

技术领域

- 5 本发明属于医药化学领域，具体涉及一类新型吡啶酮衍生物或其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶，含有前述吡啶酮衍生物或其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶的药物组合物以及它们作为抗病毒药物的用途，特别是作为制备帽依赖型核酸内切酶抑制剂（Cap dependent endonuclease inhibitor）的药物用于预防和/或治疗感染流感病毒的用途，具体例如用于制备预防和/或治疗流感病毒A型和流感病毒B型感染的药物的用途。

背景技术

- 10 流感是感染流感病毒引起的急性呼吸道传染病。每年流行性感冒可以导致上千人死亡，而大规模的流感爆发在全球范围内可导致百万人死亡。尽管流感疫苗和抗病毒药物如金刚烷（amantadine）可以用于预防和治疗流感，但它们的预防和疗效非常有限，需要开发更广谱的疫苗和更有效的抗流感药物。
- 15 神经氨酸酶抑制剂奥塞米韦（Oseltamivir）和扎那米韦（Zanamivir）可以压制病毒出芽和释放，但是在临床上神经氨酸酶抑制剂对于重症患者的疗效是可疑的，另外广泛存在的耐药性也是神经氨酸酶抑制剂必须考虑的问题。出于高致死性的新型流感病毒大流行的担心，临床上迫切需要全新机理的抗流感药物。
- 20 在流感病毒的生命历程中，8段RNA片段的转录是一个关键步骤。在这个步骤中RNA聚合酶起关键作用。RNA聚合酶是由PA、PB1和PB2三个亚基组成的三聚体，在感染的宿主细胞核内负责病毒RNA的复制和转录。流感病毒RNA的转录具有特殊的“夺帽”机制，PB2亚基负责识别和结合宿主前体mRNA的“帽子结构”，PA亚基剪切宿主mRNA作为引物，启动转录过程。剪切的mRNA引物在PB1亚基中用于病毒mRNA的合成。因为PA亚基的帽依赖型核酸内切酶在流感变异过程中非常保守，并且是病毒生命过程所必须的，且结合部位具有特异性，因此该结合域非常适合作为抗流感药物的靶位用于开发新型的抗流感药物。由于流感A型和流感B型的内切酶结合部位非常相似，所以
- 25 帽依赖型内切酶抑制剂同时具有抗流感A型和流感B型病毒的活性。已上市的流感治疗药物Baloxavir marboxil即是一种帽依赖型内切酶抑制剂，在临床上对A/B型流感具有高效的治疗效果。CN102803260A公开了被取代的多环性氨基甲酰基吡啶酮衍生物，其对于帽依赖性内切核酸酶具有抑制活性，可用作流感传染病的治疗剂和/或预防剂。

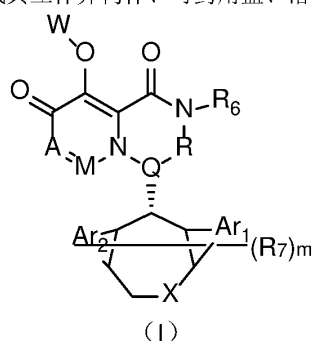
发明内容

- 30 本发明的目的之一在于提供可作为帽依赖型内切酶抑制剂的新型吡啶酮衍生物，其在活性、药代动力学特性如生物利用度以及细胞毒性等中的至少一个方面优于现有的吡啶酮衍生物。

本发明的目的之二是提供一类吡啶酮衍生物，其不仅具有优异的帽依赖性内切核酸酶抑制活性和低的细胞毒性，而且同时还具有显著改善的药代动力学特性尤其是生物利用度。

为实现上述目的，本发明采用如下技术方案：

- 35 一种式（I）所示的吡啶酮衍生物或其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶，



其中:

- (1) A选自N或CR₁, R₁选自氢、氰基、羟基、卤素、羧基、酯基、酰胺基、磺酰胺基;或者, R₁选自未取代或取代的下列基团: C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、C₁₋₆烷基硫基、肼酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基羰基、C₁₋₆烷基羰基氨基、C₁₋₆烷基氧基羰基、C₁₋₆烷基亚硫酰基、C₁₋₆烷基氨基羰基氨基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、C₃₋₆环烷基胺基、C₃₋₆环烷基硫基、C₃₋₆环烷基羰基、C₃₋₆环烷基氨基羰基、C₃₋₆环烷基羰基氨基、C₃₋₆环烷基氨基羰基氨基、C₄₋₈杂环烷基、C₄₋₈杂环烷氧基、C₄₋₈杂环烷基胺基、C₄₋₈杂环烷基硫基、C₄₋₈杂环烷基羰基、C₄₋₈杂环烷基氨基羰基、C₅₋₁₀芳基、C₅₋₁₀芳氧基、C₅₋₁₀芳氧基烷基、C₅₋₁₀芳胺基、C₅₋₁₀芳硫基、C₅₋₁₀芳羰基、C₁₋₆烷基砜基、C₁₋₆烷基磺酰基氨基、C₃₋₆环烷基砜基、C₃₋₆环烷基磺酰基氨基、C₅₋₁₀芳基砜基、C₅₋₁₀芳基磺酰基氨基、氨基草酰基氨基、氨基草酰基、C₅₋₁₀芳胺基羰基或C₅₋₁₀芳胺基羰基氨基;
- (2) M选自N或CR₂, R₂选自氢、氰基、羟基、卤素、羧基、酯基、酰胺基、磺酰胺基;或者, R₂选自未取代或取代的下列基团: C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、C₁₋₆烷基硫基、肼酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基羰基、C₁₋₆烷基羰基氨基、C₁₋₆烷基氧基羰基、C₁₋₆烷基亚硫酰基、C₁₋₆烷基氨基羰基氨基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、C₃₋₆环烷基胺基、C₃₋₆环烷基硫基、C₃₋₆环烷基羰基、C₃₋₆环烷基氨基羰基、C₃₋₆环烷基羰基氨基、C₃₋₆环烷基氨基羰基氨基、C₄₋₈杂环烷基、C₄₋₈杂环烷氧基、C₄₋₈杂环烷基胺基、C₄₋₈杂环烷基硫基、C₄₋₈杂环烷基羰基、C₄₋₈杂环烷基氨基羰基、C₅₋₁₀芳基、C₅₋₁₀芳氧基、C₅₋₁₀芳氧基烷基、C₅₋₁₀芳胺基、C₅₋₁₀芳硫基、C₅₋₁₀芳羰基、C₁₋₆烷基砜基、C₁₋₆烷基磺酰基氨基、C₃₋₆环烷基砜基、C₃₋₆环烷基磺酰基氨基、C₅₋₁₀芳基砜基、C₅₋₁₀芳基磺酰基氨基、氨基草酰基氨基、氨基草酰基、C₅₋₁₀芳胺基羰基或C₅₋₁₀芳胺基羰基氨基;或者, R₁和R₂连接并和与它们相连的碳一起形成第一环或R₂和R₇连接并和与它们相连的碳一起形成第二环;
- (3) Q选自N或CR₃, R₃选自氢、氰基、羧基、酯基、酰胺基;或者, R₃选自未取代或取代的下列基团: C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₄₋₈杂环烷基、C₅₋₁₀芳基、C₃₋₆环烷基硫基、螺环、桥环、C₃₋₆环烷基硫基、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基C₁₋₆烷基硫基C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基C₁₋₆烷基硫基环烷基、C₃₋₆环烷基氧基环烷基、环酰胺基C₁₋₆烷基、环酰胺基环烷基、环砜基C₁₋₆烷基、环砜基环烷基;或者, R₃和R₄连接并和与它们相连的碳一起形成第三环;
- (4) R选自NH、羰基或CR₄R₅, R₄、R₅独立选自氢、氰基、羧基、酯基、酰胺基;或者, R₄、R₅独立选自未取代或取代的下列基团: C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、C₁₋₆烷基硫基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基羰基、C₁₋₆烷基羰基氨基、C₁₋₆烷基氧基羰基、C₁₋₆烷基胺酰基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、C₃₋₆环烷基胺基、C₃₋₆环烷基硫基、C₃₋₆环烷基羰基、C₃₋₆环烷基氨基羰基、C₃₋₆环烷基氨基羰基氨基、C₃₋₆环烷基羰基氨基、C₄₋₈杂环烷基、C₄₋₈杂环烷氧基、C₄₋₈杂环烷基胺基、C₄₋₈杂环烷基硫基、C₄₋₈杂环烷基羰基、C₄₋₈杂环烷基氨基羰基、C₅₋₁₀芳基、C₅₋₁₀芳氧基、C₅₋₁₀芳氧基C₁₋₆烷基、C₅₋₁₀芳胺基、C₅₋₁₀芳硫基、C₅₋₁₀芳基羰基、C₅₋₁₀芳胺基羰基或C₅₋₁₀芳胺基羰基氨基;或者, R₄和R₅连接并和与它们相连的碳一起形成第四环;
- (5) R₆选自氢及未取代或取代的下列基团: C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、C₁₋₆烷基硫基、肼酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基羰基、C₁₋₆烷基羰基氨基、C₁₋₆烷基氧基羰基、C₁₋₆烷基亚硫酰基、C₁₋₆烷基氨基羰基氨基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、C₃₋₆环烷基胺基、C₃₋₆环烷基硫基、C₃₋₆环烷基羰基、C₃₋₆环烷基氨基羰基、C₃₋₆环烷基羰基氨基、C₃₋₆环烷基氨基羰基氨基、C₄₋₈杂环烷基、C₄₋₈杂环烷氧基、C₄₋₈杂环烷基胺基、C₄₋₈杂环烷基硫基、C₄₋₈杂环烷基羰基、C₄₋₈杂环烷基氨基羰基、C₅₋₁₀芳基、C₅₋₁₀芳氧基、C₅₋₁₀芳氧基C₁₋₆烷基、C₅₋₁₀芳胺基、C₅₋₁₀芳硫基、C₅₋₁₀芳基砜基、C₅₋₁₀芳基磺酰基氨基、C₅₋₁₀芳基磺酰基氨基、氨基草酰基氨基、氨基草酰基、C₅₋₁₀芳胺基羰基或C₅₋₁₀芳胺基羰基氨基;或者, R₆为第五环;或者, R₆和R连接并和与它们均相连的氮一起形成第六环, 所述第六环是单环、螺环、并环、桥环或多环, 且所述第六环除含有与所述R、R₆均连接的氮外, 还可选的含有选自杂原子、C=O、S=O或-SO₂中的1个、2个、3个或更多个;
- (6) m为0、1、2、3、4或5, R₇独立选自氢、羟基、氰基、卤素、羧基、酯基、磺酰胺基、酰胺基;或者, R₇选自未取代或取代的下列基团: C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、C₁₋₆烷基硫基、肼酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基羰基、C₁₋₆烷基羰基氨基、C₁₋₆烷基氧基羰基、C₁₋₆烷基亚硫酰基、C₁₋₆烷基氨基羰基氨基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、C₃₋₆环烷基胺基、C₃₋₆环烷基硫基、C₃₋₆环烷基羰基、C₃₋₆环烷基氨基羰基、C₃₋₆环烷基羰基氨基、C₃₋₆环烷基氨基羰基氨基、C₄₋₈杂环烷基、C₄₋₈杂环烷氧基、C₄₋₈杂环烷基胺基、C₄₋₈杂环烷基硫基、C₄₋₈杂环烷基羰基、C₄₋₈杂环烷基氨基羰基、C₅₋₁₀芳基、C₅₋₁₀芳氧基、C₅₋₁₀芳氧基烷基、C₅₋₁₀芳胺基、C₅₋₁₀芳硫基、C₅₋₁₀芳羰基、C₁₋₆烷基砜基、C₁₋₆烷基磺酰基氨基、C₃₋₆环烷基砜基、C₃₋₆环烷基磺酰基氨基、C₅₋₁₀芳基砜基、C₅₋₁₀芳基磺酰基氨基、氨基草酰基氨基、氨基草酰基、C₅₋

芳胺基羰基或C₅₋₁₀芳胺基羰基氨基, 或者, m为2、3、4或5, 一对或多对相邻的两个R₇连接并和与它们相连的碳一起形成第七环; 或者, R₂和R₇连接并和与它们相连的碳一起形成所述的第二环;

(7) X选自Y(CH₂)_n、-CH(OCH₃)、-CH(SCH₃)、N、O或S, Y为化学单键、NH、O或S, n为0、1、2或3;

5 (8) W为氢或依靠化学方法和/或在体内酶的作用下代谢为原药的基团;

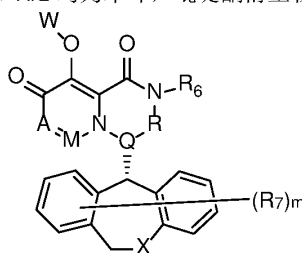
(9) Ar1和Ar2独立的选自苯环, 含有1个、2个、3个或更多个杂原子的芳杂环。

(10) 所述第一环、第二环、第三环、第四环、第五环、第七环独立地为未被间断或被选自杂原子、C=O、S=O、SO₂中的1个、2个、3个或更多个所间断且未取代或取代的碳环, 且所述第一环、第二环、第三环、第四环、第五环和第七环独立地为单环、螺环、并环、桥环或多环。

10

根据本发明, 当R₇有多个时(即m大于1时), R₇相同或不同, 没有特别要求。

根据本发明的一个具体方面, Ar1和Ar2均为苯环, 吡啶酮衍生物如下式(II)所示:



15

(II)。

根据本发明的又一方面, Ar1和Ar2中的至少一个为芳杂环。

根据本发明, 所述的杂环或芳杂环中杂原子优选独立地选自N、O、S。

20

在根据本发明的一些实施方式中, A为CR₁, M为CR₂, R₁和R₂连接并和与它们连接的碳原子一起形成所述第一环。

在根据本发明的一些实施方式中, Q为CR₃, R为CR₄R₅, R₃和R₄连接并和与它们连接的碳原子一起形成所述第二环。

25

在根据本发明的某些实施方式中, R为CR₄R₅, R₄和R₆连接并和与它们相连的氮和碳一起形成所述第六环。

30 根据本发明的进一步实施方案, 式(I)中所述的W包括但不限于下列基团:

(a) -C(=O)-R₈; (b) -C(=O)-(CH₂)_k-R₈, k选自0-3; (c) -C(=O)-O-(CH₂)_k-R₈, k选自0-3; (d) -CH₂-O-R₈; (e) -CH₂-O-C(=O)-R₈; (f) -CH₂-O-C(=O)-O-R₈; (g) -CH(-CH₃)-O-C(=O)-R₈; (h) -CH(-CH₃)-O-C(=O)-O-(CH₂)_k-R₈, k选自0-3; (i) -CH₂-O-P(=O)(OH)₂; (j) -CH₂-O-P(=O)(OPh)(NHR₈); (k) -CH₂-O-P(=O)(OCH₂OC(=O)OR₈)₂; 所述R₈为未取代的或取代的下列基团: C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基胺基、C₁₋₆烷基巯基、肼酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷基氨基羰基、C₁₋₆烷基羰基氨基、C₁₋₆烷基氧基羰基、C₁₋₆烷基亚硫酸基、C₁₋₆烷基氨基羰基氨基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷氧基、C₃₋₆环烷胺基、C₃₋₆环烷巯基、C₃₋₆环烷羰基、C₃₋₆环烷氨基羰基、C₃₋₆环烷羰基氨基、C₃₋₆环烷氨基羰基氨基、C₄₋₈杂环烷基、C₄₋₈杂环烷氧基、C₄₋₈杂环烷胺基、C₄₋₈杂环烷巯基、C₄₋₈杂环烷羰基、C₄₋₈杂环烷氨基羰基、C₄₋₈杂环烷氨基羰基氨基、C₅₋₁₀芳基、C₅₋₁₀芳氧基、C₅₋₁₀芳烷基、C₅₋₁₀芳胺基、C₅₋₁₀芳巯基、C₅₋₁₀芳羰基、C₁₋₆烷基磺基、C₁₋₆烷基磺酰基氨基、C₃₋₆环烷磺基、C₃₋₆环烷磺酰基氨基、C₅₋₁₀芳磺基、C₅₋₁₀芳磺酰基氨基、氨基草酰基氨基、氨基草酰基、C₅₋₁₀芳胺基羰基或C₅₋₁₀芳胺基羰基氨基。

35

40

根据本发明的一个优选方面, 当所述第六环为螺环时, 该螺环的共有碳原子、该螺环与母环(母环是指出现在通式(I)中的环, 以下同)共有的氮原子二者是相邻的或二者之间仅间隔一个原子。

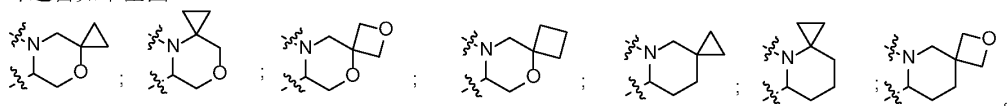
根据本发明的又一具体实施方式，当所述第六环为螺环时，所述螺环中与母环共有氮原子的环在与该氮原子相对的位置为氧原子或氮原子。

- 5 根据本发明的又一优选方面，当所述第六环为螺环时，所述螺环中与母环共有氮原子的环为 5、6、7 或 8 元环，另一环为未取代或为选自卤素、 C_{1-3} 的烃基、 C_{1-3} 的卤代烃基的取代基取代的 3、4、5 或 6 元碳环或氧杂环或硫杂环。

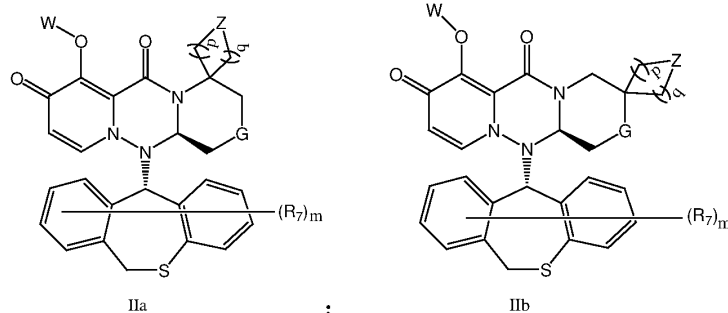
进一步优选地，当所述另一环上具有取代基时，取代基选自甲基、氟、氯、溴、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、氯代甲基。

10

根据本发明的一些具体且优选方面，式 (I) 中， R_6 和 R 连接并和与它们均相连的氮一起形成的第六环选自如下基团：



根据本发明的一个优选实施方式，吡啶酮衍生物如下式 IIa 所示或 IIb 所示：



15

式 IIa 和 IIb 中，

G 为 O 或 CH_2 ；

Z 为 CH_2 或 O 或 S；

p, q 分别为 0、1 或 2，且二者不同时为 0，当 Z 为 O 或 S 时， $p+q$ 大于或等于 2；

- 20 W、 R_7 以及 m 的定义分别同前。

进一步优选地，式 IIa 和 IIb 中， $p+q=1$ 或 2 或 3，Z 为 CH_2 ；或者， $p=1$ 或 2， $q=1$ 或 2，Z 为 O 或 S。

在根据本发明的一些更具体的实施方式中，式 IIa 和 IIb 中， R_7 选自氢、羟基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯氧基。

25

进一步优选地，式 IIa 和 IIb 中， R_7 连接在苯环上。

优选地，m 为 1 或 2 或 3。在一个具体实施方式中，m 为 1 或 2 且 R_7 是氟、氯、溴、甲基或三氟甲基等。

30

优选地，W 选自下列基团：

(a) $-C(=O)-R_8$ ；(b) $-C(=O)-(CH_2)_k-R_8$ ，k 选自 0-3；(c) $-C(=O)-O-(CH_2)_k-R_8$ ，k 选自 0-3；(e) $-CH_2-O-C(=O)-R_8$ ；(f) $-CH_2-O-C(=O)-O-R_8$ ；(g) $-CH(-CH_3)-O-C(=O)-R_8$ ；(h) $-CH(-CH_3)-O-C(=O)-O-(CH_2)_k-R_8$ ，k 选自 0-3；(i) $-CH_2-O-P(=O)(OH)_2$ ；(j) $-CH_2-O-P(=O)(OPh)(NHR_8)$ ；(k) $-CH_2-O-P(=O)(OCH_2OC(=O)OR_8)_2$ ；其中 R_8 选自甲基、乙基、异丙基、丁基。

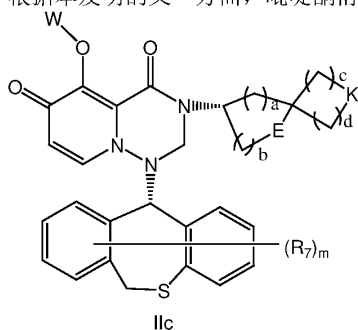
35

在一个具体实施方式中，式 IIa 和 IIb 中，W 为 (f) $-CH_2-O-C(=O)-O-R_8$ ，且 R_8 是甲基、乙基、异丙基或丁基。

40

上述式 IIa 所示或 IIb 所示吡啶酮衍生物，它们表现了最好的活性，而且药物的代谢稳定性得以明显改善，并预期对药物的二级代谢（phase II metabolism glucuronidation）将具有有利的影响。

根据本发明的又一方面，吡啶酮衍生物如下式 IIc 所示：



5 式 IIc 中, a, b, c, d 分别为 0、1、2 或 3, 其中 a 与 b 不同时为 0 或 3, c 与 d 不同时为 0 或 3;
E 为 CH₂ 或 O;
K 为 CH₂ 或 O;
W、R₇ 以及 m 的定义分别同前。

10 优选地, 式 IIc 中, $a+b=1$ 或 2 或 3, $c+d=1$ 或 2 或 3。

优选地, 式IIc中, 式IIc中, R_7 选自氢、羟基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 炔氧基。

15 更具体地，式IIc中，R₇可以是，例如氘、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基甲基等。

优选地，R₇与苯环连接。

20 优选地，式 IIc 中，m 为 0 或 1、2 或 3。

如式 IIc 所示的化合物，它们具有新颖的结构，且是抗流感 A 型和流感 B 型病毒的高活性化合物。

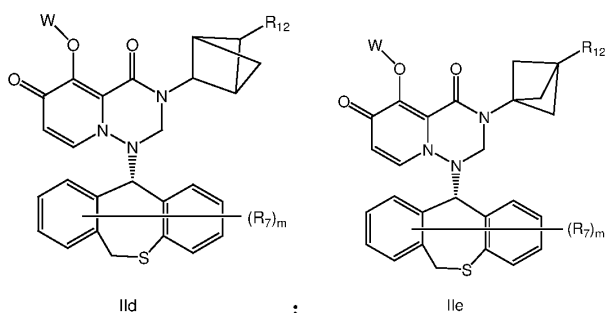
25 根据本发明的一个方面, 当所述第五环为桥环时, 所述桥环为二环或三环, 且由该桥环的桥头碳原子或非桥头碳原子与母环上对应的氮连接。

在根据本发明的一些具体实施方式中，当所述第五环为桥环时，所述桥环为二环[1.1.1]戊烷、二环[2.1.0]戊烷、二环[2.1.1]己烷、二环[2.2.0]己烷、二环[3.1.1]庚烷、二环[3.2.0]庚烷、二环[2.2.1]庚烷、二环[3.2.1]辛烷、二环[3.3.0]辛烷。

30 烷、二环[3.2.1]辛烷、二环[3.3.0]辛烷。

进一步地, 当所述第五环为桥环时, 所述桥环上未被取代或被选自氟、氯、溴、三氟甲基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 的 1 个, 2 个, 3 个或更多个取代基取代。

35 根据本发明的又一方面，吡啶酮衍生物如下式 IIId 或 IIe 所示：



式 11d 和 11e 中,

R₁₂选自氢、羟基、氰基、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基取代烷基、C₁₋₆烷基基；

5 W 、 R_7 以及 m 的定义分别同前。

优选地, R₁₂选自氢、氟、氯、甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、甲氧基甲基、羟基甲基等。

优选地, 式II d或II e中, R₇分别选自氢、羟基、氰基、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基。优选地, R₇与苯环连接。

如式 IId 和 IIe 所示的化合物，它们在空间体积和基团的空间配置相比现有化合物，有明显优化，从而在具有强效的抑制流感 A 的活性的同时，具有明显的代谢优势（代谢稳定），有很好的开发前景。

15

根据本发明的一个方面, 当R₆和R连接并和与它们均连接的氮一起形成的所述第六环为4、5、6或7元单环时, 式(I)还满足如下条件中的至少一个:

i) 所述第六环除含有与所述R、R₆均连接的氮外，还可选的含有氧、另外的氮、C=O、S=O、SO₂中的一者或二者；

20

ii) 所述第六环上具有至少一个选自羟基、氰基、羧基、酯基、磺酰胺基、酰胺基、C₂₋₆烯炔基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆卤代环烷基、C₃₋₆环烷氧基、C₁₋₆炔氧基、C₁₋₆炔基、C₁₋₆炔氧基、C₁₋₆炔氧基、C₁₋₆炔胺基、C₁₋₆炔炔基、肼基、C₁₋₆炔基羰基、C₁₋₆炔基氨基羰基、C₁₋₆炔基羰基氨基、C₁₋₆炔基氧基羰基的取代基；

25

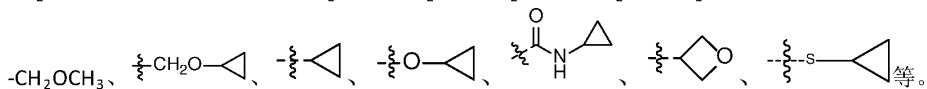
iii)所述第六环具有环内碳碳烯键,或所述第六环具有与所述第六环共用一个碳原子的环外碳碳烯键;

iv) 所述 Ar1 和 Ar2 中的至少一个为含氮芳杂环;

v) A 与 M 中的至少一个为 N 。

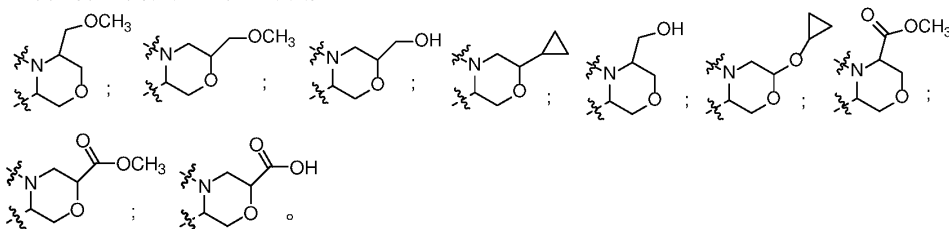
进一步地, 所述ii)中, 所述的第六环上的所述取代基选自 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、

30

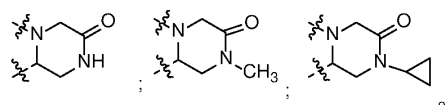


根据本发明的一个具体方面，所述第六环为4、5、6或7元单环，该第六环含有的杂原子总数为2个且这2个杂原子处于对位或间位，其中一个杂原子是所述与R、R₆均连接的氮原子，另一个杂原子是氧或硫。代表性的第六环例如：

35

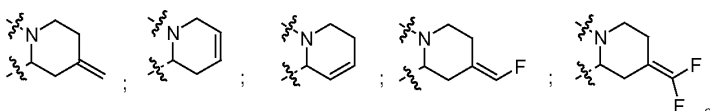


在根据本发明的一个更具体的实施方式中，所述第六环含有的 2 个杂原子均为氮原子且该 2 个氮原子处于相对的位置，同时所述第六环还具有一个 C=O。代表性的第六环例如：



5

根据本发明的另一具体方面，所述第六环为4、5、6或7元单环，所述第六环含有的杂原子总数为1个即与R、R₆均连接的氮原子（也即与母环共有的氮原子），同时：所述的第六环具有一个环内碳碳烯键或者所述的环外碳碳烯键。代表性的第六环例如：



根据本发明的一个方面，式 (I) 中，第六环为未取代的吗啉环，且还满足如下条件中的至少一个：

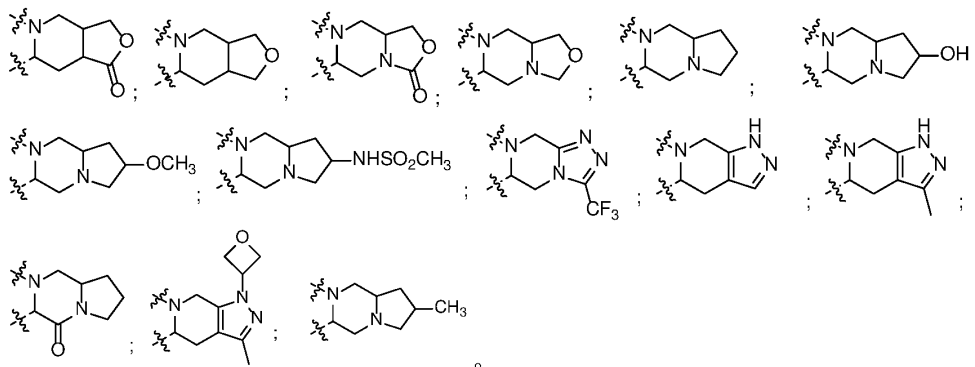
i) A和M中的一个为N, 另一个相应为所述的CR₁或CR₂, 同时Q为CH。

ii) Ar1 和 Ar2 中的至少一个为含 1 个或 2 个氮原子的含氮芳杂环。

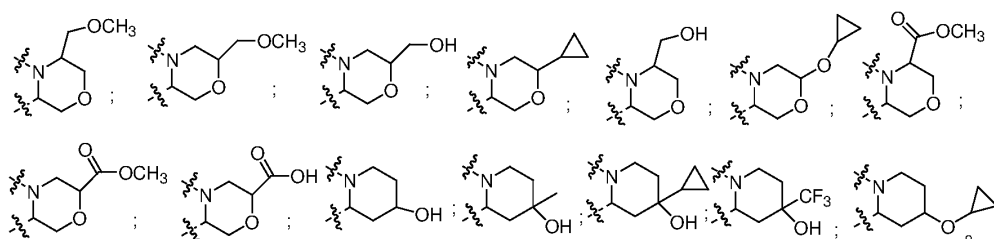
根据本发明的又一方面，当第六环为并环时，所述并环为双环，其中的与母环共有氮原子的环为饱和 5 元或 6 元环且可选择的含有选自 O、另外的 N、C=O、S=O、SO₂ 中的一者或二者，另一环为 3、4、5 或 6 元饱和或不饱和环且可选择的含有 O、N、C=O、S=O、SO₂ 中的一者或二者。

20 根据本发明的一个优选实施方式，第六环为并环时，所述并环中的与母环共有N原子的环为哌啶环或
哧嗪环，另一个环为5或6元芳香杂环或饱和杂环。进一步地，该5或6元芳香杂环或饱和杂环未
取代或被选自羟基、氰基、羰基、酯基、磺酰胺基、酰胺基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯烃基、C₁₋₆卤代烃基、
C₁₋₃烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₆炔氧基**C₁₋₆**炔基、C₁₋₆胺基、C₁₋₆硫基、肼酰基、C₁₋₆羰基氨基、C₁₋
6羰基磺酰胺基、C₁₋₆羰基氨基羰基、C₁₋₆羰基氨基氨基、C₁₋₆羰基氧基氨基的1个，2个，3个或多个更
25 多个取代基取代。

根据本发明的一些具体实施方式，第六环选自如下基团：

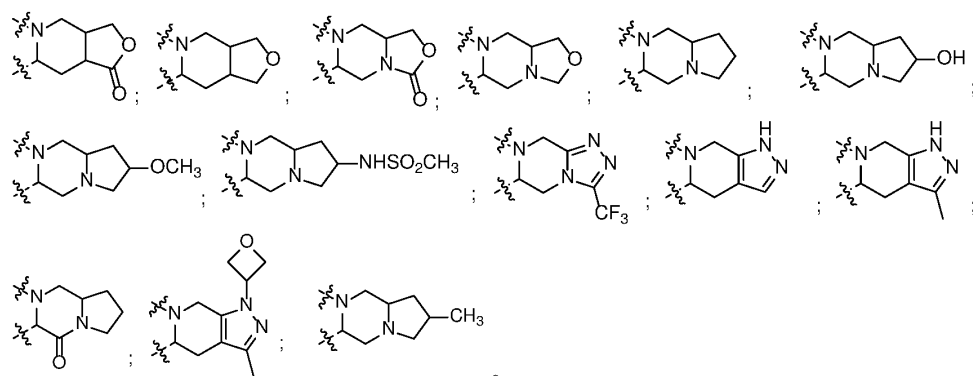


根据本发明的一些实施方式，第六环为哌啶环或吗啉环，环上的取代基优选但不限于如下基团：烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、羟基烷基、酯基、羧基、酰胺基、氰基、环烷基、环烷氧基、卤代环烷基、羟基、羟基和烷基/卤代烷基连到同一个碳原子或环烷基和羟基连到同一个碳原子上。哌啶环或吗啉环优选如下基团：



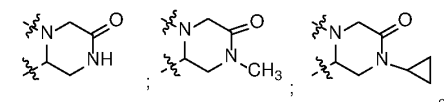
根据本发明的一些实施方式，第六环为哌啶并杂环（包括芳香杂环或饱和杂环）或哌嗪并杂环（包括芳香杂环或饱和杂环），环上的取代基优选但不限于如下基团：烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基或甲磺酰氨基。哌啶并杂环（包括芳香杂环或饱和杂环）或哌嗪并杂环优选如下基团：

5



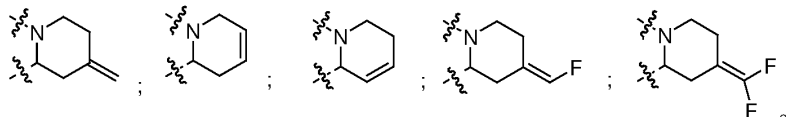
10

根据本发明的一些实施方式，第六环为哌嗪环，且环上含有 oxo 基团(羰基)，这类哌嗪环优选但不局限于以下基团：

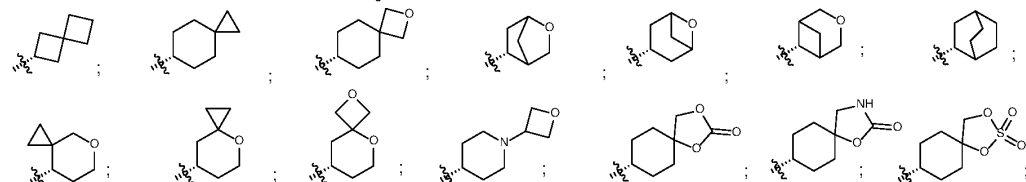


15

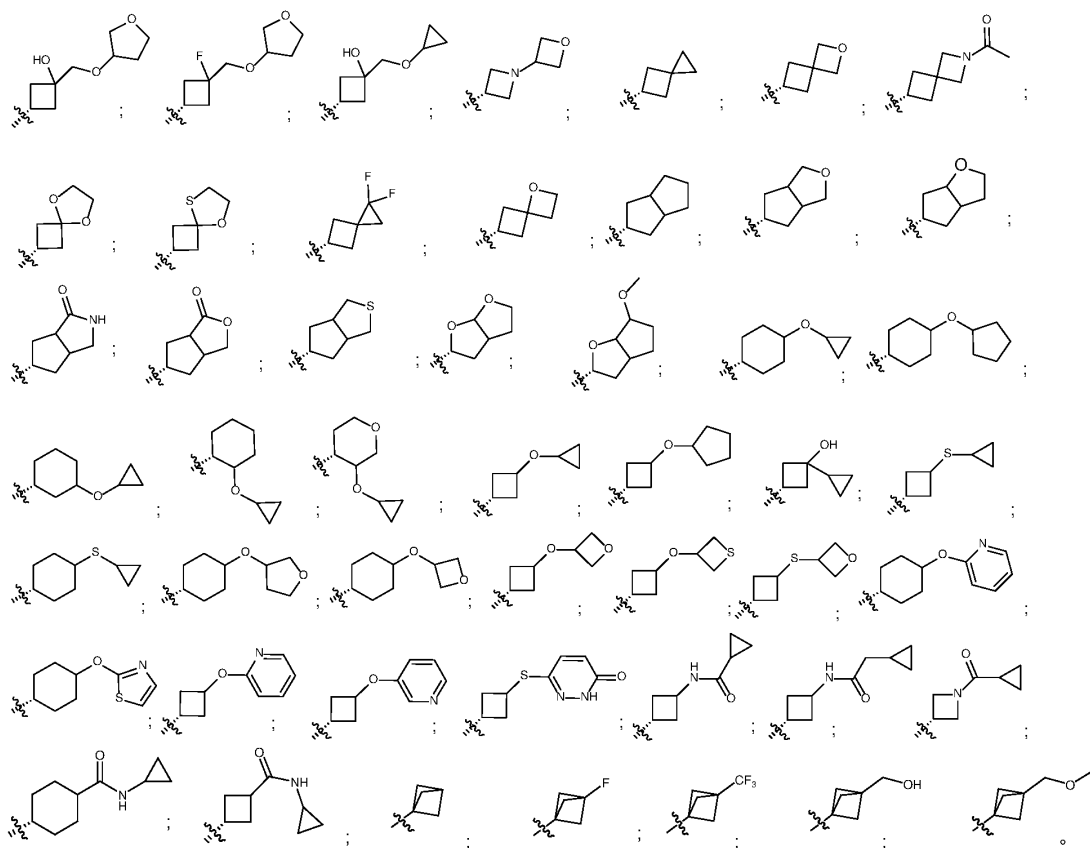
根据本发明的一些实施方式，第六环为不饱和哌啶环，不饱和键位于环内或环外，这类不饱和哌啶环优选但不局限于以下基团：



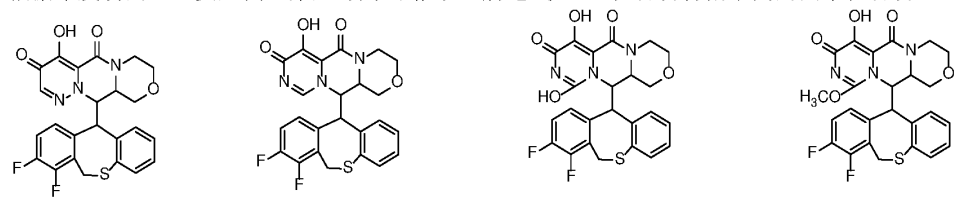
根据本发明的某些优选实施方案， R_6 选自如下基团：



20

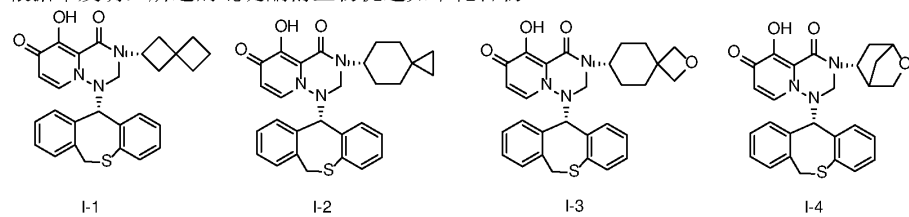


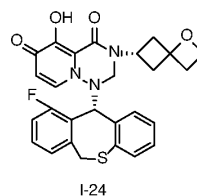
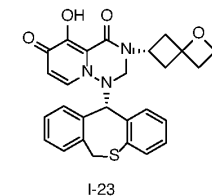
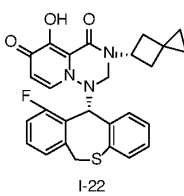
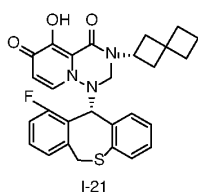
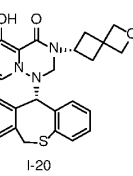
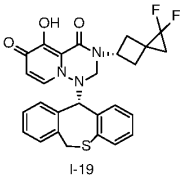
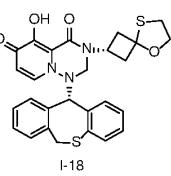
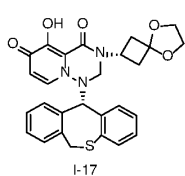
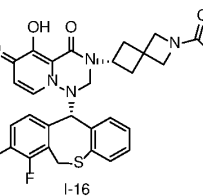
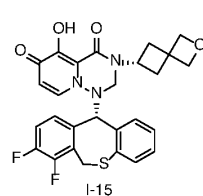
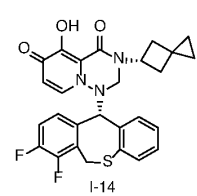
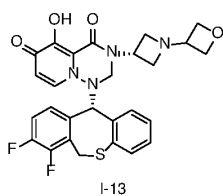
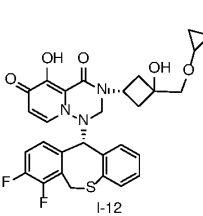
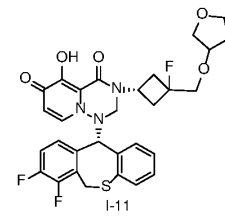
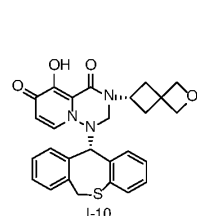
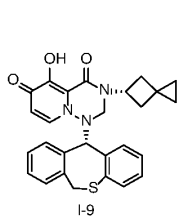
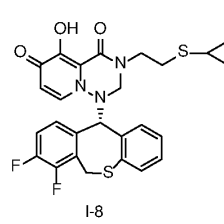
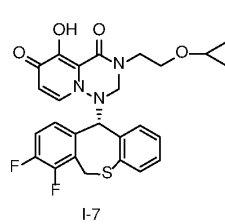
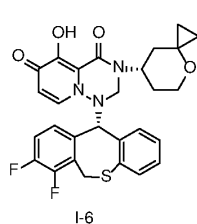
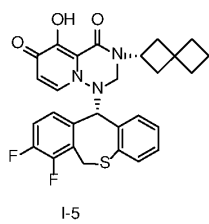
根据本发明的一些实施例，第六环为吗啉环，所述式（I）化合物特指下面的四个化合物：



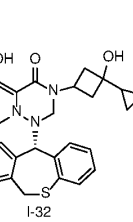
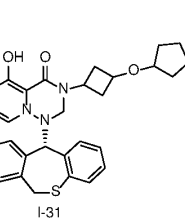
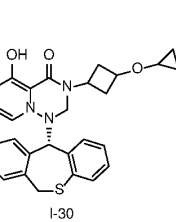
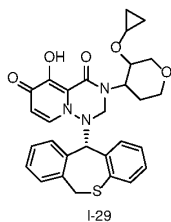
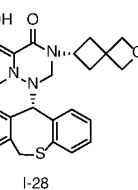
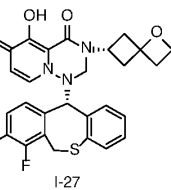
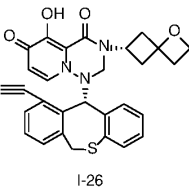
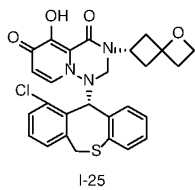
10

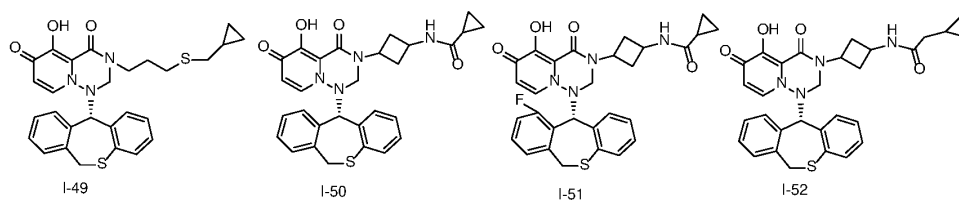
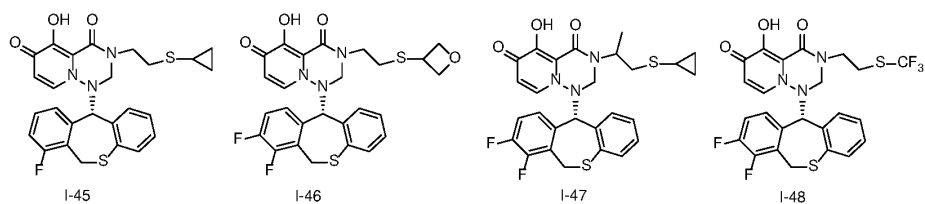
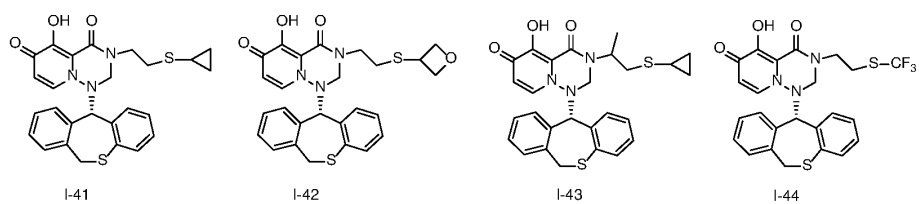
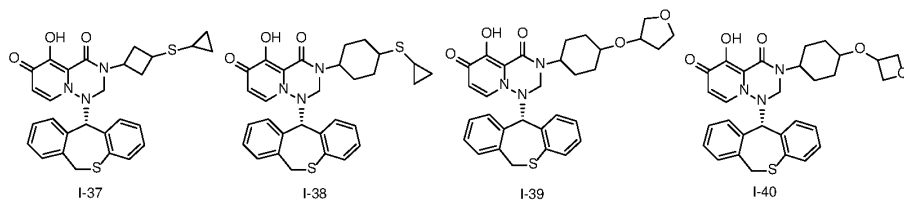
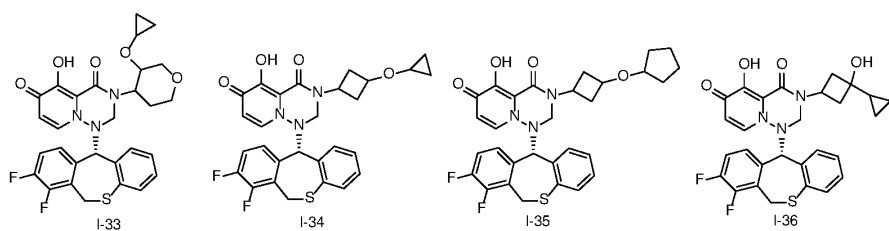
根据本发明，所述的吡啶酮衍生物优选如下化合物：



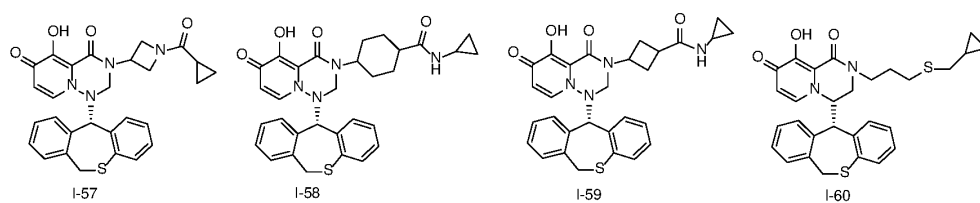
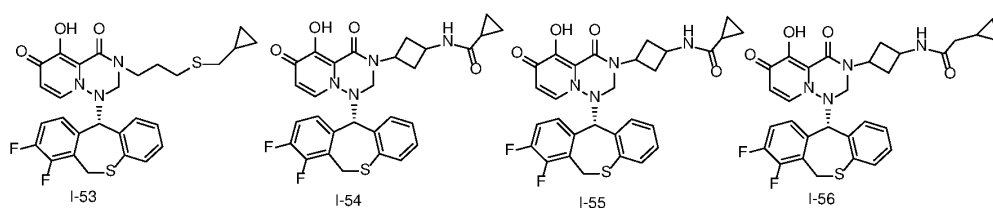


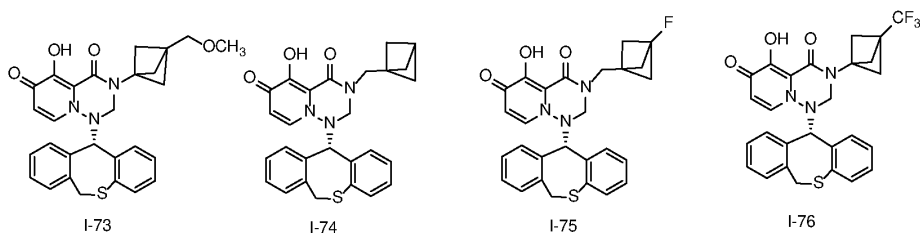
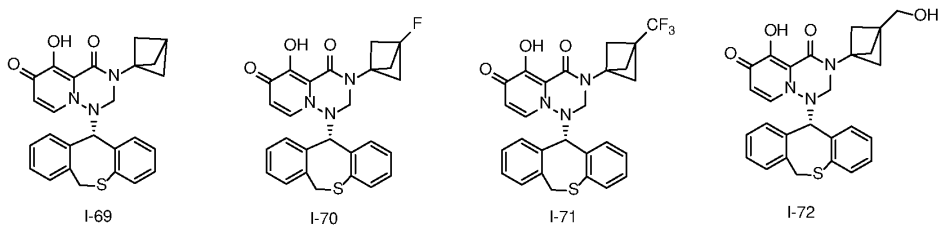
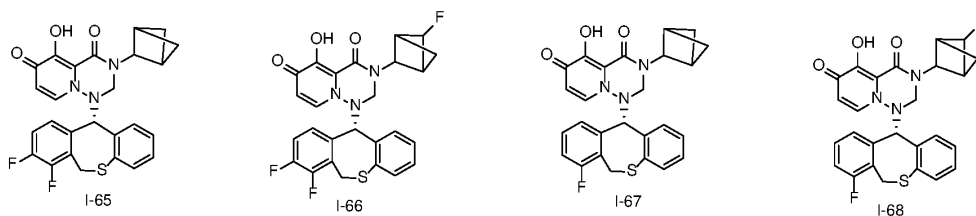
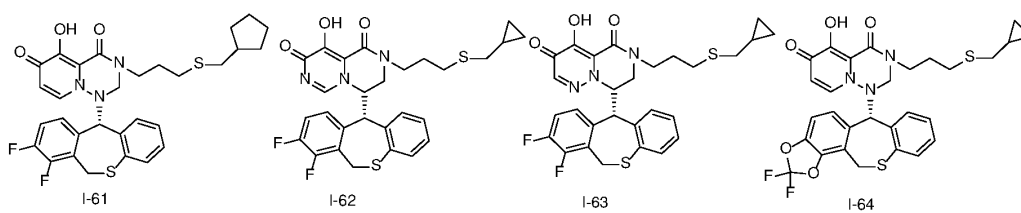
5



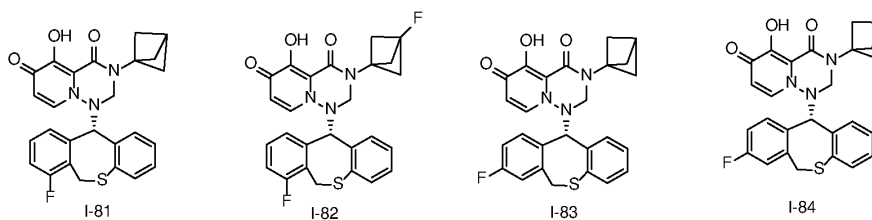
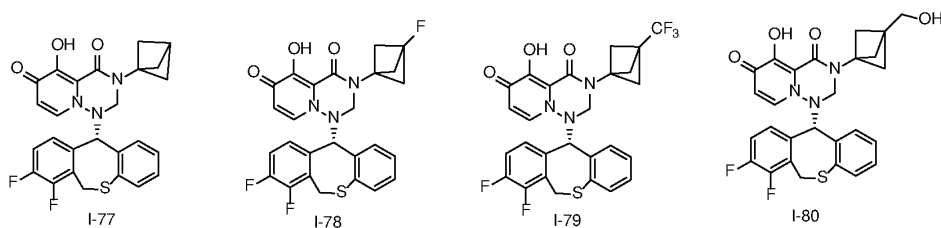


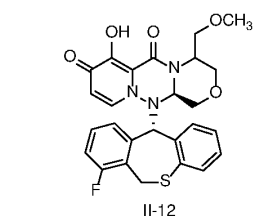
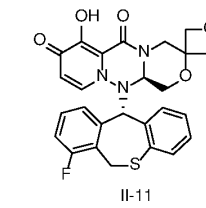
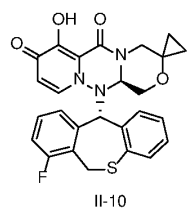
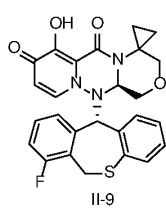
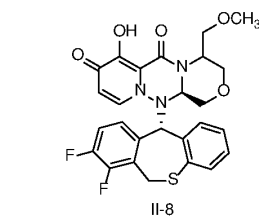
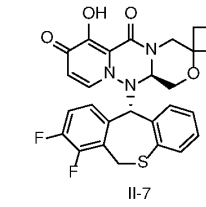
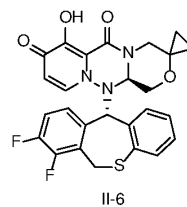
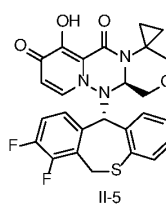
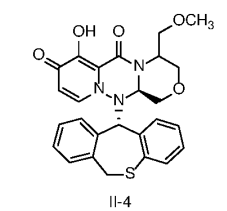
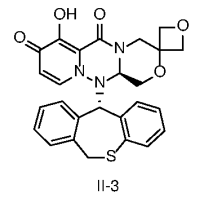
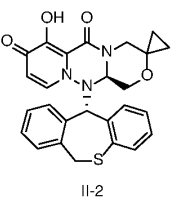
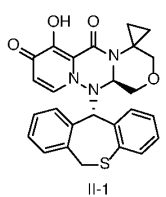
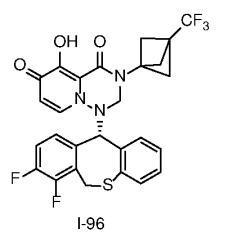
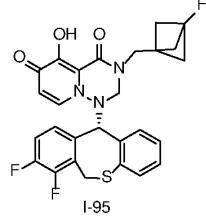
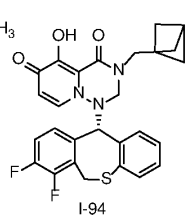
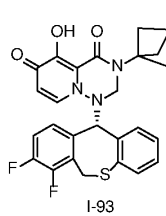
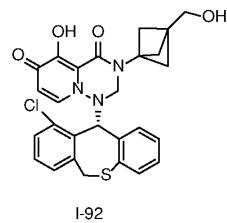
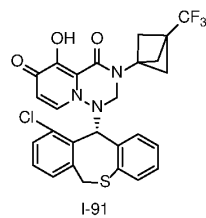
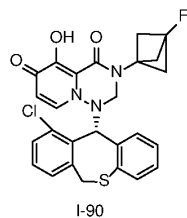
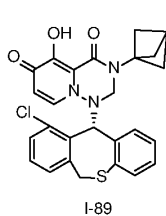
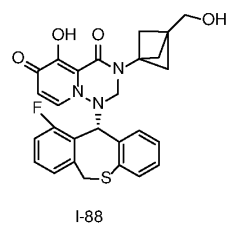
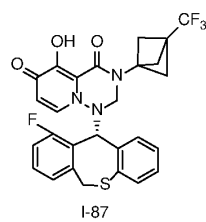
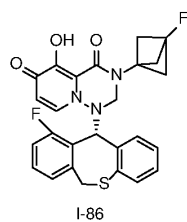
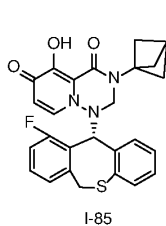
5

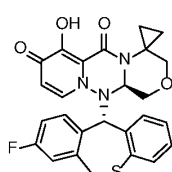




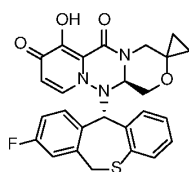
5



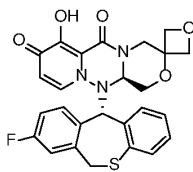




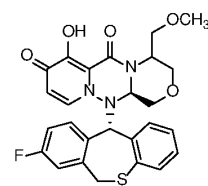
II-13



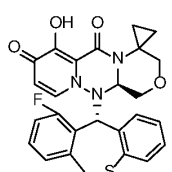
II-14



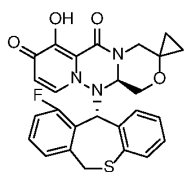
II-15



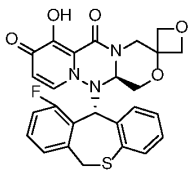
II-16



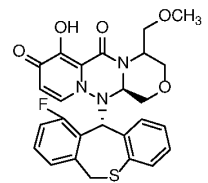
II-17



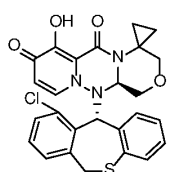
II-18



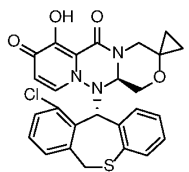
II-19



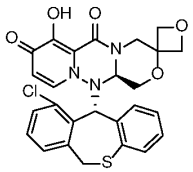
II-20



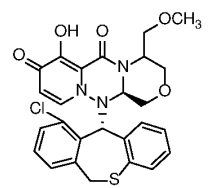
II-21



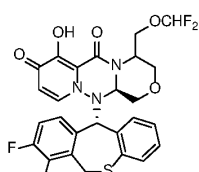
II-22



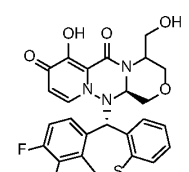
II-23



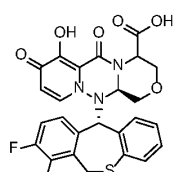
II-24



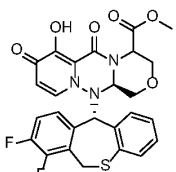
II-25



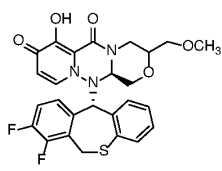
II-26



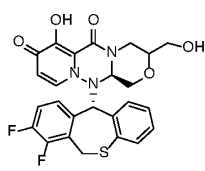
II-27



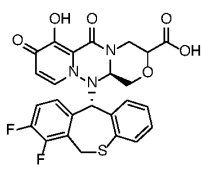
II-28



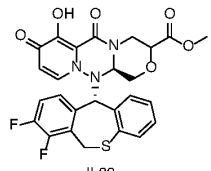
II-29



II-30

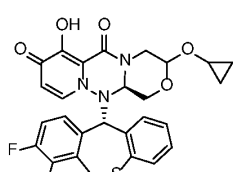


II-31

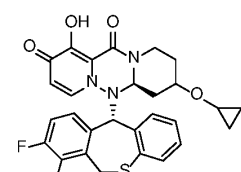


II-32

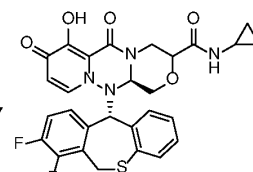
5



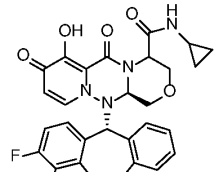
II-33



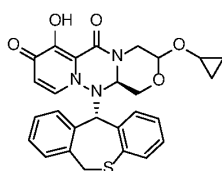
II-34



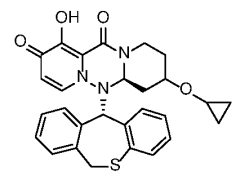
II-35



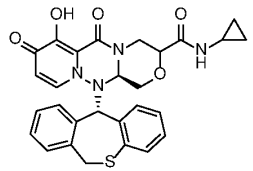
II-36



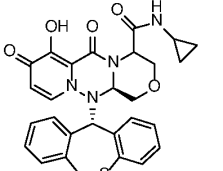
II-37



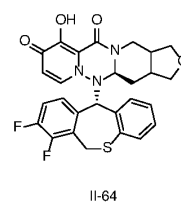
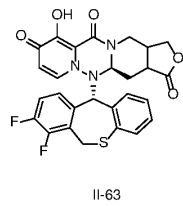
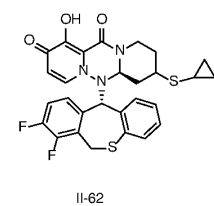
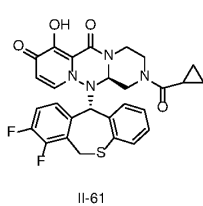
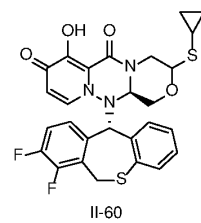
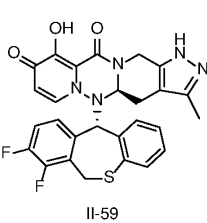
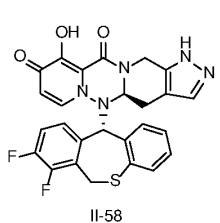
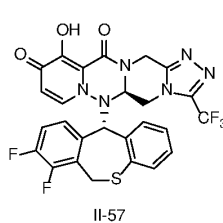
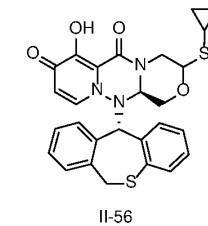
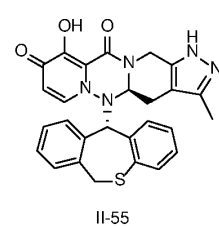
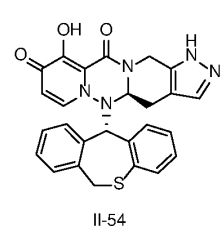
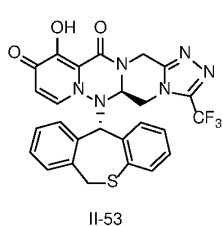
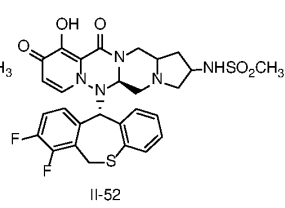
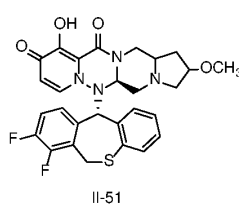
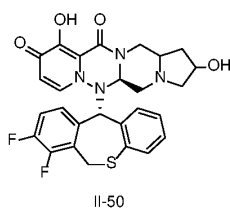
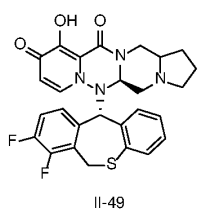
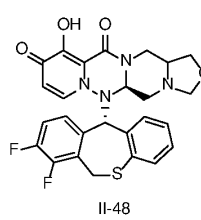
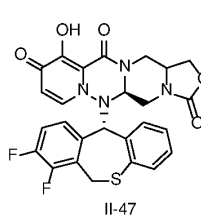
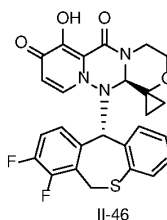
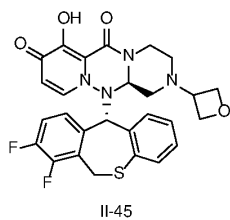
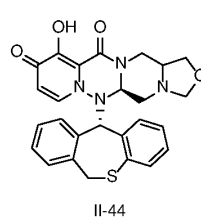
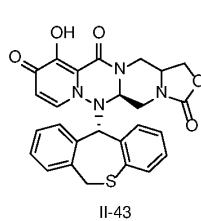
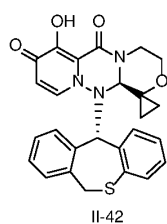
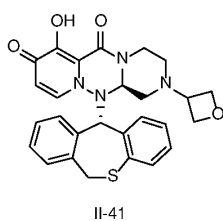
II-38

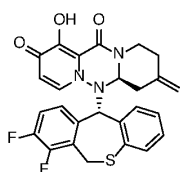


II-39

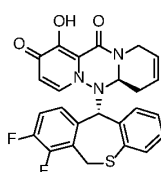


II-40

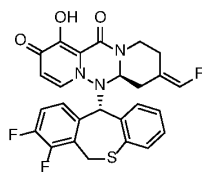




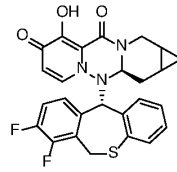
II-65



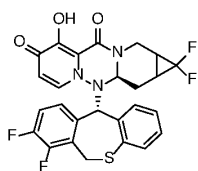
II-66



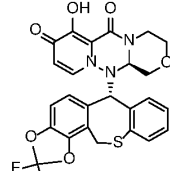
II-67



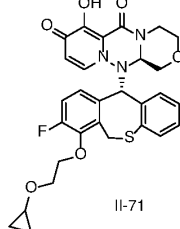
II-68



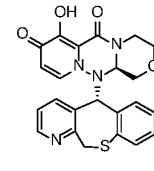
II-69



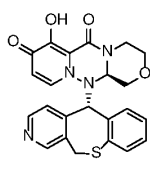
II-70



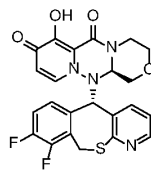
II-71



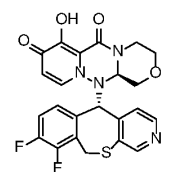
II-72



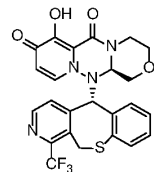
II-73



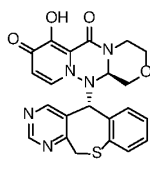
II-74



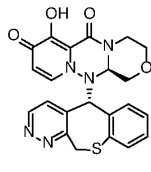
II-75



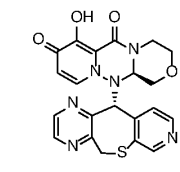
II-76



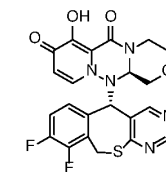
II-77



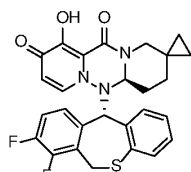
II-78



II-79



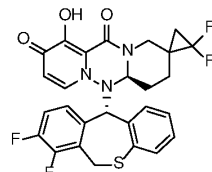
II-80



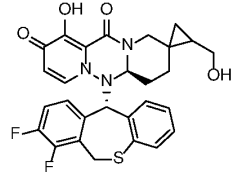
II-81



II-82

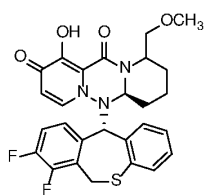


II-83

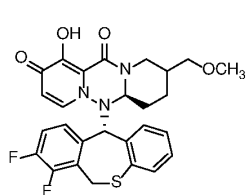


II-84

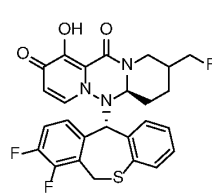
5



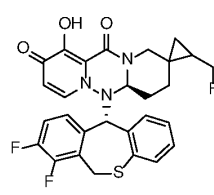
II-85



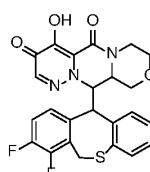
II-86



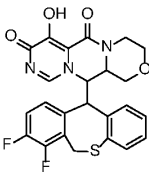
II-87



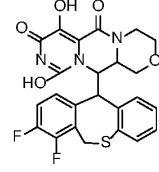
II-88



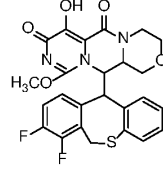
II-89



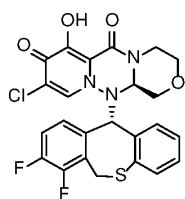
II-90



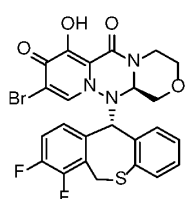
II-91



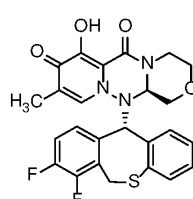
II-92



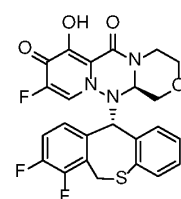
II-93



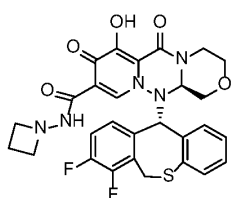
II-94



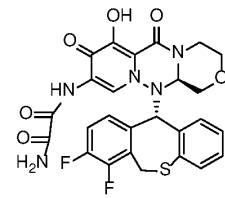
II-95



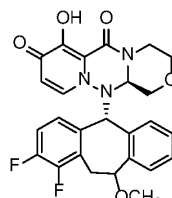
II-96



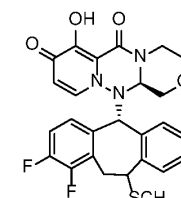
II-97



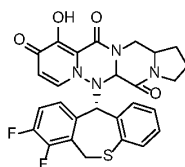
II-98



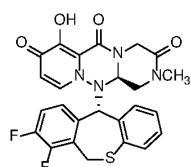
II-99



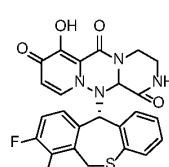
II-100



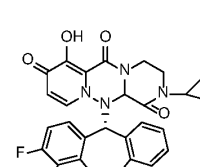
II-101



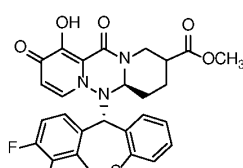
II-102



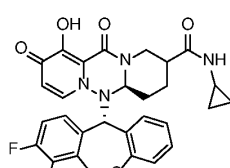
II-103



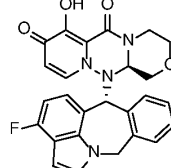
II-104



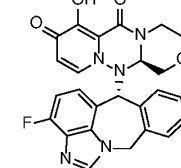
II-105



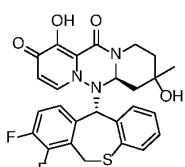
II-106



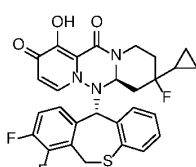
II-107



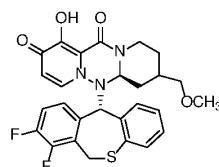
II-108



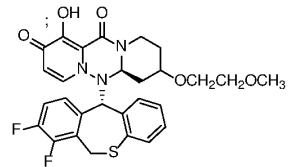
II-109



II-110

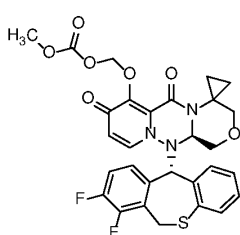


II-111

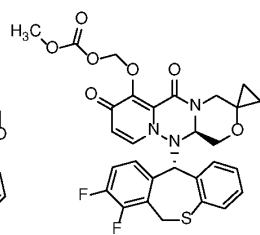


II-112

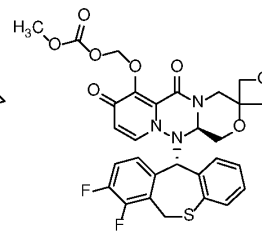
5



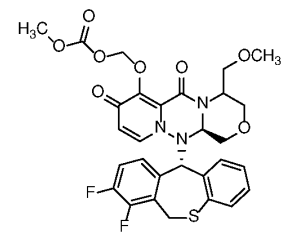
III-1



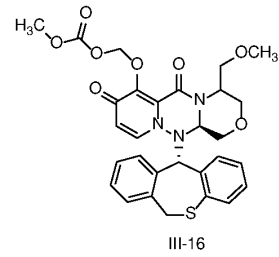
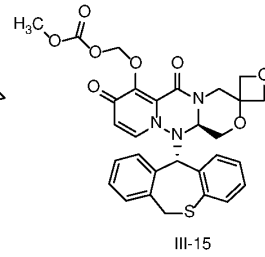
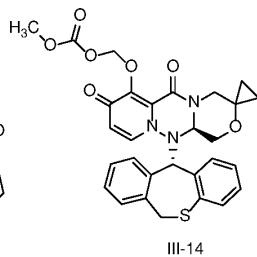
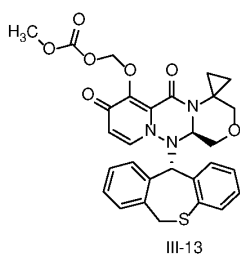
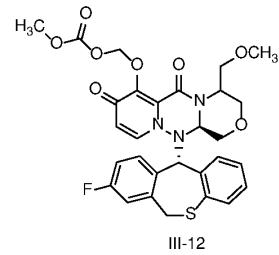
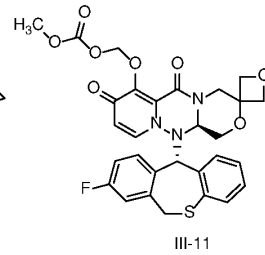
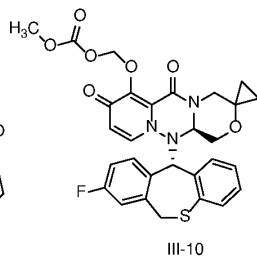
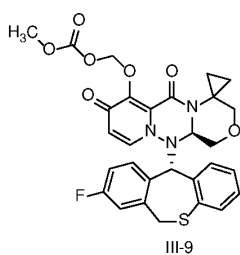
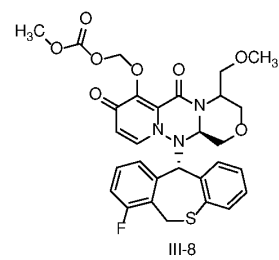
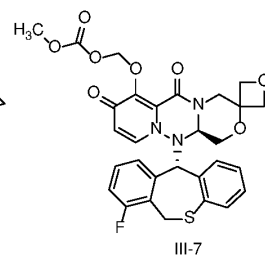
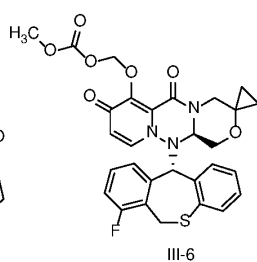
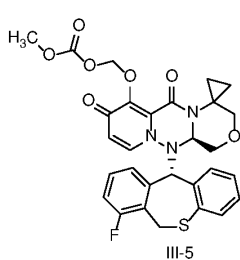
III-2



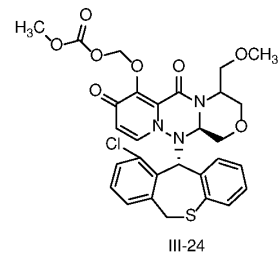
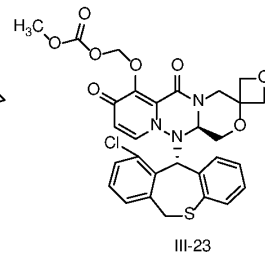
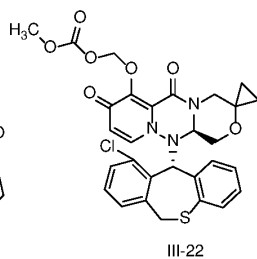
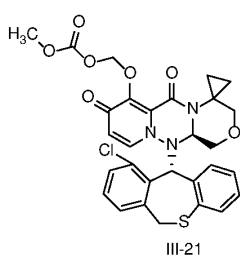
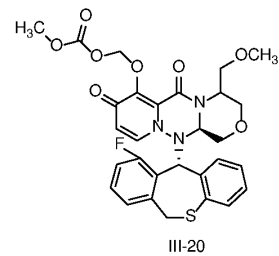
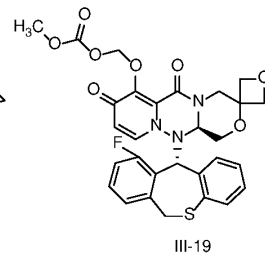
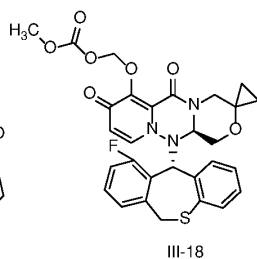
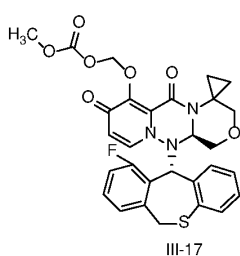
III-3



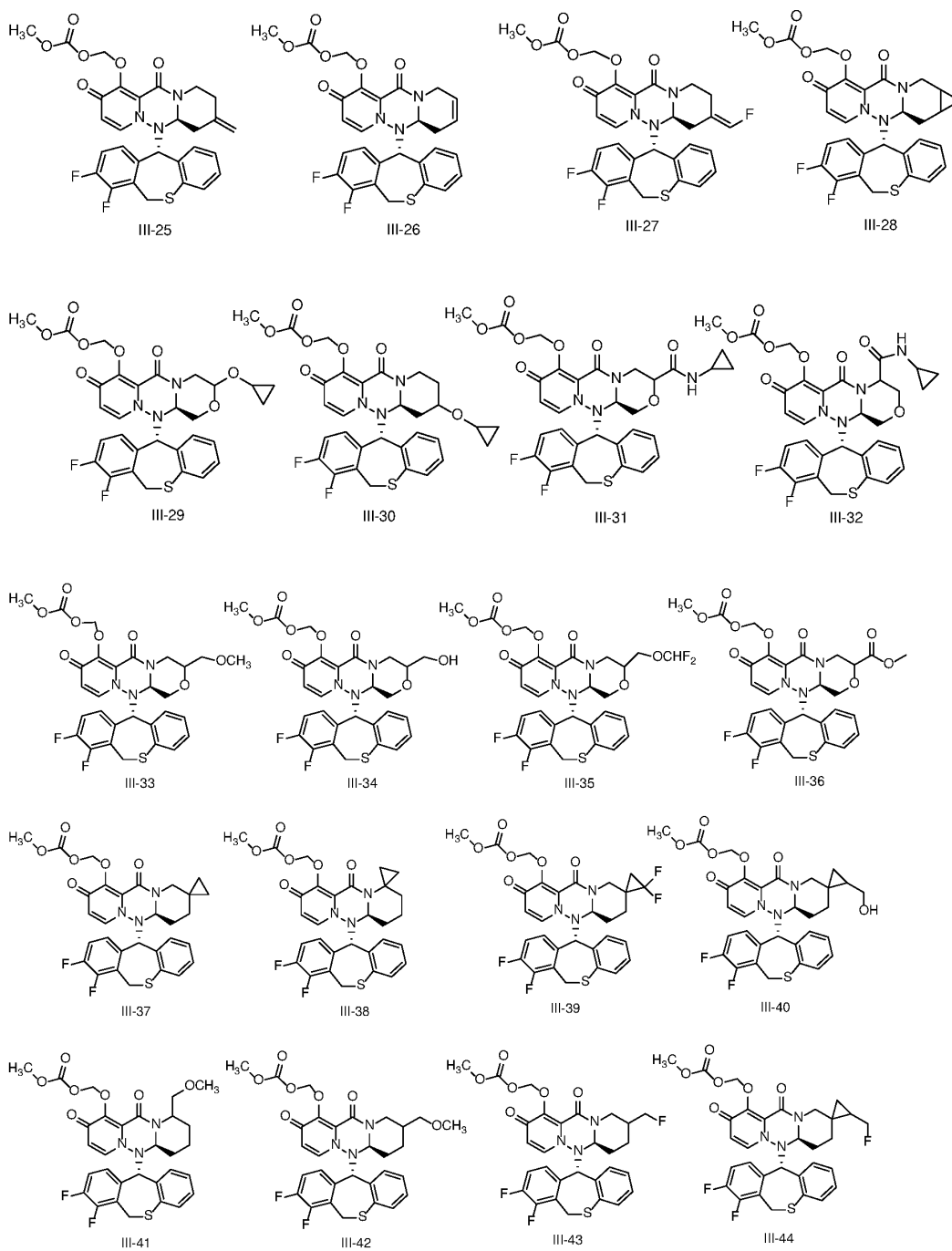
III-4

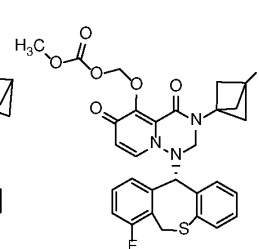
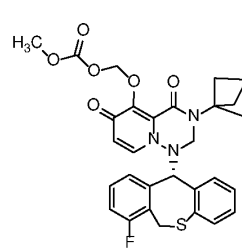
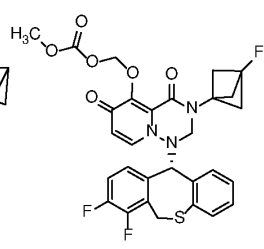
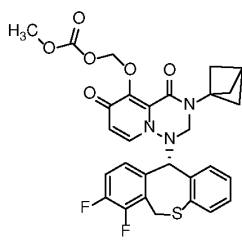
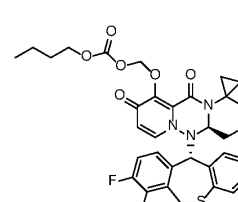
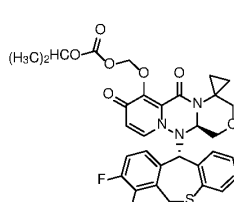
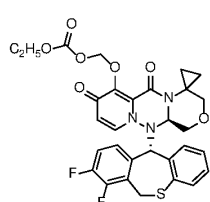
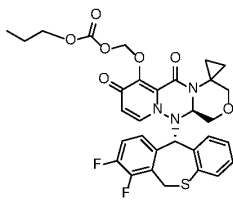
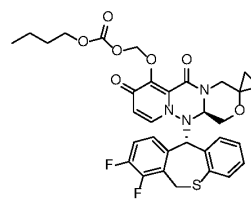
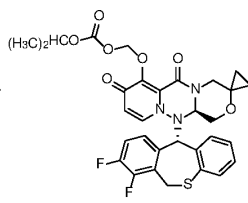
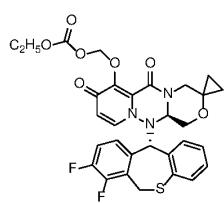
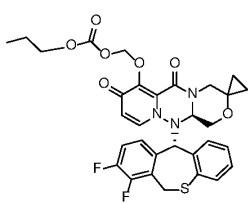
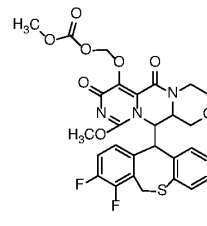
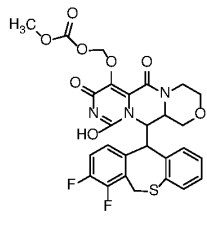
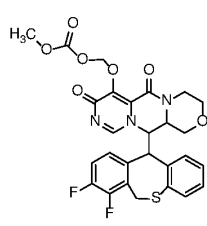
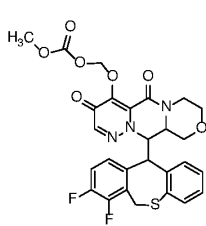


5

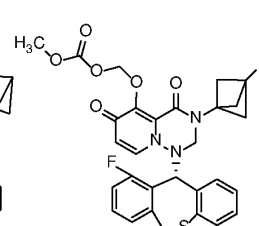
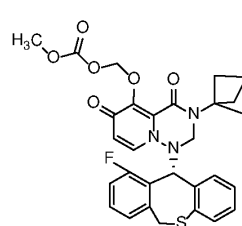
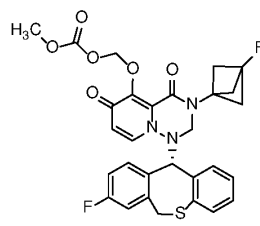
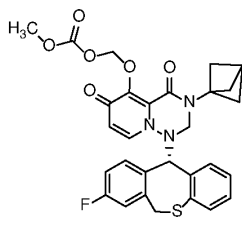


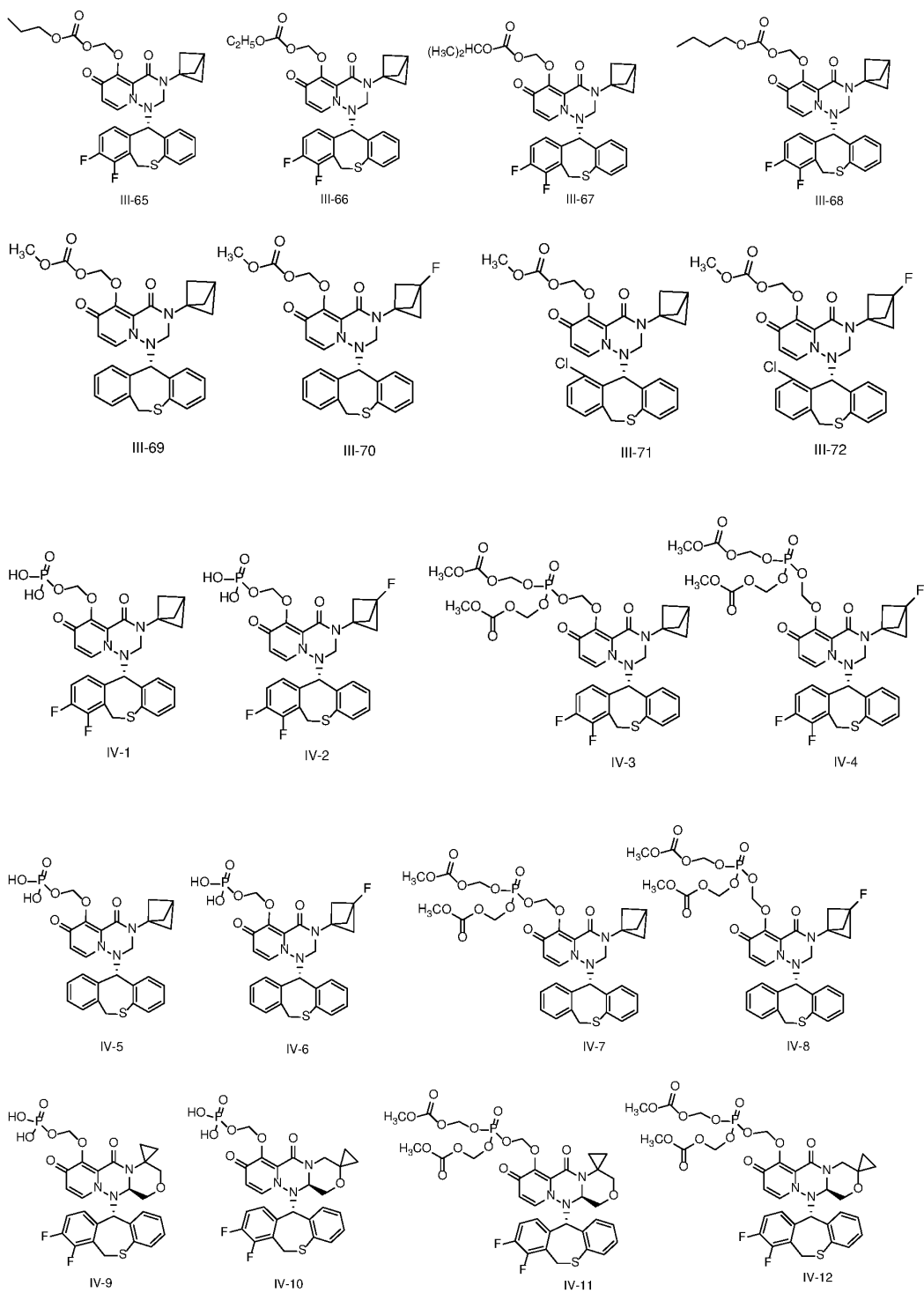
10

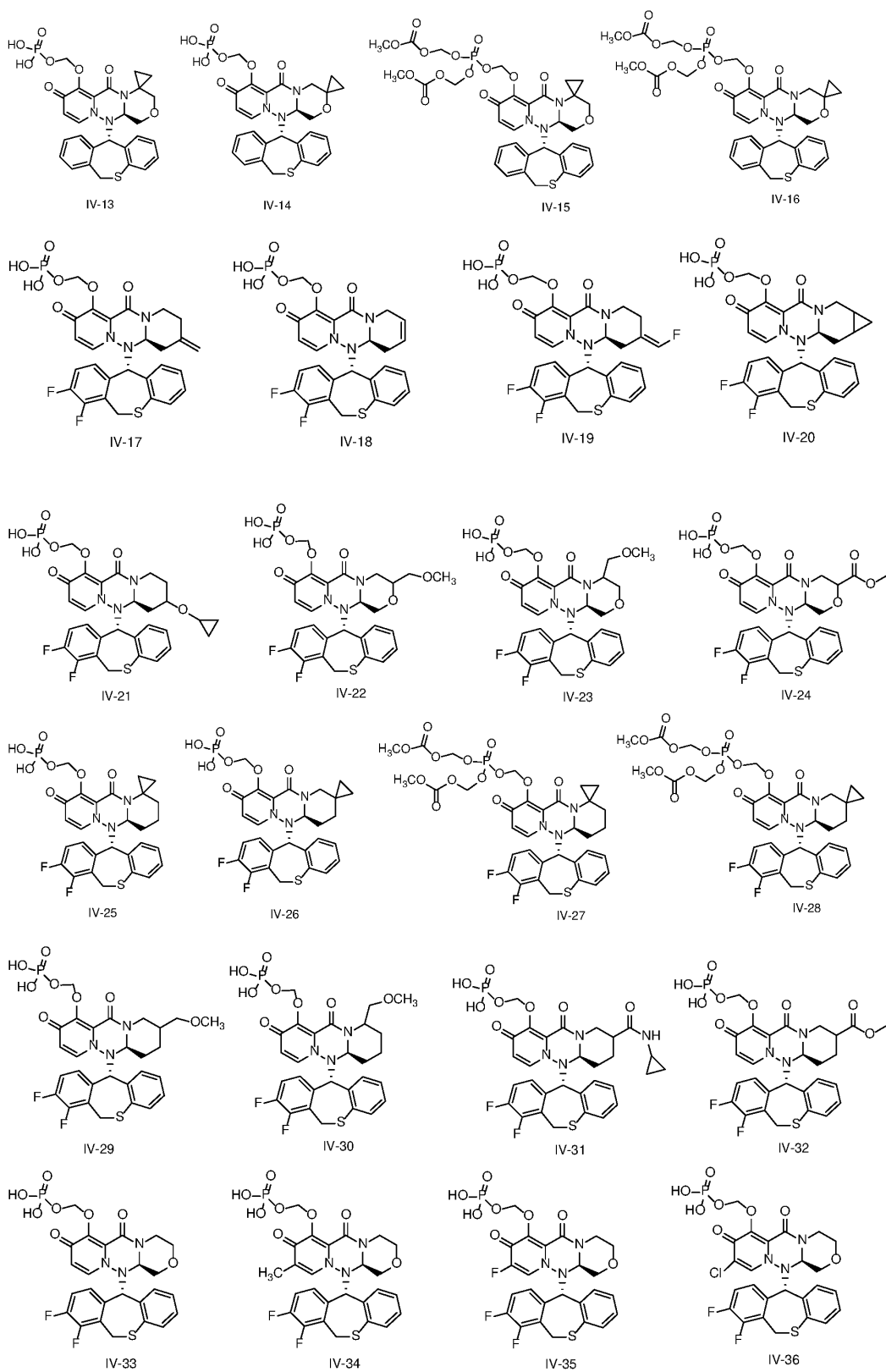




5







5

本发明还进一步提供含有本发明的式 (I) 所示的吡啶酮衍生物、其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶的药物组合物。

- 进一步的, 该药物组合物为抗病毒药物组合物, 其中还选择性地包含一种或多种治疗剂, 所述治疗剂可选自神经氨酸酶抑制剂、核苷类药物、PB2 抑制剂、PB1 抑制剂、M2 抑制剂或其他抗流感药物等。

优选的, 抗病毒药物组合物含有至少一种治疗剂。

- 10 本发明还涉及本发明的式 (I) 所示的吡啶酮衍生物、其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶或药物组合物在制备预防和/或治疗病毒性感染疾病的药物中的应用, 所述病毒感染性疾病优选是流感 A 型或流感 B 型引起的感染性疾病。

- 15 本发明还另外涉及本发明的式 (I) 所示的吡啶酮衍生物、其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或结晶或药物组合物在制备抗病毒药物中的应用, 所述抗病毒药物优选是抑制流感帽依赖性内切核酸酶活性的药物或试剂。

- 20 本发明中, 为描述方便, 某些地方, 将本发明的式 (I) 所示的吡啶酮衍生物、其立体异构体、可药用盐、溶剂化物或它们的任意组合统称为根据本发明的化合物。

根据本发明的药物组合物, 其中本发明所化合物优选以治疗有效量存在。

- 25 上述药物组合物通常包含药学上可接受的载体, 如药学上可接受的稀释剂、赋型剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、吸收促进剂、表面活性剂、润滑剂、香味剂、甜味剂等。

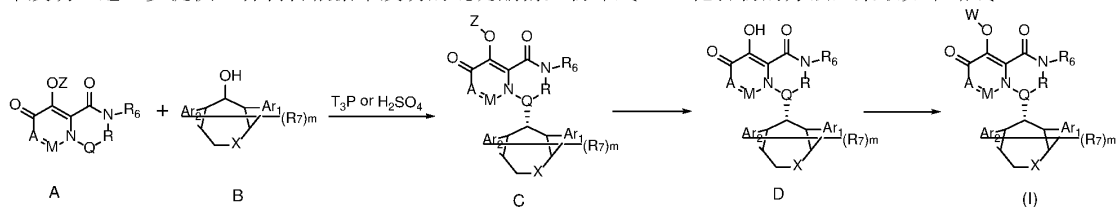
- 进一步地, 药物组合物可以采用任何一种合适的剂型, 具体可以是片剂、粉剂、胶囊、颗粒剂、口服液、注射剂、粉剂、栓剂、丸剂、乳膏剂、糊剂、凝胶剂、散剂、吸入剂、混悬剂、干悬剂、贴剂、洗剂、纳米制剂等。药物组合物的剂型优选为片剂、胶囊或针剂。

- 30 上述各种剂型的药物均可以按药学领域的常规方法制备。

在一个具体实施方式中, 根据本发明的药物组合物可以由例如以下配比 (质量比) 构成:

- | | | |
|----|---------------|--------|
| | 根据本发明的化合物 | 5-95 % |
| 35 | 乳糖 | 1-60 % |
| | 淀粉 | 0-20 % |
| | 微晶纤维素 | 1-40 % |
| | 羧甲淀粉钠 | 1-5 % |
| | 聚乙二醇(PEG6000) | 0-10 % |
| 40 | 硬脂酸镁 | 1-5 %。 |

本发明还进一步提供一种制备根据本发明的吡啶酮衍生物即式 (I) 化合物的方法, 采取如下路线:



- 45 根据本发明的一个具体实施方式, 上述反应可以按如下步骤来实施:

步骤-1: A和B溶解于 50%T₃P的乙酸乙酯溶液中, 于 60-100°C反应 1-10 小时, 得到中间体C。
步骤-2: 中间体 C 和氯化锂在 DMA 溶液中于 100°C 反应 12 小时, 纯化得到化合物 D。

步骤-3: 得到的化合物 D 和酰氯或卤代物在碱的存在下得到羟基保护的前药 (I), 其中碱包括有机碱和无机碱, 有机碱选自三乙胺、DIPEA、DBU、吡啶等; 无机碱选自碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、氯化钠、氯化钾、碳酸氢钠等。

5 由于以上技术方案的实施, 本发明与现有技术相比存在如下优势:

本发明提供了新型吡啶酮衍生物，该类化合物有极强的抑制流感病毒A型和流感病毒B型的活性，可以单独用于临床治疗或和其他抗流感药物例如神经氨酸酶抑制剂、核苷类药物、PB2抑制剂联合用药，在临床上可能快速治愈流感病人。这些化合物在活性、药代动力学特性（如生物利用度）以及细胞毒性等中的至少一个方面优于现有的吡啶酮衍生物。

10

术语定义

除非另外定义，本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。

15 术语“未取代的”，当其用于限定某个基团时，意思是，该限定的基团没有为氢原子之外的其他基团所取代，此时该某个基团具有按照本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。例如未取代的C₁₋₆烷基即本领域技术人员通常所理解的甲基、乙基等。

术语“取代的”，当其用于限定某个基团时，意思是，其限定的基团上的某 1 个，2 个，3 个或更多个氢原子被取代基所取代，此时该某个基团的含义应结合取代基来理解。本发明中，除非特别说明，当提及“取代的”，意指由其限定的基团中的氢原子由选自下列中的某 1 个，2 个，3 个或更多个取代基所取代：

20

氰基、卤素、羟基、羧基、酯基、砜基、磺酰胺基、酰胺基、羰基 (-C(=O)-)、C₁₋₆ 炔基 S(=O)(=NH)-、
 胺基、肼酰基、C₁₋₆ 炔基、卤代的 C₁₋₆ 炔基、羟基取代的 C₁₋₆ 炔基、酰胺取代的 C₁₋₆ 炔基、C₁₋₆ 炔氧
 基、卤代的 C₁₋₆ 炔氧基、C₁₋₆ 炔氧基 C₁₋₆ 炔基、C₁₋₆ 炔氧基 C₁₋₆ 炔氧基、C₁₋₆ 炔胺基、C₁₋₆ 炔硫基、C₁₋₆ 炔
 基羰基、C₁₋₆ 炔基酰胺基、C₁₋₆ 炔基酰胺基、卤代 C₁₋₆ 炔基酰胺基、C₁₋₆ 炔基氧酰基、C₁₋₆ 炔基胺酰胺
 基、C₁₋₆ 炔基砜基、C₁₋₆ 炔基磺酰胺基、C₃₋₆ 环烷基、卤代 C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烷氧基、卤代 C₃₋₆ 环烷氧
 基、C₃₋₆ 环烷基 C₁₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基氧 C₁₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基 C₁₋₆ 炔氧基、C₃₋₆ 环烷基 C₁₋₆ 炔氧基 C₁₋₆ 炔氧
 基、C₃₋₆ 环烷胺基、C₃₋₆ 环烷基 C₁₋₆ 炔胺基、C₃₋₆ 环烷硫基、卤代 C₃₋₆ 环烷硫基、C₃₋₆ 环烷基 C₁₋₆ 炔硫基、
 C₃₋₆ 环烷基砜基、C₃₋₆ 环烷基 C₁₋₆ 炔砜基、C₃₋₆ 环烷基磺酰胺基、C₃₋₆ 环烷基 C₁₋₆ 炔基磺酰胺基、C₃₋₆ 环烷
 羰基、C₃₋₆ 环烷基 C₁₋₆ 炔基羰基、C₃₋₆ 环烷胺酰基、C₃₋₆ 环烷基 C₁₋₆ 炔基胺酰基、C₃₋₆ 环烷酰胺基、C₃₋₆ 环
 烷基 C₁₋₆ 炔基酰胺基、C₃₋₆ 环烷酰胺胺基、C₄₋₈ 杂环烷基、C₄₋₈ 杂环烷基氧基、卤代 C₄₋₈ 杂环烷基氧基、
 C₄₋₈ 杂环烷基氧 C₁₋₆ 炔基、卤代 C₄₋₈ 杂环烷基氧 C₁₋₆ 炔基、C₄₋₈ 杂环烷基 C₁₋₆ 炔氧基、卤代 C₄₋₈ 杂环烷基 C₁₋₆
 炔氧基、C₄₋₈ 杂环烷基 C₁₋₆ 炔基、C₄₋₈ 杂环烷基 C₁₋₆ 炔氧基 C₁₋₆ 炔基、C₄₋₈ 杂环烷胺基、C₄₋₈ 杂环烷硫
 基、C₄₋₈ 杂环烷基 C₁₋₆ 炔基硫基、C₄₋₈ 杂环烷基砜基、C₄₋₈ 杂环烷基 C₁₋₆ 炔砜基、C₄₋₈ 杂环烷基磺酰胺
 基、C₄₋₈ 杂环烷基 C₁₋₆ 炔基磺酰胺基、C₄₋₈ 杂环烷基羰基、C₄₋₈ 杂环烷基 C₁₋₆ 炔基羰基、C₄₋₈ 杂环烷基被
 羰基取代、C₄₋₈ 杂环烷基胺酰基、C₄₋₈ 杂环烷基酰胺基、C₄₋₈ 杂环烷基 C₁₋₆ 炔基酰胺基、C₅₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀
 芳氧基、C₅₋₁₀ 芳氧基 C₁₋₆ 炔基、C₅₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 炔基、C₅₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 炔氧基、C₅₋₁₀ 芳胺基、C₅₋₁₀ 芳硫
 基、C₅₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 炔硫基、C₅₋₁₀ 芳基砜基、C₅₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 炔砜基、C₅₋₁₀ 芳基磺酰胺基、C₅₋₁₀ 芳
 基 C₁₋₆ 炔基磺酰胺基、C₅₋₁₀ 芳羰基、C₅₋₁₀ 芳基 C₁₋₆ 炔基羰基、C₅₋₁₀ 芳胺酰基、C₅₋₁₀ 芳酰胺
 基或 C₅₋₁₀ 芳胺酰胺基。

35

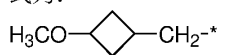
40 作为优选, 上述的取代基选自氰基、卤素(优选F、Cl、Br)、羟基、羧基、酯基、磺基、磺酰基氨基、羰基氨基、羰基、C₁₋₆烷基亚磺酰基氨基、胺基、肼酰基、C₁₋₆烷基、卤代的C₁₋₆烷基、羟基取代的C₁₋₆烷基、酰胺取代的C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代的C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷氧基。

进一步优选地，上述的取代基选自氨基、F、Cl、Br、羟基、羧基、酯基、砷基、磺酰胺基、酰胺基、羰基、甲基亚磺酰基氨基、乙基亚磺酰基氨基、异丙基亚磺酰基氨基、叔丁基亚磺酰基氨基、胺基、脲基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、环丁基、正戊基、异戊基、新戊基、环己基、卤代甲基（具体例如三氟甲基）、卤代乙基、卤代正丙基、卤代异丙基、卤代环丙基、卤代正丁基、卤代异丁基、卤代叔丁基、卤代环丁基、羟基甲基、羟基乙基、

45

羟基正丙基、羟基异丙基、羟基环丙基、羟基正丁基、羟基异丁基、羟基叔丁基、羟基环丁基、羟基正戊基、羟基异戊基、羟基新戊基、羟基环己基、甲氧基、乙氧基、丙氧基。

- 5 在涉及到具体命名时，取代基通常置于被取代的基团之前，例如“C₁₋₃烷氧基C₃₋₈环烷基C₁₋₆烷基”指C₁₋₆烷基，其被C₃₋₈环烷基取代，而该C₃₋₈环烷基又为C₁₋₃烷氧基取代，举例：甲氧基环丁基甲基的结构式为：



- 10 术语“未被间断”，当其用于限定某个基团时，意思是，该限定的基团的共价键没有被其他基团所间断，此时该某个基团具有按照本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。例如未间断的环烷基即本领域技术人员通常所理解的环丁基、环戊基等。

- 15 术语“间断”或“间断的”，当其用于限定某个基团时，意思是，其限定的基团上的某一处或多处共价键被间断原子或基团所间断，此时该某个基团的含义应结合间断原子或基团来理解。本发明中，除非特别说明，当提及“间断的”，意指由其限定的基团中的共价键由选自杂原子（O、N、S）、C=O、S=O或-SO₂中的1个，2个，3个或更多个所间断。间断的位置可以是任意化学上可以成立的位置，当间断原子或基团由多个时，多个间断原子或基团之间的相对位置没有限定，只要它们在化学上是可以成立的。

- 20 术语“立体异构体”是指由、分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体和构象异构体。所有立体异构体均属于本发明的范围。本发明的化合物可以为单独立体异构体或其它异构体的混合例如外消旋体，或者所有其它立体异构体的混合。

- 25 术语“盐”是指本发明所述的化合物与酸形成的药学上可接受的盐，所述的酸可以是有机酸或无机酸，具体可选自例如：磷酸、硫酸、盐酸、氢溴酸、柠檬酸、马来酸、丙二酸、扁桃酸、琥珀酸、富马酸、醋酸、乳酸、硝酸、磺酸、对甲苯磺酸、苹果酸、甲烷磺酸或其类似物。

- 30 术语“溶剂化物”是指通过与溶剂分子配位形成固态或液态的配合物的根据本发明的化合物的形式。水合物是溶剂化物的特殊形式，其中与水发生配位。在本发明范围内，溶剂化物优选是水合物。

术语“结晶”是指本发明所述的化合物形成的各种固体形态，包括晶型、无定形。

术语“烃基”是指烷基或烯基。

- 35 术语“烷基”是指直链、支链或环状的饱和的由碳和氢构成的取代基。优选1-20个碳原子，更优选1-12个碳原子。术语“烷基”是指直链、支链或环状的饱和烃基。烷基具体包括例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、环丁基、正戊基、异戊基、新戊基、环己基、正己基、异己基、2,2-甲基丁基和2,3-二甲基丁基、16-烷基、18-烷基。术语“C₁₋₂₀烷基”是指含有1-20个碳原子的直链、支链或环状的饱和烃基。当烷基被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上取代，取代基可以是单取代或多取代。例如取代基可以是烷基、烯基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、氘、卤素、硫醇、羟基、硝基、羧基、酯基、氰基，环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、氧代。

- 45 术语“烯基”指直链、支链或环状的含有双键的不饱和烃基，优选2-20个碳原子，更优选2-12个碳原子。当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上取代，取代基可以是单取代或多取代。例如取代基可以是选自烷基、烯基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、氘、卤素、硫醇、羟基、硝基、羧基、酯基、氰基，环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、氧代。

- 50 术语“环烷基”指饱和单环环烷基。单环一般包括3-10个碳原子。环烷基的非限制实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基等。本发明中，螺环、稠环和桥环的环烷基还被统称为多环环烷基。

术语“环”，在没有特别限定时，指任何环状结构，不限形式和组成，可以是单环、桥环、螺环、并环和多环中的任何形式，可以是碳环或杂环或其他形式的环，例如被羰基间断的碳环，可以是未取代的或取代的。当谈及“环含有某特定原子或基团”时，意指该特定原子或基团将作为环本身的一部分。例如，“第六环含有 C=O”是指构成该第六环的环本身的构成基团中包含 C=O，如果仅仅是环上的取代基包含 C=O，则不在此列。

术语“碳环基”或“碳环”是指碳原子数为 3~20、优选碳原子数为 3~16、更优选碳原子数为 4~12 的碳环基，包含环烷基、环烯基、芳基、双环碳环和多环碳环基等。术语“杂环基”或“杂环”是指环的结构上含由至少一个杂原子，具体可以是例如含义 1 个或 1 个以上的从 O、S 和 N 中任意选择的相同或不同杂原子的杂芳基、非芳族杂环基、双环杂环基和多环杂环基等。

术语“芳基”取广义理解，不仅包括碳环芳基，也包括杂芳基。

术语“碳环芳基”指 6-10 元全碳单环或多环的芳香基团，包括苯基，萘基，联苯基等。碳环芳基可以是取代的或未取代的。取代基独立的选自例如烷基、环烷基(例如环丙烷基、环丁烷基和环戊烷基等)、烯基、叠氮、氨基、氧基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基，卤素、硫醇、羟基，硝基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、烷基硅基等。

术语“杂芳基”指包含 1-10 个杂原子的杂芳香体系的基团，包括单环杂芳基和稠环杂芳基。杂原子包括氧，硫，氮，磷等。其中单环杂芳基包括但不限于呋喃、噻吩、吡咯、噻唑、咪唑、1,2,3-三氮唑、1,2,4-三氮唑、1,2,3-噁二唑，噻唑、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪、四氢呋喃、四氢吡咯、哌啶、哌嗪、吗啉、异噻唑啉等。稠环杂芳基包括但不限于喹啉、异喹啉、吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩、嘌呤、吡啶、咪唑、茚、色烯酮、茚酮、喹啉、3,4-二氢萘酮、二苯并呋喃、氢化二苯并呋喃、苯并噻唑基等。杂芳基可以是取代的和未取代的。取代基例如是选自烷基、环烷基(如环丙烷基、环丁烷基和环戊烷基等)、烯基、叠氮、氨基、氧基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基，卤素、硫醇、羟基，硝基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、烷基硅基等。

术语“氢”，当没有特别说明时，包含所有氢的同位素，具体可以为氕(H)、氘(D)或氚(T)，优选地，不同位置的氢独立地选自氕或氘。其中在活泼氢位置的“氢”为氕。术语“氕”是氕的同位素，原子质量是后者的 2 倍，与碳的结合更强。氕化“和”氕“表示氕在指定位置被替换为氕。

术语“卤代烷基”是指至少被一个卤素原子取代的烷基。

术语“杂环基”是指至少含有一个杂原子的环状基团，其中杂原子可以为氮、氧、硫等。杂环基包括单杂环基和多杂环基。

术语“杂原子”，在没有具体指明时，通常包含氮、氧、硫。

术语“卤素”在没有具体指明时，通常包含氟、氯、溴和碘，优选为氟、氯、溴，尤其优选氟。

术语“多个”在用于限定取代基或间断原子/基团的数量时，一般不超过化学上可被取代的基团或被间断的键的数量，更具体地，“多个”优选指少于等于 6 个的数量，更优选指少于等于 5 个的数量，进一步优选指少于等于 4 个的数量。

术语“可选的”或“选择性地”包含“选择”和“未选择”两种并列方案。例如，“第六环可选的含有 C=O”意指第六环含有 C=O 或不含 C=O。

具体实施方式

以下实施例可以使本专业技术人员更全面地理解本发明，但不以任何方式限制本发明。所有化合物的结构均经¹H NMR或MS所确定。

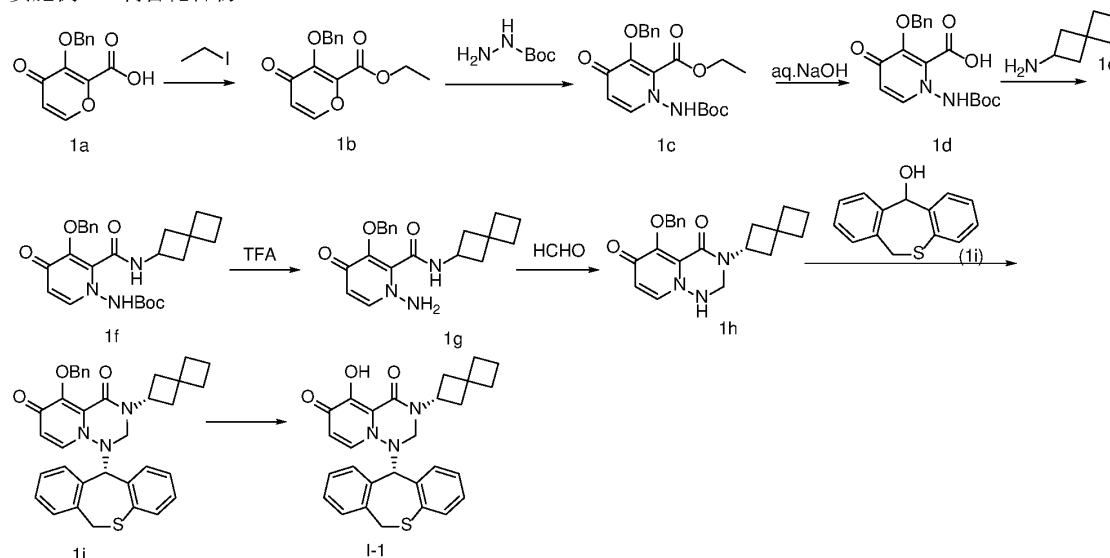
实施例中用到的化合物名称缩写如下：

DCM：二氯甲烷；EA：乙酸乙酯；DMF：二甲基甲酰胺；THF：四氢呋喃；TEA：三乙胺

T3P: 1-丙基磷酸酐; Boc 肼: 叔丁氧羰基肼;
 HATU: 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯
 TFA: 三氟醋酸
 DMA: N,N-二甲基乙酰胺
 5 DPPP: 1,3-双(二苯基膦)丙烷
 DPPA: 叠氮磷酸二苯酯
 DBU: 1,8-二氮杂二环-双环(5,4,0)-7-十一烯
 DIPEA: N,N-二异丙基乙胺

10 下面结合具体实施例, 对本发明做进一步的说明:

实施例 1: 制备化合物 I-1



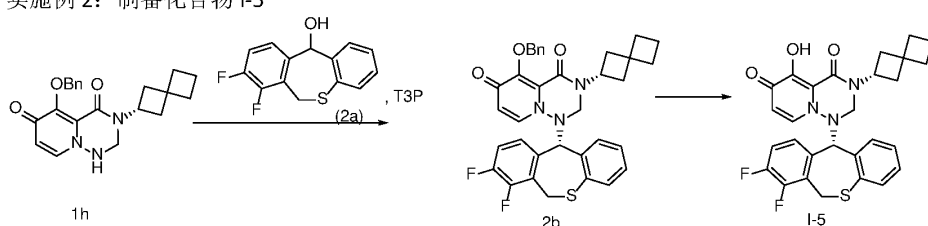
- 15 化合物 1b 的制备: 化合物 1a (2.0 g, 8.1 mmol), DBU (1.85 g, 12.2 mmol) 和碘乙烷 (2.28 g, 14.6 mmol) 在 20 mL DMF 中室温反应 16 小时。然后加入 100 mL 水稀释, EA 萃取。有机相合并, 依次用硫酸钠、0.5N HCl 和饱和食盐水洗, 然后经无水硫酸钠干燥后旋干得到 2.1 g 油状产物, 即是化合物 1b。
- 20 化合物 1c 的制备: 化合物 1b (2.1 g, 7.7 mmol)、Boc 肼 (1.53 g, 11.6 mmol) 和吡啶对甲苯磺酸盐 (5.78 g, 23.1 mmol) 在 N,N-二甲基乙酰胺 (20 mL) 中于 60 °C 反应 16 小时。反应结束后往反应液中加入 100 mL 水, 然后用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3)。合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后浓缩, 粗品用柱层析分离得到 1.9 g 黄色油状物, 即是化合物 1c。ESI-MS m/z 389.2 (M+H)⁺
- 25 化合物 1d 的制备: 化合物 1c (1.9 g, 4.9 mmol) 溶于 10 mL 乙醇, 加入 1N aq. NaOH 溶液 (14.7 mL, 14.7 mmol), 然后在 60 °C 反应 24 小时。用 3N HCl 酸化, DCM 萃取。有机相合并, 饱和食盐水洗, 干燥后浓缩。粗产品用二氯甲烷/石油醚 (5 mL/50 mL) 打浆, 得到 1.1 g 白色固体, 即是化合物 1d。ESI-MS m/z 361.2 (M+H)⁺
- 30 化合物 1f 的制备: 化合物 1d (360 mg, 1 mmol), 1e (133 mg, 1.2 mmol), TEA (303 mg, 3.0 mmol) 和 HATU (570 mg, 1.5 mmol) 在 DCM 中室温搅拌过夜, 然后加水稀释, DCM 萃取。有机相合并, 饱和食盐水洗, 干燥浓缩后柱层析分离得到 350 mg 白色固体, 即是化合物 1f。ESI-MS m/z 454.2 (M+H)⁺
- 化合物 1g 的制备: 化合物 1f (350 mg, 0.77 mmol) 溶于 4 mL DCM, 加入 1 mL TFA 并于 0 °C 反应 6 小时。旋干, 加入 1N NaOH 调至碱性, DCM/iPrOH 萃取。有机相合并, 饱和食盐水洗, 干燥后浓缩得到 210 mg 油状物, 直接用于下一步。
- 35

化合物 1h 的制备: 化合物 1g (210 mg, 0.59mmol)溶于 5mL 甲苯, 加入 30mg 多聚甲醛和 100mg 醋酸, 于 100 °C 反应 3 小时。浓缩, 薄板层析得到 145mg 产品。ESI-MS m/z 366.2 (M+H)⁺

- 5 化合物 1j 的制备: 化合物 1h (140 mg, 0.38mmol)和 1i(114 mg, 0.5mmol)在T3P的乙酸乙酯溶液中于 100 °C 反应 3 小时。冷却, 加饱和NaHCO₃稀释, 然后乙酸乙酯萃取。有机相合并, 干燥后浓缩, 制备板分离得 170mg 产品。ESI-MS m/z 576.2 (M+H)⁺。

- 10 化合物I-1 的制备: 化合物 1j (170mg, 0.29mmol) 和氯化锂 (50mg, 1.18mmol) 在 5mLDMA 中于 100°C 反应 3 小时。反应完全后加 10mL 水稀释, 用 2N 盐酸调 pH 至 5-6。过滤, 固体抽干得 120mg 产品。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7.46-7.53(m, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.13-7.17(m, 3H), 6.89(s, 1H), 6.76(s, 1H), 5.76-5.88(m, 2H), 5.14(s, 1H), 4.88-4.91(m, 1H), 4.77-4.80(m, 1H), 4.48-4.51(m, 1H), 3.66-3.69(m, 1H), 2.30(s, 2H), 2.16(s, 2H), 1.78-1.90(m, 6H); ESI-MS m/z 486.2 (M+H)⁺。

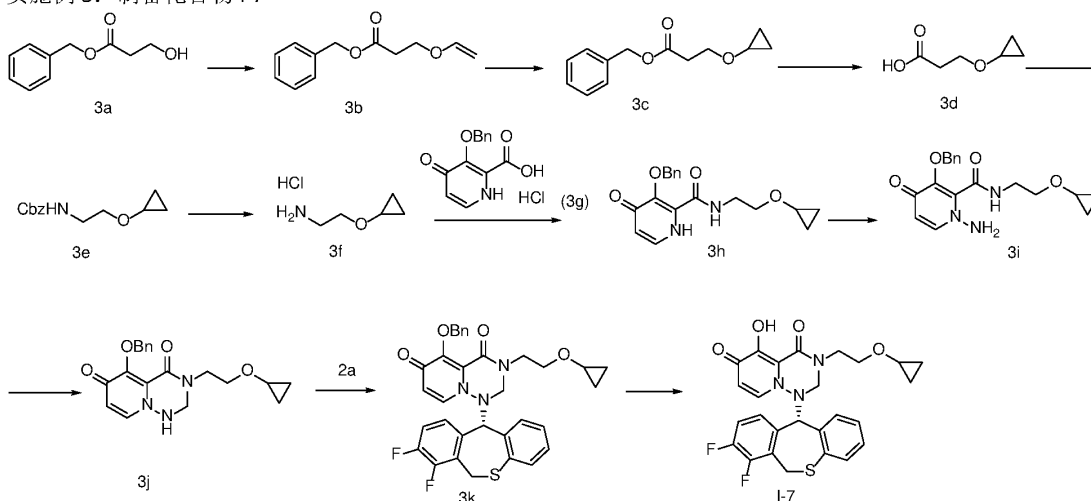
15 实施例 2: 制备化合物 I-5



化合物 2b 的制备: 化合物 1h (180 mg, 0.49mmol)和 2a (264 mg, 1.0mmol)在T3P的乙酸乙酯溶液中于 100 °C 反应 3 小时。冷却, 加饱和NaHCO₃水溶液稀释, 然后用乙酸乙酯萃取。有机相合并, 干燥后浓缩, 制备板分离得 190 mg 产品。ESI-MS m/z 612.2 (M+H)⁺。

- 20 化合物I-5 的制备: 化合物 2b (190 mg, 0.31 mmol) 和氯化锂 (50mg, 1.18mmol) 在 5mLDMA 中于 100°C 反应 3 小时。反应完全后加 10mL 水稀释, 用 2N 盐酸调 pH 至 5-6。过滤, 固体抽干得 136mg 产品。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7.04-7.12(m, 3H), 7.00-7.02(d, 1H, $J=7.6$ Hz), 6.90-6.93(m, 1H), 6.79-6.83(m, 1H), 6.63-6.64(d, 1H, $J=7.2$ Hz), 5.74-5.76(d, 1H, $J=7.6$ Hz), 5.42-5.46(m, 1H), 5.06(s, 1H), 4.82-4.86(m, 1H), 4.69-4.77(m, 1H), 4.37-4.40(m, 1H), 4.04-4.07(m, 1H), 2.18-2.28(m, 2H), 2.06-2.09(m, 2H), 1.74-1.85(m, 6H); ESI-MS m/z (M+H)⁺ 522.2
- 25

实施例 3: 制备化合物 I-7



30

化合物 3b 的制备: 化合物 3a(5.0g, 27.8mmol)加入正丁基乙烯基醚(10mL)中, 然后加入三氟醋酸钨(100mg, 0.3mmol), 三乙胺(3.03g, 30mmol)和 DPPP(124mg, 0.3mmol), 密闭反应, 75℃搅拌过夜, TLC 显示反应完全。加入 50mL 水中, 用乙酸乙酯萃取两次, 有机相用饱和食盐水洗后用无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析分离得 4.8g 产品, 直接用于下一步。

5

化合物 3c 的制备: 将化合物 3b(4.8g, 23.3 mmol)溶于 50mL 无水甲苯中, 氮气保护下, 于-40℃加入 1N 二乙基锌溶液(70 mL, 70 mmol)。加毕搅拌反应 1 h, 加入氯碘甲烷(8.22g, 46.6 mmol)。加毕继续搅拌反应 2 h, 缓慢升至室温过夜搅拌反应, TLC 监测原料反应完毕, 将反应液倒入饱和氯化铵溶液中, 乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得 4.9g 粗品。

10

化合物 3d 的制备: 将中间体 3c(4.9g, 22.2mmol)溶于 50mL 甲醇, 加入氢氧化钠水溶液, 室温搅拌 5 小时, TLC 显示原料消失, 加 HCl 调至 pH=2-3, 乙酸乙酯萃取(100 mL×3), 有机相干燥后浓缩, 得粗品 2.3g。

15

化合物 3e 的制备: 将化合物 3d(2.3g, 17.7mmol)溶于 15mL 甲苯, 加入 DPPA(5.84g, 21.2mmol)和 TEA(3.58g, 35.4mmol), 室温搅拌 2h, 然后加入苄醇(5.73g, 53.1mmol), 于温度 90℃反应 2 小时。TLC 显示反应完全, 冷至室温, 加 100mL 水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取(80 mL×3), 有机相合并, 干燥后浓缩, 粗品经柱层析得产品与苄醇的混合物 1.5g, 直接用于下一步。

20

化合物 3f 的制备: 将化合物 3e 粗品 1.5g 溶于 10mL 甲醇, 加入 150mg Pd/C 和 0.2mL 浓盐酸。氢气置换三次, 反应 5 小时。TLC 显示反应完全, 硅藻土过滤, 滤液加盐酸调至 pH=1-2, 浓缩干得到 0.6g, 直接用于下一步。

25

化合物 3h 的制备: 将化合物 3f(0.6g, 4.36mmol), 化合物 3g(1.12g, 4.0mmol), HATU(1.82g, 4.8mmol), TEA(1.21g, 12.0mmol)在 15mL 二氯甲烷中室温搅拌过夜。TLC 显示反应完全, 加 20mL 水, 二氯甲烷萃取(30 mL×2), 有机相合并后干燥, 浓缩, 粗产物经柱层析分离得 0.85g 产品。

30

化合物 3i 的制备: 化合物 3h(0.85g, 2.6mmol), 碳酸钾(718mg, 5.2mmol)和 2, 4-二硝基苯基羟胺(0.78g, 3.9mmol)在 5mL DMF 中于室温搅拌反应 5 小时。TLC 监测反应完全, 加 20mL 水, 二氯甲烷萃取(20 mL×3), 有机相合并后干燥, 浓缩后粗品经柱层析得产品 0.73g 产品。

35

化合物 3j 的制备: 化合物 3i(0.73g, 2.1mmol), 醋酸(120mg, 2.1mmol)和多聚甲醛(0.23g, 2.52mmol)在甲苯中回流 2 小时。TLC 监测反应完全。浓缩, 剩余物加 10mL 水, 然后用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 有机相合并, 干燥后浓缩, 粗产品经柱层析分离得 0.45g 产物。

40

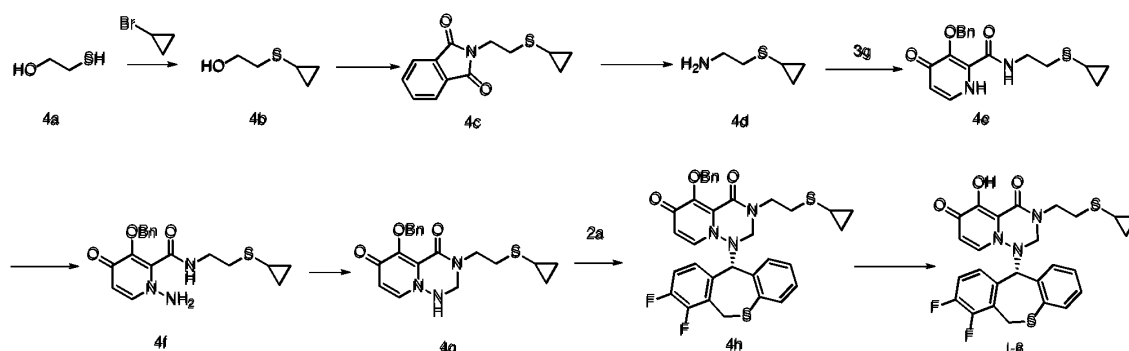
化合物 3k 的制备: 化合物 3j(450 mg, 1.27mmol)和 2a(660 mg, 2.54mmol)在 3mL T3P 的乙酸乙酯溶液中于 100℃密闭反应 3 小时。冷却, 加饱和 NaHCO₃ 稀释, 然后乙酸乙酯萃取。有机相合并, 干燥后浓缩, 柱层析分离得 290 mg 产品。ESI-MS *m/z* 602.2 (M+H)⁺。

45

化合物 I-7 的制备: 化合物 3k(290 mg, 0.48 mmol)和氯化锂(50mg, 1.18mmol)在 5mL DMA 中于 100℃反应 3 小时。反应完全后加 10mL 水稀释, 用 2N 盐酸调 pH 至 5-6。过滤, 固体抽干得 187mg 产品。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.05-7.15(m, 3H), 7.00-7.02(d, 1H, *J*=8.0 Hz), 6.94-6.98(m, 1H), 6.81-6.85(m, 1H), 6.65-6.67(d, 1H, *J*=8.0 Hz), 5.80-5.82(d, 1H, *J*=8.0 Hz), 5.38-5.42(m, 1H), 5.13(s, 1H), 4.96-5.00(m, 1H), 4.21-4.27(m, 2H), 4.02-4.06(m, 1H), 3.61-3.67(m, 2H), 3.22-3.25(m, 1H), 2.84-2.91(m, 1H), 0.44-0.47(m, 4H); ESI-MS *m/z* (M+H)⁺ 512.2。

50

实施例 4: 制备化合物 I-8



化合物 4b 的制备：化合物 4a (2.24g, 28.7mmol)，溴代环丙烷(3.47g, 28.7mmol)和叔丁醇钾 (3.22g, 28.7mmol) 在 30mL 二甲亚砜中于 80℃反应过夜。冷至室温，加入饱和 NaHCO₃ 溶液淬灭反应，然后用乙酸乙酯萃取(50mL×3)。有机相合并，饱和食盐水洗，干燥后浓缩，得 2.8g 黄色液体。直接用于下一步反应。

化合物 4c 的制备：化合物 4b (1.60g, 13.6mmol)，邻苯二甲酰亚胺(2.39g, 16.2mmol)，三苯基膦 (5.34g, 20.4mmol) 和偶氮二甲酸异丙酯 (4.12g, 20.4mmol) 在 20mL 四氢呋喃中于室温反应过夜。加水淬灭反应，然后用乙酸乙酯萃取(20mL×3)。有机相合并，饱和食盐水洗，干燥后浓缩，粗品经柱层析分离得 2.4g 油状物。直接用于下一步反应。

化合物 4d 的制备：化合物 4c (2.40g, 10mmol) 溶于 30mL 甲醇，加入 2g 水合肼，于 75℃反应 2 小时。点板反应结束。冷却后过滤。滤液浓缩后用乙醚打浆。过滤，滤液旋干得到 1.04g 粗产品。直接用于下一步反应。

化合物 4e 的制备：将化合物 4d (420mg, 3.6mmol)，化合物 3g (864mg, 2.4mmol)，HATU (1.37g, 3.6mmol)，TEA (720mg, 7.2mmol) 在 10mL 二氯甲烷中室温搅拌过夜。TLC 显示反应完全，加 30mL 水，二氯甲烷萃取(30 mL×2)，有机相合并后干燥，浓缩，粗产物经制备板分离得 900mg 产品。ESI-MS m/z (M+H)⁺ 344.1。

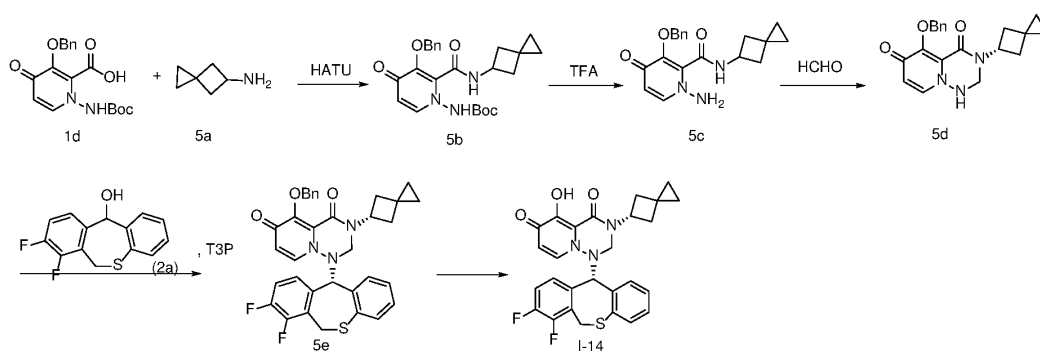
化合物 4f 的制备：化合物 4e (900mg, 2.4mmol)，碳酸钾 (1.08g, 7.8mmol) 和 2, 4-二硝基苯基羟胺 (780mg, 3.9mmol) 在 5mL DMF 中于 60℃搅拌反应 5 小时。加 20mL 水，二氯甲烷萃取(20 mL×3)，有机相合并后干燥，浓缩后粗品经制备板分离得 120mg 产品。

化合物 4g 的制备：化合物 4f (120mg, 0.33mmol)，醋酸(36mg, 0.06mmol)和多聚甲醛 (100mg, 1.1mmol) 在甲苯中回流 6 小时。浓缩，剩余物加 10mL 水，然后用二氯甲烷萃取(20 mL×3)，有机相合并，干燥后浓缩，粗产品经制备板分离得 85mg 产物。

化合物 4h 的制备：化合物 4g (85 mg, 0.23mmol) 和 2a (90 mg, 0.34mmol) 在 2mL T3P 的乙酸乙酯溶液中于 100℃密闭反应 3 小时。冷却，加饱和碳酸氢钠稀释，然后乙酸乙酯萃取。有机相合并，干燥后浓缩，柱层析分离得 20 mg 产品。

化合物 I-8 的制备：化合物 4h (20 mg, 0.03 mmol) 和氯化锂 (50mg, 1.18mmol) 在 1mL DMA 中于 100℃反应 3 小时。反应完全后加 10mL 水稀释，用 2N 盐酸调 pH 至 3-4。过滤，固体抽干得 5mg 产品。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.02-7.12(m, 5H), 6.85(m, 1H), 6.77(m, 1H), 5.81(d, 1H, J=7.6 Hz), 5.43(m, 1H), 5.20(s, 1H), 5.10(d, 1H, J=12.8 Hz), 4.25(d, 1H, J=12.8 Hz), 4.06(d, 2H, J=14 Hz), 3.31(m, 1H), 2.73(t, 2H, J=6.8 Hz), 1.95 (m, 1H), 0.89 (m, 2H), 0.56(m, 2H); ESI-MS m/z (M+H)⁺ 528.1。

实施例 5：制备化合物 I-14



- 5 化合物 5b 的制备：化合物 1d (360 mg, 1 mmol)，5a (116mg, 1.2mmol)，TEA (303mg, 3.0mmol) 和 HATU (570mg, 1.5mmol) 在 DCM 中室温搅拌过夜，然后加水稀释，DCM 萃取。有机相合并，饱和食盐水洗，干燥浓缩后柱层析分离得到 320mg 白色固体。

- 10 化合物 5c 的制备：化合物 5b (320 mg, 0.73mmol) 溶于 4mLDCM，加入 1mLTFA 并于 0℃ 反应 6 小时。旋干，加入 1N NaOH 调至碱性，DCM/iPrOH 萃取。有机相合并，饱和食盐水洗，干燥后浓缩得到 195mg 油状物，直接用于下一步。

- 10 化合物 5d 的制备：化合物 5c (195 mg, 0.57mmol) 溶于 5mL 甲苯，加入 30mg 多聚甲醛和 100mg 醋酸，于 100℃ 反应 3 小时。浓缩，薄板层析得到 130mg 产品。

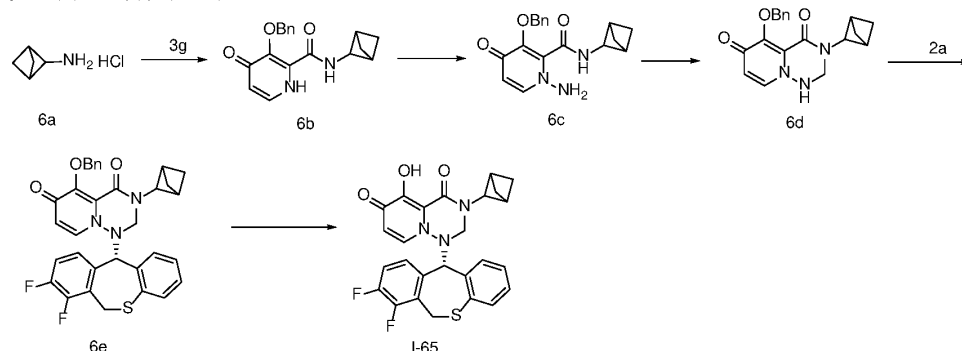
- 15 化合物 5e 的制备：化合物 5d (130 mg, 0.37mmol) 和 2a (114 mg, 0.5mmol) 在 T3P 的乙酸乙酯溶液中于 100℃ 密闭反应 3 小时。冷却，加饱和碳酸氢钠稀释，然后乙酸乙酯萃取。有机相合并，干燥后浓缩，制备板分离得 130mg 产品。

- 20 化合物 I-14 的制备：化合物 5e (130mg, 0.23mmol) 和氯化锂 (50mg, 1.18mmol) 在 1mLDMA 中于 100℃ 反应 3 小时。反应完全后加 10mL 水稀释，用 2N 盐酸调 pH 至 3-4。过滤，固体抽干得 35mg 产品。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.03-7.11(m, 4H), 6.94(m, 1H), 6.82(m, 1H), 6.67(m, 1H), 5.78(d, 1H, J=7.6 Hz), 5.43(d, 1H, J=12.8 Hz), 5.19(t, 1H, J=7.6 Hz), 5.12(s, 1H), 4.93(d, 1H, J=13.2 Hz), 4.56(d, 1H, J=13.6 Hz), 4.08(d, 1H, J=14 Hz), 2.24(m, 1H), 2.13 (m, 3H), 0.54(t, 2H, J=8.0 Hz), 0.34 (m, 2H); ESI-MS m/z (M+H)⁺ 508.2。

- 25 同样的方法，我们合成了下面的化合物：

化合物	结构	LCMS ([M+H] ⁺)	纯度
I-9		472.2	96%
I-10		488.2	93%
I-21		504.2	95%

实施例 6: 制备化合物 I-65



5 化合物 6b 的制备: 将化合物 6a (600mg, 2.13mmol), 化合物 3g (280mg, 2.34mmol), HATU (1.21g, 3.20mmol), TEA (850mg, 8.5mmol) 在 5mL 二氯甲烷中室温搅拌过夜。TLC 显示反应完全, 加 20mL 水, 二氯甲烷萃取(30 mL×3), 有机相合并后干燥, 浓缩, 粗产物经柱层析分离得 455mg 产品。

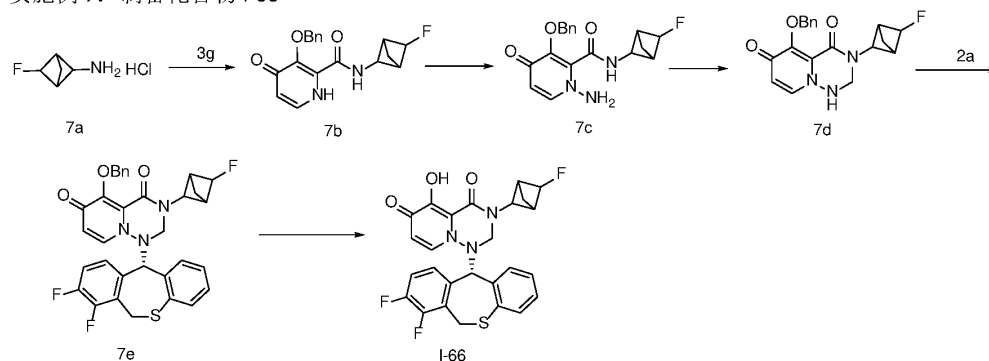
10 化合物 6c 的制备: 化合物 6b (455mg, 1.46 mmol), 碳酸钾 (543 mg, 4.38 mmol) 和 2, 4-二硝基苯基羟胺 (392mg, 2.19mmol) 在 15mL DMF 中于室温搅拌反应 16 小时。TLC 监测反应完全, 加 20mL 水, 二氯甲烷萃取(20 mL×3), 有机相合并后干燥, 浓缩后粗品经制备板分离得 200mg 产品。ESI-MS m/z (M+H)⁺ 326.1

15 化合物 6d 的制备: 化合物 6c (200mg, 0.62mmol), 乙酸 (200mg, 3.3mmol) 和多聚甲醛 (18mg, 0.62mmol) 在 10mL 甲苯中回流 2 小时。TLC 监测反应完全。浓缩, 剩余物加 10mL 水, 然后用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 有机相合并, 干燥后浓缩, 粗产品经柱层析分离得 190mg 产物。ESI-MS m/z (M+H)⁺ 338.1

20 化合物 6e 的制备: 化合物 6d (190 mg, 0.56mmol) 和 2a (223 mg, 0.84mmol) 在 3mL T₃P 的乙酸乙酯溶液中于 100℃ 密闭反应 1.5 小时。冷却, 加水稀释, 然后乙酸乙酯萃取。有机相合并, 干燥后浓缩, 制备板分离得 227mg 产品。

25 化合物 I-65 的制备: 化合物 6e (227 mg, 0.4mmol) 和氯化锂 (86mg, 2.0mmol) 在 5mL DMA 中于 100℃ 反应 3 小时。反应完全后加 10mL 水稀释, 用 2N 盐酸调 pH 至 5-6。过滤, 固体抽干得 100mg 产品。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.10 (m, 3H), 6.99(m, 2H), 6.84(m, 1H), 6.70(m, 1H), 5.75(d, 1H, J=7.6 Hz), 5.40(d, 1H, J=15.2), 5.14(s, 1H), 4.82(d, 1H, J=12.8 Hz), 4.25(d, 1H, J=12.8 Hz), 4.04(d, 1H, J=14.0 Hz), 3.76(m, 3H), 2.98(m, 2H), 2.54(s, 1H), 2.05-2.15(m, 6H); ESI-MS m/z (M+H)⁺ 494.1。

实施例 7: 制备化合物 I-66



30

化合物 7b 的制备: 将化合物 7a (250mg, 1.82mmol), 化合物 3g (465mg, 1.65mmol), HATU (941mg, 2.48mmol), TEA (660mg, 6.6mmol) 在 10mL 二氯甲烷中室温搅拌过夜。TLC 显示反应完全, 加 20mL 水, 二氯甲烷萃取(30 mL×3), 有机相合并后干燥, 浓缩, 粗产物经柱层析分离得 430mg 产品。

5

化合物 7c 的制备: 化合物 7b (430mg, 1.30 mmol), 碳酸钾 (538mg, 3.9 mmol) 和 2, 4-二硝基苯基羟胺 (391mg, 1.96mmol) 在 15mL DMF 中于室温搅拌反应 16 小时。TLC 监测反应完全, 加 20mL 水, 二氯甲烷萃取(20 mL×3), 有机相合并后干燥, 浓缩后粗品经制备板分离得 220mg 产品。ESI-MS m/z (M+H)⁺ 344.1

10

化合物 7d 的制备: 化合物 7c (220mg, 0.64mmol), 乙酸 (200mg, 3.3mmol) 和多聚甲醛 (20mg, 0.64mmol) 在 10mL 甲苯中回流 2 小时。TLC 监测反应完全。浓缩, 剩余物加 10mL 水, 然后用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 有机相合并, 干燥后浓缩, 粗产品经制备板分离得 165mg 产物。ESI-MS m/z (M+H)⁺ 356.1

15

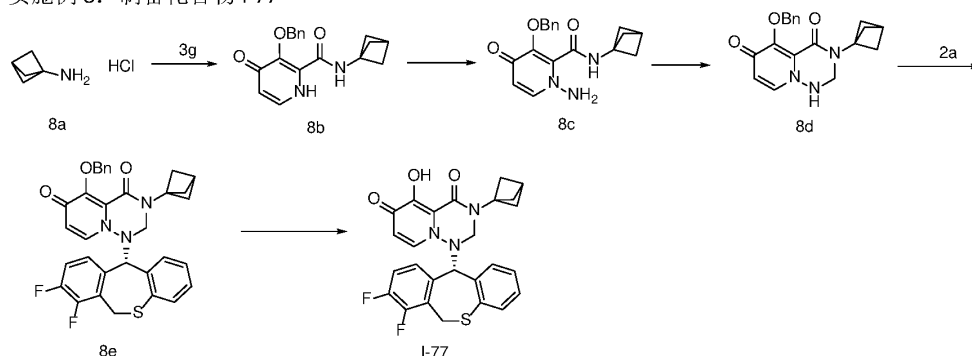
化合物 7e 的制备: 化合物 7d (165 mg, 0.46mmol) 和 2a (184 mg, 0.70mmol) 在 3mLT3P 的乙酸乙酯溶液中于 100℃ 密闭反应 1.5 小时。冷却, 加水稀释, 然后乙酸乙酯萃取。有机相合并, 干燥后浓缩, 制备板分离得 100mg 产品。

20

化合物 I-66 的制备: 化合物 7e (100 mg, 0.17mmol) 和氯化锂 (35mg, 0.83mmol) 在 3mLDMA 中于 100℃ 反应 3 小时。反应完全后加 10mL 水稀释, 用 2N 盐酸调 pH 至 5-6。过滤, 固体抽干得 45mg 产品。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.11 (m, 3H), 6.96(m, 1H), 6.82(m, 1H), 6.63(m, 1H), 5.98(d, 1H, J=9.2 Hz), 5.39(m, 1H), 5.02-5.12(m, 2H), 4.23(d, 1H, J=12.8 Hz), 4.06(d, 1H, J=14.0 Hz), 2.39-2.49(m, 5H); ESI-MS m/z (M+H)⁺ 512.1

25

实施例 8: 制备化合物 I-77



30

化合物 8b 的制备: 将化合物 8a (250mg, 2.5mmol), 化合物 3g (705mg, 2.5mmol), HATU (1.19g, 3.1mmol), TEA (1.01g, 10.5mmol) 在 10mL 二氯甲烷中室温搅拌过夜。TLC 显示反应完全, 加 20mL 水, 二氯甲烷萃取(30 mL×3), 有机相合并后干燥, 浓缩, 粗产物经柱层析分离得 780mg 产品。

35

化合物 8c 的制备: 化合物 8b (780mg, 2.5 mmol), 碳酸钾 (1.04g, 7.5 mmol) 和 2, 4-二硝基苯基羟胺 (752mg, 3.8mmol) 在 10mL DMF 中于室温搅拌反应 16 小时。TLC 监测反应完全, 加 20mL 水, 二氯甲烷萃取(20 mL×3), 有机相合并后干燥, 浓缩后粗品经制备板分离得 390mg 产品。ESI-MS m/z (M+H)⁺ 326.1

40

化合物 8d 的制备: 化合物 8c (390mg, 1.2mmol), 乙酸 (500mg, 8.3mmol) 和多聚甲醛 (36mg, 1.2mmol) 在 10mL 甲苯中回流 2 小时。TLC 监测反应完全。浓缩, 剩余物加 10mL 水, 然后用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 有机相合并, 干燥后浓缩, 粗产品经制备板分离得 280mg 产物。ESI-MS m/z (M+H)⁺ 338.1

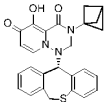
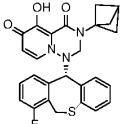
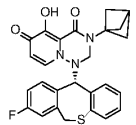
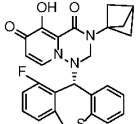
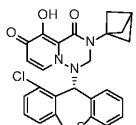
化合物 8e 的制备: 化合物 8d (99 mg, 0.30mmol)和 2a (117 mg, 0.45mmol)在 1.5mLT3P 的乙酸乙酯溶液中于 100℃密闭反应 1.5 小时。冷却, 加水稀释, 然后乙酸乙酯萃取。有机相合并, 干燥后浓缩, 制备板分离得 150mg 产品。

5

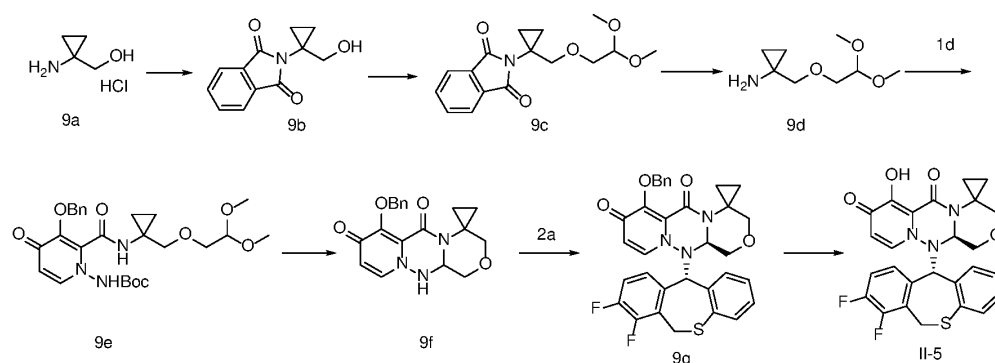
化合物I-77 的制备: 化合物 8e (150 mg, 0.26mmol) 和氯化锂 (70mg, 1.66mmol) 在 3mLDMA中于 100℃反应 3 小时。反应完全后加 10mL水稀释, 用 2N盐酸调pH至 5-6。过滤, 固体抽干得 75mg产品。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.13-7.14(m, 3H), 7.1-7.03(d, 2H, J=8.0), 6.84-6.88(m, 1H), 6.70-6.72(d, 1H, J=8.0), 5.81-5.83(d, 1H, J=8.0), 5.42-5.44(m, 1H), 5.15(s, 1H), 4.84-4.87(m, 1H), 4.29-4.32(m, 1H), 4.06-4.09(m, 1H), 2.09-2.19(m, 7H); ESI-MS *m/z* (M+H)⁺ 494.1

10

同样的方法, 我们合成了下面的化合物:

化合物	结构	LCMS ([M+H] ⁺)	纯度
I-69		458.2	95%
I-81		476.1	94%
I-83		476.2	97%
I-85		476.2	97%
I-89		492.1	96%

15 实施例 9: 制备化合物 II-5



5 化合物 9b 的制备：化合物 9a (250mg, 2.02mmol)，邻苯二甲酸酐 (300mg, 2.02mmol)，三乙胺 (408mg, 4.04mmol) 在 DMF (7.5ml) 和甲苯 (7.5ml) 的混合溶剂中于 130℃ 反应 5 小时，TLC 显示反应完全，加水搅拌 1h，过滤，得白色固体 332mg，直接用于下一步。

10 化合物 9c 的制备：化合物 9b (332mg, 1.53mmol) 和溴乙醛缩二甲醇 (517mg, 3.06mmol) 溶于 15ml DMA，加热至 40℃，然后加入叔丁醇钠 (294mg, 3.06mmol)，于 40℃ 搅拌 5 小时。冷至室温，加 10mL 水淬灭，加冰醋酸调节至 pH=3-4，乙酸乙酯萃取，干燥，浓缩，柱层析得 265mg 产品。

15 化合物 9d 的制备：化合物 9c (265mg, 0.87mmol) 溶于 30mL 甲醇，加入 2g 水合肼，于 75℃ 反应 2 小时。点板反应结束。冷却后过滤。滤液浓缩后用乙醚打浆。过滤，滤液旋干得到 96mg 粗产品。直接用于下一步反应。

化合物 9e 的制备：化合物 1d (137 mg, 0.38 mmol)，化合物 9d (96mg, 0.55mmol)，TEA (115mg, 1.14mmol) 和 HATU (289mg, 0.76mmol) 在 DCM 中室温搅拌过夜，然后加水稀释，DCM 萃取。有机相合并，饱和食盐水洗，干燥浓缩后柱层析分离得到 155mg 产品。

20 化合物 9f 的制备：往化合物 9e (155 mg, 0.3 mmol) 中加入 18ml 乙腈和 3ml 水，加热至 60℃，滴加甲磺酸 (81mg, 0.9mmol)，继续反应 6h。TLC 显示反应结束。加碳酸氢钠水溶液至弱碱性，浓缩，加二氯甲烷萃取，有机相合并后干燥，浓缩，制备板分离，得 60mg 白色固体。

25 化合物 9g 的制备：化合物 9f (60 mg, 0.17mmol) 和 2a (69 mg, 0.26mmol) 在 T3P 的乙酸乙酯溶液中于 100℃ 密闭反应 3 小时。冷却，加饱和 NaHCO₃ 稀释，然后乙酸乙酯萃取。有机相合并，干燥后浓缩，手性柱分离得 15mg 产品。

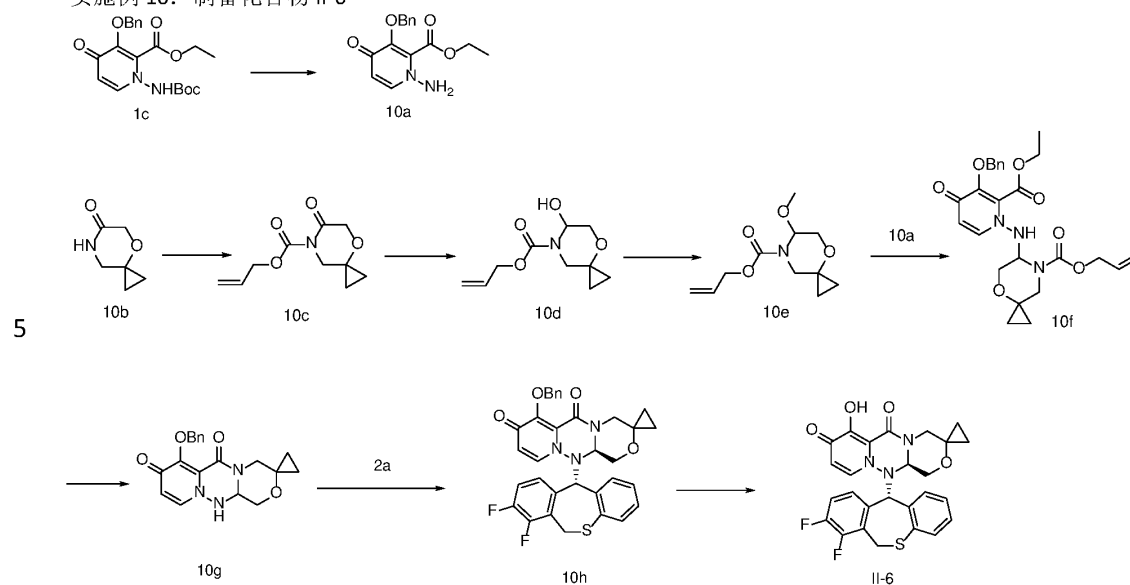
30 化合物 II-5 的制备：化合物 9g (15mg, 0.025mmol) 和氯化锂 (10mg, 0.24mmol) 在 1mL DMA 中于 100℃ 反应 3 小时。反应完全后加 10mL 水稀释，用 2N 盐酸调 pH 至 3-4。过滤，固体抽干得 5mg 产品。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.28-7.34(m, 1H), 7.09-7.16(m, 2H), 6.83-7.01(m, 2H), 6.66-6.68(d, 1H, J=8.0); 6.56-6.59(m, 1H), 5.77-5.90(m, 1H), 5.28-5.37(m, 1H), 5.02-5.18(m, 1H), 4.61-4.71(m, 1H), 3.91-4.17(m, 3H), 3.59-3.68(m, 1H), 2.95-3.07(m, 1H), 0.23-0.89(m, 4H); ESI-MS m/z (M+H)⁺ 510.1。

同样的方法，合成了下面的化合物：

化合物	结构	LCMS ([M+H] ⁺)	纯度
II-1		474.2	95%

II-8		528.1	94%
II-9		492.1	94%
II-13		492.1	95%
II-17		492.1	96%

实施例 10：制备化合物 II-6



10 化合物 10a 的制备：化合物 1c (388mg, 1mmol) 溶于 3mL 二氯甲烷，加入 1mL 三氟乙酸，室温搅拌 3 小时。TLC 显示反应完全，加 3N 氢氧化钠溶液调至 pH=9-10。二氯甲烷萃取，有机相合并，饱和食盐水洗，干燥后浓缩得 270mg 固体，直接用于下一步。

15 化合物 10c 的制备：将化合物 10b(1.0 g, 7.8 mmol)溶于 10 mL 无水四氢呋喃中，-78℃条件下，氮气保护下置换气 3 次，缓慢滴加 2.5M 正丁基锂溶液(3.1 mL, 7.8mmol)。滴完后在此温度继续搅拌反应 2 小时。然后滴加氯甲酸烯丙酯 (0.94 g, 7.8 mmol)。滴毕继续搅拌反应 2 h,TLC 监测原料基本反应完毕，将反应液倒入饱和氯化铵溶液中淬灭，乙酸乙酯(15 mL×3)萃取。合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩蒸干得 1.65g 油状物。

5 化合物 10d 的制备: 将化合物 10c(1.65 g, 7.8 mmol)溶于 15 mL 无水四氢呋喃中,氮气保护, -78℃缓慢滴加 1M 二异丁基氢化铝溶液(11.7 mL, 11.7mmol)。滴完后在此温度继续搅拌反应 2 小时。TLC 监测原料基本反应完毕,将反应液倒入饱和酒石酸钾钠溶液中淬灭,乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩蒸干得 1.57g 油状物。

10 化合物 10e 的制备: 将化合物 10d(1.57 g, 7.4 mmol)溶于 15 mL 甲醇, 加入对甲苯磺酸一水合物(140mg, 0.74mmol), 于室温搅拌过夜。TLC 监测原料基本反应完毕, 加入饱和碳酸氢钠溶液调至中性, 浓缩。剩余物经柱层析分离得 0.86g 黄色油状物。

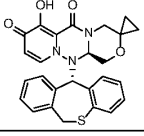
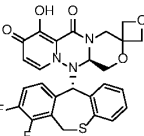
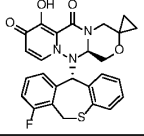
15 化合物 10f 的制备: 化合物 10a (270mg, 0.94mmol) 和 10e (255mg, 1.13mmol) 溶于 5mL 乙腈。氮气保护, 在-20℃下滴加 1M 四氯化锡的二氯甲烷溶液(1.4mL, 1.41mmol)。滴完后在此温度搅拌 3 小时。加入饱和碳酸氢钠溶液, 搅拌 30min, 分液, 水相用二氯甲烷萃取。有机相合并, 饱和食盐水洗, 干燥后浓缩得 428mg 粗产品。

20 化合物 10g 的制备: 化合物 10f (428mg, 0.89mmol) 溶于 5mL 四氢呋喃, 加入四(三苯基膦)钯(104mg, 0.09mmol)和吗啉(774mg, 8.9mmol), 于室温反应 2 小时。点板反应结束。浓缩, 剩余物柱层析得到 216mg 产品。

20 化合物 10h 的制备: 化合物 10g (216 mg, 0.61mmol)和 2a(242 mg, 0.92mmol)在 3mL T3P的乙酸乙酯溶液中于 100℃密闭反应 3 小时。冷却, 加饱和NaHCO₃稀释, 然后乙酸乙酯萃取。有机相合并, 干燥后浓缩, 柱层析分离得 200mg粗品, 然后手性柱分离得到 40mg产品。

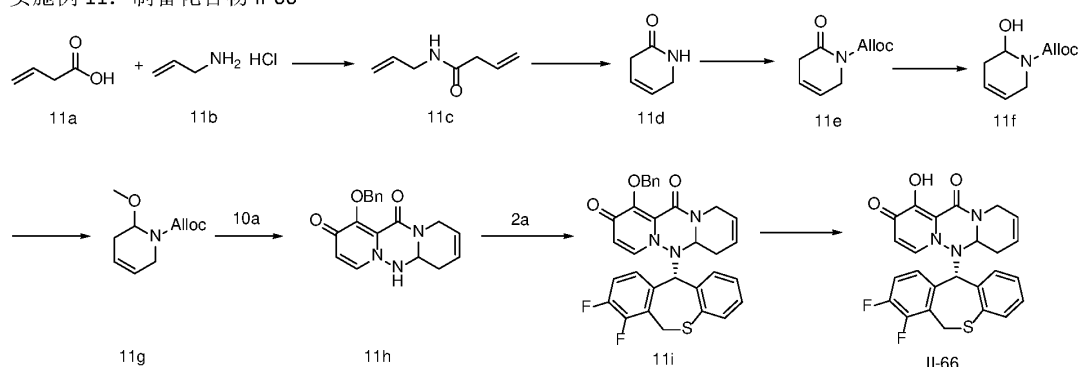
25 化合物II-6 的制备: 化合物 10h (40mg, 0.067mmol) 和氯化锂 (20mg, 0.48mmol) 在 1mL DMA中于 100℃反应 3 小时。反应完全后加 10mL水稀释, 用 2N盐酸调pH至 3-4。过滤, 固体抽干得 25mg产品。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.05-7.15(m, 5H), 6.85(m, 1H), 6.70(d, 1H, J=7.6 Hz), 5.78(d, 1H, J=7.6 Hz), 5.3(m, 2H), 4.69(d, 1H, J=6.8 Hz), 4.17(d, 1H, J=14 Hz), 4.09 (d, 1H, J=14 Hz), 3.90 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.44 (d, 1H, J=15.2 Hz), 0.95 (m, 1H), 0.74 (m, 3H); ESI-MS m/z (M+H)⁺ 510.1。

30 同样的方法, 合成了下面的化合物:

化合物	结构	LCMS ([M+H] ⁺)	纯度
II-2		474.2	95%
II-7		526.2	94%
II-10		492.1	95%

II-14		492.1	96%
II-18		492.1	95%
II-22		508.1	96%
II-29		528.1	96%

实施例 11: 制备化合物 II-66



化合物 11c 的制备: 将化合物 11a (5.00g, 58mmol), 化合物 11b (5.98g, 64mmol), HATU (33.0g, 87mmol), DIPEA (30mL, 174mmol) 在 100mL 二氯甲烷中室温搅拌过夜。TLC 显示反应完全, 加 100mL 水, 二氯甲烷萃取(30 mL×3), 有机相合并后干燥, 浓缩, 粗产物经柱层析分离得 6.0g 产品。

化合物 11d 的制备: 化合物 11c (1.00g, 8.0mmol) 溶于 240mL 二氯甲烷, 加入 Grubbs II 催化剂 (260mg, 0.32mmol), 氮气保护下回流 12 小时。TLC 显示反应完全, 浓缩, 粗品经柱层析分离得到 150mg 产品。

化合物 11e 的制备: 将化合物 11d(150 mg, 1.54 mmol)溶于 4 mL 无水四氢呋喃中,-78℃条件下,氮气保护下置换气 3 次,缓慢滴加 2.5M 正丁基锂溶液(0.62 mL, 1.54mmol)。滴完后在此温度继续搅拌反应 2 小时。然后滴加氯甲酸烯丙酯 (186 mg, 1.54 mmol)。滴毕继续搅拌反应 2 h,TLC 监测原料基本反应完毕,将反应液倒入饱和氯化铵溶液中淬灭,乙酸乙酯(15 mL×3)萃取。合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩蒸干得 235mg 油状物。

化合物 11f 的制备: 将化合物 11e(235 mg, 1.3mmol)溶于 3 mL 无水四氢呋喃中,氮气保护, -78℃缓慢滴加 1M 二异丁基氢化铝溶液(1.7 mL, 1.7mmol)。滴完后在此温度继续搅拌反应 2 小时。TLC 监测原料基本反应完毕,将反应液倒入饱和酒石酸钾钠溶液中淬灭,乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩蒸干得 200mg 油状物。

5

化合物 11g 的制备: 将化合物 11f(200 mg, 1.1 mmol)溶于 3 mL 甲醇, 加入对甲苯磺酸一水合物 (21mg, 0.11mmol), 于室温搅拌 5 小时。TLC 监测原料基本反应完毕, 加入饱和碳酸氢钠溶液调至中性, 二氯甲烷萃取(20 mL×3)。合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩, 粗品经柱层析分离得 180mg 油状物。

10

化合物 11h 的制备: 化合物 11g (180mg, 0.65mmol) 和 10a (150mg, 0.75mmol) 溶于 15mL 乙腈。氮气保护, 在-20℃下滴加 1M 四氯化锡的二氯甲烷溶液(0.95mL, 0.95mmol)。滴完后在此温度搅拌 3 小时。加入饱和碳酸氢钠溶液, 搅拌 30min, 分液, 水相用二氯甲烷萃取。有机相合并, 饱和食盐水洗, 干燥后浓缩得 300mg 固体。将此固体溶于 5mL 四氢呋喃, 加入四(三苯基膦)钯 (55mg, 0.065mmol) 和吗啉(5 g, 55mmol), 于室温反应 2 小时。点板反应结束。浓缩, 剩余物柱层析得到 150mg 产品。

15

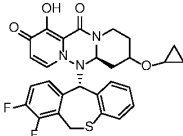
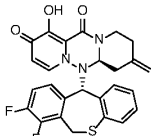
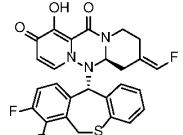
化合物 11i 的制备: 化合物 11h (70 mg, 0.22mmol) 和 2a(86 mg, 0.32mmol) 在 3mLT3P 的乙酸乙酯溶液中于 100℃密闭反应 1.5 小时。冷却, 加饱和 NaHCO₃ 稀释, 然后乙酸乙酯萃取。有机相合并, 干燥后浓缩, 柱层析分离得 100mg 粗品。

20

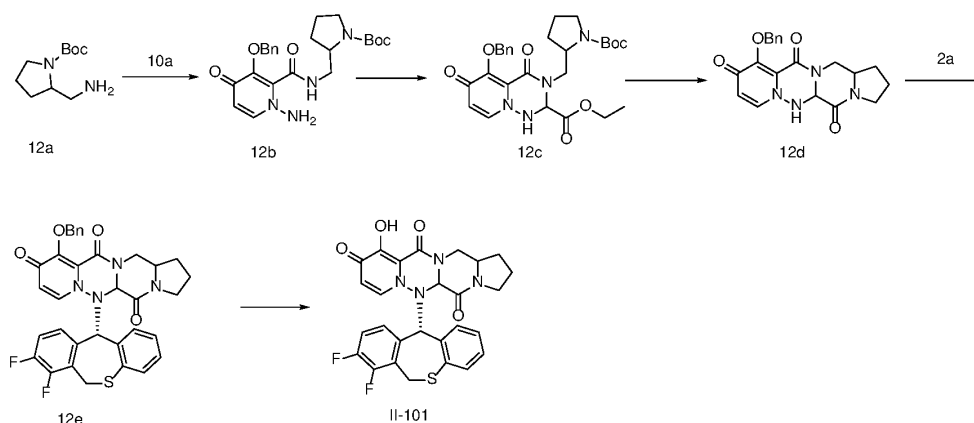
化合物 II-66 的制备: 化合物 11i (100mg, 0.18mmol) 和氯化锂 (37mg, 0.88mmol) 在 3mLDMA 中于 100℃反应 3 小时。反应完全后加 10mL 水稀释, 用 2N 盐酸调 pH 至 3-4。过滤, 固体抽干得 30mg 产品。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.28 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.21(m, 1H), 7.05-7.15 (m, 5H), 6.98-7.01 (m, 1H), 6.91 (q, 1H, J=8.4 Hz), 6.85(m, 1H), 6.69(m, 1H), 6.63(m, 1H), 5.88 (d, 1H, J=7.6 Hz), 5.78(d, 1H, J=7.6 Hz), 5.69(m, 4H), 5.46 (m, 1H), 5.32(m, 1H), 5.28(s, 1H), 5.15(s, 1H), 5.03(m, 2H), 4.62(dd, 1H, J=3.6, 11.2 Hz), 4.49(dd, 1H, J=4.0, 10.8 Hz), 4.07(t, 2H, J=14.4 Hz), 3.44 (d, 1H, J=18.8 Hz), 3.27 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.30 (m, 2H); ESI-MS m/z (M+H)⁺ 480.1。

25

30 同样的方法, 合成了下面的化合物:

化合物	结构	LCMS ([M+H] ⁺)	纯度
II-34		538.2	96%
II-65		494.1	94%
II-67		512.2	93%

实施例 12: 制备化合物 II-101



化合物 12b 的制备：化合物 12a (520mg, 2.6mmol)，10a (570mg, 2.0mmol) 和 DBU (490mg, 3.3mmol) 在 10mL 四氢呋喃中于 55℃ 搅拌过夜。浓缩，加 30mL 水，乙酸乙酯萃取(30 mL×3)，有机相合并后干燥，浓缩，粗产物经柱层析分离得 720mg 产品。

5

化合物 12c 的制备：化合物 12b (720mg, 1.6mmol)，乙醛酸乙酯 (50% 甲苯溶液, 1.66g, 8.3mmol) 和乙酸 (20mg, 0.3mmol) 在 10mL 甲苯中回流 6 小时。反应结束后加 30mL 乙酸乙酯稀释，然后用碳酸氢钠溶液和饱和食盐水洗。有机相干燥后浓缩，粗产物经柱层析分离得 450mg 产品。

10

化合物 12d 的制备：化合物 12c (400mg, 0.76mmol) 溶于 15mL 二氯甲烷，加入 5mL 三氟醋酸，于室温反应 2 小时。旋干，加入 10mL 水，冰水浴冷却，加入饱和碳酸氢钠溶液至 pH=9-10，室温搅拌过夜。反应液用二氯甲烷萃取，有机相旋干后制备板分离得 150mg 产品。

15

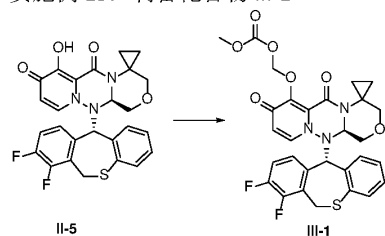
化合物 12e 的制备：化合物 12d (150 mg, 0.39mmol) 和 2a (156mg, 0.59mmol) 在 6mLT3P 的乙酸乙酯溶液中于 100℃ 密闭反应 1.5 小时。冷却，加水稀释，然后乙酸乙酯萃取。有机相合并，干燥后浓缩，制备板分离得 100mg 产品。

20

化合物 II-101 的制备：化合物 12e (100 mg, 0.16mmol) 和氯化锂 (35mg, 0.83mmol) 在 1mLDMA 中于 100℃ 反应 3 小时。反应完全后加 10mL 水稀释，用 2N 盐酸调 pH 至 5-6。过滤，固体抽干得 27mg 产品。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.72 (d, 1H, J=6.0 Hz), 7.30 (m, 1H), 7.10-7.17 (m, 2H), 6.85-7.02 (m, 2H), 6.66-6.78 (m, 1H), 6.38-6.51 (m, 1H), 6.19 (d, 1H, J=6.0 Hz), 5.09 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.84-4.00 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.52 (m, 2H); ESI-MS m/z (M+H)⁺ 537.2.

25

实施例 13：制备化合物 III-1



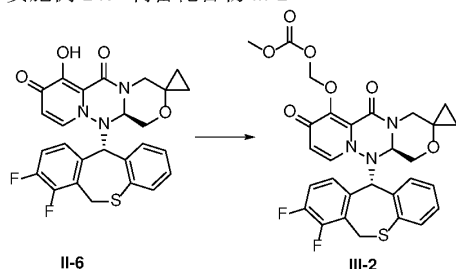
化合物 III-1 的制备：化合物 II-5 (50mg, 0.1mmol)，氯甲基甲基碳酸酯 (25mg, 0.2mmol)，碳酸钾 (28mg, 0.2mmol) 和碘化钾 (3mg, 0.02mmol) 在 1mL N,N-二甲基乙酰胺中于 60℃ 反应 5 小时。点板反应完全，加水淬灭反应，然后用 1N 稀盐酸调 pH 至 3-4。固体过滤后干燥，柱层析得 48mg 产品。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 7.37-7.44 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.93 (m,

30

1H), 6.85 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 5.75(m, 1H), 5.70(m, 1H), 5.66 (m, 2H), 5.43(d, 1H, $J=14.8$ Hz), 4.43(dd, 1H, $J=2.4$, 9.6 Hz), 4.10(dd, 1H, $J=2.8$, 10.8 Hz), 4.07(d, 1H, $J=14.4$ Hz), 3.75 (d, 1H, $J=12.0$ Hz), 3.72 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.02(d, 1H, $J=11.2$ Hz), 1.76(m, 1H), 1.13(m, 1H), 0.48(m, 1H), 0.24(m, 1H); ESI-MS m/z ($M+H$)⁺ 598.1。

5

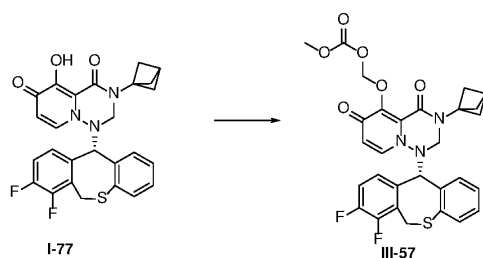
实施例 14: 制备化合物 III-2



化合物III-2 的制备: 化合物II-6(40mg, 0.08mmol), 氯甲基甲基碳酸酯(25mg, 0.2mmol), 碳酸钾 (28mg, 0.2mmol)和碘化钾(3mg, 0.02mmol)在 1mL N,N-二甲基乙酰胺中于 60℃反应 5 小时。点板反应完全, 加水淬灭反应, 然后用 1N稀盐酸调pH至 3-4。固体过滤后干燥, 柱层析得 35mg产
品。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 7.40-7.42 (m, 2H), 7.25 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.15 (m, 1H), 7.10(m, 1H), 7.00 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 6.84 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 5.75(m, 4H), 5.43(d, 1H, $J=16.4$ Hz), 4.57(dd, 1H, $J=3.2$, 9.6 Hz), 3.96-4.03(m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.51 (t, 1H, $J=10.0$ Hz), 3.41 (s, 1H), 0.75(t, 2H, $J=8.4$ Hz), 0.50(m, 2H); ESI-MS m/z ($M+H$)⁺ 598.1。

15

实施例 15: 制备化合物 III-57

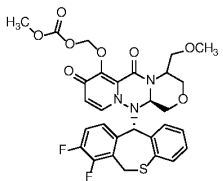
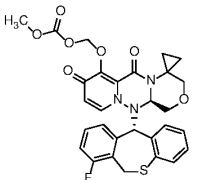
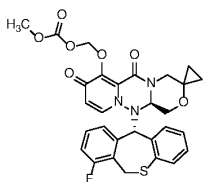
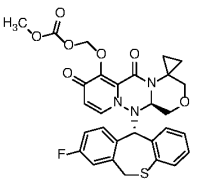
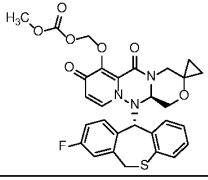
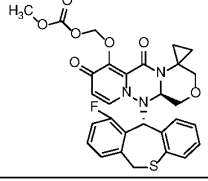
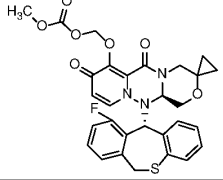


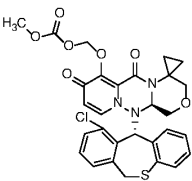
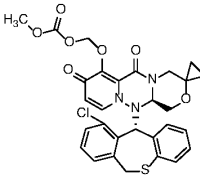
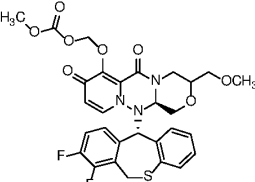
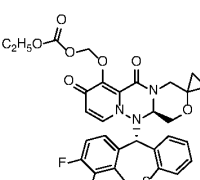
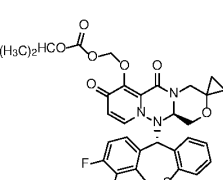
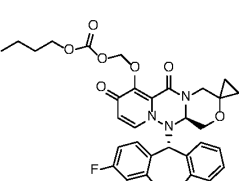
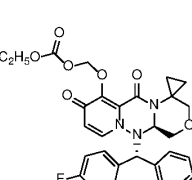
化合物III-57 的制备: 化合物I-77 (49mg, 0.1mmol), 氯甲基甲基碳酸酯 (25mg, 0.2mmol), 碳酸钾 (28mg, 0.2mmol)和碘化钾 (3mg, 0.02mmol) 在 1mL N,N-二甲基乙酰胺中于 60℃反应 5 小时。点板反应完全, 加水淬灭反应, 然后用 1N稀盐酸调pH至 3-4。固体过滤后干燥, 柱层析得 43mg产
品。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 7.40 (m, 2H), 7.16(m, 3H), 6.91 (m, 2H), 5.83 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 5.74(m, 1H), 5.57(m, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.29(s, 1H), 4.94(d, 1H, $J=13.6$ Hz), 4.21(d, 1H, $J=14.4$ Hz), 3.74 (s, 3H), 2.45 (s, 1H), 2.05 (m, 4H), 1.93(m, 2H); ESI-MS m/z ($M+H$)⁺ 582.1。

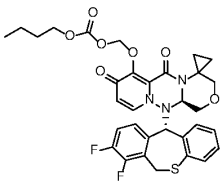
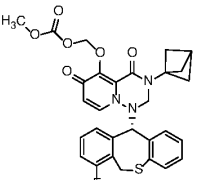
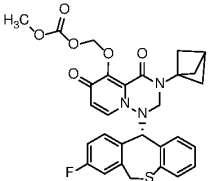
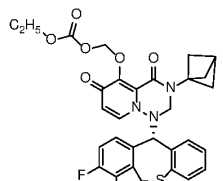
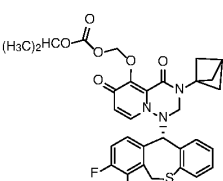
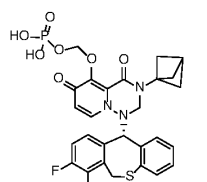
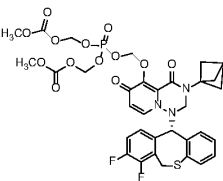
25

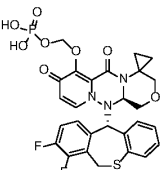
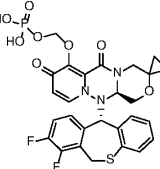
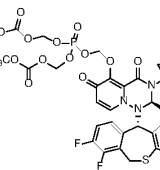
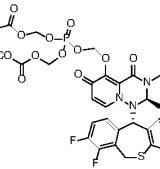
同样的方法, 合成了下面的化合物:

化合物	结构	LCMS ($[M+H]^+$)	纯度
III-3		614.2	93%

III-4		616.2	97%
III-5		580.2	95%
III-6		580.2	95%
III-9		580.2	94%
III-10		580.2	95%
III-17		580.2	95%
III-18		580.2	97%

III-21		596.2	96%
III-22		596.2	95%
III-33		616.2	94%
III-50		612.2	96%
III-51		626.2	97%
III-52		640.2	97%
III-54		612.2	96%

III-56		640.2	95%
III-59		564.2	95%
III-61		564.2	96%
III-66		596.2	95%
III-67		610.2	94%
IV-1		604.2	93%
IV-3		780.2	95%

IV-9		620.5	93%
IV-10		620.5	92%
IV-11		796.2	96%
IV-12		796.2	95%

实施例 16. 体外生物活性研究和细胞毒性研究

待测化合物：本发明的化合物：化合物 I-1、化合物 I-5、化合物 I-7、化合物 I-8、化合物 I-9、化合物 I-10、化合物 I-14、化合物 I-21、化合物 I-65、化合物 I-66、化合物 I-69、化合物 I-77、化合物 I-81、化合物 I-83、化合物 I-85、化合物 I-89、化合物 II-1、化合物 II-2、化合物 II-5、化合物 II-6、化合物 II-7、化合物 II-8、化合物 II-9、化合物 II-10、化合物 II-13、化合物 II-14、化合物 II-17、化合物 II-18、化合物 II-22、化合物 II-29、化合物 II-34、化合物 II-65、化合物 II-66、化合物 II-67、化合物 II-101；对照化合物：VX-787、Baloxavir acid。

体外生物活性研究的试验方法：将MDCK 细胞以 2,000 细胞每孔的密度种入 384 孔细胞培养板中，随后置于 37 °C5% CO₂ 培养箱中培养过夜。第二天化合物稀释后分别加入到细胞孔内（3 倍倍比稀释，8 个测试浓度点），流感病毒A/PR/8/34 (H1N1)株随后以每孔 2*TCID₅₀ 加入细胞培养孔中，培养基中DMSO终浓度为 0.5%。细胞板置于 37 °C5% CO₂培养箱中培养 5 天。培养 5 天后使用细胞活力检测试剂盒CCK8 检测细胞活性。原始数据用GraphPad Prism软件对化合物的抑制率和细胞毒性进行非线性拟合分析，得到EC₅₀值（结果参见表 1）。

细胞毒性研究的研究方法：化合物的细胞毒性测定和抗病毒活性测定平行进行，除了不加病毒，其它的实验条件和抗病毒活性实验一致。培养 5 天后使用细胞活力检测试剂盒CCK8 检测细胞活性。原始数据用于化合物细胞毒性（CC₅₀）计算（结果参见表 1）。

表 1.化合物对于流感病毒 A/PR/8/34 (H1N1)的抑制活性以及毒性

Results (nM)								
CPD ID	EC ₅₀	CC ₅₀	CPD ID	EC ₅₀	CC ₅₀	CPD ID	EC ₅₀	CC ₅₀
I-1	0.50	>1000	I-81	0.19	>1000	II-13	0.38	>1000

I-5	0.44	>1000	I-83	0.21	>1000	II-14	0.31	>1000
I-7	0.83	>1000	I-85	0.18	>1000	II-17	0.26	>1000
I-8	0.75	>1000	I-89	0.17	>1000	II-18	0.28	>1000
I-9	0.40	>1000	II-1	0.45	>1000	II-22	0.36	>1000
I-10	0.70	>1000	II-2	0.51	>1000	II-29	0.57	>1000
I-14	0.32	>1000	II-5	0.22	>1000	II-34	0.39	>1000
I-21	0.60	>1000	II-6	0.26	>1000	II-65	0.45	>1000
I-65	0.37	>1000	II-7	0.93	>1000	II-66	0.18	>1000
I-66	0.58	>1000	II-8	0.47	>1000	II-67	0.48	>1000
I-69	0.35	>1000	II-9	0.28	>1000	II-101	0.94	>1000
I-77	0.16	>1000	II-10	0.24	>1000	VX-787	1.4	>100
Baloxavir acid	1.4	>1000						

结果表明，根据本发明的化合物相比对照化合物，具有更优秀的抑制 H1N1 的活性，并且具有很低的细胞毒性。

实施例 17. 大鼠 PK 研究

5 静脉注射:准确称量化合物II-5、化合物II-6、化合物 I-77 供试品约 2 mg，加入适量DMA，涡旋振荡使固体物质完全溶解；再加入适量体积的 30% solutol HS-15 水溶液，涡旋振荡后再加入saline，使得 DMA:30% solutol HS-15:saline = 20:20:60 (v/v/v)，涡旋振荡使液体混合均匀，并过滤，得浓度为 0.05 mg·mL⁻¹的给药制剂。SD大鼠单次静脉注射给予 0.25 mg·kg⁻¹的II-5，II-6，I-77 静注给药制剂。分别于给药前及给药后 0.083、0.25、0.5、1、2、4、8、12 和 24 h，由颈静脉采血 0.20 mL，置于EDTA-K₂抗凝管中。立即准确吸取 150 μL全血，加到已加入 450 μL乙腈的试管中蛋白沉淀，涡旋震荡，置于湿冰上。保存在-90 ~ -60 °C冰箱，用于生物样品分析。利用LC-MS/MS分析方法，测定S-D大鼠血浆中对应化合物的浓度。采用Pharsight Phoenix 7.0 中的非房室模型计算相应的药代动力学参数。结果参见表 2a。

15 灌胃给药:准确称量化合物III-2供试品4mg，加入适量PEG400，涡旋振荡使固体物质溶解；再加入适量体积的30% solutol HS-15水溶液，涡旋振荡后再加入saline，使得PEG400: 30% solutol HS15 (w/v):Saline=2:2:6 (v/v/v)，涡旋振荡使液体混合均匀，得浓度为0.3 mg·mL⁻¹的给药制剂。SD大鼠单次灌胃给予3.0mg·kg⁻¹的III-2口服给药制剂，然后于给药前及给药后0.25、0.5、1、2、4、8、12和24 h 测定S-D大鼠血浆中对应化合物II-6的浓度。结果参见表2b。

表2a. 测试化合物的PK参数（静脉注射）

PK (i.v.)	化合物		
	II-5	II-6	I-77
T _{1/2} (h)	2.49	2.97	2.96
AUC _{0-t} (ng·h·mL ⁻¹)	187	276	307
CL (mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	20.9	13.6	13.0
Vd _{ss} (L·kg ⁻¹)	3.69	3.12	2.77

20

表 2b. 测试化合物的 PK 参数（灌胃）

PK (i.g.)	化合物
	III-2
T _{1/2} (h)	3.32

T _{max} (h)	1.67
C _{max} (ng·mL ⁻¹)	253
AUC _{0-t} (ng·h·mL ⁻¹)	1377
F (%)	47.2

以上结果表明根据本发明的化合物体内清除率低，具有较长的半衰期。根据本发明的化合物能有效地前药化，在体内有较高的吸收。

5 实施例 18. 小鼠药效

雌性 BALB/c 小鼠通过滴鼻方式接种甲型流感病毒（H1N1, A/WSN/33）建立 IAV 小鼠感染模型。每天 2 次口服溶剂、化合物 III-2（15mpk）或磷酸奥司他韦（15mpk）。试验期间每天监测动物体重及存活状态，并在第 5 天处死部分动物取肺组织用于病毒滴度检测，剩余小鼠用于存活率监测。通过肺组织病毒滴度，小鼠体重变化及存活率确定测试化合物的体内抗流感病毒药效。

10 肺组织病毒滴度：病毒感染后第 5 天，溶媒组小鼠肺组织中病毒滴度平均值达 7.20 Log 10 (每克肺组织空斑数)，磷酸奥司他韦组小鼠肺组织中病毒滴度平均值为 3.74 Log 10 (每克肺组织空斑数)。与溶媒组相比，磷酸奥司他韦显著抑制了病毒在小鼠体内的复制，病毒的滴度平均值降低 3.46 Log 10 (每克肺组织空斑数)，结果具有非常显著性统计学差异（p<0.01），显示出预期的药效；感染小鼠经受试化合物 III-2 治疗后，第 5 天小鼠肺组织中病毒滴度平均值为 3.28 Log 10 (每克肺组织空斑数)，与溶媒组相比，受试化合物显著抑制了病毒在小鼠体内的复制，病毒滴度平均值降低 3.92 Log 10 (每克肺组织空斑数)，结果具有极其显著性统计学差异（p<0.001），并优于对照化合物磷酸奥司他韦（表 3）。

20 表 3. 肺组织病毒滴度

组别	流感病毒滴度 Log10（空斑数/克肺）	统计学分析 （与溶媒组对比）	
		均值差	统计学差异
溶媒	7.20±0.1024	NA	NA
磷酸奥司他韦	3.74±0.5205	3.46	** (p<0.01)
化合物 III-2	3.28±0.2813	3.92	*** (p<0.001)

P<0.01 表示具有非常显著性差异，*，P<0.001 表示具有极其显著性差异

25 体重变化及结果分析：溶媒组小鼠在感染后第 3 天开始出现显著的体重下降，随后持续下降甚至死亡；磷酸奥司他韦组和化合物 III-2 组小鼠在实验过程中体重维持稳定，未见明显下降，小鼠健康状况良好。

生存率及结果分析：溶媒组小鼠在感染后在第 7 天发现死亡，至第 10 天小鼠全部死亡或因体重下降至人道终点而被安乐死，存活率为 0%；磷酸奥司他韦和化合物 III-2 组小鼠在实验过程中维持健康，所有动物均存活至预定实验终点，存活率为 100%，显示了极佳的体内抗流感药效。

30 以上实施例的说明只是用于帮助理解本发明的方法及其核心思想。应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，还可以对本发明进行若干改进和修饰，这些改进和修饰也落入本发明权利要求的保护范围内。

35