环修饰的脯氨酸短肽化合物及其应用

本申请主张如下优先权：

CN202110413867X，申请日：2021-04-16；

CN2021105177436，申请日：2021-05-12；

CN2021106375805，申请日：2021-06-08；

CN2021106592421，申请日：2021-06-11；

CN2021108795702，申请日：2021-07-30；

CN2021110408784，申请日：2021-09-06；

CN2021110888122，申请日：2021-09-16；

CN2021113070430，申请日：2021-11-05；

CN2021113430120，申请日：2021-11-12；

CN2021114339622，申请日：2021-11-29；

CN2021115671634，申请日：2021-12-20；

CN2022100298871，申请日：2022-01-12；

CN2022101700462，申请日：2022-02-23。

技术领域

本发明涉及医药化学技术领域，特别是涉及一种环修饰的脯氨酸短肽化合物及其应用。

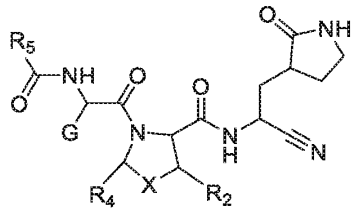
背景技术

目前已知共存在 7 种可以感染人类的冠状病毒，分别为 HCoV-229E，HCoV-OC43，HCoV-NL63，HCoV-HKU1，SARS-CoV(SARS)，MERS-CoV(MERS) 和自 2019 年 12 月首次被发现的 COVID-19，目前 COVID-19 从 Alpha、Beta，到 Delta…再到 Omicron，还在迅速传播并不断变异中。2022 年人类迎来了新冠大流行的第 3 年，全球累计确诊病例已超 5 亿，累计死亡人数超 600 万，约 50 个国家新冠确诊病例超过 100 万例，其流行病学传播的模式、蔓延态势和大流行的程度远远超过了 2009 年的 H1N1 甲型流感。SARS-CoV-2 属于单正链的 RNA 病毒，和 SARS-CoV 以及 MERS-CoV 具有较高的同源性。该病毒感染进入宿主细胞后，在宿主细胞的帮助下，其遗传物质 RNA 首先翻译表达出两条多聚蛋白前体（pp1a 和 pp1ab），多聚蛋白前体在 3CL 蛋白酶和 PL 蛋白酶的作用下发生分子内的切割产生多个非结构蛋白，由于 3CL 蛋白酶至少负责 11 个位点的切割，故又称之为主蛋白酶（main protease，Mpro）。非结构蛋白参与了病毒亚基因 RNA 和四个结构蛋白（E 蛋白、M 蛋白、S 蛋白和 N 蛋白)的产生，进而完成子代病毒的繁衍与释放；3CL 蛋白酶属于半胱氨酸蛋白酶，活性形式为同源二聚体。3CL 蛋白酶在冠状病毒中较为保守，并且不同冠状病毒

3CL 蛋白酶的底物之间具有共同特征；由于人体内不存在与 3CL 蛋白酶同源的蛋白酶，因此 3CL 蛋白酶成为理想的抗冠状病毒靶标之一。

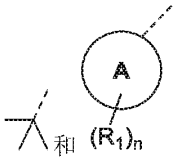
发明内容

本发明提供了式(X)所示化合物或其药学上可接受的盐，



(X)

其中，

G 选自  和 ；

环 A 选自 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基；

R_1 各自独立地选自卤素、OR_{11}、CN、$CH_3S(O)_m$-、-$NH(R_{12})$、C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 卤代烷基；

R_{11} 选自 H、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 卤代烷基、$CH_3(OCH_2CH_2)_p$-和 $H(OCH_2CH_2)_q$-；

R_{12} 选自 C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 卤代烷基、CH_3CO-和 CH_3SO_2-；

m 选自 0、1 和 2；

p 和 q 选自 1、2、3、4、5 和 6；

n 选自 0、1、2、3 和 4；

X 选自-$CH(R_3)$-、-CH_2CH_2-、O、S、Se、SO_2 和-$N(R_3)$-，所述-CH_2CH_2-任选被 1、2、3 或 4 个 R 取代；

R 各自独立地选自卤素、OH、NH_2、CN、C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 卤代烷基；

R_3 各自独立地选自 H、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，所述 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_{31} 取代；

R_2、R_4 各自独立地选自 H、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，所述 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_{21} 取代；

或者，

R_2 和 R_4 及它们相连的原子一起形成 C_{5-8} 环烷基、5-6 元杂环烷基和 5-6 元杂环烯基，所述 C_{5-8} 环烷基、5-6 元杂环烷基和 5-6 元杂环烯基任选独立地被 1 或 2 个 R_a 取代；

R_a 各自独立地选自 H、卤素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，所述 C_{3-6} 环烷基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_{41} 取代；

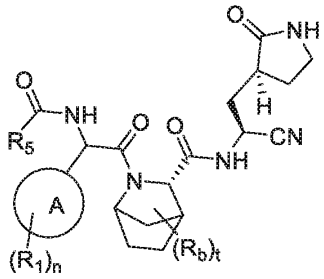
R_{21}、R_{31} 和 R_{41} 各自独立地选自卤素、OH、NH_2、CN、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。

R_5 选自 C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、$-CH_2-R_6$ 和 $-CH_2-O-R_6$；

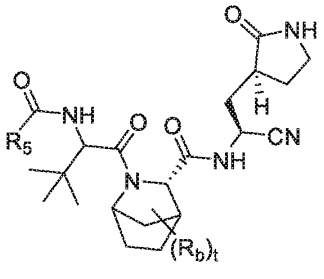
R_6 选自苯基，所述苯基任选被 1、2 或 3 个 R_{61} 取代；

R_{61} 选自卤素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。

本发明还提供(X-1)和(X-2)所示的化合物或其药学上可接受的盐，



(X-1)



(X-2)

其中，

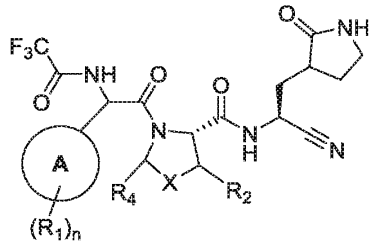
R_b 各自独立地选自 H、卤素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基和 C_{3-6} 环烷基；

或者，相邻碳原子或同一碳原子上的两个 R_b 及它们相连的原子一起形成环丙基或环丁基；

t 选自 1 和 2；

R_1、R_5、n 和环 A 如本发明所定义。

本发明还提供了式(IV)所示化合物或其药学上可接受的盐，



(IV)

其中，

环 A 选自 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基；

R_1 各自独立地选自卤素、OR_{11}、CN、$CH_3S(O)_m-$、$-NH(R_{12})$、C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 卤代烷基；

R_{11} 选自 H、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 卤代烷基、$CH_3(OCH_2CH_2)_p-$ 和 $H(OCH_2CH_2)_q-$；

R_{12}选自C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、CH_3CO-和CH_3SO_2-；

m选自0、1和2；

p和q选自1、2、3、4、5和6；

n选自0、1、2、3和4；

X选自-$CH(R_3)$-、-CH_2CH_2-、O、S、Se、SO_2和-$N(R_3)$-，所述-CH_2CH_2-任选被1、2、3或4个R取代；

R各自独立地选自卤素、OH、NH_2、CN、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基；

R_3各自独立地选自H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{6-10}芳基和5-10元杂芳基，所述C_{6-10}芳基和5-10元杂芳基任选被1、2或3个R_{31}取代；

R_2、R_4各自独立地选自H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{6-10}芳基和5-10元杂芳基，所述C_{6-10}芳基和5-10元杂芳基任选被1、2或3个R_{21}取代；

或者，

R_2和R_4及它们相连的原子一起形成C_{5-8}环烷基、5-6元杂环烷基和5-6元杂环烯基，所述C_{5-8}环烷基、5-6元杂环烷基和5-6元杂环烯基任选被1或2个R_a取代；

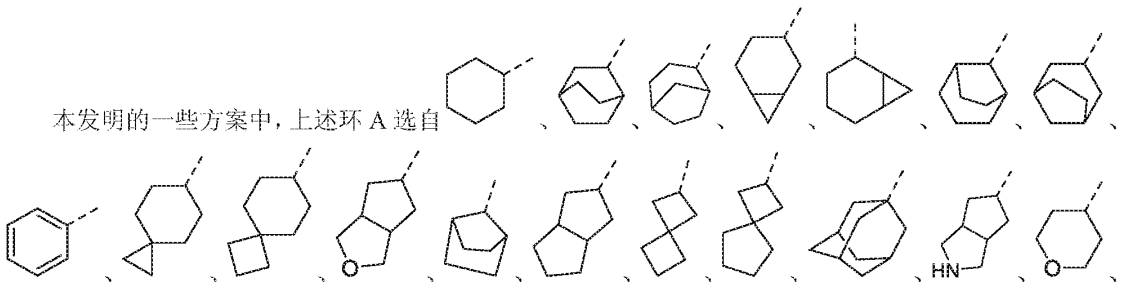
R_a各自独立地选自H、卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{6-10}芳基和5-10元杂芳基，所述C_{6-10}芳基和5-10元杂芳基任选被1、2或3个R_{41}取代；

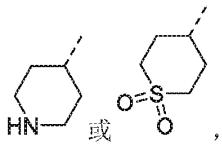
R_{21}、R_{31}和R_{41}各自独立地选自卤素、OH、NH_2、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷基和C_{1-3}卤代烷氧基；

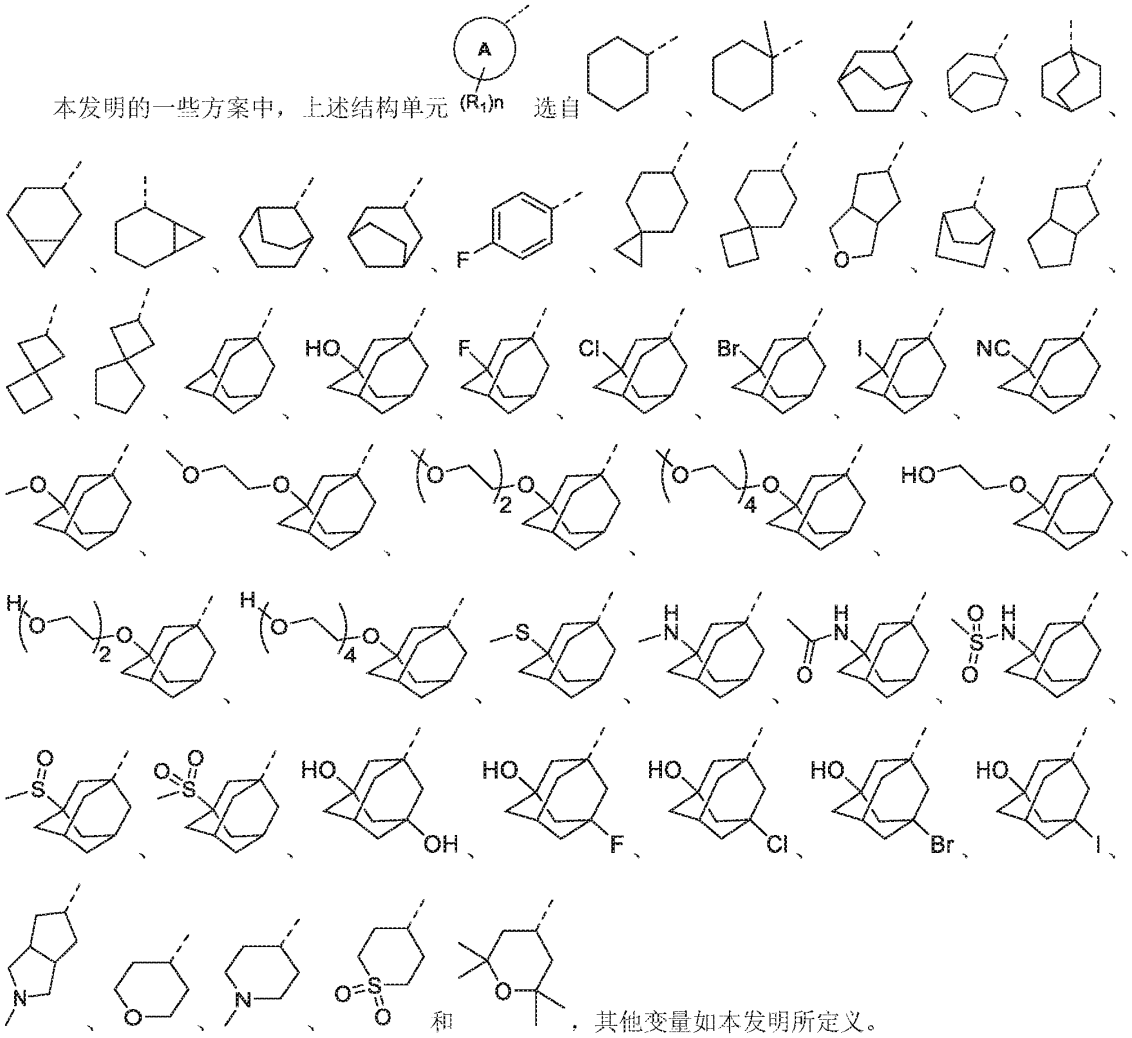
所述“杂环烷基”、“杂环烯基”和“杂芳基”包含1、2或3个独立选自O、S、SO_2、N、P和Se的杂原子或原子团。

本发明的一些方案中，上述R_1选自F、Cl、Br、I、甲基、OH、CN、CH_3O-、CH_3S-、$CH_3S(O)$-、CH_3SO_2-、CH_3NH-、CH_3CONH-、CH_3SO_2NH-、$CH_3OCH_2CH_2O$-、$CH_3(OCH_2CH_2)_2O$-、$CH_3(OCH_2CH_2)_4O$-、$HOCH_2CH_2O$-、$H(OCH_2CH_2)_2O$-和$H(OCH_2CH_2)_4O$-，其他变量如本发明所定义。

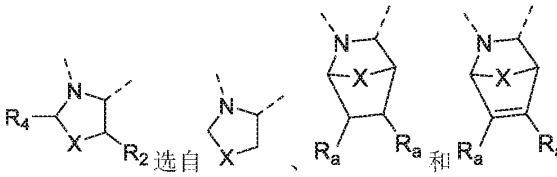
本发明的一些方案中，上述环A选自C_{5-9}环烷基、5-8元杂环烷基、金刚烷基和苯基，其他变量如本发明所定义。

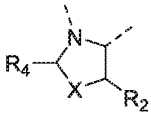
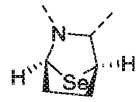
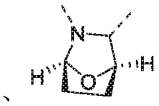
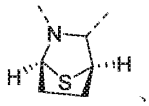
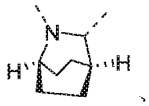
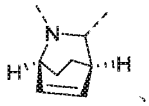
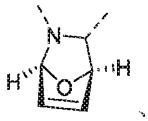
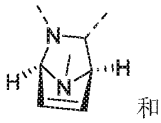
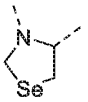
本发明的一些方案中，上述环A选自 


或 ，其他变量如本发明所定义。

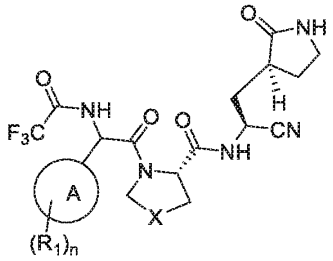
本发明的一些方案中，上述结构单元 选自 
和 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 Ra 选自 H 和甲基，其他变量如本发明所定义。

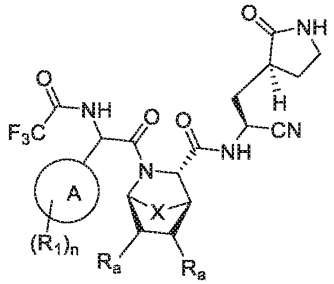
本发明的一些方案中，上述结构单元 选自 
，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元  选自  、  、  、  、  、  、  、  、  和  ，其他变量如本发明所定义。

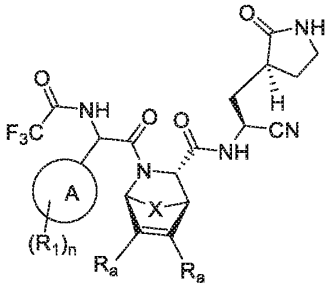
本发明还提供上述化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自：



(IV-1)



(IV-2)

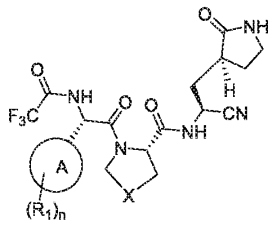


(IV-3)

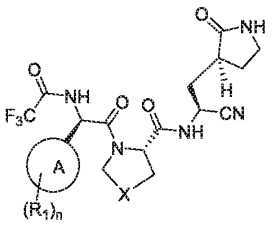
，

其中，R_1、R_a、n、X 和环 A 如本发明所定义。

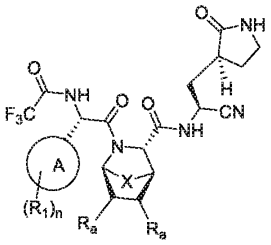
本发明还提供上述化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自：



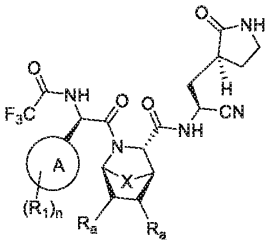
(IV-1a)



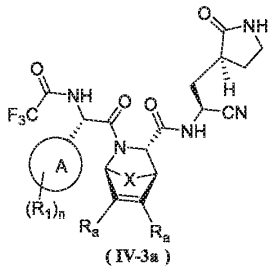
(IV-1b)



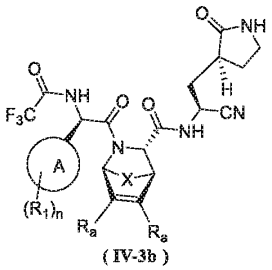
(IV-2a)



(IV-2b)



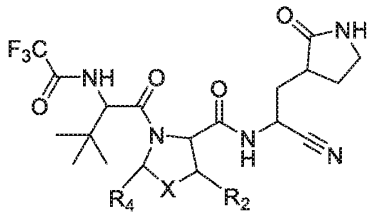
(IV-3a)



(IV-3b)

其中，R_1、R_a、n、X 和环 A 如本发明所定义。

本发明提供了式(VIII)所示化合物或其药学上可接受的盐，



(VIII)

其中，

X 选自-CH(R_3)-、-CH_2CH_2-、O、S、Se、SO_2和-N(R_3)-，所述-CH_2CH_2-任选被 1、2、3 或 4 个 R 取代；

R 各自独立地选自卤素、OH、NH_2、CN、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基；

R_3各自独立地选自 H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{6-10}芳基和 5-10 元杂芳基，所述C_{6-10}芳基和 5-10 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个R_{31}取代；

R_2、R_4各自独立地选自 H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{6-10}芳基和 5-10 元杂芳基，所述C_{6-10}芳基和 5-10 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个R_{21}取代；

或者，

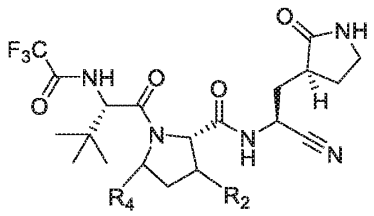
R_2和R_4及它们相连的原子一起形成C_{5-8}环烷基、5-6 元杂环烷基和 5-6 元杂环烯基，所述C_{5-8}环烷基、5-6 元杂环烷基和 5-6 元杂环烯基任选独立地被 1 或 2 个R_a取代；

R_a各自独立地选自 H、卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{6-10}芳基和 5-10 元杂芳基，所述C_{6-10}芳基和 5-10 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个R_{41}取代；

R_{21}、R_{31}和R_{41}各自独立地选自卤素、OH、NH_2、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷基和C_{1-3}卤代烷氧基；

所述“杂环烷基”、“杂环烯基”和“杂芳基”包含 1、2 或 3 个独立选自 O、S、SO_2、N、P 和 Se 的杂原子或原子团。

本发明的一些方案中，上述化合物选自(VIII-1)所示的结构，



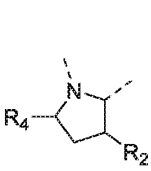
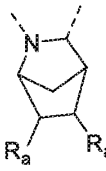
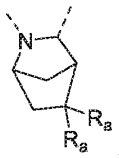
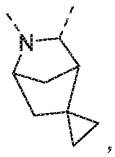
(VIII-1)

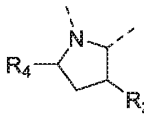
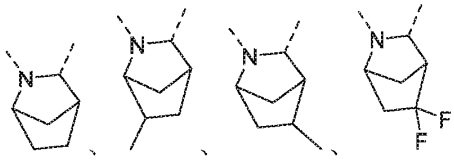
其中，

R_2和R_4及它们相连的原子一起形成C_{5-8}环烷基，所述C_{5-8}环烷基任选被 1 或 2 个R_a取代；

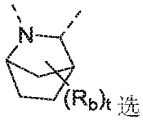
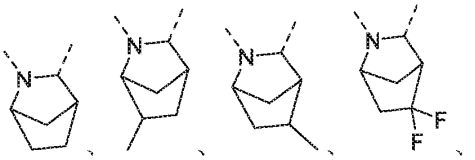
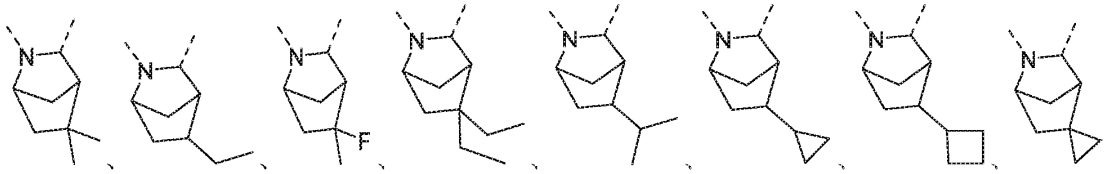
R_a如本发明所定义。

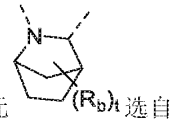
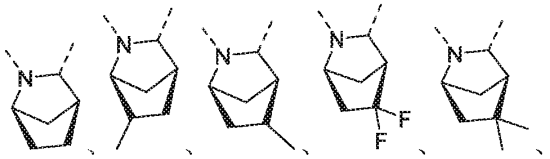
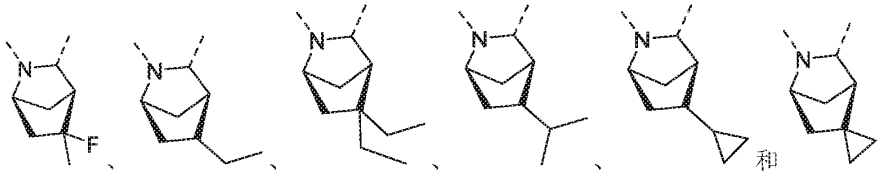
在本发明的一些方案中，上述R_a各自独立地选自H、F和CH_3，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述结构单元  选自  、  和  ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述结构单元  选自  和  ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述R_b各自独立地选自H、F、甲基、乙基、异丙基、环丙基和环丁基，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述结构单元  选自  、  和  ，其他变量如本发明所定义。

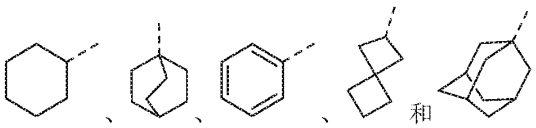
在本发明的一些方案中，上述结构单元  选自  和  。

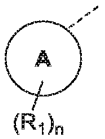
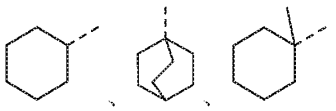
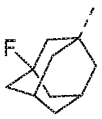
在本发明的一些方案中，上述 R_1 各自独立地选自卤素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 卤代烷氧基，其他变量如本发明所定义。

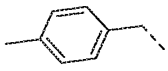
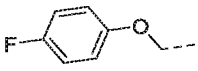
在本发明的一些方案中，上述 R_1 各自独立地选自 F、Cl 和甲基，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述环 A 选自 C_{5-10} 环烷基和苯基，其他变量如本发明所定义。

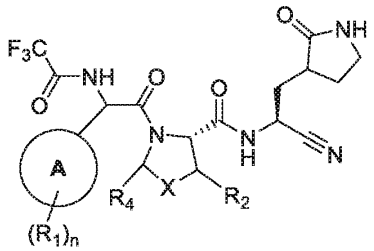
在本发明的一些方案中，上述环 A 选自环己基、螺[3.3]庚烷基、双环[2.2.2]辛烷基、金刚烷基和苯基，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述环 A 选自  和 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述结构单元结构单元  选自  和  ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，R_5 选自-CF_3、-OCH_3、  和  ，其他变量如本发明所定义。

本发明提供了下式所示化合物或其药学上可接受的盐，其选自：



(IV)

其中，

环 A 选自 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基；

R_1 各自独立地选自卤素、OR_{11}、CN、$CH_3S(O)_m$-、-$NH(R_{12})$、C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 卤代烷基；

R_{11} 选自 H、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 卤代烷基、$CH_3(OCH_2CH_2)_p$-和 $H(OCH_2CH_2)_q$-；

R_{12} 选自 C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 卤代烷基、CH_3CO-和 CH_3SO_2-；

m 选自 0、1 和 2；

p 和 q 选自 1、2、3、4、5 和 6；

n 选自 0、1、2、3 和 4；

X 选自-$CH(R_3)$-、-CH_2CH_2-、O、S、Se、SO_2 和-$N(R_3)$-，所述-CH_2CH_2-任选被 1、2、3 或 4 个 R 取代；

R 各自独立地选自卤素、OH、NH_2、CN、C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 卤代烷基；

R_3 各自独立地选自 H、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，所述 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_{31} 取代；

R_2、R_4 各自独立地选自 H、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，所述 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_{21} 取代；

或者，

R_2 和 R_4 及它们相连的原子一起形成 C_{5-8} 环烷基、5-6 元杂环烷基和 5-6 元杂环烯基，所述 C_{5-8} 环烷基、5-6 元杂环烷基和 5-6 元杂环烯基任选被 1 或 2 个 R_a 取代；

R_a 各自独立地选自 H、卤素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，所述 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_{41} 取代；

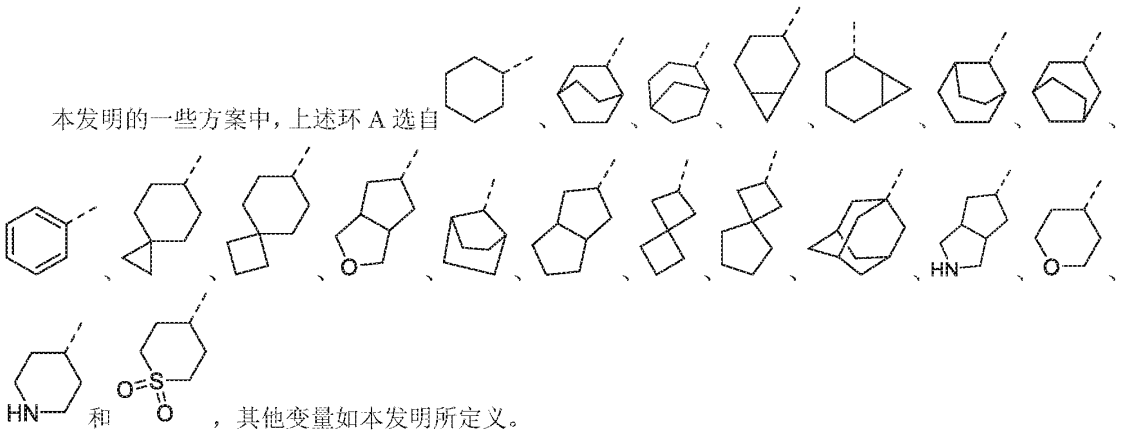
R_{21}、R_{31} 和 R_{41} 各自独立地选自卤素、OH、NH_2、CN、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 卤代烷氧基；

所述“杂环烷基”、“杂环烯基”和“杂芳基”包含 1、2 或 3 个独立选自 O、S、SO_2、N、P 和 Se 的杂原子或原子团。

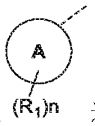
本发明的一些方案中，上述 R_1 选自 F、Cl、Br、I、甲基、OH、CN、CH_3O-、CH_3S-、$CH_3S(O)$-、CH_3SO_2-、

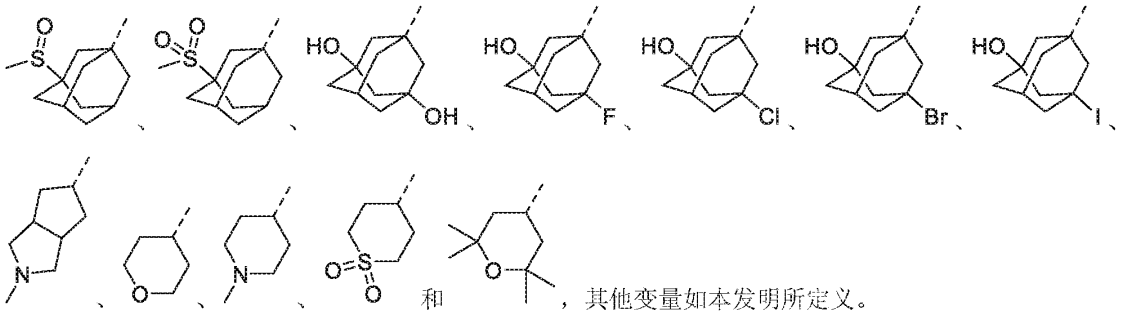
CH_3NH-、CH_3CONH-、CH_3SO_2NH-、$CH_3OCH_2CH_2O$-、$CH_3(OCH_2CH_2)_2O$-、$CH_3(OCH_2CH_2)_4O$-、$HOCH_2CH_2O$-、$H(OCH_2CH_2)_2O$-和 $H(OCH_2CH_2)_4O$-，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述环 A 选自 C_{5-9} 环烷基、5-8 元杂环烷基、金刚烷基和苯基，其他变量如本发明所定义。

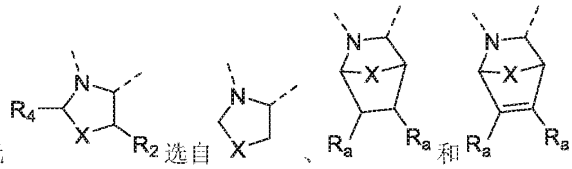
本发明的一些方案中，上述环 A 选自 

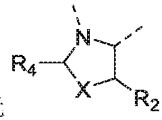
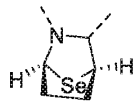
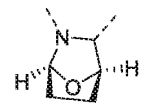
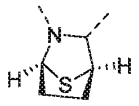
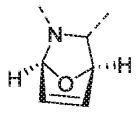
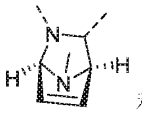
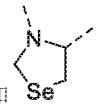
和 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元  选自

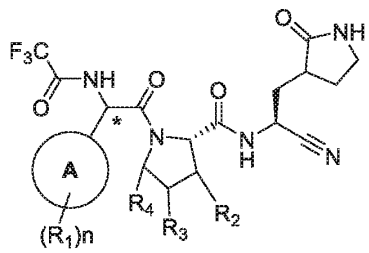


本发明的一些方案中，上述 Ra 选自 H 和甲基，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元  选自 、 和 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元  选自  、  、  、  、  、  、  、  、  和  ，其他变量如本发明所定义。

本发明提供了下式所示化合物或其药学上可接受的盐，其选自：



(I)

其中，

环 A 选自 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基和苯基；

R_1 各自独立地选自卤素和 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 F 取代；

n 选自 0、1、2、3 和 4；

R_2 为 H，R_3、R_4 及它们相连的碳原子成 C_{3-6} 环烷基，所述 C_{3-6} 环烷基任选被 1 或 2 个 R_a 取代；

或者，

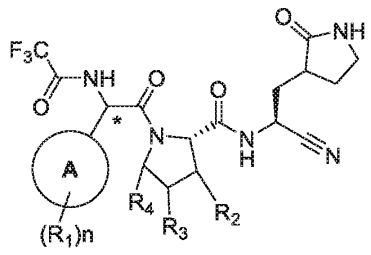
R_3 为 H，R_2、R_4 及它们相连的碳原子成 C_{5-8} 环烷基，所述 C_{5-8} 环烷基任选被 1 或 2 个 R_a 取代；

R_a 各自独立地选自 H 和 C_{1-3} 烷基；

所述“杂环烷基”包含 1、2 或 3 个独立选自 O、S、N、P 和 Se 的杂原子；

带“*”碳原子为手性碳原子，以（R）或（S）单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

本发明提供了下式所示化合物或其药学上可接受的盐，其选自：



（I）

其中，

环 A 选自 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基和苯基；

R_1 各自独立地选自卤素、OR_{11}、CN、$CH_3S(O)_m$-和 NHR_{12} 和 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 F 取代；

R_{11} 选自 H、C_{1-3} 烷基、$CH_3(OCH_2CH_2)_p$-和 $H(OCH_2CH_2)_q$-，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

R_{12} 选自 C_{1-3} 烷基、CH_3CO-和 CH_3SO_2-，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

m 选自 0、1 和 2；

p 和 q 选自 1、2、3、4、5 和 6；

n 选自 0、1、2、3 和 4；

R_2 为 H，R_3、R_4 及它们相连的碳原子成 C_{3-6} 环烷基，所述 C_{3-6} 环烷基任选被 1 或 2 个 R_a 取代；

或者，

R_3 为 H，R_2、R_4 及它们相连的碳原子成 C_{5-8} 环烷基，所述 C_{5-8} 环烷基任选被 1 或 2 个 R_a 取代；

R_a 各自独立地选自 H 和 C_{1-3} 烷基；

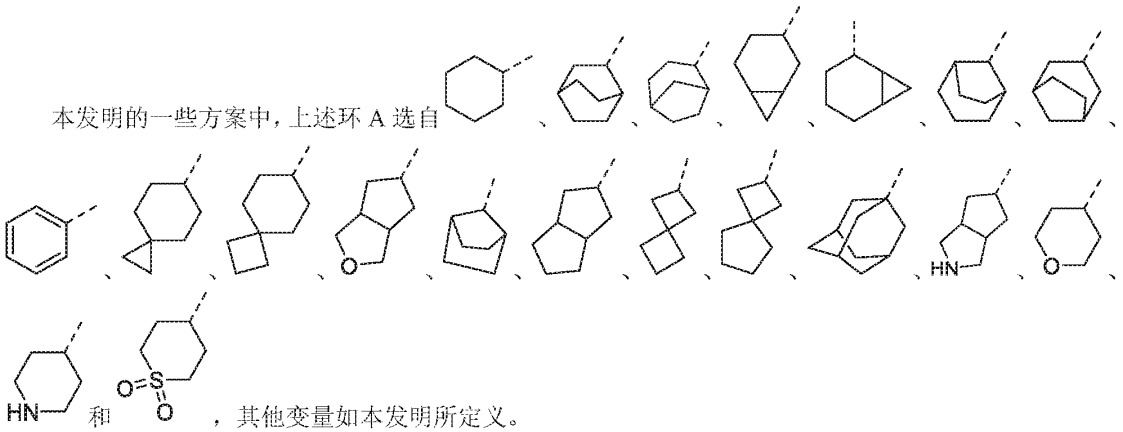
所述“杂环烷基”包含 1、2 或 3 个独立选自 O、S、SO_2、N、P 和 Se 的杂原子或原子团；

带“*”碳原子为手性碳原子，以（R）或（S）单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

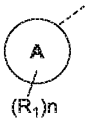
本发明的一些方案中，上述 R_1 选自 F、Cl、Br、I、甲基、OH、CN、CH_3O-、CH_3S-、$CH_3S(O)$-、CH_3SO_2-、CH_3NH-、CH_3CONH-、CH_3SO_2NH-、$CH_3OCH_2CH_2O$-、$CH_3(OCH_2CH_2)_2O$-、$CH_3(OCH_2CH_2)_4O$-、$HOCH_2CH_2O$-、$H(OCH_2CH_2)_2O$-和 $H(OCH_2CH_2)_4O$-，其他变量如本发明所定义。

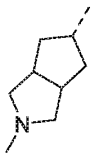
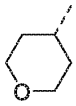
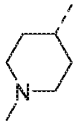
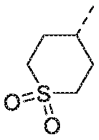
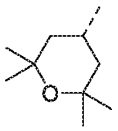
本发明的一些方案中，上述 R_1 选自 F 和甲基，其他变量如本发明所定义。

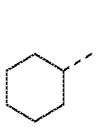
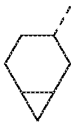
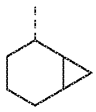
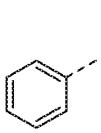
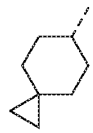
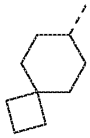
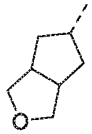
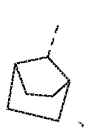
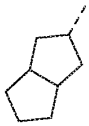
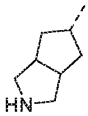
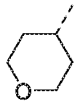
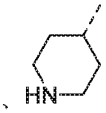
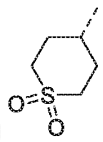
本发明的一些方案中，上述环 A 选自 C_{5-9} 环烷基、5-8 元杂环烷基、金刚烷基和苯基，其他变量如本发明所定义。

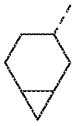
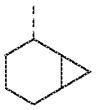
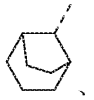
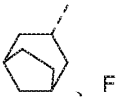
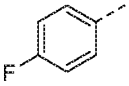
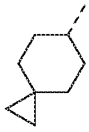
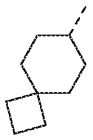
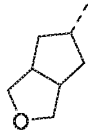
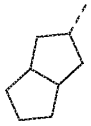
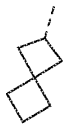
本发明的一些方案中，上述环 A 选自  和 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述环 A 选自 C_{5-9} 环烷基、5-8 元杂环烷基和苯基，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元  选自

 、  、  、  和  ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述环 A 选自  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  和，其他变量如本发明所定义。

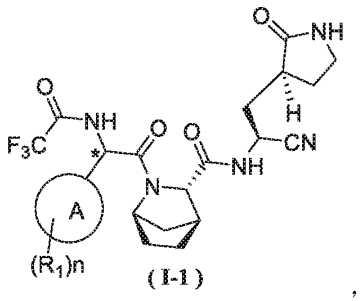
本发明的一些方案中，上述结构单元  选自  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、、、、和，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 Ra 选自 H 和甲基，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元选自和，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元选自和，其他变量如本发明所定义。

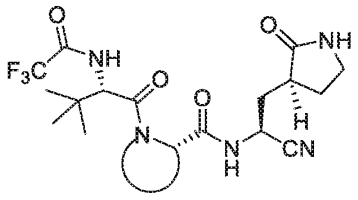
本发明还提供上述化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自：



(I-1)

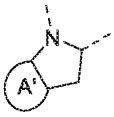
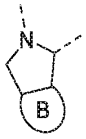
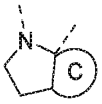
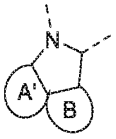
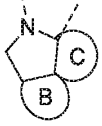
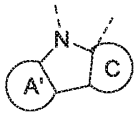
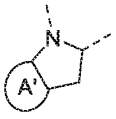
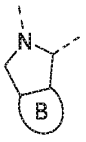
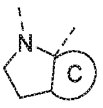
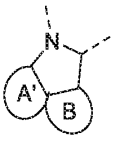
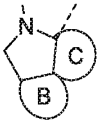
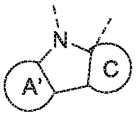
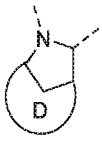
其中，R_1、n 和环 A 如本发明所定义。

本发明提供了下式所示化合物或其药学上可接受的盐，其选自：



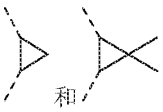
(I')

其中，

结构片段  选自  、  、  、  、  、  和  ，所述  、  、  、  、  、  和  任选独立地被 1、2 或 3 个 R_a 取代；

环 A'选自 C_{3-6} 环烷基，所述 C_{3-6} 环烷基任选被 1 或 2 个 R_a 取代；

环 B 选自 C_{4-8} 环烷基、C_{5-8} 环烯基、3-8 元杂环烷基和 5-8 元杂环烯基，所述 C_{4-8} 环烷基、C_{5-8} 环烯基、3-8 元杂环烷基和 5-8 元杂环烯基任选被 1 或 2 个 R_a 取代；

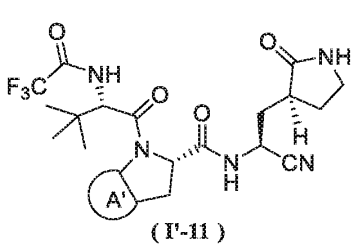
环 C 选自  和；

环 D 选自 C_{4-8} 环烷基、C_{5-8} 环烯基和 5-8 元杂环烷基，所述 C_{3-6} 环烷基任选被 1 或 2 个 R_a 取代；

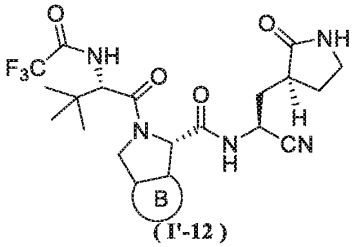
各 R_a 分别独立地选自 F 和甲基；

所述杂环烷基包含 1、2 或 3 个独立选自 O、S、N 和 NH 的杂原子或杂原子团。

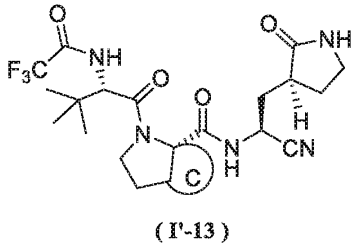
本发明的一些方案中，上述化合物选自式（I'-11）、（I'-12）、（I'-13）、（I'-14）、（I'-15）、（I'-16）和（I'-17），



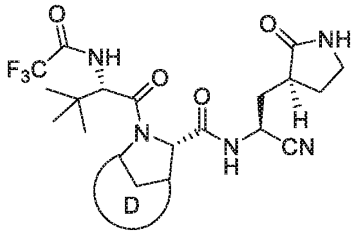
（I'-11）



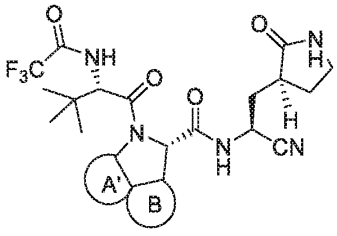
（I'-12）



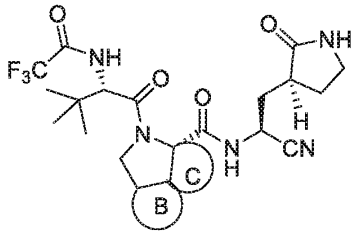
（I'-13）



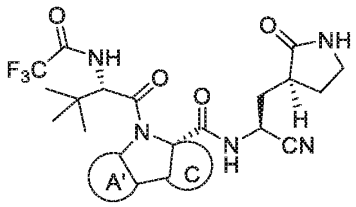
（I'-14）



（I'-15）



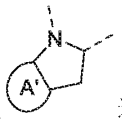
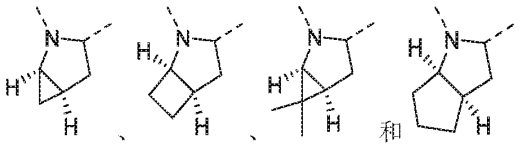
（I'-16）

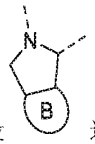
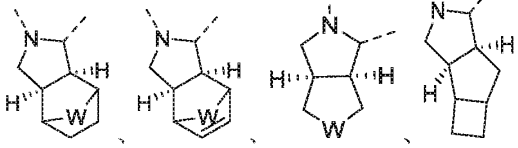
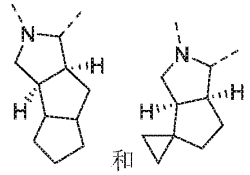


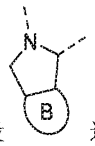
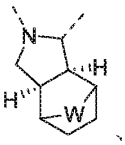
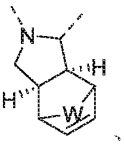
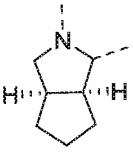
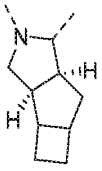
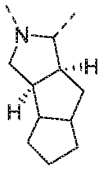
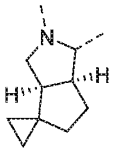
（I'-17），

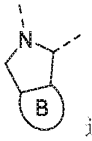
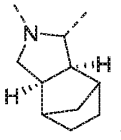
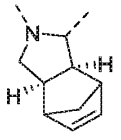
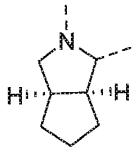
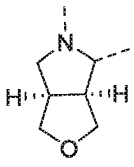
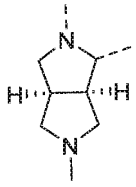
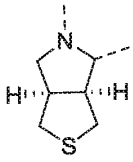
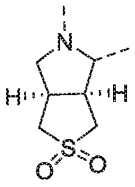
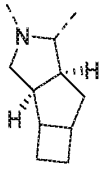
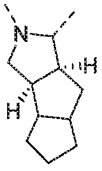
其中，

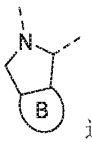
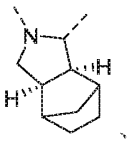
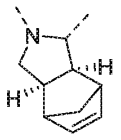
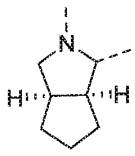
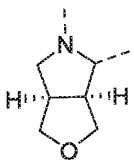
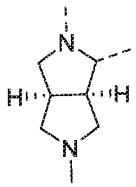
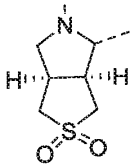
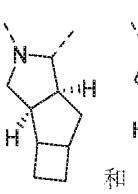
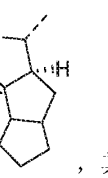
环 A'、B、C 和 D 如本发明所定义。

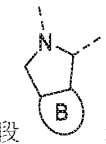
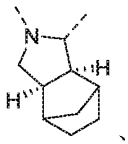
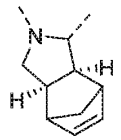
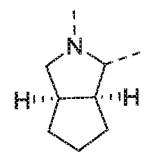
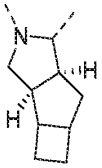
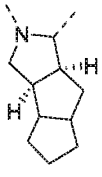
本发明的一些方案中，上述结构片段  选自  ，其他变量如本发明所定义。

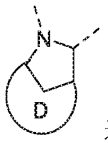
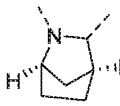
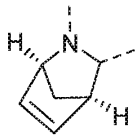
本发明的一些方案中，上述结构片段  选自、  、  和 ，其中 W 选自 CH_2、NH、$N(CH_3)$、O、S 和 SO_2，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构片段  选自、  、  、  、  、  和  ，其中 W 选自 CH_2、NH、O 和 S，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构片段  选自  、  、  、  、  、  、  、  和  ，其他变量如本发明所定义。

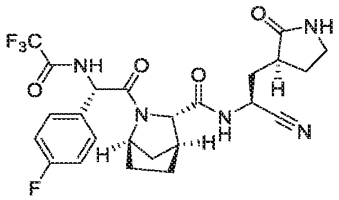
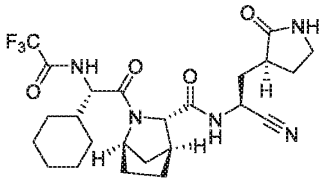
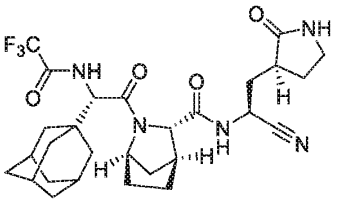
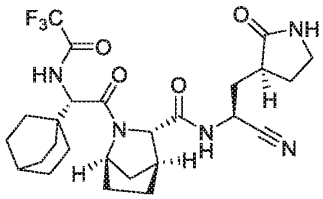
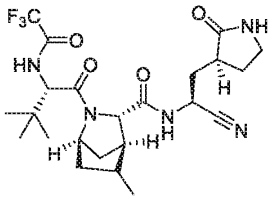
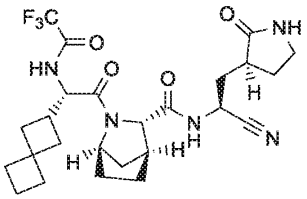
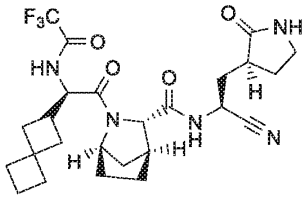
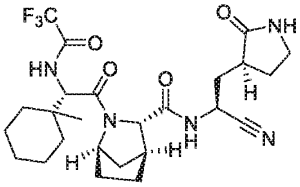
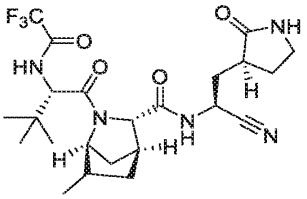
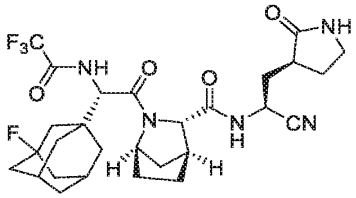
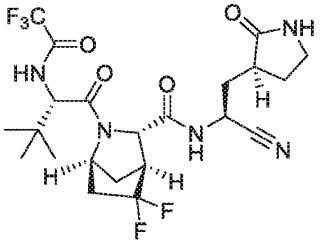
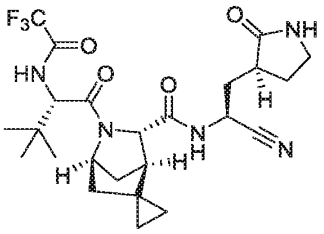
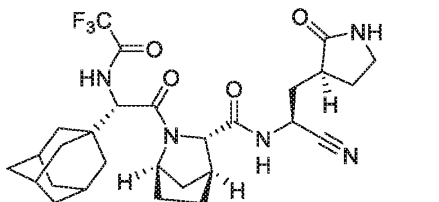
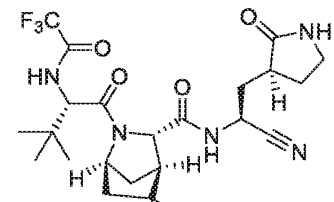
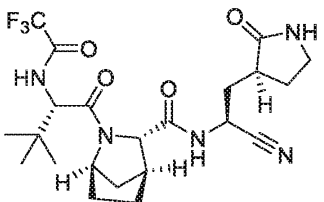
本发明的一些方案中，上述结构片段  选自  、  、  、  、  、  、  、  和  ，其他变量如本发明所定义。

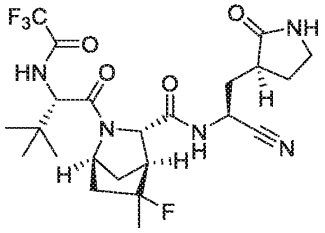
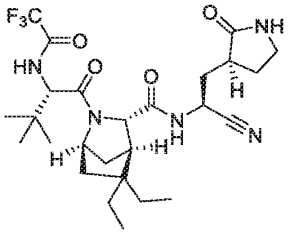
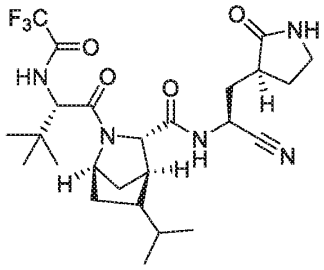
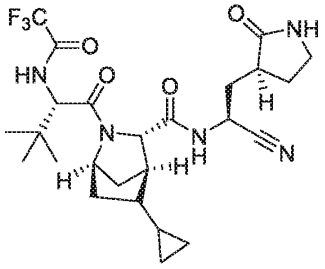
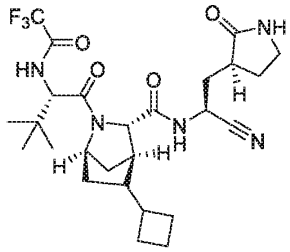
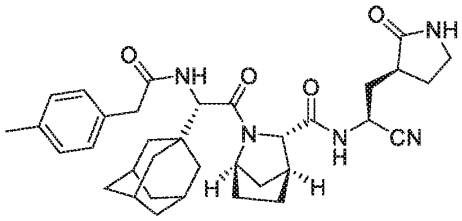
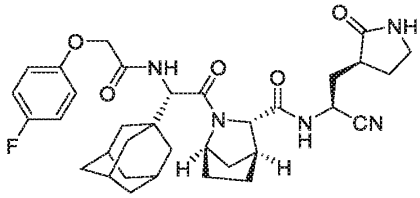
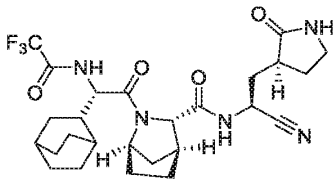
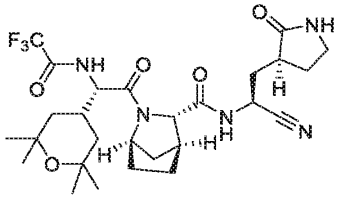
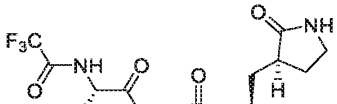
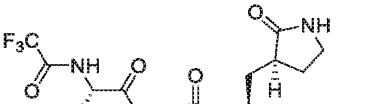
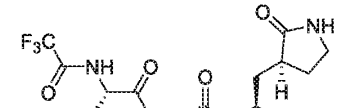
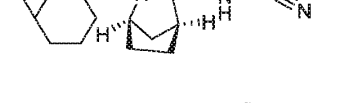
本发明的一些方案中，上述结构片段  选自  、  、  、  和  ，其他变量如本发明所定义。

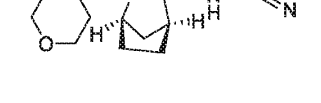
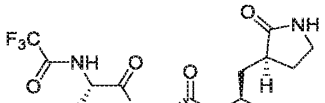
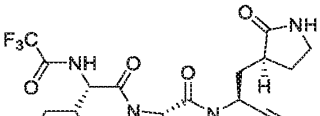
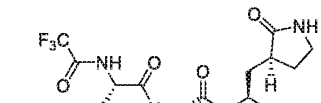
本发明的一些方案中，上述结构片段  选自  和  ，其他变量如本发明所定义。

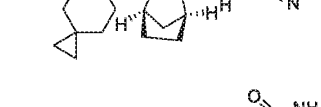
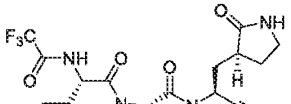
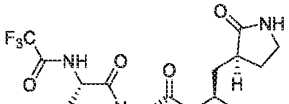
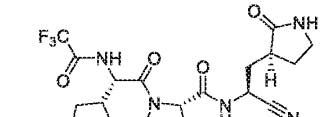
本发明还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

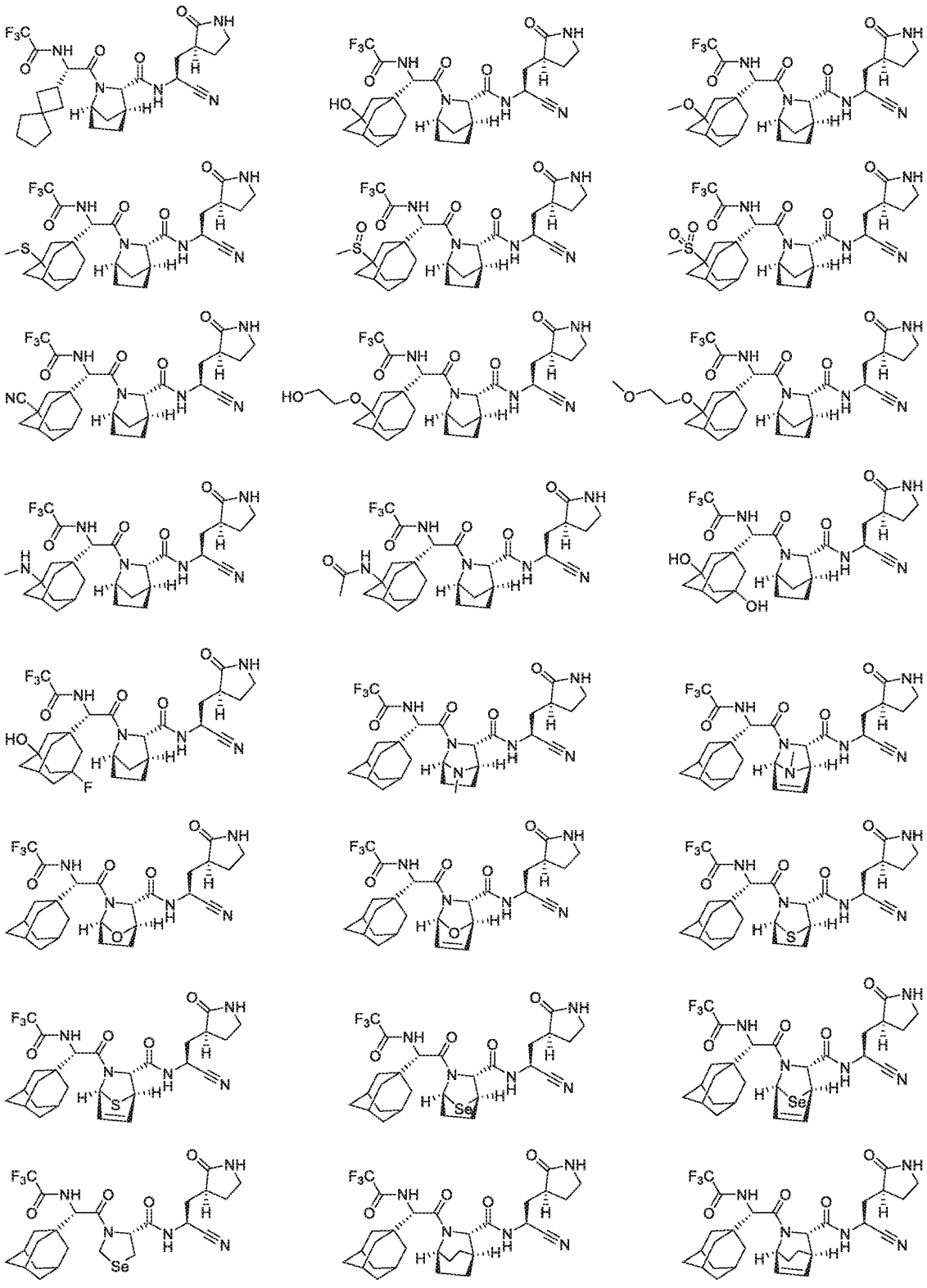
本发明提供下述化合物或其药学上可接受的盐，其选自：

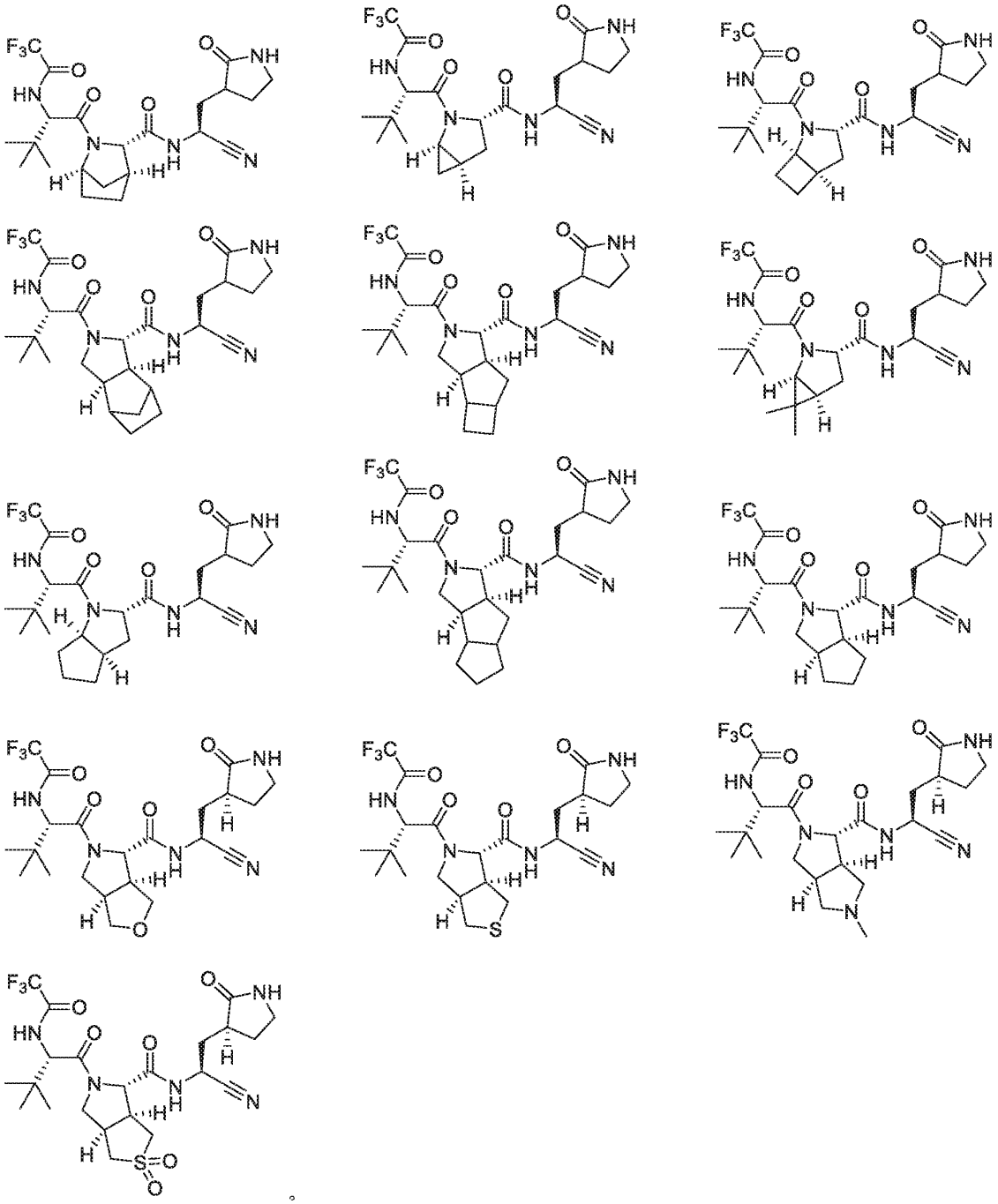




















。

本申请还提供了一种药物组合物，其包含上述的化合物或其药学上可接受的盐。进一步地，所述药物组合物还可以包含药学上可接受的辅料。

本发明还提供上述的化合物或其药学上可接受的盐或是上述的药物组合物在制备治疗 3CL 蛋白酶相关疾病的药物上的应用。

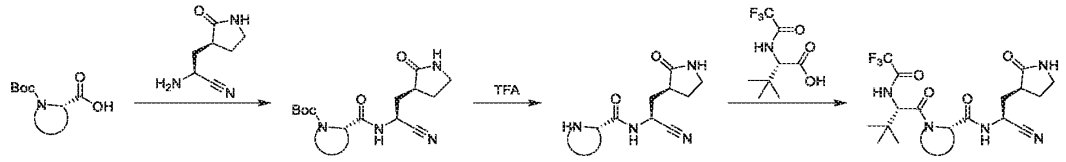
本发明的一些方案中，上述 3CL 蛋白酶相关疾病是冠状病毒感染。

本发明的一些方案中，上述冠状病毒感染是 COVID-19。

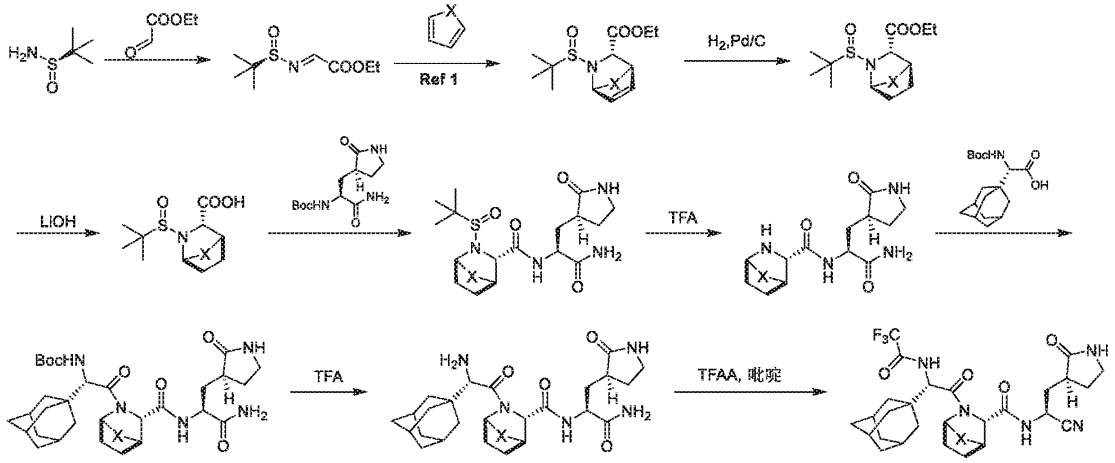
本申请还提供了一种治疗冠状病毒感染的方法，包括向有需要的个体给予治疗有效量的上述的化合物或其药学上可接受的盐或是上述的药物组合物。

本发明还提供了以下的合成路线：

路线 1：

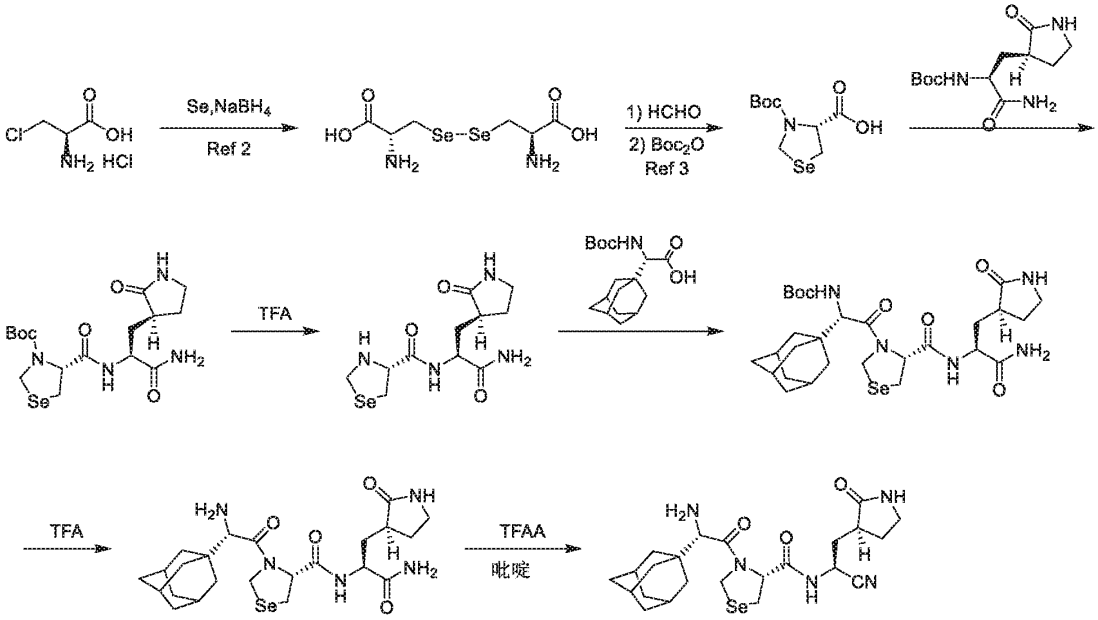


路线 2：



Ref 1：氮杂-Diels-Alder 环加成反应参考 Tetrahedron, 2009, vol. 65, # 14, p. 2806 – 2817 中的方法。

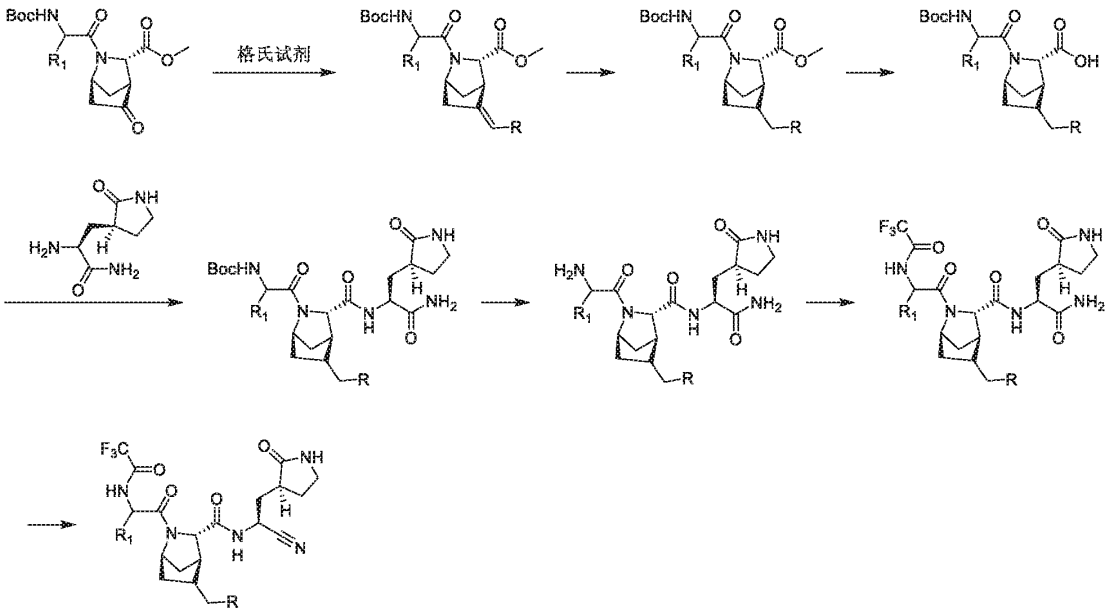
路线 3：



Ref 2: Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2001, vol. 11, # 22, p. 2911 – 2915;

Ref 3: Organic Letters, 2020, vol. 22, # 17, p. 6863 – 6867。

路线 4：



本发明还提供了如下的测试方法：

1. 应用新型冠状病毒复制子（Replicon）系统评价化合物体外抗病毒活性及细胞毒性测试

将化合物进行倍比稀释，每孔 0.3μL 加入到 384 微孔细胞板中。SARS-CoV-2 复制子 RNA 电转进 Huh7 细胞后，以 4000/孔的密度 60μL 接种到含倍比稀释化合物的微孔细胞板中。同时设置 ZPE 对照（电转 SARS-

CoV-2 复制子的细胞，无化合物处理）和 HPE 对照（培养基对照），培养液中 DMSO 的终浓度为 0.5 %，细胞于 5% CO_2、37°C 培养箱中继续培养 1 天。用 Acumen 仪器检测每个孔内的 GFP 表达细胞数量，数据用于抗病毒活性分析。细胞毒性实验与抗病毒实验条件相同，化合物与细胞共同孵育培养 1 天后，避光加入细胞活力检测试剂 CellTiter Glo，用 BioTek 酶标仪检测每孔的细胞活力，数据用于样品细胞毒性分析。应用 GraphPad Prism 软件对样品的抗病毒活性和细胞活率进行非线性拟合分析，计算样品的半数有效浓度（EC_{50}）和半数细胞毒性浓度（CC_{50}）值。

2. 体外抗新型冠状病毒的活性及毒性测试

细胞核病毒来自非洲绿猴肾（Vero）细胞来自美国典型培养物保藏中心（ATCC），货号 CCL-81。细胞于添加了 10%胎牛血清（Gibco）和 1%双抗（Gibco）的 Dulbecco's Modified Eagle's Medium（DMEM，WelGene）中培养。添加了 2%胎牛血清（Gibco）和 1%双抗（Gibco）的 DMEM 培养液用作实验培养液。

新型冠状病毒 βCoV/KOR/KCDC03/2020 株由韩国疾控中心（Korea Centers for Disease Control and Prevention，KCDC）提供，序列号 NCCP43326。

细胞铺板

将Vero细胞经胰酶消化后，用实验培养液稀释到每ml 480,000个细胞。使用自动分液器将稀释后的细胞加入到384孔细胞测试板中，每孔25 μl，12,000个细胞。细胞于5% CO_2、37°C培养箱中培养过夜。

化合物处理和病毒感染

第二天，化合物以及CP-100356使用DMSO进行稀释，然后使用液体工作站将稀释的化合物加入测试细胞孔中。然后每孔加入25 μl实验培养液稀释后SARS-CoV-2病毒，MOI=0.0125。设置细胞对照（细胞，无化合物处理或病毒感染）和无化合物处理对照（细胞感染病毒，无化合物处理，加入0.5%DMSO），以及CP-100356对照（细胞感染病毒，2 μM CP-100356处理）。每孔细胞培养液终体积为50 μl。细胞于5% CO_2、37°C培养箱中继续培养24小时。

免疫荧光染色

（1） 病毒感染24小时后，每孔加入17 μl 16%多聚甲醛。然后于室温放置30分钟；

（2） 吸去上清，使用DPBS洗板二次；

（3） 每孔加入25 μl 0.25% TritonX-100，室温放置20分钟；

（4） 吸去0.25% TritonX-100，使用DPBS洗板二次；

（5） 每孔加入25 μl稀释后的一抗（1:3000倍稀释），37°C孵育1个小时；

（6） 吸去一抗，使用DPBS洗板二次；

（7） 每孔加入25 μl稀释后的二抗Alexa Fluor 488标记的羊抗兔IgG（1:2000倍稀释）和2.5μg/ml (1:4000倍稀释)的Hoechst 33342，37°C孵育1个小时；

（8） 吸去二抗和Hoechst，使用DPBS洗板二次；

（9） 使用高内涵成像分析仪Operetta读板，仪器设定： 488/405 emission, 20倍物镜，每个孔5个视野。

数据分析

使用Columbus软件定量分析高内涵成像分析仪读板所得的图片中的细胞总数（Hoechst染色细胞数量）和新型冠状病毒感染细胞数（Alexa Fluor 488标记的细胞数量）。感染细胞比例和细胞总数数据用于化合物抗病毒活性和细胞毒性分析。计算公式如下：

抑制率 (%)=100 -（测试孔感染细胞比例-细胞对照孔平均感染细胞比例） / （无化合物处理对照孔平均感染细胞比例-细胞对照孔平均感染细胞比例）x 100

细胞活率 (%)=测试孔细胞总数 / 无化合物处理对照孔平均细胞总数 x 100

使用 XLfit 4 软件对化合物的抑制活率和细胞活率进行非线性拟合分析并计算出化合物的 IC_{50} 和 CC_{50} 值，拟合方法为" Sigmoidal dose-response"。IC_{50} 和 CC_{50} 的计算公式为：Y = Bottom + (Top Bottom)/(1 + (IC_{50}/X)Hillslope)。

3. 体外药代动力学研究

3.1 肝细胞代谢稳定性研究（HMS）

1 μM 化合物在 37 °C条件下，与 CD-1 小鼠、SD 大鼠、比格犬、食蟹猴和人肝细胞混合后孵育不同时间点（一般最长 90 min），7-乙氧基香豆素（7-EC，30 μM）作为阳性对照用于评估肝细胞孵育体系中的 I 相代谢和 II 相代谢活性。 每个时间点将孵育液取出，用有机相沉淀蛋白终止反应。取上清，用 LC/MS-MS；检测各个时间点化合物剩余量。

3.2 肝微粒体稳定性研究（MMS）

待测化合物与 CD-1 小鼠、SD 大鼠、比格犬、食蟹猴和人肝微粒体孵育对化合物进行稳定性评估。将受试化合物稀释成浓度为 10μM 的样品，与五个种属的微粒体预孵育 10 分钟后，在每个时间点的孵育板中加入还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）再生体系工作液以起始反应，最后分别在 0，5，10，20，30 和 60 分钟时，将终止液加入到反应板中以终止反应。受试化合物与对照化合物用 LC-MS/MS 法进行测定。

3.3 血浆蛋白结合率研究（PPB）

采用平衡透析法测定供试品在 CD-1 小鼠、Sprague-Dawley 大鼠、比格犬、食蟹猴和人血浆中的蛋白结合率。方法：采用上述五个物种的血浆分别配制供试品浓度为 0.2、2 和 25 μM 的血浆样品，置于 96 孔平衡透析装置中，在 37±1°C 下用磷酸盐缓冲溶液透析 4h。本实验采用华法林作为对照化合物。供试品和对照化合物在样品中的浓度均采用液相色谱-串联质谱（LC/MS/MS）方法进行测定。分析物和内标的保留时间、色谱图采集和色谱图的积分采用软件 Analyst (AB Sciex, Framingham, Massachusetts, USA)进行处理。

3.4. CYP 酶抑制（药物-药物相互作用）研究

以混合人肝微粒体（pooled human liver microsomes, HLM）作为 CYP 酶源，将 5 种 CYP 同工酶的探针底物分别与不同浓度的供试化合物在辅助因子 NADPH 存在条件下孵育，测定孵育体系中探针底物的代谢产物的浓度。根据最终获得的剂量-反应曲线，计算供试化合物对各 CYP 同工酶催化特定探针底物反应的 IC50 值。

4. 理化性质研究

4.1 膜渗透性研究

待测化合物在 MDR1-MDCK II 细胞上进行了细胞膜渗透性评估。将受试化合物用转运缓冲液稀释，配制成终浓度为 2 μM 的样品，然后双向（A-B 和 B-A）给药。给药后，将细胞板置于 37°C，含 5% CO_2 及饱和湿度的培养箱孵育 150 分钟。150 分钟孵育结束后，收集样品，采用 LC/MS/MS 方法半定量检测受试化合物和对照品在转运样品中的浓度。

4.2 溶解性研究

动力学溶解度(KS)采用摇瓶法来测试

动力学溶解度是化合物在二甲基亚砜助溶条件下在缓冲液中平衡后所达到的最大浓度。摇瓶法动力学溶解度的测定是采用高效液相色谱-紫外分光光度法。动力学溶解度待测的化合物储备液浓度为 10 mM 二甲基亚砜溶液，通过缓冲液稀释得到二甲基亚砜含量为 2%的待测样品溶液，其理论浓度为 200 μM 的溶液。室温下振荡 24 小时到达平衡状态，将平衡后的溶液通过抽滤板进行过滤。滤液进入高效液相色谱仪进行分析得到紫外吸收峰面积，结合稀释因子运用外标法计算得到结果。

5. 体内药代动力学（PK）研究

使用小鼠、大鼠、比格犬或食蟹猴进行药代动力学研究，对于单个化合物给药 PK 研究，给药按照一定的给药剂量单次静脉注射或灌胃给药测试化合物；对于盒式 PK，给药按照单个化合物以一定的剂量混合静脉注射或灌胃给药测试化合物。于给药前（0）及给药后 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 和 24 小时（采样时间点或依据各化合物性质有所调整）采集血浆。采用药动学软件的非房室模型处理血浆浓度，使用线性对数梯形法方法计算药动学参数。

6. OC43 体内药效：

应用冠状病毒（COV）小鼠（10 日龄）感染模型，通过观察存活率评价受试化合物的体内抗病毒药效； 具体过程：小鼠经滴鼻方式进行病毒接种，从第 0 天至第 6 天用受试化合物连续给药 7 天，给药方式为腹腔注射，每日 1 次，首次给药时间为病毒接种前 2 小时。从第 0 天至第 14 天持续观察动物，记录体重，健康及存活状况。

技术效果

本发明化合物具有较好的体外抗新型冠状病毒 Mpro蛋白酶活性；较好的细胞水平的体外抗冠状病毒活性，且无细胞毒性；具有较好的药代动力学性质。本发明化合物与利托那韦联用后，暴露量比单药增加近20倍，且在大鼠中的肺部有更高的暴露量。

附图说明

图 1. 化合物 15 与 6WTT 蛋白的结合模式图；

图 2. 化合物 16 与 6WTT 蛋白的结合模式图；

图 3. 化合物 17 与 6WTT 蛋白的结合模式图；

图 4. 化合物 18 与 6WTT 蛋白的结合模式图；

图 5. 化合物 19 与 6WTT 蛋白的结合模式图；

图 6. 化合物 20 与 6WTT 蛋白的结合模式图；

图 7. 化合物 21 与 6WTT 蛋白的结合模式图；

图 8. 化合物 22 与 6WTT 蛋白的结合模式图；

图 9. 化合物 23 与 6WTT 蛋白的结合模式图；

图 10. 化合物 24 与 6WTT 蛋白的结合模式图；

图 11. 化合物 25 与 6WTT 蛋白的结合模式图；

图 12. 化合物 26 与 6WTT 蛋白的结合模式图；

图 13. 化合物 27 与 6WTT 蛋白的结合模式图。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

这里所采用的术语"药学上可接受的"，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语"药学上可接受的盐"是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液

或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根 、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的 1 酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。

所述“药学上可接受的辅料”是指与活性成份一同给药的、有利于活性成份给药的惰性物质，包括但不限于国家食品药品监督管理局许可的可接受的用于人或动物（例如家畜）的任何助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味增强剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、崩解剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

如本文所用并且如在本领域中所熟悉的，“治疗(treatment)” 或“治疗(treating)”是用于获得有益的或所期望的结果(包括临床结果)的方法。有益的或所期望的临床结果可以包括但不限于：减少肿瘤进展、减小肿瘤大小、降低肿瘤生长速率、减少肿瘤侵袭和转移潜能、缓解或改善一种或更多种症状或病况、降低疾病程度、稳定(即不恶化)的疾病状态、预防疾病传播、延迟或减缓疾病进展、改善或减轻疾病状态，以及缓解(不论是部分还是全部) ，无论是可检测的还是不可检测的。“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”还可以意指与如果不接受治疗而预期的存活期相比延长存活期。

术语“药物组合物”是指一种或多种本申请的化合物或其盐与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对有机体给予本申请的化合物。

本申请化合物的治疗剂量可根据例如以下而定：治疗的具体用途、给予化合物的方式、患者的健康和状态，以及签处方医师的判断。本申请化合物在药用组合物中的比例或浓度可不固定，取决于多种因素，它们包括剂量、化学特性(例如疏水性)和给药途径。

术语“治疗”意为将本申请所述化合物或制剂进行给药以改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：

(i) 抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；

(ii) 缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退。

术语“治疗有效量”意指(i)治疗特定疾病、病况或障碍，(ii)减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的

一种或多种症状，或(iii)预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本申请化合物的用量。构成“治疗有效量”的本申请化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

除非本申请中另外要求，在整个说明书和其后的权利要求书中，词语“包括(comprise)”及其英文变体例如“包括(comprises)”和“包括(comprising)”应解释为开放式的、含括式的意义，即“包括但不限于”。

在整个本说明书中提到的“在一些实施方案”或“在实施方案中”或“在另一实施方案中”或“在某些实施方案中”意指在至少一实施方案中包括与该实施方案所述的相关的具体参考要素、结构或特征。因此，在整个说明书中不同位置出现的短语“在一些实施方案中”或“在实施方案中”或“在另一实施方案中”或“在某些实施方案中”不必全部指同一实施方案。此外，具体要素、结构或特征可以任何适当的方式在一个或多个实施方案中结合。

除非另有说明，术语“异构体”意在包括几何异构体、顺反异构体、立体异构体、对映异构体、旋光异构体、非对映异构体和互变异构体。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)- 和 (+)-对映体、(*R*)- 和 (*S*)-对映体、非对映异构体、(*D*)-异构体、(*L*)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。

除非另有说明，术语“对映异构体”或者“旋光异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

除非另有说明，术语“顺反异构体”或者“几何异构体”系由因双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而引起。

除非另有说明，术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

除非另有说明，“(+)”表示右旋，“(-)”表示左旋，“(±)”表示外消旋。

除非另有说明，用楔形实线键（  ）和楔形虚线键（）表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键（）和直形虚线键（  ）表示立体中心的相对构型，用波浪线（）表示楔形实线键（  ）或楔形虚线键（），或用波浪线（  ）表示直形实线键（）或直形虚线键（  ）。

“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

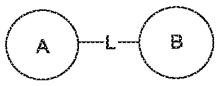
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，取代基可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

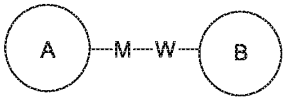
当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

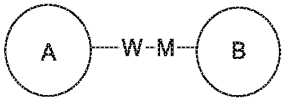
当一个连接基团的数量为 0 时，比如-$(CRR)_0$-，表示该连接基团为单键。

当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

当一个取代基为空缺时，表示该取代基是不存在的，比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时，这种取代基可以通过其任何原子相键合，例如，吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。

当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如， 

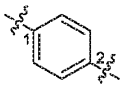
中连接基团 L 为-M-W-，此时-M-W-既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成 

，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成 

。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定，当某一基团具有一个或多个可连接位点时，该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的，且可连接位点存在 H 原子时，则连接化学键时，该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键（  ）、直形虚线键（）、或波浪线（）表示。例如-OCH_3 中的直形实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连； 

中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子

的两端与其他基团相连；  中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位碳原子与其他基团相连。

除非另有说明，术语“富含一种异构体”、“异构体富集”、“富含一种对映体”或者“对映体富集”指其中一种异构体或对映体的含量小于 100%，并且，该异构体或对映体的含量大于等于 60%，或者大于等于 70%，或者大于等于 80%，或者大于等于 90%，或者大于等于 95%，或者大于等于 96%，或者大于等于 97%，或者大于等于 98%，或者大于等于 99%，或者大于等于 99.5%，或者大于等于 99.6%，或者大于等于 99.7%，或者大于等于 99.8%，或者大于等于 99.9%。

除非另有说明，术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。例如，其中一种异构体或对映体的含量为 90%，另一种异构体或对映体的含量为 10%，则异构体或对映体过量（ee 值）为 80%。

除非另有规定，术语“C_{1-3} 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C_{1-3} 烷基包括 C_{1-2} 和 C_{2-3} 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C_{1-3} 烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基 (包括 *n*-丙基和异丙基) 等。

除非另有规定，术语“C_{1-3} 卤代烷基”表示包含 1 至 3 个碳原子的单卤代烷基和多卤代烷基。所述 C_{1-3} 卤代烷基包括 C_{1-2}、C_{2-3}、C_3、C_2 和 C_1 卤代烷基等。C_{1-3} 卤代烷基的实例包括但不限于三氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、五氯乙基、3-溴丙基等。

除非另有规定，术语“C_{1-3} 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C_{1-3} 烷氧基包括 C_{1-2}、C_{2-3}、C_3 和 C_2 烷氧基等。C_{1-3} 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基 (包括正丙氧基和异丙氧基)等。

除非另有规定，术语“C_{1-3} 卤代烷氧基”表示包含 1 至 3 个碳原子的单卤代烷氧基和多卤代烷氧基。所述 C_{1-3} 卤代烷基包括 C_{1-2}、C_{2-3}、C_3、C_2 和 C_1 卤代烷氧基等。C_{1-3} 卤代烷基的实例包括但不限于三氟甲氧基、三氯甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基、五氯乙氧基、3-溴丙氧基等。

除非另有规定，环上原子的数目通常被定义为环的元数，例如，“5-7 元环”是指环绕排列 5-7 个原子的“环”。

除非另有规定，C_{n-n+m} 或 C_n-C_{n+m} 包括 n 至 n+m 个碳的任何一种具体情况，例如 C_{1-12} 包括 C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、和 C_{12}，也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围，例如 C_{1-12} 包括 C_{1-3}、C_{1-6}、C_{1-9}、C_{3-6}、C_{3-9}、C_{3-12}、C_{6-9}、C_{6-12}、和 C_{9-12} 等；同理，n 元至 n+m 元表示环上原子数为 n 至 n+m 个，例如 3-12 元环包括 3 元环、4 元环、5 元环、6 元环、7 元环、8 元环、9 元环、10 元环、11 元环、和 12 元环，也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围，例如 3-12 元环包括 3-6 元环、3-9 元环、5-6 元环、5-7 元

环、6-7 元环、6-8 元环、和 6-10 元环等。

除非另有规定，“C_{3-10} 环烷基”表示由 3 至 10 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其包括单环、双环和三环体系，其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环。所述 C_{3-10} 环烷基包括 C_{3-8}、C_{3-6}、C_{3-5}、C_{4-10}、C_{4-8}、C_{4-6}、C_{4-5}、C_{5-8} 或 C_{5-6} 等；其可以是一价、二价或者多价。C_{3-10} 环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片烷基、[2.2.2]二环辛烷等。

除非另有规定，“C_{5-8} 环烷基”表示由 5 至 8 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。所述 C_{5-8} 环烷基包括 C_{5-6}、C_{5-7}、C_{5-8}、C_{6-8} 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C_{5-8} 环烷基的实例包括，但不限于，环戊基、环己基、环庚基、降冰片烷基、[2.2.2]二环辛烷等。

除非另有规定，“C_{4-8} 环烷基”表示由 4 至 8 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。所述 C_{4-8} 环烷基包括 C_{4-7}、C_{4-6}、C_{4-5}、C_{5-8} 或 C_{5-6} 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C_{4-8} 环烷基的实例包括，但不限于，环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片烷基、[2.2.2]二环辛烷等。

除非另有规定，“C_{3-6} 环烷基”表示由 3 至 6 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其为单环和双环体系，所述 C_{3-6} 环烷基包括 C_{3-5}、C_{4-5} 和 C_{5-6} 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C_{3-6} 环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

除非另有规定，“C_{5-8} 环烯基”表示包含至少一个碳-碳双键的由 5 至 8 个碳原子组成的部分不饱和的环状碳氢基团，其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环，此体系的任意环都是非芳香性的。所述 C_{5-8} 环烯基包括 C_{5-6}、C_{5-7}、C_{6-8} 或 C_{7-8} 环烯基等；其可以是一价、二价或者多价。C_{5-8} 环烯基的实例包括但不限于，环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基等。

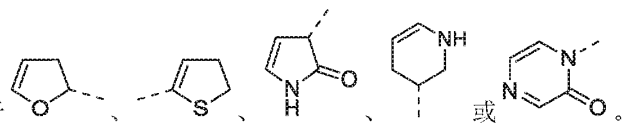
除非另有规定，术语“3-10 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 3 至 10 个环原子组成的饱和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化 (即 NO 和 $S(O)_p$，p 是 1 或 2)。其包括单环、双环和三环体系，其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“3-10 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 3-10 元杂环烷基包括 3-8 元、3-6 元、3-5 元、4-6 元、5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。3-10 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基 (包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基 (包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基 (包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基 (包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基 (包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基、高哌啶基或二氧杂环庚烷基等。

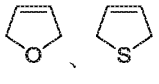
除非另有规定，术语“3-8 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 3 至 8 个环原子组成的饱和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 $S(O)_p$，p 是 1 或 2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“3-8 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 3-8 元杂环烷基包括 3-6 元、3-5 元、4-6 元、5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。3-8 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基（包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等）、四氢呋喃基（包括四氢呋喃-2-基等）、四氢吡喃基、哌啶基（包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等）、哌嗪基（包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等）、吗啉基（包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等）、二噁烷基、二噻烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基、高哌啶基或二氧杂环庚烷基等。

除非另有规定，术语“5-8 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 5 至 8 个环原子组成的饱和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 $S(O)_p$，p 是 1 或 2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“5-8 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 5-8 元杂环烷基包括 5-6 元、5-7 元、6-8 元和 7-8 元杂环烷基等。5-8 元杂环烷基的实例包括但不限于吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基（包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等）、四氢呋喃基（包括四氢呋喃-2-基等）、四氢吡喃基、哌啶基（包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等）、哌嗪基（包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等）、吗啉基（包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等）、二噁烷基、二噻烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基、高哌啶基或二氧杂环庚烷基等。

除非另有规定，术语“5-6 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 5 至 6 个环原子组成的饱和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S、N、P 或 Se 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮、硫和磷杂原子可任选被氧化（即 NO、$S(O)_p$ 和 $P(O)_p$，p 是 1 或 2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“5-6 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 5-6 元杂环烷基包括 5 元和 6 元杂环烷基。5-6 元杂环烷基的实例包括但不限于吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基（包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等）、四氢呋喃基（包括四氢呋喃-2-基等）、四氢吡喃基、哌啶基（包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等）、哌嗪基（包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等）、吗啉基（包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等）、二噁烷基、二噻烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基等。

除非另有规定，术语“5-8 元杂环烯基”本身或者与其他术语联合分别表示包含至少一个碳-碳双键的由 5 至 8 个环原子组成的部分不饱和的环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，

其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 $S(O)_p$，p 是 1 或 2）。其包括单环、双环和三环体系，其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环，此体系的任意环都是非芳香性的。此外，就该“5-8 元杂环烯基”而言，杂原子可以占据杂环烯基与分子其余部分的连接位置。所述 5-8 元杂环烯基包括 5-7 元、5-6 元、4-5 元、4 元、5 元和 6 元杂环烯基等。5-8 元杂环烯基的实例包括但不限于  或。

除非另有规定，术语“5-6 元杂环烯基”本身或者与其他术语联合分别表示包含至少一个碳-碳双键的由 5 至 6 个环原子组成的部分不饱和的环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S、N、P 或 Se 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮、硫和磷杂原子可任选被氧化（即 NO、$S(O)_p$ 和 $P(O)_p$，p 是 1 或 2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环，此体系的任意环都是非芳香性的。此外，就该“5-6 元杂环烯基”而言，杂原子可以占据杂环烯基与分子其余部分的连接位置。所述 5-6 元杂环烯基包括 5 元和 6 元杂环烯基等。5-6 元杂环烯基的实例包括但不限于  、或  。

除非另有规定，本发明术语“C_{6-10} 芳环”和“C_{6-10} 芳基”可以互换使用，术语“C_{6-10} 芳环”或“C_{6-10} 芳基”表示由 6 至 10 个碳原子组成的具有共轭 π 电子体系的环状碳氢基团，它可以是单环、稠合双环或稠合三环体系，其中各个环均为芳香性的。其可以是一价、二价或者多价，C_{6-10} 芳基包括 C6-9、C9、C10 和 C6 芳基等。C_{6-10} 芳基的实例包括但不限于苯基、萘基（包括 1-萘基和 2-萘基等）。

除非另有规定，本发明术语“5-10 元杂芳环”和“5-10 元杂芳基”可以互换使用，术语“5-10 元杂芳基”是表示由 5 至 10 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S、N、P 或 Se 的杂原子，其余为碳原子。其可以是单环、稠合双环或稠合三环体系，其中各个环均为芳香性的。其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO、$S(O)_p$ 和 $P(O)_p$，p 是 1 或 2）。5-10 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5-10 元杂芳基包括 5-8 元、5-7 元、5-6 元、5 元和 6 元杂芳基等。所述 5-10 元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基（包括 N-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等）、吡唑基（包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等）、咪唑基（包括 N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等）、噁唑基（包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等）、三唑基（1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基和 4H-1,2,4-三唑基等）、四唑基、异噁唑基（3-异噁唑基、4-异噁唑基和 5-异噁唑基等）、噻唑基（包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等）、呋喃基（包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等）、噻吩基（包括 2-噻

吩基和 3-噻吩基等)、吡啶基 (包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等)、吡嗪基、嘧啶基 (包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等)、苯并噻唑基 (包括 5-苯并噻唑基等)、嘌呤基、苯并咪唑基 (包括 2-苯并咪唑基等)、苯并噁唑基、吲哚基 (包括 5-吲哚基等)、异喹啉基 (包括 1-异喹啉基和 5-异喹啉基等)、喹喔啉基 (包括 2-喹喔啉基和 5-喹喔啉基等)或喹啉基 (包括 3-喹啉基和 6-喹啉基等)。

除非另有规定，术语"卤代素"或"卤素"本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(*R*)-和(*S*)-异构体以及 *D* 和 *L* 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。 或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚（^{3}H），碘-125（^{125}I）或 C-14（^{14}C）。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构，如果本发明涉及化合物的绝对构型，则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶 X 射线衍射法（SXRD），把培养出的单晶用 Bruker D8 venture 衍射仪收集衍射强度数据，光源为 CuKα 辐射，扫描方式：φ/ω 扫描，收集相关数据后，进一步采用直接法(Shelxs97)解析晶体结构，便可以确证绝对构型。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。

本发明使用如下的缩略词：

ACN 代表乙腈；Boc 代表叔丁氧羰基；PE 代表石油醚；EA 或 EtOAc 代表乙酸乙酯；Pre-HPLC 代表高效液相色谱制备柱；℃代表摄氏度；DCM 代表二氯甲烷；TEBBE 试剂代表一种烃基钛茂，μ-氯(二环戊二烯基)(二甲基铝基)-μ-亚甲基钛，CAS：67719-69-1。

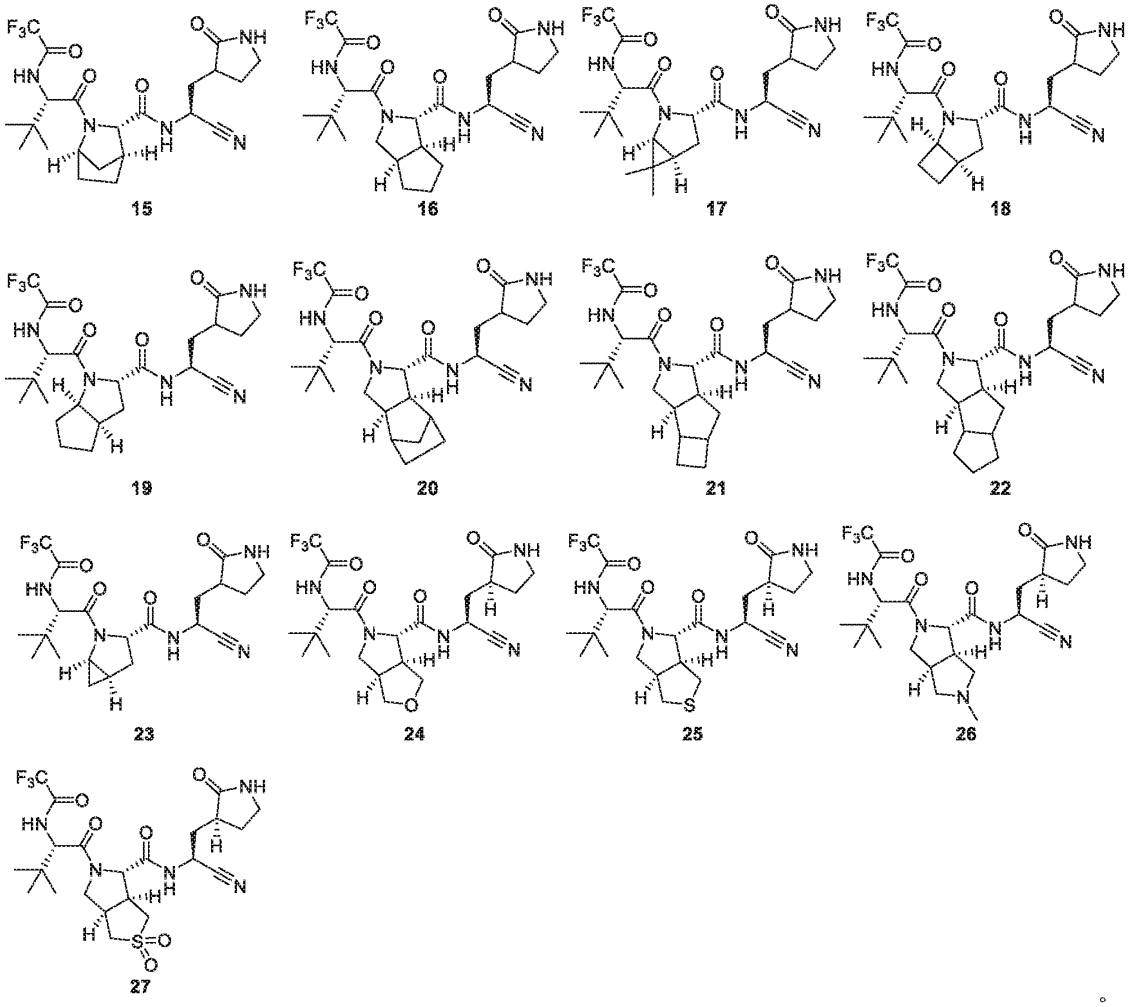
化合物依据本领域常规命名原则或者使用 ChemDraw®软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明，其中也公开了其具体实施例方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

计算例 1

化合物 15-27 与蛋白的结合模式模拟:



。

分子对接过程是通过使用Maestro（Schrödinger版本2017-2）中的GlideSP[1]和默认选项进行的。选择PDB ID代码为6WTT的共晶体结构作为对接模板。为了制备蛋白质，使用Maestro[2]的蛋白质制备向导模块添加氢原子，并使用OPLS3力场。对于配体的制备，生成了3D结构，并使用LigPrep进行了能量最小化[3]。使用7BV2晶体结构中的配体质心生成30Å对接网格。然后除去配体，并在分子对接过程中放置实例化合物。分

析蛋白质受体与配体的相互作用类型，然后根据计算得到的docking score以及globalStrain值选择并保存了合理对接构象。化合物15-27与6WTT蛋白结合模拟结果见附图1-13。

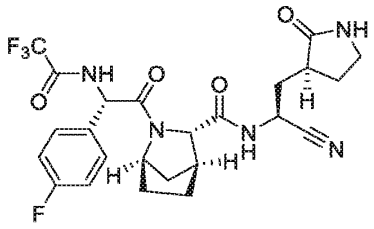
[1] Glide, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2017.

[2] Maestro, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2017.

[3] LigPrep, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2017.

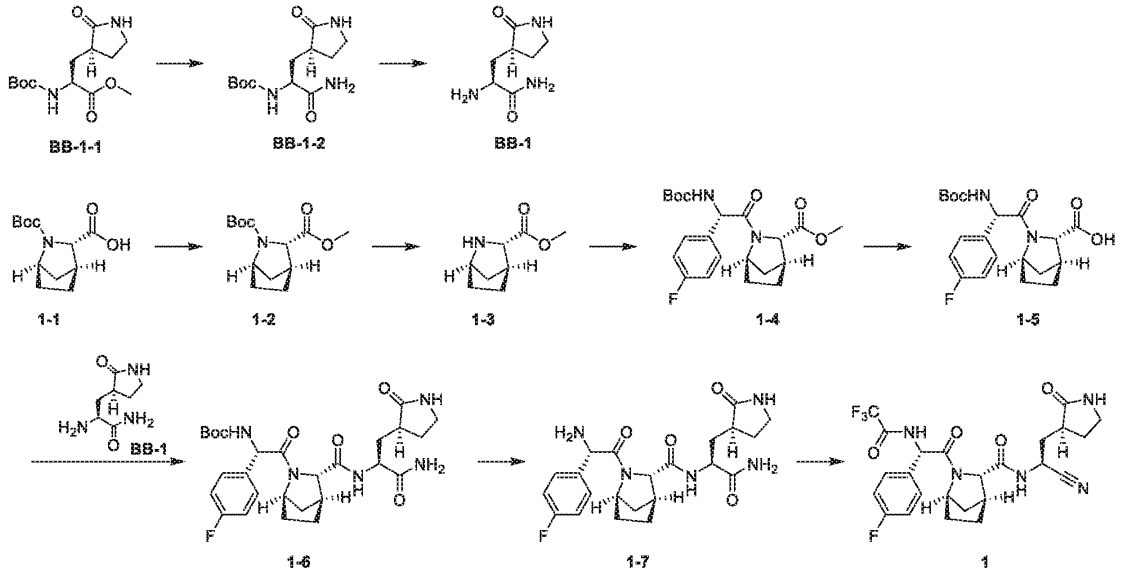
结论：本发明化合物与 6WTT 蛋白有比较好的结合。

实施例 1



1

合成路线：



步骤 1：化合物 **BB-1-2** 的合成

将化合物 **BB-1-1**(11 g, 38.42 mmol)加入至氨甲醇溶液(7 M, 54.88 mL)，封管，反应逐渐升至 50℃继续搅拌 16hr。减压浓缩，适量 DCM 溶解后再次浓缩。未经纯化。得到化合物 **BB-1-2** 。^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ = 7.23 - 7.07 (m, 1H), 6.57 - 6.36 (m, 1H), 6.12 - 5.96 (m, 1H), 5.95 - 5.82 (m, 1H), 4.44 - 4.28 (m, 1H), 3.46 - 3.23 (m, 2H), 2.60 - 2.49 (m, 1H), 2.46 - 2.29 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.78 (m, 2H), 1.55 - 1.37 (m, 9H)。

步骤 2：化合物 **BB-1** 的盐酸盐的合成

将化合物 **BB-1-2**(2 g, 7.37 mmol)加入至乙酸乙酯(10 mL)中，加入 4 M 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (20 mL)，反应在 20℃继续搅拌 3hr。反应液过滤，得到白色固体，快速转移至瓶中（极易产生吸潮），减压浓缩。得到化合物 **BB-1** 的盐酸盐。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 2.83 - 2.70 (m, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 2H)。

步骤 3：化合物 **1-2** 的合成

在 0℃，向化合物 **1-1**(400.00 mg, 1.66 mmol)的甲醇(2 mL) 溶液中加入甲苯(4 mL)，三甲基硅重氮甲烷(2 M, 1.66 mL)，在 20 ℃反应 16 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品用硅胶柱层析法分离(石油醚/乙酸乙酯 =10:1)，得到化合物 **1-2**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.39 - 4.20 (m, 1H), 3.87 - 3.68 (m, 4H), 2.74 - 2.62 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.83 - 1.61 (m, 3H), 1.56 - 1.49 (m, 1H), 1.48 - 1.36 (m, 9H), 1.30 - 1.21 (m, 1H)。

步骤 4：化合物 **1-3** 的盐酸盐的合成

向化合物 **1-2** (0.28 g, 1.10 mmol)的反应瓶中加入盐酸乙酸乙酯(4 M, 5 mL)，在 20℃反应 2 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。得到化合物 **1-3** 的盐酸盐。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 4.21 - 4.07 (m, 2H), 3.94 - 3.79 (m, 3H), 3.03 - 2.91 (m, 1H), 2.04 - 2.03 (m, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 3H), 1.73 (s, 2H)。

步骤 5：化合物 **1-4** 的合成

在 0 ℃，向化合物 **1-3** 的盐酸盐(427.06 mg, 2.23 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中加入(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(4-氟苯基)乙酸(0.5 g, 1.86 mmol)，N,N-二异丙基乙胺(719.95 mg, 5.57 mmol)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯(1.06 g, 2.79 mmol)，在 20℃反应 16 hr。将反应液倒入 5% 柠檬酸溶液中分液，水相用乙酸乙酯萃取（50 mL×2），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品。粗品用硅胶柱层析法分离(石油醚/乙酸乙酯 = 3:1)，得到化合物 **1-4**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.60 - 7.33 (m, 2H), 7.16 - 6.93 (m, 2H), 5.77 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.50 - 5.36 (m, 1H), 3.87 - 3.68 (m, 3H), 2.81 - 2.59 (m, 1H), 1.88 - 1.68 (m, 3H), 1.60 (s, 1H), 1.48 - 1.39 (m, 9H), 1.34 - 1.19 (m, 4H)。

步骤 6：化合物 **1-5** 的合成

向化合物 **1-4** (0.72 g, 1.77 mmol)的四氢呋喃(10 mL) 和水(5 mL) 溶液中加入一水合氢氧化锂(148.66 mg, 3.54 mmol)，在 20℃反应 16 hr。向反应液中加入 50 mL 的 5% 柠檬酸水溶液，加入 50 mL 乙酸乙酯分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品。得到化合物 **1-5**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ = 7.52 - 7.34 (m, 2H), 7.13 - 7.01 (m, 2H), 5.99 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.55 - 5.36 (m, 1H), 4.45 - 4.18 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.06 - 2.87 (m, 1H), 2.01 - 1.72 (m, 3H), 1.69 - 1.52 (m, 1H), 1.47 - 1.37 (m, 10H), 1.27 (br t, *J* = 7.1 Hz, 1H)。

步骤 7：化合物 **1-6** 的合成

在 0 ℃，向化合物 **1-5** (0.65 g, 1.66 mmol) 的丁酮(10 mL) 溶液中加入化合物 **BB-1** 的盐酸盐(412.75 mg, 1.99 mmol)，N,N-二异丙基乙胺(642.23 mg, 4.97 mmol, 865.54 μL)，1-羟基苯并三氮唑(268.58 mg, 1.99 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙醛盐酸盐(381.04 mg, 1.99 mmol)，在 20℃反应 16 hr。将反应液倒入 20 mL 水中，加入二氯甲烷和甲醇的混合溶液（体积比为 5：1）萃取（50 mL×2），有机相用 5%柠檬酸溶液洗（50 mL×1），水洗（50 mL×1），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品。粗品用硅胶柱层析法分离(二氯甲烷/甲醇 =15:1)，得到化合物 **1-6**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.52 - 7.98 (m, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 1H), 7.54 - 7.39 (m, 2H), 7.29 - 7.08 (m, 3H), 7.03 (br s, 1H), 5.46 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.50 - 4.18 (m, 1H), 4.13 (br s, 1H), 3.51 (br s, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.61 - 2.46 (m, 5H), 2.37 - 1.84 (m, 3H), 1.82 - 1.49 (m, 5H), 1.45 - 1.28 (m, 9H), 1.25 - 1.16 (m, 1H)。

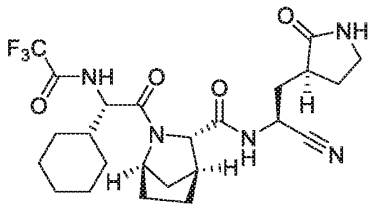
步骤 8：化合物 **1-7** 的三氟乙酸盐合成

在 0℃，向化合物 **1-6** (0.3 g, 515.41 μmol) 的二氯甲烷(3 mL)溶液中加入三氟乙酸(1 mL)，在 20℃反应 2 hr。将反应液减压浓缩得到粗品。得到化合物 **1-7** 的三氟乙酸盐。

步骤 9：化合物 **1** 的合成

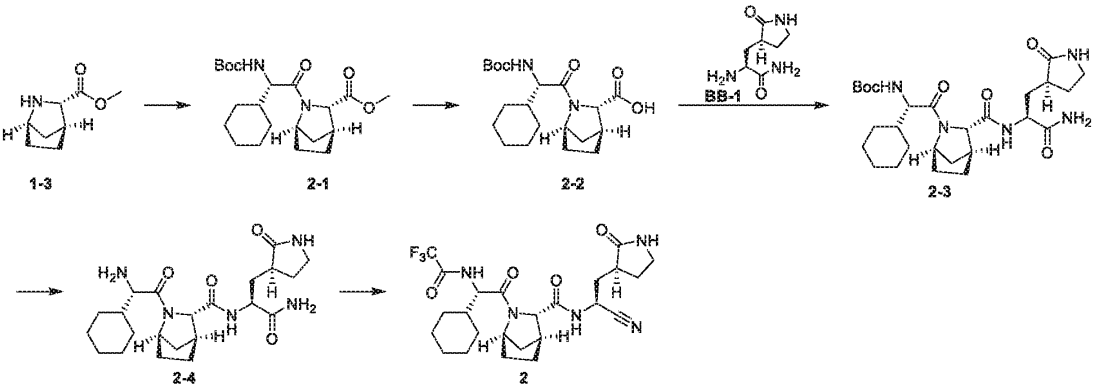
在 0℃，向化合物 **1-7** 的三氟乙酸盐(0.25 g, 518.73 μmol) 的四氢呋喃(2 mL) 溶液中加入吡啶(492.38 mg, 6.22 mmol, 502.43 μL)，三氟乙酸酐(272.37 mg, 1.30 mmol, 180.38 μL)，在 20℃反应 2 hr。向反应液中加入 20 mL 水淬灭，加入乙酸乙酯（20 mL×2)萃取，有机相用 5%柠檬酸洗（20 mL×1），无水硫酸钠干燥有机相，过滤，减压浓缩得到粗品。用制备 HPLC(柱型: Phenomenex C18 75*30mm*3μm;流动相: [H_2O(NH_4HCO_3)-ACN];ACN%: 20%-60%,8min)分离，得到化合物 **1**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.42 - 9.07 (m, 1H), 8.33 - 7.97 (m, 1H), 6.97 - 6.83 (m, 1H), 6.78 - 6.61 (m, 2H), 6.46 - 6.34 (m, 2H), 4.95 - 4.82 (m, 1H), 4.28 - 4.02 (m, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.40 - 2.16 (m, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 1H), 1.41 - 1.16 (m, 2H), 1.04 - 0.81 (m, 6H), 0.64 - 0.47 (m, 1H), 0.41 (br d, *J* = 9.3 Hz, 1H)。

实施例 2



2

合成路线：



步骤 1：化合物 **2-1** 的合成

在 0℃，向化合物 **1-3** 的盐酸盐 (671.62 mg, 2.61 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL) 溶液中加入 Boc-L-环己基甘氨酸(0.5 g, 2.61 mmol)，N,N-二异丙基乙胺(1.01 g, 7.83 mmol)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯(1.49 g, 3.92 mmol)，在 20 ℃反应 16 hr。将反应液倒入 5% 柠檬酸溶液中分液，水相用乙酸乙酯萃取（50 mL×2），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品。粗品用硅胶柱层析法分离(石油醚/乙酸乙酯 = 3:1)，得到化合物 **2-1**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.16 (br d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.48 - 4.34 (m, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.91 - 1.62 (m, 11H), 1.45 - 1.41 (m, 9H), 1.23 - 1.03 (m, 4H)。

步骤 2：化合物 **2-2** 的合成

向化合物 **2-1** (1 g, 2.53 mmol) 的四氢呋喃(10 mL) 和水(5 mL) 溶液中加入一水合氢氧化锂(212.72 mg, 5.07 mmol)，在 20℃反应 16 hr。向反应液中加入 50 mL 的 5% 柠檬酸水溶液，加入 50 mL 乙酸乙酯分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品。得到化合物 **2-2**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.17 (br d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.39 (br s, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 4.16 - 4.11 (m, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 1.96 (br d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 1.87 - 1.53 (m, 11H), 1.44 (s, 9H), 1.19 - 0.95 (m, 4H)。

步骤 3：化合物 **2-3** 的合成

在 0℃，向化合物 **2-2** (0.65 g, 1.66 mmol) 的丁酮(10 mL) 溶液中加入化合物 **BB-1** 的盐酸盐 (438.81 mg, 2.11 mmol)，*N,N*-二异丙基乙胺(682.77 mg, 5.28 mmol, 920.18 μL)，1-羟基苯并三氮唑(285.53 mg, 2.11

mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙醛盐酸盐(405.09 mg, 2.11 mmol)，在 20℃反应 16 hr。将反应液倒入 20 mL 水中，加入二氯甲烷和甲醇的混合溶液（二氯甲烷：甲醇 =10：1，50 mL×2）萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品。粗品用硅胶柱层析法分离(二氯甲烷：甲醇 =20:1)，得到化合物 **2-3**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.08 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75 - 7.55 (m, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 1H), 7.08 - 6.94 (m, 1H), 6.87 - 6.64 (m, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 4.20 (ddd, *J* = 3.8, 8.2, 11.6 Hz, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 3H), 3.14 - 2.96 (m, 2H), 2.55 (br s, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.78 - 1.49 (m, 11H), 1.40 - 1.24 (m, 11H), 1.14 - 0.86 (m, 5H)。

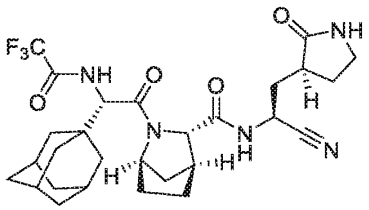
步骤 4：化合物 **2-4** 的三氟乙酸盐的合成

在 0 ℃，向化合物 **2-3** (0.86 g, 1.61 mmol)的二氯甲烷(15 mL)溶液中加入三氟乙酸(5 mL)，在 20 ℃反应 2 hr。将反应液减压浓缩得到粗品。得到化合物 **2-4** 的三氟乙酸盐。

步骤 5：化合物 **2** 的合成

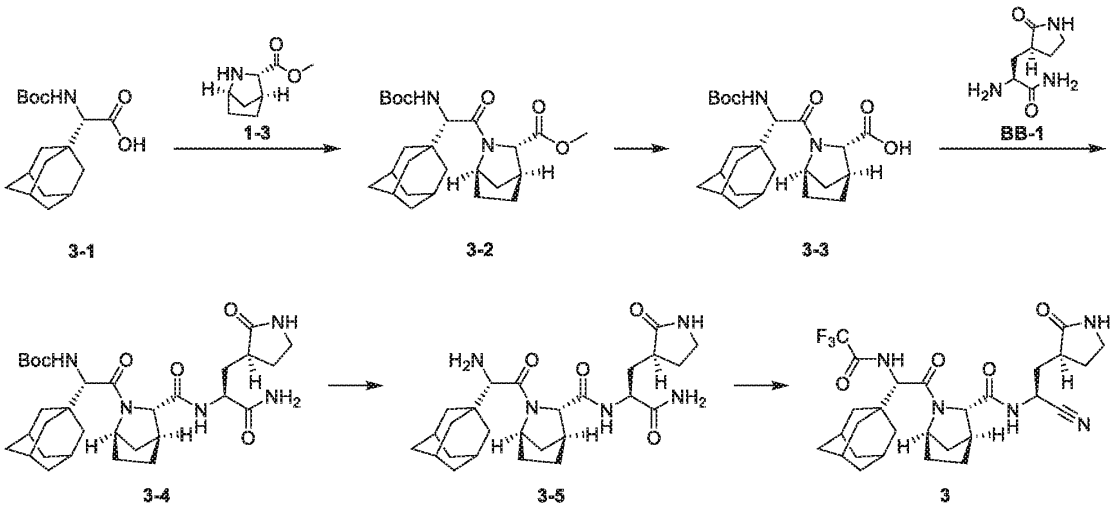
在 0 ℃，向化合物 **2-4** 的三氟乙酸盐(0.7 g, 1.49 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液中加入吡啶(1.41 g, 17.87 mmol)，三氟乙酸酐((782.03 mg, 3.72 mmol)，在 20 ℃反应 2 hr。向反应液中加入 20 mL 水淬灭，加入乙酸乙酯（20 mL×2)萃取，有机相用 5%柠檬酸洗（20 mL×1), 无水硫酸钠干燥有机相，过滤，减压浓缩得到粗品。用制备 HPLC(柱型: Phenomenex C18 75*30mm*3μm;流动相: [H_2O(NH_4HCO_3)-ACN];ACN%: 25%-65%,8min)分离，得到化合物 **2**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.67 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.90 - 8.74 (m, 1H), 7.76 - 7.60 (m, 1H), 5.05 - 4.88 (m, 1H), 4.56 - 4.46 (m, 1H), 4.45 - 4.29 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.18 - 3.02 (m, 2H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 3H), 1.87 - 1.59 (m, 11H), 1.39 - 1.26 (m, 2H), 1.16 - 0.95 (m, 5H)。

实施例 3



3

合成路线：



步骤 **1**：化合物 **3-2** 的合成

将化合物 **3-1**(1 g, 3.23 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)，加入 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸盐(1.84 g,4.85 mmol)，在 20℃下搅拌 0.5 h，随后加入二异丙基乙胺(2.09 g,16.16 mmol)和化合物 **1-3** 的盐酸盐(601.92 mg,3.88 mmol)在 20℃反应 16 h。向反应体系加入乙酸乙酯（50 mL），依次加入 3%柠檬酸溶液（25 mL）和饱和食盐水（25 mL）萃取，分得有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。经硅胶柱层析（石油醚：乙酸乙酯=1:0~10:1）纯化，得到化合物 **3-2**。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 6.27 (br d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.19 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 3H), 2.71 (br s, 1H), 1.92 - 1.49 (m, 21H), 1.44 (s, 9H)。

步骤 **2**：化合物 **3-3** 的合成

化合物 **3-2**(1.2 g,2.69 mmol)溶解于四氢呋喃 (9 mL)和水(4 mL)中，加入一水合氢氧化锂(225.52 mg, 5.37 mmol)，在 20℃搅拌 16 h。向反应体系加入乙酸乙酯(60 mL)和 3%柠檬酸（30 mL）萃取，分得有机相，再用饱和食盐水（30 mL×2）洗至中性，并用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。得到化合物 **3-3**。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 4.60 (br s, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 3.95 (s, 1H), 2.74 (br s, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 6H), 1.87 - 1.61 (m, 15H), 1.46 - 1.40 (m, 9H)。

步骤 **3**：化合物 **3-4** 的合成

将化合物 **3-3**(1.1 g, 2.54 mmol)溶于 2-丁酮(12 mL)，加入 1-羟基苯并三氮唑(343.62 mg,2.54 mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(585.01 mg,3.05 mmol)，在 20℃搅拌 0.5 h，随后加入二异丙基乙胺(1.64 g,12.72 mmol)和化合物 **BB-1** 的盐酸盐 (580.89 mg, 2.80 mmol)，在 20 ℃继续搅拌 16 h。向反应体系加入二氯甲烷 (60 mL)和 3%柠檬酸（30 mL)萃取，分得有机相，再用饱和食盐水（30 mL×2)洗至中性，分得有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干。经硅胶柱层析（二氯甲烷：甲醇=1:0~10:1)纯化，得到化

合物物 **3-4**。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 4.58 (br s, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.36 - 3.30 (m, 2H), 2.72 (br s, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 1H), 2.22 (br d, *J*=9.8 Hz, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.97 (br s, 4H), 1.77 - 1.61 (m, 18H), 1.44 (s, 9H)。

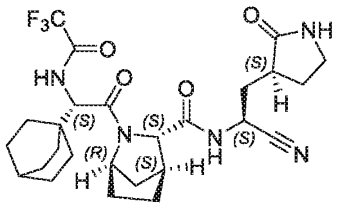
步骤 **4**：化合物 **3-5** 的三氟乙酸盐的合成

将 **3-4**(1.1 g,1.88 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)，加入三氟乙酸(5 mL)，在 20℃搅拌 1 h，反应体系直接用油泵拉干，用少量二氯甲烷重复旋蒸，直至形状为白色泡沫。得到化合物 **3-5** 的三氟乙酸盐。^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ = 4.55 (s, 1H), 4.49 (dd, *J*=3.6, 11.9 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.30 - 3.19 (m, 2H), 2.77 (br s, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.23 (br d, *J*=10.0 Hz, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 2.04 (br s, 4H), 1.94 - 1.67 (m, 21H)。$[M+1]^+$ = 486.3。

步骤 **5**：化合物 **3** 的合成

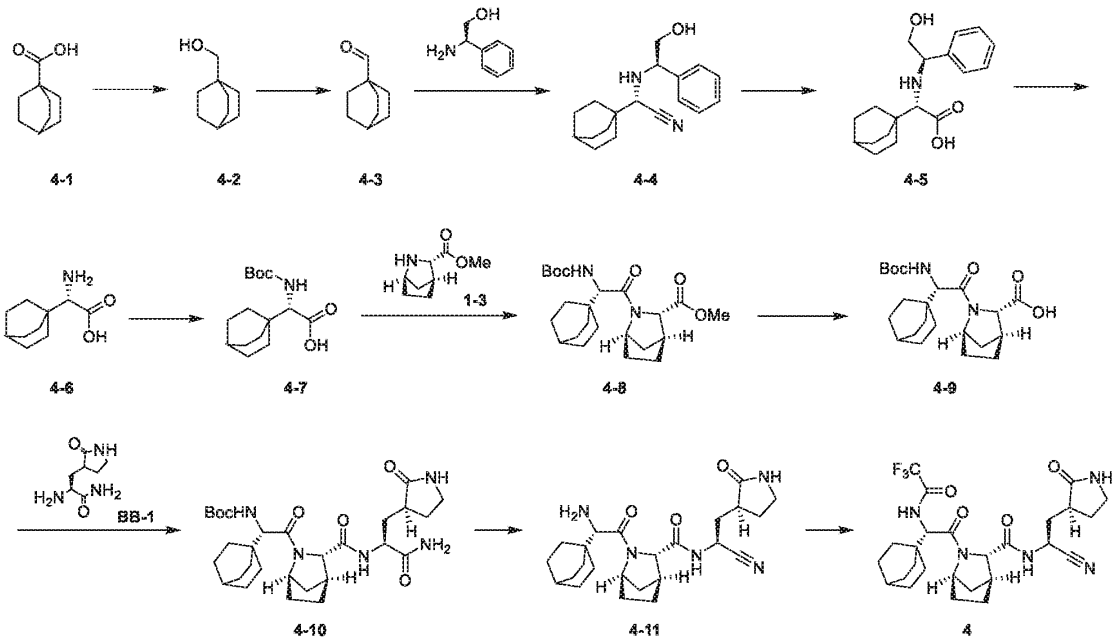
将化合物 **3-5** 的三氟乙酸盐(900 mg,1.85 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)，在 0℃加入吡啶(1.47 g,18.53 mmol,1.50 mL)和三氟乙酸酐(973.13 mg,4.63 mmol,644.46 μL)，缓慢升温至 20℃，搅拌 16 h。向反应体系加入二氯甲烷(50 mL)和 3%柠檬酸（25 mL）萃取，分得有机相，再用饱和食盐水（25 mL）萃取，分得有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，粗品用制备 HPLC 分离得到化合物 **3**。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 5.06 (dd, *J*=4.7, 11.3 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.32 - 3.18 (m, 2H), 2.73 - 2.63 (m, 2H), 2.39 - 2.27 (m, 3H), 2.01 (br s, 4H), 1.84 (br s, 2H), 1.81 (br s, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 11H), 1.63 - 1.41 (m, 3H)。

实施例 4



4

合成路线：



步骤 **1**：化合物 **4-2** 的合成

将化合物 **4-1** (2.74 g, 17.76 mmol)溶于四氢呋喃(27.4 mL)，置换氮气三次，降温至 0℃，缓慢滴加硼烷的四氢呋喃溶液(35.52 mL, 1 M)。反应在 20℃搅拌 16h。0℃下向反应加入氢氧化钠溶液（80 mL, 1M），用甲基叔丁基醚 (100 mL) 萃取两次，有机相合并并用 10%柠檬酸(80 mL×2)和饱和食盐水(80 mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤，浓缩。得到化合物 **4-2**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.19 (s, 2 H) 1.50 - 1.59 (m, 7 H) 1.29 - 1.38 (m, 6 H)。

步骤 **2**：化合物 **4-3** 的合成

将化合物 **4-2** (2.26 g, 16.09 mmol)溶于二氯甲烷(67.8 mL)，将戴斯-马丁过碘烷(10.24 g, 24.14 mmol)加入到反应体系。反应在 20℃搅拌 16 h。 向反应液加入硫代硫酸钠(50 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(70 mL)，并用二氯甲烷(100 mL)萃取 2 次，合并有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。得到化合物 **4-3**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.41 (s, 1 H)1.60 (s, 13 H)。

步骤 **3**：化合物 **4-4** 的合成

将化合物 **4-3** (1.97 g, 14.25 mmol)溶于甲醇(137.9 mL)，将化合物 R-苯甘氨醇(2.35 g, 17.10 mmol) 加入到反应体系，20℃下搅拌 2h。降温至 0℃，加入三甲基氰硅烷（9.90 g, 99.78 mmol），50℃搅拌 16 h。将反应液直接旋干。经硅胶柱层析纯化(石油醚：乙酸乙酯=10:1)得到化合物 **4-4**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.28 - 7.39 (m, 5 H) 4.06 (dd, J=9.10, 4.06 Hz, 1 H) 3.80 (dd, J=10.96, 3.95 Hz, 1 H) 3.58 (t, J=9.98 Hz, 1 H) 2.89 (s, 1 H) 1.56 - 1.65 (m, 13 H)。

步骤 **4**：化合物 **4-5** 的盐酸盐的合成

将化合物 **4-4** (1.42 g, 4.99 mmol)溶于盐酸(28.4 mL)和冰乙酸（7.1 mL），反应在 80℃下搅拌 16h。将反应降温至 0℃，析出固体后，过滤。得到化合物 **4-5** 的盐酸盐。$[M+1]^+ = 303.2$。

步骤 **5**：化合物 **4-6** 的盐酸盐的合成

将化合物 **4-5** 的盐酸盐(2.24 g, 7.38 mmol)溶于甲醇(112 mL)和冰乙酸（22.4 mL）中，加入 20%湿氢氧化钯（0.448 g, 638.02 μmol），通入 50 psi 氢气，反应升温 50℃，搅拌 18h。反应液经过滤后直接旋干，并用甲基叔丁基醚（40 mL）打浆，过滤。得到化合物 **4-6** 的盐酸盐。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3.53 (s, 1 H)1.47 - 1.71 (m, 13 H) 3.53 (s, 1 H)。

步骤 **6**：化合物 **4-7** 的合成

将化合物 **4-6** 的盐酸盐（50 mg, 272.86 μmol）溶解于 1.4-二氧六环（0.375 mL）和水（1 mL）中，加入无水碳酸钠（115.68 mg, 1.09 mmol）和二碳酸二叔丁酯（119.10 mg, 545.71 μmol），反应在 20℃搅拌 16h。向反应液加入水（5 mL）和 5%柠檬酸（10 mL），用乙酸乙酯（20 mL）萃取两次，将有机相合并，经饱和食盐水（20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干。得到化合物 **4-7**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm4.98 (br d, J=8.63 Hz, 1 H) 3.97 - 4.05 (m, 1 H) 1.43 - 1.62 (m, 22 H)。

步骤 **7**：化合物 **4-8** 的合成

将化合物 **4-7**(250 mg, 882.26 μmol)溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2.5 mL)，加入 1-羟基苯并三唑（357.64mg, 2.65 mmol）和 1-乙基-（3-二甲基氨基丙基）碳酰二甲亚胺盐酸盐（338.26 mg, 1.76 mmol），20℃搅拌 0.5h，加入 N,N-二异丙基乙胺（342.08 mg, 2.65 mmol）和化合物 **1-3** 的盐酸盐（136.92 mg, 882.26 μmol），反应 20℃搅拌 16h。向反应液加入水（10 mL），乙酸乙酯（20 mL）萃取两次，合并有机相，将有机相经 5%柠檬酸（15 mL）洗涤两次，食盐水（10 mL）洗涤四次，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干。经柱层析（石油醚：乙酸乙酯=8:1）纯化得到化合物 **4-8**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.20 (br d, J=9.63 Hz, 1 H) 4.48 - 4.54 (m, 1 H) 4.22 - 4.30 (m, 1 H) 4.02 - 4.11 (m, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 2.76 (br s, 1 H) 2.05 (br d, J=10.38 Hz, 1 H) 1.68 - 1.84 (m, 4 H) 1.60 (s, 13 H) 1.46 (s, 9 H)。

步骤 **8**：化合物 **4-9** 的合成

将化合物 **4-8**（300 mg, 713.37 μmol）溶解于四氢呋喃（3 mL）和水（1 mL）中，加入一水合氢氧化锂（59.87 mg, 1.43 mmol），20℃搅拌 16h。向反应液加入水（10 mL）和 5%柠檬酸（15 mL），用乙酸乙酯（15 mL）萃取两次，合并有机相，经饱和食盐水（15 mL）洗涤，再用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干。无纯化得到化合物 **4-9**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.07 - 5.17 (m, 1 H) 4.42 - 4.47 (m, 1 H) 4.26 (br d, J=9.88 Hz, 1 H) 4.17 (s, 1 H) 3.07 (br s, 1 H) 1.70 - 1.98 (m, 5 H) 1.46 - 1.67 (m, 13 H)。

步骤 **9**：化合物 **4-10** 的合成

将 **4-9**（266 mg, 654.36 μmol）溶解于 2-丁酮中，加入 1-羟基苯并三唑（88.42mg, 654.34 μmol）和 1-

乙基-（3-二甲基氨基丙基）碳酰二甲亚胺盐酸盐（150.53 mg, 785.21 μmol），20℃搅拌 0.5h，加入 N,N-二异丙基乙胺（338.28 mg, 2.62 mmol）和化合物 **BB-1** 的盐酸盐（134.42 mg, 785.21 μmol），反应 20℃搅拌 16h。向反应液加入水（10 mL），用二氯甲烷（20 mL）萃取两次，合并有机相并用 5%柠檬酸（15 mL）洗涤两次，食盐水（10 mL）洗涤两次，再经无水硫酸钠干燥，过滤，旋干。经柱层析（二氯甲烷：甲醇=20:1）纯化得到化合物 **4-10**。$[M+1]^+ = 560.4$。

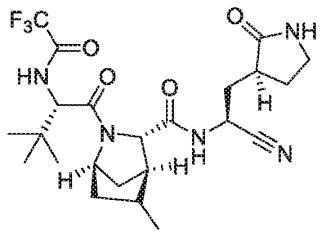
步骤 **10**：化合物 **4-11** 的三氟乙酸盐的合成

将化合物 **4-10** (166 mg, 296.59 μmol)溶于二氯甲烷（1.8 mL）和三氟乙酸（0.6 mL）中，反应在 20℃下搅拌 2h。反应直接用油泵拉干，用少量二氯甲烷带几遍直至形状为淡黄色泡沫。得到化合物 **4-11** 的三氟乙酸盐。$[M+1]^+ = 460.4$。

步骤 **11**：化合物 **4** 的合成

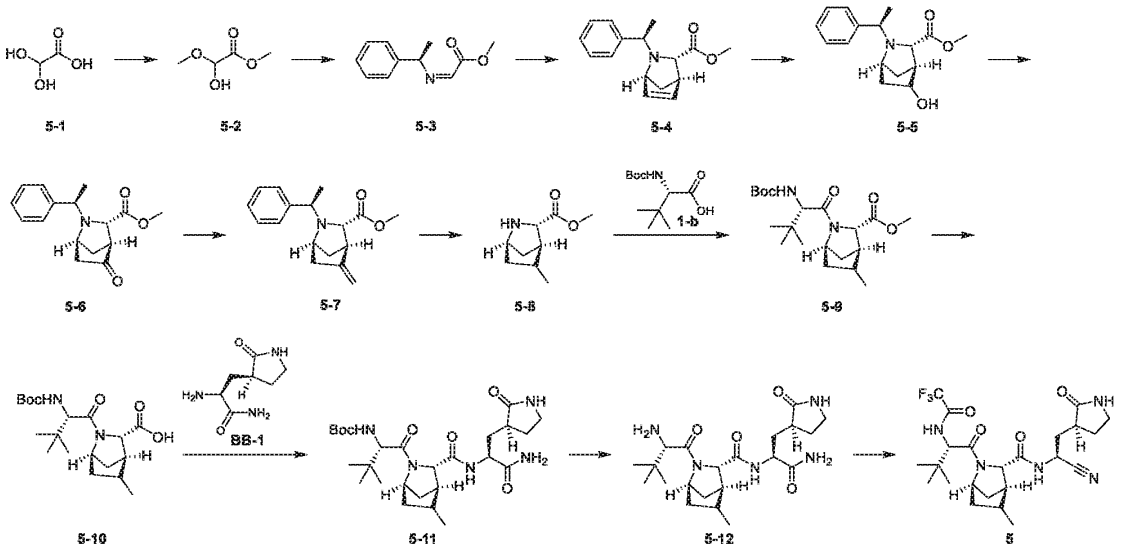
将化合物 **4-11** 的三氟乙酸盐(136 mg, 295.92 μmol)溶于四氢呋喃(1.4 mL)中，降温至 0℃，然后加入吡啶(79.10 mg, 2.07 mmol)和三氟乙酸酐(210.03 mg, 1.18 mmol)。反应升温至室温 20℃，搅拌 16h。 反应液加入水(10 mL)，二氯甲烷 (10 mL) 萃取两次, 合并有机相并用 3%的柠檬酸(10 mL)洗涤两次，再用饱和食盐水(10 mL)洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品用制备 HPLC（柱型: C18-2 100*30mm*5μm;流动相: [H_2O(NH_4HCO_3)-ACN];ACN%: 30%-50%,20min）分离得到化合物 **4**。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.39 - 8.06 (m, 1H), 7.14 - 6.89 (m, 1H), 6.10 - 5.81 (m, 1H), 4.99 - 4.69 (m, 1H), 4.63 - 4.39 (m, 1H), 4.03 - 3.86 (m, 1H), 3.48 - 3.26 (m, 2H), 2.98 - 2.79 (m, 1H), 2.61 - 1.17 (m, 25H)。

实施例 5



5

合成路线：



步骤 **1**：化合物 **5-2** 的合成

将化合物 **5-1**(5 g,54.32 mmol) 溶于甲醇(50 mL)，在 70℃回流 48 h。反应体系减压浓缩得到目标产物粗品。粗品纯度较高，直接用于下一步反应，得到化合物 **5-2**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.81 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.43 (s, 3H).

步骤 **2**：化合物 **5-3** 的合成

将化合物 **5-2** 溶于甲苯(3 mL)，降温至 0℃，缓慢滴加化合物(R)-(+)苯乙胺(1.5 g,12.38 mmol,1.60 mL)，在 20℃搅拌 1 h。向反应体系加入乙酸乙酯(60 mL)和饱和食盐水(30 mL)萃取分得有机相，无水硫酸钠干燥，旋干得到粗品。经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:0~5:1)纯化，得到目标化合物 **5-3**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.95 - 7.56 (m, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 5H), 4.71 - 4.40 (m, 1H), 3.95 - 3.71 (m, 3H), 1.67 - 1.51 (m, 3H).

步骤 **3**：化合物 **5-4** 的合成

将化合物 **5-3**(0.5 g,2.61 mmol)溶于 2,2,2-三氟乙醇(5 mL)，加入三氟乙酸(313.04 mg,2.75 mmol,203.28 μL)降温至-10℃，搅拌 1 h，控制温度-10℃，缓慢滴加环戊二烯(207.40 mg,3.14 mmol)，继续搅拌 0.5 h。反应体系减压浓缩，加入甲基叔丁基醚(60 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(30 mL×2)搅拌 10 min，萃取分得有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:0~5:1)纯化，得到化合物 **5-4**，。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.34 - 7.18 (m, 5H), 6.59 - 6.41 (m, 1H), 6.31 (dd, *J* = 1.6, 5.6 Hz, 1H), 4.35 (br d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.18 - 3.03 (m, 1H), 2.95 (br s, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.14 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.54 - 1.41 (m, 4H). $[M+1]^+$=258.2.

步骤 **4**：化合物 **5-5** 的合成

将化合物 **5-4**(100.00 mg,388.61 μmol)溶于四氢呋喃(1.25 mL)，降温至-70℃，缓慢滴加硼烷四氢呋喃络合物 (1 M,427.47 μL)，缓慢升温至 20℃搅拌 1 h。降温至 0℃，加入 10%氢氧化钠水溶液(0.55 mL)溶液和

30%的双氧水(220.28 mg,1.94 mmol,186.68 μL)溶液，缓慢升温至 20℃，搅拌 1 h。向反应体系加入硫代硫酸钠饱和溶液(10 mL)搅拌 10 min 淬灭反应，随后加入饱和食盐水(20 mL)和乙酸乙酯(60 mL×2)萃取，分得有机相。取少量样品溶液，用 3%柠檬酸调节 pH 小于 8，再淀粉碘化钾试纸检测呈阴性后，无水硫酸钠干燥，30℃减压浓缩。经硅胶柱层析（石油醚:乙酸乙酯=1:0~5:1）纯化得到化合物 **5-5**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.30 - 7.13 (m, 5H), 3.93 (br d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.70 - 3.54 (m, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 3.31 - 3.24 (m, 3H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.72 (br d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 1.46 (br d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.41 - 1.33 (m, 3H). $[M+1]^+$=276.1.

步骤 **5**：化合物 **5-6** 的合成

将化合物 **5-5**(800 mg,2.91 mmol)溶于乙腈(10 mL)，加入 2-碘酰基苯甲酸(976.31 mg,3.49 mmol)，在 75℃反应 1 h。反应体系通过无水硫酸钠过滤，再用乙腈(10 mL)冲洗滤饼，合并滤液，浓缩，得到化合物 **5-6**。$[M+1]^+$=274.0.

步骤 **6**：化合物 **5-7** 的合成

将化合物 **5-6** 溶于四氢呋喃(20 mL)随后降温至 0℃，在氮气保护下，缓慢滴加氯化双(5-茂二甲基铝-甲基钛)0.5M 甲苯溶液(0.5 M,4.02 mL)，缓慢升温至 20℃，搅拌 2.5 h。降温至 0℃，向反应体系加入碳酸氢钠饱和溶液(1 mL)淬灭反应，加入甲基叔丁基醚(10 mL)，加入无水硫酸钠干燥，减压浓缩。经硅胶柱层析（石油醚:乙酸乙酯=1:0~10:1)纯化，得到化合物 **5-7**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.28 - 7.09 (m, 5H), 4.92 (br s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.48 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 3H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.65 (br d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.21 (br d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). $[M+1]^+$=272.0.

步骤 **7**：化合物 **5-8** 的盐酸盐的合成

将化合物 **5-7**(310 mg,1.14 mmol) 溶于乙醇(5 mL)，加入 12 M 盐酸(285.61 μL)和湿钯碳(1 g, 10%钯含量)，在氢气球氛围下 15 psi 在 20℃，反应 16 h。反应体系通过硅藻土过滤，滤液旋干得到化合物 **5-8** 的盐酸盐。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 4.17 - 4.00 (m, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 3H), 3.74 - 3.41 (m, 1H), 2.55 - 2.20 (m, 1H), 2.17 - 1.99 (m, 1H), 1.96 - 1.71 (m, 3H), 1.36 - 1.23 (m, 2H), 1.18 - 1.01 (m, 3H). $[M+1]^+$=170.0.

步骤 **8**：化合物 **5-9** 的合成

将化合物 1-b(311.63 mg,1.35 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(3 mL)，加入 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸盐(640.38 mg,1.68 mmol)和二异丙基乙胺(725.55 mg,5.61 mmol,977.83 μL)，在搅拌 30 min，随后加入化合物 **5-8** 的盐酸盐(190 mg,1.12 mmol)，在 20℃继续搅拌 2.5 h。向反应体系加入乙酸乙酯(60 mL)和 3%柠檬酸溶液(30 mL)萃取，分得有机相，再用饱和食盐水(30 mL)萃取，分得有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。经硅胶柱层析(PE:EA=1:0~10:1)纯化，得到化合物 **5-9**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ = 6.62 - 6.36 (m, 1H), 5.26 - 5.12 (m, 1H), 4.68 - 4.63 (m, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 3H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.62 - 1.52 (m, 4H), 1.50 (br s, 3H), 1.13 - 1.07 (m, 9H), 1.05 (br s, 9H). $[M+1]^+$ =383.3.

步骤 **9**：化合物 **5-10** 的合成

将化合物 **5-9**(0.2 g, 522.89 μmol) 溶于四氢呋喃(1.5 mL)和水(0.5 mL)，加入一水合氢氧化锂(43.88 mg,1.05 mmol)，在 20℃反应 16 h。向反应体系加入二氯甲烷(60 mL)和 3%柠檬酸（30 mL)萃取，分得有机相，随后加入饱和食盐水(30 mL)萃取，分得有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到化合物 **5-10**。$[M+1]^+$ =369.3.

步骤 **10**：化合物 **5-11** 的合成

将化合物 **5-10**(190 mg,515.65 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)，加入 1-羟基苯并三氮唑(69.67 mg, 515.65 μmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(118.62 mg, 618.78 μmol)，搅拌 30 min，随后加入二异丙基乙胺(333.21 mg,2.58 mmol,449.07 μL)和 **BB-1** 盐酸盐(128.49 mg,618.78 μmol)，在 20 ℃ 反应 2 h。向反应体系加入乙酸乙酯(50 mL)和 3%柠檬酸(25 mL)萃取，分得有机相，再用饱和食盐水(25 mL)萃取，分得有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。经硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=1:0~30:1)纯化得到化合物 **5-11**。$[M+1]^+$ =522.4.

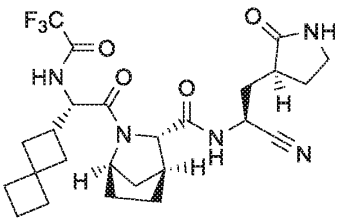
步骤 **11**：化合物 **5-12** 的三氟乙酸盐的合成

将化合物 **5-11** 溶于二氯甲烷(1 mL)，随后加入三氟乙酸(0.3 mL)，在 20℃反应 1 h。反应体系减压浓缩得到化合物 **5-12** 的三氟乙酸盐。$[M+1]^+$ =422.3.

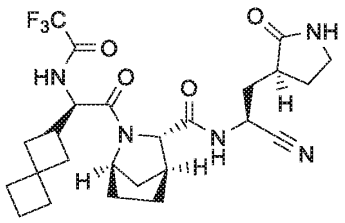
步骤 **12**：化合物 **5** 的合成

将化合物 **5-12** 的三氟乙酸盐(80 mg)溶于二氯甲烷(1 mL)，在 0℃，加入吡啶(150.12 mg,1.90 mmol,153.18 μL)和三氟乙酸酐(99.65 mg,474.46 μmol,65.99 μL)，缓慢升温至 20℃反应 2 h。向反应体系加入 3%柠檬酸溶液（30 mL)和二氯甲烷(60 mL×2)萃取，分得有机相，再用饱和食盐水(60 mL)洗至中性，减压浓缩。经硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化，后再经制备高效液相(柱型: Phenomenex Luna 80*30mm*3μm;流动相: [水(盐酸)-乙腈];乙腈%: 20%-40%,8min)纯化，得到化合物 **5**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.55 - 8.15 (m, 1H), 7.21 - 7.02 (m, 1H), 6.63 - 5.95 (m, 1H), 4.66 (br d, *J* = 6.0 Hz, 5H), 3.72 - 3.31 (m, 2H), 2.33 - 1.33 (m, 9H), 1.19 - 1.02 (m, 12H). $[M+1]^+$ =500.3.

实施例 6

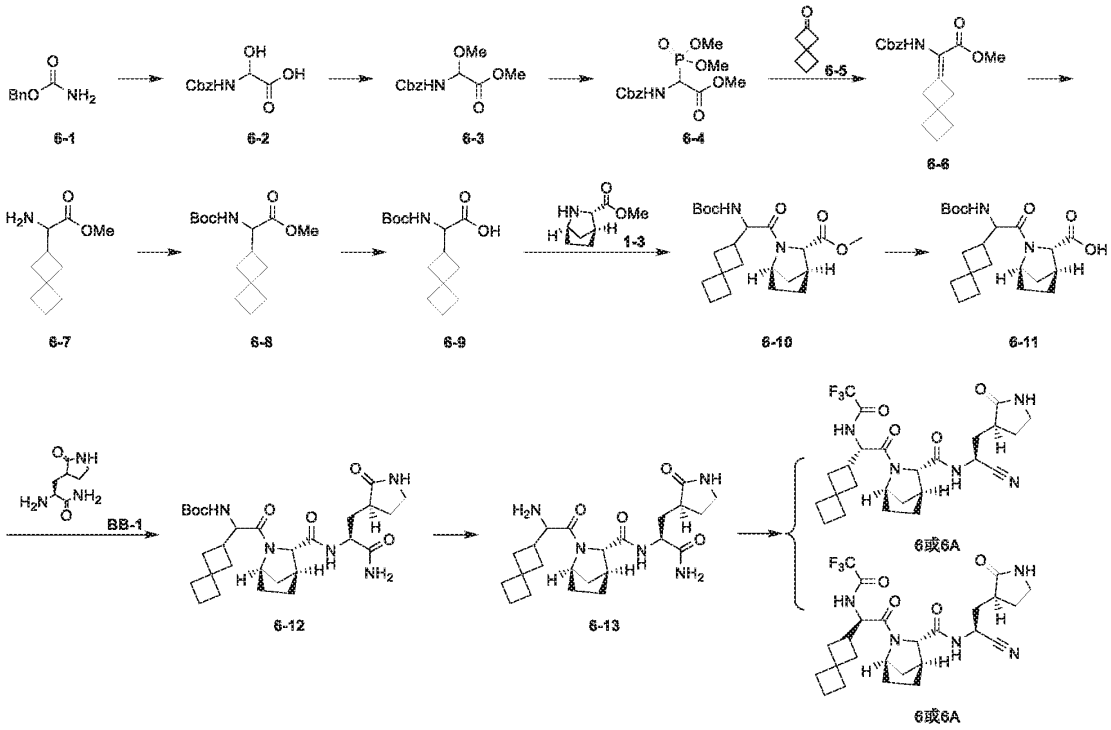


6或6A



6或6A

合成路线：



步骤 **1**：化合物 **6-2** 的合成

将化合物 **6-1** (30 g, 198.46 mmol) 和乙醛酸(18.27 g, 198.46 mmol, 3.68 mL)溶于无水甲苯(300 mL)，在40℃搅拌 3h。将反应液过滤，浓缩，得到化合物 **6-2**。$[M+1]^+$ = 226.2.

步骤 **2**：化合物 **6-3** 的合成

将化合物 **6-2** 溶于无水甲醇(420 mL)，加入硫酸 (18.73 g, 190.94 mmol, 10.18 mL)，在 20℃搅拌 48 h。向反应液中加入甲叔醚（300 mL)和水(150 mL)萃取，合并有机相后用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到目标产物粗品。经硅胶柱层析纯化(石油醚：乙酸乙酯=2:1)得到化合物 **6-3**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.52 - 8.46 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 6H), 5.08 (s, 2H), 3.68 - 3.64 (m, 3H), 3.26 (s, 3H).

步骤 **3**：化合物 **6-4** 的合成

将化合物 **6-3**(26 g, 102.67 mmol)溶于硫酸(10.07 g, 102.67 mmol, 5.47 mL)中，将混合液加入无水甲苯(260 mL) 中，升温至 70℃，缓慢滴加三氯化磷 (49.35 mg, 359.33 μmol)，在 75℃继续搅拌 16 h。随后将反应液减压浓缩，在反应浓缩液中加入无水甲苯(200 mL) 稀释后继续减压旋蒸，反复进行三次。最后加入无水甲苯(200 mL)，在 75℃，向浓缩液缓慢滴加亚磷酸三甲酯(15.29 g, 123.20 mmol, 14.56 mL)，随后升温至 90℃反应 1.5 h。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液（360 mL）中淬灭，加入乙酸乙酯（360 mL）分液，有机相减压浓缩得到粗品。粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚：乙酸乙酯=2:1)得到化合物 **6-4**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.41 - 7.30 (m, 5H), 5.09 - 5.07 (m, 2H), 4.89 - 4.83 (m, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 9H).

步骤 **4**：化合物 **6-6** 的合成

20℃下，将化合物 **6-4** (20 g, 60.38 mmol) 溶于乙腈(50 mL) 中，在反应液中加入 1.8-二氮杂二环[5.4.0]十一烷-7-烯(11.03 g, 72.45 mmol, 10.92 mL)，搅拌 0.5h，之后加入化合物 **6-5** (6.65 g, 60.38 mmol) 的乙腈（20mL）溶液，搅拌 16h。在反应液中加入乙酸乙酯（40 mL）与水（40 mL）进行分液，合并有机相，减压旋蒸，得到粗品。粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚：乙酸乙酯=2:1)得到化合物 **6-6**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.41 - 7.30 (m, 5H), 6.12 (br s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.77 - 3.71 (m, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.87 - 2.81 (m, 2H), 2.10 (br s, 4H), 1.89 - 1.79 (m, 2H).

步骤 **5**：化合物 **6-7** 的盐酸盐的合成

将化合物 **6-6**(11 g, 34.88 mmol) 溶于无水甲醇(5 mL)，加入 10%湿钯/碳(2.20 g, 7.33 mol)，通入 15psi 氢气，在 30 ℃下搅拌 18h。反应经硅藻土过滤后减压浓缩得到粗品。粗品未经进一步纯化。得到化合物 **6-7** 的盐酸盐。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 3.60 - 3.57 (m, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.17 - 3.12 (m, 1H), 1.98 - 1.73 (m, 11H)。

步骤 **6**：化合物 **6-8** 的合成

将化合物 **6-7**(6 g, 32.74 mmol)加入水(30 mL)与无水四氢呋喃(30 mL)的溶液中，加入碳酸钾(13.58 g, 98.23 mmol)，Boc 酸酐(21.44 g, 98.23 mmol, 22.57 mL)，在 20℃下搅拌 16h。向反应液加入 5%柠檬酸（15 mL），再加入水（40 mL），乙酸乙酯（40 mL）萃取，分液，乙酸乙酯（30 mL）萃取水相，有机相合并，经饱和食盐水（30 mL）洗涤后，经无水硫酸钠干燥，减压浓缩。经柱层析（石油醚：乙酸乙酯=5:1）纯化得到化合物 **6-8**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 3.84 - 3.83 (m, 1H), 3.57 - 3.52 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 12H), 1.87 - 1.76 (m, 11H)。

步骤 **7**：化合物 **6-9** 的合成

将化合物 **6-8**(0.8 g, 2.82 mmol)溶于无水四氢呋喃(6 mL)和水(2 mL)的溶液中，将一水合氢氧化锂(236.95 mg, 5.65 mmol)加入到反应液中，在 20℃下搅拌 16h。向反应液中加入乙酸乙酯（5 mL），水（5 mL）洗，之后向水相加入 5%柠檬酸（15 mL），再加入水（5 mL），乙酸乙酯（5 mL×2）萃取，将有机相合并，经

饱和食盐水（15 mL）洗涤后，经无水硫酸钠干燥，减压浓缩。粗品未经进一步纯化，得到化合物 **6-9**。$[M+1]^+$ = 270.34。

步骤 **8**：化合物 **6-10** 的合成

将化合物 **6-9**(3 g, 11.14 mmol)加入 N,N 二甲基甲酰胺 (30 mL)中，在反应液中加入 1-羟基苯并三唑(6.02 g, 44.55 mmol)与 1-乙基-（3-二甲基氨基丙基）碳酰二甲亚胺盐酸盐(5.80 g, 44.90 mmol, 7.82 mL)，反应 20℃下搅拌 0.5 hr，随后加入 N,N-二异丙基乙胺(6.41 g, 33.42 mmol) 与化合物 **1-3** 盐酸盐(2.13 g, 13.76 mmol)，继续 20℃搅拌 20 hr。向反应液加入 5%柠檬酸（15 mL），再加入水（40 mL），乙酸乙酯（40 mL）萃取，再用乙酸乙酯（30 mL）萃取水相，将有机相合并，经饱和食盐水（30 mL）洗涤后，经无水硫酸钠干燥，减压浓缩。经柱层析（石油醚：乙酸乙酯=1:1）纯化得到化合物 **6-10**。$[M+1]^+$ = 406.25。

步骤 **9**：化合物 **6-11** 的合成

将化合物 **6-10**(300.00 mg, 737.98 μmol)加入无水四氢呋喃(2.5 mL)和水(1 mL)的混合液中，然后将一水合氢氧化锂 (61.94 mg, 1.48 mmol)加入到反应体系，在 20℃下搅拌 16hr。向反应液中加入乙酸乙酯（10 mL），水（10 mL）洗，之后向水相加入 5%柠檬酸（2 mL），乙酸乙酯（10 mL×2）萃取，将有机相合并，经饱和食盐水（10 mL）洗涤后，经无水硫酸钠干燥，减压浓缩。粗品未经进一步纯化，得到化合物 **6-11**。$[M+1]^+$ = 392.23。

步骤 **10**：化合物 **6-12** 的合成

将化合物 **6-11**(300.00 mg, 764.35 μmol)加入 2-丁酮(6 mL)中，加入 1-羟基苯并三唑(103.28 mg, 764.35 μmol) 和 1-乙基-（3-二甲基氨基丙基）碳酰二甲亚胺盐酸盐 (175.83 mg, 917.23 μmol)，20 ℃ 搅拌 0.5 h，将 N,N-二异丙基乙胺(263.43 mg, 2.04 mmol, 355.03 μL)，化合物 **BB-1** 的盐酸盐(158.72 mg, 764.35 μmol)加入到反应体系，在 20 ℃下搅拌 16 hr。向反应液加入 5%柠檬酸（5 mL），再加入水（10 mL），乙酸乙酯（10 mL×2）萃取，再用乙酸乙酯（10 mL）萃取水相，将有机相合并，经饱和食盐水（5 mL）洗涤后，经无水硫酸钠干燥，减压浓缩。经柱层析（二氯甲烷：无水甲醇=10:1）纯化得到化合物 **6-12**。$[M+1]^+$ =545.32。

步骤 **11**：化合物 **6-13** 的合成

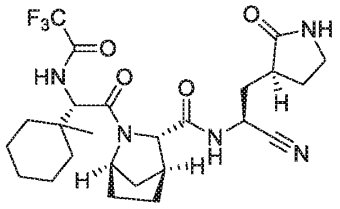
把化合物 **6-12**(0.1 g, 183.26 μmol)溶于二氯甲烷(1 mL)中，加入三氟乙酸 (41.79 mg, 366.52 μmol, 27.14 μL)，在 20℃下反应 1 h。随后将反应液旋干，加入二氯甲烷后继续减压浓缩反复三次，之后将浓缩后的固体溶于无水甲醇 (5 mL)，将三氟乙酸甲酯 (1.44 g, 11.22 mmol, 1.13 mL)加入到反应体系，然后将三乙胺(681.33 mg, 6.73 mmol, 937.17 μL) 加入到反应体系。38℃搅拌 12h。直接将反应液减压浓缩，经柱层析（石油醚：乙酸乙酯=1:1）纯化得到化合物 **6-13**。$[M+1]^+$ =541.25。

步骤 **12**：化合物 **6** 的合成

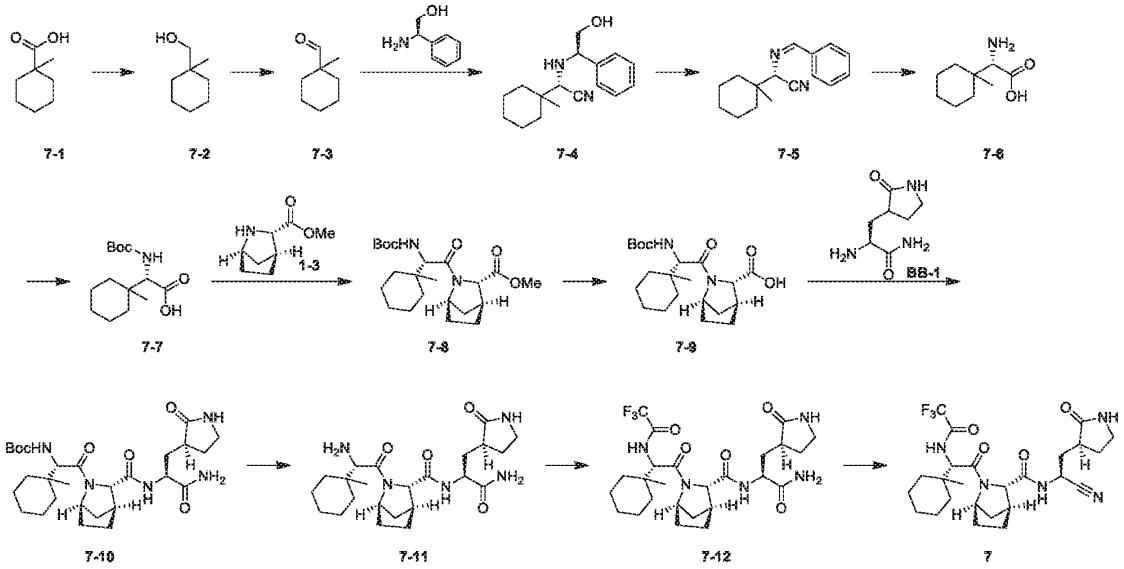
将化合物 **6-13**(0.1 g, 184.65 μmol)溶于二氯甲烷 (1 mL)，加入 N-（三乙胺基硫酰）氨基甲酸甲酯(110.01

mg, 461.63 μmol，25℃搅拌 16 hr，将反应液中加入二氯甲烷（10 mL）中，加入饱和碳酸氢钠溶液（5 mL），萃取分液，将有机相中加入饱和食盐水（5 mL），分液后把有机相加入无水硫酸钠干燥，减压浓缩后得到粗品，粗品用制备 HPLC（柱型：C18 100*30mm*10μm；流动相：[H_2O(NH_4HCO_3)-ACN];ACN%: 40%-60%,8min）分离得到粗品。粗品开发 SFC 分析方法：柱型:Chiralpak AD-3,150×4.6mm I.D.,3μm, 流动相:A: CO_2, B:EtOH(0.1%IPAm, v/v), 梯度:Time A% B%, 0.0-0.5min, B%由 10%至 50%, 维持至 4.5min, 4.5-5.0 min, B%由 50%至 10%, 流速:2.5mL/min, 柱温:35℃, ABPR:2000psi。化合物 **6A** 保留时间为 1.97min，化合物 **6** 保留时间为 2.28min。粗品经 SFC 分离（柱型: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10μm);流动相: [0.1%NH_3H_2O-EtOH]%: 16%-16%,10min），得到化合物 **6**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.22 - 7.17 (m, 1H), 4.88 - 4.79 (m, 1H), 4.75 - 4.67 (m, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 1H), 3.53 - 3.32 (m, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.33 - 2.05 (m, 3H), 2.04 - 1.74 (m, 16H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.57 - 1.41 (m, 3H)。

实施例 7



7



步骤 **1**：化合物 **7-2** 的合成

将化合物 **7-1** (5 g, 35.16 mmol)溶于四氢呋喃(50 mL)，置换氮气三次，降温至 0℃，缓慢滴加硼烷的四氢呋喃溶液(70.33 mL, 1 M)。反应在 20℃搅拌 16h。0℃下向反应加入氢氧化钠溶液(80 mL, 1M)，用甲基叔丁基醚 (100 mL) 萃取两次，有机相合并并用 10%柠檬酸(80 mL×2)和饱和食盐水(80 mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤，浓缩。得到化合物 **7-2**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.28 (s, 2 H) 1.22 - 1.46 (m, 10 H) 0.85 - 0.87 (m, 3 H)。

步骤 **2**：化合物 **7-3** 的合成

将化合物 **7-2** (4 g, 31.20 mmol)溶于乙腈(40 mL)，将 2-碘酰基苯甲酸(13.10 g, 46.80 mmol)加入到反应体系。反应在 50℃搅拌 16 h。过滤反应体系，滤液直接用于下一步反应，无纯化得到化合物 **7-3** 的乙腈溶液。

步骤 **3**：化合物 **7-4** 的合成

将化合物 **7-3** 的乙腈溶液(4 g, 31.37 mmol)溶于甲醇(60 mL)，将化合物 R-苯甘氨醇(5.22 g, 38.04 mmol)加入到反应体系，20℃下搅拌 2h。降温至 0℃，加入三甲基氯硅烷(22.01 g, 221.88 mmol)，50℃搅拌 16 h。将反应液直接旋干。经硅胶柱层析纯化(石油醚：乙酸乙酯=3:1)得到化合物 **7-4**。$[M+1]^+$ = 273.3。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.42 - 7.29 (m, 5H), 4.17 - 4.01 (m, 1H), 3.99 - 3.68 (m, 2H), 3.58 - 3.39 (m, 1H), 1.60 - 1.16 (m, 10H), 1.10 - 1.04 (m, 3H)。

步骤 **4**：化合物 **7-5** 的合成

将化合物 **7-4** (5 g, 18.36 mmol)溶于甲醇(50 mL)和二氯甲烷(50 mL)，降温至 0℃，加入四醋酸铅(13.56 g,27.53 mmol)，反应在 0℃下搅拌 15 min。将反应液倒入饱和碳酸氢钠 (45 mL)溶液中，用二氯甲烷(45 mL)萃取 3 次，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得粗产品。得到化合物 **7-5**。$[M+1]^+$ = 241.2。

步骤 **5**：化合物 **7-6** 的盐酸盐的合成

将化合物**7-5** (3 g,12.48 mmol)溶于6M的盐酸(300 mL)中，反应升温100℃，搅拌24 h。 反应体系用氯仿(300 mL)萃取3次，取水相，减压浓缩。得到化合物**7-6**的盐酸盐。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 4.47 (s, 1H), 1.66 - 1.42 (m, 10H), 1.22 - 1.14 (m, 3H).

步骤**6**：化合物**7-7**的合成

将化合物 **7-6** 的盐酸盐(1 g, 5.84 mmol)溶解于四氢呋喃(10 mL)和水(10 mL)中，加入无水碳酸钾(2.42 g, 17.52 mmol)和二碳酸二叔丁酯(2.55 g,11.68 mmol)，反应在 20℃搅拌 16h。用 1 M 的 $KHSO_4$ 将反应液调节至 pH=3，用二氯甲烷(40 mL)萃取 4 次，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。得到化合物 **7-7**。$[M-1]^-$ = 270.3。

步骤 **7**：化合物 **7-8** 的合成

将化合物 **7-7**(350mg, 1.29 mmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(4 mL)，加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(735.65 mg, 1.93 mmol)，20℃搅拌 0.5h，加入 N,N-二异丙基乙胺(833.51 mg,6.45 mmol)和化合物 **1-3** 盐酸盐(260.23 mg, 1.68 mmol)，反应 20℃搅拌 16h。向反应液加入水(10 mL)，乙酸乙酯(20 mL)萃取两次，合并有机相，将有机相经 5%柠檬酸(15 mL)洗涤两次，食盐水(10 mL)洗涤四次，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干。经柱层析(石油醚：乙酸乙酯=5:1)纯化得到化合物 **7-8**。$[M+1]^+$ = 409.4。

步骤 **8**：化合物 **7-9** 的合成

将化合物 **7-8**(120 mg, 293.74 μmol)溶解于四氢呋喃(6 mL)，甲醇(2 mL)和水(2 mL)中，加入一水合氢氧化锂(36.98 mg, 881.21 μmol)，20℃搅拌 16h。向反应液加入 3%柠檬酸(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL)萃取两次，合并有机相，经饱和食盐水(20 mL)洗涤，再用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干，得到化合物 **7-9**。$[M+1]^+$ = 391.3。

步骤 **9**：化合物 **7-10** 的合成

将 **7-9**(30 mg, 76.04 μmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中，加入 1-羟基苯并三唑(10.28 mg, 76.04 μmol)和 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二甲亚胺盐酸盐(17.49 mg, 91.25 μmol)，20℃搅拌 0.5h，加入 N,N-二异丙基乙胺(39.31 mg, 304.18μmol)和化合物 **BB-1** 的盐酸盐(19.53 mg,114.07 μmol)，反应 20℃搅拌 16h。向反应液加入水(10 mL)，用二氯甲烷(20 mL)萃取两次，合并有机相并用 5%柠檬酸(15 mL)洗涤两次，食盐水(10 mL)洗涤两次，再经无水硫酸钠干燥，过滤，旋干。经柱层析(二氯甲烷：甲醇=20:1)纯化得到化合物 **7-10**。$[M+1]^+$ = 548.4。

步骤 **10**：化合物 **7-11** 的三氟乙酸盐的合成

将化合物 **7-10** (150 mg, 273.88 μmol)溶于二氯甲烷(3 mL)和三氟乙酸(1 mL)中，反应在 20℃下搅拌 2h。反应直接用油泵旋干，用二氯甲烷重复旋蒸。得到化合物 **7-11** 的三氟乙酸盐。

步骤 **11**：化合物 **7-12** 的合成

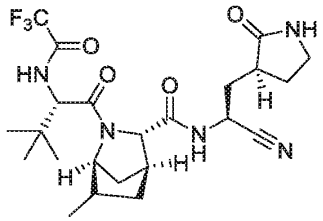
将化合物 **7-11** 的三氟乙酸盐(120 mg, 268.11 μmol)溶于甲醇(2 mL)中，加入三乙胺(162.78 mg,1.61 mmol)和三氟乙酸甲酯(343.32 mg, 2.68 mmol)。反应升温至 38℃，搅拌 16h。 反应体系直接减压浓缩，然后用水(10 mL)，乙酸乙酯 (20 mL) 溶解，用 3%的柠檬酸(10 mL)调节 pH 至酸性，乙酸乙酯 (20 mL)萃取 3 次，再用饱和食盐水(10 mL)洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。得到化合物 **7-12**。$[M+1]^+$ = 544.3。

步骤 **12**：化合物 **7** 的合成

将化合物 **7-12**(130 mg，239.16 μmol)溶于二氯甲烷(4 mL)中，加入四氢呋喃(0.4 mL)，加入伯吉斯试剂(142.48 mg，597.89 μmol)，25 ℃搅拌 2h。向反应体系中加入二氯甲烷(10 mL)，用饱和碳酸氢钠(5 mL)洗，再用饱和食盐水(5 mL)洗，得有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。粗品经制备 HPLC(柱型:C18 100*30mm*10μm; 流动相: [水(NH_4HCO_3)-ACN]; ACN %: 35%-55%,8min)分离得到化合物 **7**。^{1}H NMR (400

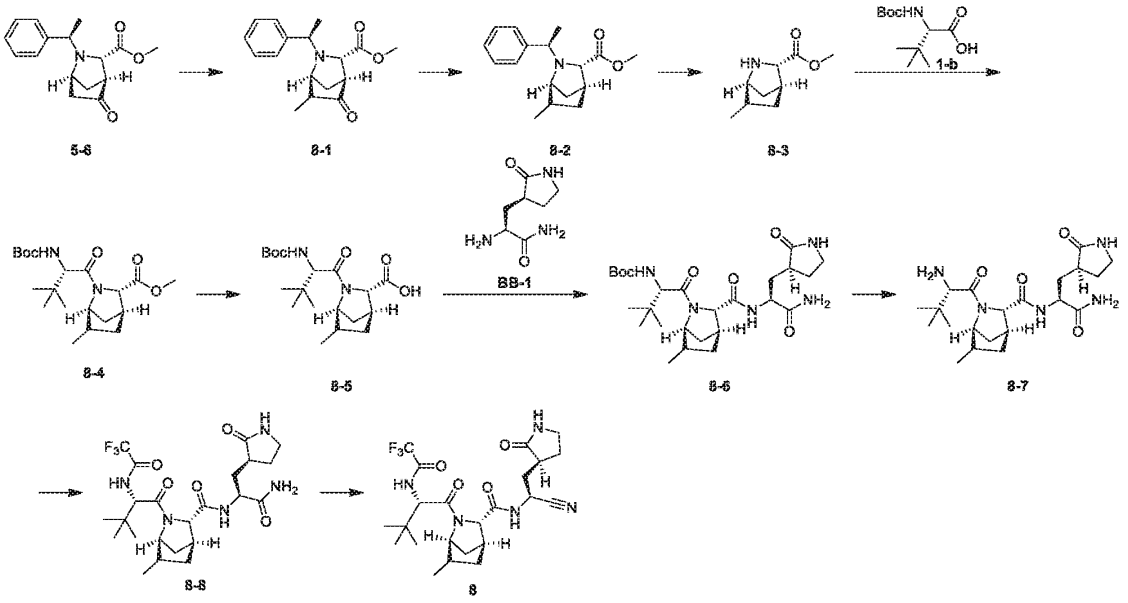
MHz, $CDCl_3$) δ = 4.92 - 4.81 (m, 1H), 4.78 - 4.63 (m, 1H), 4.60 (br s, 1H), 3.50 - 3.34 (m, 2H), 2.93 - 2.79 (m, 1H), 2.30 (br s, 2H), 2.10 (br s, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.75 (br s, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 4H), 1.33 (br d, *J* = 16.5 Hz, 10H), 1.30 - 1.17 (m, 1H), 1.16 - 0.96 (m, 3H)。

实施例 8



8

合成路线：



步骤 **1**：化合物 **8-1** 的合成

将化合物 **5-6** (2 g,7.32 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)，置换氮气三次，降温至-70°C，缓慢滴加二异丙基氨基锂 (2 M,7.32 mL)，反应 1 h。随后在-70°C条件下，缓慢滴加碘甲烷(2.60 g,73.17 mmol,4.56 mL)，缓慢升温至 20°C，继续反应 1 h。在氮气保护下，向反应体系缓慢滴加饱和氯化铵溶液(100 mL)淬灭反应，随后加入乙酸乙酯(200 mL)萃取两次，合并有机相，经无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。经硅胶柱层析(石油醚:

乙酸乙酯=1:0~10:1)纯化，得到化合物 **8-1**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.34 - 7.27 (m, 3H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.96 (s, 1H), 2.67 - 2.64 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 1.94 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.14 - 1.09 (m, 3H).

步骤 **2**：化合物 **8-2** 的合成

将化合物 **8-1** (600 mg,2.09 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL)，加入对甲基苯磺酰肼(466.62 mg, 2.51 mmol)和三氟甲磺酸(36.69 mg,239.58 μmol, 21.58 μL)，加热至 100℃，随后加入氰基硼氢化钠(393.65 mg,6.26 mmol)，反应 2 h。向反应体系加入乙酸乙酯(60 mL)，用饱和碳酸氢钠溶液(30 mL)和饱和食盐水(30 mL)依次洗，分得有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:0~10:1)纯化，得到化合物 **8-2**。1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (br d, J = 7.1 Hz, 3H), 3.67 - 3.50 (m, 1H), 3.48 - 3.34 (m, 1H), 3.32 - 3.15 (m, 3H), 2.51 (s, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.46 - 1.41 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.18 - 1.10 (m, 1H), 0.96 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

步骤 **3**：化合物 **8-3** 的盐酸盐的合成

将化合物 **8-2** (150 mg, 548.71 μmol) 溶于乙醇(4 mL)，加入 12 M 盐酸(137.18 μL)和湿钯碳(0.5 g, 10% 钯含量)，在氢气球氛围下 15 psi 在 20℃，反应 16 h。反应体系通过硅藻土过滤，滤液旋干得到化合物 **8-3** 的盐酸盐。$[M+1]^+$=170.1.

步骤 **4**：化合物 **8-4** 的合成

将化合物 **1-b**(114.81 mg,496.39 μmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)，加入 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐(235.93 mg,620.49 μmol)和二异丙基乙胺(267.31 mg,2.07 mmol,360.26 μL)，搅拌 30 min，随后加入化合物 **8-3** 的盐酸盐(70 mg)，在 20℃继续搅拌 2.5 h。向反应体系加入乙酸乙酯(40 mL)，依次用 3%柠檬酸溶液(30 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(20 mL)萃取，分得有机相，再用饱和食盐水(20 mL)萃取，分得有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到化合物 **8-4**。$[M+1]^+$=383.3.

步骤 **5**：化合物 **8-5** 的合成

将化合物 **8-4** (125 mg,326.80 μmol) 溶于四氢呋喃(3 mL)，水(1 mL)，甲醇(1 mL)的混合溶剂，加入一水合氢氧化锂(41.14 mg,980.41 μmol)，在 30℃反应 16 h。向反应体系加入二氯甲烷(40 mL)和 3%柠檬酸(20 mL)萃取，分得有机相，随后加入饱和食盐水(20 mL)萃取，分得有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到化合物 **8-5**。$[M+1]^+$=369.3.

步骤 **6**：化合物 **8-6** 的合成

将化合物 **8-5**(115 mg,312.10 μmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)，加入 1-羟基苯并三氮唑(50.61 mg,374.53 μmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(89.75 mg,468.16 μmol)，搅拌 30 min，随后加入二异丙基乙胺(161.35 mg,1.25 mmol,217.45 μL)和 **BB-1** 的盐酸盐(64.12 mg,374.53 μmol)，在 20℃反应

2 h。向反应体系加入乙酸乙酯(50 mL)和3%柠檬酸(25 mL)萃取，分得有机相，再用饱和食盐水(25 mL)萃取，分得有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。经硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=1:0~30:1)纯化得到化合物 **8-6**。$[M+1]^+$=522.4.

步骤 **7**：化合物 **8-7** 的三氟乙酸盐的合成

将化合物 **8-6** (240 mg, 460.08 μmol, 1 *eq*)溶于二氯甲烷(1 mL)，随后加入三氟乙酸(0.3 mL)，在 20℃反应 1 h。反应体系减压浓缩得到化合物 **8-7** 的三氟乙酸盐。$[M+1]^+$=422.3.

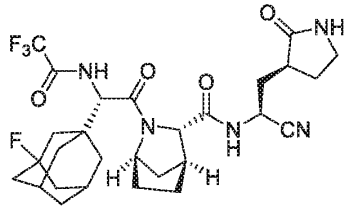
步骤 **8**：化合物 **8-8** 的合成

将 **8-7** 的三氟乙酸盐(180 mg,427.01 μmol)溶于甲醇 (2 mL)，加入三乙胺(172.84 mg,1.71 mmol,237.74 μL) 和三氟乙酸甲酯(546.79 mg,4.27 mmol,430.54 μL)，38℃反应 3 h。反应体系减压浓缩，随后加入水(10 mL)和乙酸乙酯(30 mL×2)溶解，3%柠檬酸(5 mL)调节到酸性，萃取分得有机相，随后加入饱和食盐水(15 mL)洗涤，有机相干燥，浓缩，得到化合物 **8-8**。$[M+1]^+$=518.3.

步骤 **9**：化合物 **8** 的合成

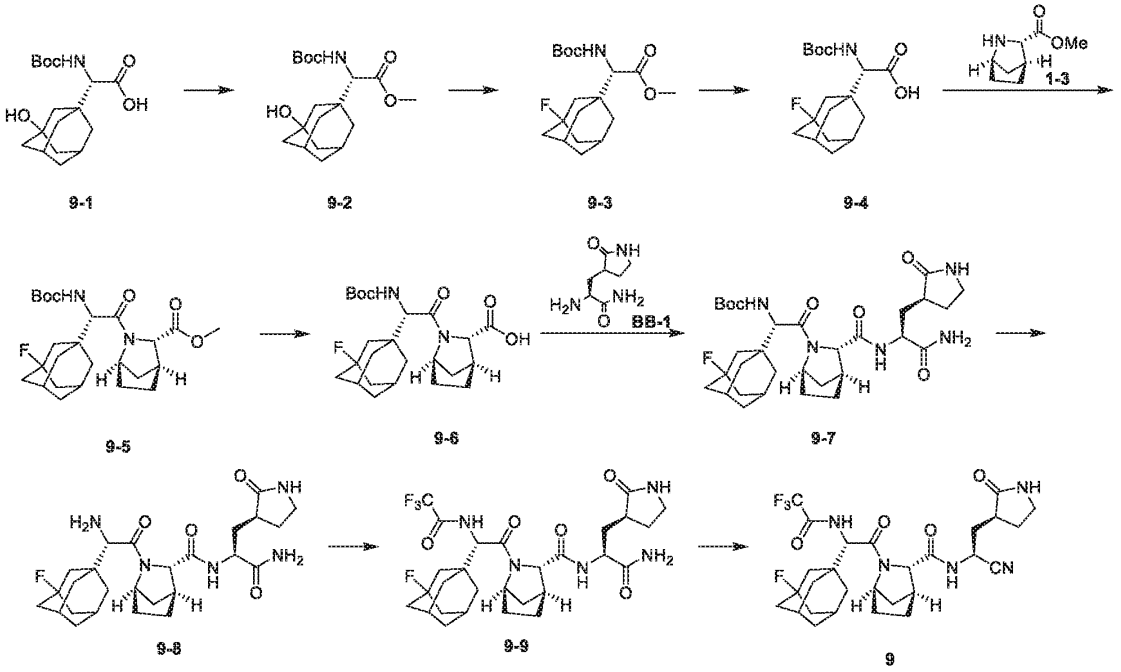
将化合物 **8-8**(200 mg,386.44 μmol)溶于二氯甲烷(2 mL)，加入伯吉斯试剂(230.23 mg,966.11 μmol)，25 ℃搅拌 16 h。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 5.07 - 4.99 (m, 2H), 4.79 - 4.71 (m, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 3H), 1.67 - 1.60 (m, 1H), 1.33 - 1.26 (m, 1H), 1.15 - 1.04 (m, 9H), 0.99 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). $[M+1]^+$=500.3.

实施例 9



9

合成路线:



步骤 **1**：化合物 **9-2** 的合成

将化合物 **9-1** (2 g, 6.15 mmol)溶于甲醇(8 mL)和甲苯(24 mL)，降温至 0℃，缓慢滴加三甲基硅烷化重氮甲烷的正己烷溶液(6.15 mL, 2 M)。反应在 20℃搅拌 16h。将反应液直接旋干，然后经柱层析(石油醚：乙酸乙酯=3:1)纯化得到化合物 **9-2**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.15 - 5.07 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.25 (br s, 1H), 1.72 - 1.41 (m, 23H). $[M-99]^+$ = 240.2.

步骤 **2**：化合物 **9-3** 的合成

将化合物 **9-2** (100 mg, 294.62 μmol)溶于二氯甲烷(1 mL)，降温至 0℃，将二乙胺基三氟化硫 (94.98 mg, 589.23 μmol)加入到反应体系。反应在 20℃搅拌 16 h。0℃将反应液缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液(20 mL)中，并用二氯甲烷(20 mL)萃取 2 次，合并有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到化合物 **9-3**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.20 - 4.99 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.32 (br s, 1H), 1.88 - 1.43 (m, 23H). $[M-55]^+$ =286.1.

步骤 **3**：化合物 **9-4** 的合成

将化合物 **9-3**(700 mg, 2.05 mmol)溶解于四氢呋喃(7 mL)，水(2.3 mL)和甲醇(2.3 mL)中，加入一水合氢氧化锂(430.19 mg, 10.25 mmol)，20℃搅拌 16h。向反应液加入水(10 mL)和 5%柠檬酸(15 mL)，用乙酸乙酯(15 mL)萃取两次，合并有机相，经饱和食盐水(15 mL)洗涤，再用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干。无纯化得到化合物 **9-4**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.31 (s, 1H), 5.10 (br d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 2.34 (br s, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 7H), 1.58 (br s, 5H), 1.46 (s, 9H). $[M-55]^+$ = 272.2.

步骤 **4**：化合物 **9-5** 的合成

将化合物 **9-4**(776 mg, 2.37 mmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(8 mL)，加入 1-羟基苯并三唑(960.83 mg, 7.11 mmol)和 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二甲亚胺盐酸盐(908.77 mg, 4.74 mmol)，20℃搅拌 0.5h，加入 N,N-二异丙基乙胺(919.02 mg, 7.11 mmol)和化合物 **1-3** 的盐酸盐(367.85 mg, 2.37 mmol)，反应 20℃搅拌 16h。向反应液加入水(15 mL)，乙酸乙酯(30 mL)萃取两次，合并有机相，将有机相经 5%柠檬酸(30 mL)洗涤两次，食盐水(20 mL)洗涤四次，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干。经柱层析(石油醚：乙酸乙酯=8:1)纯化得到化合物 **9-5**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.32 - 5.21 (m, 1H), 4.49 (br s, 1H), 4.32 (br d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.75 (br s, 1H), 2.33 (br s, 1H), 1.89 - 1.53 (m, 18H), 1.44 (s, 9H). $[M+1]^+$ = 465.3.

步骤 **5**：化合物 **9-6** 的合成

将化合物 **9-5**(740 mg, 1.59 mmol)溶解于四氢呋喃(7.4 mL)，水(2.47 mL)和甲醇(2.47 mL)中，加入一水合氢氧化锂(200.51 mg, 4.78 mmol)，20℃搅拌 16h。向反应液加入水(20 mL)和 5%柠檬酸(25 mL)，用乙酸乙酯(40 mL)萃取两次，合并有机相，经饱和食盐水(40 mL)洗涤，再用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干。无纯化得到化合物 **9-6**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.30 (br d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.36 (br d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 2.97 (br s, 1H), 2.31 (br s, 1H), 2.01 - 1.50 (m, 19H), 1.44 (s, 9H). $[M-55]^+$ = 395.2.

步骤 **6**：化合物 **9-7** 的合成

将化合物 **9-6**(710 mg, 1.58 mmol)溶解于 2-丁酮(7 mL)，加入 1-羟基苯并三唑(255.52mg, 1.89 mmol)和 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二甲亚胺盐酸盐(453.14 mg, 2.36 mmol)，20℃搅拌 0.5h，加入 N,N-二异丙基乙胺(814.67 mg, 6.30 mmol)和化合物 **BB-1** 的盐酸盐(323.74 mg, 1.89 mmol)，反应 20℃搅拌 16h。向反应液加入水(15 mL)，乙酸乙酯(30 mL)萃取两次，合并有机相，将有机相经 5%柠檬酸(30 mL)洗涤两次，食盐水(20 mL)洗涤四次，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干。经柱层析(二氯甲烷：甲醇=20:1)纯化得到化合物 **9-7**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.96 (br d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.83 - 5.74 (m, 1H), 5.57 - 5.44 (m, 1H), 5.25 (br d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.54 - 4.48 (m, 1H), 4.37 (br d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 3.43 - 3.27 (m, 2H), 2.95 - 2.76 (m, 1H), 2.60 - 1.30 (m, 34H). $[M+1]^+$ = 604.4.

步骤 **7**：化合物 **9-8** 的三氟乙酸盐的合成

将化合物 **9-7** (760 mg, 1.26 mmol)溶于二氯甲烷(7.6 mL)和三氟乙酸(2.7 mL)中，反应在 20℃下搅拌 2h。反应直接用油泵旋干，用二氯甲烷重复旋蒸。得到化合物 **9-8** 的三氟乙酸盐。$[M+1]^+$ = 504.4.

步骤 **8**：化合物 **9-9** 的合成

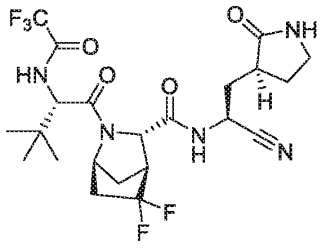
将化合物 **9-8** 的三氟乙酸盐(300 mg, 595.70 μmol)溶于甲醇(6 mL)中，然后加入三乙胺(241.12 mg, 2.38 mmol)和三氟乙酸甲酯(762.79 mg, 5.96 mmol)。反应升温至室温 38℃，搅拌 16h。将反应液直接干，加入水(10 mL)和乙酸乙酯 (10 mL)溶解，加入 5%柠檬酸(10 mL)，调节溶液为酸性，分液，再用乙酸乙酯(10 mL)萃取两次，合并有机相并用饱和食盐水(10 mL)洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，无纯化得到化合

物 **9-9**。$[M+1]^+ = 600.3$.

步骤 **9**：化合物 **9** 的合成

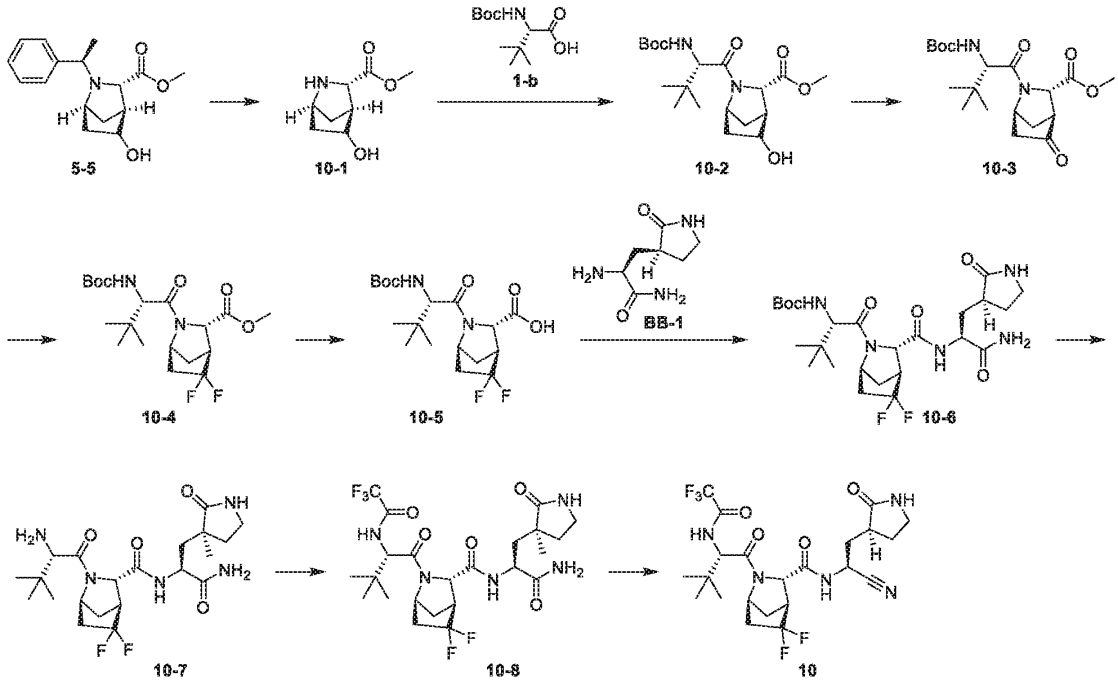
将化合物 **9-9** 溶于二氯甲烷(2.8 mL)中，然后加入伯吉斯试剂(278.20 mg, 1.17 mmol)。反应升温至 25℃，搅拌 2h。反应液加入碳酸氢钠溶液(10 mL)和饱和食盐水(5 mL)，二氯甲烷 (15 mL) 萃取两次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品用制备 HPLC(柱型: C18 100*30mm*10μm;流动相: [水(NH_4HCO_3)-ACN];ACN%: 35%-55%,8min)分离得到化合物 **9**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.50 - 8.17 (m, 1H), 7.12-6.93 (m, 1H), 5.92 - 5.73 (m, 1H), 4.95 - 4.77 (m, 1H), 4.72 - 4.57 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 1H), 3.38 (br dd, *J* = 4.0, 8.9 Hz, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.63 - 1.22 (m, 26H)。$[M+1]^+ = 582.3$.

实施例 10



10

合成路线：



步骤 **1**：化合物 **10-1** 的盐酸盐的合成

将化合物 **5-5** (3 g, 10.90 mmol)溶于乙醇（80 mL），加入盐酸（1.19 g, 32.69 mmol）和湿钯碳（15 g, 10.68 mmol）。反应在 20℃搅拌 16h。将反应液用硅藻土过滤，然后直接旋干得到粗品化合物 **10-1** 的盐酸盐。$[M+1]^+$ = 172.0.

步骤 **2**：化合物 **10-2** 的合成

将化合物 **1-b**(1.87 g, 10.90 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)，加入 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐(4.78 g, 12.58 mmol)和二异丙基乙胺(4.34 g, 33.55 mmol)，在搅拌 30 min 后，加入化合物 **10-1** 的盐酸盐(190 mg,1.12 mmol)。反应在 20℃搅拌 16 h。向反应液加入水（15 mL），乙酸乙酯（60 mL）萃取两次，合并有机相，将有机相经 5%柠檬酸（30mL）洗涤两次，食盐水（20 mL）洗涤四次，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干。经柱层析（石油醚：乙酸乙酯=3:1）纯化得到化合物 **10-2**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.28 - 5.16 (m, 1H), 4.50 (br s, 1H), 4.28 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.81 (s, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.17 (br dd, *J* = 6.1, 12.7 Hz, 1H), 1.99 - 1.93 (m, 1H), 1.90 - 1.84 (m, 1H), 1.59 (br d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.04 (s, 9H)。$[M+1]^+$ =385.2.

步骤 **3**：化合物 **10-3** 的合成

将化合物 **10-2**（500 mg, 1.30 mmol）溶解于乙腈（7.5 mL）中，加入 2-碘酰基苯甲酸(976.31 mg,3.49 mmol)，60℃搅拌 16 h。反应液直接用硅藻土过滤，旋干。无纯化得到化合物 **10-3**。$[M-55]^+$ = 327.1.

步骤 **4**：化合物 **10-4** 的合成

将化合物 **10-3**(480 mg, 1.26 mmol)溶解于二氯甲烷(4.8 mL)，降温至 0℃，加入二乙胺基三氟化硫 (1.01 g, 6.28 mmol)，20℃搅拌 16h。0℃将反应液缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液(20 mL)中，并用二氯甲烷(20 mL)萃取 2 次，合并有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。无纯化得到化合物 **10-4**。$[M-100]^+$ = 304.0.

步骤 **5**：化合物 **10-5** 的合成

将化合物 **10-4**（475 mg, 1.17 mmol）溶解于四氢呋喃（5.5 mL），水（1.84 mL）和甲醇（1.84 mL）中，加入一水合氢氧化锂（147.84 mg, 3.52 mmol），20℃搅拌 16h。向反应液加入水（20 mL）和 5%柠檬酸（25 mL），用乙酸乙酯（40 mL）萃取两次，合并有机相，经饱和食盐水（40 mL）洗涤，再用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干。无纯化得到化合物 **10-5**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.18 (br d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.65 - 4.53 (m, 2H), 4.31 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.33 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.55 - 2.41 (m, 1H), 2.33 - 2.07 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.03 (s, 9H). $[M-55]^+$ = 335.1.

步骤 **6**：化合物 **10-6** 的合成

将化合物 **10-5**(200 mg, 512.27 μmol)溶解于 2-丁酮(2 mL)，加入 1-羟基苯并三唑(83.06 mg, 614.72 μmol)和 1-乙基-（3-二甲基氨基丙基）碳酰二甲亚胺盐酸盐（264.83 mg, 2.05 mmol），20℃搅拌 0.5h，加入 N,N-二异丙基乙胺（264.83 mg, 2.05 mmol）和化合物 **BB-1** 的盐酸盐（105.24 mg），反应 20℃搅拌 16h。向反

应液加入水（15 mL），乙酸乙酯（30 mL）萃取两次，合并有机相，将有机相经 5%柠檬酸（30 mL）洗涤两次，食盐水（20 mL）洗涤四次，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干。经柱层析（二氯甲烷：甲醇=20:1）纯化得到化合物 **10-6**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.19 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.78 (br s, 1H), 5.49 (br s, 1H), 5.19 (br d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.61 (br s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.34 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.38 (br d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.10 (br d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 3H), 2.02 - 1.82 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.05 (s, 9H). $[M+1]^+$ = 544.3.

步骤 **7**：化合物 **10-7** 的三氟乙酸盐的合成

将化合物 **10-6** (180 mg, 331.12 μmol)溶于二氯甲烷（2 mL）和三氟乙酸（0.7 mL）中，反应在 20℃下搅拌 2h。反应直接用油泵拉干，用二氯甲烷少量带几遍直至形状为淡黄色泡沫。得到化合物 **10-7** 的三氟乙酸盐。$[M+1]^+$ = 444.3.

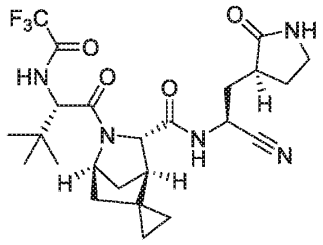
步骤 **8**：化合物 **10-8** 的合成

将化合物 **10-7** 的三氟乙酸盐(145 mg, 326.95 μmol)溶于甲醇(3.2 mL)中，然后加入三乙胺(132.34 mg, 1.31 mmol)和三氟乙酸甲酯(418.66 mg, 3.27 mmol)。反应升温至室温 38℃，搅拌 16h。将反应液直接旋干，加入水(10 mL)和乙酸乙酯 (10 mL) 溶解，加入 5%柠檬酸（10 mL），调节溶液为酸性，分液，再用乙酸乙酯（10 mL）萃取两次，合并有机相并用 3 用饱和食盐水(10 mL)洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，无纯化得到化合物 **10-8**。$[M+1]^+$ = 540.3.

步骤 **9**：化合物 **10** 的合成

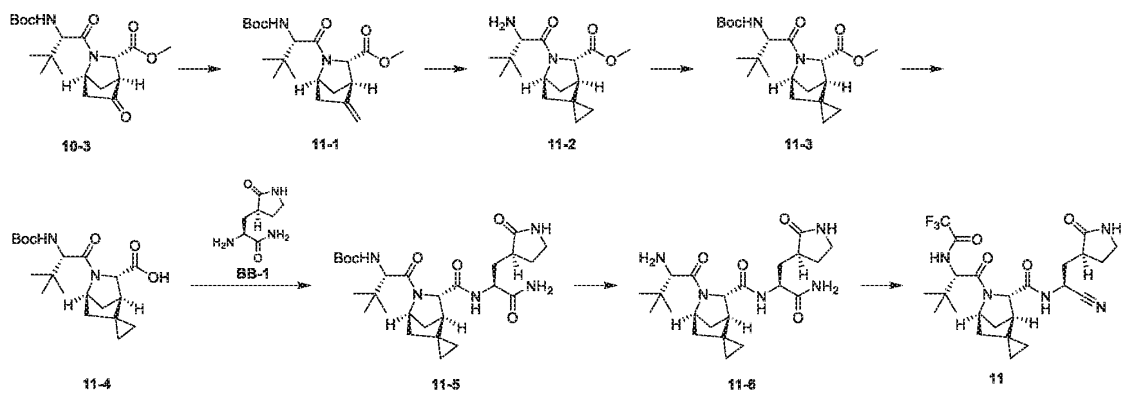
将化合物 **10-8**（170 mg, 315.11 μmol）溶于二氯甲烷(2.8 mL)中，然后加入伯吉斯试剂(187.73 mg, 787.77 μmol)。反应升温至 25℃，搅拌 2h。 反应液加入碳酸氢钠溶液（10 mL）和饱和食盐水（5 mL），二氯甲烷 (15 mL) 萃取两次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品用制备 HPLC（柱型: C18 100*30mm*10μm;流动相: [H_2O(NH_4HCO_3)-ACN];ACN%: 35%-55%,8min）分离得到化合物 **10**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.79 - 8.65 (m, 1H), 7.18 - 7.01 (m, 1H), 6.34 - 6.20 (m, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 2H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 3.44 - 3.30 (m, 3H), 3.12 - 3.05 (m, 1H), 2.63 - 2.47 (m, 3H), 2.40 - 2.12 (m, 6H), 1.06 (s, 9H). $[M+1]^+$ = 522.3.

实施例 11



11

合成路线：



步骤 **1**：化合物 **11-1** 的合成

将化合物 **10-3**(0.7 g, 1.83 mmol) 溶于四氢呋喃 (14 mL)，0℃将 TEBBE 试剂(0.5 M, 14.64 mL)加入进去。在 0℃搅拌 1h，再升温到 15℃继续搅拌 3 h。反应缓慢倒入饱和碳酸氢钠溶液（50 mL），硅藻土过滤，乙酸乙酯萃取（30 mL×3），饱和食盐水洗涤（30 mL×2）。柱层析（石油醚：乙酸乙酯 =5:1）纯化得到化合物 **11-1**。$[M+1]^+$ = 381.1.

步骤 **2**：化合物 **11-2** 的合成

氮气保护，0℃下，将二乙基锌(1 M, 13.14 mL)缓慢加入到 1,2-二氯乙烷 (80 mL) 中。搅拌 0.25 h，将二碘甲烷 (7.04 g, 26.28 mmol, 2.12 mL)在 0℃下缓慢加入反应液，搅拌 0.25 h。将三氟乙酸(149.84 mg, 1.31 mmol, 97.30 μL) 缓慢加入反应体系，继续搅拌 0.5 h。将化合物 **11-1** (0.5 g, 1.31 mmol) 的 1,2-二氯乙烷(5 mL) 加入到反应体系，升温到 20℃继续搅拌 12h。反应用饱和碳酸氢钠溶液（200 mL）淬灭，二氯甲烷萃取（100 mL），无水硫酸钠干燥，过滤。浓缩。粗品用制备 HPLC（柱型: Phenomenex luna C18 80*40mm*3μm; 流动相: [H_2O(HCl)-乙腈];乙腈%: 1%-30%,7min）进行纯化，得到化合物 **11-2**。$[M+1]^+$ = 295.2.

步骤 **3**：化合物 **11-3** 的合成

将化合物 **11-2**(0.1 g, 339.69 μmol) 溶于 1,4-二氧六环(3 mL)，然后将碳酸钾 (187.79 mg, 1.36 mmol) 和

二碳酸二叔丁酯(111.20 mg, 509.53 μmol, 117.06 μL) 的水(1 mL) 溶液加入进去，反应在 15℃搅拌 12 h。将反应液倒入水（30 mL），乙酸乙酯萃取（20 mL×3），无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。柱层析（石油醚：乙酸乙酯 =5:1）纯化得到化合物 **11-3**。$[M+1]^+$ = 395.2.

步骤 **4**：化合物 **11-4** 的合成

将化合物 **11-3** (88.13 mg, 223.40 μmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 和甲醇 (0.6 mL) 中，将一水合氢氧化锂 (28.12 mg, 670.21 μmol) 溶于水(0.6 mL) 并加入进去。反应在 15℃搅拌 2 h。反应用 3%的柠檬酸调节 pH 约为 5，乙酸乙酯萃取（20 mL×3），无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到化合物 **11-4**。$[M+1]^+$ = 381.3.

步骤 **5**：化合物 **11-5** 的合成

将化合物 **11-4**(0.056 g, 148.79 μmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)，将 *O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸盐(84.86 mg, 223.18 μmol)加入到反应体系，反应在 15℃搅拌 0.5 h。然后将二异丙基乙胺 (76.92 mg, 595.16 μmol, 103.67 μL)加入到反应液，再将化合物 **BB-1** 的盐酸盐(43.26 mg, 208.31 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(0.5 mL) 的溶液加入到反应体系，反应在 15℃搅拌 12 h。反应用水稀释（20 mL），乙酸乙酯萃取（20 mL×3），有机相用 3%的柠檬酸洗涤（20 mL），饱和氯化钠洗涤（20 mL），无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到化合物 **11-5**。$[M+1]^+$ = 534.4.

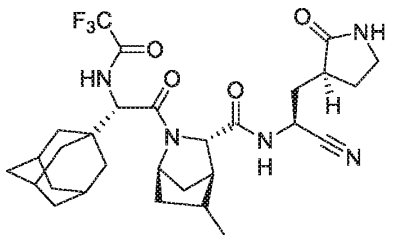
步骤 **6**：化合物 **11-6** 的合成

化合物 **11-5**(0.02 g, 37.48 μmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL)，将三氟乙酸(141.02 mg, 1.24 mmol, 91.57 μL) 加入到反应体系。15℃搅拌 1 h。反应直接用碳酸氢钠溶液淬灭（10 mL），二氯甲烷萃取（5 mL×5），合并有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到化合物 **11-6**。$[M+1]^+$ = 434.2.

步骤 **7**：化合物 **11** 的合成

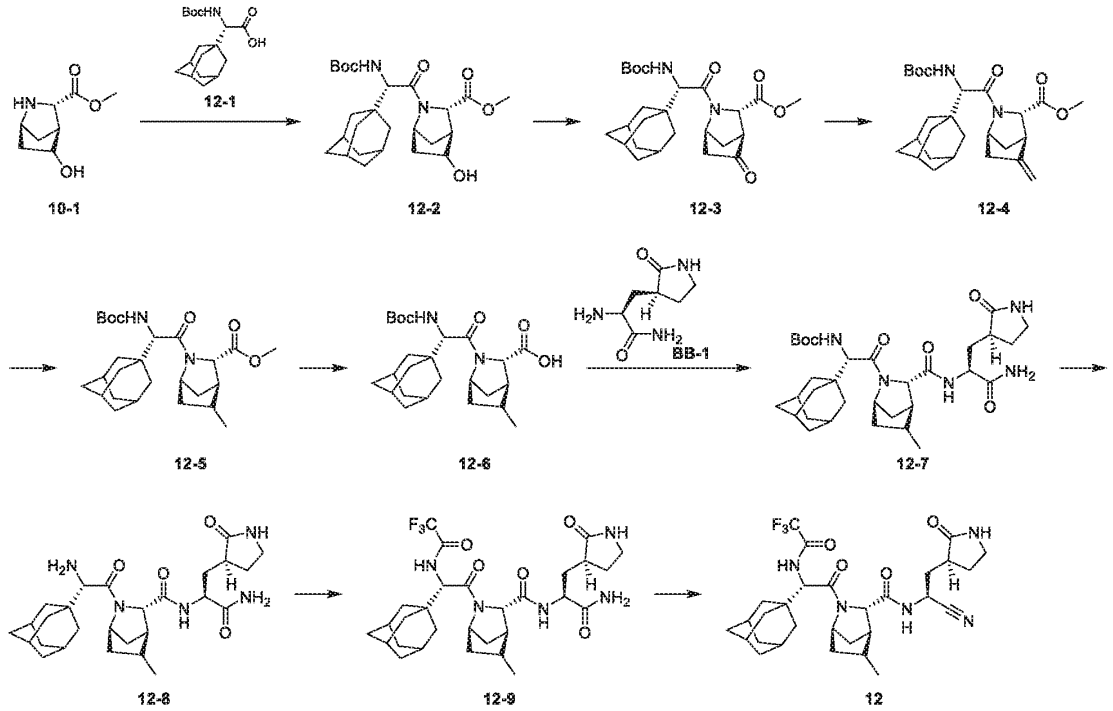
将化合物 **11-6** (0.03 g, 69.20 μmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL)，将三氟乙酸酐 (58.13 mg, 276.79 μmol, 38.50 μL)加入到反应体系。15℃搅拌 1h。反应直接用碳酸氢钠溶液淬灭（10 mL），二氯甲烷萃取（5 mL×5），合并有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品用制备 HPLC（柱型: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm;流动相: [H_2O(NH_4HCO_3)-乙腈];乙腈%: 10%-50%,8min）分离得到化合物 **11**。$[M+1]^+$ = 512.2.

实施例 12



12

合成路线：



步骤 **1**：化合物 **12-2** 的合成

将化合物**12-1** (2.36 g, 7.64 mmol)溶于*N,N*-二甲基甲酰胺(17 mL)，加入O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸盐(4.36 g, 11.46 mmol)和二异丙基乙胺(3.95 g, 30.55 mmol)，在搅拌30 min后，加入化合物**10-1**的盐酸盐(1.7 g, 8.19 mmol)，反应在15℃搅拌1 h。向反应液加入水(15 mL)，乙酸乙酯(60 mL)萃取两次，合并有机相，将有机相经5%柠檬酸(30 mL)洗涤两次，饱和食盐水(20 mL)洗涤四次，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干。经柱层析(石油醚：乙酸乙酯=1:1)纯化得到化合物**12-2**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.22 (br d, J=9.76 Hz, 1 H), 4.50 - 4.62 (m, 1 H), 4.09 - 4.18 (m, 2 H), 3.74 (br s, 3 H), 1.93 - 2.04 (m, 4 H), 1.87 (br d, J=9.88 Hz, 1 H), 1.53 - 1.77 (m, 15 H), 1.39 - 1.46 (m, 9 H), 1.27 (t, J=7.13 Hz, 2 H). [M+1]+ =463.58.

步骤 **2**：化合物 **12-3** 的合成

将化合物 **12-2**(3 g, 6.49 mmol)溶于乙腈(45 mL)中，加入 2-碘酰基苯甲酸(3.63 g, 12.97 mmol)，反应液再 60℃下反应 16 h。反应液经硅藻土过滤，减压旋干。得到化合物 **12-3**。$[M+1]^+$ = 461.56.

步骤 **3**：化合物 **12-4** 的合成

将化合物12-3(4 g, 8.69 mmol)溶解于四氢呋喃(80 mL)，降温至0 ℃，加入二乙胺基三氟化硫 (10.24 g, 34.74 mmol)，反应液在15℃下反应3 h。 将反应液缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液(100 mL)中，并用乙酸乙酯(50 mL)萃取3次，合并有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。得到化合物12-4。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.227 - 5.251 (br d, J=9.6 Hz, 2 H), 4.862 (br s, 1 H), 4.636 (br s, 1 H), 4.191 – 4.215 (m, 2 H), 3.768 (br s, 3 H), 3.117 (br s, 1 H), 2.369 (br s, 2 H), 2.115 (t, J=14.4 Hz , 1 H), 2.010 - 2.046 (br s, 3 H), 1.618 - 1.701 (m, 13 H), 1.432 (br s, 9 H). [M+1]+ = 459.59.

步骤 **4**：化合物 **12-5** 的合成

将化合物 **12-4**(1.90 g, 4.14 mmol)溶解于甲醇(191 mL)，加入另一盛有湿钯碳(9.55 g，5%钯含量)的甲醇溶液的单口瓶中，用氢气球置换三次，反应液在 15℃，15 Psi 下反应 2 h。反应液经硅藻土过滤，减压旋干。得到化合物 **12-5**。$[M+1]^+$ = 461.60.

步骤 **5**：化合物 **12-6** 的合成

将化合物12-5 (1.8 g, 3.91 mmol)溶解于四氢呋喃(40 mL)和甲醇(13 mL)，随后降温至0℃加入一水合氢氧化锂(983.94 mg, 23.46 mmol)，反应液在15℃下反应40 h。向反应液加入水(30 mL)，加入5 %柠檬酸(20 mL)调pH 4-5，乙酸乙酯(50 mL)萃取两次，合并有机相，将有机相经饱和氯化钠(30 mL)洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干。无纯化得到化合物12-6。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.424 (br s, 9 H) 1.594 - 1.655 (m, 14 H) 1.846 (br s, 8 H) 2.030 (br s, 1 H) 2.540 – 2.548 (m, 1 H) 3.240 – 3.367 (br d, J=50.8 Hz, 1 H) 3.633 – 3.668 (m, 1 H) 3.777 – 3.823 (m, 1 H) 4.446 (br s, 1 H) 6.309 – 6.332 (br d, J=9.2, 1 H) . $[M+1]^+$ = 447.58.

步骤 **6**：化合物 **12-7** 的合成

将化合物12-6 (1.3 g, 2.91 mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(12 mL)中，加入1-羟基苯并三氮唑(472.01 mg, 3.49 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙醛盐酸盐(837.07 mg, 4.37 mmol)反应在15℃下搅拌30 min，加入化合物BB-1的盐酸盐(747.27 mg, 4.37 mmol)，加入二异丙基乙胺(1.50 g, 11.64 mmol)，反应15℃下反应2 h。向反应液加入水(50 mL)，乙酸乙酯(50 mL)萃取两次，合并有机相，将有机相经5 %柠檬酸(30 mL)洗涤两次，饱和食盐水(20 mL)洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干。经柱层析(二氯甲烷：甲醇=20:1)纯化得到化合物12-7。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.730 - 7.748 (br d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.162 (br s, 1 H) 7.270 (br s, 1 H), 5.569 (br d, 1 H), 5.288 (br s, 1 H), 4.510 - 4.567 (m, 1 H), 4.430 (br d, 1 H), 4.331 (br d, 1 H), 4.183 - 4.208 (br d, J=10 Hz, 1 H), 3.322 - 3.360 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 2.658 - 2.666 (m, 1 H), 2.459 (m, 2 H), 2.017 - 2.076 (m, 1 H), 1.990 (m, 8 H), 1.602 - 1.780 (m, 13 H), 1.424 (m, 9 H), 1.046 (br s, 1 H), 0.976 - 1.029 (br d, J=21.2 Hz, 3 H).

[M+1]+ = 600.76.

步骤 **7**：化合物 **12-8** 的合成

将化合物 **12-7** (920.00 mg, 1.53 mmol)溶于二氯甲烷(18.4 mL)中，然后加入三氟乙酸(7.89 g, 69.22 mmol)，反应在 15℃下反应 1 h。将反应液直接旋干。得到化合物 **12-8**。$[M+1]^+$ = 500.64.

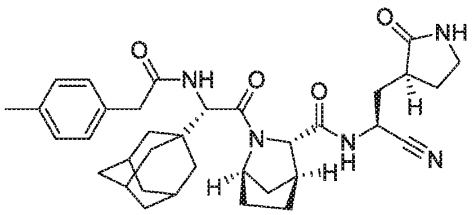
步骤 **8**：化合物 **12-9** 的合成

将化合物12-8(420.00 mg, 840.60 μmol)溶于甲醇 (8.4 mL)中，然后加入三乙胺(510.36 mg, 5.04 mmol)，加入三氟乙酸甲酯(1.29 g, 10.09 mmol)，反应升温至38℃，搅拌16 h。 反应液减压浓缩，加入乙酸乙酯(50 mL)和水(20 mL)，加入3%柠檬酸将反应液调至酸性，加入乙酸乙酯(30 mL)萃取三次，合并有机相，加入饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。经柱层析(二氯甲烷：甲醇=10:1)纯化得到化合物12-9。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.819 - 7.832 (br d, J=5.2 Hz, 1 H), 7.006 - 7.176 (m, 2 H), 5.636 - 5.947 (m, 3 H), 4.343 (br s, 3 H), 3.339 - 3.477 (m, 3 H), 2.666 (br s, 1 H), 2.487 -2.503 (m, 3 H), 2.161 - 2.186 (m, 3 H), 2.000-2.020 (br d, J=8 Hz, 4 H), 1.856 - 1.878 (m, 2 H), 1.567 - 1.652 (m, 10 H), 1.003 - 1.061 (m, 5 H). [M+1]+ =596.65.

步骤 **9**：化合物 **12** 的合成

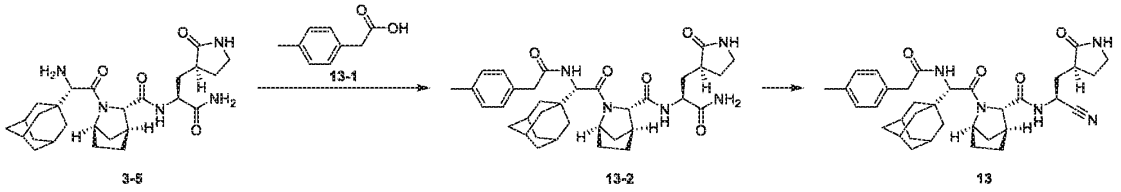
将化合物12-9 (390.00 mg, 654.74 μmol)溶于二氯甲烷(7.8 mL)和四氢呋喃(0.78 mL)，温度将至0℃，加入伯吉斯试剂(390.07 mg, 1.64 mmol)，反应在15℃下反应1 h。将反应液中加入水(30 mL)，加入乙酸乙酯(30 mL)萃取两次，合并有机相，加入碳酸氢钠溶液(30 mL)搅拌20 min，饱和食盐水(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗品用制备HPLC(柱型: C18 100*30mm*10μm;流动相: [H2O(NH4HCO3)-乙腈];乙腈%: 35%-55%,8min)分离得到化合物12。 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.23 (br d, J=7.00 Hz, 1 H), 6.89 - 7.04 (m, 1 H), 5.77 - 5.86 (m, 1 H), 4.94 (br d, J=9.44, 6.91 Hz, 1 H), 4.51 (br d, J=9.26 Hz, 1 H), 4.40 (br s, 1 H), 4.22 - 4.35 (m, 1 H), 3.05 - 3.81 (m, 3 H), 2.71 (br d, J=3.63 Hz, 1 H), 2.39 - 2.66 (m, 2 H), 2.12 - 2.34 (m, 3 H), 1.79 - 2.09 (m, 6 H), 1.61 - 1.73 (m, 11 H), 1.43 (m, 1 H), 1.17 (br d, J=6.88 Hz, 1 H), 0.98 - 1.14 (m, 3 H). [M+1]+ =578.64.

实施例 13



13

合成路线：



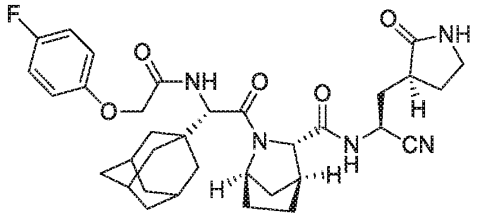
步骤 1：化合物 **13-2** 的合成

将化合物**13-1** (100.50 mg, 669.25 μmol) 溶解于*N,N*-二甲基甲酰胺 (25 mL) 中，加入O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷盐(293.62 mg, 772.21 μmol) 和*N,N*-二异丙基乙胺 (266.14 mg, 2.06 mmol, 358.67 μL)，搅拌0.5小时，加化合物**3-5**的三氟乙酸盐 (0.25 g)，20℃搅拌16 小时。反应加入水（15 mL），乙酸乙酯（30 mL×2）萃取，合并有机相，经5%柠檬酸（10 mL）和食盐水（20 mL×4）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干。经柱层析（二氯甲烷:甲醇=5:1）纯化得到化合物**13-2**。$[M+1]^+ = 618.7$.

步骤2：化合物**13**的合成

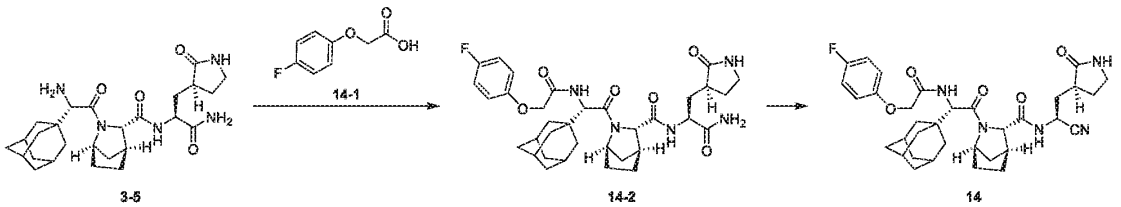
将化合物**13-2**(0.2 g, 323.74 μmol) 溶于二氯甲烷(6 mL) 和四氢呋喃(0.6 mL) 中，加入伯吉斯试剂(115.73 mg, 485.61 μmol)，反应在15℃下进行1小时。 反应液用饱和碳酸氢钠(5 mL)洗涤，二氯甲烷(10 mL)萃取，饱和食盐水溶液(10 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。将粗产品根据制备HPLC（柱型: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10μm;流动相: [水(NH_4HCO_3)-乙腈];乙腈%: 35%-65%,8min）分离，馏分减压浓缩得到化合物**13**。$[M+1]^+ = 600.7$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 4H), 4.98 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.62 - 4.43 (m, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.69 - 3.48 (m, 3H), 3.43 - 3.27 (m, 2H), 2.37 - 2.34 (m, 3H), 1.88 - 1.36 (m, 27H).

实施例 14



14

合成路线：



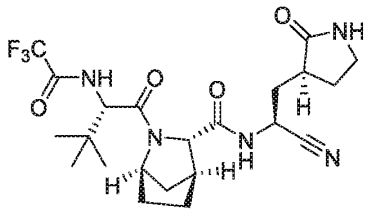
步骤 1：化合物 **14-2** 的合成

将化合物 **14-1**(36.44 mg, 214.16 μmol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中，加入 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟膦盐(93.96 mg, 247.11 μmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺(85.17 mg, 658.95 μmol, 114.78 μL)，搅拌 0.5 小时，加入化合物 **3-5** 的三氟乙酸盐(0.08 g)，20℃搅拌 16 小时。反应加入水（15 mL），乙酸乙酯（30 mL×2）萃取，合并有机相，经 5%柠檬酸（10 mL）和食盐水（20 mL×4）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋干。经柱层析（二氯甲烷:甲醇=5:1）纯化得到化合物 **14-2**。$[M+1]^+$ = 638.7.

步骤3：化合物**14**的合成

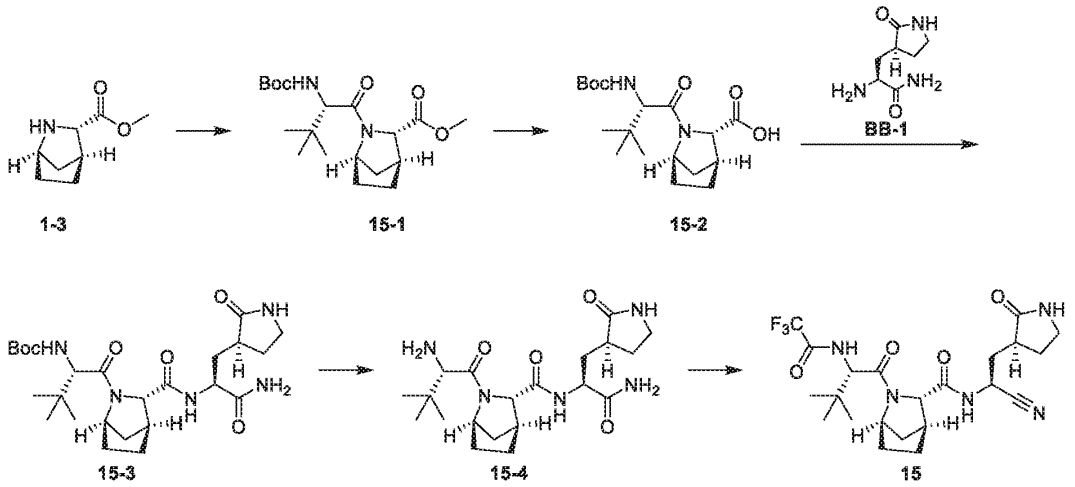
将化合物 **14-2**(0.1 g, 156.80 μmol)溶于二氯甲烷(3 mL)和四氢呋喃(0.3 mL)中，加入伯吉斯试剂(56.05 mg, 235.21 μmol)，反应在 15℃下进行 1 小时。反应液用饱和碳酸氢钠(5 mL)洗涤，二氯甲烷(10 mL)萃取，饱和食盐水溶液(10 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。将粗产品根据制备 HPLC（柱型: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10μm;流动相: [水(NH_4HCO_3)-乙腈];乙腈%: 20%-70%,8min）分离，馏分减压浓缩得到化合物 **14**。$[M+1]^+$ = 620.7. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.23 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.03 - 7.03 (m, 1H), 7.21 - 6.85 (m, 3H), 5.00 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.69 - 4.40 (m, 3H), 4.04 - 3.94 (m, 1H), 3.45 - 3.26 (m, 2H), 2.95 - 2.79 (m, 1H), 2.66 - 1.24 (m, 23H).

实施例 15



15

合成路线：



步骤 **1**：化合物 **15-1** 的合成

在 0℃，向化合物 **1-3** 的盐酸盐 (305.30 mg, 1.32 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL) 溶液中加入 N-Boc-L-叔亮氨酸 (0.21 g, 1.10 mmol)，N,N-二异丙基乙胺(426.49 mg, 3.30 mmol, 574.79 μL)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯(627.38 mg, 1.65 mmol)，在 20℃反应 16 小时。将反应液倒入 5% 柠檬酸溶液中分液，水相用乙酸乙酯萃取（20 mL*2），有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品。粗品用硅胶柱层析法分离(石油醚/乙酸乙酯 =3:1)，得到化合物 **15-1**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.21 (br d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 3.68 - 3.60 (m, 3H), 2.73 - 2.61 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.79 - 1.56 (m, 4H), 1.39 - 1.33 (m, 10H), 0.97 (s, 9H)。

步骤 **2**：化合物 **15-2** 的合成

向化合物 **15-1** (0.3 g, 814.19 μmol) 的四氢呋喃(2 mL) 和水(1 mL) 溶液中加入一水合氢氧化锂(51.25 mg, 1.22 mmol)，在 20℃反应 16 小时。向反应液中加入 20 mL 的 5% 柠檬酸水溶液，加入 20 mL 乙酸乙酯分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品。得到化合物 **15-2**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.24 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.51 - 4.45 (m, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 4.18 - 4.15 (m, 1H), 3.06 - 2.99 (m, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 3H), 1.59 - 1.49 (m, 2H), 1.46 - 1.42 (m, 9H), 1.05 - 1.01 (m, 9H)。

步骤 **3**：化合物 **15-3** 的合成

在 0 ℃，向化合物 **15-2** (0.28 g, -甲基咪唑(291.87 mg, 3.55 mmol)，*N,N,N,N*-四甲基氯甲脒六氟磷酸(265.98 mg, 947.97 μmol)， 在 20℃反应 16 小时。789.98 μmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺(3 mL) 溶液中加入化合物 **BB-1** 的盐酸盐(196.85 mg, 947.97 μmol)， N 将反应液倒入 20 mL 水中，加入二氯甲烷和甲醇的混合溶液（体积比为 10：1）萃取（20 mL*2），有机相用 5%柠檬酸溶液洗(20 mL*1)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品。粗品用硅胶柱层析法分离(二氯甲烷/甲醇 =20:1)，得到化合物 **15-3**。^{1}H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.71 - 4.23 (m, 3H), 3.97 (br s, 1H), 3.35 (br d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.61 - 2.31 (m, 2H), 2.09 (br s, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.64 (m, 4H), 1.57 - 1.34 (m, 11H), 1.11 - 0.89 (m, 9H)。

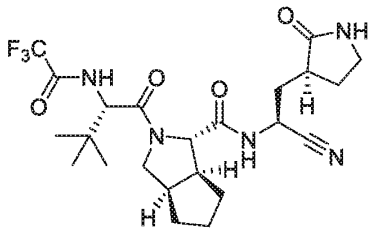
步骤 **4**：化合物 **15-4** 的三氟乙酸盐的合成

在 0 ℃，向化合物 **15-3** (0.2 g, 393.99 μmol) 的二氯甲烷(6 mL)溶液中加入三氟乙酸(2 mL)，在 20 ℃反应 2 小时。将反应液减压浓缩得到化合物 **15-4** 的三氟乙酸盐。

步骤 **5**：化合物 **15** 的合成

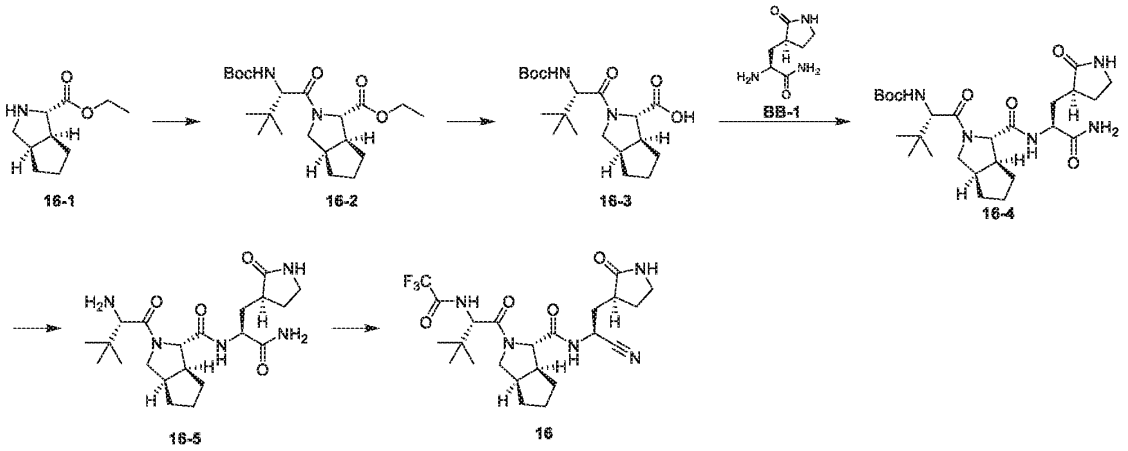
在 0 ℃，向化合物 **15-4** 的三氟乙酸盐(0.175 g, 394.17 μmol) 的四氢呋喃(2 mL) 溶液中加入吡啶(187.07 mg, 2.37 mmol, 190.89 μL)，三氟乙酸酐(206.97 mg, 985.43 μmol, 137.07 μL)，在 20℃反应 4 小时。向反应液中加入 20 mL 水淬灭，加入乙酸乙酯（20 mL*2)萃取，有机相用 5%柠檬酸洗（20 mL*1)，无水硫酸钠干燥有机相，过滤，减压浓缩得到粗品。用 pre-HPLC(柱型: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm;流动相: [$H_2O(NH_4HCO_3)$-ACN];ACN%: 20%-50%,10min)分离，得到化合物 **15**。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.43 - 8.31 (m, 1H), 7.11 - 6.95 (m, 1H), 5.93 - 5.71 (m, 1H), 4.92 - 4.76 (m, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 1H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.48 - 3.30 (m, 2H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.62 - 2.38 (m, 2H), 2.34 - 2.15 (m, 2H), 2.04 - 1.75 (m, 4H), 1.71 - 1.58 (m, 3H), 1.57 - 1.41 (m, 2H), 1.07 - 0.92 (m, 9H)。

实施例 16



16

合成路线：



步骤 **1**：化合物 **16-2** 的合成

将化合物 **16-1** 的盐酸盐(949.93 mg, 4.32 mmol)加入至 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中，加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯(1.97 g, 5.19 mmol)，反应搅拌 0.5 小时，加入二异丙基乙胺(1.40 g, 10.81 mmol)，N-Boc-L-叔亮氨酸(1 g, 4.32 mmol)，反应在 20℃搅拌 16 小时。反应液中加入甲基叔丁基醚（50 mL），水（20 mL）洗，3%柠檬酸（20 mL*2）洗，饱和氯化钠溶液（20 mL）洗，有机层经无水硫酸钠干燥后，过滤，减压浓缩。经硅胶柱层析纯化（石油醚：乙酸乙酯 = 3:1），得到化合物 **16-2**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.27 - 5.18 (m, 1H), 4.36 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 2.77 - 2.61 (m, 2H), 1.98 - 1.82 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 1.46 - 1.41 (m, 9H), 1.29 - 1.25 (m, 3H), 1.06 - 1.00 (m, 9H)。

步骤 **2**：化合物 **16-3** 的合成

化合物 **16-2**(0.2 g, 504.39 μmol)加入至四氢呋喃(3 mL) 中，加入一水合氢氧化锂(63.50 mg, 1.51 mmol)的水(1.5 mL)溶液，反应在 20℃搅拌 16 小时。3%柠檬酸溶液（20 mL）中和粗品，乙酸乙酯（30 mL）萃取，有机相经饱和氯化钠溶液（10 mL）洗，有机层经无水硫酸钠干燥后，过滤，减压浓缩。未经纯化。得到化合物 **16-3**。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 4.32 - 4.25 (m, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 2.85 - 2.67 (m, 2H), 2.01 - 1.86 (m, 2H), 1.79 - 1.50 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.06 - 1.00 (m, 9H)。

步骤 **3**：化合物 **16-4** 的合成

化合物 **16-3**(0.35 g, 949.88 μmol)，化合物 **BB-1** 的盐酸盐(197.25 mg, 949.88 μmol) 加入至 N,N-二甲基甲酰胺(4 mL)中，降至 0℃，加入 1-甲基咪唑(272.95 mg, 3.32 mmol)，*N,N,N,N*-四甲基氯甲脒六氟磷酸(399.78 mg, 1.42 mmol)，反应逐渐升至 20℃搅拌 16 小时。反应液中加入乙酸乙酯（50 mL），水（20 mL）洗，3%柠檬酸（20 mL*2）洗，饱和氯化钠溶液（20 mL）洗，有机层经无水硫酸钠干燥后，过滤，减压浓缩。经硅胶柱层析纯化（二氯甲烷:甲醇 = 20:1），得到化合物 **16-4**。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.15 - 7.87 (m,

1H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 6.19 - 5.95 (m, 1H), 5.81 - 5.55 (m, 1H), 5.44 - 5.24 (m, 1H), 4.51 - 3.72 (m, 5H), 3.49 - 3.27 (m, 2H), 2.86 - 2.64 (m, 2H), 2.55 - 2.26 (m, 2H), 1.97 - 1.75 (m, 5H), 1.73 - 1.55 (m, 3H), 1.51 - 1.36 (m, 10H), 1.06 - 0.90 (m, 9H)。

步骤 **4**：化合物 **16-5** 的三氟乙酸盐的合成

将化合物 **16-4** (0.31 g, 594.27 μmol)加入至二氯甲烷(3 mL) 中，加入三氟乙酸(1 mL)，反应在 20℃搅拌 2 小时。反应液减压浓缩。得到化合物 **16-5** 的三氟乙酸盐。$[M+1]^+$ = 422.30

步骤 **5**：化合物 **9** 的合成

将化合物 **16-5** 的三氟乙酸盐(240 mg, 448.13 μmol)，加入至四氢呋喃(3 mL)中，降至 0℃，加入吡啶(212.68 mg, 2.69 mmol)，滴加三氟乙酸酐(235.30 mg, 1.12 mmol)，逐渐升至 20℃搅拌 1 小时。反应液中加入乙酸乙酯（50 mL），水（10 mL）洗，3%柠檬酸（20 mL*2）洗，饱和氯化钠溶液（10 mL）洗，有机层经无水硫酸钠干燥后，过滤，减压浓缩。经硅胶柱层析纯化（二氯甲烷:甲醇= 20:1），得到化合物 **9**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.74 - 8.25 (m, 2H), 7.30 - 7.12 (m, 1H), 4.99 - 4.83 (m, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 1H), 4.21 - 4.14 (m, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.25 - 3.09 (m, 2H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 1.94 - 1.55 (m, 7H), 1.47 - 1.36 (m, 1H), 1.02 (s, 9H)。

生物测试：

实验例 1：评价受试化合物的体外抗新型冠状病毒 Mpro 蛋白酶活性

1. 实验材料：

1.1 试剂与耗材：

表 1 试剂与耗材名称及品牌

	试剂与耗材名称	**品牌**
1	Tris	Sigma
2	EDTA	Sigma
3	NaCl	Sigma
4	384 well Plate	Perkin Elmer
5	Dimethyl sulfoxide (DMSO)	Sigma
6	Substrate(Dabcyl-KTSAVLQSGFRKM-(Edans))	GenScript
7	SARS-CoV-2 Mpro	WuXi AppTec

8	GC376	TargetMol

1.2 仪器：

表 2 仪器及品牌

	仪器	品牌
1	SpectraMax M2e 酶标仪	Molecular Devices
2	Echo 655 液体工作站	Labcyte
3	台式高速离心机	Eppendorf

2. 实验方法：

化合物溶于 DMSO 中，根据待测浓度要求使用 Echo655 按照 3 倍梯度稀释，10 个浓度点，每个浓度双复孔，加入 384 孔板中。用测试缓冲液（100 mM NaCl，20 mM Tris-HCL，1 mM EDTA)将 Mpro 蛋白和底物进行稀释，并将 Mpro 蛋白加入到 384 孔测试板中，和化合物室温孵育 30 min，然后加入底物，Mpro 蛋白的测试浓度为 25 nM，底物的测试浓度为 25 μM。在 30°C恒温培养箱中孵育 60 分钟。然后用酶标仪检测 Ex/Em=340nm/490nm 荧光信号值。同时检测含底物和化合物但不含 Mpro 蛋白的背景孔为对照。

3. 数据分析：

1）使用以下公式计算抑制率：

抑制率% =[(化合物-BG $_{化合物}$)-(ZPE-BG$_{ZPE}$)]/[(HPE-BG$_{HPE}$)-(ZPE-BG$_{ZPE}$)] * 100%

HPE: 100%抑制作用对照，包含 25 nM Mpro 蛋白 +25μM 底物+ 1μM GC376

ZPE: 无抑制作用对照，包含 25 nM Mpro 蛋白 +25μM 底物，不含化合物

化合物: 测试化合物孔. 包含 25 nM Mpro 蛋白 +25μM 底物+化合物

BG: 背景对照孔. 包含 25μM 底物+化合物，不含 Mpro 蛋白

2）使用 GraphPad Prism 软件对化合物的抑制率数据（抑制率%）进行 log(agonist) vs. response -- Variable slope 非线性拟合分析，得到化合物的 IC_{50} 值。

表 3：受试化合物的体外抗新型冠状病毒 Mpro 蛋白酶活性

化合物编号	IC_{50}(nM)
2	249
3	21
4	53
5	35
6	135

7	62
9	25
10	17
11	5.4
12	17
13	75
14	119
15	94
16	43

结论：本发明化合物具有较好的体外抗新型冠状病毒 Mpro 蛋白酶活性。

实施例 2：应用细胞病变模型评价化合物体外抗冠状病毒的活性

1. 实验材料

1.1. 试剂与耗材

表 4 试剂与耗材名称及品牌

	试剂与耗材名称	**品牌**
1	MEM 培养基	Sigma
2	L-谷氨酰胺（L-Glutamine）	Gibco
3	非必需氨基酸	Gibco
4	双抗(Penicillin-Streptomycin Solution)	HyClone
5	胎牛血清(FBS)	ExCell
6	磷酸盐缓冲液（DPBS）	Corning
7	0.25% 胰酶	Gibco
8	CellTiter Glo 细胞活性检测试剂盒	Promega
9	瑞德西韦（Remdesivir）	MCE
10	96 孔板	Grenier

1.2. 仪器

表 5 仪器及品牌

	仪器	品牌

1	酶标仪	BioTek
2	细胞计数仪	Beckman
3	CO_2 培养箱	Thermo

1.3. 细胞和病毒

MRC5 细胞和冠状病毒 HCoV OC43 购自 ATCC。

MRC5 细胞使用添加了 10%胎牛血清（Excell），1%双抗（Hyclone），1% L-谷氨酰胺（Gibco）和 1%非必需氨基酸（Gibco）的 MEM（Sigma）培养液培养。添加了 5%胎牛血清（Excell），1%双抗（Hyclone），1% L-谷氨酰胺（Gibco）和 1%非必需氨基酸（Gibco）的 MEM（Sigma）培养液为实验培养液。

2. 实验方法

表 6 本研究所用病毒试验方法

病毒（株）	细胞	化合物处理时间（天）/终点法	对照化合物	检测试剂
HCoV OC43，100$TCID_{50}$/孔	20,000 个 MRC5 细胞/孔	5/CPE	Remdesivir	CellTiter Glo.

细胞以一定密度（表 6）接种到 96 微孔板中并于 5% CO_2、37℃培养箱中培养过夜。第二天，加入倍比稀释后的化合物（8 个浓度点、双复孔），50 μL 每孔。随后稀释好的病毒以每孔 100 $TCID_{50}$ 加入细胞，50 μL 每孔。设置细胞对照（细胞，无化合物处理或病毒感染），病毒对照（细胞感染病毒，无化合物处理）和培养液对照（只有培养液）。该实验培养液终体积为 200 μL，培养液中 DMSO 的终浓度分别为 0.5%。细胞于 5% CO_2、33℃培养箱中培养 5 天。使用细胞活力检测试剂盒 CellTiter Glo（Promega）检测细胞活力。细胞毒性实验与抗病毒实验条件相同，但无病毒感染。

3. 数据分析

化合物的抗病毒活性和细胞毒性分别由不同浓度下的化合物对病毒引起的细胞病变效应的抑制率（%）和细胞活率（%）表示。计算公式如下：

抑制率（%）=（测试孔读值-病毒对照平均值）/（细胞对照平均值-病毒对照平均值）×100

细胞活率（%）=（测试孔读值-培养液对照平均值）/（细胞对照平均值-培养液对照平均值）×100

使用 GraphPad Prism 对化合物的抑制率和细胞活率进行非线性拟合分析，计算化合物的半数有效浓度（EC_{50}）和半数细胞毒性浓度（CC_{50}）值。

表 7：细胞病变模型评价化合物体外抗冠状病毒的活性

化合物编号	EC_{50}(nM)	CC_{50}(nM)
2	697	> 10000
3	62	> 10000
4	141	> 10000
5	205	> 10000
11	3.5	> 10000
15	191	> 10000
16	83	> 10000

结论：本发明化合物具有较好的细胞水平的体外抗冠状病毒的活性，且无细胞毒性。

实施例 3：抗新型冠状病毒的活性及毒性测试

3.1 ：细胞来源及新冠病毒类型

细胞核病毒来自非洲绿猴肾（Vero）细胞来自美国典型培养物保藏中心（ATCC），货号 CCL-81。细胞于添加了 10%胎牛血清（Gibco）和 1%双抗（Gibco）的 Dulbecco's Modified Eagle's Medium（DMEM，WelGene）中培养。添加了 2%胎牛血清（Gibco）和 1%双抗（Gibco）的 DMEM 培养液用作实验培养液。

新型冠状病毒 βCoV/KOR/KCDC03/2020 株由韩国疾控中心（Korea Centers for Disease Control and Prevention，KCDC）提供，序列号 NCCP43326。

3.2 ：实验过程

细胞铺板

将Vero细胞经胰酶消化后，用实验培养液稀释到每mL 480,000个细胞。使用自动分液器将稀释后的细胞加入到384孔细胞测试板中，每孔25 μL，12,000个细胞。细胞于5% CO_2、37℃培养箱中培养过夜。

化合物处理和病毒感染

第二天，化合物以及CP-100356使用DMSO进行稀释，然后使用液体工作站将稀释的化合物加入测试细胞孔中。然后每孔加入25 μL实验培养液稀释后SARS-CoV-2病毒，MOI=0.0125。设置细胞对照（细胞，无化合物处理或病毒感染）和无化合物处理对照（细胞感染病毒，无化合物处理，加入0.5%DMSO），以及CP-100356对照（细胞感染病毒，2 μM CP-100356处理）。每孔细胞培养液终体积为50 μL。细胞于5% CO_2、37℃培养箱中继续培养24小时。

免疫荧光染色

（1） 病毒感染24小时后，每孔加入17 μL 16%多聚甲醛。然后于室温放置30分钟；

（2） 吸去上清，使用DPBS洗板二次；

（3） 每孔加入25 μL 0.25% TritonX-100，室温放置20分钟；

（4） 吸去0.25% TritonX-100，使用DPBS洗板二次；

（5） 每孔加入25 μL稀释后的一抗（1:3000倍稀释），37℃孵育1个小时；

（6） 吸去一抗，使用DPBS洗板二次；

（7） 每孔加入25 μL稀释后的二抗Alexa Fluor 488标记的羊抗兔IgG（1:2000倍稀释）和2.5μg/mL(1:4000倍稀释)的Hoechst 33342，37℃孵育1个小时；

（8） 吸去二抗和Hoechst，使用DPBS洗板二次；

（9） 使用高内涵成像分析仪Operetta读板，仪器设定： 488/405 emission, 20倍物镜，每个孔5个视野。

数据分析

使用Columbus软件定量分析高内涵成像分析仪读板所得的图片中的细胞总数（Hoechst染色细胞数量）和新型冠状病毒感染细胞数（Alexa Fluor 488标记的细胞数量）。感染细胞比例和细胞总数数据用于化合物抗病毒活性和细胞毒性分析。计算公式如下：

抑制率 (%)=100 -（测试孔感染细胞比例-细胞对照孔平均感染细胞比例） / （无化合物处理对照孔平均感染细胞比例-细胞对照孔平均感染细胞比例）x 100

细胞活率 (%)= 测试孔细胞总数 / 无化合物处理对照孔平均细胞总数 x 100

使用 XLfit 4 软件对化合物的抑制活率和细胞活率进行非线性拟合分析并计算出化合物的 IC_{50} 和 CC_{50} 值，拟合方法为" Sigmoidal dose-response"。IC_{50} 和 CC_{50} 的计算公式为：Y = Bottom + (Top Bottom)/(1 + (IC_{50}/X)Hillslope)。

表 8：野生型新冠病毒评价化合物体外抗冠状病毒的活性

化合物编号	EC_{50}(nM)	CC_{50}(nM)
3	35	> 5000
4	30	> 5000
5	20	> 5000
9	19	> 5000
11	3.5	> 5000

结论：本发明化合物具有较好的体外抗新冠病毒活性。

实验例 4 小鼠药代动力学试验

本研究选用C57BL/6J雄性小鼠受试动物，应用LC/MS/MS法定量测定了小鼠经口服和注射给予测试化合物11，在不同时间点的血浆药物浓度，以评价受试药物在小鼠体内的药代动力学特征。

将试验化合物用于 30% PEG400+70% 生理盐水中经灌胃给予小鼠体内（过夜禁食，6-8 周龄）。动物给药后于在 0.083、0.25、0.5、1、2、4、8、12 及 24 小时分别采血 25 μL，置于预先加有 EDTA-K2 的商品化抗凝管中，4℃，3200 g 离心 10 min 取血浆，血浆样品经处理后，采用 LC-MS/MS 法测定血药浓度。

表 9：化合物 11 的小鼠药代动力学参数

PK参数	i.v.@ 3mpk	p.o.@ 10 mpk
C_{max} (nM)	NA	1855
T_{max} (h)	NA	0.25
$T_{1/2}$ (h)	0.2	NA
Vd_{ss} (L/kg)	0.9	NA
CL(mL/min/kg)	68.5	NA
$AUC_{0\text{-}last}$ (nM·h)	1447	1519

NA表示不存在；

结论：本发明化合物在小鼠中清除较快，造成化合物的暴露量不高，口服吸收大约30%生物利用度。

实验例 5 本发明化合物与利托那韦联用的药代动力学试验

本研究选用C57BL/6J雄性小鼠受试动物，应用LC/MS/MS法定量测定了小鼠经口服与利托那韦联用，在不同时间点的血浆药物浓度，以评价受试药物在小鼠体内的药代动力学特征。

先将利托那韦 10 mpk 在-12h and 0h 经灌胃给予小鼠体内，再将试验化合物溶于 30% PEG400+70% 生理盐水溶液中经灌胃给予小鼠体内（过夜禁食，6-8 周龄）。动物给药后于在 0.083、0.25、0.5、1、2、4、8、12 及 24 小时分别采血 25 μL，置于预先加有 EDTA-K2 的商品化抗凝管中，4℃，3200 g 离心 10 min 取血浆，血浆样品经处理后，采用 LC-MS/MS 法测定血药浓度。

表 10：化合物 11 与利托那韦联用的小鼠药代动力学参数

PK参数	p.o.@ 10 mpk
C_{max} (nM)	10090
T_{max} (h)	0.5
$AUC_{0\text{-}last}$ (nM·h)	28683

结论：本发明化合物与利托那韦联用后，暴露量比单药增加近20倍。

实验例6 大鼠组织分布试验

本研究选用SD雄性大鼠受试动物，应用LC/MS/MS法定量测定了大鼠经口服给予测试化合物在不同时间点的血浆、肺部中的药物浓度，以评价受试药物在大鼠体内的药代动力学特征。

先将利托那韦 10 mpk 在-12h and 0h 经灌胃给予大鼠体内，将试验化合物 30mpk 溶于 10% Solutol +30%PEG 400 + 2 % Tween 80+H_2O 58%溶液经灌胃给予大鼠体内（过夜禁食）。动物给药后于 0.25、1 和 6 小时从大鼠隐静脉采血 40 μL 置于添加了 EDTA-K2 的抗凝管中，4℃，3200 g 离心 10 min 取血浆，并于

0.25、1 和 6 小时分别处死部分动物，采集肺部组织。血浆样品经处理后，采用 LC-MS/MS 法测定血药浓度。

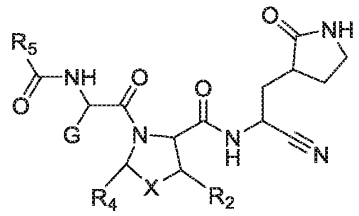
表11 化合物11在大鼠中的药代动力学参数

各时间点组织浓度及比例	肺部/血浆（nM）	比例
0.25 h	15800 / 2860	5.5 / 1
1 h	18450 / 5490	3.2 / 1
6 h	7850 / 4875	1.6 / 1
AUC(0-6h) (h. nmol/L)	76840 / 29371	2.6 /1

结论：本发明化合物与利托那韦联用后，在大鼠中的肺部有更高的暴露量。

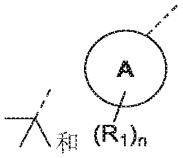
权 利 要 求 书

1.式(X)所示化合物或其药学上可接受的盐，



(X)

其中，

G 选自  和 ；

环 A 选自 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基；

R_1 各自独立地选自卤素、OR_{11}、CN、$CH_3S(O)_m$-、-$NH(R_{12})$、C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 卤代烷基；

R_{11} 选自 H、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 卤代烷基、$CH_3(OCH_2CH_2)_p$-和 $H(OCH_2CH_2)_q$-；

R_{12} 选自 C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 卤代烷基、CH_3CO-和 CH_3SO_2-；

m 选自 0、1 和 2；

p 和 q 选自 1、2、3、4、5 和 6；

n 选自 0、1、2、3 和 4；

X 选自-$CH(R_3)$-、-CH_2CH_2-、O、S、Se、SO_2 和-$N(R_3)$-，所述-CH_2CH_2-任选被 1、2、3 或 4 个 R 取代；

R 各自独立地选自卤素、OH、NH_2、CN、C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 卤代烷基；

R_3 各自独立地选自 H、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，所述 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_{31} 取代；

R_2、R_4 各自独立地选自 H、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_{21} 取代；

或者，

R_2 和 R_4 及它们相连的原子一起形成 C_{5-8} 环烷基、5-6 元杂环烷基或 5-6 元杂环烯基，所述 C_{5-8} 环烷基、5-6 元杂环烷基或 5-6 元杂环烯基任选独立地被 1 或 2 个 R_a 取代；

R_a 各自独立地选自 H、卤素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基，所述 C_{3-6} 环烷基、C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_{41} 取代；

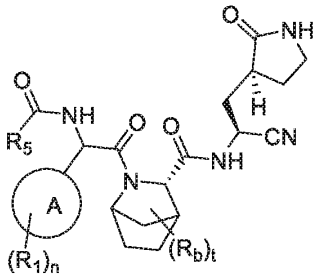
R_{21}、R_{31}和R_{41}各自独立地选自卤素、OH、NH_2、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷基和C_{1-3}卤代烷氧基；

R_5选自C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、$-CH_2-R_6$和$-CH_2-O-R_6$；

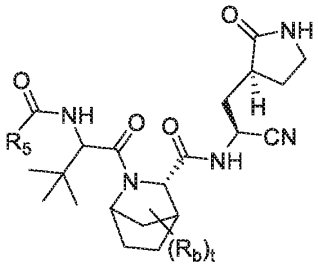
R_6选自苯基，所述苯基任选被1、2或3个R_{61}取代；

R_{61}选自卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}卤代烷氧基。

2.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其选自(X-1)和(X-2)所示的结构，



(X-1)



(X-2)

其中，

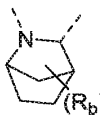
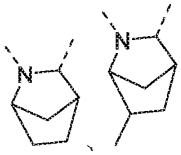
R_b各自独立地选自H、卤素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基和C_{3-6}环烷基；

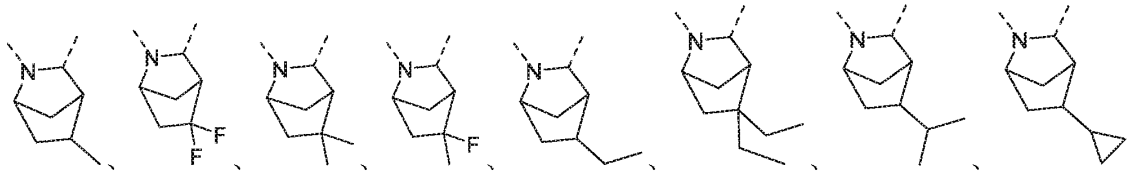
或者，相邻碳原子或同一碳原子上的两个R_b及它们相连的原子一起形成环丙基；

t选自1和2；

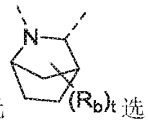
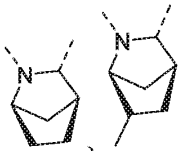
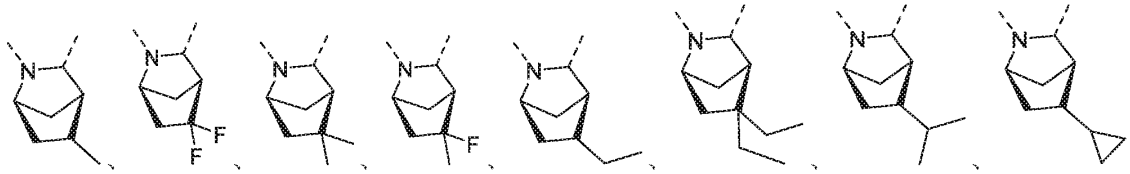
R_1、R_5、n和环A如权利要求1所定义。

3.根据权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R_b各自独立地选自H、F、甲基、乙基、异丙基和环丙基。

4.根据权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，结构单元  选自  、



和  。

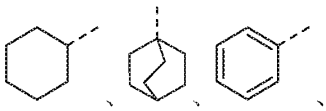
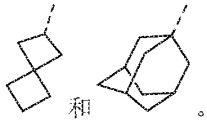
5.根据权利要求 4 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，结构单元  选自  、  和  。

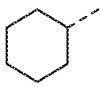
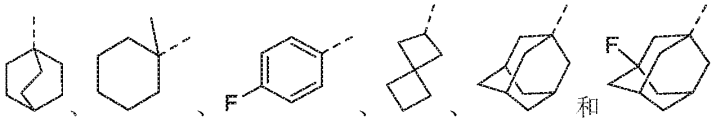
6.根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R_1 各自独立地选自卤素、C_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。

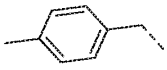
7.根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R_1 各自独立地选自 F、Cl 和甲基。

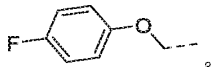
8.根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，环 A 选自 C_{5-10} 环烷基和苯基。

9.根据权利要求 8 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，环 A 选自环己基、螺[3.3]庚烷基、双环[2.2.2]辛烷基、金刚烷基和苯基。

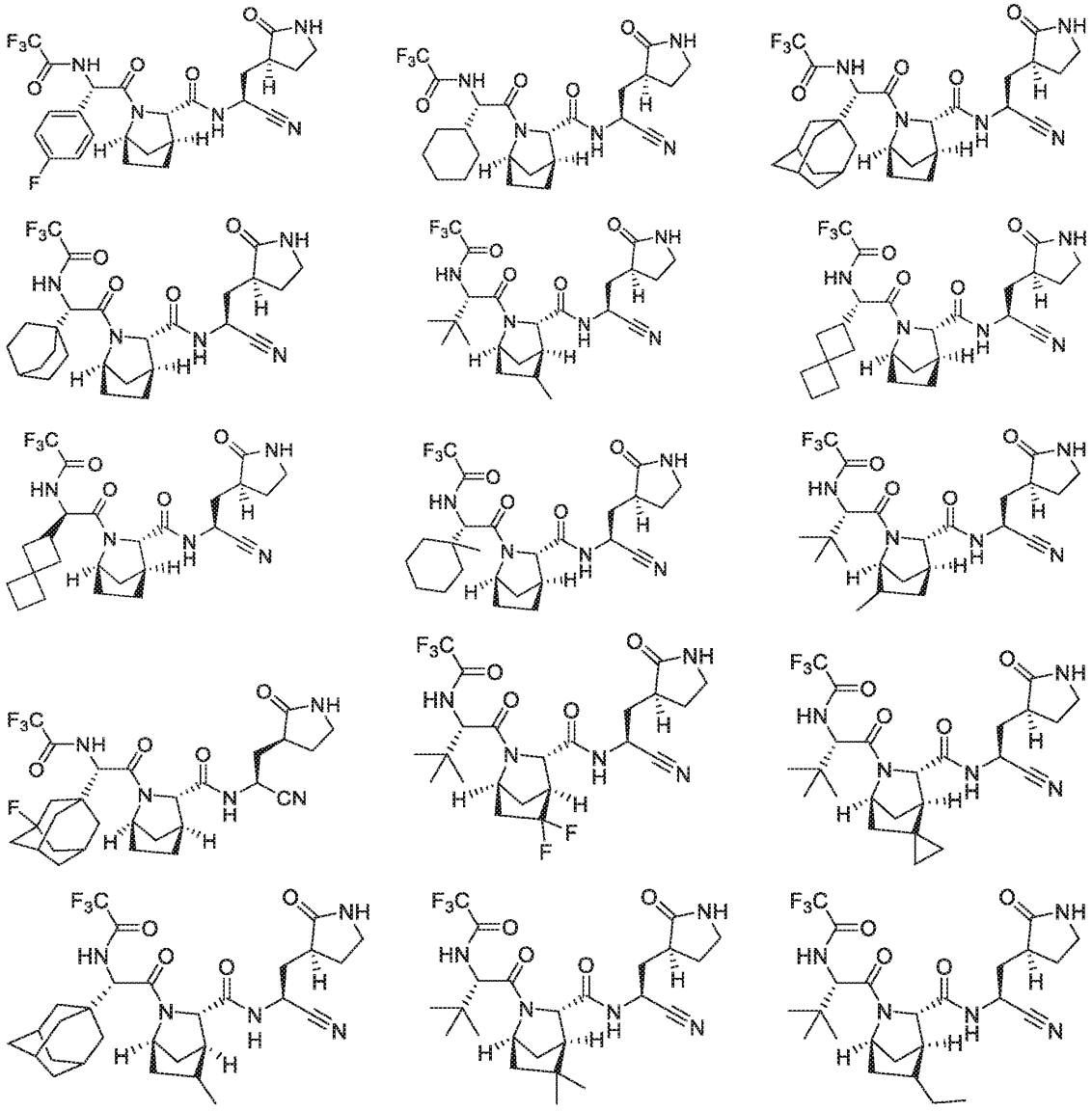
10.根据权利要求 9 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，环 A 选自  、  和 。

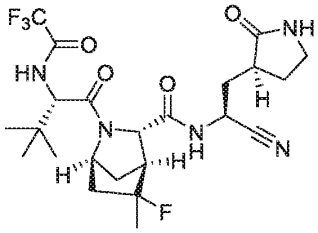
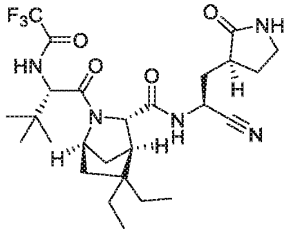
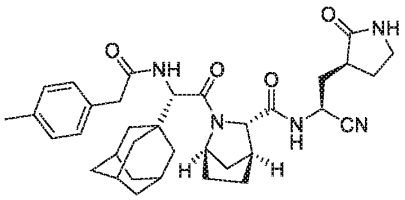
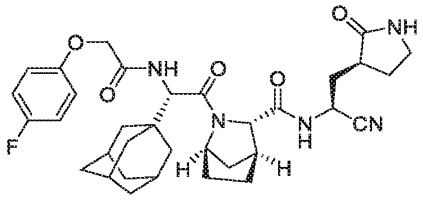
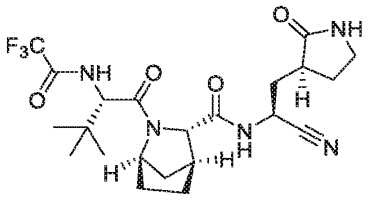
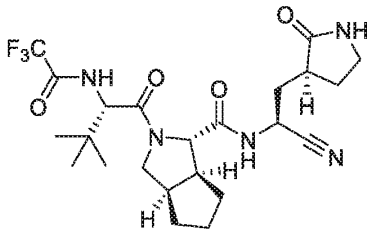
11.根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，结构单元  选自  、  和 。

12.根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R_5 选自-CF_3、-OCH_3、 

和  。

13.下式的化合物或其药学上可接受的盐，



。

14.一种药物组合物，其包含权利要求 1~13 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐；进一步地，所述药物组合物还可以包含药学上可接受的辅料。

15.权利要求 1~13 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求 14 所述的药物组合物在制备治疗 3CL 蛋白酶相关疾病的药物上的应用。

16.根据权利要求 15 所述的应用，其中所述 3CL 蛋白酶相关疾病是冠状病毒感染。

17.根据权利要求 16 所述的应用，其中所述冠状病毒感染是 COVID-19。