



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101218224 B

(45) 授权公告日 2013. 05. 08

(21) 申请号 200680024861. 7

(22) 申请日 2006. 05. 15

(30) 优先权数据

60/680, 482 2005. 05. 13 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 01. 08

(86) PCT申请的申请数据

PCT/CA2006/000786 2006. 05. 15

(87) PCT申请的公布数据

W02006/119646 EN 2006. 11. 16

(73) 专利权人 VIRO 化学制药公司

地址 加拿大魁北克

(72) 发明人 R·戴尼斯 C·珀森 S·K·达斯

I·莫托里纳 R·雷耶

C·G·扬诺珀罗斯 L·陈春昆

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

代理人 袁志明

(51) Int. Cl.

C07D 333/40 (2006. 01)

C07D 409/12 (2006. 01)

C07D 413/12 (2006. 01)

A61P 31/12 (2006. 01)

A61K 31/381 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 02100851 A2, 2002. 12. 19, 说明书第 1
页, 实施例 1-25, 实施例 27 的表格, 权利要求
78, 84, 85.

审查员 王颖

权利要求书11页 说明书127页

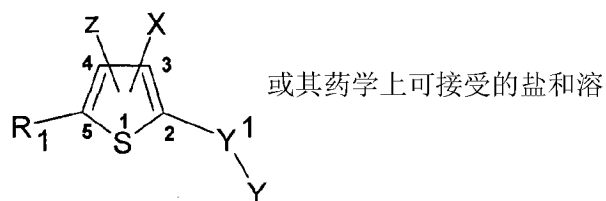
(54) 发明名称

治疗或预防黄病毒感染的组合物和方法

(57) 摘要

下式 (I) 表示的化合物:

(I)



剂化物, 其中 R_1 、 X 、 Y 、 Y^1 和 Z 如本申请中所述, 适用于治疗黄病毒科病毒感染。所述病毒感染是丙型肝炎病毒 (HCV)、牛病毒性腹泻病毒 (BVDV)、猪瘟病毒、登革热病毒、日本脑炎病毒或黄热病毒。

1. 噻吩化合物,其选自:

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环戊-1-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-甲基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸;

5-环庚-1-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环庚基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[异丙基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(顺-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-苯基-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[环己基-(4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-(4-叔丁基-环己-1-烯基)-3-[(4-羟基-环己基)-(4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-(1,4,二氧杂-螺[4.5.]癸-7-烯-8-基)-3-[(4-羟基-环己基)-(4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环戊-1-烯基-3-[(2,4-二氯-苯甲酰基)-异丙基-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环戊-1-烯基-3-[(4-羟基-环己基)-(4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(顺-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

吗啉-4-甲酸,4-[(2-羧基-5-环己-1-烯基-噻吩-基)-(4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-环己酯;

5-环己-1-烯基-3-[[4-(1-甲氧基-2-甲基-丙基氨基甲酰氧基)-环己基]- (4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(4-甲氧基-环己基)-(4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(4-甲氧基-环己基)-(4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(4-乙氧基-环己基)-(4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(顺-4-甲氧基-环己基)-(4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(4-甲氧基甲氧基-环己基)-(4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

3-[(4-反-羟基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-氧代-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸;

5-{4-苄氧基亚氨基-环己-1-烯基}-3-[(4-反-羟基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-{4-乙氧基亚氨基-环己-1-烯基}-3-[(4-反-羟基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-双环[2.2.1]庚-2-烯-2-基-3-[(4-反-羟基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(四氢-吡喃-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[[1,3]二噁烷-5-基-(反-4-甲基环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(2,4-二氯-苯甲酰基)-异丙基-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,3-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-苯氧基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸;

RS-5-(4-羟基-环己-1-烯基)-3-[(4-反-羟基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(2-甲基-[1,3]二噁烷-5-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[甲基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(4,4-二甲基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(3-甲基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

3-[双环[3.2.1]辛-3-基-(反-4-甲基环己烷羰基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(顺-4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(四氢噻喃-4-基)-氨基]-噻

吩-2-甲酸；

3-[异丙基-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(4-甲基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸；

3-[(4-反-叔丁基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸；

3-[(4-顺-叔丁基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸；

5-环庚-1-烯基-3-[环己基-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；
RS-3-[环己基-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(4-甲基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸；

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基环己烷羧基)-(反-4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

3-[(顺-4-氰基环己基)-(反-4-甲基环己烷羧基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸；

3-[(反-4-氰基环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸；

5-环己-1-烯基-3-[环丙基-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-(反-4-甲基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-(顺-4-甲基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

5-环己-1-烯基-3-[(4-乙氧基亚氨基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

5-(3-羟基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-[反-4-(四氢-吡喃-2-基氧基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸；

4-[(2-羧基-5-环己-1-烯基-噻吩-3-基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-1-甲基-哌啶**鎓**；

5-环己-1-烯基-3-[(顺-4-氟-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

RS-3-[(4-反-甲基-环己烷羧基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-5-(2-甲基-环己-2-烯基)-噻吩-2-甲酸；

RS-3-[(4-反-甲基-环己烷羧基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-5-(6-甲基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸；

RS-3-[(4-反-羟基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(6-甲基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸；

RS-3-[(4-反-羟基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(5-甲基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸；

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-[反-4-(1h-四唑-5-基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸；

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-(1-氧代-六氢-1-噻喃-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(顺/反-十氢-萘-2-基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

RS-5-环己-1-烯基-3-[(4-反-甲基-环己烷羧基)-(1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

RS-5-环己-1-烯基-3-[(7-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

3-[(3-反-羧基-4-反-甲基氨甲酰基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-(1-氧代-六氢-1-噻喃-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-氟-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

4-[(5-环己-1-烯基-2-甲氧羧基-噻吩-3-基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-1-甲基-哌啶氯化物

RS-5-环己-1-烯基-3-[(4-反-甲基-环己烷羧基)-(2-甲基-1,3-二氧代-八氢-异吲哚-5-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[顺-(1,3-二甲基-2-氧代-1,3-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[反-(1,3-二甲基-2-氧代-1,3-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,3-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(反-4-甲基-环己基)-噻吩-2-甲酸;

3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(顺-4-甲基-环己基)-噻吩-2-甲酸;

5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,3-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-顺-(3-氧代-2-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-反-(3-氧代-2-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-(3-羟基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-氟-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]

基]-噻吩-2-甲酸；

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-顺-(2-甲基-3-氧代-2-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

5-(4-顺/反-羟基-环己基)-3-[(4-反-羟基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

3-[(4-反-羟基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-氧代-环己基)-噻吩-2-甲酸；

RS-5-环己-1-烯基-3-[(4-反-甲基-环己烷羰基)-(3-氧代-八氢-中氮茛-7-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

4-[(2-羧基-5-环己-1-烯基-噻吩-3-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-1,1-二甲基-哌啶**鎓**氯化物

4-[[5-环己-1-烯基-2-(2,2-二甲基-丙酰氧基甲氧羰基)-噻吩-3-基]-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-1-甲基-哌啶**鎓**氯化物

4-[(5-环己-1-烯基-2-异丙氧羰基氧基甲氧羰基-噻吩-3-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-1-甲基-哌啶**鎓**氯化物

5-环己-1-烯基-3-[(4,4-二氟-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

5-环己-1-烯基-3-[[1-(2,2-二氟-乙基)-哌啶-4-基]-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(顺-4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(反-4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

5-环己-1-烯基-3-[(反,4-甲基-环己烷羰基)-(1-噻唑-5-基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[[1,3]二噁烷-5-基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

5-环己-1-烯基-3-[(1-甲酰基-哌啶-4-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

3-[(顺-4-氰基-4-甲基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸；

5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸盐-5-氨基-1-羧基-戊基-铵；

5-环己-1-烯基-3-[(1-甲磺酰基-哌啶-4-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

3-[(1-氰基-哌啶-4-基)-(反,4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸；

5-环己-1-烯基-3-[(反,4-甲基-环己烷羰基)-(1-嘧啶-2-基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(顺-4-[1,2,3]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(反-4-[1,2,3]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

3-[(反-4-氰基-4-甲基-环己基)-(反-4-甲基环己烷羰基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(反,4-甲基-环己烷羰基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸;

3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-三氟甲基-环己基)-噻吩-2-甲酸;

5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸盐甲基-((2s,3r,4r,5r)-2,3,4,5,6-五羟基-己基)-铵;

5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸盐(2-羟基-乙基)-三甲基-铵;

5-环己-1-烯基-3-[(2-甲氧基-1-甲氧基甲基-乙基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己基-3-[(4-反-甲氧基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

3-[(4-反-甲氧基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-氧代-环己基)-噻吩-2-甲酸;

5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(4-反-甲氧基甲氧基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

RS-5-环己-1-烯基-3-[环己-3-烯基-(4-反-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(4-反-甲氧基甲氧基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(顺-4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(反-4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-(2,6-二氟-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-(2,3-二氟-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(4-甲基-环己烷羰基)-(1-吡啶-3-基甲基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸钠;

5-(4,4-二氟-环己基)-3-[(4-反-甲氧基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羰基)

基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

RS-5-(4-氟-环己-3-烯基)-3-[(4-反-甲氧基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-三氟甲基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-乙氧基甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(4-顺/反-甲氧基甲基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(反,4-甲基-环己烷羰基)-(1-苯基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-反(2-甲基-3-氧代-2-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[反(2-乙基-3-氧代-2-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-(反-4-甲基环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[顺(2-乙基-3-氧代-2-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-(反-4-甲基环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(4-顺-甲氧基甲基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(4-反-甲氧基甲基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(顺-4-异丁酰氨基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-异丁酰氨基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(反-4-[1,2,3]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

3-[苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸;

5-(4-顺/反-氟-环己基)-3-[(4-反-甲氧基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-(5,5-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(4-反-甲氧基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[[1-(2-氟-乙基)-哌啶-4-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-{(反-4-甲基-环己烷羰基)-[4-(甲基-丙酰基-氨基)-环己基]-氨基}-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(1-异丁酰基-哌啶-4-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(反-4-甲硫基甲氧基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-2-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-3-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-甲基-环己基)-噻吩-2-甲酸;

3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-甲基-环己-2-烯基)-噻吩-2-甲酸;

3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-甲基-环己-3-烯基)-噻吩-2-甲酸;

3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-苯基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸;

3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-苯氧基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸;

3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-苯氧基-环己基)-噻吩-2-甲酸;

3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢-萘-2-基)-噻吩-2-甲酸;

5-双环[2.2.1]庚-2-基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基环己烷羰基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[异丙基-(4-甲基-苯甲酰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;或其药学上可接受盐。

2. 根据权利要求1的噻吩化合物,其选自:

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环戊-1-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-甲基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸;

5-环庚-1-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环庚基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[异丙基-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；
5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

5-环己-1-烯基-3-[(顺-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-苯基-氨基]-噻吩-2-甲酸；

5-环己-1-烯基-3-[环己基-(4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

5-(4-叔丁基-环己-1-烯基)-3-[(4-羟基-环己基)-(4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

5-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-3-[(4-羟基-环己基)-(4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

5-环戊-1-烯基-3-[(2,4-二氯-苯甲酰基)-异丙基-氨基]-噻吩-2-甲酸；

5-环戊-1-烯基-3-[(4-羟基-环己基)-(4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

5-环己-2-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

5-环己-3-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(4-甲基-环己基)-噻吩-2-甲酸；

3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(4-甲基-环己-2-烯基)-噻吩-2-甲酸；

3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(4-甲基-环己-3-烯基)-噻吩-2-甲酸；

3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(4-氧代-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸；

5-{4-[(Z)-乙氧基亚氨基]-环己-1-烯基}-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(4-苯基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸；

3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(4-苯氧基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸；

3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(4-苯氧基-环己基)-噻吩-2-甲酸；

3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢-萘-2-基)-噻吩-2-甲酸；

5-双环[2.2.1]庚-2-烯-2-基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷

羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-双环[2.2.1]庚-2-基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[[1,3]二噁烷-5-基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基环己烷羰基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,3-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

吗啉-4-甲酸4-[(2-羧基-5-环己-1-烯基-噻吩-3-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-环己酯;

5-环己-1-烯基-3-[(2,4-二氯-苯甲酰基)-异丙基-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[异丙基-(4-甲基-苯甲酰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;或其药学上可接受盐。

3. 根据权利要求1的化合物,其中所述化合物选自:

5-环己-1-烯基-3-[环己基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-(4-叔丁基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-(1,4,二氧杂-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环戊-1-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[[反-4-吗啉代氨甲酰氧基)-环己基]-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[[反-4-(1-甲氧羰基-2-甲基-丙基氨甲酰氧基)-环己基]-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-乙氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(顺-4-甲氧基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲氧基甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;以及

其药学上可接受盐。

4. 根据权利要求 1 的化合物,其中所述化合物选自:

5-环己-1-烯基-3-[环己基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-(4-叔丁基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-(1,4,二氧杂-螺[4.5.]癸-7-烯-8-基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

5-环戊-1-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;以及

其药学上可接受盐。

5. 根据权利要求 1~4 任一项的化合物,其中,所述化合物是选自以下的药学可接受盐的形式:盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富马酸、马来酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、甲苯-对-磺酸、酒石酸、乙酸、三氟乙酸、柠檬酸、甲磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、苯磺酸、L-精氨酸、L-赖氨酸、钙、钠、锂、钾、镁、胆碱、氨丁三醇和 NR_4 盐,其中 R 是 C_{1-4} 烷基。

6. 根据权利要求 5 的化合物,其中,所述化合物是钠、锂或钾盐。

7. 根据权利要求 1~4 任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防宿主中黄病毒科病毒感染的药物中的用途。

8. 根据权利要求 7 的用途,其中所述的黄病毒科病毒感染是丙型肝炎病毒感染。

9. 用于治疗或预防宿主中黄病毒科病毒感染的药物组合物,它包含与药学上可接受的载体或赋形剂结合的根据权利要求 1~6 任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

10. 根据权利要求 9 的药物组合物,其中所述的黄病毒科病毒感染是丙型肝炎病毒感染。

治疗或预防黄病毒感染的组合物和方法

[0001] 本申请要求享有 2005 年 5 月 13 日提交的序号为 60/680,482 的美国临时申请的益处。

[0002] 本发明涉及新的化合物和使用新化合物治疗或预防黄病毒感染的方法。

[0003] 肝炎是一种发生在全世界的疾病。尽管存在其它已知的原因,但它通常具有病毒属性。病毒性肝炎是到目前为止最常见的肝炎形式。每年接近 750,000 美国人受到肝炎影响,并且这些人当中,超过 150,000 人感染了丙型肝炎病毒 (“HCV”)。

[0004] HCV 是属于黄病毒科的正链 RNA 病毒,并且与瘟病毒具有最密切的关系,瘟病毒包括猪瘟病毒和牛病毒性腹泻病毒 (BVDV)。现认为 HCV 通过产生互补负链 RNA 模板进行复制。由于缺乏病毒的有效培养复制系统,将 HCV 颗粒从混合的人血浆中分离并且其显示(通过电子显微镜检查)具有约 50-60 纳米的直径。HCV 基因组是约 9,600 碱基对的单链的、正义 RNA,其编码 3009-3030 氨基酸的多蛋白质,将其共翻译地和后翻译地裂解为成熟的病毒蛋白质(核、E1、E2、p7、NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B)。现认为结构糖蛋白 E1 和 E2 被包埋在病毒脂质被膜中并且形成稳定的异二聚体。还认为结构核蛋白质与病毒 RNA 基因组相互作用形成核壳。指定为 NS2 至 NS5 的非结构蛋白质包括具有酶功能的蛋白质,其参与病毒复制和蛋白质加工,包括聚合酶、蛋白质酶和解旋酶。

[0005] 污染 HCV 的主要来源是血液。在高风险群体中的流行说明了作为健康问题的 HCV 感染的重要性。例如,在西方国家中 60% 至 90% 的血友病人和超过 80% 的静脉内药物滥用者慢性感染了 HCV。对于静脉内药物滥用者,流行从约 28% 至 70%,取决于研究的群体。由于在用于筛选血液供体的诊断工具方面的进步,与输血后有关的新 HCV 感染的比例最近显著减少。

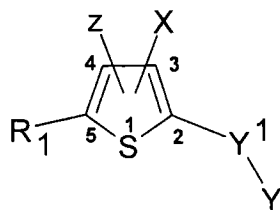
[0006] 目前可用于 HCV 感染的唯一治疗是干扰素- α (IFN- α)。然而,根据不同的临床研究,只有 70% 经治疗的患者使血清中丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 水平正常化并且在中断给予 IFN 后,这些应答者的 35% 至 45% 复发。一般说来,只有 20% 至 25% 的患者具有对 IFN 的长期反应。临床研究显示,用 IFN 和利巴韦林 (RIBA) 联合治疗产生优于 IFN 单独治疗的临床反应。

[0007] 因此,对于开发用于治疗或预防黄病毒感染的抗病毒药存在巨大的需求。

[0008] 一方面,本发明提供具有下式 I 的化合物:

[0009]

(I)



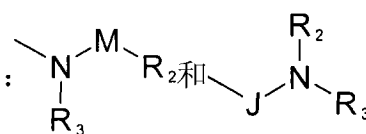
[0010] 或其药学上可接受的盐;

[0011] 其中,

[0012] R_1 选自任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的 C_{4-12} 环烯基、任选取代的 $-C(O)-C_{3-12}$

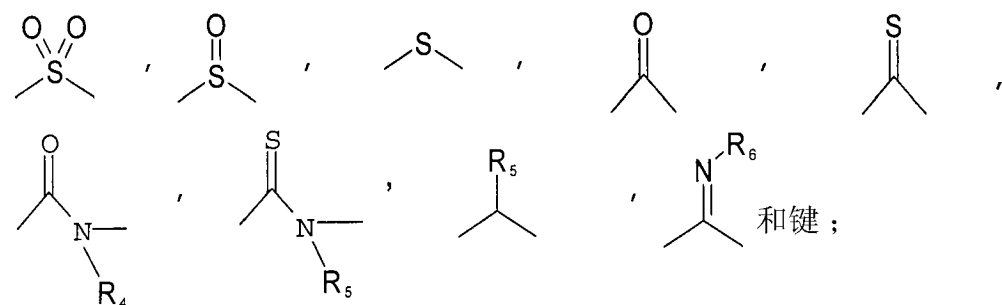
环烷基、任选取代的 $-C(O)-C_{4-12}$ 环烯基、任选取代的 5 至 12 元螺杂环烷基和任选取代的 8 至 12 元螺杂环烯基；

[0013] Z 选自 H、卤素、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 链烯基和任选取代的 C_{2-6} 炔基；

[0014] X 选自：；

[0015] M 选自：

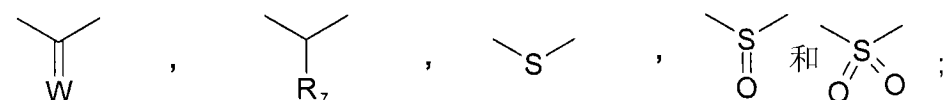
[0016]

[0017] 和键；

[0018] R_2 、 R_3 和 R_6 各自独立地选自 H、任选取代的 C_{1-12} 烷基、任选取代的 C_{2-12} 链烯基、任选取代的 C_{2-12} 炔基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{7-16} 芳烷基、任选取代的 5-12 元杂芳基、任选取代的 6-18 元杂芳烷基、任选取代的 3-12 元杂环和任选取代的 4-18 元杂环 - 烷基；

[0019] R_4 和 R_5 各自独立地选自 H、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 链烯基和任选取代的 C_{2-6} 炔基；

[0020] J 选自：

[0021] ；

[0022] W 选自 O、S 和 NR_8 ；

[0023] R_7 选自 H、任选取代的 C_{1-12} 烷基、任选取代的 C_{2-12} 链烯基任选取代的、任选取代的 C_{2-12} 炔基、任选取代的 C_{6-14} 芳基和任选取代的 C_{7-16} 芳烷基；

[0024] R_8 选自 H、任选取代的 C_{1-12} 烷基、任选取代的 C_{2-12} 链烯基、任选取代的 C_{2-12} 炔基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{7-16} 芳烷基、任选取代的 5-12 元杂芳基、任选取代的 6-18 元杂芳烷基、任选取代的 3-12 元杂环和任选取代的 4-18 元杂环 - 烷基；

[0025] Y^1 选自键、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 链烯基、任选取代的 C_{2-6} 炔基；

[0026] Y 选自 $COOR_9$ 、 $COCOOR_9$ 、 $P(O)OR_aOR_b$ 、 $S(O)OR_9$ 、 $S(O)_2OR_9$ 、四唑、 $CON(R_9)CH(R_9)COOR_9$ 、 $CONR_{10}R_{11}$ 、 $CON(R_9)-SO_2-R_9$ 、 $CONR_9OH$ 和卤素；

[0027] R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自 H、任选取代的 C_{1-12} 烷基、任选取代的 C_{2-12} 链烯基、任选取代的 C_{2-12} 炔基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{7-16} 芳烷基、任选取代的 5-12 元杂芳基、任选取代的 6-18 元杂芳烷基、任选取代的 3-12 元杂环和任选取代的 4-18 元杂环 - 烷基，

[0028] 或者 R_{10} 和 R_{11} 与氮原子一起形成任选取代的 3 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基；并且

[0029] R_a 和 R_b 各自独立地选自 H、任选取代的 C_{1-12} 烷基、任选取代的 C_{2-12} 链烯基、任选取代的 C_{2-12} 炔基、任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 C_{7-16} 芳烷基、任选取代的 5-12 元杂芳基、任选取代的 6-18 元杂芳烷基、任选取代的 3-12 元杂环和任选取代的 4-18 元杂环 - 烷基，

[0030] 或者 R_a 和 R_b 与氧原子一起形成任选取代的 5 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基。

[0031] 另一方面，提供用于治疗或预防宿主中黄病毒科病毒感染的方法，该方法包括给予所述宿主治疗上有效量的本发明的化合物、组合物或组合。

[0032] 另一方面，提供药物组合物，它包含至少一种本发明的化合物和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0033] 另一方面，提供组合，它包含本发明的化合物和一种或多种其它药剂，该药剂选自病毒丝氨酸蛋白酶抑制剂、病毒聚合酶抑制剂、病毒解旋酶抑制剂、免疫调节剂、抗氧化剂、抗菌剂和反义药剂。

[0034] 再一方面，提供本发明的化合物、组合物或组合用于治疗或预防宿主中黄病毒科病毒感染的用途。

[0035] 还在另一方面，提供本发明的化合物、组合物或组合用于抑制或减少宿主中病毒聚合酶的活性的用途。

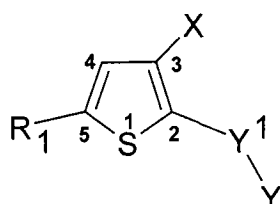
[0036] 还在另一方面，提供本发明的化合物、组合物或组合在制备用于治疗或预防宿主中黄病毒科病毒感染的药物中的用途。

[0037] 在一个实施方案中，本发明的化合物包括其中下面实施方案独立或组合存在的的那些。

[0038] 根据化合物或方法方面，式 IA 代表本发明的化合物：

[0039]

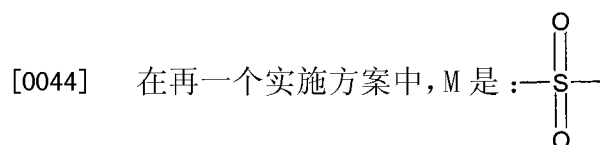
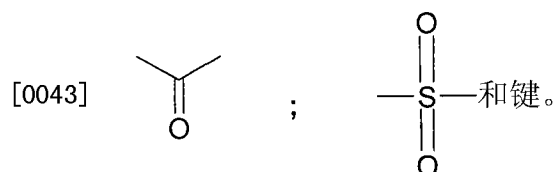
(IA)



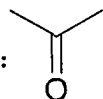
[0040] 或其药学上可接受的盐；

[0041] 其中， X 、 Y^1 、 Y 和 R_1 中的每一个如上所定义并且其中上面提及的烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂环、杂芳基、杂芳烷基、杂环 - 烷基、环烷基和环烯基基团中的每一个任选被取代。

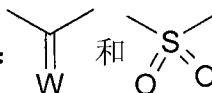
[0042] 在一个实施方案中， M 选自：



[0045] 在可替代的实施方案中, M 是:

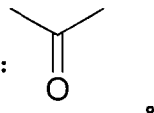


[0046] 在一个实施方案中, J 选自:

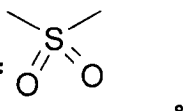


[0047] 其中, W 如上所定义。

[0048] 在可替代的实施方案中, J 是:



[0049] 在再一个实施方案中, J 是:



[0050] 在再一个实施方案中, Y^1 选自 CH_2 、 $C=CH$ 、 CH_2-CH_2 和键。

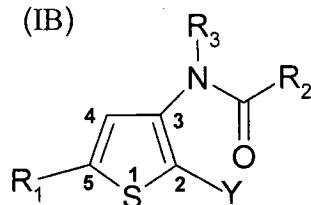
[0051] 在再一个实施方案中, Y^1 是键。

[0052] 在再一个实施方案中, Y^1-Y 是 $COOH$ 。

[0053] 根据再一个化合物或方法方面, 式 IB 代表本发明的化合物:

[0054]

(IB)



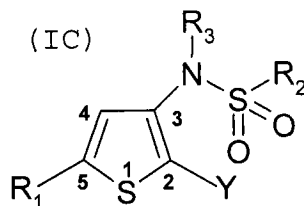
[0055] 或其药学上可接受的盐;

[0056] 其中 X、 Y^1 、Y 和 R_1 中的每一个如上所定义并且其中上面提及的烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂环、杂芳基、杂芳烷基、杂环-烷基、环烷基和环烯基基团中的每一个任选被取代。

[0057] 根据化合物或方法方面, 式 IC 代表本发明的化合物:

[0058]

(IC)



[0059] 或其药学上可接受的盐;

[0060] 其中, X、Y、 R_1 、 R_2 和 R_3 如上所定义并且其中上面提及的烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂环、杂芳基、杂芳烷基、杂环-烷基、环烷基和环烯基基团中的每一个任选被取代。

[0061] 根据本发明的再一方面, R_1 是未被取代或被 R_{17} 取代一次或多次的 C_{3-12} 环烷基 (例如, 环戊基、环己基、环庚基)、未被取代或被 R_{17} 取代一次或多次的 C_{4-12} 环烯基 (例如, 环戊烯基、环己烯基、环庚烯基)、未被取代或被 R_{17} 取代一次或多次的 $-C(O)-C_{3-12}$ 环烷基、未被取代或被 R_{17} 取代一次或多次的 $-C(O)-C_{4-12}$ 环烯基、未被取代或被 R_{17} 取代一次或多次的 5 至 12 元螺杂环烷基 (例如, 2,4-二氧代-1,3-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)、或未

被取代或被 R_{17} 取代一次或多次的 8 至 12 元螺杂环烯基（例如，1,4- 二氧杂 - 螺 [4.5.] 癸 -7- 烯 -8- 基）。

[0062] R_{17} 是卤素、氧代 (OXO)、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{CON}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{NHCOH}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})\text{COH}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})\text{COC}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{NHCOC}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、羧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、羟基、 $\text{C}_{1-4} \text{ 烷氧基}$ 、硝基、亚硝基、叠氮基、氰基、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})\text{SO}_2\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$ 或 $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$ 。

[0063] 根据本发明的再一方面， R_2 是 H、未被取代或被 R_{17} 取代一次或多次的 C_{1-12} 烷基（例如，甲基或乙基）、未被取代或被 R_{17} 取代一次或多次的 C_{2-12} 链烯基（例如，乙烯基或丙烯基）、未被取代或被 R_{17} 取代一次或多次的 C_{2-12} 炔基（例如，乙炔基或丙炔基）、未被取代或被 R_{18} 取代一次或多次的 C_{6-14} 芳基（例如，苯基或萘基）、或未取代或被 R_{18} 取代一次或多次的 C_{7-16} 芳烷基（例如，苄基、苯乙基、苯丙基）、未被取代或被 R_{19} 取代一次或多次的 5-12 元杂芳基、未被取代或被 R_{19} 取代一次或多次的 6-18 元杂芳烷基、未被取代或被 R_{20} 取代一次或多次的 3-12 元杂环、或未取代或被 R_{20} 取代一次或多次的 4-18 元杂环 - 烷基。

[0064] R_{18} 是卤素、氧代、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{CON}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{NHCOH}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})\text{COH}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})\text{COC}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{NHCOC}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、羧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、亚硝基、叠氮基、氰基、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})\text{SO}_2\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、未取代的或被 R_{21} 取代的 5-12 元杂芳基、未取代的或被 R_{21} 取代的 6-18 元杂芳烷基、未取代的或被 R_{17} 取代的 3-12 元杂环、或未取代的或被 R_{17} 取代的 4-18 元杂环 - 烷基。

[0065] R_{19} 是卤素、氧代、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{CON}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{NHCOH}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})\text{COH}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})\text{COC}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{NHCOC}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、羧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、亚硝基、叠氮基、氰基、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})\text{SO}_2\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、未取代的或被 R_{21} 取代的 C_{6-10} 芳基、未取代的或被 R_{21} 取代的 C_{6-10} 芳基氧基、或未取代的或被 R_{21} 取代的 C_{7-10} 芳基烷基。

[0066] R_{20} 是卤素、氧代、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{CON}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{NHCOH}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})\text{COH}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})\text{COC}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{NHCOC}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、羧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、亚硝基、叠氮基、氰基、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})\text{SO}_2\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、未取代的或被 R_{17} 取代的 C_{6-10} 芳基、未取代的或被 R_{17} 取代的 C_{6-10} 芳基氧基、或未取代的或被 R_{17} 取代的 C_{7-10} 芳基烷基。

[0067] R_{21} 是 卤 素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{CON}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{NHCOH}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})\text{COH}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})\text{COC}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{NHCOC}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、羧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、羟基、 $\text{C}_{1-4} \text{ 烷氧基}$ 、硝基、亚硝基、叠氮基、氰基、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷$

基)₂、-NHSO₂H、-N(C₁₋₄ 烷基)SO₂H、-N(C₁₋₄ 烷基)SO₂C₁₋₄ 烷基或 -NHSO₂C₁₋₄ 烷基。

[0068] 根据本发明的再一方面, R₃ 是未被取代或被 R₁₇ 取代一次或多次的 C₁₋₁₂ 烷基(例如, 甲基或乙基)、未被取代或被 R₁₇ 取代一次或多次的 C₂₋₁₂ 链烯基(例如, 乙烯基或丙烯基)、未被取代或被 R₁₇ 取代一次或多次的 C₂₋₁₂ 炔基(例如, 乙炔基或丙炔基)、未被取代或被 R₁₈ 取代一次或多次的 C₆₋₁₄ 芳基(例如, 苯基或萘基)、或未被取代或被 R₁₈ 取代一次或多次的 C₇₋₁₆ 芳烷基(例如, 苄基、苯乙基、苯丙基)、未被取代或被 R₁₉ 取代一次或多次的 5-12 元杂芳基、未被取代或被 R₁₉ 的取代一次或多次的 6-18 元杂芳烷基、未被取代或被 R₁₉ 取代一次或多次的 3-12 元杂环、未被取代或被 R₁₉ 取代一次或多次的 4-18 元杂环-烷基。

[0069] 根据本发明的再一方面, Z 是 H、卤素、是未被取代或被 R₁₇ 取代一次或多次的 C₁₋₆ 烷基(例如, 甲基或乙基)、未被取代或被 R₁₇ 取代一次或多次的 C₂₋₆ 链烯基(例如, 乙烯基或丙烯基)、或未被取代或被 R₁₇ 取代一次或多次的 C₂₋₆ 炔基(例如, 乙炔基或丙炔基)。

[0070] 根据本发明的再一方面, R₄ 是 H、未被取代或被 R₁₇ 取代一次或多次的 C₁₋₆ 烷基(例如, 甲基或乙基)、或未被取代或被 R₁₇ 取代一次或多次的 C₂₋₆ 链烯基(例如, 乙烯基或丙烯基)、或未被取代或被 R₁₇ 取代一次或多次的 C₂₋₆ 炔基(例如, 乙炔基或丙炔基)。

[0071] 根据本发明的再一方面, R₅ 是 H、未被取代或被 R₁₇ 取代一次或多次的 C₁₋₆ 烷基(例如, 甲基或乙基)、未被取代或被 R₁₇ 取代一次或多次的 C₂₋₆ 链烯基(例如, 乙烯基或丙烯基)、或未被取代或被 R₁₇ 取代一次或多次的 C₂₋₆ 炔基(例如, 乙炔基或丙炔基)。

[0072] 根据本发明的再一方面, R₆ 是 H、未被取代或被 R₁₇ 取代一次或多次的 C₁₋₁₂ 烷基(例如, 甲基或乙基)、未被取代或被 R₁₇ 取代一次或多次的 C₂₋₁₂ 链烯基(例如, 乙烯基或丙烯基)、或未被取代或被 R₁₇ 取代一次或多次的 C₂₋₁₂ 炔基(例如, 乙炔基或丙炔基)、未被取代或被 R₁₈ 取代一次或多次的 C₆₋₁₄ 芳基(例如, 苯基或萘基)、未被取代或被 R₁₈ 取代一次或多次的 C₇₋₁₆ 芳烷基(例如, 苄基、苯乙基、苯丙基)、未被取代或被 R₁₉ 取代一次或多次的 5-12 元杂芳基、未被取代或被 R₁₉ 取代一次或多次的 6-18 元杂芳烷基、未被取代或被 R₁₉ 取代一次或多次的 3-12 元杂环、或未被取代或被 R₁₉ 取代一次或多次的 4-18 元杂环-烷基。

[0073] 根据本发明的再一方面, R₇ 是 H、未被取代或被 R₁₇ 取代一次或多次的 C₁₋₁₂ 烷基(例如, 甲基或乙基)、未被取代或被 R₁₇ 取代一次或多次的 C₂₋₁₂ 链烯基(例如, 乙烯基或丙烯基)、未被取代或被 R₁₇ 取代一次或多次的 C₂₋₁₂ 炔基(例如, 乙炔基或丙炔基)、未被取代或被 R₁₈ 取代一次或多次的 C₆₋₁₄ 芳基(例如, 苯基或萘基)、或未被取代或被 R₁₈ 取代一次或多次的 C₇₋₁₆ 芳烷基(例如, 苄基、苯乙基、苯丙基)。

[0074] 根据本发明的再一方面, R₈ 是 H、未被取代或被 R₁₇ 取代一次或多次的 C₁₋₁₂ 烷基(例如, 甲基或乙基)、未被取代或被 R₁₇ 取代一次或多次的 C₂₋₁₂ 链烯基(例如, 乙烯基或丙烯基)、未被取代或被 R₁₇ 取代一次或多次的 C₂₋₁₂ 炔基(例如, 乙炔基或丙炔基)、未被取代或被 R₁₈ 取代一次或多次的 C₆₋₁₄ 芳基(例如, 苯基或萘基)、未被取代或被 R₁₈ 取代一次或多次的 C₇₋₁₆ 芳烷基(例如, 苄基、苯乙基、苯丙基)、未被取代或被 R₁₉ 取代一次或多次的 5-12 元杂芳基、未被取代或被 R₁₉ 取代一次或多次的 6-18 元杂芳烷基、未被取代或被 R₁₉ 取代一次或多次的 3-12 元杂环、或未被取代或被 R₁₉ 取代一次或多次的 4-18 元杂环-烷基。

[0075] 在一个实施方案中, Y 选自 COOR₉、COCOR₉、CON(R₉)SO₂R₉、P(O)OR_aOR_b、S(O)₂OR₉、四唑、CON(R₉)CH(R₉)COOR₉、CONR₁₀R₁₁ 和 CONR₉OH。

[0076] 在再一个实施方案中, R_a、R_b、R₉、R₁₀ 和 R₁₁ 中的任意一个各自独立地选自 H、任选取

代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 链烯基和任选取代的 C_{2-6} 炔基。

[0077] 根据本发明的再一方面, R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地是 H、未被取代或被 R_{17} 取代一次或多次的 C_{1-12} 烷基(例如, 甲基或乙基)、未被取代或被 R_{17} 取代一次或多次的 C_{2-12} 链烯基(例如, 乙烯基或丙烯基)、未被取代或被 R_{17} 取代一次或多次的 C_{2-12} 炔基(例如, 乙炔基或丙炔基)、未被取代或被 R_{18} 取代一次或多次的 C_{6-14} 芳基(例如, 苯基或萘基)、或未被取代或被 R_{18} 取代一次或多次的 C_{7-16} 芳烷基(例如, 苄基、苯乙基、苯丙基)、未被取代或被 R_{19} 取代一次或多次的 5-12 元杂芳基、未被取代或被 R_{19} 取代一次或多次的 6-18 元杂芳烷基、未被取代或被 R_{19} 取代一次或多次的 3-12 元杂环、或未被 R_{19} 取代或被取代一次或多次的 4-18 元杂环-烷基;

[0078] 或者, R_{10} 和 R_{11} 与氮原子一起形成未被取代或被 R_{19} 取代一次或多次的 3 至 10 元杂环、或未被取代或被 R_{19} 取代一次或多次的 5-12 元杂芳基。

[0079] 根据本发明的再一方面, R_a 和 R_b 各自独立地是未被取代或被 R_{17} 取代一次或多次的 C_{1-12} 烷基(例如, 甲基或乙基)、未被取代或被 R_{17} 取代一次或多次的 C_{2-12} 链烯基(例如, 乙烯基或丙烯基)、未被取代或被 R_{17} 取代一次或多次的 C_{2-12} 炔基(例如, 乙炔基或丙炔基)、未被取代或被 R_{18} 取代一次或多次的 C_{6-14} 芳基(例如, 苯基或萘基)、或未被取代或被 R_{18} 取代一次或多次的 C_{7-16} 芳烷基(例如, 苄基、苯乙基、苯丙基)、未被取代或被 R_{19} 取代一次或多次的 5-12 元杂芳基、未被取代或被 R_{19} 取代一次或多次的 6-18 元杂芳烷基、未被取代或被 R_{19} 取代一次或多次的 3-12 元杂环、或未被取代或被 R_{19} 取代一次或多次的 4-18 元杂环-烷基;

[0080] 或 R_a 和 R_b 与氧原子一起形成未被取代或被 R_{19} 取代一次或多次的 5 至 10 元杂环、或未被取代或被 R_{19} 取代一次或多次的 5-12 元杂芳基。

[0081] 在再一个实施方案中, R_a 、 R_b 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地选自 H 和任选取代的 C_{1-6} 烷基。

[0082] 在再一个实施方案中, R_a 、 R_b 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 各自独立地选自 H 和甲基。

[0083] 在再一个实施方案中, R_a 、 R_b 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 各自是 H。

[0084] 在一个实施方案中, Y 选自 $COOR_9$ 、 $CONR_{10}R_{11}$ 和 $CON(R_9)CH(R_9)-COOR_9$ 。

[0085] 在再一个实施方案中, Y 选自 $COOR_9$ 、 $CONR_{10}R_{11}$ 和 $CONR_9CH_2COOR_9$ 。

[0086] 在再一个实施方案中, Y 是 $COOH$ 。

[0087] 在再一个实施方案中, Y 是 $CONH_2$ 。

[0088] 在再一个实施方案中, Y 是 $CONHCH_2COOH$ 。

[0089] 在再一个实施方案中, Y 是 $COOCH_3$ 。

[0090] 根据本发明的再一方面, Y^1 是键、未被取代或被 R_{17} 取代一次或多次的 C_{1-6} 烷基(例如, 甲基或乙基)、未被取代或被 R_{17} 取代一次或多次的 C_{2-6} 链烯基(例如, 乙烯基或丙烯基)、或未被取代或被 R_{17} 取代一次或多次的 C_{2-6} 炔基(例如, 乙炔基或丙炔基)。

[0091] 在进一步的实施方案中:

[0092] R_3 选自 H、任选取代的 C_{1-12} 烷基、任选取代的 C_{2-12} 链烯基、任选取代的 C_{2-12} 炔基、任选取代的 C_{7-16} 芳烷基、任选取代的 5-12 元杂芳基、任选取代的 6-18 元杂芳烷基、任选取代的 3-12 元杂环和任选取代的 5-18 元杂环-烷基;

[0093] R_3 是 C_{1-12} 烷基;

[0094] R_3 是 C_{3-12} 环烷基；

[0095] R_3 是 C_{7-16} 芳烷基；

[0096] R_3 是 3-12 元杂环；

[0097] R_3 是 5-12 元杂芳基；

[0098] R_3 是 5-7 元杂环、5-7 元杂芳基或 C_{5-7} 环烷基，其任选被取代；或

[0099] R_3 是 6-7 元杂环、5-7 杂芳基或 C_{6-7} 环烷基，其任选被取代。

[0100] 在再一个实施方案中， R_3 选自 H、甲基、乙基、异丙基、环丙基、环己基、哌啶基、 $N(C_{1-6}$ 烷基)-哌啶基（例如，N-甲基-哌啶基）、哌嗪基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、氮杂环丙烷基、哌啶基甲基、二噁烷基、六氢噻喃基、甲基氮杂环庚烷基、 $N(C_{1-6}$ 烷基)-哌啶基甲基二氧戊环基、四氢噻喃基、二氧戊环基甲基、二噁烷基甲基和氮杂环庚烷基；它们中的任意一个可任选被一个或多个取代基取代，该取代基选自卤素、硝基、亚硝基、 SO_3R_{12} 、 $PO_3R_cR_d$ 、 $CONR_{13}R_{14}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{7-12} 芳烷基、 C_{6-12} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 C_{6-12} 芳基氧基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $C(O)C_{2-6}$ 链烯基、 $C(O)C_{2-6}$ 炔基、 $C(O)C_{6-12}$ 芳基、 $C(O)C_{7-12}$ 芳烷基、任选取代的 5-12 元杂芳基、任选取代的 6-18 元杂芳烷基、任选取代的 3-12 元杂环、任选取代的 4-18 元杂环-烷基、羟基、氧代、肟、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $C(O)OR_{12}$ 、氰基、叠氮基、脒基和胍基；

[0101] 其中 R_{12} 、 R_c 、 R_d 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 链烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-14} 芳基、3-12 元杂环、6-18 元杂芳烷基和 C_{7-18} 芳烷基，

[0102] 或 R_c 和 R_d 与氧一起形成任选取代的 3 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基，

[0103] 或 R_{13} 和 R_{14} 与氮一起形成任选取代的 3 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基。

[0104] 在再一个实施方案中， R_3 选自烯丙基、吡啶基、吡啶基甲基、苯基和苄基；它们中的任意一个可以被一个或多个取代基任选取代，该取代基选自卤素、硝基、亚硝基、 SO_3R_{12} 、 $PO_3R_cR_d$ 、 $CONR_{13}R_{14}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{7-12} 芳烷基、 C_{6-12} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 C_{6-12} 芳基氧基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $C(O)C_{2-6}$ 链烯基、 $C(O)C_{2-6}$ 炔基、 $C(O)C_{6-12}$ 芳基、 $C(O)C_{7-12}$ 芳烷基、任选取代的 5-12 元杂芳基、任选取代的 6-18 元杂芳烷基、任选取代的 3-12 元杂环和任选取代的 4-18 元杂环-烷基、羟基、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $C(O)OR_{12}$ 、氰基、叠氮基、脒基和胍基；

[0105] 其中， R_{12} 、 R_c 、 R_d 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 链烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-14} 芳基、3-12 元杂环、6-18 元杂芳烷基和 C_{7-18} 芳烷基，

[0106] 或 R_c 和 R_d 与氧一起形成任选取代的 3 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基，

[0107] 或 R_{13} 和 R_{14} 与氮一起形成任选取代的 3 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基。

[0108] 在一个实施方案中， R_3 是未取代的或被一个或多个取代基取代的环己基，该取代基独立地选自卤素、 SO_2R_f 、 $CONR_gR_h$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{7-12} 芳烷基、 C_{6-12} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基、任选取代的 5-12 元杂芳基、任选取代的 6-18 元杂芳烷基、任选取代的 3-12 元杂环、任选取代的 4-18 元杂环-烷基、羟基、氧代、肟、 NR_gR_h 、 $C(O)OR_f$ 和氰基；

[0109] 其中，在每种情况下 R_f 、 R_g 和 R_h 独立地是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基或 C_{2-6} 炔基。

[0110] 在一个实施方案中, R_3 是未取代的或被一个或多个取代基取代的哌啶基, 该取代基独立地选自卤素、 SO_2R_f 、 $CONR_gR_h$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{7-12} 芳烷基、 C_{6-12} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $C(O)NHR_f$ 、任选取代的 5-12 元杂芳基、任选取代的 6-18 元杂芳烷基、任选取代的 3-12 元杂环、任选取代的 4-18 元杂环-烷基、羟基、氧代、肟、 NR_gR_h 、 $C(O)OR_f$ 和氰基;

[0111] 其中 R_f 、 R_g 和 R_h 在每种情况下独立地是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基或 C_{2-6} 炔基。

[0112] 在一个实施方案中, R_3 是未取代的或被一个或多个取代基取代的 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})$ -哌啶基, 该取代基独立地选自卤素、 SO_2R_f 、 $CONR_gR_h$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{7-12} 芳烷基、 C_{6-12} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $C(O)NHR_f$ 、任选取代的 5-12 元杂芳基、任选取代的 6-18 元杂芳烷基、任选取代的 3-12 元杂环、任选取代的 4-18 元杂环-烷基、羟基、氧代、肟、 NR_gR_h 、 $C(O)OR_f$ 和氰基;

[0113] 其中, 在每种情况下 R_f 、 R_g 和 R_h 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基。

[0114] 根据本发明的另一方面, R_3 是未被取代或被 R_{17} 取代一次或多次的 C_{1-12} 烷基 (例如, 甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基, 尤其是环己基)、或未被取代或被 R_{18} 取代一次或多次的 C_{6-14} 芳基 (例如, 苯基或萘基, 尤其是苯基)。

[0115] 在一个实施方案中, R_3 是环己基、N-甲基-哌啶基、N-乙基-哌啶基、N-丙基-哌啶基、六氢噻喃基、氮杂环庚烷基、甲基氮杂环庚烷基、四氢吡喃基、哌啶基甲基、吡啶基、吡啶基甲基、四氢噻喃基、二氧戊环基甲基、二噁烷基甲基、N-异丙基-哌啶基、N-丁基-哌啶基、N-戊基-哌啶基、N-己基哌啶基、N-环己基-哌啶基、N-乙酰基-哌啶基、N-苄基-哌啶基、羟基环己基、氧代环己基、羟基亚氨基环己基、氨基环己基或甲氧基环己基。

[0116] 在进一步的实施方案中:

[0117] R_3 选自 H、甲基、异丙基、哌啶基、哌啶基甲基、二氧戊环基和环己基;

[0118] R_3 是环己基;

[0119] R_3 是 N-甲基-4-哌啶基;

[0120] R_3 是羟基环己基;

[0121] R_3 是 4-羟基环己基;

[0122] R_3 是甲氧基环己基;

[0123] R_3 是 4-甲氧基环己基;

[0124] R_3 是二氧戊环基;

[0125] R_3 是异丙基;

[0126] R_3 是环戊基;

[0127] R_3 是苯基;

[0128] R_3 是 H 或甲基;

[0129] R_3 是 H;

[0130] R_3 是甲基;或

[0131] R_3 是苄基、苯硫基 (thiophenyl) 甲基或呋喃基甲基。

[0132] 在另外的实施方案中:

[0133] R_2 是任选取代的 3-6 元杂环或任选取代的 5-7 元杂芳基。

[0134] 在再一个实施方案中, R_2 选自噻吩基、呋喃基、吡啶基、噁唑基、噻唑基、吡咯基、

苯并呋喃基、吲哚基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、苯并噻唑基和喹啉基，它们中的任意一个可以任选被一个或多个取代基取代，该取代基选自卤素、硝基、亚硝基、 SO_3R_{12} 、 $\text{PO}_3\text{R}_c\text{R}_d$ 、 $\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{7-12} 芳烷基、 C_{6-12} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 C_{6-12} 芳基氧基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{2-6}$ 链烯基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{6-12}$ 芳基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{7-12}$ 芳烷基、任选取代的 5-12 元杂芳基、任选取代的 6-18 元杂芳烷基、任选取代的 3-12 元杂环、任选取代的 4-18 元杂环-烷基、羟基、 $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{12}$ 、氰基、叠氮基、脒基和胍基；

[0135] 其中 R_{12} 、 R_c 、 R_d 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 链烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-14} 芳基、3-12 元杂环、6-18 元杂芳烷基和 C_{7-18} 芳烷基，

[0136] 或者 R_c 和 R_d 与氧一起形成任选取代的 5 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基，

[0137] 或者 R_{13} 和 R_{14} 与氮一起形成任选取代的 3 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基。

[0138] 在再一个实施方案中， R_2 选自哌嗪基和吡咯烷基，它们中的任意一个可以任选被一个或多个取代基取代，该取代基选自卤素、硝基、亚硝基、 SO_3R_{12} 、 $\text{PO}_3\text{R}_c\text{R}_d$ 、 $\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{7-12} 芳烷基、 C_{6-12} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 C_{6-12} 芳基氧基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{2-6}$ 链烯基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{6-12}$ 芳基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{7-12}$ 芳烷基、任选取代的 5-12 元杂芳基、任选取代的 6-18 元杂芳烷基、任选取代的 3-12 元杂环、任选取代的 4-18 元杂环-烷基、羟基、氧代、肟、 $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{12}$ 、氰基、叠氮基、脒基和胍基；

[0139] 其中 R_{12} 、 R_c 、 R_d 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 链烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-14} 芳基、3-12 元杂环、6-18 元杂芳烷基和 C_{7-18} 芳烷基，

[0140] 或者 R_c 和 R_d 与氧一起形成任选取代的 5 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基，

[0141] 或者 R_{13} 和 R_{14} 与氮一起形成任选取代的 3 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基。

[0142] 在再一个实施方案中， R_2 选自噻吩基、呋喃基、吡啶基、吡咯烷基、吲哚基、哌嗪基和苯并噻吩基。

[0143] 在再一个实施方案中， R_2 是任选取代的 C_{1-12} 烷基。

[0144] 在再一个实施方案中， R_2 是任选取代的 C_{3-12} 环烷基。

[0145] 在再一个实施方案中， R_2 是任选取代的 C_{5-12} 环烷基。

[0146] 在再一个实施方案中， R_2 是任选取代的 C_{5-7} 环烷基。

[0147] 在一个实施方案中， R_2 是任选取代的 C_{6-7} 环烷基。

[0148] 在一个实施方案中， R_2 是任选取代的 C_6 环烷基。

[0149] 在再一个实施方案中， R_2 选自环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚基、2-(环戊基)-乙基、甲基、乙基、乙烯基、丙基、丙烯基、异丙基、丁基、丁烯基、异丁基、戊基、新戊基或叔丁基，它们中的任意一个可以任选被一个或多个取代基取代，该取代基选自卤素、硝基、亚硝基、 SO_3R_{12} 、 $\text{PO}_3\text{R}_c\text{R}_d$ 、 $\text{CONR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{7-12} 芳烷基、 C_{6-12} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 C_{6-12} 芳基氧基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{2-6}$ 链烯基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{6-12}$ 芳基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{7-12}$ 芳烷基、任选取代的 5-12 元杂芳基、任选取代的 6-18 元杂芳烷基、任选取代的 3-12 元杂环、任选取代的 4-18 元杂环-烷基、羟基、氧代、肟、

$\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{12}$ 、氰基、叠氮基、脒基和胍基；

[0150] 其中 R_{12} 、 R_c 、 R_d 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自 H 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 链烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-14} 芳基、3-12 元杂环、3-18 元杂芳烷基和 C_{7-18} 芳烷基，

[0151] 或者 R_c 和 R_d 与氧原子一起形成任选取代的 5 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基，

[0152] 或者 R_{13} 和 R_{14} 与氮原子一起形成任选取代的 3 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基。

[0153] 在再一个实施方案中， R_2 是未取代的或被一个或多个取代基取代的环己基，该取代基独立地选自卤素、硝基、亚硝基、 SO_3R_f 、 SO_2R_f 、 $\text{PO}_3\text{R}_c\text{R}_d$ 、 CONR_gR_h 、 C_{1-6} 烷基、 C_{7-12} 芳烷基、 C_{6-12} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-12} 芳基氧基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{6-12}$ 芳基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{7-12}$ 芳烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}_f$ 、任选取代的 5-12 元杂芳基、任选取代的 6-18 元杂芳烷基、任选取代的 3-12 元杂环、任选取代的 4-18 元杂环 - 烷基、羟基、氧代、脞、 NR_gR_h 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ 、氰基、叠氮基、脒基和胍基；

[0154] 其中 R_f 、 R_c 、 R_d 、 R_g 和 R_h 在每种情况下独立地是 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、任选取代的 5-12 元杂芳基、任选取代的 6-18 元杂芳烷基、任选取代的 3-12 元杂环、任选取代的 4-18 元杂环 - 烷基或 C_{6-10} 芳烷基。

[0155] 在还进一步的实施方案中， R_2 是未取代的或被一个或多个取代基取代的环己基，该取代基独立地选自卤素、 SO_2R_f 、 CONR_gR_h 、 C_{1-6} 烷基、 C_{7-12} 芳烷基、 C_{6-12} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 C_{6-12} 芳基氧基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{6-12}$ 芳基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{7-12}$ 芳烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}_f$ 、任选取代的 5-12 元杂芳基、任选取代的 6-18 元杂芳烷基、任选取代的 3-12 元杂环、任选取代的 4-18 元杂环 - 烷基、羟基、氧代、脞、 NR_gR_h 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ 、氰基和叠氮基；

[0156] 其中 R_f 、 R_g 和 R_h 在每种情况下独立地是 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、任选取代的 5-12 元杂芳基、任选取代的 6-18 元杂芳烷基、任选取代的 3-12 元杂环、任选取代的 4-18 元杂环 - 烷基、 C_{7-12} 芳烷基或 C_{6-10} 芳烷基。

[0157] 在一个实施方案中， R_2 是被一个或多个取代基取代的环己基，该取代基选自 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基和 C_{2-6} 炔氧基。

[0158] 根据本发明的另一方面， R_2 是未被取代或被 R_{17} 取代一次或多次的 C_{3-12} 环烷基（例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基，尤其是环己基）、或未被取代或被 R_{18} 取代一次或多次的 C_{6-14} 芳基（例如，苯基或萘基，尤其是苯基）。

[0159] 在进一步的实施方案中：

[0160] R_2 是被 C_{1-6} 烷基取代的环己基；

[0161] R_2 是被 C_{1-3} 烷基取代的环己基；

[0162] R_2 是 4- 甲基 - 环己基或 2- 羟基 - 4- 甲基 - 环己基；或者

[0163] R_2 是 4- 甲基环己基。

[0164] 在一个实施方案中， R_2 选自任选取代的 C_{6-14} 芳基、任选取代的 5-12 元杂芳基、任选取代的 6-18 元杂芳烷基、任选取代的 3-12 元杂环和任选取代的 4-18 元杂环 - 烷基和 C_{7-12} 芳烷基。

[0165] 在再一个实施方案中， R_2 选自 C_{6-12} 芳基、3-10 元杂环和 5-10 元杂芳基，在每种情况下其任选被取代。

[0166] 在再一个实施方案中， R_2 是 C_6 芳基、3-6 元杂环或 5-7 元杂芳基，在每种情况下其

任选被取代。

[0167] 在再一个实施方案中, R_2 是任选取代的 C_{6-12} 芳基。

[0168] 在再一个实施方案中, R_2 是芳基, 其选自茛基、萘基和联苯基, 在每种情况下其任选被取代。

[0169] 在再一个实施方案中, R_2 是被一个或多个取代基取代的苯基, 该取代基选自卤素、硝基、亚硝基、 SO_3R_{12} 、 $PO_3R_cR_d$ 、 $CONR_{13}R_{14}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{7-12} 芳烷基、 C_{6-12} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 C_{6-12} 芳基氧基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $C(O)C_{2-6}$ 链烯基、 $C(O)C_{2-6}$ 炔基、 $C(O)C_{6-12}$ 芳基、 $C(O)C_{7-12}$ 芳烷基、任选取代的 5-12 元杂芳基、任选取代的 6-18 元杂芳烷基、任选取代的 3-12 元杂环、任选取代的 4-18 元杂环-烷基、羟基、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $C(O)OR_{12}$ 、氰基、叠氮基、脒基和胍基;

[0170] 其中 R_{12} 、 R_c 、 R_d 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 链烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-14} 芳基、任选取代的 5-12 元杂芳基、任选取代的 6-18 元杂芳烷基、任选取代的 3-12 元杂环、任选取代的 4-18 元杂环-烷基和 C_{7-18} 芳烷基,

[0171] 或者 R_c 和 R_d 与氧原子一起形成任选取代的 5 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基,

[0172] 或者 R_{13} 和 R_{14} 与氮原子一起形成任选取代的 3 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基。

[0173] 在再一个实施方案中, R_2 是被一个或多个取代基取代的苯基, 该取代基选自卤素、硝基、 $CONR_{13}R_{14}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基、 C_{6-12} 芳基、任选取代的 5-12 元杂芳基、任选取代的 6-18 元杂芳烷基、任选取代的 3-12 元杂环、任选取代的 4-18 元杂环-烷基、羟基、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $C(O)OR_{12}$ 、氰基和叠氮基;

[0174] 其中 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 链烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-14} 芳基、3-12 元杂环、6-18 元杂芳烷基和 C_{7-18} 芳烷基,

[0175] 或者 R_{13} 和 R_{14} 与氮一起形成任选取代的 3 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基。

[0176] 在再一个实施方案中, R_2 是被一个或两个取代基取代的苯基, 该取代基选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 $NR_{13}R_{14}$ 、硝基、 $CONR_{13}R_{14}$ 、 $C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 $COOH$ 或 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基 $C(O)OR_{12}$ 、氰基和叠氮基;

[0177] 其中 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 链烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-14} 芳基、任选取代的 5-12 元杂芳基、任选取代的 6-18 元杂芳烷基、任选取代的 3-12 元杂环、任选取代的 4-18 元杂环-烷基和 C_{7-18} 芳烷基;

[0178] 或者 R_{13} 和 R_{14} 与氮一起形成任选取代的 3 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基。

[0179] 在再一个实施方案中, R_2 选自苯基、吡啶基、苯硫基、苯并呋喃、噻唑和吡唑, 其是未取代的或被至少一个取代基取代, 该取代基选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 CF_3 、 $COOH$ 、 $COOC_{1-6}$ 烷基、氰基、 NH_2 、硝基、 $NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 和 C_{3-8} 杂环。

[0180] 在再一个实施方案中, R_2 选自噻吩基、呋喃基、吡啶基、噁唑基、噻唑基、吡咯基、苯并呋喃基、吡啶基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、苯并噻唑基和喹啉基, 它们中的任意一个可

以被至少一个取代基取代,该取代基选自 C_{1-6} 烷基、氨基、卤素、硝基、酰氨基、CN、 $COOC_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基和 C_{2-6} 炔氧基。

[0181] 在再一个实施方案中, R_2 是甲基苯基。

[0182] 在再一个实施方案中, R_2 是二氯苯基。

[0183] 在再一个实施方案中, R_1 选自任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的 C_{4-12} 环烯基、任选取代的 $-C(O)-C_{3-12}$ 环烷基、任选取代的 $-C(O)-C_{4-12}$ 环烯基、任选取代的 5 至 12 元螺杂环烷基和任选取代的 8 至 12 元螺杂环烯基;条件是螺杂环烷基或螺杂环烯基部分包含直接与式 I 化合物 5 位连接的环境基或环烯基部分。

[0184] 在一个实施方案中, R_1 选自任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的 C_{4-12} 环烯基和任选取代的 5 至 12 元螺杂环烷基,条件是螺杂环烷基部分包含直接与式 I 的化合物的 5 位连接的环境基部分。

[0185] 在一个实施方案中, R_1 选自任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的 C_{4-12} 环烯基和任选取代的 9 至 12 元螺杂环烷基,条件是螺杂环烷基部分包含直接与式 I 的化合物的 5 位连接的环境基部分。

[0186] 在一个实施方案中, R_1 选自任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的 C_{4-12} 环烯基和任选取代的 9 至 11 元螺杂环烷基,条件是螺杂环烷基部分包含直接与式 I 的化合物的 5 位连接的环境基部分。

[0187] 在一个实施方案中, R_1 选自任选取代的 C_{3-12} 环烷基和任选取代的 C_{4-12} 环烯基。

[0188] 根据本发明的另一方面, R_1 是未被取代或被 R_{17} 取代一次或多次的 C_{3-12} 环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基,尤其是环己基)、或未被取代或被 R_{17} 取代一次或多次的 C_{4-12} 环烯基(例如,环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基,尤其是环己烯基)。

[0189] 在再一个实施方案中, R_1 选自任选取代的 C_{3-10} 环烷基或任选取代的 C_{4-10} 环烯基。

[0190] 在再一个实施方案中, R_1 选自任选取代的 C_{3-7} 环烷基或任选取代的 C_{4-7} 环烯基。

[0191] 在再一个实施方案中, R_1 是 C_{5-7} 环烷基或 C_{5-7} 环烯基,其各自是未取代的或被一个或多个取代基取代,该取代基选自卤素、硝基、亚硝基、 SO_3R_{12} 、 $PO_3R_cR_d$ 、 $CONR_{13}R_{14}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{7-12} 芳烷基、 C_{6-12} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 C_{6-12} 芳基氧基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $C(O)C_{2-6}$ 链烯基、 $C(O)C_{2-6}$ 炔基、 $C(O)C_{6-12}$ 芳基、 $C(O)C_{7-12}$ 芳烷基、任选取代的 5-12 元杂芳基、任选取代的 6-18 元杂芳烷基、任选取代的 3-12 元杂环、任选取代的 4-18 元杂环-烷基、羟基、氧代、肟、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $C(O)OR_{12}$ 、氰基、叠氮基、脒基和胍基;

[0192] 其中 R_{12} 、 R_c 、 R_d 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 链烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-14} 芳基、3-12 元杂环、6-18 元杂芳烷基和 C_{7-18} 芳烷基,

[0193] 或者 R_c 和 R_d 与氧一起形成任选取代的 5 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基,

[0194] 或者 R_{13} 和 R_{14} 与氮一起形成任选取代的 3 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基。

[0195] 在再一个实施方案中, R_1 是 C_{5-7} 环烷基或 C_{5-7} 环烯基,其各自是未取代的或被一个或多个取代基取代,该取代基选自卤素、硝基、亚硝基、 $CONR_{13}R_{14}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $C(O)C_{2-6}$ 链烯基、羟基、氧代、肟、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $C(O)OR_{12}$ 、氰基、

叠氮基、脒基和胍基；

[0196] 其中 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 链烯基和 C_{2-12} 炔基。

[0197] 还在另一个实施方案中， R_1 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基 (cyclocyclononyl)、环癸基、环十一基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、环壬烯基 (cyclocyclononyl)、环癸烯基、环十一烯基、环戊二烯基、环己二烯基、环庚二烯基、环辛二烯基、环癸二烯基 (cyclodadienyl)、环十一碳二烯基、双环己基、双环庚基、双环辛基、双环壬基 (bicyclocyclononyl)、双环癸基、双环十一基、双环己烯基、双环庚烯基、双环辛烯基、双环壬烯基 (bicyclocyclononyl)、双环癸烯基和双环十一烯基；

[0198] 它们各自是未取代的或被一个或多个取代基取代，该取代基选自卤素、硝基、亚硝基、 SO_3R_{12} 、 $PO_3R_cR_d$ 、 $CONR_{13}R_{14}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{7-12} 芳烷基、 C_{6-12} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 C_{6-12} 芳基氧基、 $C(0)C_{1-6}$ 烷基、 $C(0)C_{2-6}$ 链烯基、 $C(0)C_{2-6}$ 炔基、 $C(0)C_{6-12}$ 芳基、 $C(0)C_{7-12}$ 芳烷基、任选取代的 5-12 元杂芳基、任选取代的 6-18 元杂芳烷基、任选取代的 3-12 元杂环、任选取代的 4-18 元杂环 - 烷基、羟基、氧代、肟、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $C(0)OR_{12}$ 、氰基、叠氮基、脒基和胍基；

[0199] 其中 R_{12} 、 R_c 、 R_d 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 链烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-14} 芳基、3-12 元杂环、6-18 元杂芳烷基和 C_{7-18} 芳烷基，

[0200] 或者 R_c 和 R_d 与氧一起形成任选取代的 5 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基，

[0201] 或者 R_{13} 和 R_{14} 与氮一起形成任选取代的 3 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基。

[0202] 还在另一个实施方案中， R_1 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、环壬烯基、环癸烯基、环十一烯基、环戊二烯基、环己二烯基、环庚二烯基、环辛二烯基、环癸二烯基、环十一碳二烯基、双环己基、双环庚基、双环辛基、双环壬基、双环癸基、双环十一基、双环己烯基、双环庚烯基、双环辛烯基、双环壬烯基、双环癸烯基和双环十一烯基；各自任选被取代。

[0203] 还在另一个实施方案中， R_1 选自环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、环戊二烯基、环己二烯基、环庚二烯基、环辛二烯基、双环己基、双环庚基、双环辛基、双环壬基、双环癸基、双环十一基、双环己烯基、双环庚烯基、双环辛烯基、双环壬烯基、双环癸烯基和双环十一烯基；

[0204] 它们各自是未取代的或被一个或多个取代基取代，该取代基选自卤素、硝基、亚硝基、 SO_3R_{12} 、 $PO_3R_cR_d$ 、 $CONR_{13}R_{14}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{7-12} 芳烷基、 C_{6-12} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 C_{6-12} 芳基氧基、 $C(0)C_{1-6}$ 烷基、 $C(0)C_{2-6}$ 链烯基、 $C(0)C_{2-6}$ 炔基、 $C(0)C_{6-12}$ 芳基、 $C(0)C_{7-12}$ 芳烷基、任选取代的 5-12 元杂芳基、任选取代的 6-18 元杂芳烷基、任选取代的 3-12 元杂环、任选取代的 4-18 元杂环 - 烷基、羟基、氧代、肟、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $C(0)OR_{12}$ 、氰基、叠氮基、脒基和胍基；

[0205] 其中 R_{12} 、 R_c 、 R_d 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 链烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-14} 芳基、3-12 元杂环、6-18 元杂芳烷基和 C_{7-18} 芳烷基，

[0206] 或者 R_c 和 R_d 与氧一起形成任选取代的 5 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基，

[0207] 或者 R_{13} 和 R_{14} 与氮一起形成任选取代的 3 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基。

[0208] 还在另一个实施方案中, R_1 选自环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、环戊二烯基、环己二烯基、环庚二烯基、环辛二烯基、双环己基、双环庚基、双环辛基、双环壬基、双环癸基、双环十一基、双环己烯基、双环庚烯基、双环辛烯基、双环壬烯基、双环癸烯基和双环十一烯基;各自任选被取代。

[0209] 还在另一个实施方案中, R_1 选自环戊基、环己基、环庚基、双辛基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、双环己基、双环庚基、双环辛基、双环壬基、双环癸基和双环十一基;

[0210] 它们各自是未取代的或被一个或多个取代基取代,该取代基选自卤素、硝基、亚硝基、 SO_3R_{12} 、 $PO_3R_cR_d$ 、 $CONR_{13}R_{14}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{7-12} 芳烷基、 C_{6-12} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 C_{6-12} 芳基氧基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基、 $C(O)C_{2-6}$ 链烯基、 $C(O)C_{2-6}$ 炔基、 $C(O)C_{6-12}$ 芳基、 $C(O)C_{7-12}$ 芳烷基、任选取代的 5-12 元杂芳基、任选取代的 6-18 元杂芳烷基、任选取代的 3-12 元杂环、任选取代的 4-18 元杂环-烷基、羟基、氧代、肟、 $NR_{13}R_{14}$ 、 $C(O)OR_{12}$ 、氰基、叠氮基、脒基和胍基;

[0211] 其中 R_{12} 、 R_c 、 R_d 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自 H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 链烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-14} 芳基、3-12 元杂环、6-18 元杂芳烷基和 C_{7-18} 芳烷基,

[0212] 或者 R_c 和 R_d 与氧一起形成任选取代的 5 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基,

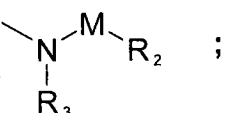
[0213] 或者 R_{13} 和 R_{14} 与氮一起形成任选取代的 3 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基。

[0214] 还在另一个实施方案中, R_1 选自环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、双环己基、双环庚基、双环辛基、双环壬基、双环癸基、双环十一基;各自任被选取代。

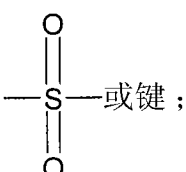
[0215] 还在另一个实施方案中, R_1 选自任选取代的环己基(例如,被 R_{17} 取代的)和任选取代的环己烯基(例如,被 R_{17} 取代的)。

[0216] 根据本发明的另一方面,当 R_1 是环烯基时,该环烯基环优选具有一个双键。另外,当 R_1 是环烯基时,该环烯基环优选具有一个双键,该双键位于所述环的 1 位和 2 位的碳之间。

[0217] 根据本发明的另一方面,

[0218] X 是  ;

[0219] M 是

[0220]  ,  或键;

[0221] R_3 是未被取代或被 R_{17} 取代一次或多次的 C_{1-12} 烷基(例如,甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基,尤其是环己基)、或未被取代或被 R_{18} 取代一次或多

次的 C_{6-14} 芳基（例如，苯基或萘基，尤其是苯基）；

[0222] R_2 是未被取代或被 R_{17} 取代一次或多次的 C_{3-12} 环烷基（例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基，尤其是环己基）、或未被取代或被 R_{18} 取代一次或多次的 C_{6-14} 芳基（例如，苯基或萘基，尤其是苯基）；并且

[0223] R_1 是未被取代或被 R_{17} 取代一次或多次的 C_{3-12} 环烷基（例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基，尤其是环己基）、或未被取代或被 R_{17} 取代一次或多次的 C_{4-12} 环烯基（例如，环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、尤其是环己烯基）。

[0224] 根据本发明的一方面，本发明的化合物选自：

[0225]

化合物#	名称
1	5-环己-1-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；
2	5-环己基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；
3	5-环戊-1-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；
4	3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(4-甲基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸；
5	5-环庚-1-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；
6	5-环庚基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；
7	5-环己-1-烯基-3-[异丙基-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸；

[0226]

8	5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
9	5-环己-1-烯基-3-[(顺-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
10	5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-苯基-氨基]-噻吩-2-甲酸;
11	5-环己-1-烯基-3-[环己基-(4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸; (例如 5-环己-1-烯基-3-[环己基-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸)
12	5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸; (例如 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;)-
13	5-(4-叔丁基-环己-1-烯基)-3-[(4-羟基-环己基)-(4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸; (例如 5-(4-叔丁基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;)
14	5-(1,4,二氧杂-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-3-[(4-羟基-环己基)-(4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸; (例如 5-(1,4,二氧杂-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸);
15	5-环戊-1-烯基-3-[(2,4-二氯-苯甲酰基)-异丙基-氨基]-噻吩-2-甲酸;
16	5-环戊-1-烯基-3-[(4-羟基-环己基)-(4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸; (例如 5-环戊-1-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸)
17	5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(顺-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸; -

[0227]

18	吗啉-4-甲酸; 4-[(2-羧基-5-环己-1-烯基-噻吩-基)-(4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-环己酯; (例如 5-环己-1-烯基-3-[[反-4-吗啉代氨基甲酰氧基)-环己基]-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸);
19	5-环己-1-烯基-3-[[4-(1-甲氧基 2-甲基-丙基氨基甲酰氧基)-环己基]-(4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸; (例如 5-环己-1-烯基-3-[[反-4-(1-甲氧基-2-甲基-丙基氨基甲酰氧基)-环己基]-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸);
20	5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(4-甲氧基-环己基)-(4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸; (例如 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸);
21	5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(4-甲氧基-环己基)-(4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸; (例如 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸);
22	5-环己-1-烯基-3-[(4-乙氧基-环己基)-(4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸; (例如 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-乙氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸);
23	5-环己-1-烯基-3-[(顺-4-甲氧基-环己基)-(4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(例如, 5-环己-1-烯基-3-[(顺-4-甲氧基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸);
24	5-环己-1-烯基-3-[(4-甲氧基甲氧基-环己基)-(4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸; (例如 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲氧基甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸);

[0228]

25	3-[(4-反-羟基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(4-氧代-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸;
26	5-{4-苄氧基亚氨基-环己-1-烯基}-3-[(4-反-羟基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
27	5-{4-乙氧基亚氨基-环己-1-烯基}-3-[(4-反-羟基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
28	5-双环[2.2.1]庚-2-烯-2-基-3-[(4-反-羟基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
29	5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-(四氢-吡喃-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
30	5-环己-1-烯基-3-[[1,3]二噁烷-5-基-(反-4-甲基环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
31	5-环己-1-烯基-3-[(2,4-二氯-苯甲酰基)-异丙基-氨基]-噻吩-2-甲酸;
32	5-环己-1-烯基-3-[(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,3-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
33	3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(4-苄氧基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸;
34	RS-5-(4-羟基-环己-1-烯基)-3-[(4-反-羟基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
35	5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
36	5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-(2-甲基-[1,3]二噁烷-5-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
37	5-环己-1-烯基-3-[甲基-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
38	5-环己-1-烯基-3-[(4,4-二甲基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

[0229]

39	5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-(3-甲基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
40	3-[双环[3.2.1]辛-3-基-(反-4-甲基环己烷羧基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸;
41	5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-(顺-4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
42	5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-(四氢噻喃-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
43	3-[异丙基-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(4-甲基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸;
44	3-[(4-反-叔丁基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸;
45	3-[(4-顺-叔丁基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸;
46	5-环庚-1-烯基-3-[环己基-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
47	RS-3-[环己基-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(4-甲基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸;
48	5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基环己烷羧基)-(反-4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸; 盐酸盐
49	3-[(顺-4-氟基环己基)-(反-4-甲基环己烷羧基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸;
50	3-[(反-4-氟基环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸;
51	5-环己-1-烯基-3-[环丙基-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
52	5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-(反-4-甲基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

[0230]

53	5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-(顺-4-甲基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
54	5-环己-1-烯基-3-[(4-乙氧基亚氨基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
55	5-(3-羟基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-[反-4-(四氢-吡喃-2-基氧基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸;
56	4-[(2-羧基-5-环己-1-烯基-噻吩-3-基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-1-甲基-哌啶鎓
57	5-环己-1-烯基-3-[(顺-4-氟-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
58	RS-3-[(4-反-甲基-环己烷羧基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-5-(2-甲基-环己-2-烯基)-噻吩-2-甲酸;
59	RS-3-[(4-反-甲基-环己烷羧基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-5-(6-甲基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸;
60	RS-3-[(4-反-羟基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(6-甲基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸;
61	RS-3-[(4-反-羟基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(5-甲基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸;
62	5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-[反-4-(1h-四唑-5-基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸;
63	5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-(1-氧代-六氢-1-噻喃-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
64	5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
65	5-环己-1-烯基-3-[(顺/反-十氢-萘-2-基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
66	RS-5-环己-1-烯基-3-[(4-反-甲基-环己烷羧基)-(1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

[0231]

67	RS-5-环己-1-烯基-3-[(7-甲氧基-1,2,3,4-四氢-茶-2-基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
68	3-[(3-反-羧基-4-反-甲基氨甲酰基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸;
69	5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-(1-氧代-六氢-1λ*4*-噻喃-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
70	5-环己-1-烯基-3-[(反-4-氟-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
71	4-[(5-环己-1-烯基-2-甲氧羰基-噻吩-3-基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-1-甲基-哌啶鎓; 氯化物
72	RS-5-环己-1-烯基-3-[(4-反-甲基-环己烷羧基)-(2-甲基-1,3-二氧代-八氢-异吲哚-5-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
73	5-环己-1-烯基-3-[顺-(1,3-二甲基-2-氧代-1,3-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
74	5-环己-1-烯基-3-[反-(1,3-二甲基-2-氧代-1,3-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
75	5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,3-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
76	5-环己-1-烯基-3-(2,4-二甲基-苯磺酰氨基)-噻吩-2-甲酸
77	3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(反-4-甲基-环己基)-噻吩-2-甲酸;
78	3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(顺-4-甲基-环己基)-噻吩-2-甲酸;
79	5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,3-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

[0232]

80	5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-顺-(3-氧代-2-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
81	5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-反-(3-氧代-2-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
82	5-(3-羟基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
83	5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-氟-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
84	5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-顺-(2-甲基-3-氧代-2-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
85	5-(4-顺/反-羟基-环己基)-3-[(4-反-羟基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
86	3-[(4-反-羟基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(4-氧代-环己基)-噻吩-2-甲酸;
87	RS-5-环己-1-烯基-3-[(4-反-甲基-环己烷羧基)-(3-氧代-八氢-中氮茛-7-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
88	4-[(2-羧基-5-环己-1-烯基-噻吩-3-基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-1,1-二甲基-哌啶鎓
89	4-[[5-环己-1-烯基-2-(2,2-二甲基-丙酰氧基甲氧羰基)-噻吩-3-基]-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-1-甲基-哌啶鎓; 氯化物
90	4-[(5-环己-1-烯基-2-异丙氧羰基氧基甲氧羰基-噻吩-3-基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-1-甲基-哌啶鎓氯化物
91	5-环己-1-烯基-3-[(4,4-二氟-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
92	5-环己-1-烯基-3-[[1-(2,2-二氟-乙基)-哌啶-4-基]-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
93	5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

[0233]

94	5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-(顺-4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸; 盐酸盐
95	5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-(反-4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸; 盐酸盐
96	5-环己-1-烯基-3-[(反, 4-甲基-环己烷羧基)-(1-嘧啶-5-基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
97	5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[[1,3]二噁烷-5-基-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
98	5-环己-1-烯基-3-[(1-甲酰基-哌啶-4-基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
99	3-[(顺-4-氟基-4-甲基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸;
100	5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸盐-5-氨基-1-羧基-戊基-铵;
101	5-环己-1-烯基-3-[(1-甲磺酰基-哌啶-4-基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
102	3-[(1-氟基-哌啶-4-基)-(反, 4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸;
103	5-环己-1-烯基-3-[(反, 4-甲基-环己烷羧基)-(1-嘧啶-2-基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
104	5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-(顺-4-[1,2,3]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
105	5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-(反-4-[1,2,3]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
106	3-[(反-4-氟基-4-甲基-环己基)-(反-4-甲基环己烷羧基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸;

[0234]

107	5-环己-1-烯基-3-[(反, 4-甲基-环己烷羧基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸;
108	3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(4-三氟甲基-环己基)-噻吩-2-甲酸;
109	5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸盐甲基-((2s,3r,4r,5r)-2,3,4,5,6-五羟基-己基)-铵;
110	5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸盐(2-羟基-乙基)-三甲基-铵;
111	5-环己-1-烯基-3-[(2-甲氧基-1-甲氧基甲基-乙基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
112	5-环己基-3-[(4-反-甲氧基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
113	3-[(4-反-甲氧基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(4-氧代-环己基)-噻吩-2-甲酸;
114	5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(4-反-甲氧基甲氧基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
115	RS-5-环己-1-烯基-3-[环己-3-烯基-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
116	5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(4-反-甲氧基甲氧基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
117	5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-(顺-4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸; 盐酸盐
118	5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-(反-4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸; 盐酸盐
119	5-(2,6-二氟-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

[0235]

120	5-(2,3-二氟-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
121	铵; 5-环己-1-烯基-3-[(4-甲基-环己烷羧基)-(1-吡啶-3-基甲基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸铵
122	5-(4,4-二氟-环己基)-3-[(4-反-甲氧基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
123	RS-5-(4-氟-环己-3-烯基)-3-[(4-反-甲氧基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
124	3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(4-三氟甲基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸;
125	5-环己-1-烯基-3-[(反-4-乙氧基甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
126	5-环己-1-烯基-3-[(4-顺/反-甲氧基甲基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
127	5-环己-1-烯基-3-[(反, 4-甲基-环己烷羧基)-(1-苯基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
128	5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-反(2-甲基-3-氧代-2-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
129	5-环己-1-烯基-3-[反(2-乙基-3-氧代-2-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-(反-4-甲基环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
130	5-环己-1-烯基-3-[顺(2-乙基-3-氧代-2-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-(反-4-甲基环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
131	5-环己-1-烯基-3-[(4-顺-甲氧基甲基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
132	5-环己-1-烯基-3-[(4-反-甲氧基甲基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
133	5-环己-1-烯基-3-[(顺-4-异丁酰氨基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

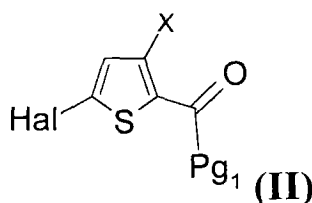
[0236]

134	5-环己-1-烯基-3-[(反-4-异丁酰氨基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
135	5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(反-4-[1,2,3]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
136	3-[苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸;
137	5-(4-顺/反-氟-环己基)-3-[(4-反-甲氧基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
138	5-(5,5-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(4-反-甲氧基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
139	5-环己-1-烯基-3-[[1-(2-氟-乙基)-哌啶-4-基]-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
140	5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-[4-(甲基-丙酰基-氨基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸;
141	5-环己-1-烯基-3-[(1-异丁酰基-哌啶-4-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
142	5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(反-4-甲硫基甲氧基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
143	3-[(4-反-羟基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
144	5-溴-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
145	3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
146	5-环己-2-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
147	5-环己-3-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;

[0237]

148	3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-甲基-环己基)-噻吩-2-甲酸;
149	3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-甲基-环己-2-烯基)-噻吩-2-甲酸;
150	3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-甲基-环己-3-烯基)-噻吩-2-甲酸;
151	3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-苯基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸;
152	3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-苯氧基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸;
153	3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-苯氧基-环己基)-噻吩-2-甲酸;
154	3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(3,4,4a,5,6,7,8,8a-八氢-萘-2-基)-噻吩-2-甲酸;
155	5-双环[2.2.1]庚-2-基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
156	5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基环己烷羰基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸;
157	5-环己-1-烯基-3-[异丙基-(4-甲基-苯甲酰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸; 以及
其药学上可接受的盐和溶剂化物。	

[0238] 可以通过如下方法制备式 (I) 的化合物: 使式 (II) 的化合物:



与下式的化合物:

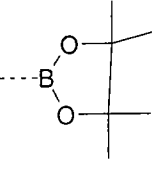
[0239] $R_1-B(OH)_2$ 或者 R_1-B_1 ,

[0240] 在常规苏楚基 (Suzuki) 偶联条件下反应;

[0241] 其中;

[0242] X 如上所定义, 例如, $-NR_3-CO-R_2$,

[0243] R_1 、 R_2 和 R_3 如本文中所定义, Pg_1 是 OH 或羧基保护基, Hal 是 Cl、Br 或 I (例如,

Br), 并且 B₁ 是烃基代硼酸酯 (boronate) 例如  在再一个实施方案中, Pg₁ 是甲

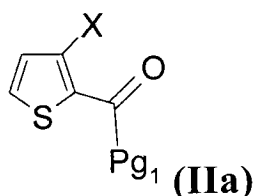
氧基。

[0244] 苏楚基偶联 (其是有机硼酸 (organoboronic acid) 和卤化物之间的钯催化的交叉偶联) 是本领域中熟知的。在本申请的实施例中和在苏楚基等人 Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483 中描述了该偶联的条件。

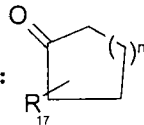
[0245] 术语“羧基保护基”在有机化学领域中是熟知的。可以在 T.W. Greene and P. G. M. Wuts 的“Protective Groups in Organic Synthesis”第二版 (Wiley-Interscience 出版) 中发现这类保护基。羧基保护基的例子包括但不限于酯例如甲基酯、酰胺例如 N, N- 二甲基和酰肼例如 N- 苯基。

[0246] 或者, 可以通过如下方法制备式 (I) 的化合物: 使下式的化合物:

[0247]



[0248] 在强碱例如二异丙基氨基化锂 (LDA) 的存在下反应, 以便产生阴碳离子, 接着使

得到的混合物与式 (IIIa) 的酮中间体:  或 **(IIIa),**

[0249] 式 (IIIb) 的酮中间体:

[0250] (R₁) = 0

[0251] 在常规偶联条件下反应;

[0252] 其中;

[0253] X 如上所定义, 例如, -NR₃-CO-R₂, R₁、R₂ 和 R₃ 如本文中所定义, Pg₁ 是 OH 或羧基保护基, n 是选自 0 和 2 之间的整数并且式 (IIIa) 的化合物任选被一个或多个 R₁₇ 取代。在再一个实施方案中, Pg₁ 是甲氧基, n 是 1 并且 R₁₇ 是 H。

[0254] 在一个实施方案中, 本发明提供药物组合物, 它包含至少一种本文所述的本发明化合物和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0255] 在一个实施方案中, 本发明提供药物组合物, 它包含至少一种本文所述的本发明化合物和至少一种本文所述的本发明化合物, 并且它还包含给予至少一种另外的药剂, 该药剂选自病毒丝氨酸蛋白酶抑制剂、病毒聚合酶抑制剂、病毒解旋酶抑制剂、免疫调节剂、抗氧化剂、抗菌剂、治疗性疫苗、肝保护剂、反义物质、HCV NS2/3 蛋白酶抑制剂和内部核糖体进入位点 (IRES) 抑制剂。

[0256] 在另一个实施方案中, 提供一种组合, 它包含至少一种本文所述的本发明化合物和一种或多种其它药剂, 该药剂选自病毒丝氨酸蛋白酶抑制剂、病毒聚合酶抑制剂、病毒解旋酶抑制剂、免疫调节剂、抗氧化剂、抗菌剂、治疗性疫苗、肝保护剂、反义物质、HCV NS2/3

蛋白酶抑制剂和内部核糖体进入位点 (IRES) 抑制剂。

[0257] 在一个组合实施方案中,依次给予所述化合物和另外的药剂。

[0258] 在另一个组合实施方案中,同时给予所述化合物和另外的药剂。

[0259] 可以便利地提供上面所称的组合,用于以药物制剂形式的使用并因此包含如上所定义的组合和其药学上可接受的载体的药物制剂构成了本发明的另一方面。

[0260] 用于所述组合物和组合的其它药剂包括,例如,利巴韦林、金刚烷胺、美泊地布 (merimepodib)、左旋韦林 (Levovirin)、韦拉嘧啶 (Viramidine) 和二盐酸组胺。

[0261] 本文所用的“免疫调节剂”意指有效增强或加强哺乳动物中免疫系统反应的那些物质。免疫调节剂包括,例如,I 类干扰素 (例如 α -、 β -、 δ - 和 Ω -干扰素、 τ -干扰素、共有干扰素和脱唾液酸 (asialo)-干扰素)、II 类干扰素 (例如 γ -干扰素) 和聚乙二醇化干扰素。

[0262] 本文所用的术语“I 类干扰素”意指选自全部结合 I 型受体的干扰素的干扰素。这既包括天然产生的 I 类干扰素,又包括合成产生的 I 类干扰素。I 类干扰素的例子包括 α -、 β -、 δ - 和 Ω -干扰素、 τ -干扰素、共有干扰素和脱唾液酸-干扰素。本文所用的术语“II 类干扰素”意指选自全部结合 II 型受体的干扰素的干扰素。II 类干扰素的例子包括 γ -干扰素。

[0263] 本文所用的术语“病毒丝氨酸蛋白酶抑制剂”意指有效抑制哺乳动物中病毒丝氨酸蛋白酶 (包括 HCV 丝氨酸蛋白酶) 的功能的物质。HCV 丝氨酸蛋白酶抑制剂包括,例如,在 WO 99/07733 (Boehringer Ingelheim)、WO 99/07734 (Boehringer Ingelheim)、WO 00/09558 (Boehringer Ingelheim)、WO 00/09543 (Boehringer Ingelheim)、W000/59929 (Boehringer Ingelheim)、WO 02/060926 (BMS)、W02006039488 (Vertex)、WO 2005077969 (Vertex)、WO 2005035525 (Vertex)、WO 2005028502 (vertex)、WO 2005007681 (Vertex)、W02004092162 (Vertex)、WO 2004092161 (Vertex)、WO 2003035060 (Vertex)、WO 03/087092 (Vertex)、WO 02/18369 (Vertex) 或 W098/17679 (Vertex) 中描述的那些化合物。

[0264] HCV NS3 蛋白酶抑制剂的具体实例包括 BILN-2061 (Boehringer Ingelheim) SCH-6 和 SCH-503034 (Schering-Plough)、telaprevir (Vertex) 和 ITMN-B (InterMune) 和 GS9132 (Gilead)。

[0265] 本文所用的术语“病毒聚合酶抑制剂”意指有效抑制哺乳动物中病毒聚合酶 (包括 HCV 聚合酶) 的功能的物质。HCV 聚合酶抑制剂包括非核苷类,例如,在下述文献中描述的那些化合物:

[0266] WO 03/010140 (Boehringer Ingelheim)、WO 03/026587 (Bristol Myers Squibb)、WO 02/100846 A1、WO 02/100851 A2、WO 01/85172A1 (GSK)、WO 02/098424 A1 (GSK)、WO 00/06529 (Merck)、W002/06246 A1 (Merck)、WO 01/47883 (Japan Tobacco)、WO 03/000254 (Japan Tobacco) 和 EP 1 256 628 A2 (Agouron)。

[0267] 此外,其它 HCV 聚合酶的抑制剂还包括核苷类似物,例如,在:WO 01/90121 A2 (Idenix)、WO 02/069903 A2 (Biocryst Pharmaceuticals Inc.)、WO 02/057287 A2 (Merck/Isis) 和 W002/057425 A2 (Merck/Isis) 中描述的那些化合物。

[0268] HCV 聚合酶抑制剂的具体例子包括 JTK-002/003 和 JTK-109 (Japan Tobacco)、HCV-796 (Viropharma) R1626/R1479 (Roche)、R1656、(Roche-Pharmasset) 和

Valopicitabine (Idenix)。

[0269] 内部核糖体进入位点 (IRES) 的抑制剂包括 ISIS-14803 (ISIS Pharmaceuticals) 和 WO 2006019831 (PTC therapeutics) 中描述的那些化合物。

[0270] 在一个实施方案中,所述另外的药剂是干扰素 α 、利巴韦林、水飞蓟、白介素 -12、金刚烷胺、核酶、胸腺素、N-乙酰基半胱氨酸或环孢菌素。

[0271] 在一个实施方案中,所述另外的药剂是干扰素 α 1A、干扰素 α 1B、干扰素 α 2A 或干扰素 α 2B。

[0272] 在一个实施方案中,病毒丝氨酸蛋白酶抑制剂是黄病毒科丝氨酸蛋白酶抑制剂。

[0273] 在一个实施方案中,病毒聚合酶抑制剂是黄病毒科聚合酶抑制剂。

[0274] 在一个实施方案中,病毒解旋酶抑制剂是黄病毒科解旋酶抑制剂。

[0275] 在进一步的实施方案中:

[0276] 病毒丝氨酸蛋白酶抑制剂是 HCV 丝氨酸蛋白酶抑制剂;

[0277] 病毒聚合酶抑制剂是 HCV 聚合酶抑制剂;

[0278] 病毒解旋酶抑制剂是 HCV 解旋酶抑制剂。

[0279] 在一个实施方案中,本发明提供用于治疗或预防宿主中黄病毒科病毒感染的方法,该方法包括给予所述宿主治疗上有效量的至少一种根据式 I 的化合物。

[0280] 在一个实施方案中,所述病毒感染选自黄病毒感染。

[0281] 在一个实施方案中,所述黄病毒感染是丙型肝炎病毒 (HCV)、牛病毒性腹泻病毒 (BVDV)、猪瘟病毒、登革热病毒、日本脑炎病毒或黄热病毒。

[0282] 在一个实施方案中,所述黄病毒科病毒感染是丙型肝炎病毒感染 (HCV)。

[0283] 在一个实施方案中,本发明提供用于治疗或预防宿主中黄病毒科病毒感染的方法,该方法包括给予所述宿主治疗上有效量的至少一种本文所述的本发明化合物,并且它还包含给予至少一种另外的药剂,该药剂选自病毒丝氨酸蛋白酶抑制剂、病毒聚合酶抑制剂、病毒解旋酶抑制剂、免疫调节剂、抗氧化剂、抗菌剂、治疗性疫苗、肝保护剂、反义物质、HCV NS2/3 蛋白酶抑制剂和内部核糖体进入位点 (IRES) 抑制剂。

[0284] 在一个实施方案中,提供用于抑制或减少宿主中病毒聚合酶的活性的方法,该方法包括给予治疗上有效量的本文所述的本发明化合物。

[0285] 在一个实施方案中,提供用于抑制或减少宿主中病毒聚合酶的活性的方法,该方法包括给予治疗上有效量的本文所述的本发明化合物并且它还包含给予一种或多种病毒聚合酶抑制剂。

[0286] 在一个实施方案中,病毒聚合酶是黄病毒科病毒聚合酶。

[0287] 在一个实施方案中,病毒聚合酶是 RNA-依赖性 RNA-聚合酶。

[0288] 在一个实施方案中,病毒聚合酶是 HCV 聚合酶。

[0289] 可以便利地提供上面所称的组合,用于以药物制剂形式的使用,并因此包含如上所定义的组合和其药学上可接受的载体的药物制剂构成本发明的另一方面。

[0290] 可以在单独或组合的药物制剂中依次或同时给予用于本发明方法或本发明组合中的单独组分。

[0291] 在一个实施方案中,本发明提供本文所述的本发明化合物用于治疗或预防宿主中黄病毒科病毒感染的用途。

[0292] 在一个实施方案中,本发明提供本文所述的本发明化合物在制备用于治疗或预防宿主中黄病毒科病毒感染的药物中的用途。

[0293] 在一个实施方案中,本发明提供本文所述的本发明化合物用于抑制或减少宿主中病毒聚合酶的活性的用途。

[0294] 本领域的技术人员将理解,根据本发明的化合物可以立体异构体(例如,旋光的(+和-)、几何的(顺和反)和构象异构体(轴向的和平伏的)形式存在。所有这类立体异构体都在本发明的范围内。

[0295] 本领域的技术人员将理解,根据本发明的化合物可含有手性中心。所述式的化合物因此可以两种不同的旋光异构体的形式,(即(+)-或(-)-对映异构体)的形式存在。所有这类对映异构体及其混合物(包括外消旋的混合物)均包括在本发明的范围之内。可通过本领域中熟知的方法,如手性 HPLC、酶拆分和手性助剂,获得单一的旋光异构体或对映异构体。

[0296] 在一个实施方案中,以单一对映异构体的形式提供本发明的化合物,其至少 95%,至少 97%和至少 99%不含对应的对映异构体。

[0297] 在再一个实施方案中,本发明的化合物呈(+)-对映异构体形式,其至少 95%不含对应的(-)-对映异构体。

[0298] 在再一个实施方案中,本发明的化合物呈(+)-对映异构体的形式,其至少 97%不含对应的(-)-对映异构体。

[0299] 在再一个实施方案中,本发明的化合物呈(+)-对映异构体的形式,其至少 99%不含对应的(-)-对映异构体。

[0300] 在再一个实施方案中,本发明的化合物呈(-)-对映异构体的形式,其至少 95%不含对应的(+)-对映异构体。

[0301] 在再一个实施方案中,本发明的化合物呈(-)-对映异构体的形式,其至少 97%不含对应的(+)-对映异构体。

[0302] 在再一个实施方案中,本发明的化合物呈(-)-对映异构体的形式,其至少 99%不含对应的(+)-对映异构体。

[0303] 还提供本发明化合物的药学上可接受的盐。术语化合物的药学上可接受的盐是指从药学上可接受的无机和有机酸和碱衍生的盐。适宜酸的例子包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富马酸、马来酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、甲苯-对-磺酸、酒石酸、乙酸、三氟乙酸、柠檬酸、甲磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸和苯磺酸。其它酸如草酸,虽本身不是药学上可接受的,但可用作获得本发明化合物和它们药学上可接受的酸加成盐的中间体。

[0304] 也包括从氨基酸(例如 L-精氨酸、L-赖氨酸)衍生的盐。

[0305] 从适宜碱衍生的盐包括碱金属(例如钙、钠、锂、钾)盐、碱土金属(例如镁)盐、铵盐、NR₄⁺(其中 R 是 C₁₋₄ 烷基)盐、胆碱和氨丁三醇。

[0306] 此后提到本发明的化合物包括该化合物及其药学上可接受的盐。

[0307] 在本发明的一个实施方案中,所述药学上可接受的盐是钠盐。

[0308] 在本发明的一个实施方案中,所述药学上可接受的盐是锂盐。

[0309] 在本发明的一个实施方案中,所述药学上可接受的盐是钾盐。

[0310] 本领域的技术人员将理解,根据本发明的化合物可以不同的多晶型形式存在。如在本领域中已知的,多晶型现象是化合物结晶为多于一种不同的结晶或“多晶型”类的能力。多晶型物是化合物的固体结晶相,它具有固态的该化合物分子的至少两种不同的排列或多晶型形式。将任意给定化合物的多晶型形式用相同的化学式或组成来限定并且如两种不同化学化合物的晶体结构那样在化学结构上是不同的。

[0311] 本领域的技术人员还将理解,根据本发明的化合物可以不同的溶剂化形式(例如水合物)存在。当在结晶过程中溶剂分子结合到化合物分子的结晶晶格结构中时,也可以形成本发明化合物的溶剂化物。

[0312] 除非另有限定,本文所用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域中普通技术人员通常理解相同含义。所有出版物、专利申请、专利以及这里提及的其它参考文献整体引入作为参考。如果有冲突情况,以本说明书(包括定义)为准。此外,物质、方法以及实施例都仅是举例说明性的,而不是限制性的。

[0313] 术语“烷基”代表直连、支链或环状烃部分。术语“链烯基”和“炔基”代表直连、支链或环状烃部分,其在链中具有一个或多个双键或三键。烷基、链烯基和炔基的例子包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔-戊基、己基、异己基、新己基、烯丙基、乙烯基、乙炔基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、己烯基、丁二烯基、戊烯基、戊二烯基、己烯基、己二烯基、己三烯基、庚烯基、庚二烯基、庚三烯基、辛烯基、辛二烯基、辛三烯基、辛四烯基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、环丙基、环丁基、环己烯基、环己二烯基和环己基。当显示时,“烷基”、“链烯基”和“炔基”可任选被取代,例如在其中一个或多个氢原子被卤素替代的卤代烷基,即烷基卤的情况中。卤代烷基的例子包括但不限于三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、二氯甲基、氯甲基、三氟乙基、二氟乙基、氟乙基、三氯乙基、二氯乙基、氯乙基、氯氟甲基、氯二氟甲基、二氯氟乙基。除了卤素以外,当显示时,烷基、链烯基或炔基基团还可以任选被如下基团取代:例如,氧代、 $-NR_dR_e$ 、 $-CONR_dR_e$ 、 $=NO-R_e$ 、 NR_dCOR_e 、羧基、 $-C(=NR_d)NR_eR_f$ 、叠氮基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 $-N(R_d)C(=NR_e)-NR_fR_g$ 、羟基、硝基、亚硝基、 $-N(R_h)CONR_iR_j$ 、 $S(O)_{0-2}R_a$ 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $NR_aC(O)R_b$ 、 $SO_2NR_aR_b$ 、 $NR_aSO_2R_b$ 、 $NR_aSO_2NR_bR_c$ 、 $CR_aN=OR_b$ 和 / 或 NR_aCOOR_b , 其中 R_a-R_j 各自独立地是 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基或 C_{2-4} 炔基。

[0314] 术语“环烷基”和“环烯基”分别表示环状烃烷基或烯基,并且意指包括单环的(例如,环己基)、螺状的(例如,螺[2.3]己烷基)、稠合的(例如,双环[4.4.0]癸烷基)和桥接的(例如,双环[2.2.1]庚烷基)烃部分。

[0315] 术语“烷氧基”、“烯氧基”和“炔氧基”分别表示通过氧原子共价结合至邻近原子的烷基、链烯基或炔基部分。如同烷基、链烯基和炔基基团一样,当显示时,烷氧基、烯氧基和炔氧基基团还可以被任选取代。例子包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、叔戊氧基、己氧基、异己氧基、三氟甲氧基和新己氧基。烷氧基、烯氧基和炔氧基可以任选被如下基团取代:例如,卤素、氧代、 $-NR_dR_e$ 、 $-CONR_dR_e$ 、 $-NR_dCOR_e$ 、羧基、 $-C(=NR_d)NR_eR_f$ 、叠氮基、氰基、 $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$ 、羟基、硝基、亚硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-N(R_h)CONR_iR_j$ 、 $S(O)_{0-2}R_a$ 、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $=NO-R_e$ 、 $NR_aC(O)R_b$ 、 $SO_2NR_aR_b$ 、 $NR_aSO_2R_b$ 、 $NR_aSO_2NR_bR_c$ 、 $CR_aN=OR_b$ 、和 / 或 NR_aCOOR_b , 其中 R_a-R_j 各自独立地是 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基或 C_{2-4} 炔基。

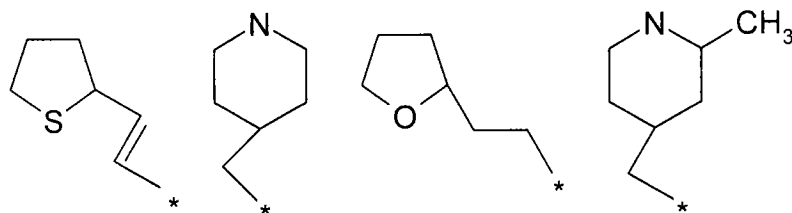
[0316] 术语“芳基”表示碳环部分,含有至少一个苯型环(即,可以是单环的或多环的),并且当显示时,其可以任选被一个或多个取代基取代。例子包括但不限于苯基、甲苯基、二甲基苯基、氨基苯基、苯氨基、萘基、蒽基、菲基或联苯基。芳基基团可以任选被如下基团取代:例如,卤素、 $-\text{NR}_d\text{R}_e$ 、 $-\text{CONR}_d\text{R}_e$ 、 $-\text{NR}_d\text{COR}_e$ 、羧基、 $-\text{C}(=\text{NR}_d)\text{NR}_e\text{R}_f$ 、叠氮基、氰基、 $-\text{N}(\text{R}_d)\text{C}(=\text{NR}_e)\text{NR}_f\text{R}_g$ 、羟基、硝基、亚硝基、 $-\text{N}(\text{R}_h)\text{CONR}_i\text{R}_j$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_a$ 、任选取代的5-12元杂芳基、任选取代的6-18元杂芳烷基、任选取代的3-12元杂环、任选取代的4-18元杂环-烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$ 、 $\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{CR}_a\text{N}=\text{OR}_b$ 和/或 NR_aCOOR_b ,其中 R_a-R_j 各自独立地是H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基或 C_{2-4} 炔基。

[0317] 术语“芳烷基”表示通过烷基、链烯基或炔基连接至邻近原子的芳基基团。如同芳基基团一样,当显示时,芳烷基基团可以任选被取代。例子包括但不限于苄基、二苯甲基、三苯甲基、苯乙基、3-苯丙基、2-苯丙基、4-苯丁基和萘甲基。当显示时,芳烷基基团可以任选被如下基团取代:例如,卤素、 $-\text{NR}_d\text{R}_e$ 、 $-\text{CONR}_d\text{R}_e$ 、 $-\text{NR}_d\text{COR}_e$ 、羧基、 $-\text{C}(=\text{NR}_d)\text{NR}_e\text{R}_f$ 、叠氮基、氰基、 $-\text{N}(\text{R}_d)\text{C}(=\text{NR}_e)\text{NR}_f\text{R}_g$ 、羟基、硝基、亚硝基、 $-\text{N}(\text{R}_h)\text{CONR}_i\text{R}_j$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_a$ 、任选取代的5-12元杂芳基、任选取代的6-18元杂芳烷基、任选取代的3-12元杂环、任选取代的4-18元杂环-烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$ 、 $\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{CR}_a\text{N}=\text{OR}_b$ 和/或 NR_aCOOR_b ,其中 R_a-R_j 各自独立地是H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基或 C_{2-4} 炔基。

[0318] 术语“杂环”表示任选取代的、非芳族的、饱和的或部分饱和的环状部分,其中该环状部分被至少一个选自氧(O)、硫(S)或氮(N)的杂原子中断。杂环可以是单环的或多环的环。例子包括但不限于氮杂环丁烷基、二氧戊环基、吗啉基、吗啉代、氧杂环丁烷基、哌嗪基、哌啶基、哌啶子基、环戊吡唑基、环戊噁嗪基、环戊呋喃基。当显示时,杂环基团可以任选被如下基团取代:例如,卤素、氧代、 $-\text{NR}_d\text{R}_e$ 、 $-\text{CONR}_d\text{R}_e$ 、 $=\text{NO}-\text{R}_e$ 、 $-\text{NR}_d\text{COR}_e$ 、羧基、 $-\text{C}(=\text{NR}_d)\text{NR}_e\text{R}_f$ 、叠氮基、氰基、 $-\text{N}(\text{R}_d)\text{C}(=\text{NR}_e)\text{NR}_f\text{R}_g$ 、羟基、硝基、亚硝基、 $-\text{N}(\text{R}_h)\text{CONR}_i\text{R}_j$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{7-12} 芳烷基、 C_{6-12} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_a$ 、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{7-10} 芳基烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-10} 烷氧基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$ 、 $\text{NR}_a\text{SO}_2\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{CR}_a\text{N}=\text{OR}_b$ 和/或 NR_aCOOR_b ,其中 R_a-R_j 各自独立地是H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基或 C_{2-4} 炔基。

[0319] 术语“杂环-烷基”表示任选取代的通过烷基、链烯基或炔基基团连接至邻近原子的杂环基团。应理解,在5-18元杂环-烷基部分中,5-18元表示在杂环部分和烷基、链烯基或炔基二者中存在的原子。例如,7元杂环-烷基涵盖下列基团(*表示连接点):

[0320]



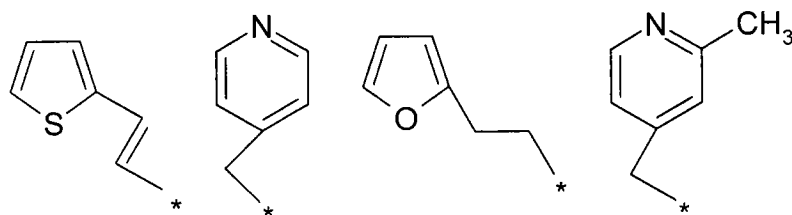
[0321] 当显示时,杂环-烷基基团可以任选被如下基团取代:例如,卤素、氧代、 $-\text{NR}_d\text{R}_e$ 、 $-\text{CONR}_d\text{R}_e$ 、 $-\text{NR}_d\text{COR}_e$ 、羧基、 $-\text{C}(=\text{NR}_d)\text{NR}_e\text{R}_f$ 、叠氮基、氰基、 $-\text{N}(\text{R}_d)\text{C}(=\text{NR}_e)\text{NR}_f\text{R}_g$ 、

羟基、硝基、亚硝基、 $-N(R_h)CONR_iR_j$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 $S(O)_{0-2}R_a$ 、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{7-10} 芳基烷基、 C_{6-10} 芳基 $-C_{1-10}$ 烷氧基、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $NR_aC(O)R_b$ 、 $=NO-R_e$ 、 $SO_2NR_aR_b$ 、 $NR_aSO_2R_b$ 、 $NR_aSO_2NR_bR_c$ 、 $CR_aN=OR_b$ 和 / 或 NR_aCOOR_b ，其中 R_a-R_j 各自独立地是 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基或 C_{2-4} 炔基。

[0322] 术语“杂芳基”表示任选取代的芳族环状部分，其中所述环状部分被至少一个选自氧 (O)、硫 (S) 或氮 (N) 的杂原子中断。杂芳基可以是单环的或多环的环。例子包括但不限于氮杂草基、氮丙啶基、氮杂环丁烯基 (azetyl)、二氮杂草基、二噻二嗪基、二氧氮杂草基 (dioxazepinyl)、二噻唑基、呋喃基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、噁二唑基、环氧乙烷基、噁嗪基、噁唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡啶基、吡喃基、吡唑基、吡咯基、吡咯烷基、噻三唑基、四唑基、噻二唑基、三唑基、噻唑基、噻吩基、四嗪基、噻二嗪基、三嗪基、噻嗪基、噻喃基、呋喃并异噁唑基、咪唑并噻唑基、噻吩并异噻唑基、噻吩并噻唑基、咪唑并吡唑基、吡咯并吡咯基、噻吩并噻吩基、噻二唑并嘧啶基、噻唑并噻嗪基、噻唑并嘧啶基、噻唑并吡啶基、噁唑并嘧啶基、噁唑并吡啶基、苯并噁唑基、苯并异噻唑基、苯并噻唑基、咪唑并吡嗪基、嘌呤基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并噁硫杂环戊烷 (benzoxathioly1)、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二硫杂环戊烷 (benzodithioly1)、吲嗪基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、呋喃并嘧啶基、呋喃并吡啶基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、噻吩并嘧啶基、噻吩并吡啶基、苯并噻吩基、苯并噁嗪基、苯并噻嗪基、喹唑啉基、蔡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并吡喃基、吡啶并哒嗪基和吡啶并嘧啶基。当显示时，杂芳基可以任选被如下基团取代：例如，卤素、 $-NR_dR_e$ 、 $-CONR_dR_e$ 、 $-NR_dCOR_e$ 、羧基、 $-C(=NR_d)NR_eR_f$ 、叠氮基、氰基、 $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$ 、羟基、硝基、亚硝基、 $-N(R_h)CONR_iR_j$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 $S(O)_{0-2}R_a$ 、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{7-10} 芳基烷基、 C_{6-10} 芳基 $-C_{1-10}$ 烷氧基、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $NR_aC(O)R_b$ 、 $SO_2NR_aR_b$ 、 $NR_aSO_2R_b$ 、 $NR_aSO_2NR_bR_c$ 、 $CR_aN=OR_b$ 和 / 或 NR_aCOOR_b ，其中 R_a-R_j 各自独立地是 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基或 C_{2-4} 炔基。

[0323] 术语“杂芳烷基”表示任选取代的通过烷基、链烯基或炔基基团连接至邻近原子的杂芳基基团。当显示时，杂芳烷基基团可以任选被如下基团取代：例如，卤素、 $-NR_dR_e$ 、 $-CONR_dR_e$ 、 $-NR_dCOR_e$ 、羧基、 $-C(=NR_d)NR_eR_f$ 、叠氮基、氰基、 $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$ 、羟基、硝基、亚硝基、 $-N(R_h)CONR_iR_j$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基、 C_{2-6} 炔氧基、 $S(O)_{0-2}R_a$ 、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基氧基、 C_{7-10} 芳基烷基、 C_{6-10} 芳基 $-C_{1-10}$ 烷氧基、 $C(O)R_a$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $NR_aC(O)R_b$ 、 $SO_2NR_aR_b$ 、 $NR_aSO_2R_b$ 、 $NR_aSO_2NR_bR_c$ 、 $CR_aN=OR_b$ 和 / 或 NR_aCOOR_b ，其中 R_a-R_j 各自独立地是 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基或 C_{2-4} 炔基。应理解，在 6-18 元杂芳烷基部分中，6-18 元表示在杂环部分和烷基、链烯基或炔基基团二者中存在的原子。例如，7 元杂芳烷基涵盖下列基团 (* 表示连接点)：

[0324]



[0325] “卤素原子”具体是氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

[0326] 术语“脒基”表示 $-C(=NR_d)NR_eR_f$, 其中 R_d 、 R_e 和 R_f 各自独立地选自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{6-12} 芳基和 C_{7-12} 芳烷基, 或者 R_e 和 R_f 与它们所连接的氮一起形成任选取代的 4 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基。

[0327] 术语“胍基”表示 $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$, 其中 R_d 、 R_e 、 R_f 和 R_g 各自独立地选自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{6-12} 芳基和 C_{7-12} 芳烷基, 或者 R_f 和 R_g 与它们所连接的氮一起形成任选取代的 4 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基。

[0328] 术语“酰氨基”表示 $-CONR_dR_e$ 和 $-NR_dCOR_e$, 其中 R_d 和 R_e 各自独立地选自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{6-12} 芳基和 C_{7-12} 芳烷基, 或者 R_d 和 R_e 与它们所连接的氮(或氮原子和在 $-NR_dCOR_e$ 的情况下的 CO 基团)一起形成任选取代的 4 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基。

[0329] 术语“氨基”表示通过取代一个或多个氢原子获得的氮的衍生物, 并且包括 $-NR_dR_e$, 其中 R_d 和 R_e 各自独立地选自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{6-12} 芳基和 C_{7-12} 芳烷基, 或者 R_d 和 R_e 与它们所连接的氮一起形成任选取代的 4 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基。

[0330] 术语“磺酰氨基”表示 $SO_2NR_dR_e$ 和 $-NR_dSO_2R_e$, 其中 R_d 和 R_e 各自独立地选自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{6-12} 芳基和 C_{7-12} 芳烷基, 或者 R_d 和 R_e 与它们所连接的氮一起形成任选取代的 4 至 10 元杂环或任选取代的 5-12 元杂芳基。

[0331] 当存在硫原子时, 该硫原子可以处于不同的氧化水平, 即, S、SO 或 SO_2 。所有这类氧化水平都在本发明的范围内。

[0332] 术语“独立地”意指对于每一项来说取代基可以是相同或不同的定义。

[0333] 应认识到, 用于治疗所需的本发明化合物的用量不仅根据所选择的具体化合物而变化而且根据给药途径、需要治疗的病症的性质、及患者的年龄和状况而变化, 并且最终由主治医师或兽医判断。然而通常, 适宜剂量为约 0.1 ~ 约 750mg/kg 体重 / 天, 例如 0.5 ~ 60mg/kg / 天, 或例如 1 ~ 20mg/kg / 天。

[0334] 所需剂量便利地以单一剂量或以适当间隔给予的分剂量提供, 例如, 每天两次、三次、四次或更多次剂量。

[0335] 化合物便利地以单位剂量形式给药; 例如每单位剂量形式含 10 ~ 1500mg, 便利地为 20 ~ 1000mg, 最便利地为 50 ~ 700mg 活性成分。

[0336] 理想地, 应给予活性成分以达到该活性化合物的峰值血浆浓度, 其为约 1 ~ 约 75 μM , 约 2 ~ 50 μM , 最优选约 3 ~ 约 30 μM 。这可通过, 例如, 静脉内注射 0.1 ~ 5% 活性成分的任选在盐水中的溶液, 或口服含约 1 ~ 约 500mg 活性成分的大丸剂 (bolus) 而实现。所需血液水平可通过连续输注提供约 0.01 ~ 约 5.0mg/kg / 小时, 或通过含约 0.4 ~ 约 15mg/kg 活性成分的间歇输注来维持。

[0337] 当本发明的化合物或其药学上可接受的盐与有效对抗所述相同病毒的第二种治疗剂联合使用时, 各化合物的剂量可与单独使用该化合物时的剂量相同或不同。本领域技术人员将很容易地理解适合的剂量。

[0338] 尽管用于治疗时, 本发明化合物可作为原料化学品给药是可能的, 但优选以药物组合物的形式提供该活性成分。本发明因此还提供药物组合物, 它含有本发明化合物或其

药上可接受的衍生物以及一种或多种其药上可接受的载体,并任选地,含有其它治疗性和/或预防性成分。载体必须是“可接受的”,即与制剂的其它成分相容且对其接受体无害。

[0339] 药物组合物包括适于口服、直肠、鼻、局部(包括颊和舌下)、透皮、阴道或肠胃外(包括肌内、皮下和静脉内)给药的那些或以适于通过吸入或吹入给药的形式。该制剂可以,需要时,便利地以离散的剂量单位形式提供且可通过药剂领域熟知的任意方法制备。所有方法均包括将活性化合物与液体载体或细粉碎的固体载体或两者结合,然后,如果需要,使产品成型为所需制剂的步骤。

[0340] 适于口服给药的药物组合物可以便利地以分别含有预定量活性成分的离散单位如胶囊、扁囊剂或片剂的形式;粉末或颗粒;溶液、混悬液或乳液的形式提供。活性成分还可以大丸剂、药糖剂或糊剂的形式提供。用于口服给药的片剂和胶囊剂可含有常用赋形剂如粘合剂、填充剂、润滑剂、崩解剂或湿润剂。可按照本领域熟知的方法给片剂包衣。口服液体制剂可以是,例如,水性或油性混悬液、溶液、乳液、糖浆剂或酏剂的形式,或可以以供在使用前用水或其它适宜载体配制的干产品形式提供。这类液体制剂可含有常规添加剂如悬浮剂、乳化剂、非-水性载体(其可包括食用油)或防腐剂。

[0341] 还可将根据本发明的化合物配制用于肠胃外给药(例如,通过注射,如一次性快速注射或连续输注)且可以,安瓿、预-填充的注射器、小体积输注或添加防腐剂的多剂量容器中的单位剂量形式提供。该组合物可采用在油性或水性载体中的混悬液、溶液或乳液形式且可含有配制剂如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。可选择性地,该活性成分可以是粉末形式(通过无菌固体的无菌分离或通过将溶液冷冻干燥获得),用于在使用前用适宜载体,例如无菌、无热原的水配制。

[0342] 对于局部给予表皮,可根据本发明的化合物配制为软膏剂、霜剂或洗剂,或透皮贴剂。这类透皮贴剂可含有渗透增强剂如,芫荽醇、香芹酚、麝香草酚、柠檬醛、薄荷醇和t-茴香脑。软膏剂和霜剂可,例如,使用水性或油性基质并加入适宜的增稠和/或胶凝剂而配制。洗剂可使用水性或油性基质配制且通常还含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。

[0343] 适于在口腔中局部给药的组合物包括在调味基质,通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶中含有活性成分的锭剂;在惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中含有活性成分的软锭剂;及在适宜液体载体中含有活性成分的漱口剂。

[0344] 适于直肠给药的药物组合物(其中载体为固体),例如以单位剂量栓剂的形式提供。适宜的载体包括可可脂和本领域通常使用的其它物质,并且栓剂便利地可通过将活性化合物与软化或熔化的载体混合,接着冷却并在模具中成型而形成。

[0345] 适于阴道给药的组合物可以以除活性成分外还含有本领域已知适宜的载体的阴道栓、塞子、霜剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂的形式提供。

[0346] 对于鼻内给药,本发明的化合物可以液体喷雾剂或可分散粉末或滴剂的形式使用。滴剂可使用水性或非水性基质配制,并且还含有一种或多种分散剂、增溶剂或悬浮剂。液体喷雾剂便利地从加压包装中递送。

[0347] 对于通过吸入给药,本发明的化合物便利地从吹入器、雾化器或加压包装或递送气溶胶喷雾剂的其它常规装置中递送。加压包装可含有适宜的推进剂如二氯二氟甲烷、三

氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它适宜气体。就加压的气溶胶而言,剂量单位可通过提供阀门来递送计量剂量而确定。

[0348] 可选择性地,对于通过吸入或吹入给药,本发明化合物可采用干粉组合物,例如化合物与适宜粉末基质如乳糖或淀粉的粉末混合物的形式。粉末组合物可以单位剂量形式提供,其例如在胶囊或药筒中或例如在明胶或泡眼包装中,在吸入器或吹入器的辅助下,从中给予粉末。

[0349] 需要时,可以应用适于产生持续释放活性成分的上述制剂。

[0350] 提供下列一般方案和实施例以举例说明本发明的各实施方案且不应将其认为是对范围的限制。本领域的技术人员将理解,通过用替换下面实施例中使用的一般性地或具体地描述的反应物和/或操作条件,可以获得其它本发明的化合物。在专利申请W002/100851、US2004-0116509、W02004/052885、US 2005-0009804、W02004/052879 和 US 2004-0192707 中还描述了获得噻吩化合物的合成方法,由此通过引用将它们的公开内容并入本文。

[0351] 在上文和下列实施例中,所有温度均以未校正过的摄氏度给出;并且,除非另有说明,所有份数和百分比均以重量计。

[0352] 可以如下使用下列缩写:

[0353] DCC 1,3-二环己基碳二亚胺

[0354] DCE 1,2-二氯乙烷

[0355] DCM 二氯甲烷

[0356] DIPEA N,N-二异丙基乙胺

[0357] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0358] Hal 卤素

[0359] LAH 氢化锂铝

[0360] MeOH 甲醇

[0361] TFA 三氟乙酸

[0362] THF 四氢呋喃

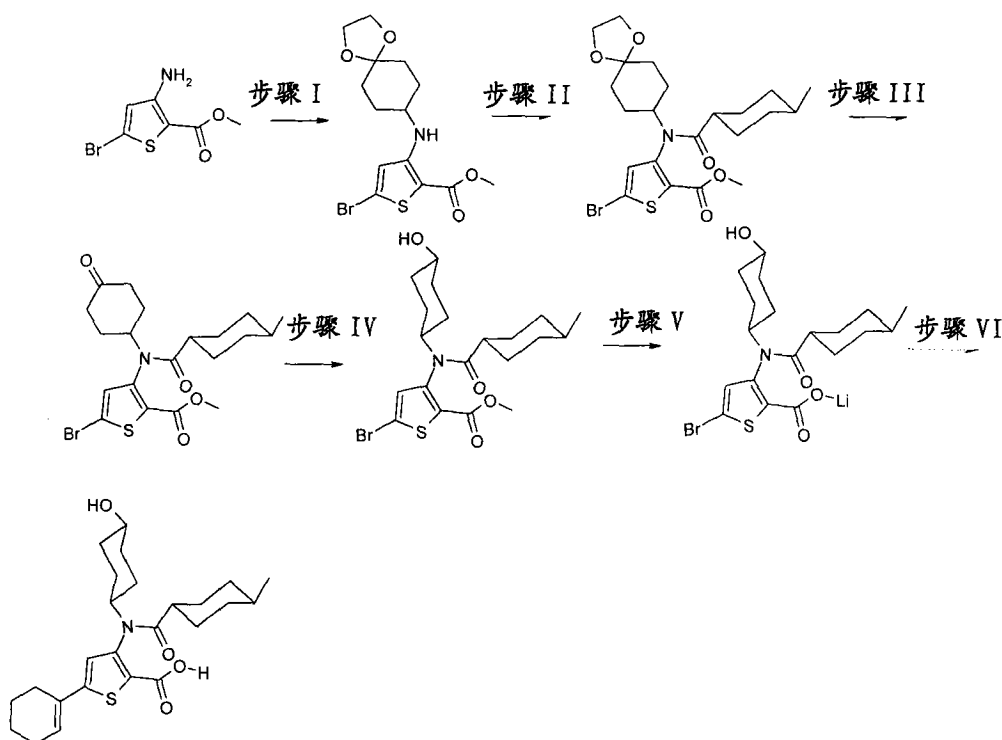
[0363] LDA 二异丙基氨基化锂

[0364] 全部使用以5微米粒子填充的反相C18柱进行HPLC的纯化。柱直径是19mm并且长度为100mm。洗脱剂是合适梯度的乙腈和水,具有3mM HCl浓度。

[0365] 实施例1:

[0366] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#1)的制备

[0367]



[0368] 步骤 I

[0369] 将 3-氨基-5-溴-噻吩-2-甲酸甲酯 (17.0g, 72.0mmol) 在无水 THF (21ml) 中的悬浮液用 1,4-环己二酮-2-乙醇 (11.3mg, 72.0mmol) 处理, 接着用二氯二丁锡 (1.098g, 3.6mmol) 处理。5 分钟后, 添加苯基硅烷 (9.74ml, 79.2mmol) 并在室温搅拌反应混合物过夜。浓缩后, 将残余物溶于 EtOAc, 用 NaHCO₃ 洗涤, 然后用盐水洗涤。分离有机层, 在 Na₂SO₄ 上干燥, 过滤并浓缩。将粗物质稀释在己烷 (500ml) 中。过滤后, 将母液蒸发至干, 得到 5-溴-3-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基氨基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (24.79g, 92% 收率)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): 6.90 (br s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.95 (s, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.65 (m, 4H)。

[0370] 步骤 II

[0371] A- 反-4-甲基环己基甲酰基氯的制备

[0372] 将草酰氯 (2M 的 DCM 溶液, 117ml) 滴加到反-4-甲基环己基甲酸 (16.6g, 117mmol) 在 DCM (33ml) 和 DMF (0.1ml) 中的悬浮液中, 在室温搅拌反应混合物 3 小时。减压下除去 DCM 并将残余物与 DCM 共蒸发。将残余物溶于甲苯以制备 1M 溶液。

[0373] B- 目标化合物的制备

[0374] 将反-4-甲基环己基甲酰基氯的 1M 溶液添加到 5-溴-3-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基氨基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (24.79g, 65mmol) 在甲苯 (25ml) 中的溶液中, 接着添加吡啶 (5.78ml, 71.5mmol)。然后在回流下将得到的混合物搅拌 16 小时。用甲苯 (60ml) 稀释反应混合物并冷却到 5°C。添加吡啶 (12ml) 和 MeOH (5.6ml) 后, 在 5°C 将混合物搅拌 2 小时。滤掉白色悬浮液并将甲苯添加到母液中。用 10% 柠檬酸、饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤有机相, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。将残余物在沸己烷 (1500ml) 中研磨。让反应混合物冷却至室温。将反应烧瓶浸入冰浴中, 并搅拌 30 分钟; 滤出白色固体, 并用冷己烷 (225ml) 洗涤。使用 20% EtOAc : 己烷作为洗脱剂通过硅胶柱色谱法纯化固体, 得到最终化合物 5-溴-3-[(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲

酯 (10.5g, 32 %)。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) : 6.84(s, 1H), 4.62(m, 1H), 3.90-3.82(m, 4H), 3.80(s, 3H), 1.92-1.81(m, 2H), 1.77-1.11(m, 14H), 1.79(d, 3H), 0.77-0.59(m, 2H)。

[0375] 步骤 III

[0376] 将 5-溴-3-[(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-(反-4-甲基环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (8.6g, 17mmol) 溶解于四氢呋喃 (100ml) 中并用 3N HCl 溶液 (50ml) 处理。在 40℃ 将反应搅拌 3 小时。减压下蒸发反应混合物。将残余物溶于 EtOAc 中并用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。分离有机层, 在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤并浓缩, 得到 5-溴-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯, 为固体 (7.4g, 95%)。

[0377] 步骤 IV

[0378] 在正 N_2 下向冷的 (0℃) 5-溴-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (5.9g, 12.9mmol) 在 50ml MeOH 中的溶液中逐份添加 NaBH_4 (250mg, 6.4mmol, 0.5eq.) (大约 30 分钟)。添加完成后, 通过 TLC (己烷 : EtOAc 1 : 1) 检查反应完成。添加 10ml HCl 2% 并搅拌 15 分钟。在真空下将反应混合物浓缩至干。将反应混合物用水 (25ml) 同流换热并用 EtOAc 萃取。合并有机相, 在 MgSO_4 上干燥并浓缩至干。使用 EtOAc : 己烷作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到 5-溴-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (4.5g, 77% 收率), 为固体。

[0379] 步骤 V

[0380] 将 5-溴-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (3.0g, 6.68mmol) 溶解于 THF : 甲醇 : H_2O 为 3 : 2 : 1 的混合物 (50. ml) 中并用 1N LiOH. H_2O 溶液 (8.0ml, 8.0mmol) 处理。在 60℃ 搅拌 2 小时后, 将反应混合物蒸发至干并原样用于下一步。

[0381] 步骤 VI

[0382] 将 5-溴-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸酯 (2.8g, 6.3mmol) 和环己(cyclohexen)-1-基代硼酸 (1.18g, 9.4mmol) 在 DME (40.0mL) 和 2M Na_2CO_3 水溶液 (20.0mL) 的混合物中的溶液用 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (145mg, 0.126mmol) 处理。回流下加热反应 0.25 小时。用乙酸乙酯和水稀释反应混合物。分离水层, 用 EtOAc 洗涤并在硅藻土 (Celite) 上过滤。用 1N HCl 水溶液将该溶液酸化至 pH 4。过滤白色固体。使用 CH_2Cl_2 : MeOH 作为洗脱剂, 用硅胶柱色谱法纯化该残余物, 得到 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(4-反-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (2.3g, 82 %) ^1H NMR(CD_3OD , 400MHz) : δ [ppm] 6.8(s, 1H), 6.4-6.3(bs, 1H), 4.45-4.30(m, 1H), 3.35(m, 1H), 2.5-2.30(m, 2H), 2.30-2.15(m, 2H), 2.15-2.0(m, 1H), 1.98-1.42(m, 14H), 1.42-1.20(m, 5H), 1.1-0.9(m, 1H), 0.8(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H), 0.65-0.48(m, 2H)。

[0383] 使用如上所述基本上相同的程序, 可以制备下列化合物 :

[0384] 5-环己-1-烯基-3-[异丙基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #7)

[0385] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #8)

[0386] 5-环戊-1-烯基-3-[(2,4-二氯-苯甲酰基)-异丙基-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#15)

[0387] 5-环己-1-烯基-3-[(4-羟基-环己基)-(4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#16)

[0388] 5-环己-1-烯基-3-[(2,4-二氯苯甲酰基)-异丙基-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#31)

[0389] 5-溴-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#144)

[0390] 5-环己-1-烯基-3-[甲基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#37)

[0391] 5-环己-1-烯基-3-[(4,4-二甲基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#38)

[0392] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(3-甲基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#39)

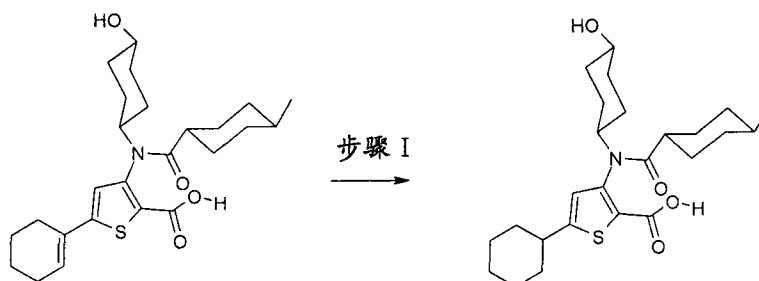
[0393] 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#35)

[0394] 3-[异丙基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-甲基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸(化合物#43)

[0395] 实施例 2:

[0396] 5-环己基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#2)的制备

[0397]



[0398] 步骤 I

[0399] 向 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(22mg, 0.05mmol) 在无水 MeOH(1ml) 中的溶液中添加 10% 炭上钨(3mg)。将得到的反应混合物置于 H₂ 气氛下, 在室温搅拌 16 小时, 然后在硅藻土上过滤并蒸发至干。使用 CH₂Cl₂:MeOH 己烷作为洗脱剂, 通过急骤色谱法纯化粗产物, 得到 5-环己基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(7mg, 32%)。

[0400] 使用如上所述基本上相同的程序, 可以制备下列化合物:

[0401] 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#93)

[0402] 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲氧基甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环

己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 #116)

[0403] 5-(顺/反-4-羟基-环己基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 #85)

[0404] 3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-氧代-环己基)-噻吩-2-甲酸(化合物 #86)

[0405] 5-环庚基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 #6)

[0406] 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 #21)

[0407] 5-环己基-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 #112)

[0408] 5-(顺/反-4-氟-环己基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 #137)

[0409] 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 #64)

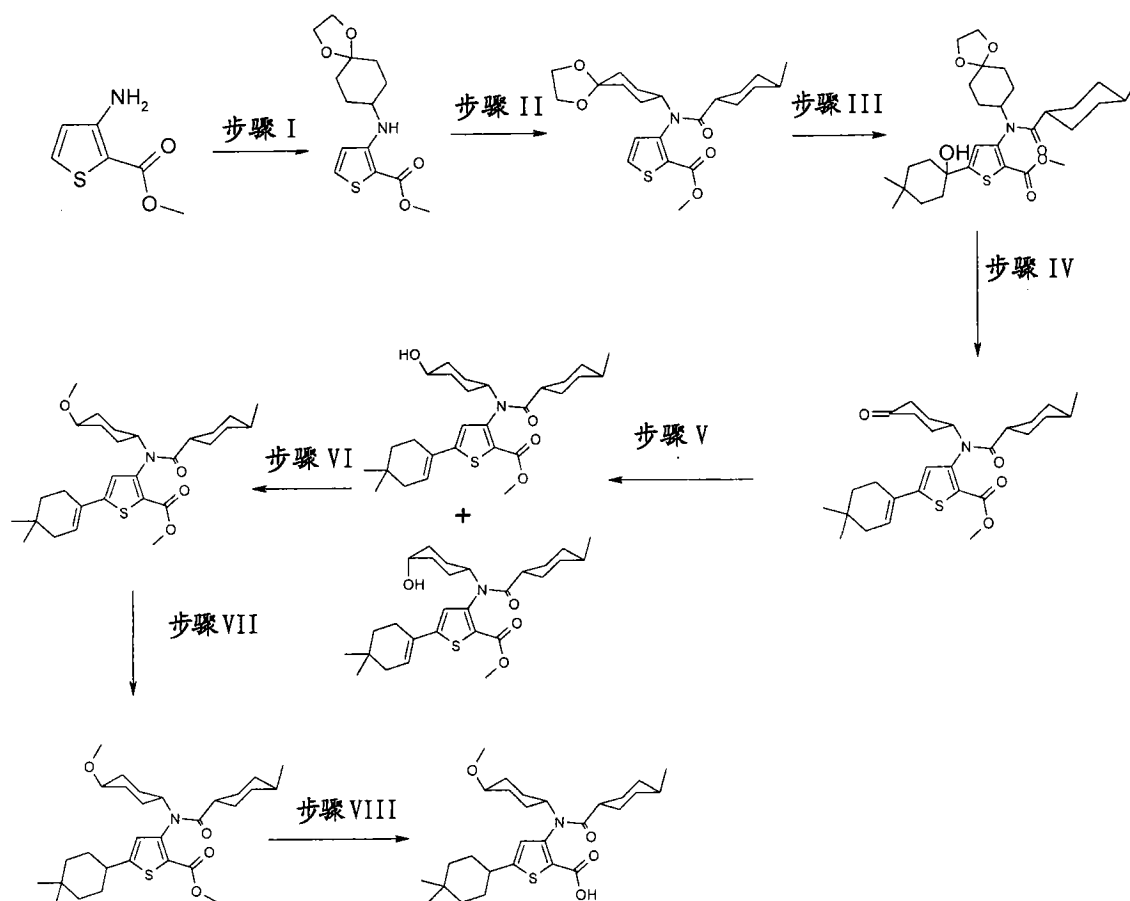
[0410] 3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(反-4-甲基-环己基)-噻吩-2-甲酸(化合物 #77)

[0411] 3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(顺-4-甲基-环己基)-噻吩-2-甲酸(化合物 #78)

[0412] 实施例 3:

[0413] 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 #21) 的制备

[0414]



[0415] 步骤 I :

[0416] 将 3-氨基-噻吩-2-甲酸甲酯 (5.0g, 31.85mmol) 在无水 THF (9mL) 中的悬浮液用 1,4-环己二酮-乙烯酮缩醇 (5.0g, 32.05mmol) 处理, 接着用二氯二丁锡 (482mg, 1.59mmol) 处理。5 分钟后, 添加苯基硅烷 (4.3mL, 34.96mmol) 并在室温搅拌反应混合物过夜。浓缩后, 将残余物溶于 EtOAc 并用 NaHCO_3 洗涤, 接着用盐水洗涤。分离有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。使用己烷中的 30% 乙酸乙酯作为洗脱剂, 通过柱色谱法纯化残余物, 得到 3-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基氨基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (4.5g, 47% 收率)。

[0417] 步骤 II :

[0418] A-反-4-甲基环己基甲酰基氯的制备:

[0419] 将草酰氯 (2M 二氯甲烷溶液, 17mL) 滴加到反-4-甲基环己基甲酸 (2.3g, 16.2mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 和 DMF (0.1mL) 中的悬浮液中。在室温搅拌反应混合物 3 小时。减压除去挥发物, 得到粗的酰基氯, 将其直接用于下一反应。

[0420] B-将反-4-甲基环己基甲酰基氯添加到 3-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基氨基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (2.4g, 8.08mmol) 在甲苯 (18mL) 中的溶液中, 接着添加吡啶 (0.7mL)。然后在回流下将得到的混合物搅拌 16 小时。用甲苯 (7mL) 稀释反应混合物并冷却至 5°C。添加吡啶 (1.5mL) 和 MeOH (0.8mL) 后, 在 5°C 将混合物搅拌 2 小时。过滤白色固体并用甲苯洗涤。用 10% 柠檬酸、 NaHCO_3 水溶液洗涤滤液, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。使用 20% EtOAc : 己烷作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化固体, 得到 3-[(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (2.3g, 68%)。

[0421] 步骤 III :

[0422] 在氮气下将二异丙胺 (5.75g, 56.8mmol) 和无水 THF (58mL) 添加到干燥的 500mL 3 颈圆底烧瓶中。将溶液冷却至 -40°C 并缓慢地添加 nBuLi (39mL, 47.4mmol), 同时将内部温度保持在 -40°C 。15 分钟后, 滴加 3-[(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (10.0g, 23.7mmol) 在 THF (70mL) 中的悬浮液, 同时将内部温度保持在 -40°C 。在 -40°C 30 分钟后, 一次性添加 4,4-二甲基-环己酮 (5.88g, 47.7mmol) 并在 -40°C 搅拌 30 分钟。用饱和 NH_4Cl 猝灭反应混合物, 分配并用 EtOAc 萃取水相。用盐水洗涤合并的有机相, 在 MgSO_4 上干燥, 过滤并蒸发, 得到粗的 3-[(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(1-羟基-4,4-二甲基-环己基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (14.4g), 没有进行任何纯化将其用于下一步骤。

[0423] 步骤 IV :

[0424] 在室温向 3-[(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(1-羟基-4,4-二甲基-环己基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (14.4g, 前一步骤) 在无三甲苯 (50mL) 中的溶液中添加三氟乙酸 (50mL)。将反应混合物搅拌 90 分钟。将水 (1.28g, 71.1mmol) 添加到混合物中并搅拌 90 分钟。将反应混合物蒸发至干, 用 EtOAc 萃取并用饱和的 NaHCO_3 和盐水洗涤。在 MgSO_4 上干燥有机相, 过滤并蒸发, 得到粗的 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (13.3g), 没有进行任何纯化将其用于下一步骤。

[0425] 步骤 V :

[0426] 在 0°C 向 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (13.3g, 前一反应) 在 195mL MeOH 中的溶液中逐份添加 NaBH_4 (450mg, 11.9mmol)。在 0°C 将反应混合物搅拌 1 小时。反应完成后, 缓慢地添加 HCl (1N)。将混合物蒸发至干并将残余物分配在 EtOAc 和水之间。萃取 (3x) 水相并用盐水洗涤合并的有机相, 在 Na_2SO_4 上干燥并蒸发至干。使用 (30 : 70) EtOAc : 己烷作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到固体形式的 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (5155mg), 以及固体形式的 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(顺-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (789mg)。步骤 III、IV 和 V 的总收率为 51%。

[0427] 步骤 VI :

[0428] 在 0°C 向 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (2.0g, 4.1mmol) 和甲基碘 (7.6mL, 123mmol) 在无三甲苯 (20mL) 中的溶液中逐份添加 NaH (60% 油悬浮液, 328mg, 8.2mmol)。在 0°C 在氮气下将反应混合物搅拌 90 分钟。通过添加 HCl 水溶液 (2N) 猝灭反应混合物。用 EtOAc 萃取后, 用水洗涤有机部分, 在 Na_2SO_4 上干燥并在减压下浓缩。使用己烷-EtOAc (80 : 20) 作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 950mg (46%), 为固体。

[0429] 步骤 VII :

[0430] 向 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(4-反-甲

基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(950mg, 1.89mmol)在甲醇(25mL)中的溶液中添加 10%炭上钯(100mg)。将得到的反应混合物置于 H₂ 气氛下,在室温搅拌 20 小时,然后通过硅藻土垫过滤。浓缩滤液,然后蒸发至干,得到 5-(4,4-二甲基环己基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(890mg, 93%),没有进行任何纯化将其用于下一步骤。

[0431] 步骤 VIII:

[0432] 将 5-(4,4-二甲基环己基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(890mg, 1.76mmol)溶解于 THF: 甲醇: H₂O 为 3: 2: 1 的混合物(50mL)中并用 1N LiOH·H₂O 溶液(5.29mL, 5.29mmol)处理。60℃搅拌 2 小时后,将反应混合物蒸发至干并悬浮于水中。将反应混合物酸化至 pH3。用 EtOAc 萃取后,用水洗涤有机部分,在 Na₂SO₄ 上干燥并在减压下浓缩。使用 CH₂Cl₂: MeOH(90: 10)作为洗脱剂,通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷-羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(535mg, 58%),为固体。

[0433] 使用如上所述基本上相同的程序并用不同的酮替换,可以制备下列化合物:

[0434] 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(顺-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 #17)

[0435] RS-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-5-(2-甲基-环己-2-烯基)-噻吩-2-甲酸(化合物 #58)

[0436] RS-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-5-(6-甲基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸(化合物 #59)

[0437] RS-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(6-甲基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸(化合物 #60)

[0438] RS-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(5-甲基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸(化合物 #61)

[0439] 5-(5,5-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 #138)

[0440] 5-双环[2.2.1]庚-2-烯-2-基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 #28)

[0441] 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 #20)

[0442] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 #8)

[0443] 3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-三氟甲基-环己基)-噻吩-2-甲酸

(化合物 #108)

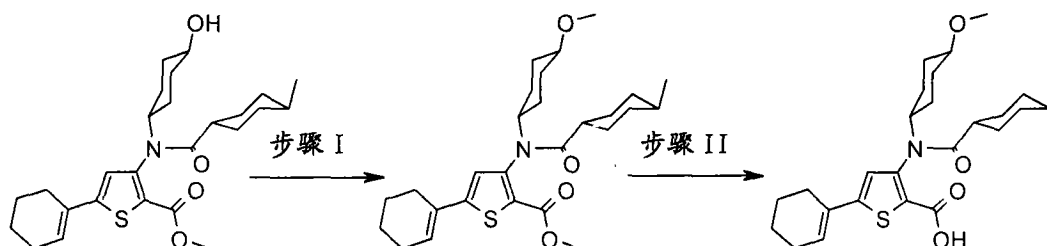
[0445] 3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-三氟甲基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸

(化合物 #124)

[0447] 实施例 4:

[0448] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#12)的制备

[0449]



[0450] 步骤 I :

[0451] 向 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (1.007g, 2.19mmol) 在无水 DMF 中的溶液中添加碘甲烷 (4.10mL, 65.7mmol), 将混合物冷却至 0°C, 并在 5 分钟内分次添加 NaH (60% 油悬浮液, 175mg, 4.38mmol)。在 0°C 将混合物搅拌 1 小时 40 分钟, 通过添加水将其猝灭并用 2N HCl 酸化。用 CH₂Cl₂ 稀释混合物并用盐水洗涤。分离有机部分, 在 Na₂SO₄ 上干燥, 减压下浓缩。用 0 → 50% 己烷中的乙酸乙酯洗脱, 通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (857mg, 83%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ [ppm] 13.1-13.0 (bs, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.42-2.20 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.98-1.78 (m, 4H), 1.68-1.64 (m, 2H), 1.58-1.35 (m, 8H), 1.21-1.02 (m, 5H), 0.87-0.77 (m, 1H), 0.72 (d, J = 6.5Hz, 3H), 0.63-0.46 (m, 2H)。

[0452] 步骤 II :

[0453] 如前所述 (实施例 3, 步骤 VIII) 将来自步骤 I 的甲酯水解, 得到固体形式的 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸。

[0454] 使用如上所述基本上相同的程序, 可以制备下列化合物:

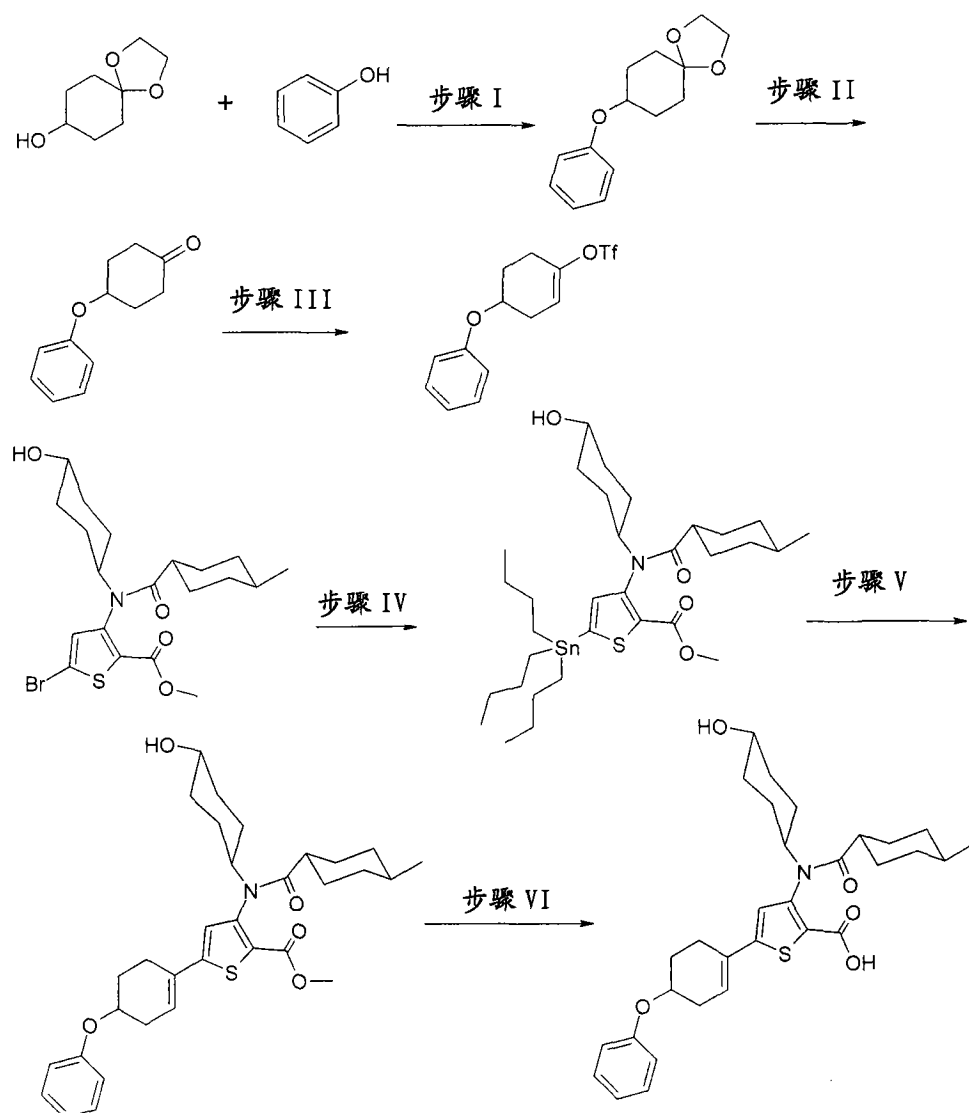
[0455] 5-环己-1-烯基-3-[(4-甲氧基-环己基)-(4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #23)

[0456] 3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #145)

[0457] 实施例 5

[0458] 3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(4-苯氧基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸 (化合物 #33)

[0459]



[0460] 步骤 I：

[0461] 在 0℃ 向 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇 (1.85g, 11.70mmol)、苯酚 (1.0g, 10.64mmol)、 PPh_3 (3.07g, 11.70mmol) 在 15mL THF 中的溶液中添加二异丙基偶氮二羧酸酯 (6mL, 11.70mmol, 40% 在甲苯)。在室温搅拌反应混合物 48 小时。在旋转蒸发器中除去过量的 THF 并使用乙酸乙酯和己烷 (1 : 19), 通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到 8-苯氧基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷 (1.3g, 52%), 为固体。

[0462] 步骤 II：

[0463] 向化合物 8-苯氧基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷 (2.0g, 8.55mmol) 在 THF (12mL) 中的溶液中添加 3N HCl (含水, 12mL) 并在 50℃ 搅拌反应混合物 3 小时。在旋转蒸发器中除去过量的 THF 并将粗的反应混合物分配在水和乙酸乙酯之间。分离有机层, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。使用乙酸乙酯和己烷 (1 : 4), 通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到 4-苯氧基-环己酮 (900mg, 56%), 为白色固体。

[0464] 步骤 III：

[0465] 向冷却至 -78℃ 的 4-苯氧基-环己酮 (100mg, 0.53mmol) 在 THF (2mL) 中的溶液中添加六甲基二硅氮烷锂 (0.6mL, 0.58mmol, 1M THF 溶液) 并将得到的溶液搅拌 2 小时。添加 N-苯基-双(三氟-甲磺酰胺) (282mg, 0.79mmol) 并让反应混合物温至室温。持续搅

拌过液,除去溶剂并使用乙酸乙酯和己烷(1:4),通过柱色谱法纯化残余物,得到三氟-甲磺酸4-苯氧基-环己-1-烯基酯(120mg,71%),为糖浆。

[0466] 步骤IV:

[0467] 在氮气下向5-溴-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(500mg,1.09mmol)在甲苯(5mL)中搅拌的溶液中添加 $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ (164mg,0.13mmol)和1,1,1,2,2,2-六丁基-二锡烷(1.09mL,2.18mmol)。搅拌反应混合物并在8小时期间加热至110°C。用TLC监测反应进展。过滤并在旋转蒸发器上减压除去溶剂,接着使用EtOAc和己烷(1:1),用急骤柱色谱法纯化,得到3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-三丁基锡烷基-噻吩-2-甲酸甲酯(150mg,21%),为糖浆。

[0468] 步骤V:

[0469] 在氮气下向3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-三丁基锡烷基-噻吩-2-甲酸甲酯(150mg,0.23mmol)在甲苯(5mL)中搅拌的溶液中添加 $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ (26mg)、CuBr(2mg,催化的)和三氟-甲磺酸4-苯氧基-环己-1-烯基酯(87mg,0.27mmol)。搅拌反应混合物并在5小时期间加热至回流。用TLC监测反应进展。过滤并在旋转蒸发器上减压除去溶剂,接着使用乙酸乙酯和己烷(4:1),用硅胶柱色谱法,得到3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-苯氧基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸甲酯(30mg,24%),为糖浆。

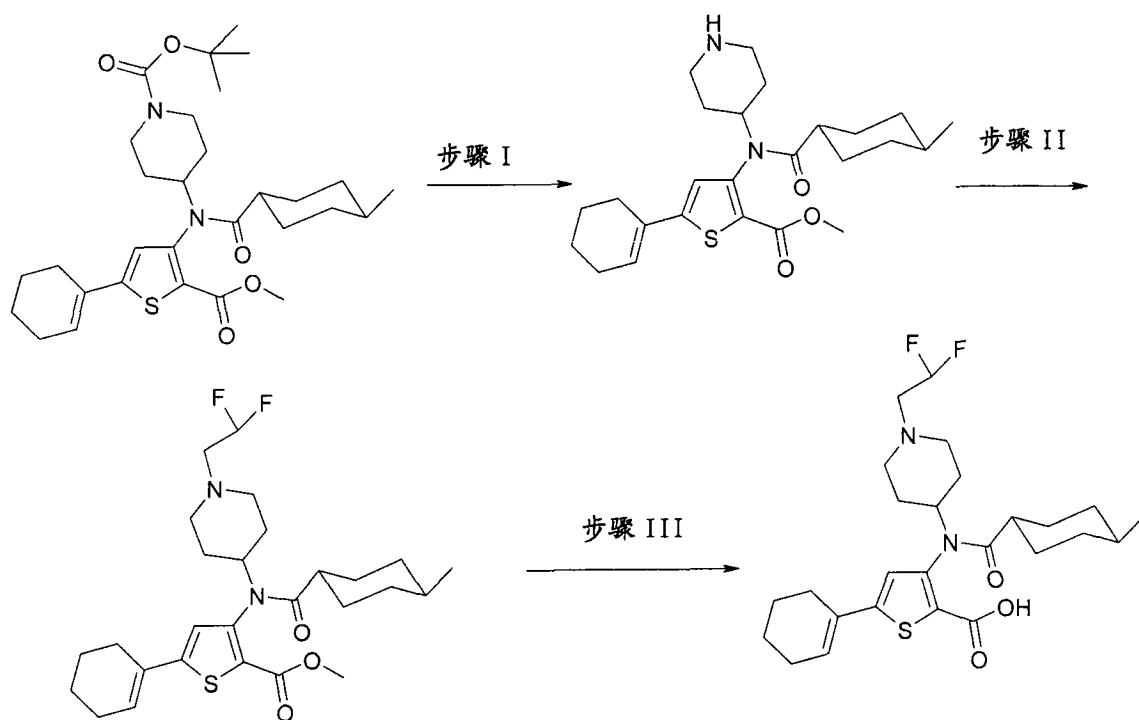
[0470] 步骤VI:

[0471] 向3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-苯氧基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸甲酯(30mg,0.05mmol)在THF:H₂O:MeOH(3:1:2)(2mL)中搅拌的溶液中添加LiOH水溶液(1N)(0.2mL,0.2mmol)。在70°C搅拌反应混合物4小时。在旋转蒸发器上减压下浓缩反应混合物。将混合物分配在乙酸乙酯和水之间。使用0.1N HCl酸化水层。分离EtOAc层并在Na₂SO₄上干燥。过滤并在旋转蒸发器上减压除去溶剂,接着用HPLC纯化,得到3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-苯氧基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸(3mg,10%),为泡沫。

[0472] 实施例6

[0473] 5-环己-1-烯基-3-[[1-(2,2-二氟-乙基)-哌啶-4-基]-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#92)

[0474]



[0475] 步骤 I :

[0476] 在室温 N_2 气氛下将 4-[(5-环己-1-烯基-2-甲氧羰基-噻吩-3-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.3g, 4.22mmol) 在二氯甲烷 (15mL) 和三氟乙酸 (15mL) 中的溶液搅拌 4 小时。减压下除去溶剂并将残余物分配在乙酸乙酯和饱和的 $NaHCO_3$ 之间。分离有机层, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。使用甲醇、氯仿和三乙胺 (10 : 89 : 1) 作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (1.5g, 80%), 为固体。

[0477] 步骤 II :

[0478] 在 0℃ N_2 气氛下, 向 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (100mg, 0.23mmol) 和 2-碘-1,1-二氟乙烷 (53mg, 0.45mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液中添加 NaH (18mg, 0.45mmol, 60%)。60℃ 搅拌反应混合物 7 小时。通过添加水猝灭过量的 NaH 并将混合物分配在水和乙酸乙酯之间。分离有机层, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。通过 HPLC 纯化残余物, 得到 5-环己-1-烯基-3-[[1-(2,2-二氟-乙基)-哌啶-4-基]-(反-4-甲基环己烷羰基)氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (43mg, 38%), 为白色固体。

[0479] 步骤 III :

[0480] 向 5-环己-1-烯基-3-[[1-(2,2-二氟-乙基)-哌啶-4-基]-(反-4-甲基环己烷羰基)氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (40mg, 0.08mmol) 在 THF : H_2O : MeOH (3 : 1 : 2) (1mL) 中搅拌的溶液中添加 LiOH 水溶液 (1N) (0.16mL, 0.16mmol)。在 70℃ 搅拌反应混合物 5 小时。在旋转蒸发器上减压浓缩混合物, 用 0.1 N HCl 的溶液处理残余物并在 EtOAc 中萃取。在 Na_2SO_4 上干燥 EtOAc 层。过滤并在旋转蒸发器上减压除去溶剂, 接着用 HPLC 纯化, 得到 5-环己-1-烯基-3-[[1-(2,2-二氟-乙基)-哌啶-4-基]-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (9.0mg, 39%), 为泡沫。

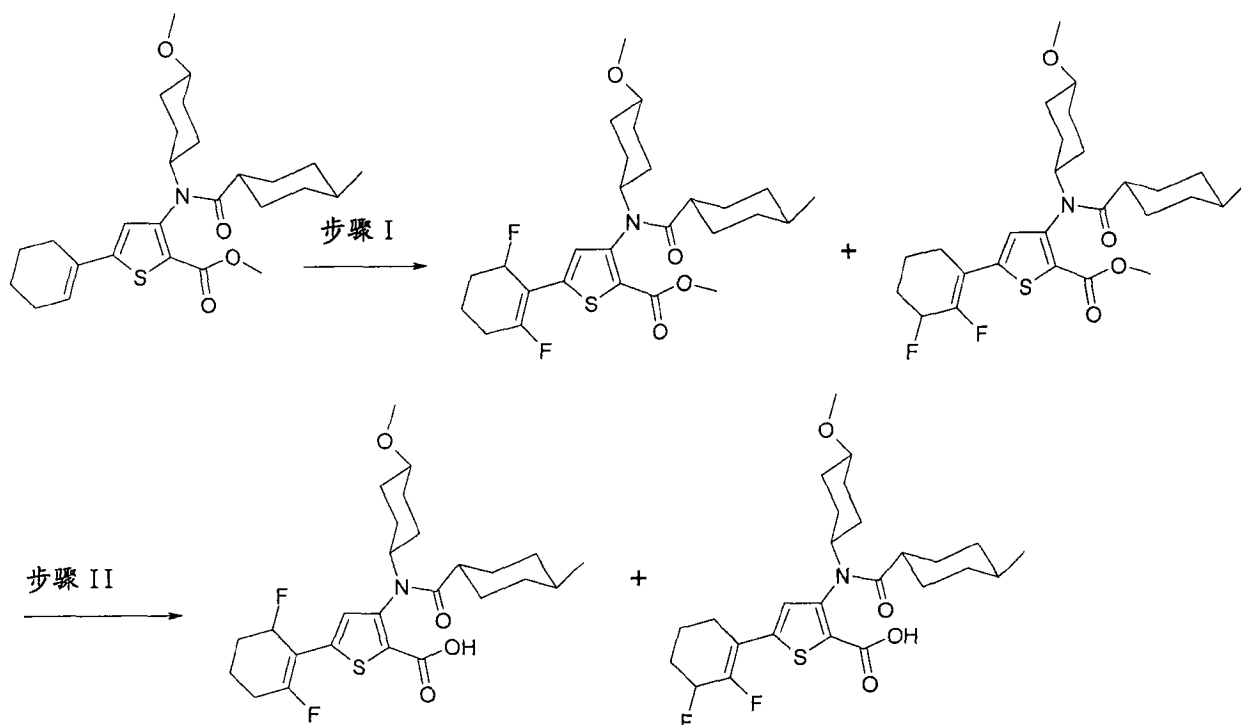
[0481] 相似地, 合成了

[0482] 5-(环己-1-烯基-3-[[1-(2-氟-乙基)-哌啶-4-基]-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#139)

[0483] 实施例 7

[0484] 5-(2,6-二氟-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#119)和5-(2,3-二氟-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#120)

[0485]



[0486] 步骤 I :

[0487] 向 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(100mg, 0.21mmol)在乙腈(2mL)中的溶液中添加 selectfluor™ 氟化试剂并在室温搅拌反应混合物 12 小时。除去溶剂并使用乙酸乙酯和己烷(1 : 1),通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到混合物 5-(2,6-二氟-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯和 5-(2,3-二氟-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(83mg, 78%),为糖浆。

[0488] 步骤 II :

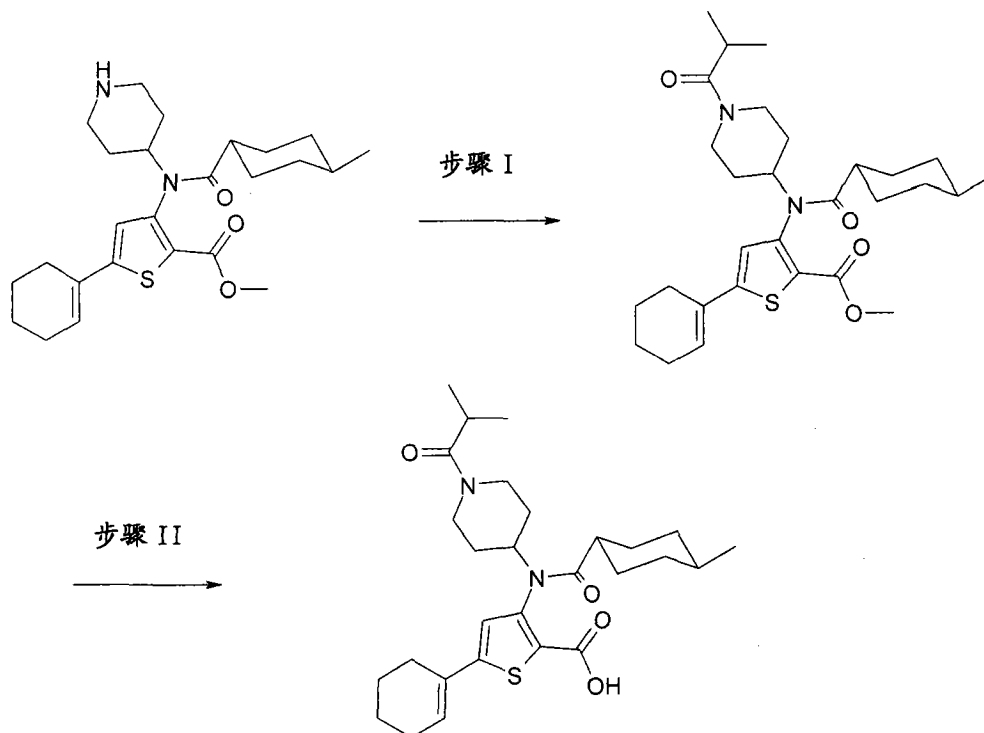
[0489] 向 5-(2,6-二氟-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯和 5-(2,3-二氟-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(83mg, 0.16mmol)在 THF : H₂O : MeOH(3 : 1 : 2)(2mL)中的溶液中添加 LiOH 水溶液(1N)(0.5mL, 0.5mmol)。在 70℃ 搅拌反应混合物 5 小时。在旋转蒸发器上减压浓缩混合物,用 0.1 N HCl 的溶液处理残余物并在 EtOAc 中萃取。在 Na₂SO₄ 上干燥 EtOAc 层。过滤并在旋转蒸发器上减压除去溶剂,接着用 HPLC 纯化,以总 8% 分离的收率得到 5-(2,6-二氟-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲

氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (3mg) 和 5-(2,3-二氟-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (3mg)。

[0490] 实施例 8

[0491] 5-环己-1-烯基-3-[(1-异丁酰基-哌啶-4-基)-(反-4-甲基环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #141)

[0492]



[0493] 步骤 I :

[0494] 向 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基环己烷羰基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (100mg, 0.23mmol) 在二氯甲烷 (3 mL) 中的溶液中添加三乙胺 (3mL) 和异丁酰氯 (28 μ L, 0.27mmol)。在室温搅拌反应混合物 12 小时, 然后用饱和的 NaHCO_3 溶液猝灭。分离有机层, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。使用乙酸乙酯和己烷 (1 : 1) 作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到 5-环己-1-烯基-3-[(1-异丁酰基-哌啶-4-基)-(反-4-甲基环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (55mg, 47%), 为白色固体。

[0495] 步骤 II :

[0496] 向 5-环己-1-烯基-3-[(1-异丁酰基-哌啶-4-基)-(反-4-甲基环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (50mg, 0.10mmol) 在 THF : H_2O : MeOH (3 : 1 : 2) (3mL) 中搅拌的溶液中添加 LiOH 水溶液 (1N) (0.3mL, 0.3mmol)。在 70 $^\circ\text{C}$ 搅拌反应混合物 5 小时。在旋转蒸发器上减压浓缩混合物, 用 0.1 N HCl 的溶液处理残余物并在 EtOAc 中萃取。在 Na_2SO_4 上干燥 EtOAc 层。过滤并在旋转蒸发器上减压除去溶剂, 接着用 HPLC 纯化, 得到 5-环己-1-烯基-3-[(1-异丁酰基-哌啶-4-基)-(反-4-甲基环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (30.0mg, 61%), 为泡沫。

[0497] 使用如上所述基本上相同的程序, 可以制备下列化合物 :

[0498] 5-环己-1-烯基-3-[(1-甲磺酰基-哌啶-4-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸

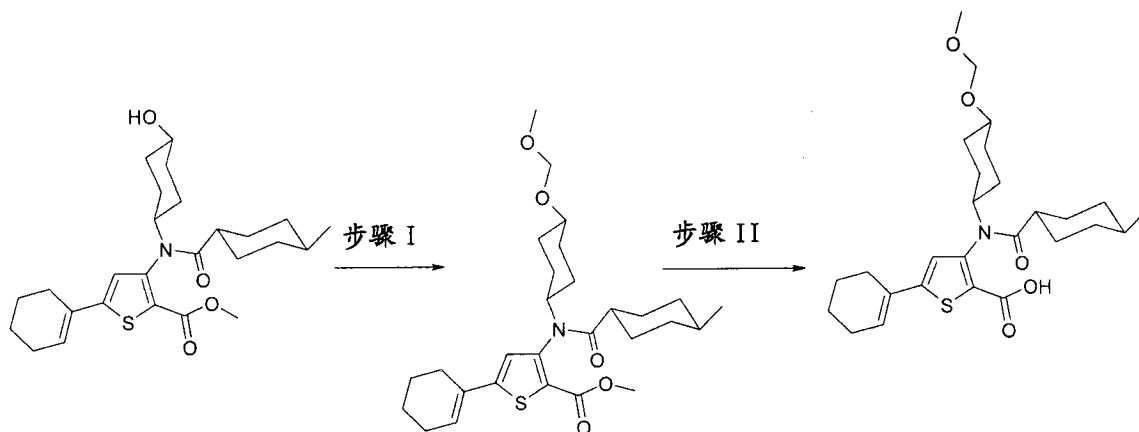
基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#101)

[0499] 5-环己-1-烯基-3-[(4-甲基-环己烷羰基)-[4-(甲基-丙酰基-氨基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#140)

[0500] 实施例 9

[0501] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲氧基甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 24)

[0502]



[0503] 步骤 I :

[0504] 向 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(1g, 2.18mmol) 在二氯甲烷(10mL) 的溶液中添加二异丙基乙胺(0.6mL, 3.3mmol)、氯甲基甲基醚(250 μ L, 3.3mmol) 和 DMAP(40mg, 0.33mmol)。将反应混合物回流 12 小时。除去溶剂并使用乙酸乙酯和己烷(1 : 3) 作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲氧基甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(780mg, 71%), 为糖浆。

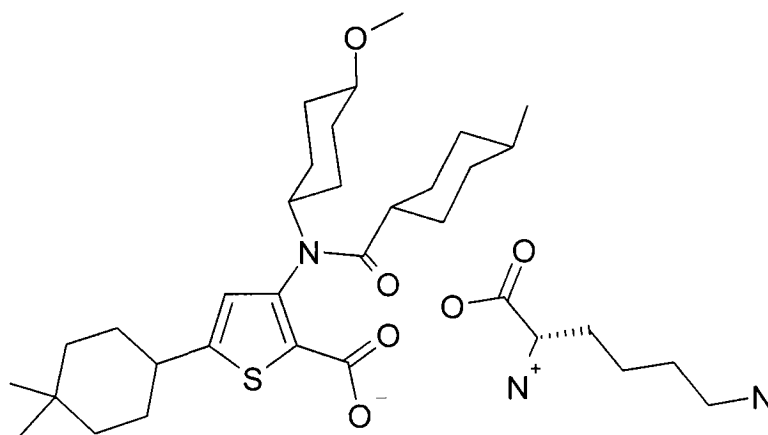
[0505] 步骤 II :

[0506] 向 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲氧基甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(775mg, 1.54mmol) 在 THF : H₂O : MeOH(3 : 1 : 2)(10mL) 中的溶液中添加 LiOH 水溶液(1N)(4.6mL, 4.6mmol)。在 70℃ 搅拌反应混合物 5 小时。在旋转蒸发器上减压浓缩混合物, 用 0.1 N HCl 的溶液处理残余物并在 EtOAc 中萃取。在 Na₂SO₄ 上干燥 EtOAc 层。过滤并在旋转蒸发器上减压除去溶剂, 接着用 HPLC 纯化, 得到 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲氧基甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(380mg, 50%), 为泡沫。

[0507] 实施例 10

[0508] 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸盐-5-氨基-1-羧基-戊基-铵(化合物#100)

[0509]



[0510] 在 0℃向 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (80mg, 0.16mmol) 在二噁烷和水 (1 : 1, 10mL) 中的溶液中添加 L-赖氨酸。在室温将溶液搅拌 30 分钟。在旋转蒸发器中 (部分蒸发) 除去二噁烷然后冻干溶液, 得到 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸盐-5-氨基-1-羧基-戊基-铵, 为泡沫 104mg。

[0511] 使用如上所述基本上相同的程序, 可以制备下列化合物:

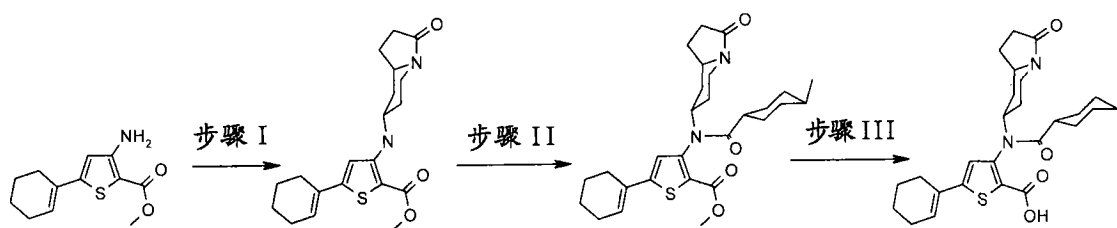
[0512] 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸盐 (2-羟基-乙基)-三甲基-铵 (化合物 #110)

[0513] 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸盐甲基-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-五羟基-己基)-铵 (化合物 #109)

[0514] 实施例 11

[0515] RS-5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(3-氧代-八氢-中氮茛-7-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #87) 的制备

[0516]



[0517] 步骤 I:

[0518] 向 5-环己-1-烯基-3-氨基噻吩-2-甲酸甲酯 (689mg, 2.90mmol) 和 3-氧代-八氢-中氮茛-7-酮 (750mg, 4.90mmol; 按照 Tetrahedron, 1975, 1437 中所述制备) 在 3mL 无水 THF 中的溶液中添加二氯二丁锡 (88mg, 0.29mmol), 并在室温在氮气下将混合物搅拌 10 分钟。然后添加苯基硅烷 (394 μL, 3.19mmol), 并在室温将混合物搅拌过夜。减压下蒸发溶剂, 并使用梯度己烷中的 30-100% EtOAc, 通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到 973mg (90%) 5-环己-1-烯基-3-[(3-氧代-八氢-中氮茛-7-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯。

[0519] 步骤 II:

[0520] 将反-4-甲基环己基甲酰基氯添加到5-环己-1-烯基-3-[(3-氧代-八氢-中氮茛-7-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(698mg, 1.86mmol)和吡啶(166 μ L, 2.05mmol)在无水甲苯(8mL)中的溶液中。将混合物回流16小时,然后将其达到室温,添加另外量的吡啶(0.2mL)和MeOH(1mL)。用二氯甲烷稀释混合物,用盐水洗涤;在Na₂SO₄上干燥有机相,浓缩并使用梯度己烷中的0-100% EtOAc,通过硅胶柱色谱法纯化,得到592mg(64%)5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(3-氧代-八氢-中氮茛-7-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯。

[0521] 步骤 III:

[0522] 如前所述(实施例3,步骤VIII),用氢氧化锂水解来自步骤II的甲酯(565mg, 1.13mmol),得到390mg(71%)RS-5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(3-氧代-八氢-中氮茛-7-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸,为固体。

[0523] 使用如上所述基本上相同的程序,在步骤I中利用其它酮,可以制备下列化合物:

[0524] 3-[(反-4-叔丁基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸(化合物#44);

[0525] 3-[(顺-4-叔丁基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸(化合物#45);

[0526] RS-5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#66);

[0527] 5-环己-1-烯基-3-[(顺/反-十氢-萘-2-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#65);

[0528] RS-5-环己-1-烯基-3-[(7-甲氧基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#67);

[0529] 5-环己-1-烯基-3-[(顺/反-4-甲氧基甲基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#126),(可以按照Liebigs Annalender Chemie(1994), (9),911-15 制备步骤I的酮);

[0530] 5-环己-1-烯基-3-[(顺-4-甲氧基甲基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#131),(可以按照Liebigs Annalen der Chemie(1994), (9),911-15 制备步骤I的酮);

[0531] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲氧基甲基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#132),(可以按照Liebigs Annalen der Chemie(1994), (9),911-15 制备步骤I的酮);

[0532] 3-[(反-3-羧基-反-4-甲基氨甲酰基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸(化合物#68)(可以按照:Canadian Journal of Chemistry(1982),60(4),419-24. 制备步骤I的酮)。

[0533] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(四氢-吡喃-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#29)

[0534] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(四氢-噻喃-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#42)

[0535] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(反-4-甲基-环己基)-氨

基]-噻吩-2-甲酸(化合物#52)

[0536] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(顺-4-甲基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#53)

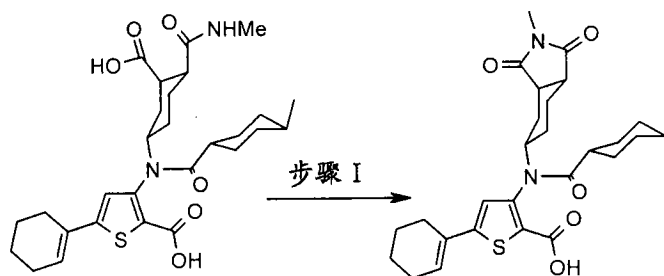
[0537] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#56)

[0538] 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(4-甲基-环己烷羰基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸钠(化合物#93)

[0539] 实施例 12

[0540] RS-5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(2-甲基-1,3-二氧代-八氢-异吲哚-5-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#72)的制备

[0541]



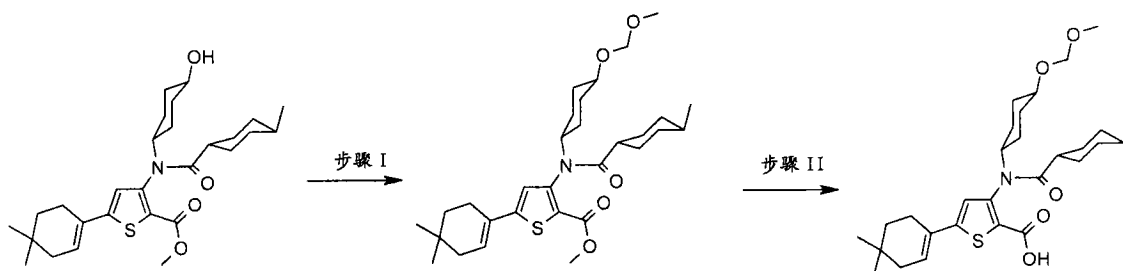
[0542] 步骤 I :

[0543] 向 3-[(反-3-羧基-反-4-甲基氨甲酰基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(44mg, 0.083mmol; 按照实施例 11-中所述制备) 在无水 CH_2Cl_2 (2mL) 中的溶液中添加 $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (29 μL , 0.166mmol) 和 HATU (33mg, 0.087mmol), 并在室温将混合物搅拌 72 小时。蒸发溶剂至干并通过制备型 HPLC 纯化残余物, 得到 22mg (52%) RS-5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(2-甲基-1,3-二氧代-八氢-异吲哚-5-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸, 冻干后为白色固体。

[0544] 实施例 13

[0545] 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲氧基-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#114)的制备

[0546]



[0547] 步骤 I :

[0548] 向 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(406mg, 0.83mmol)、 $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$ (218 μL , 1.25mmol) 和 DMAP (15mg, 0.12mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (20mL) 中的溶液中添加氯甲基甲基醚 (95 μL , 1.25mmol), 并在室温将混合物搅拌过夜。然后用 CH_2Cl_2 稀释混合物, 用盐水洗涤, 在 Na_2SO_4 上干燥有机部分, 减压下浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化, 用己烷中的 0-30% EtOAc

洗脱,得到 286mg (65%) 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲氧基甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯。

[0549] 步骤 II:

[0550] 将来自步骤 I 的甲酯 (285mg, 0.54mmol) 溶解于 THF : H₂O : 甲醇为 4 : 2 : 1 的混合物 (7mL) 中, 将 LiOH·H₂O (225mg, 5.36mmol) 添加到溶液中, 并将其在 120℃ 微波炉中加热 5 分钟, 然后再在 130℃ 加热 5 分钟。用 CH₂Cl₂ 稀释反应混合物, 用 2N HCl 酸化, 用盐水洗涤, 在 Na₂SO₄ 上干燥有机部分并蒸发至干。用 CH₂Cl₂ 中的 0-10% MeOH 洗脱, 通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到 265mg (95%) 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲氧基甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸。

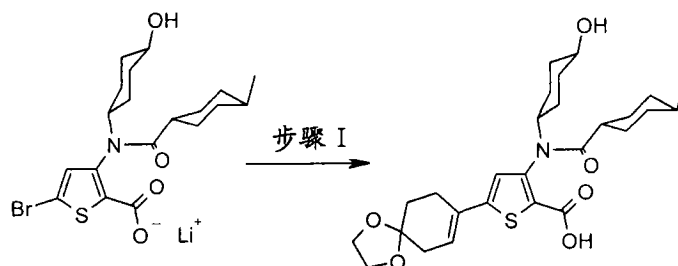
[0551] 使用如上所述基本上相同的程序, 可以制备下列化合物:

[0552] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-乙氧基甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #125)

[0553] 实施例 14

[0554] 5-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #14) 的制备

[0555]



[0556] 步骤 I:

[0557] 向 5-溴-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸锂 (498mg, 1.10mmol) 和 1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-硼酸 (412mg, 1.55mmol) 在 DMF (6mL) 中的溶液中添加 2M Na₂CO₃ 溶液 (3mL), 并通过使氮气通过溶液鼓泡 10 分钟将混合物脱氧合。然后将 Pd(PPh₃)₄ 添加到混合物中, 并在氮气下将其回流 2 小时。使混合物达到室温并通过硅藻土垫过滤, 用 EtOAc 和 H₂O 洗涤。用 EtOAc (4x) 萃取滤液, 然后分离含水部分并用 2N HCl 酸化直到 pH 2-3。用 CH₂Cl₂ 和 CH₂Cl₂-MeOH 萃取混合物, 在 Na₂SO₄ 上干燥有机部分并蒸发至干。从 CH₃CN 中重结晶粗的化合物, 得到 453mg (82%) 5-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸, 为固体。

[0558] 使用如上所述基本上相同的程序, 利用其它的烃基代硼酸, 可以制备下列化合物:

[0559] 5-环庚-1-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #5)

[0560] RS-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-甲基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸 (化合物 #4)

[0561] RS-5-(4-叔丁基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环

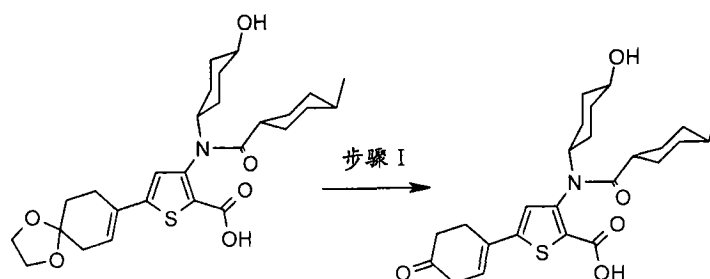
己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#13)

[0562] 由5-溴-3-[环己基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸锂制备RS-3-[环己基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-甲基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸(化合物#47)和5-环庚-1-烯基-3-[环己基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#46),由5-溴-3-氨基-噻吩-2-甲酸甲酯制备5-溴-3-[环己基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸锂。

[0563] 实施例 15

[0564] 3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-氧代-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸(化合物#25)的制备

[0565]



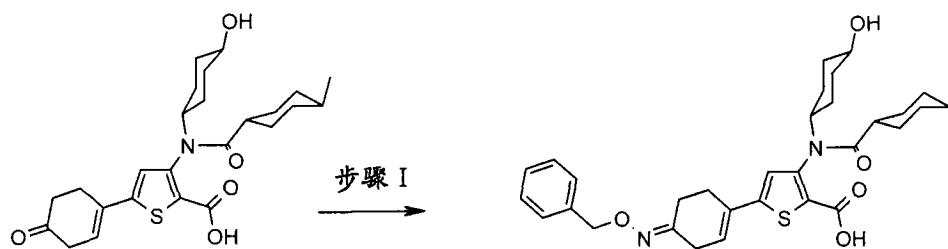
[0566] 步骤 I :

[0567] 向5-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(428mg, 0.85mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加3N HCl(2.5mL),并在40℃加热混合物5小时。然后将其用CH₂Cl₂(70mL)稀释并用盐水和洗涤。在上Na₂SO₄干燥有机部分,减压下浓缩并用CH₂Cl₂中的0-10% MeOH洗脱,通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到278mg(71%)3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-氧代-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸。

[0568] 实施例 16

[0569] 5-{4-苄氧基亚氨基-环己-1-烯基}-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#26)的制备

[0570]



[0571] 步骤 I :

[0572] 向3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-氧代-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸(30mg, 0.065mmol)在2:1 H₂O-乙醇混合物(3mL)中的溶液中添加0-苄基羟胺盐酸盐(21mg, 0.13mmol)和乙酸钠(18mg, 0.13mmol),并在室温将混合物搅拌过夜。然后用CH₂Cl₂萃取混合物,在Na₂SO₄上干燥有机相,减压下浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化,使用CH₂Cl₂中的2-15% MeOH洗脱,得到20mg(54%)5-{4-苄氧基亚氨基-环己-1-烯基}-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸。

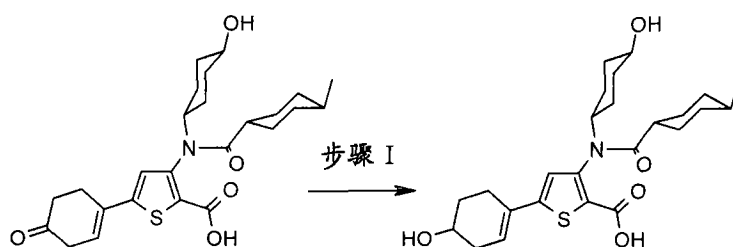
基]-噻吩-2-甲酸。

[0573] 利用0-乙基羟胺以相似方式,可以制备5-{4-乙氧基亚氨基-环己-1-烯基}-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#27)。

[0574] 实施例 17

[0575] RS-5-(4-羟基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#34)的制备

[0576]



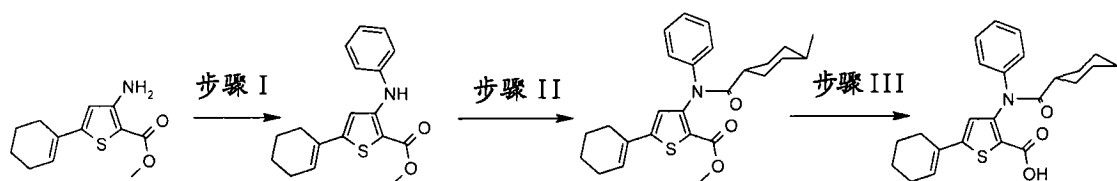
[0577] 步骤 I :

[0578] 向3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-氧代-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸(87mg, 0.19mmol)在无水MeOH(5mL)中的溶液中添加硼氢化钠(4mg, 0.09mmol),并在室温将混合物搅拌4小时。通过添加NH₄Cl水溶液猝灭反应,酸化直到pH3并用CH₂Cl₂萃取。用盐水洗涤有机部分,在Na₂SO₄上干燥,减压下浓缩并用CH₂Cl₂中的0-10% MeOH洗脱,通过硅胶柱色谱法纯化,得到49mg(56%)RS-5-(4-羟基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸。

[0579] 实施例 18

[0580] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-苯基-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物10)的制备

[0581]



[0582] 步骤 I :

[0583] 向5-环己-1-烯基-3-氨基-噻吩-2-甲酸甲酯(111mg, 0.47mmol)和溴代苯(54μL, 0.51mmol)在无水二噁烷(3mL)中的溶液中添加碳酸铯(459mg, 1.41mmol)和Pd₂dba₃(43mg, 0.047mmol),并通过使氮气通过溶液鼓泡10分钟将混合物脱氧。然后将BINAP(47mg, 0.075mmol)添加到混合物中,并在氮气下将其回流过夜。用CH₂Cl₂稀释混合物并通过硅藻土过滤,用CH₂Cl₂洗涤。减压下浓缩滤液并通过硅胶柱色谱法纯化,用己烷中的2-30% EtOAc洗脱,得到111mg(76%)5-环己-1-烯基-3-苯基氨基-噻吩-2-甲酸甲酯。

[0584] 步骤 II :

[0585] 如前所述(实施例11,步骤II)将来自步骤I的甲酯(565mg, 1.13mmol)用

反-4-甲基环己基甲酰基氯酰化,得到 41mg (27%) 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-苯基-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯。

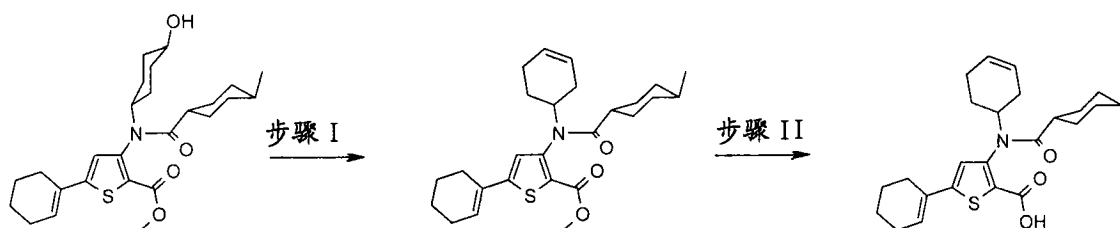
[0586] 步骤 III:

[0587] 如前所述(实施例 3,步骤 VIII)将来自步骤 II 的产物(38mg, 0.09mmol)用氢氧化锂水解,得到 32mg (89%) 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-苯基-氨基]-噻吩-2-甲酸。

[0588] 实施例 19

[0589] RS-5-环己-1-烯基-3-[环己-3-烯基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 #115)的制备

[0590]



[0591] 步骤 I:

[0592] 在 0℃向 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(390mg, 0.85mmol)在无水 DMF (3mL) 中的溶液中添加 0.34mL 10M CH_2I_2 的苯溶液,接着添加 NaH (60% 油悬浮液, 68mg, 1.70mmol), 并将混合物搅拌 2 小时, 让其温至室温。然后将其转移到密封的管中并在 120℃微波炉中加热 20 分钟。如在实施例 4 中所述处理混合物并用己烷中的 0 → 50% 乙酸乙酯洗脱, 通过硅胶柱色谱法纯化, 得到 5-环己-1-烯基-3-[环己-3-烯基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(132mg, 35%)。

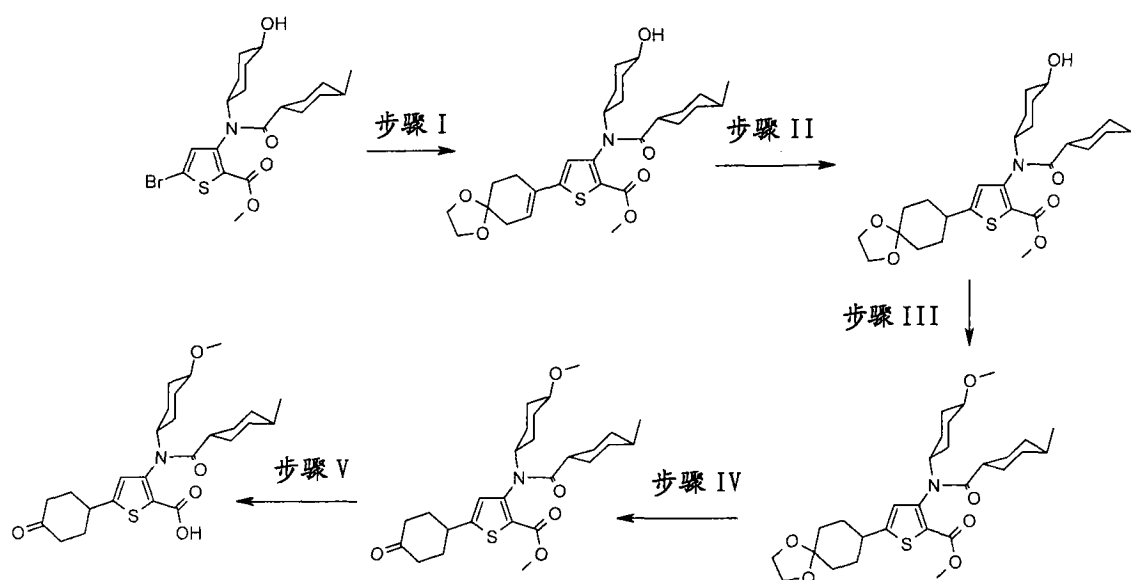
[0593] 步骤 II:

[0594] 如前所述(实施例 3,步骤 VIII)将来自步骤 I 的甲酯(132mg, 0.30mmol)用氢氧化锂水解,得到 99mg (77%) RS-5-环己-1-烯基-3-[环己-3-烯基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸, 为固体。

[0595] 实施例 20

[0596] 3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-氧代-环己基)-噻吩-2-甲酸(化合物 #113)的制备

[0597]



[0598] 步骤 I :

[0599] 向 5-溴-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (1.312g, 2.86mmol) 和 1,4-二氧杂螺[4,5]癸-7-烯-8-硼酸 (1.066g, 4.01mmol) 在 DMF (12mL) 中的溶液中添加 2M Na_2CO_3 溶液 (6mL), 并通过使氮气通过溶液鼓泡 10 分钟将混合物脱氧合。然后将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 添加到混合物中, 并在 100°C 将其加热 40 分钟。使混合物达到室温, 用 CH_2Cl_2 稀释, 用 3N HCl 酸化直到 pH 2-3, 并用 EtOAc 萃取。用 NaHCO_3 和盐水洗涤有机部分, 在 Na_2SO_4 上干燥, 减压下浓缩, 并使用己烷-EtOAc 梯度, 通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到 1.368g (92%) 5-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯, 为固体。

[0600] 步骤 II :

[0601] 通过使氮气通过溶液鼓泡 5 分钟, 将 5-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (981mg, 1.89mmol) 在无水 MeOH (30mL) 中的溶液脱氧合, 然后添加 10% 炭上钯 (202mg), 再使氮气鼓泡 5 分钟, 然后用氢气置换它, 并在室温将混合物搅拌过夜。通过硅藻土过滤混合物, 用 MeOH 洗涤, 并减压下浓缩滤液, 得到 928mg (95%) 粗的 5-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯, 没有纯化将其用于下面步骤中。

[0602] 步骤 III :

[0603] 使用实施例 4 的步骤 I 中描述的程序, 将来自步骤 II 的产物 (922mg, 1.77mmol) 用甲基碘 (2.21mL, 35.48mmol) 和 60% 氢化钠油悬浮液 (142mg, 3.54mmol) 处理, 得到 1.143g (100%) 粗的 5-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯。

[0604] 步骤 IV :

[0605] 将步骤 III 的产物溶解于 THF (40mL) 中, 将 3N HCl (20mL) 添加到该溶液中, 并在 50°C 将混合物加热 3 小时, 然后在 60°C 再加热 3 小时。使混合物达到室温, 用 CH_2Cl_2 萃取, 用碳酸氢钠和盐水洗涤, 分离有机部分, 在 Na_2SO_4 上干燥, 并在减压下浓缩。使用己烷-EtOAc

梯度,通过硅胶柱色谱法纯化,得到 726mg (85%) 3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-氧代环己基)-噻吩-2-甲酸甲酯。

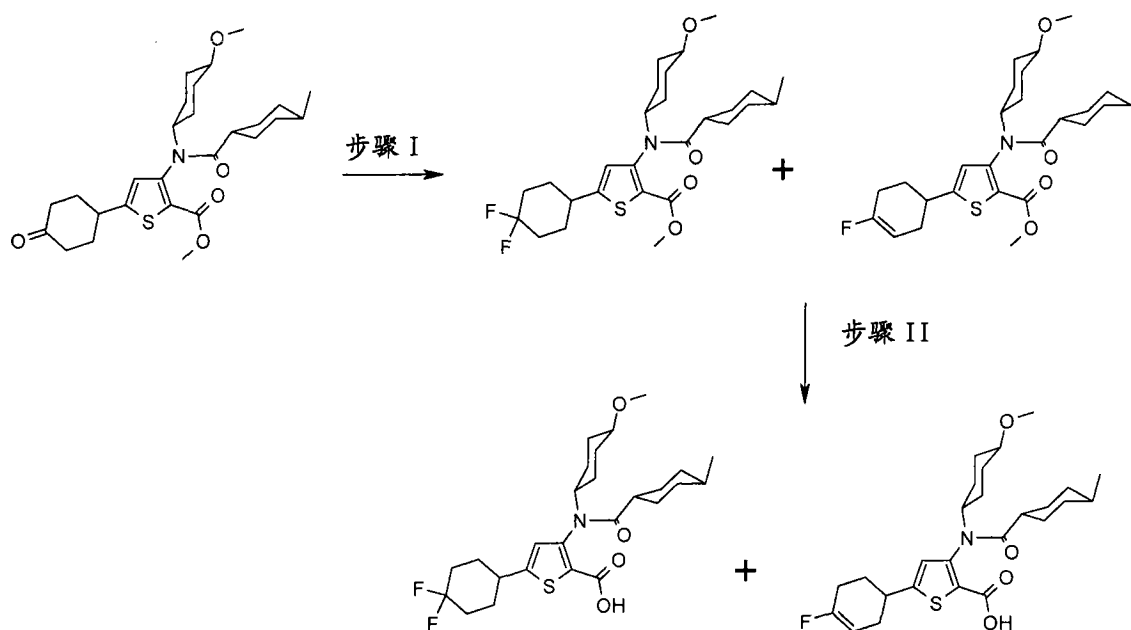
[0606] 步骤 V:

[0607] 如前文所述(实施例 3,步骤 VIII),将来自步骤 IV 的产物 (61mg) 用氢氧化锂水解,硅胶柱纯化 (CH_2Cl_2 -MeOH) 后得到 23mg (39%) 3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-氧代环己基)-噻吩-2-甲酸。

[0608] 实施例 21

[0609] 5-(4,4-二氟-环己基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 #122) 和 RS-5-(4-氟-环己-3-烯基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 #123) 的制备

[0610]



[0611] 步骤 I:

[0612] 向 3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4-氧代环己基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (652mg, 1.33mmol) 在无水甲苯中的溶液中添加 DAST (523 μL , 3.99mmol), 并在室温将混合物搅拌过夜。然后用二氯甲烷稀释混合物并用盐水洗涤。分离有机部分,在 Na_2SO_4 上干燥,减压下浓缩并使用己烷-EtOAc 梯度,通过硅胶柱色谱法纯化,得到 600mg (88%) 5-(4,4-二氟-环己基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯和 5-(4-氟-环己-3-烯基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯的 7:3 混合物。

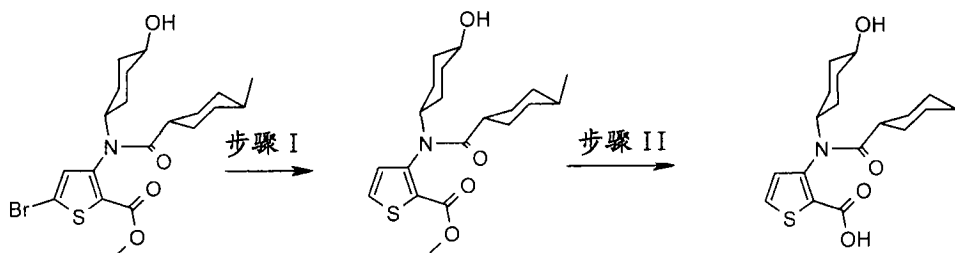
[0613] 步骤 II:

[0614] 如前文所述(实施例 3,步骤 VIII) 将来自步骤 I 的产物 (584mg) 用氢氧化锂水解,制备型 HPLC 分离后得到 270mg 5-(4,4-二氟-环己基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸和 55mg RS-5-(4-氟-环己-3-烯基)-3-[(反-4-甲氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸。

[0615] 实施例 22

[0616] 3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 #143)的制备

[0617]



[0618] 步骤 I :

[0619] 向 5-溴-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (229mg, 0.50mmol) 在无水 MeOH (5mL) 中的溶液中添加 10% 炭上钯 (53mg), 使氮气通过溶液鼓泡 10 分钟, 然后用氢气置换它, 并在室温将混合物搅拌 24 小时。通过硅藻土过滤混合物, 用 MeOH 洗涤, 并减压下浓缩滤液, 得到 199mg 粗的 3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯, 没有纯化将其用于下面的步骤中。

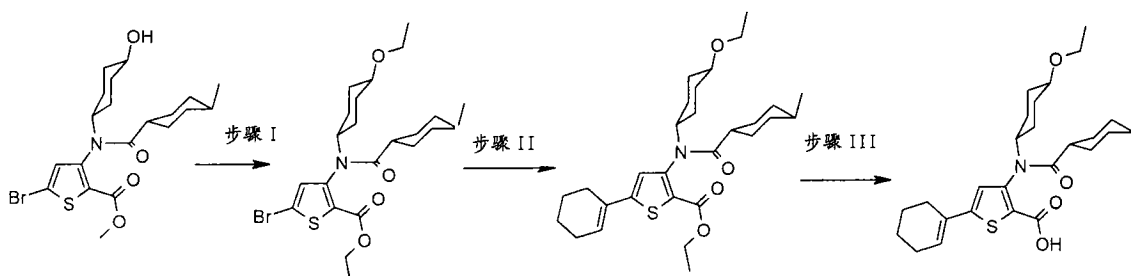
[0620] 步骤 II :

[0621] 如前文所述 (实施例 3, 步骤 VIII) 将来自步骤 I 的产物 (30mg) 用氢氧化锂水解, 硅胶柱纯化 (CH_2Cl_2 -MeOH) 后得到 16mg (57%) 3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸。

[0622] 实施例 23

[0623] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-乙氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #22) 的制备

[0624]



[0625] 步骤 I :

[0626] 向 5-溴-3-[(反-4-乙氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (269mg, 0.59mmol) 在无水 DMF (2mL) 中的溶液中添加碘乙烷 (279 μL , 2.95mmol), 将混合物冷却至 0°C, 并在 5 分钟内分次添加 NaH (60% 油悬浮液, 47mg, 1.17mmol)。在 0°C 将混合物搅拌 3 小时, 通过添加水将其猝灭并用 2N HCl 酸化。用 CH_2Cl_2 稀释混合物并用盐水洗涤。分离有机部分, 在 Na_2SO_4 上干燥, 减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 用己烷中的 0 $\rightarrow$ 50% 乙酸乙酯洗脱, 得到 176mg 5-溴-3-[(反-4-乙氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸乙酯和甲酯的 2 : 1 混合物。

[0627] 步骤 II :

[0628] 使步骤 I 的产物 (277mg) 与环己烯代硼酸 (91mg, 0.72mmol) 反应, 得到 173mg (63%) 5-溴-3-[(反-4-乙氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸乙酯。

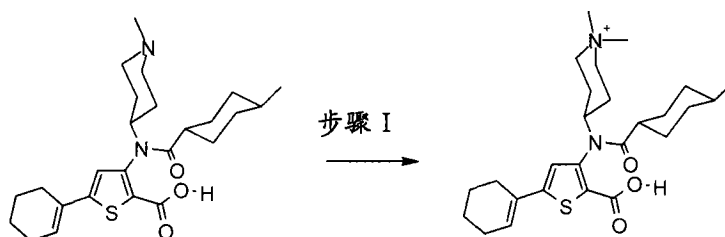
[0629] 步骤 III:

[0630] 如前所述 (实施例 3, 步骤 VIII), 用氢氧化锂水解来自步骤 II 的酯 (173mg, 0.34mmol), 得到 91mg 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-乙氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸。

[0631] 实施例 24

[0632] 4-[(2-羧基-5-环己-1-烯基-噻吩-3-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-1,1-二甲基-哌啶鎓 (化合物 #88)

[0633]



[0634] 步骤 I:

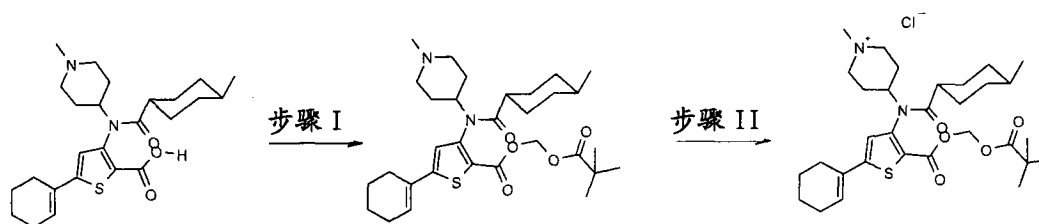
[0635] 在氮气下, 在 0℃ (冰浴) 向 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (10mg, 0.02mmol) 在 0.5mL 无水二氯甲烷中的溶液中添加甲基碘 (3.1mg, 0.02mmol)。在 0℃ 将混合物搅拌 15 分钟并在室温搅拌 150 分钟。在减压下浓缩混合物, 得到 10mg (100%) 4-[(2-羧基-5-环己-1-烯基-噻吩-3-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-1,1-二甲基-哌啶鎓。

[0636] 参考文献: US 4,962,101

[0637] 实施例 25

[0638] 4-[[5-环己-1-烯基-2-(2,2-二甲基-丙酰氧基甲氧基)-噻吩-3-基]-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-1-甲基-哌啶鎓; 氯化物 (化合物 #89)

[0639]



[0640] 步骤 I:

[0641] 在氮气下向 5-环己-1-烯基-3-[(4-甲基-环己烷羰基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (130mg, 0.27mmol) 在 5.0mL 无水二甲基甲酰胺中的溶液中添加碳酸铯 (351mg, 1.08mmol) 和 2,2-二甲基-丙酰氯甲酯 (45mg, 0.297mmol)。在 60℃ 将混合物搅拌 120 分钟。将混合物分配在乙酸乙酯和水之间。分离 EtOAc 层并用水洗涤 3 次, 在 Na₂SO₄ 上干燥。过滤并在旋转蒸发器上减压除去溶剂, 接着用 HPLC 纯化, 得到 120mg (79%) 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸。

基]-噻吩-2-甲酸 2,2-二甲基-丙酰氧基甲酯。

[0642] 步骤 II:

[0643] 在氮气下,在 0℃(冰浴)向 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 2,2-二甲基-丙酰氧基甲酯 (112mg, 0.20mmol) 在 5.0mL 无水甲醇中的溶液中添加 3 滴 HCl (6N)。将混合物搅拌 5 分钟并在旋转蒸发器上减压蒸发,得到 109mg 4-[[5-环己-1-烯基-2-(2,2-二甲基-丙酰氧基甲氧基-羰基)-噻吩-3-基]-(反-4-甲基-环己烷-羰基)-氨基]-1-甲基-哌啶鎓盐酸盐。

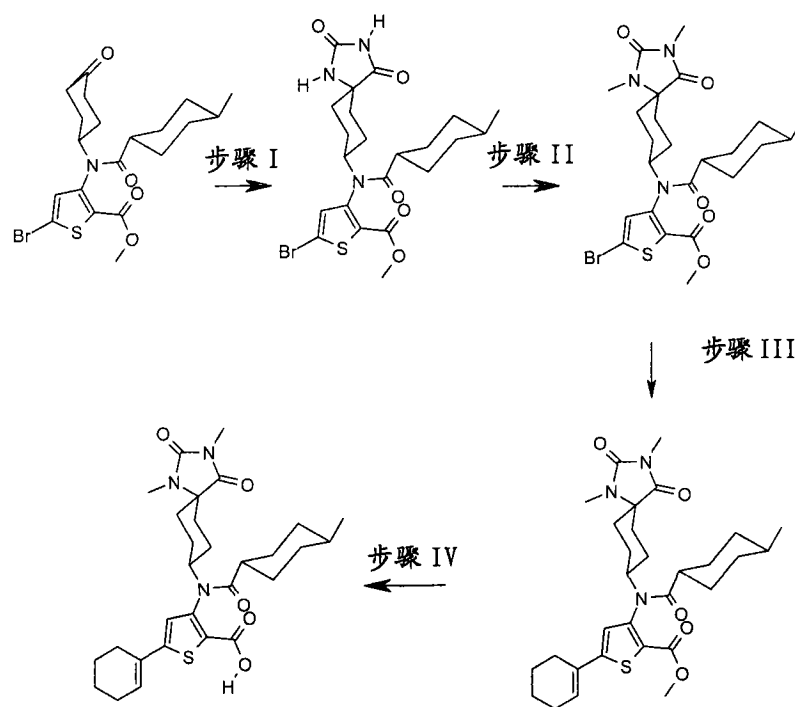
[0644] 使用如上所述基本上相同的程序,可以制备下列化合物:

[0645] 4-[(5-环己-1-烯基-2-异丙氧羰基氧基甲氧羰基-噻吩-3-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-1-甲基-哌啶鎓;氯化物(化合物 #90)

[0646] 实施例 26

[0647] 5-环己-1-烯基-3-[(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,3-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 #32)

[0648]



[0649] 步骤 I:

[0650] 向 5-溴-3-[(4-甲基-环己烷羰基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (1000mg, 2.20mmol) 在 30mL 无水甲醇中的溶液中添加碳酸铵水溶液 (634mg, 6.60mmol, 15mL H₂O) 和固体氰化钾 (634mg, 6.60mmol)。在 55℃ 在氮气下将混合物搅拌 16 小时。将混合物分配在乙酸乙酯和水之间。分离 EtOAc 层,用水洗涤 3 次,在 Na₂SO₄ 上干燥,过滤并减压下浓缩。使用己烷中的 50% EtOAc,通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到 510mg (45%) 5-溴-3-[(2,4-二氧代-1,3-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-(4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯。

[0651] 步骤 II:

[0652] 在 0℃ 向 5-溴-3-[(2,4-二氧代-1,3-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-(4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (360mg, 0.68mmol) 在 5mL 无水二甲基甲酰胺中的溶液中添加氢化钠 60% (82mg, 2.05mmol) 和甲基碘 (291mg, 1.36mmol)。在室温在氮气下将混合物搅拌 16 小时。将混合物分配在乙酸乙酯和水之间。分离 EtOAc 层, 用水洗涤 3 次, 在 Na₂SO₄ 上干燥, 过滤并减压下浓缩。使用己烷中的 30% EtOAc, 通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到 200mg (50%) 5-溴-3-[(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,3-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-(4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯。

[0653] 步骤 III

[0654] 按照实施例 20, 步骤 I 中所述的相同程序。

[0655] 步骤 IV

[0656] 按照实施例 3, 步骤 VIII 中相同的程序。

[0657] 使用如上所述基本上相同的程序, 可以制备下列化合物:

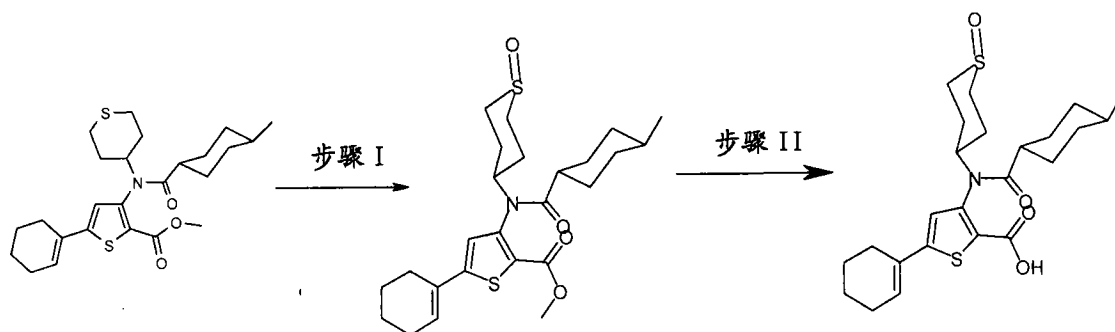
[0658] 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,3-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #79)

[0659] 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(1,3-二甲基-2,4-二氧代-1,3-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #75)

[0660] 实施例 27

[0661] 5-环己-1-烯基-3-[(1-氧代-六氢-噻喃-4-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #63+ 化合物 #69)

[0662]



[0663] 步骤 I:

[0664] 向 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(四氢噻喃-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (100mg, 0.22mmol) 在 2mL EtOH 中的混合物中添加双(一过氧邻苯二甲酸)镁六水合物 (53mg, 0.11mmol)。在室温搅拌反应混合物 16 小时。蒸发至干后, 将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离有机层, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。使用丙酮/己烷 (1 : 5), 通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到 12mg 主要异构体和 8mg 次要异构体 5-环己-1-烯基-3-[(1-氧代-六氢-噻喃-4-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯的混合物 (30 : 70)。

[0665] 步骤 II:

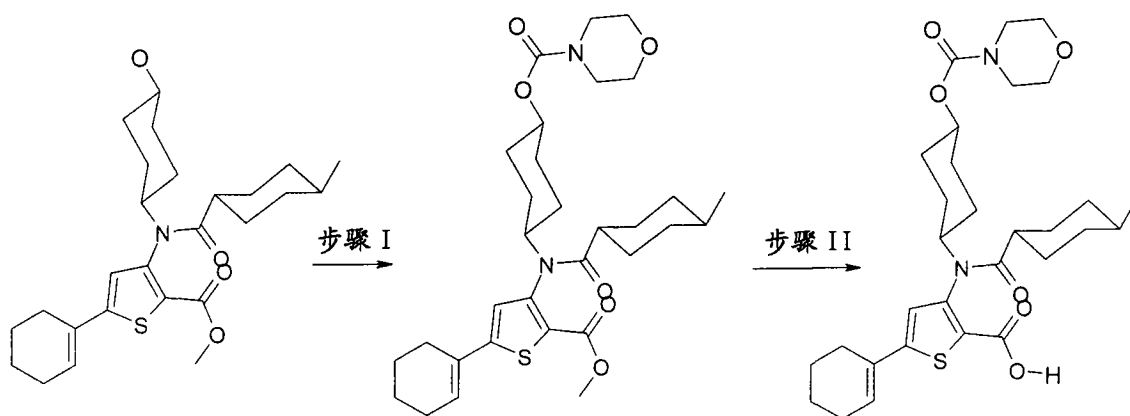
[0666] 按照实施例 3, 步骤 VIII 的相同程序。

[0667] 实施例 28

[0668] 吗啉-4-甲酸 4-[(2-羧基-5-环己-1-烯基-噻吩-3-基)-(反-4-甲基-环

己烷羰基)-氨基]-环己酯(化合物 #18)

[0669]



[0670] 步骤 I :

[0671] 向冷的 (-20°C) 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (75mg, 0.16mmol) 在 5ml THF 中的溶液中添加 LiHMDS (33mg, 0.20mmol)。1/2 小时后, 用吗啉-4-碳酰氯 (24mg, 0.16mmol) 处理反应混合物。在室温将反应混合物搅拌 3 小时。将残余物分配在乙酸乙酯和 5ml 饱和 NH_4Cl 水溶液之间。分离有机层, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到 35mg (37%) 吗啉-反-4-甲酸 4-[(5-环己-1-烯基-2-甲氧羰基-噻吩-3-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-环己酯。

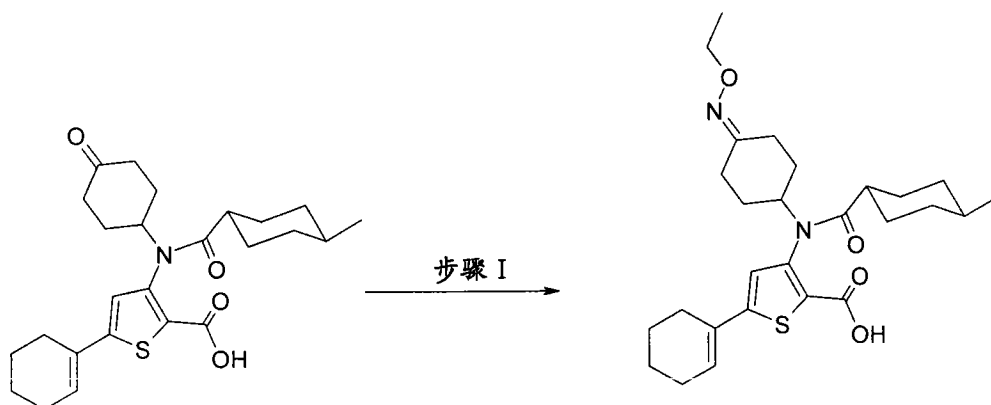
[0672] 步骤 II :

[0673] 按照实施例 3, 步骤 VIII 中的相同程序。

[0674] 实施例 29

[0675] 5-环己-1-烯基-3-[(4-乙氧基亚氨基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 #54)

[0676]



[0677] 步骤 I :

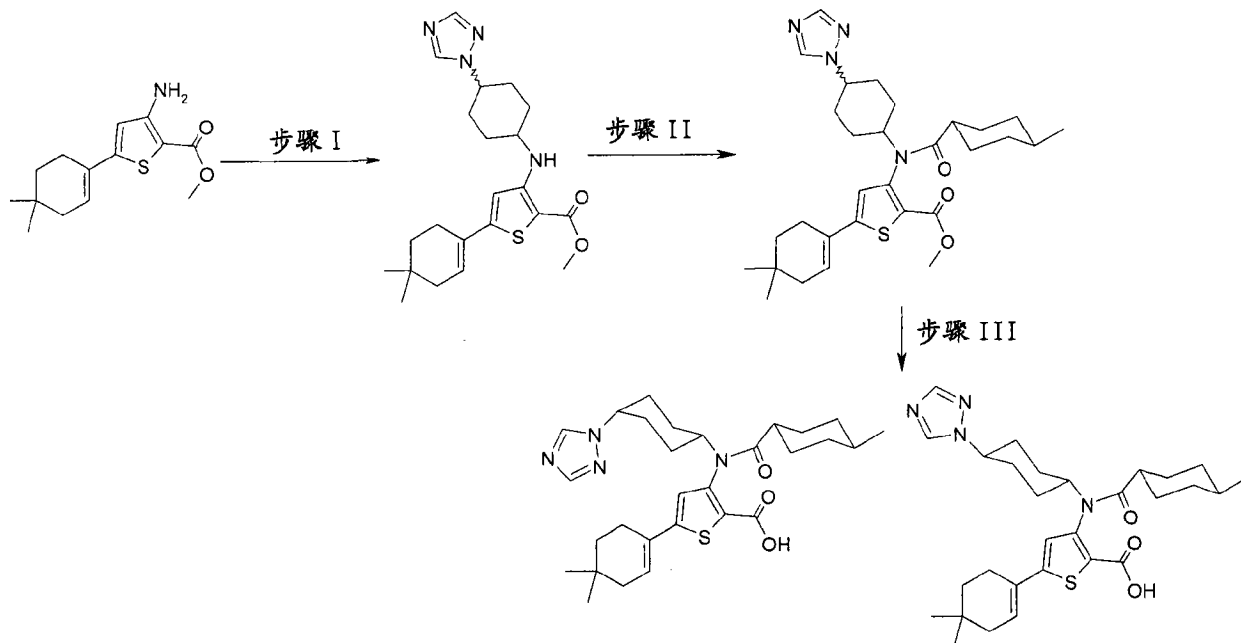
[0678] 向 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (0.055g, 0.12mmol) 在 1ml $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (2 : 1) 中的溶液中添加盐酸乙氧基胺 (0.024g, 0.24mmol) 和乙酸钠 (0.032g, 0.24mmol)。在室温搅拌反应混合物 24 小时并用水处理。用 CH_2Cl_2 (3x) 萃取水层并用硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压下浓缩。用 HPLC 纯化残余物, 得到 5-环己-1-烯基-3-[(4-乙氧基亚氨基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 #54)。

烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(0.015g,26%)。

[0679] 实施例 30

[0680] 盐酸 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(顺-4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 #94)和盐酸 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(反-4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 #95)

[0681]



[0682] 步骤 I :

[0683] 在以前描述(实施例 3,步骤 I)的相同条件下,使用二氯二丁锡和苯基硅烷,进行 3-氨基-5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸甲酯(0.630g,2.37mmol)和 5-[1,2,4]三唑-1-基-庚-2-酮(0.560g,3.39mmol)的还原性胺化,得到 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基氨基)-噻吩-2-甲酸甲酯(0.800g,64%)。

[0684] 步骤 II :

[0685] 如前所述(实施例 1,步骤 II),用反-4-甲基环己基甲酰基氯酰化 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基氨基)-噻吩-2-甲酸甲酯(0.800g,2mmol),得到 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(0.640g,60%)。

[0686] 步骤 III :

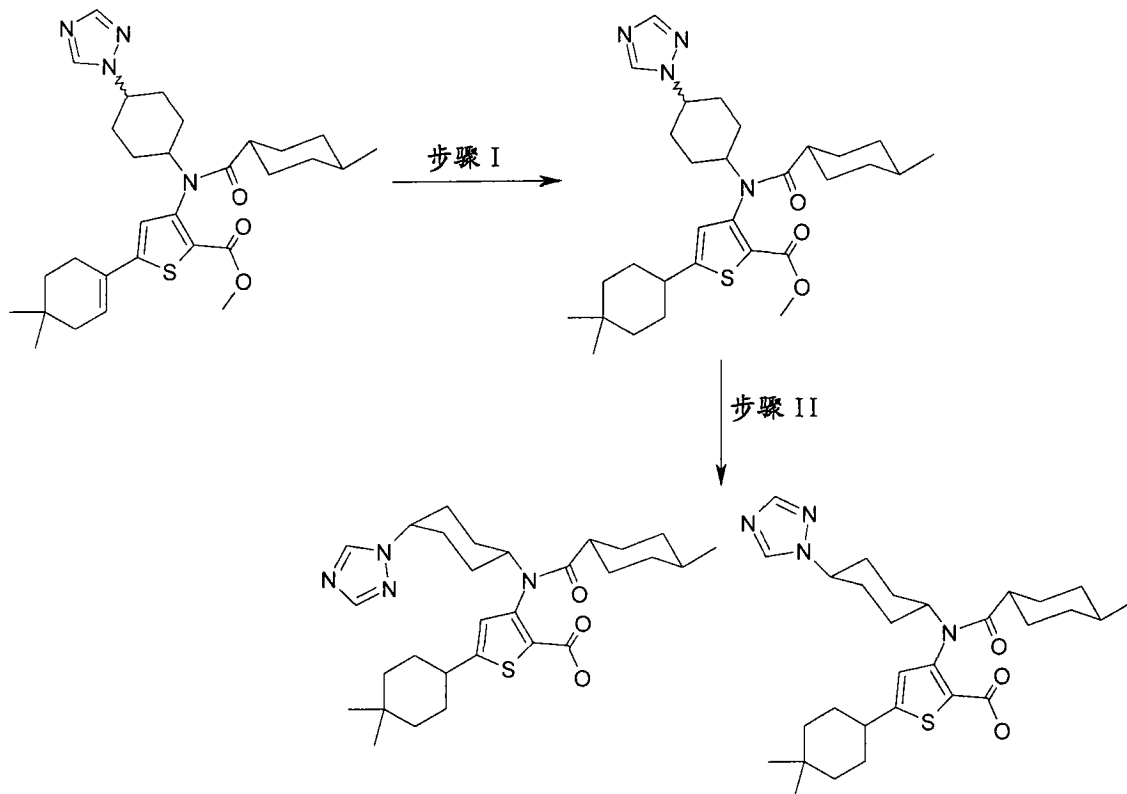
[0687] 如前所述(实施例 3,步骤 VIII),用氢氧化锂水解 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(0.073g,0.13mmol),用 HPLC 纯化后得到纯异构体盐酸 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(顺-4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸化合物 #94(0.0024g,4%) 和盐酸 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(反-4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻

吩-2-甲酸化合物 #95 (0.005g, 8%)。

[0688] 实施例 31

[0689] 盐酸 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(顺-4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #117) 和盐酸 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(反-4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #118)

[0690]



[0691] 步骤 I :

[0692] 向 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (0.472g, 0.88mmol) 在乙酸 (4.4ml) 中的溶液中添加 20%湿的炭上氢氧化钾 (0.141g)。将得到的反应混合物置于 H_2 气氛下, 在室温搅拌 16 小时, 然后通过硅藻土过滤并蒸发至干, 得到 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (0.470g, 95%)。

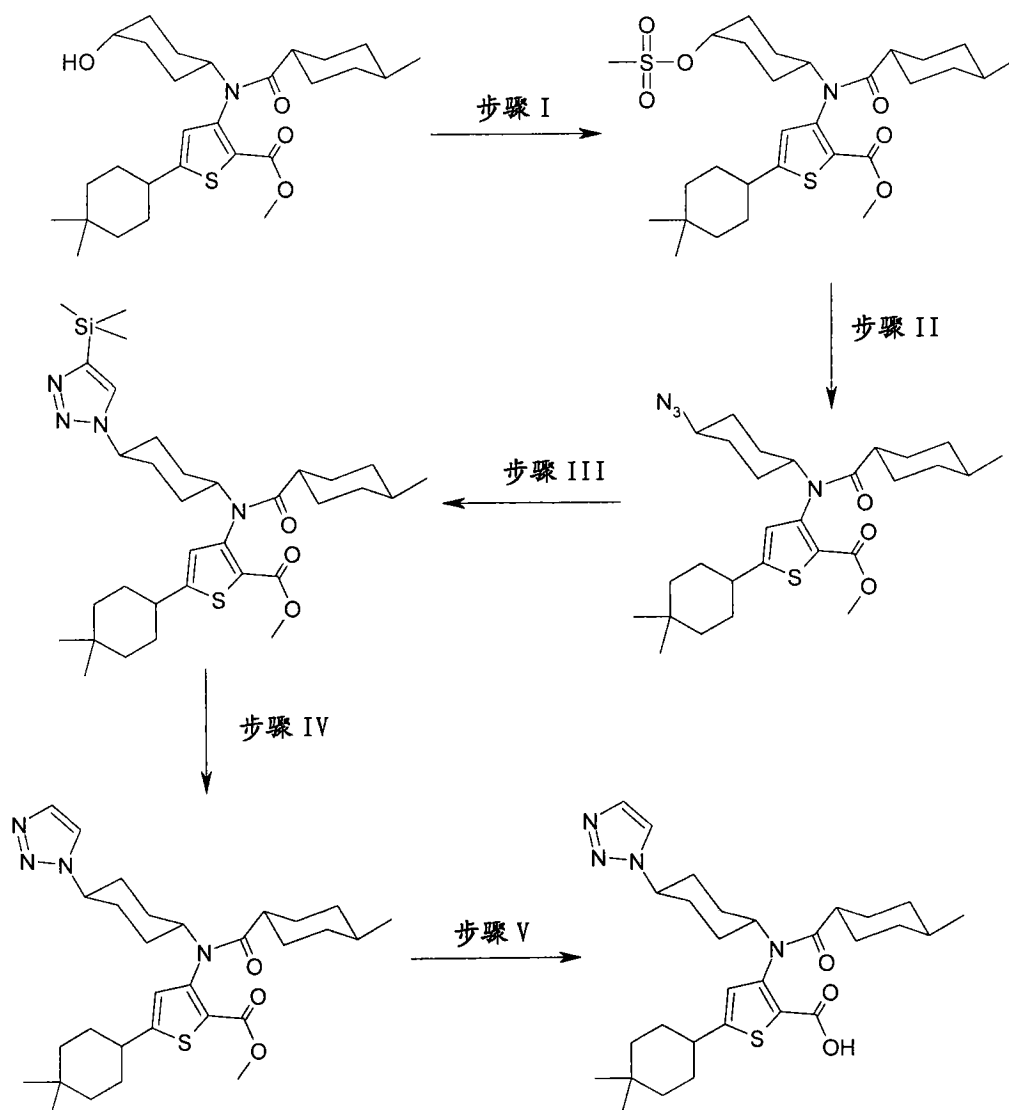
[0693] 步骤 II :

[0694] 如前所述 (实施例 3, 步骤 VIII), 用氢氧化锂水解 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (0.470g, 0.88mmol), 用 HPLC 纯化后得到纯异构体盐酸 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(顺-4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (0.011g, 2.4%) 和盐酸 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(反-4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (0.020g, 4.3%)。

[0695] 实施例 32

[0696] 盐酸 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-(反-4-[1,2,3]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 #135)

[0697]



[0698] 步骤 I :

[0699] 在 0℃ 向 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(顺-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (2.25g, 4.60mmol) 在 23mlCH₂Cl₂ 的溶液中添加甲磺酰氯 (1.05g, 9.20mmol), 接着添加三乙胺 (1.28ml, 9.20mmol)。在室温搅拌反应混合物 24 小时并用水处理。用乙酸乙酯萃取水层并用水和盐水洗涤有机层。用硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压下浓缩, 得到 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(顺-4-甲磺酰氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (2.56g, 98%)。

[0700] 步骤 II :

[0701] 向 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(顺-4-甲磺酰氧基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (2.56g, 4.50mmol) 在 30mlDMF 中的溶液中添加叠氮化钠 (1.5g, 23mmol)。在 50℃ 将反应混合物搅拌 48 小时。用二乙醚稀释混合物, 用水洗涤 3 次并用盐水洗涤 1 次。用硫酸钠干燥有机层, 过滤并减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法 (20% 乙酸乙酯 / 己烷至 100% 乙酸乙酯, 接着用 10% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化残余物, 得到

3-[(反-4-叠氨基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4,4-二甲基-环己基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (1.6g, 69%)。

[0702] 步骤 III:

[0703] 在 120℃ 微波炉中将 3-[(反-4-叠氨基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4,4-二甲基-环己基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (0.90g, 1.7mmol) 在三甲基硅烷基乙炔 (1.2ml, 6.8mmol) 中的溶液处理 2 小时。减压下浓缩混合物并通过硅胶柱色谱法 (1% MeOH/CH₂Cl₂ 至 10% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化残余物, 得到 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-[反-4-(4-三甲基硅烷基-[1,2,3]三唑-1-基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (1.1g, 58%)。

[0704] 步骤 IV:

[0705] 向 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-[反-4-(4-三甲基硅烷基-[1,2,3]三唑-1-基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (1.1g, 1.8mmol) 在 THF (4.4ml) 中的溶液中添加 TBAF 1.0M THF 溶液 (0.270ml, 2.70mmol)。将反应混合物搅拌 24 小时, 用水处理并用饱和的氯化铵溶液处理。用乙酸乙酯萃取水层。用盐水洗涤有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法 (50% 乙酸乙酯/己烷至 100% 乙酸乙酯) 纯化残余物, 得到 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(反-4-[1,2,3]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (0.534g, 55%)。

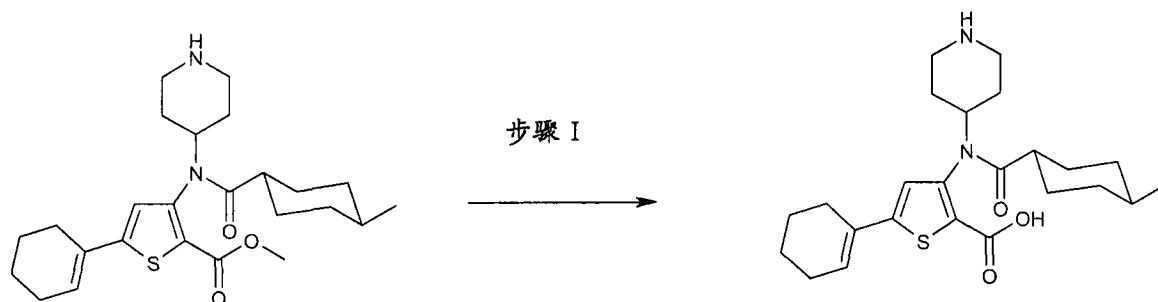
[0706] 步骤 V:

[0707] 如前所述 (实施例 3, 步骤 VIII), 用氢氧化锂水解 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(反-4-[1,2,3]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (0.53g, 0.99mmol), 在没有纯化下得到 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(反-4-[1,2,3]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸盐 (0.48g, 95%)。

[0708] 实施例 33

[0709] 5-环己-1-烯基-3-[(反,4-甲基-环己烷羰基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #107)

[0710]

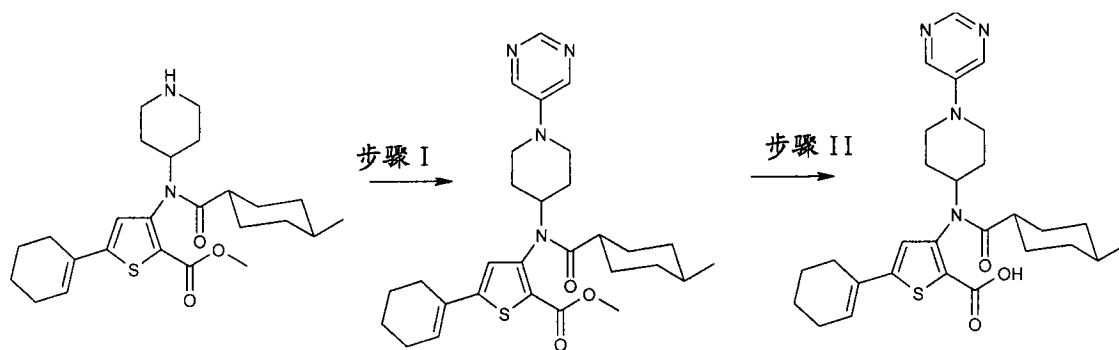


[0711] 步骤 I 按照实施例 3, 步骤 VIII 进行。

[0712] 实施例 34

[0713] 5-环己-1-烯基-3-[(反,4-甲基-环己烷羰基)-(1-哌啶-5-基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #96)

[0714]



[0715] 步骤 I :

[0716] 在氮气下,在环境温度向三(二亚苄基丙酮)二钯($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) (10mg, 0.01mmol, 5mol%) 和 rac 2,2'-双(二苯基磷)1,1'-联萘基(BINAP) (6.8mg, 0.01mmol) 在无水甲苯(9mL) 中的溶液中添加 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-哌啶-4-基-氨基]噻吩-2-甲酸甲酯(100mg, 0.22mmol) 和 5-溴-1,3-嘧啶(143mg, 0.89mmol) 的固体混合物和碳酸铯(79mg, 0.24mmol)。将得到的污棕色混合物加热到 110℃ 持续 19.5 小时。将反应混合物除去溶剂,将残余物溶于 EtOAc 并用水盐水洗涤干燥并蒸发至棕色泡沫(123mg)。使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{CN} : \text{MeOH} = 3 : 1 : 0.1$ 作为洗脱剂,通过色谱法纯化粗的物质,得到 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(1-嘧啶-5-基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(65mg, 57%)。

[0717] 步骤 II :

[0718] 向 5-环己-1-烯基-3-[(4-甲基-环己烷羰基)-(1-嘧啶-5-基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(45mg, 0.09mmol) 在二噁烷:水=4:1, 1mL) 中的溶液中一次性添加固体氢氧化锂(11mg, 0.26mmol)。在 21℃ 将溶液搅拌 25 小时,然后除去溶剂并将残余物溶于水(2mL),冷却至 0℃ 并用 6N HCl 缓慢地酸化至 pH 1.5。过滤得到的淡黄色沉淀,用水(3mL) 和乙醚洗涤并真空干燥,得到 5-环己-1-烯基-3-[(反,4-甲基-环己烷羰基)-(1-嘧啶-5-基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸,为淡黄色固体(35mg, 79%)

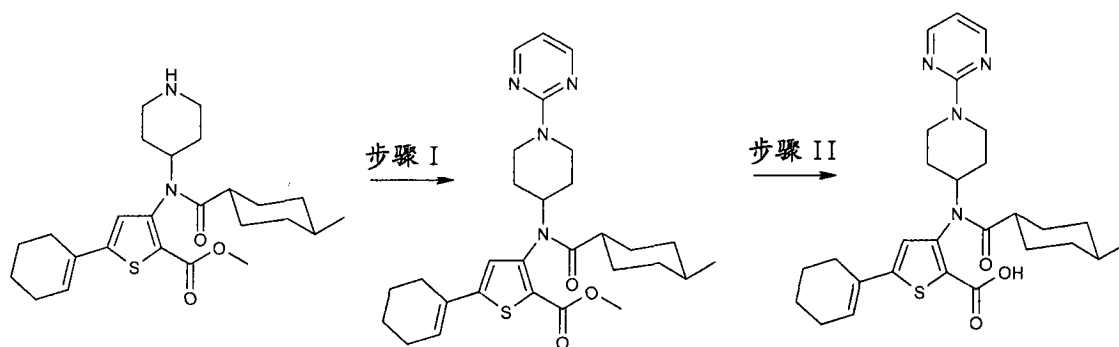
[0719] 使用如上所述基本上相同的程序,可以制备下列化合物:

[0720] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(1-苯基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 #127)

[0721] 实施例 35

[0722] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(1-嘧啶-2-基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 #103)

[0723]



[0724] 步骤 I :

[0725] 在氮气下,在 21℃ 将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6mg, 0.01mmol, 3mol %) 和 2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯基 (3.4mg, 0.01mmol, 4.5mol %) 在无水甲苯 (4.6mL) 中的溶液添加到 2-溴-1,2-嘧啶 (107mg, 0.68mmol)、5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-哌啶-4-基-氨基]噻吩-2-甲酸甲酯 (100mg, 0.22mmol) 和碳酸铯 (80mg, 0.25mmol) 的混合物中。在 21℃ 得到的污绿混合物搅拌 64 小时。将污绿不透明的反应混合物除去溶剂,将残余物溶于 EtOAc 并用水,盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发成胶 (136mg)。使用二氯甲烷:乙腈:甲醇 = 9 : 1 : 0.1 作为洗脱剂,通过柱色谱法纯化粗的物质,得到 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(1-嘧啶-2-基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯,为淡黄色泡沫 (58mg, 49%)。

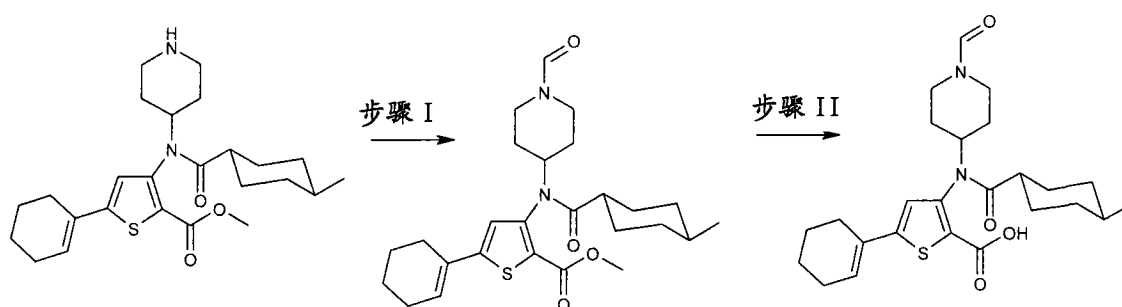
[0726] 步骤 II :

[0727] 如前 (实施例 3, 步骤 VIII) 所述,用氢氧化锂水解 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(1-嘧啶-2-基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯,得到标题化合物 #103

[0728] 实施例 36

[0729] 5-环己-1-烯基-3-[(1-甲酰基-哌啶-4-基)-(反-4-甲基环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #98)

[0730]



[0731] 步骤 I :

[0732] 在氮气下,将 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-哌啶-4-基-氨基]噻吩-2-甲酸甲酯 (100mg, 0.22mmol) 在甲酸乙酯 (1.5mL) 中的溶液置于 65℃ 浴中 20 小时,此后添加 1,2-二氯乙烷 (2.5mL) 和另一部分甲酸乙酯 (2mL)。将浴温度升高至 95℃ 并将反应回流另外 21 小时。Tlc 显示大约 80% 转化。将反应除去溶剂并使用二氯甲烷:乙腈:甲醇 = 9 : 1 : 0.1 作为洗脱剂,通过柱色谱法纯化残余物,得到 5-环己-1-烯基-3-[(1-甲酰基-哌啶-4-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲

酯 (42mg, 41%)。

[0733] 步骤 II:

[0734] 按照以前描述的程序 (实施例 3, 步骤 VIII), 用氢氧化锂水解 5-环己-1-烯基-3-[(1-甲酰基-哌啶-4-基)-(反-4-甲基-环己烷-羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯, 得到标题化合物。

[0735] 实施例 37

[0736] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(1-吡啶-3-基甲基-哌啶-4-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #121)

[0737] 用 3-溴甲基吡啶烷基化 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯, 随后水解得到的酯, 得到标题化合物化合物 #121。

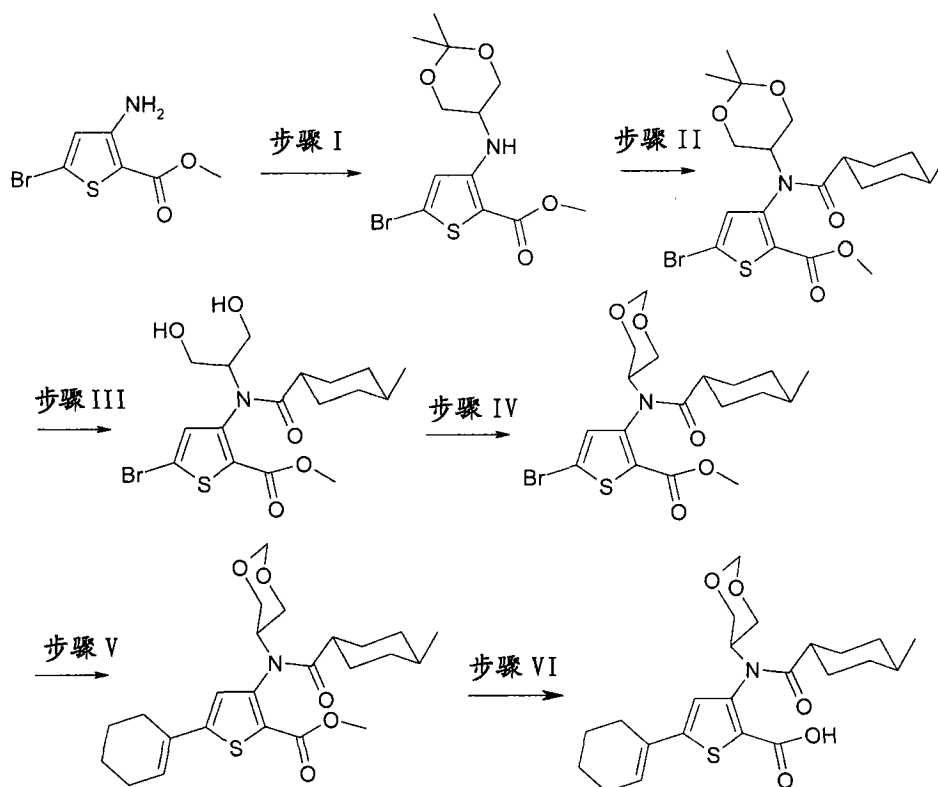
[0738] 使用如上所述基本上相同的程序, 可以制备下列化合物:

[0739] 3-[(1-氰基-哌啶-4-基)-(反-4-甲基-环己烷-羰基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸化合物 #102

[0740] 实施例 38

[0741] 5-环己-1-烯基-3-[[1,3]二噁烷-5-基-(反-4-甲基-环己烷-羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #30)

[0742]



[0743] 步骤 I:

[0744] 将 3-氨基-5-溴-噻吩-2-甲酸甲酯 (0.5g, 2.12mmol) 在无水 THF (0.6mL) 中的悬浮液用 2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-5-酮 (253 μ l, 2.12mmol) 处理, 接着用二氯二丁锡 (32mg, 0.11mmol) 处理。5 分钟后, 添加苯基硅烷 (280 μ l, 2.27mmol) 并在室温将反应搅拌 3 天。将其溶解于乙酸乙酯 (100mL), 用 NaHCO_3 溶液和盐水洗涤。分离有机层, 在 MgSO_4 上干

干燥,蒸发并在真空泵上过夜。将残余物用己烷-乙醚(4:1)混合物(2x100mL)研制。将可溶性部分蒸发并通过硅胶色谱法(己烷:乙酸乙酯-95:5)纯化,得到纯的5-溴-3-(2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-5-基氨基)-噻吩-2-甲酸甲酯(220mg,29%)。

[0745] 步骤 II:

[0746] 将草酰氯(2M的DCM溶液,2.7mL)滴加到反-4-甲基环己基甲酸(365mg,2.57mmol)在DCM和一滴DMF中的悬浮液中。在室温将混合物搅拌3小时并蒸发。添加己烷(4mL)并蒸发混合物。将这一步骤再重复一次。用无水甲苯稀释残余物(2.3mL)(总体积变得2.7mL)并用于下一步。

[0747] 向5-溴-3-(2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-5-基氨基)-噻吩-2-甲酸甲酯(200mg,0.57mmol)在甲苯(1mL)和吡啶(100 μ L,1.23mmol)中的混合物中,添加如上制备的甲苯(1.1mL,1.05mmol)中的酰基氯。将反应混合物回流16小时。TLC显示原料的存在。添加吡啶(50 μ L,0.62mmol)和甲苯(0.5mL,0.47mmol)中的酰基氯并将回流持续24小时。将混合物冷却至5℃。添加甲苯(2mL)和吡啶(0.2mL)。搅拌5分钟后,添加MeOH(0.5mL)并将混合物搅拌10分钟。将其用乙酸乙酯稀释,用饱和的NaHCO₃溶液和盐水洗涤,干燥并蒸发。在硅胶上将粗的反应混合物色谱分析(己烷-乙酸乙酯混合物作为洗脱剂),得到5-溴-3-[(2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-5-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(35mg),污染了少量的杂质。将该物质用于下一步。

[0748] 步骤 III:

[0749] 在室温将污染了少量的杂质的5-溴-3-[(2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-5-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(35mg)在THF(1.1mL)和3N HCl(0.75mL)中的混合物搅拌16小时。用固体NaHCO₃中和它并蒸发至干。将残余物用乙酸乙酯(3x8mL)研制。合并乙酸乙酯萃取物,蒸发并在硅胶上色谱分析(己烷:EtOAc-1:1),得到纯的5-溴-3-[(2-羟基-1-羟甲基-乙基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(18mg;二步中7.2%)。

[0750] 步骤 IV:

[0751] 80℃将5-溴-3-[(2-羟基-1-羟甲基-乙基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(18mg,0.041mmol)、多聚甲醛(6mg)和醚合三氟化硼(15 μ L,0.12mmol)在无水二噁烷(0.6mL)中的混合物搅拌14分钟。将其冷却并添加到冰和NaHCO₃溶液混合物中,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,干燥并蒸发。经硅胶色谱法后获得纯5-溴-3-[[1,3]二噁烷-5-基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(己烷:乙酸乙酯-9:1作为洗脱剂)(15mg;81%)。

[0752] 步骤 V:

[0753] 使氮气通过含有环己烯-1-基代硼酸(8mg,0.063mmol)的5-溴-3-[[1,3]二噁烷-5-基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(15mg,0.034mmol)在2M含水Na₂CO₃(0.9mL)和DME(1.8mL)中的溶液鼓泡10分钟。添加Pd(PPh₃)₄(3mg)并将混合物回流1小时10分钟。将其冷却,用乙酸乙酯(50mL)稀释,用水和盐水洗涤,干燥并蒸发,得到粗的5-环己-1-烯基-3-[[1,3]二噁烷-5-基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(24mg),在没有进一步纯化的情况下将其用于下一步中。

[0754] 步骤 VI :

[0755] 将粗的 5-环己-1-烯基-3-[[1,3]二噁烷-5-基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (24mg) 溶解于 THF、MeOH 和 H₂O (3 : 2 : 1) 中的混合物 (1.8mL) 并添加 1N LiOH (0.15mL)。上文 (实施例 3, 步骤 VIII) 描述了程序的余下部分。通过制备型 HPLC 获得纯 5-环己-1-烯基-3-[[1,3]二噁烷-5-基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸。

[0756] 使用如上所述基本上相同的程序, 可以制备下列化合物 :

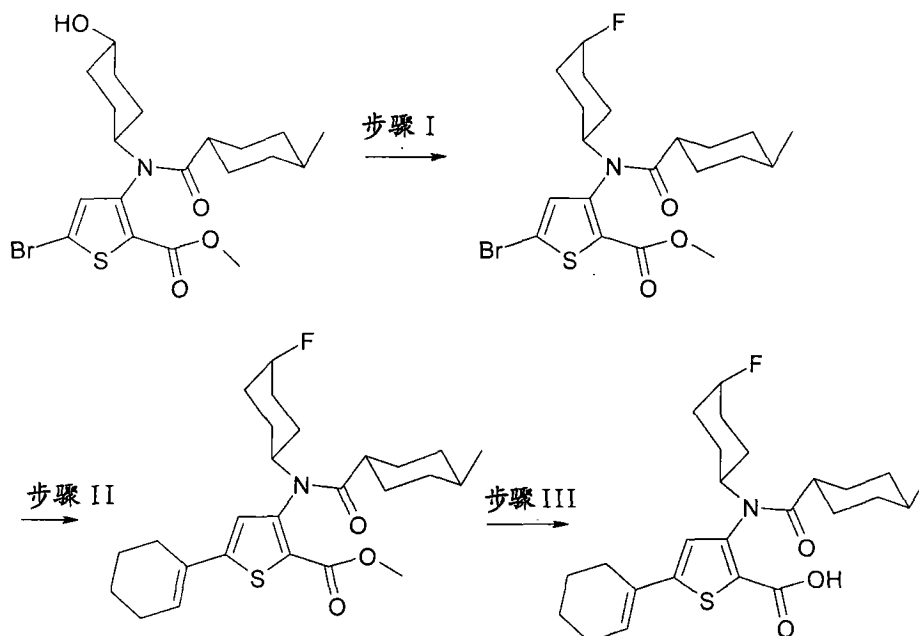
[0757] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(2-甲基-[1,3]二噁烷-5-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸

[0758] (化合物 #36)

[0759] 实施例 39

[0760] 5-环己-1-烯基-3-[(顺-4-氟-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #57)

[0761]



[0762] 步骤 I :

[0763] 向三氟(二乙氨基)硫 (0.24mL, 1.82mmol) 在 DCM (2.7mL) 中的溶液中添加吡啶 (0.27mL, 3.34mmol), 接着在 10 分钟期间滴加 DCM (2.0mL) 中的 5-溴-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (150mg, 0.32mmol)。在室温将混合物搅拌 16 小时。在冰-浴中将其冷却并缓慢地添加饱和的 NaHCO₃ 以中和过量的试剂。在室温将混合物搅拌 3 小时。将其用 DCM (100mL) 萃取, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并蒸发。在硅胶上将粗物质进行色谱分析 (己烷: EtOAc-95 : 5 和 90 : 10 作为洗脱剂), 得到纯的 5-溴-3-[(顺-4-氟-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (28mg, 18%) 和 5-溴-3-[(反-4-氟-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (22mg, 14%)。

[0764] 步骤 II :

[0765] 使氮气通过 5-溴-3-[(顺-4-氟-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (20mg, 0.043mmol) 和环己烯-1-基代硼酸 (13mg, 0.103mmol) 在 2M Na_2CO_3 (1.3mL) 和 DME (2.6mL) 中的溶液鼓泡 6 分钟。添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4.4mg) 并将混合物回流 1 小时 30 分钟。将其冷却, 用乙酸乙酯稀释, 用水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并蒸发。通过硅胶色谱法 (己烷: EtOAc-9 : 1 和 4 : 1 作为洗脱剂) 纯化粗的物质, 得到纯的 5-环己-1-烯基-3-[(顺-4-氟-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (10mg, 50%)。

[0766] 步骤 III :

[0767] 将 5-环己-1-烯基-3-[(顺-4-氟-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (10mg, 0.021) 溶解于 THF、MeOH 和 H_2O (3 : 2 : 1) 的混合物 (2mL) 中并添加 1N LiOH (0.1mL)。上文 (实施例 3, 步骤 VIII) 描述了程序的余下部分。经硅胶色谱法 (5% MeOH 的 DCM 溶液作为洗脱剂) 后获得纯 5-环己-1-烯基-3-[(顺-4-氟-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (5mg, 51%)。

[0768] 使用如上所述基本上相同的程序, 可以制备下列化合物 :

[0769] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-氟-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸

[0770] (化合物 #70)

[0771] 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(反-4-氟-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸

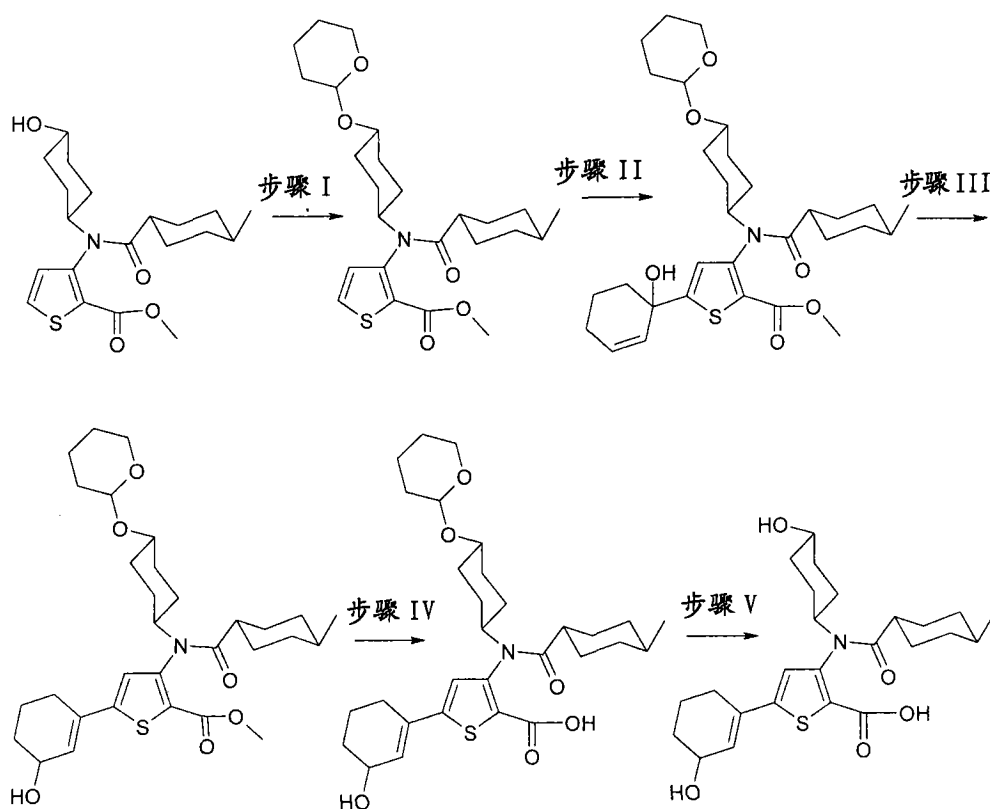
[0772] (化合物 #83)

[0773] 使用实施例 39 中描述的合成步骤, 可以由 5-溴-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯制备 5-环己-1-烯基-3-[(4,4-二氟-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #91)。

[0774] 实施例 40

[0775] 5-(3-羟基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #82)

[0776]



[0777] 步骤 I :

[0778] 在室温向 3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (140mg, 0.37mmol) 在 DCM(4mL) 中的溶液中添加对-甲苯磺酸一水合物 (6mg) 和 3,4-二氢-2H-吡喃 (38 μ l, 0.42mmol)。搅拌 1 小时 10 分钟后, 添加饱和的 NaHCO_3 。将其用 DCM 萃取, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并蒸发。在硅胶上对粗的物质进行色谱分析 (用 Et_3N 预洗涤) (己烷: EtOAc -9 : 1 作为洗脱剂), 得到纯的 3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-[反-4-(四氢-吡喃-2-基氧基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (83mg, 48%)。

[0779] 步骤 II :

[0780] 向冷却至 -40°C 的 THF (0.5mL) 和二异丙胺 (31 μ l, 0.22mmol) 的混合物中滴加 $n\text{-BuLi}$ (1.3M, 165 μ l, 0.21mmol)。在该温度下搅拌 30 分钟后, 将其冷却至 -78°C 并滴加 THF (0.5mL) 中的 3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-[反-4-(四氢-吡喃-2-基氧基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (82mg, 0.18mmol)。在该温度下将混合物搅拌 30 分钟。迅速添加环己-2-烯酮 (20 μ l, 0.21mmol) 并在 -78°C 将其搅拌 20 分钟。添加饱和的 NH_4Cl 溶液并让混合物达到室温。将其用 EtOAc 萃取。将萃取物用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并蒸发。经硅胶色谱法 (己烷: EtOAc -80 : 20 作为洗脱剂) 后获得纯 5-(1-羟基-环己-2-烯基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-[反-4-(四氢-吡喃-2-基氧基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (48mg, 48%)。

[0781] 步骤 III :

[0782] 将 5-(1-羟基-环己-2-烯基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-[反-4-(四氢-吡喃-2-基氧基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (48mg, 0.086mmol) 在 DCM (1mL) 中的溶液冷却至 -50°C 。添加三乙基硅烷 (43 μ l, 0.27mmol), 接着逐渐添加三氟乙酸 (总

22 μ l, 0.28mmol) (每 30 分钟 4 μ l 至 6 μ l)。在 -40℃ 至 -50℃ 将混合物搅拌 3.5 小时。添加 NaHCO₃ 水溶液并让混合物达到室温。将其用 DCM 萃取, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并蒸发。将粗物质在室温放置 2 天并通过硅胶色谱法 (己烷-EtOAc 混合物) 纯化, 得到 5-(3-羟基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-[反-4-(四氢-吡喃-2-基氧基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (22mg, 45%)。

[0783] 步骤 IV:

[0784] 在 50℃ 将 5-(3-羟基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-[反-4-(四氢-吡喃-2-基氧基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (22mg; 0.039mmol) 在 THF : MeOH : H₂O (3 : 2 : 1) (2.5mL) 和 1N LiOH (0.2mL) 的混合物搅拌 4 小时。按照上文 (实施例 3, 步骤 VIII) 描述的程序, 通过硅胶色谱法获得纯 5-(3-羟基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-[反-4-(四氢-吡喃-2-基氧基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸 (10mg, 46%)。

[0785] 步骤 V:

[0786] 在 45℃ 将 5-(3-羟基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-[反-4-(四氢-吡喃-2-基氧基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸 (4mg, 0.007mmol) 在乙酸 : THF : H₂O (4 : 2 : 1) (0.7mL) 中的溶液搅拌 3.5 小时。将混合物蒸发至干并用 CHCl₃ 和己烷研制, 得到 5-(3-羟基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (1.6mg, 47%)。

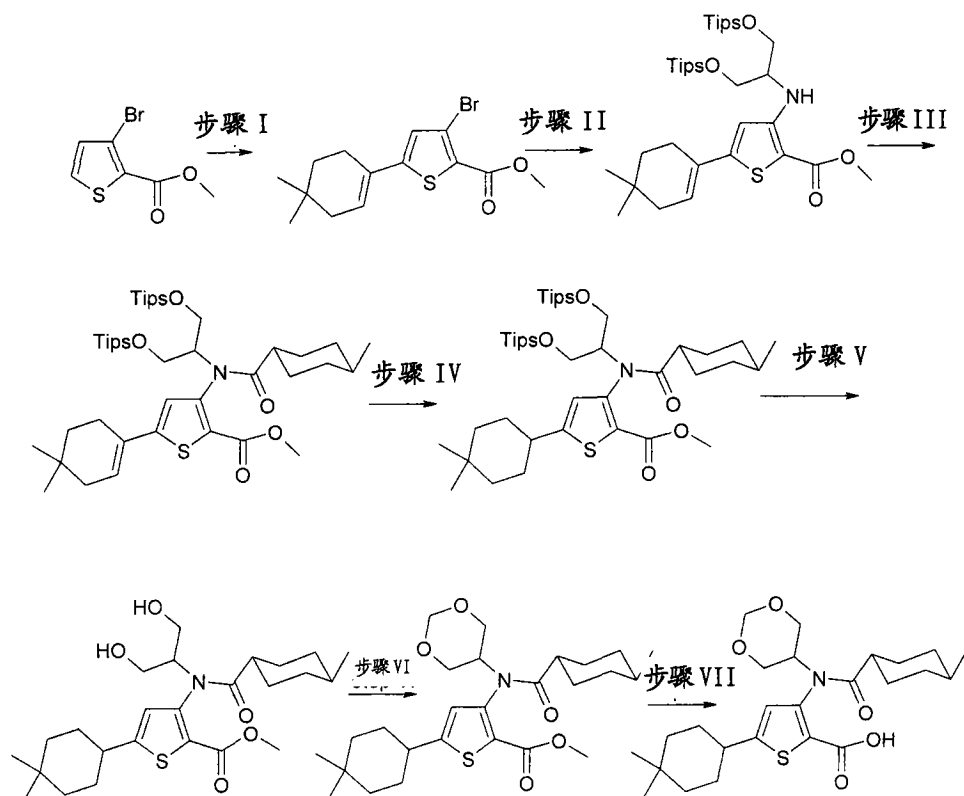
[0787] 使用如上所述基本上相同的程序, 可以制备下列化合物:

[0788] 5-(3-羟基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-[反-4-(四氢-吡喃-2-基氧基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #55)

[0789] 实施例 41

[0790] 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[[1,3]二噁烷-5-基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #97)

[0791]



[0792] 步骤 I :

[0793] 按照上文 (实施例 3, 步骤 III 和 IV) 描述的程序, 由 3-溴-噻吩-2-甲酸甲酯制备 3-溴-5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸甲酯。

[0794] 步骤 II :

[0795] 使氮气通过 2-三异丙基硅烷氧基-1-三异丙基硅烷氧基甲基-乙胺 (使用氯化三异丙基甲硅烷基, 由丝氨酸制备) (420mg, 1.04mmol) 和 3-溴-5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (350mg, 1.06mmol) 在含有 CS_2CO_3 (1g, 3.07mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (96mg, 0.1mmol) 的二噁烷 (3.5mL) 中的混合物鼓泡 6 分钟。添加 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基 (105mg, 0.17mmol) 并在 80°C 将混合物搅拌 24 小时。将其用 DCM 稀释, 通过硅藻土过滤并蒸发。通过硅胶色谱法 (己烷: EtOAc-95: 5) 获得 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-(2-三异丙基硅烷氧基-1-三异丙基硅烷氧基甲基-乙氨基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (500mg, 72%)。

[0796] 步骤 III :

[0797] 按照上文 (实施例 38, 步骤 II) 描述的程序, 由 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-(2-三异丙基硅烷氧基-1-三异丙基硅烷氧基甲基-乙氨基)-噻吩-2-甲酸甲酯制备 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-(2-三异丙基硅烷氧基-1-三异丙基硅烷氧基甲基-乙基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯。

[0798] 步骤 IV :

[0799] 按照 (实施例 2) 中所述的程序, 用 10% Pd/C 氢化 5-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-3-[(反-4-甲基-环己烷羧基)-(2-三异丙基硅烷氧基-1-三异丙基硅烷氧基甲基-乙基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯。

[0800] 步骤 V :

[0801] 用 HF·吡啶 (0.1mL) 处理 3-[(1-二异丙基硅烷氧基甲基-2-三异丙基硅烷氧基-乙基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(4,4-二甲基-环己基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (60mg, 0.078mmol) 在 THF (1mL) 中的溶液。在室温将混合物搅拌 16 小时。用 EtOAc 稀释混合物并添加到固体 NaHCO₃ 中。在室温将其搅拌 2 小时, 过滤并蒸发。硅胶上色谱分析后得到纯 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(2-羟基-1-羟甲基-乙基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (EtOAc 作为洗脱剂) (32mg, 89%)。

[0802] 步骤 VI :

[0803] 按照上文 (实施例 38, 步骤 IV) 描述的程序, 由 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[(2-羟基-1-羟甲基-乙基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯, 使用多聚甲醛制备 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[[1,3]二噁烷-5-基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯。

[0804] 步骤 VII :

[0805] 按照上文 (实施例 3, 步骤 VIII) 描述的程序, 由 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[[1,3]二噁烷-5-基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯制备 5-(4,4-二甲基-环己基)-3-[[1,3]二噁烷-5-基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸。

[0806] 使用如上所述基本上相同的程序, 可以制备下列化合物 :

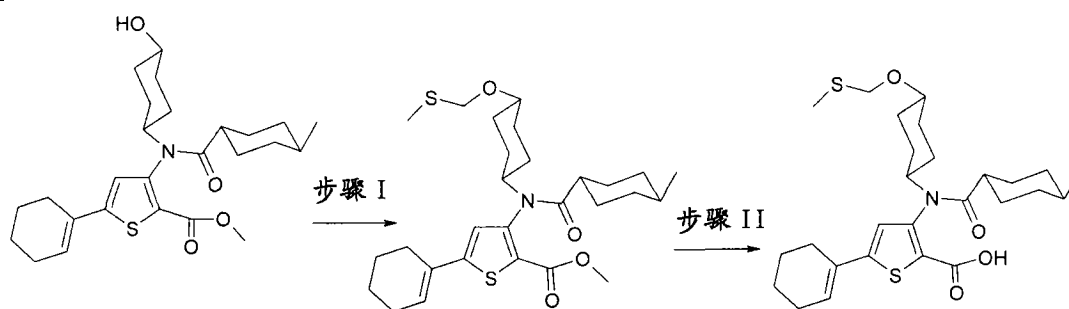
[0807] 5-环己-1-烯基-3-[环丙基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #51)

[0808] 3-[苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸 (化合物 #136)

[0809] 实施例 42

[0810] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(反-4-甲硫基甲氧基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #142)

[0811]



[0812] 步骤 I :

[0813] 向 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (25mg, 0.054mmol) 在 DMSO (0.2mL) 中的溶液中添加乙酸和乙酸酐的混合物 (1 : 5.6) (0.17mL)。在室温搅拌 1.5 小时后, 在 40℃ 将其保持 5 小时。将其冷却至室温并搅拌 16 小时。在冰-浴中冷却混合物并小心添加 NaHCO₃ 溶液。将其用乙醚萃取。用水和盐水洗涤萃取物, 在 MgSO₄ 上干燥并蒸发。通过硅胶色谱法 (己烷 : EtOAc = -4 : 1) 获得纯 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(反-4-甲硫基甲

氧基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(22mg,77%)。

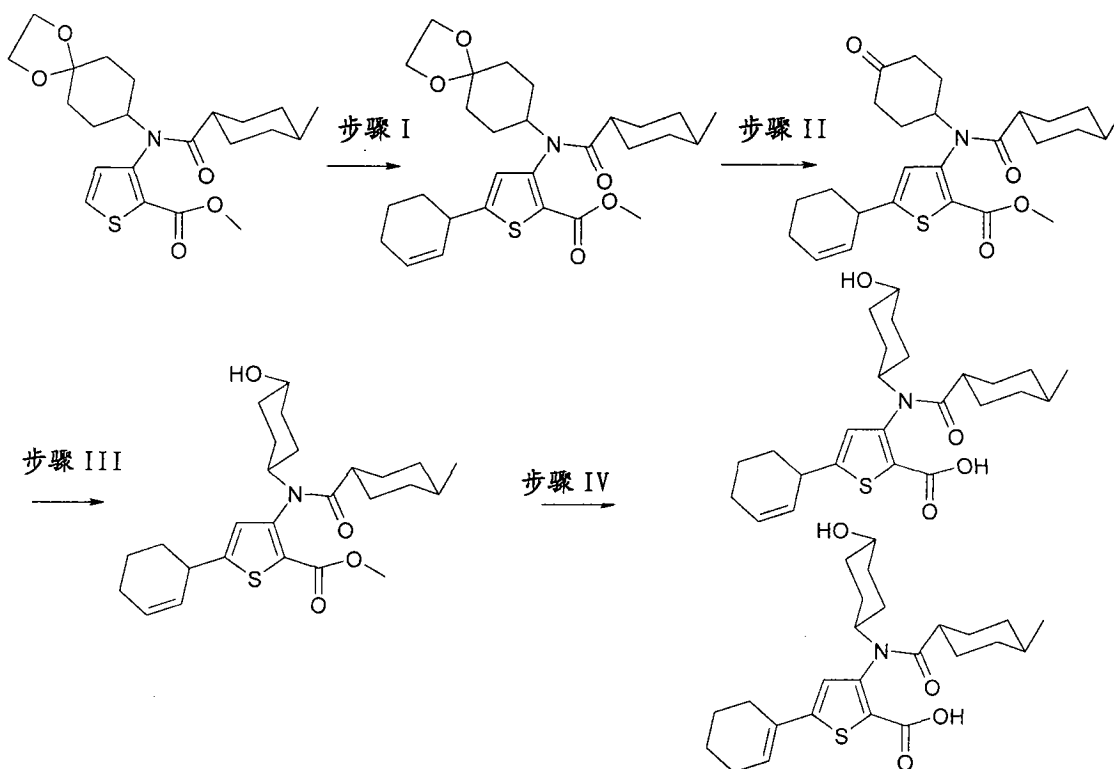
[0814] 步骤 II:

[0815] 按照上文(实施例 3,步骤 VIII) 描述的程序,将 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(反-4-甲硫基甲氧基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯水解成相应的酸。

[0816] 实施例 43

[0817] 5-环己-2-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 #146) 和 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物 #4),为 5:6 混合物

[0818]



[0819] 步骤 I:

[0820] 在小 RB 烧瓶中,放入 THF(1.5mL),接着放入二异丙胺(80 μ l,0.57mmol)并将混合物冷却至 -40°C 。滴加 n-BuLi(1.6M,0.34mL,0.54mmol)。在该温度下将其搅拌 20 分钟。将混合物冷却至 -78°C 并滴加在 THF(2mL) 中的 3-[(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(200mg,0.47mmol)。在 -78°C 持续搅拌 30 分钟。添加三丁基硼烷(1M 乙醚溶液,0.48mL,)并在 1 小时期间让混合物达到室温。将该溶液添加到冷却至 -30°C 的 CuCN(47mg) 在 THF(1mL) 中的悬浮液中。在该温度下将混合物搅拌 20 分钟。添加 3-溴环己烯(90%,60 μ l,0.47mmol) 并让混合物缓慢地达到室温。在温度下将其搅拌 16 小时。将混合物冷却至 0°C 并添加 10% NaOH(0.8mL),接着滴加 30% H_2O_2 (0.27mL)。将混合物搅拌 10 分钟。将其用 EtOAc 稀释,用水和盐水洗涤,干燥(MgSO_4)并蒸发。硅胶上色谱分析(己烷:EtOAc-9:1,4:1 和 7:3 洗脱剂)后得到纯 5-环己-2-烯基-3-[(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(153mg,64%)。

[0821] 步骤 II :

[0822] 在室温将 5-环己-2-烯基-3-[(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (50mg, 0.1mmol) 在 DCM(4mL)、三氟乙酸 (0.4mL) 和水 (20 μ l) 中的混合物搅拌 16 小时。添加三氟乙酸 (0.2mL) 并将其搅拌另外 3 小时。添加饱和的 NaHCO_3 溶液并将其用 DCM 萃取。将萃取物用盐水洗涤, 在上干燥 MgSO_4 并蒸发, 得到粗的 5-环己-2-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (40mg), 将其用于下一步中。

[0823] 步骤 III :

[0824] 向冷却至 0℃ 的 5-环己-2-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (40mg) 和 MeOH(3mL) 的混合物中一次性添加 NaBH_4 (15mg)。反应在 5 分钟后完成。添加 HCl (0.1N, 0.5mL) 直到它是酸性的。将其蒸发, 然后用 DCM 萃取, 用饱和的 NaHCO_3 溶液、盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并蒸发。通过硅胶色谱法 (己烷: EtOAc-1:1 作为洗脱剂) 纯化粗的物质, 得到纯的 5-环己-2-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯, 二步中 (12mg, 26%)。

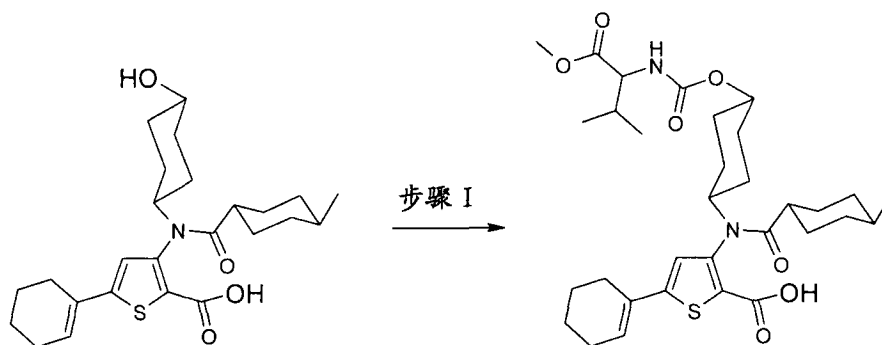
[0825] 步骤 IV :

[0826] 向 5-环己-2-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (12mg, 0.026mmol) 在 THF: MeOH: H_2O (3:2:1) 的混合物 (1.6mL) 中的溶液中添加 1N LiOH (0.1mL)。在 50℃ 将混合物搅拌 4.5 小时。将混合物浓缩并溶于水。将其转移到分离漏斗中。添加乙酸乙酯, 接着添加 0.1N HCl (1mL)。将产物萃取到 EtOAc 中。用水和盐水洗涤萃取物, 干燥 (MgSO_4) 并蒸发。在硅胶上对粗物质进行色谱分析 (含 1 至 8% MeOH 的 DCM 作为洗脱剂), 得到 5-环己-2-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸和 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (4.5mg) 的 5:6 混合物。

[0827] 实施例 44

[0828] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-(1-甲氧羰基-2-甲基-丙基-氨基甲酰基氧基)-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #19)

[0829]



[0830] 步骤 I :

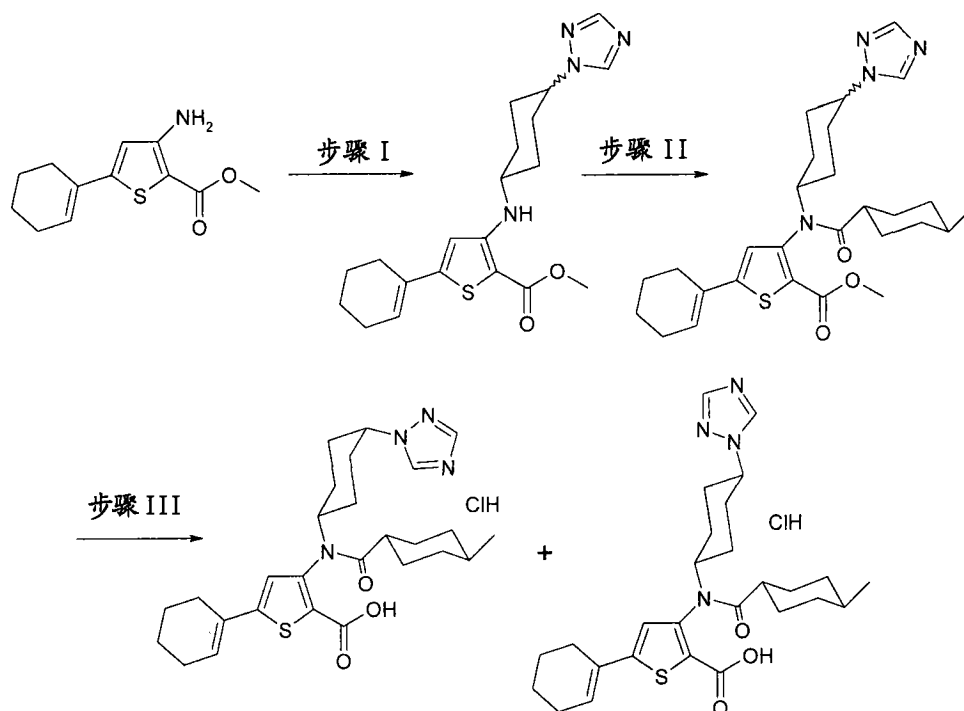
[0831] 在 70℃ 将 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-羟基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (20mg, 0.045mmol) 和 (S)-(-)-2-异氰酸根合-3-甲基

丁酸甲酯 (10 μ l, 0.07mmol) 在甲苯 (1mL) 中的混合物搅拌 2 小时。将其冷却并添加水 (1mL)。在室温将混合物搅拌一小时。将其用 EtOAc (50mL) 萃取, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并蒸发。通过硅胶色谱法 (己烷-EtOAc 混合物, 纯 EtOAc 和 DCM 中的 5% 丙酮作为洗脱剂) 获得纯 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-(1-甲氧羰基-2-甲基-丙基氨基甲酰氧基)-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (12.4mg, 45%)。

[0832] 实施例 45

[0833] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)]-(顺-4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸盐酸盐 (化合物 #41) 和 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)]-(反-4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸盐酸盐 (化合物 #48) 的制备

[0834]



[0835] 步骤 I :

[0836] 将中间体 1,4-[1,2,4]三唑-1-基-环己酮 (257mg, 1.55mmol) 和 3-氨基-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸甲酯 (化合物 x, 参见 Irina) (368mg, 1.55mmol) 的混合物用二氯二丁锡 (24mg, 0.078mmol) 处理。在室温将得到的混合物搅拌 5 分钟并添加苯基硅烷 (210 μ L, 1.70mmol)。在氮气下在室温将反应混合物搅拌 40 小时。除去溶剂并使用 50% EtOAc : 己烷至 100% EtOAc 的梯度作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化粗的物质得到 5-环己-1-烯基-3-(4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基氨基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (555mg, 92%), 为顺和反异构体的黄色混合物。

[0837] 步骤 II :

[0838] 将 5-环己-1-烯基-3-(4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基氨基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (555mg, 1.436mmol) 用反-4-甲基环己烷碳酰氯在甲苯 (2.87mL, 2.87mmol) 中的 1M 溶液处理。添加吡啶 (128 μ L, 1.58mmol) 并在氮气下将混合物在回流下搅拌过夜。将其冷却至室温并用 EtOAc 稀释。将得到的混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤两次并用盐水洗涤一

次,在Na₂SO₄上干燥并浓缩。使用50% EtOAc : 己烷至100% EtOAc的洗脱剂梯度,通过硅胶柱色谱法纯化粗的物质,得到5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(494mg,67%),为顺和反异构体的黄色混合物。

[0839] 步骤 III :

[0840] 如前所述(实施例3,步骤VIII),将-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-(4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(494mg,0.967)皂化。通过制备型HPLC纯化最终化合物,得到5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)]-(顺-4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸盐酸盐(92mg,18%) and 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)]-(反-4-[1,2,4]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸盐酸盐(141mg,26%),二者均为白色固体。

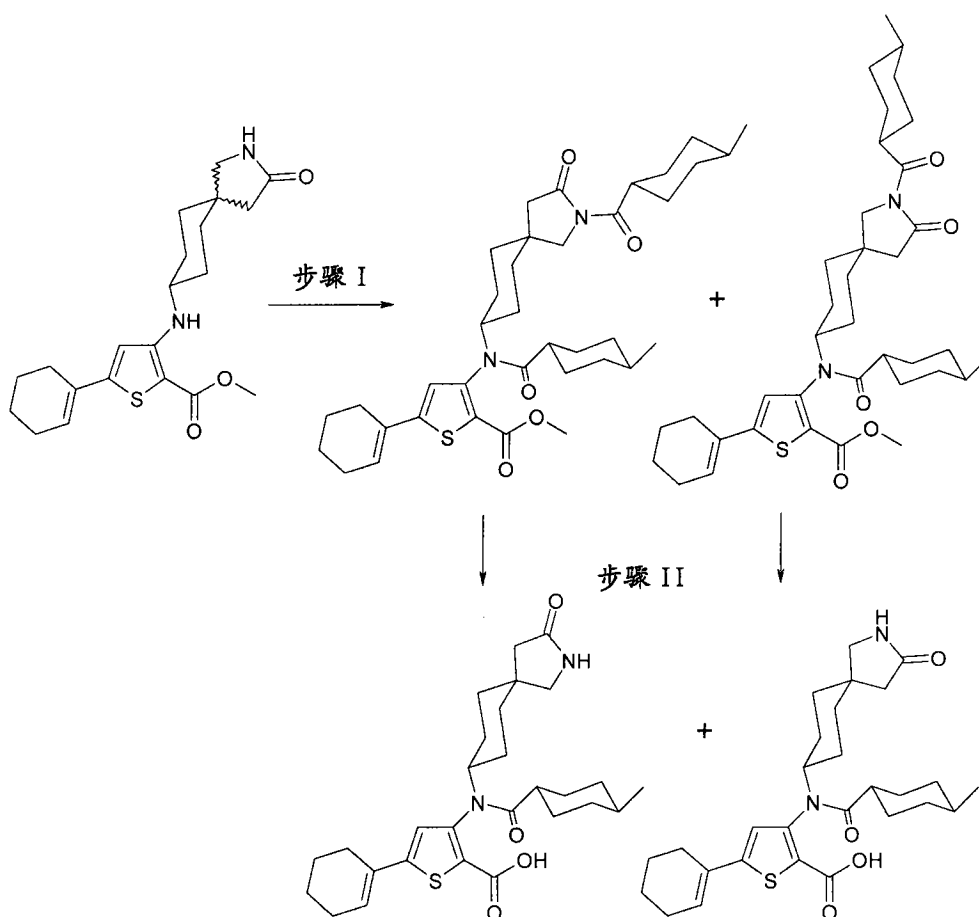
[0841] 按照实施例45,分别使用中间体1、2、3、5、6和可购得的1,3-二甲氧基丙酮,使用如上所述基本上相同的程序,可以制备下列化合物:

[0842] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)]-(顺-4-[1,2,3]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#104)、5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)]-(反-4-[1,2,3]三唑-1-基-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#105)、5-环己-1-烯基-3-[顺-(1,3-二甲基-2-氧代-1,3-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)]-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#73)、5-环己-1-烯基-3-[反-(1,3-二甲基-2-氧代-1,3-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基)]-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#74)、3-[(顺-4-氰基-4-甲基-环己基)]-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸(化合物#99)、3-[(反-4-氰基-4-甲基-环己基)]-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸(化合物#106)、3-[双环[3.2.1]辛-3-基-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸(化合物#40)和5-环己-1-烯基-3-[(2-甲氧基-1-甲氧基甲基-乙基)]-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#111)。

[0843] 实施例 46

[0844] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)]-顺-(3-氧代-2-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#80)和5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)]-反-(3-氧代-2-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#81)的制备

[0845]



[0846] 步骤 I :

[0847] 将用中间体 4 制备的顺和反 5-环己-1-烯基-3-(3-氧代-2-氮杂-螺[4.5]癸-8-基氨基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (1.08g, 2.78mmol) 的混合物用反-4-甲基环己烷碳酰氯在甲苯 (5.56mL, 5.56mmol) 中的 1M 溶液处理。添加吡啶 (248 μ L, 3.06mmol) 并在氮气下, 在回流下将混合物搅拌过夜。将其冷却至室温并用 EtOAc 稀释。将得到的混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤两次并用盐水洗涤一次, 在 Na_2SO_4 上干燥并浓缩。使用 15% EtOAc : 己烷至 30% EtOAc : 己烷的洗脱剂梯度, 通过硅胶柱色谱法纯化粗的物质, 得到 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-[2-(反-4-甲基-环己烷羰基)-顺-3-氧代-2-氮杂-螺[4.5]癸-8-基]-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (543mg, 31%) 和 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-[2-(反-4-甲基-环己烷羰基)-反-3-氧代-2-氮杂-螺[4.5]癸-8-基]-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (319mg, 18%)。

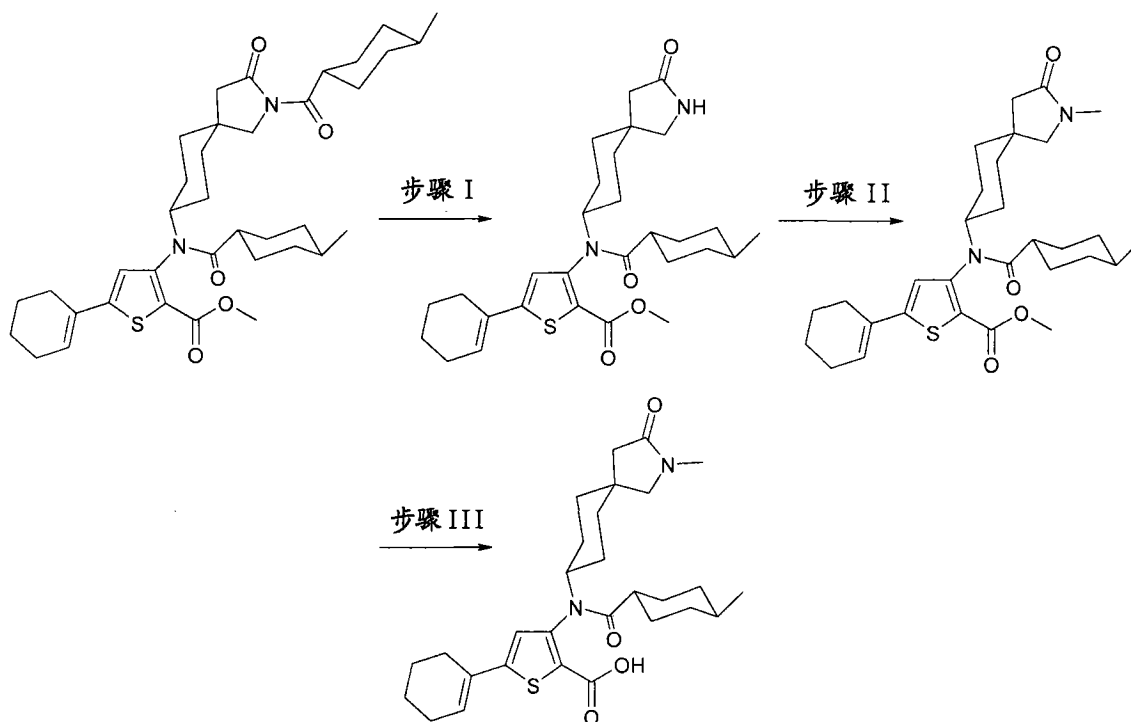
[0848] 步骤 II :

[0849] 使来自步骤 I 的每个单独的异构体经受标准的皂化条件 (实施例 3, 步骤 VIII), 得到二者标题化合物。

[0850] 实施例 47

[0851] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)]顺-(2-甲基-3-氧代-2-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (化合物 #84) 的制备

[0852]



[0853] 步骤 I :

[0854] 将 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-[2-(反-4-甲基-环己烷羰基)-顺-3-氧代-2-氮杂-螺[4.5]癸-8-基]-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (445mg, 0.699mmol) 在 4mL 无水甲醇中的溶液用 25% 甲醇钠在甲醇 (151 μ L, 0.669mmol) 中的溶液处理。在氮气下在室温将得到的混合物搅拌 2 小时。真空除去溶剂。添加一部分 30mL 的二氯甲烷。将其用 20mL 1N HCl 水溶液洗涤, 在 Na_2SO_4 上干燥并浓缩。使用 100% EtOAc 作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化粗的物质, 得到 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-顺-(3-氧代-2-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (150mg, 42%), 为淡黄色固体。

[0855] 步骤 II :

[0856] 将 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-顺-(3-氧代-2-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (145mg, 0.283mmol) 在 2.5mL 无水 DMF 中的溶液用氢化钠 60% (34mg, 0.85mmol) 处理。在室温将混合物搅拌 20 分钟, 此后添加碘甲烷 (53 μ L, 0.85mmol)。将反应混合物搅拌过夜。添加水并使用 1N HCl 水溶液将其酸化。然后, 将其用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤有机部分, 在 Na_2SO_4 上干燥并浓缩, 得到粗的 5-环己-1-烯基-3-[(4-甲基-环己烷羰基)-(2-甲基-3-氧代-2-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯。

[0857] 步骤 III :

[0858] 将在步骤 II 中获得的粗物质稀释在 6mL 的 THF、甲醇、水的 3 : 2 : 1 溶液中。将其用氢氧化锂一水合物 (48mg, 1.1mmol) 处理。在 50°C 将得到的混合物搅拌 3 小时。然后用 1N HCl 水溶液将其酸化, 浓缩并通过制备型 HPLC 纯化, 得到 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)-顺-(2-甲基-3-氧代-2-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (24mg, 16%), 为白色固体。

[0859] 使用如上所述基本上相同的程序, 可以制备下列化合物 :

[0860] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)]-反-(2-甲基-3-氧代-2-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#128),

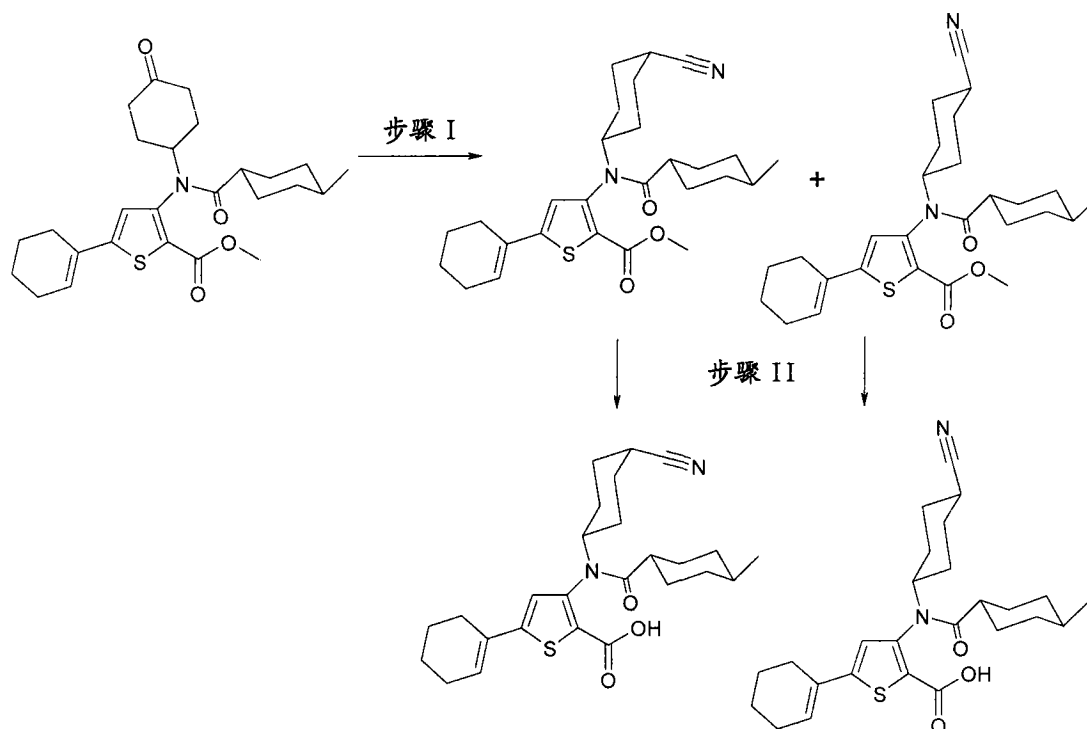
[0861] 5-环己-1-烯基-3-[顺-(2-乙基-3-氧代-2-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)]-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#130),

[0862] 5-环己-1-烯基-3-[反-(2-乙基-3-氧代-2-氮杂-螺[4.5]癸-8-基)]-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#129)。

[0863] 实施例 48

[0864] 3-[(顺-4-氰基环己基)]-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸(化合物#49)和3-[(反-4-氰基环己基)]-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸(化合物#50)的制备

[0865]



[0866] 步骤 I :

[0867] 使 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)]-(4-氧代-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (1.00g, 2.25) 经受关于中间体 1 步骤 I 的相同程序。使用 30% EtOAc : 己烷作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化所获得的最终混合物, 得到 3-[(顺-4-氰基-环己基)]-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸甲酯 (256mg, 25%) 和 3-[(反-4-氰基-环己基)]-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸甲酯 (352mg, 34%)。

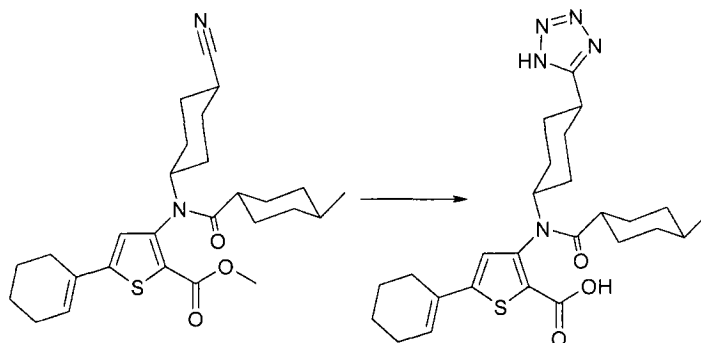
[0868] 步骤 II :

[0869] 使来自步骤 I 中的每个单独异构体经受标准的皂化条件 (实施例 3, 步骤 VIII), 得到二者标题化合物。

[0870] 实施例 49

[0871] 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-甲基-环己烷羰基)]-[反-4-(1H-四唑-5-基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸(化合物#62)的制备

[0872]

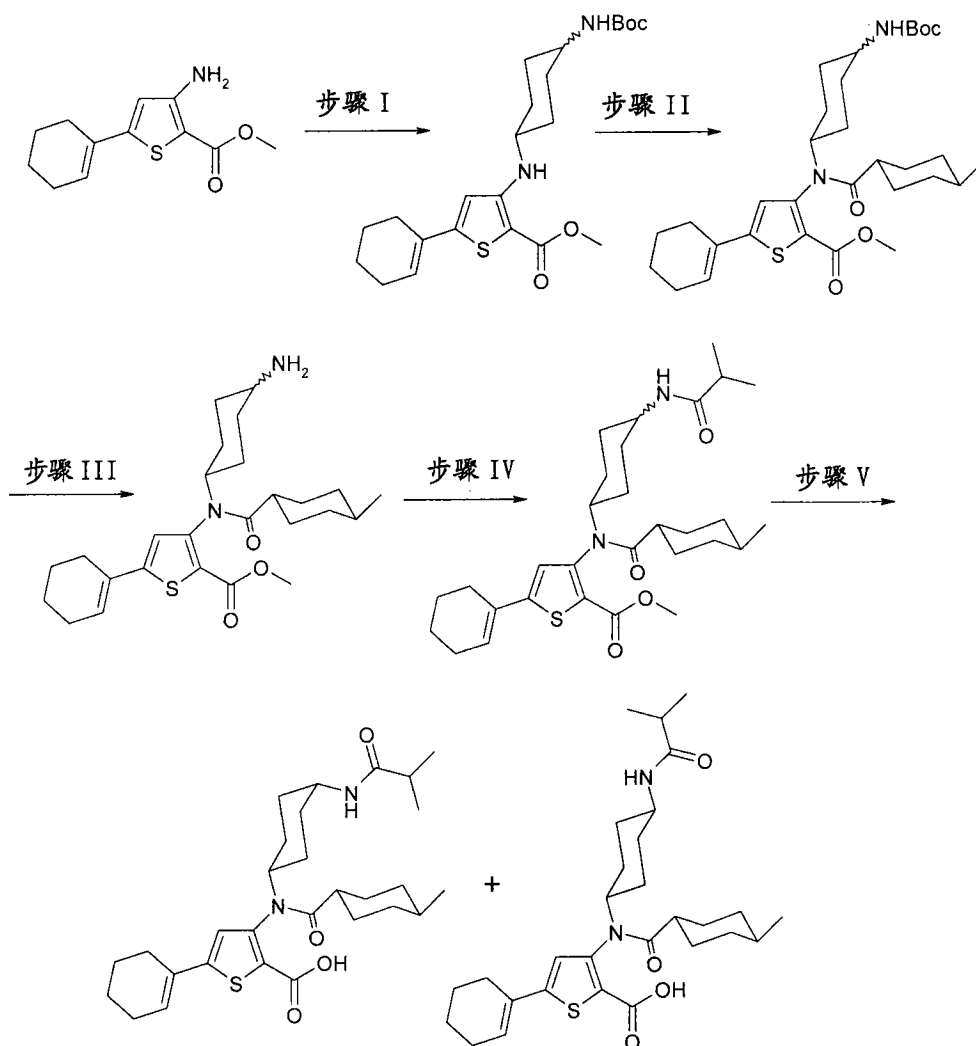


[0873] 在氮气下在 150℃将 3-[(反-4-氰基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (74mg, 1.4mmol) 和叠氮化钠 (91mg, 1.4mmol) 在 2.0mL 无水 DMF 中的混合物搅拌两天。添加水并将其用 EtOAc 萃取。在 Na₂SO₄ 上干燥有机部分并浓缩。通过 HPLC 纯化粗的物质,得到标题化合物 (9.0mg, 8.2%)。

[0874] 实施例 50

[0875] 5-环己-1-烯基-3-[(顺-4-异丁酰氨基-环己基)-(反-4-(甲基-环己烷羰基)-氨基)-噻吩-2-甲酸 (化合物 #133) 和 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-异丁酰氨基-环己基)-(反-4-(甲基-环己烷羰基)-氨基)-噻吩-2-甲酸 (化合物 #134) 的制备

[0876]



[0877] 使用N-4-Boc-氨基环己酮作为中间体,如前所述(实施例1,步骤I和II)进行步骤I和步骤II。

[0878] 步骤III:

[0879] 向顺和反3-[(4-叔丁氧羰基氨基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸甲酯(2.21g,3.95mmol)在17mL二氯甲烷中的溶液中添加17mL三氟乙酸。在室温将混合物搅拌15小时。真空除去溶剂和三氟乙酸。用乙醚稀释粗物质。将其用1N NaOH水溶液和盐水洗涤,在 Na_2SO_4 上干燥并浓缩,得到顺和反3-[(4-氨基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸甲酯(1.62g,3.51mmol)的粗混合物,为棕黄色固体。

[0880] 步骤IV:

[0881] 将顺和反3-[(4-氨基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸甲酯(100mg,0.218mmol)和三乙胺(46 μL ,0.33mmol)在1mL二氯甲烷中的溶液用异丁酰氯(30 μL ,0.28mmol)处理。在氮气下在室温将混合物搅拌过夜。除去溶剂。添加EtOAc。将其用水洗涤两次并用盐水洗涤一次,在 Na_2SO_4 上干燥并浓缩,得到顺和反5-环己-1-烯基-3-[(4-异丁酰氨基-环己基)-(反-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯的粗混合物。

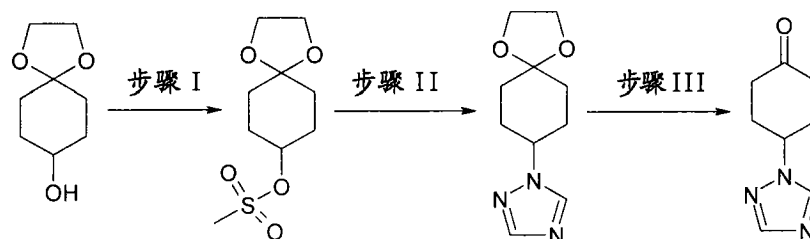
[0882] 步骤V:

[0883] 将在步骤 IV 中获得的粗物质稀释在 4.3mL THF、甲醇、水的 3 : 2 : 1 溶液中。将其用氢氧化锂一水合物 (37mg, 0.87mmol) 处理。在室温将得到的混合物搅拌 24 小时。然后用 10% HCl 水溶液将其酸化, 浓缩并通过制备型 HPLC 纯化, 得到 5-环己-1-烯基-3-[(顺-4-异丁酰氨基-环己基)-(反-4-(甲基-环己烷羰基)-氨基)-噻吩-2-甲酸 (7.6mg, 6.7%) 和 5-环己-1-烯基-3-[(反-4-异丁酰氨基-环己基)-(反-4-(甲基-环己烷羰基)-氨基)-噻吩-2-甲酸 (26.3mg, 23%), 二者均为白色固体。

[0884] 中间体 1 至 8 的制备

[0885] 中间体 1 : 4-[1,2,4] 三唑-1-基-环己酮

[0886]



[0887] 步骤 I :

[0888] 按照 : Cheng, Chen Yu ; Wu, Shou Chien ; Hsin, Ling Wei ; Tam, S. William. Coll. Med., Natl. Taiwan Univ., Taipei, Taiwan. Journal of Medicinal Chemistry (1992), 35(12), 2243-7 制备甲磺酸 1,4-二氧杂-螺 [4.5] 癸-8-基酯。

[0889] 步骤 II :

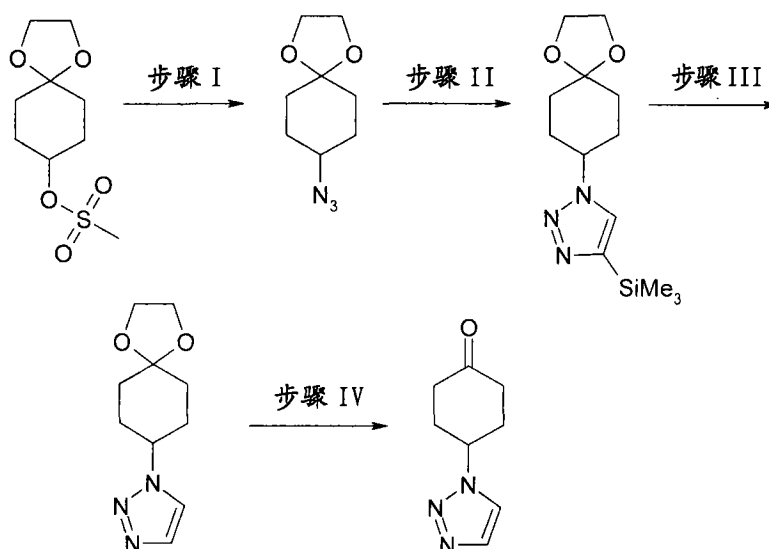
[0890] 在氮气下室温将甲磺酸 1,4-二氧杂-螺 [4.5] 癸-8-基酯 (567mg, 2.40mmol) 和 1,2,4-三唑 (232mg, 3.36mmol) 在无水的 DMF (5.00mL) 中的溶液用氢化钠 60% (125mg, 3.12mmol) 处理。在 65℃ 将得到的混合物搅拌 72 小时。将其倾入冰水 (75mL) 中, 用 3 部分 75mL EtOAc 萃取。合并有机部分, 在无水的 Na_2SO_4 上干燥并浓缩。使用 100% EtOAc 至 5% MeOH : EtOAc 的洗脱剂梯度, 通过硅胶柱色谱法纯化固体, 得到最终化合物 1-(1,4-二氧杂-螺 [4.5] 癸-8-基)-1H-[1,2,4] 三唑, 为白色固体 (247mg, 49%)。

[0891] 步骤 III :

[0892] 将 1-(1,4-二氧杂-螺 [4.5] 癸-8-基)-1H-[1,2,4] 三唑 (379mg, 1.81mmol) 溶解于 THF 和 3N HCl 水溶液的 1 : 1 混合物 (9mL) 中。在 40℃ 将得到的混合物搅拌 5 小时。真空中除去大部分 THF, 然后使用 3N NaOH 水溶液将剩下的混合物中和直到达到碱性 pH。将其用 3 部分 10mL 的二氯甲烷萃取。合并有机部分, 在无水的 Na_2SO_4 上干燥并浓缩, 得到 4-[1,2,4] 三唑-1-基-环己酮, 为白色蜡状固体 (257mg, 86%)。

[0893] 中间体 2 : 4-[1,2,3] 三唑-1-基-环己酮

[0894]



[0895] 步骤 I :

[0896] 在氮气下在 100 °C, 将甲磺酸 1,4- 二氧杂 - 螺 [4.5] 癸 -8- 基酯 (2.80g, 11.9mmol) 和叠氮化钠 (3.86g, 59.3mmol) 在 50mL 无水 DMF 中的混合物搅拌 20 小时。将最终混合物冷却至室温, 用盐水稀释并用三部分乙醚萃取。合并有机部分, 在 Na_2SO_4 上干燥并浓缩, 得到 8- 叠氮基 -1,4- 二氧杂 - 螺 [4.5] 癸烷 (2.2g, 100%)。

[0897] 步骤 II :

[0898] 使 8- 叠氮基 -1,4- 二氧杂 - 螺 [4.5] 癸烷 (1.00g, 5.43mmol) 和 1-(三甲基硅烷基) 丙炔 (3.76mL, 27.1mmol) 的混合物经受 120°C 微波 2 小时。将混合物真空浓缩以除去过量的 1-(三甲基硅烷基) 丙炔并获得粗的 1-(1,4- 二氧杂 - 螺 [4.5] 癸 -8- 基) -4- 三甲基硅烷基 -1H-[1,2,3] 三唑 (1.6g, 105%)。

[0899] 步骤 III :

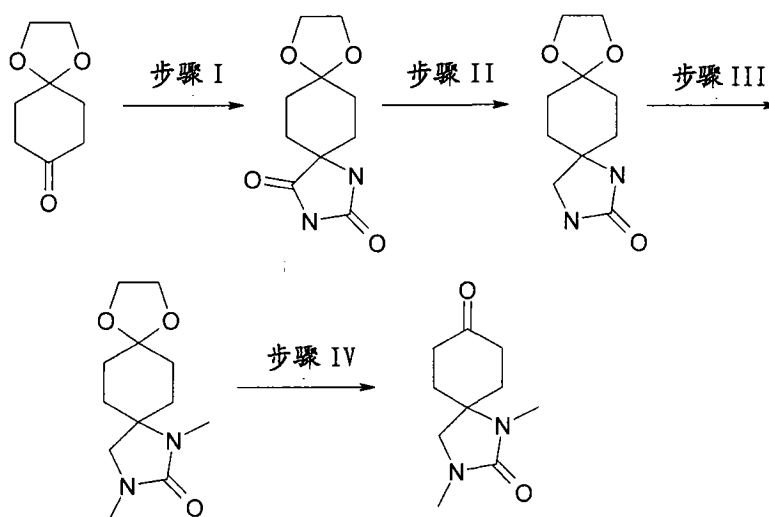
[0900] 将 1-(1,4- 二氧杂 - 螺 [4.5] 癸 -8- 基) -4- 三甲基硅烷基 -1H-[1,2,3] 三唑 (1.60g, 5.68) 在 41mL 无水 THF 中的溶液用氟化四丁铵在 THF (9.0mL, 9.0mmol) 中的 1M 溶液处理。在室温氮气下将得到的混合物搅拌 48 小时。将其用 EtOAc 稀释, 用饱和的含水氯化铵、水和盐水洗涤, 在 Na_2SO_4 上干燥并浓缩, 得到 1-(1,4- 二氧杂 - 螺 [4.5] 癸 -8- 基) -1H-[1,2,3] 三唑 (1.06g, 89%)。

[0901] 步骤 IV :

[0902] 使 1-(1,4- 二氧杂 - 螺 [4.5] 癸 -8- 基) -1H-[1,2,3] 三唑 (1.06g, 5.06mmol) 经受关于中间体 1 步骤 III 的相同程序, 得到 4-[1,2,3] 三唑 -1- 基 - 环己酮 (479mg, 57%), 为白色固体。

[0903] 中间体 3 : 9,12- 二氧杂 -1,3- 二氮杂 - 二螺 [4.2.4.2] 十四烷 -2,4- 二酮

[0904]



[0905] 步骤 I :

[0906] 将 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-酮 (10.0g, 64.0mmol) 在 64mL 甲醇中的悬浮液用碳酸铵 (18.4g, 192mmol) 在 64mL 水中的溶液处理。添加氰化钾 (6.14g, 96.0mmol) 并在 65℃ 将混合物搅拌 18 小时。将其冷却至室温并形成沉淀。过滤收集沉淀, 得到白色固体并用乙酸乙酯萃取滤液。浓缩乙酸乙酯部分, 也得到白色固体。合并二者固体, 得到 9,12-二氧杂-1,3-二氮杂-二螺[4.2.4.2]十四烷-2,4-二酮 (9.80g, 68%)。

[0907] 步骤 II :

[0908] 在 0℃ 用 LiAlH_4 的 1M 在 THF (94.0mL, 94.0mmol) 中的溶液处理 9,12-二氧杂-1,3-二氮杂-二螺[4.2.4.2]十四烷-2,4-二酮 (9.64g, 42.6mmol) 在 143mL 无水 THF 中的悬浮液。在室温氮气下将得到的混合物搅拌过夜。添加罗谢尔盐的饱和的水溶液。降其搅拌 3 小时, 用 EtOAc 萃取 4X 并用二氯甲烷萃取 3X。合并有机部分并浓缩。使用 1% CH_2Cl_2 :MeOH 至 10% CH_2Cl_2 :MeOH 的洗脱剂梯度, 通过硅胶柱色谱法纯化粗的物质, 得到 9,12-二氧杂-1,3-二氮杂-二螺[4.2.4.2]十四烷-2-酮 (5.20g, 57%), 为白色固体。

[0909] 步骤 III :

[0910] 在室温将 9,12-二氧杂-1,3-二氮杂-二螺[4.2.4.2]十四烷-2-酮 (4.70g, 22.1mmol) 在 110mL 二噁烷中的溶液用氢化钠 60% (2.92g, 73.0mmol) 处理。在 55℃ 加热混合物并在氮气下搅拌 4 小时。添加甲基碘 (8.20mL, 132mmol) 并在回流下将得到的混合物搅拌过夜。用水猝灭反应。将其用五部分乙醚和两部分二氯甲烷萃取。合并有机部分并浓缩。使用 10% EtOAc : 己烷至 100% EtOAc 的洗脱剂梯度, 通过硅胶柱色谱法纯化粗的物质, 得到 1,3-二甲基-9,12-二氧杂-1,3-二氮杂-二螺[4.2.4.2]十四烷-2-酮 (3.1g, 58%)。

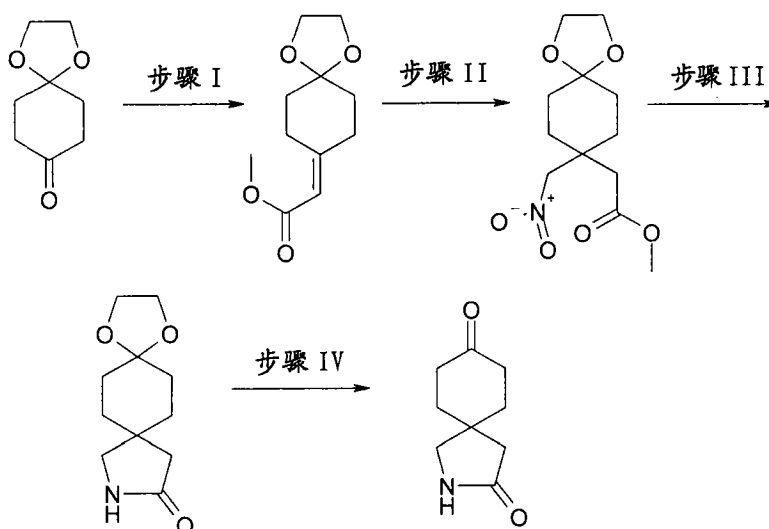
[0911] 步骤 IV :

[0912] 将 1,3-二甲基-9,12-二氧杂-1,3-二氮杂-二螺[4.2.4.2]十四烷-2-酮 (3.16g, 13.2mmol) 溶解于 66mL THF 并添加一部分 130mL 3N HCl 水溶液。在 50℃ 将得到的混合物搅拌两天。真空除去 THF, 然后将余下的混合物用两部分二氯甲烷萃取。合并有机部分, 在无水 Na_2SO_4 上干燥并浓缩。使用 2% CH_2Cl_2 :MeOH 至 10% CH_2Cl_2 :MeOH 的洗脱剂梯度, 通过硅胶柱色谱法纯化粗的物质, 得到 1,3-二甲基-1,3-二氮杂-螺[4.5]癸烷-2,8-二酮 (1.7g, 66%)。

[0913] 中间体 4 : 2-氮杂-螺[4.5]癸烷-3,8-二酮

[0914] 按照在 :Przewosny, Michael Thomas ;Puetz, ClaudiaUS2005043565 中关于不同类似底物所述的合成途径制备了中间体 4。

[0915]



[0916] 步骤 I :

[0917] 将 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-酮 (5.00g, 32.0mmol) 在 65mL 无水甲苯中的溶液用甲基 (三苯基亚正膦基) 乙酸酯 (13.9g, 41.6mmol) 处理。在氮气下将混合物在回流下搅拌 18 小时。除去溶剂并使用 20% EtOAc : 己烷混合物作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化粗的物质, 得到 (1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-亚基)-乙酸甲酯 (5.51g, 81%), 为无色油。

[0918] 步骤 II :

[0919] 将 (1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-亚基)-乙酸甲酯 (5.50g, 25.9mmol) 在 14mL 无水 THF 中的溶液用硝基甲烷 (2.10mL, 38.9mmol) 处理, 接着用 1M 氟化四丁铵在 THF (26.5mL, 26.5mmol) 中的溶液处理。在氮气下将得到的混合物回流搅拌 20 小时。冷却后, 用水稀释混合物并用三部分乙醚萃取。合并乙醚部分, 用 10% 硫酸氢钾水溶液洗涤, 在无水 Na_2SO_4 上干燥并浓缩。使用 20% EtOAc : 己烷混合物作为洗脱剂, 通过硅胶柱色谱法纯化粗的物质, 得到 (8-硝基甲基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-乙酸甲酯 (5.34g, 75%), 为无色油。

[0920] 步骤 III :

[0921] 将 (8-硝基甲基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-乙酸甲酯 (5.34g, 19.5mmol) 在 35mL 甲醇中的溶液用氮气吹扫。添加一部分约 430mg 阮内 (Raney) 2800 镍。用氢气吹扫反应混合物并使用气球维持正压氢气过夜。然后, 用氮气吹扫最终混合物并通过硅藻土垫过滤, 用甲醇洗涤。浓缩滤液, 得到 1,4-二氧杂-10-氮杂-二螺[4.2.4.2]十四烷-11-酮 (3.95g, 96%), 为白色固体。

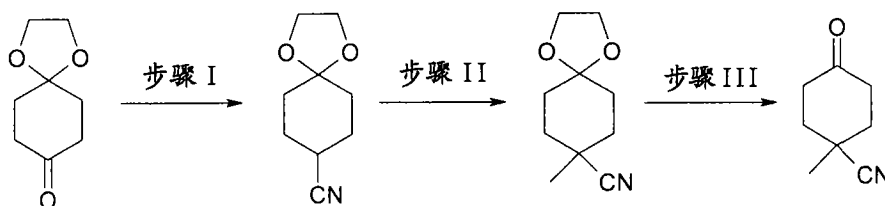
[0922] 步骤 IV :

[0923] 向 1,4-二氧杂-10-氮杂-二螺[4.2.4.2]十四烷-11-酮 (3.95g, 18.7mmol) 在 160mL 丙酮中的溶液中添加 16mL 水和 对-甲苯磺酸吡啶鎓 (1.41g, 5.61mmol)。将得到的混合物回流搅拌 20 小时。然后, 将其冷却并浓缩。使用 5% MeOH:EtOAc 混合物作为洗脱剂,

通过硅胶柱色谱法纯化粗的物质,得到 2-氮杂-螺[4.5]癸烷-3,8-二酮(1.80g,58%),为白色固体。

[0924] 中间体 5 : 8-甲基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷-8-腈

[0925]



[0926] 步骤 I :

[0927] 按照 :Becker, Daniel P. ;Flynn, Daniel L. Gastrointest. Dis. Res. Dep. , Searle Res. Dev. , Skokie, IL, USA. Synthesis(1992), (11), 1080-2 制备 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷-8-腈。

[0928] 步骤 II :

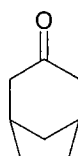
[0929] 在 -40℃ 氮气下,在 10 分钟期间缓慢地将丁基锂在 THF(14.6mL, 23.3mmol) 中的 1.6M 溶液添加到二异丙胺 (3.54mL, 25.15mmol) 在 11mL 无水 THF 中的溶液中。在 -40℃ 将得到的混合物搅拌 30 分钟并在 15 分钟期间将获得的二异丙基氨基化锂溶液逐滴转移到 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷-8-腈 (3.00g, 17.9mmol) 在 25 无水 THF 中的 0℃ 溶液中。在 0℃ 将反应混合物搅拌 15 分钟并在 15 分钟期间滴加甲基碘 (3.35mL, 53.8mmol)。在 0℃ 将得到的混合物搅拌 30 分钟,然后,在室温搅拌 30 分钟。添加一部分 20mL 饱和的氯化铵水溶液。将其用乙醚 (3×150mL) 萃取。合并有机部分,在无水 Na₂SO₄ 上干燥并浓缩。真空干燥 30 分钟,得到期望的 8-甲基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷-8-腈,为黄色固体 (3.29g, 101%)。

[0930] 步骤 III :

[0931] 将 8-甲基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸烷-8-腈 (3.29g, 18.1mmol) 溶解于 THF 和 3N HCl 水溶液的 1 : 1 混合物 (60mL) 中。在 40℃ 将得到的混合物搅拌 5 小时,冷却至 0℃ 并使用约 30mL 3N NaOH 水溶液中和直到达到碱性 pH。将其用乙醚 (4×75mL) 萃取。合并有机部分,在无水 Na₂SO₄ 上干燥并浓缩。使用 15% EtOAc : 己烷至 20% EtOAc : 己烷的洗脱剂梯度,通过硅胶柱色谱法纯化粗的物质,得到 1-甲基-4-氧代-环己烷腈,为白色固体 (1.82g, 73%)。

[0932] 中间体 6 : 4-[1,2,4]三唑-1-基-环己酮

[0933]

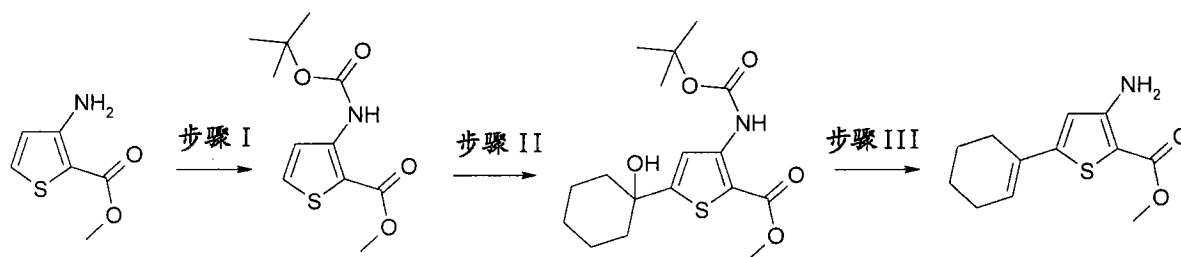


[0934] 如在 :Jefford, C. W. ;Gunsher, J. ;Hill, D. T. ;Brun, P. ;Le Gras, J. ;Waegell, B. Chem. Dep. , Temple Univ. , Philadelphia, PA, USA. Organic Syntheses(1971), 51 60-5 中所述进行制备。

[0935] 中间体 7

[0936] 3-氨基-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸甲酯

[0937]



[0938] 步骤 I :

[0939] 在具有机械搅拌器的 3L 3 颈烧瓶中, 将 DMAP (11.5g, 0.10mmol) 添加到 3-氨基-噻吩-2-甲酸甲酯 (105g, 0.95mmol) 在吡啶 (750mL) 中的溶液中。将 (BOC)₂O (222g, 1.02mmol) 在吡啶 (750mL) 中的溶液缓慢地添加前面的溶液中, 同时使温度保持在 20 和 25℃ 之间。在氮气下将混合物搅拌 20 小时。将反应混合物蒸发至干, 然后在室温在 500mL MeOH 中研制 3 小时, 然后在 0℃ 研制 30 分钟。在布氏漏斗上过滤悬浮液并用冷乙醇洗涤。干燥白色固体, 得到 175g (70%) 3-叔丁氧羰基氨基-噻吩-2-甲酸甲酯。

[0940] 步骤 II :

[0941] 在氮气下, 将二异丙胺 (140g, 1.39mol) 和 800mL 无水 THF 添加到无水 12L 具有机械搅拌器的 4 颈烧瓶中。将溶液冷却至 -40℃ 并缓慢地添加 n-BuLi (1.29mol), 同时使内部温度保持在约 -40℃。在 -40℃ 将混合物搅拌 45 分钟, 然后冷却至 -78℃。向该溶液中, 滴加 3-叔丁氧羰基氨基-噻吩-2-甲酸甲酯 (99g, 0.384mmol) 在 3.2L THF 中的溶液。在 -78℃ 将混合物搅拌 60 分钟, 然后在 30 秒钟内添加环己酮 (118g, 1.19mmol)。在 -78℃ 将混合物搅拌 30 分钟。用 0.75L NH₄Cl (饱和的) 猝灭反应混合物。用 0.75L EtOAc 萃取水相。合并有机相并用 5L 盐水洗涤, 在 Na₂SO₄ 上干燥, 过滤并蒸发成残余物, 得到 115g (84%) 3-叔丁氧羰基氨基-5-(1-羟基-环己基)-噻吩-2-甲酸甲酯。

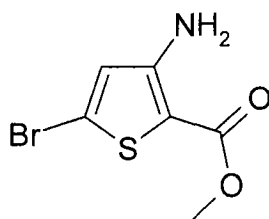
[0942] 步骤 III :

[0943] 在 0℃ (冰浴) 向 3-叔丁氧羰基氨基-5-(1-羟基-环己基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (68g, 0.192mmol) 在 400mL 二氯甲烷中的溶液中添加三氟乙酸 (400mL)。在 0℃ 将混合物搅拌 30 分钟, 接着 TLC。完成后, 将反应混合物蒸发至干并分配在乙酸乙酯和饱和 NaHCO₃ 水溶液之间。分离有机层, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。将残余物在 4.4 体积己烷中研制 30 分钟。然后过滤并用冷己烷洗涤。在真空炉中干燥, 得到 35g (76%) 3-氨基-5-环己-1-烯基-噻吩-2-甲酸甲酯。

[0944] 中间体 8

[0945] 3-氨基-5-溴-噻吩-2-甲酸甲酯

[0946]



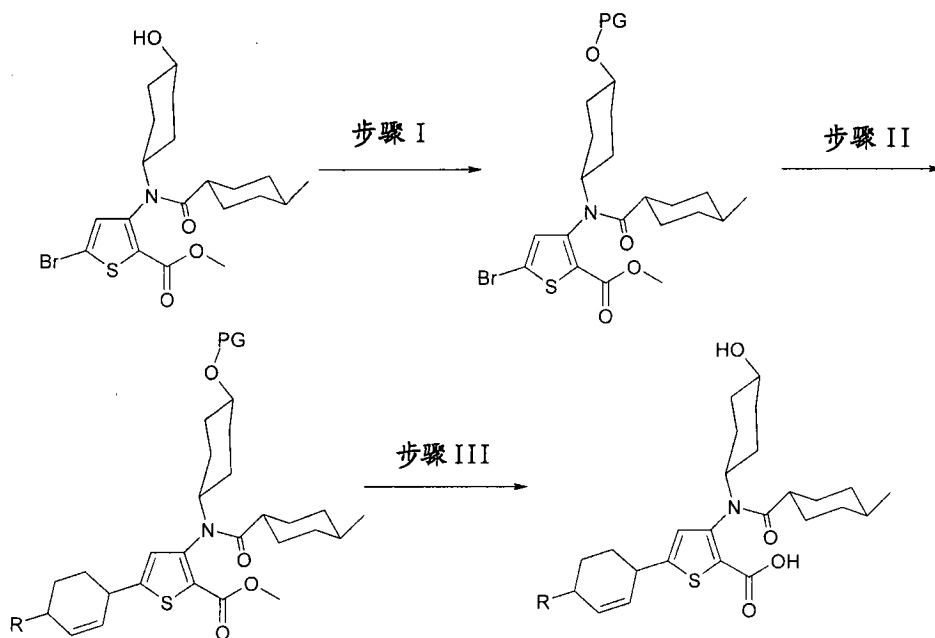
[0947] 按照关于中间体 7 所提及的相同程序, 制备中间体 8。

[0948] 生产根据本发明的化合物的一般方案

[0949] 在临时申请 USSN 60/680, 482 中, 据称化合物 #16 和化合物 #19 (它们二者都被错误编号并分别被重新编号为化合物 146 和 149) 可以按照下面的方案 A 制备。申请人希望指出, 化合物 #146 是使用实施例 43 中所述的合成方案获得的。

[0950] 方案 A

[0951]



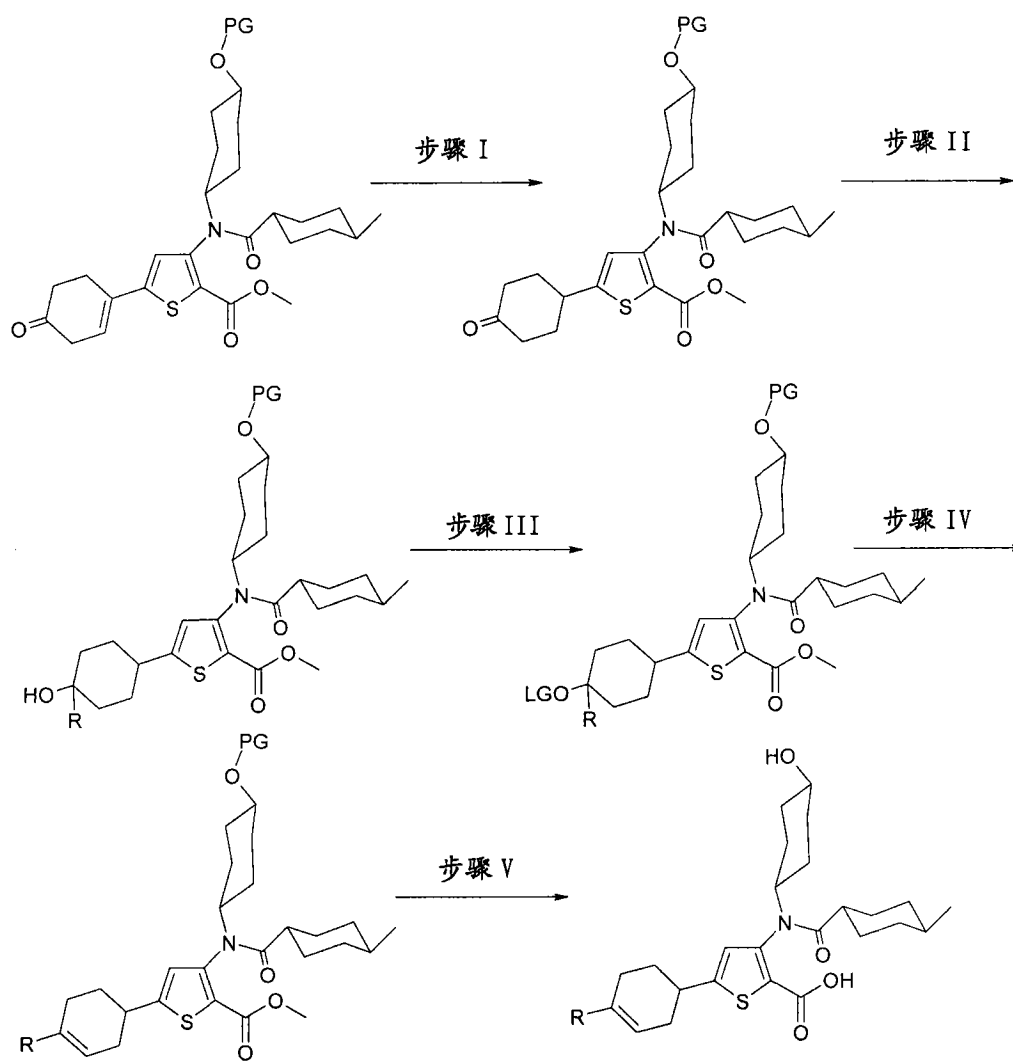
[0952] PG = 保护基团

[0953] R = H 或 Me

[0954] 例如, 可以按照下面的方案 B 制备化合物例如 149 和 150 :

[0955] 方案 B

[0956]



[0957] PG = 保护基团

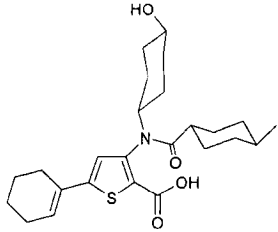
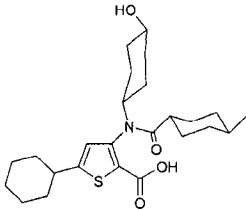
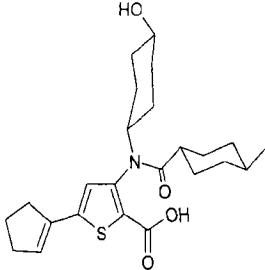
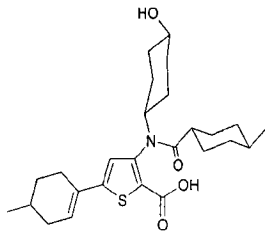
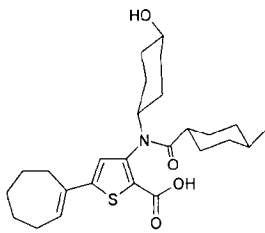
[0958] LG = 离去基团

[0959] R = H 或 Me

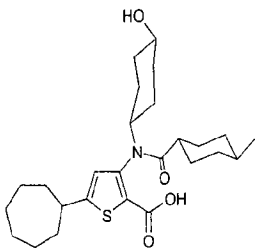
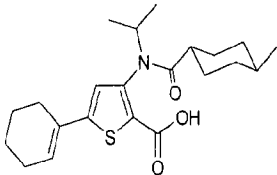
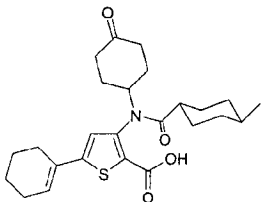
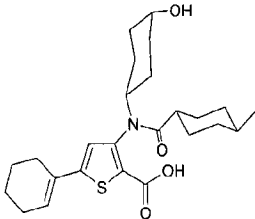
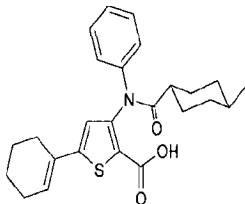
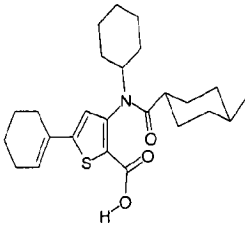
[0960] 表 1

[0961] 根据本发明的化合物列表

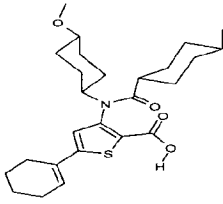
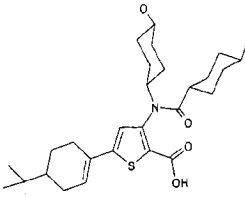
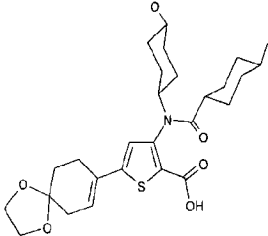
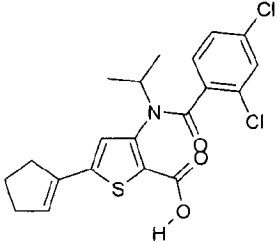
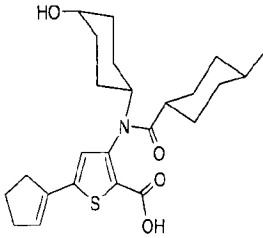
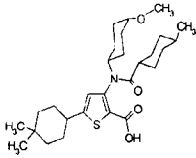
[0962]

化合物#	结构	m/z* (M+H) ⁺	IC50
1		446.1	A
2		448.1	A
3			A
4		460.2	A
5		460.2	A

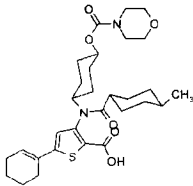
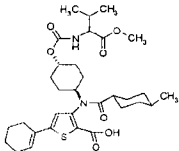
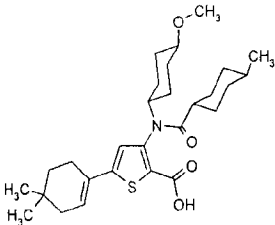
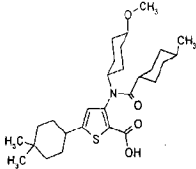
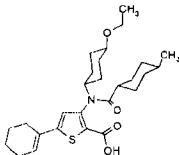
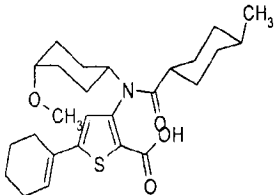
[0963]

化合物#	结构	m/z* (M+H) ⁺	IC50
6		462.3	A
7		390.1	A
8		444.2	A
9		446.2	A
10		424.1	A
11		430.2	A

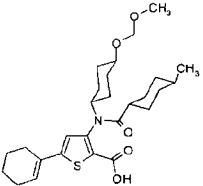
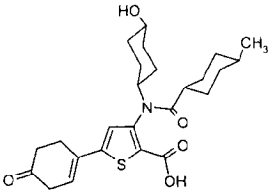
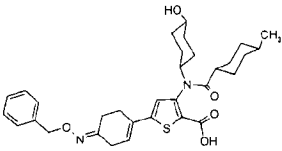
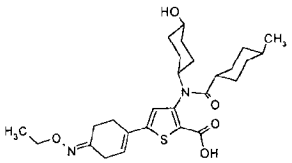
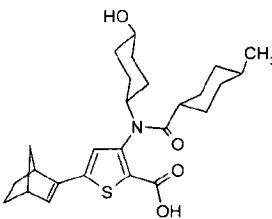
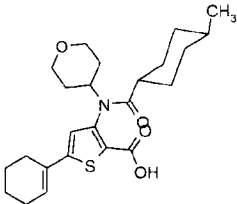
[0964]

化合物#	结构	m/z* (M+H) ⁺	IC50
12		460.4	A
13		502.3	A
14		504.2	A
15		425.4	C
16		432.2	A
17			

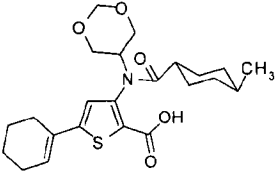
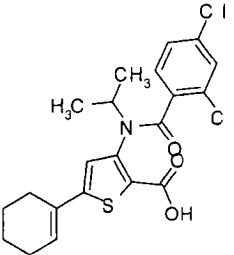
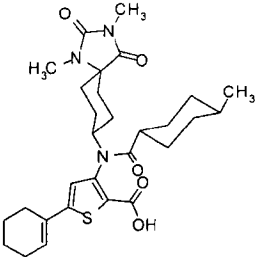
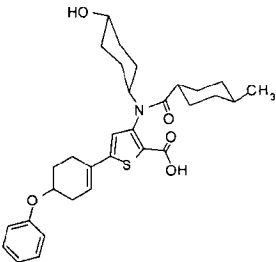
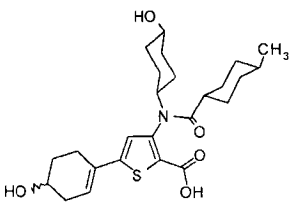
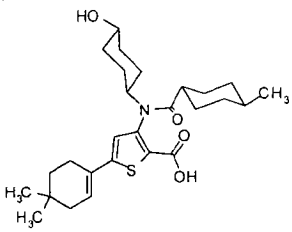
[0965]

化合物#	结构	m/z* (M+H) ⁺	IC50
18		559.5	A
19		603.5	A
20		488.4	A
21		490.5	A
22		474.4	A
23		460.3	A

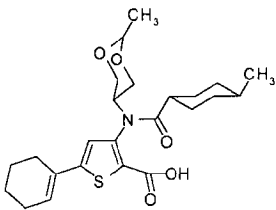
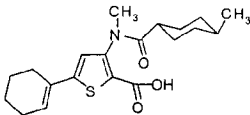
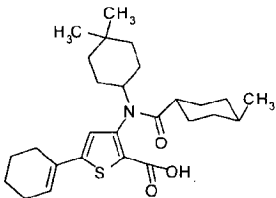
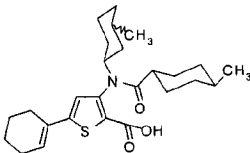
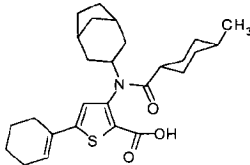
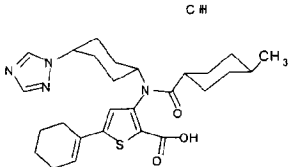
[0966]

化合物#	结构	m/z* (M+H) ⁺	IC50
24		490.4	A
25		460.2	B
26		565.3	A
27		503.3	A
28		458.1	C
29		432.4	A

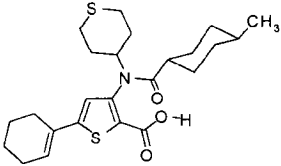
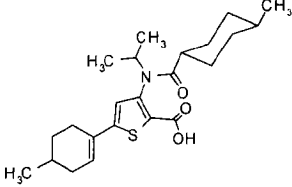
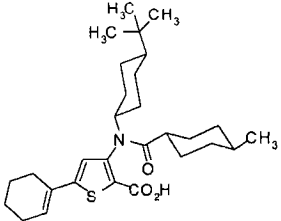
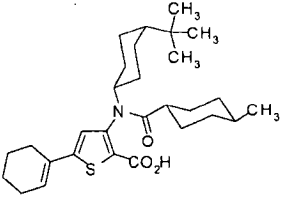
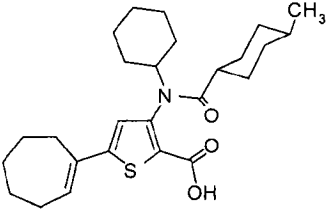
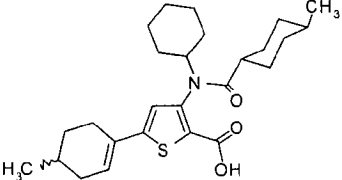
[0967]

化合物#	结构	m/z* (M+H) ⁺	IC50
30		434.1	A
31		439.1	B
32			A
33		538.4	A
34		462.3	A
35		474.4	A

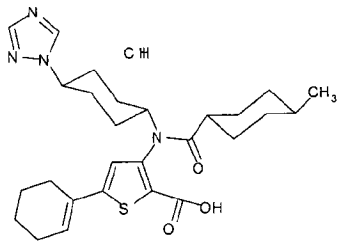
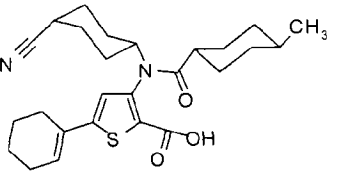
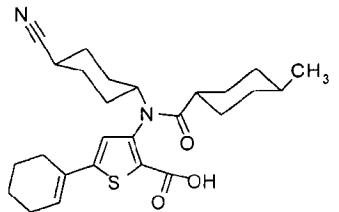
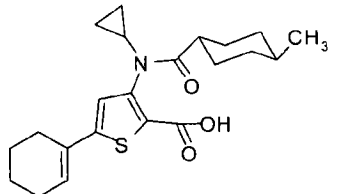
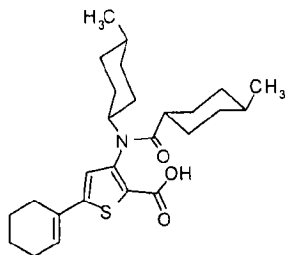
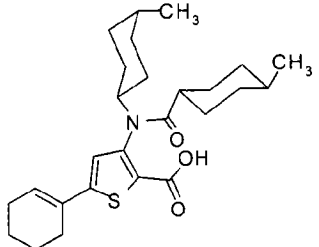
[0968]

化合物#	结构	m/z* (M+H) ⁺	IC50
36		448.4	A
37		362.3	B
38		458.4	A
39		444.4	A
40		456.4	A
41		497.4	A

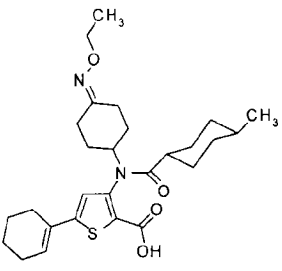
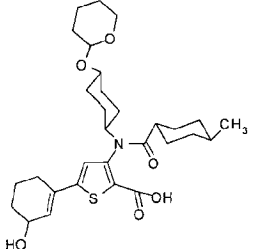
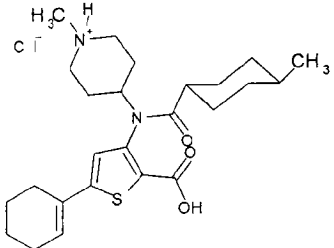
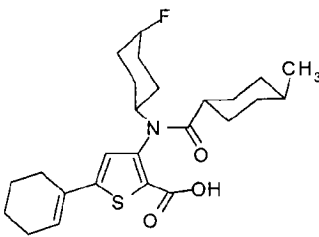
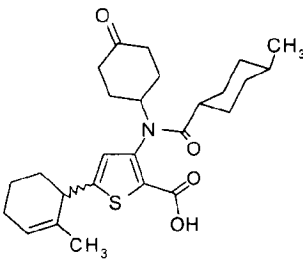
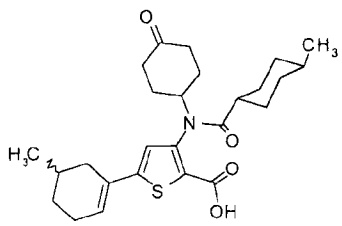
[0969]

化合物#	结构	m/z* (M+H) ⁺	IC50
42		448.3	A
43		404.3	A
44		486.4	B
45		486.5	A
46		444.4	A
47		444.3	A

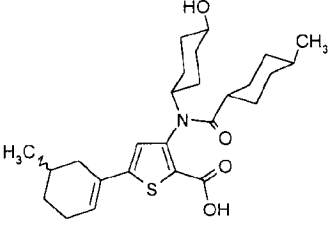
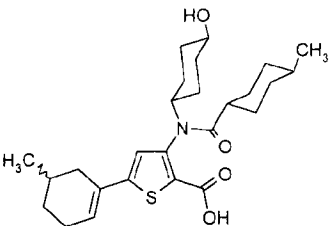
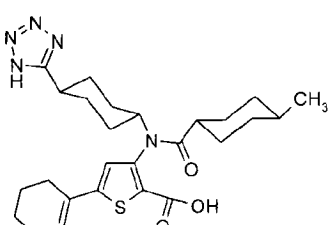
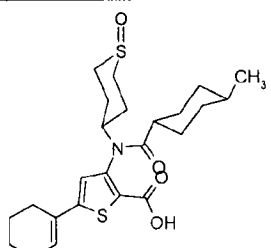
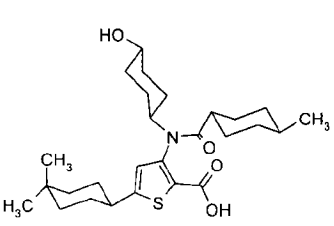
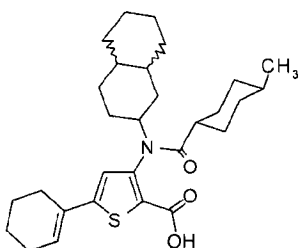
[0970]

化合物#	结构	m/z* (M+H) ⁺	IC50
48		497.4	A
49		455.3	A
50		455.4	A
51		388.3	B
52		444.4	A
53		444.4	A

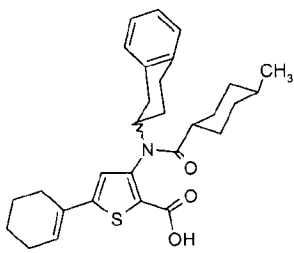
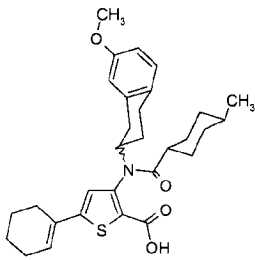
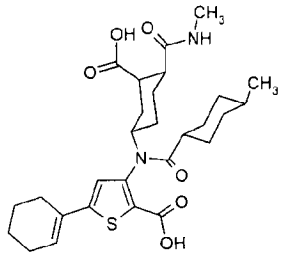
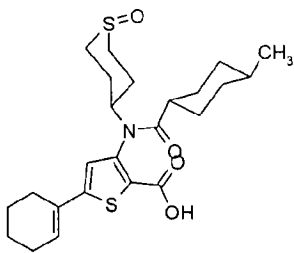
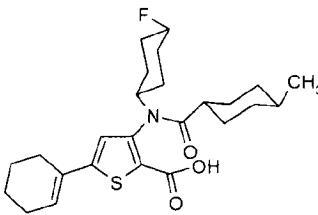
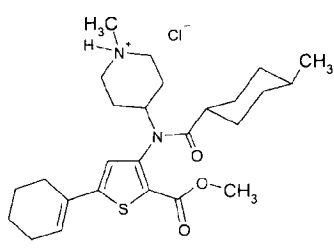
[0971]

化合物#	结构	m/z* (M+H) ⁺	IC50
54		487.7	A
55		546.4	A
56		445.4 (M ⁺)	A
57		448.3	A
58		458.4	B
59		458.4	A

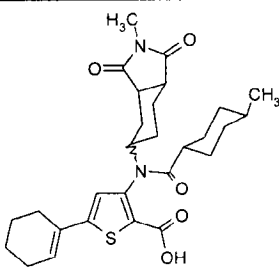
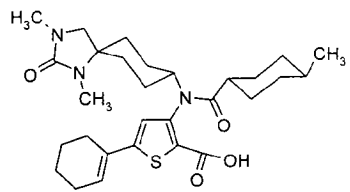
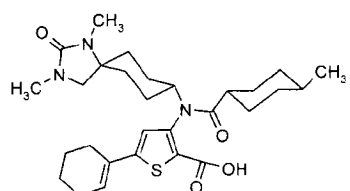
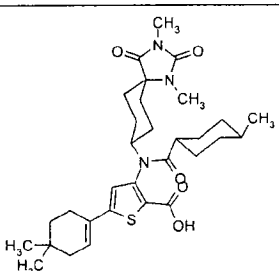
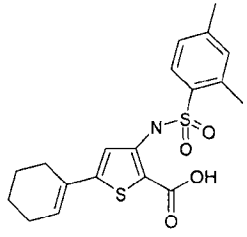
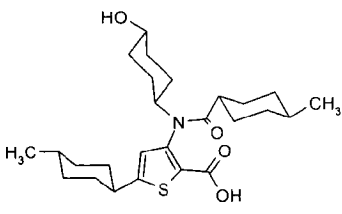
[0972]

化合物#	结构	m/z* (M+H) ⁺	IC50
60		460.4	A
61		460.4	A
62		498.4	A
63		464.3	A
64		476.4	A
65		484.4	A

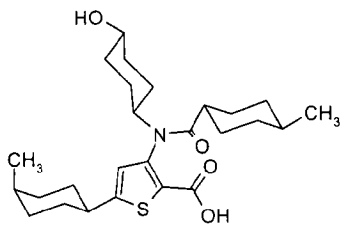
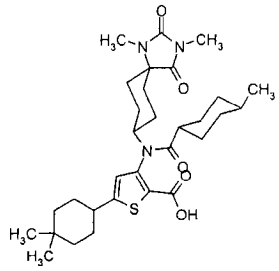
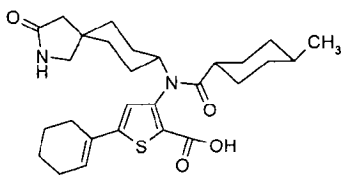
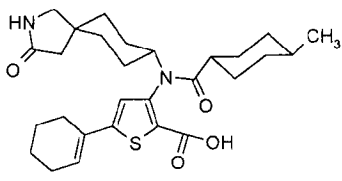
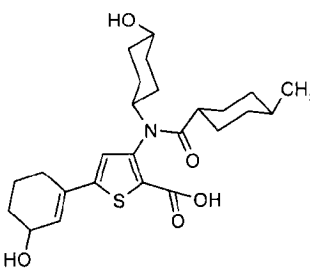
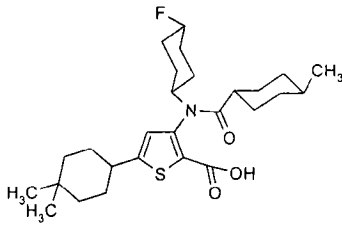
[0973]

化合物#	结构	m/z* (M+H) ⁺	IC50
66		478.4	A
67		508.4	A
68		531.4	A
69		464.3	A
70		448.3	A
71		460.4 (M ⁺)	A

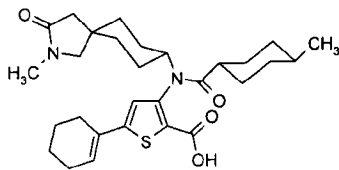
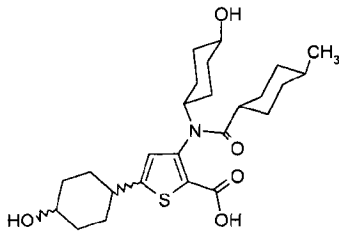
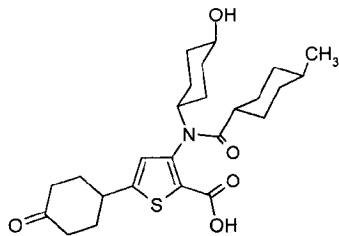
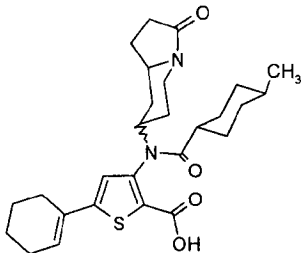
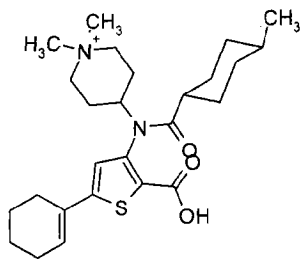
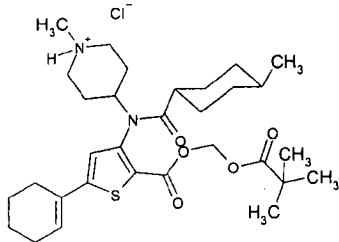
[0974]

化合物#	结构	m/z* (M+H) ⁺	IC50
72		513.4	A
73		528.4	A
74		528.4	A
75		570.3	A
76			
77		462.3	A

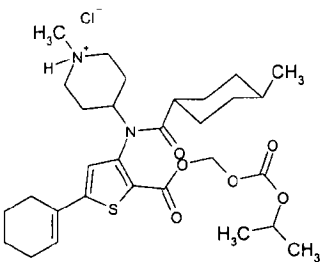
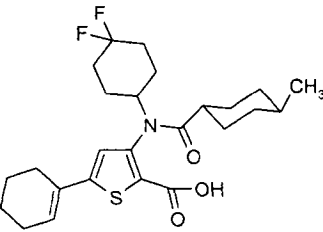
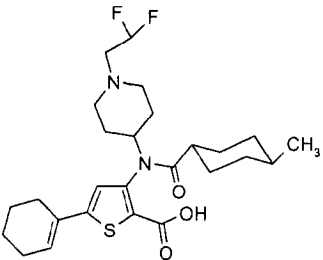
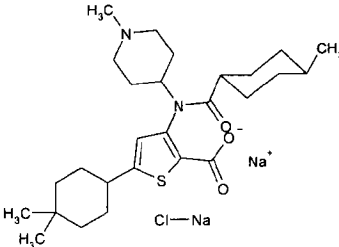
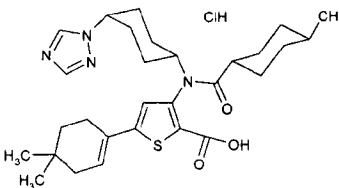
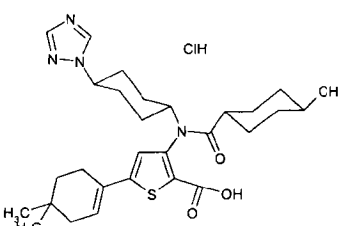
[0975]

化合物#	结构	m/z* (M+H) ⁺	IC50
78		462.3	A
79		572.5	A
80		499.4	A
81		499.4	A
82		462.3	B
83		478.4	A

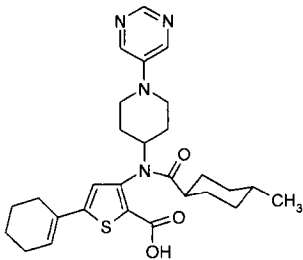
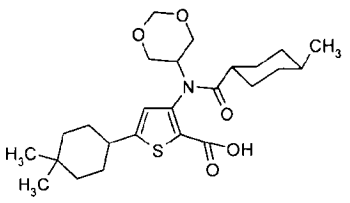
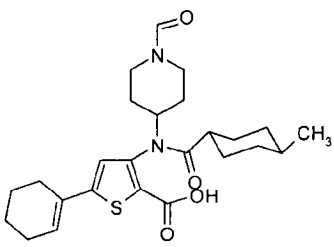
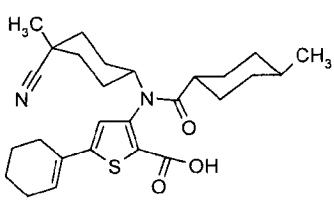
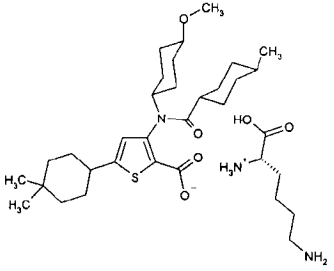
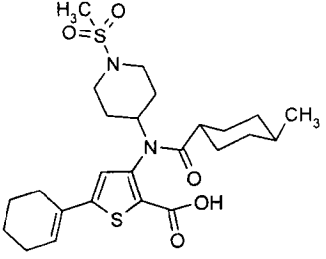
[0976]

化合物#	结构	m/z* (M+H) ⁺	IC50
84		513.4	A
85		464.4	B
86		462.4	B
87		485.3	A
88		459.2 (M ⁺)	A
89		559.5 (M ⁺)	

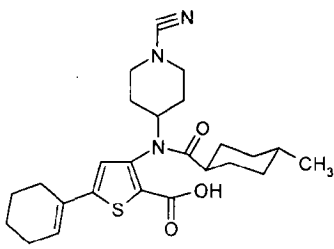
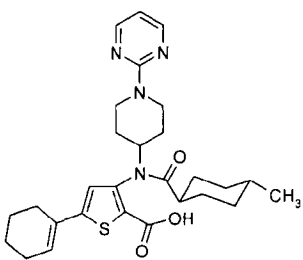
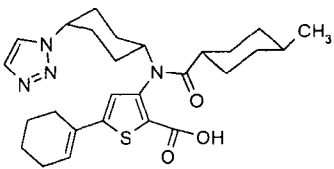
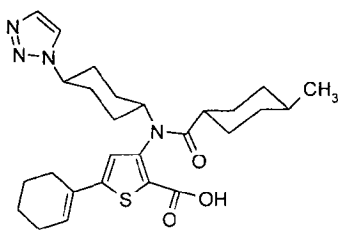
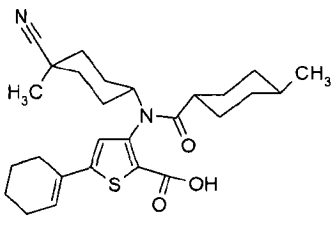
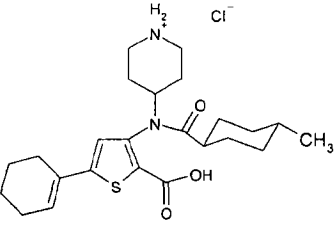
[0977]

化合物#	结构	m/z* (M+H) ⁺	IC50
90		561.5 (M ⁺)	
91		466.3	
92		495.4	
93			A
94		525.5	A
95		525.5	A

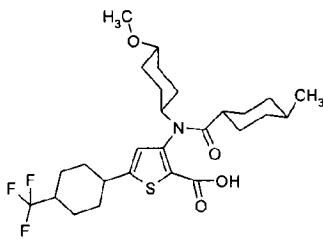
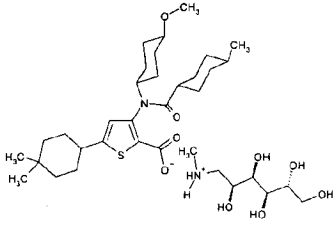
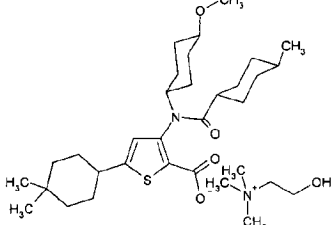
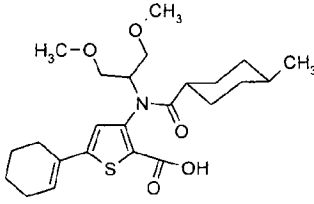
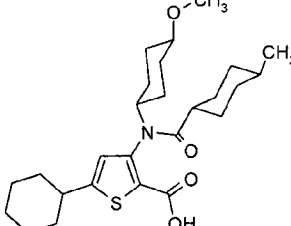
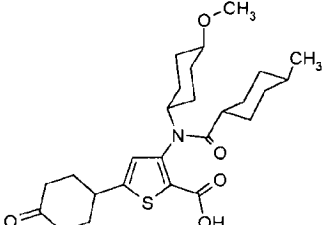
[0978]

化合物#	结构	m/z* (M+H) ⁺	IC50
96		509.4	A
97		464.4	A
98			A
99		469.4	A
100			
101		509.4	A

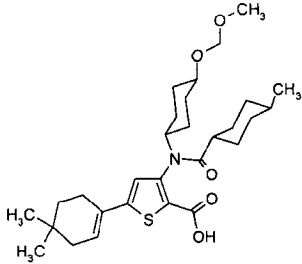
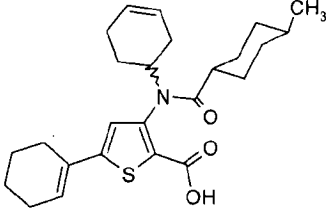
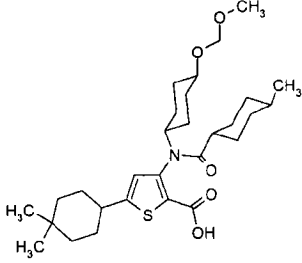
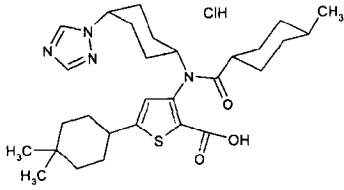
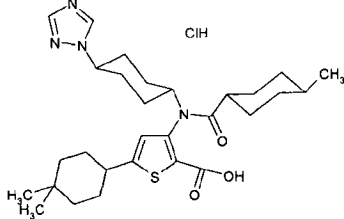
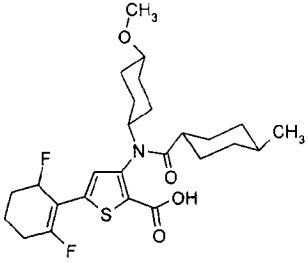
[0979]

化合物#	结构	m/z* (M+H) ⁺	IC50
102			A
103		509.4	A
104		497.4	A
105		497.4	A
106		469.4	A
107		430.4 (M ⁺)	A

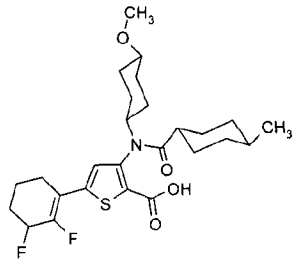
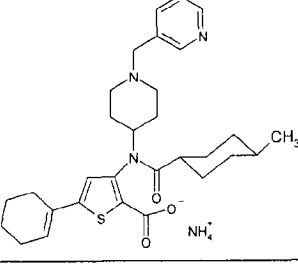
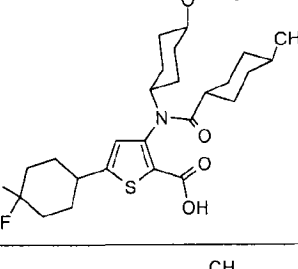
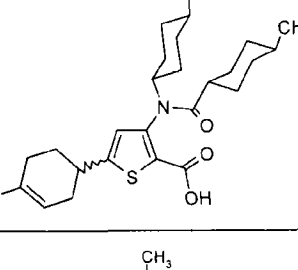
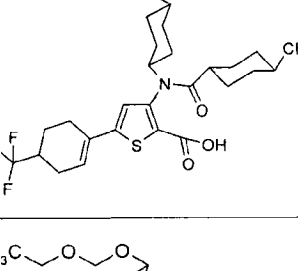
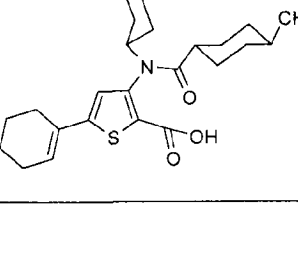
[0980]

化合物#	结构	m/z* (M+H) ⁺	IC50
108		530.4	A
109			
110			
111		450.3	A
112		462.4	A
113		476.4	A

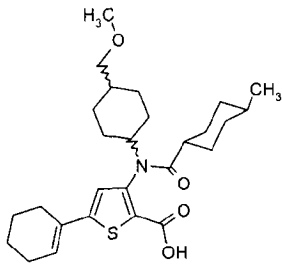
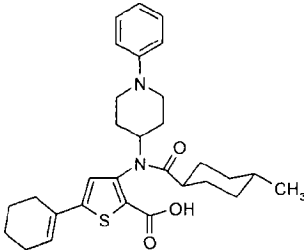
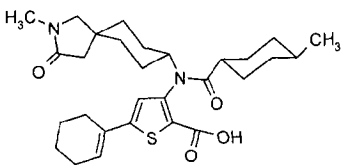
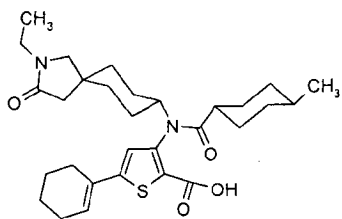
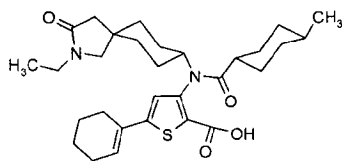
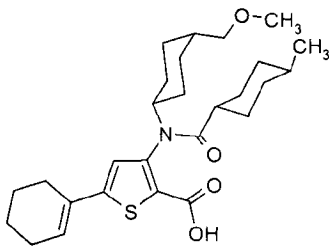
[0981]

化合物#	结构	m/z* (M+H) ⁺	IC50
114		518.5	A
115		428.3	A
116		520.4	A
117		527.4	A
118		527.4	A
119		496.4	A

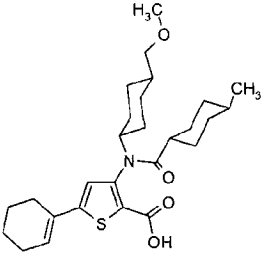
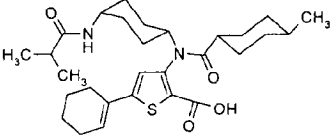
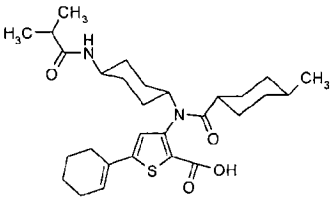
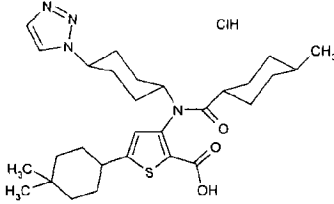
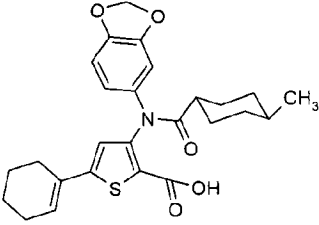
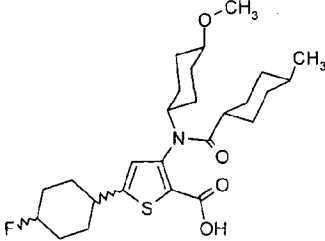
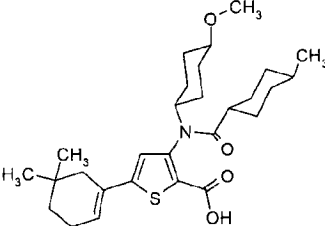
[0982]

化合物#	结构	$m/z^* (M+H)^+$	IC50
120		496.4	A
121		522.4	A
122		498.4	A
123		478.4	A
124		528.4	A
125		504.4	A

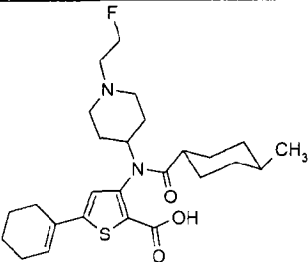
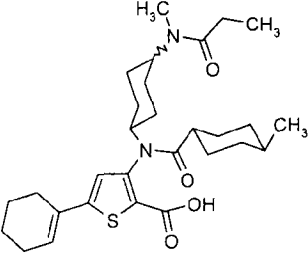
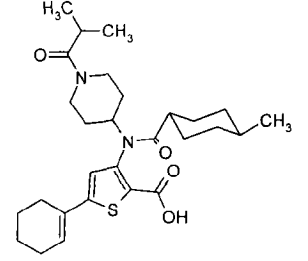
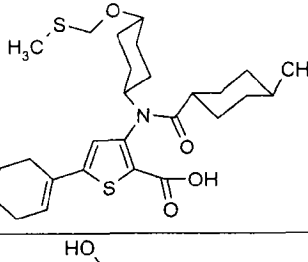
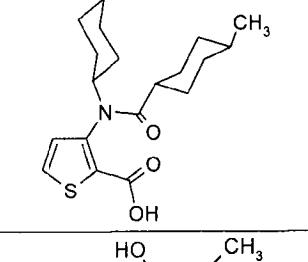
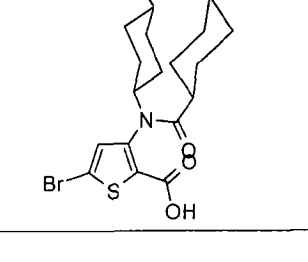
[0983]

化合物#	结构	m/z* (M+H) ⁺	IC ₅₀
126		474.4	A
127		507.4	A
128		513.4	A
129		527.4	A
130		527.4	A
131		474.4	A

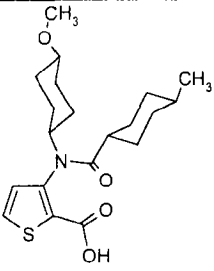
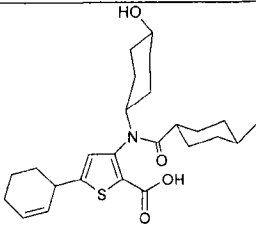
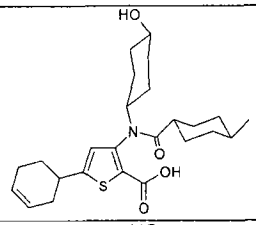
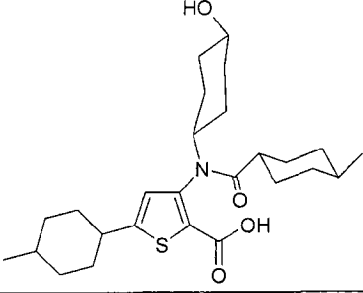
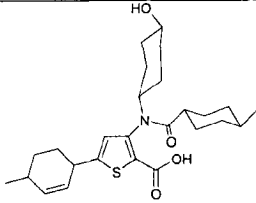
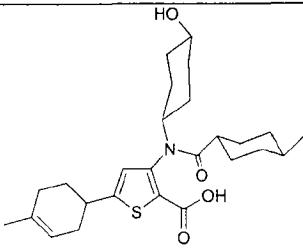
[0984]

化合物#	结构	m/z* (M+H) ⁺	IC50
132		474.4	A
133		515.4	A
134		515.4	A
135			A
136		468.0	A
137		480.3	A
138		488.3	A

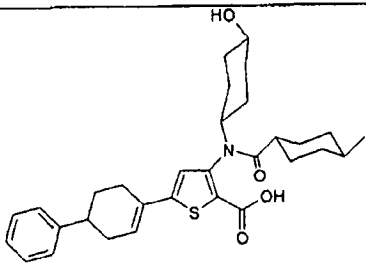
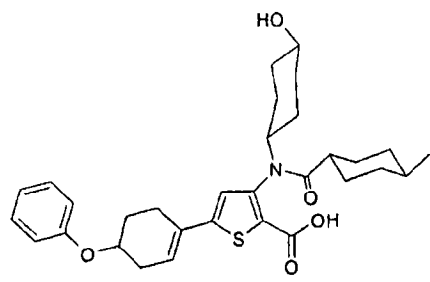
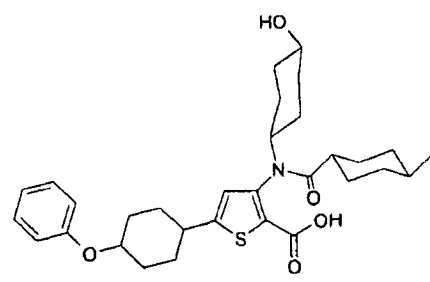
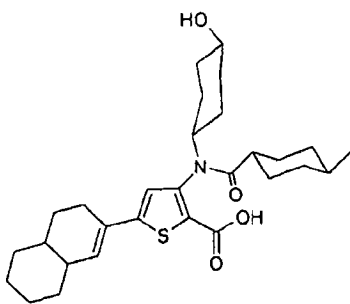
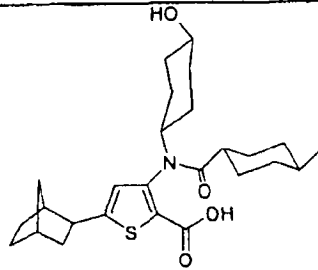
[0985]

化合物#	结构	m/z* (M+H) ⁺	IC50
139		477.3	A
140		515.4	A
141		501.3	A
142		506.3	A
143		366.1	
144			

[0986]

化合物#	结构	m/z* (M+H) ⁺	IC50
145		380.1	
146			
147			
148			
149			
150			

[0987]

151			
152			
153			
154			
155			

[0988]

156			
157			

[0989] * 使用电喷雾质谱分析法记录质谱分析。除非另外说明,质谱数据是 $(M+H)^+$ 。

[0990] 实施例 51:在 HCV RNA- 依赖性 RNA 聚合酶测定法中评价化合物

[0991] 通过参考并入下面所有的参考文献:

[0992] 1. Behrens, S., Tomei, L., De Francesco, R. (1996) EMBO 15, 12-22

[0993] 2. Harlow, E., and Lane, D. (1988) Antibodies: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbord Laboratory. Cold Spring Harbord. NY.

[0994] 3. Lohmann, V., K ¨ orner, F., Herian, U., and Bartenschlager, R. (1997) J. Virol. 71, 8416-8428

[0995] 4. Tomei, L., Failla, C., Santolini, E., De Francesco, R., and La Monica, N. (1993) J Virol 67, 4017-4026

[0996] 使用体外聚合酶测定法评价化合物,该测定法含有纯化的重组 HCV RNA- 依赖性 RNA 聚合酶 (NS5B 蛋白质)。使用重组杆状病毒作为载体在昆虫细胞中表达 HCV NS5B。下面描述用于克隆、表达和纯化 HCV NS5B 蛋白质的实验程序。下面是用于测试化合物的 RNA- 依赖性 RNA 聚合酶测定法的细节。

[0997] 在昆虫细胞中表达 HCV NS5B 蛋白质:

[0998] 将编码 HCV-Bk 株的整个 NS5B 蛋白质的 cDNA, 基因型 1b 通过 PCR 扩增, 使用引物 NS5Nhe5' (5' -GCTAGCGCTAGCTCAATGTCCTACACATGG-3') 和 XhoNS53' (5' -CTCGAGCTCGAGCGTCCATCGGTTGGGGAG-3') 以及质粒 pCD 3.8-9.4 作为模板 (Tomei 等, 1993)。NS5Nhe5' 和 XhoNS53' 在它们的 5' 端分别含有两个 NheI 和 XhoI 位点 (带下划线的序列)。将放大的 DNA 片段克隆到细菌表达质粒 pET-21b (Novagen) 中, 位于限制位点 NheI 和 XhoI 之间, 以产生质粒 pET/NS5B。随后将该质粒用作模板以 PCR- 扩增 NS5B 编码区, 使用引物 NS5B-H9 (5' -ATACATATGGCTAGCATGTCAATGTCCTACACATGG-3') 和 NS5B-R4 (5' GGATCCGGATCCCGTTTCATCGGTGGGGAG-3')。NS5B-H9 跨质粒 pET-21b 中的 15 个核苷酸区域, 接着翻译起始密码子 (ATG)

和对应于 NS5B 编码区的 5' 端的 8 个核苷酸（登录号为 M58335 的 HCV 序列中的核苷酸 7590-7607）。NS5B-R4 含有两个 BamHI 位点（带下划线的），接着对应于 HCV 基因组中终止密码子附近区的 18 个核苷酸（核苷酸 9365-9347）。将 1.8kb 扩增的序列用 NheI 和 BamHI 消化并连接至预消化的 pBlueBacII 质粒（Invitrogen）。将得到的重组质粒指定为 pBac/NS5B。如制造商的程序中所述，将 Sf9 细胞与 3 μ g pBac/NS5B，以及 1 μ g 线性化杆状病毒 DNA（Invitrogen）共转染。两轮噬斑纯化后，分离 NS5B- 重组杆状病毒，BacNS5B。通过蛋白质印迹分析（Harlow 和 Lane, 1988）BacNS5B- 感染的 Sf9 细胞，测定重组 NS5B 蛋白质的存在，使用抗在大肠杆菌中（E. coli）中表达的 NS5B 蛋白质的 His- 标签的形式的兔多克隆抗血清（抗-NS5B）。在 1 升旋转器烧瓶中进行用该噬斑纯化的病毒感染 Sf9 细胞，细胞密度为每毫升 1.2×10^6 个细胞并且感染复数为 5。

[0999] 可溶性重组 NS5B 蛋白质的制备：

[1000] 如上所述感染 Sf9 细胞。感染后 60 小时，收获细胞，然后用磷酸盐缓冲盐水（PBS）洗涤两次。如 Lohmann 等（1997）中所述有一些改进）使总蛋白质溶解。简而言之，使用溶解缓冲液（LB）I、LB II 和 LB III，分三步，S1，S2，S3 萃取蛋白质（Lohmann 等，1997）。改变 LBII 的组成以含有 0.1% triton X-100 和 150mM NaCl，以在该步骤减少溶解的 NS5B 蛋白质的量。另外，在整个程序中避免超声处理细胞萃取物，以保存蛋白质结构的完整性。

[1001] 使用快速蛋白质液相色谱法（FPLC）纯化重组 NS5B：

[1002] 将 S3 级分中的可溶性 NS5B 蛋白质稀释以降低 NaCl 浓度至 300mM，然后在 4℃ 将其与 DEAE 琼脂糖珠（Amersham-Pharmacia）分批培养 2 小时，如 Behrens 等（1996）所述。通过在 4℃，以 25000rpm，使用 SW41 转子（Beckman）离心 15 分钟，来清除未结合的物质。进一步稀释上清液以将 NaCl 浓度降低至 200 mM 并随后加载到（流速为 1ml/min）连接至 FPLC[®] 系统（Amersham-Pharmacia）的 5ml HiTrap[®] 肝素柱（Amersham-Pharmacia）上。使用 0.2 至 1M 的连续 NaCl 梯度，用 25ml 体积，将结合的蛋白质洗脱在 1ml 级分中。通过十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳（SDS-PAGE），接着蛋白质印迹分析，使用稀释度为 1 : 2000 的抗-NS5B 抗血清，鉴定含有 NS5B 的级分。混合阳性级分并将洗脱缓冲液换成 50mM NaPO₄ pH 7.0, 20% 甘油, 0.5% triton X-100 和 10mM DTT，使用 PD-10 柱（Amersham-Pharmacia）。然后将样品加载到 1ml HiTrap[®] SP 柱（Amersham-Pharmacia）上，流速为 0.1ml/min。用 15ml 体积，使用连续的 0 至 1M NaCl 梯度洗脱结合的蛋白质。通过 SDS-PAGE 和蛋白质印迹来分析洗脱的级分。或者，如制造商所述，通过使用 Silver Stain Plus 试剂盒（BioRad）进行银染色，在 SDS-PAGE 后使蛋白质显影。测试阳性级分的 RdRp 活性（参见下文）并且混合最有活性的级分，并以 40% 甘油溶液形式储存在 -70℃。

[1003] 用于评价类似物的体外 HCV RdRp 闪光板（Flashplate）闪烁邻近测定法（STREP-FLASH 测定法）：

[1004] 本测定法在于测量 [³H] 放射性标记的 UTP 在聚 rA/ 生物素化的 - 寡 dT 模板引物中的结合，其捕获在链霉抗生物素涂覆的包埋了闪烁剂的微量滴定板 Flashplates[™]（NEN Life Science Products inc, MA, 美国, SMP 103A）的表面上。简而言之，使 400ng/ μ l 聚 rA 溶液（Amersham Pharmacia Biotech）体积 - 比 - 体积地与 20pmol/ μ l 的 5' 生物素 - 寡 dT₁₅ 混合。在 95℃ 将模板和引物变性 5 分钟，然后在 37℃ 孵育 10 分钟。随后将淬火的模

板-引物稀释在含有 Tris-HCl 的缓冲液中并让其结合链霉抗生物素-涂覆的闪光板过夜。弃去未结合的物质,将化合物添加在 10 μ l 溶液中,接着添加到 10 μ l 含有 50mM MgCl_2 、100mM Tris-HCl pH 7.5、250mM NaCl 和 5mM DTT 的溶液中。添加 30 μ l 含有所述酶和底物的溶液得到下面的浓度:25 μ M UTP, 1 μ Ci [^3H] UTP 和 100nM 重组 HCV NS5B 时,开始酶促反应。在室温让 RdRp 反应进行 2 小时,此后将细胞用 250 μ L 0.15 M NaCl 溶液洗涤三次,在 37°C 风干,并使用液体闪烁计数器 (Wallac Microbeta Trilux, Perkin-Elmer, MA, 美国) 计数。

[1005] 实施例 52

[1006] 基于细胞的萤光素酶报道基因 HCV RNA 复制测定法细胞培养

[1007] 将来自 Huh-7 肝癌细胞系的复制子细胞系 Huh-7, 5.2 和 ET 维持在 Krieger, N; Lohmann, V; Bartenschlager, R. Enhancement of hepatitis C virus RNA replication by cell culture-adaptive mutations. J. Virol. 2001, 75, 4614-4624 中一般描述的培养基中。Huh-7, 5.2 细胞含有非常适合细胞培养的复制子 $\text{I}_{389}\text{luc-ubi-neo/NS3-3'}/5.1$ 构建体, 该构建体除了携带新霉素基因以外, 还携带整合的萤火虫萤光素酶基因的拷贝 (Krieger, N; Lohmann, V; Bartenschlager, R. Enhancement of hepatitis C virus RNA replication by cell culture-adaptive mutations. J. Virol. 2001, 75, 4614-4624)。该细胞系允许通过测量萤光素酶活性来测量 HCV RNA 复制和翻译。以前已显示, 在这些细胞中萤光素酶活性与复制子 RNA 水平密切相关 (Krieger, N; Lohmann, V; Bartenschlager, R. Enhancement of hepatitis C virus RNA replication by cell culture-adaptive mutations. J. Virol. 2001, 75, 4614-4624)。Huh-7, ET 细胞系具有与关于 Huh-7, 5.2 细胞系所提到的特征相同的特征, 除了 ET 细胞更粗壮并且在 HCV NS4B 基因而不是 NS5A 中含有适应性突变。将两种细胞系都以亚汇合 (sub-confluent) 的水平 (< 85%) 维持在培养基中, 因为复制子 RNA 的水平在活跃增殖的细胞中是最高的。用于细胞传代的培养基由 DMEM (Gibco BRL Laboratories, Mississauga, ON, Canada) 组成, 其补充了 10% 胎牛血清和 1% 青霉素 / 链霉素、1% 谷氨酰胺、1% 丙酮酸钠、1% 非必需氨基酸以及 350 $\mu\text{g}/\text{ml}$ G418 最终浓度。在 37°C、5% CO_2 气氛下培养细胞并每周传代两次以维持亚汇合。

[1008] 将每孔大约 3000 活 Huh-7, 5.2 或 ET 细胞 (100 μ l) 接种在白色不透明的 96-孔微量滴定板中。用于测定法的细胞培养基与上述的相同, 除了它不含 G418 和酚红。在 37°C 在 5% CO_2 培养箱中培养 3-4 小时后, 添加不同浓度的化合物 (100 μ l)。然后在 37°C 在 5% CO_2 培养箱中再将细胞培养 4 天。此后, 除去培养基并通过添加 95 μ L 萤光素酶缓冲液 (缓冲的去污剂中的萤光素底物) 将细胞溶解。将细胞溶胞产物在室温培养并保护不受直接光照至少 10 分钟。使用发光计 (Wallac MicroBeta Trilux, Perkin ElmerTM, MA, 美国), 对板进行萤光素酶读数。

[1009] 每个化合物使用 11 个浓度一式两份由剂量反应曲线测定抑制作用的 50% 抑制浓度 (IC_{50}s)。使用非线性回归分析, 将曲线拟合成数据点, 并使用 GraphPad Prism 软件, 2.0 版 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, 美国) 由得到的曲线内推 IC_{50}s 。

[1010] 表 1 列出了代表本发明的化合物。测试了表 1 中所列出的大多数化合物的基于细胞的萤光素酶报道基因 HCV RNA 复制测定法细胞培养并将活性如下包括在表中:

[1011] A: IC_{50} 低于 5 μ M

[1012] B:IC₅₀ 在 5 μ M 和 25 μ M 之间

[1013] C:IC₅₀ 在 25 μ M 之上

[1014] 通过用一般性或具体描述的本发明的反应物和 / 或操作条件替换前面实施例中所用的那些,可以类似成功地重复前面的实施例。

[1015] 从前面的描述中,本领域的技术人员可以轻易地确定本发明的必需特并且,在不偏离本发明的精神和范围的情况下,可以做出本发明的不同变化和修改,以使之适应不同的用途和条件。