研究论文

抗丙肝药物盐酸达卡他韦的合成工艺优化

邢林峰[1,2,3]，孟冬朔[2,3]，靳家玉[1]，刘 育[2,3]*

（1. 上海迪赛诺药业有限公司，上海 201203；2. 中国医药工业研究总院有限公司，科技成果转化中心，上海 201203；
3. 中国医药工业研究总院有限公司，上海医药工业研究院有限公司，先导物成药性研究全国重点实验室，上海 201203）

摘要：该研究以联苯（**2**）为起始原料，经 Friedel-Crafts 反应得 4,4'- 二（2- 溴乙酰基）联苯（**3**），**3** 再与 *N*- 叔丁氧羰基 -L- 脯氨酸（**4**）经酯化反应，得 4,4'- 二［*N*- 叔丁氧羰基 -（2*S*）- 吡咯烷 -2- 羰基氧甲基甲酰基］-1,1'- 联苯（**5**），**5** 经氨解、环合反应得 4,4'- 二［2-［*N*- 叔丁氧羰基 -（2*S*）- 吡咯烷 -2- 基］-1*H*- 咪唑 -5- 基］-1,1'- 联苯（**6**），**6** 在盐酸酸性条件下经氨基脱保护，得 4,4'- 二［2-［（2*S*）- 吡咯烷 -2- 基］-1*H*- 咪唑 -5- 基］-1,1'- 联苯四盐酸盐（**7**），最后与 *N*- 甲氧羰基 -L- 缬氨酸（**8**）经缩合反应，得 *N*,*N*'-［（1,1'- 联苯）-4,4'- 二基双［1*H*- 咪唑 -5,2- 二基 -（2*S*）-2,1- 吡咯烷二基［（1*S*）-1-（1- 甲基乙基）-2- 氧代 -2,1- 乙烷二基］］］- 双氨基甲酸二甲酯（**9**），最后与盐酸成盐得到达卡他韦二盐酸盐（**1**）。总收率 38.5%，纯度 99.75%。优化后的工艺成本较低，条件温和，更适用于工业化生产。

关键词：抗丙肝药物；非结构蛋白 5A 抑制剂；达卡他韦二盐酸盐；工艺优化

中图分类号：TQ460.6；R914.5 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255（2025）07-0857-06

引用：邢林峰，孟冬朔，靳家玉，等．抗丙肝药物盐酸达卡他韦的合成工艺优化［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**（7）：857-862．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.07.003

Improved Synthesis of Antihepatitis C Virus Drug Daclatasvir Dihydrochloride

XING Linfeng[1,2,3], MENG Dongshuo[2,3], JIN Jiayu[1], LIU Yu[2,3]*

（*1. Shanghai Desano Medicine Co., Ltd., Shanghai 201203; 2. Incubation Center for Science and Technology Achievements, China State Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., Shanghai 201203; 3. National Key Lab. of Lead Druggability Research, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., China State Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., Shanghai 201203*）

ABSTRACT: In the research, biphenyl（**2**）was used as starting material to synthesize 4,4'-*bis*（2-bromoacetyl）-1,1'-biphenyl（**3**）with high yield. Then, 4,4'-*bis*［*N*-*tert*-butoxycarbonyl-（2*S*）-pyrrolidine-2-carbonyloxymethylformyl］-1,1'-biphenyl（**5**）was synthesized via esterification between **3** and *N*-*tert*-butoxycarbonyl-L-proline（**4**）. 4,4'-*Bis*［2-［*N*-*tert*-butoxycarbonyl-（2*S*）-pyrrolidine-2-yl］-1*H*-imidazol-5-yl］-1,1'-biphenyl（**6**）was prepared by ammonolysis and cyclization of **5**. Compound **6** was deprotected by hydrochloric acid to give 4,4'-*bis*［2-［（2*S*）-pyrrolidine-2-yl］-1*H*-imidazol-5-yl］-1,1'-biphenyl tetrahydrochloride（**7**）, which was followed by condensation with *N*-（methoxycarbonyl）-L-valine（**8**）to give the *N*,*N*'-［（1,1'-biphenyl）-4,4'-diylbis［1*H*-imidazole-5,2-diyl-（2*S*）-2,1-pyrrolidinediyl［（1*S*）-1-（1-methylethyl）-2-oxo-2,1-ethanediyl］］］biscarbamic acid *C*,*C*'-dimethyl ester（**9**）, and **9** went through salt formation with HCl to provide daclatasvir dihydrochloride（**1**）. The total mole yield was 38.5% and purity was 99.75% . The improved process has low cost and mild reaction condition, which is very suitable for industrial production.

Key Words: antihepatitis C virus drug; nonstructural protein 5A inhibitor; daclatasvir dihydrochloride; process optimization

达卡他韦（daclatasvir，**1**）二盐酸盐，化学名为 *N*,*N*'-［（1,1'- 联苯）-4,4'- 二基双［1*H*- 咪唑 -5,2- 二基 -（2*S*）-2,1- 吡咯烷二基［（1*S*）-1-（1- 甲基乙基）-2- 氧代 -2,1- 乙烷二基］］］双氨基甲酸二甲酯二盐酸

收稿日期：2025-02-24

作者简介：邢林峰，男，博士研究生，专业方向：药学。

通信作者：刘 育，男，研究员，从事开发仿制药绿色合成新工艺的研究。

E-mail：liuyu_tianjin@126.com

盐。**1** 由百时美-施贵宝公司研发，是靶向丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）的非结构蛋白5A（nonstructural protein 5A，NS5A）抑制剂[1—4]，能够与NS5A的N端结构域高亲和力结合，干扰其与NS5A二聚体结合，从而影响NS5A功能[5]。2014年7月，**1** 在日本获批上市，与阿舒瑞韦联合用药治疗丙型肝炎基因1（hepatitis C virus gene type 1，HCV GT1）型慢性感染；2014年8月，**1** 经EMA批准用于联合索非布韦+利巴韦林或联合聚乙二醇干扰素+利巴韦林治疗HCV GT1/3/4型成年患者；2015年7月，**1** 经FDA批准，联合索非布韦+利巴韦林治疗慢性HCV GT1/3型患者[6—10]。

已报道的**1** 合成路线[11—13]主要区别在于起始物料的选择和中间体4,4'-二（2-溴乙酰基）联苯（**3**）的合成工艺，主要分为2种。①原研专利[11]中，以4,4'-二乙酰联苯（**10**）和液溴反应得**3**，具体如图1所示。该路线的起始原料**10** 价格昂贵，制备条件苛刻，所用反应试剂溴素易挥发、腐蚀性强、不易存储。②文献[13]以联苯（**2**）和溴乙酰溴作为底物，以二硫化碳作为反应溶剂，经Friedel-Crafts酰基化反应得**3**。该路线的原料**2** 廉价、易得，但使用的溶剂毒性大、易挥发；后处理过程中需将生成的氢溴酸蒸除；反应收率仅14%。以上问题严重影响了中间体**3** 的工业化生产，也制约**1** 的规模化生产。

为破除这些制约，新型合成技术在**1** 的合成中已获得一定应用。例如，微流控合成技术能缩短反应时间至30 min内[14]，但部分反应需高温（160 ℃），不适宜工业化生产；采用C—H活化策略[15]，设计合成C—H活化前体，利用金属催化剂进行底物偶联，但金属催化剂成本较高，限制了工业化生产。因此，开发经济、高效且适合工业化生产的**1** 合成路线十分必要。

本研究参考已有路线进行工艺优化，具体如图2所示。

以**2** 为起始原料，经Friedel-Crafts反应得到**3**，**3** 再与*N*-叔丁氧羰基-L-脯氨酸（**4**）经酯化反应，得到4,4'-二［*N*-叔丁氧羰基-（2*S*）-吡咯烷-2-羰基氧甲基甲酰基］-1,1'-联苯（**5**），**5** 再氨解、环合反应得到4,4'-二［2-［*N*-叔丁氧羰基-（2*S*）-吡咯烷-2-基］-1*H*-咪唑-5-基］-1,1'-联苯（**6**），**6** 在盐酸中氨基脱保护，得到4,4'-二［2-［（2*S*）-吡咯烷-2-基］-1*H*-咪唑-5-基］-1,1'-联苯四盐酸盐（**7**），最后与*N*-甲氧羰基-L-缬氨酸（**8**）经缩合反应，得到*N*,*N*'-［（1,1'-联苯）-4,4'-二基双［1*H*-咪唑-5,2-二基-（2*S*）-2,1-吡咯烷二基［（1*S*）-1-（1-甲基乙基）-2-氧代-2,1-乙烷二基］］］双氨基甲酸二甲酯（**9**），最后与盐酸成盐得目标产物**1**。总收率38.5%（以**2** 计），纯度99.75%。

优化后的工艺有以下3点优势。①在制备**3** 时，通过优化Friedel-Crafts反应条件，用常规溶剂DCM替换二硫化碳[16]，提高了工艺的安全性。②在制备**3** 时，向含**3** 的混合反应体系中加入正庚烷，可促进**3** 析出，提高单取代副产物向产物的转化率。该步产物**3** 的纯度可达98%，收率由14%[13]提高至75%。③对其他工艺条件进行了优化：如制备**9** 时，

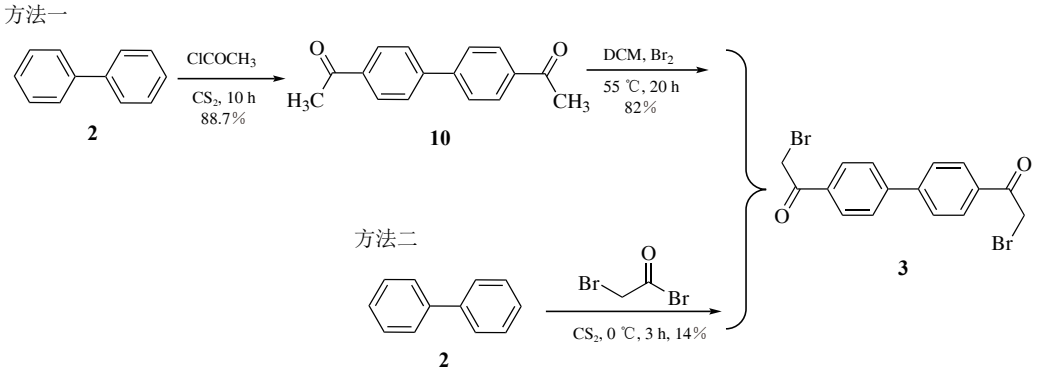


图1　3的文献合成方法

Fig.1　The Synthetic Methods of **3** in the Literature

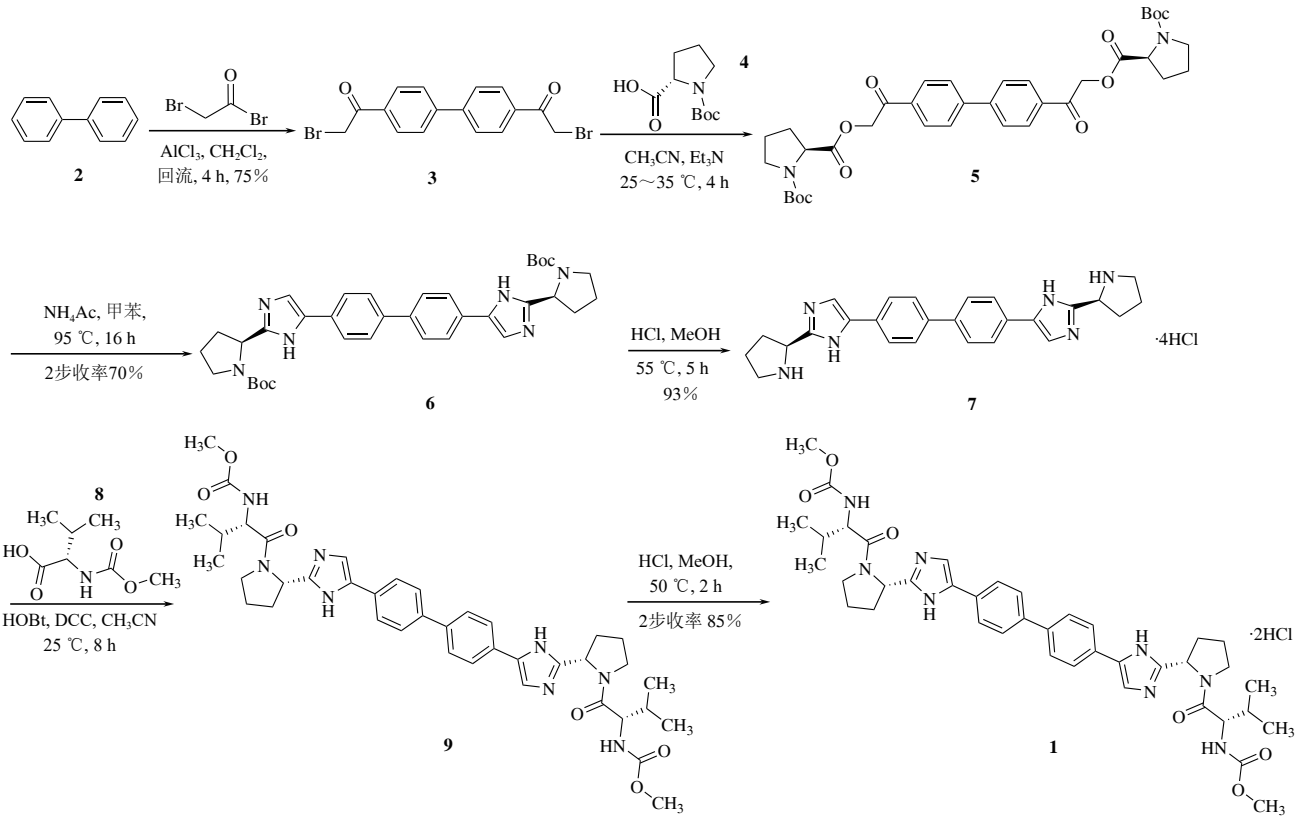


图 2　1 的改进合成路线

Fig.2　Improved Synthetic Route of **1**

用价格相对低廉的二环己基碳二亚胺降低成本；同时，产物 **9** 不经分离、纯化，通过转移至水相，再经游离除去大部分杂质后直接成盐，提高了生产效率。

实验部分

4,4'- 二（2- 溴乙酰基）联苯（3）

氩气保护下，将 DCM（792 mL）和三氯化铝（138.8 g，1.04 mol）加至 2 000 mL 反应瓶中，降至 0 ～ 10 ℃搅拌 0.5 ～ 1.0 h，滴加溴乙酰溴（174.6 g，0.86 mol，安耐吉化学有限公司），10 ～ 15 min 内滴毕，控制内温为 10 ～ 15 ℃，反应 10 min。反应液待下一步备用。

将 **2**（55.8 g，0.32 mol，江苏苏化集团张家港有限公司）和 DCM（108 mL）加至 250 mL 反应瓶中，搅拌溶清后，控制内温为 10 ℃，滴加至上述反应液中，30 ～ 40 min 滴毕。升至 20 ～ 25 ℃，滴加正庚烷（320 mL），加热至 50 ～ 55 ℃回流反应 4 h。反应液常压蒸除溶剂，TLC［展开剂：二氯甲烷和正己烷（体积比 1.5 ∶ 1）］跟踪反应，确认单取代副产物消失后停止反应。降至 0 ～ 10 ℃，滴加 2% 盐酸（612 mL），滴毕，搅拌反应 5 h。反应液抽滤，滤饼用水（90 mL）淋洗后，再加水（540 mL），于 20 ～ 30 ℃下搅拌 1.5 h。再次抽滤，滤饼用水（90 mL×2）淋洗，然后加入 DCM（270 mL），于 20 ～ 30 ℃打浆 1.5 h。抽滤，滤饼用 DCM（45 mL×2）淋洗，后于 70 ～ 75 ℃减压干燥得黄色固体，即化合物 **3**（107 g，75 %）。mp：224.3 ～ 225.0 ℃（文献[17]：224 ～ 226 ℃）。纯度 98.12%［HPLC 归一化法：色谱柱 SunFire C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，3.5 μm）；流动相乙腈和水（体积比 7 ∶ 30），等度洗脱；柱温 40 ℃；检测波长 210 nm；流速 0.6 mL/min；进样量 10 μL。保留时间为 13.4 min］。^{1}H NMR（400 MHz, $CDCl_3$）

δ: 7.96 ～ 8.20(m, 4H), 7.66 ～ 7.83(m, 4H), 4.48(s, 4H)。ESI-MS(*m/z*): 394.93[M+H]$^+$。

4,4'- 二[*N*- 叔丁氧羰基 -(2*S*)- 吡咯烷 -2- 羰基氧甲基甲酰基]-1,1'- 联苯 (5)

氩气保护下，将化合物 **4**(60 g，0.28 mol，四川同晟氨基酸有限公司）和乙腈 (500 mL) 加至 1 000 mL 反应瓶中，于 15 ～ 20 ℃下搅拌 0.5 ～ 1.0 h。滴加三乙胺 (27.5 g，0.27 mol)，约 15 min 滴毕，继续搅拌 5 ～ 10 min，保持内温为 15 ～ 20 ℃。将上述所得化合物 **3**(50 g，0.13 mol) 加至上述反应液中，升至 25 ～ 35 ℃搅拌反应 4 h。反应液减压蒸除溶剂，降至室温后，向剩余物加 DCM(200 mL)，再用水 (100 mL×2) 洗涤，静置分层，水相用 DCM(50 mL) 萃取；有机相合并后减压蒸除溶剂，加入甲苯 (50 mL)，再次减压蒸除溶剂，得淡黄色油状物，即化合物 **5**(约 100 g)，直接用于下一步反应。纯度 92.23%[HPLC 条件同化合物 **3**。保留时间为 16.8 min]。^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ: 7.99(t, *J*=8.0 Hz, 4H), 7.71(dd, *J*=8.0、4.0 Hz, 4H), 5.22 ～ 5.61(m, 4H), 4.80(q, *J*=8.0、4.0 Hz, 1H), 4.41(t, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.36 ～ 3.62(m, 4H), 2.23 ～ 2.35(m, 4H), 2.02～2.10(m, 2H), 1.88～1.95(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.43(s, 9H)。ESI-MS(*m/z*): 665.31[M+H]$^+$。

4,4'- 二[2-[*N*- 叔丁氧羰基 -(2*S*)- 吡咯烷 -2- 基]-1*H*- 咪唑 -5- 基]-1,1'- 联苯 (6)

依次将甲苯 (500 mL)、化合物 **5**(100 g，0.13 mol) 和乙酸铵 (194.5 g，2.53 mol) 加至 1 000 mL 反应瓶中，升至 90 ～ 95 ℃搅拌反应 16 h。反应液降至 60 ～ 70 ℃，静置分层；分离出下层水相，加入水 (200 mL)，降至 20 ～ 30 ℃搅拌 0.5 ～ 1.0 h，加入 DCM(100 mL) 搅拌 10 min 后，静置分层。水相用 DCM(100 mL) 萃取，有机相合并后加入乙酸 (50 mL)，溶清后减压浓缩至干，向剩余物中加入甲苯 (50 mL)，升至 70 ～ 80 ℃搅拌 1 h，滴加甲醇 (400 mL)，滴毕，降至室温搅拌反应 2 h。反应液抽滤，滤饼用甲醇 (50 mL×2) 淋洗，于 30 ～ 35 ℃减压干燥得淡黄色固体 **6** 粗品 (55.0 g)。

精制工艺：将 **6** 粗品 (55.0 g) 加至 500 mL 反应瓶中，加入乙酸 (165 mL) 和 95% 乙醇 (330 mL)，于 60 ～ 70 ℃搅拌溶清。加活性炭 (2.8 g，5%)，搅拌 1 h。过滤，滤饼用 95% 乙醇 (25 mL×2) 淋洗后减压蒸除溶剂，再用甲苯 (25 mL) 带蒸；向剩余物中加入甲苯 (50 mL)，于 60 ～ 70 ℃搅拌均匀，滴加甲醇 (400 mL)，滴毕，降至 20 ～ 30 ℃搅拌 2 h 后抽滤，滤饼用甲醇 (50 mL×2) 淋洗，于 70 ～ 75 ℃减压干燥后得淡黄色固体，即化合物 **6**(51 g，65%)。HPLC 纯度 99.34%[HPLC 归一化法：色谱柱 CHIRALPAK IA 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相　正己烷、异丙醇和二乙胺 (体积比 75 ∶ 25 ∶ 0.1)，等度洗脱；柱温 30 ℃；检测波长 310 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 20 μL。保留时间为 9.5 min]。mp 193.4 ～ 194.2 ℃(文献[17]：190 ～ 195 ℃)。^{1}H NMR(400 MHz，DMSO-d_6)δ: 11.9(s, 2H), 7.79(d, *J*=7.6 Hz, 4H), 7.64(d, *J*=8.0 Hz, 4H), 7.39(s, 2H), 4.72～4.92(m, 2H), 3.42～3.50(m, 4H), 2.18～2.25(m, 2H), 1.87～2.01(m, 6H), 1.29(s, 18H)；^{13}C NMR(100 MHz，DMSO-d_6)δ: 154.1, 153.8, 137.5, 126.6, 125.0, 78.9, 78.5, 55.6, 55.0, 47.0, 46.7, 33.7, 32.2, 28.5, 28.2, 24.2, 23.5。ESI-MS(*m/z*): 625.35[M+H]$^+$。

4,4'- 二[2-[(2*S*)- 吡咯烷 -2- 基]-1*H*- 咪唑 -5- 基]-1,1'- 联苯四盐酸盐 (7)

将化合物 **6**(100.0 g，0.16 mol) 和甲醇 (1 000 mL) 加至 2 000 mL 反应瓶中，于 20 ～ 30 ℃搅拌 0.5 ～ 1.0 h，滴加浓盐酸 (157.9 g)，滴加过程保持内温为 20 ～ 30 ℃。滴毕，升至 50 ～ 55 ℃搅拌 5 h，再降温至 20 ～ 25 ℃搅拌 1 h，最后于 0 ～ 10 ℃搅拌 1 h。过滤，滤饼用甲醇 (40 mL×2) 淋洗，于 70 ℃减压干燥得固体化合物 **7**(85 g，收率 93%)。HPLC 纯度 99.96%[HPLC 归一化法：色谱柱 XBridge C_{18} 柱 (4.6 mm×150 mm，3.5 μm)；流动相 A 为 0.2% 甲酸水溶液，B 为乙腈，梯度洗脱 (0—10 min，A 90%—85%；10—18 min，A 85%；18—25 min，A 85%—10%；25—30 min，A 10%；30—31 min，A 10%—90%；31—40 min，A 90%)；柱温 30 ℃；检测波长 300 nm；流速 0.6 mL/min；进样量 10 μL。保留

时间为 12.8 min]。mp 239.5 ～ 240.3 ℃（文献[17]：238 ～ 241 ℃）。^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ: 8.09（s, 2H）, 7.97（d, *J*=8.4 Hz, 4H）, 7.88（d, *J*=8.8 Hz, 4H）, 5.20 ～ 5.25（m,2H）, 3.60 ～ 3.63（m, 4H）, 2.70 ～ 2.76（m, 2H）, 2.56 ～ 2.61（m, 2H）, 2.40 ～ 2.43（m, 2H）, 2.23 ～ 2.29（m, 2H）。ESI-MS（*m*/*z*）: 425.24[M－4HCl+H]$^+$。

***N*,*N*'-[（1,1'- 联苯）-4,4'- 二基双[1*H*- 咪唑 -5,2- 二基 -（2*S*）-2,1- 吡咯烷二基[（1*S*）-1-（1- 甲基乙基）-2- 氧代 -2,1- 乙烷二基]]] 双氨基甲酸二甲酯（9）**

将化合物 **8**（17.7 g，0.10 mol，常州市华人化工有限公司）、1- 羟基苯并三唑（13.7 g，0.10 mol）和 DCM（60 mL）加至 250 mL 反应瓶中，控温于 5 ～ 20 ℃搅拌 0.5 ～ 1.0 h，待下一步备用。

将二环己基碳二亚胺（19.9 g，0.10 mol，安耐吉化学有限公司）和 DCM（90 mL）加至 250 mL 反应瓶中，控温于 5 ～ 20 ℃滴加至上述反应液中，滴毕，于 15 ～ 20 ℃搅拌反应 1 ～ 1.5 h。再加入中间体 **7**（25.0 g，0.04 mol），控温于 5 ～ 15 ℃，滴加三乙胺（17.8 g，0.18 mol），滴毕，缓慢升至 23 ～ 28 ℃，搅拌反应 8 h。反应液过滤，滤饼用 DCM（25 mL×2）淋洗，滤液合并后依次用水（72.5 mL×2）、5％氢氧化钠水溶液（分 2 次加入，分别为 105.0 g，70.0 g）洗涤，每次洗涤后过滤（垫少量硅藻土），静置分层，分液除去水相。洗涤完成后，再向有机相中加入水（75 mL）洗涤，直至水相 pH 值为 7 ～ 8。20 ～ 25 ℃下，向有机相中加入水 75 mL，然后滴加 5％盐酸（70.4 g），静置分层，向水相中加入活性炭（1.0 g），升至 50 ℃搅拌反应 1 h 后，反应液降至 20 ～ 30 ℃，过滤，滤饼用水（12.5 mL×2）淋洗，滤液待用。

将 DCM（125 mL）和 5％氢氧化钠水溶液（77.2 g）加至 500 mL 反应瓶中，搅拌 0.5 h，保持内温为 20 ～ 25 ℃，于 1.5 ～ 2.5 h 滴加上述溶液（约 100 mL），滴毕搅拌 10 min。用少量 5％氢氧化钠水溶液调至 pH 9 ～ 10，过滤（垫少量硅藻土），滤饼用 DCM（12.5 mL）淋洗，滤液合并后静置分层；有机相加水（50 mL）搅拌 10 ～ 15 min，再静置分层；有机相中加入硅胶（2.7 g），室温搅拌 0.5 ～ 1 h，过滤，滤液减压浓缩至干，得白色固体，即化合物 **9**（30.3 g，93.2％）。mp 266.3 ～ 267.1 ℃（文献[11]：266 ～ 268 ℃）。纯度 99.78 ％[HPLC 归一化法：色谱柱 Inertsil ODS-3 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.05 mol/L 磷酸二氢钠水溶液（用磷酸调至 pH 4.0），B 为乙腈，梯度洗脱（0—20 min，A 85％—70％；20—40 min，A 70％—40％；40—45 min，A 40％—20％；45—50 min，A 20％；50—51 min，A 20％—85％；51—60 min，A 85％）；柱温 30 ℃；检测波长 210 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 10 μL。保留时间为 30.7 min]。

达卡他韦二盐酸盐（1）

将化合物 **9**（约 30.3 g）和甲醇（100 mL）加至 250 mL 反应瓶中，溶清。于 45 ～ 50 ℃减压浓缩至干，加入甲醇（119 mL），升至 45 ℃搅拌溶清。滴加 12 mol/L 盐酸（8.1 mL）和甲醇（30 mL）的混合溶液，滴加过程控温于 20 ～ 30 ℃。滴毕，升至 50 ℃继续滴加异丙醚（75 mL）。滴毕后加入少量晶种，控温于 50 ℃搅拌 2 h 后，滴加异丙醚（223 mL），滴毕缓慢降至 5 ℃，搅拌 16 h。过滤，滤饼用异丙醚（15 mL×2）淋洗，于 40 ～ 50 ℃减压干燥得白色固体，即化合物 **1**（33 g，85％）。HPLC 纯度 99.75％（条件同化合物 **9**）。*ee* 值 99.9％[HPLC 归一化法：色谱柱 CHIRALPAK IA 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 正己烷、乙醇、二乙胺和三氟乙酸（体积比 50 ∶ 50 ∶ 0.2 ∶ 0.2），等度洗脱；柱温 30 ℃；检测波长 310 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 20 μL。保留时间为 29.4 min]。$[\alpha]_D^{22.2}$ －169.8°（*c* 0.6，$CHCl_3$）[文献[15]：$[\alpha]_D^{22.2}$ －170.0°（*c* 0.6，$CHCl_3$）]。mp 267.3 ～ 268.0 ℃（文献[11]：266 ～ 268 ℃）。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ: 15.37（s, 2H）, 14.89（s, 2H）, 8.15（s, 2H）, 8.04（d, *J*=8.0 Hz, 4H）, 7.92（d, *J*=8.0 Hz, 4H）, 7.27（d, *J*=8.0 Hz, 2H）, 5.22（s, 2H）, 4.03 ～ 4.13（m,4H）, 3.83（s, 2H）, 3.54（s, 6H）, 2.73（s, 2H）, 2.00 ～ 2.20（m, 8H）, 0.83 ～ 0.85（m, 6H）, 0.76 ～ 0.77（m, 6H）；^{13}C NMR（100 MHz, DMSO-d_6）δ: 171.0, 157.0, 149.3, 139.1, 131.7, 127.2,

126.5, 125.8, 115.0, 57.8, 52.8, 51.5, 47.2, 31.0, 28.9, 24.9, 19.6, 17.7。ESI-MS(*m*/*z*): 739.37[M－2HCl+H]$^+$。

参考文献：

[1] ROMINE J L, LAURENT D R, LEET J E, *et al*. Inhibitors of HCV NS5A: from iminothiazolidinones to symmetrical stilbenes [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2011, **2**(3): 224-229.

[2] LEE C, MA H, HANG J Q, *et al*. The hepatitis C virus NS5A inhibitor (BMS-790052) alters the subcellular localization of the NS5A non-structural viral protein [J]. *Virology*, 2011, **414**(1): 10-18.

[3] POL S, GHALIB R H, RUSTGI V K, *et al*. Daclatasvir for previously untreated chronic hepatitis C genotype-1 infection: a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2a trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2012, **12**(9): 671-677.

[4] 潘芝弟, 林　军, 杨丽鸳, 等. 丙型肝炎病毒非结构蛋白5A抑制剂的研究进展 [J]. 世界临床药物, 2015, **36**(8): 562-568.

[5] GAO M, NETTLES R E, BELEMA M, *et al*. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect [J]. *Nature*, 2010, **465**(7294): 96-100.

[6] BELEMA M, NGUYEN V N, BACHAND C, *et al*. Hepatitis C virus NS5A replication complex inhibitors: the discovery of daclatasvir [J]. *J Med Chem*, 2014, **57**(5): 2013-2032.

[7] LIM P J, GALLAY P A, *et al*. Hepatitis C NS5A protein: two drug targets within the same protein with different mechanisms of resistance [J]. *Curr Opin Virol*, 2014, **8**: 30-37.

[8] WANG C, VALERAL, L JIA, *et al*. *In vitro* activity of daclatasvir on hepatitis C virus genotype 3 NS5A [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, **57**(1): 611-613.

[9] WANG C, JIA L, O'BOYLE D R, *et al*. Comparison of daclatasvir resistance barriers on NS5A from hepatitis C virus genotypes 1 to 6: implications for cross-genotype activity [J]. *Antimicrob Agents Chemothe*, 2014, **58**(9): 5155-5163.

[10] WANG C F, L JIA, HUANG H C, *et al*. *In vitro* activity of BMS-790052 on hepatitis C virus genotype 4 NS5A [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, **56**(3): 1588-1590.

[11] SHAWN K, PENG GENG, MICHAEL J S, *et al*. Process for synthesizing compounds useful for treating hepatitis C: US, 07728027B2 [P]. 2010-06-01.

[12] YU Y, ZHANG Y J, CAI M Z. Structure-controlled synthesis of novel soluble and thermally stable poly(aryl ether nitrile ether ketone ketone)/poly(aryl ether nitrile ether ketone biphenyl ketone) copolymers by electrophilic polycondensation [J]. *Polym Adv Technol*, 2011, **22**(12): 2543-2549.

[13] SMART L A. Synthesis and biological activity of a 2-bromoethylamine (mustard) derivative of hemicholinium-3 and hemicholinium-15 [J]. *J Med Chem*, 1983, **26**(1): 104-107.

[14] RANA A, BHUSHAN M, SUBHASH G, *et al*. Integrated multi-step continuous flow synthesis of daclatasvir without intermediate purification and solvent exchange [J]. *Reaction Chem Eengineer*, 2020, **5**(11): 2109-2114.

[15] MOORE T O, PARADOWSKI M, WARD S E. An atom-efficient and convergent approach to the preparation of NS5A inhibitors by C-H Activation [J]. *Org Biomol Chem*, 2016, **14**(12): 3307-3313.

[16] 宋宝惠, 姜　迪, 杜　杨. 抗丙肝新药daclatasvir dihydrochloride的合成 [J]. 中国新药杂志, 2013, **22**(22): 2679-2683.

[17] MAHAJAN B, DNYANESHWAR A, MANDEEP P, *et al*. Elements-continuous-flow platform for coupling reactions and anti-viral daclatasvir API synthesis [J]. *Synthesis*, 2022, **56**(4): 657-667.