

酮酰胺衍生物及其应用

技术领域

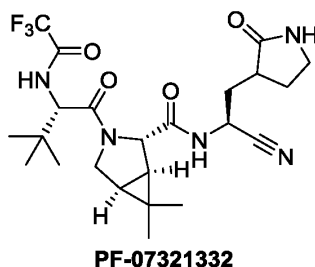
本发明涉及一类酮酰胺衍生物及其应用，具体涉及式（IV）所示化合物及其药学上可接受的盐。

背景技术

从2019年12月开始的由新型冠状病毒（SARS-Cov-2）引起的二型非典型性肺炎迅速席卷全球，给人类健康和社会发展带来前所未有的挑战。

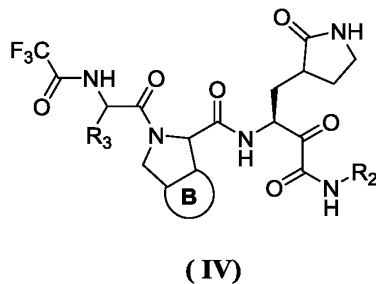
冠状病毒的主要蛋白酶或称 3CL 蛋白酶是病毒复制中的关键蛋白，其主要功能是水解病毒所表达的两个多聚蛋白质。序列分析表明 3CL 蛋白酶有可能成为药物设计的关键靶标之一。通过开发其抑制剂，阻断冠状病毒复制过程，对于冠状病毒感染的防治具有重要价值与意义。

PF-07321332 是一种有效的口服活性 SARS-CoV 3CL PRO 抑制剂，其结构如下所示：

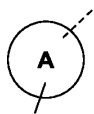


发明内容

本发明提供了式（IV）所示化合物或其药学上可接受的盐，其选自：



其中，



R_3 选自 $(R_1)_n$ 和 R_4 ；

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

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

R_{12} 选自 C_{1-3} 烷基、 CH_3CO -和 CH_3SO_2 -，所述 C_{1-3} 烷基、 CH_3CO -和 CH_3SO_2 -任选独立地被 1、2 或 3 个 F 取代；

m 选自 0、1 和 2；

p 和 q 选自 1、2、3、4、5 和 6；

n 选自 0、1、2、3 和 4；

R_2 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和苄基，所述 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和苄基任选被 1、2 或 3 个 F 取代；

R_4 选自任选被 1、2 或 3 个 F 取代的 C_{1-8} 烷基；

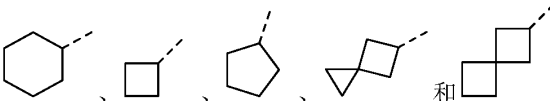
环 A 选自 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基和苯基；

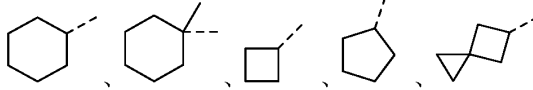
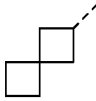
环 B 选自 C_{3-8} 环烷基和 5 元杂环烷基；所述 C_{3-8} 环烷基和 5 元杂环烷基任选被 1 或 2 个 R_a 取代；

R_a 各自独立地选自 H 和 C_{1-3} 烷基；

所述“5 元杂环烷基”包含 1、2 或 3 个独立选自 O、S、 SO_2 、N、P 和 Se 的杂原子或原子团。

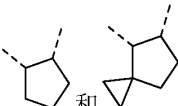
本发明的一些方案中，上述 R_1 选自 F 和甲基，其他变量如本发明所定义。

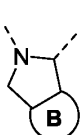
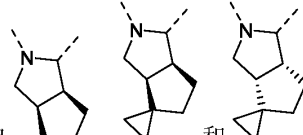
本发明的一些方案中，上述环 A 选自 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元  选自  和 ，其他变量如本发明所定义。

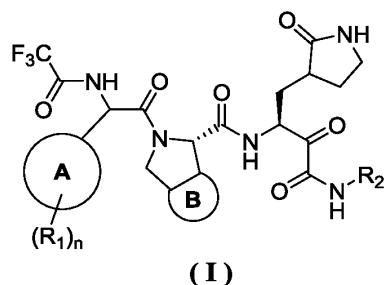
本发明的一些方案中，上述 R_4 选自叔丁基，其他变量如本发明所定义。

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

本发明的一些方案中，上述环 B 选自 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元  选自  和 ，其他变量如本发明所定义。

本发明提供了下式所示化合物或其药学上可接受的盐，其选自：



其中，

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

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

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

m 选自 0、1 和 2;

p 和 q 选自 1、2、3、4、5 和 6;

n 选自 0、1、2、3 和 4;

R_2 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和苄基, 所述 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和苄基任选被 1、2 或 3 个 F 取代;

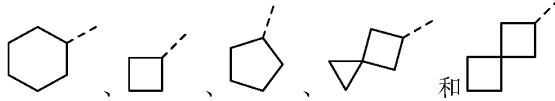
环 A 选自 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基和苯基;

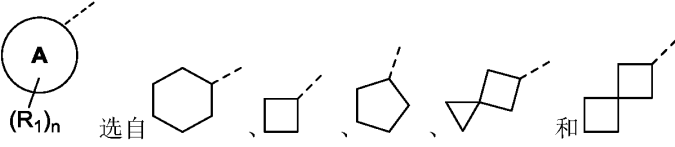
环 B 选自 C_{3-6} 环烷基和 5 元杂环烷基; 所述 C_{3-6} 环烷基和 5 元杂环烷基任选被 1 或 2 个 R_a 取代;

R_a 各自独立地选自 H 和 C_{1-3} 烷基;

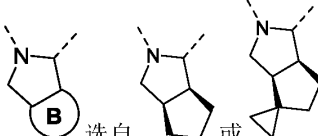
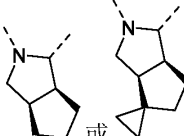
所述“5 元杂环烷基”包含 1、2 或 3 个独立选自 O、S、 SO_2 、N、P 和 Se 的杂原子或原子团。

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

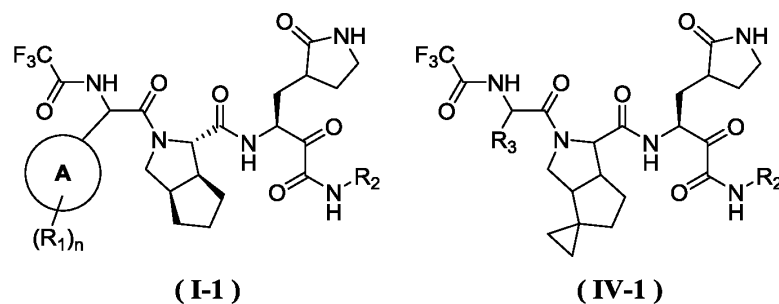
本发明的一些方案中, 上述环 A 选自 , 其他变量如本发明所定义。

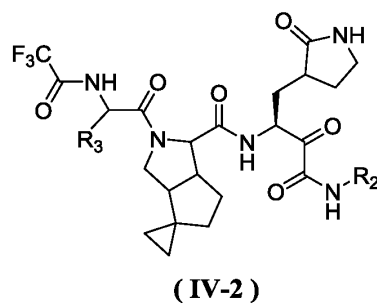
本发明的一些方案中, 上述结构单元 $(R_1)_n$ 选自 , 其他变量如本发明所定义。

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

本发明的一些方案中, 上述结构单元  选自 , 其他变量如本发明所定义。

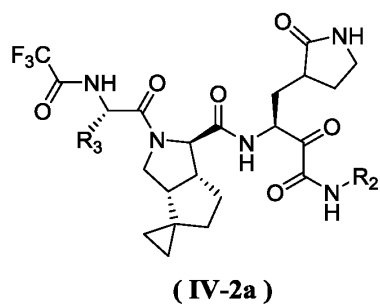
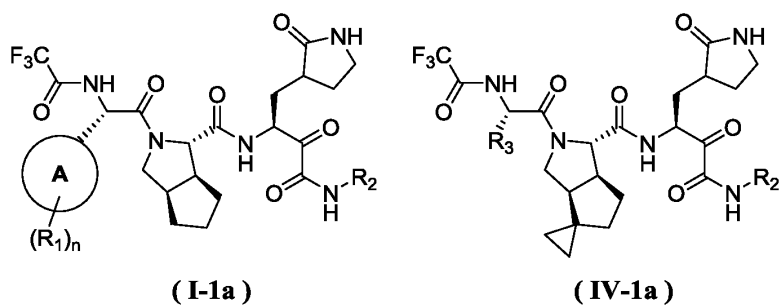
本发明的一些方案中, 上述化合物选自式 (I-1)、(IV-1) 和 (IV-2) 所示的结构,





其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 n 和环 A 如本发明所定义。

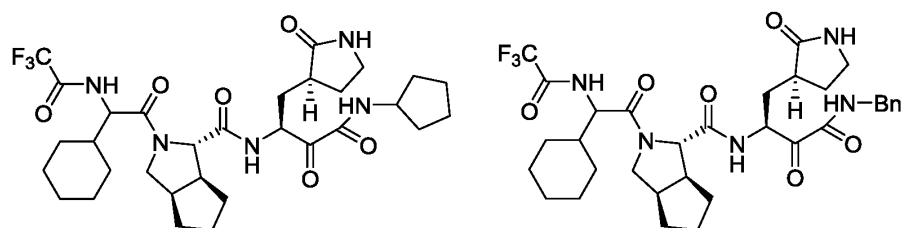
本发明的一些方案中，上述化合物选自式 (I-1a)、(IV-1a) 和 (IV-2a) 所示的结构，

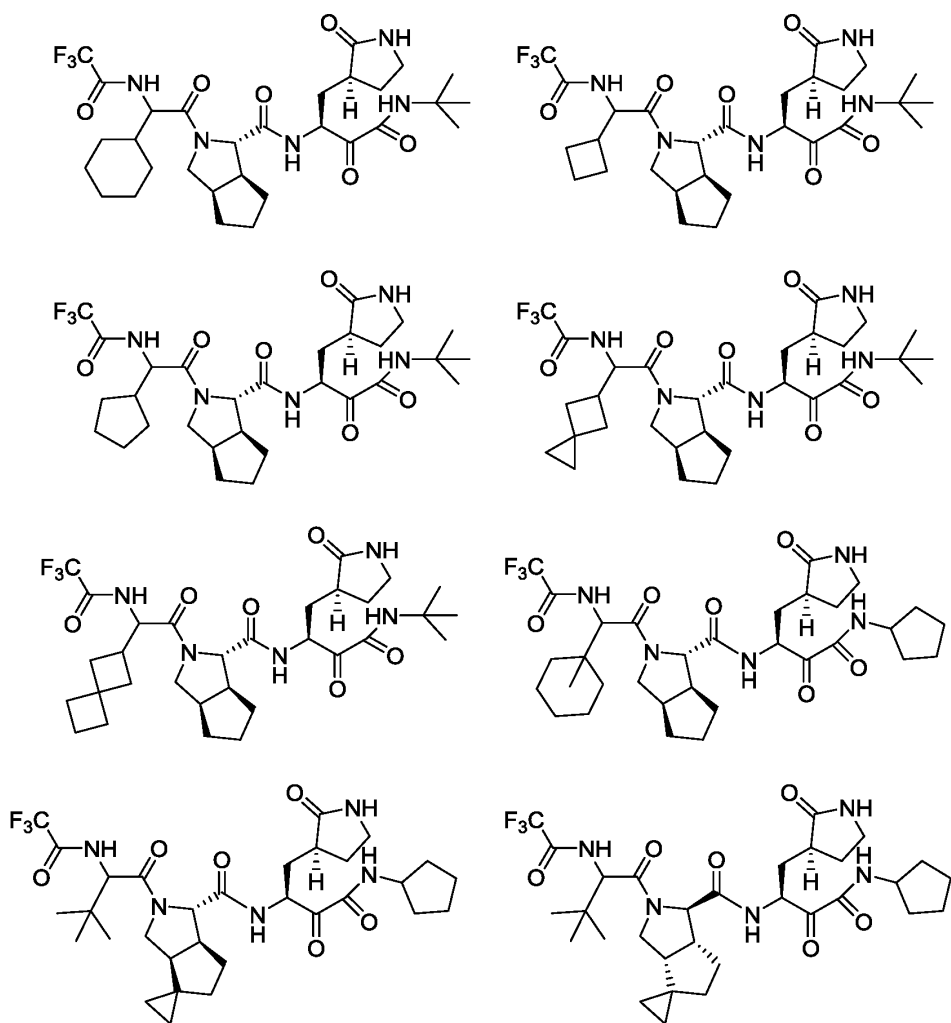


其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 n 和环 A 如本发明所定义。

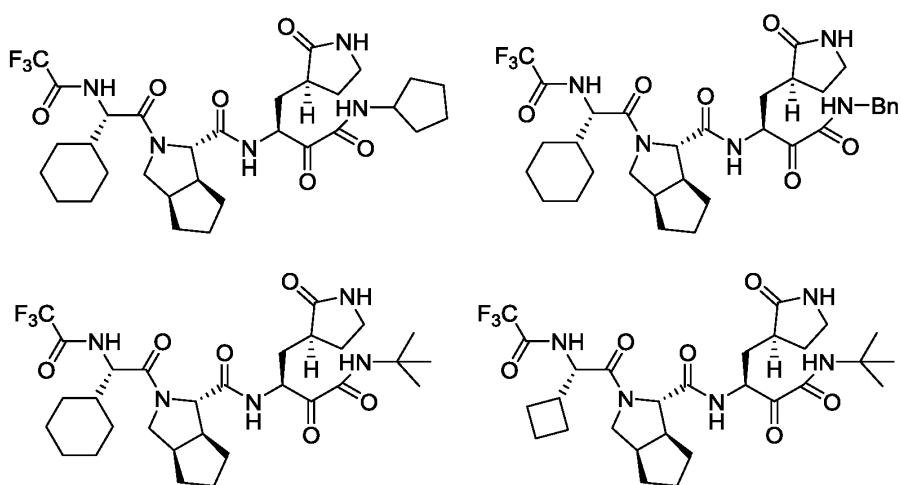
本发明还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

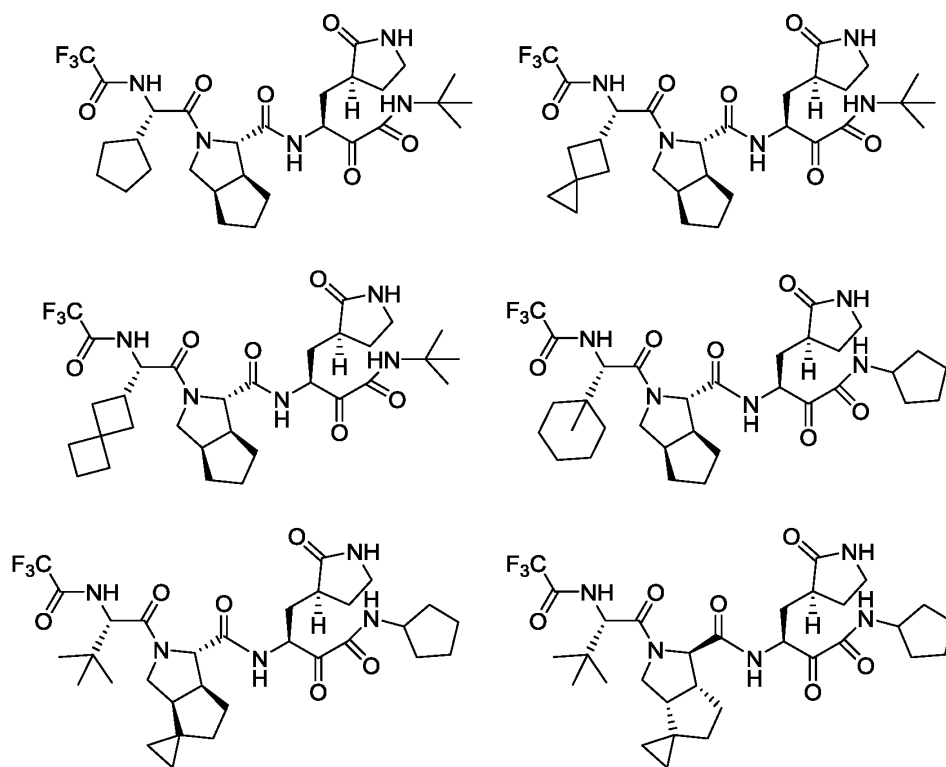
本发明还提供下述化合物或其药学上可接受的盐，其选自：





本发明还提供下述化合物或其药学上可接受的盐，其选自：





本发明的提供了一种联合给药的方法，该方法包括对需要该治疗的受试者给予治疗有效量的本发明任意一种技术方案所述的化合物或其药学上可接受的盐，和治疗可接受的其他抗病毒药物的剂量。

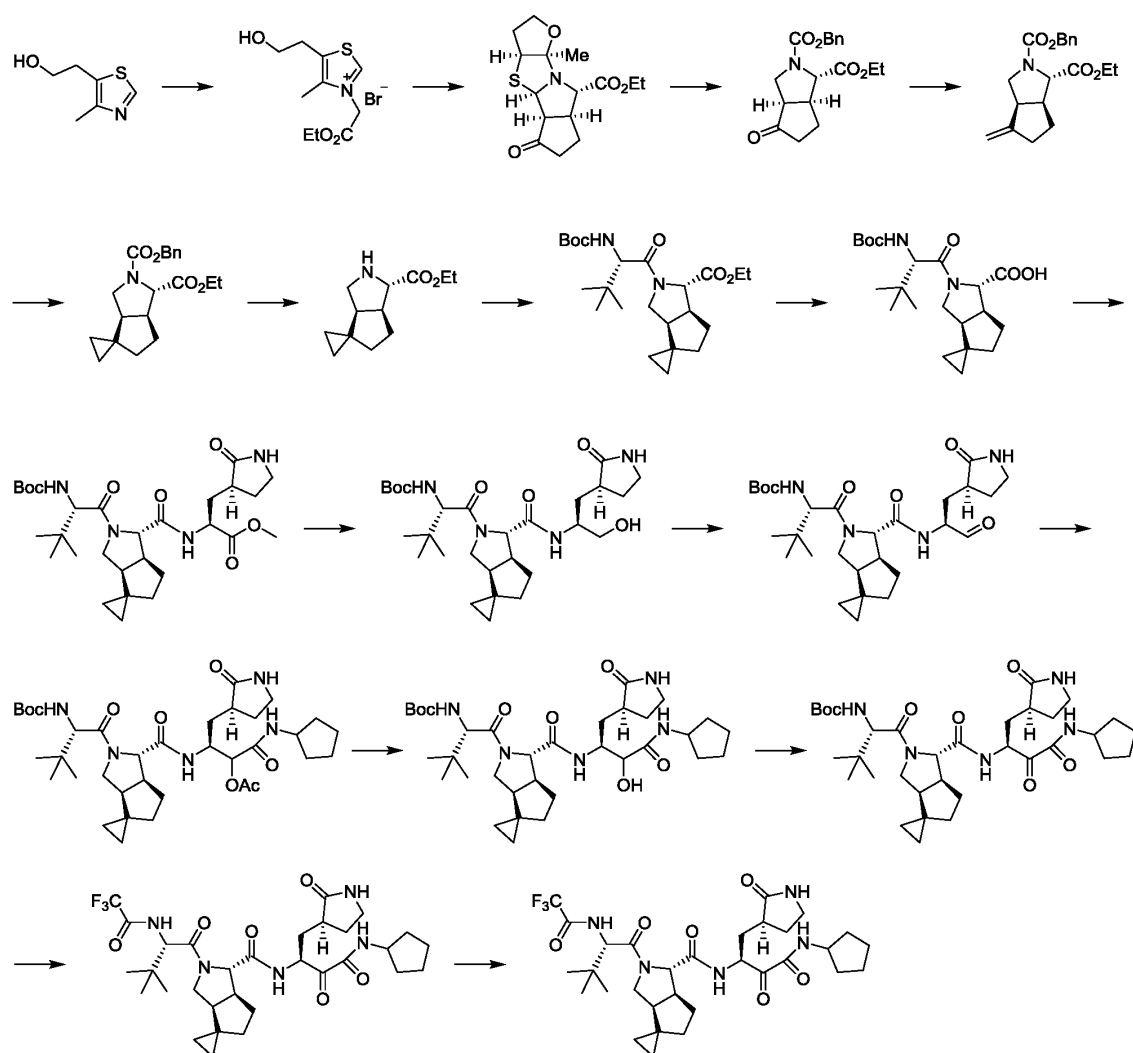
本发明还提供一种治疗冠状病毒感染的方法，该方法包括对需要该治疗的受试者给予治疗有效量的本发明任意一种技术方案所述的化合物或其药学上可接受的盐，和治疗可接受的其他抗病毒药物的剂量。

本发明的一些方案中，上述其他抗病毒药物是利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、沙奎那韦、安泼那韦或洛匹那韦。前述治疗冠状病毒感染的方法，所述方法中本发明任意一种技术方案所述的化合物或其药学上可接受的盐，与利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、沙奎那韦、安泼那韦或洛匹那韦的质量比为 1:1~5:1，具体比例可为 1:1、2:1、3:1、4:1 或 5:1 等，通过实验惊奇的发现：该比例范围的两种治疗组分有利于实现二者的协同作用，可以达到更好的综合治疗效果；进一步的，所述方法可以通过包含在同一单位制剂的治疗组分给药，即复方制剂给药，亦可即分别给予含有不同治疗组分的制剂，即临床联合用药。

本发明的一些方案中，上述冠状病毒感染是 HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、SARS-CoV、MERS-CoV 或 SARS-CoV-2 及其变种。

本发明的一些方案中，上述冠状病毒感染是 SARS-CoV-2 及其变种。

本发明还提供了如下的合成路线：



技术效果

本发明化合物具有较好的体外抗新型冠状病毒 Mpro 蛋白酶活性；较好的细胞水平的体外抗冠状病毒活性，且无细胞毒性。在药代动力学研究中，本发明化合物较参考分子 **PF-07321332** 在血浆中的暴露量明显提高，清除速率更缓慢，半衰期更长，具有更好的药代动力学性质。

定义和说明

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

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

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

钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。

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。

“药物组合物”表示含有一种或多种本申请所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

术语“治疗有效量”指包括化合物的量，当给药的时候，足够阻止或者减缓疾病的一个或多个症状或治疗情况发展到一定程度。术语“治疗有效量”也指化合物的量足够探测出(例如，蛋白质，酶，RNA，或DNA)生物分子，细胞，组织，系统，动物，或人的生物或药物反应。这种反应是研究者，兽医，医生，或临床医生所渴望的。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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)。又例如,可用重氢取代氢形成氘代药物,氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固,相比于未氘化药物,氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换,无论放射性与否,都包括在本发明的范围之内。

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

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

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

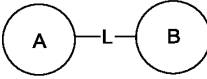
当一个连接基团的数量为0时,比如-(CRR)₀-,表示该连接基团为单键。

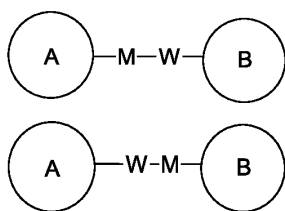
当一个取代基数量为0时,表示该取代基是不存在的,比如-A-(R)₀表示该结构实际上是-A。

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。

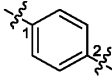
当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上的两个以上原子时,这种取代基可以与这个环上的任意原子相键合,例如,结构单元  或  表示其取代基R可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时,这种取代基可以通过其任何原子相键合,例如,吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。

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A构成



，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 A 构成。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定，当某一基团具有一个或多个可连接位点时，该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的，且可连接位点存在 H 原子时，则连接化学键时，该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键（）、直形虚线键（）、或波浪线（）表示。例如 -OCH₃ 中的直形实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连； 中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子的

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

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

除非另有规定，C_{n-n+m} 或 C_n-C_{n+m} 包括 n 至 n+m 个碳的任何一种具体情况，例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、和 C₁₂，也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围，例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁₋₃、C₁₋₆、C₁₋₉、C₃₋₆、C₃₋₉、C₃₋₁₂、C₆₋₉、C₆₋₁₂、和 C₉₋₁₂ 等；同理，n 元至 n+m 元表示环上原子数为 n 至 n+m 个，例如 3-12 元环包括 3 元环、4 元环、5 元环、6 元环、7 元环、8 元环、9 元环、10 元环、11 元环、和 12 元环，也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围，例如 3-12 元环包括 3-6 元环、3-9 元环、5-6 元环、5-7 元环、6-7 元环、6-8 元环、和 6-10 元环等。

除非另有规定，术语“C₁₋₈ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 8 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₈ 烷基包括 C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₈、C₇、C₆ 和 C₅ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₈ 烷基的实例包括但不限于甲基（Me）、乙基（Et）、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）、丁基（包括 *n*-丁基，异丁基，*s*-丁基和 *t*-丁基）、戊基（包括 *n*-戊基，异戊基和新戊基）、己基、庚基、辛基等。

除非另有规定，术语“C₁₋₄ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 4 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₄ 烷基包括 C₁₋₂、C₁₋₃ 和 C₂₋₃ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₄ 烷基的实例包括但不限于甲基（Me）、乙基（Et）、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）、丁基（包括 *n*-丁基，异丁基，*s*-丁基和 *t*-丁基）等。

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₃ 烷基包括 C₁₋₂ 和 C₂₋₃ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₃ 烷基的实例包括但不限于甲基（Me）、乙基（Et）、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）等。

除非另有规定，“C₃₋₁₀ 环烷基”表示由 3 至 10 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其包括单环、双环和三环体系，其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环。所述 C₃₋₁₀ 环烷基包括 C₃₋₈、C₃₋₆、C₃₋₅、C₄₋₁₀、C₄₋₈、C₄₋₆、C₄₋₅、C₅₋₈ 或 C₅₋₆ 等；其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₁₀ 环烷基的实例包括，但不限于，环

丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片烷基、[2.2.2]二环辛烷、[4.4.0]二环癸烷等。

除非另有规定,“C₃₋₈环烷基”表示由3至8个碳原子组成的饱和环状碳氢基团,其包括单环、双环和三环体系,其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环。所述C₃₋₈环烷基包括C₃₋₈、C₃₋₆、C₃₋₅、C₄₋₈、C₄₋₆、C₄₋₅、C₅₋₈或C₅₋₆等;其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₈环烷基的实例包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、螺[2.4]环己烷等。

除非另有规定,“C₃₋₆环烷基”表示由3至6个碳原子组成的饱和环状碳氢基团,其包括单环、双环和三环体系,其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环。所述C₃₋₆环烷基包括C₃₋₄、C₃₋₅、C₄₋₅、C₅₋₈或C₅₋₆等;其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₆环烷基的实例包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

除非另有规定,术语“3-10元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由3至10个环原子组成的饱和环状基团,其1、2、3或4个环原子为独立选自O、S、N、P和Se的杂原子,其余为碳原子,其中氮原子任选地被季铵化,氮、硫和磷杂原子可任选被氧化(即NO、S(O)_p和P(O)_p,p是1或2)。其包括单环、双环和三环体系,其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环。此外,就该“3-10元杂环烷基”而言,杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述3-10元杂环烷基包括3-9元、3-8元、3-6元、5-9元、5元、6元、7元、8元和9元杂环烷基等。3-10元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基(包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基(包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基(包括1-哌啶基、2-哌啶基和3-哌啶基等)、哌嗪基(包括1-哌嗪基和2-哌嗪基等)、吗啉基(包括3-吗啉基和4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基、高哌啶基或二氧杂环庚烷基等。

除非另有规定,术语“5元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由5个环原子组成的饱和环状基团,其1、2或3个环原子为独立选自O、S、N、P和Se的杂原子,其余为碳原子,其中氮原子任选地被季铵化,氮、硫和磷杂原子可任选被氧化(即NO、S(O)_p和P(O)_p,p是1或2)。5元杂环烷基的实例包括但不限于吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基(包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基(包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基等。

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。

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

本发明所使用的溶剂可经市售获得。

本发明使用如下的缩略词:

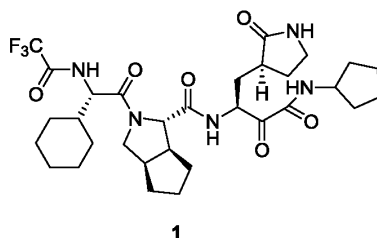
ACN代表乙腈;Boc代表叔丁氧羰基;Bn代表苄基;DCM代表二氯甲烷;DMSO代表二甲亚砜;°C代表摄氏度;hr代表小时;LiBH₄代表硼氢化钠;THF代表四氢呋喃;Ts代表对甲苯磺酰基;Ac代表乙酰基;Me代表甲基;Et代表乙基。

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

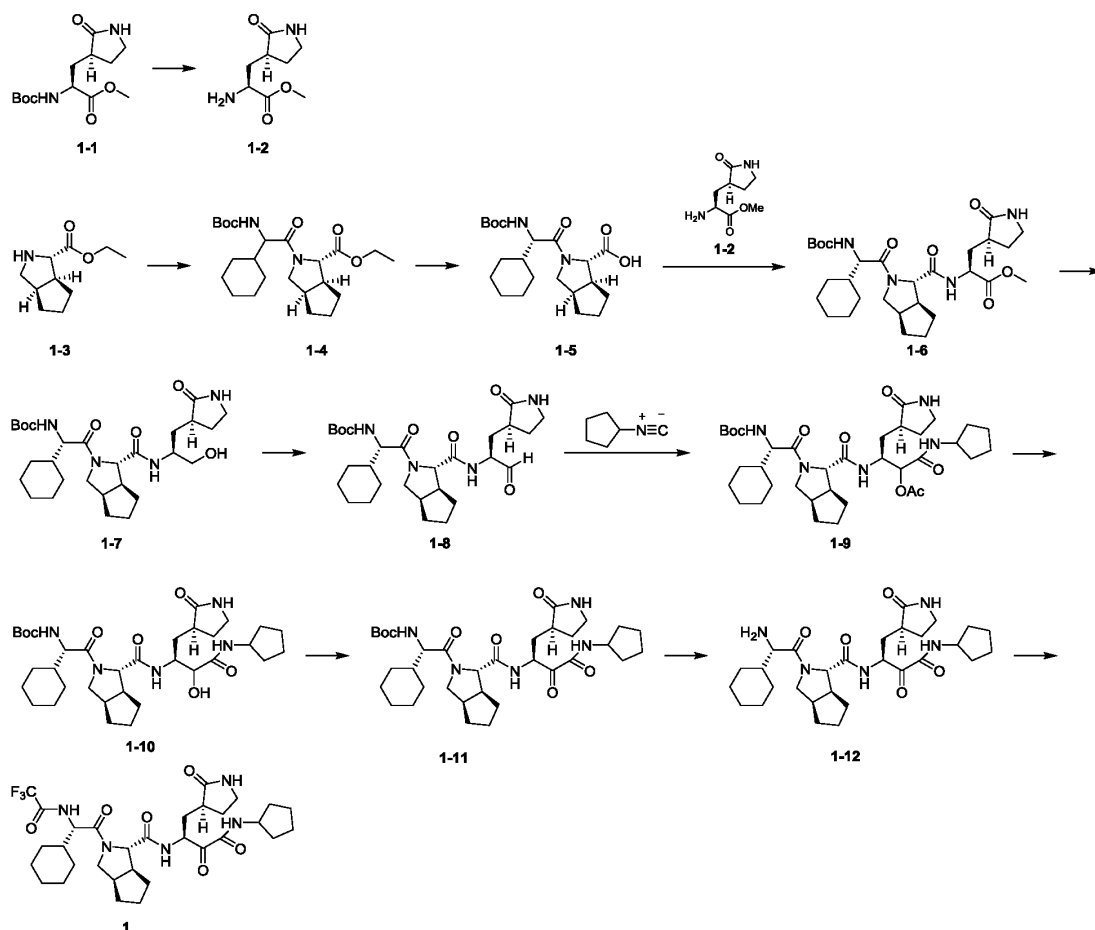
具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明，其中也公开了其具体实施方式，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的各种变化和改进行将是显而易见的。

实施例 1



合成路线：



步骤 1：化合物 **1-2** 的盐酸盐的合成

将化合物 **1-1** (500 mg, 1.75 mmol) 溶解于乙酸乙酯 (5 mL) 中，加入氯化氢的乙酸乙酯溶液 (10 mL, 4 N)，反应在 20℃ 搅拌 2 小时。减压浓缩，未经纯化，得到化合物 **1-2** 的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 4.28 - 4.20 (m, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 3H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.29 - 2.19

(m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 1H)。

步骤 2: 化合物 **1-4** 的合成

将化合物 Boc-L-环己基甘氨酸(1 g, 3.89 mmol)加入至 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯(1.77 g, 4.66 mmol), 反应搅拌 0.5hr, 加入二异丙基乙胺(1.26 g, 9.72 mmol), 化合物 **1-3** 的盐酸盐(1.02 g, 4.66 mmol), 反应在 20℃ 搅拌 16 小时。反应液中加入甲基叔丁基醚(50 mL), 水(20 mL)洗, 3%柠檬酸(20 mL×2)洗, 饱和氯化钠溶液(20 mL)洗, 有机层经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 减压浓缩。经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1), 得到化合物 **1-4**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 5.22 - 5.11 (m, 1H), 4.36 (d, J =3.9 Hz, 1H), 4.27 (dd, J =6.9, 9.3 Hz, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.83 (dd, J =7.8, 10.4 Hz, 1H), 3.70 (br dd, J =3.6, 10.4 Hz, 1H), 2.81 - 2.61 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 6H), 1.68 - 1.61 (m, 4H), 1.56 - 1.48 (m, 2H), 1.46 - 1.38 (m, 9H), 1.29 - 1.22 (m, 4H), 1.21 - 0.98 (m, 4H)。

步骤 3: 化合物 **1-5** 的合成

化合物 **1-4** (1.41 g, 3.34 mmol)加入至四氢呋喃(14 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 LiOH·H₂O (280.03 mg, 6.67 mmol)的水(5 mL)溶液, 反应在 20℃ 搅拌 16 小时。3%柠檬酸溶液(50 mL)中和粗品, 乙酸乙酯(50 mL)萃取, 有机相经饱和氯化钠溶液(30 mL)洗, 有机层经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 减压浓缩。未经纯化。得到化合物 **1-5**。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.58 - 12.23 (m, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 1H), 4.11 - 3.94 (m, 2H), 3.82 - 3.76 (m, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 1.92 - 1.42 (m, 12H), 1.40 - 1.32 (m, 9H), 1.18 - 1.06 (m, 3H), 1.00 - 0.81 (m, 2H)。

步骤 4: 化合物 **1-6** 的合成

将化合物 **1-5** (650 mg, 1.65 mmol) 加入至 2-丁酮(7 mL)中, 加入 1-羟基苯并三唑(222.63 mg, 1.65 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(379.03 mg, 1.98 mmol), 二异丙基乙胺(638.84 mg, 4.94 mmol), 反应在 20℃ 搅拌 0.5hr, 加入化合物 **1-2** 的盐酸盐 (366.88 mg, 1.65 mmol), 反应在 20℃ 搅拌 16 小时。反应液中加入水(20 mL), 二氯甲烷: 甲醇(30 mL×2, 10:1)萃取, 合并有机相, 有机相经 3%柠檬酸(20 mL×2)洗, 饱和氯化钠溶液(20 mL)洗, 有机层经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 减压浓缩。经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇 = 20:1), 得到化合物 **1-6**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.49 - 7.42 (m, 1H), 6.23 - 6.05 (m, 1H), 5.28 - 5.17 (m, 1H), 4.64 - 4.51 (m, 1H), 4.43 - 4.24 (m, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 3H), 3.39 - 3.27 (m, 2H), 2.94 - 2.75 (m, 2H), 2.57 - 2.36 (m, 2H), 2.24 - 2.07 (m, 1H), 1.94 - 1.50 (m, 14H), 1.49 - 1.41 (m, 9H), 1.27 - 0.95 (m, 6H)。

步骤 5: 化合物 **1-7** 的合成

将化合物 **1-6** (3.10 g, 5.51 mmol)溶于四氢呋喃(31 mL)中, 在 0℃ 加入硼氢化锂 (240.02 mg, 11.02 mmol), 缓慢升温至 20℃ 反应 2 h。反应液中加入水(10 mL)和乙酸乙酯(20 mL)搅拌 10 min, 有白色固体析出过滤, 得到滤饼, 即为目标产物 **1-7** 粗品。[M+1]⁺ = 535.4。

步骤 6: 化合物 **1-8** 的合成

将化合物 **1-7** (0.5 g, 935.13 μ mol)溶于二氯甲烷(10 mL), 然后将戴斯-马丁氧化剂(594.94 mg, 1.40 mmol)加入到反应体系, 反应在 25℃ 搅拌 16h。向反应体系中加入饱和硫代硫酸钠(15 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(15 mL)搅拌 10 min, 用二氯甲烷 (50 mL×2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到化合物 **1-8** 粗品。[M+1]⁺ = 533.4。

步骤 7: 化合物 **1-9** 的合成

将化合物 **1-8** (436 mg, 818.52 μ mol) 溶于二氯甲烷(5 mL), 并把冰乙酸(58.98 mg, 982.22 mmol), 环戊

基异氰(94.44 mg, 982.22 μmol) 加入到反应体系中, 反应在 25°C 下搅拌 2h。向反应体系中加入饱和氯化铵溶液(10 mL)搅拌 10 min, 加入二氯甲烷(20 mL)萃取, 有机相用水(10 mL)洗后, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇 = 10:1), 得到化合物 1-9。[M+1]⁺ = 688.4。

步骤 8: 化合物 1-10 的合成

将化合物 1-9 (190 mg, 276.22 μmol)溶于甲醇(3 mL), 然后将碳酸钾(95.44 mg, 690.54 μmol) 的水(2 mL)溶液。反应在 20°C 搅拌 16h。向反应体系中加入 3%柠檬酸(20 mL), 用二氯甲烷(40 mL)萃取 3 次, 有机相用饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。得到 1-10 粗品。[M+1]⁺ = 646.5。

步骤 9: 化合物 1-11 的合成

将化合物 1-10 (238.00 mg, 368.52 μmol)溶于二氯甲烷(24 mL), 然后将戴斯-马丁氧化剂(203.19 mg, 479.08 μmol)加入。反应在 20°C 搅拌 18h。向反应体系中加入硫代硫酸钠(15 mL)和碳酸氢钠溶液(15 mL)搅拌 10 min, 用二氯甲烷萃取(50 mL $\times$ 2)萃取, 有机相用饱和食盐水(15 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇= 20:1), 得到产物 1-11。[M+1]⁺ = 644.5。

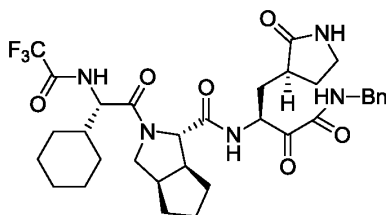
步骤 10: 化合物 1-12 的合成

将化合物 1-11 (125 mg, 194.16 μmol)溶于四氢呋喃(3 mL), 然后将盐酸乙酸乙酯(4 M, 2.91 mL)加入。反应在 20°C 搅拌 1h。反应液直接用油泵旋蒸, 用少量二氯甲烷重复旋蒸, 得到化合物 1-12。[M+1]⁺ = 544.4。

步骤 11: 化合物 1 的合成

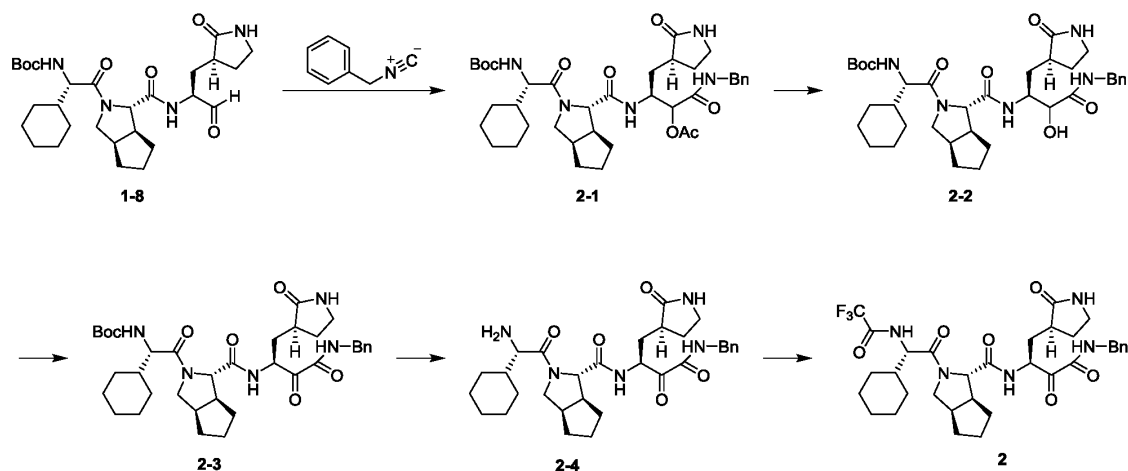
将化合物 1-12 (125 mg, 229.91 μmol)溶于四氢呋喃 (2.5 mL), 0°C, 将三氟乙酸酐(193.15 mg, 919.63 μmol), 吡啶(127.30 mg, 1.61 mmol)加入。反应在 20°C 搅拌 16h。向反应体系中加入水(20 mL), 用二氯甲烷萃取(40 mL $\times$ 2), 有机相依次用 3%柠檬酸(40 mL)和饱和氯化钠溶液(40 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品用制备 HPLC 分离得到化合物 1。[M+1]⁺ = 640.0; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.94 - 1.10 (m, 2 H), 1.13 - 1.32 (m, 3 H) 1.32 - 1.46 (m, 1 H), 1.47 - 1.57 (m, 3 H), 1.59 - 1.68 (m, 4 H), 1.69 - 1.81 (m, 6 H), 1.83 - 2.00 (m, 5 H), 2.01 - 2.17 (m, 1 H), 2.19 - 2.38 (m, 1 H), 2.49 - 2.57 (m, 1 H), 2.58 - 2.70 (m, 1 H), 2.73 - 2.89 (m, 1 H), 3.20 - 3.26 (m, 1 H), 3.37 - 3.45 (m, 1 H), 3.73 - 3.86 (m, 1 H), 3.88 - 3.97 (m, 1 H), 4.03 - 4.10 (m, 1 H), 4.11 - 4.18 (m, 1 H), 4.19 - 4.29 (m, 1 H), 4.29 - 4.37 (m, 1 H), 4.39 - 4.47 (m, 1 H), 4.57 - 4.60 (m, 2 H)。

实施例 2



2

合成路线:



步骤 1: 化合物 2-1 的合成

将化合物 1-8 (630 mg, 1.18 mmol) 溶于二氯甲烷(7 mL), 将冰乙酸(85.23 mg, 1.42 mmol)和化合物苯基异氰(166.26 mg, 1.42 mmol)加入到反应体系。反应在 20℃ 搅拌 16h。反应用饱和氯化铵溶液淬灭(20 mL), 并用二氯甲烷萃取(40 mL×2), 有机相合并并用饱和食盐水洗涤(20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=20:1)得到化合物 2-1。[M+1]⁺ = 710.4。

步骤 2: 化合物 2-2 的合成

将化合物 2-1 (519 mg, 731.12 μmol) 溶于无水甲醇(7.8 mL), 然后将碳酸钾(252.61 mg, 1.83 mmol)的水(5.2 mL)溶液加入到反应体系, 反应在 20℃ 搅拌 16 h。向反应加入水(10 mL)并用二氯甲烷萃取 (20 mL) 萃取两次, 有机相用 3% 的柠檬酸(10 mL)洗涤, 饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。无纯化得到化合物 2-2。[M+1]⁺ = 668.3。

步骤 3: 化合物 2-3 的合成

将化合物 2-2 (420 mg, 628.90 μmol) 溶于二氯甲烷(4.2 mL), 将戴斯-马丁过碘烷(346.76 mg, 817.57 μmol)加入到反应体系, 在 20℃ 下搅拌 16h。向反应液加入硫代硫酸钠(15 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(20 mL), 并用二氯甲烷(50 mL)萃取 2 次, 合并有机相并用无水硫酸干燥, 过滤, 浓缩。经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=20:1)得到化合物 2-3。[M+1]⁺ = 666.4。

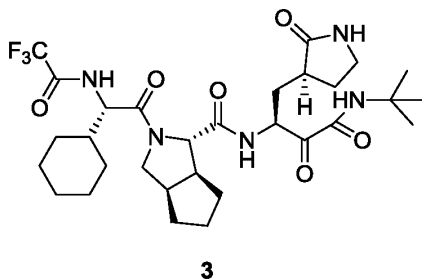
步骤 4: 化合物 2-4 的盐酸盐的合成

将化合物 2-3 (50 mg, 75.10 μmol) 溶于四氢呋喃(0.5 mL), 并把 4 M 氯化氢的乙酸乙酯溶液(1.13 mL)加入到反应体系中, 反应在 20℃ 下搅拌 2h。反应减压浓缩, 用少量二氯甲烷重复旋蒸, 直至形状为白色泡沫。得到化合物 2-4 的盐酸盐。[M+1]⁺ = 566.4。

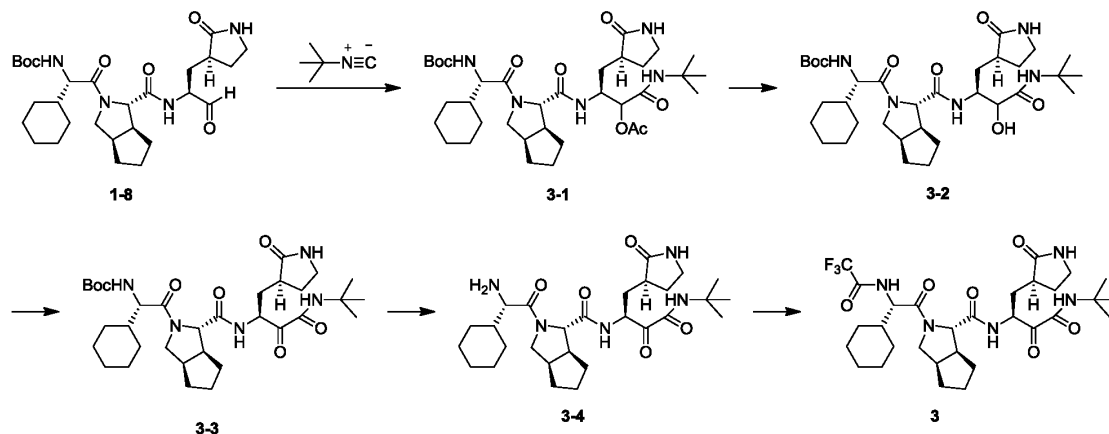
步骤 5: 化合物 2 的合成

将化合物 2-4 的盐酸盐(42.98 mg, 75.98 μmol)溶于四氢呋喃(0.5 mL), 降温到 0℃, 加入吡啶(42.07 mg, 531.83 μmol), 加入三氟乙酸酐(63.83 mg, 303.91 μmol)。反应升温至室温 20℃, 搅拌 16h。反应液加入水(10 mL), 二氯甲烷(10 mL×2)萃取, 合并有机相并用 3% 的柠檬酸(10 mL)洗涤, 再用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品用制备 HPLC 分离得到化合物 2。[M+1]⁺ = 662.0。

实施例 3



合成路线:



步骤 1: 化合物 3-1 的合成

将化合物 **1-8** (223 mg, 418.65 μmol)溶于二氯甲烷(2.5 mL), 并把冰乙酸(30.17 mg, 502.37 μmol), 叔丁基异氰(41.76 mg, 502.37 μmol)加入到反应体系中, 反应在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 2h. 反应向反应体系中加入饱和氯化铵溶液(5 mL)搅拌 10 min, 加入二氯甲烷(10 mL)萃取, 有机相用水(5 mL)洗后, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇 = 10:1), 得到化合物 **3-1**。[M+1] $^+$ = 676.4。

步骤 2: 化合物 3-2 的合成

将化合物 **3-1** (122 mg, 180.51 μmol)溶于甲醇 (2.5 mL), 然后将碳酸钾(62.37 mg, 451.28 μmol)的水(1.5 mL)溶液加入进去。反应在 20 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 16h. 向反应体系中加入 3%柠檬酸(10 mL), 用二氯甲烷(20 mL)萃取 3 次, 有机相用饱和氯化钠溶液(15 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。得到化合物 **3-2** 粗品。[M+1] $^+$ = 634.4。

步骤 3: 化合物 3-3 的合成

将化合物 **3-2** (1.2 g, 1.89 mmol)溶于二氯甲烷(15 mL), 然后将戴斯-马丁氧化剂(1.04 g, 2.46 mmol)加入进去。反应在 20 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 18h. 向反应体系中加入硫代硫酸钠(60 mL)和碳酸氢钠溶液(60 mL)搅拌 10 min, 用二氯甲烷萃取 (120 mL $\times$ 2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。经硅胶柱层析纯化 (DCM:MeOH = 20:1), 得到化合物 **3-3**。[M+1] $^+$ = 632.5。

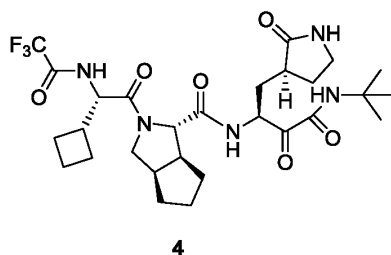
步骤 4: 化合物 3-4 的合成

将化合物 **3-3** (380 mg, 601.46 μmol)溶于四氢呋喃 (10 mL), 然后将盐酸乙酸乙酯(4 M, 9.02 mL)加入进去。反应在 20 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1h. 反应直接用油泵拉干, 用少量二氯甲烷重复减压浓缩, 直至形状为白色颗粒, 得到化合物 **3-4**。[M+1] $^+$ = 532.4。

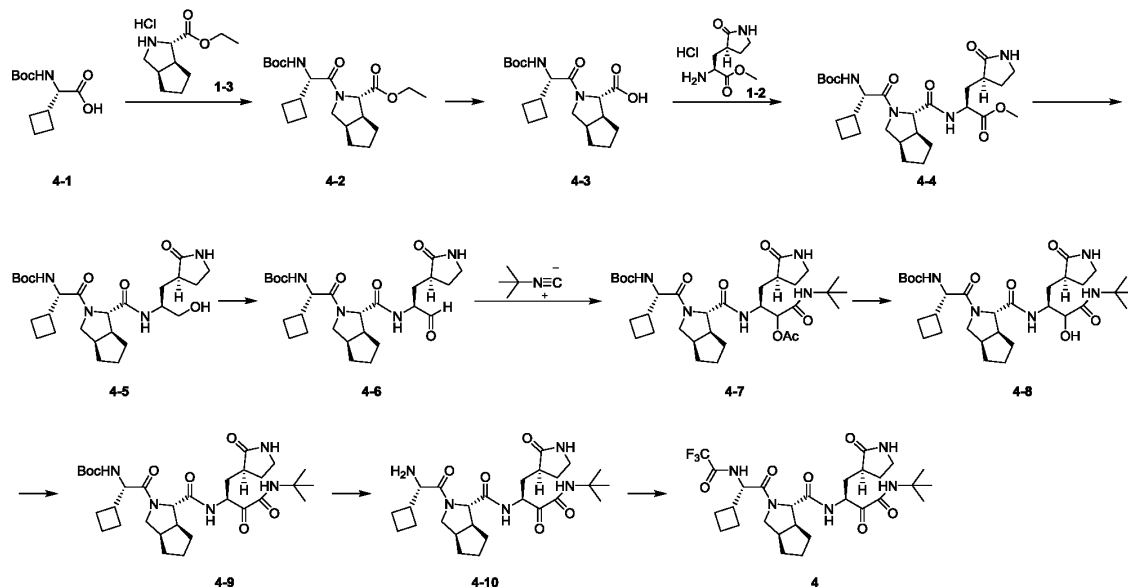
步骤 5: 化合物 3 的合成

将化合物 **3-4** (380 mg, 714.71 μmol)溶于四氢呋喃(10 mL), 然后在 0℃将三氟乙酸酐(395.73 mg, 5 mmol), 吡啶(600.44 mg, 2.86 mmol)加入进去。反应在 20℃搅拌 16h。向反应体系中加入水(60 mL), 用二氯甲烷 (120 mL $\times$ 2) 萃取, 有机相用依次用 3%柠檬酸(120 mL)、饱和氯化钠溶液 (120 mL $\times$ 2) 洗涤后, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗品用制备 HPLC 分离得到化合物 **3**。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.88 - 1.33 (m, 6 H) 1.34 - 1.45 (m, 9 H) 1.47 - 2.01 (m, 15 H) 2.19 - 2.44 (m, 1 H) 2.51 - 2.90 (m, 3 H) 3.18 - 3.28 (m, 1 H) 3.69 - 4.03 (m, 2 H) 4.16 - 4.31 (m, 1 H) 4.37 - 4.48 (m, 1 H) 4.53 - 4.67 (m, 1 H)。[M+1]⁺ = 628.4。

实施例 4



合成路线:



步骤 1: 化合物 **4-2** 的合成

将化合物 **4-1** 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL), 加入 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐(1.24 g, 3.27 mmol), 搅拌 0.5 h, 随后加入二异丙基胺(1.41 g, 10.90 mmol, 1.90 mL)和化合物 **1-3** 盐酸盐 (527.06 mg, 2.40 mmol), 在 20℃反应 2 h。向反应体系加入乙酸乙酯(200 mL)和 3%柠檬酸溶液 (100 mL)萃取, 分得有机相, 再用于半饱和食盐水 (100 mL)洗至中性, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=1:0~10:1) 纯化, 得到化合物 **4-2**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 5.44 - 5.24 (m, 1H), 4.44 (dd, J=6.6, 8.8 Hz, 1H), 4.36 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 2H), 3.85 (dd, J=7.9, 10.3 Hz, 1H), 3.66 (dd, J=3.5, 10.3 Hz, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 2H), 1.98 - 1.59 (m, 13H), 1.50 - 1.43 (m, 9H), 1.27 - 1.25 (m, 3H)。

步骤 2: 化合物 **4-3** 的合成

将 **4-2** (0.8 g, 2.03 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)和水(6 mL), 加入一水合氢氧化锂(170.19 mg, 4.06 mmol), 在 20℃搅拌 16 h。向反应体系加入二氯甲烷 (200 mL) 和 3%柠檬酸 (100 mL) 萃取, 分得有机相, 再用

饱和食盐水(100 mL)洗至中性,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得到化合物 **4-3**。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 4.36 (br d, J =8.3 Hz, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 3.95 - 3.77 (m, 2H), 3.73 (br t, J =6.2 Hz, 1H), 2.76 - 2.61 (m, 2H), 2.02 - 1.57 (m, 13H), 1.44 (s, 9H)。

步骤 3: 化合物 **4-4** 的合成

将 **4-3** (0.7 g, 1.91 mmol) 溶于 2-丁酮(15 mL)加入 1-羟基苯并三氮唑(258.11 mg, 1.91 mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(439.43 mg, 2.29 mmol)搅拌 0.5 h, 随后加入二异丙基乙胺(1.23 g, 9.55 mmol, 1.66 mL)和化合物 **1-2** 盐酸盐(467.88 mg, 2.10 mmol), 在 20℃ 反应 16 h。向反应体系加入 3% 柠檬酸(100 mL)和二氯甲烷(200 mL)萃取, 分得有机相, 再用饱和食盐水(100 mL)萃取, 分得有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。经硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇=1:0~10:1)纯化, 得到化合物 **4-4**。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.65 (br d, J =8.4 Hz, 1H), 7.99 - 7.69 (m, 1H), 7.61 - 7.44 (m, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 1H), 4.34 (d, J =8.0 Hz, 1H), 4.22 (d, J =4.0 Hz, 1H), 3.92 (dd, J =7.9, 10.3 Hz, 1H), 3.78 (br dd, J =3.6, 10.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 2.75 - 2.50 (m, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 2.05 - 1.52 (m, 14H), 1.49 - 1.39 (m, 9H)。

步骤 4: 化合物 **4-5** 的合成

将化合物 **4-4** (0.75 g, 1.40 mmol) 溶于四氢呋喃(7.5 mL), 降温至 0℃, 加入硼氢化锂(91.66 mg, 4.21 mmol), 缓慢升温至 20℃, 反应 1 h。向反应体系加入饱和 NH₄Cl(30 mL)搅拌 30 min, 淬灭反应, 随后加入二氯甲烷(60 mL×2)萃取, 分得有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。得到化合物 **4-5**。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 4.35 (br d, J =7.9 Hz, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 4.04 - 3.89 (m, 2H), 3.85 - 3.66 (m, 2H), 3.50 (br t, J =5.2 Hz, 2H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.74 - 2.56 (m, 3H), 2.44 (br d, J =7.6 Hz, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.00 - 1.74 (m, 14H), 1.44 (s, 9H)。

步骤 5: 化合物 **4-6** 的合成

将 **4-5** (0.55 g, 1.09 mmol) 溶于二氯甲烷(20 mL), 加入戴斯-马丁氧化剂(506.49 mg, 1.19 mmol), 在 25℃ 搅拌 16 h。向反应体系加入饱和硫代硫酸钠溶液(30 mL×2)和饱和碳酸氢钠溶液(30 mL×2)和二氯甲烷(60 mL)萃取, 分得有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。得到化合物 **4-6**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 9.56 - 9.44 (m, 1H), 8.01 (br d, J =6.0 Hz, 1H), 6.14 - 5.97 (m, 1H), 5.50 - 5.35 (m, 1H), 4.55 - 4.29 (m, 3H), 3.94 - 3.83 (m, 1H), 3.65 (br d, J =7.3 Hz, 1H), 3.42 - 3.29 (m, 2H), 2.94 - 2.76 (m, 2H), 2.74 - 2.68 (m, 1H), 2.60 - 2.49 (m, 1H), 2.39 (td, J =3.2, 5.9 Hz, 1H), 1.97 - 1.60 (m, 15H), 1.44 (s, 8H)。

步骤 6: 化合物 **4-7** 的合成

将化合物 **4-6** (0.75 g, 1.49 mmol) 溶于二氯甲烷(7.5 mL), 加入冰乙酸(107.10 mg, 1.78 mmol)和叔丁基异氰(148.27 mg, 1.78 mmol), 在 20℃ 搅拌 2 h。向反应体系加入饱和氯化铵溶液(30 mL)和二氯甲烷(60 mL)萃取, 分得有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。得到化合物 **4-7**。[M+1]⁺=648.2。

步骤 7: 化合物 **4-8** 的合成

将化合物 **4-7** (0.8 g, 1.23 mmol) 溶于甲醇(6.5 mL)和水(4 mL), 加入碳酸钾(426.69 mg, 3.09 mmol), 在 20℃ 搅拌 2 h。向反应体系加入饱和碳酸氢钠溶液(30 mL)搅拌 10 min, 加入二氯甲烷(60 mL)萃取, 分得有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。经硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇=1:0~10:1)纯化, 得到化合物 **4-8**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.08 (br d, J =8.3 Hz, 1H), 6.87 - 6.62 (m, 1H), 6.07 - 5.94 (m, 1H), 5.98 (br s, 1H), 5.35 (br d, J =8.6 Hz, 1H), 4.52 - 4.30 (m, 2H), 4.28 - 3.98 (m, 3H), 3.74 - 3.57 (m, 1H), 3.33 (br d, J =8.3 Hz, 2H), 2.81 - 2.65 (m, 3H), 2.54 (td, J =8.0, 15.5 Hz, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.03 - 1.69 (m, 13H), 1.63 - 1.52 (m, 2H), 1.46 -

1.41 (m, 9H), 1.38 - 1.32 (m, 9H)。

步骤 8: 化合物 4-9 的合成

将化合物 **4-8** (0.65 g, 1.07 mmol) 溶于二氯甲烷(12 mL)，加入戴斯-马丁氧化剂(682.67 mg, 1.61 mmol)，在 20℃ 反应 16 h。向反应体系加入饱和硫代硫酸钠溶液(30 mL×2)和饱和碳酸氢钠溶液溶液 (30 mL×2)和二氯甲烷(60 mL)萃取，分得有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。经硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇=1:0~10:1)纯化得到化合物 **4-9**。[M+1]⁺=604.5。

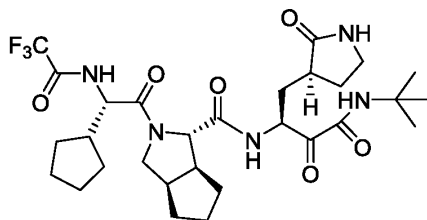
步骤 9: 化合物 **4-10** 的三氟乙酸盐的合成

化合物 **4-9** (450 mg, 745.34 μmol) 溶于二氯甲烷(6 mL)，加入三氟乙酸(1.5 mL)，在 20℃ 反应 1 h。反应体系减压浓缩，得到目标化合物 **4-10** 的三氟乙酸盐。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.51 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.04 (br s, 3H), 7.64 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.23 - 5.05 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.79 - 3.65 (m, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.15 - 3.04 (m, 1H), 2.69 (br d, *J*=7.4 Hz, 3H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 1.85 - 1.51 (m, 13H), 1.48 - 1.33 (m, 2H), 1.30 (s, 9H)。

步骤 10: 化合物 **4** 的合成

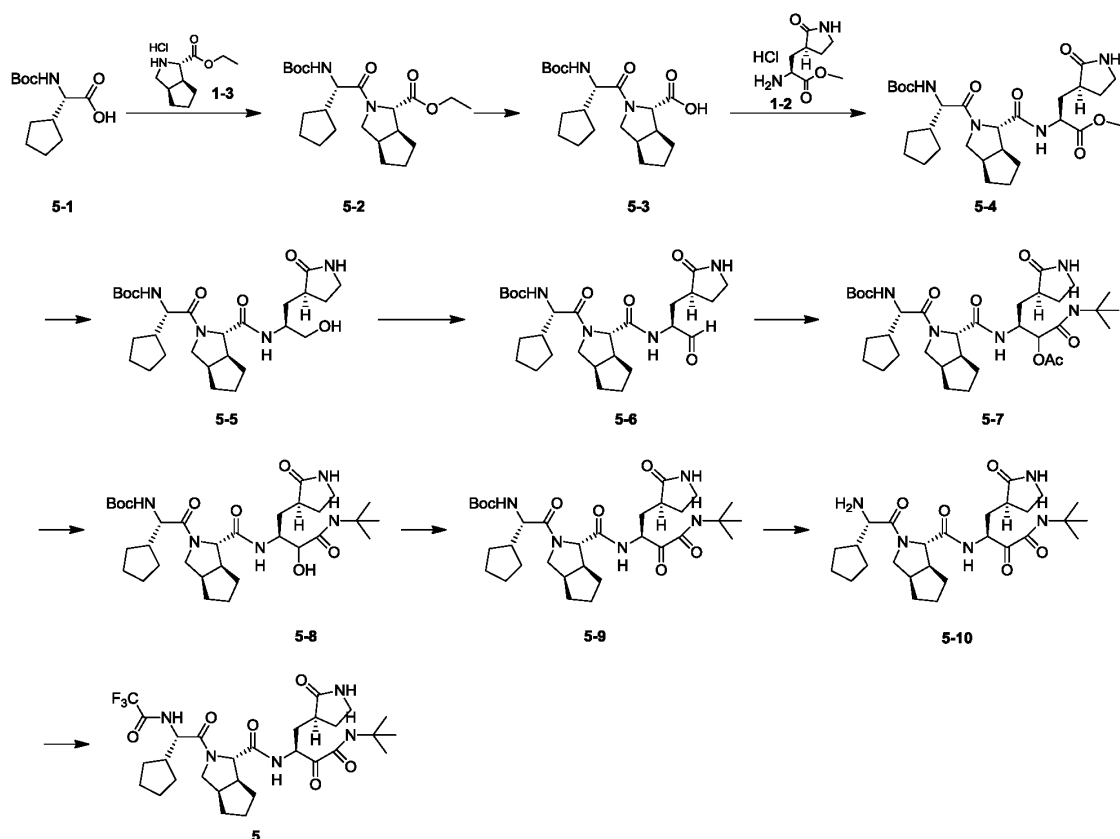
将 **4-10** 的三氟乙酸盐(275 mg, 546.03 μmol) 溶于二氯甲烷(2.7 mL)，在 0℃，加入吡啶(431.91 mg, 5.46 mmol)和三氟乙酸酐(286.71 mg, 1.37 mmol)，在 20℃ 反应 2 h。向反应体系加入 3% 柠檬酸溶液 (30 mL) 和二氯甲烷 (60 mL×2) 萃取，分得有机相，再用饱和食盐水(60 mL)洗至中性，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。经硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇=10:1)纯化，得到化合物 **4**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 8.09 (br d, *J*=5.9 Hz, 1H), 7.40 (br d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.89 - 6.71 (m, 1H), 5.92 - 5.79 (m, 1H), 5.41 - 5.20 (m, 1H), 4.90 - 4.68 (m, 1H), 4.28 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 4.01 - 3.82 (m, 1H), 3.61 - 3.46 (m, 1H), 3.40 - 3.29 (m, 2H), 2.86 (br d, *J*=11.0 Hz, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 2.55 - 2.42 (m, 1H), 2.00 - 1.62 (m, 17H), 1.40 - 1.37 (m, 9H)。

实施例 5



5

合成路线:



步骤 1: 化合物 5-2 的合成

将化合物 **5-1** (0.65 g, 2.67 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL), 然后将 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐 (1.22 g, 3.21 mmol) 加入到反应体系, 在 20℃ 下搅拌 0.5h。然后将二异丙基乙胺 (863.20 mg, 6.68 mmol) 和化合物 **1-3** 盐酸盐 (704.37 mg, 3.21 mmol) 分别加入到反应体系, 反应在 20℃ 下搅拌 5h。反应直接用 3% 的柠檬酸 (30 mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取 (60 mL), 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。过柱机纯化, 馏分直接减压浓缩。得到化合物 **5-2**。[M+1]⁺ = 409.2。

步骤 2: 化合物 5-3 的合成

将化合物 **5-2** (1 g, 2.11 mmol) 溶于四氢呋喃 (18 mL) 和水 (6 mL) 中, 将一水合氢氧化锂 (176.83 mg, 4.21 mmol) 加入到反应体系。反应在 25℃ 搅拌 12h。反应用 3% 的柠檬酸稀释 (30 mL), 并用乙酸乙酯萃取 (60 mL), 有机相合并并用饱和食盐水洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。得到产品无需纯化。得到化合物 **5-3**。[M+1]⁺ = 381.2。

步骤 3: 化合物 5-4 的合成

将化合物 **5-3** (1 g, 2.63 mmol) 溶于 2-丁酮 (40 mL), 然后将 1-羟基苯并三氮唑 (355.13 mg, 2.63 mmol) 和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (604.61 mg, 3.15 mmol) 加入到反应体系, 反应在 25℃ 搅拌 0.5h, 然后再将二异丙基乙胺 (1.36 g, 10.51 mmol) 和化合物 **1-2** 盐酸盐 (702.28 mg, 3.15 mmol) 加入到反应体系中, 反应继续搅拌 16h。反应用二氯甲烷萃取 (30 mL), 有机相用 3% 的柠檬酸洗涤 (30 mL), 饱和食盐水洗涤 (20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。过柱机进行纯化得到化合物 **5-4**。[M+1]⁺ = 549.3。

步骤 4: 化合物 5-5 的合成

将化合物 **5-4** (1.24 g, 2.26 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL), 然后将硼氢化锂(147.67 mg, 6.78 mmol)加入到反应体系, 反应在 25℃搅拌 3h。反应应用二氯甲烷萃取 (30 mL), 有机相用饱和氯化铵淬灭 (30 mL), 饱和食盐水洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。得到化合物 **5-5**。[M+1]⁺ = 521.3。

步骤 5: 化合物 **5-6** 的合成

将化合物 **5-5** (0.5 g, 960.32 μmol)溶于二氯甲烷(20 mL), 然后将戴斯-马丁试剂(448.04 mg, 1.06 mmol)加入到反应体系, 反应在 25℃搅拌 16h。反应应用饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL) 和硫代硫酸钠溶液 (20 mL) 淬灭, 二氯甲烷萃取 (60 mL)。无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。得到化合物 **5-6**。[M+1]⁺ = 519.3。

步骤 6: 化合物 **5-7** 的合成

将化合物 **5-6** (0.6 g, 1.16 mmol)和冰乙酸(83.36 mg, 1.39 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL), 然后将叔丁基异氰(115.40 mg, 1.39 mmol)加入到反应体系, 反应在 25℃下搅拌 3h。反应直接用水稀释 (20 mL), 二氯甲烷 (60 mL) 萃取, 合并有机相, 干燥, 浓缩。柱层析纯化, 得到化合物 **5-7**。[M+1]⁺ = 662.4。

步骤 7: 化合物 **5-8** 的合成

将化合物 **5-7** (0.4 g, 604.39 μmol)溶于甲醇(12 mL), 然后将碳酸钾(208.83 mg, 1.51 mmol)的水溶液(6 mL)加入到反应体系中, 反应 25℃继续搅拌 12h。反应用水 (50 mL) 稀释, 二氯甲烷萃取 (60 mL), 有机相合并并用 3%的柠檬酸 (15 mL) 洗涤, 并用饱和食盐水洗涤 (20 mL)。无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到化合物 **5-8**。[M+1]⁺ = 620.4。

步骤 8: 化合物 **5-9** 的合成

将化合物 **5-8** (0.35 g, 564.71 μmol)溶于二氯甲烷(10 mL), 然后将戴斯-马丁试剂(359.27 mg, 847.06 μmol)加入到反应体系中, 反应 25℃继续搅拌 12h。反应应用饱和碳酸氢钠溶液(20 mL)和硫代硫酸钠溶液(20 mL)淬灭, 二氯甲烷萃取 (20 mL×3), 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到化合物 **5-9**。[M+1]⁺ = 618.4。

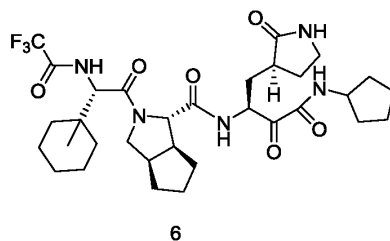
步骤 9: 化合物 **5-10** 的合成

将化合物 **5-9** (240 mg, 388.49 μmol)溶于二氯甲烷(6 mL), 加入三氟乙酸(1.5 mL), 在 20℃下反应 1 h。反应浓缩得到化合物 **5-10**。[M+1]⁺ = 518.4。

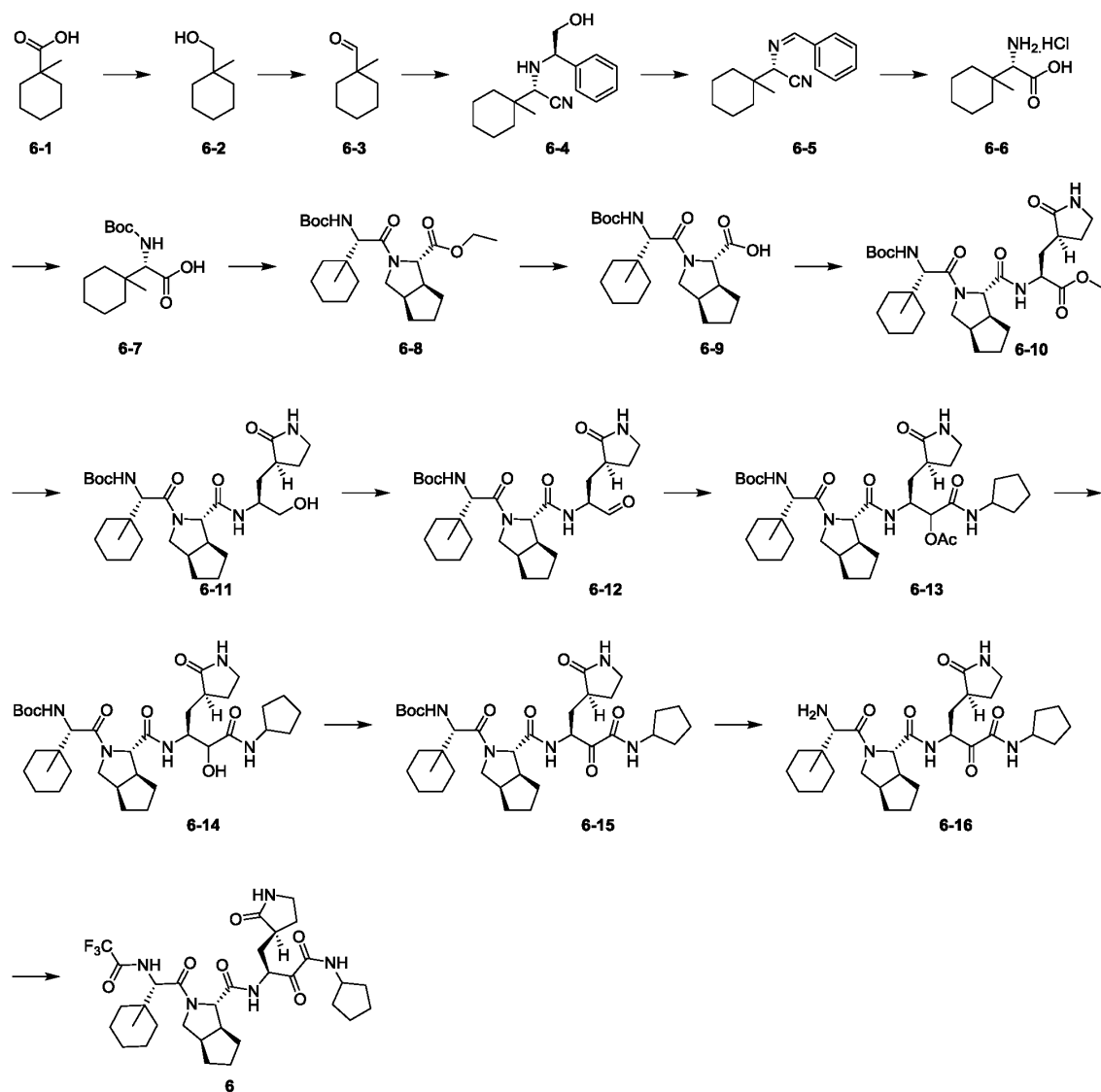
步骤 10: 化合物 **5** 的合成

将化合物 **5-10** (180 mg, 347.72 μmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 在 0℃, 加入吡啶(275.05 mg, 3.48 mmol)和三氟乙酸酐(182.58 mg, 869.30 μmol), 反应 20℃下反应 2 h。向反应体系加入二氯甲烷(60 mL)和 3%柠檬酸溶液 (30 mL)萃取, 分得有机相, 再用饱和食盐水(30 mL)萃取, 分得有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。柱层析纯化得到化合物 **5**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.79 - 9.92 (m, 1 H) 8.46 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 7.12 - 7.99 (m, 2 H) 5.95 - 6.29 (m, 1 H) 4.89 - 5.14 (m, 1 H) 4.02 - 4.38 (m, 2 H) 3.57 - 3.86 (m, 2 H) 2.87 - 3.30 (m, 3 H) 2.63 - 2.76 (m, 1 H) 2.01 - 2.42 (m, 3 H) 1.36 - 1.99 (m, 15 H) 1.26 - 1.33 (m, 9 H) 1.15 - 1.26 (m, 2 H)。

实施例 6



合成路线:



步骤 1: 化合物 **6-2** 的合成

将硼氢化钠(10.42 g, 275.44 mmol)溶于四氢呋喃(300 mL)中, 氮气置换三次, 降温至 0℃, 将化合物 **6-1**(20 g, 140.65 mmol) 溶于四氢呋喃(100 mL)中, 缓慢滴加入体系中然后缓慢滴加三氟化硼乙醚(281.30 mmol, 34.72 mL)。反应液升温至 20℃ 搅拌 2 h。加入乙醇(1 L), 搅拌 15 min, 将反应液浓缩, 加入水(100 mL), 用二氯甲烷(100 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 **6-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.6 (s, 2 H), 1.40 - 1.56 (m, 5 H), 1.23 - 1.37 (m, 5 H), 0.93 (s, 3 H)。

步骤 2: 化合物 **6-3** 的合成

将化合物 **6-2**(17.99 g, 140.32 mmol)溶于二氯甲烷(180 mL), 加入吡啶氯铬酸盐 (45.37 g, 210.47 mmol) 和硅胶(45 g, 748.59 mmol)。反应液在 20℃ 搅拌 16 h。反应液过滤, 滤液在 20℃ 下减压浓缩, 得到粗品 **6-3** 直接用于下一步反应。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.37 (s, 1 H), 1.16 - 1.54 (m, 10 H), 0.93 (s, 3 H)。

步骤 3: 化合物 **6-4** 的合成

将化合物 **6-3** (17 g, 134.71 mmol)溶于氯仿(150 mL), 加入 R-苯甘氨酸(18.48 g, 134.71 mmol), 反应液

在 20℃ 下搅拌 2 h, 降温至 0℃, 加入三甲基氧硅烷(26.73 g, 269.42 mmol, 33.71 mL), 反应液在 20℃ 搅拌 16 h。将反应液减压浓缩至干。所得粗品经硅胶柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1), 得到化合物 **6-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.13- 7.27 (m, 5 H), 3.89 - 3.96 (m, 1 H), 3.61 - 3.69 (m, 1 H), 3.37 - 3.47 (m, 1 H), 2.92 - 3.02 (m, 1 H), 1.03- 1.41 (m, 10 H), 0.93 (s, 3 H). [M+1]⁺ = 273.2.

步骤 4: 化合物 **6-5** 的合成

将化合物 **6-4** (10 g, 36.71 mmol) 溶于甲醇(100 mL)和二氯甲烷(100 mL), 降温至 0℃, 加入四醋酸铅(13.56 g, 27.53 mmol), 置换氮气三次, 反应在 0℃ 下搅拌 2 h。加入饱和碳酸氢钠溶液 (200 mL), 用二氯甲烷(45 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品 **6-5**。[M+1]⁺ = 241.0.

步骤 5: 化合物 **6-6** 的合成

将化合物 **6-5** (5.4 g, 22.47 mmol) 溶于盐酸(6M, 490 mL)中, 反应液升温至 100℃ 搅拌 24 h。反应液冷却至室温, 用氯仿(300 mL×3)萃取, 水相减压浓缩得到化合物 **6-6**。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4.46 (s, 1 H), 1.41- 1.74 (m, 10 H), 1.20 (s, 3 H).

步骤 6: 化合物 **6-7** 的合成

将化合物 **6-6** (3.6 g, 17.33 mmol) 溶解于甲醇(36 mL)中, 加入三乙胺(52.00 mmol, 7.24 mL)和二碳酸二叔丁酯(26.00 mmol, 5.97 mL), 反应液在 20℃ 下搅拌 4 h。反应液用柠檬酸水溶液 (3%) 调节至 pH = 3, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 **6-7**。

步骤 7: 化合物 **6-8** 的合成

将化合物 **6-7** (1.5 g, 5.53 mmol) 和化合物 **1-3** 的盐酸盐(1.46 g, 6.63 mmol) 溶于乙酸乙酯 (15 mL) 中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(2.86 g, 22.11 mmol, 3.85 mL) 和正丙基磷酸酐(5.28 g, 8.29 mmol, 4.93 mL, 50% 的乙酸乙酯溶液), 反应液在 55℃ 搅拌 16 h。将水 (30 mL) 加入反应液中, 用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇 = 100:0 ~ 10:1) 纯化, 得到化合物 **6-8**。[M+1]⁺ = 437.1.

步骤 8: 化合物 **6-9** 的合成

将化合物 **6-8** (1.52 g, 3.48 mmol) 溶于甲醇(15 mL) 和水(5 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂(166.77 mg, 6.96 mmol), 反应液在 20℃ 搅拌 16 h。将反应液用 3% 的柠檬酸水溶液调节至 pH = 3, 乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 **6-9**。[M-56+H]⁺ = 353.2.

步骤 9: 化合物 **6-10** 的合成

将化合物 **6-9** (1.42 g, 3.48 mmol) 和化合物 **1-1** (1.50 g, 4.18 mmol, TsOH) 溶于乙酸乙酯(15 mL) 中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(1.80 g, 13.92 mmol, 2.42 mL) 和正丙基磷酸酐(5.28 g, 8.29 mmol, 4.93 mL, 50% 乙酸乙酯溶液), 反应在 55℃ 搅拌 16 h。在反应液中加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯(30 mL) 萃取三次, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。经硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇=100:0 - 10:1) 纯化, 得化合物 **6-10**。[M+1]⁺ = 577.4.

步骤 10: 化合物 **6-11** 的合成

将化合物 **6-10** (605 mg, 1.05 mmol) 溶于 THF (12 mL), 在 0℃ 下缓慢加入 LiBH₄ (45 mg, 2.1 mmol), 缓慢升温至 20℃ 反应 2 h。将反应液中缓慢加入饱和的氯化铵溶液(10 mL), 用二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得化合物 **6-11**。[M+1]⁺ = 549.1.

步骤 11: 化合物 **6-12** 的合成

将化合物 **6-11** (575 mg, 1.05 mmol) 溶于二氯甲烷(10 mL) 中, 加入戴斯-马丁试剂 (533.35 mg, 1.26 mmol), 反应液在 20℃ 搅拌 16 h。将饱和硫代硫酸钠溶液(10 mL) 和饱和碳酸氢钠溶液(10 mL) 加入反应液

中,用二氯甲烷(20 mL×3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,所得粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=100:0 - 10:1)得到化合物 **6-12**。[M+1]⁺ = 547.1.

步骤 12: 化合物 **6-13** 的合成

将化合物 **6-12** (330 mg, 603.63 μmol) 溶于二氯甲烷(3 mL)中,加入乙酸 (72.50 mg, 1.21 mmol, 69.04 μL) 和环戊基异氰(68.92 mg, 724.35 μmol, 80.14 μL),反应液在 20℃搅拌 2 h。将饱和氯化铵水溶液(5 mL) 加入反应液,用二氯甲烷(10 mL×3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,所得粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=100: 0 to 10: 1), 得到化合物 **6-13**。[M+1]⁺ = 702.4.

步骤 13: 化合物 **6-14** 的合成

将化合物 **6-13** (304 mg, 433.12 μmol)溶于甲醇(3 mL)和水(2 mL)中,加入碳酸钾 (149.65 mg, 1.08 mmol),反应液在 20℃搅拌 4 h。将反应液用 3%的柠檬酸水溶液调节至 pH = 3,用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩得粗品化合物 **6-14**,直接用于下一步反应。[M+1]⁺ = 660.2.

步骤 14: 化合物 **6-15** 的合成

将化合物 **6-14** (285.7 mg, 432.97 μmol) 溶于二氯甲烷 (6 mL)中,加入戴斯-马丁试剂 (220.37 mg, 519.57 μmol),反应液在 20℃搅拌 16 h。将饱和硫代硫酸钠溶液(10 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(10 mL) 加入反应液中,用二氯甲烷(20 mL×3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,所得粗品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=100: 0 to 10: 1)得到 **6-15**。[M+1]⁺ = 658.4.

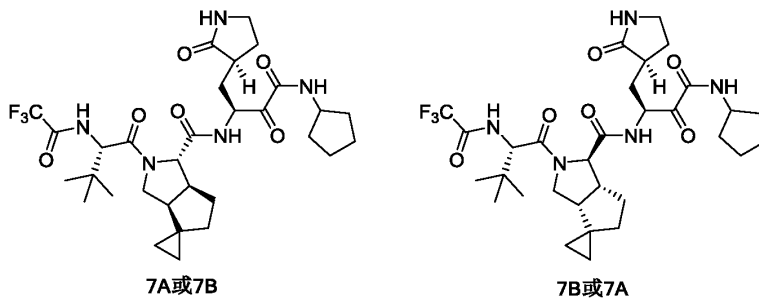
步骤 15: 化合物 **6-16** 的三氟乙酸盐的合成

将化合物 **6-15** (265.8 mg, 404.05 μmol)溶解于二氯甲烷 (2 mL)中,加入三氟乙酸 (921.40 mg, 8.08 mmol, 598.31 μL),反应液在 20℃搅拌 2 h。将反应液减压浓缩,得到化合物 **6-16** 的三氟乙酸盐,直接用于下一步反应。[M+1]⁺=558.3.

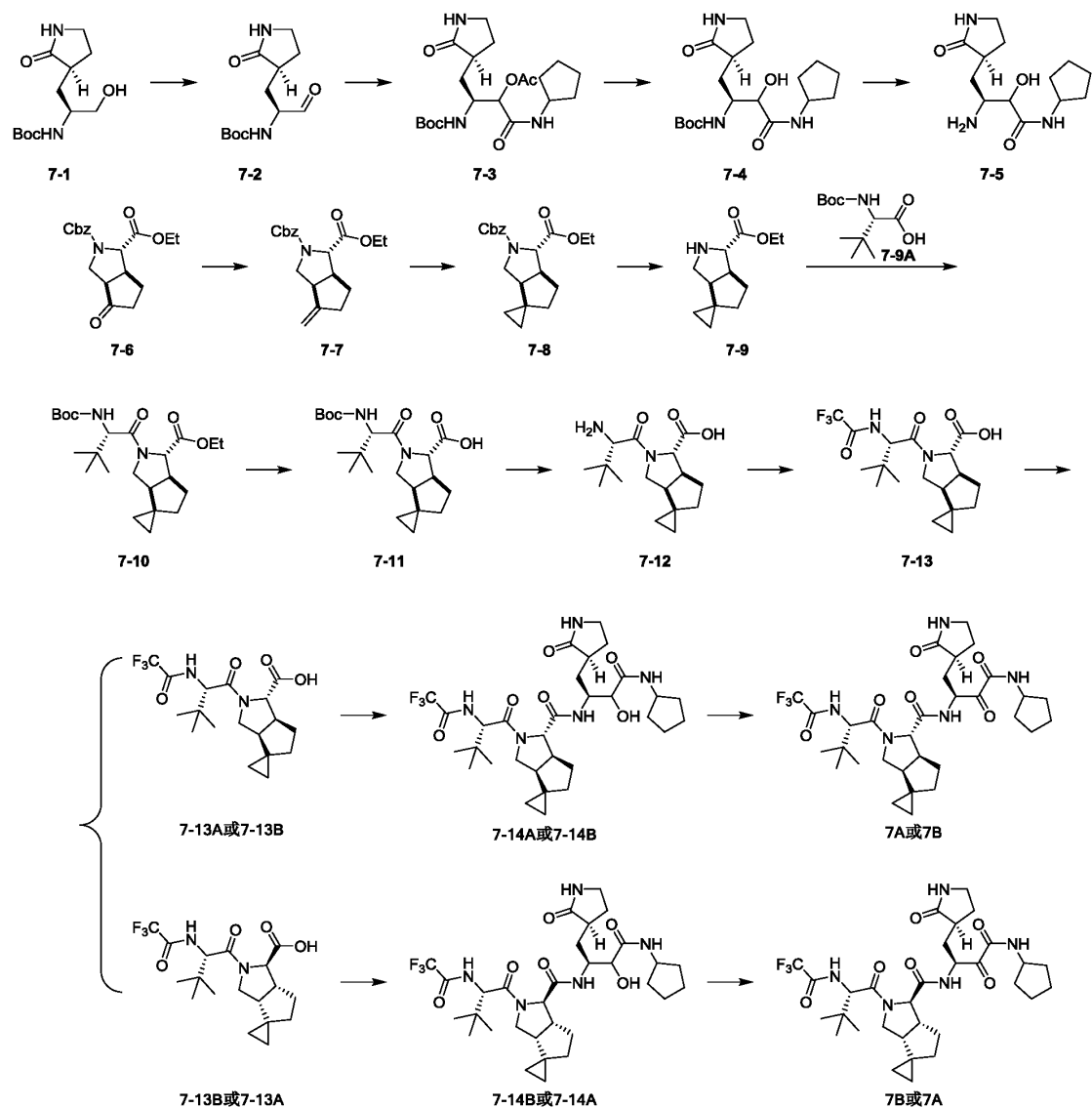
步骤 16: 化合物 **6** 的合成

将化合物 **6-16** 的三氟乙酸盐(271 mg, 403.43 μmol)溶于二氯甲烷(3 mL)中,0℃下加入吡啶(223.38 mg, 2.82 mmol, 227.94 μL)和三氟乙酸酐(127.10 mg, 605.14 μmol, 84.17 μL),反应液缓慢升温至 20℃搅拌 2 h。将水 (10 mL) 加入反应液中,用二氯甲烷(20 mL×3)萃取,合并有机相,分别用 3%柠檬酸 (50 mL) 和饱和食盐水(50 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。所得粗品经制备 HPLC 纯化(色谱柱: Xtimate C18 100*30mm*3μm;流动相: [A:水(甲酸)-B:乙腈];乙腈%: 40%-80%,8min) 得到化合物 **6**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.01 - 7.27 (m, 1 H), 6.76 - 6.99 (m, 1 H), 6.05 - 6.46 (m, 1 H), 5.02 - 5.43 (m, 1 H), 4.59 - 4.75 (m, 1 H), 4.25 - 4.49 (m, 1 H), 4.09 - 4.23 (m, 1 H), 3.75-4.08 (m, 1 H), 3.59 - 3.73 (m, 1 H), 3.25 - 3.54(m, 2 H), 2.42 - 2.92 (m, 3 H), 1.82-2.37 (m, 8 H), 1.25 - 1.80 (m, 20 H), 0.90-1.20 (m, 4 H). [M+1]⁺ = 654.4.

实施例 7



合成路线:



步骤 1: 化合物 7-2 的合成

将 **7-1** (90 g, 348.41 mmol) 溶于二氯甲烷 (900 mL) 中, 加入戴斯-马丁氧化剂 (162.55 g, 383.26 mmol)。反应液在 20℃ 下搅拌 2 h。将反应液用饱和硫代硫酸钠水溶液 (900 mL) 淬灭, 碳酸钠水溶液调节 pH 至 7-8, 分液, 水相用二氯甲烷 (900 mL) 萃取, 合并有机相, 减压浓缩, 得到化合物 **7-2**, 粗品直接用于下一步反应。

步骤 2: 化合物 7-3 的合成

将 N-环戊基甲酰胺 (2.79 g, 24.68 mmol) 溶于二氯甲烷 (55 mL) 中, 在 20℃ 下加入 Burgess 试剂 (7.67 g, 32.19 mmol), 反应液在 20℃ 搅拌 1 小时。加入水 (1.93 mL) 搅拌 30 分钟。然后加入 **7-2** (5.5 g, 21.46 mmol) 和乙酸 (2.45 mL), 反应液在 20℃ 下搅拌 12 小时。反应液中加入 2.5% 次氯酸钠水溶液 (105.62 mL), 搅拌 30 分钟。反应液分液, 水相用二氯甲烷 (50 mL × 2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩, 所得粗品 **7-3** 直接用于下一步。

步骤 3: 化合物 7-4 的合成

将 **7-3** (2 g, 5.41 mmol) 溶于甲醇 (60 mL) 和水 (30 mL) 中, 加入碳酸钾 (5.04 g, 36.45 mmol), 反应液于 20℃ 下搅拌 2 小时。将反应液用柠檬酸饱和溶液调节 pH 5~6, 然后用二氯甲烷 (100 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得粗品加入乙酸乙酯 (50 mL) 中, 搅拌下滴加正庚烷 (50 mL), 搅拌 2 小时, 过滤固体, 滤饼真空干燥得化合物 **7-4**。

$[M-100+1]^+ = 269.9$ 。

步骤 4: 化合物 7-5 的盐酸盐合成

将 **7-4** (10 g, 24.30 mmol) 溶于乙酸乙酯 (20 mL) 中, 加入盐酸乙酸乙酯溶液 (4 M, 5.41 mL), 反应液于 25℃ 下搅拌 12 小时。将反应液过滤, 滤液真空干燥得化合物 **7-5** 的盐酸盐。 $[M+1]^+ = 270.0$ 。

步骤 5: 化合物 7-7 的合成

将化合物 **7-6** (2.00 g, 6.04 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL) 中, 加入锌粉 (3.25 g, 49.70 mmol), 二氯二茂锆 (2.19 g, 7.24 mmol) 和二溴甲烷 (1.15 g, 6.64 mmol), 反应液加热至 80℃ 搅拌反应 5 小时。反应完成后, 冷却至室温, 加入水 (5 mL), 过滤, 收集滤液并使用甲基叔丁基醚 (100 mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。所得粗品通过快速硅胶色谱法 (ISCO®; 12g SepaFlash® 快速硅胶柱, 洗脱剂 0~20% 乙酸乙酯/石油醚, 流速 30 mL/min) 纯化得化合物 **7-7**。 $[M+1]^+ = 330.1$ 。

步骤 6: 化合物 7-8 的合成

在氮气保护下, 将二乙基锌 (1 M, THF, 37.95 mL) 加入二氯甲烷 (45 mL) 中, 反应液 0℃ 搅拌, 然后加入三氟乙酸 (4.33 g, 37.95 mmol), 搅拌 30 分钟。加入化合物 **7-7** (2.50 g, 7.59 mmol) 的二氯甲烷溶液 (70 mL), 反应液缓慢升温至 25℃ 搅拌 16 小时。加入饱和氯化铵水溶液 (100 mL), 分液, 水相用二氯甲烷 (100 mL×3) 萃取, 合并有机相, 减压浓缩。所得粗品通过快速硅胶色谱法 (ISCO®; 12g SepaFlash® 快速硅胶柱, 洗脱剂 0~20% 乙酸乙酯/石油醚, 流速 30 mL/min) 纯化得化合物 **7-8**。 $[M+1]^+ = 344.1$ 。

步骤 7: 化合物 7-9 的合成

将化合物 **7-8** (600.00 mg, 1.75 mmol) 溶于乙醇 (30 mL) 中, 加入盐酸二氧六环溶液 (4 M, 500.00 μ L) 和干钼碳 (200 mg, 10% 含量), 反应液在氢气 (15Psi) 下在 25℃ 搅拌反应 12 小时。反应液过滤, 收集滤液, 减压浓缩, 得到化合物 **7-9**, 粗品直接用于下一步。

步骤 8: 化合物 7-10 的合成

将化合物 **7-9A** (852.41 mg, 3.69 mmol) 和 **7-9** (735.00 mg, 3.51 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL) 和二氯甲烷 (40 mL) 中, 加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (1.81 g, 4.77 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.36 g, 10.53 mmol), 反应液在氮气保护下 25℃ 搅拌反应 16 小时。将反应液倒入 4M 的柠檬酸水溶液 200 mL 中, 二氯甲烷 (100 mL×3) 萃取, 合并有机相, 减压浓缩。所得粗品经快速硅胶色谱法 (ISCO®; 12g SepaFlash® 快速硅胶柱, 洗脱剂 0~20% 乙酸乙酯/石油醚, 流速 30 mL/min) 纯化得化合物 **7-10**。 $[M+Na]^+ = 445.2$ 。

步骤 9: 化合物 7-11 的合成

将化合物 **7-10** (1.30 g, 3.08 mmol) 溶于四氢呋喃 (6 mL), 水 (6 mL) 和甲醇 (6 mL) 中, 加入一水合氢氧化锂 (387.30 mg, 9.23 mmol), 反应液在 25℃ 搅拌反应 1 小时。将反应液倒入二氯甲烷 100 mL 中稀释, 然后加入 1N 的盐酸水溶液 50 mL, 分液萃取有机相, 水相使用二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得化合物 **7-11**, 粗品直接用于下一步。 $[M-tBu+1]^+ = 339.1$ 。

步骤 10: 化合物 7-12 的盐酸盐的合成

将化合物 **7-11** (1.20 g, 3.04 mmol) 溶于叔丁基甲醚 (10 mL), 加入盐酸乙酸乙酯 (4 M, 760.45 μ L), 反应液在 25 $^{\circ}$ C 搅拌反应 0.5 小时。将反应液减压浓缩得化合物 **7-12** 的盐酸盐, 粗品直接用于下一步。[M+1]⁺ = 295.1.

步骤 11: 化合物 7-13 的合成

将化合物 **7-12** 的盐酸盐 (1.20 g, 3.63 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 加入三乙胺 (1.84 g, 18.14 mmol) 和三氟乙酸乙酯 (1.03 g, 7.25 mmol), 反应液在 25 $^{\circ}$ C 搅拌反应 12 小时。将反应液减压浓缩, 加入二氯甲烷 (100 mL), 用 5% 柠檬酸水溶液 100 mL 洗涤, 分液萃取, 水相使用二氯甲烷 (200 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 有机相浓缩干。粗品用甲基叔丁基醚和石油醚 (1:6, 10 mL) 的混合溶剂在 25 $^{\circ}$ C 搅拌 1 小时, 过滤得到粗品 **7-13**, 直接用于下一步。[M+1]⁺ = 390.9.

步骤 12: 化合物 7-13A 和 7-13B 的合成

将化合物 **7-13** (100 mg, 256.15 μ mol) 经制备 HPLC 纯化 (色谱柱: Xtimate C18 150 $\times$ 40mm $\times$ 5 μ m; 流动相: [A: 水(盐酸)-B: 乙腈]; 乙腈%: 43%-63%, 10min) 得 **7-13A** (前峰, 保留时间: 4.198 min, [M+1]⁺ = 391.2) 和 **7-13B** (后峰, 保留时间: 4.377 min, [M+1]⁺ = 391.2)。分析方法: 色谱柱: ChromCore 120 C18 3 μ m, 3.0 $\times$ 30mm; 流动相: [A: 水(三氟乙酸)-B: 乙腈]; 乙腈%: 6 分钟内 10%-80%, 然后 80% 保持 0.5 分钟, 流速 0.8 mL/分钟。

步骤 13: 化合物 7-14A 的合成

将化合物 **7-13A** (35 mg, 89.65 μ mol) 和 **7-5** 的盐酸盐 (41.12 mg) 溶于 DCM (0.5 mL) 中, 加入三 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (20.62 mg, 107.58 μ mol), 2-羟基吡啶-1-氧化物 (2.49 mg, 22.41 μ mol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (34.76 mg, 268.96 μ mol), 反应液在 25 $^{\circ}$ C 搅拌反应 1 小时。将反应液用二氯甲烷 (5 mL) 稀释, 分别用饱和柠檬酸水溶液 (1 mL) 和饱和食盐水 (1 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相浓缩干得到粗品 **7-14A**, 直接用于下一步。[M+1]⁺ = 642.2。

步骤 14: 化合物 7-14B 的合成

将化合物 **7-13B** (25.00 mg, 64.04 μ mol) 和 **7-5** 的盐酸盐 (29.37 mg) 溶于 DCM (0.5 mL) 中, 加入三 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (14.73 mg, 76.84 μ mol), 2-羟基吡啶-1-氧化物 (1.78 mg, 16.01 μ mol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (24.83 mg, 192.11 μ mol), 反应液在 25 $^{\circ}$ C 搅拌反应 1 小时。将反应液用二氯甲烷 (5 mL) 稀释, 分别用饱和柠檬酸水溶液 (1 mL) 和饱和食盐水 (1 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相浓缩干得到粗品 **7-14B**, 直接用于下一步。[M+1]⁺ = 642.2。

步骤 15: 化合物 7A 的合成

将化合物 **7-14A** (50 mg, 77.92 μ mol) 溶于 DCM (0.5 mL) 中, 加入戴斯马丁氧化剂 (39.66 mg, 93.50 μ mol), 反应液在 25 $^{\circ}$ C 搅拌反应 1 小时。将反应液用二氯甲烷 (10 mL) 稀释, 分别用饱和硫代硫酸钠水溶液 (2 mL), 饱和碳酸氢钠水溶液 (2 mL) 和饱和食盐水 (2 mL) 洗涤。无水硫酸钠干燥, 有机相浓缩干。所得粗品经硅胶柱 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1 至 0:1) 纯化得化合物 **7A**。[M+1]⁺ = 640.2。

步骤 16: 化合物 7B 的合成

将化合物 **7-14B** (35 mg, 54.54 μ mol) 溶于 DCM (0.5 mL) 中, 加入戴斯马丁氧化剂 (27.76 mg, 65.45 μ mol), 反应液在 25 $^{\circ}$ C 搅拌反应 1 小时。将反应液用二氯甲烷 (10 mL) 稀释, 分别用饱和硫代硫酸钠水溶液 (2 mL), 饱和碳酸氢钠水溶液 (2 mL) 和饱和食盐水 (2 mL) 洗涤。无水硫酸钠干燥, 有机相浓缩干。所得粗品经硅胶柱 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1 至 0:1) 纯化得化合物 **7B**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.95 (br d, J=4.02 Hz, 1H), 7.31 (br d, J=9.29 Hz, 1H), 6.76 (br d, J=7.78 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.00-5.10 (m, 1H), 4.71 (d, J=9.03 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.10-4.19 (m, 1H), 4.05 (t, J=9.91 Hz, 1H), 3.66 (dd, J=6.40, 10.67 Hz, 1H),

3.28-3.37 (m, 2H), 3.02 (q, J=7.11 Hz, 1H), 2.37-2.53 (m, 3H), 1.95-2.25 (m, 5H), 1.81-1.92 (m, 2H), 1.64-1.76 (m, 1H), 1.63-1.78 (m, 4H), 1.39-1.51 (m, 3H), 1.20-1.35 (m, 3H), 1.06-1.08 (m, 1H), 1.08 (s, 9H), 0.56-0.59 (m, 3H), 0.45-0.48 (m, 1H)。[M+1]⁺ = 640.2。

生物测试

实验例 1: 评价受试化合物的体外抗新型冠状病毒 Mpro 蛋白酶活性

1. 实验材料:

1.1 试剂、耗材及来源:

Tris: Sigma;

EDTA: Sigma;

NaCl: Sigma;

384 well Plate: Perkin Elmer;

Dimethyl sulfoxide (DMSO): Sigma;

Substrate(Dabcyl-KTSAVLQSGFRKM-(Edans)): GenScript;

SARS-CoV-2 Mpro: WuXi AppTec;

GC376: TargetMol。

1.2 仪器及来源:

SpectraMax M2e 酶标仪: Molecular Devices;

Echo 655 液体工作站: Labcyte;

台式高速离心机: Eppendorf。

2. 实验方法:

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

3. 数据分析:

1) 使用以下公式计算抑制率:

$$\text{抑制率}\% = \frac{[(\text{化合物-BG}_{\text{化合物}}) - (\text{ZPE-BG}_{\text{ZPE}})]}{[(\text{HPE-BG}_{\text{HPE}}) - (\text{ZPE-BG}_{\text{ZPE}})]} \times 100\%$$

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

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

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

BG: 背景对照孔. 包含 25μM 底物+化合物, 不含 Mpro 蛋白

2) 使用 GraphPad Prism 软件对化合物的抑制率数据(抑制率%)进行 log(agonist) vs. response -- Variable slope 非线性拟合分析, 得到化合物的 IC₅₀ 值, 实验结果见表 1。

表 1：受试化合物的体外抗新型冠状病毒 Mpro 蛋白酶活性

化合物编号	IC ₅₀ (nM)
1	6
2	11
3	25
4	104
5	50
6	12
7A	15

结论：本发明化合物具有较好的体外抗新型冠状病毒 Mpro 蛋白酶活性。

实验例 2：应用细胞病变模型评价化合物体外抗冠状病毒的活性

1. 实验材料

1.1. 试剂、耗材及来源

MEM 培养基：Sigma；
L-谷氨酰胺(L-Glutamine)：Gibco；
非必需氨基酸：Gibco；
双抗(Penicillin-Streptomycin Solution)：HyClone；
胎牛血清(FBS)：ExCell；
磷酸盐缓冲液(DPBS)：Corning；
0.25% 胰酶：Gibco
CellTiter Glo 细胞活性检测试剂盒：Promega；
瑞德西韦(Remdesivir)：MCE；
96 孔板：Grenier。

1.2. 仪器与来源

酶标仪：BioTek；
细胞计数仪：Beckman；
CO₂ 培养箱：Thermo。

1.3. 细胞和病毒

MRC5 细胞和冠状病毒 HCoV OC43 购自 ATCC。

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

2. 实验方法

表 2 本研究所用病毒试验方法

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

细胞以一定密度(表 2)接种到 96 微孔板中并于 5% CO₂、37℃培养箱中培养过夜。第二天，加入倍比稀释后的化合物(8 个浓度点、双复孔)，50 μL 每孔。随后稀释好的病毒以每孔 100 TCID₅₀ 加入细胞，50 μL 每孔。设置细胞对照(细胞，无化合物处理或病毒感染)，病毒对照(细胞感染病毒，无化合物处理)和培养液对照(只有培养液)。该实验培养液终体积为 200 μL，培养液中 DMSO 的终浓度分别为 0.5%。细胞于 5% CO₂、33℃培养箱中培养 5 天。使用细胞活力检测试剂盒 CellTiter Glo(Promega)检测细胞活力。细胞毒性实验与抗病毒实验条件相同，但无病毒感染。

3. 数据分析

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

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

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

使用 GraphPad Prism 对化合物的抑制率和细胞活率进行非线性拟合分析，计算化合物的半数有效浓度(EC50)和半数细胞毒性浓度(CC50)值，实验结果见表 3。

表 3：细胞病变模型评价化合物体外抗冠状病毒的活性

化合物编号	EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)
1	259	> 10000
2	368	> 10000
3	146	> 10000
4	823	> 10000
5	368	> 10000
7A	410	> 10000

结论：本发明化合物具有较好的的细胞水平的体外抗冠状病毒的活性，且无细胞毒性。

实验例3：小鼠药代动力学试验

本研究选用C57BL/6J雄性小鼠受试动物，应用LC/MS/MS法定量测定了小鼠经静脉注射和灌胃给予测试化合物在不同时间点的血浆浓度，以评价受试药物在小鼠体内的药代动力学特征。

将试验化合物溶液经口服和灌胃给予小鼠体内（过夜禁食，6-8周龄）。动物静脉给药后于0.083 h、0.25 h、0.5 h、1.0 h、2.0 h、4.0 h、8.0 h、24.0 h从小鼠隐静脉采血40 μL置于添加了EDTA-K2的抗凝管中，4℃，3200 g 离心10 min取血浆。血浆样品经处理后，采用LC-MS/MS法测定血药浓度。动物灌胃给药后于0.25 h、0.5 h、1.0 h、2.0 h、4.0 h、6.0 h、8.0 h、24.0 h从小鼠隐静脉采血40 μL置于添加了EDTA-K2的抗凝管中，4℃，3200 g 离心10 min取血浆。血浆样品经处理后，采用LC-MS/MS法测定血药浓度。实验结果见表4和表5。

表4 经静脉注射后在小鼠中的药代动力学参数

PF-07321332 (IV bolus 3mg/kg)		化合物1 (IV bolus 3mg/kg)		化合物3 (IV bolus 3mg/kg)	
Time (h)	C (nmol/L)	Time (h)	C (nmol/L)	Time (h)	C (nmol/L)
0.0830	11278	0.0830	6768	0.0830	6714
0.250	4321	0.250	5527	0.250	4735
0.500	967	0.500	3928	0.500	4266

1.00	107	1.00	1957	1.00	4452
2.00	14.4	2.00	867	2.00	2580
4.00	4.28	4.00	293	4.00	2014
8.00	5.84	8.00	89.7	8.00	1503
24.0	ND	24.0	6.59	24.0	223
T _{1/2} (h)	0.71	T _{1/2} (h)	3.80	T _{1/2} (h)	6.24
Cl (mL/min/kg)	30.2	Cl (mL/min/kg)	10.1	Cl (mL/min/kg)	2.50
Vdss (L/kg)	0.456	Vdss (L/kg)	1.38	Vdss (L/kg)	1.27
AUC _{0-last} (h*nmol/L)	3327	AUC _{0-last} (h*nmol/L)	7789	AUC _{0-last} (h*nmol/L)	30564

表5 经灌胃给药后在小鼠中的药代动力学参数

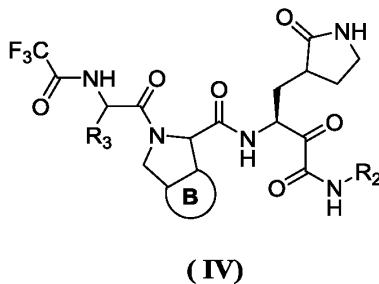
PF-07321332 (PO 10 mg/kg)		化合物1(PO 10 mg/kg)		化合物3 (PO 10 mg/kg)	
Time (h)	C (nmol/L)	Time (h)	C (nmol/L)	Time (h)	C (nmol/L)
0.250	2410	0.250	533	0.250	1407
0.500	2340	0.500	706	0.500	2702
1.00	1189	1.00	952	1.00	4314
2.00	492	2.00	1287	2.00	4427
4.00	183	4.00	661	4.00	3006
6.00	NA	6.00	291	6.00	2042
8.00	ND	8.00	187	8.00	1506
24.0	ND	24.0	2.69	24.0	205
T _{1/2} (h)	1.10	T _{1/2} (h)	2.63	T _{1/2} (h)	5.40
C _{max} (nmol/L)	2715	C _{max} (nmol/L)	1287	C _{max} (nmol/L)	4806
T _{max} (h)	0.292	T _{max} (h)	2.00	T _{max} (h)	1.50
AUC _{0-last} (h*nmol/L)	3577	AUC _{0-last} (h*nmol/L)	5698	AUC _{0-last} (h*nmol/L)	33033
F%	32.7%	F%	22%	F%	32%

ND表示未检测到，NA表示未检测。

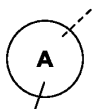
结论：本发明化合物较参考分子 **PF-07321332** 在血浆中的暴露量明显提高，清除速率更缓慢，半衰期更长，具有更好的药代动力学性质。

权 利 要 求 书

1. 式(IV)所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,



R_3 选自 $(R_1)_n$ 和 R_4 ;

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

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

R_{12} 选自 C_{1-3} 烷基、 CH_3CO -和 CH_3SO_2 -, 所述 C_{1-3} 烷基、 CH_3CO -和 CH_3SO_2 -任选独立地被 1、2 或 3 个 F 取代;

m 选自 0、1 和 2;

p 和 q 选自 1、2、3、4、5 和 6;

n 选自 0、1、2、3 和 4;

R_2 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和苄基, 所述 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和苄基任选被 1、2 或 3 个 F 取代;

R_4 选自任选独立地被 1、2 或 3 个 F 取代 C_{1-8} 烷基;

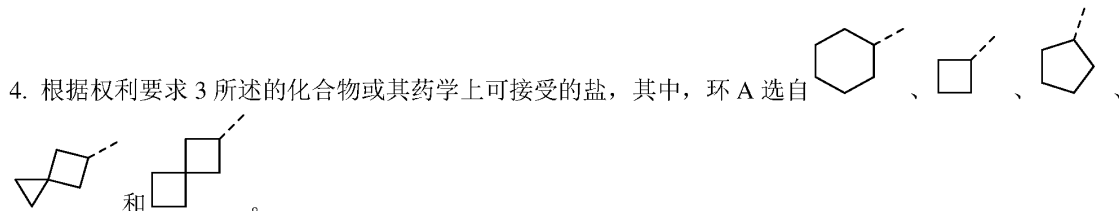
环 A 选自 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基和苯基;

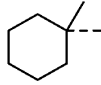
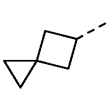
环 B 选自 C_{3-8} 环烷基和 5 元杂环烷基; 所述 C_{3-8} 环烷基和 5 元杂环烷基任选被 1 或 2 个 R_a 取代;

R_a 各自独立地选自 H 和 C_{1-3} 烷基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 选自 F 和甲基。

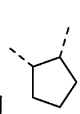
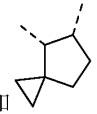
3. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 环 A 选自 C_{3-10} 环烷基。

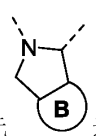
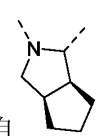
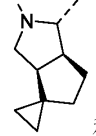
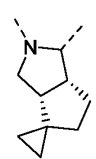


5. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,结构单元 $(R_1)_n$ 选自 、、、、、和 。

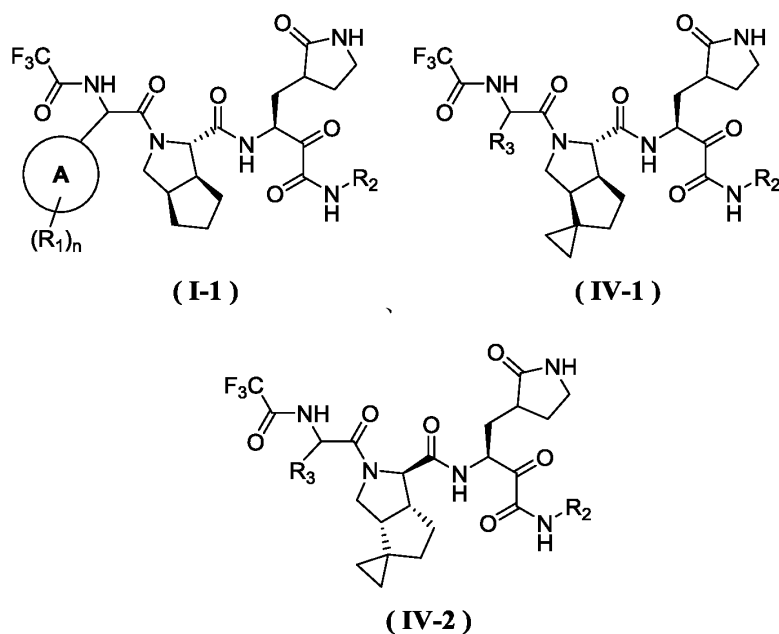
6. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R_4 选自叔丁基。

7. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R_a 选自H和甲基。

8. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,环B选自 和 。

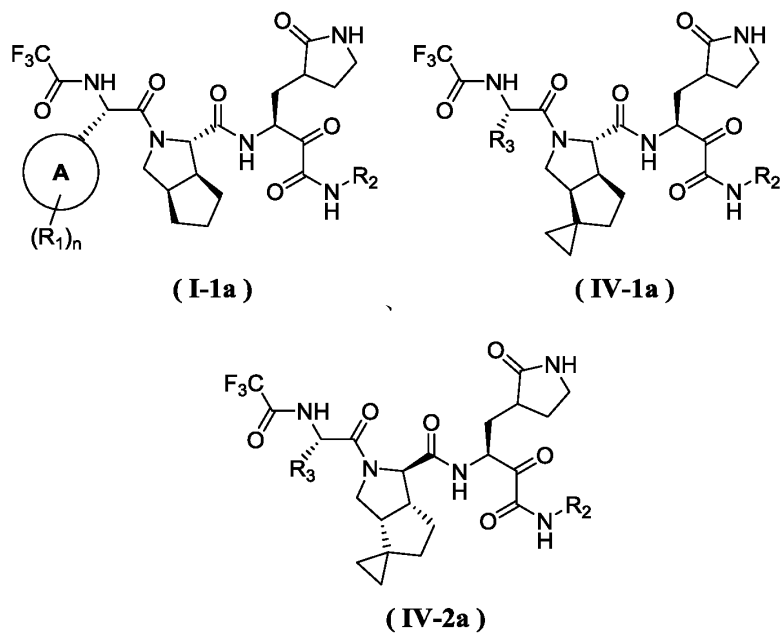
9. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,结构单元 $(R_1)_n$ 选自 、和 和 。

10. 根据权利要求1-5任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其化合物选自式(I-1)、(IV-1)和 (IV-2)所示的结构,



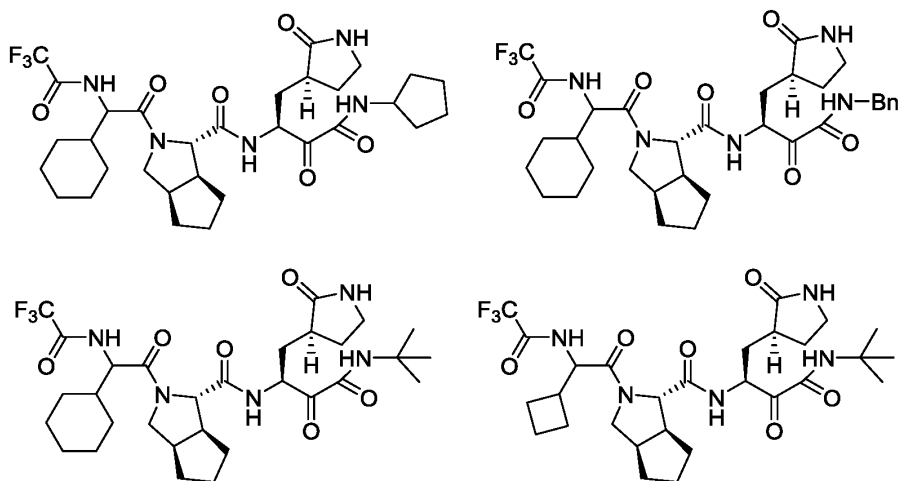
其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 n 和环 A 如权利要求 1-5 任意一项所定义。

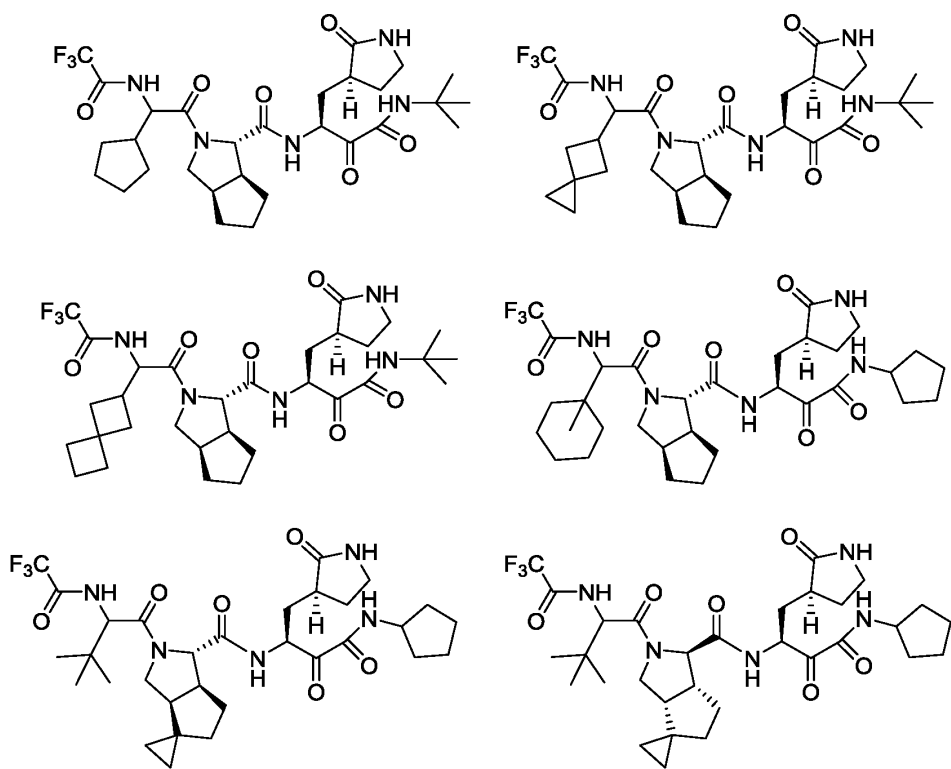
11. 根据权利要求 10 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物选自式 (I-1a)、(IV-1a) 和 (IV-2a) 所示的结构,



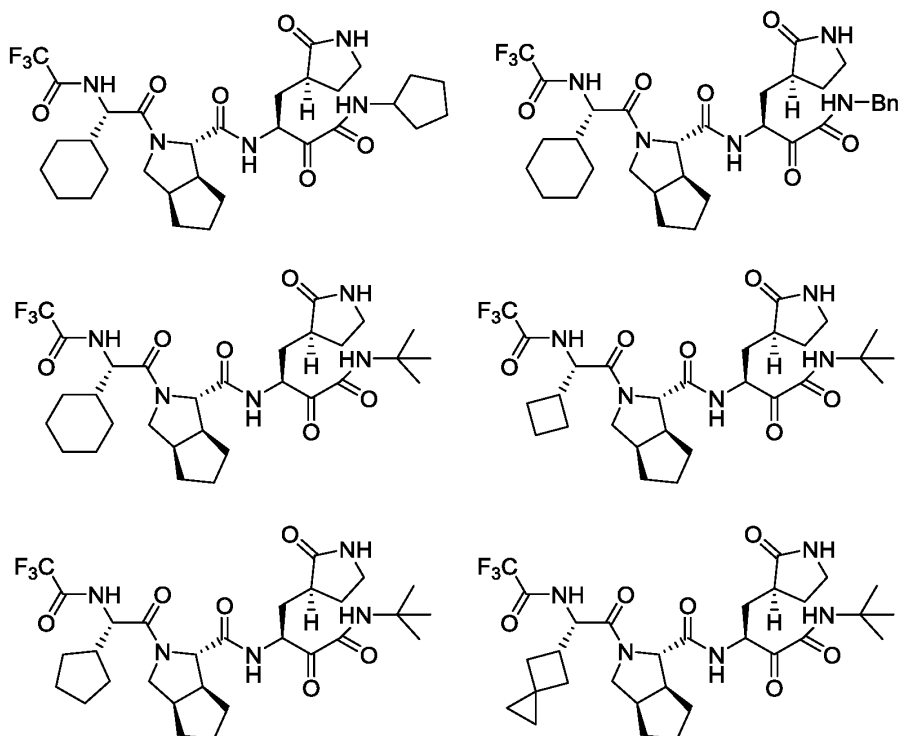
其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 n 和环 A 如权利要求 10 所定义。

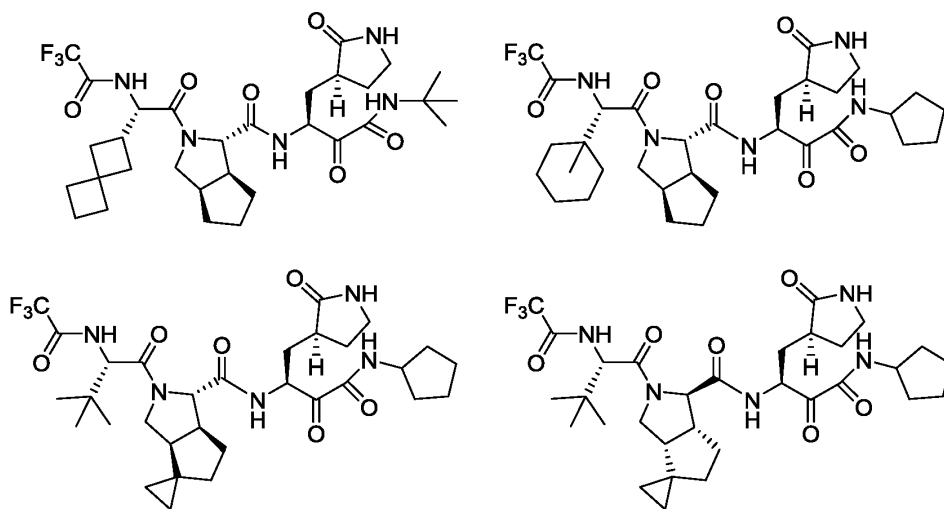
12. 下式的化合物或其药学上可接受的盐,





13. 根据权利要求 12 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自，





14. 一种治疗冠状病毒感染的方法，该方法包括对需要该治疗的受试者给予治疗有效量的权利要求 1~13 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，和治疗可接受的其他抗病毒药物的剂量。
15. 根据权利要求 14 所述的方法，其特征在于，所述冠状病毒是 HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、SARS-CoV、MERS-CoV 或 SARS-CoV-2 及其变种。
16. 根据权利要求 14 所述的方法，其特征在于，所述其他抗病毒药物是利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、沙奎那韦、安泼那韦或洛匹那韦。