 12aR)-7-羟基-6,8-二氧代-N-(2,4,5-三氟苯基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[0858]



[0859] 步骤 1

[0860] 给 50-mL 的圆底烧瓶中装入在 DCM(10mL) 中的 79-A(0.12g, 0.32mmol)、(2,4,5-三氟苯基)甲胺(0.10g, 0.63mmol)、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(0.20g, 1.58mmol)和 HATU(0.24g, 0.63mmol)。在室温下, 搅拌反应混合物 1 小时。将该反应混合物浓缩, 再溶于 EtOAc(50mL) 中, 用饱和的 NaHCO<sub>3</sub>(2x)、饱和的 NH<sub>4</sub>Cl 洗涤, 并经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在浓缩之后, 通过用己烷-EtOAc 的硅胶上的柱色谱纯化粗物质, 得到呈白色固体的 79-B。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>; 实测值:524。

[0861] 步骤 2

[0862] 给 50-mL 的圆底烧瓶中装入在 TFA(2mL) 中的 79-B(0.15g, 0.29mmol)。在室温下, 搅拌反应混合物 30 分钟。浓缩该溶液, 通过使用在 EtOAc 中 EtOAc-20% MeOH 作为洗脱液的硅胶上的柱色谱纯化残余物, 得到化合物 79。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 11.70(s, 1H), 10.65-10.18(m, 1H), 8.27(s, 1H), 7.26(m, 1H), 6.90(td, J = 9.7, 6.4Hz, 1H), 4.89(s, 1H), 4.60(d, J = 6.0Hz, 2H), 4.09(dd, J = 11.4, 2.6Hz, 1H), 3.96-3.66(m, 2H), 2.68(s, 1H), 2.15-1.43(m, 6H)。<sup>19</sup>F-NMR(376MHz, 氯仿-d) δ 120.53--120.85(m), -134.68--136.79(m), -14

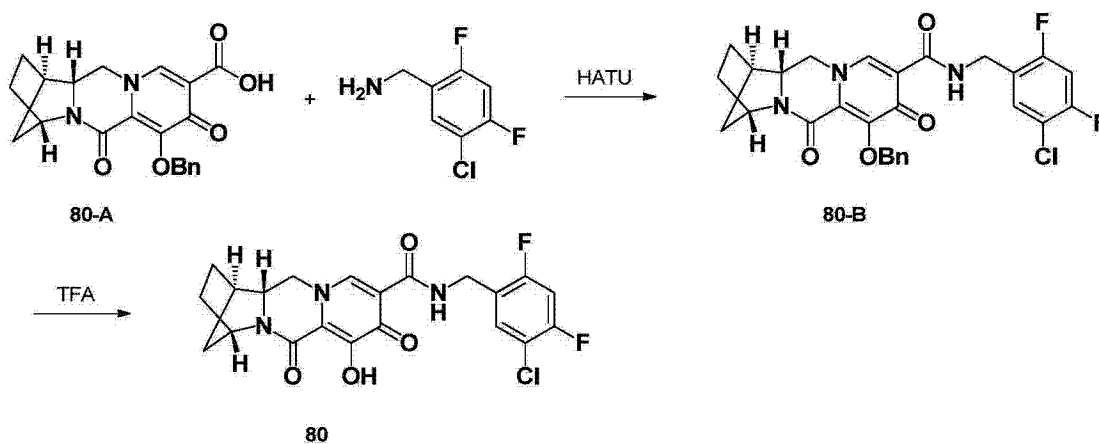
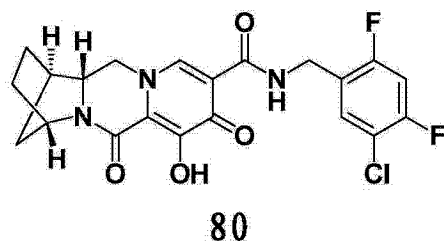
2. 26--144. 11 (m). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 实测值 : 434。

[0863] 实施例 80

[0864] 化合物 80 的制备

[0865] (1R, 4S, 12aR)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-7-羟基-6,8-二氧代-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[0866]



[0867] 步骤 1

[0868] 给 50-mL 的圆底烧瓶中装入在 DCM(10mL) 中的 80-A(0.12g, 0.32mmol)、(5-氯-2,4-二氟苯基)胺(0.11g, 0.63mmol)、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(0.20g, 1.58mmol)和 HATU(0.24g, 0.63mmol)。在室温下, 搅拌反应混合物 1 小时。将该反应混合物浓缩, 再溶于 EtOAc(50mL) 中, 用饱和的 NaHCO<sub>3</sub>(2x)、饱和的 NH<sub>4</sub>Cl 洗涤, 并经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在浓缩之后, 通过用己烷-EtOAc 的硅胶上的柱色谱纯化粗物质, 得到呈白色固体的 80-B。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> ; 实测值 : 541。

[0869] 步骤 2

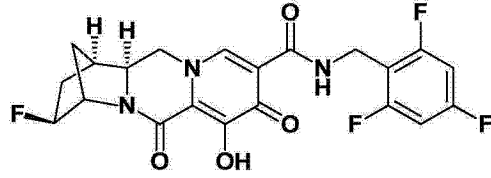
[0870] 给 50-mL 的圆底烧瓶中装入在 TFA(2mL) 中的 80-B(0.14g, 0.26mmol)。在室温下, 搅拌反应混合物 30 分钟。浓缩该溶液, 通过使用在 EtOAc 中 EtOAc-20% MeOH 作为洗脱液的硅胶上的柱色谱纯化残余物, 得到化合物 80。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 10.46(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.40(t, J = 7.8Hz, 1H), 6.89(t, J = 9.1Hz, 1H), 4.90(s, 1H), 4.78-4.48(m, 2H), 4.08(dd, J = 11.3, 2.5Hz, 1H), 3.95-3.63(m, 2H), 2.68(s, 1H), 2.22-1.51(m, 7H)。<sup>19</sup>F-NMR(376MHz, 氯仿-d) δ -113.37(q, J = 8.1Hz), -116.37(q, J = 8.0Hz)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 实测值 : 451。

[0871] 实施例 81

[0872] 化合物 81 的制备

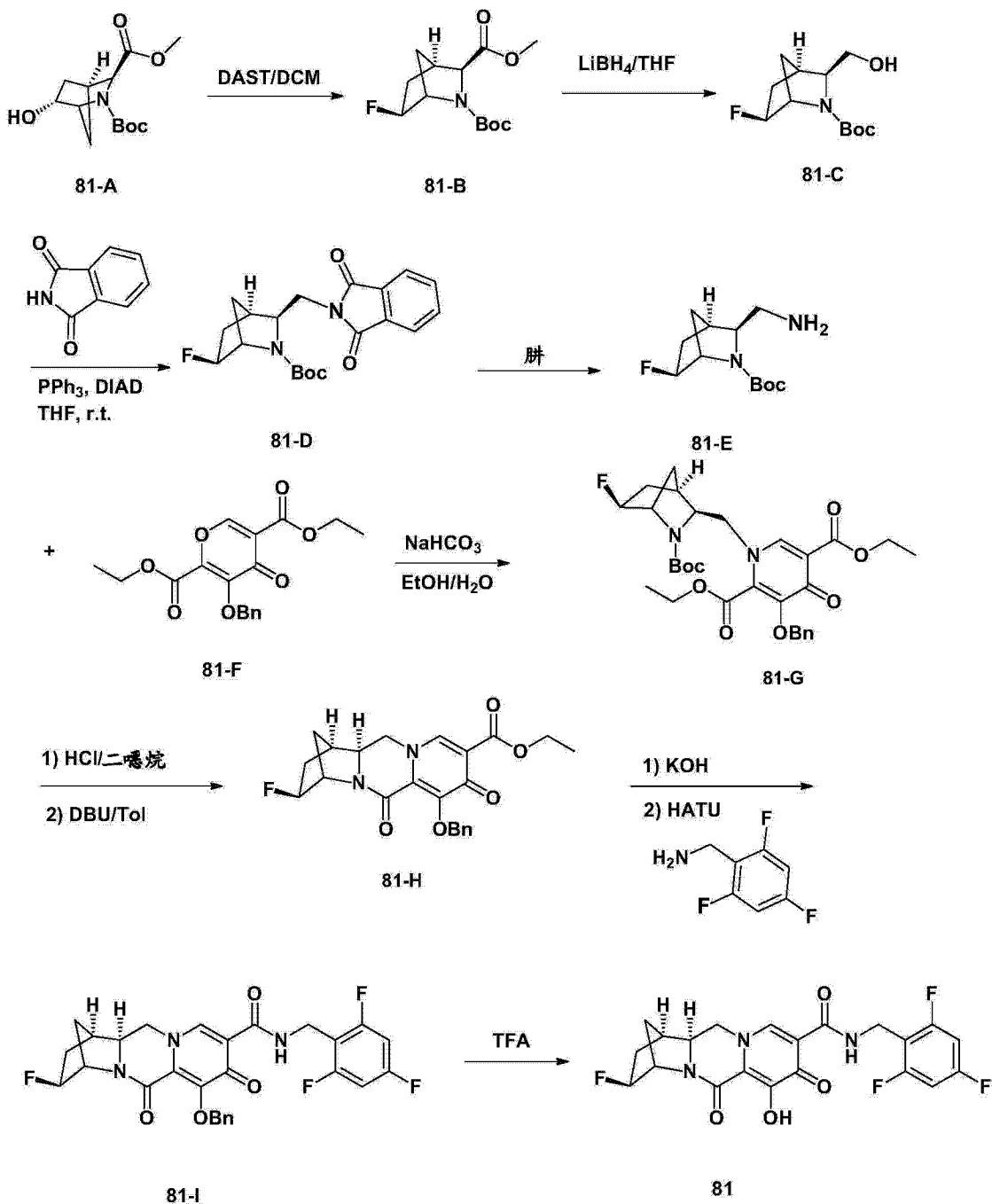
[0873] (1R, 3S, 4S, 12aS)-3-氟-7-羟基-6,8-二氧代-N-(2,4,6-三氟苯甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[0874]



[0875]

## 81



## [0876] 步骤 1

[0877] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 DCM (10mL) 中的 81-A (1.0g, 3.7mmol)。将反应混合物冷却至 0°C。慢慢地加入二乙氨基三氟化硫 (DAST) (0.58mL, 4.1mmol)。然后, 在室温下, 搅拌反应混合物 1 小时。将该混合物冷却回 0°C。滴加饱和的  $\text{NaHCO}_3$  (5mL) 淬灭反应。然后, 将反应混合物用 EtOAc (100mL) 稀释, 用饱和的  $\text{NaHCO}_3$ 、盐水洗涤, 并经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在浓缩之后, 通过使用己烷-EtOAc 作为洗脱液快速色谱纯化残余物, 得到 81-B。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  实测值: 274。

## [0878] 步骤 2

[0879] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 THF (10mL) 中的 81-B (0.8g, 3.0mmol)。在 -78℃ 下, 搅拌该反应混合物。慢慢地加入在 THF (3.2mL, 6.4mmol) 中的 2.0M LiBH<sub>4</sub>。然后, 使该反应混合物升温, 并在室温下搅拌 3 小时。然后, 将反应混合物用 EtOAc (100mL) 稀释, 并用水慢慢地处理 (放出 H<sub>2</sub>)。在两相分离之后, 用 EtOAc 萃取水性级分, 将两种有机级分合并, 用水洗涤, 并经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在浓缩之后, 通过使用己烷 -EtOAc 作为洗脱液快速色谱纯化残余物, 得到 81-C。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> 实测值: 246。

[0880] 步骤 3

[0881] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 THF (15mL) 中的 81-C (0.57g, 2.3mmol)、三苯基膦 (1.3g, 5.1mmol) 和邻苯二甲酰亚胺 (0.55g, 3.7mmol)。然后, 将反应混合物冷却至 0℃, 同时搅拌。向反应混合物中慢慢地加入偶氮二羧酸二异丙酯 (DIAD) (1.0mL, 5.1mmol)。在室温下, 搅拌反应混合物过夜。在浓缩之后, 通过使用己烷 -EtOAc 作为洗脱液快速色谱纯化残余物, 得到 81-D。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> 实测值: 375。

[0882] 步骤 4

[0883] 向 81-D (0.8g, 2.1mmol) 在 EtOH (40mL) 中的溶液中加入一水合肼 (0.6mL)。将反应混合物加热至 70℃, 同时搅拌 3 小时。在过滤除去固体之后, 浓缩滤液, 得到 81-E。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> 实测值: 245。

[0884] 步骤 5

[0885] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在乙醇 (7mL) 中的 81-E (0.49g, 2.0mmol) 和 81-F (0.7g, 2.0mmol)。向反应混合物中加入在水 (7mL) 中的碳酸氢钠 (0.34g, 4.0mmol)。然后, 在室温下搅拌该反应混合物过夜。将该混合物用 EtOAc (50mL) 稀释, 并用水 (2x) 洗涤。用 EtOAc (1x) 萃取水性级分, 将有机级分合并, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。粗物质 81-G 用于下一步中而无需进一步纯化。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> 实测值: 573。

[0886] 步骤 6

[0887] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 4N HCl / 二噁烷 (11mL) 中的 81-G (1.1g, 1.9mmol)。然后, 在室温下, 搅拌反应混合物 1 小时。在浓缩之后, 得到 1.0g 的中间体。将该中间体和 DBU (1.3g, 8.8mmol) 溶于甲苯 (10mL) 中。将该反应混合物加热至 110℃, 同时搅拌 1 小时。在浓缩之后, 通过使用己烷 -EtOAc 作为洗脱液快速色谱纯化残余物, 得到 81-H。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> 实测值: 413。

[0888] 步骤 7

[0889] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 THF (5mL) 和 MeOH (5mL) 中的 81-H (0.56g, 1.4mmol)。向反应混合物中加入 1N KOH (4mL)。然后, 在室温下搅拌该反应混合物 1 小时。通过加入 1N HCl (4mL) 将反应混合物酸化。在浓缩之后, 使残余物与甲苯 (3x) 共蒸发。将粗酸的一半、2, 4, 6-三氟苯甲基胺 (0.2g, 1.3mmol)、N, N'-二异丙基乙胺 (DIPEA) (0.41g, 3.1mmol) 和 HATU (0.48g, 1.25mmol) 溶于 DMF (10mL) 中。在室温下, 搅拌该反应混合物 2 小时。将该混合物用 EtOAc (100mL) 稀释, 用饱和的 NaHCO<sub>3</sub> (2x)、饱和的 NH<sub>4</sub>Cl (2x) 洗涤, 并且经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在浓缩之后, 通过用己烷 -EtOAc 的硅胶上的柱色谱纯化粗物质, 得到 81-I。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> 实测值: 542。

[0890] 步骤 8

[0891] 给 50mL 的圆底烧瓶中装入在 TFA (3mL) 中的反应物 81-I (0.31g, 0.58mmol)。



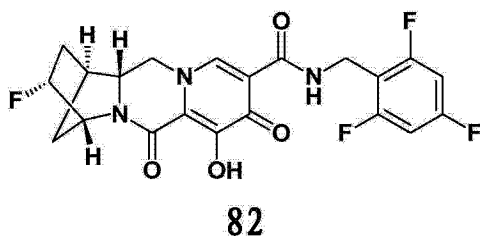
在室温下, 搅拌反应混合物 30 分钟。在浓缩之后, 通过用 EtOAc-MeOH 的硅胶上的柱色谱纯化粗物质, 得到化合物 81。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 10.29(s, 1H), 8.31(s, 1H), 6.65(dd, J = 8.7, 7.5Hz, 2H), 5.05-4.75(m, 2H), 4.65(d, J = 5.6Hz, 2H), 4.11(d, J = 12.2Hz, 1H), 3.83(t, J = 12.3Hz, 1H), 3.56(dd, J = 12.3, 3.3Hz, 1H), 2.77(s, 1H), 2.25-1.97(m, 2H), 1.95(d, J = 11.0Hz, 2H), 1.77(d, J = 11.2Hz, 1H)。<sup>19</sup>F-NMR(376MHz, 氯仿-d) δ -108.98(t, J = 8.2Hz), -112.03(t, J = 7.2Hz), -168.00。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): 实测值: 452。

[0892] 实施例 82

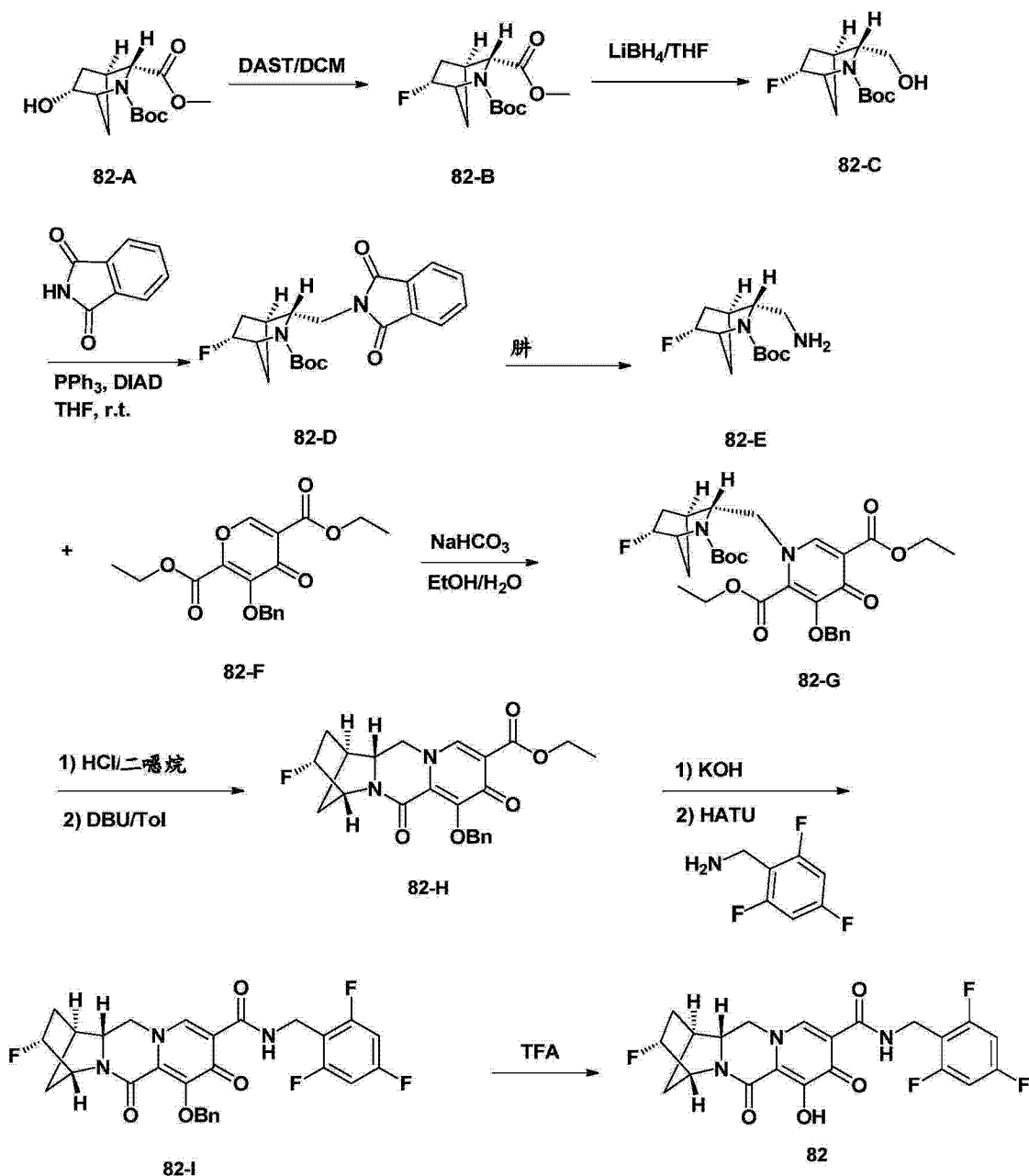
[0893] 化合物 82 的制备

[0894] (1S, 3R, 4R, 12aR)-3-氟-7-羟基-6,8-二氧代-N-(2,4,6-三氟苯甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[0895]



[0896]



## [0897] 步骤 1

[0898] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 DCM(6mL) 中的 82-A(0.6g, 2.1mmol)。将反应混合物冷却至  $0^\circ\text{C}$ 。慢慢地加入 DAST(0.35mL, 3.0mmol)。然后, 在室温下, 搅拌反应混合物 1 小时。将该混合物冷却回  $0^\circ\text{C}$ 。滴加饱和的  $\text{NaHCO}_3$ (5mL) 淬灭反应。然后, 将反应混合物用  $\text{EtOAc}$ (100mL) 稀释, 用饱和的  $\text{NaHCO}_3$ 、盐水洗涤, 并经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在浓缩之后, 通过使用己烷 -  $\text{EtOAc}$  作为洗脱液快速色谱纯化残余物, 得到 82-B。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  实测值: 274。

## [0899] 步骤 2

[0900] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 THF(10mL) 中的 82-B(0.4g, 1.5mmol)。在  $-78^\circ\text{C}$  下, 搅拌该反应混合物。慢慢地加入在 THF(1.6mL, 3.2mmol) 中的 2.0M  $\text{LiBH}_4$ 。然后, 使该反应混合物升温, 并在室温下搅拌 3 小时。然后, 将反应混合物用  $\text{EtOAc}$ (100mL) 稀释, 并慢慢地加入水 ( $\text{H}_2$  放出)。在两相分离之后, 用  $\text{EtOAc}$  萃取水性级分, 将两种有机级分合并, 用

水洗涤,并经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在浓缩之后,通过使用己烷-EtOAc 作为洗脱液快速色谱纯化残余物,得到 82-C。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>实测值:246。

[0901] 步骤 3

[0902] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 THF(10mL) 中的 82-C(0.25g, 1.0mmol)、三苯基膦(0.59g, 2.2mmol) 和邻苯二甲酰亚胺(0.24g, 1.6mmol)。然后,将反应混合物冷却至 0℃,同时搅拌。向反应混合物中慢慢地加入 DIAD(0.44mL, 2.2mmol)。在室温下,搅拌反应混合物过夜。在浓缩之后,通过使用己烷-EtOAc 作为洗脱液快速色谱纯化残余物,得到 82-D。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>实测值:375。

[0903] 步骤 4

[0904] 向 82-D(0.35g, 0.9mmol) 在 EtOH(20mL) 中的溶液中加入一水合肼(0.3mL)。将反应混合物加热至 70℃,同时搅拌 3 小时。在过滤除去固体之后,浓缩滤液,得到 82-E。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>实测值:245。

[0905] 步骤 5

[0906] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在乙醇(7mL) 中的 82-E(0.21g, 0.87mmol) 和 82-F(0.3g, 0.87mmol)。向反应混合物中加入在水(7mL) 中的碳酸氢钠(0.15g, 1.7mmol)。然后,在室温下搅拌该反应混合物过夜。将该混合物用 EtOAc(50mL) 稀释,并用水(2x) 洗涤。用 EtOAc 萃取水性级分,将有机级分合并,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩。粗物质 82-G 用于下一步中而需进一步纯化。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>实测值:573。

[0907] 步骤 6

[0908] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 4N HCl/二噁烷(5mL) 中的 82-G(0.49g, 0.86mmol)。然后,在室温下,搅拌反应混合物 1 小时。在浓缩之后,得到 0.4g 的中间体。将该中间体和 DBU(0.6g, 4.0mmol) 溶于甲苯(10mL) 中。将该反应混合物加热至 110℃,同时搅拌 1 小时。在浓缩之后,通过使用己烷-EtOAc 作为洗脱液快速色谱纯化残余物,得到 82-H。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>实测值:413。

[0909] 步骤 7

[0910] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 THF(5mL) 和 MeOH(5mL) 中的 82-H(0.2g, 0.49mmol)。然后,在室温下搅拌该反应混合物 1 小时。通过加入 1N HCl(1.5mL) 将反应混合物酸化。在浓缩之后,使残余物与甲苯(3x) 共蒸发。将粗酸的一半、2,4,6-三氟苯甲基胺(0.15g, 0.95mmol)、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(0.31g, 2.4mmol) 和 HATU(0.36g, 0.95mmol) 溶于 DCM(10mL) 中。在室温下,搅拌该反应混合物 2 小时。将该混合物用 EtOAc(100mL) 稀释,用饱和的  $\text{NaHCO}_3$ (2x)、饱和的  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (2x) 洗涤,并且经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在浓缩之后,通过用己烷-EtOAc 的硅胶上的柱色谱纯化粗物质,得到 82-I。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>实测值:542。

[0911] 步骤 8

[0912] 给 50mL 的圆底烧瓶中装入在 TFA(3mL) 中的反应物 82-I(0.22g, 0.41mmol)。在室温下,搅拌反应混合物 30 分钟。在浓缩之后,通过用 EtOAc-MeOH 的硅胶上的柱色谱纯化粗物质,得到化合物 82。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  10.25(s, 1H), 8.28(s, 1H), 6.65(s, 2H), 5.15-4.77(m, 2H), 4.65(s, 2H), 4.32-3.41(m, 2H), 2.78(s, 1H), 1.86(dd, J = 144.8, 72.3Hz, 6H)。<sup>19</sup>F-NMR(376MHz, 氯仿-d)  $\delta$  -108.98(t, J = 8.2Hz), -112.03(t, J =

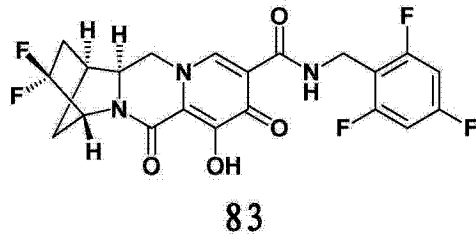
7. 2Hz), -168. 00. LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z) :实测值 :452。

[0913] 实施例 83

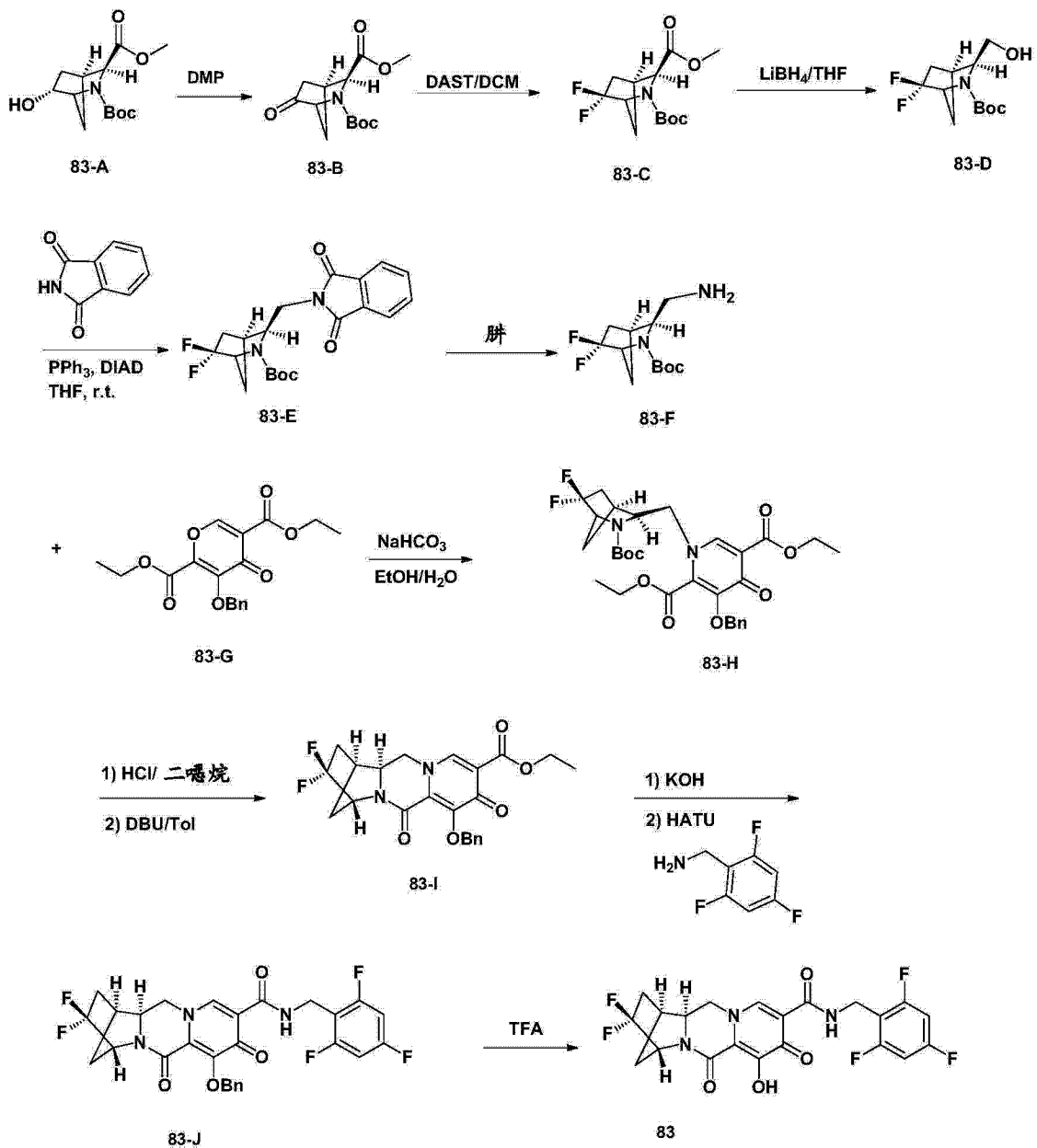
[0914] 化合物 83 的制备

[0915] (1S, 4R, 12aS)-3, 3- 二氟 -7- 羟基 -6, 8- 二氧代 -N-(2, 4, 6- 三氟苯甲基)-1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a- 八氢 -1, 4- 桥亚甲基二吡啶并 [1, 2-a:1', 2'-d] 吡嗪 -9- 甲酰胺

[0916]



[0917]



**[0918] 步骤 1**

[0919] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 DCM(20mL) 中的 83-A(1.0g, 3.7mmol)。将反应混合物冷却至 0℃。慢慢地加入 Dess-Martin 过碘烷 (1.8g, 4.2mmol)。然后,在室温下,搅拌反应混合物 3 小时。在浓缩之后,通过使用己烷-EtOAc 作为洗脱液快速色谱纯化残余物,得到 83-B。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>实测值:270。

**[0920] 步骤 2**

[0921] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 DCM(15mL) 中的 83-B(0.85g, 3.2mmol)。将反应混合物冷却至 0℃。慢慢地加入 DAST(1.5mL, 11.3mmol)。然后,在室温下,搅拌反应混合物过夜。将该混合物冷却回 0℃。滴加饱和的 NaHCO<sub>3</sub>(5mL) 淬灭反应。然后,将反应混合物用 EtOAc(100mL) 稀释,用饱和的 NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤,并经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在浓缩之后,通过使用己烷-EtOAc 作为洗脱液快速色谱纯化残余物,得到 83-C。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>实测值:292。

**[0922] 步骤 3**

[0923] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 THF(6mL) 中的 83-C(0.44g, 1.5mmol)。在 -78℃ 下,搅拌该反应混合物。慢慢地加入在 THF(1.6mL, 3.2mmol) 中的 2.0M LiBH<sub>4</sub>。然后,使该反应混合物升温,并在室温下搅拌 3 小时。然后,将反应混合物用 EtOAc(100mL) 稀释,并慢慢地加入水(放出 H<sub>2</sub>)。在两相分离之后,用 EtOAc 萃取水性级分,将两种有机级分合并,用水洗涤,并经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在浓缩之后,通过使用己烷-EtOAc 作为洗脱液快速色谱纯化残余物,得到 83-D。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>实测值:264。

**[0924] 步骤 4**

[0925] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 THF(10mL) 中的 83-D(0.17g, 0.65mmol)、三苯基膦(0.37g, 1.4mmol) 和邻苯二甲酰亚胺(0.15g, 1.0mmol)。然后,将反应混合物冷却至 0℃,同时搅拌。向反应混合物中慢慢地加入 DIAD(0.28mL, 1.4mmol)。在室温下,搅拌反应混合物过夜。在浓缩之后,通过使用己烷-EtOAc 作为洗脱液快速色谱纯化残余物,得到 83-E。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>实测值:393。

**[0926] 步骤 5**

[0927] 向 83-E(0.25g, 0.64mmol) 在 EtOH(20mL) 中的溶液中加入一水合肼(0.3mL)。将反应混合物加热至 70℃,同时搅拌 3 小时。在过滤除去固体之后,浓缩滤液,得到 83-F。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>实测值:263。

**[0928] 步骤 6**

[0929] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在乙醇(7mL) 中的 83-F(0.18g, 0.69mmol) 和 83-G(0.324g, 0.69mmol)。向反应混合物中加入在水(7mL) 中的碳酸氢钠(0.12g, 1.4mmol)。然后,在室温下搅拌该反应混合物过夜。将该混合物用 EtOAc(50mL) 稀释,并用水洗涤。用 EtOAc 萃取水性级分,将有机级分合并,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩。粗物质 83-H 用于下一步中而需进一步纯化。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>实测值:591。

**[0930] 步骤 7**

[0931] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 4N HCl/二噁烷(3.8mL) 中的 83-H(0.4g, 0.68mmol)。然后,在室温下,搅拌反应混合物 1 小时。在浓缩之后,得到 0.35g 的中间体。将该中间体和 DBU(0.51g, 3.3mmol) 溶于甲苯(10mL) 中。将该反应混合物加热

至 110℃,同时搅拌 1 小时。在浓缩之后,通过使用己烷-EtOAc 作为洗脱液快速色谱纯化残余物,得到 83-I。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):[M+H]<sup>+</sup>实测值:431。

[0932] 步骤 8

[0933] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 THF(5mL) 和 MeOH(5mL) 中的 83-I(0.2g, 0.47mmol)。向反应混合物中加入 1N KOH(1.4mL)。然后,在室温下搅拌该反应混合物 1 小时。通过加入 1N HCl(1.4mL) 将反应混合物酸化。在浓缩之后,使残余物与甲苯(3x) 共蒸发。将粗酸的一半、2,4,6-三氟苯甲基胺(0.14g, 0.91mmol)、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(0.29g, 2.2mmol) 和 HATU(0.35g, 0.91mmol) 溶于 DCM(10mL) 中。在室温下,搅拌该反应混合物 2 小时。将该混合物用 EtOAc(100mL) 稀释,用饱和的 NaHCO<sub>3</sub>(2x)、饱和的 NH<sub>4</sub>Cl(2x) 洗涤,并且经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在浓缩之后,通过用己烷-EtOAc 的硅胶上的柱色谱纯化粗物质,得到 83-J。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):[M+H]<sup>+</sup>实测值:560。

[0934] 步骤 9

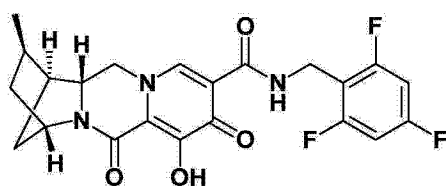
[0935] 给 50mL 的圆底烧瓶中装入在 TFA(3mL) 中的反应物 83-J(0.18g, 0.32mmol)。在室温下,搅拌反应混合物 30 分钟。在浓缩之后,通过用 EtOAc-MeOH 的硅胶上的柱色谱纯化粗物质,得到呈白色固体的化合物 83。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 10.29(d, J = 6.1Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 6.65(dd, J = 8.7, 7.5Hz, 2H), 4.83(s, 1H), 4.72-4.58(m, 2H), 4.36-4.10(m, 2H), 4.05(t, J = 11.5Hz, 1H), 2.97(d, J = 4.4Hz, 1H), 2.49-2.08(m, 3H), 2.12-1.94(m, 2H)。<sup>19</sup>F-NMR(376MHz, 氯仿-d) δ -92.32(ddd, J = 225.6, 22.5, 9.1Hz), -107.64--109.54(m), -112.05(t, J = 7.0Hz), -114.67(d, J = 226.7Hz)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):实测值:470。

[0936] 实施例 84

[0937] 化合物 84 的制备

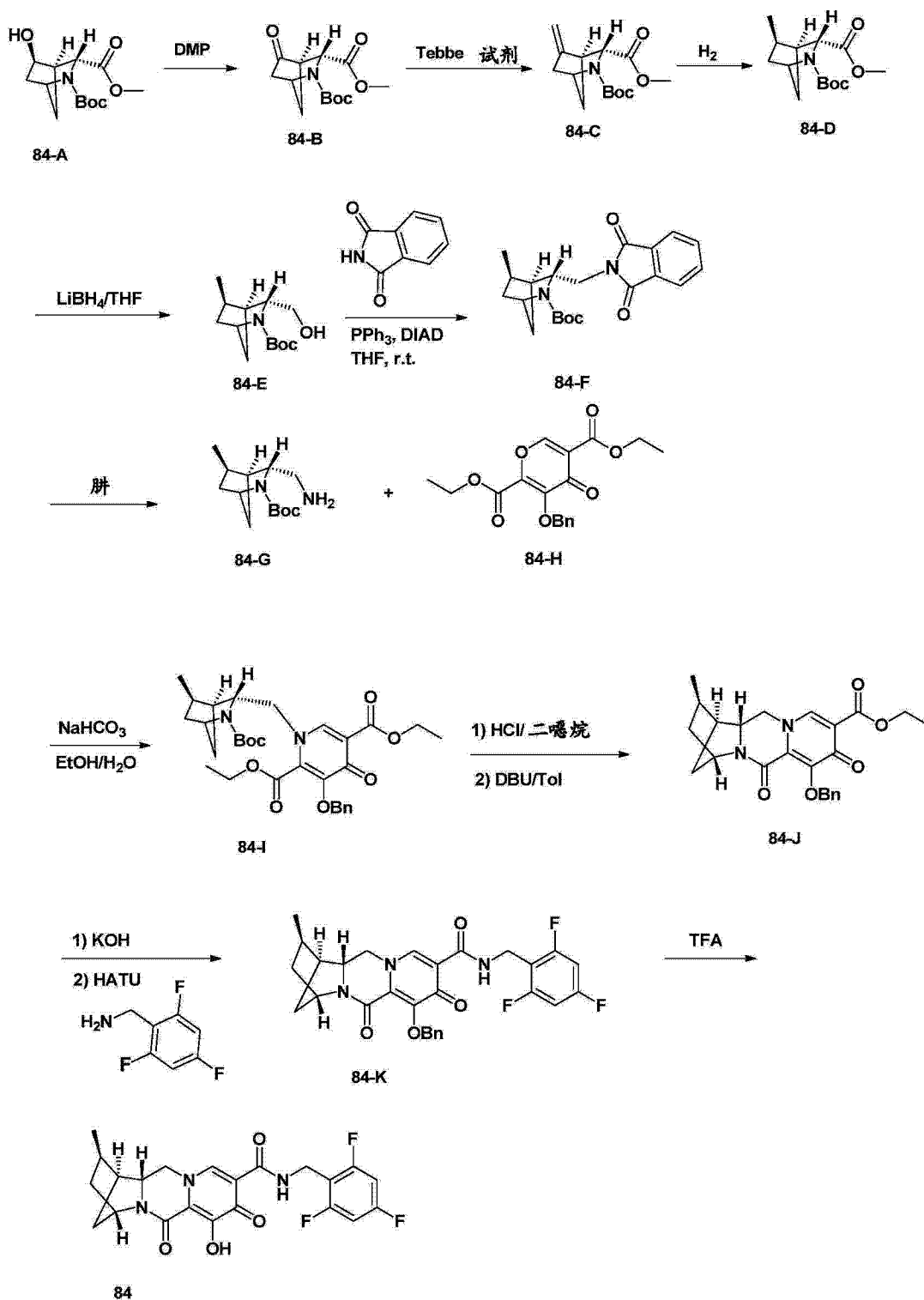
[0938] (1S, 2R, 4S, 12aR)-7-羟基-2-甲基-6,8-二氧代-N-(2,4,6-三氟苯甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[0939]



84

[0940]

[0941] 步骤 1

[0942] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 DCM(20mL) 中的 84-A(1.6g, 5.9mmol)。将反应混合物冷却至 0°C。慢慢地加入 Dess-Martin 过碘烷 (4.9g, 11.7mmol)。然后,在室温下,搅拌反应混合物 3 小时。在浓缩之后,通过使用己烷-EtOAc 作为洗脱液快速色谱纯化残余物,得到 84-B。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>实测值:270。

[0943] 步骤 2

[0944] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 THF(30mL) 中的 84-B(1.3g, 4.8mmol)。将反应混

合物冷却至 0℃。慢慢地加入 Tebbe 试剂（在甲苯中 0.5M, 19.4mL, 9.7mmol）。然后，在室温下，搅拌反应混合物 2 小时。将该混合物冷却回 0℃。滴加饱和的 NaHCO<sub>3</sub> (5mL) 淬灭反应。在室温下，再搅拌反应混合物 15 分钟，并通过硅藻土过滤。用 DCM (2x) 洗涤滤饼。在真空中浓缩合并的滤液，并通过使用己烷 -EtOAc 作为洗脱液快速色谱纯化残余物，得到 84-C。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 实测值 : 268。

[0945] 步骤 3

[0946] 向 84-C (0.9g, 3.4mmol) 在 EtOH (20mL) 中的溶液（用 N<sub>2</sub> 吹扫）中加入 Pd/C (0.18g)。在 H<sub>2</sub> 下，搅拌该混合物 3 小时。通过硅藻土过滤混合物，并浓缩滤液，得到 84-D。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 实测值 : 270。

[0947] 步骤 4

[0948] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 THF (6mL) 中的 84-D (0.9g, 3.3mmol)。在 -78℃ 下，搅拌该反应混合物。慢慢地加入在 THF (13.2mL, 26.4mmol) 中的 2.0M LiBH<sub>4</sub>。然后，使该反应混合物升温，并在室温下搅拌 3 小时。然后，用 EtOAc (100mL) 稀释反应混合物，并慢慢地加入水（放出 H<sub>2</sub>）。在两相分离之后，用 EtOAc 萃取水性级分，并将两种有机级分合并，用水洗涤，并经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在浓缩之后，通过使用己烷 -EtOAc 作为洗脱液快速色谱纯化残余物，得到 84-E。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 实测值 : 242。

[0949] 步骤 5

[0950] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 THF (15mL) 中的 84-E (0.4g, 1.66mmol)、三苯基膦 (0.96g, 3.6mmol) 和邻苯二甲酰亚胺 (0.39g, 2.7mmol)。然后，将反应混合物冷却至 0℃，同时搅拌。向反应混合物中慢慢地加入 DIAD (0.7mL, 3.6mmol)。在室温下，搅拌反应混合物过夜。在浓缩之后，通过使用己烷 -EtOAc 作为洗脱液快速色谱纯化残余物，得到 84-F。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 实测值 : 371。

[0951] 步骤 6

[0952] 向 84-F (0.55g, 1.5mmol) 在 EtOH (20mL) 中的溶液中加入一水合肼 (0.3mL)。将反应混合物加热至 70℃，同时搅拌 3 小时。在过滤除去固体之后，浓缩滤液，得到 84-G。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 实测值 : 241。

[0953] 步骤 7

[0954] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在乙醇 (10mL) 中的 84-G (0.35g, 1.4mmol) 和 84-H (0.5g, 1.4mmol)。向反应混合物中慢慢地加入在水 (10mL) 中的碳酸氢钠 (0.24g, 2.8mmol)。然后，在室温下，搅拌反应混合物过夜。将该混合物用 EtOAc (50mL) 稀释，并用水 (2x) 洗涤。用 EtOAc 萃取水性级分，将有机级分合并，干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。粗物质 84-I 用于下一步中而需进一步纯化。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 实测值 : 583。

[0955] 步骤 8

[0956] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 4N HCl/二噁烷 (8.2mL) 中的 84-I (0.84g, 1.4mmol)。然后，在室温下，搅拌反应混合物 1 小时。在浓缩之后，得到 0.74g 的中间体。将该中间体和 DBU (1.1g, 7.2mmol) 溶于甲苯 (10mL) 中。将该反应混合物加热至 110℃，同时搅拌 1 小时。在浓缩之后，通过使用己烷 -EtOAc 作为洗脱液快速色谱纯化残余物，得到 84-J。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 实测值 : 409。

[0957] 步骤 9



[0958] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 THF(5mL) 和 MeOH(5mL) 中的 84-J(0.4g, 0.98mmol)。向反应混合物中加入 1N KOH(3.0mL)。然后,在室温下搅拌该反应混合物 1 小时。通过加入 1N HCl(3.0mL) 将反应混合物酸化。在浓缩之后,将残余物与甲苯(3x) 共蒸发。将粗酸的一半、2,4,6-三氟苯甲基胺(0.32g, 1.96mmol)、N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(0.63g, 4.9mmol) 和 HATU(0.74g, 1.96mmol) 溶于 DCM(10mL) 中。在室温下,搅拌该反应混合物 2 小时。将该混合物用 EtOAc(100mL) 稀释,用饱和的 NaHCO<sub>3</sub>(2x)、饱和的 NH<sub>4</sub>Cl(2x) 洗涤,并且经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在浓缩之后,通过用己烷-EtOAc 的硅胶上的柱色谱纯化粗物质,得到 84-K。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>实测值:538。

[0959] 步骤 10

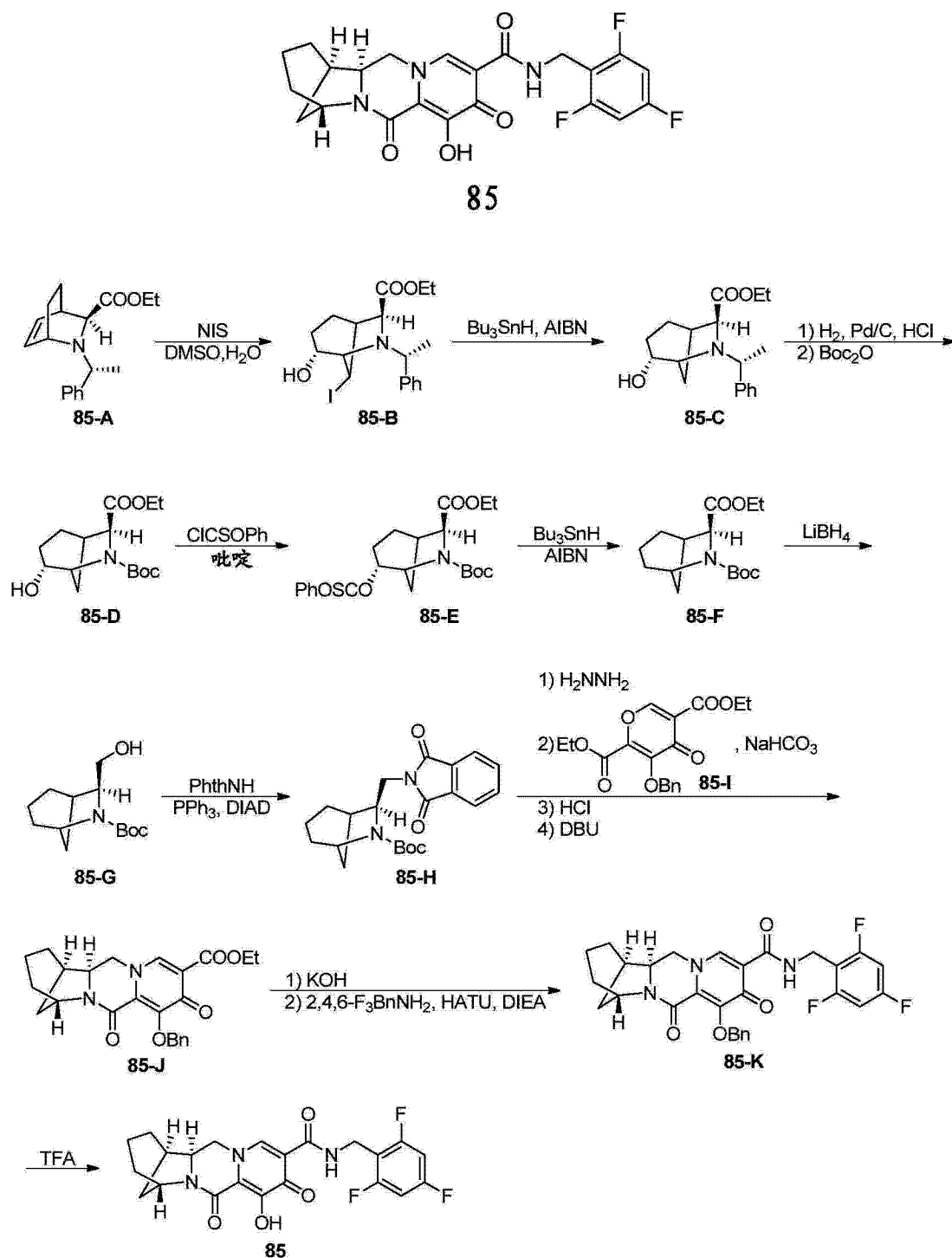
[0960] 给 50-mL 的圆底烧瓶中装入在 TFA(6mL) 中的 84-K(0.5g, 0.93mmol)。在室温下,搅拌反应混合物 30 分钟。在浓缩之后,通过用 EtOAc-MeOH 的硅胶上的柱色谱纯化粗物质,得到化合物 84。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 10.37(s, 1H), 8.28(s, 1H), 6.65(t, J = 8.1Hz, 2H), 4.80(s, 1H), 4.77-4.52(m, 3H), 4.08(d, J = 13.1Hz, 1H), 3.88(d, J = 12.3Hz, 1H), 2.47(d, J = 3.2Hz, 1H), 2.35(s, 1H), 2.16(ddd, J = 14.3, 11.2, 3.6Hz, 1H), 1.93-1.57(m, 3H), 1.29-1.19(m, 1H), 1.17(d, J = 7.0Hz, 3H)。<sup>19</sup>F-NMR(376MHz, 氯仿-d) δ -109.24, -111.98。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): 实测值:448。

[0961] 实施例 85

[0962] 化合物 85 的制备

[0963] (6aS, 7R, 11S)-1-羟基-2,13-二氧代-N-(2,4,6-三氟苯甲基)-6,6a,7,8,9,10,11,13-八氢-2H-7,11-桥亚甲基吡啶并[1',2':4,5]吡嗪并[1,2-a]氮杂~~苯~~-3-甲酰胺

[0964]



## [0965] 步骤 1

[0966] 在室温下, 搅拌 85-A (1100mg, 3.855mmol) 在 DMSO (6mL) 和水 (0.75mL) 中的溶液, 同时加入 N-碘琥珀酰亚胺 (885mg, 3.934mmol)。在 2 小时之后, 加入另外的 N-碘琥珀酰亚胺 (88mg, 0.391mmol), 并在室温下搅拌得到的混合物 1.5 小时。将深褐色的反应混合物用 EtOAc 稀释, 并用 10% aq.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  溶液和 aq.  $\text{NaHCO}_3$  溶液的混合物 (~1:4 混合物) 洗涤, 然后用水 (含一些盐水) 洗涤。在用 EtOAc 萃取水性级分之后, 将有机级分合并, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩。通过使用己烷-EtOAc 作为洗脱液快速色谱纯化残余物, 得到 85-B。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51-7.44 (m, 2H), 7.33-7.17 (m, 3H), 4.22-4.05 (m

, 2H), 4.02-3.86 (m, 2H), 3.77 (d,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 1H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.27 (t,  $J = 4.5\text{Hz}$ , 1H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.30 (dddd,  $J = 14.8, 13.1, 7.2, 5.8\text{Hz}$ , 1H), 2.14 (dddd,  $J = 14.8, 13.0, 6.1, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 1.97 (d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.45-1.34 (m, 4H), 1.24 (t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>INO<sub>3</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 430.1; 实测值: 430.0。

#### [0967] 步骤2

[0968] 在 100°C 下, 搅拌 85-B (993mg, 2.313mmol)、AIBN (305mg, 1.857mmol) 和三丁基氢化锡 (1392mg, 4.799mmol) 在甲苯 (15mL) 中的溶液。在 2 小时之后, 将该反应混合物冷却至室温, 用 EtOAc 稀释, 并用水和盐水洗涤。在用 EtOAc 萃取水性级分之后, 将有机级分合并, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。通过使用己烷-EtOAc 作为洗脱液的快速色谱纯化残余物, 得到 85-C。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57-7.49 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 1H), 4.24-4.02 (m, 2H), 3.97 (q,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 1H), 3.83 (d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 3.48 (t,  $J = 4.6\text{Hz}$ , 1H), 3.19-3.04 (m, 1H), 2.58 (p,  $J = 4.0\text{Hz}$ , 1H), 2.30 (dddd,  $J = 14.7, 13.1, 7.0, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 1.98 (d,  $J = 11.2\text{Hz}$ , 1H), 1.64 (tdd,  $J = 13.3, 6.2, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 1.49-1.33 (m, 3H), 1.37 (d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 3H), 1.32-1.26 (m, 1H), 1.23 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 304.2; 实测值: 304.1。

#### [0969] 步骤3

[0970] 在 H<sub>2</sub> 气氛下, 搅拌在 EtOH (25mL) 中的 85-C (725mg, 2.39mmol) 和 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (351mg) 与在二噁烷 (0.9mL) 中的 4N HCl 的混合物。在 2 小时之后, 过滤反应混合物, 并浓缩滤液。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>理论值: C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>: 200.13; 实测值: 200.1。在将残余物与甲苯 (x2) 共蒸发之后, 在室温下搅拌在 THF (15mL) 中的残余物和 Boc<sub>2</sub>O (720mg, 3.299mmol), 同时加入 N,N'-二异丙基乙胺 (DIPEA) (1.2mL, 6.889mmol)。在 1 小时之后, 用水稀释反应混合物, 并用 EtOAc (x2) 萃取。在用水洗涤有机萃取物之后, 将合并的萃取物干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。通过使用己烷-EtOAc 作为洗脱液的快速色谱 (flash) 纯化残余物, 得到呈现为旋转异构体混合物的 85-D。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.42-3.97 (m, 5H), 2.62 (d,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 2.45-2.26 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.80 (td,  $J = 13.7, 6.7\text{Hz}$ , 1H), 1.66 (dd,  $J = 12.3, 6.6\text{Hz}$ , 2H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.47 (s, 2H), 1.42 (s, 7H), 1.28 (dt,  $J = 9.5, 7.1\text{Hz}$ , 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>5</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 300.2; 实测值: 299.7。

#### [0971] 步骤4

[0972] 在 0°C 下, 向 85-D (568mg, 1.897mmol) 和吡啶 (0.25mL, 3.091mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液中加入氯硫代甲酸苯酯 (0.3mL, 2.169mmol), 其很快产生不溶性物质。在 0°C 下 ~ 30 分钟之后, 加入另外的吡啶 (0.3mL, 3.709mmol) 和氯硫代甲酸苯酯 (0.3mL, 2.169mmol)。在 0°C 下 1.5 小时和在室温下 1 小时之后, 浓缩该混合物, 并将残余物溶于 EtOAc 和水中。在分离两层之后, 用 ~ 0.1N HCl、饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和盐水洗涤有机级分。在用 EtOAc 萃取水性级分之后, 将合并的有机级分干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。通过使用 EtOAc/己烷作为洗脱液的快速色谱纯化残余物, 得到 85-E。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47-7.37 (m, 2H), 7.30 (t,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H), 7.11 (dd,  $J = 8.0, 4.0\text{Hz}$ , 2H), 5.54 (dt,  $J = 9.0, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 4.50 (dt,  $J = 9.8, 5.3\text{Hz}$ , 1H), 4.35 (dd,  $J = 21.4, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 4.30-4.14 (m, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.82 (m, 3H), 1.54 (m, 1H), 1.48 (s, 4.5H), 1.45 (s, 4.5H), 1.30 (dt,  $J =$

9. 4, 7. 1Hz, 3H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>S 的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 436. 2; 实测值: 435. 8。

[0973] 步骤 5

[0974] 在 100℃ 下, 搅拌 85-E (602mg, 1. 382mmol)、AIBN (182mg, 1. 108mmol) 和三丁基氢化锡 (608mg, 2. 096mmol) 在甲苯 (8mL) 中的混合物。在 1 小时之后, 浓缩该反应混合物, 并将残余物溶于 EtOAc 中, 之后用水和盐水洗涤。在用 EtOAc 萃取水性级分之后, 将合并的有机级分干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。以使用 EtOAc/ 己烷作为洗脱液快速色谱纯化残余物, 得到呈旋转异构体的混合物的 85-F。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4. 37-4. 06 (m, 4H), 2. 69-2. 53 (m, 1H), 2. 11 (m, 1H), 1. 97 (m, 0. 65H), 1. 93-1. 80 (m, 1. 35H), 1. 54 (s, 5H), 1. 46 (s, 3. 15H), 1. 42 (s, 5. 85H), 1. 27 (m, 3H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 的 [M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H]<sup>+</sup>理论值: 228. 1; 实测值: 227. 9。

[0975] 步骤 6

[0976] 将 85-F (420mg) 再纯化, 并在 0℃ 下搅拌在 THF (1. 5mL) 中的纯化的 85-F, 同时加入在 THF (1. 5mL) 中的 2. 0M LiBH<sub>4</sub>。在 5 分钟之后, 在室温下搅拌该混合物 17 小时, 并且在室温下加入另外的在 THF (1. 5mL) 中的 2. 0M LiBH<sub>4</sub>。在室温下 23 小时之后, 加入另外的在 THF (3mL) 中的 2. 0M LiBH<sub>4</sub>, 并搅拌得到的混合物 ~ 72 小时。在 0℃ 下搅拌该反应混合物, 同时, 慢慢地加入水, 并进一步用水稀释, 用 EtOAc (×2) 萃取产物。将萃取物用水洗涤, 合并, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。通过使用己烷-EtOAc 作为洗脱液快速色谱纯化残余物, 得到 85-G。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4. 12 (t, J = 5. 3Hz, 1H), 3. 99 (dd, J = 12. 0, 7. 9Hz, 1H), 3. 85 (dd, J = 8. 0, 4. 7Hz, 1H), 3. 73 (dd, J = 11. 9, 1. 4Hz, 1H), 2. 28 (d, J = 4. 6Hz, 1H), 1. 90-1. 73 (m, 2H), 1. 68-1. 45 (m, 6H), 1. 47 (s, 9H), 1. 43-1. 33 (m, 1H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O 的 [M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H]<sup>+</sup>理论值: 186. 1; 实测值: 186. 0。

[0977] 步骤 7

[0978] 在 0℃ 浴中, 搅拌 85-G (198mg, 0. 820mmol)、邻苯二甲酰亚胺 (200mg, 1. 359mmol) 和 PPh<sub>3</sub> (488mg, 1. 861mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液, 同时加入 DIAD (0. 36mL, 1. 828mmol)。在 0℃ 30 分钟之后, 在室温下搅拌该混合物 17 小时。浓缩反应混合物, 并通过使用己烷-EtOAc 作为洗脱液快速色谱纯化残余物, 得到 85-H, 其呈旋转异构体的混合物。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7. 82 (dd, J = 5. 4, 3. 1Hz, 2H), 7. 69 (dd, J = 5. 4, 3. 1Hz, 2H), 4. 46 (s, 1H), 4. 19 (m, 2H), 3. 95 (s, 1H), 2. 31-2. 14 (m, 1H), 2. 05 (d, J = 16. 5Hz, 1H), 1. 84 (m, 2H), 1. 79-1. 70 (m, 1H), 1. 66 (m, 1H), 1. 61-1. 30 (m, 12H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>理论值: C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 371. 2; 实测值: 370. 8。

[0979] 步骤 8

[0980] 在室温下, 向 85-H (270mg, 0. 729mmol) 在 EtOH (12mL) 中的溶液中加入水合肼 (0. 145mL, 3. 083mmol), 并在 70℃ 下搅拌得到的溶液。在 1. 5 小时之后, 将该混合物冷却至 0℃, 并用乙醚 (30mL) 稀释, 之后在 0℃ 下搅拌 1 小时。过滤该混合物, 并浓缩滤液。将残余物溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中并过滤以除去一些不溶性物质。浓缩得到的滤液。在室温下, 搅拌与 85-I (257mg, 0. 742mmol) 和在水 (3mL) 和 EtOH (3mL) 中的 NaHCO<sub>3</sub> (131mg, 1. 559mmol) 混合的残余物。在 1 小时之后, 将该混合物用水稀释, 并用 EtOAc (x2) 萃取。在用水洗涤萃取物之后, 将有机萃取物合并, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。向残余物在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mL) 中的溶液中加入在二噁烷 (6mL) 中的 4NHCl。在室温下 1. 5 小时之后, 将溶液浓缩并与甲苯共蒸

发。在 100℃ 的浴中, 搅拌残余物和 DBU (0.6mL, 4.012mmol) 在甲苯 (5mL) 中的混合物。在 1 小时之后, 加入另外的 DBU (0.3mL, 2.006mmol), 并在 100℃ 下再搅拌该混合物 1 小时。在浓缩该混合物之后, 通过使用 EtOAc-20% MeOH/EtOAc 作为洗脱液的快速色谱纯化残余物, 得到 85-J。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 (s, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 5.44 (d, J = 9.8Hz, 1H), 5.10 (d, J = 9.8Hz, 1H), 4.44-4.28 (m, 3H), 4.23 (t, J = 13.0Hz, 1H), 3.99 (ddt, J = 10.2, 6.3, 3.6Hz, 2H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.29 (dt, J = 11.6, 5.3Hz, 1H), 1.84 (dt, J = 10.8, 5.3Hz, 2H), 1.77-1.61 (m, 3H), 1.57 (d, J = 11.7Hz, 1H), 1.48 (ddd, J = 20.9, 12.3, 5.5Hz, 1H), 1.38 (t, J = 7.1Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 423.2; 实测值: 423.3。

#### [0981] 步骤 9

[0982] 在室温下, 搅拌 85-J (214mg, 0.507mmol) 在 THF (4mL) 和 MeOH (4mL) 中的混合物, 同时加入 1N KOH (1.1mL)。在 30 分钟之后, 将反应混合物浓缩至 ~1mL, 用 1N HCl (~1.2mL) 酸化, 并用盐水稀释, 之后用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL x2) 萃取。将合并的萃取物干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩, 得到粗酸。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 395.2; 实测值: 395.3。

[0983] 在室温下, 搅拌粗酸 (199mg, 0.505mmol)、2,4,6-三氟苯甲基胺 (130mg, 0.807mmol) 和 HATU (304mg, 0.800mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6mL) 中的混合物, 同时加入 N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) (0.62mL, 3.559mmol)。在 30 分钟之后, 浓缩反应混合物, 并将残余物溶于 EtOAc 中, 用饱和的 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (x2)、饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (x2) 和盐水洗涤。在用 EtOAc 萃取水性级分之后, 将两种有机级分合并、干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。通过使用 EtOAc-20% MeOH/EA 作为洗脱液的快速色谱 (flash) 纯化残余物, 得到 85-K。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.40 (t, J = 5.7Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.68-7.54 (m, 2H), 7.33 (ddd, J = 7.7, 6.3, 1.5Hz, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 6.74-6.60 (m, 2H), 5.37 (d, J = 10.0Hz, 1H), 5.17 (d, J = 10.0Hz, 1H), 4.76-4.57 (m, 2H), 4.46 (dd, J = 6.0, 4.3Hz, 1H), 4.34 (t, J = 12.4Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 12.4, 3.6Hz, 1H), 3.91 (dt, J = 12.4, 3.9Hz, 1H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.32 (dd, J = 11.8, 6.2Hz, 1H), 1.92 (dt, J = 10.7, 5.4Hz, 1H), 1.83-1.70 (m, 3H), 1.67 (d, J = 11.7Hz, 1H), 1.52 (ddd, J = 25.5, 17.0, 11.8, 5.3Hz, 2H)。<sup>19</sup>F-NMR (376MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -109.15 (dq, J = 15.0, 7.5, 7.1Hz, 1F), -111.85 (t, J = 6.8Hz, 2F)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 538.2; 实测值: 538.3。

#### [0984] 步骤 10

[0985] 在室温下, 将 85-K (187mg, 0.348mmol) 溶于三氟乙酸 (3mL) 中, 并在室温下搅拌。在 1 小时之后, 将该溶液浓缩, 并将残余物溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中。在用 0.1N HCl 洗涤该溶液之后, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x2) 萃取水性级分。将有机级分合并, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。通过使用在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-20% MeOH 作为洗脱液的快速色谱纯化残余物, 得到 150mg (96%) 的化合物 85。通过从甲醇 (10mL) 中重结晶进一步纯化化合物 85, 得到化合物 85。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.09 (s, 1H), 10.39 (t, J = 5.7Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 6.74-6.48 (m, 2H), 4.64 (d, J = 5.7Hz, 2H), 4.59 (dd, J = 6.1, 4.4Hz, 1H), 4.36-4.18 (m, 2H), 4.12 (dt, J = 12.4, 4.1Hz, 1H), 2.68-2.47 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.98-1.66 (m, 4H), 1.66-1.48 (m, 2H)。<sup>19</sup>F-NMR (376MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -109.23 (ddd, J = 15.1, 8.6, 6.0Hz, 1F), -112.02 (t, J =

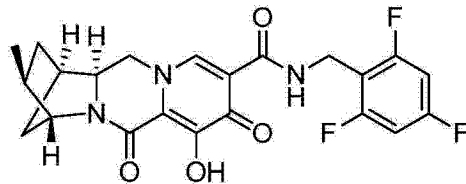
6. 9Hz, 2F). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 448. 2; 实测值: 448. 3。

[0986] 实施例 86

[0987] 化合物 86 的制备

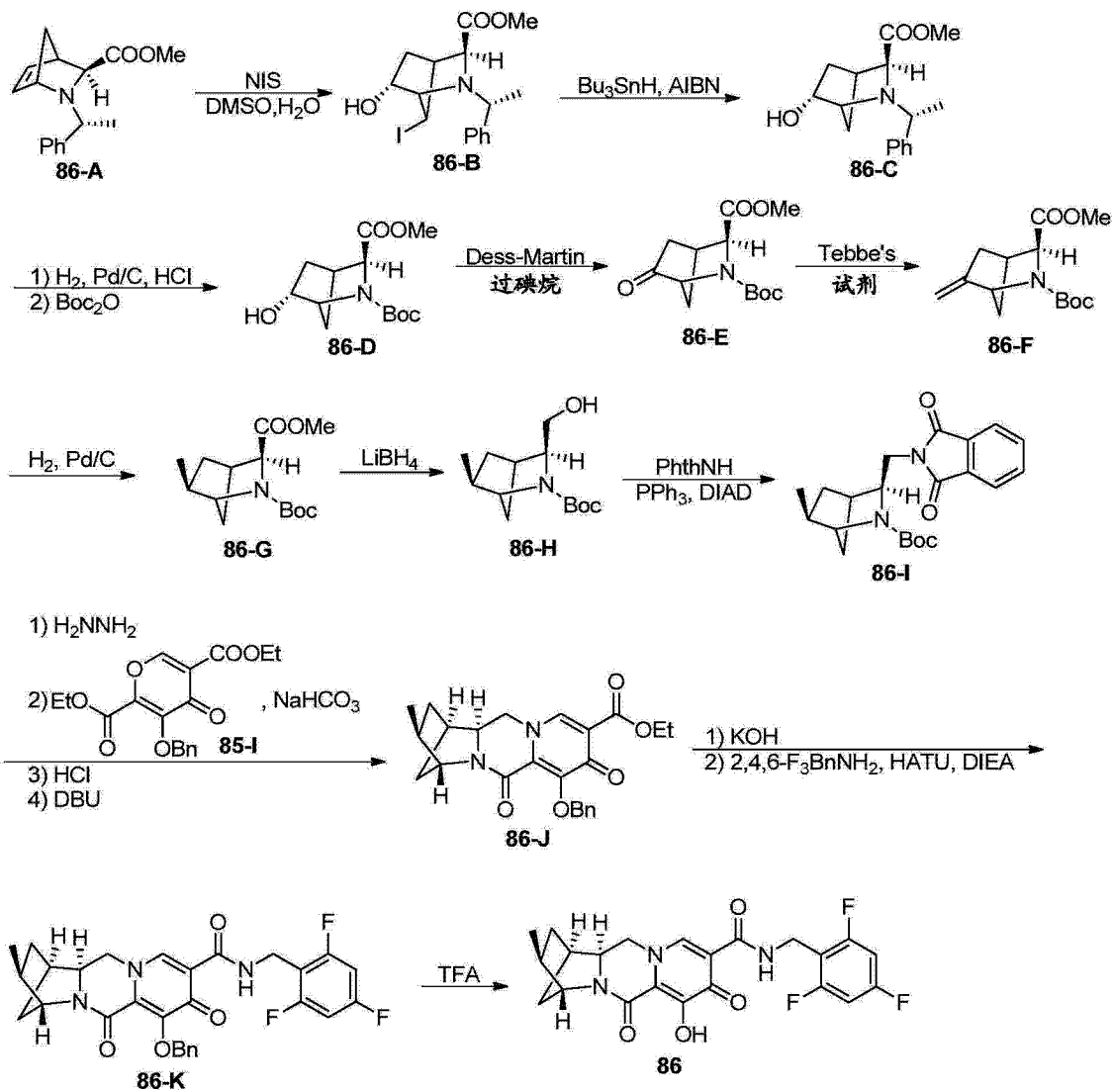
[0988] (1R, 3S, 4R, 12aS)-7-羟基-3-甲基-6, 8-二氧化代-N-(2, 4, 6-三氟苯甲基)-1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a-八氢-1, 4-桥亚甲基二吡啶并[1, 2-a:1', 2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[0989]



86

[0990]



[0991] 步骤 1

[0992] 在室温下, 搅拌 86-A (10. 160g, 39. 48mmol) 在 DMSO (52mL) 和水 (6. 5mL) 中的溶

液,同时加入N-碘琥珀酰亚胺(8.888g, 39.50mmol)。在30分钟之后,将深褐色的反应混合物用EtOAc稀释,并用饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液、10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液和盐水洗涤。在用EtOAc萃取水性级分之后,将有机级分合并,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩。通过使用己烷-EtOAc作为洗脱液的快速色谱纯化残余物,得到呈白色固体的86-B。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33-7.19(m, 5H), 4.25-4.12(m, 1H), 3.79(q, J = 1.6Hz, 1H), 3.72(q, J = 6.5Hz, 1H), 3.51(s, 1H), 3.47(s, 3H), 3.31(dd, J = 3.9, 1.6Hz, 1H), 2.76-2.69(m, 1H), 2.13(ddd, J = 14.3, 7.8, 1.7Hz, 1H), 2.08-1.97(m, 1H), 1.91(dtd, J = 14.1, 4.0, 1.5Hz, 1H), 1.42(d, J = 6.5Hz, 3H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>INO<sub>3</sub>的[M+H]<sup>+</sup>理论值:402.1;实测值:402.0。

#### [0993] 步骤2

[0994] 在100℃下,搅拌86-B(12.468g, 31.07mmol)、偶氮二异丁腈(AIBN)(4.082g, 24.86mmol)和三丁基氢化锡(18.047g, 62.22mmol)在甲苯(150mL)中的溶液。在30分钟之后,将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,并用水和盐水洗涤。用EtOAc萃取水性级分,将有机级分合并,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩。通过使用己烷-EtOAc作为洗脱液的快速色谱纯化残余物两次,得到86-C。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39-7.31(m, 2H), 7.31-7.24(m, 2H), 7.24-7.17(m, 1H), 4.11(s, 1H), 3.72(s, 1H), 3.49(s, 3H), 3.33(d, J = 3.4Hz, 1H), 3.27(d, J = 6.4Hz, 1H), 2.65-2.51(m, 1H), 1.92(ddd, J = 13.6, 6.8, 2.4Hz, 1H), 1.69-1.50(m, 2H), 1.47(d, J = 10.1Hz, 1H), 1.41(d, J = 6.6Hz, 3H), 1.21-1.07(m, 1H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>的[M+H]<sup>+</sup>理论值:276.2;实测值:276.1。

#### [0995] 步骤3

[0996] 在H<sub>2</sub>气氛下,搅拌86-C(4.187g, 15.21mmol)和在EtOH(100mL)中的20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C(1.022g)和在二噁烷(5.7mL)中的4N HCl的混合物。在1.5小时之后,过滤反应混合物,并浓缩滤液。在将残余物与甲苯共蒸发之后,将残余物用于下一步中。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>的[M+H]<sup>+</sup>理论值:172.1;实测值:172.1。

[0997] 在将残余物与甲苯共蒸发之后,在室温下搅拌在THF(45mL)中的残余物和Boc<sub>2</sub>O(5.712g, 26.17mmol),同时加入N,N'-二异丙基乙胺(DIPEA)(8mL, 45.93mmol)。在30分钟之后,将反应混合物用水稀释并用EtOAc(x2)萃取。在用水洗涤有机萃取物之后,将合并的萃取物干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩。通过使用己烷-EtOAc作为洗脱液的快速色谱纯化残余物,得到86-D。<sup>1</sup>H NMR光谱显示旋转异构体的混合物。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.20(d, J = 7.6Hz, 1H), 4.19-4.10(m, 2H), 4.08(d, J = 3.5Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 2.74(d, J = 5.6Hz, 1H), 1.97(ddd, J = 13.6, 6.9, 2.8Hz, 1H), 1.88-1.78(m, 1H), 1.79-1.50(m, 1H), 1.46(s, 3H), 1.38(s, 6H), 1.31(d, J = 13.3Hz, 1H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub>的[M+H]<sup>+</sup>理论值:272.2;实测值:271.6。

#### [0998] 步骤4

[0999] 在0℃的浴中,搅拌86-D(1659mg, 6.115mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(35mL)中的溶液,同时分批加入Dess-Martin过碘烷(5.183g, 12.22mmol)。在5分钟之后,在室温下搅拌该混合物。在2小时之后,将反应混合物在冰浴中冷却,用水淬灭,并过滤。将滤液用饱和的NaHCO<sub>3</sub>洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩。通过使用己烷-EtOAc作为洗脱液的快速色谱纯化残余物,得到86-E。<sup>1</sup>H NMR光谱显示两种旋转异构体。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.43(d, J = 3.8Hz, 0.5H), 4.39(s, 1H), 4.26(s, 0.5H), 3.75(s, 3H), 3.10(s, 1H), 2.24(d, J = 4.5Hz, 0.5H), 2.19(d, J

= 4.4Hz, 0.5H), 2.12(d, J = 4.4Hz, 0.5H), 2.07(d, J = 4.2Hz, 0.5H), 2.01(dd, J = 4.5, 2.2Hz, 0.5H), 1.98(dt, J = 4.3, 1.9Hz, 0.5H), 1.80(s, 0.5H), 1.77(s, 0.5H), 1.46(s, 4.5H), 1.40(d, J = 2.8Hz, 4.5H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>5</sub>的 [M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H]<sup>+</sup>理论值: 214.1; 实测值: 213.8。

#### [1000] 步骤 5

[1001] 在 0℃ 下, 搅拌 86-E(528mg, 1.961mmol) 在 THF(12mL) 中的溶液, 同时滴加在甲苯 (7.9mL, 3.95mmol) 中的 0.5M 的 Tebbe 试剂溶液。在加入之后, 使褐色溶液慢慢地升温至室温, 并在室温下搅拌 2.5 小时。在 0℃ 的浴中, 搅拌反应混合物, 同时通过小心地加入饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液淬灭反应。在将该混合物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释并在室温下搅拌 15 分钟之后, 使得到的混合物过滤通过硅藻土垫, 并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗涤滤饼。在分离滤液中的两种级分之后, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取水性级分, 将有机级分合并, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。通过使用己烷-EtOAc 作为洗脱液快速色谱纯化残余物, 得到 86-F。<sup>1</sup>H NMR 光谱显示两种旋转异构体。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.13(s, 0.6H), 5.04(s, 0.4H), 4.82-4.71(m, 1H), 4.55(s, 0.6H), 4.43(s, 0.4H), 4.29(d, J = 3.7Hz, 0.4H), 4.24(d, J = 3.7Hz, 0.6H), 3.71(s, 3H), 2.84(s, 1H), 2.14(m, 2H), 1.75(s, 0.6H), 1.74-1.70(s, 0.4H), 1.55(m, 1H), 1.45(s, 3.6H), 1.37(s, 5.4H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 268.2; 实测值: 267.6。

#### [1002] 步骤 6

[1003] 在 H<sub>2</sub> 气氛下搅拌 86-F(333mg, 1.246mmol) 和 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C(53mg) 在 EtOH(5mL) 中的混合物。在 30 分钟之后, 过滤混合物, 并浓缩滤液, 得到 86-G。<sup>1</sup>H NMR 光谱显示两种旋转异构体。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.20(m, 1H), 4.08(m, 1H), 3.71(two s, 3H), 2.68(m, 1H), 2.06(m, 1H), 1.80-1.63(m, 2H), 1.63-1.51(m, 1H), 1.44(s, 4H), 1.38(s, 5H), 1.13(m, 3H), 0.92(m, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 270.2; 实测值: 269.7。

#### [1004] 步骤 7

[1005] 在 0℃ 下, 搅拌 86-G(336mg, 1.482mmol) 在 THF(5mL) 中的溶液, 同时加入在 THF(1.5mL) 中的 2.0M LiBH<sub>4</sub>。在 5 分钟之后, 在室温下搅拌混合物。在 2 小时之后, 加入另外的在 THF(1.5mL) 中的 2.0M LiBH<sub>4</sub>。在 21 小时之后, 加入另外的在 THF(3mL) 中的 2.0M LiBH<sub>4</sub>。在室温下 3 小时之后, 在 35℃ 下加热该溶液 18 小时。将反应混合物冷却至 0℃, 并用水小心地淬灭。在用 EtOAc(x2) 萃取混合物之后, 将两种有机级分用水洗涤, 合并, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。通过使用己烷-EtOAc 的快速色谱纯化残余物, 得到 86-H。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.95-4.09(br, 1H), 4.05(s, 1H), 3.82(dd, J = 11.5, 7.7Hz, 1H), 3.76-3.69(m, 1H), 3.66(d, J = 11.5Hz, 1H), 2.45(d, J = 4.1Hz, 1H), 2.03(dqdd, J = 11.4, 7.0, 4.5, 2.6Hz, 1H), 1.77-1.57(m, 2H), 1.48(dd, J = 10.1, 1.8Hz, 1H), 1.45(s, 9H), 1.00(d, J = 6.9Hz, 3H), 0.93(ddd, J = 13.2, 4.7, 2.6Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 242.2; 实测值: 241.7。

#### [1006] 步骤 8

[1007] 在 0℃ 的浴中, 搅拌 86-H(218mg, 0.903mmol)、邻苯二甲酰亚胺 (218mg, 1.482mmol) 和 PPh<sub>3</sub>(535mg, 2.040mmol) 在 THF(10mL) 中的溶液, 同时加入 DIAD(0.40mL, 2.032mmol)。在 0℃ 下 10 分钟之后, 在室温下搅拌该混合物 19 小时。浓缩反应混合物, 并通过使用己烷-EtOAc 作为洗脱液快速色谱纯化残余物, 得到 86-I。<sup>1</sup>H NMR



显示两种旋转异构体。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82(dt, J = 7.3, 3.6Hz, 2H), 7.70(d, J = 5.3Hz, 2H), 4.53-4.26(m, 1H), 4.26-3.89(m, 2H), 3.89-3.65(m, 1H), 2.28(m, 1H), 2.04(m, 1H), 1.82-1.65(m, 2H), 1.66-1.43(m, 7H), 1.38(s, 4H), 1.19-1.01(m, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 371.2; 实测值: 370.8。

#### [1008] 步骤 9

[1009] 在室温下, 向 86-I(319mg, 0.861mmol) 在 EtOH(12mL) 中的溶液中加入水合肼(0.17mL, 3.494mmol), 并在 70°C 的浴中搅拌得到的溶液。在 1.5 小时之后, 将该混合物冷却至 0°C, 并用乙醚(25mL) 稀释, 之后在 0°C 下搅拌 1 小时。过滤该混合物, 并浓缩滤液。将残余物溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中并过滤以除去一些不溶性物质。浓缩得到的滤液。得到粗胺。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 241.2; 实测值: 240.9。

[1010] 在将粗胺与甲苯共蒸发之后, 在室温下搅拌粗胺 85-I(300mg, 0.866mmol) 和 NaHCO<sub>3</sub>(150mg, 1.845mmol) 在水(3mL) 和 EtOH(3mL) 中的混合物。在 2 小时之后, 将该混合物用水稀释并用 EtOAc(x2) 萃取。在用水洗涤萃取物之后, 将有机萃取物合并, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。向残余物在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL) 中的溶液中加入在二噁烷(6mL) 中的 4N HCl。在室温下 1.5 小时之后, 将溶液浓缩并与甲苯共蒸发。在 100°C 下, 搅拌残余物和 DBU(0.65mL, 4.347mmol) 在甲苯(6mL) 中的混合物。在 1 小时之后, 加入另外的 DBU(0.65mL, 4.347mmol), 并在 100°C 下再搅拌该混合物。在 1 小时之后, 加入另外的 DBU(0.65mL, 4.347mmol), 并在 100°C 下, 搅拌该混合物另外 2.5 小时。将该混合物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释, 并用包含 3mL 的 1N HCl 的水洗涤。将有机级分干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。通过使用 EtOAc-20% MeOH/EtOAc 作为洗脱液的快速色谱纯化残余物, 得到 86-J。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09(s, 1H), 7.70-7.62(m, 2H), 7.37-7.27(m, 3H), 5.48(d, J = 9.9Hz, 1H), 5.16(d, J = 9.9Hz, 1H), 4.53(s, 1H), 4.38(m, 2H), 4.11(m, 1H), 3.97(dd, J = 12.2, 3.0Hz, 1H), 3.88(dt, J = 12.2, 3.0Hz, 1H), 2.63(d, J = 4.2Hz, 1H), 2.28(qd, J = 7.2, 3.1Hz, 1H), 2.00-1.88(m, 1H), 1.80-1.56(m, 2H), 1.39(t, J = 7.1Hz, 3H), 1.07(d, J = 6.9Hz, 3H), 1.04(dd, J = 5.0, 2.5Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 423.2; 实测值: 423.2。

#### [1011] 步骤 10

[1012] 在室温下, 搅拌 86-J(83mg, 0.196mmol) 在 THF(2mL) 和 EtOH(2mL) 中的混合物, 同时加入 1N KOH(0.4mL)。在 30 分钟之后, 将反应混合物用水稀释, 并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗涤。在将水性级分用 1N HCl(0.45mL) 酸化之后, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(x2) 萃取产物。将合并的萃取物干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩, 得到粗酸。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>理论值: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 395.2; 实测值: 395.2。

[1013] 在室温下, 搅拌粗酸(69mg, 0.175mmol)、2,4,6-三氟苯甲基胺(42mg, 0.261mmol) 和 HATU(106mg, 0.279mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3mL) 中的混合物, 同时加入 N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(0.25mL, 1.435mmol)。在 30 分钟之后, 浓缩反应混合物, 并将残余物溶于 EtOAc 中, 用饱和的 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(x2)、饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(x2) 和盐水洗涤。在用 EtOAc 萃取水性级分之后, 将两种有机级分合并、干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。通过使用 EtOAc-20% MeOH/EtOAc 作为洗脱液的快速色谱纯化残余物, 得到 86-K。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.40(t, J = 5.7Hz, 1H), 8.40(s, 1H), 7.66-7.51(m, 2H), 7.36-7.29(m, 2H), 7.29-7.23(m, 1H), 6.71-6.61(m, 2H), 5.36(d, J = 10.0Hz, 1H), 5.18(d, J = 10.0Hz, 1H), 4.73-4.58(m, 2H), 4.53(s, 1H), 4.22-4.11(m, 1H), 4.03(dd, J = 12.4, 3.1Hz, 1H), 3.81(dt, J = 12.3, 3.1Hz, 1H), 2.68-

2.59(m, 1H), 2.29(dddd, J = 11.4, 7.1, 4.7, 2.4Hz, 1H), 1.94(ddd, J = 13.5, 11.2, 4.6Hz, 1H), 1.88-1.67(m, 2H), 1.06(d, J = 7.0Hz, 3H), 1.03-1.09(m, 1H)。<sup>19</sup>F-NMR(376MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -109.14(ddd, J = 15.2, 8.7, 6.2Hz, 1F), -111.86(t, J = 7.0Hz, 2F)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 538.2; 实测值: 538.1。

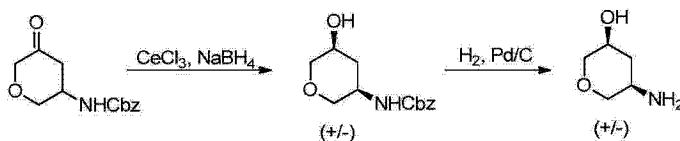
#### [1014] 步骤 11

[1015] 在室温下, 将 86-K(61mg, 0.113mmol) 溶于三氟乙酸(2mL)中。在 1 小时之后, 将溶液浓缩, 并将残余物溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中。在用 0.1N HCl 洗涤溶液之后, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(x2) 萃取水性级分。将有机级分合并, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩。通过使用在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-20% MeOH 作为洗脱液的快速色谱纯化残余物, 得到化合物 86。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.02(s, 1H), 10.40(t, J = 5.7Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 6.63(t, J = 8.1Hz, 2H), 4.62(d, J = 5.7Hz, 2H), 4.59(s, 1H), 4.22(dd, J = 12.2, 3.5Hz, 1H), 4.13(t, J = 11.9Hz, 1H), 4.05(dt, J = 12.0, 3.1Hz, 1H), 2.77-2.70(m, 1H), 2.31m, 1H), 2.09-1.93(m, 1H), 1.93-1.81(m, 2H), 1.10(ddd, J = 13.9, 5.0, 2.1Hz, 1H), 1.02(d, J = 6.9Hz, 3H)。<sup>19</sup>F-NMR(376MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -109.22(ddd, J = 15.1, 8.7, 6.1Hz, 1F), -112.05(t, J = 6.9Hz, 2F)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 448.2; 实测值: 448.3。

#### [1016] 实施例 87

#### [1017] 顺式-5-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇的制备

#### [1018]



#### [1019] 步骤 1

[1020] 将(5-氧代四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸苄酯(740mg, 3.0mmol)和氯化铈(III)七水合物(1.12g, 3.0mmol)在 20mL 甲醇中的溶液冷却至 0°C, 然后分批加入硼氢化钠(120mg, 3.2mmol)。将反应混合物在 0°C 下搅拌 45 分钟, 然后通过缓慢加入 1mL 的丙酮淬灭, 接着在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物分配在水和二氯甲烷之间, 并将水相萃取到二氯甲烷中, 接着萃取到 2-丁醇中。将合并的有机相经硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 并通过快速色谱(0-100% EtOAc/己烷)纯化残余物, 得到期望的顺式-((3R, 5S)-5-羟基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸苄酯。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.39-7.26(m, 5H), 6.06(br s, 1H), 5.07(s, 2H), 3.86-3.70(m, 2H), 3.69-3.47(m, 4H), 2.00-1.89(m, 1H), 1.76(d, J = 13.5Hz, 1H)。也分离出不期望的反式异构体。

#### [1021] 步骤 2

[1022] 向顺式-((3R, 5S)-5-羟基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基甲酸苄酯(290mg, 1.16mmol)在 5mL 1:1DCM:EtOH 中的溶液中加入 10wt% Pd/C(255mg)。在气球压力氢下搅拌该混合物 18 小时, 并通过过滤穿过硅藻土除去钯, 用乙醇冲洗。当浓缩滤液时, 得到顺式-5-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇, 并作为粗物质进行。

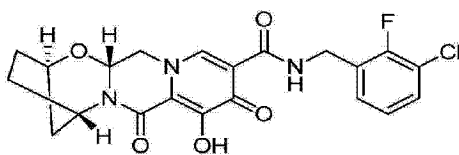
#### [1023] 实施例 88

#### [1024] 化合物的制备 88

[1025] '(2R, 5S, 13aR)-N-(3-氯-2-氟苯甲基)-8-羟基-7,9-二氧

代-2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a- 八氢 -2, 5- 桥亚甲基吡啶并 [1', 2' :4, 5] 吡嗪并 [2, 1-b] [1, 3] 氧杂氮杂~~萘~~-10- 甲酰胺

[1026]

**88**

[1027]

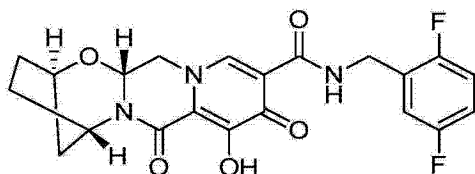
[1028] 以类似于化合物 15 的方法, 使用 (3- 氯 -2- 氟苯基) 甲胺代替 (4- 氟苯基) 甲胺制备化合物 88。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿 -d) δ 10.43(br s, 1H), 8.34(br s, 1H), 7.32-7.24(m, 2H), 7.02(t, J = 7.9Hz, 1H), 5.36(d, J = 9.4Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 4.70(d, J = 6.0Hz, 3H), 4.24(d, J = 12.0Hz, 1H), 4.00(dd, J = 12.7, 9.5Hz, 1H), 2.18-1.96(m, 4H), 1.96-1.83(m, 1H), 1.60(dt, J = 12.4, 3.1Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 448.11; 实测值: 448.2。

[1029] 实施例 89

[1030] 化合物 89 的制备

[1031] (2R, 5S, 13aR)-N-(2, 5- 二 氟 苯 甲 基 )-8- 羟 基 -7, 9- 二 氧 代 -2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a- 八 氢 -2, 5- 桥 亚 甲 基 吡 啶 并 [1', 2' :4, 5] 吡 嗪 并 [2, 1-b] [1, 3] 氧 杂 氮 杂~~萘~~-10- 甲 酰 胺

[1032]

**89**

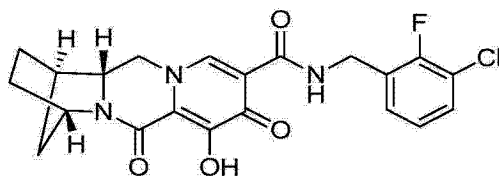
[1033] 以类似于化合物 15 的方法, 使用 (2, 5- 二 氟 苯 基) 甲 胺 代 替 (4- 氟 苯 基) 甲 胺 制 备 化 合 物 89。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯 仿 -d) δ 10.32(t, J = 5.8Hz, 1H), 8.31(br s, 1H), 7.15-6.89(m, 2H), 6.86(d, J = 8.5Hz, 1H), 5.40(d, J = 9.3Hz, 1H), 5.24(s, 1H), 4.67-4.51(m, 3H), 4.35-4.28(m, 1H), 3.99-3.90(m, 1H), 2.16-1.85(m, 5H), 1.60-1.50(m, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 432.14; 实测值: 432.2。

[1034] 实施例 90

[1035] 化合物 90 的制备

[1036] (1R, 4S, 12aR)-N-(3- 氯 -2- 氟 苯 甲 基 )-7- 羟 基 -6, 8- 二 氧 代 -1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a- 八 氢 -1, 4- 桥 亚 甲 基 二 吡 啶 并 [1, 2-a:1', 2'-d] 吡 嗪 -9- 甲 酰 胺

[1037]



90

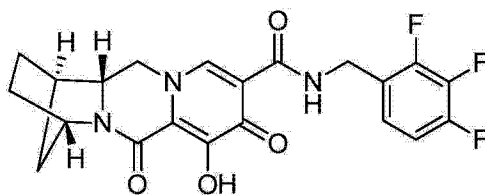
[1038] 以类似于化合物 41 的方法,使用 (3-氯-2-三氟苯基)甲胺代替 (2,4,6-三氟苯基)甲胺制备化合物 90。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 9.22(s, 1H), 8.79(s, 1H), 7.39-7.28(m, 2H), 7.06(t, J = 8.0Hz, 1H), 4.89(s, 1H), 4.70-4.56(m, 3H), 4.06-3.83(m, 2H), 3.04-2.88(m, 1H), 2.77(s, 1H), 1.97-1.58(m, 6H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 432.11;实测值: 432.2。

[1039] 实施例 91

[1040] 化合物 91 的制备

[1041] (1R, 4S, 12aR)-7-羟基-6,8-二氧代-N-(2,3,4-三氟苯甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[1042]



91

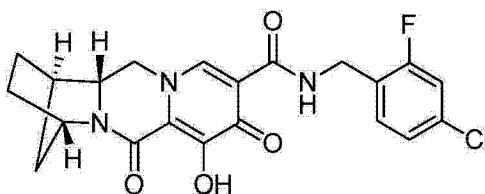
[1043] 以类似于化合物 41 的方法,使用 (2,3,4-三氟苯基)甲胺代替 (2,4,6-三氟苯基)甲胺制备化合物 91。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 10.25(s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.10(d, J = 5.1Hz, 1H), 6.90(d, J = 8.7Hz, 1H), 4.89(s, 1H), 4.63(s, 2H), 4.22(d, J = 11.6Hz, 1H), 3.93-3.73(m, 2H), 2.71(s, 1H), 1.97-1.57(m, 6H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 434.13;实测值: 434.2。

[1044] 实施例 92

[1045] 化合物 92 的制备

[1046] (1R, 4S, 12aR)-N-(4-氯-2-氟苯甲基)-7-羟基-6,8-二氧代-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[1047]



92

[1048] 以类似于化合物 41 的方法,使用 (4-氯-2-三氟苯基)甲胺代替 (2,4,6-三氟苯基)甲胺制备化合物 92。

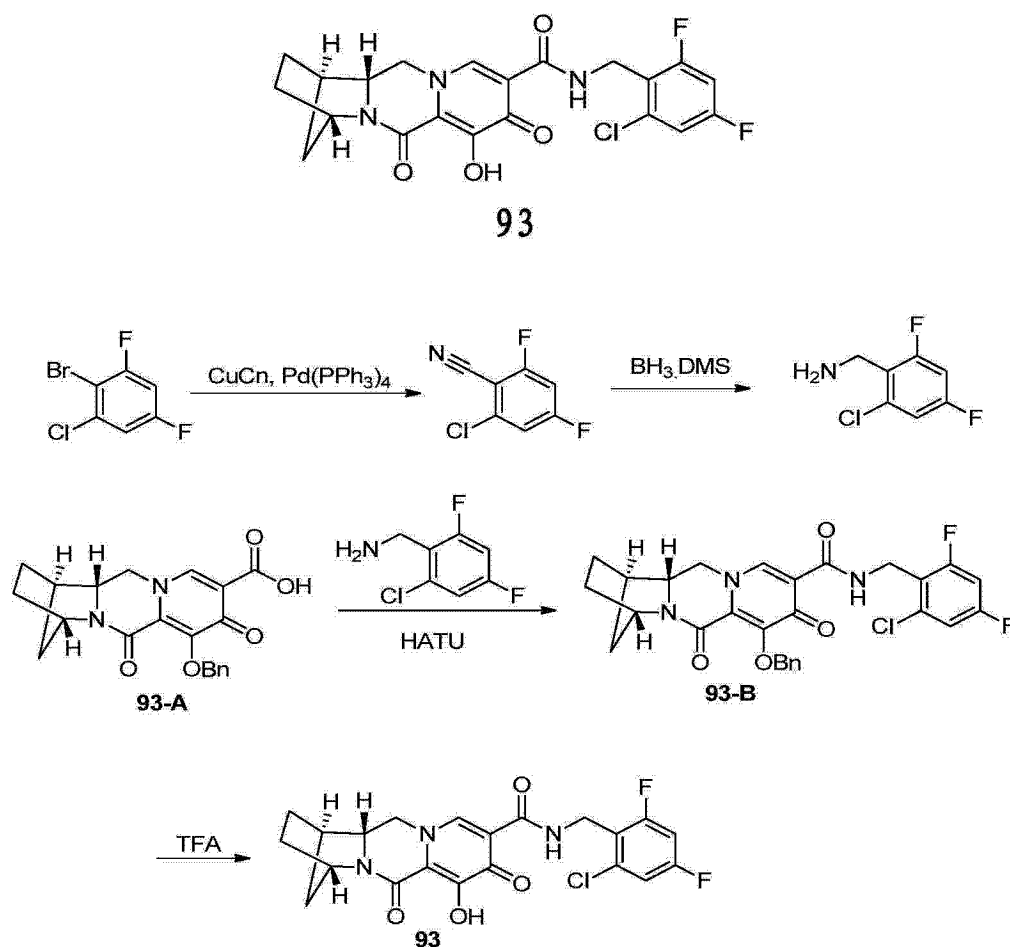
基)甲胺制备化合物 92。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  10.28(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.11-6.95(m, 2H), 4.85(s, 1H), 4.57(s, 2H), 4.22(d, J = 10.2Hz, 1H), 3.81(q, J = 13.9, 13.1Hz, 2H), 2.68(s, 1H), 1.99-1.50(m, 6H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:432.11;实测值:432.2。

[1049] 实施例 93

[1050] 化合物 93 的制备

[1051] (1R, 4S, 12aR)-N-(2-氯-4,6-二氟苯甲基)-7-羟基-6,8-二氧代-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[1052]



[1053] 步骤 1

[1054] 给 5mL 的微波小瓶中装入 2-溴-1-氯-3,5-二氟苯 (540mg, 2.4mmol)、氰化亚铜 (436mg, 4.87mmol)、四(三苯基膦)钯 (63mg, 0.05mmol), 密封, 并抽空 / 用氮气回填。向其中加入 5mL 脱气的 DMF。在 110℃ 下, 加热密封的容器 18 小时, 用乙酸乙酯稀释, 并顺次用 9:1NH<sub>4</sub>OH:NH<sub>4</sub>Cl(aq) 洗涤两次, 用 5% LiCl(aq) 洗涤两次和盐水洗涤两次。然后, 将有机相经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。通过快速色谱法 (100% 己烷) 纯化粗残余物, 得到 2-氯-4,6-二氟苯甲腈。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.13(dt, J = 8.0, 1.9Hz, 1H), 6.93(td, J = 8.5, 2.3Hz, 1H)。

[1055] 步骤 2

[1056] 向 2-氯-4,6-二氟苯甲腈 (210mg, 1.2mmol) 在 2.4mL 的 THF 的溶液中加入 2M 硼烷-DMS 在 THF (0.6mL) 中的溶液。在回流温度下, 搅拌该反应混合物 18 小时, 导致所有溶剂损失。将再溶于 3mL 的 THF 中, 冷却至 0°C, 小心地加入 HCl 的 6M 溶液 (aq), 并使该混合物恢复回流 30 分钟。将反应混合物再次冷却至 0°C, 并用 4M NaOH(aq) 处理。用 DCM 萃取水相, 经硫酸镁干燥合并的有机相, 过滤并浓缩。通过快速色谱 (0-10% MeOH/DCM) 纯化粗残余物, 得到 (2-氯-4,6-二氟苯基) 甲胺。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 6.95(dt, J = 8.3, 2.1Hz, 1H), 6.76(td, J = 9.4, 2.5Hz, 1H), 3.94(d, J = 1.9Hz, 2H)。

[1057] 步骤 3 和 4

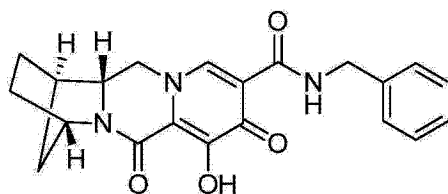
[1058] 在室温下, 搅拌 93-A(74mg, 0.11mmol)、(2-氯-4,6-二氟苯基) 甲胺 (48.5mg, 0.27mmol)、HATU(100mg, 0.26mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.1mL, 0.57mmol) 在 1mL 的二氯甲烷中的溶液 1 小时, 此时通过 LCMS 观察到 93-A 完全消失且 93-B 形成。加入 TFA(0.65M), 并在室温下搅拌该混合物 1 小时, 此时加入 1mL 的 DMF。然后, 浓缩反应混合物, 并通过制备 HPLC(ACN/H<sub>2</sub>O+0.1% TFA) 纯化, 得到化合物 93。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.41(t, J = 5.7Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 7.41-7.26(m, 2H), 4.72-4.57(m, 3H), 4.43(dd, J = 12.5, 3.6Hz, 1H), 3.94(t, J = 12.4Hz, 2H), 3.77(dd, J = 12.4, 3.6Hz, 3H), 1.87-1.67(m, 3H), 1.67-1.45(m, 2H), 1.43(d, J = 10.4Hz, 1H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 450.10; 实测值: 450.2。

[1059] 实施例 94

[1060] 化合物的制备 94

[1061] (1R, 4S, 12aR)-N-苯甲基-7-羟基-6,8-二氧代-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[1062]



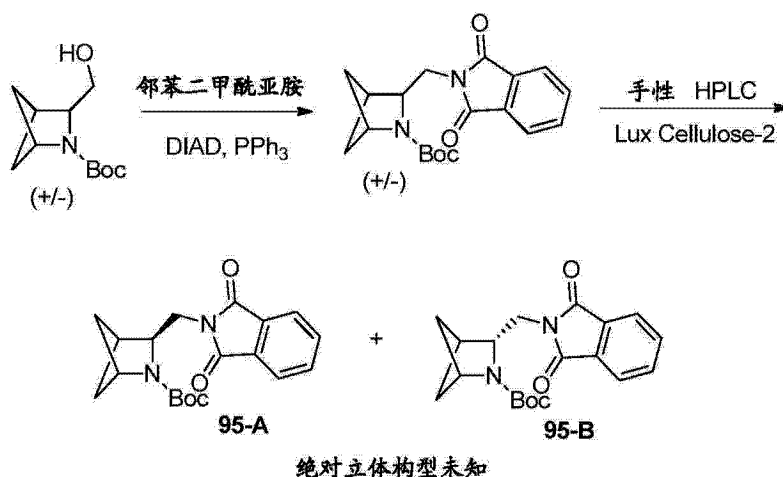
94

[1063] 以类似于化合物 41 的方法, 使用苯基甲胺代替 (2,4,6-三氟苯基) 甲胺制备化合物 94。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 10.37(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.37-7.19(m, 5H), 4.55(d, J = 4.8Hz, 1H), 4.34(d, J = 5.7Hz, 1H), 4.23(d, J = 9.8Hz, 1H), 4.09(d, J = 28.2Hz, 1H), 3.78(d, J = 10.9Hz, 1H), 3.64(d, J = 13.2Hz, 1H), 3.14-3.01(m, 1H), 1.91-1.49(m, 4H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 380.16; 实测值: 380.2。

[1064] 实施例 95

[1065] 手性 3-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基) 甲基)-2-氮杂二环[2.1.1]己烷-2-羧酸叔丁酯 95-A 和 95-B 的制备

[1066]



## [1067] 步骤 1

[1068] 向外消旋的 3-(羟甲基)-2-氮杂二环[2.1.1]己烷-2-羧酸叔丁酯 (285mg, 1.34mmol)、三苯基膦 (425mg, 1.62mmol) 和邻苯二甲酰亚胺 (240mg, 1.62mmol) 在 9mL THF 中的 0°C 溶液中滴加偶氮二羧酸二异丙酯 (0.35mL, 1.8mmol) 在 1mL 的 THF 中的溶液。使该反应混合物升温至室温, 搅拌 90 分钟, 在二氧化硅上浓缩, 通过快速色谱 (0-25% EtOAc/己烷) 纯化, 得到呈外消旋混合物的 3-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)-2-氮杂二环[2.1.1]己烷-2-羧酸叔丁酯。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 343.2; 实测值: 342.8。

## [1069] 步骤 2

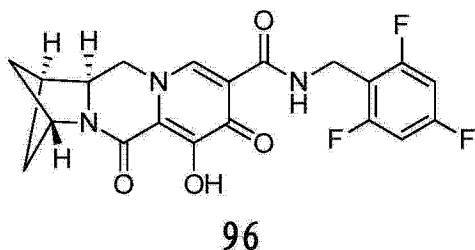
[1070] 通过手性 HPLC, 在 Lux Cellulose-2 柱上, 使用乙腈洗脱液, 分离外消旋的 3-((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)甲基)-2-氮杂二环[2.1.1]己烷-2-羧酸叔丁酯 (655mg, 1.91mmol), 得到呈对映异构体富集形式的手性 95-A (第一洗脱峰) 和 95-B (第二洗脱峰)。对于 95-A: 144mg, 98% ee (绝对立体化学未知)。对于 95-B: 242mg, 49% ee ((绝对立体化学未知))。

## [1071] 实施例 96

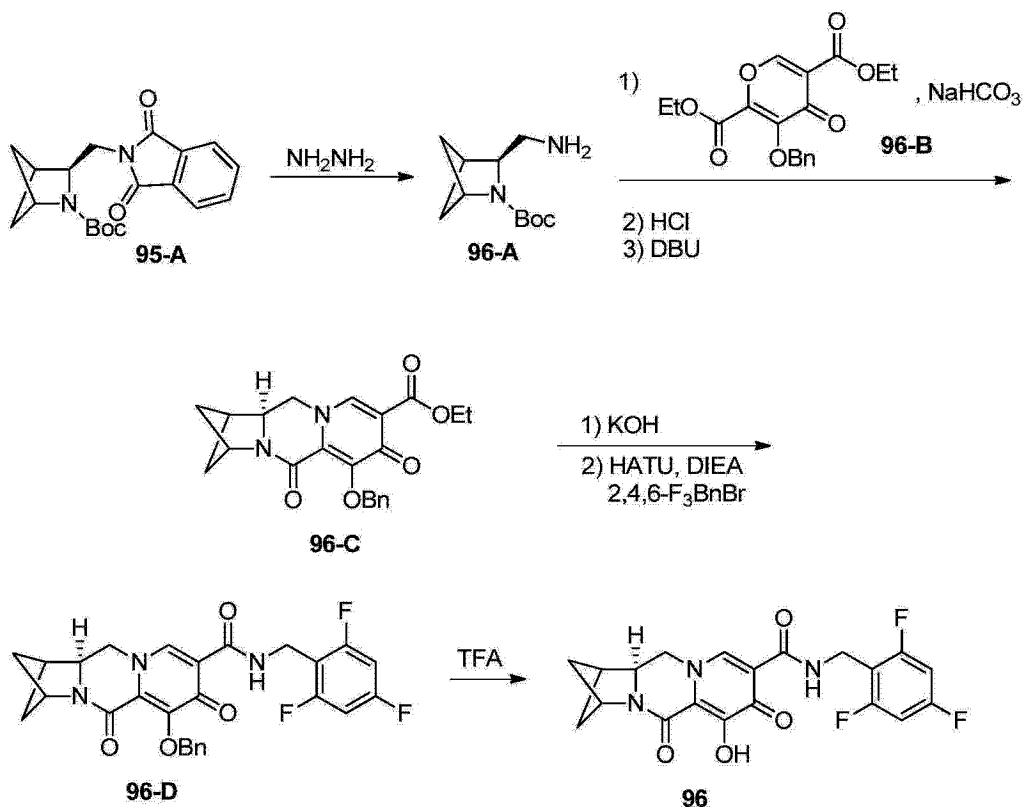
## [1072] 化合物 96 的制备

[1073] (1R, 3R, 11aS)-6-羟基-5,7-二氧代-N-(2,4,6-三氟苯基)-2,3,5,7,11,11a-六氢-1H-1,3-桥亚甲基吡啶并[1,2-a]吡咯并[1,2-d]吡嗪-8-甲酰胺

## [1074]



## [1075]



(绝对立体化学未知)

[1076] 步骤 1

[1077] 向中间体 95-A (141mg, 0.41mmol, 98% ee, 未知绝对立体化学) 在 9mL 的乙醇中的溶液中加入水合肼 (0.5mL, 10.3mmol), 并在 70°C 下搅拌 18 小时, 得到未知绝对立体化学的 96-A。通过过滤除去固体, 浓缩滤液, 并作为粗物质进行。

[1078] 步骤 2

[1079] 在室温下, 搅拌粗 96-A (0.41mmol 假定的)、96-B (430mg, 1.25mmol) 和碳酸氢钠 (69mg, 0.82mmol) 在 2mL 的水和 2mL 的乙醇中的混合物 18 小时, 其后将反应混合物用水稀释, 并三次萃取到乙酸乙酯中。将合并的有机相经硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩。将粗残余物 (222mg) 溶于 1.5mL 的 DCM 中, 加入在二噁烷 (4mL) 中的 4N HCl, 并在室温下搅拌 90 分钟。将该混合物浓缩至干, 并与甲苯共蒸发。在 50°C 下, 搅拌在 6mL 的甲醇中的粗残余物和 DBU (0.3mL, 2.0mmol) 90 分钟。然后, 将反应混合物在硅胶上浓缩, 并通过快速色谱 (0-10% MeOH/DCM) 纯化, 得到 96-C。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z):  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$  的  $[\text{M}+\text{H}]^+$  理论值: 395.16; 实测值: 395.2。

[1080] 步骤 3

[1081] 在室温下, 搅拌 96-C (112mg, 0.28mmol)、1M 氢氧化钾水溶液 (1mL)、4mL 甲醇和 4mL THF 的混合物 3 小时, 此时将该混合物用二氯甲烷稀释, 通过加入 1M 氯化氢水溶液酸化, 并将有机相萃取到二氯甲烷中。将合并的有机物干燥, 过滤, 并从甲苯中浓缩。在真空下干燥之后, 将残余物悬浮在 1.5mL 的 DCM 中, 并加入三氟苯甲胺 (62mg, 0.38mmol)、HATU (220mg, 0.58mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) (0.15mL, 0.86mmol)。在室温下, 搅拌该反应混合物 2 小时, 得到 96-D, 其作为粗物质进行下一步。



## [1082] 步骤 4

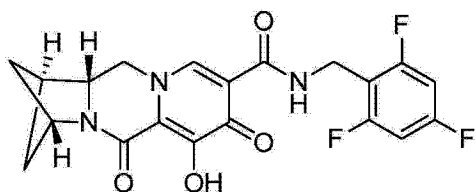
[1083] 将三氟乙酸 (1.7mL, 22.2mmol) 加入到来自前述步骤的包含 96-D 的粗反应溶液中,并在室温下搅拌该反应混合物 90 分钟。然后,加入 1mL 的 DMF,将反应混合物浓缩至~1mL,过滤并通过制备 HPLC (ACN/水+0.1% TFA) 纯化,得到化合物 96 (未知绝对立体化学)。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.45-10.35 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.23-7.09 (m, 2H), 4.67 (dd, J = 12.6, 4.8Hz, 2H), 4.53 (d, J = 5.5Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 11.9, 3.8Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.16 (d, J = 7.0Hz, 1H), 1.97 (d, J = 7.0Hz, 1H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 420.12; 实测值: 420.2。

## [1084] 实施例 97

## [1085] 化合物 97 的制备

[1086] (1S, 3S, 11aR)-6-羟基-5,7-二氧化-N-(2,4,6-三氟苯甲基)-2,3,5,7,11,11a-六氢-1H-1,3-桥亚甲基吡啶并[1,2-a]吡咯并[1,2-d]吡嗪-8-甲酰胺

## [1087]



绝对立体化学未知

97

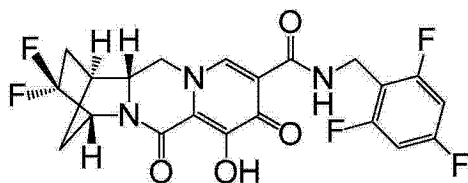
[1088] 以类似于化合物 96 的方法,使用中间体 95-B (49% ee, 未知绝对立体化学) 代替对映异构体相反的中间体 95-A, 制备化合物 97 (49% ee, 未知绝对立体化学)。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.39 (t, J = 5.7Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.25-7.13 (m, 2H), 4.73-4.66 (m, 2H), 4.54 (d, J = 5.7Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 12.3, 3.9Hz, 1H), 4.01 (t, J = 12.4Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 6.7, 3.4Hz, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.97 (d, J = 8.3Hz, 1H), 1.65 (dd, J = 10.4, 7.9Hz, 1H), 1.49 (dd, J = 10.5, 7.7Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 420.12; 实测值: 420.2。

## [1089] 实施例 98

## [1090] 化合物 98 的制备

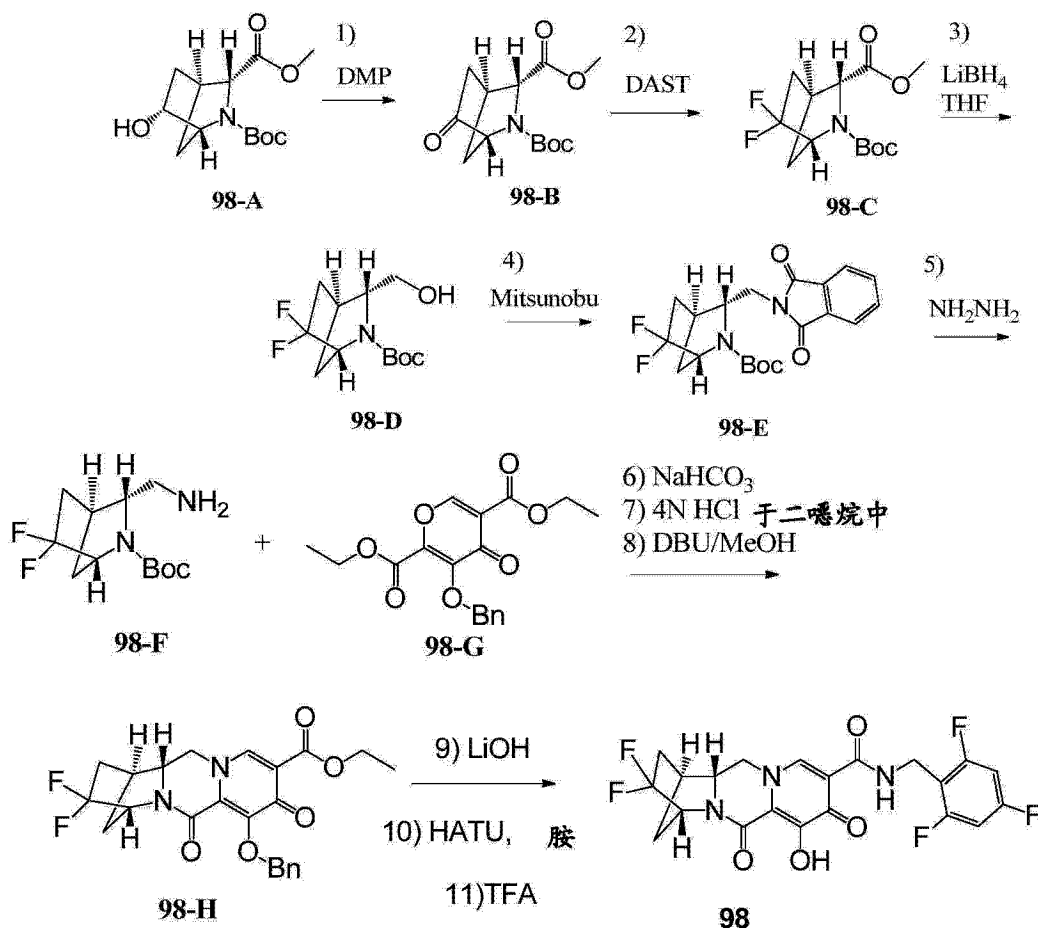
[1091] (1S, 4R, 12aR)-3,3-二氟-7-羟基-6,8-二氧化-N-(2,4,6-三氟苯甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

## [1092]



98

## [1093]



## [1094] 步骤 1

[1095] 将 98-A (0.5g, 1.87mmol) 溶于 DCM (20mL) 中, 并在氮气下冷却至 0°C。慢慢地加入 Dess-Martin 过碘烷 (1.59g, 3.74mmol)。在室温下, 搅拌该混合物 2 小时, 用 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/NaHCO<sub>3</sub> (7:1) 饱和的水溶液 (160mL) 淬灭, 并强力搅拌直到两层分离。用 DCM 萃取粗产物两次。将合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩。通过用 0-20% MeOH/DCM 的硅胶上的快速色谱纯化粗产物, 得到 98-B。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.34-4.05 (m, 1H), 3.97-3.75 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.89 (dd, J = 4.4, 2.1Hz, 1H), 2.30-1.97 (m, 3H), 1.56 (d, J = 11.3Hz, 1H), 1.35 (s, 9H)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 269.13; 实测值: 270.78。

## [1096] 步骤 2

[1097] 在 0°C 下, 搅拌 98-B (504mg, 1.87mmol) 在 DCM (15mL) 中的溶液。向反应混合物中滴加 DAST (1ml)。在室温下搅拌过夜之后, 将反应混合物冷却回至 0°C。慢慢地加入饱和的 NaHCO<sub>3</sub> (10mL)。将该混合物用 DCM 萃取两次, 并经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在浓缩之后, 通过快速色谱 0-50% EtOAc/己烷纯化残余物, 得到 98-C。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.45-4.18 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.72 (d, J = 1.5Hz, 3H), 2.72 (ddd, J = 5.1, 3.2, 1.6Hz, 1H), 2.27-1.52 (m, 4H), 1.41 (d, J = 21.9Hz, 9H)。<sup>19</sup>F-NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -91.72-93.99 (m), -113.65-115.98 (m)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup> 理论值: 291.13; 实测值: 291.55。

## [1098] 步骤 3

[1099] 在 0°C 下, 搅拌在 THF (20mL) 中的 98-C (476mg, 1.634mmol), 同时加入在

THF (2.4mL, 4.8mmol) 中的 2.0M LiBH<sub>4</sub>。使混合物升温至室温,并搅拌 4 小时。用冰淬灭反应混合物,并用 EtOAc 和饱和的 NH<sub>4</sub>Cl 稀释(放出一些 H<sub>2</sub>)。在分离两相之后,将有机级分用盐水洗涤,干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。将 98-D 的粗产物按照原样用于下一步中。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 263.13; 实测值: 164.10。

#### [1100] 步骤 4

[1101] 在 0 °C 的浴中, 搅拌在 THF (10mL) 中的 98-D (1.634mmol)、邻苯二甲酰亚胺 (0.36g, 2.45mmol) 和 PPh<sub>3</sub> (0.855g, 3.26mmol), 同时加入 DIAD (0.642mL, 3.26mmol)。在加入之后, 在 0 °C 下搅拌该混合物 30 分钟, 然后在室温下搅拌 16 小时。将其用 EtOAc 和饱和的 NH<sub>4</sub>Cl 稀释。在搅拌 5 分钟之后, 过滤出固体, 并分离两相。将有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。通过用 0-50% EA/Hex 作为洗脱液的快速色谱纯化粗产物, 得到 98-E。<sup>1</sup>H-NMR 显示两种旋转异构体的混合物。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.89-7.80 (m, 2H), 7.78-7.66 (m, 2H), 5.02 (ddt, J = 16.6, 12.5, 6.3Hz, 1H), 4.24 (d, J = 71.8Hz, 1H), 4.10-3.92 (m, 1H), 3.83-3.51 (m, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.21-1.98 (m, 2H), 1.87-1.62 (m, 2H), 1.31 (d, J = 8.5Hz, 9H); <sup>19</sup>F-NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -91.22--93.58 (m), -113.20--115.45 (m)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 392.15; 实测值: 393.3。

#### [1102] 步骤 5

[1103] 在室温下, 向 98-E (696mg, 1.774mmol) 在 EtOH (10mL) 中的溶液中加入水合肼 (1mL), 并在室温下搅拌得到的溶液 2 小时。将该混合物用乙醚 (30mL) 稀释, 并在 0 °C 下搅拌 60 分钟, 之后过滤。浓缩滤液, 将残余物溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中并过滤。浓缩滤液, 并通过用 0-20% MeOH (0.2% TEA) /DCM 的硅胶上的快速色谱纯化, 得到 98-F。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.91 (p, J = 6.2Hz, 1H), 4.29-3.97 (m, 1H), 3.36-2.93 (m, 2H), 2.49 (qt, J = 8.8, 5.2Hz, 2H), 2.08 (dddd, J = 25.5, 14.0, 7.1, 4.9Hz, 1H), 1.89-1.49 (m, 4H), 1.41 and 1.21 (d, J = 6.2Hz, 9H)。<sup>19</sup>F-NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -91.63--93.16 (m), -113.11--115.08 (m)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 262.15; 实测值: 262.8。

#### [1104] 步骤 6、7 和 8

[1105] 在室温下, 搅拌 98-G (375.8mg, 1.55mmol)、98-E (370mg, 1.41mmol) 和 NaHCO<sub>3</sub> (261mg, 3.10mmol) 在水 (5mL) 和 EtOH (5mL) 中的混合物 2 小时。将该混合物用盐水稀释, 并用 EtOAc (x2) 萃取。将萃取物合并, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 浓缩, 并在真空中干燥, 得到粗 A。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> 591.59。给在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL) 中的粗 A (1.38mmol) 中加入在二噁烷 (5mL) 中的 4N HCl。在室温下 2 小时之后, 将混合物浓缩至干。将其与甲苯共蒸发一次, 并在真空中干燥, 得到粗 B。在 50 °C 的浴中, 搅拌 40 分钟在无水 MeOH (15mL) 中的 B (1.38mmol+0.442mmol) 和 DBU (3mL, 11mmol)。浓缩该混合物。通过使用 0-20% 的 MeOH/DCM 作为洗脱液的快速色谱 (80g 柱) 纯化残余物, 得到 98-H。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> 理论值: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 444.15; 实测值: 445.36 (90%), 431.18 (10%)。

#### [1106] 步骤 9、10 和 11

[1107] 使用类似于实施例 41 的方法, 进行其余步骤, 得到期望的化合物 98。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.29 (d, J = 6.1Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 8.7, 7.5Hz, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.72-4.58 (m, 2H), 4.36-4.10 (m, 2H), 4.05 (t, J = 11.5Hz, 1H), 2.97 (d, J = 4.4Hz, 1H), 2.49-2.08 (m, 3H), 2.12-1.94 (m, 1H)。<sup>19</sup>F-NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -92.08--

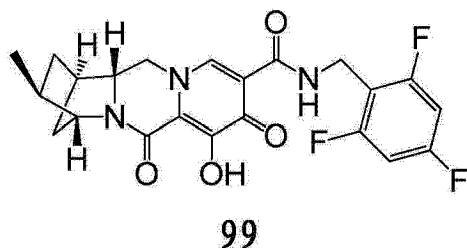
93.57(m, 1F), -108.92(ddd, J = 15.1, 8.8, 6.3Hz, 1F), -109.30--110.65(m, 1F), -112.16(p, J = 7.3Hz, 2F). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>理论值: 469.11; 实测值: 470.23。

[1108] 实施例 99

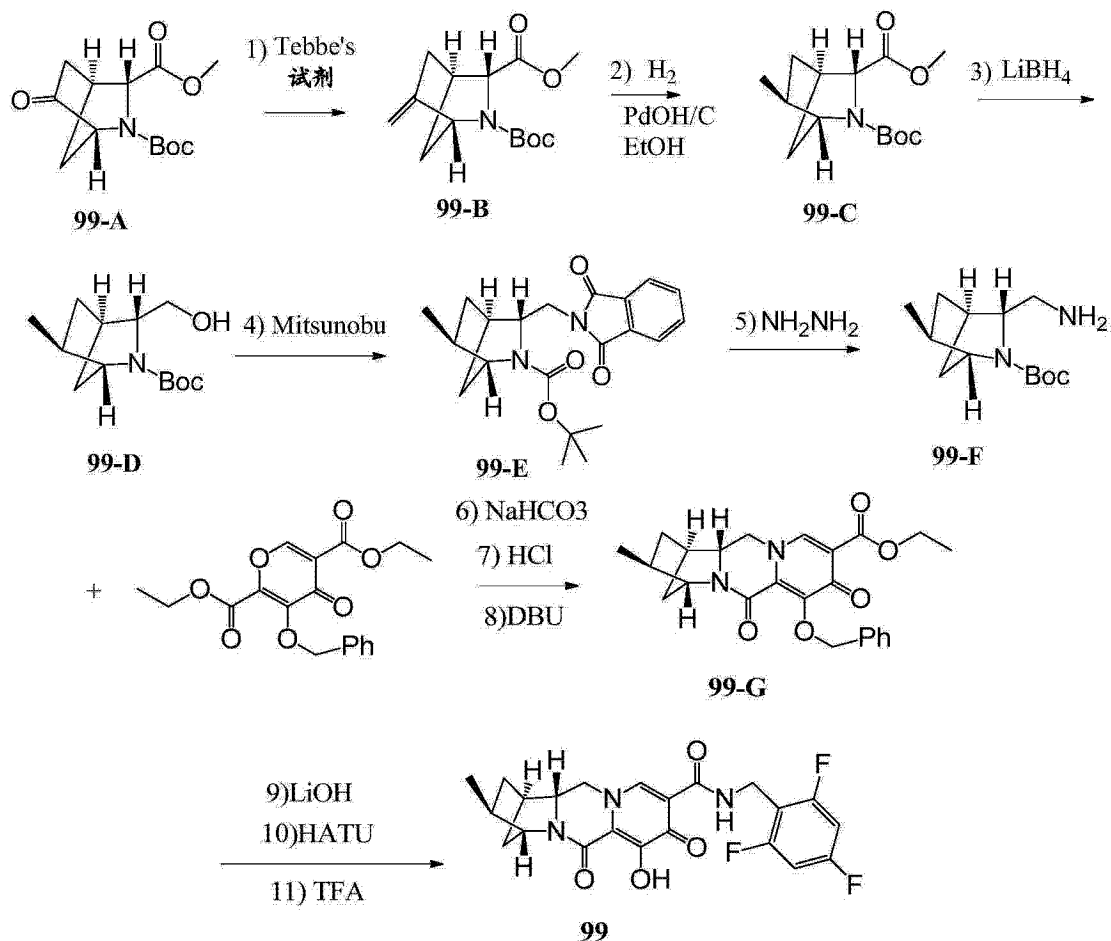
[1109] 化合物 99 的制备

[1110] (1R, 3S, 4R, 12aR)-7-羟基-3-甲基-6,8-二氧化-N-(2,4,6-三氟苯甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚甲基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[1111]



[1112]



[1113] 步骤 1

[1114] 在 0℃ 下, 向 99-A(1g, 3.71mmol) 在 THF(20mL) 中的搅拌溶液中滴加 Tebbe 试剂 (在甲苯中 0.5M, 14.85mL, 7.42mmol) 的溶液。在加入之后, 将褐色溶液慢慢地升温至室温, 并在室温下搅拌 2 小时。在 0℃ 下, 通过加入饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 溶液小心地淬灭反应, 并在室温下搅拌该混合物 15 分钟。该混合物过滤通过硅藻土, 并用乙醚和 DCM(1:1) 洗

涤滤饼两次。在分离各层之后,将有机层合并,在真空中浓缩,并通过用 0-50% EtOAc/ 己烷的硅胶上的柱色谱柱纯化该残余物,得到 99-B。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  5.06(dt, J = 48.6, 2.6Hz, 1H), 4.73(d, J = 7.0Hz, 1H), 4.42(d, J = 61.8Hz, 1H), 3.81(d, J = 48.2Hz, 1H), 3.73(d, J = 1.6Hz, 3H), 2.74(dd, J = 9.4, 4.4Hz, 1H), 2.38(ddt, J = 13.5, 4.5, 2.5Hz, 1H), 2.18-2.06(m, 1H), 1.99(dt, J = 10.2, 2.4Hz, 1H), 1.58(s, 1H), 1.42(d, J = 25.5Hz, 9H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:267.15;实测值:267.65。

#### [1115] 步骤 2

[1116] 在 H<sub>2</sub>气氛下,搅拌 99-B(675mg, 2.506mmol) 和 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C(500mg) 在 EtOH(50mL) 中的混合物。将该混合物通过硅藻土过滤,并浓缩滤液,得到 99-C。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  4.23-3.99(m, 1H), 3.77-3.64(m, 4H), 2.55(d, J = 4.8Hz, 1H), 2.14-1.86(m, 3H), 1.42(d, J = 24.2Hz, 9H), 0.96(d, J = 6.6Hz, 3H), 0.85(ddd, J = 12.5, 4.8, 2.4Hz, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:269.16;实测值:269.69。

#### [1117] 步骤 3

[1118] 在 0 °C 下,搅拌在 THF(20mL) 中的 99-C(670mg, 2.488mmol), 同时加入在 THF(3.7mL, 7.46mmol) 中的 2.0M LiBH<sub>4</sub>。使该混合物升温至室温,并搅拌 4 小时。用冰淬灭反应混合物,并用 EtOAc 和饱和的 NH<sub>4</sub>Cl 稀释(放出一些 H<sub>2</sub>)。在分离两相之后,将有机级分用盐水洗涤,干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。将粗醇 99-D 按照原样用于下一步中。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:241.17;实测值:241.76。

#### [1119] 步骤 4 和 5

[1120] 使用类似于实施例 41 中的步骤,进行步骤 4 和 5,得到 99-F。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:240.18;实测值:241.2。

#### [1121] 步骤 6、7 和 8

[1122] 使用类似于实施例 41 中的步骤,进行步骤 6、7 和 8,得到 99-G。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:422.18;实测值:423.21。

#### [1123] 步骤 9、10 和 11

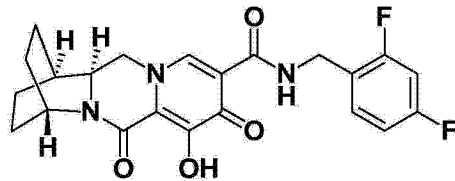
[1124] 使用类似于实施例 41 的方法,进行其余步骤,得到期望的化合物 99。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  11.71(s, 1H), 10.36(t, J = 5.7Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 6.63(t, J = 8.1Hz, 2H), 4.63(t, J = 5.4Hz, 3H), 4.12(dd, J = 12.3, 3.5Hz, 1H), 3.83(t, J = 12.3Hz, 1H), 3.67(dd, J = 12.3, 3.4Hz, 1H), 2.64-2.52(m, 1H), 2.30(ddq, J = 10.5, 7.2, 3.6Hz, 1H), 2.13(td, J = 12.1, 4.4Hz, 1H), 1.82-1.63(m, 2H), 1.24(d, J = 3.3Hz, 1H), 1.04(d, J = 6.9Hz, 4H), 0.90-0.79(m, 1H)。<sup>19</sup>F-NMR(376MHz, 氯仿-d)  $\delta$  -109.20(ddd, J = 15.0, 8.8, 6.2Hz), -112.03(t, J = 7.0Hz)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值:447.14;实测值:448.32。

#### [1125] 实施例 100

#### [1126] 化合物 100 的制备

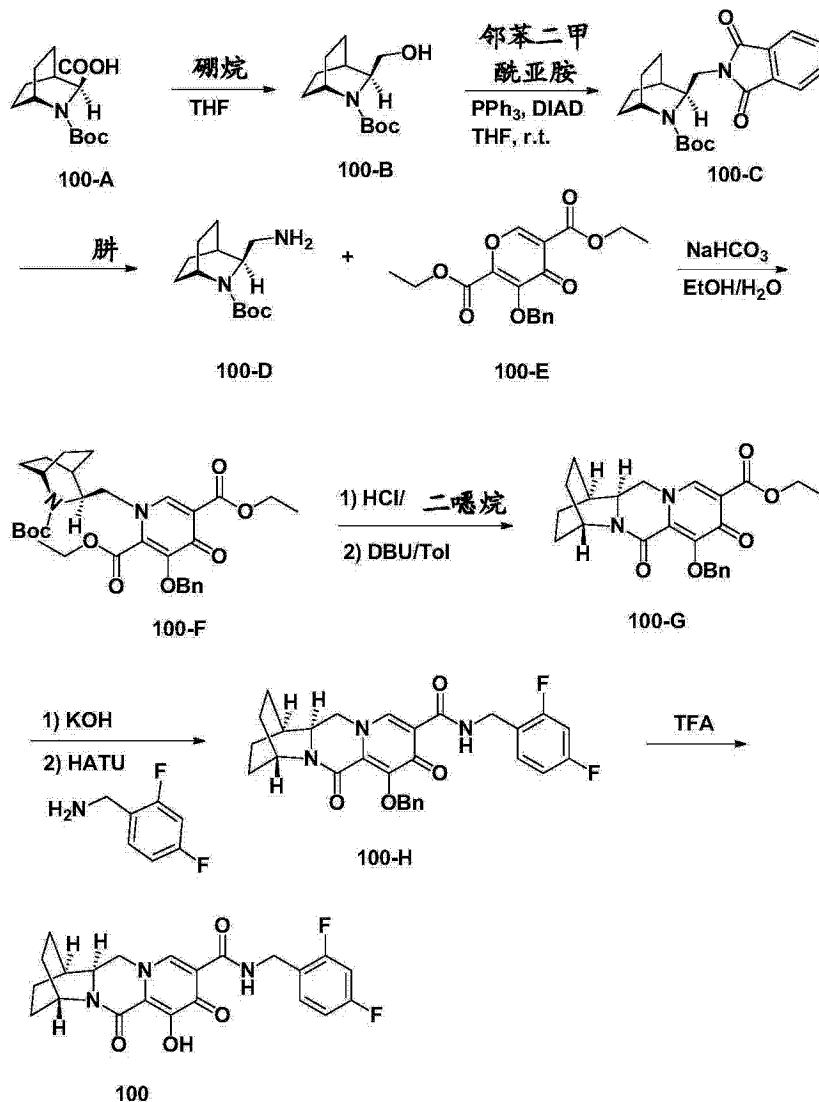
[1127] (1R, 4R, 12aS)-N-(2,4-二氟苯甲基)-7-羟基-6,8-二氧化代-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚乙基(ethano)二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[1128]



100

[1129]



[1130] 步骤 1

[1131] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 THF (20mL) 中的 100-A (2.0g, 7.8mmol)。将反应混合物冷却至 0°C。慢慢地加入硼烷二甲基硫醚 (在 THF 中 2N, 17.6mL)。然后,在室温下,搅拌反应混合物过夜。将该反应混合物冷却回 0°C。滴加甲醇 (8mL) 以淬灭反应。在浓缩之后,通过使用己烷-EA 作为洗脱液的 CombiFlash (40g 柱, 使用的柱体) 纯化残余物,得到 100-B。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> 实测值 :242。

[1132] 步骤 2

[1133] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 THF (30mL) 中的 100-B (1.8g, 7.4mmol)、三苯基膦

(4.3g, 16.2mmol) 和邻苯二甲酰亚胺 (1.8g, 12.2mmol)。然后,将反应混合物冷却至 0℃,同时搅拌。向反应混合物中慢慢地加入 DIAD(3.2mL, 16.2mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜。在浓缩之后,通过使用己烷-EA 作为洗脱液的 CombiFlash(80g 柱,使用的柱体)纯化残余物,得到 100-C。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>实测值:371。

[1134] 步骤 3

[1135] 向 100-C(2.5g, 6.8mmol) 在 EtOH(50mL) 中的溶液中加入一水合肼 (1.7mL)。将反应混合物加热至 70℃,同时搅拌 3 小时。在过滤除去固体之后,浓缩滤液,得到 100-D。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>实测值:241。

[1136] 步骤 4

[1137] 给 100-mL 的圆底烧瓶 (rbf) 中装入在乙醇 (30mL) 中的 100-D(1.6g, 6.7mmol) 和 100-E(2.3g, 6.7mmol)。向反应混合物中加入在水 (30mL) 中的碳酸氢钠 (1.2g, 1.4mmol)。然后,在室温下搅拌该反应混合物过夜。将该混合物用 EA(200mL) 稀释,并用水 (2x) 洗涤。用 EA(1x) 萃取水性级分,并将有机级分合并,干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。将粗 100-F 用于下一步中而无需进一步纯化。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>实测值:569。

[1138] 步骤 5

[1139] 给 100-mL 的 rbf 中装入在 4N HCl/二噁烷 (38mL) 中的 100-F(3.7g, 6.5mmol)。然后,在室温下,搅拌反应混合物 1 小时。在浓缩之后,得到 3.2g 的中间体。将该中间体和 DBU(5.1g, 33.8mmol) 溶于甲苯 (100mL) 中。将该反应混合物加热至 110℃,同时搅拌 1 小时。在浓缩之后,通过使用己烷-EA 作为洗脱液的 CombiFlash(80g 柱,使用的柱体)纯化残余物,得到 100-G。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>实测值:423。

[1140] 步骤 6

[1141] 在 100-mL 的 rbf 中装入在 THF(20mL) 和 MeOH(20mL) 中的 100-G(2.0g, 4.7mmol)。向反应混合物中加入 1N KOH(18.9mL)。然后,在室温下搅拌反应混合物 1 小时,通过加入 1N HCl(18.9mL) 将反应混合物酸化。在浓缩之后,将残余物与甲苯 (3x) 共蒸发。将粗酸 (0.28g, 0.72mmol)、2,4-二氟苯甲胺 (0.2g, 1.44mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) (0.47g, 3.6mmol) 和 HATU(0.55g, 1.44mmol) 溶于 DCM(20mL) 中。在室温下,搅拌该反应混合物 2 小时。将该混合物用 EA(100mL) 稀释,并用饱和的 NaHCO<sub>3</sub>(2x)、饱和的 NH<sub>4</sub>Cl(2x) 洗涤,并经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在浓缩之后,通过用己烷-EtOAc 的硅胶上的柱色谱纯化粗物质,得到 100-H。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>实测值:520。

[1142] 步骤 7

[1143] 给 50-mL 的 rbf 中装入在 TFA(5mL) 中的 100-H(0.36g, 0.69mmol)。在室温下,搅拌反应混合物 30 分钟。在浓缩之后,通过用 EtOAc-MeOH 的硅胶上的柱色谱纯化粗物质,得到化合物 100。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 12.25(m, 1H), 10.47(t, J = 5.9Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 7.58-7.29(m, 1H), 6.98-6.50(m, 2H), 4.62(dd, J = 14.8, 4.9Hz, 3H), 4.22(t, J = 12.2Hz, 1H), 4.14-4.07(m, 1H), 3.96(dd, J = 12.2, 3.1Hz, 1H), 2.26-1.44(m, 9H)。<sup>19</sup>F-NMR(376MHz, 氯仿-d) δ -112.38(t, J = 7.7Hz), -114.78(q, J = 8.5Hz)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): 实测值:430。

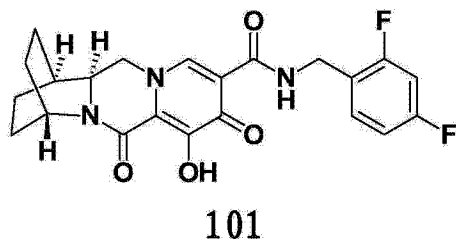
[1144] 实施例 101

[1145] 化合物 101 的制备

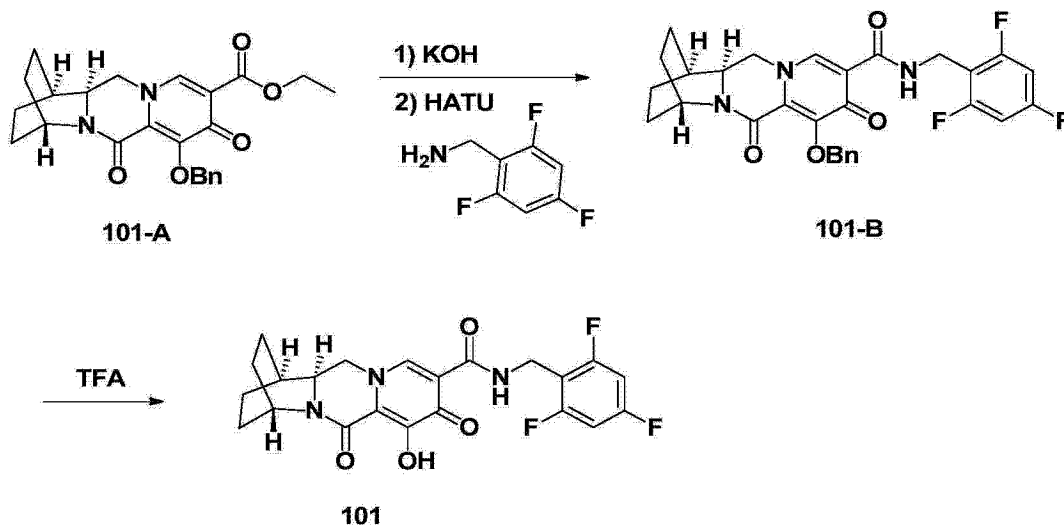
[1146] (1R, 4R, 12aS)-7-羟基-6,8-二氧化代-N-(2,4,6-三氟苯甲

基)-1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a- 八氢 -1, 4- 桥亚乙基二吡啶并 [1, 2-a:1', 2'-d] 吡嗪 -9- 甲酰胺

[1147]



[1148]



[1149] 步骤 1

[1150] 给 100-mL 的 rbf 中装入在 THF (2mL) 和 MeOH (2mL) 中的 101-A (0.3g, 0.72mmol)。向反应混合物中加入 1N KOH (2.1mL)。然后, 在室温下搅拌该反应混合物 1 小时。通过加入 1N HCl (2.1mL) 将反应混合物酸化。在浓缩之后, 将残余物与甲苯 (3x) 共蒸发。将粗酸 (0.72mmol)、2, 4, 6- 三氟苯甲胺 (0.23g, 1.44mmol)、N, N- 二异丙基乙胺 (DIPEA) (0.47g, 3.6mmol) 和 HATU (0.55g, 1.44mmol) 溶于 DCM (20mL) 中。在室温下, 搅拌该反应混合物 2 小时。将该混合物用 EA (100mL) 稀释, 用饱和的 NaHCO<sub>3</sub> (2x)、饱和的 NH<sub>4</sub>Cl (2x) 洗涤, 并经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在浓缩之后, 通过用己烷-EtOAc 的硅胶上的柱色谱纯化粗物质, 得到 101-B。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 实测值 : 538。

[1151] 步骤 2

[1152] 给 50-mL 的 rbf 中装入在 TFA (5mL) 中的 101-B (0.36g, 0.67mmol)。在室温下, 搅拌反应混合物 30 分钟。在浓缩之后, 通过用 EtOAc-MeOH 的硅胶上的柱色谱纯化粗物质, 得到化合物 101。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, 氯仿 -d) δ 12.11 (s, 1H), 10.40 (t, J = 5.8Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.91-6.39 (m, 2H), 4.62 (ddd, J = 25.0, 6.5, 2.8Hz, 3H), 4.21 (t, J = 12.2Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 12.5, 3.0Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 12.2, 3.1Hz, 1H), 2.35-1.39 (m, 9H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, 氯仿 -d) δ -112.38 (t, J = 7.7Hz), -114.78 (q, J = 8.5Hz)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : 实测值 : 448。

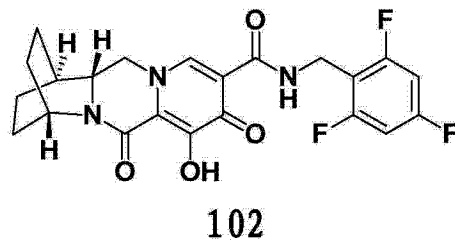
[1153] 实施例 102

[1154] 化合物 102 的制备

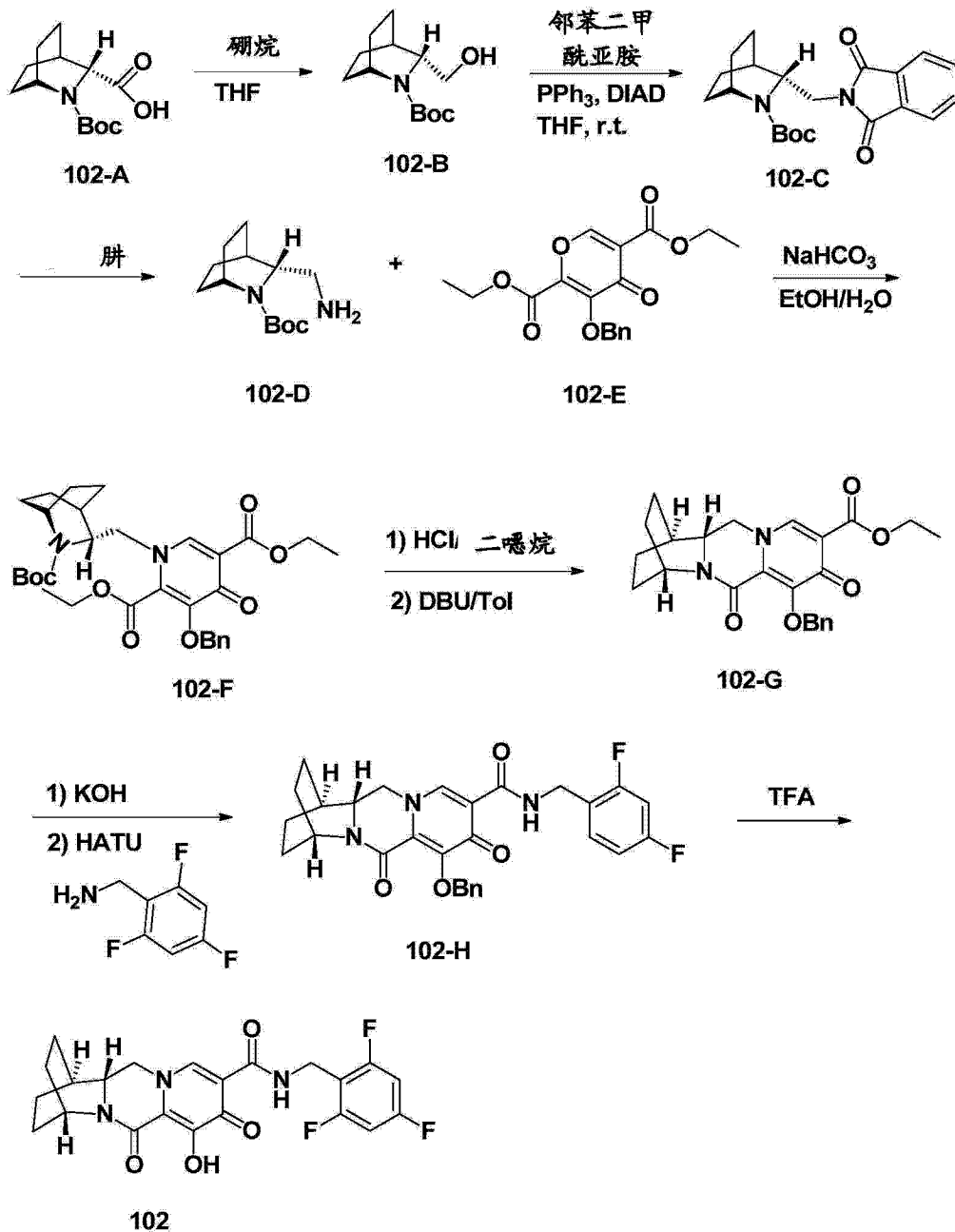


[1155] (1S,4S,12aR)-7-羟基-6,8-二氧化-N-(2,4,6-三氟苯甲基)-1,2,3,4,6,8,12,12a-八氢-1,4-桥亚乙基二吡啶并[1,2-a:1',2'-d]吡嗪-9-甲酰胺

[1156]



[1157]



[1158] 步骤 1

[1159] 给 100-mL 的圆底烧瓶中装入在 THF (20mL) 中的 102-A (2.0g, 7.8mmol)。将反应混合物冷却至 0°C。慢慢地加入硼烷二甲基硫醚 (在 THF 中 2N, 17.6mL)。然后,在室温下,搅拌反应混合物过夜。将该反应混合物冷却回 0°C。滴加甲醇 (8mL) 以淬灭反应。在浓缩之后,通过使用己烷 -EA 作为洗脱液的 CombiFlash (40g 柱, 使用的柱体) 纯化残余物,得到 102-B。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>实测值 :242。

[1160] 步骤 2

[1161] 给 100-mL 的 rbf 中装入在 THF (30mL) 中的 102-B (1.8g, 7.4mmol)、三苯基膦 (4.3g, 16.2mmol) 和邻苯二甲酰亚胺 (1.8g, 12.2mmol)。然后,将反应混合物冷却至 0°C,同时搅拌。向反应混合物中慢慢地加入 DIAD (3.2mL, 16.2mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜。在浓缩之后,通过使用己烷 -EA 作为洗脱液的 CombiFlash (80g 柱, 使用的柱体) 纯化残余物,得到 102-C。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>实测值 :371。

[1162] 步骤 3

[1163] 向 102-C (2.5g, 6.8mmol) 在 EtOH (50mL) 中的溶液中加入一水合肼 (1.7mL)。将反应混合物加热至 70°C,同时搅拌 3 小时。在过滤除去固体之后,浓缩滤液,得到 102-D。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>实测值 :241。

[1164] 步骤 4

[1165] 给 100-mL 的 rbf 中装入在乙醇 (30mL) 中的 102-D (1.6g, 6.7mmol) 和 102-E (2.3g, 6.7mmol)。向反应混合物中加入在水 (30mL) 中的碳酸氢钠 (1.2g, 1.4mmol)。然后,在室温下搅拌该反应混合物过夜。将该混合物用 EA (200mL) 稀释,并用水 (2x) 洗涤。用 EA (1x) 萃取水性级分,将有机级分合并,干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。粗物质 102-F 用于下一步中而需进一步纯化。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>实测值 :569。

[1166] 步骤 5

[1167] 给 100-mL 的 rbf 中装入在 4N HCl/二噁烷 (38mL) 中的 102-F (3.7g, 6.5mmol)。然后,在室温下,搅拌反应混合物 1 小时。在浓缩之后,得到 3.2g 的中间体。将该中间体和 DBU (5.1g, 33.8mmol) 溶于甲苯 (100mL) 中。将该反应混合物加热至 110°C,同时搅拌 1 小时。在浓缩之后,通过使用己烷 -EA 作为洗脱液的 CombiFlash (80g 柱, 使用的柱体) 纯化残余物,得到 102-G。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>实测值 :423。

[1168] 步骤 6

[1169] 在 100-mL 的 rbf 中装入在 THF (2mL) 和 MeOH (2mL) 中的 102-G (0.3g, 0.72mmol)。向反应混合物中加入 1N KOH (2.1mL)。然后,在室温下搅拌反应混合物 1 小时。通过加入 1N HCl (2.1mL) 将反应混合物酸化。在浓缩之后,将残余物与甲苯 (3x) 共蒸发。将粗酸 (0.72mmol)、2,4,6-三氟苯甲胺 (0.23g, 1.44mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) (0.47g, 3.6mmol) 和 HATU (0.55g, 1.44mmol) 溶于 DCM (20mL) 中。在室温下,搅拌反应混合物 2 小时。将该混合物用 EA (100mL) 稀释,用饱和的 NaHCO<sub>3</sub> (2x)、饱和的 NH<sub>4</sub>Cl (2x) 洗涤,并且经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在浓缩之后,通过用己烷 -EtOAc 的硅胶上的柱色谱纯化粗物质,得到 102-H。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup>实测值 :538。

[1170] 步骤 7

[1171] 给 50-mL 的 rbf 中装入在 TFA (5mL) 中的 102-H (0.36g, 0.67mmol)。在室温下,搅拌反应混合物 30 分钟。在浓缩之后,通过用 EtOAc-MeOH 的硅胶上的柱色谱



液冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。经由塑料尖头移液管 (plastic tipped pipette) 向该溶液中加入 DAST (2.18mL, 16.48mmol)。在  $-78^{\circ}\text{C}$  下, 搅拌该溶液 30 分钟, 其后将其从所述浴中移出, 慢慢地升温至室温, 并在室温下搅拌 1 小时。经由塑料尖头移液管, 通过将反应混合物慢慢地加入饱和的碳酸氢钠 (150mL) 的搅拌溶液中淬灭反应。分离各层, 并用二氯甲烷反萃取水层。将合并的有机层经硫酸镁干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱 (7-28% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化粗产物, 得到 103-A。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 氯仿  $-d$ )  $\delta$  7.43-7.16 (m, 5H), 5.01-4.60 (m, 2H), 3.85 (q,  $J = 7.1, 6.6\text{Hz}$ , 1H), 3.55 (s, 2H), 3.53-3.42 (m, 2H), 2.76 (dq,  $J = 5.1, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 2.19-2.07 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.39 (d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 3H)。

#### [1178] 步骤 2 和 3

[1179] 向 103-A (0.96g, 3.24mmol) 在乙醇 (36.01mL) 和 1.25M HCl-乙醇 (4.09mL) 中的溶液中加入 20% PdOH/C (1.14g, 1.62mmol), 在氢气氛下, 搅拌该悬浮液 22 小时。在通过硅藻土过滤之后, 用 EtOH 洗涤滤饼, 在真空中浓缩滤液至干, 得到粗脱保护的产物, 其假定为 3.24mmol 用于下一步中。LCMS-ESI $^+$  (m/z): [M+H] $^+$  理论值:  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{F}_2\text{NO}_2$ : 192.08; 实测值: 192.110。

[1180] 向在 2-甲基四氢呋喃 (32.43mL) 中的粗残余物 (0.62g, 3.24mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (1.06g, 4.86mmol) 中加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.56mL, 0mmol)。在完成时, 将反应混合物用水稀释, 萃取到 EtOAc (2x) 中, 并用水洗涤有机级分, 合并, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩。通过二氧化硅柱色谱 (0-55% EtOAc / 己烷) 纯化残余物, 得到 103-B。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 氯仿  $-d$ )  $\delta$  5.12-5.01 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.14 (d,  $J = 14.7\text{Hz}$ , 1H), 3.75 (s, 3H), 2.91 (s, 1H), 2.24-1.98 (m, 2H), 1.47 (s, 5H), 1.38 (s, 5H)。LCMS-ESI $^+$  (m/z): [M+H] $^+$  理论值:  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{NO}_4$ : 292.13; 实测值: 291.75。

#### [1181] 步骤 4

[1182] 在冰浴中搅拌 103-B (0.68g, 2.33mmol) 在 THF (15mL) 中的溶液, 同时加入在 THF (4.65mL) 中的 1.0M  $\text{LiBH}_4$ , 并在  $0^{\circ}\text{C}$  下搅拌得到的混合物 30 分钟, 此时通过 TLC 显示完成。用水 (0.3mL) 小心地处理反应混合物, 然后用 NaOH ( $\sim 15\%$ , 3.5M, 0.3mL) 处理, 接着最后用另外的水 (0.9mL) 处理。在室温下, 搅拌该混合物 15 分钟, 并过滤形成的 ppt, 用乙醚洗涤, 并浓缩上清液, 得到 103-C。 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, 氯仿  $-d$ )  $\delta$  4.83 (s, 1H), 4.56 (d,  $J = 10.5\text{Hz}$ , 1H), 4.37 (s, 1H), 3.78-3.47 (m, 3H), 2.76 (s, 1H), 2.36-2.18 (m, 1H), 2.17-1.98 (m, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.48 (s, 9H)。

#### [1183] 步骤 5 和 6

[1184] 将 103-C (0.59g, 2.25mmol)、邻苯二甲酰亚胺 (0.53g, 3.6mmol) 和三苯基膦 (1.3g, 4.95mmol) 在 THF (11mL) 中的混合物在冰浴中冷却。加入偶氮二羧酸二异丙酯 (0.97mL, 4.95mmol)。然后, 使该混合物升温至室温, 并搅拌 14 小时, 然后在真空中浓缩。将残余物溶于乙醚中, 搅拌 1 小时, 然后过滤出固体, 并浓缩滤液。通过二氧化硅柱色谱 (10-31-91% EtOAc / 己烷) 纯化残余物, 得到保护的氨基化合物 (假定 2.25mmol 的产物)。LCMS-ESI $^+$  (m/z):  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$  的 [M+H] $^+$  理论值: 393.15; 实测值: 392.77。

[1185] 在  $60^{\circ}\text{C}$  下, 搅拌保护的氨基化合物 (0.88g, 2.25mmol) 和水合肼 (0.46mL, 9.52mmol) 在乙醇 (22mL) 中的溶液 2 小时。将反应混合物在冰浴中冷却, 加入乙醚 (10mL), 并搅拌该混合物 30 分钟。过滤出形成的固体, 并在真空下浓缩滤液至干, 得

到 103-D。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿 -d) δ 5.17-4.61(m, 2H), 4.37(s, 1H), 3.80(s, 1H), 3.11-2.77(m, 1H), 2.01(s, 2H), 1.87(s, 1H), 1.83(d, J = 7.4Hz, 1H), 1.46(s, 9H), 1.30(d, J = 6.4Hz, 1H), 1.27(d, J = 6.3Hz, 3H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 263.15; 实测值: 262.86。

[1186] 步骤 7、8 和 9

[1187] 以类似于化合物 60 的方法, 使用 103-D 代替 41-E, 和使用 (2, 4, 6-三氟苯基) 甲胺代替 (2, 3-二氯苯基) 甲胺, 制备化合物 103。产生单一非对映异构体。氟的立体化学未知。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, 氯仿 -d) δ 8.08(s, 1H), 6.46-6.27(m, 2H), 4.95(d, J = 53.5Hz, 1H), 4.65(d, J = 54.9Hz, 1H), 4.45(s, 1H), 4.33(d, J = 5.6Hz, 2H), 3.84(t, J = 3.6Hz, 2H), 2.75(s, 1H), 2.28(p, J = 1.9Hz, 2H), 2.20(s, 1H), 1.91(dd, J = 33.3, 15.2Hz, 1H), 0.95(s, 1H). LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>的 [M+H]<sup>+</sup>理论值: 470.11; 实测值: 470.13。

[1188] 抗病毒测定

[1189] 实施例 104

[1190] 在 MT4 细胞中的抗病毒测定

[1191] 对于使用 MT4cells 的抗病毒测定, 在 384 孔测定板的各孔中, 将 0.4 μL 的 189X 测试浓度的在 DMSO 中 3-倍连续稀释化合物加入到 40 μL 的细胞生长培养基 (RPMI 1640, 10% FBS, 1%青霉素 / 链霉素, 1% L-谷氨酰胺, 1% HEPES) 中 (10 种浓度), 一式四份。

[1192] 将 1mL 等分试样的 2×10<sup>6</sup>MT4 细胞在 37°C 下以 25 μL (MT4) 的细胞生长培养基 (模拟感染) 或新鲜 1:250 稀释的 HIV-IIIb 浓缩 ABI 储液 (对于 MT4 细胞为 0.004m. o. i.) 分别预感染 1 小时和 3 小时。将感染的和未感染的细胞稀释在细胞生长培养基中, 并向测定板的各孔中加入 35 μL 的 2000 个 (对于 MT4) 细胞。

[1193] 然后, 将测定板在 37°C 的培养箱中培养。在培养 5 天之后, 将 25 μL 的 2X 浓缩的 CellTiter-Glo<sup>TM</sup>试剂 (目录 #G7573, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) 加入到测定板的各孔中。通过在室温下培养 2-3 分钟进行细胞溶解, 然后使用 Envision 读数器 (PerkinElmer) 读取化学荧光。

[1194] 在该测定中, 本发明的化合物证实抗病毒活性, 如下表 1 所述。因此, 本发明的化合物可以用于治疗 HIV 病毒的增殖、治疗 AIDS、或延迟 AIDS 或 ARC 症状的发作。

[1195] 表 1

[1196]

化合物编号	在 MT-4 中的 nM	
	EC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>
1	2.6	5819
2	2.2	3111
3	2.0	38446
4	14.8	45769
5	8.1	10452
6	5.3	53192
7	3.5	15610
8	2.5	13948
9	5.1	13451
10	6.1	3670
11	4.9	10274
12	5.9	3337
13	46.0	12666
14	65.5	4939
15	2.2	16268
16	1.5	13633
17	5.9	6613
18	4.1	10263
19	2.8	38690
20	3.3	27990
21	38.3	13010
22	64.3	4433
23	2.3	13444
24	6.1	12074

[1197]

化合物编号	在 MT-4 中的 nM	
	EC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>
25	26.2	5233
26	10.3	8836
27	4.4	8751
28	15.6	18687
29	13.9	9446
30	4.0	6828
31	9.0	4525
32	14.0	4684
33	43.5	3971
34	422.1	3585
35	157.0	15546
36	7.6	11424
37	10.2	19486
38	1.7	10223
39	3.6	12174
40	2.4	9560
41	2.1	15675
42	2.5	3544
43	6.9	10321
44	2.3	9869
45	2.4	15765
46	2.6	19295
47	1.9	11301
48	2.7	13967
49	33.3	52219
50/51	1.9	37173

[1198]

化合物编号	在 MT-4 中的 nM	
	EC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>
(外消旋混合物)		
52	15.0	12943
53	14.3	3347
54	15.6	3236
55	1.5	11100
56	3.1	17238
57	2.3	11751
58	1.5	7694
59	3.1	22200
60	2.1	3308
61	1.8	25881
62	9.2	3492
63	2.5	3164
64	3.5	3332
65	2.4	2508
66	9.4	11848
67	10.7	2981
68	2.7	4175
69	1.9	4767
70	5.1	8413
71	2.6	4660
72	4.3	6255
73	1.8	9194
74	29.3	4340
75	2.8	5292

[1199]



化合物编号	在 MT-4 中的 nM	
	EC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>
76	17.8	34581
77	5.6	10145
78	5.6	3198
79	3.4	12092
80	4.6	5045
81	1.9	12298
82	2.9	30434
83	1.9	27501
84	2.9	9727
85	2.0	10378
86	2.3	22405
88	2.9	3230
89	8.4	4629
90	5.7	8086
91	5.0	7183
92	18.6	4553
93	2.2	6158
94	11.5	51173
96	2.6	26586
97	2.1	17341
98	2.4	17947
99	2.0	8475
100	2.2	11580
101	2.1	11585
102	2.3	12042
103	10.3	35127

[1200] 实施例 105

[1201] 人 PXR 活化测定

[1202] 荧光素酶报告基因测定：将稳定转化的肿瘤细胞系 (DPX2) 铺板在 96 孔微量滴定板上。DPX2 细胞具有人 PXR 基因 (NR1I2) 和连接在人 CYP3A4 基因中鉴别的两个启动子的荧光素酶报告基因, 即 XREM 和 PXRE。将细胞用六种浓度的各种化合物 (0.15 ~ 50  $\mu$ M) 处理, 并培养 24 小时。测定活细胞的数量并评价报告基因的活性。阳性对照: 6 种浓度 (0.1 ~ 20  $\mu$ M) 的利福平。相对于 10 或 20  $\mu$ M 的 RIF 的最大倍数诱导的 % E<sub>max</sub> 为根据下述等式的试验化合物的理论值, 其调整用于 DMSO 背景: % E<sub>max</sub> = (倍数诱导 - 1) / (RIF-1 的最大倍数诱导)  $\times$  100%。

[1203] 表 2

[1204]

化合物编号	在 15 $\mu$ M 的 % E <sub>max</sub>
2	4.5
3	7.5
4	3
5	32
6	0
7	6
8	7
9	7
10	19
15	20
16	17
17	7
18	4
19	2
20	2
23	45
28	6

29	3
32	14
33	17

[1205]

化合物编号	在 15 $\mu$ M 的 % E <sub>max</sub>
36	3
37	2
38	7
39	6
40	0
41	11.5
42	21
43	18
44	4
45	19
46	34
47	11
48	5
54	2
55	24
56	3
57	3
58	1
59	4

60	3
61	1
63	13
64	8
66	0
67	0
68	6
69	5
70	10
71	3
72	4
73	7
75	0
77	11
79	0
80	2
81	1
82	1

[1206]

化合物编号	在 15 $\mu$ M 的 % E <sub>max</sub>
83	1
84	21
85	77
86	30

88	27
89	5
90	11
91	3
92	3
93	9
96	11
97	9
98	0
99	17
100	45
102	123
103	0

[1207] 实施例 106

[1208] OCT2 抑制测定

[1209] 在从 0.014  $\mu\text{M}$  至 10  $\mu\text{M}$  的 7 种浓度的野生型和 OCT2- 转染的 MDCKII 细胞中进行模型基质  $^{14}\text{C}$ - 四乙铵 (TEA) 被测试化合物的 OCT2 介导的摄取的剂量依赖性抑制的研究。

[1210] 将 MDCKII 细胞在设定 37 $^{\circ}\text{C}$ 、90% 湿度和 5%  $\text{CO}_2$  的培养箱中维持具有 1% Pen/Strep、10% 胎牛血清和 0.25mg/mL 潮霉素 (hygromycin) B 的最小必需培养基 (MEM) 中。在测定之前 24 小时, 将含有 5mM 丁酸钠的培养基加入到在烧瓶中的 MDCKII 细胞中, 并使细胞生长至 80-90% 融合。在测定当天, 将细胞进行胰蛋白酶处理且再悬浮在 Krebs-Henseleit 缓冲液 (KHB), pH 7.4, 在  $5 \times 10^6$  百万细胞 /mL 中。在加入测试化合物或基质之前, 将细胞在测定板中预培养 15 分钟。

[1211] 将测试化合物连续稀释在 DMSO 中, 然后掺入 (2  $\mu\text{L}$ ) 至 0.4mL 含有野生型或 OCT2- 转染的细胞的 KHB 缓冲液中, 并培养 10 分钟。加入 0.1mL 在 KHB 缓冲液中的 100  $\mu\text{M}$   $^{14}\text{C}$ -TEA (在混合之后 20  $\mu\text{M}$  最终浓度) 开始测定。TEA 的浓度是基于  $K_m$ 。在培养 10 分钟之后, 加入 0.5mL 冰冷的 1XPBS 缓冲液淬灭测定混合物。然后, 将样品以 1000rpm 离心 5 分钟, 并移除上清液。用冰冷的 PBS 重复冲洗步骤 4 次。最后, 用 0.2N NaOH 将细胞团块溶解, 并在室温下静置至少 30 分钟以确保完全溶解。然后, 在液体闪烁计数器上对样品计数并使用 dpm 计数进行下述计算。抑制% 计算如下: 抑制% =  $[1 - \{[\text{OCT2}]_i - [\text{WT}]_{ni}\} / \{[\text{OCT2}]_{ni} - [\text{WT}]_{ni}\}] * 100$ , 其中分别地,  $[\text{OCT2}]_i$  代表 OCT2 细胞在测试化合物存在下的 dpm 计数,  $[\text{OCT2}]_{ni}$  代

表 OCT2 细胞在测试化合物不存在下的 dpm 计数, 和 [WT]<sub>ni</sub> 代表野生型细胞在测试化合物不存在下的 dpm 计数。

[1212] 表 3

[1213]

化合物编号	IC <sub>50</sub> (nM)
2	240
3	250
5	2230
11	10000
13	610
36	10000
39	358
40	204
41	2823
42	487
45	137
47	6200
48	4909
55	476
63	42
64	94
77	3830
82	10000
83	10000
96	1357

98	3726
99	1506
100	450

[1214] 表 1、2 和 3 中的数据表示每种化合物的各自测定的随时间的平均值。对于某些化合物,该计划的期间已进行了多次测定。因此,表 1、2 和 3 中报道的数据包括在优先权文件中报道的数据,以及来自介入期间所进行的测定的数据。

[1215] 实施例 107

[1216] 口服或静脉内给药至比格犬之后的药代动力学分析

[1217] 在静脉内或口服给药至比格犬之后,对各种测试化合物进行药代动力学分析。

[1218] 对于静脉内给药化合物的药代动力学分析,将测试化合物配制在 5%乙醇、55% PEG 300 和 40%水中以 0.1mg/mL 用于 IV 输液。对于口服给药的化合物的药代动力学分析,将测试化合物配制在 0.1%吐温 20、0.5% HPMC LV100 在 Di Water 中的水悬浮液中,以 1mg/kg。

[1219] 每个药物组由 3 只雄性、成年 (non-naive) 纯种比格犬组成。在给药时,动物称重 在 10 至 13kg 之间。在剂量给药前和剂量给药后长达 4 小时,将动物禁食过夜。对于静脉内给药研究,通过静脉内输注 30 分钟将测试制品给药至动物。根据每只动物的体重调节输注速率,以递送 0.5mg/kg 的剂量。对于口服给药的研究,根据每只动物的体重给药测试制品以递送 1mg/kg 的剂量。

[1220] 对于静脉内给药的化合物的药代动力学分析,在剂量给药后 0、0.250、0.483、0.583、0.750、1.00、1.50、2.00、4.00、8.00、12.0 和 24.0 小时从各动物采集连续静脉血样 (各自约 1mL)。将血样收集到含有作为抗凝剂的 EDTA-K2 的 Vacutainer™管中,并立即置于湿冰上直到对于血浆进行离心。使用 LC/MS/MS 方法测量血浆中测试化合物的浓度。将 100  $\mu$ L 的各血浆样品的等分试样加入到干净的 96 孔板中,并加入 400  $\mu$ L 的冷乙腈 / 内标准溶液 (ACN) / (ISTD) 中。在蛋白质沉淀之后,将 110  $\mu$ L 的上清液的等分试样转移到干净的 96 孔板中,并用 300  $\mu$ L 的水稀释。将 25  $\mu$ L 的上述溶液的等分试样注入到利用 Hypersil Gold C<sub>18</sub>HPLC 柱 (50X 3.0mm, 5  $\mu$ m; Thermo-Hypersil Part#25105-053030) 的 TSQ Quantum Ultra LC/MS/MS 系统中。使用 Agilent 1200 系列二元泵 (P/N G1312A Bin Pump) 用于洗脱和分离,并使用 HTS Pal 自动采样器 (LEAP Technologies, Carrboro, NC) 用于样品注射。以选择性反应监测模式使用 TSQ Quantum Ultra 三重四极质谱仪 (Thermo Finnigan, San Jose, CA)。使用两个流动相进行液相色谱:流动相 A 含有在 2.5mM 甲酸铵水溶液中的 1% 乙腈, pH 3.0; 以及流动相 B 含有在 10mM 甲酸铵中的 90%乙腈, pH 4.6。在血浆浓度-时间数据上进行非室药代动力学分析。将得到的数据显示在表 4 的前 3 列中。在表 4 中, CL 指清除率,其表征药物从血浆清除的速率。药物清除率越低,体内消除半衰期越长。 $V_{ss}$ 指分布的稳态体积,并指示药物分布于组织中有多好。 $V_{ss}$  越大,体内消除半衰期越长。MRT 指平均滞留时间,其是分子存在于体内的平均时间的量度。

[1221] 对于口服给药的化合物的药代动力学分析,在剂量给药后 0、0.25、0.50、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、12.0 和 24.0 小时从各动物采集连续静脉血样 (各自约 0.3mL)。以类似于上

述静脉研究的方式,收集血样、制备并分析。对血浆浓度-时间数据进行非室药代动力学分析。得到的数据显示在表 4 的最后 3 列。在表 4 中,F(%) 指口服生物利用度。 $C_{max}$  指在给药之后化合物的峰血浆浓度。AUC 指曲线下面积,且是所示化合物的总血浆暴露的量度。

[1222] 表 4

[1223]

化合物 #	CL (L/h/kg)	$V_{ss}$ (L/kg)	MRT (h)	F(%) 水性悬浮液	$C_{max}$ ( $\mu$ M) 水性悬浮液	AUC ( $\mu$ M*h) 水性悬浮液
98	0.047	0.16	3.3	n/a	n/a	n/a
83	0.161	0.38	2.4	n/a	n/a	n/a
55	0.058	0.24	4.2	n/a	n/a	n/a
77	0.300	0.64	2.2	n/a	n/a	n/a
41	0.015	0.11	7.5	10.7	2.4	16.3
42	0.020	0.15	7.1	28.0	4.5	28.6
47	0.014	0.10	7.4	12.6	2.8	20.4
8	0.498	0.87	1.8	n/a	n/a	n/a
7	0.510	1.20	2.3	n/a	n/a	n/a
3	0.047	0.23	4.9	18.7	1.2	9.2
2	0.030	0.20	6.5	40.7	7.8	66.1

[1224] 将在本说明书中提及的所有美国专利、美国专利申请公布、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物以其与本说明书不矛盾的程度全文并入本文作为参考。

[1225] 根据前述,应当理解,尽管本文为了示例目的已经描述了本发明的特定实施方案,但是可以在没有背离本发明的精神和范围下进行各种修饰。因此,本发明不限于除了所附权利要求书的部分。