

乙型肝炎病毒表面抗原抑制剂

相关申请的交叉引用

本申请主张 2017 年 5 月 22 日提交的中国专利申请 201710365328.7 的优先权，其内容在此并入本申请。

5 技术领域

本发明涉及新的作为乙肝表面抗原抑制剂的 11-氧代-7,11-二氢-6H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氮氧杂卓-10-羧酸衍生物，具体涉及式 (V) 所示化合物或其药学上可接受的盐，以及式 (V) 所示化合物或其药学上可接受的盐和药用组合物在治疗乙型病毒性肝炎中的应用。

背景技术

- 10 乙型病毒性肝炎，简称乙肝，是一种由乙型肝炎病毒（Hepatitis B Virus，简称 HBV）感染机体后所引起的疾病。乙型肝炎病毒是一种嗜肝病毒，主要存在于肝细胞内并损害肝细胞，引起肝细胞炎症、坏死、纤维化。乙型病毒性肝炎分急性和慢性两种。急性乙型肝炎在成年人中大多数可通过其自身的免疫机制而自愈。但是慢性乙型肝炎（CHB）已成为全球健康保健所面临的极大挑战，同时也是引起慢性肝病，肝硬化（cirrhosis）和肝癌（HCC）的主要原因。据估计，全球有 20 亿人感染了慢性乙型肝炎病毒，超过 3 亿 5 千万人口已发展成为慢性乙型肝炎，每年近 60 万人死于慢性乙型肝炎的并发症。我国是乙肝高发区，乙型肝炎累积病人多，危害严重。据资料显示，我国现有乙型肝炎病毒感染者约 9300 万，而其中约 2000 万患者确诊为慢性乙型肝炎，当中 10%-20% 可演变成肝硬化，1%-5% 可发展成肝癌。

- 20 乙肝功能性治愈的关键是清除 HBsAg（乙型肝炎病毒表面抗原），产生表面抗体。HBsAg 量化是一个非常重要的生物指标。在慢性感染病人中，很少能观察到 HBsAg 的减少和血清转化，这是目前治疗的终点。

- 乙型肝炎病毒(HBV)的表面抗原蛋白在 HBV 侵入肝细胞的过程中起非常重要的作用，对于防治 HBV 的感染有重要意义。表面抗原蛋白包括大 (L)、中 (M) 和小 (S) 的表面抗原蛋白，共享共同的 C 端 S 区。它们从一个开放读码框中表达，其不同的长度是由读码框三个 AUG 起始密码子决定的。这三个表面抗原蛋白包括前 S1 /前 S2 / S，前 S2 / S 和 S 域。HBV 表面抗原蛋白被整合到内质网 (ER) 膜，由 N 端信号序列启动。它们不仅构成了病毒体的基本结构，而且还形成球状和丝状亚病毒颗粒 (SVPs, HBsAg)，聚集在 ER，宿主 ER 和前高尔基体器，SVP 包含大多 S 表面抗原蛋白。L 蛋白，在病毒的形态发生与核衣壳相互作用方面是至关重要的，但对于 SVP 的形成是没有必要的。由于它们缺乏核衣壳，所述的 SVPs 是非感染性的。SVPs 大大参与了疾病进展，尤其是对乙肝病毒的免疫应答，在感染者的血液里，SVPs 的量至少是病毒数量的 10,000 倍，诱捕了免疫系统，削弱人体对乙肝病毒的免疫反应。HBsAg 也可抑制人的天然免疫，能够抑制多糖 (LPS) 和 IL-2 诱导的细胞因子产生，抑制树状细胞 DC 功能以及 LPS 对 ERK-1/2 和 c-Jun N 端的干扰激酶-1/2 在单核细胞的诱导活性。值得注意的是，肝硬化和肝细胞癌的疾病进展很大程度也与持续分泌的 HBsAg 相关。这些研究结果表明 HBsAg 在慢性肝炎的发展中起重要作用。

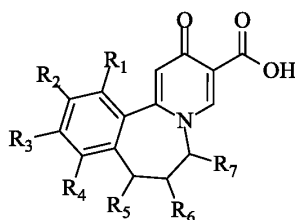
- 35 目前被批准上市的抗 HBV 药物主要是免疫调节剂（干扰素- α 和聚乙二醇干扰素- α -2a）和抗病毒治疗药物（拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定、替诺福韦、克拉夫定等）。其中，抗病毒治疗药

物属于核苷酸类药物，其作用机制是抑制 HBV DNA 的合成，并不能直接减少 HBsAg 水平。与延长治疗一样，核苷酸类药物显示 HBsAg 清除速度类似于自然观察结果。

临床已有疗法降低 HBsAg 疗效不佳，因此，开发能够有效降低 HBsAg 的小分子口服抑制剂是目前临床用药所亟需的。

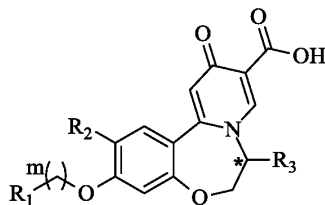
- 5 罗氏公司开发了一个名为 RG7834 的表面抗原抑制剂用于治疗乙肝，并报道了该化合物在土拨鼠抗乙肝模型中的药效：在以 RG7834 作为单药使用时可以降低 2.57 个 Log 的表面抗原，降低 1.7 个 Log 的 HBV-DNA。该化合物活性较好，但是分子合成过程中，需要拆分异构体，降低了产率，增加了成本。本发明通过改构，以获得具有更高抗乙肝生物活性、更简洁合成工艺和更佳的类药性质的新颖化合物。

- 10 WO2017013046A1 公开了一系列用于治疗或者预防乙型肝炎病毒感染的 2-氧代-7, 8-二氢-6H-吡啶并[2,1-a][2]苯并氮杂卓-3-羧酸衍生物(通式结构如下所示)。该系列稠环化合物最高活性实施例 3 的 IC₅₀ 为 419 nM，活性有很大提高空间。该系列化合物含有的手性中心，不对称合成难度较大。通常 7 元碳环的水溶性不佳，易于氧化代谢。



发明内容

- 15 本发明提供式 (V) 化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，



(V)

其中，

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；

- R₁ 选自 H、OH、CN、NH₂，或者选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₅ 烯基、
20 C₂₋₅ 杂烯基、C₃₋₆ 环烷基或 3~6 元杂环烷基；

R₂ 选自 H、OH、CN、NH₂、卤素，或者选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3~6 元杂环烷基；

R₃ 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基；

m 选自：0、1、2、3、4 或 5；

- 25 当 m 为 0 时，R₁ 不选自：OH、CN、NH₂；

R 选自 H、卤素、OH、CN、NH₂，或者选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基；

R' 选自：F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CH₃O、CF₃、CHF₂、CH₂F；

以上任何一种情况下，杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

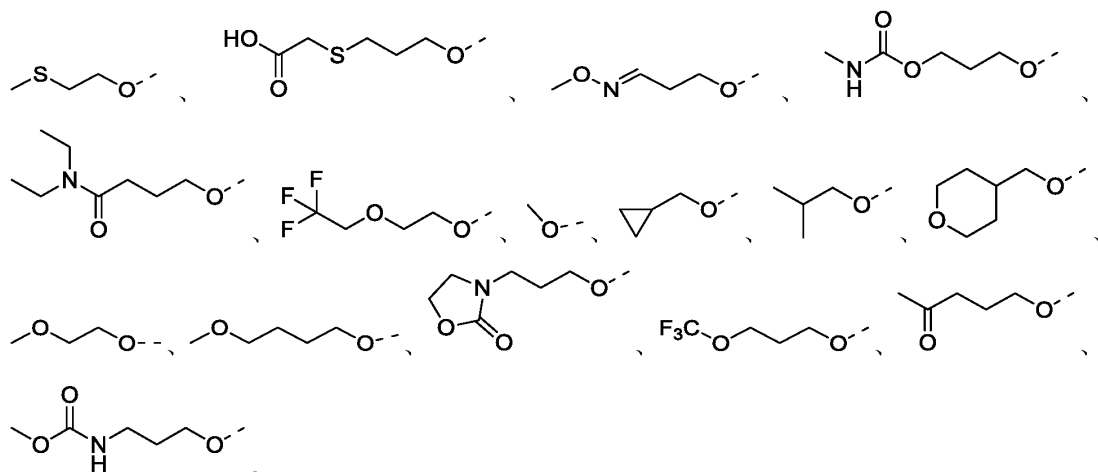
本发明的一些方案中，上述 R₁ 选自：H、OH、CN、NH₂，或者选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：烷基、C₁₋₃ 杂烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 杂烯基、C₃₋₆ 环烷基或 3~6 元杂环烷基。

[illegible]

Chemical structures of various functional groups and motifs, including alkenes, amides, esters, ethers, and cyclic compounds, with dashed lines indicating attachment points.

3 个 R 取代的: CH_3 、、、、

COCCOCCSCCOC



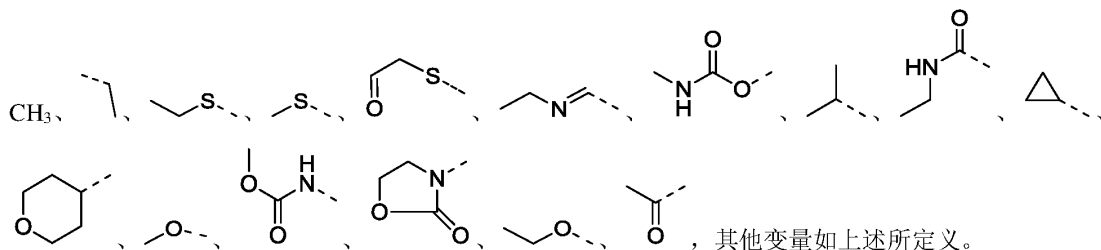
5 本发明的一些方案中，上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，带“*”碳原子为手性碳原子，以（R）单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

本发明的一些方案中，上述 R 选自：H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CH₃O、CF₃、CHF₂或 CH₂F，其他变量如上述所定义。

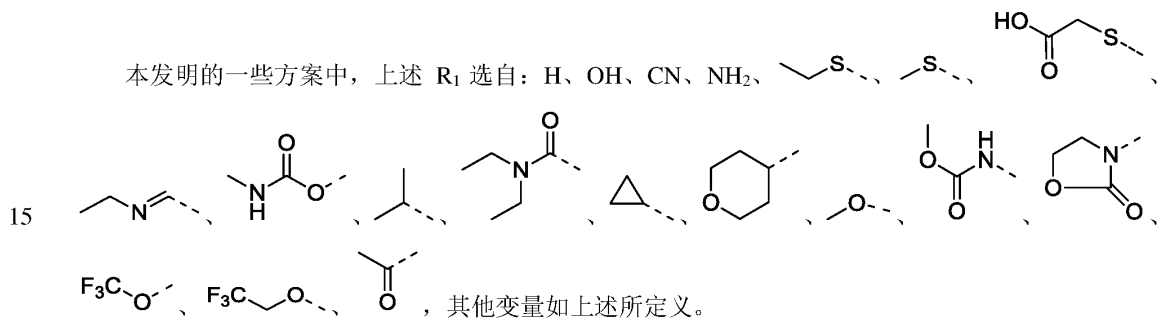
本发明的一些方案中，上述 R₁ 选自：H、OH、CN、NH₂，或者选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：

10 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 杂烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 杂烯基、 C_{3-6} 环烷基或 3~6 元杂环烷基, 其他变量如上述所定义。

本发明的一些方案中，上述 R₁ 选自：H、OH、CN、NH₂，或者选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：



本发明的一些方案中，上述 R₁ 选自：H、OH、CN、NH₂、



本发明的一些方案中，上述 R_2 选自：H、OH、CN、 NH_2 、卤素，或者选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的： C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基，其他变量如上述所定义。

本发明的一些方案中，上述 R₂ 选自：H、OH、CN、NH₂、F、Cl、Br、I，或者选自任选被 1、2 或



本发明的一些方案中，上述， R_2 选自： Cl 、 Br 、 CN 、 CH_3 、、、，其他变量如上述所定义。

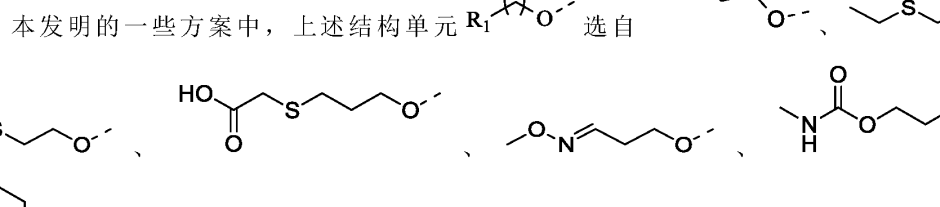
本发明的一些方案中，上述 R_3 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的： C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基，其他变量如上述所定义。

5 本发明的一些方案中, 上述 R_3 选自: , 其他变
量如上述所定义。

本发明的一些方案中, 上述 m 选自: 0、1、2、3、4, 且当 m 为 0 时, R₁ 不选自: OH、CN、NH₂, 其他变量如上述所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元 R_1 选自

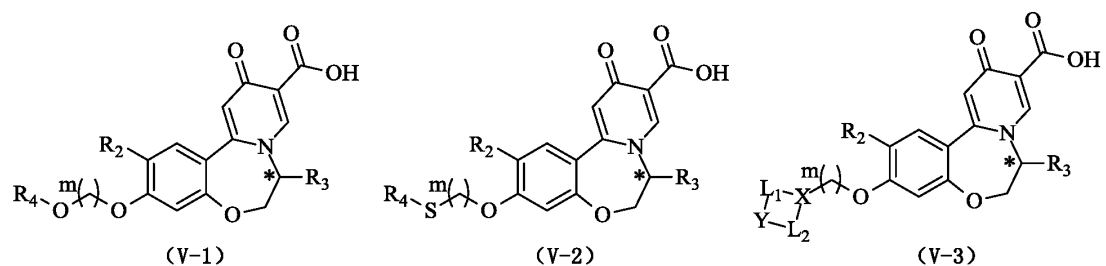
10



COCCO, COCCSCCOC, OC(=O)CCSCCOC, COCC=NCOC, CCNC(=O)OCCCO,
CCN(CC)C(=O)CCCO, COCCOC(F)(F)F, COCCOC, C1CC1CCO, CC(C)CO, C1CCOCC1CO,
COCCOCCO, COCCCCO, C1CCOC(=O)N1CCCO, COCCOC(F)(F)F, CC(=O)CCCO,
CCOC(=O)NCCCO, 其他变量如上述所定义。

本发明的一些方案中，上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，带“*”碳原子为手性碳原子，以（R）单一对映体形式或富含一种对映体形式存在，其他变量如上述所定义。

本发明的一些方案中，上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，选自：



其中,

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；

20 R₄选自H,或选自任选被1、2或3个R取代的:C₁₋₃烷基和C₁₋₃杂烷基;

X 选自: C 和 N;

Y 选自：O 和 C；

L₁ 和 L₂ 分别独立地选自：单键、-(CH₂)_n-、-C(=O)-；

且 L₁ 和 L₂ 不同时为单键；

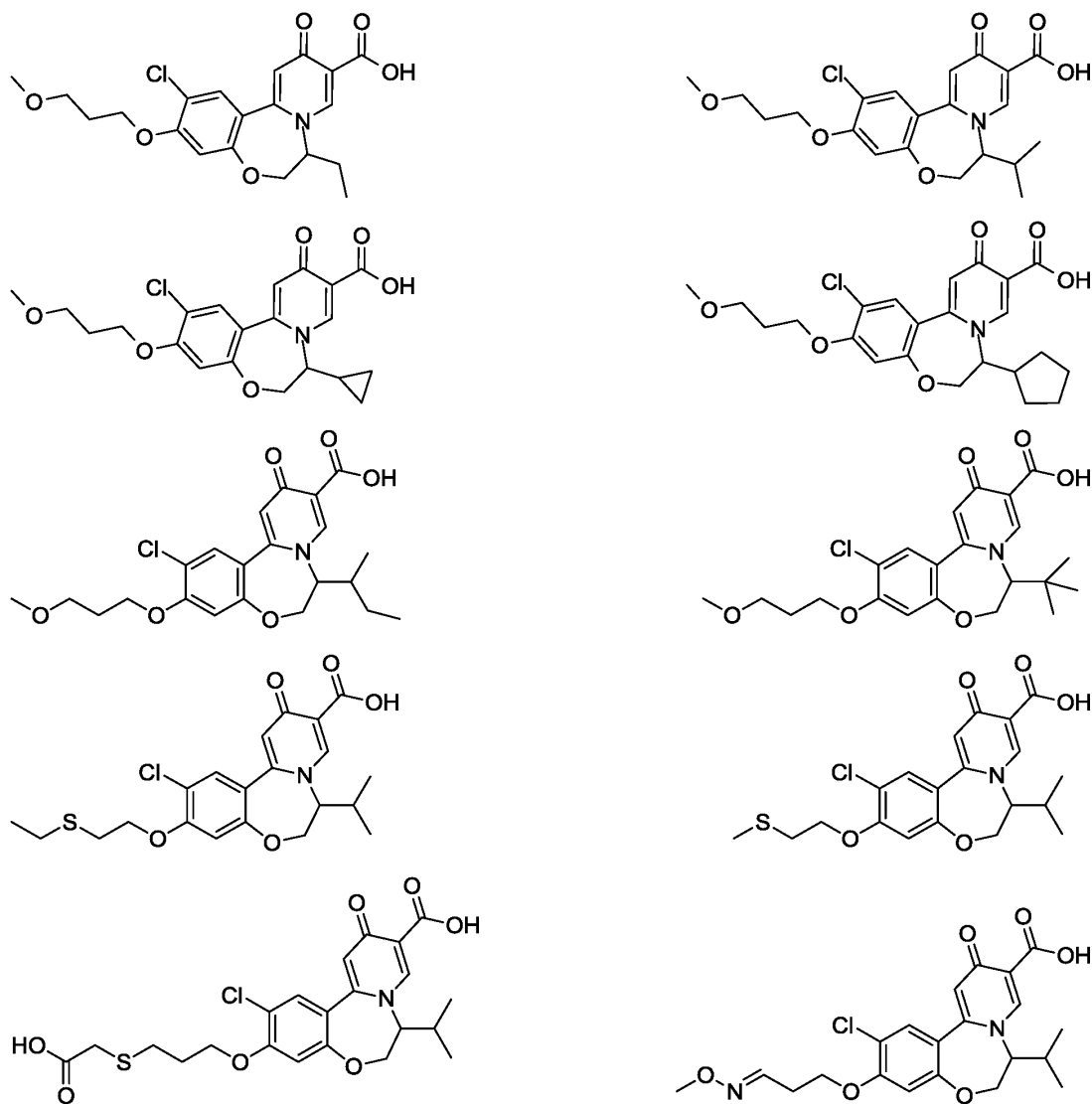
n 选自：1 或 2；

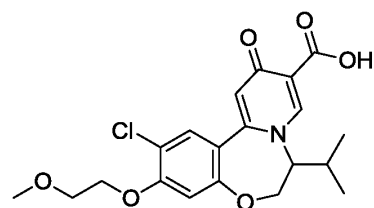
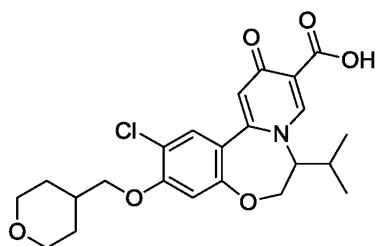
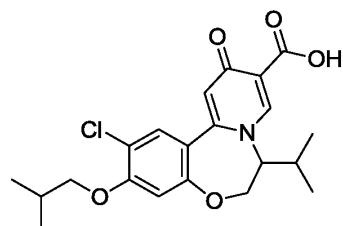
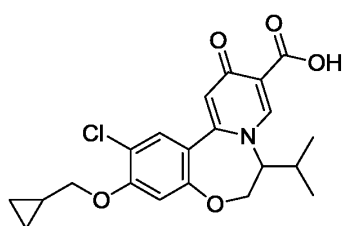
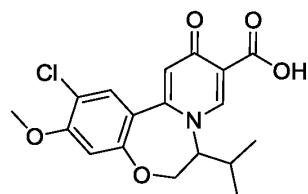
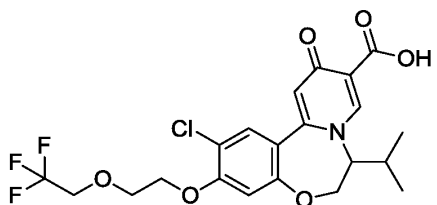
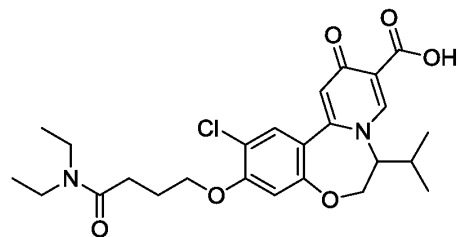
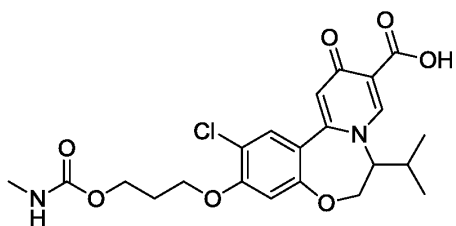
- 5 m、R、R₂、R₃ 和 C₁₋₃ 杂烷基中的“杂”如权利要求如上述所定义，且当 m 为 0 时，R₄ 不为 H。

本发明的一些方案中，上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，带“*”碳原子为手性碳原子，以 (R) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

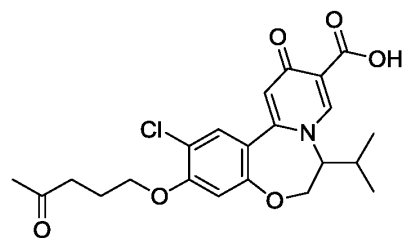
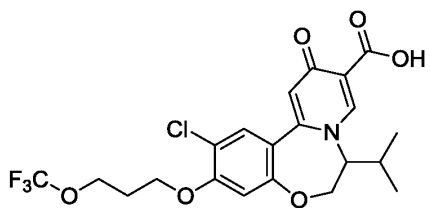
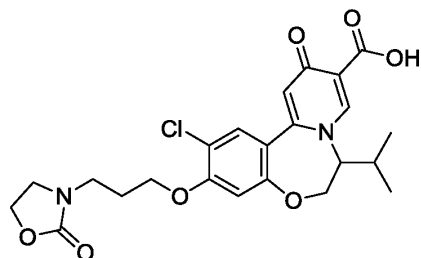
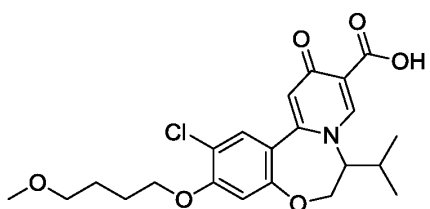
本发明还提供化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，化合物选自

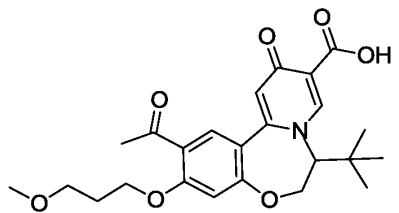
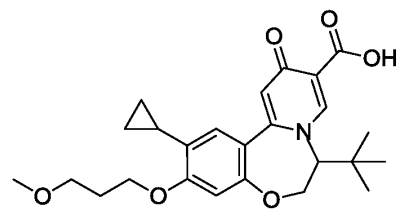
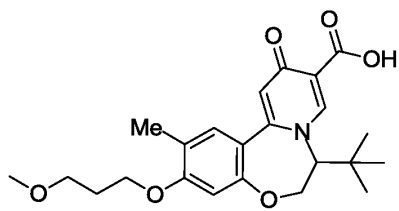
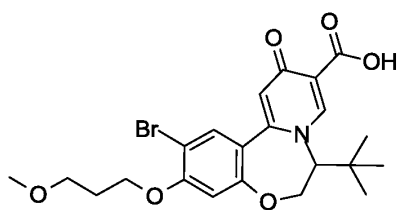
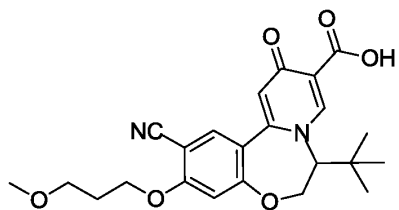
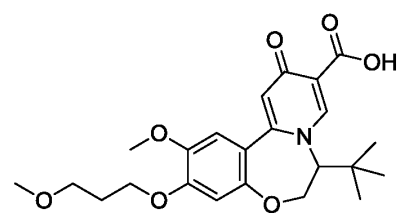
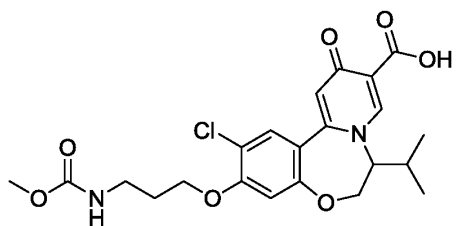
10



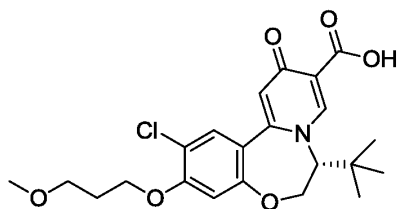
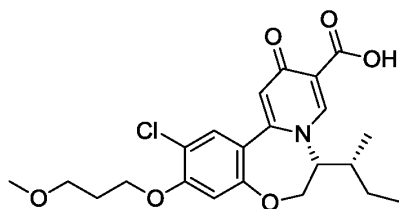
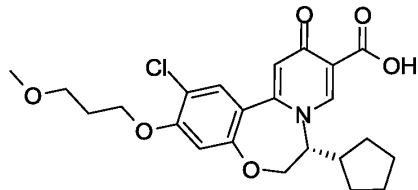
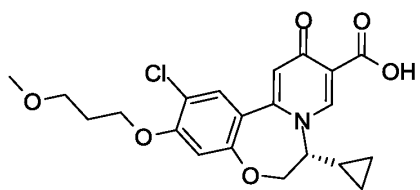
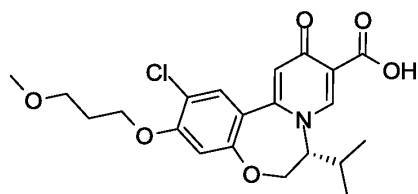
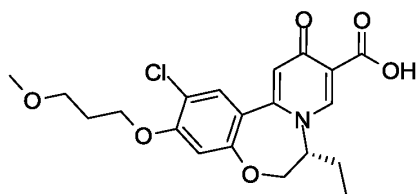


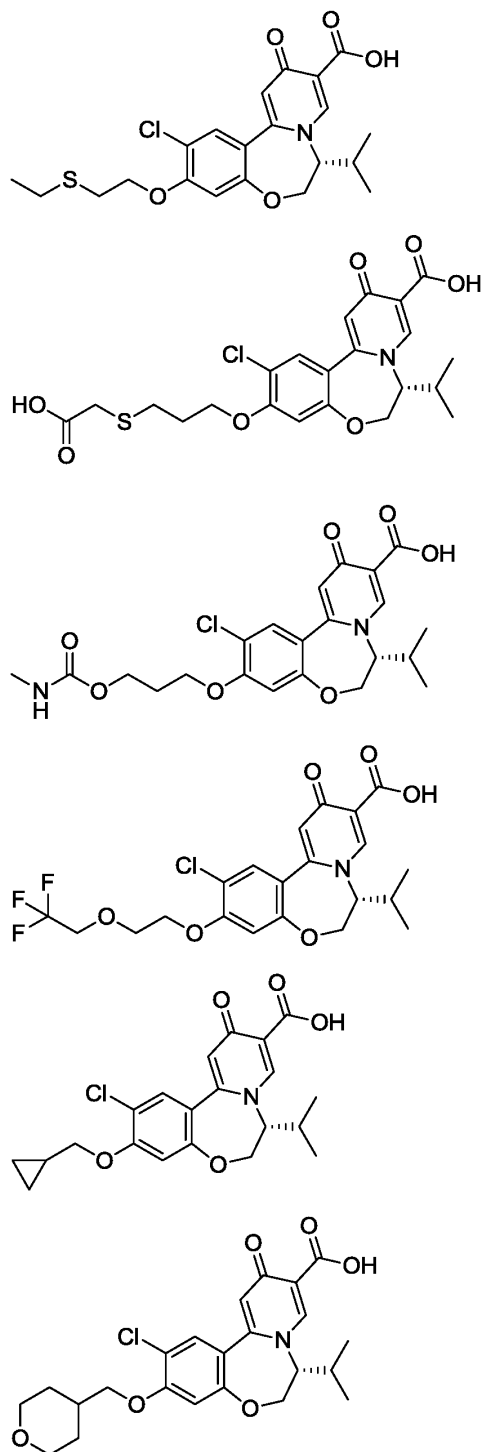
5



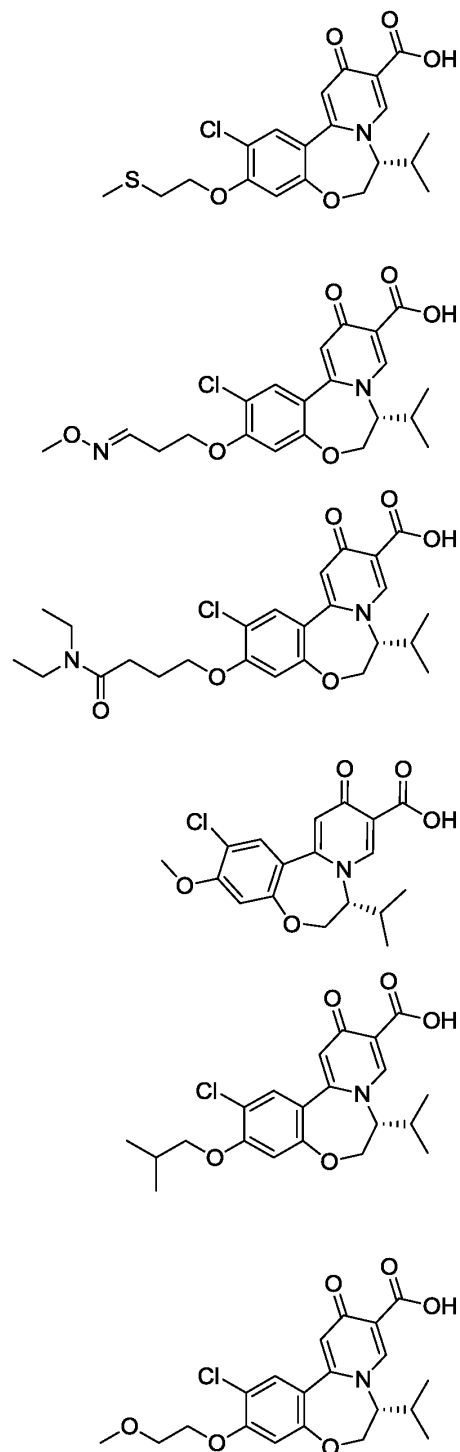


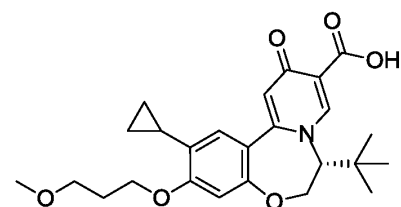
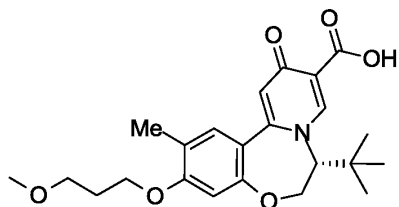
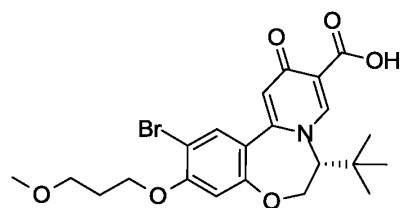
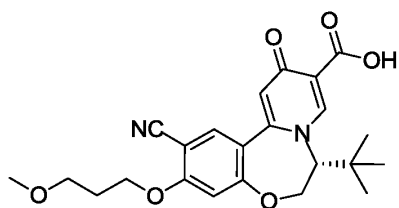
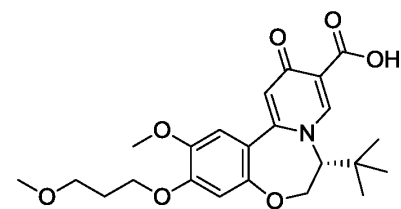
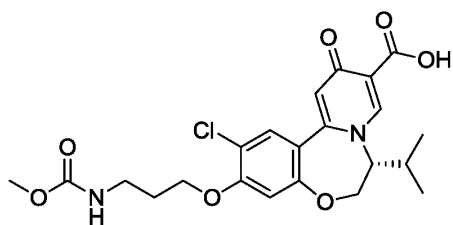
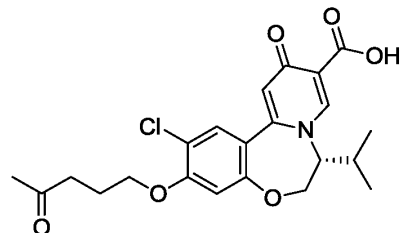
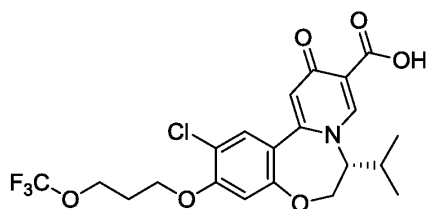
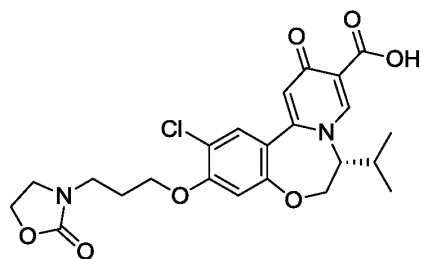
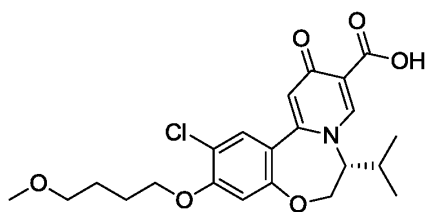
5 本发明的一些方案中，上述化合物选自



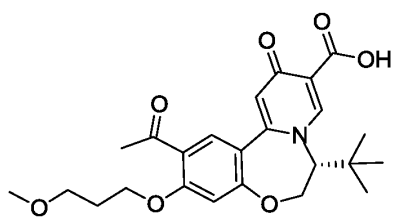


5

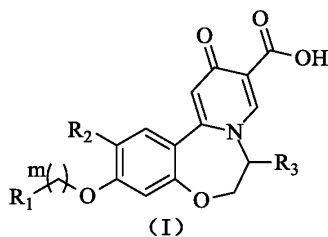




5



本发明提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

R₁ 选自 H、OH、CN、NH₂，或者选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₅ 烯基、C₂₋₅ 杂烯基、C₃₋₆ 环烷基或 3~6 元杂环烷基；

5 R₂选自H、OH、CN、NH₂、卤素,或者选自任选被1、2或3个R取代的:C₁₋₃烷基、C₁₋₃杂烷基、C₃₋₆环烷基或3~6元杂环烷基;

R₃ 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基；

m 选自: 0、1、2、3、4 或 5:

当 m 为 0 时, R_1 不选自: OH、CN、 NH_2 ;

10 R 选自 H、卤素、OH、CN、NH₂，或者选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基；

R'选自: F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CH₃O、CF₃、CHF₂、CH₂F;

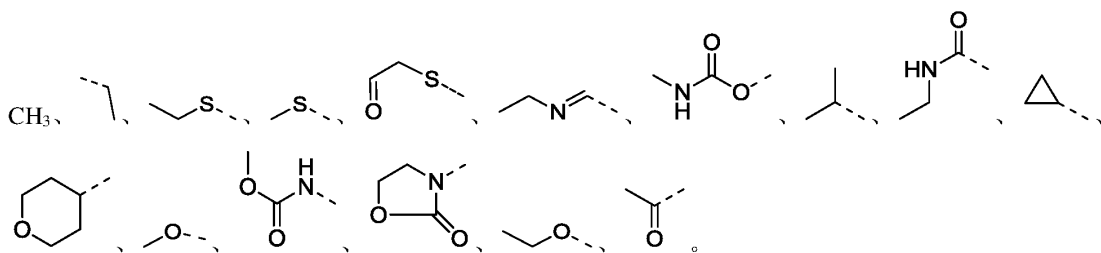
“杂”表示杂原子或杂原子团，所述 C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₅ 杂烯基、3-6 元杂环烷基、C₁₋₃ 杂烷基之“杂”，分别独立地选自：-C(=O)N(R)-、-N(R)-、-C(=NR)-、-(R)C=N-、-S(=O)₂N(R)-、-S(=O)N(R)-、N、-O-、-S-、=O、=S、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-N(R)C(=O)N(R)-；

15 以上任何一种情况下, 杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

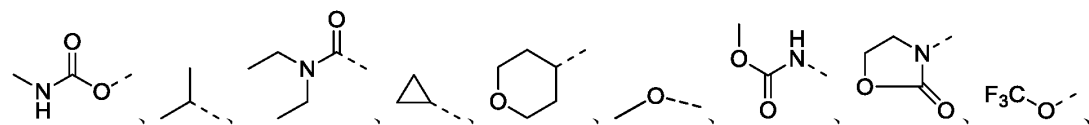
本发明的一些方案中, 上述 R 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CH₃O、CF₃、CHF₂、CH₂F。

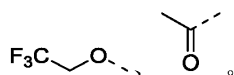
本发明的一些方案中，上述 R₁ 选自 H、OH、CN、NH₂，或者选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 杂烯基、C₃₋₆ 环烷基或 3~6 元杂环烷基。

20 本发明的一些方案中, 上述 R₁ 选自 H、OH、CN、NH₂, 或者选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的:



本发明的一些方案中,上述 R_1 选自 H 、 OH 、 CN 、 NH_2 、





本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自 H、OH、CN、 NH_2 、卤素, 或者选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基。

本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自 H、OH、CN、 NH_2 、F、Cl、Br、I, 或者选自任选被 1、2 或 3

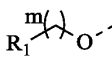
5 个 R 取代的: CH_3 、、、、。

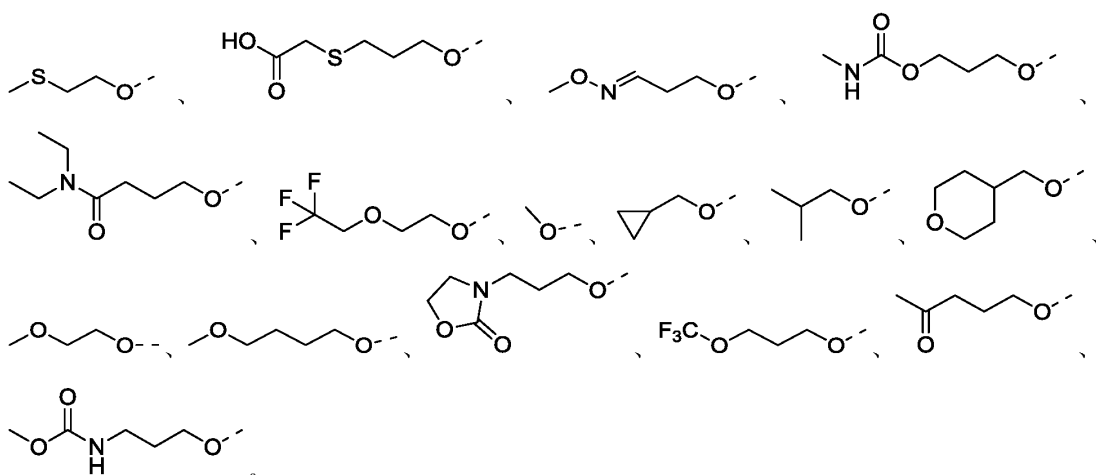
本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自: Cl、Br、CN、 CH_3 、、、。

本发明的一些方案中, 上述 R_3 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基。

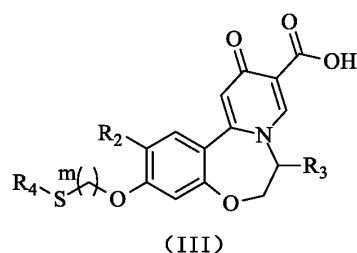
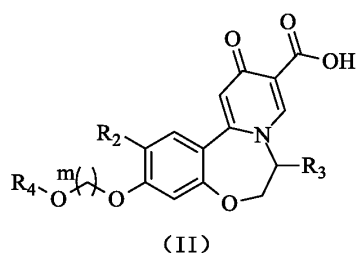
本发明的一些方案中, 上述 R_3 选自: 、、、、、。

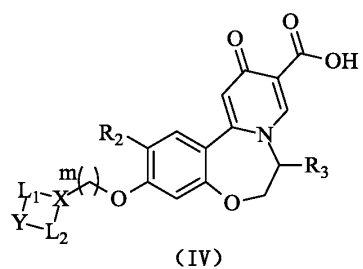
本发明的一些方案中, 上述 m 选自: 0、1、2、3、4, 且当 m 为 0 时, R_1 不选自: OH、CN、 NH_2 。

10 本发明的一些方案中, 上述结构单元 R_1  选自



15 本发明的一些方案中, 上述的化合物或其药学上可接受的盐, 选自:





其中,

R₄选自H, 或选自任选被1、2或3个R取代的: C₁₋₃烷基和C₁₋₃杂烷基;

X选自: C和N;

5 Y选自: O和C;

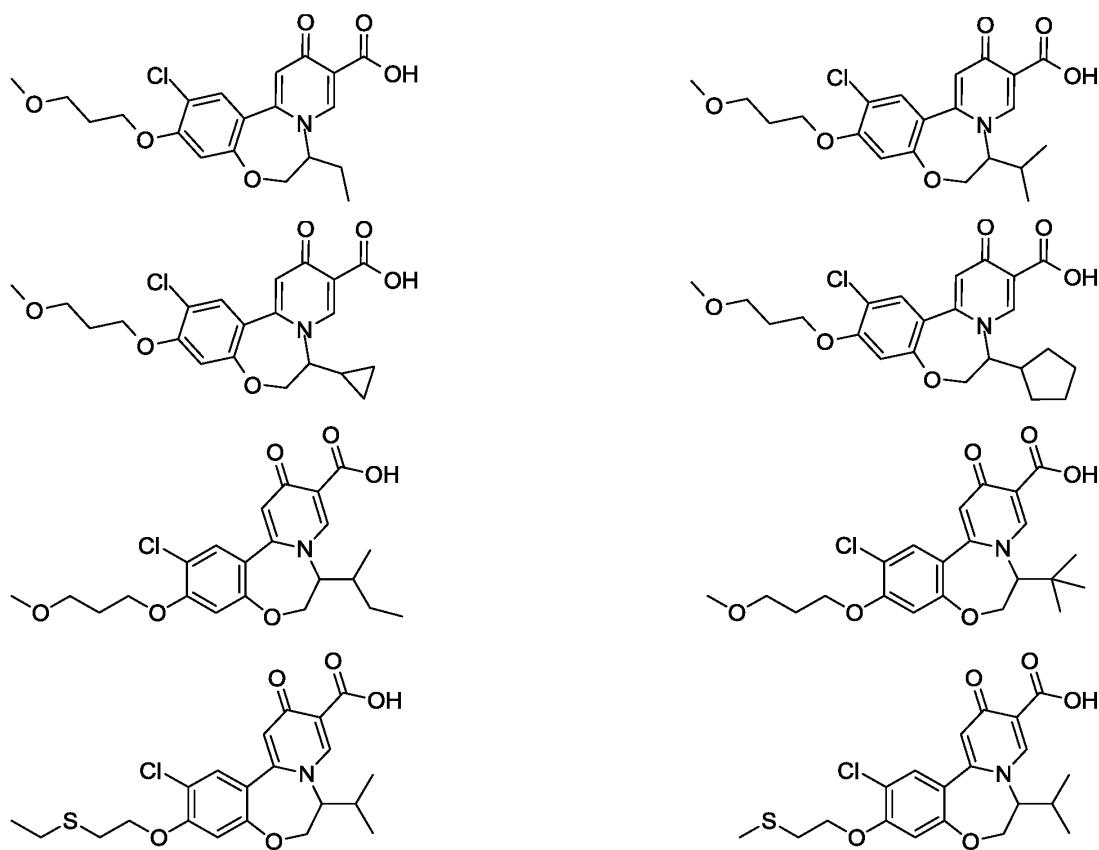
L₁和L₂分别独立地选自: 单键、-(CH₂)_n-、-C(=O)-;

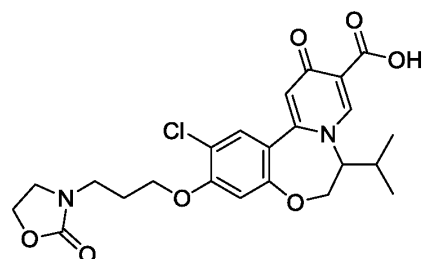
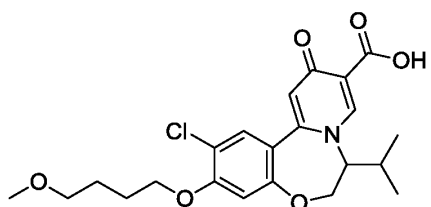
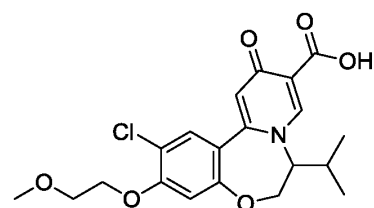
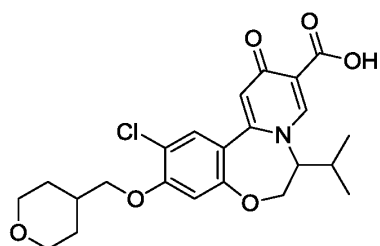
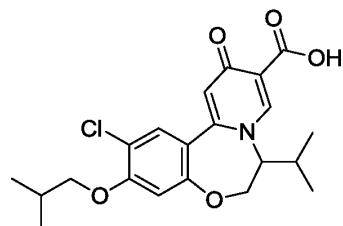
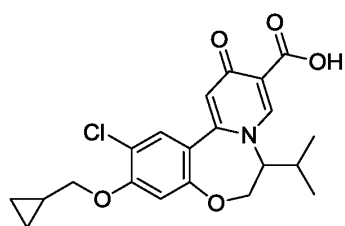
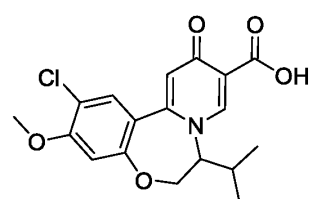
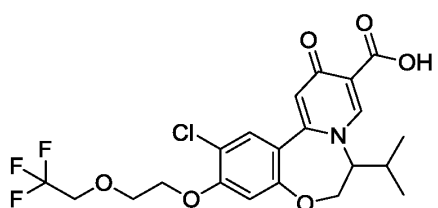
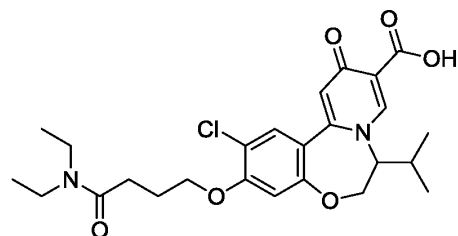
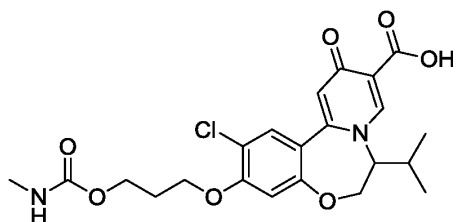
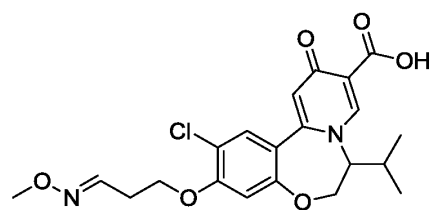
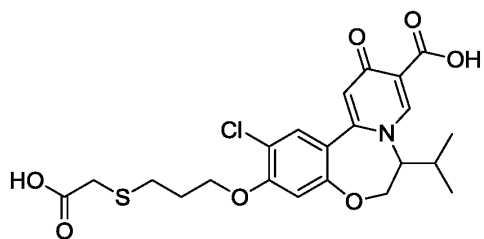
且L₁和L₂不同时为单键;

n选自: 1或2;

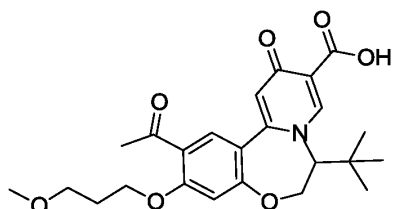
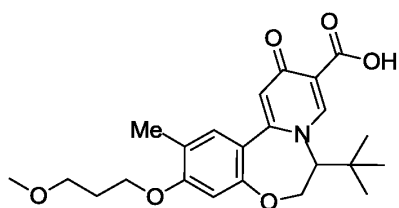
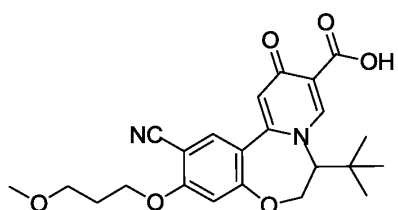
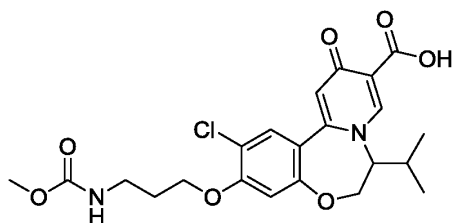
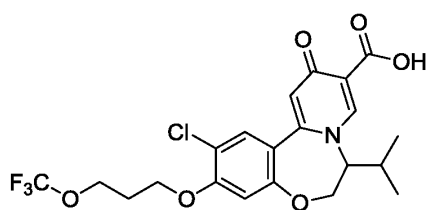
m、R、R₂、R₃和C₁₋₃杂烷基中的“杂”如上述所定义, 且当m为0时, R₄不为H。

10 本发明还提供化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 化合物选自



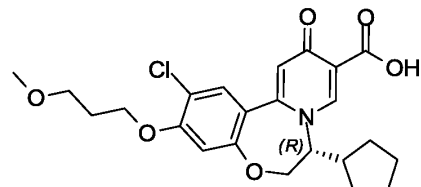
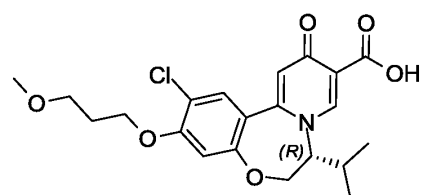
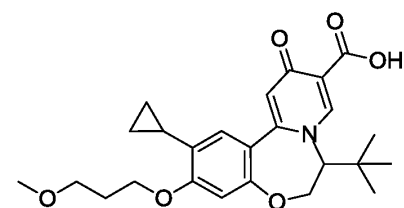
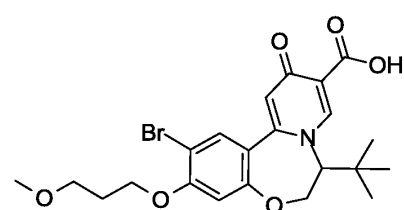
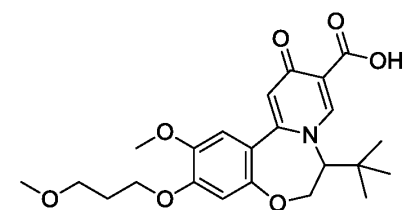
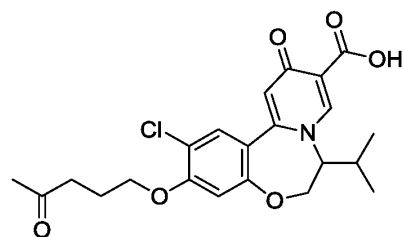
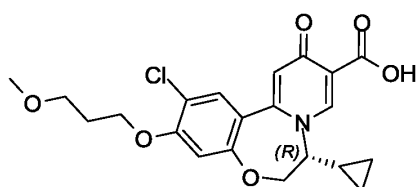
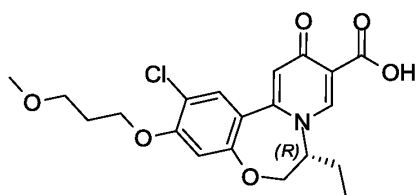


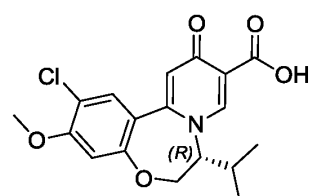
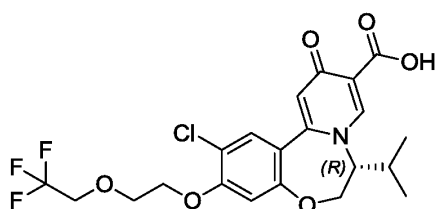
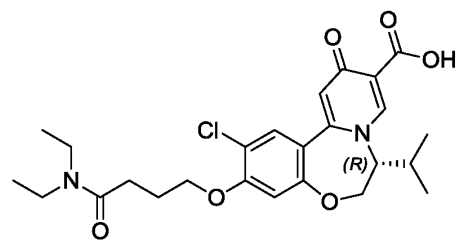
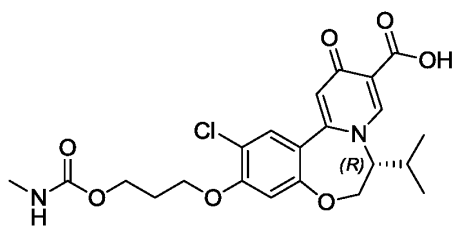
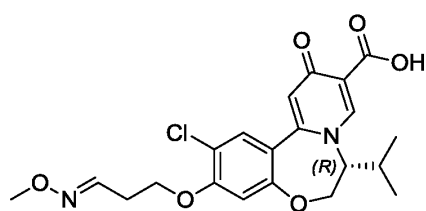
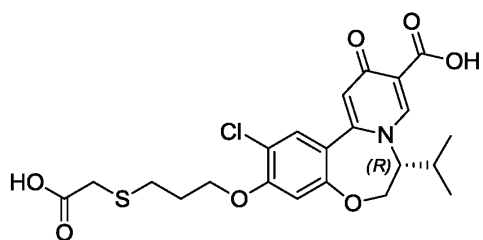
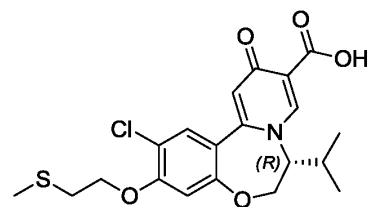
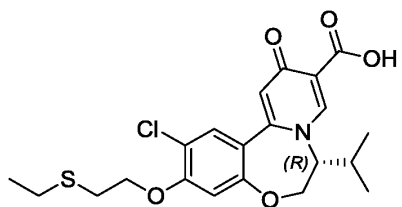
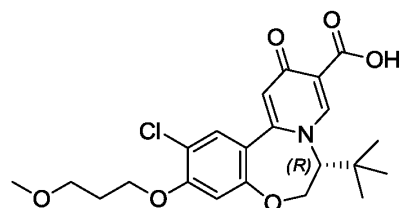
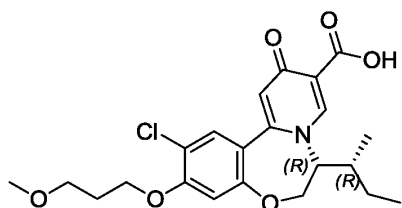
5



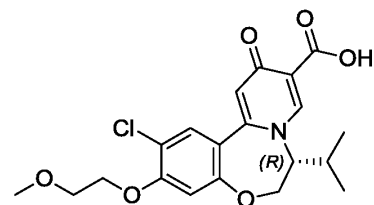
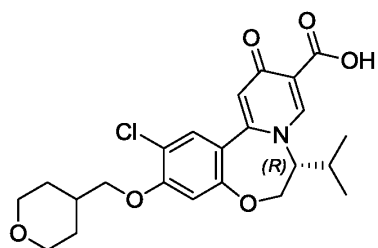
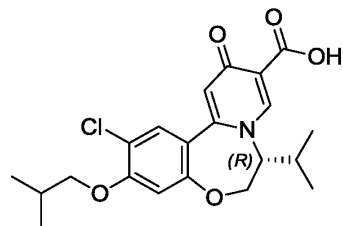
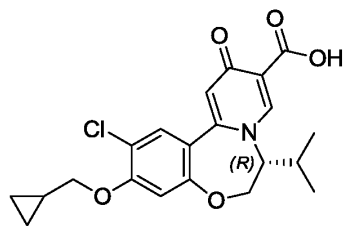
5

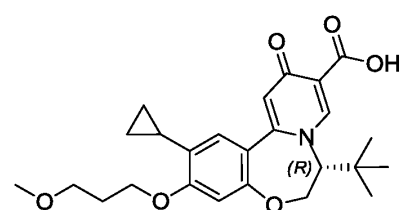
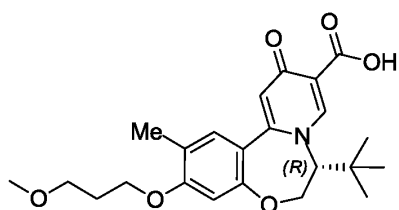
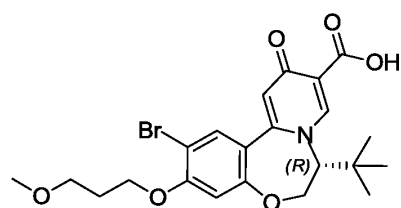
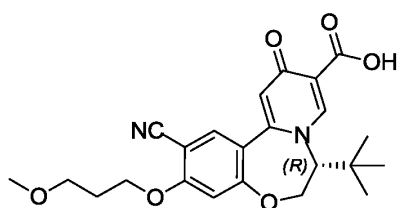
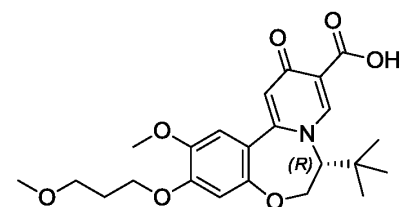
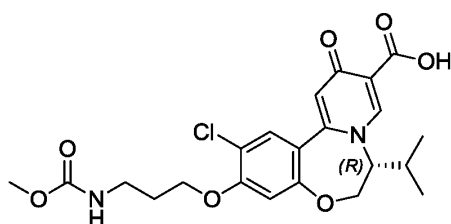
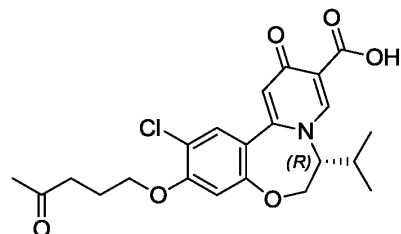
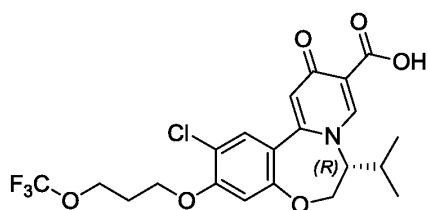
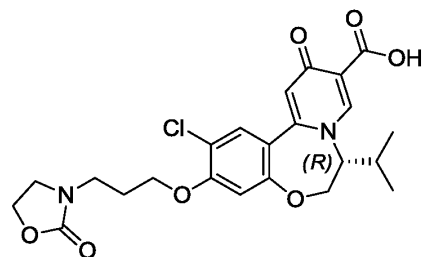
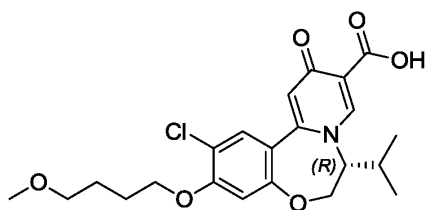
本发明的一些方案中，上述化合物选自



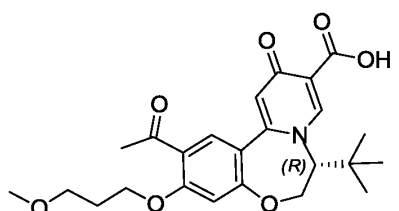


5





5

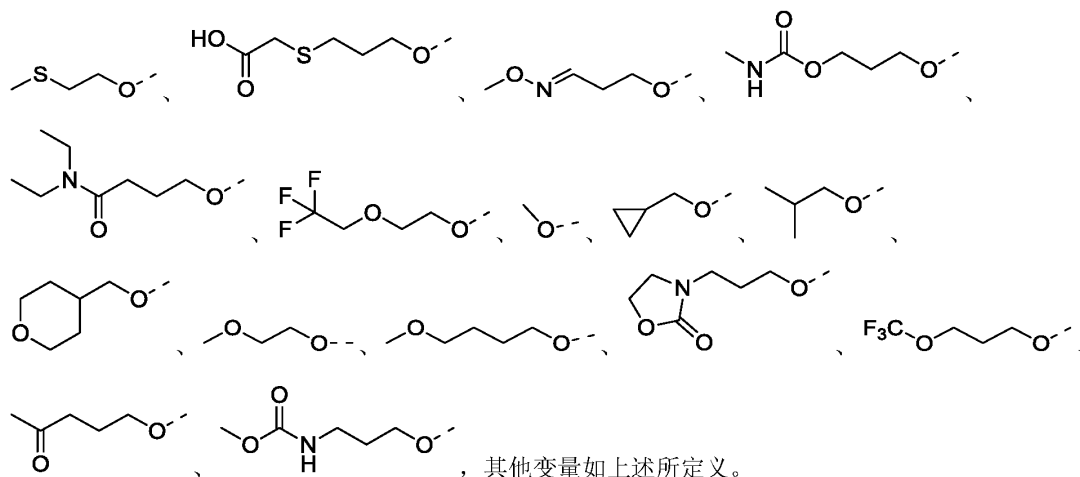


10

本发明还提供了一种药物组合物，其含有治疗有效量的根据上述化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

本发明还提供了上述化合物或其药学上可接受的盐或根据上述药物组合物在制备治疗乙型肝炎药物中的应用。

本发明的一些方案中，上述 R 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CH₃O、



，其他变量如上述所定义。

- 5 本发明还提供一种药物组合物，其含有治疗有效量的上述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

本发明还提供上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐或上述药物组合物在制备治疗乙型肝炎药物中的应用。

本发明还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

10 技术效果

本发明创造性地设计并合成出了全新的以七元氮氧杂卓为母核结构的系列化合物。本发明化合物有很高的抗乙肝体外活性，最高活性的化合物抑制 HBV-DNA 和 HBsAg 的 EC_{50} 都达到了 1nM 以内。本发明化合物的手性中心采用商业化的氨基酸为原料制备，合成工艺简洁、经济；相较于现有技术，七元环上氧取代碳后，化合物水溶性会提高，氧化代谢风险会降低，从而能够获得更加优良的成药性质。

- 15 本发明化合物具有适中的血浆蛋白结合率，对细胞色素 P450 同工酶没有抑制，显示药物-药物相互作用的风险较低；本发明化合物在大鼠、人和小鼠这三个种属中的肝微粒体稳定性优秀，显示化合物不易被代谢；本发明化合物在小鼠和大鼠的药代动力学实验中显示具有较好的暴露量和生物利用度；本发明化合物在尾静脉高压注射小鼠 HBV 模型（HDI-HBV）体内药效实验和重组 8 型腺相关病毒载体介导的乙型肝炎病毒小鼠模型（AAV-HBV）中均具有较好的抗乙肝病毒活性；本发明化合物在大鼠的 14 天预毒理实验中耐受性较好，在单次给药的神经毒性研究中耐受性较好。

20 本发明（R）构型化合物比本发明消旋化合物的抗乙肝病毒活性提高 3-5 倍，比本发明（S）构型化合物的抗乙肝病毒活性提高约 10 倍。

定义和说明

- 25 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。当本文中出现的商品名时，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

无酸的酸或碱制备。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、有机氨或镁盐或类似的盐。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。

- 5 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酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐（参见 Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)）。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。

优选地，以常规方式使盐与碱或酸接触，再分离母体化合物，由此再生化合物的中性形式。化合物的母体形式与其各种盐的形式不同之处在于某些物理性质，例如在极性溶剂中的溶解度不同。

- 本文所用的“药学上可接受的盐”属于本发明化合物的衍生物，其中，通过与酸成盐或与碱成盐的方式修饰所述母体化合物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于：碱基比如胺的无机酸或有机酸盐、酸根比如羧酸的碱金属或有机盐等等。药学上可接受的盐包括常规的无毒性的盐或母体化合物的季铵盐，例如无毒的无机酸或有机酸所形成的盐。常规的无毒性的盐包括但不限于那些衍生自无机酸和有机酸的盐，所述的无机酸或有机酸选自 2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氢根、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、富马酸、葡庚糖、葡萄糖酸、谷氨酸、20 乙醇酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸盐、羟基、羟萘、羟乙磺酸、乳酸、乳糖、十二烷基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、多聚半乳糖醛、丙酸、水杨酸、硬脂酸、亚乙酸、琥珀酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、单宁、酒石酸和对甲苯磺酸。

- 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。一般地，优选醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水介质。25

本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在，包括水合物形式。一般而言，溶剂化形式与非溶剂化的形式相当，都包含在本发明的范围之内。

本发明的某些化合物可以具有不对称碳原子（光学中心）或双键。外消旋体、非对映异构体、几何异构体和单个的异构体都包括在本发明的范围之内。

- 30 除非另有说明，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，用波浪线（）表示楔形实线键（）或楔形虚线键（），用直形实线键（）和直形虚线键（）表示立体中心的相对构型。当本文所述化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心，除非另有规定，它们包括 E、Z 几何异构体。同样地，所有的互变异构形式均包括在本发明的范围之内。

- 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35

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%。

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。

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 (^3H)，碘-125 (^{125}I) 或 C-14 (^{14}C)。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。

术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂或载体介质代表性的载体包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。这些基质包括悬浮剂、增粘剂、透皮促进剂等。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。关于载体的其他信息，可以参考 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005)，该文献的内容通过引用的方式并入本文。

术语“赋形剂”通常是指配制有效的药物组合所需要载体、稀释剂和/或介质。

针对药物或药理学活性剂而言，术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。对于本发明中的口服剂型，组合中一种活性物质的“有效量”是指与该组合中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

术语“活性成分”、“治疗剂”，“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体，它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

“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。

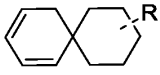
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代,可以包括重氢和氢的变体,只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为酮基(即=O)时,意味着两个氢原子被取代。酮取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代,也可以不被取代,除非另有规定,取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

- 5 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。

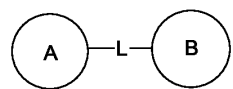
当一个连接基团的数量为 0 时,比如-(CRR)₀-,表示该连接基团为单键。

- 10 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。

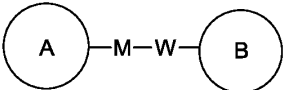
当一个取代基为空缺时,表示该取代基是不存在的,比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。当一个取代基可以连接到一个环上的一个以上原子时,这种取代基可以与这个环上的任意原子相键

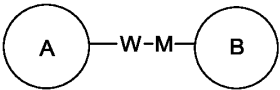
合,例如,结构单元  或  表示取代基 **R** 可在环己基或者环己二烯上的任意

- 15 一个位置发生取代。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

- 20 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,术语“杂”表示杂原子或杂原子团(即含有杂原子的原子团),包括碳(C)和氢(H)以外的原子以及含有这些杂原子的原子团,例如包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、硅(Si)、锗(Ge)、铝(Al)、硼(B)、-O-、-S-、=O、=S、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)、-S(=O)₂-,以及任选被
- 25 取代的-C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)₂N(H)-或-S(=O)N(H)-。

- 除非另有规定,“环”表示被取代或未被取代的环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基、芳基或杂芳基。所谓的环包括单环、联环、螺环、并环或桥环。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。除非另有规定,该环任选地包含 1~3 个杂原子。因此,“5~7元环”包括例如苯基、吡啶和哌啶基;另一方面,术语“5~7元杂环烷基环”包括吡
- 30 啶基和哌啶基,但不包括苯基。术语“环”还包括含有至少一个环的环系,其中的每一个“环”均独立地符

除非另有规定，术语“杂环”或“杂环基”意指稳定的含杂原子或杂原子团的单环、双环或三环，它们可以是饱和的、部分不饱和的或不饱和的（芳族的），它们包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子，其中上述任意杂环可以稠合到一个苯环上形成双环。氮和硫杂原子可任选被氧化。

杂环化合物的实例包括但不限于：吡啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、
苯并噻吩基、苯并恶唑基、苯并恶唑啉基、苯并噁唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异恶唑基、
苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、呋唑基、4*aH*-呋唑基、呋啉基、苯并二氢吡喃基、色烯、噌啉基十氢喹
啉基、2*H*,6*H*-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-*b*]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、
咪唑基、1*H*-吡唑基、吡咯烯基、二氢吡咯基、中氮茛基、吡咯基、3*H*-吡咯基、异苯并呋喃基、异吡咯
基、异二氢吡咯基、异噻啉基、异噻唑基、异恶唑基、亚甲二氧基苯基、吗啉基、萘啶基，八氢异噻啉
基、恶二唑基、1,2,3-恶二唑基、1,2,4-恶二唑基、1,2,5-恶二唑基、1,3,4-恶二唑基、恶二唑烷基、恶二唑基、
羟吡咯基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪、吩噻嗪、苯并黄嘌呤基、酚恶嗪基、酞嗪基、哌嗪基、
哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡啶烷基、吡啶啉基、
吡啶基、哒嗪基、吡啶并恶唑、吡啶并咪唑、吡啶并噁唑、吡啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2*H*-吡咯基、
吡咯基、噻唑啉基、噻啉基、4*H*-噻嗪基、噻喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异噻啉基、四氢噻
啉基、四唑基，6*H*-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、
噻蒎基、噻唑基、异噻唑基噻吩基、噻吩并恶唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、
1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基、4*H*-1,2,4-三唑基和咕吨基。还包括稠环和螺环化
合物。

23

1 至 12 个碳, C₁₋₁₂ 选自 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁ 和 C₁₂; C₃₋₁₂ 选自 C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁ 和 C₁₂。 “烃基”包括但不限于脂肪烃基和芳香烃基, 所述脂肪烃基包括链状和环状, 具体包括但不限于烷基、烯基、炔基, 所述芳香烃基包括但不限于 6-12 元的芳香烃基, 例如苯、萘等。在一些实施例中, 术语“烃基”表示直链的或支链的原子团或它们的组合, 可以是完全饱和的、单元或多元不饱和的, 可以包括二价和多价原子团。饱和烃原子团的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、异丁基、环己基、(环己基) 甲基、环丙基甲基, 以及正戊基、正己基、正庚基、正辛基等原子团的同系物或异构体。不饱和烃基具有一个或多个双键或三键, 其实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、丁烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2, 4-戊二烯基、3-(1, 4-戊二烯基)、乙炔基、1-和 3-丙炔基, 3-丁炔基, 以及更高级的同系物和异构体。

除非另有规定, 术语“杂烃基”或者其下位概念(比如杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂芳基等等)本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合, 有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一些实施例中, 术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的烃原子团或其组合物, 有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一个典型实施例中, 杂原子选自 B、O、N 和 S, 其中氮和硫原子任选地被氧化, 氮杂原子任选地被季铵化。杂原子或杂原子团可以位于杂烃基的任何内部位置, 包括该烃基附着于分子其余部分的位置, 但术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)属于惯用表达, 是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。实例包括但不限于 -CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-CH₂-CH=N-OCH₃ 和 -CH=CH-N(CH₃)-CH₃。至多两个杂原子可以是连续的, 例如 -CH₂-NH-OCH₃。

除非另有规定, 术语“环烃基”、“杂环烃基”或者其下位概念(比如芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基等等)本身或与其他术语联合分别表示环化的“烃基”、“杂烃基”。此外, 就杂烃基或杂环烃基(比如杂烷基、杂环烷基)而言, 杂原子可以占据该杂环附着于分子其余部分的位置。环烃基的实例包括但不限于环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环基的非限制性实例包括 1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基, 1-哌嗪基和 2-哌嗪基。

除非另有规定, 术语“烷基”用于表示直链或支链的饱和烃基, 可以是单取代(如 -CH₂F)或多取代的(如 -CF₃), 可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。烷基的例子包括甲基(Me), 乙基(Et), 丙基(如, n-丙基和 异丙基), 丁基(如, n-丁基, 异丁基, s-丁基, t-丁基), 戊基(如, n-戊基, 异戊基, 新戊基)等。

除非另有规定, “烯基”指在链的任何位点上具有一个或多个碳碳双键的烷基, 可以是单取代或多取代的, 可以是一价、二价或者多价。烯基的例子包括乙烯基, 丙烯基, 丁烯基, 戊烯基, 己烯基, 丁间二烯基, 戊间二烯基, 己间二烯基等。

除非另有规定, “炔基”指在链的任何位点上具有一个或多个碳碳三键的烷基, 可以是单取代或多取代的, 可以是一价、二价或者多价。炔基的例子包括乙炔基, 丙炔基, 丁炔基, 戊炔基等。

除非另有规定，环烷基包括任何稳定的环状或多环烃基，任何碳原子都是饱和的，可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价。这些环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、降冰片烷基、[2.2.2]二环辛烷、[4.4.0]二环癸烷等。

除非另有规定，环烯基包括任何稳定的环状或多环烃基，该烃基在环的任何位点含有一个或多个不
5 饱和的碳-碳双键，可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价。这些环烯基的实例包括，但不限于，环戊烯基、环己烯基等。

除非另有规定，环炔基包括任何稳定的环状或多环烃基，该烃基在环的任何位点含有一个或多个碳-碳三键，可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价。

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。
10 此外，术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如，术语“卤代(C₁-C₄)烷基”意在包括但不仅限于三氟甲基、2, 2, 2-三氟乙基、4-氯丁基和 3-溴丙基等等。除非另有规定，卤代烷基的实例包括但不仅限于：三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基，和五氯乙基。

“烷氧基”代表通过氧桥连接的具有特定数目碳原子的上述烷基，除非另有规定，C₁₋₆烷氧基包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 和 C₆ 的烷氧基。烷氧基的例子包括但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、
15 正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和 S-戊氧基。

除非另有规定，术语“芳基”表示多不饱和的芳族烃取代基，可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价，它可以是单环或多环（比如 1 至 3 个环；其中至少一个环是芳族的），它们稠合在一起或共价连接。术语“杂芳基”是指含有一至四个杂原子的芳基（或环）。在一个示范性实例中，杂原子选自 B、N、O 和 S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮原子任选地被季铵化。杂芳基可通过杂原子连接到分子的其余部分。芳基或杂芳基的非限制性实施例包括苯基、萘基、联苯基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、吡嗪基、恶唑基、苯基-恶唑基、异恶唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、吲哚基、异喹啉基、喹啉基、喹啉基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡啶基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-恶唑基、4-恶唑基、2-苯基-4-恶唑基、5-恶唑基、3-异恶唑基、4-异恶唑基、5-异恶唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、
20 3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吲哚基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和 6-喹啉基。上述任意一个芳基和杂芳基环系的取代基选自下文所述的可接受的取代基。

除非另有规定，芳基在与其他术语联合使用时（例如芳氧基、芳硫基、芳烷基）包括如上定义的芳基和杂芳基环。因此，术语“芳烷基”意在包括芳基附着于烷基的那些原子团（例如苄基、苯乙基、吡啶基甲基等），包括其中碳原子（如亚甲基）已经被例如氧原子代替的那些烷基，例如苯氧基甲基、2-吡啶氧甲基 3-（1-萘氧基）丙基等。
30

术语“离去基团”是指可以被另一种官能团或原子通过取代反应（例如亲和取代反应）所取代的官能团或原子。例如，代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯；氯、溴、碘；磺酸酯基，如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等；酰氧基，如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

35 术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指

适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于：甲酰基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基）；烷氧基羰基，如叔丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧羰基，如苄氧羰基(Cbz)和 9-苄氧羰基(Fmoc)；芳基甲基，如苄基 (Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基 (TMS) 和叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBS) 等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于：烷基，如甲基、乙基和叔丁基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基）；芳基甲基，如苄基 (Bn)，对甲氧基苄基 (PMB)、9-苄基甲基(Fm)和二苯基甲基（二苯甲基，DPM）；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基 (TMS) 和叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBS) 等等。

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。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。

化合物经手工或者 ChemDraw®软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

附图说明

图 1 为小鼠给药后不同天数血浆中 HBsAg 含量变化。

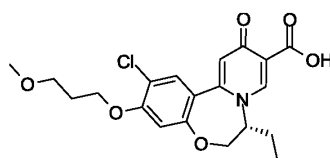
图 2 为小鼠给药后不同日期的 HBsAg 含量变化。

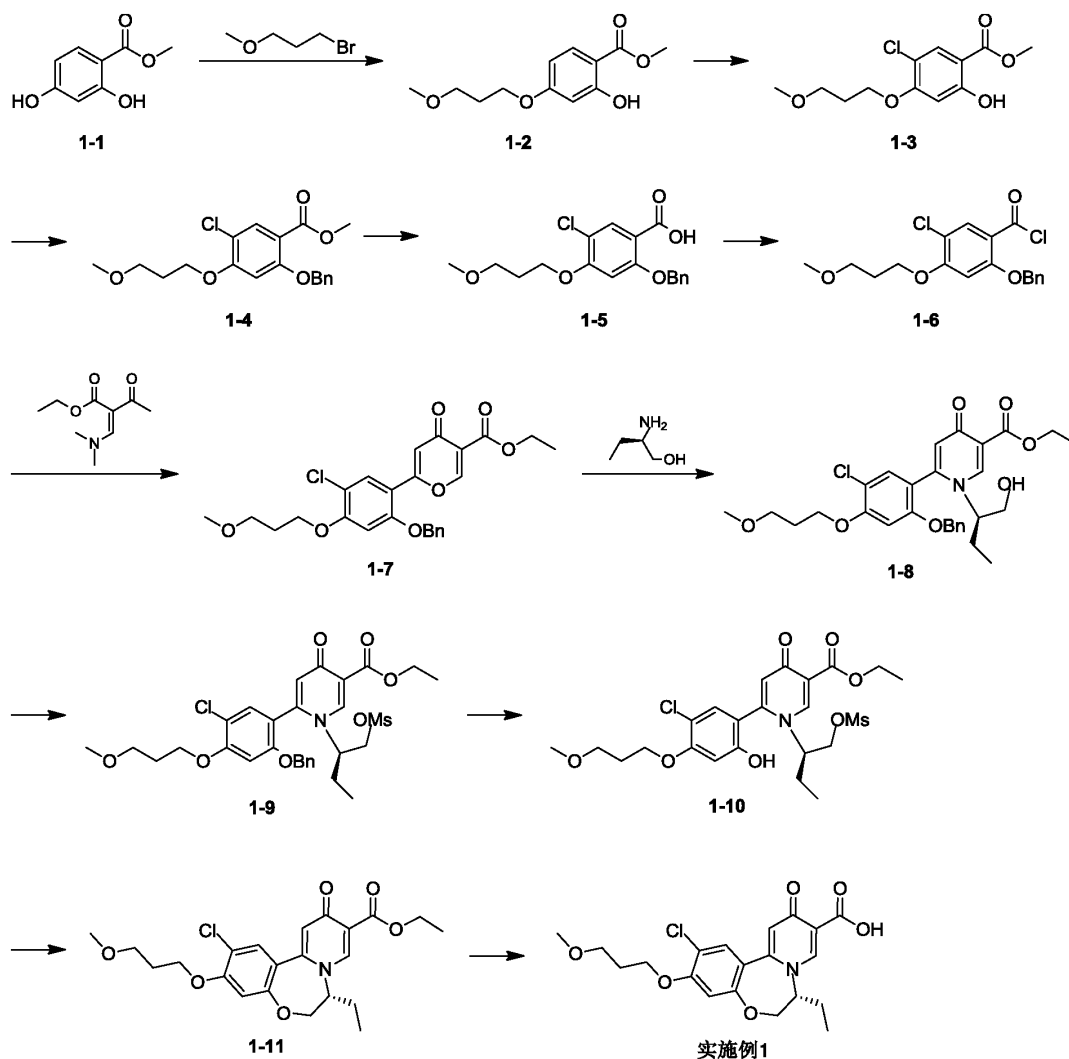
图 3 为小鼠给药后每天的体重变化。

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行将是显而易见的。

实施例 1





步骤 A: 将 1-1 (200.00 克, 1.19 摩尔)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (1000.00 毫升), 加入碳酸钾 (164.39 克, 1.19 摩尔), 然后在 90 摄氏度经过一个小时滴加 1-溴-3-甲氧基-丙烷(182.01 克, 1.19 摩尔)。混合物在 90 摄氏度搅拌 15 小时。反应液加入乙酸乙酯 3 升 (1 升×3), 合并的有机相, 用水 15.00 升(3.00 升 × 5), 和饱和食盐水 3.00 升(1.00 升×3)洗涤, 通过无水硫酸钠干燥, 并减压浓缩得到粗产品。再经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=1/0) 得到化合物 1-2。

步骤 B: 将 1-2 (80.00 克, 332.98 毫摩尔)溶解在乙腈中 (800.00 毫升), 然后加入氯代丁二酰亚胺 (44.46 克, 332.98 毫摩尔)混合物在 90 摄氏度搅拌三小时。先旋出一半体积的乙腈, 然后加入水 200.00 毫升和乙酸乙酯 300.00 毫升。分离出的有机相用氯化铵溶液 (100.00 毫升) 洗涤。然后通过无水硫酸钠干燥, 并减压浓缩得到黄色油状化合物, 化合物用甲醇溶液打浆, 得到 1-3。

步骤 C: 向 1-3 (76.00 克, 276.67 毫摩尔), 溴化苄 (52.05 克, 304.34 毫摩尔, 36.15 毫升) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (800.00 毫升) 溶液中加入碳酸钾 (76.48 克, 553.34 毫摩尔)。混合溶液在 25 摄氏度下搅拌 16 小时。乙酸乙酯 (900.00 毫升) 和水 (1000.00 毫升) 加入溶液中, 分离有机相并经过水

(1000.00 毫升×2) 洗饱和食盐水 (300.00 毫升×2) 洗涤, 然后通过无水硫酸钠干燥, 并经减压浓缩得到化合物 1-4。

步骤 D: 将 1-4 (92.00 克, 252.18 毫摩尔) 溶于甲醇溶液 (500.00 毫升), 然后加入氢氧化钾溶液 (6 M, 239.99 毫升)。混合液在 45 摄氏度搅拌 2 小时。反应液用 6 摩尔每升的盐酸调至酸碱度值为 3, 有白色固体析出。过滤得到固体。将固体溶解于二氯甲烷 (800.00 毫升) 中, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得化合物 1-5。

步骤 E: 将 1-5 (76.58 克, 218.31 毫摩尔) 溶解在二氯甲烷中 (500.00 毫升) 加入草酰氯 (41.56 克, 327.46 毫摩尔, 28.66 毫升) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (159.56 毫克, 2.18 毫摩尔, 167.96 微升)。混合物在 25 摄氏度搅拌 3 小时。反应完后, 减压浓缩得到化合物 1-6。

步骤 F: 将 1-6 (63.00 克, 170.62 毫摩尔) 和乙基-2-(二甲氨基甲叉)-3-氧-丁酸甲酯 (44.24 克, 238.87 毫摩尔) 溶解于四氢呋喃溶液 (600.00 毫升), 在零下 70 摄氏度到零下 60 摄氏度时滴加到六甲基二硅基氨基锂的四氢呋喃溶液中 (1.00 摩尔, 409.49 毫升)。滴加完成后, 将干冰丙酮浴撤掉, 一次性加入盐酸溶液 (3.00 摩尔, 832.06 毫升)。反应液在 20 摄氏度搅拌一个小时。混合液过滤得固体。固体溶于二氯甲烷, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到固体。固体加甲基叔丁基醚 (60.00 毫升), 搅拌 30 分钟, 过滤, 得到化合物 1-7。

¹H NMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ 8.55 (s, 1H), 7.73-7.79 (m, 1H), 7.34-7.43 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.39 (q, $J=7.15$ Hz, 2H), 4.11 (t, $J=6.21$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J=5.90$ Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.05-2.12 (m, 2H), 1.40 (t, $J=7.15$ Hz, 3H)。

步骤 G: 将 1-7 (2.00 克, 4.23 毫摩尔) 溶于乙醇溶液 (30.00 毫升) 加入醋酸 (10.00 毫升) 和 (R)-(-)-2-氨基-1-丁醇 (565.59 毫克, 6.35 毫摩尔, 595.36 微升)。反应液在 80 摄氏度搅拌 16 小时。反应液减压浓缩, 然后加入水 50.00 毫升和乙酸乙酯 60.00 毫升 (20.00 毫升 × 3) 萃取。合并的有机相用饱和碳酸氢钠 20.00 毫升 (10.00 毫升 × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品通过柱层析纯化, 洗脱剂为 (二氧化硅, 石油醚/乙酸乙酯=10/1 到 1/1)。得到化合物 1-8。

步骤 H: 将 1-8 (1.80 克, 3.31 毫摩尔) 溶解于二氯甲烷 (20.00 毫升), 加入三乙胺 (502.41 毫克, 4.97 毫摩尔, 688.23 微升), 在 0 摄氏度加入甲磺酰氯 (454.99 毫克, 3.97 毫摩尔, 307.43 微升)。反应液在 25 摄氏度搅拌 2 小时。反应液在 25 摄氏度加入 30.00 毫升水淬灭, 然后加入二氯甲烷 100.00 毫升 (50 毫升 × 2) 萃取。合并收集的有机相用饱和食盐水 60.00 毫升 (30.00 毫升 × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩得到化合物 1-9。

步骤 I: 将 1-9 (2.00 克, 3.21 毫摩尔) 溶解于四氢呋喃 (100.00 毫升) 氮气保护下加入钨碳 (300.00 毫克, 纯度 10%)。悬液用氢气置换三次。反应液在氢气 (15Psi) 环境下, 25 摄氏度搅拌 2 小时。将反应液过滤, 减压浓缩得到化合物 1-10。

步骤 J: 将 1-10 (1.70 克, 3.20 毫摩尔) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺溶液 (20.00 毫升) 加入碳酸钾 (884.54 毫克, 6.40 毫摩尔) 和碘化钾 (5.31 毫克, 32.00 微摩尔)。反应液在 100 摄氏度搅拌 16 小时。反应液用乙酸乙酯 100.00 毫升 (50.00 毫升 × 2)。合并的有机相用饱和食盐水 100.00 毫升 (50.00 毫升 × 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 1-11。

步骤 K: 将 1-11 (1.00 克, 2.29 毫摩尔) 溶于甲醇 (47.40 毫升) 加入氢氧化钠溶液 (4 摩尔每升, 10.32 毫升). 反应液在 25 摄氏度搅拌 20 分钟. 反应液用盐酸(1 摩尔)淬灭, 把酸碱度值调至 3, 有固体析出. 然后用乙酸乙酯 40.00 毫升 (20.00 毫升×2) 萃取. 合并的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 30.00 毫升(15.00 毫升×2)洗涤, 再用饱和食盐水 30.00 毫升 (15.00 毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩到粗产品. 粗产品通过制备薄层色谱(二氧化硅, 石油醚: 乙酸乙酯=0:1). 得到化合物实施例 1。

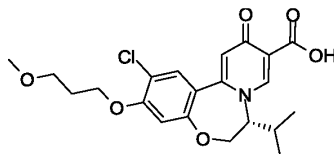
ee 值(对映体过量): 100% 。

SFC(超临界流体色谱)方法: 柱子: Chiralcel OD-3 100 毫米×4.6 毫米 I.D., 3 微米. 流动相: 甲醇 (0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中从 5% 到 40%. 流速: 3 毫升每分钟. 波长: 220 纳米。

¹H NMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ 15.67 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.19-4.40 (m, 2H), 4.10 (br t, *J*=6.11 Hz, 2H), 3.46-3.63 (m, 2H), 3.42 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.07 (quin, *J*=6.02 Hz, 2H), 1.77-1.98 (m, 2H), 0.96 (br s, 3H)。

实施例 2 至 5 均可参照实施例 1 的制备方法制得:

实施例 2



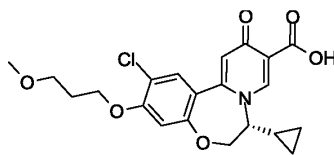
15

ee 值(对映体过量): 100% 。

SFC(超临界流体色谱)方法: 柱子: Chiral pak AD-3 100 毫米×4.6 毫米 I.D., 3 微米. 流动相: 甲醇 (0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中从 5% 到 40%. 流速: 3 毫升每分钟. 波长: 220 纳米。

¹H NMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ 15.77 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.49-4.72 (m, 2H), 4.12-4.28 (m, 2H), 3.92 (br d, *J*=6.40 Hz, 1H), 3.63 (t, *J*=5.90 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.06-2.24 (m, 3H), 1.10 (d, *J*=6.53 Hz, 3H), 0.89 (d, *J*=6.53 Hz, 3H)。

实施例 3



25

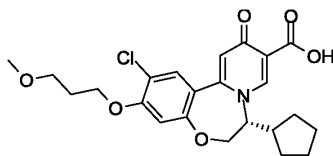
ee 值(对映体过量): 100% 。

SFC(超临界流体色谱)方法: 柱子: Chiral pak AD-3 100 毫米×4.6 毫米 I.D., 3 微米. 流动相: 甲醇 (0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中从 5% 到 40%. 流速: 3 毫升每分钟. 波长: 220 纳米。

¹H NMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ 15.81 (s, 1H), 8.88-9.18 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.48-4.59 (m, 2H), 4.19 (dt, *J*=2.07, 6.12 Hz, 2H), 3.59-3.67 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.15 (quin, *J*=6.05 Hz, 2H), 1.14-1.31 (m, 2H), 0.29-0.55

(m, 2H), 0.09 (s, 1H)。

实施例 4

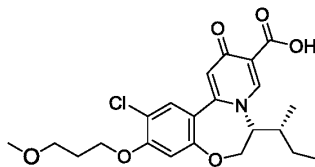


5 ee 值(对映体过量): 97% 。

SFC(超临界流体色谱)方法: 柱子: Chiral pak AD-3 100 毫米×4.6 毫米 I.D., 3 微米。流动相: 甲醇 (0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中从 5% 到 40%。流速: 3 毫升每分钟。波长: 220 纳米。

¹H NMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ 15.74 (s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.46 (br s, 2H), 4.20 (t, J=6.15 Hz, 2H), 4.04 (br s, 1H), 3.63 (dt, J=2.20, 10 5.87 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.38 (br s, 1H), 2.16 (quin, J=5.96 Hz, 2H), 1.60-2.00 (m, 6H), 1.09-1.25 (m, 2H)。

实施例 5

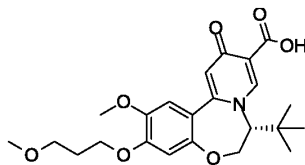


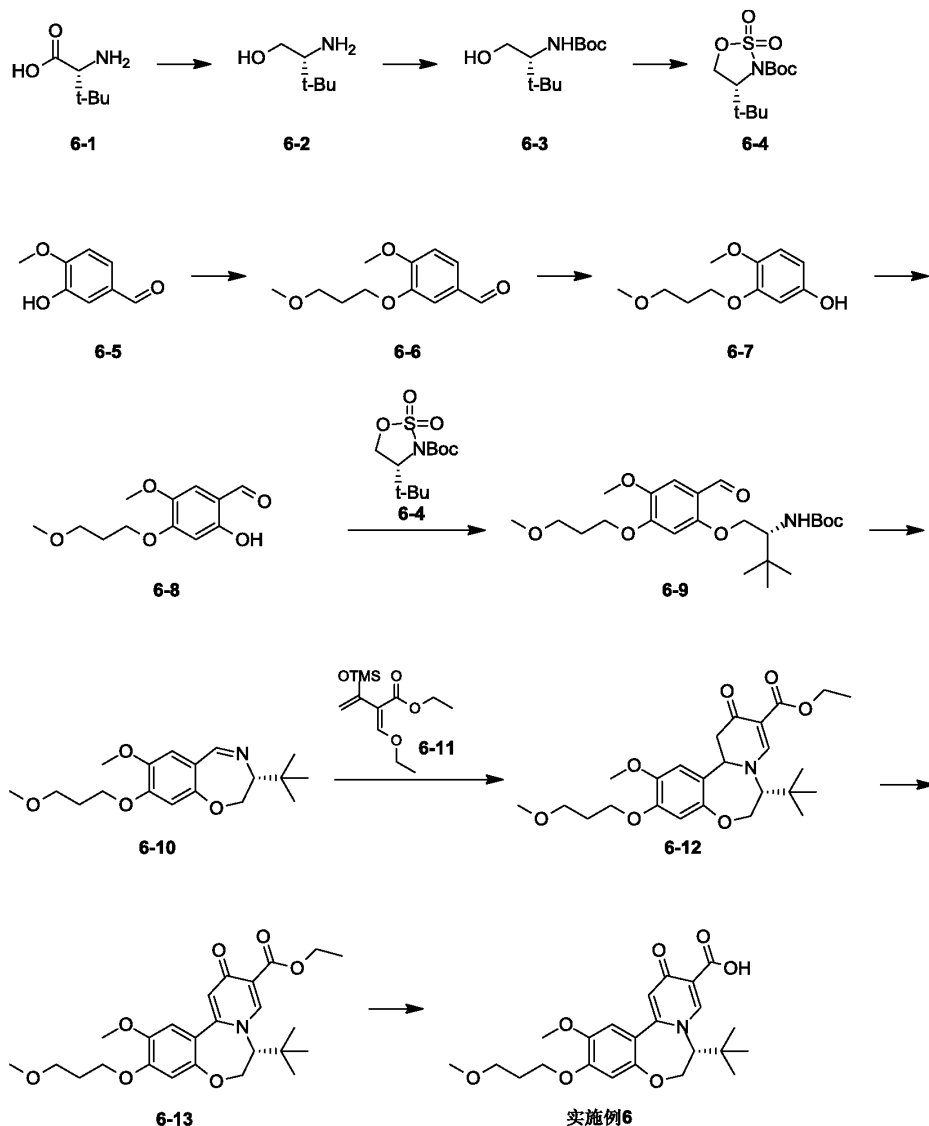
15 ee 值(对映体过量): 89% 。

SFC(超临界流体色谱)方法: 柱子: Chiral pak AD-3 100 毫米×4.6 毫米 I.D., 3 微米。流动相: 甲醇 (0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中从 5% 到 40%。流速: 3 毫升每分钟。波长: 220 纳米。

¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 15.73 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.64 - 4.45 (m, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 3.97 (ddd, J=2.4, 5.6, 10.9 Hz, 1H), 3.53 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 20 3H), 2.06 (quin, J=6.1 Hz, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 1H), 1.42 - 1.01 (m, 2H), 0.85 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.74 (d, J=6.6 Hz, 3H)

实施例 6





步骤 A: 保持 0 摄氏度下, 向 6-1 (100.00 克, 762.36 毫摩尔, 1.00 当量) 的四氢呋喃 (400.00 毫升) 溶液中加入四氢锂铝 (80.00 克, 2.11 摩尔, 2.77 当量)。溶液在 10 摄氏度下搅拌 10 小时。然后在搅拌下向反应液中加入 80.00 毫升水, 并加入 240.00 毫升 15% 氢氧化钠水溶液, 再加入 80.00 毫升水。得到的悬浮液在 10 摄氏度下搅拌 20 分钟, 过滤得到无色清液。减压浓缩得到化合物 6-2。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, 氘代氯仿) δ = 3.72 (dd, J =3.9, 10.2 Hz, 1H), 3.21 (t, J =10.2 Hz, 1H), 2.51 (dd, J =3.9, 10.2 Hz, 1H), 0.91 (s, 9H)

步骤 B: 将 6-2 (50.00 克, 426.66 毫摩尔) 和三乙胺 (59.39 毫升, 426.66 毫摩尔) 溶解在二氯甲烷 (500.00 毫升) 中, 二碳酸二叔丁酯 (92.19 克, 422.40 毫摩尔) 溶解在二氯甲烷 (100.00 毫升) 中, 在 0 摄氏度下逐滴加入到上一反应液中。然后反应液在 25 摄氏度下搅拌 12 小时。反应液用饱和食盐水 (600.00 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相减压浓缩旋干, 然后用甲基叔丁基醚/石油醚 (50.00/100.00) 重结晶, 得到化合物 6-3。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氘代氯仿) δ 4.64 (br s, 1H), 3.80-3.92 (m, 1H), 3.51 (br d, J =7.09 Hz, 2H), 2.17 (br

s, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.96 (s, 9H)。

步骤 C: 将氯化亚砷 (100.98 毫升, 1.39 毫摩尔) 溶解在乙腈 (707.50 毫升), 6-3 (121.00 克, 556.82 毫摩尔) 溶解在乙腈 (282.90 毫升) 中, 与零下 40 摄氏度下滴加到上一反应液, 滴加完后, 吡啶 (224.72 毫升, 2.78 摩尔) 一次性加入反应液中。移去冰浴, 反应液在 5-10 摄氏度下搅拌 1 小时。

- 5 减压旋干溶剂后, 加入乙酸乙酯 (800.00 毫升), 有固体析出, 过滤, 减压浓缩滤液。第二步: 得到的油和水和三氯化钨 (12.55 克, 55.68 毫摩尔) 溶解在乙腈 (153.80 毫升) 中, 将高碘酸钠 (142.92 克, 668.19 毫摩尔) 悬浮在水 (153.80 毫升) 中, 缓慢加入上述反应液中, 最终的反应混合液在 5-10 摄氏度下搅拌 0.15 小时。过滤反应混合液, 得到滤液, 用乙酸乙酯 (800.00 毫升×2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (800.00 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩旋干。过柱纯化 (二氧化硅, 石油醚/乙酸乙酯=50/1 至 20/1) 得到化合物 6-4。
- 10 酸乙酯=50/1 至 20/1) 得到化合物 6-4。

¹H NMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ 4.49-4.55 (m, 1H), 4.40-4.44 (m, 1H), 4.10 (d, J=6.15 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 0.94 (s, 9H)。

- 步骤 D: 将 6-5 (100.00 克, 657.26 毫摩尔) 溶解在乙腈 (1300.00 毫升) 中, 加入碳酸钾 (227.10 克, 1.64 摩尔) 和 1-溴-3-甲氧基丙烷 (110.63 克, 722.99 毫摩尔)。反应液在 85 摄氏度搅拌 6 小时。反应液用乙酸乙酯 600.00 毫升 (200.00 毫升×3) 萃取, 用无水硫酸钠进行干燥, 然后过滤, 减压浓缩, 得到化合物 6-6。
- 15 乙酯 600.00 毫升 (200.00 毫升×3) 萃取, 用无水硫酸钠进行干燥, 然后过滤, 减压浓缩, 得到化合物 6-6。

¹H NMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ 9.76-9.94 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.03 Hz, 1H), 4.18 (t, J=6.53 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.57 (t, J=6.09 Hz, 2H), 3.33-3.39 (m, 3H), 2.13 (quin, J=6.34 Hz, 2H)。

- 步骤 E: 将 6-6 (70.00 克, 312.15 毫摩尔) 溶解在二氯甲烷中, 加入间氯过氧苯甲酸 (94.27 克, 437.01 毫摩尔), 反应物在 50 摄氏度搅拌 2 小时。待冷却反应液后, 过滤, 滤液用二氯甲烷进行萃取, 有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤 2000.00 毫升 (400.00 毫升×5), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。得到棕色的油状物, 用尽量少的甲醇溶解后, 缓慢加入 2 摩尔每升的氢氧化钾 (350.00 毫升) 溶液 (会放热)。深色的反应液在室温搅拌 20 分钟, 用 37% 的盐酸将反应液调酸碱度至 5。用乙酸乙酯 400.00 毫升 (200.00 毫升×2) 进行萃取, 有机相用饱和食盐水 200.00 毫升 (100.00 毫升×2) 进行洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到化合物 6-7。
- 20 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤 2000.00 毫升 (400.00 毫升×5), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。得到棕色的油状物, 用尽量少的甲醇溶解后, 缓慢加入 2 摩尔每升的氢氧化钾 (350.00 毫升) 溶液 (会放热)。深色的反应液在室温搅拌 20 分钟, 用 37% 的盐酸将反应液调酸碱度至 5。用乙酸乙酯 400.00 毫升 (200.00 毫升×2) 进行萃取, 有机相用饱和食盐水 200.00 毫升 (100.00 毫升×2) 进行洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到化合物 6-7。

- 25 ¹H NMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ 6.75 (d, J=8.53 Hz, 1H), 6.49 (d, J=2.89 Hz, 1H), 6.36 (dd, J=2.82, 8.60 Hz, 1H), 4.07 (t, J=6.40 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.60 (t, J=6.15 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.06-2.14 (m, 2H)。

- 步骤 F: 将 6-7 (33.00 克, 155.48 毫摩尔) 溶于四氢呋喃中 (330.00 毫升), 加入多聚甲醛 (42.02 克, 466.45 毫摩尔), 氯化镁 (29.61 克, 310.97 毫摩尔), 三乙胺 (47.20 克, 466.45 毫摩尔, 64.92 毫升)。反应液在 80 摄氏度搅拌 8 小时。反应完后, 在 25 摄氏度用 2 摩尔盐酸溶液 (200.00 毫升) 淬灭, 然后用乙酸乙酯 600.00 毫升 (200.00 毫升×3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 400.00 毫升 (200.00 毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩得残渣。残渣用乙醇 (30.00 毫升) 洗涤, 过滤, 得滤饼。从而获得化合物 6-8。
- 30 乙酸乙酯 600.00 毫升 (200.00 毫升×3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 400.00 毫升 (200.00 毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩得残渣。残渣用乙醇 (30.00 毫升) 洗涤, 过滤, 得滤饼。从而获得化合物 6-8。

¹H NMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ 11.29 (s, 1H), 9.55-9.67 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.10 (t, J=6.48 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.49 (t, J=6.05 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.06 (quin, J=6.27 Hz, 2H)

- 35 步骤 G: 将 6-8 (8.70 克, 36.21 毫摩尔) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (80.00 毫升) 中, 加入碳酸钾

(10.01 克, 72.42 毫摩尔) 和 6-4 (11.13 克, 39.83 毫摩尔), 反应液在 50 摄氏度下搅拌 2 小时。反应液用 1.00 摩尔/升盐酸水溶液 (200.00 毫升) 淬灭, 乙酸乙酯 (150.00 毫升×2) 萃取。合并有机相用水 (150.00 毫升×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩, 得到化合物 6-9。

¹H NMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ 10.31 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.18-4.26 (m, 3H), 4.07 (dd, $J=5.33, 9.60$ Hz, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.60 (t, $J=5.96$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.17 (quin, $J=6.21$ Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.06 (s, 9H)。

步骤 H: 将 6-9 (15.80 克, 35.95 毫摩尔) 溶解在二氯甲烷 (150.00 毫升) 中, 加入三氟乙酸 (43.91 毫升, 593.12 毫摩尔)。反应液在 10 摄氏度下搅拌 3 小时。反应液减压浓缩旋干, 加入碳酸氢钠水溶液 (100.00 毫升), 二氯甲烷 (100.00 毫升) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩, 得到化合物 6-10。

¹H NMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ 8.40 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.30 (br d, $J=12.35$ Hz, 1H), 4.04-4.11 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.49 (t, $J=5.99$ Hz, 2H), 3.36 (br d, $J=2.93$ Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.06 (quin, $J=6.24$ Hz, 2H), 1.02 (s, 9H)。

步骤 I: 将 6-10 (5.00 克, 15.56 毫摩尔) 溶解在甲苯 (20.00 毫升) 中加入 6-11 (8.04 克, 31.11 毫摩尔) 反应液在氮气保护下于 120 摄氏度下搅拌 12 小时。反应液用水 (100.00 毫升) 淬灭, 乙酸乙酯 (100.00 毫升×2) 萃取, 合并有机相用水 (80.00 毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩。残渣通过反相柱纯化。再经高效液相制备色谱法纯化 (柱子: Phenomenex luna C18 250*50 毫米*10 微米; 流动相: [水(0.225%甲酸)-乙腈];洗脱梯度: 35%-70%,25 分钟) 得到化合物 6-12。

¹H NMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ 7.95 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.15-5.23 (m, 1H), 4.35-4.41 (m, 2H), 4.08-4.19 (m, 2H), 3.94-4.00 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.61-3.67 (m, 1H), 3.46 (dt, $J=1.96, 5.99$ Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.01-3.08 (m, 1H), 2.85-2.94 (m, 1H), 1.97-2.01 (m, 2H), 1.18-1.22 (m, 3H), 1.04 (s, 9H)。

步骤 J: 将 6-12 (875.00 毫克, 1.90 毫摩尔) 溶解在甲苯 (20.00 毫升) 和乙二醇二甲醚 (20.00 毫升) 中, 加入四氯苯醌 (1.40 克, 5.69 毫摩尔)。反应液在 120 摄氏度下搅拌 12 小时。反应液冷却到室温, 加入饱和碳酸钠水溶液 (50.00 毫升) 和乙酸乙酯 (60.00 毫升)。将混合液在 10-15 摄氏度下搅拌 20 分钟, 分液得到有机相。有机相加入 2.00 摩尔/升盐酸水溶液 (60.00 毫升), 在 10-15 摄氏度下搅拌 20 分钟, 分液, 有机相再用 2 摩尔/升盐酸水溶液 (60.00 毫升×2) 洗涤, 分液, 水相中加入 2 摩尔/升氢氧化钠水溶液 (200.00 毫升) 和二氯甲烷 (200.00 毫升)。分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩, 得到化合物 6-13。

¹H NMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ 7.98-8.78 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.43-6.73 (m, 2H), 4.41-4.48 (m, 1H), 4.28-4.38 (m, 2H), 4.03-4.11 (m, 2H), 3.93 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.47-3.52 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.06 (quin, $J=6.24$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J=7.15$ Hz, 2H), 0.70-1.25 (m, 10H)。

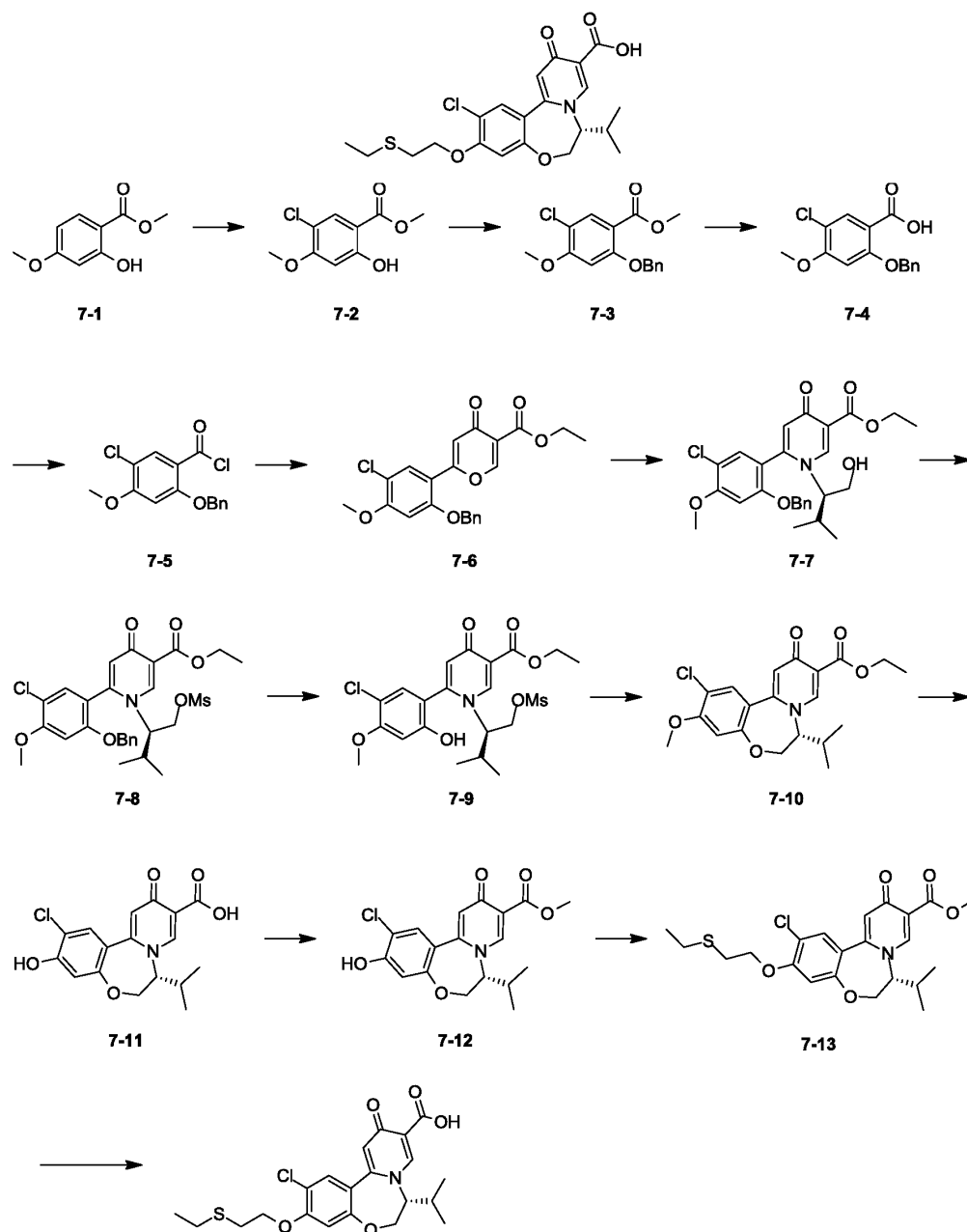
步骤 K: 将 6-13 (600.00 毫克, 1.31 毫摩尔) 溶解在甲醇 (6.00 毫升), 加入 4.00 摩尔/升的氢氧化钠水溶液 (2.00 毫升, 6.39 当量)。反应液在 15 摄氏度下搅拌 0.25 小时。将反应液用 1.00 摩尔/升的盐酸水溶液调节 pH=3-4, 然后用二氯甲烷 (50.00 毫升×3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤 (50.00 毫升), 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩, 得到实施例 6。

ee 值(对映体过量): 100%。

SFC(超临界流体色谱)方法: 柱子: Chiralcel OD-3 100 毫米×4.6 毫米 I.D., 3 微米 流动相: 甲醇 (0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中 从 5% 到 40% 流速: 3 毫升每分钟 波长: 220 纳米。

¹H NMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ 15.72 (br s, 1H), 8.32-8.93 (m, 1H), 6.60-6.93 (m, 2H), 6.51 (br s, 1H), 4.38-4.63 (m, 2H), 4.11 (br dd, *J*=4.52, 12.23 Hz, 3H), 3.79-3.87 (m, 3H), 3.46-3.54 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.07 (quin, *J*=6.24 Hz, 2H), 0.77-1.21 (m, 9H)。

实施例 7



实施例7

步骤 A: 7-1(50.00 克, 274.47 毫摩尔, 1.00 当量) 溶解于乙腈(500.00 毫升)并冷却至 0 摄氏度, 然后向其中加入氯代丁二酰亚胺(37.75 克, 282.70 毫摩尔, 1.03 当量)。将混合物加热至 25 摄氏度并搅拌 10 小时。然后将反应液减压浓缩并得到无色液体, 再将 500 毫升乙酸乙酯加入液体中, 并将溶液经过水洗(100.00 毫升*3 次)和饱和食盐水洗涤(100.00 毫升*3 次)。然后得到有机相经过无水硫酸钠干燥, 然后减压浓缩得到无色液体。无色液体用硅胶柱纯化, 得到 7-2。

步骤 B: 向 7-2(50.00 克, 230.82 毫摩尔, 1.00 当量)和溴化苄(43.42 克, 253.90 毫摩尔, 30.16 毫升, 1.10 当量)的 N,N-二甲基甲酰胺(500.00 毫升)溶液中一次性加入碳酸钾(70.18 克, 507.80 毫摩尔, 2.20 当量)。然后混合体系在 25 摄氏度下搅拌 10 小时。将乙酸乙酯(700.00 毫升*2)和水(200.00 毫升)加入溶液中。并且溶液在 20 摄氏度下搅拌 10 分钟。分离有机相, 水洗(200.00 毫升*2), 饱和食盐水(200.00 毫升*2), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 7-3。

步骤 C: 向 7-3(25.00 克, 81.50 毫摩尔, 1.00 当量)的水(20.00 毫升)和甲醇(60.00 毫升)的混合溶液中一次性加入氢氧化钾(6.00 摩尔/升, 41.57 毫升, 3.06 当量)。溶液在 50 摄氏度下搅拌两小时。50.00 毫升水加入溶液中。将溶液减压浓缩至 70.00 毫升, 并经乙酸乙酯/石油醚 (4/1, 20.00 毫升*2) 洗涤。分离水相, 通过 1.00 摩尔/升的稀盐酸调节溶液酸碱度至 1~2 得到悬浊液。过滤悬浊液得到白色固体。再经水 (30.00 毫升) 打浆后得到 7-4。

步骤 D: 向 7-4 (20.00 克, 68.33 毫摩尔, 1.00 当量) 的二氯甲烷 (200.00 毫升) 溶液中逐滴加入草酰氯 (17.35 克, 136.65 毫摩尔, 11.96 毫升, 2.00 当量)。溶液在 28 摄氏度下搅拌两小时。然后浓缩得到 7-5。

步骤 E: 在零下 70 摄氏度下, 向六甲基二硅基胺基锂 (1.00 摩尔/升, 152.65 毫升, 2.50 当量) 的四氢呋喃 (10.00 毫升) 溶液中于 5 分钟内逐滴加入 7-5 (19.00 克, 61.06 毫摩尔, 1.00 当量) 和乙基-2-(二甲胺基甲叉)-3-氧-丁酸甲酯 (11.88 克, 64.11 毫摩尔, 1.05 当量) 的四氢呋喃 (50.00 毫升) 混合溶液。撤去干冰丙酮浴, 并让溶液继续搅拌 5 分钟, 然后向混合物中加入稀盐酸 (1.00 摩尔/升, 125.37 毫升, 57.44 当量) 并剧烈搅拌, 然后在 60 摄氏度下旋转蒸发除去绝大部分四氢呋喃。残余物在 60~65 摄氏度下保持加热 1.5 小时。再将 200.00 毫升水加入混合物中, 得到悬浊液, 搅拌 30 分钟, 过滤得到黄色固体。再将黄色固体分别通过水 (40.00 毫升) 和甲基叔丁基醚 (40.00 毫升) 打浆得到化合物 7-6。

步骤 F: 7-6 (10.00 克, 24.11 毫摩尔, 1.00 当量) 和缬氨酸 (3.73 克, 36.17 毫摩尔, 4.01 毫升, 1.50 当量) 的醋酸(30.00 毫升)和乙醇 (90.00 毫升) 混合溶液在 90 摄氏度下搅拌 10 小时。混合物冷却至 20 摄氏度下并在 40 摄氏度下减压浓缩得到黄色液体。黄色液体经硅胶色谱柱 (二氧化硅, 石油醚/乙酸乙酯=10/1) 纯化得到化合物 7-7。

步骤 G: 向 7-7 (8.00 克, 15.36 毫摩尔, 63.71%) 的二氯甲烷(10.00 毫升)溶液中一次性加入三乙胺 (4.86 克, 48.06 毫摩尔, 6.66 毫升, 3.00 eq)。然后向其中加入甲烷磺酰氯 (3.67 克, 32.04 毫摩尔, 2.84 毫升, 2.00 当量)。溶液在 20 摄氏度下搅拌两小时。溶液减压浓缩得到棕色残余物。残余物经两次硅胶色谱柱 (二氧化硅, 石油醚/乙醇=100/1 到 10/1) 纯化得到化合物 7-8。

步骤 H: 在氮气保护下向 7-8 (8.01 克, 13.86 毫摩尔, 1.00 当量) 的四氢呋喃 (15.00 毫升) 溶液

中加入钨碳（1.00 克，10%）。将悬浊液抽真空后，氢气（2.80 克，1.39 摩尔，100.00 当量,15 psi）多次置换。然后混合物在 15 摄氏度氢气气氛下搅拌两小时。反应混合物过滤并减压浓缩得到黄色胶状物。将其经石油醚（30.00 毫升*2）打浆并过滤得到化合物 7-9。

步骤 I: 向 7-9（0.79 克，1.62 毫摩尔，1.00 当量）的 N,N-二甲基甲酰胺（4.00 毫升）溶液中分别
5 加入碳酸钾（0.45 克，3.24 毫摩尔，2.00 当量）和碘化钾（2.69 毫克，16.21 微摩尔，0.01 当量）。得到的混合物在 100 摄氏度下搅拌 10 小时。然后将溶液倾倒入 10.00 毫升水中，并通过乙酸乙酯（30.00 毫升*2）萃取。合并有机相，水洗（5.00 毫升*3），饱和食盐水洗（5.00 毫升*3），无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到化合物 7-10。

步骤 J: 零下 78 摄氏度氮气保护下向 7-10（300.00 毫克，765.62 微摩尔，1.00 当量）的二氯甲烷
10 （30.00 毫升）溶液中逐滴（约 10 分钟）加入三溴化硼（1.15 克，4.59 毫摩尔，442.31 微升，6.00 当量），在此过程中，反应温度须保持零下 78 摄氏度下。滴加完毕，溶液在零下 78 摄氏度至 0 摄氏度间搅拌 10 小时。将反应溶液经甲醇萃灭，并减压浓缩得到黄色液体。再向黄色液体中加入二氯甲烷/甲醇（10/1 100.00 毫升）溶液，分离有机相，并通过无水硫酸钠干燥。减压浓缩得到化合物 7-11。

步骤 K: 10 摄氏度氮气保护下向 7-11（202.00 毫克，577.52 微摩尔，1.00 当量）的甲醇（21.18 克，
15 661.15 毫摩尔，26.81 毫升，1144.80 当量）的溶液中一次性加入氯化亚砷（687.08 毫克，5.78 毫摩尔，418.95 微升，10.00 当量）。混合体系 50 摄氏度下，搅拌 4 小时。反应溶液经减压浓缩得到化合物 7-12。

步骤 L: 将 7-12（70.00 毫克，192.42 微摩尔）溶解在 N,N-二甲基甲酰胺（2.00 毫升）中，加入碳酸钾（34.57 毫克，250.15 微摩尔），2-氯乙基乙硫醚（31.18 毫克，250.15 微摩尔），体系在 100 摄氏度下搅拌 12 小时得到 7-13。反应液未经纯化直接投下一步。

步骤 M: 将 7-13（86.97 毫克，192.43 微摩尔）溶解在水（1.00 毫升）中，向其中加入碳酸钾（26.59
20 毫克，192.43 微摩尔），体系在 100 摄氏度下搅拌 12 小时。反应液调节 pH=3-4，经高效液相制备色谱法纯化（柱子：Boston Green ODS 150*30 4 微米；流动相：[水（0.225%甲酸）-乙腈]；洗脱梯度：55%-85%,10.5 分钟）纯化得到实施例 7。

ee 值(对映体过量): 100%。

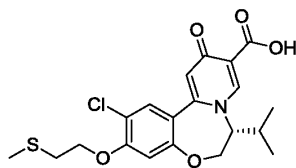
25 SFC(超临界流体色谱)方法: 柱子: Chiral pak AD-3 100 毫米×4.6 毫米 I.D., 3 微米。流动相: 甲醇(0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中从 5% 到 40%。流速: 3 毫升每分钟。波长: 220 纳米。

¹H NMR (400MHz, 氘代二甲亚砜) δ 8.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.71 (br s, 2H), 4.55 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 2H), 2.92 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.67 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.83 (br s, 1H), 1.21 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.71 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

30

实施例 8 可参照实施例 7 的制备方法制得:

实施例 8

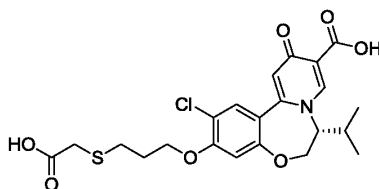


ee 值(对映体过量): 100%。

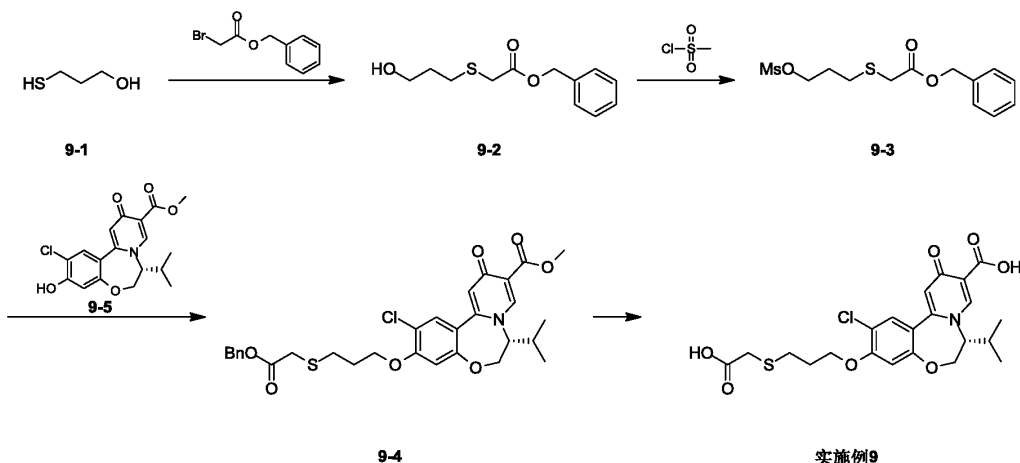
SFC(超临界流体色谱)方法: 柱子: Chiral pak AD-3 100 毫米×4.6 毫米 I.D., 3 微米。流动相: 甲醇 (0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中从 5% 到 40%。流速: 3 毫升每分钟。波长: 220 纳米。

- 5 ¹H NMR (400MHz, 氘代二甲亚砜) δ 8.79 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.71 (br s, 2H), 4.55 (br d, *J*=10.7 Hz, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 2H), 2.90 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 0.98 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.71 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

实施例 9



10



化合物 9-5 可参照化合物 7-12 的制备方法制得:

- 15 步骤 A: 将 9-1 (5.00 克, 54.25 毫摩尔) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (20.00 毫升) 中, 加入二异丙基乙基胺 (10.52 克, 81.38 毫摩尔), 2-溴乙酸苄酯 (12.43 克, 54.25 毫摩尔), 体系在 15 摄氏度下搅拌 16 小时。反应液过滤得到滤液, 向其中加入水 (50.00 毫升), 乙酸乙酯萃取 (50.00 毫升×2), 然后将合并的有机相经饱和食盐水洗涤 (30.00 毫升), 并通过无水硫酸钠干燥, 并经过减压蒸馏得到化合物 9-2。

- 20 ¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ 7.24-7.32 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 3.64 (br d, *J*=3.06 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.66 (t, *J*=7.09 Hz, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H)。

步骤 B: 将 9-2 (5.00 克, 20.81 毫摩尔) 溶解在二氯甲烷 (50.00 毫升) 中, 加入三乙胺 (3.16 克,

31.22 毫摩尔), 甲烷磺酰氯 (2.62 克, 22.89 毫摩尔), 体系在 10 摄氏度下搅拌 3 小时。反应液未经纯化直接投下一步。反应液用水 (50.00 毫升) 淬灭, 二氯甲烷萃取 (50.00 毫升*2), 然后将合并的有机相经水 (50.00 毫升) 和饱和食盐水洗涤 (50.00 毫升), 并通过无水硫酸钠干燥, 并经过减压蒸馏得到化合物 9-3。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 氘代氯仿) δ 7.34-7.42 (m, 5H), 5.20 (s, 2H), 4.31 (t, $J=6.09$ Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.76 (t, $J=7.03$ Hz, 2H), 1.99-2.07 (m, 2H)。

步骤 C: 将 9-3 (91.90 毫克, 288.63 微摩尔) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (2.00 毫升) 中, 加入碳酸钾 (45.21 毫克, 327.11 微摩尔), 体系在 70 摄氏度下搅拌 12 小时得到 9-4。反应液未经纯化直接投下一步。

- 10 步骤 D: 将 9-4 (112.78 毫克, 192.43 微摩尔) 溶解在水 (2.00 毫升) 中, 向其中加入碳酸钾 (26.59 毫克, 192.43 微摩尔), 体系在 100 摄氏度下搅拌 12 小时。反应液调节 pH=3-4, 经高效液相制备色谱法纯化 (柱子: Boston Green ODS 150*25 10 微米; 流动相: [水 (0.225% 甲酸)-乙腈]; 洗脱梯度: 30%-60%, 11 分钟) 纯化得到实施例 9。

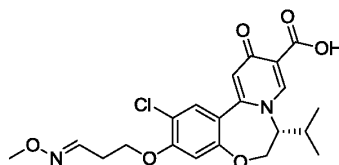
ee 值(对映体过量): 81.8%。

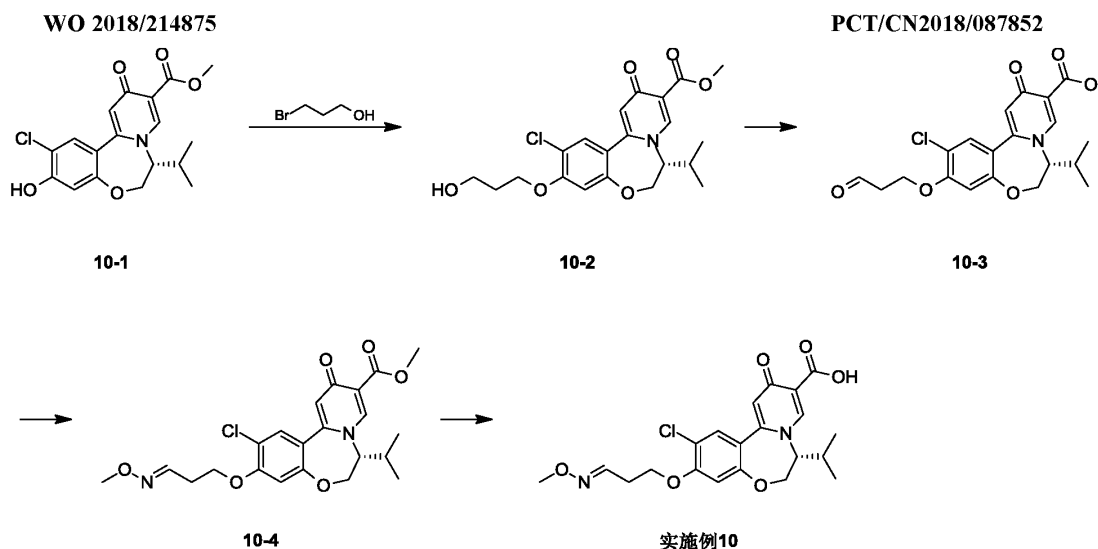
- 15 SFC(超临界流体色谱)方法: 柱子: Chiral pak AD-3 100 毫米 $\times$ 4.6 毫米 I.D., 3 微米。流动相: 甲醇 (0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中从 5% 到 40%。流速: 3 毫升每分钟。波长: 220 纳米。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氘代二甲亚砜) δ 8.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.70 (br s, 2H), 4.55 (br d, $J=10.3$ Hz, 1H), 4.27 - 4.11 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.76 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.84 (br s, 1H), 0.98 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.71 (br d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

20

实施例 10





化合物 10-1 可参照化合物 7-12 的制备方法制得:

- 5 步骤 A: 将 10-1 (700.00 毫克, 1.92 毫摩尔) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (20.00 毫升) 中, 加入碳酸钾 (452.09 毫克, 3.27 毫摩尔), 3-溴-1-丙醇 (401.13 毫克, 2.89 毫摩尔), 体系在 50 摄氏度下搅拌 5 小时。向其中加入水 (45.00 毫升), 二氯甲烷萃取 150.00 毫升 (50.00 毫升*3), 然后将合并的有机相通过无水硫酸钠干燥, 并经过减压蒸馏得到粗产物。再将粗产物经高效液相制备色谱法纯化 (柱子: Boston Green ODS 250*50 毫米, 10 微米; 流动相: [水 (0.225% 甲酸) - 乙腈]; 洗脱梯度: 15%-45%; 30 分钟) 纯化得到化合物 10-2。

¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ 8.21 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.68 - 4.46 (m, 2H), 4.28 - 4.20 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.73 (ddd, J=2.9, 5.3, 10.9 Hz, 1H), 2.15 (quin, J=5.8 Hz, 2H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.28 (s, 2H), 1.08 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

- 15 步骤 B: 将 10-2 (100.00 毫克, 237.04 微摩尔) 溶解在二氯甲烷 (20.00 毫升) 中, 在 0 摄氏度下向其中加入戴斯-马丁氧化剂 (110.59 毫克, 260.74 微摩尔), 体系在 20 摄氏度下搅拌 2 小时。向其中加入饱和碳酸氢钠 (20.00 毫升), 硫酸钠 (20.00 毫升), 过滤得到滤液, 有机相用饱和碳酸氢钠溶液 (20.00 毫升*3) 洗, 然后将合并的有机相通过无水硫酸钠干燥, 并经过减压蒸馏得到粗产物。粗产物再经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=10/1) 得到化合物 10-3。

- 20 步骤 C: 将 10-3 (40.00 毫克, 95.27 微摩尔), 甲氧基胺盐酸盐 (9.55 毫克, 114.33 微摩尔) 溶解在二氯甲烷 (10.00 毫升) 中, 向其中加入吡啶 (9.04 毫克, 114.33 微摩尔), 体系在 15 摄氏度下搅拌 12 小时。旋干溶剂, 加水 15.00 毫升稀释, 乙酸乙酯萃取 30.00 毫升 (10.00 毫升*3), 然后将合并的有机相通过无水硫酸钠干燥, 并经过减压蒸馏得到粗产物。粗产物再经硅胶板纯化 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=10/1) 得到化合物 10-4。

- 25 步骤 D: 将 10-4 (30.00 毫克, 66.30 微摩尔) 溶解在甲醇 (9.00 毫升) 中, 向其中加入氢氧化钠溶液 (4.00 摩尔, 3.00 毫升), 体系在 15 摄氏度下搅拌 0.5 小时。反应液调节酸碱度至 3-4, 经高效液相制备色谱法纯化 (柱子: Boston Green ODS 150*30 4 微米; 流动相: [水 (0.225% 甲酸) - 乙腈]; 洗脱梯

度: 50%-74%, 10.5 分钟) 纯化得到实施例 10。

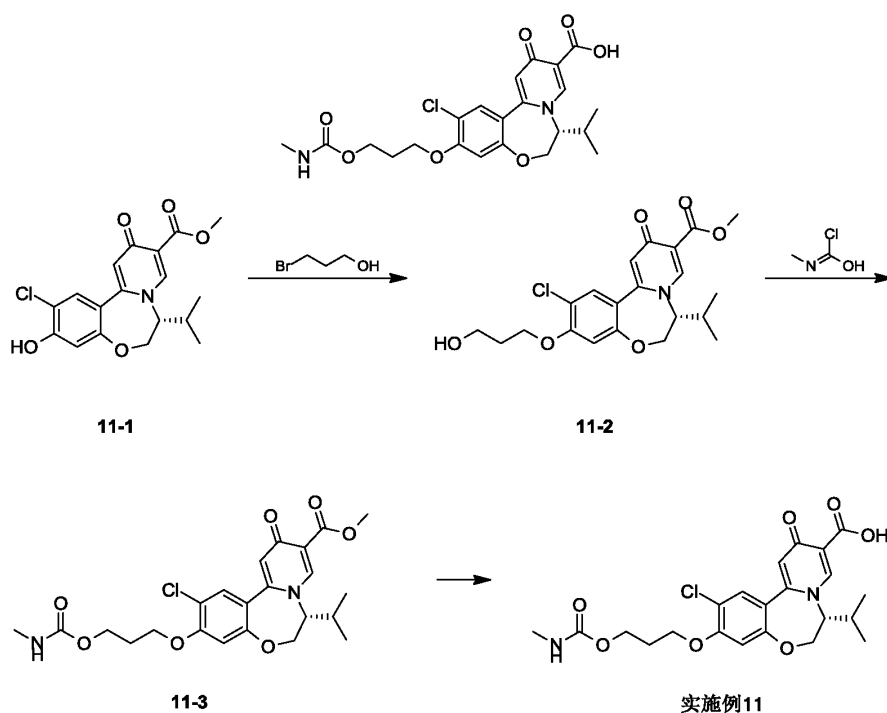
ee 值(对映体过量): 5.8%。

SFC(超临界流体色谱)方法: 柱子: Chiralcel OD-3 100 毫米×4.6 毫米 I.D., 3 微米 流动相: 甲醇 (0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中 从 5% 到 40% 流速: 3 毫升每分钟 波长: 220 纳米。

- 5 ¹H NMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜) δ 8.77 (br s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.49 (t, *J*=5.8 Hz, 1H), 7.01 (br s, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 1H), 4.69 (br s, 2H), 4.54 (br s, 1H), 4.36 - 4.20 (m, 2H), 3.83 - 3.71 (m, 3H), 2.78 - 2.61 (m, 2H), 1.83 (br s, 1H), 0.98 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.71 (br d, *J*=6.4 Hz, 3H)。

实施例 11

10



化合物 11-1 可参照化合物 7-12 的制备方法制得:

- 15 步骤 A: 将 11-1 (700.00 毫克, 1.92 毫摩尔) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (20.00 毫升) 中, 加入碳酸钾 (452.09 毫克, 3.27 毫摩尔), 3-溴-1-丙醇 (401.13 毫克, 2.89 毫摩尔), 体系在 50 摄氏度下搅拌 5 小时。向其中加入水 (45.00 毫升), 二氯甲烷萃取 150.00 毫升 (50.00 毫升×3), 然后将合并的有机相通过无水硫酸钠干燥, 并经过减压蒸馏得到粗产物。再将粗产物经高效液相制备色谱法纯化(柱子: Boston Green ODS 250*50 10 微米; 流动相: [水 (0.225% 甲酸) - 乙腈]; 洗脱梯度: 15~45%, 30 分钟) 纯化得到化合物 11-2。

- 20 ¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ 8.21 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.68 - 4.46 (m, 2H), 4.28 - 4.20 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.73 (ddd, *J*=2.9, 5.3, 10.9 Hz, 1H), 2.15 (quin, *J*=5.8 Hz, 2H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.28 (s, 2H), 1.08 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.90 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

步骤 B: 将 11-2 (80.00 毫克, 189.63 毫摩尔), 4-二甲氨基吡啶(231.67 微克, 1.90 微摩尔), 三乙

胺 (57.57 毫克, 568.89 微摩尔) 溶解在二氯甲烷 (20.00 毫升) 中, 加入甲氨基甲酰氯 (35.47 毫克, 379.26 微摩尔), 体系在 15 摄氏度下搅拌 5 小时。向其中加入水 (15.00 毫升), 二氯甲烷萃取 45.00 毫升 (15.00 毫升*3), 然后将合并的有机相通过无水硫酸钠干燥, 并经过减压蒸馏得到化合物 11-3。

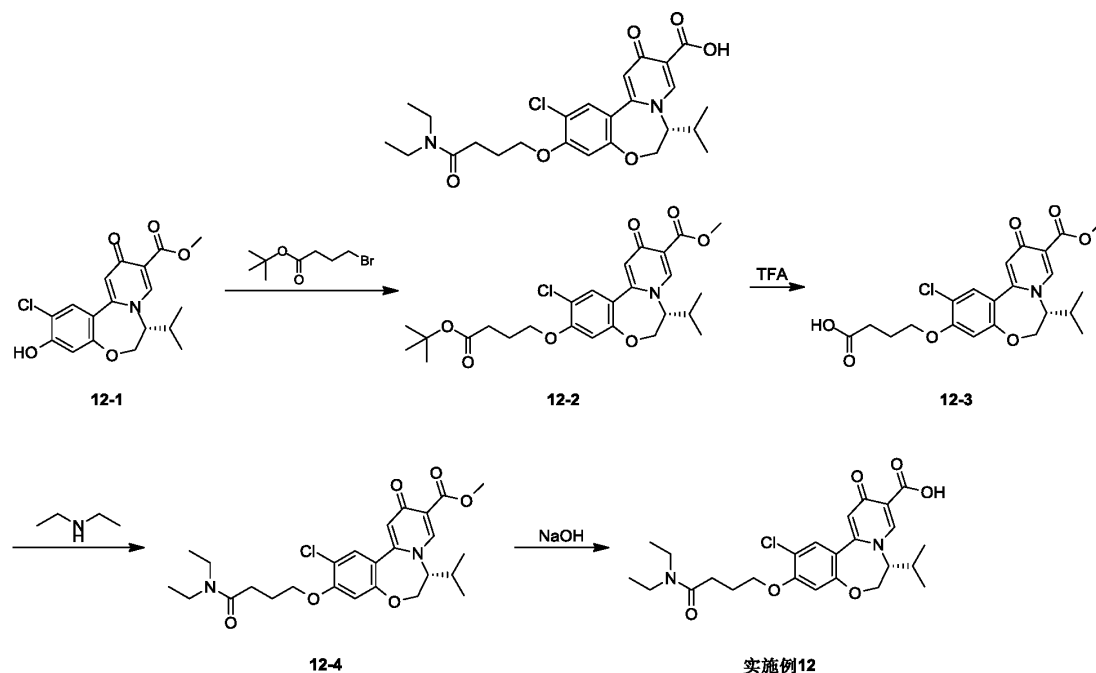
步骤 C: 将 11-3 (90.00 毫克, 187.92 微摩尔) 溶解在甲醇 (10.00 毫升), 四氢呋喃 (10.00 毫升), 水 (10.00 毫升) 中, 向其中加入一水氢氧化锂 (23.66 摩尔, 563.77 微摩尔), 体系在 20 摄氏度下搅拌 12 小时。反应液调节酸碱度至 3-4, 水 20.00 毫升稀释, 二氯甲烷萃取 45.00 毫升 (15.00 毫升*3), 然后将合并的有机相通过无水硫酸钠干燥, 并经过减压蒸馏得到粗产品。再将粗产品经高效液相制备色谱法纯化 (柱子: Boston Green ODS 150*30 毫米, 4 微米; 流动相: [水 (0.225% 甲酸) - 乙腈]; 洗脱梯度: 35%-65%, 10.5 分钟) 纯化得到实施例 11。

ee 值(对映体过量): 100%。

SFC(超临界流体色谱)方法: 柱子: Chiral pak AD-3 100 毫米×4.6 毫米 I.D., 3 微米。流动相: 甲醇 (0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中从 5% 到 40%。流速: 3 毫升每分钟。波长: 220 纳米。

¹H NMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜) δ 8.79 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.11 - 6.95 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.71 (br s, 2H), 4.56 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 4.23 - 4.07 (m, 4H), 2.56 (d, J=4.5 Hz, 3H), 2.08 - 2.02 (m, 2H), 1.96 - 1.71 (m, 1H), 0.98 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.71 (br d, J=6.5 Hz, 3H)。

实施例 12



化合物 12-1 可参照化合物 7-12 的制备方法制得:

步骤 A: 将 12-1 (100.00 毫克, 274.88 微摩尔) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (2.00 毫升) 中, 加入碳酸钾 (49.39 毫克, 357.34 微摩尔), 4-溴丁基叔丁酯 (79.73 毫克, 357.34 微摩尔), 体系在 100 摄氏度下搅拌 12 小时。向其中加入水 (30.00 毫升), 二氯甲烷萃取 45.00 毫升 (15.00 毫升*3), 然后将合

并的有机相通过无水硫酸钠干燥，并经过减压蒸馏得到粗产物 12-2。

步骤 B：将 12-2（128.00 毫克，252.97 微摩尔）溶解在二氯甲烷（3.00 毫升）中，加入三氟乙酸（4.62 毫克，40.52 微摩尔），体系在 15 摄氏度下搅拌 1 小时。旋干溶剂，得到粗产品 12-3。

步骤 C：将 12-3（80.00 毫克，177.83 微摩尔）溶解在二氯甲烷（10.00 毫升）中，加入 2-(7-偶氮
5 苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯（HATU）（81.14 毫克，213.39 微摩尔），三乙胺（26.99 毫
克，266.74 微摩尔），体系在 25 摄氏度下搅拌 30 分钟，然后加入二乙胺（15.61 毫克，213.39 微摩尔），
体系在 25 摄氏度下搅拌 12 小时。向其中加入水（20.00 毫升），二氯甲烷萃取 45.00 毫升（15.00 毫升
*3），然后将合并的有机相通过无水硫酸钠干燥，并经过减压蒸馏得到 12-4。

步骤 D：将 12-4（80.00 毫克，158.42 微摩尔）溶解在甲醇（4.50 毫升）中，向其中加入氢氧化钠溶
10 液（4.00 摩尔，1.71 毫升），体系在 20 摄氏度下搅拌 5 分钟。反应液调节 pH=2~3，经高效液相制备色
谱法纯化（柱子：Boston Green ODS 150*25 毫米，10 微米；流动相：[水（0.225% 甲酸）-乙腈]；洗脱梯
度：40%-70%，11 分钟）纯化得到实施例 12。

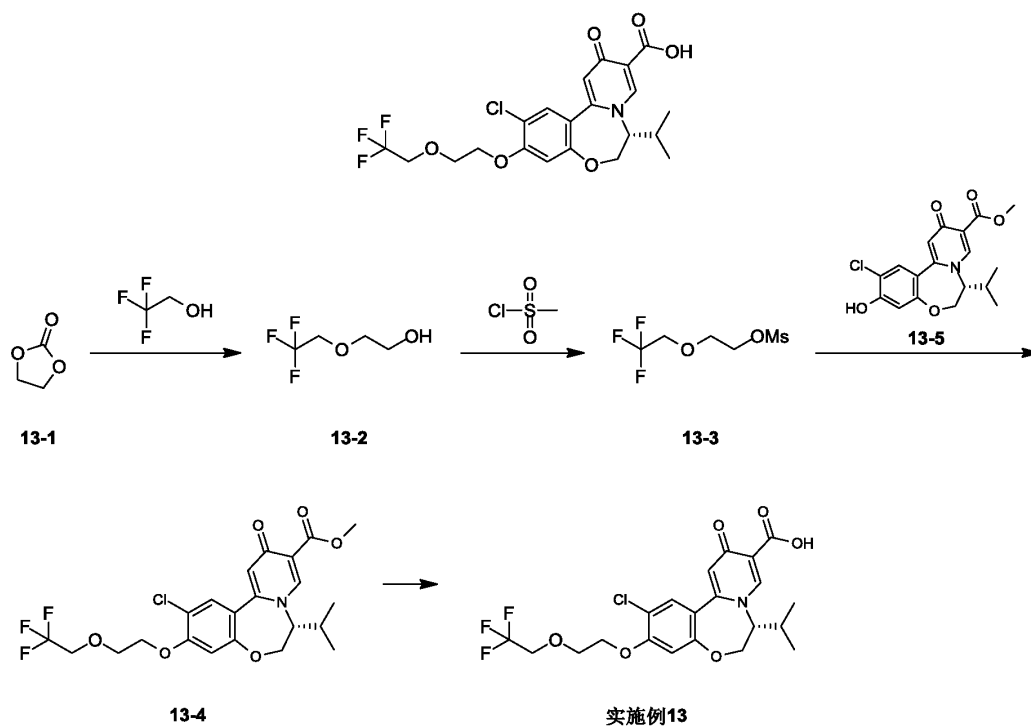
ee 值(对映体过量)：99.5%。

SFC(超临界流体色谱)方法：柱子：Chiralcel OD-3 100 毫米×4.6 毫米 I.D., 3 微米 流动相：甲醇
15 (0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中 从 5% 到 40% 流速：3 毫升每分钟 波长：220 纳米。

¹H NMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜) δ 8.77 (br s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.12 - 6.79 (m, 2H), 4.77 - 4.48
(m, 1H), 4.80 - 4.45 (m, 2H), 4.22 - 4.10 (m, 2H), 3.29 (br dd, J=7.0, 11.7 Hz, 4H), 2.49 - 2.45 (m, 2H), 1.98
(quin, J=6.6 Hz, 2H), 1.82 (br s, 1H), 1.10 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.04 - 0.96 (m, 6H), 0.71 (br d, J=6.4 Hz, 3H)。

20

实施例 13



化合物 13-5 可参照化合物 7-12 的制备方法制得:

步骤 A: 混合物 13-1 (13.20 克, 150.00 毫摩尔), 2,2,2-三氟乙醇 (10.00 克, 99.96 毫摩尔), 三乙胺 (10.11 克, 100.00 毫摩尔), 四丁基碘化铵 (738.24 毫克, 2.00 毫摩尔) 置换氮气, 体系在 100 摄氏度下搅拌 24 小时。反应液蒸馏得到化合物 13-2。

5 ¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ 3.91 (q, $J=8.74$ Hz, 2H), 3.72-3.82 (m, 4H), 2.21 (br s, 1H)。

步骤 B: 将 13-2 (1.00 克, 6.94 毫摩尔) 溶解在二氯甲烷 (15.00 毫升) 中, 加入三乙胺 (912.94 毫克, 9.02 毫摩尔), 在 0 摄氏度下滴加甲烷磺酰氯 (1.15 克, 10.04 毫摩尔), 体系在 20 摄氏度下搅拌 2 小时。反应液未经纯化直接投下一步。反应液用饱和碳酸钠 (20.00 毫升) 淬灭, 水 (10.00 毫升) 稀释, 二氯甲烷萃取 60.00 毫升 (20.00 毫升*3), 并通过无水硫酸钠干燥, 并经过减压蒸馏得到化合物 13-

10 3。

¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ 4.43 - 4.39 (m, 2H), 3.96 - 3.88 (m, 4H), 3.07 (s, 3H)。

步骤 C: 将 13-3 (85.50 毫克, 384.84 微摩尔) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (2.00 毫升) 中, 加入碳酸钾 (53.19 毫克, 384.84 微摩尔), 体系在 100 摄氏度下搅拌 12 小时得到 13-4。反应液未经纯化直接投下一步。

15 步骤 D: 将 13-4 (94.26 毫克, 192.42 微摩尔) 溶解在水 (0.50 毫升) 中, 体系在 100 摄氏度下搅拌 12 小时。反应液调节酸碱度至 3-4, 经高效液相制备色谱法纯化 (柱子: Boston Green ODS 150*30 4 微米; 流动相: [水 (0.225% 甲酸) - 乙腈]; 洗脱梯度: 50%-80%, 10.5 分钟) 纯化得到实施例 13。

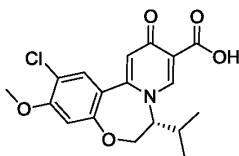
ee 值(对映体过量): 83.8%。

20 SFC(超临界流体色谱)方法: 柱子: Chiral pak AD-3 100 毫米*4.6 毫米 I.D., 3 微米。流动相: 甲醇 (0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中从 5% 到 40%。流速: 3 毫升每分钟。波长: 220 纳米。

¹H NMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜) δ 8.76 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.99 (br s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 2H), 4.53 (br d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 2H), 4.19 (q, $J=9.3$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J=4.2$ Hz, 2H), 1.93 - 1.74 (m, 1H), 0.98 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.71 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。

25 实施例 14-21 可参照实施例 7 的制备方法制得:

实施例 14

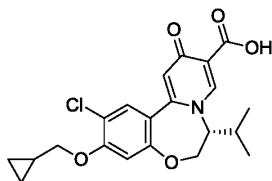


ee 值(对映体过量): 67.6%。

30 SFC(超临界流体色谱)方法: 柱子: Chiral pak AD-3 100 毫米*4.6 毫米 I.D., 3 微米。流动相: 甲醇 (0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中从 5% 到 40%。流速: 3 毫升每分钟。波长: 220 纳米。

¹H NMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜) δ 8.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.71 (br d, $J=3.4$ Hz, 2H), 4.55 (br d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.91 - 1.71 (m, 1H), 0.99 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.71 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。

实施例 15



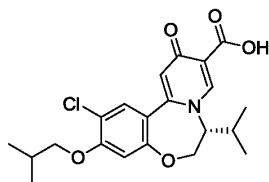
ee 值(对映体过量): 100%。

SFC(超临界流体色谱)方法: 柱子: Chiral pak AD-3 100 毫米×4.6 毫米 I.D., 3 微米。流动相: 甲醇
5 (0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中从 5% 到 40%。流速: 3 毫升每分钟。波长: 220 纳米。

¹H NMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜) δ 8.76 (br s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.11 - 6.75 (m, 2H), 4.73 - 4.47 (m, 3H), 3.98 (dd, *J*=4.7, 6.8 Hz, 2H), 1.99 - 1.67 (m, 1H), 1.32 - 1.22 (m, 1H), 0.97 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.71 (br d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.60 (br dd, *J*=1.5, 7.9 Hz, 2H), 0.37 (q, *J*=4.5 Hz, 2H)。

10

实施例 16

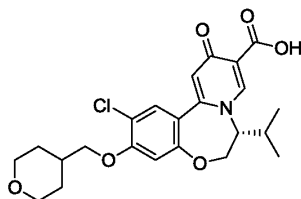


ee 值(对映体过量): 100%。

SFC(超临界流体色谱)方法: 柱子: Chiral pak AD-3 100 毫米×4.6 毫米 I.D., 3 微米。流动相: 甲醇
(0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中从 5% 到 40%。流速: 3 毫升每分钟。波长: 220 纳米。

15 ¹H NMR (400MHz, 氘代二甲亚砜) δ 8.76 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.99 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.69 (br d, *J*=2.9 Hz, 2H), 4.53 (br d, *J*=11.3 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J*=2.7, 6.5 Hz, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 1.92 - 1.75 (m, 1H), 1.01 (d, *J*=6.7 Hz, 6H), 0.98 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.71 (d, *J*=6.5 Hz, 3H) 。

实施例 17



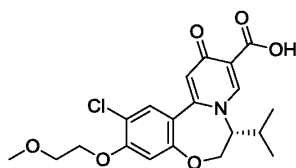
20

ee 值(对映体过量): 100%。

SFC(超临界流体色谱)方法: 柱子: Chiral pak AD-3 100 毫米×4.6 毫米 I.D., 3 微米。流动相: 甲醇
(0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中从 5% 到 40%。流速: 3 毫升每分钟。波长: 220 纳米。

25 ¹H NMR (400 MHz, 氘代二甲亚砜) δ 8.76 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.98 (br s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.71 - 4.49 (m, 3H), 4.00 (br d, *J*=5.7 Hz, 2H), 3.91 - 3.87 (m, 2H), 3.35 (br s, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.43 - 1.32 (m, 2H), 0.98 (br d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.71 (br d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

实施例 18



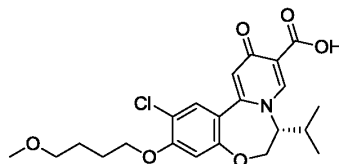
ee 值(对映体过量): 100%。

- 5 SFC(超临界流体色谱)方法: 柱子: Chiral pak AD-3 100 毫米×4.6 毫米 I.D., 3 微米。流动相: 甲醇 (0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中从 5% 到 40%。流速: 3 毫升每分钟。波长: 220 纳米。

¹H NMR (400MHz, 氘代二甲亚砜) δ 8.76 (br s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.16 - 6.83 (m, 2H), 4.70 (br s, 2H), 4.52 (br s, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 2H), 3.70 (t, *J*=4.4 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.94 - 1.68 (m, 1H), 0.98 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.71 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

10

实施例 19



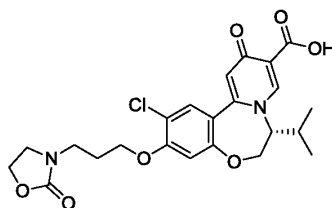
ee 值(对映体过量): 100%。

- 15 SFC(超临界流体色谱)方法: 柱子: Chiral pak AD-3 100 毫米×4.6 毫米 I.D., 3 微米。流动相: 甲醇 (0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中从 5% 到 40%。流速: 3 毫升每分钟。波长: 220 纳米。

¹H NMR (400MHz, 氘代二甲亚砜) δ 8.78 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.01 (br s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.70 (br d, *J*=2.4 Hz, 2H), 4.55 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.21 - 4.06 (m, 2H), 3.40 (br s, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.90 - 1.72 (m, 3H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 0.98 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.71 (br d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

20

实施例 20



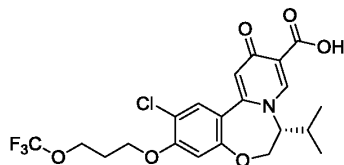
ee 值(对映体过量): 100%。

- 25 SFC(超临界流体色谱)方法: 柱子: Chiral pak AD-3 100 毫米×4.6 毫米 I.D., 3 微米。流动相: 甲醇 (0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中从 5% 到 40%。流速: 3 毫升每分钟。波长: 220 纳米。

¹H NMR (400MHz, 氘代二甲亚砜) δ 8.78 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.70 (br d, *J*=2.8 Hz, 2H), 4.55 (br d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 3.69 - 3.50 (m, 2H), 3.35 -

3.33 (m, 2H), 2.00 (quin, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.94 - 1.73 (m, 1H), 0.98 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.71 (br d, $J=6.5$ Hz, 3H)。

实施例 21



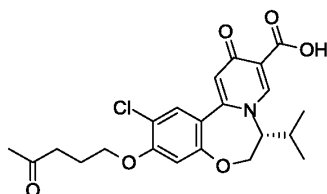
5

ee 值(对映体过量): 100%。

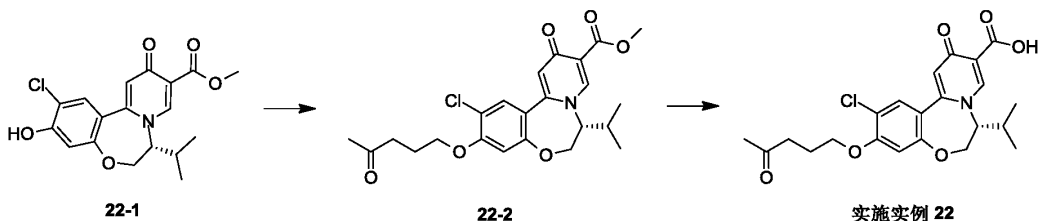
SFC(超临界流体色谱)方法: 柱子: Chiral pak AD-3 100 毫米×4.6 毫米 I.D., 3 微米。流动相: 甲醇 (0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中从 5% 到 40%。流速: 3 毫升每分钟。波长: 220 纳米。

10 ¹H NMR (400MHz, 氘代二甲亚砜) δ 8.78 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.70 (br d, $J=3.1$ Hz, 2H), 4.55 (br d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 4H), 2.18 (quin, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.83 (br s, 1H), 0.98 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.71 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。

实施例 22



15



化合物 22-1 可参照化合物 7-12 的制备方法制得

步骤 A: 向 22-1 (300.00 毫克, 824.65 微摩尔, 1.00 当量)和 5-溴-2-戊酮 (176.92 毫克, 1.07 毫摩尔, 1.30 当量)的 N,N-二甲基甲酰胺 (3.00 毫升) 溶液中一次性加入碳酸钾 (182.36 毫克, 1.32 毫摩尔, 1.60 当量)。溶液 110 摄氏度下搅拌 10 小时。再向其中加入 1.00 摩尔/升稀盐酸 (5.00 毫升), 混合溶液 10 摄氏度下搅拌 10 分钟。再将溶液经乙酸乙酯萃取 (30.00 毫升*3)。收集合并有机相, 水洗 (10.00 毫升*3), 饱和食盐水 (10.00 毫升*3), 再经无水硫酸钠干燥, 然后减压浓缩得到黄色固体, 并经过硅胶色谱板分离 (二氯甲烷/甲醇 10/1) (两次) 得到化合物 22-2。

25 步骤 B: 向 22-2 (50.00 毫克, 111.63 微摩尔, 1.00 当量) 的甲醇 (3.00 毫升) 溶液中一次性加入 4.00 摩尔/升的氢氧化钠水溶液 0.50 毫升。混合溶液在 40 摄氏度下搅拌 10 分钟。向其中加入 1.00 摩尔/升的稀盐酸水溶液 1.00 毫升, 然后减压浓缩得到黄色固体。所得黄色固体经高效液相色谱制备 (柱

子: Phenomenex Gemini 150 毫米*25 毫米*10 微米;流动相:[水 (0.05% 氨水)-乙腈];洗脱梯度: 9%-39%,10 分钟) 纯化得到实施例 22。

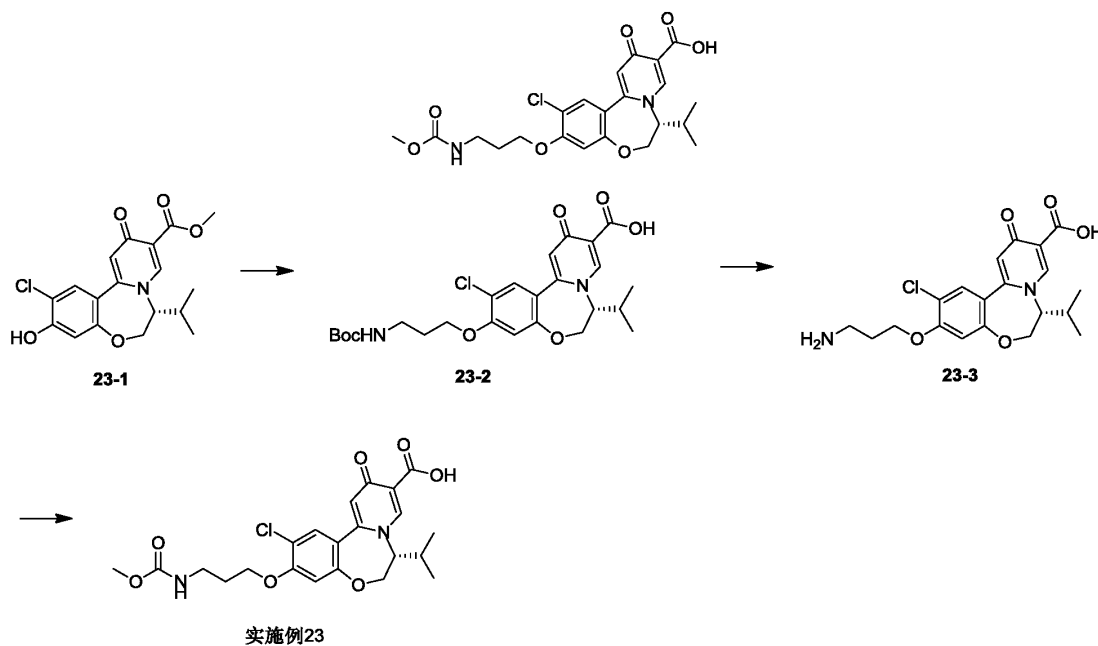
ee 值(对映体过量): 93%。

SFC(超临界流体色谱)方法: 柱子: Chiral pak AD-3 100 毫米×4.6 毫米 I.D., 3 微米。流动相: 甲醇 (0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中从 5% 到 40%。流速: 3 毫升每分钟。波长: 220 纳米。

¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 8.43 (br s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 6.84 - 6.67 (m, 2H), 4.75 - 4.51 (m, 2H), 4.13 (br d, J=5.6 Hz, 3H), 2.75 (br t, J=6.8 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.13 - 2.08 (m, 2H), 1.95 (br s, 1H), 1.07 (br d, J=6.2 Hz, 3H), 0.82 (br d, J=6.0 Hz, 3H)。

10

实施例 23



化合物 23-1 可参照化合物 7-12 的制备方法制得

15 步骤 A: 向 23-1 (200.00 毫克, 549.77 微摩尔, 1.00 当量) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (8.00 毫升) 溶液中加入碳酸钾 (121.57 毫克, 879.63 微摩尔, 1.60 当量)。溶液在 110 摄氏度下搅拌 1 小时。向溶液中加入 3.00 毫升水, 过滤悬浊液得到棕色固体。棕色固体经两次制备硅胶板分离 (二氯甲烷/甲醇 10/1) 得到化合物 23-2。

20 步骤 B: 向 23-2 (84.00 毫克, 170.40 微摩尔, 1.00 当量) 的二氯甲烷 (2.00 毫升) 溶液中逐滴加入三氟乙酸 (950.29 毫克, 8.33 毫摩尔, 617.07 微升, 48.91 当量)。得到的溶液在 10 摄氏度下搅拌三分钟, 再减压浓缩得到化合物 23-3。

步骤 C: 在氮气保护下, 向 0 摄氏度下的 23-3 (80.00 毫克, 196.63 微摩尔, 1.00 当量) 和三乙胺 (50.74 毫克, 501.41 微摩尔, 69.50 微升, 2.55 当量) 的二氯甲烷 (2.00 毫升) 中于 5 分钟内缓慢滴入氯甲酸甲酯 (37.16 毫克, 393.26 微摩尔, 30.46 微升, 2.00 当量)。所得到的溶液在 0~14 摄氏度下搅拌 30

分钟。然后经高效液相色谱柱分离(柱子: Phenomenex Synergi C18 150 毫米*25 毫米*10 微米;流动相: [水 (0.225%甲酸)-乙腈]; 洗脱梯度: 33%-53%,10 分钟)得到实施例 23。

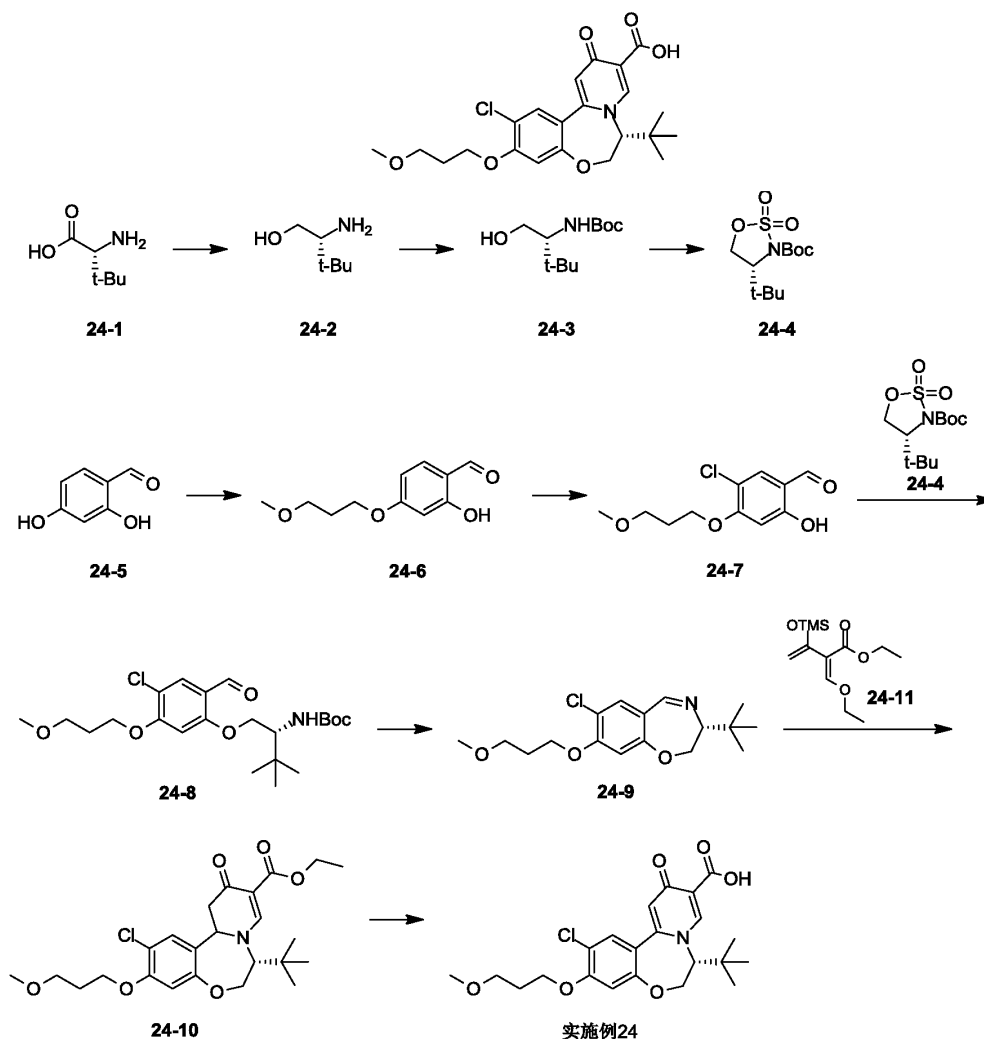
ee 值(对映体过量): 100%。

SFC(超临界流体色谱)方法: 柱子: Chiral pak AD-3 100 毫米*4.6 毫米 I.D., 3 微米。流动相: 甲醇 (0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中从 5% 到 40%。流速: 3 毫升每分钟。波长: 220 纳米。

¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 15.61 (br s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.08 (br s, 1H), 4.65 - 4.45 (m, 2H), 4.07 (br s, 2H), 3.79 (br s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.39 (br d, J =5.1 Hz, 2H), 2.04 (br s, 2H), 1.18 (s, 1H), 1.02 (br d, J =5.9 Hz, 3H), 0.81 (br d, J =6.1 Hz, 3H)

10

实施例 24



化合物 24-4 可参照化合物 6-4 的制备方法制得

步骤 A: 将 24-5 (100.00 克, 724.01 毫摩尔, 1.00 当量) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (600.00 毫升) 中, 在冷却至 0 摄氏度后, 向其中加入碳酸钾 (100.06 克, 724.01 毫摩尔, 1.00 当量)。将混合体系加热至 90 摄氏度后, 将 1-溴-3-甲氧基-丙烷 (110.79 克, 724.01 毫摩尔, 1.00 当量) 的 N,N-二甲基甲酰胺

胺(400.00 毫升)于一小时内缓慢加入溶液中。混合溶液在 90 摄氏度下继续搅拌一小时。然后将溶液倒入 400.00 毫升水中,并通过乙酸乙酯(800.00 毫升*3)萃取,合并有机相,水洗(500.00 毫升),饱和食盐水洗(200.00 毫升*2),减压浓缩得到白色固体,再经过硅胶色谱柱层析纯化(二氧化硅,石油醚/乙酸乙酯=100/1 到 80/1)得到化合物 24-6。

- 5 步骤 B: 将 24-6 (50.00 克, 237.84 毫摩尔, 1.00 当量) 溶解于乙腈 (300.00 毫升) 中并冷却至 0 摄氏度, 再向其中加入氯代丁二酰亚胺 (32.08 克, 240.22 毫摩尔, 1.01 当量)。混合体系升温至 25 摄氏度并搅拌 10 小时。将溶液减压浓缩得到无色液体, 再将 500.00 毫升乙酸乙酯倒入液体中, 并水洗 (100.00 毫升*3), 饱和食盐水洗 (100.00 毫升*3), 有机相无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩得到白色固体。得到的白色固体经过甲醇打浆后得到化合物 24-7。

- 10 步骤 C: 向 24-7 (19.11 克, 78.10 毫摩尔, 1.00 当量) 和 24-4 (24.00 克, 85.91 毫摩尔, 1.10 当量) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (300.00 毫升) 溶液中一次性加入碳酸钾 (21.59 克, 156.21 毫摩尔, 2.00 当量)。溶液在 50 摄氏度下搅拌两小时。将反应液倒入 100.00 毫升水中, 然后溶液经过乙酸乙酯 (1000.00 毫升) 萃取, 分离有机相并水洗 (100.00 毫升) 和饱和食盐水洗 (100.00 毫升), 经过无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩得到化合物 24-8。

- 15 步骤 D: 向 24-8 (33.00 克, 74.33 毫摩尔, 1.00 当量) 的二氯甲烷 (30.00 毫升) 溶液中一次性加入三氟乙酸 (68.68 克, 602.31 毫摩尔, 44.59 毫升, 8.10 当量)。溶液在 10 摄氏度下搅拌 1 小时。然后减压浓缩, 得到棕色油状物。向其中加入 100.00 毫升饱和碳酸氢钠水溶液并在 10 摄氏度下搅拌 1 小时再经 600.00 毫升乙酸乙酯萃取, 分离有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到化合物 24-9。

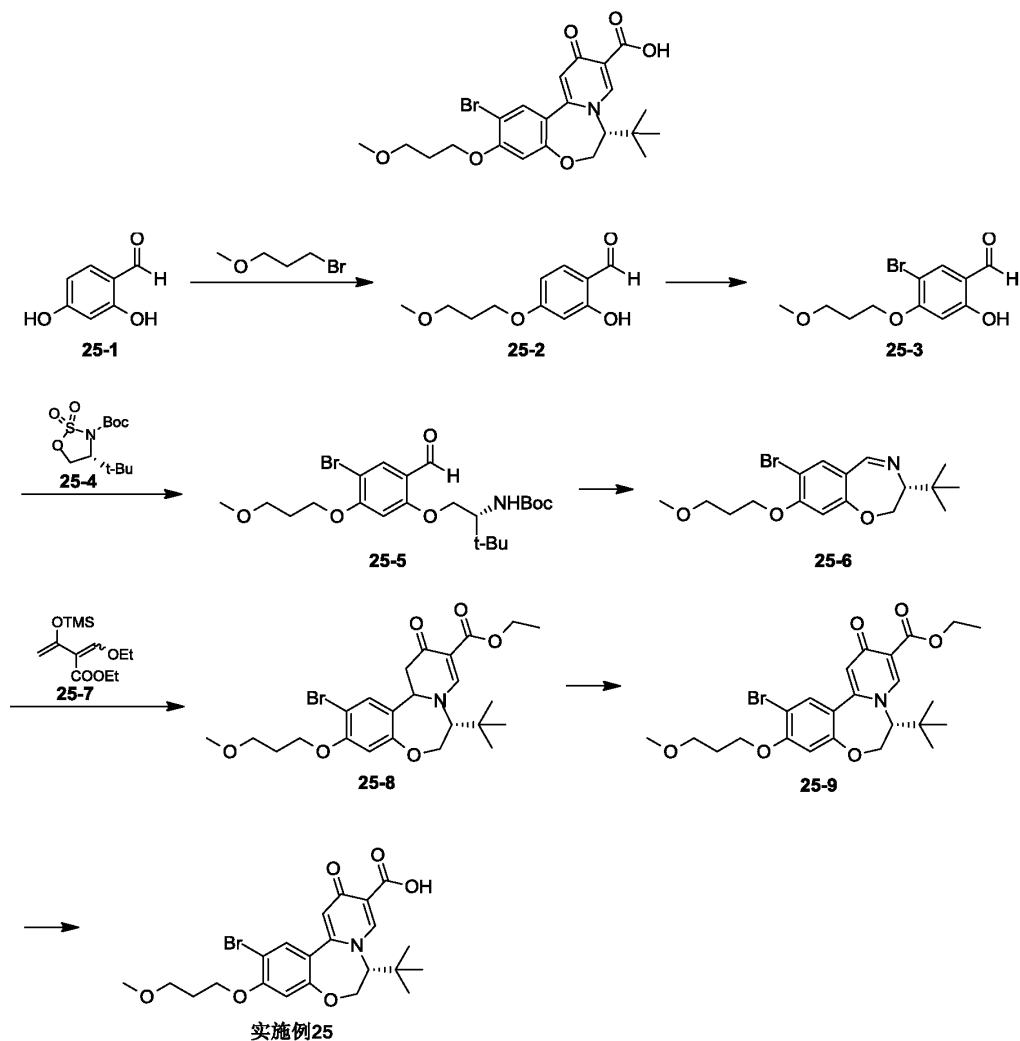
- 20 步骤 E: 向 24-11 (15.86 克, 61.38 毫摩尔, 2.00 当量) 的甲苯 (100.00 毫升) 溶液中一次性加入 24-9 (10.00 克, 30.69 毫摩尔, 1.00 当量)。将悬浮液体系抽真空并氮气置换多次后, 升温至 120 摄氏度, 搅拌 28 小时。将溶液减压浓缩后得到棕色油状物。棕色油状物经过快速硅胶色谱柱层析 (ISCO®; 330 g SepaFlash® 快速硅胶色谱柱, 5% 三氟乙酸/乙腈作为洗脱液, 流速: 100 毫升每分钟) 得到化合物 24-10。

- 25 步骤 F: 24-10 (4.20 克, 9.01 毫摩尔, 1.00 当量) 和四氯苯醌 (5.54 克, 22.53 毫摩尔, 2.50 当量) 的甲苯 (60.00 毫升) 和乙二醇二甲醚 (60.00 毫升) 溶液在 120 摄氏度下搅拌 2 小时。将溶液减压浓缩后得到棕色油状物。棕色油状物经过快速硅胶色谱柱层析 (ISCO®; 330 g SepaFlash® 快速硅胶色谱柱, 流动相: 0~70% 乙腈/5% 三氟乙酸 流速: 100 毫升每分钟) 得到棕色油状物。残余物再经高效液相色谱柱层析 (柱子: Phenomenex luna C18 250*50 毫米*10 微米; 流动相: [水(0.225% 甲酸)-乙腈]; 洗脱梯度: 38%-68%, 30 分钟) 纯化得到实施例 24。

ee 值(对映体过量): 100%

- 30 SFC(超临界流体色谱)方法: 柱子: Chiral pak AD-3 100 毫米*4.6 毫米 I.D., 3 微米。流动相: 甲醇 (0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中从 5% 到 40%。流速: 3 毫升每分钟。波长: 220 纳米。

¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 9.04 - 8.37 (m, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 1H), 7.07 - 6.54 (m, 2H), 4.90 - 4.48 (m, 2H), 4.18 (br s, 3H), 3.62 (br s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.15 (quin, J=5.9 Hz, 2H), 1.30 - 0.91 (m, 9H)。



化合物 25-4 可参照化合物 6-4 的制备方法制得

- 5 步骤 A: 将 25-1 (140.00 克, 1.01 摩尔), 碳酸钾和 N,N-二甲基甲酰胺 (500.00 毫升) 的混合液于 90 摄氏度下加热 1 小时, 接着将 1-溴-3-甲氧基-丙烷(147.34 克, 962.93 毫摩尔,)的 N,N-二甲基甲酰胺溶液 (100.00 毫升)于 90 摄氏度下, 滴入上述混合液后, 于 90 摄氏度下搅拌 5 小时。混合液倒入水 (1500.00 毫升) 中, 用乙酸乙酯萃取 (1000.00 毫升 *2), 合并有机相, 用饱和食盐水洗 (1000.00 毫升 *3), 无水硫酸钠干燥, 45 摄氏度下减压浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=50/1 至 10/1)
- 10 得到化合物 25-2。

- 步骤 B: 氮气保护下, 将溴(33.34 克, 208.65 毫摩尔, 10.76 毫升)的二氯甲烷溶液 (100.00 毫升) 于 0 摄氏度滴入 25-2 (40.00 克, 189.68 毫摩尔)的二氯甲烷 (300.00 毫升) 溶液 中, 混合液 15 摄氏度下搅拌 1 小时后, 用饱和的硫代硫酸钠溶液 (200.00 毫升) 淬灭, 接着用乙酸乙酯萃取 (100.00 毫升*2), 合并有机相, 用饱和食盐水洗 (100.00 毫升*2), 无水硫酸钠干燥, 45 摄氏度下减压浓缩得化合物 25-
- 15 3。

^1H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 11.43 (s, 1H), 9.78 - 9.63 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.20 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.73 - 3.52 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.23 - 2.08 (m, 2H)

步骤 C: 15 摄氏度下, 向 25-3 (28.20 克, 96.84 毫摩尔)的二甲基甲酰胺(280.00 毫升)的溶液中加入碳酸钾(26.77 克, 193.69 毫摩尔)和 25-4。混合液在 50 摄氏度搅拌 2 小时。混合液倒入饱和的氯化铵溶液中 (300.00 毫升), 乙酸乙酯萃取 (200.300 毫升*2), 所得有机相用饱和食盐水洗 (100.00 毫升*2), 无水硫酸钠干燥, 45 摄氏度下减压浓缩得化合物 25-5。

- 5 步骤 D: 将三氟乙酸 (229.01 克, 2.01 mol, 148.71 毫升)于 0 摄氏度下加入 25-5 的 (45.00 克, 91.34 毫摩尔)二氯甲烷溶液中(150.00 毫升)。混合液搅拌 20 小时。45 摄氏度下减压除去溶剂, 所得粗品溶于饱和碳酸氢钠溶液中 (400.00 毫升), 乙酸乙酯萃取 (200.00 毫升*4), 合并有机相饱和食盐水洗 (200.00 毫升*3), 无水硫酸钠干燥, 45 摄氏度下减压浓缩得化合物 25-6。

¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 8.91 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.69 (br d, J=10.6 Hz, 1H),
10 4.16 (dt, J=1.3, 6.2 Hz, 2H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.85 (br d, J=2.7 Hz, 1H), 3.53 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 1.05 (s, 9H)。

- 步骤 E: 将 25-7(34.73 克, 134.40 毫摩尔)于 15 摄氏度下加入 25-6 的甲苯溶液中(120.00 毫升)。混合液于 120 摄氏度搅拌 12 小时后, 补加 25-7 (9.98 克, 38.64 毫摩尔), 继续于 120 摄氏度搅拌 20 小时。接着向反应体系中加入三氟乙酸 (76.62 克, 672.00 毫摩尔, 49.76 毫升), 40 摄氏度搅拌 3 小时。反应
15 液于 45 摄氏度减压浓缩, 用饱和碳酸钠溶液 (300.00 毫升) 调 pH 值 9 到 10, 用乙酸乙酯萃取(200.00 毫升*2), 合并有机层, 饱和食盐水洗(200.00 毫升*1), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 45 摄氏度下减压浓缩, 粗品经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=10/1 至 1/1) 得化合物 25-8。

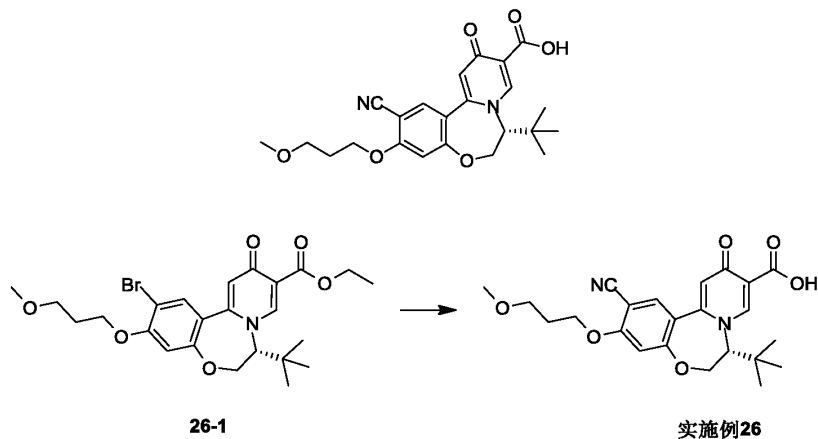
- 步骤 F: 将 25-8(3.88 克, 7.37 毫摩尔)和 2,3,5,6-四氯-1,4-苯醌(2.18 克, 8.85 毫摩尔)的甲苯 (20.00 毫升) 和乙二醇二甲醚(20.00 毫升)加入至 70 摄氏度搅拌 3 小时。混合液 45 摄氏度减压蒸干去除溶剂,
20 加入饱和碳酸钠溶液 (300.00 毫升), 乙酸乙酯萃取 (100.00 毫升*3) 除去酸性杂质, 合并有机层, 加入 2.00 摩尔每升的稀盐酸 (200.00 毫升) 搅拌 1 小时, 分离水相后, 用 2.00 摩尔每升的氢氧化钠溶液调 pH 值 10, 接着用二氯甲烷萃取 (100.00 毫升*3), 有机层用水 (150.00 毫升*1) 和饱和食盐水 (150.00 毫升*2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 45 摄氏度下减压浓缩得化合物 25-9。

- 步骤 G: 15 摄氏度下, 向 25-9(60.00 毫克, 116.74 微摩尔)的甲醇溶液 (1.00 毫升) 中加入 4.00 摩尔每升的氢氧化钠 (494.58 微升) 溶液中, 混合液 15 摄氏度搅拌 0.5 小时。溶剂 45 摄氏度减压浓缩, 粗品用 1.00 摩尔每升的盐酸溶液调 pH 值 6 到 7, 45 摄氏度减压浓缩后, 所得粗品用高效液相色谱纯化 (盐酸条件; 柱子: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 微米; 流动相: [水(0.225%甲酸)-乙腈]; 洗脱梯度: 40%-70%,10 分钟)得化合物实施例 25。

ee 值: 96.654% 。

- 30 SFC(超临界流体色谱)方法: 柱子: Chiral pak AD-3 100 毫米×4.6 毫米 I.D., 3 微米。流动相: 甲醇 (0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中从 5% 到 40%。流速: 3 毫升每分钟。波长: 220 纳米。

¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 8.63 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 6.73 (br s, 1H), 4.62 (br s, 3H), 4.20 (br s, 2H), 3.64 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.17 - 2.04 (m, 2H), 1.38 - 0.85 (m, 9H)



5 化合物 26-1 可参照化合物 25-9 的制备方法制得:

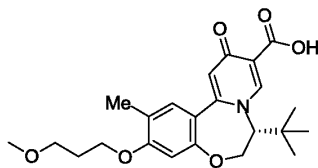
步骤 A: 10 摄氏度下, 将氰化亚铜(27.88 毫克, 311.30 微摩尔, 68.00 微升, 2.00 当量) 加入 26-1(80 毫克, 155.65 微摩尔, 1.00 当量) 的 N,N-二甲基甲酰胺(2.00 mL)溶液中 混合液 140 摄氏度搅拌 12 小时。混合液用乙酸乙酯 (20.00 毫升), 用 15%的稀氨水 (20.00 毫升*3) 洗, 有机相层 45 摄氏度减压浓缩。所得粗品用高效液相色谱纯化(盐酸条件; 柱子: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 微米; 流动相: [水(0.05%盐酸)-乙腈]; 洗脱梯度: 45%-65%, 7.8 分钟)得化合物实施例 26

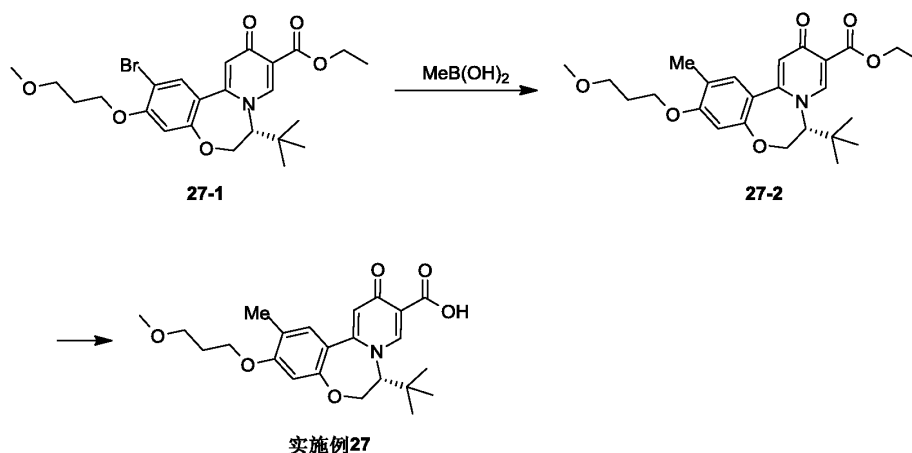
ee 值: 100%

SFC(超临界流体色谱)方法: 柱子: Chiral pak AD-3 100 毫米×4.6 毫米 I.D., 3 微米。流动相: 甲醇 (0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中从 5% 到 40%。流速: 3 毫升每分钟。波长: 220 纳米。

¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 9.07 - 8.18 (m, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.06 - 6.32 (m, 2H), 5.01 - 4.41 (m, 2H), 4.14 (br s, 3H), 3.53 (br s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.07 (br s, 2H), 1.30 - 0.76 (m, 9H)。

实施例 27





化合物 27-1 可参照化合物 25-9 的制备方法制得:

步骤 A: 将 27-1 (100.00 毫克, 194.56 微摩尔), 甲基硼酸 (13.98 毫克, 233.47 微摩尔), 碳酸钠 (20.62 毫克, 194.56 微摩尔), 及二茂铁二苯基磷二氯化钡二氯甲烷配合物 (31.78 毫克, 38.91 微摩尔) 的二氧六环 (1.00 毫升) 和水 (0.20 毫升) 的混悬液氮气保护下 80 摄氏度搅拌 12 小时。混合液过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取 (10.00 毫升*3)。有机层用饱和食盐水洗 (20.00 毫升*1) 45 摄氏度减压浓缩, 粗品用制备薄层色谱纯化 (硅胶, 二氯甲烷: 甲醇 = 15:1) 得 27-2。

步骤 B: 15 摄氏度下将 4.00 摩尔每升的氢氧化钠 (4.00 M, 443.78 微升) 溶液加入 27-2 的 (55.00 毫克, 110.06 微摩尔) 甲醇溶液中 (2.00 毫升), 混合液 15 摄氏度下搅拌 0.5 小时。溶剂 45 摄氏度减压浓缩, 粗品用 1 摩尔每升的盐酸溶液调 pH 值 6 到 7, 45 摄氏度减压浓缩后, 所得粗品用高效液相色谱纯化 (甲酸条件; 柱子: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 微米; 流动相: [水 (0.225% 盐酸)-乙腈]; 洗脱梯度: 40%-70%, 10 分钟) 得化合物实施例 27。

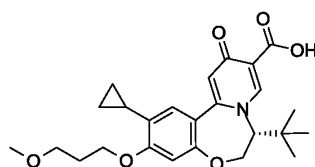
ee 值: 96.852%

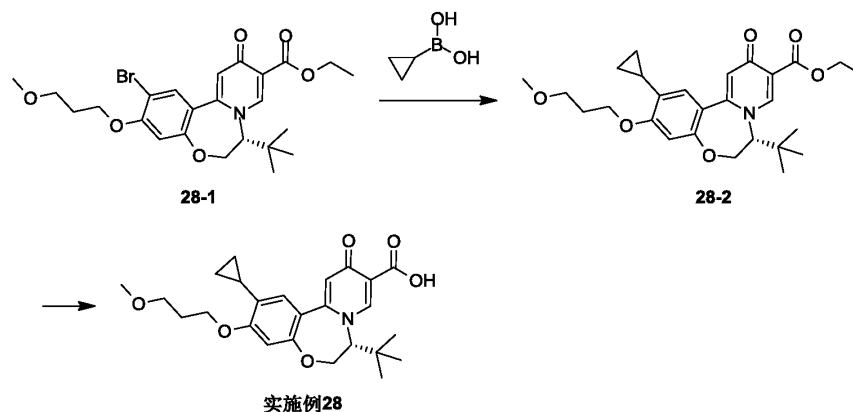
15 SFC (超临界流体色谱) 方法: 柱子: Chiral pak AD-3 100 毫米×4.6 毫米 I.D., 3 微米。流动相: 甲醇 (0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中从 5% 到 40%。流速: 3 毫升每分钟。波长: 220 纳米。

¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ = 8.73 (br s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.70 - 4.54 (m, 2H), 4.15 (br s, 2H), 3.62 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (quin, J=6.1 Hz, 2H), 1.22 - 0.83 (m, 9H)

20

实施例 28





化合物 28-1 可参照化合物 25-9 的制备方法制得:

步骤 A: 将 28-1 (100.00 毫克, 194.56 微摩尔), 环丙基硼酸(33.42 毫克, 389.12 微摩尔), 磷酸钾
5 (123.90 毫克, 583.68 微摩尔), 醋酸钯 (218.40 微克, 9.73e-1 微摩尔)及双(1-金刚烷基)-丁基-磷 (697.58
微克, 1.95 微摩尔) 的甲苯 (2.50 毫升) 和水 (1.00 毫升) 的混悬液氮气保护下 90 摄氏度搅拌 12 小时。
混合液用乙酸乙酯稀释 (20.00 毫升) 过滤, 硅藻土过滤后加入 20.00 毫升水, 分离有机层 45 摄氏度减压
浓缩, 粗品用制备薄层色谱纯化 (硅胶, 二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 得 28-2.

步骤 B: 15 摄氏度下将 4.00 摩尔每升的氢氧化钠(4.00M, 516.43 微升)溶液加入 28-2 的(55.00 毫克,
10 103.29 微摩尔)甲醇溶液 (2.00 毫升) 中, 混合液 15 摄氏度下搅拌 0.5 小时。混合液用 1.00 摩尔每升
的盐酸溶液调 pH 值 6 到 7, 45 摄氏度减压浓缩后, 所得粗品用反相色谱柱纯化(甲酸条件; 5% 乙腈/水
to 40% 乙腈/水)得化合物实施例 28.

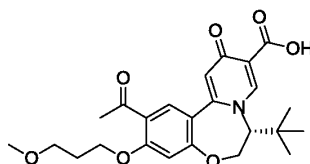
ee 值: 99.202%

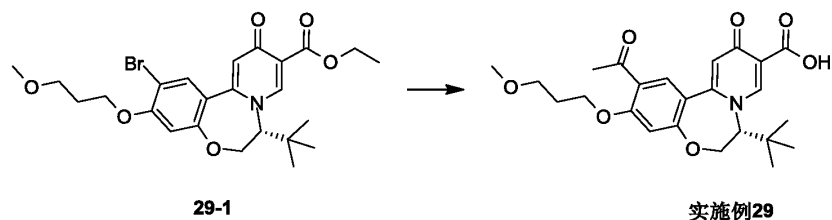
SFC(超临界流体色谱)方法: 柱子: Chiral pak AD-3 100 毫米×4.6 毫米 I.D., 3 微米。流动相: 甲醇
15 (0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中从 5% 到 40%。流速: 3 毫升每分钟。波长: 220 纳米。

¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 8.72 - 8.49 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (br s, 1H), 6.89 - 6.47 (m, 1H),
4.62 (s, 3H), 4.16 (br s, 2H), 3.65 (t, J =6.2 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.16 - 2.00 (m, 2H), 1.33 - 1.18 (m, 2H), 1.01
- 0.88 (m, 9H), 0.77 - 0.62 (m, 2H)

20

实施例 29





化合物 29-1 可参照化合物 25-9 的制备方法制得:

步骤 A: 将 29-1(200.00 毫克, 389.12 微摩尔), 三丁基(1-乙氧乙烯基)锡烷 (0.29 克, 802.99 微摩尔, 271.03 微升)及二(三苯基磷)二氯化钯(10.92 毫克, 15.56 微摩尔)的二氧六环(2.00 毫升)混合液用氮气置换三次后, 90 摄氏度搅拌 12 小时混合液 45 摄氏度减压浓缩得粗品, 粗品先用反相色谱柱纯化(盐酸条件, 5% 乙腈/水(0.05% 盐酸)=5% 至 60%) 再采用高效液相色谱(碱性条件; 柱子: Phenomenex Gemini 150*25 毫米*10 微米; 流动相: [水(0.05% 氨水)-乙腈]; 洗脱梯度: 11%-38%, 12 分钟) 纯化得实

10 ee 值: 92.56%

SFC(超临界流体色谱)方法: 柱子: Chiral pak AD-3 100 毫米×4.6 毫米 I.D., 3 微米。流动相: 甲醇(0.05% 二乙胺) 在二氧化碳中从 5% 到 40%。流速: 3 毫升每分钟。波长: 220 纳米。

¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 8.59 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.14 (br s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.04 - 4.95 (m, 1H), 4.76 - 4.51 (m, 2H), 4.35 - 4.22 (m, 2H), 3.63 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.17 (quin, 15 J=6.1 Hz, 2H), 1.02 (s, 9H)

实验例 1: HBV 体外测试

1. 实验目的:

通过实时定量 qPCR 试验 (real time-qPCR) 检测 HepG2.2.15 细胞培养上清的 HBV DNA 含量, 及酶联免疫吸附测定 (ELISA) 检测 HBV 表面抗原含量, 以化合物的 EC₅₀ 值为指标, 来评价化合物对 HBV 的抑制作用。

2. 实验材料:

2.1. 细胞系: HepG2.2.15 细胞

HepG2.2.15 细胞培养基 (DMEM/F12, Invitrogen-11330032; 10% 血清, Invitrogen-10099141; 100 units/ml 青霉素和 100 μg/ml 链霉素, Hyclone-SV30010; 1% 非必需氨基酸, Invitrogen-11140050; 2 毫米 L-GLUTAMINE, Invitrogen-25030081; 300 μg/ml Geneticin, Invitrogen-10131027

2.2. 试剂:

胰酶 (Invitrogen-25300062)
DPBS (Corning-21031CVR)
30 DMSO (Sigma-D2650-100ML)
高通量 DNA 纯化试剂盒 (QIAamp 96 DNA Blood Kit, Qiagen-51162)
定量快速启动通用探针试剂 (FastStart Universal Probe Master, Roche-04914058001)

乙型肝炎表面抗原定量检测试剂盒（安图生物，CL 0310）

2.3. 耗材与仪器：

96 孔细胞培养板（Corning-3599）

CO₂ 培养箱（HERA-CELL-240）

5 光学封板膜（ABI-4311971）

定量 PCR 96 孔板（Applied Biosystems-4306737）

荧光定量 PCR 仪（Applied Biosystems-7500 real time PCR system）

3. 实验步骤和方法：

3.1 种 HepG2.2.15 细胞（4x10⁴ 细胞/孔）到 96 孔板，在 37 °C，5 % CO₂ 培养过夜。

10 3.2 第二天，稀释化合物，共 8 个浓度，3 倍梯度稀释。加不同浓度化合物到培养孔中，双复孔。培养液中 DMSO 的终浓度为 0.5%。10 μM ETV 作为 100% inhibition 对照；0.5% 的 DMSO 作为 0% inhibition 对照。

3.3 第五天，更换含有化合物的新鲜培养液。

3.4 第八天收取培养孔中的培养液，取部分样品 ELISA 测定乙肝病毒 S 抗原的含量；取部分样品使用

15 高通量 DNA 纯化试剂盒（Qiagen-51162）提取 DNA。

3.5 PCR 反应液的配制如表 1 所示：

表 1 PCR 反应液的配制

项目	配置 1 个孔所需体积 (微升)	配置 80 个孔所需体积 (微升)
定量快速启动通用探针试剂	12.5	1000
前引物 (10 微摩尔)	1	80
后引物 (10 微摩尔)	1	80
探针 (10 微摩尔)	0.5	40

前引物序列：GTGTCTGCGGCGTTTTATCA

后引物序列：GACAAACGGGCAACATACCTT

20 探针序列：5'+ FAM + CCTCTKCATCCTGCTGCTATGCCTCATC + TAMRA -3'

3.6 在 96 孔 PCR 板中每孔加入 15 μl 的反应混合液，然后每孔加入 10 μl 的样品 DNA 或 HBV DNA 的标准品。

3.7 PCR 的反应条件为：95°C 加热 10 分钟，然后 95°C 变性 15 秒，60°C 延伸 1 分钟，共 40 个循环。

3.8 ELISA 测定乙肝病毒 S 抗原的含量

25 取 50μl 样品和标准品分别加入到反应板中，再每孔分别加入 50μl 酶结合物，震荡混匀，37°C 温浴 60 分钟，然后用洗液洗板 5 次，再每孔加入 50μl 发光底物，混匀，室温避光反应 10 分钟，最后用酶标仪检测化学发光强度。

3.9 数据分析：

计算抑制百分比：% Inh. = (1-样品中的值/DMSO 对照值) x100。

30 计算 EC₅₀：使用 GraphPad Prism 软件计算化合物对 HBV 的 50%抑制浓度（EC₅₀）值。

4. 实验结果：见表 2 和表 3。

表 2 HBV-DNA 实验结果

实施例	EC ₅₀ (nM)	实施例	EC ₅₀ (nM)
1	44.68	16	11.41
2	8.75	17	4.77
3	104.7	18	34.73
4	11.15	19	11.73
5	21.46	20	44.97
6	2.55	21	23.20
7	35.31	22	11.16
8	22.21	23	24.07
9	16.23	24	0.457
10	3.668	25	<0.457
11	14.25	26	2.187
12	19.09	27	1.103
13	24.07	28	0.508
14	23.43	29	0.507
15	8.66		

结论：本发明代表性化合物体外能有效抑制 HBV-DNA。

表 3 HBsAg 实验结果

实施例	EC ₅₀ (nM)	实施例	EC ₅₀ (nM)
1	47.22	16	9.73
2	6.59	17	5.05
3	66.2	18	34.78
4	65.77	19	8.155
5	28.82	20	41.90
6	3.88	21	25.94
7	59.77	22	11.36
8	18.03	23	33.59
9	22.37	24	0.743
10	5.047	25	0.769
11	15.51	26	3.327
12	25.5	27	2.507
13	43.93	28	0.718
14	22.75	29	1.342
15	10.4		

5

结论：本发明代表性化合物能有效抑制乙肝表面抗原（HBsAg）。

实验例 2：血浆蛋白结合率研究

测定实施例 6 在人、CD-1 小鼠和 SD 大鼠血浆中的蛋白结合率。取人，CD-1 小鼠和 SD 大鼠的空
10 白血浆 796 μL，加入 4 μL 受试化合物工作溶液(400 μM)或华法林工作溶液(400 μM)，使血浆样品中受
试化合物与华法林终浓度均为 2 μM。将样品充分混合。有机相 DMSO 的终浓度为 0.5%；移取 50 μL 受
试化合物和华法林血浆样品到样品接收板中(三个平行)，立即加入相应体积的对应空白血浆或缓冲液，
使得每个样品孔的终体积为 100 μL，血浆：透析缓冲液的体积比为 1:1，然后向这些样品中加入 400 μL

终止液，此样品将作为 T0 样品用于回收率及稳定性测定。将 T0 样品存储于 2-8℃，等待与其它透析完的样品一起进行后续处理；将 150 μL 受试化合物和法林血浆样品加入到每个透析孔的给药端，在透析孔对应的接收端中加入 150 μL 空白透析缓冲液。然后将透析板封上透气膜后置于湿润的、5% CO₂ 的培养箱中，在 37℃ 下、约 100 rpm 振荡孵育 4-hr。透析结束后，移取 50 μL 透析后的缓冲液样品和透析后的血浆样品到新的样品接收板。在样品中加入相应体积的对应空白血浆或缓冲液，使得每个样品孔的终体积为 100 μL，血浆：透析缓冲液的体积比为 1:1。所有样品经过蛋白沉淀后进行 LC/MS/MS 分析，并通过公式： $\text{蛋白未结合率}(\%) = 100 * \frac{\text{通过透析膜的药物浓度}}{\text{未通过透析液的药物浓度}}$ ， $\text{蛋白结合率}(\%) = 100 - \text{蛋白未结合率}(\%)$ ， $\text{回收率} = 100 * \frac{(\text{通过透析膜的药物浓度} + \text{未通过透析液的药物浓度})}{\text{未透析前的总药物浓度}}$ 。计算蛋白结合率以及回收率。

10 **实验结果：**

实施例 6 在人、CD-1 小鼠和 SD 大鼠血浆中的蛋白结合率分别为 55.7%，50.2% 及 59.4%。

实验结论： 本发明化合物具有适中的血浆蛋白结合率，药物与蛋白未结合的比例较多，从而产生更高的血浆暴露量。

15

实验例 3：细胞色素 P450 同工酶抑制性研究

测定受试化合物对人细胞色素 P450 同工酶不同亚型的抑制性。准备受试化合物、标准抑制剂 (100×最终浓度) 和混合底物工作溶液；将冷冻于 -80℃ 冰箱的微粒体拿出解冻。将 2 μL 的待测化合物和标准抑制剂溶液加至相应孔位，同时将 2 μL 相应的溶剂加至无抑制剂对照孔位 (NIC) 和 空白对照孔位 (Blank) 孔位；其次将 20 μL 混合底物溶液加至相应孔位，Blank 孔位除外 (将 20 μL PB 加至 Blank 孔位)；准备人肝微粒体溶液 (使用后标记日期立刻放回冰箱)，随即将 158 μL 人肝微粒体溶液加至所有孔位；将上述样品板放入 37℃ 水浴预孵育，随即准备辅酶因子 (NADPH) 溶液；10 分钟后，添加 20 μL NADPH 溶液到所有孔位，样品板摇匀后，放入 37℃ 水浴孵育 10 分钟；在相应时间点，加入 400 μL 冷的乙腈溶液 (内标为 200 ng/mL 甲苯磺丁脲和拉贝洛尔) 终止反应；样品板混合均匀后，4,000rpm 离心 20 分钟，沉淀蛋白质；取 200 μL 上清加至 100 μL 水中，摇匀后送 LC/MS/MS 检测。

实验结果： 见表 4。

结论： 本发明化合物对 CYP 酶无抑制作用。

表 4 细胞色素 P450 同工酶抑制实验结果

受试化合物	IC ₅₀ (μM)				
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4-M
实施例 6	>50	>50	>50	>50	>50

30

实验例 4：微粒体代谢稳定性

实验目的： 测试受试化合物 (实施例 6) 在三个种属中的肝微粒体代谢稳定性。

实验方法： 在 37℃ 条件下，1 μM 受试化合物和微粒体 (0.5mg/mL) 辅以 NADPH 再生体系孵育；阳性对照分别是 辜酮 (3A4 底物)，丙胺苯丙酮 (2D6 底物) 和 双氯芬酸 (2C9 底物)，同样的在 37℃，阳

性对照和微粒体（0.5mg/mL）辅以NADPH 再生体系孵育；不同时间点（0、5、10、20、30 和60 分钟）样品与包含内标的冷乙腈直接混合终止反应；化合物和微粒体在不含有NADPH 再生体系的条件下孵育60 分钟；每个时间点一个平行（n=1）；样品采用LC/MS/MS 分析；化合物的浓度根据分析物峰面积与内标峰面积比率进行表征。

5 **实验结果：**本发明化合物在大鼠、人和小鼠肝微粒体中在T=60min时剩余比例分别为：113.0%、109.1%和102.5%。

实验结论：本发明化合物在大鼠、人和小鼠这三个种属中均具有较好的稳定性。

实验例 5：大/小鼠单次给药药代研究

10 **实验目的：**以雄性 C57BL/6 小鼠或 SD 大鼠为受试动物，单次给药后测定化合物血浆，肝脏和脑脊液的药物浓度并评估药代动力学行为。

实验方法：选择健康成年雄性 C57BL/6 小鼠或 SD 大鼠灌胃给药。候选化合物与适量 5% DMSO/95%(10% 羟丙基-β-环糊精)混合，涡旋并超声，制备得到 0.2mg/mL 澄清溶液备用。小鼠 2 mg/kg 口服给药后，收集一定时间的全血，制备得到血浆，并采集肝脏和脑脊液，样品前处理后以 LC-MS/MS 方法分析药物浓度，并用 Phoenix WinNonlin 软件计算药代参数。

15 **实验结果：**表 5。

实验结论：受试化合物实施例 5 在小鼠和大鼠这两个种属中具有较好的 AUC_{0-last} 和生物利用度。

表 5 受试化合物在小鼠和大鼠中的药代动力学实验结果

实施例 6 (IV: 1mg/kg PO: 2 mg/kg)	小鼠	大鼠
清除率 (mL/min/kg)	75.0	28.1
表观分布容积 (L/kg)	5.79	1.72
AUC _{0-last} (静脉注射, nM. hr)	502	1365
AUC _{0-last} (口服, nM. hr)	876	1832
半衰期 (h)	2.46	1.98
最高浓度 (nM)	1055	659
生物利用度 (%)	91.6	71.1

20 **实验例 6：尾静脉高压注射小鼠 HBV 模型（HDI-HBV）体内药效实验**

实验目的：通过 HDI 小鼠模型评价实施例化合物体内抗乙肝病毒活性

实验材料：Balb/c 小鼠、10% HP-β-CD 作为溶媒、受试化合物、RG7834、ETV（恩替卡韦）、pAAV2-HBV1.3mer 质粒（使用 Qiagen EndoFree Plasmid Giga 试剂盒提取）、主要试剂包括 QIAamp96 DNA 试剂盒和 FasStart Universal Probe Mast(ROX)。本项目所用主要仪器包括离心机（Beckman Allegra X-25 15R），组织研磨机（QIAGEN-Tissue lyser II）和分光光度仪（Thermo-NANODROP 1000）。

实验方法：

a) 实验设计如下表 6:

表 6 体内实验设计

组别	动物数量	化合物	给药剂量(mg/kg)	给药体积(mL/kg)	给药安排	采血时间
1	5	空白	/	10	灌胃, 第 1-7 天, 一天一次	第 1、3、5 和 7 天, 给药后 4 小时
2		RG7834	30			
3		实施例 6	30			
4		恩替卡韦	0.1			

- b) 第 0 天, 所有小鼠经尾静脉高压注射 HBV 质粒 DNA 溶液。质粒 DNA 在注射前预先用无菌生理盐水配置好, 于 4℃ 保存直至使用。5 秒内从尾静脉注射小鼠体重 8% 的质粒 DNA 溶液。
- c) 第 1-7 天, 小鼠用化合物或溶剂连续口腔灌胃 7 天, 具体给药方式见表 15-16。
- d) 第 1, 3 和 5 天小鼠经颌下静脉采血, 用肝素钠做为抗凝剂, 7,000×g, 4 度离心, 制备血浆, 用于测定 HBV DNA。
- e) 第 7 天, 所有小鼠经 CO₂ 安乐死后, 心脏采血制备血浆, 并收集肝组织, 分离两份肝左叶, 大小为 70-100 mg, 收集后立即液氮速冻, 其中一份用于 HBV DNA 检测, 另一份作为备用。
- f) 所有血浆和肝脏样品在送检前置于 -80℃ 冰箱保存。

样品处理: ELISA (酶联免疫吸附测定) 检测小鼠血清中 HBsAg 的含量: 实验步骤参照 HBsAg ELISA 试剂盒说明书

实验结果: 受试化合物在小鼠 HDI 模型中对 HBV 复制的抑制活性通过检测小鼠血浆中 HBsAg 含量而确定, 表 7 和图 1 展示了不同给药时间小鼠血浆中 HBsAg 的含量。

表7. 小鼠给药后不同天数血浆中HBsAg含量

组	给药时间	Log HBsAg (IU/ml) (平均值)
1 空白 QD	1	3.57
	3	4.30
	5	4.20
	7	2.22
2 RG7834 30 mg/kg QD	1	3.75
	3	4.08
	5	3.59
	7	1.10
3 实施例 6 30mg/kg QD	1	3.86
	3	4.09
	5	3.27
	7	1.07
4 恩替卡韦 0.1mg/kg QD	1	3.66
	3	4.32
	5	4.01
	7	2.46

结论:

在同等的给药剂量下，从第 5 天降低 HBsAg 的数据来看，实施例 6 化合物的降低表面抗原的能力要优于 RG7834 和恩替卡韦，具有更好的药效。

实验例 7：重组 8 型腺相关病毒载体介导的乙型肝炎病毒小鼠模型（AAV-HBV）中抗乙肝病毒活性研究

实验目的：

AAV 载体介导的 HBV 转染小鼠模型是一种快速、高效的 HBV 模型。利用 AAV8 载体的高度嗜肝性，用携带 1.3 拷贝 HBV 基因组的重组 8 型腺相关病毒（rAAV8-1.3HBV）经小鼠尾静脉注射，可将所携带的 1.3 拷贝 HBV 基因组高效导入肝细胞。由于 AAV 病毒载体的特性，其介导的载体可以持续表达很长时间，应用 AAV/HBV 模型可以在小鼠肝脏内持续复制 HBV DNA 并表达 HBsAg 和 HBeAg。

通过运用 AAV/HBV 小鼠模型，检测受试化合物治疗后的小鼠血清中 HBsAg，以评价其体内抗 HBV 效果。

实验材料：

C57BL/6 小鼠、10% HP-β-CD 作为溶媒、参考化合物 TDF（替诺福韦酯）、受试化合物、重组病毒 rAAV8-1.3HBV、本项目主要试剂包括 QIAamp96 DNA 试剂盒和 TaqMan® Universal PCR Master Mix，乙型肝炎病毒表面抗原检测试剂盒。仪器包括：离心机（Beckman Allegra X-15R），组织研磨机（QIAGEN-Tissue lyser II）和分光光度仪（Thermo-NANODROP 1000）。

实验方法：

- a) 所有小鼠在病毒注射后第 28 天开始口服给药，将该天设为第 0 天。给药前所有小鼠颌下采血收集血清。每天给一次药，连续给四周。具体给药方案见表 8。
- b) 所有小鼠每周进行两次颌下采血用于收集血清，每次采血量为约 100 μL。具体采血时间见表 8。
- c) 第 28 天，将所有小鼠安乐死，心脏采血收集血清。
- d) 所有血清样品送至检测。

表 8 体内实验方案

组别	小鼠只数	给药设计			血清收集方案
		化合物	给药量 (mg/kg)	给药体积 (mL/kg)	
1	5	vehicle	/	10	病毒注射第 28 天设为第 0 天，每周采血两次，每次采血量为约为 100μL。每次采血时间为第 3、7、10、14、17、21、24、28 天。
2	5	替诺福韦酯	1		
3	5	RG7834	10		
4	5	实施例 6	3		
5	5	实施例 6	10		
6	5	实施例 6	30		
7	5	实施例 6 + TDF	(10 mg/kg + 1 mg/kg)		

样品分析：

ELISA 检测小鼠血清中 HBsAg 的含量：实验步骤参照 HBsAg ELISA 试剂盒说明书。

实验结果:

- a) 检测血清中 HBsAg 含量评价受试化合物在 AAV/HBV 小鼠模型中抗 HBV 活性。结果见表 9 和图 2.

表 9 小鼠给药后不同日期的 HBsAg 含量 (IU/mL)

检测天数 (天)	空白 (PO,QD)	TDF (1 mg/kg, PO,QD)	RG7834 (10mg/kg, PO)	实施例 6 (3mg/kg, PO)	实施例 6 (10mg/kg, PO)	实施例 6 (30mg/kg, PO)	实施例 6 (10mg/kg, PO) + TDF (1 mg/kg, PO,QD)
-1	4.54	4.59	4.56	4.54	4.51	4.48	4.48
4	4.27	4.56	3.54	3.68	3.56	3.38	3.62
7	4.46	4.59	3.58	3.70	3.69	3.44	3.76
11	4.52	4.66	3.70	3.76	3.92	3.64	3.82
14	4.41	4.50	3.49	3.70	3.61	3.40	3.59
18	4.56	4.61	3.70	3.85	3.90	3.55	3.61
21	4.58	4.52	3.52	3.78	3.75	3.46	3.58
25	4.52	4.33	3.50	3.76	3.83	3.37	3.50
28	4.34	4.34	3.66	3.96	3.87	3.53	3.76

- b) 小鼠体重变化见图 3。

实验结论:

在本实验中, 受试化合物实施例 6 在 AAV/HBV 小鼠模型实验中, 能够极显著降低 HBsAg, 同时具有一定的量效关系。实施例 6 治疗过程中, 小鼠表现出良好的耐受性, 体重变化优于 RG7834。

实验例 8: 大鼠 14 天预毒理耐受性实验

本试验通过对大鼠每天一次连续 14 天灌胃给予供试品 RG7834 和实施例 6 来检测其潜在的毒性。试验设计见表 10。

表 10 试验设计分组和给药剂量

组别	动物数量 (性别)	供试品	剂量 (mg/kg)	体积 (mL/kg)	浓度 (mg/mL)	溶媒
1	3 (雄性)	溶媒	0	10	0	0.5% 羟丙基甲基纤维素 / 0.2% 吐温 80 溶于水中, pH 8-9
2	3 (雄性)	RG7834	100	10	10	
3	3 (雄性)	RG7834	300	10	30	
4	3 (雄性)	RG7834	1000	10	100	
5	3 (雄性)	实施例 6	100	10	10	
6	3 (雄性)	实施例 6	300	10	30	
7	3 (雄性)	实施例 6	1000	10	100	

本试验共有 21 只动物随机分为 7 组, 每天一次, 连续 14 天经口灌胃给予供试品并检测其毒性。动物的剖检和组织将从固定液中移出、修取、脱水、包埋、切片、染色和镜检。这些组织包括所有动物的肝脏、心脏、肺脏和部分动物的脾脏、胃、十二指肠、空肠、回肠和肾脏。

实验结果:

RG7834: 中低剂量组仅检查心脏、肝脏和肺脏, 未见供试品相关的组织病理学变化。高剂量组显示供试品相关组织病理学变化表现为心脏轻微心肌变性、肝脏轻微小叶中央肝细胞变性、脾脏轻度白髓淋巴细胞减少、十二指肠中度黏膜急性炎症。

- 实施例 6: 中低剂量组仅检查心脏、肝脏和肺脏, 未见供试品相关的组织病理学变化。高剂量组显示供试品相关组织病理学变化表现为脾脏轻微或轻度白髓淋巴细胞减少。

实验结论: 从实验结果可以看出, 相对于 RG7834 而言, 实施例 6 具有较高的安全性。

实验例 9: 大鼠单次给药的神经毒性实验

- 10 **实验目的:** 本试验通过对 SD 大鼠单次经口灌胃给予 RG7834, 实施例 6, 使用功能性观察组合测试 (FOB) 评估其对 SD 大鼠的潜在神经行为学毒性。

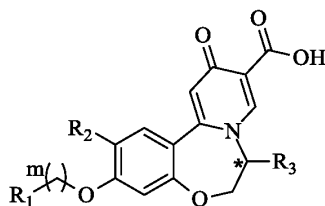
- 实验材料和方法:** 本试验共 25 只 SD 雄性大鼠。给药开始时动物年龄约 7 到 8 周, 雄性体重 225.50 到 285.70 g, 雌性体重 177.68 到 219.89 g。供试品给药组动物分别单次灌胃给予溶解于溶媒[0.5% (w/v) 羟丙基甲基纤维素 / 0.2% (v/v) 吐温 80 纯化水溶液, (pH 8.0-9.0)]的 RG7834, 300 或 1000 mg/kg 及实施例 6 的 300 或 1000 mg/kg, 对照组动物仅给予溶媒。所有动物的给药体积均为 10 mL/kg。动物进行 FOB 检测。

实验结果: 单次经口灌胃给予 SD 大鼠剂量 0、300、1000 mg/kg 的 RG7834, 实施例 6, 观察至 24 小时, 1000 mg/kg 和 300 mg/kg 的 RG7834 给药后雄性动物出现供试品相关的瞳孔的放大。1000 mg/kg 和 300 mg/kg 的实施例 6 给药后雄性动物未出现供试品相关的瞳孔的放大。

- 20 **实验结论:** RG7834 在高剂量下有一定的神经毒性作用, 与之相比, 本发明化合物具有更加优良的安全性。

权利要求

1.式(V)化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,



(V)

其中,

5 帶“*”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；

R₁ 选自 H、OH、CN、NH₂，或者选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₅ 烯基、C₂₋₅ 杂烯基、C₃₋₆ 环烷基或 3~6 元杂环烷基；

R₂ 选自 H、OH、CN、NH₂、卤素，或者选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3~6 元杂环烷基；

10 R₃选自任选被1、2或3个R取代的：C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基；

m 选自: 0、1、2、3、4 或 5;

当 m 为 0 时, R_1 不选自: OH、CN、 NH_2 ;

R 选自 H、卤素、OH、CN、NH₂，或者选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基；

R'选自: F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CH₃O、CF₃、CHF₂、CH₂F;

15 “杂”表示杂原子或杂原子团, 所述 C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₅ 杂烯基、3~6 元杂环烷基、C₁₋₃ 杂烷基之“杂”, 分别独立地选自: -C(=O)N(R)-、-N(R)-、-C(=NR)-、-(R)C=N-、-S(=O)₂N(R)-、-S(=O)N(R)-、N、-O-、-S-、=O、=S、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-N(R)C(=O)N(R)-;

以上任何一种情况下，杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

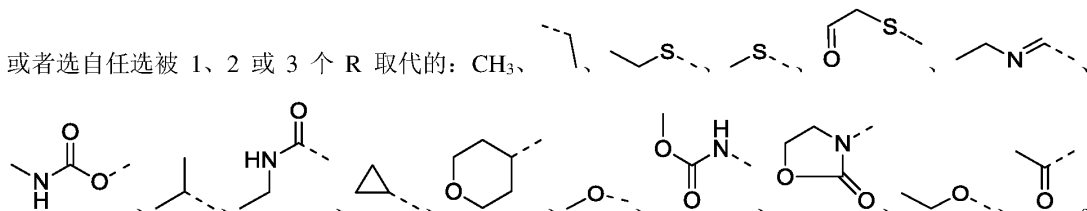
2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R 选自: H、F、Cl、Br、I

20 OH、CN、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CH₃O、CF₃、CHF₂或CH₂F。

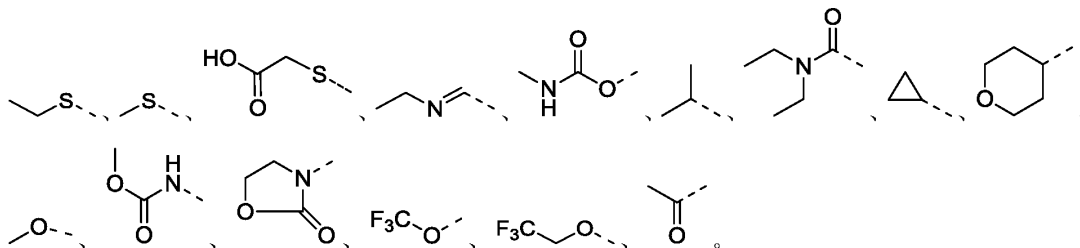
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，R₁ 选自：H、OH、CN、NH₂，或者选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 杂烯基、C₃₋₆ 环烷基或 3~6 元杂环烷基。

4. 根据权利要求 3 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 选自: H、OH、CN、 NH_2 ,

25 或者选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: CH3, CH2CH2CH2, CH2CH2SCH2CH2CH2, CH2CH2SCH2CH2CH2SCH2CH2CH2, CH2CH2SCH2CH2CH2C(=O)SCH2CH2CH2, CH2CH2SCH2CH2CH2N(CH2CH2CH2)2



5. 根据权利要求 4 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 选自: H、OH、CN、 NH_2 、

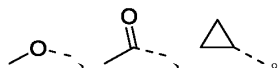


6. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_2 选自: H、OH、CN、 NH_2 、卤素, 或者选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基。

5 7.根据权利要求6所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其中,R₂选自:H、OH、CN、NH₂、



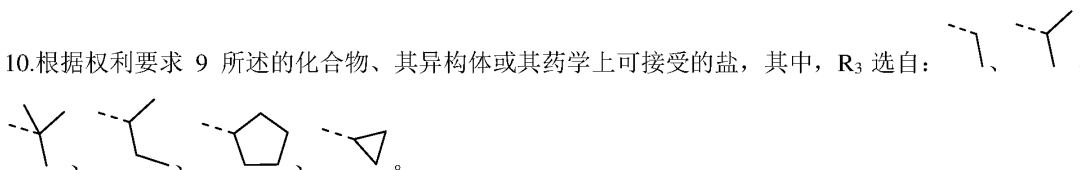
8. 根据权利要求 7 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_2 选自: Cl、Br、CN、 CH_3 、



9. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中， R_3 选自任选被 1、2 或

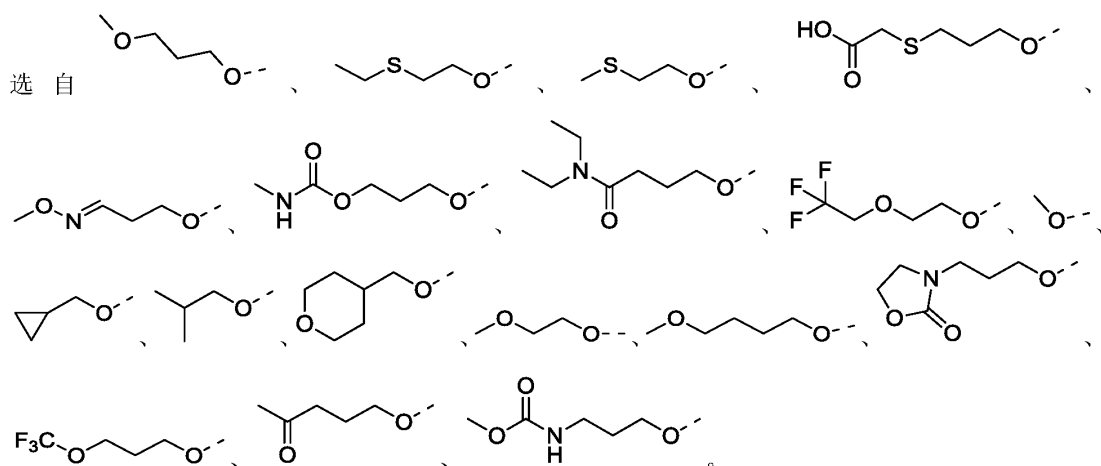
10 3个R取代的： C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基。

10. 根据权利要求 9 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R_3 选自:



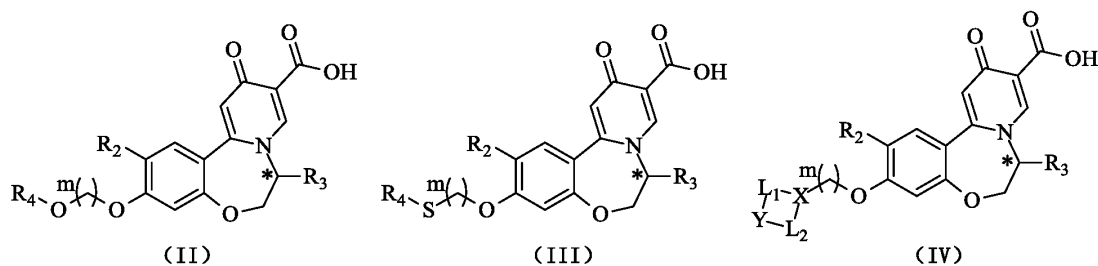
11. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, m 选自: 0、1、2、3、4, 且当 m 为 0 时, R₁ 不选自: OH、CN、NH₂。

15 12. 根据权利要求 5 或 11 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元 R_1 



20 13. 根据权利要求 1~12 任意一项所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 带“*”碳原子为手性碳原子, 以 (R) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

14. 根据权利要求 1~11 任意一项所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，选自：



其中，

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；

5 R₄ 选自 H，或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 杂烷基；

X 选自：C 和 N；

Y 选自：O 和 C；

L₁ 和 L₂ 分别独立地选自：单键、-(CH₂)_n-、-C(=O)-；

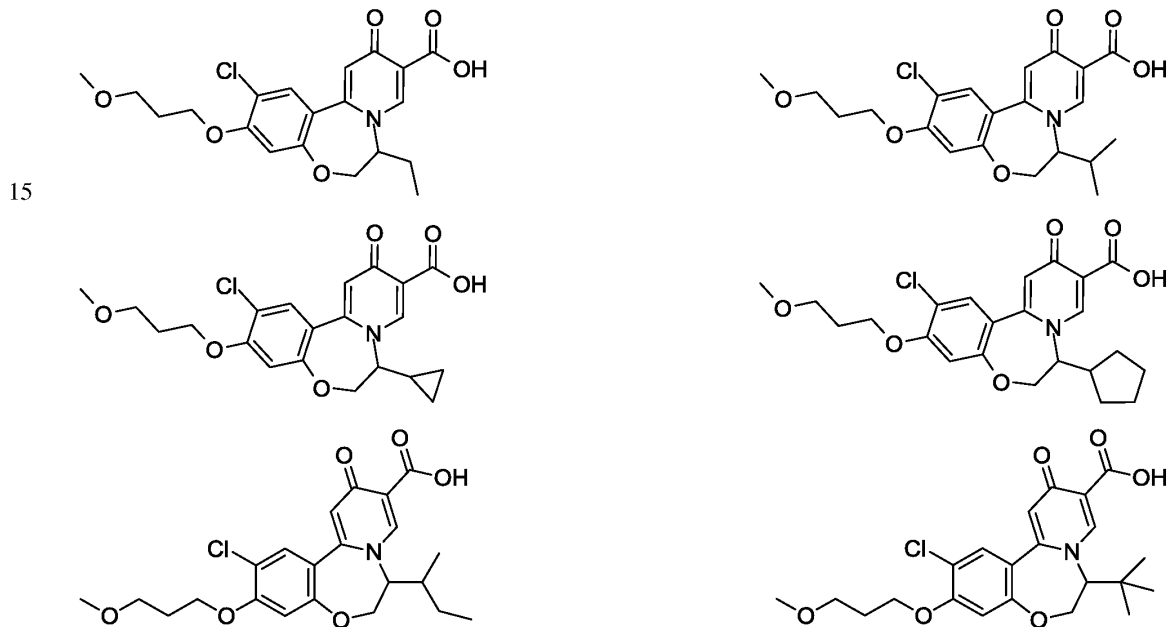
且 L₁ 和 L₂ 不同时为单键；

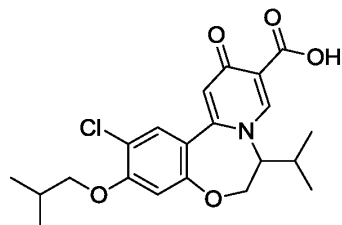
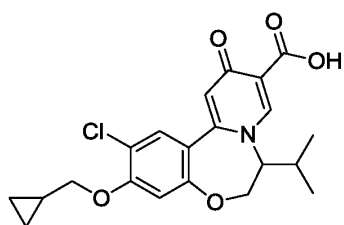
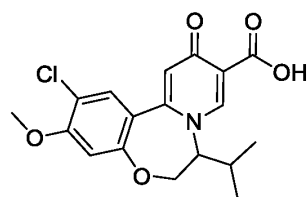
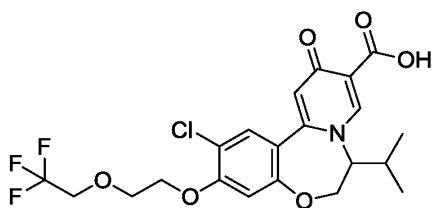
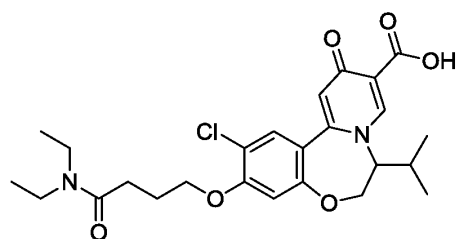
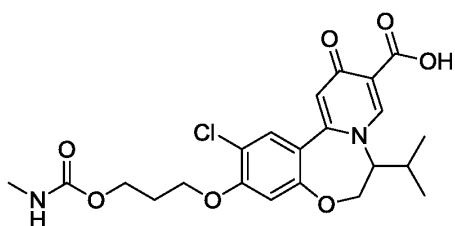
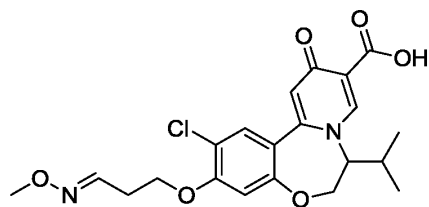
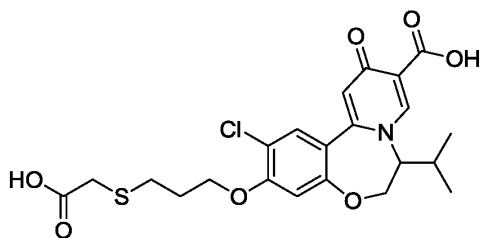
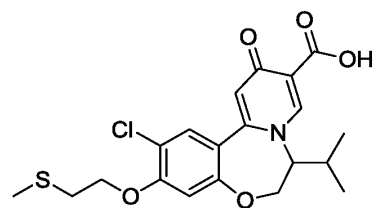
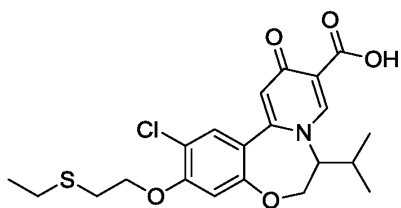
10 n 选自：1 或 2；

m、R、R₂、R₃ 和 C₁₋₃ 杂烷基中的“杂”如权利要求 1~11 所定义，且当 m 为 0 时，R₄ 不为 H。

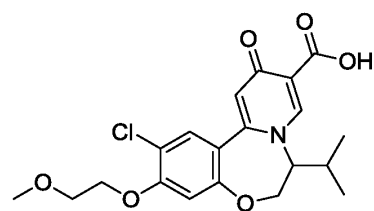
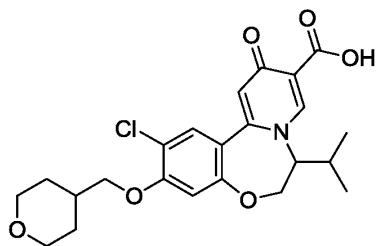
15. 根据权利要求 14 任意一项所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，带“*”碳原子为手性碳原子，以（R）单一对映体形式或富含一种对映体形式存在。

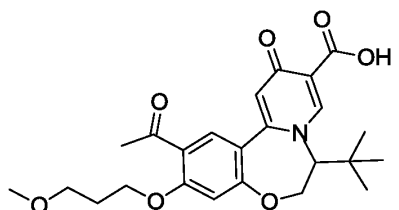
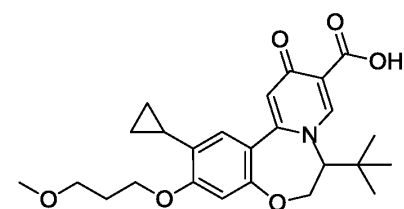
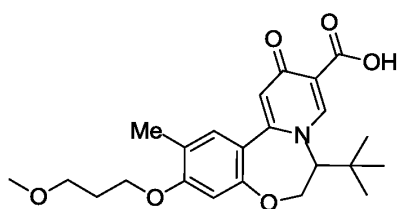
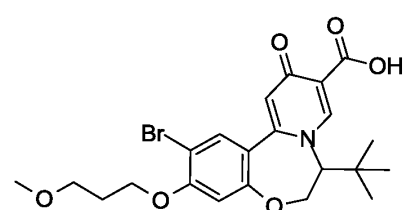
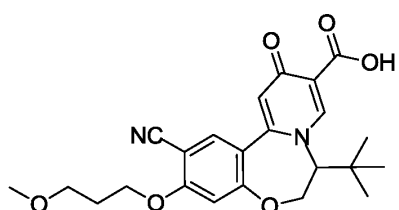
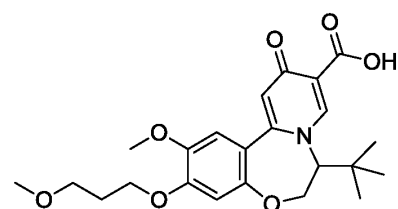
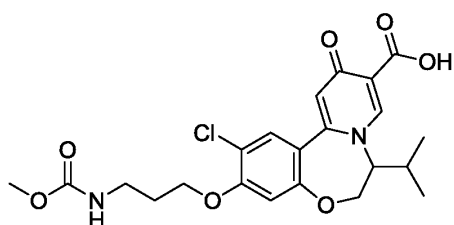
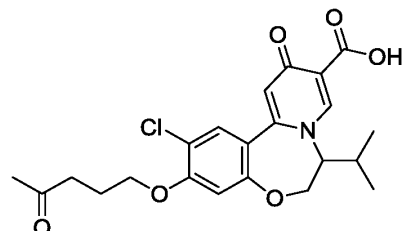
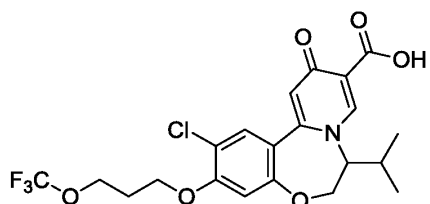
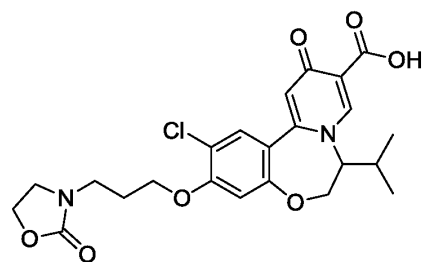
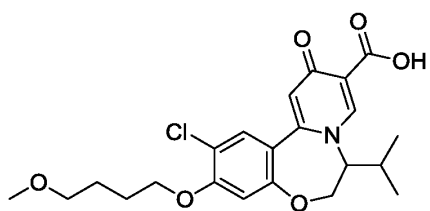
16. 化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，化合物选自





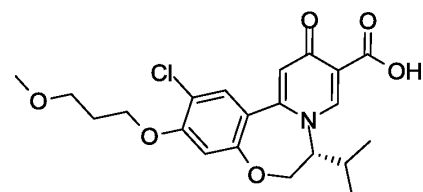
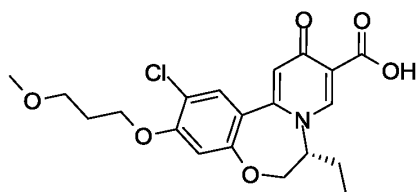
5

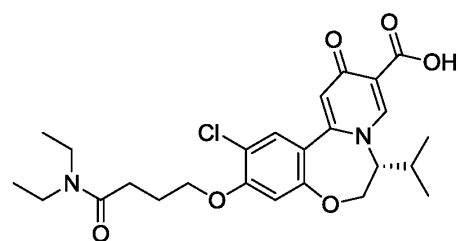
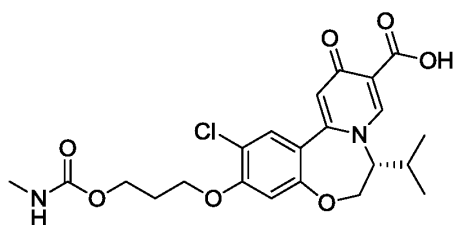
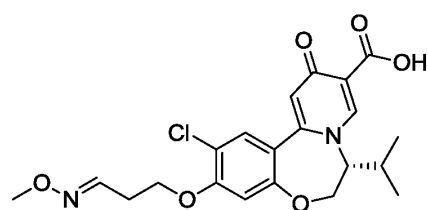
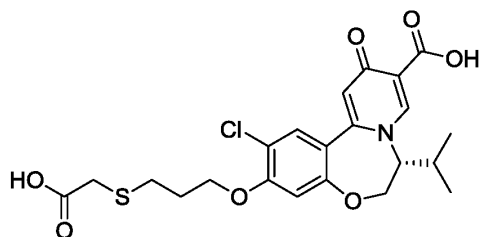
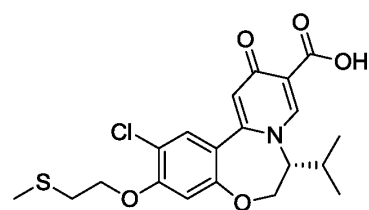
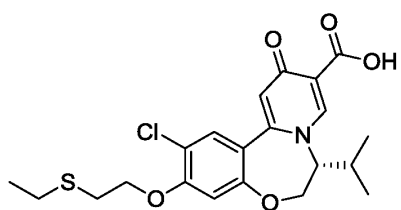
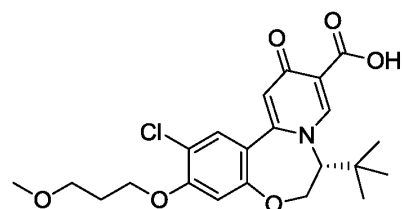
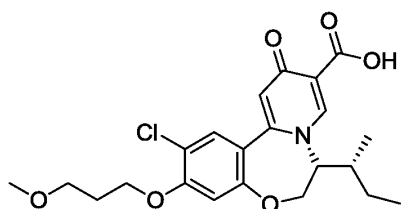
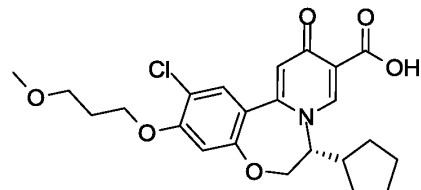
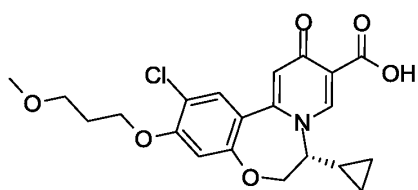




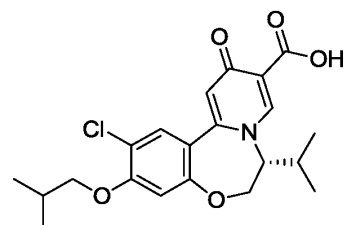
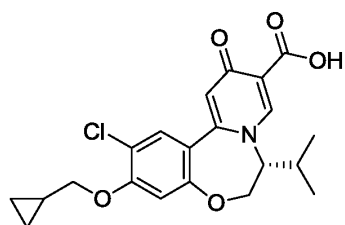
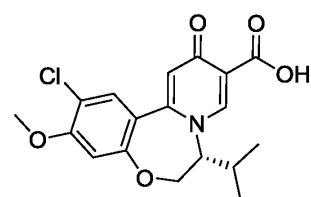
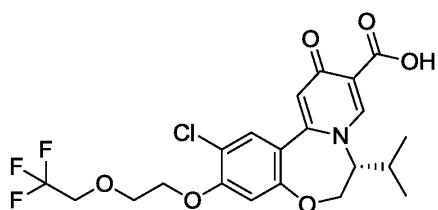
5

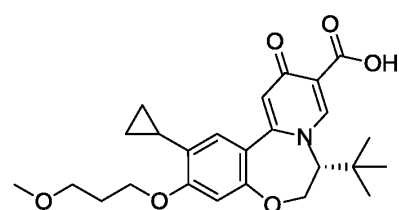
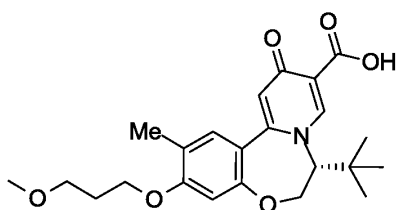
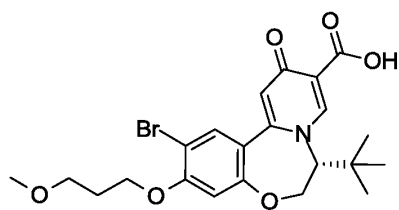
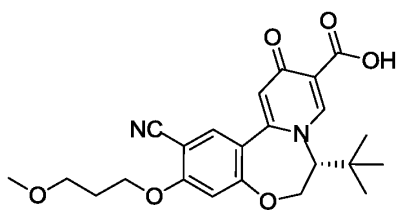
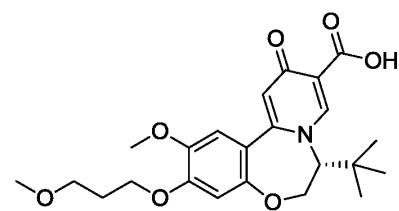
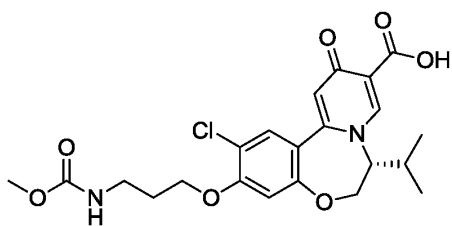
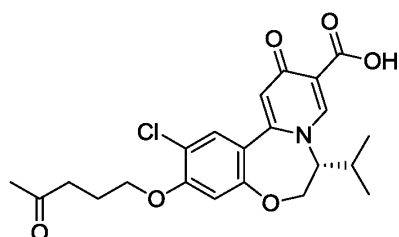
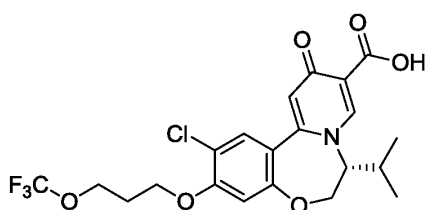
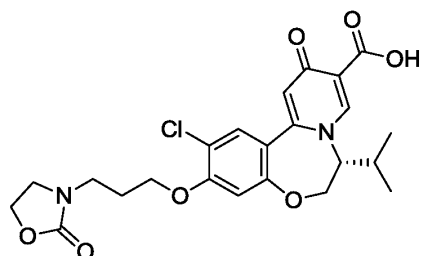
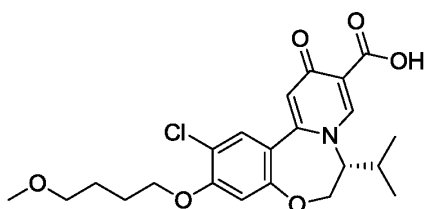
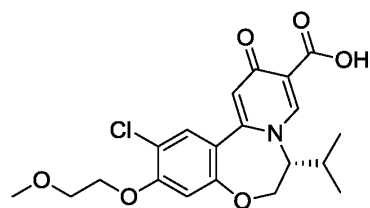
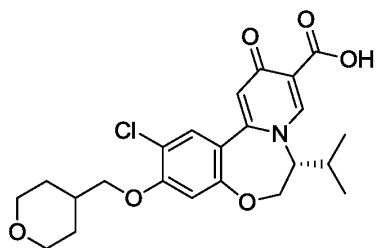
17. 根据权利要求 16 所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其中，化合物选自

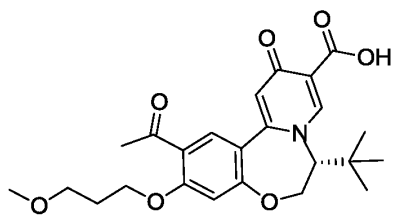




5







- 18.一种药物组合物，其含有治疗有效量的根据权利要求 1~17 任意一项所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。
- 19.根据权利要求 1~17 任意一项所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐或根据权利要求 18 所述的药物组合物在制备治疗乙型肝炎药物中的应用。
- 20.根据权利要求 1~17 任意一项所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，或者根据 18 所述的药物组合物与替诺福韦酯或恩替卡韦在制备治疗乙型肝炎药物中的应用。