

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2018 年 5 月 24 日 (24.05.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/090862 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 401/14 (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) **A61P 31/12** (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/110123

(22) 国际申请日: 2017 年 11 月 9 日 (09.11.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201611015150.5 2016 年 11 月 18 日 (18.11.2016) CN
201710328659.3 2017 年 5 月 11 日 (11.05.2017) CN

(71) 申请人: 四川科伦博泰生物医药股份有限公司 (SICHUAN KELUN-BIOTECH BIOPHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段 666 号, Sichuan 611138 (CN)。

(72) 发明人: 宋帅(SONG, Shuai); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段 666 号, Sichuan 611138 (CN)。蔡家强(CAI, Jiaqiang); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段 666 号, Sichuan 611138 (CN)。田强(TIAN, Qiang); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段 666 号, Sichuan 611138 (CN)。曾宏(ZENG, Hong); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段 666 号, Sichuan 611138 (CN)。宋宏梅(SONG, Hongmei); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段 666 号, Sichuan 611138 (CN)。邓汉文(DENG, Hanwen); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段 666 号, Sichuan 611138 (CN)。唐祖建(TANG, Zujian); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段 666 号, Sichuan 611138 (CN)。段小凡(DUAN, Xiaofan); 中国四川省成都

市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段 666 号, Sichuan 611138 (CN)。龙蓉蓉(LONG, Rongrong); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段 666 号, Sichuan 611138 (CN)。刘瑶(LIU, Yao); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段 666 号, Sichuan 611138 (CN)。王利春(WANG, Lichun); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段 666 号, Sichuan 611138 (CN)。王晶翼(WANG, Jingyi); 中国四川省成都市温江区海峡两岸科技产业开发园区新华大道二段 666 号, Sichuan 611138 (CN)。

(74) 代理人: 北京永新同创知识产权代理有限公司(NTD UNIVATION INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY LTD.); 中国北京市西城区金融大街 27 号投资广场 A 座 1802, Beijing 100033 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(54) Title: DIHYDROPYRIMIDINE COMPOUND AND PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 二氢嘧啶类化合物及其制备方法和用途

(57) Abstract: The present invention relates to a dihydropyrimidine compound having an antiviral activity, a pharmaceutical composition comprising same, a preparation method therefor and the uses thereof in the prevention or treatment of viral diseases including, but not limited to, Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, influenza, herpes and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

(57) 摘要: 本发明涉及具有抗病毒活性的二氢嘧啶类化合物、包含其的药物组合物、其制备方法及其在预防或治疗包括但不限于甲型病毒性肝炎、乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎、流行性感冒、疱疹和获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的病毒性疾病中的用途。



WO 2018/090862 A1

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

二氢嘧啶类化合物及其制备方法和用途

5 发明领域

本发明涉及具有抗病毒活性的二氢嘧啶类化合物、包含其的药物组合物、其制备方法及其在预防或治疗包括但不限于甲型病毒性肝炎、乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎、流行性感冒、疱疹和获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的病毒性疾病中的用途。

10 发明背景

病毒由一种核酸分子(DNA 或 RNA)与蛋白质构成或仅由蛋白质构成(如朊病毒)。病毒可引起多种传染性疾病,常见的由病毒引起的疾病包括但不限于甲型病毒性肝炎、乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎、流行性感冒、疱疹和获得性免疫缺陷综合征(AIDS)。

目前临床使用的抗病毒药物通过抑制病毒的附着、脱壳、病毒基因复制、成熟或释放,或者通过影响宿主的免疫系统来发挥作用,其主要包括逆转录酶抑制剂和衣壳蛋白装配抑制剂等。

乙型肝炎病毒(HBV)是一种常见的嗜肝性 DNA 病毒性病原体。这类病毒可以引起急性肝炎、慢性肝炎、肝纤维化、肝硬化和肝癌等疾病。

治疗乙肝的药物包括干扰素和核苷类似物(如拉米夫定和阿德福韦酯)。其中,干扰素通过与细胞表面受体作用使细胞产生抗病毒蛋白,从而抑制乙肝病毒的复制。它的缺点是有效应答率较低,并且需长期注射给药。核苷类似物主要通过抑制病毒多聚酶(逆转录酶)的复制来发挥作用。该类药物的缺点是长期服用易使病毒变异而产生耐药性。

此外,乙型病毒性肝炎还可以使用非核苷类似物进行治疗。Deres 等人研究发现杂芳基二氢嘧啶类化合物(Bay41-4109)可以通过抑制病毒衣壳蛋白装配进而阻止 HBV 病毒复制(*Science*, 2003, 299, 893-896)。其具体作用机制是二氢嘧啶类化合物诱导核心蛋白错误装配,从而形成不稳定的衣壳蛋白,加速核心蛋白的降解(*Biochem. Pharmacol.*, 2003, 66, 2273-2279)。Zlotnick 等人发现的杂芳基二氢嘧啶类化合物 HAP1 (*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2005, 102, 8138-8143)以及广东东阳光药业有限公司报道的杂芳基二氢嘧啶类化合物(GLS4) (*Antimicrob. Agents Chemother.*, 2013, 57, 5344-5354; WO2015078391, US2016206616 以及 WO2015144093)也具有抗 HBV 活性。

虽然上述化合物均不同程度地表现出了抗病毒活性,但它们的活性还不能达到令人满意的程度,并且一些化合物还表现出明显的毒性作用(例如 GLS4 表现出明显的 hERG 心脏毒性)。

发明概述

通过深入研究,令人惊奇地发现了本发明的二氢嘧啶类化合物,这类化合物可以比已公开的二氢嘧啶类 HBV 衣壳蛋白装配调节剂更有效地抑制 HBV 的 DNA 复制(例如,细胞水平抗病毒活性,本发明的优选化合物约为 WO2015144093 中优选化合物(实施例 9 化合物)活性的 10 倍)。本发明的化合物没有已公开的二氢嘧啶类化合物所具有的心脏毒性(如 GLS4 和 WO2015144093 中优选化合物(实施例 9 化合物)的 hERG 抑制活性);并且与已公开的二氢嘧啶类化合物(如 WO201403748 中实施例 5 化合物)相比,本发明的化合物具有显著降低的对 CYP450 酶 3A4 亚型的诱导作用。此外,在大鼠、Beagle 犬、食蟹猴的药物代谢动力学测试中,本发明的化合物表现出更好的药物代谢动力学性质(如更好的暴露量、血药浓度、生物利用度)。同时,本发明的优选化合物具有很好的肝靶向性质,药物的肝脏中暴露量可以达到血浆中暴露量的约 10 倍,表明该类化合物具有肝脏富集能力,进而有利于改善对于肝脏疾病的疗效。

本发明的一个方面提供化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药,其中所述化合物具有式 I 或式 Ia 的结构:



其中:

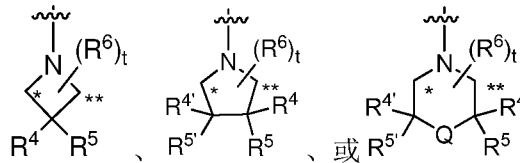
Ar¹ 和 Ar² 各自独立地选自 C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基,其任选地被一个或多个选自卤素、-OH、

-CN、-NO₂、-N(R)₂、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基硫基和 C₃₋₆环烷基的取代基取代；

L 不存在或者选自 -O-、-S- 和 -NR-；

R¹ 和 R² 各自独立地选自 H (包括 ¹H、²H、³H)、C₁₋₆烷基(例如：氘代 C₁₋₆烷基)和 C₃₋₆环烷基；

R³ 为选自下列结构的四元、五元、六元或七元氮杂环系：



Q 选自 -(CR^aR^{a'})_g、-NR^a、-O-、-S-、-S(=O)- 和 -S(=O)₂-；

R^a、R^{a'}、R⁴、R^{4'}、R⁵、R^{5'} 和 R⁶ 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、-COOH、-CN、-NO₂、-N(R)₂、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、-W-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆亚烷基-W-R、-W-C₁₋₆亚烷基-W'-R、-W-C₂₋₆烯基、-C₂₋₆亚烯基-W-R、-W-C₂₋₆亚烯基-W'-R 和 C₃₋₆环烷基，其中所述亚烷基和亚烯基任选地进一步被一个或多个 W 间隔；或者 R^a 与 R^{a'} 一起、R⁴ 与 R⁵ 一起和/或 R^{4'} 与 R^{5'} 一起，在每次出现时各自独立地形成基团=CH-W-R；条件是当 R³ 不是四元氮杂环系时，R^a、R^{a'}、R⁴、R^{4'}、R⁵、R^{5'} 和 R⁶ 不同时为氢，并且不为选自 -COOH、-C₁₋₆亚烷基-OH 和 -C₁₋₆亚烷基-C(=O)OH 的基团；且当 R³ 为四元氮杂环系时，R⁴、R⁵ 和 R⁶ 不同时为氢；

R⁶ 连接在上述氮杂环系结构中*和/或**标记的环碳原子上；

W 和 W' 在每次出现时各自独立地选自 O、C(=O)、C(=O)O、NR、NC(=O)、N(S=O)、NS(=O)₂、S、S=O 和 S(=O)₂；

R 在每次出现时各自独立地选自 H、C₁₋₆烷基和 C₃₋₆环烷基；

g 为 1 或 2；并且

t 为 0、1、2 或 3，条件是 t 不大于对应基团上可被取代的位置的数目，并且当 t 大于 1 时，每个 R⁶ 可以相同或不同。

本发明的另一方面提供药物组合物，其包含预防或治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药以及一种或多种药学上可接受的载体，所述药物组合物优选是固体制剂、液体制剂或透皮制剂。

本发明的另一方面提供制备药物组合物的方法，所述方法包括将本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药与一种或多种药学上可接受的载体组合。

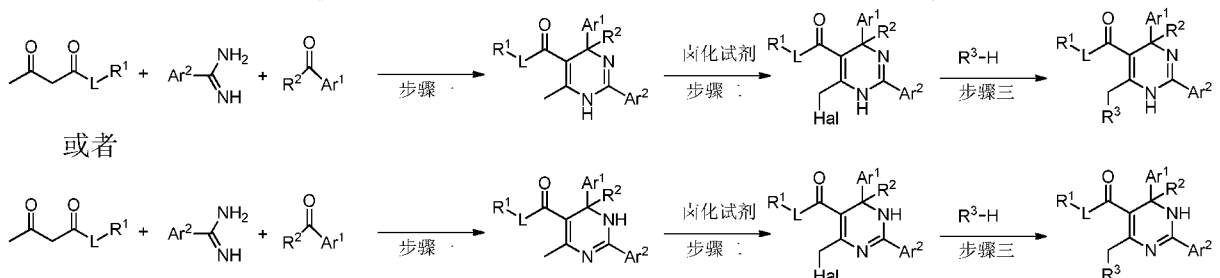
本发明的另一方面提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药或者本发明的药物组合物在制备用于预防或治疗病毒性疾病的药物中的用途。

本发明的另一方面提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药或者本发明的药物组合物，其用于预防或治疗病毒性疾病。

本发明的另一方面提供预防或治疗病毒性疾病的方法，所述方法包括向需要其的个体给药有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药或者本发明的药物组合物。

上述病毒性疾​​病包括但不限于甲型病毒性肝炎、乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎、流行性感冒、疱疹和获得性免疫缺陷综合征(AIDS)。

本发明的另一方面提供制备本发明的化合物的方法，所述方法包括以下步骤：



其中：

Hal 选自 F、Cl、Br 和 I；

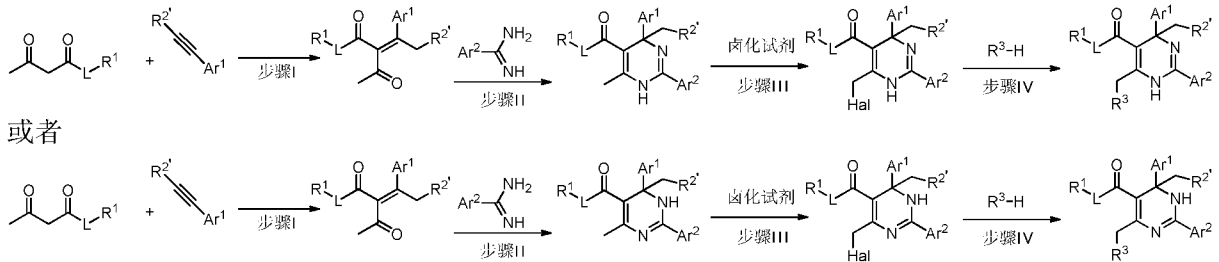
卤化试剂选自 Cl_2 、 Br_2 、 I_2 、N-氯代琥珀酰亚胺、N-溴代丁二酰亚胺和 N-碘代丁二酰亚胺；
其余各基团如上述所定义；

步骤一在碱金属盐存在下于质子性溶剂中进行；

步骤二在非质子性溶剂中进行；并且

5 步骤三在非质子性溶剂中，在有机碱或无机碱的存在下进行；

当本发明的化合物中 R^2 为 C_{1-6} 烷基时，其也可通过包括以下步骤的方法合成：



其中：

$\text{R}^{2'}$ 为 H 或 C_{1-5} 烷基；

Hal 选自 F、Cl、Br 和 I；

卤化试剂选自 Cl_2 、 Br_2 、 I_2 、N-氯代琥珀酰亚胺、N-溴代丁二酰亚胺和 N-碘代丁二酰亚胺；

其余各基团如上述所定义；

15 步骤 I 在路易斯酸存在下于非极性溶剂中进行；

步骤 II 在有机碱或无机碱的存在下，在非质子性溶剂中进行；

步骤 III 在非质子性溶剂中进行；并且

步骤 IV 在非质子性溶剂中，在有机碱或无机碱的存在下进行。

附图简要说明

图 1：化合物 10-227、对照化合物 3 和利福平对 CYP450 酶 3A4 亚型的诱导作用。

定义

除非在下文中另有定义，本文中所用的所有技术术语和科学术语的含义与本领域技术人员通常所理解的相同。本文中使用的技术指在本领域中通常所理解的技术，包括那些对本领域技术人员理解的技术的变化或等同技术的替换。虽然相信以下术语对于本领域技术人员可以理解，但仍然阐述以下定义以更好地解释本发明。

术语“包括”、“包含”、“具有”、“含有”或“涉及”及其在本文中的其它变体形式为包含性的(inclusive)或开放式的，且不排除其它未列举的元素或方法步骤。

如本文中所使用，术语“亚烷基”表示饱和二价烃基，优选表示具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的饱和二价烃基，例如亚甲基、亚乙基、亚丙基或亚丁基。

如本文中所使用，术语“亚烯基”表示包含一个或多个双键的二价烃基，其优选具有 2、3、4、5 或 6 个碳原子，例如亚乙烯基、亚丙烯基或亚烯丙基。当本发明的化合物含有亚烯基时，所述化合物可以纯 E (异侧(entgegen))形式、纯 Z (同侧(zusammen))形式或其任意混合物形式存在。

如本文中所使用，术语“烷基”定义为直链或支链饱和脂肪族烃。在一些实施方案中，烷基具有 1 至 12 个，例如 1 至 6 个碳原子。例如，如本文中所使用，术语“ C_{1-6} 烷基”指 1 至 6 个碳原子的线性或支化的基团(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基或正己基)，其任选地被 1 或多个(诸如 1 至 3 个)适合的取代基如卤素取代(此时该基团被称作“卤代烷基”) (例如 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CH_2CF_3 、 CH_2Cl 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 等)。术语“ C_{1-4} 烷基”指 1 至 4 个碳原子的线性或支化的脂肪族烃链(即甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基)。

如本文中所使用，术语“环烷基”指饱和或不饱和的非芳族单环或多环(诸如双环)烃环(例如单环，诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基，或双环，包括螺环、稠合或桥连系统(诸如双环[1.1.1]戊基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.2.1]辛基或双环[5.2.0]壬基、十氢化萘基等)，其任选地被 1 或多个(诸如 1 至 3 个)适合的取代基取代。所述环烷基具有 3 至 15 个碳原子。例如，术语“ C_{3-6} 环烷基”指 3 至 6 个成环碳原子的饱和或不饱和的非芳族单环或多环(诸如双环)烃环(例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基)，其任选地被 1 或多个(诸如 1 至 3 个)适合的取代基取代，例如甲基取代的环丙基。

如本文中所使用, 术语“芳基”指具有共轭 π 电子系统的全碳单环或稠合环多环芳族基团。例如, 如本文中所使用, 术语“ C_{6-14} 芳基”意指含有6至14个碳原子的芳族基团, 诸如苯基或萘基。芳基任选地被1或多个(诸如1至3个)适合的取代基(例如卤素、-OH、-CN、-NO₂、 C_{1-6} 烷基等)取代。

术语“芳烷基”优选表示芳基取代的烷基, 其中所述芳基和所述烷基如本文中所定义。通常, 所述芳基可具有6-14个碳原子, 并且所述烷基可具有1-6个碳原子。示例性芳烷基包括但不限于苄基、苯基乙基、苯基丙基、苯基丁基。

如本文中所使用, 术语“杂芳基”指一价单环、双环或三环芳族环系, 其具有5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个环原子, 特别是1或2或3或4或5或6或9或10个碳原子, 且其包含至少一个可以相同或不同的杂原子(所述杂原子是例如氧、氮或硫), 并且, 另外在某些情况下可为苯并稠合的。特别地, 杂芳基选自噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基等, 以及它们的苯并衍生物; 或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等, 以及它们的苯并衍生物。

如本文中所使用, 术语“卤代”或“卤素”基团定义为包括F、Cl、Br或I。

如本文中所使用, 术语“烷基硫基”意指通过硫原子连接至母核分子部分的如上文所定义的烷基。 C_{1-6} 烷基硫基的代表性实例包括但不限于甲硫基、乙硫基、叔丁硫基及己硫基。

如本文中所使用, 术语“氮杂环系”指饱和或不饱和的单环或双环基团, 其在环中具有2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或13个碳原子和至少一个氮原子, 其还可任选地包含一个或多个(例如1个、2个、3个或4个)选自N、O、C=O、S、S=O和S(=O)₂的环成员; 所述氮杂环系通过氮原子与分子的其余部分连接。特别地, 3至14元氮杂环系为在环中具有3-14个碳原子及杂原子(其中至少一个为氮原子)的基团, 其包括但不限于三元氮杂环系(如氮丙啶基)、四元氮杂环系(如氮杂环丁烷基)、五元氮杂环系(如吡咯基、四氢吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷酮基、咪唑基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基)、六元氮杂环系(如哌啶基、吗啉基、硫吗啉基、哌嗪基)、七元氮杂环系等。

术语“取代”指所指定的原子上的一個或多个(例如1个、2个、3个或4个)氢被所选择的基团代替, 条件是未超过所指定的原子在当前情况下的正常原子价并且所述取代形成稳定的化合物。所选的替代基团数量是当这种组合形成稳定的化合物时才允许的。

如果取代基被描述为“任选地被取代”, 则取代基可(1)未被取代或(2)被取代。如果取代基的碳被描述为任选地被取代基列表中的一个或多个取代, 则碳上的一个或多个氢可单独和/或一起被独立地选择的任选的取代基替代。如果取代基的氮被描述为任选地被取代基列表中的一个或多个取代, 则氮上的一个或多个氢可各自被独立地选择的任选的取代基替代。

如果取代基被描述为“独立地选自”, 则各取代基可与另一(其他)取代基相同或不同。

如本文中所使用, 术语“一个或多个”意指在合理条件下的1个或超过1个, 例如2个、3个、4个、5个或10个。

除非指明, 否则如本文中所使用, 取代基的连接点可来自取代基的任意适宜位置。

当取代基的键显示为穿过环中键而未指定位置时, 则这样的取代基可键连至该可取代的环中的任一适当的成环原子。

本发明还包括所有药学上可接受的同位素标记的化合物, 其与本发明的化合物相同, 除了一个或多个原子被具有相同原子序数但原子质量或质量数不同于在自然界中占优势的原子质量或质量数的原子替代。适合包含入本发明的化合物中的同位素的实例包括(但不限于)氢的同位素(例如氘(D, ²H)、氚(T, ³H)); 碳的同位素(例如¹¹C、¹³C及¹⁴C); 氯的同位素(例如³⁶Cl); 氟的同位素(例如¹⁸F); 碘的同位素(例如¹²³I及¹²⁵I); 氮的同位素(例如¹³N及¹⁵N); 氧的同位素(例如¹⁵O、¹⁷O及¹⁸O); 磷的同位素(例如³²P); 及硫的同位素(例如³⁵S)。某些同位素标记的本发明的化合物可用于药物和/或底物组织分布研究(例如分析)中。本发明的药学上可接受的溶剂合物包括其中结晶溶剂可被同位素取代的那些, 例如, D₂O、丙酮-*d*₆或DMSO-*d*₆。

术语“立体异构体”表示由于至少一个不对称中心形成的异构体。在具有一个或多个(例如1个、2个、3个或4个)不对称中心的化合物中, 其可产生外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单独的非对映异构体。特定个别分子也可以几何异构体(顺式/反式)存在。类似地, 本发明的化合物可以两种或更多种处于快速平衡的结构不同的形式的混合物(通常称作互变异构体)存在。互变异构体的代表性实例包括酮-烯醇互变异构体、苯酚-酮互变异构体、亚硝基-肟互变异构体、亚胺-烯胺互变异构体等。例如, 二氢嘧啶基团在溶液中可以下列互变异构形式平衡存在:



。要理解, 本申请的范围涵盖所有这样的以任意比例(例如60%、65%、70%、

75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%)的异构体或其混合物。

本文中可使用实线(——)、实楔形(—)、虚楔形(-----)或波浪线(~~~~)描绘本发明的化合物的碳-碳键。使用实线以描绘键连至不对称碳原子的键表示,包括该碳原子处的所有可能的立体异构体(例如,特定的对映异构体、外消旋混合物等)。使用波浪线以描绘键连至亚烯基的键表示,包括该化学键处的所有可能的立体异构体(例如,特定的顺反异构体、任意比例的顺反异构体的混合物、或外消旋混合物等)。使用实或虚楔形以描绘键连至不对称碳原子的键表示,存在所示的立体异构体。当存在于外消旋混合物中时,使用实及虚楔形以定义相对立体化学,而非绝对立体化学。除非另外指明,否则本发明的化合物可以为立体异构体(其包括顺式及反式异构体、光学异构体(例如 R 及 S 对映异构体)、非对映异构体、几何异构体、旋转异构体、构象异构体、阻转异构体及其混合物)的形式存在。本发明的化合物可表现一种以上类型的异构现象,且由其混合物(例如外消旋混合物及非对映异构体对)组成。

本发明涵盖本发明化合物的所有可能的结晶形式或多晶型物,其可为单一多晶型物或多于一种多晶型物的任意比例的混合物。

还应当理解,本发明的化合物可以游离形式存在用于治疗,或适当时,以其药学上可接受的衍生物形式存在。在本发明中,药学上可接受的衍生物包括但不限于,药学上可接受的盐、酯、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药,在将它们向需要其的患者给药后,能够直接或间接提供本发明的化合物或其代谢物或残余物。因此,当在本文中提及“本发明的化合物”时,也意在涵盖化合物的上述各种衍生物形式。

本发明的化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成盐及碱加成盐。

适合的酸加成盐由形成药学可接受盐的酸来形成,包括适当的无机酸和有机酸。实例包括天冬氨酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、六氟磷酸盐、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐(naphthylate)、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐及其它类似的盐。

适合的碱加成盐由形成药学可接受盐的碱来形成,包括适当的无机碱和有机碱。实例包括铝盐、精氨酸盐、胆碱盐、二乙胺盐、赖氨酸盐、镁盐、葡甲胺盐、钾盐及其它类似的盐。

适合的盐的综述参见 Stahl 及 Wermuth 的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” (Wiley-VCH, 2002)。用于制备本发明的化合物的药学上可接受的盐的方法为本领域技术人员已知的。

如本文中所使用,术语“酯”意指衍生自本申请中各个通式化合物的酯,其包括生理上可水解的酯,可在生理条件下水解以释放游离酸或醇形式的本发明的化合物。本发明的化合物本身也可以是酯。

本发明的化合物可以溶剂合物(例如:水合物)的形式存在,其中本发明的化合物包含作为所述化合物晶格的结构要素的极性溶剂,特别是例如水、甲醇或乙醇。极性溶剂特别是水的量可以化学计量比或非化学计量比存在。

在本发明的范围内还包括本发明的化合物的代谢物,即在给药本发明的化合物时体内形成的物质。这样的产物可由例如被给药的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、酶解等产生。因此,本发明包括本发明的化合物的代谢物,包括通过使本发明的化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的时间的方法制得的化合物。

本发明在其范围内进一步包括本发明的化合物的前药,其为自身可具有药理学活性或无药理学活性的本发明的化合物的某些衍生物,其当被给药至身体中或其上时可通例如水解裂解转化成具有期望活性的本发明的化合物。通常这样的前药会是所述化合物的官能团衍生物,其易于在体内转化成期望的治疗活性化合物。关于前药的使用的其他信息可参见“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”,第14卷,ACS Symposium Series (T. Higuchi及V. Stella)及“Bioreversible Carriers in Drug Design,” Pergamon Press, 1987 (E. B. Roche编辑, American Pharmaceutical Association)。本发明的前药可例如通过用本领域技术人员已知作为“前-部分(pro-moiety) (例如“Design of Prodrugs”, H. Bundgaard (Elsevier, 1985)中所述)”的某些部分替代本发明的化合物中存在的适当官能团来制备。

本发明还涵盖含有保护基的本发明的化合物。在制备本发明的化合物的任何过程中,保护在任何有关分子上的敏感基团或反应基团可能是必需的和/或期望的,由此形成本发明的化合物的化学保护形式。这可以通过常规的保护基实现,例如,在 Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; 和 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 中所述的那些保护基,这些参考文献通过援引加入本文。使用本领域已知的

方法, 在适当的后续阶段可以移除保护基。

如本文中所使用, 术语“约”是指在所述数值的 $\pm 10\%$ 范围内, 优选 $\pm 5\%$ 范围内, 更优选 $\pm 2\%$ 范围内。

5 发明详细描述

化合物及其制备方法

在一个实施方案中, 本发明提供化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药, 其中所述化合物具有式 I 或式 Ia 的结构:



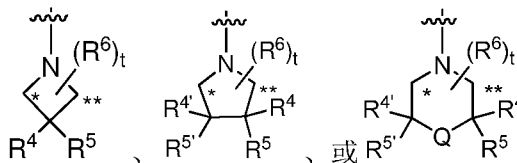
其中:

Ar^1 和 Ar^2 各自独立地选自 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 其任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-CN、-NO₂、-N(R)₂、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基硫基和 C_{3-6} 环烷基的取代基取代;

L 不存在或者选自 -O-、-S- 和 -NR-;

R^1 和 R^2 各自独立地选自 H (包括 ¹H、²H、³H)、 C_{1-6} 烷基(例如: 氘代 C_{1-6} 烷基)和 C_{3-6} 环烷基;

R^3 为选自下列结构的四元、五元、六元或七元氮杂环系:



Q 选自 $-(CR^aR^{a'})_g-$ 、-NR^a-、-O-、-S-、-S(=O)- 和 -S(=O)₂-;

R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、 $R^{5'}$ 和 R^6 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、-COOH、-CN、-NO₂、-N(R)₂、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、-W- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 亚烷基-W-R、-W- C_{1-6} 亚烷基-W'-R、-W- C_{2-6} 烯基、- C_{2-6} 亚烯基-W-R、-W- C_{2-6} 亚烯基-W'-R 和 C_{3-6} 环烷基, 其中所述亚烷基和亚烯基任选地进一步被一个或多个 W 间隔; 或者 R^a 与 $R^{a'}$ 一起、 R^4 与 R^5 一起和/或 $R^{4'}$ 与 $R^{5'}$ 一起, 在每次出现时各自独立地形成基团=CH-W-R; 条件是当 R^3 不是四元氮杂环系时, R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、 $R^{5'}$ 和 R^6 不同时为氢, 并且不为选自 -COOH、- C_{1-6} 亚烷基-OH 和 - C_{1-6} 亚烷基-C(=O)OH 的基团; 且当 R^3 为四元氮杂环系时, R^4 、 R^5 和 R^6 不同时为氢;

R^6 连接在上述氮杂环系结构中*和/或**标记的环碳原子上;

W 和 W' 在每次出现时各自独立地选自 O、C(=O)、C(=O)O、NR、NC(=O)、N(S=O)、NS(=O)₂、S、S=O 和 S(=O)₂;

R 在每次出现时各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;

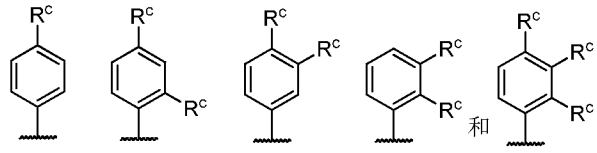
g 为 1 或 2; 并且

t 为 0、1、2 或 3, 条件是 t 不大于对应基团上可被取代的位置的数目, 并且当 t 大于 1 时, 每个 R^6 可以相同或不同。

在优选的实施方案中, 本发明提供化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药, 其中所述化合物具有式 II 或式 IIa 的结构:

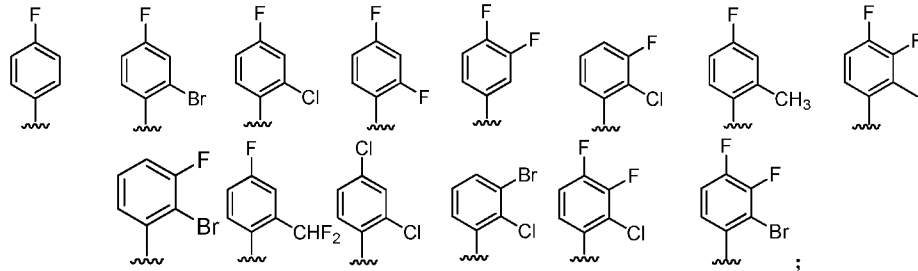


在优选的实施方案中, 本发明提供化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药, 其中 Ar^1 选自:

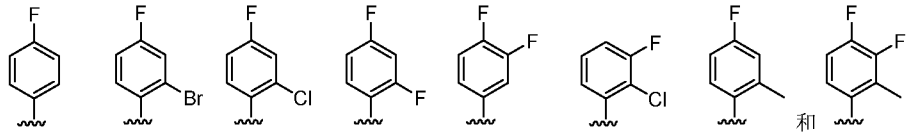


其中 R^c 在每次出现时各自独立地选自 F、Cl、Br、I、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基；
优选地， R^c 在每次出现时各自独立地选自 F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基；

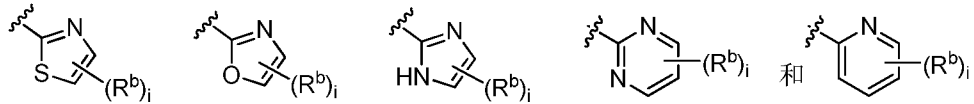
Ar^1 更优选自：



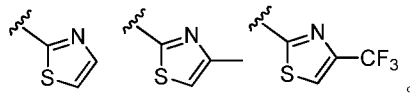
Ar^1 特别优选自：



在优选的实施方案中，本发明提供化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中 Ar^2 选自：



R^b 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基；优选地， R^b 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基；并且 i 为 0、1 或 2；

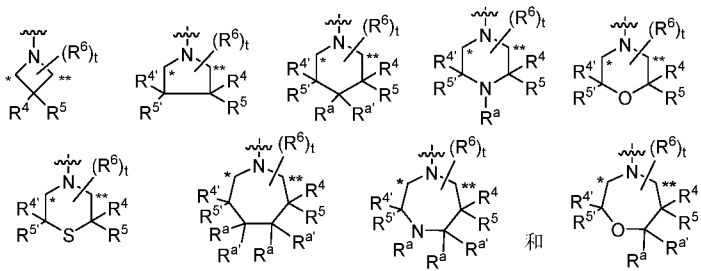


Ar^2 优选自：

在优选的实施方案中，L 为 -O-。

在优选的实施方案中， R^1 和 R^2 各自独立地选自 H (包括 ^1H 、 ^2H 、 ^3H)、甲基、乙基、正丙基和异丙基。

在优选的实施方案中， R^3 为选自下列结构的四元、五元、六元或七元氮杂环系：



R^6 连接在上述氮杂环系结构中*和/或**标记的环碳原子上。

在优选的实施方案中， R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、 $R^{5'}$ 和 R^6 在每次出现时各自独立地选自 H、F、Cl、Br、 $-(CR^{7a}R^{7a'})_mOH$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-(CR^{7a}R^{7a'})_mCOOH$ 、 $-C(R^7)=C(R^{7a})(CR^{7a'})_mCOOH$ 和 $-(CR^{7a}R^{7a'})_m-W-(CR^{7a'}R^{7a'})_nCOOH$ ，所述 $-(CR^{7a}R^{7a'})_m-W-(CR^{7a'}R^{7a'})_nCOOH$ 优选为 $-(CR^{7a}R^{7a'})_mO(CR^{7a'}R^{7a'})_nCOOH$ 、 $-(CR^{7a}R^{7a'})_mNR(CR^{7a'}R^{7a'})_nCOOH$ 或 $-(CR^{7a}R^{7a'})_mS(=O)_j(CR^{7a'}R^{7a'})_nCOOH$ ；

或者 R^a 与 $R^{a'}$ 一起、 R^4 与 $R^{4'}$ 一起和/或 R^5 与 $R^{5'}$ 一起，在每次出现时各自独立地形成基团 $=CH-W-R$ ；

R^7 、 $R^{7'}$ 、 R^{7a} 、 $R^{7a'}$ 在每次出现时各自独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基；

R 选自 H、甲基、乙基、丙基和环丙基；

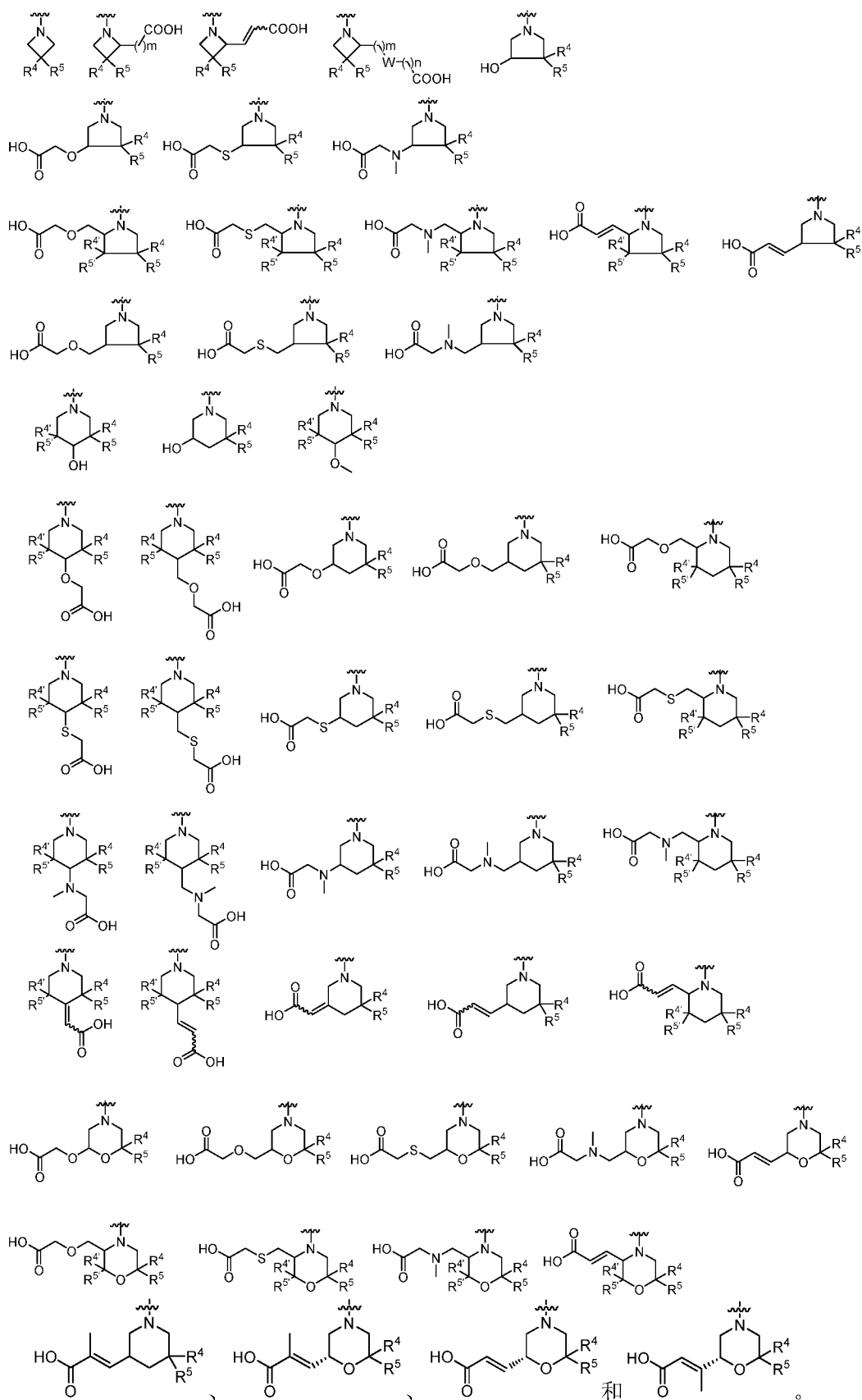
m 为 0、1、2、3 或 4；

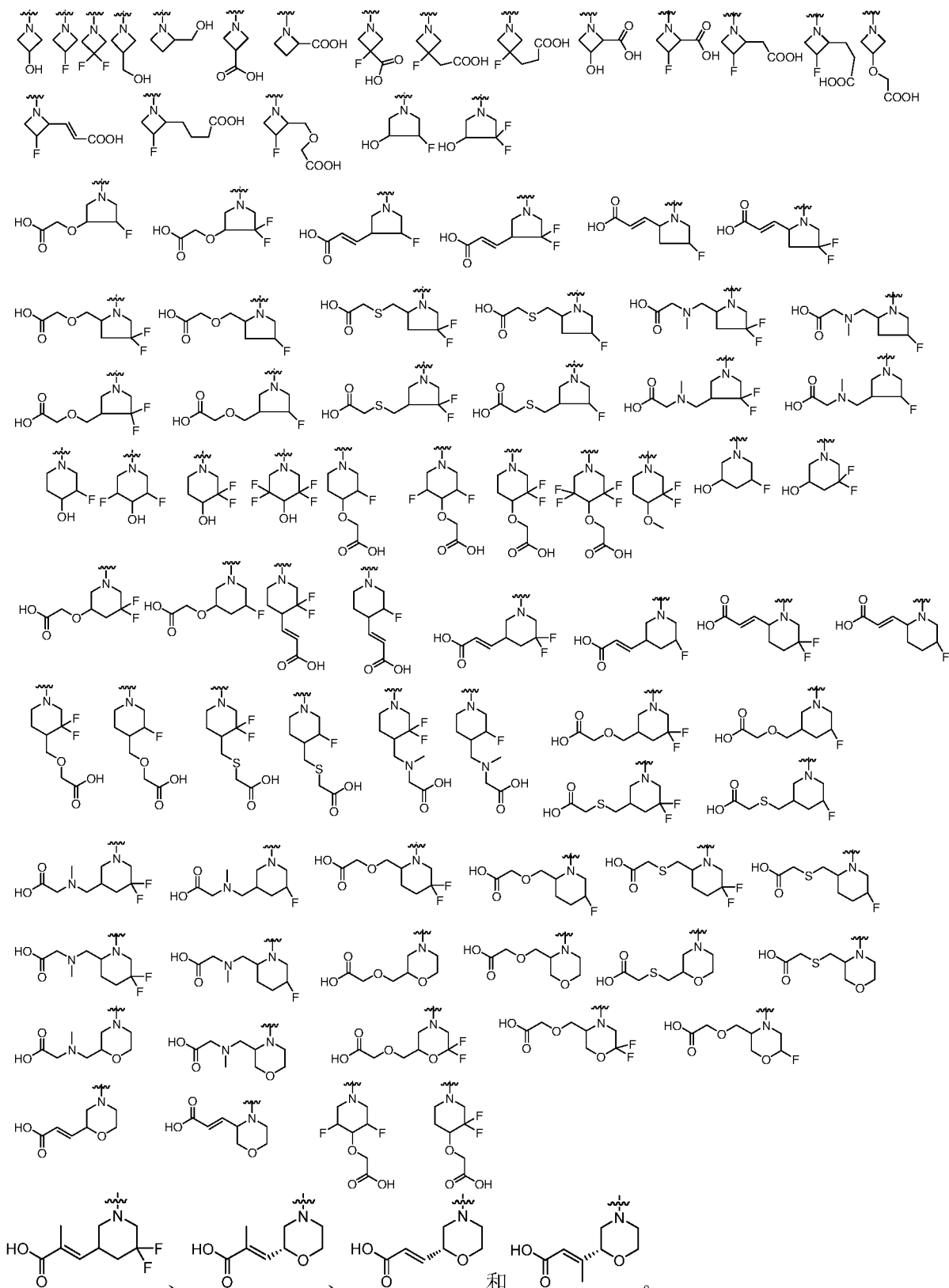
n 为 1、2、3 或 4；并且
j 为 0、1 或 2。

在更优选的实施方案中， R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、 $R^{5'}$ 和 R^6 在每次出现时各自独立地选自 H、F、
-OH、-CH₂OH、-OCH₃、-COOH、-CH₂COOH、-(CH₂)₂COOH、-(CH₂)₃COOH、-CH=CHCOOH、
5 -OCH₂COOH、-SCH₂COOH、-N(CH₃)CH₂COOH、-CH₂OCH₂COOH、-CH₂SCH₂COOH、
-CH₂N(CH₃)CH₂COOH、-C(CH₃)=CHCOOH 和 -CH=C(CH₃)COOH。

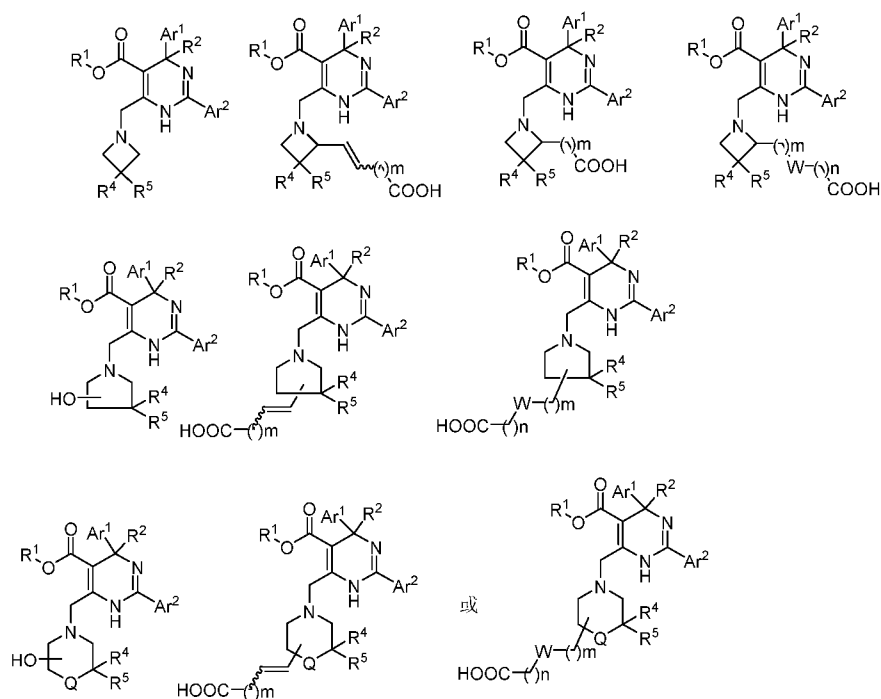
在特别优选的实施方案中， R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、 $R^{5'}$ 和 R^6 在每次出现时各自独立地选自 H、F、
-OH、-CH₂OH、-OCH₃、-COOH、-CH₂COOH、-(CH₂)₂COOH、-(CH₂)₃COOH、-CH=CHCOOH、
-OCH₂COOH、-SCH₂COOH、-N(CH₃)CH₂COOH、-CH₂OCH₂COOH、-CH₂SCH₂COOH 和
10 -CH₂N(CH₃)CH₂COOH。

在优选的实施方案中， R^3 选自：



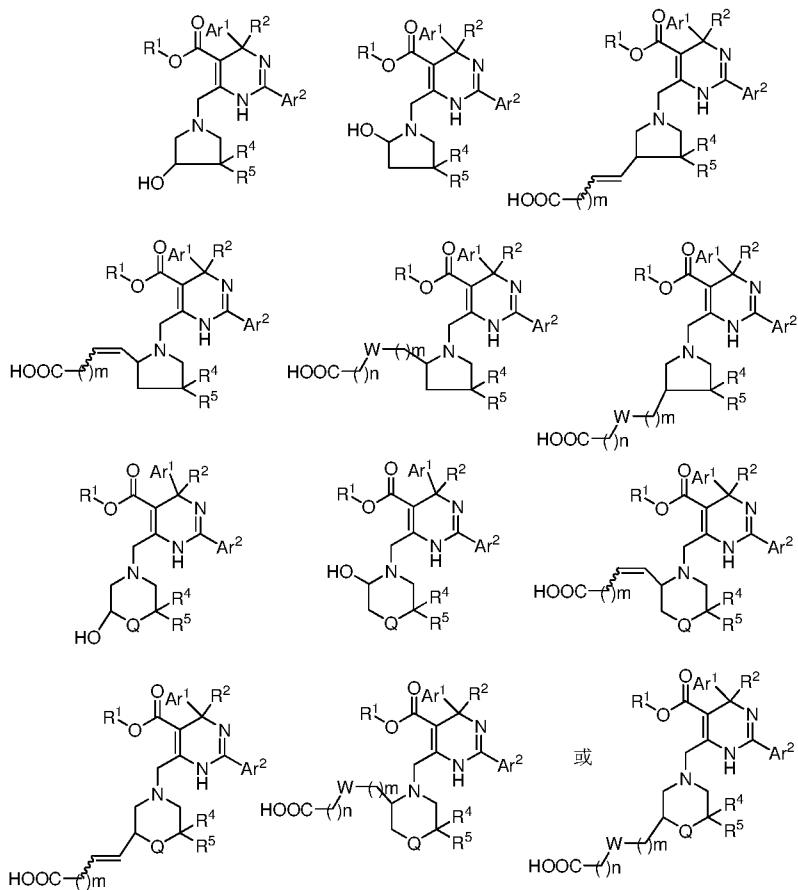


在部分实施方案中，本发明提供化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中所述化合物具有以下结构：



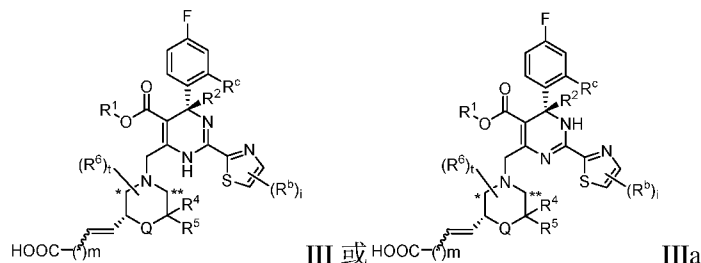
在部分实施方案中，本发明提供化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中所述化合物具有以下结构：

5



在部分实施方案中，本发明提供化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中所述化合物具有以下结

构:



其中:

R^1 和 R^2 各自独立地选自 H (包括 ^1H 、 ^2H 、 ^3H)、 C_{1-6} 烷基(例如: 氘代 C_{1-6} 烷基)和 C_{3-6} 环烷基, 并且 R^1 优选为甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基;

Q 为 $-(\text{CR}^a\text{R}^{a'})_g$ -或 $-\text{O}-$;

R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^4 、 R^5 和 R^6 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素(例如 F)、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-\text{W}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- $\text{W}-\text{R}$ 、 $-\text{W}-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- $\text{W}'-\text{R}$ 、 $-\text{W}-\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $-\text{C}_{2-6}$ 亚烯基- $\text{W}-\text{R}$ 、 $-\text{W}-\text{C}_{2-6}$ 亚烯基- $\text{W}'-\text{R}$ 和 C_{3-6} 环烷基, 其中所述亚烷基和亚烯基任选地进一步被一个或多个 W 间隔;

R^b 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;

R^c 在每次出现时各自独立地选自 F、Cl、Br、I、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基, 并且 R^c 优选为 Cl 或 Br;

R^6 连接在通式结构中*和/或**标记的环碳原子上;

W 和 W' 在每次出现时各自独立地选自 O、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 、NR、 $\text{NC}(=\text{O})$ 、 $\text{N}(\text{S}=\text{O})$ 、 $\text{NS}(=\text{O})_2$ 、S、 $\text{S}=\text{O}$ 和 $\text{S}(=\text{O})_2$;

R 在每次出现时各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;

g 为 1 或 2;

i 为 0、1 或 2;

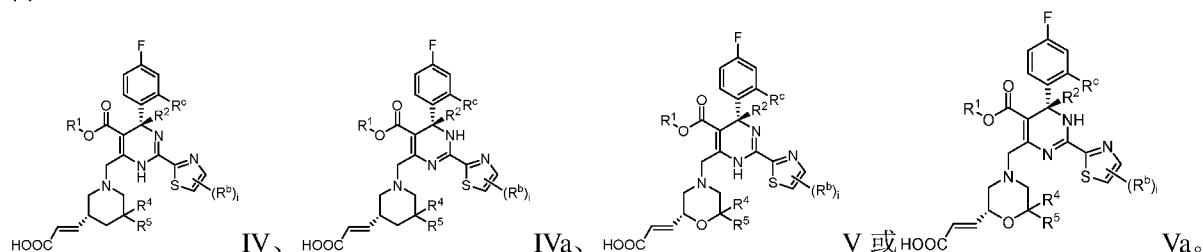
m 为 0、1、2、3 或 4; 并且

t 为 0、1 或 2, 条件是当 t 大于 1 时, 每个 R^6 可以相同或不同。

在部分实施方案中, R^b 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;

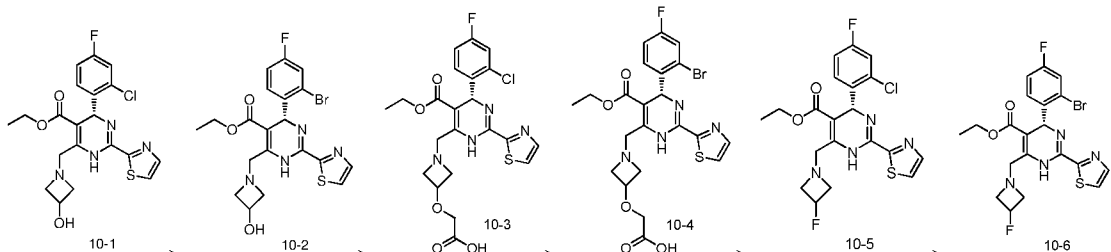
在部分实施方案中, R^c 在每次出现时各自独立地选自 F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基, 并且 R^c 优选为 Cl 或 Br;

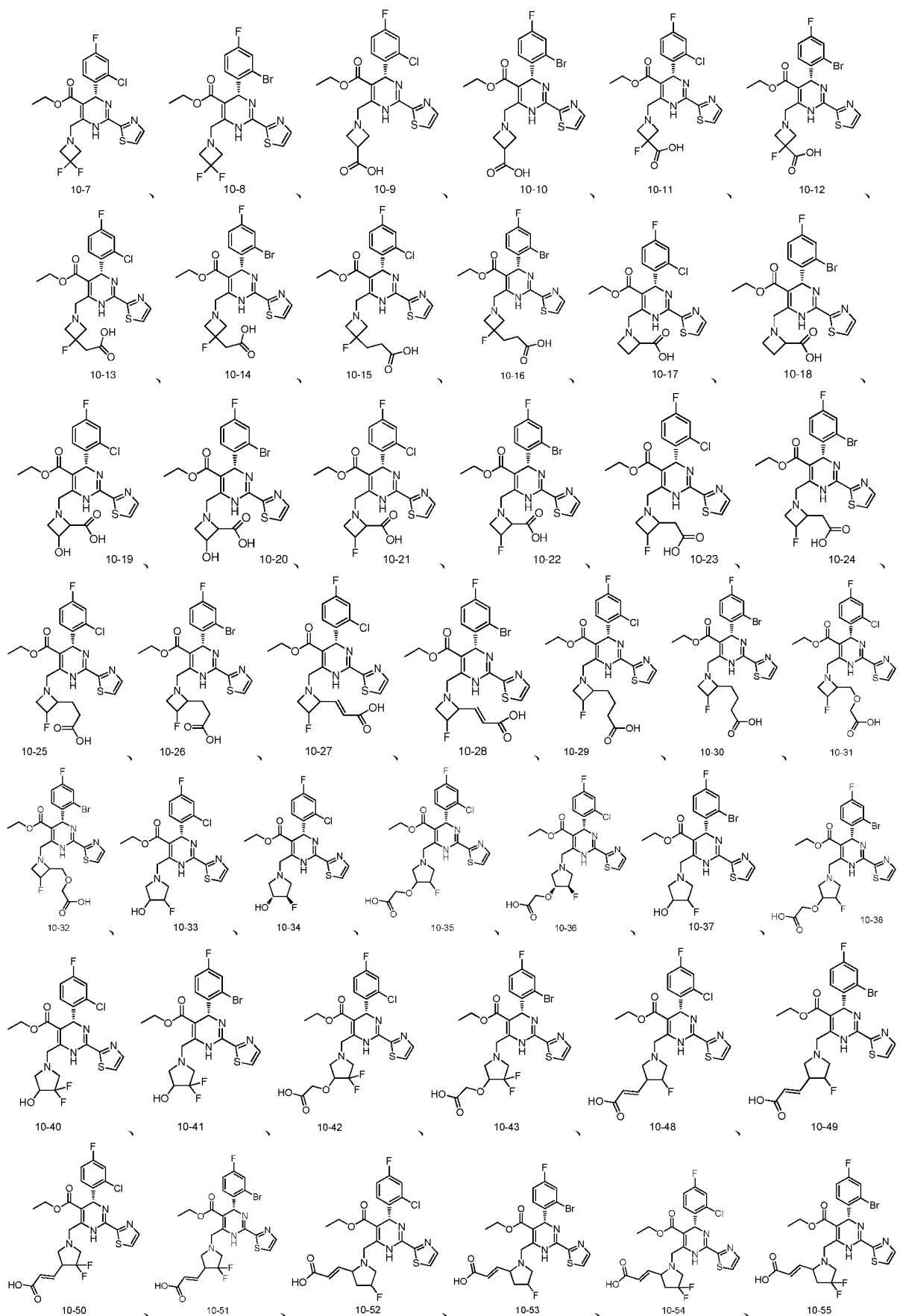
在部分实施方案中, 本发明提供化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药, 其中所述化合物具有以下结构:

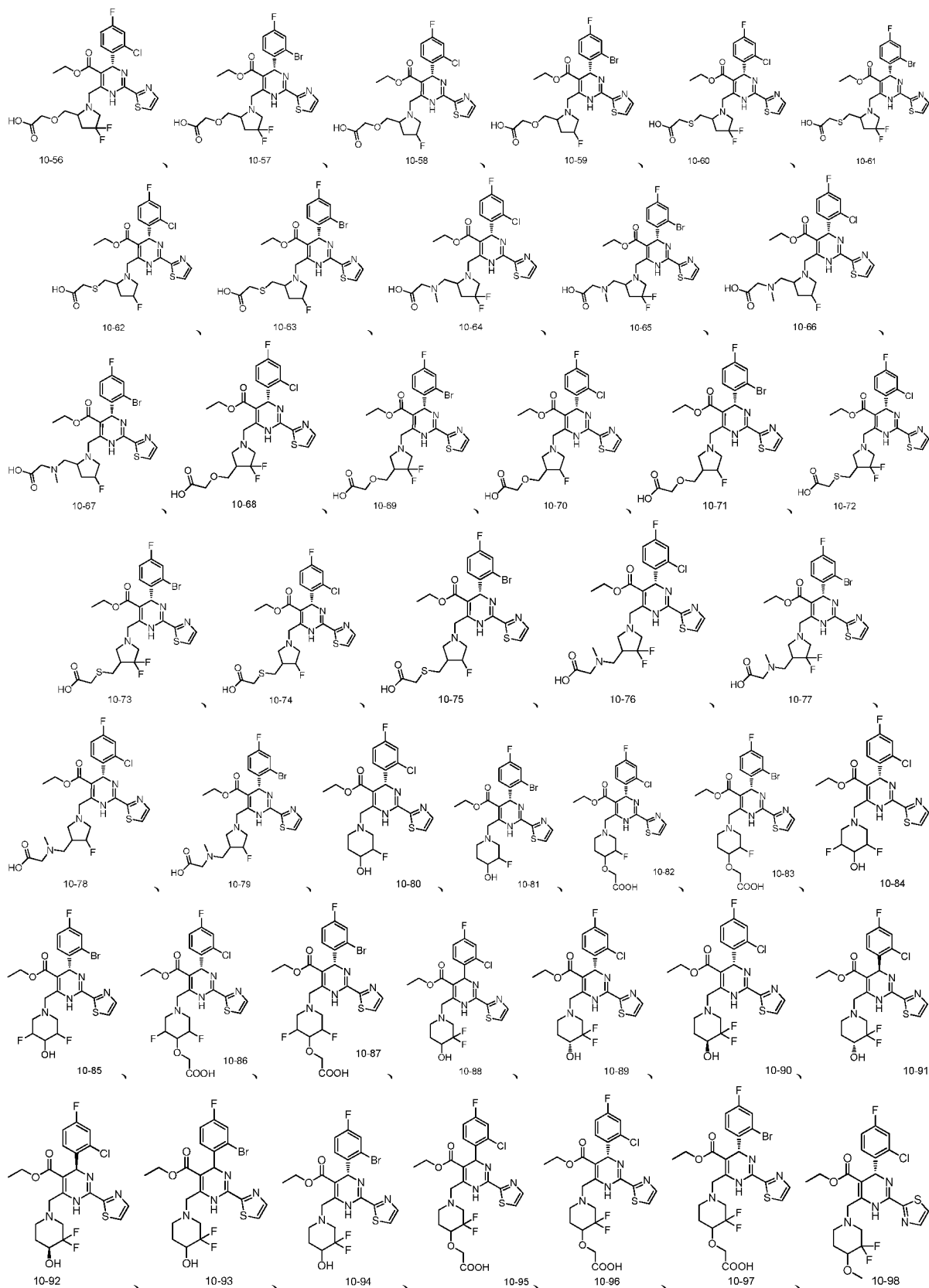


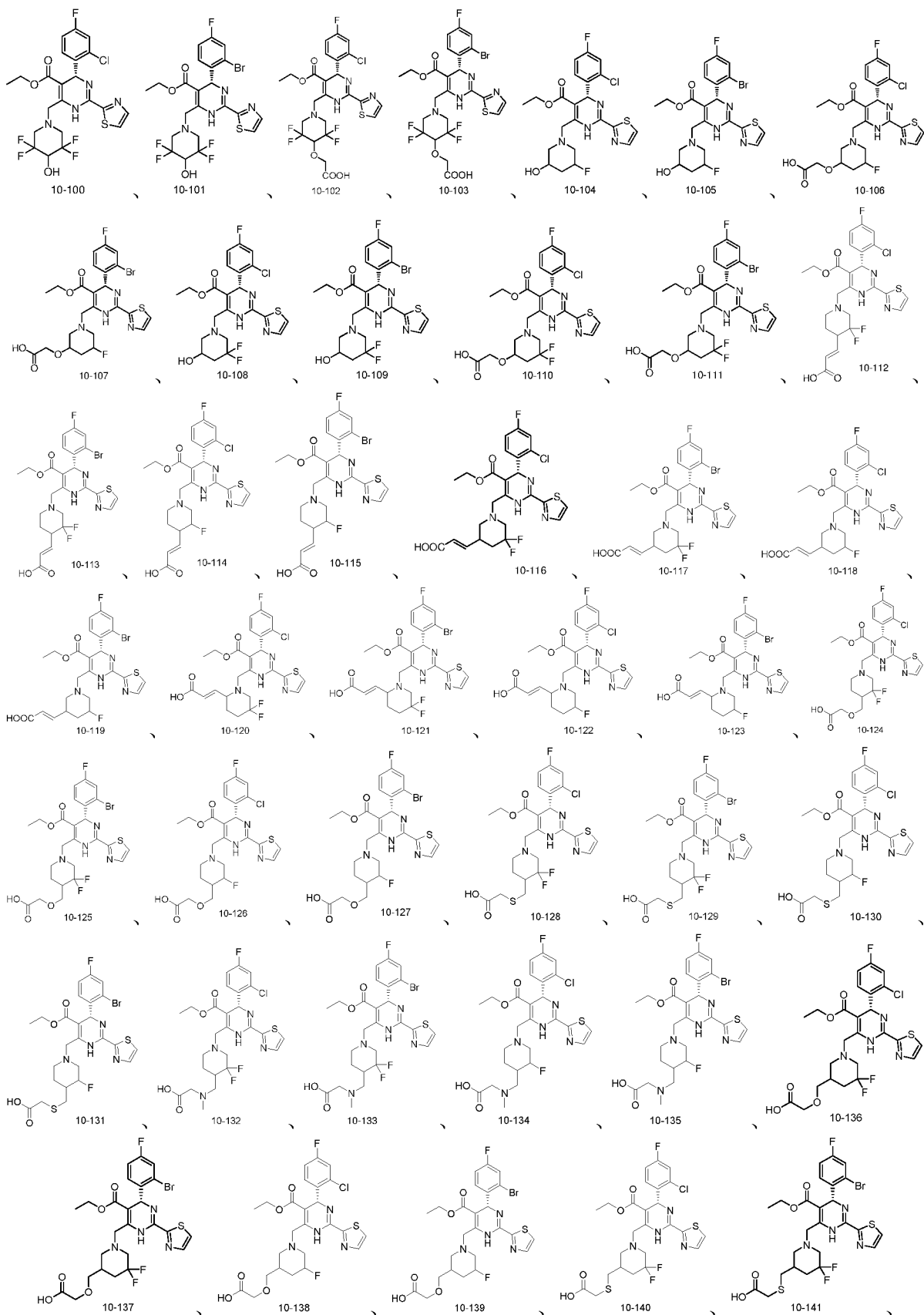
本发明涵盖对各个实施方案进行任意适当组合所得的化合物。

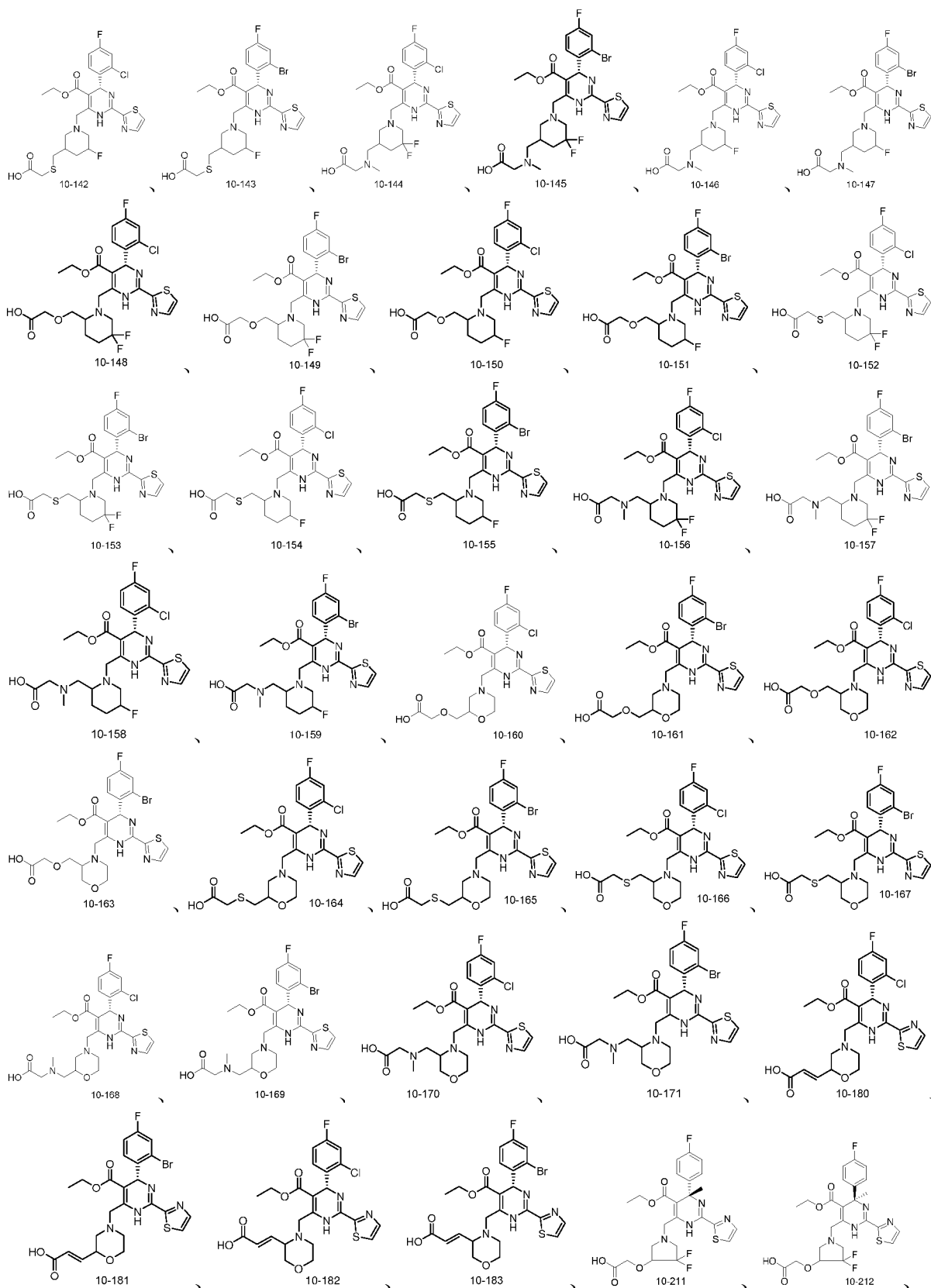
在优选的实施方案中, 本发明提供化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药, 其中所述化合物选自:

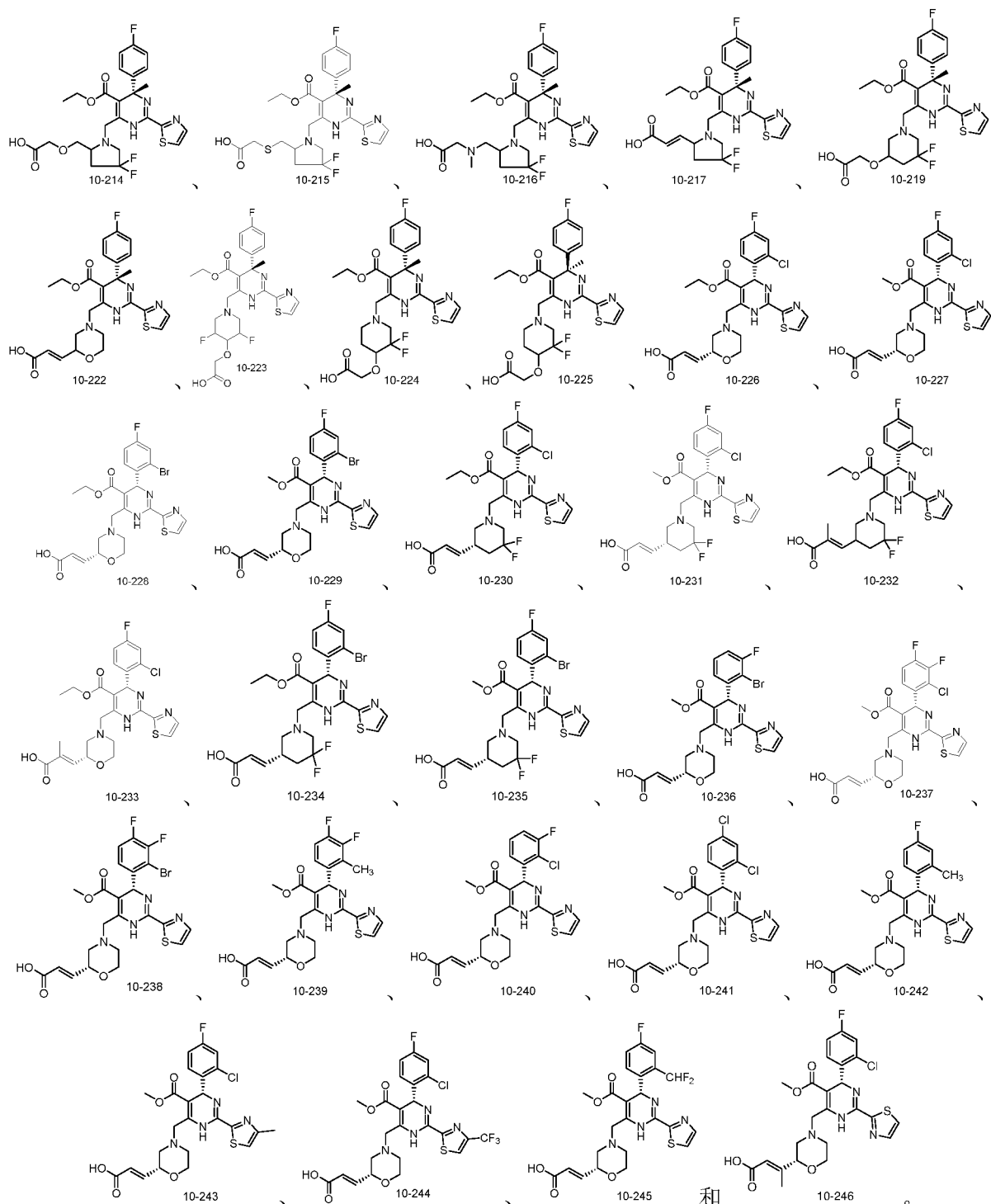




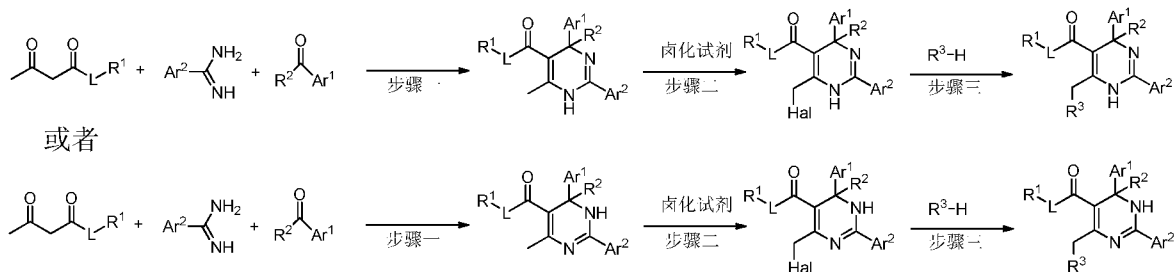








本发明的实施方案提供制备本发明的化合物的方法，所述方法包括以下步骤：



其中：

Hal 选自 F、Cl、Br 和 I；

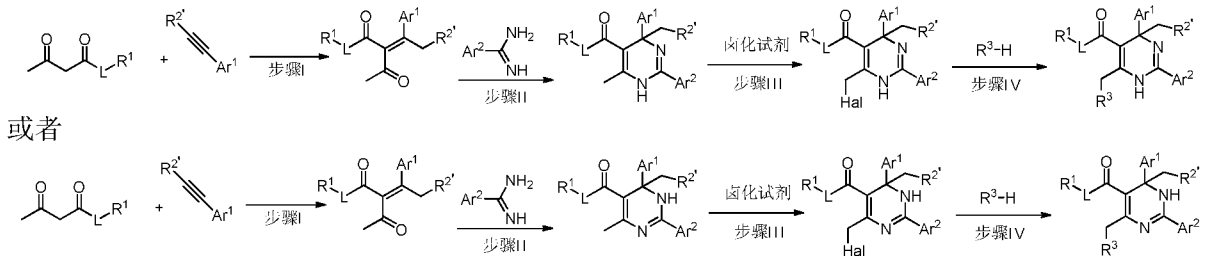
卤化试剂选自 Cl_2 、 Br_2 、 I_2 、N-氯代琥珀酰亚胺、N-溴代丁二酰亚胺和 N-碘代丁二酰亚胺；
其余各基团如上述所定义；

步骤一在碱金属盐(例如乙酸钾、乙酸钠、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸氢钠等)存在下于质子性溶剂(例如 2,2,2-三氟乙醇、2,2-二氟乙醇、2-氟乙醇、乙醇、氟甲醇、六氟异丙醇等)中进行；

5 步骤二在非质子性溶剂(例如四氯化碳、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等)中进行；并且

步骤三在非质子性溶剂(例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、乙腈、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙醚、叔丁基甲基醚、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮等)中，在有机碱(例如 N,N-二异丙基乙胺、三乙胺、1,8-二氮二环[5.4.0]-7-十一烯、4-二甲氨基吡啶、N-甲基吗啉、N-甲基哌啶、N-甲基四氢吡咯等)或无机碱(例如乙酸钾、乙酸钠、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸氢钠、氯化钠、叔丁醇钾等)的存在下进行。

当本发明的式 I 或式 Ia 的化合物中 R^2 为 C_{1-6} 烷基时，其也可通过包括以下步骤的方法合成：



其中：

$\text{R}^{2'}$ 为 H 或 C_{1-5} 烷基；

Hal 选自 F、Cl、Br 和 I；

卤化试剂选自 Cl_2 、 Br_2 、 I_2 、N-氯代琥珀酰亚胺、N-溴代丁二酰亚胺和 N-碘代丁二酰亚胺；

其余各基团如上述所定义；

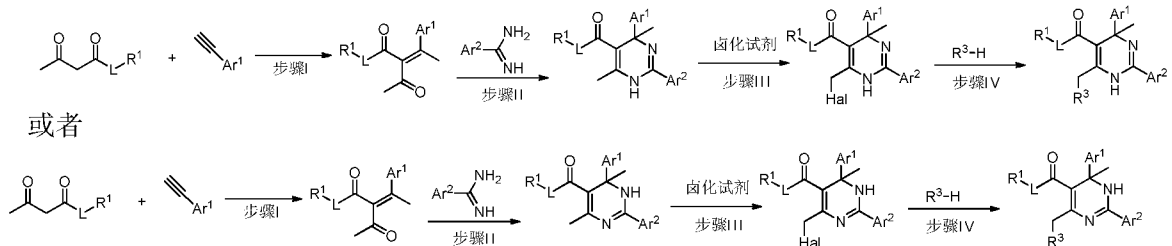
步骤 I 在路易斯酸(例如三氟甲磺酸盐(如三氟甲磺酸铟、三氟甲磺酸铋等)、三氟甲磺酸酯(如三氟甲磺酸三甲基硅酯)、三氟化硼、三氯化铝等)存在下于非极性溶剂(例如邻二甲苯、甲苯、苯甲醚等)中进行；

步骤 II 在有机碱(例如 N,N-二异丙基乙胺、三乙胺、1,8-二氮二环[5.4.0]-7-十一烯、4-二甲氨基吡啶、N-甲基吗啉、N-甲基哌啶、N-甲基四氢吡咯等)或无机碱(例如乙酸钾、乙酸钠、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸氢钠、氯化钠、叔丁醇钾等)的存在下，在非质子性溶剂(例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、乙腈、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙醚、叔丁基甲基醚、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮等)中进行；

步骤 III 在非质子性溶剂(例如四氯化碳、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等)中进行；并且

步骤 IV 在非质子性溶剂(例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、乙腈、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙醚、叔丁基甲基醚、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮等)中，在有机碱(例如 N,N-二异丙基乙胺、三乙胺、1,8-二氮二环[5.4.0]-7-十一烯、4-二甲氨基吡啶、N-甲基吗啉、N-甲基哌啶、N-甲基四氢吡咯等)或无机碱(例如乙酸钾、乙酸钠、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸氢钠、氯化钠、叔丁醇钾等)的存在下进行。

在优选的实施方案中，当本发明的式 I 或式 Ia 的化合物中 R^2 为甲基时，其也可通过包括以下步骤的方法合成：



其中各基团如上述所定义，并且步骤 I-IV 如上述进行。

药物组合物和治疗方法

本发明提供药物组合物，其包含预防或治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。在另种实施方案中，所述药物组合物还可包含一种或多种

其它治疗剂，例如用于预防或治疗病毒性疾病的其它治疗剂。

本发明还提供制备药物组合物的方法，所述方法包括将本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂组合。

5 本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药或者本发明的药物组合物在制备用于预防或治疗病毒性疾病的药物中的用途。

10 本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药或者本发明的药物组合物，其用于预防或治疗病毒性疾病。

在另种实施方案中，本发明提供预防或治疗病毒性疾病的方法，所述方法包括向需要其的个体给药有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药或者本发明的药物组合物。

15 本发明的化合物通过对衣壳蛋白装配的抑制作用来发挥抗病毒作用。因此，本发明的化合物可用于治疗在影响宿主的过程中涉及到衣壳蛋白装配的任意病毒，其包括但不限于甲型肝炎病毒(HAV)、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、流行性感冒病毒、疱疹病毒(HSV)和人类免疫缺陷病毒(HIV)。

20 因此，可使用本发明的化合物进行预防和治疗的病毒性疾病包括但不限于甲型病毒性肝炎、乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎、流行性感冒、疱疹和获得性免疫缺陷综合征(AIDS)，以及由上述疾病引发的相关症状或疾病(例如炎症、肝纤维化、肝硬化和肝癌等)。

本发明中“药学上可接受的载体”是指与治疗剂一同给药的稀释剂、辅剂、赋形剂或媒介物，并且其在合理的医学判断的范围内适于接触人类和/或其它动物的组织而没有过度的毒性、刺激、过敏反应或与合理的益处/风险比相应的其它问题或并发症。

25 在本发明的药物组合物中可使用的药学上可接受的载体包括但不限于无菌液体，例如水和油，包括那些石油、动物、植物或合成来源的油，例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。当所述药物组合物通过静脉内给药时，水是示例性载体。还可以使用生理盐水和葡萄糖及甘油水溶液作为液体载体，特别是用于注射液。适合的药物赋形剂包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽糖、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇等。所述组合物还可以视需要包含少量的湿润剂、乳化剂或 pH 缓冲剂。口服制剂可以包含标准载体，30 如药物级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。适合的药学上可接受的载体的实例如在 Remington's Pharmaceutical Sciences (1990)中所述。

35 本发明的药物组合物可以系统地作用和/或局部地作用。为此目的，它们可以适合的途径给药，例如通过注射(如静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、肌内注射，包括滴注)或经皮给药；或通过口服、含服、经鼻、透粘膜、局部、以眼用制剂的形式或通过吸入给药。对于这些给药途径，可以采用适合的剂型给药。

所述剂型包括但不限于片剂、胶囊剂、锭剂、硬糖剂、散剂、喷雾剂、乳膏剂、软膏剂、栓剂、凝胶剂、糊剂、洗剂、软膏剂、水性混悬剂、可注射溶液剂、酏剂、糖浆剂。

如本文中所使用的术语“有效量”指被给药后会在一定程度上缓解所治疗病症的一或多种症状的化合物的量。

40 可调整给药方案以提供最佳所需响应。例如，可以单次给药，可随时间施用数个分剂量，或可根据治疗情况按比例减少或增加剂量。要注意，剂量值可随病况的类型及严重性而变化，且可包括单次或多次剂量。要进一步理解，对于任何特定个体，具体的给药方案应是根据个体需要判断来随时间调整。

45 所给药的本发明的化合物的量会取决于所治疗的个体、病症或病况的严重程度、给药的频率、化合物的处置及处方医师的判断。一般而言，有效剂量在每日每kg体重约0.0001至约50 mg，例如约0.01至约10 mg/kg/日(单次或分次给药)。对70 kg的人而言，这会合计为约0.007 mg/日至约3500 mg/日，例如约0.7 mg/日至约700 mg/日。在一些情况下，不高于前述范围的下限的剂量水平可以是足够的，而在其它情况下，仍可在不引起任何有害副作用的情况下采用较大剂量，条件是首先将所述较大剂量分成数个较小剂量以在一整天中给药。

50 本发明的化合物在药物组合物中的含量或用量可以是约0.01 mg至约1000 mg，适合地是0.1-500 mg，优选0.5-300 mg，更优选1-150 mg，特别优选1-50 mg，例如1.5 mg、2 mg、4 mg、10 mg、25 mg

等。

除非另外说明, 否则如本文中所使用, 术语“治疗(treating)”意指逆转、减轻、抑制这样的术语所应用的病症或病况或者这样的病症或病况的一或多种症状的进展, 或预防这样的病症或病况或者这样的病症或病况的一或多种症状。

如本文所使用的“个体”包括人或非人动物。示例性人个体包括患有疾病(例如本文所述的疾病)的人个体(称为患者)或正常个体。本发明中“非人动物”包括所有脊椎动物, 例如非哺乳动物(例如鸟类、两栖动物、爬行动物)和哺乳动物, 例如非人灵长类、家畜和/或驯化动物(例如绵羊、犬、猫、奶牛、猪等)。

在另种实施方案中, 本发明的药物组合物还可以包含一种或多种另外的治疗剂或预防剂, 所述的治疗剂或预防剂为抗乙肝药物, 其包括但不限于拉米夫定、替比夫定、恩替卡韦、阿德福韦酯、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯富马酸盐以及替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐。

实施例

以下结合实施例进一步描述本发明, 但提供这些实施例不以任何方式限制本发明的范围, 其中的条件可适当任意组合。

除非另外说明, 均使用市售的无水溶剂和 HPLC 级溶剂而不经进一步的纯化。

用 Bruker 仪器(400 MHz)在环境温度下记录 ^1H NMR 光谱, 使用 TMS 为内标。化学位移(δ)以 ppm 为单位给出, 耦合常数(J)以赫兹(Hz)为单位给出。 ^1H NMR 波谱峰的裂分重数缩写如下: s (单峰)、d (双峰)、t (三重峰)、q (四重峰)、m (多重峰)、br (宽峰)。

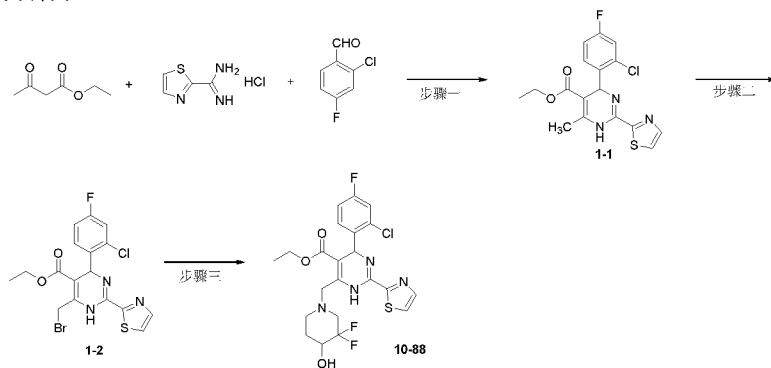
LC-MS 采用 Agilent 1200 液相色谱仪联用 Agilent 6120 Quadrupole 型质谱仪, 在 214 nm 及 254 nm 下检测。制备液相色谱法使用 SHIMADZU CBM-20A 及 Agilent 1260 型制备液相仪, C18 OBD 19×150 mm 5 μM 制备柱, 检测波长 214 nm, 流动相 A 为水, 流动相 B 为乙腈(添加 0.5% 甲酸), 按下表进行线性梯度洗脱:

时间(min)	A%	B%
0	90	10
15	40	60
30	10	90

本发明中的缩写具有以下含义:

缩写	含义	缩写	含义
DAST	二乙胺基三氟化硫	HOAc	乙酸
DEA	二乙胺	IPA	异丙醇
EA	乙酸乙酯	MeOH	甲醇
EtOH	乙醇	PE	石油醚
HEX	己烷	TLC	薄层色谱法

实施例一 4-(2-氯-4-氟苯基)-6-((3,3-二氟-4-羟基哌啶-1-基)甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯(10-88)的合成



步骤一: 4-(2-氯-4-氟苯基)-6-甲基-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯(1-1)的合成

在室温下, 将乙酰乙酸乙酯(4.7 g, 36.0 mmol)、噻唑-2-甲脒盐酸盐(5.4 g, 36.0 mmol), 2-氯-4-氟苯甲醛(5.8 g, 36.0 mmol)和乙酸钾(6.0 g, 60.0 mmol)加入到 2,2,2-三氟乙醇(100 mL)中, 加热至回流, 反应 16 小时。将反应液降至室温, 减压蒸除溶剂, 后处理得标题化合物(6.0 g)。ESI-MS (m/z): 380.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

步骤二：6-(溴甲基)-4-(2-氯-4-氟苯基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯(1-2)的合成

将化合物(1-1) (5.7 g, 15.0 mmol)溶于四氯化碳(60 mL)中, 升温至 50℃, 一次性加入 N-溴代丁二酰亚胺(2.7 g, 15.0 mmol), 反应 30 min。将反应液降至室温, 过滤移除不溶物, 浓缩得粗品纯化得标题化合物(6.0 g)。ESI-MS (m/z): 458.0 $[M + H]^+$ 。

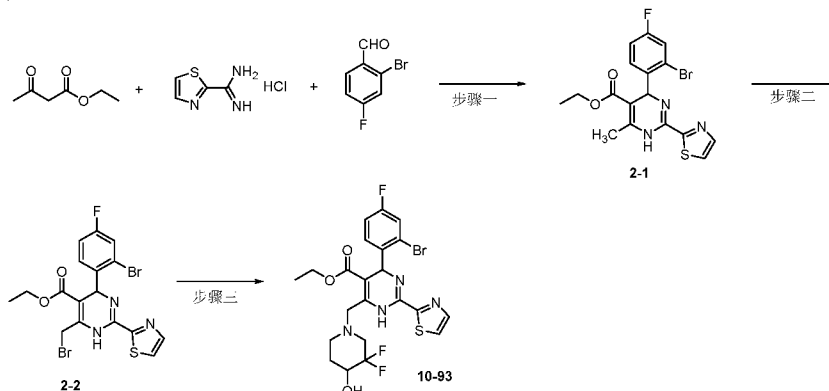
步骤三：4-(2-氯-4-氟苯基)-6-((3,3-二氟-4-羟基哌啶-1-基)甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯(10-88)的合成

在室温下, 将化合物(1-2) (68 mg, 0.14 mmol)、3,3-二氟哌啶-4-醇盐酸盐(34 mg, 0.2 mmol)和 N,N-二异丙基乙基胺(50 mg, 0.4 mmol)加入到二氯甲烷(3 mL)中, 在室温下反应过夜, 将反应液浓缩得粗品纯化得标题化合物(10-88) (27 mg)。

其结构表征如下:

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.54 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 3.14$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 3.14$ Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.19 (td, $J = 8.44, 2.64$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.62 (t, $J = 5.40$ Hz, 1H), 4.00-3.92 (m, 4H), 3.76 (s, 1H), 3.06-2.67 (m, 4H), 1.86 (d, $J = 3.52$ Hz, 1H), 1.74 (d, $J = 3.08$ Hz, 1H), 1.04 (t, $J = 7.12$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 515.2 $[M + H]^+$ 。

实施例二 4-(2-溴-4-氟苯基)-6-((3,3-二氟-4-羟基哌啶-1-基)甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯(10-93)的合成

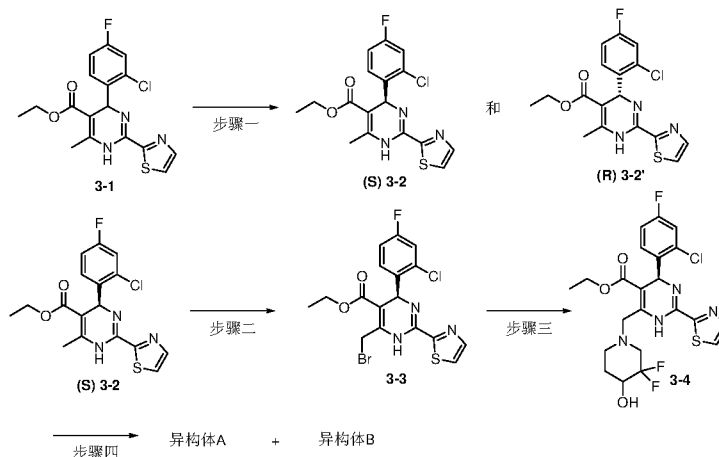


根据以上反应路线, 采用与实施例一中类似的操作(除在步骤一中用 2-溴-4-氟苯甲醛代替 2-氯-4-氟苯甲醛), 制备得到标题化合物(27 mg)。

其结构表征如下:

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.54 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 3.14$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 3.14$ Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.19 (td, $J = 8.44, 2.64$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.62 (t, $J = 5.40$ Hz, 1H), 4.00-3.92 (m, 4H), 3.76 (s, 1H), 3.06-2.67 (m, 4H), 1.86 (d, $J = 3.52$ Hz, 1H), 1.74 (d, $J = 3.08$ Hz, 1H), 1.04 (t, $J = 7.12$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 559.2 $[M + H]^+$ 。

实施例三 (S)-4-(2-氯-4-氟苯基)-6-((3,3-二氟-4-羟基哌啶-1-基)甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯异构体 A 和(S)-4-(2-氯-4-氟苯基)-6-((3,3-二氟-4-羟基哌啶-1-基)甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯-异构体 B 的合成



步骤一：4-(2-氯-4-氟苯基)-6-甲基-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯(3-1)的分离

将化合物(3-1) (10 g)通过手性色谱法分离, 分离条件如下: 分离柱 CHIRALPAK IE 0.46 cm I.D. ×

15 cm L, 流动相: MeOH/DEA=100/0.1 (V/V), 流速 1.0 ml/min, 波长 UV 254 nm, 温度 35 °C。

分离得到(S)-4-(2-氯-4-氟苯基)-6-甲基-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯(3-2) 4.7 g, ee%=99.9%, R_t =2.642 min。ESI-MS (m/z): 380.1 [M + H]⁺; 和

(R)-4-(2-氯-4-氟苯基)-6-甲基-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯(3-2') 4.5 g, ee%=99.9%,

5 R_t =4.783 min。ESI-MS (m/z): 380.1 [M + H]⁺。

步骤二至步骤三

以化合物(3-2)为原料, 采用与实施例一步骤二和步骤三中类似的操作, 制备得到(S)-4-(2-氯-4-氟苯基)-6-((3,3-二氟-4-羟基哌啶-1-基)甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯(3-4)。ESI-MS (m/z): 515.2 [M + H]⁺。

10 步骤四: 化合物(3-4)的分离

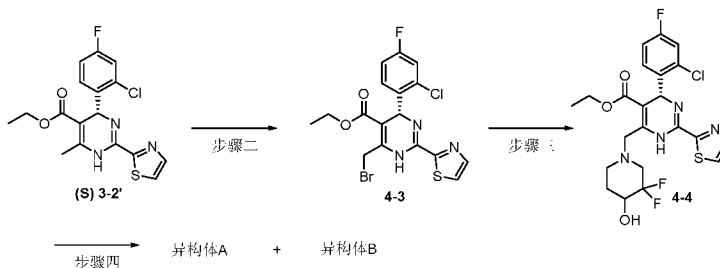
将化合物(3-4) (340 mg)通过手性色谱法分离, 分离条件如下: 分离柱 CHIRALPAK IE 0.46 cm I.D. × 15 cm L, 流动相: HEX:IPA=100/0.1 (V/V), 流速 1.0 ml/min, 波长 UV 254 nm, 温度 35 °C。其中, R_t =5.961 min 的产物为异构体 A, ee%=99.3%, 122 mg, 其结构表征如下:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.54 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 3.14 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 3.14 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.19 (td, *J* = 8.44, 2.64 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.62 (t, *J* = 5.40 Hz, 1H), 4.00-3.92 (m, 4H), 3.76 (s, 1H), 3.06-2.67 (m, 4H), 1.86 (d, *J* = 3.52 Hz, 1H), 1.74 (d, *J* = 3.08 Hz, 1H), 1.04 (t, *J* = 7.12 Hz, 3H)。ESI-MS (m/z): 515.2 [M + H]⁺; 和

其中 R_t =7.130 min 的产物为异构体 B, ee%=99.5%, 131 mg, 其结构表征如下:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.54 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 3.14 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 3.14 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.19 (td, *J* = 8.44, 2.64 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.62 (t, *J* = 5.40 Hz, 1H), 4.00-3.92 (m, 4H), 3.76 (s, 1H), 3.06-2.67 (m, 4H), 1.86 (d, *J* = 3.52 Hz, 1H), 1.74 (d, *J* = 3.08 Hz, 1H), 1.04 (t, *J* = 7.12 Hz, 3H)。ESI-MS (m/z): 515.2 [M + H]⁺。

实施例四 (R)-4-(2-氯-4-氟苯基)-6-((3,3-二氟-4-羟基哌啶-1-基)甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯-异构体 A 和(R)-4-(2-氯-4-氟苯基)-6-((3,3-二氟-4-羟基哌啶-1-基)甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯-异构体 B 的合成



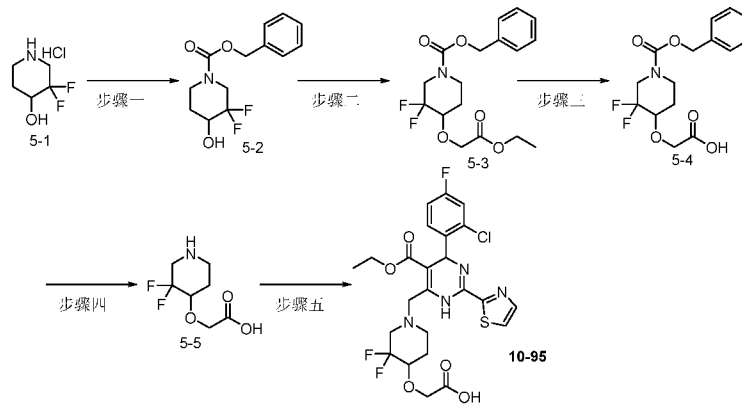
以化合物(3-2')为原料, 采用与实施例三类似的操作, 制备得到目标产物。其中 R_t =8.171 min 的产物为异构体 A, ee%=99.1%, 137 mg, 其结构表征如下:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.54 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 3.14 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 3.14 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.19 (td, *J* = 8.44, 2.64 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.62 (t, *J* = 5.40 Hz, 1H), 4.00-3.92 (m, 4H), 3.76 (s, 1H), 3.06-2.67 (m, 4H), 1.86 (d, *J* = 3.52 Hz, 1H), 1.74 (d, *J* = 3.08 Hz, 1H), 1.04 (t, *J* = 7.12 Hz, 3H)。ESI-MS (m/z): 515.2 [M + H]⁺; 和

其中 R_t =7.088 min 的产物为异构体 B, ee%=99.4%, 128 mg, 其结构表征如下:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.54 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 3.14 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 3.14 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.19 (td, *J* = 8.44, 2.64 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.62 (t, *J* = 5.40 Hz, 1H), 4.00-3.92 (m, 4H), 3.76 (s, 1H), 3.06-2.67 (m, 4H), 1.86 (d, *J* = 3.52 Hz, 1H), 1.74 (d, *J* = 3.08 Hz, 1H), 1.04 (t, *J* = 7.12 Hz, 3H)。ESI-MS (m/z): 515.2 [M + H]⁺。

实施例五 2-((1-((6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(乙氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)-3,3-二氟哌啶-4-基)氧基)乙酸(10-95)的合成



步骤一：3,3-二氟-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯(5-2)的合成

将 3,3-二氟哌啶-4-醇盐酸盐(5-1) (100 mg, 0.73 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 加入三乙胺(147 mg, 1.46 mmol), 在冰浴降温下, 滴加 *N*-(苄氧羰基氧基)琥珀亚胺(12 mg, 0.48 mmol)的二氯甲烷溶液(2 mL), 将反应物升至室温反应 1h。后处理得标题化合物 100 mg。ESI-MS (m/z): 272.2 $[M + H]^+$ 。

步骤二：4-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-3,3-二氟哌啶-1-甲酸苄酯(5-3)的合成

将化合物(5-2) (100 mg, 0.37 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)中, 在冰浴下加入氢化钠(18 mg, 0.74 mmol), 将反应物升至室温反应 1 小时。将反应物置于冰浴中, 滴加溴乙酸乙酯(94 mg, 0.56 mmol)的四氢呋喃溶液, 滴加完成后升至室温继续搅拌 5 小时。减压蒸除溶剂, 得到标题化合物 150 mg。ESI-MS (m/z): 358.2 $[M + H]^+$ 。

步骤三：2-((1-((苄氧基)羧基)-3,3-二氟哌啶-4-基)氧基)乙酸(5-4)的合成

在室温下, 将化合物(5-3) (132 mg, 0.37 mmol)溶于四氢呋喃(1 mL)中, 加入氢氧化钠(89 mg, 2.22 mmol 在 0.3 mL H_2O 中), 在室温下反应过夜。将反应体系倒入水中后处理得到标题化合物 80 mg。ESI-MS (m/z): 328.2 $[M - H]^-$ 。

步骤四：2-((3,3-二氟哌啶-4-基)氧基)乙酸(5-5)的合成

在室温下, 将化合物(5-4) (80 mg, 0.24 mmol)溶于甲醇(2 mL)中, 加入钯/碳(10%, 10 mg), 使反应物在氢气环境中于室温下反应 3 小时。滤除不溶物, 减压蒸除溶剂, 得到标题化合物 40 mg。ESI-MS (m/z): 196.2 $[M + H]^+$ 。

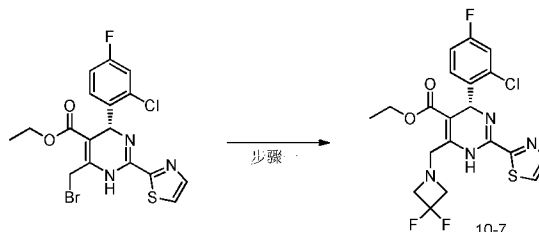
步骤五：2-((1-((6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(乙氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)-3,3-二氟哌啶-4-基)氧基)乙酸(10-95)的合成

除了用化合物(5-5)代替 3,3-二氟哌啶-4-醇盐酸盐外, 采用与实施例一步骤三所描述类似的方法制备得到标题化合物 10 mg。

其结构表征如下:

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.66 (s, 1H), 9.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.07-7.82 (m, 2H), 7.53-7.33 (m, 2H), 7.18 (td, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.30-4.09 (m, 2H), 4.06-3.89 (m, 4H), 3.84 (s, 1H), 3.10-2.81 (m, 3H), 2.72 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.04 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 573.2 $[M + H]^+$ 。

实施例六 (R)-4-(2-氯-4-氟苯基)-6-((3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯(10-7)的合成

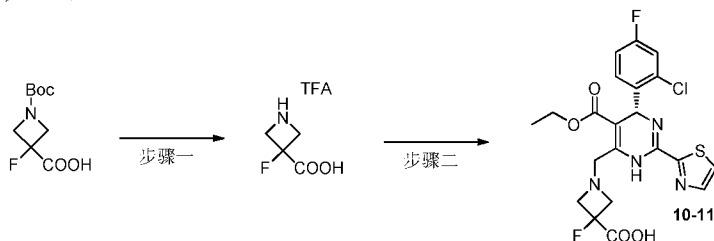


采用与实施例一步骤三所描述类似的方法(用 3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐代替 3,3-二氟哌啶-4-醇盐酸盐)制备得到标题化合物 4 mg。

其结构表征如下:

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.46 (s, 1H), 8.06-7.99 (m, 1H), 7.95 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.19 (td, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.85 (t, $J = 12.6$ Hz, 4H), 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 471.1 $[M + H]^+$ 。

实施例七 (R)-1-((6-(2-氯-4-氟苯基)-5-乙氧羰基-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)-3-氟氮杂丁烷-3-羧酸(10-11)的合成



步骤一：3-氟氮杂环丁烷-3-羧酸的合成

5 将 1-(叔丁氧基羰基)-3-氟氮杂丁烷-3-羧酸(30 mg, 0.14 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 在室温下加入三氟乙酸(0.5 mL), 反应持续 1 小时。减压蒸除溶剂, 得到标题化合物的三氟乙酸盐 33 mg。ESI-MS (m/z): 120.1 $[M + H]^+$ 。

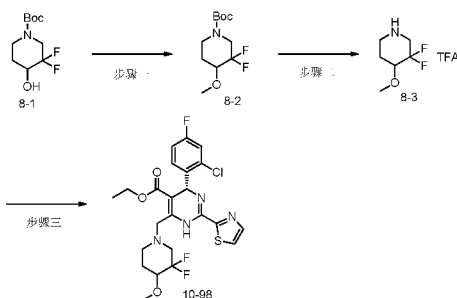
步骤二：(R)-1-((6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(乙氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)-3-氟氮杂环丁烷-3-羧酸(10-11)的合成

10 采用与实施例一步骤三所描述类似的方法(用 3-氟氮杂环丁烷-3-羧酸三氟乙酸盐代替 3,3-二氟哌啶-4-醇盐酸盐)制备得到标题化合物 6 mg。

其结构表征如下：

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 3.08$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 3.09$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 15.82, 6.61$ Hz, 2H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.96 (dd, $J = 14.10, 7.12$ Hz, 2H), 3.91-3.81 (m, 2H), 3.71 (dd, $J = 20.97, 9.47$ Hz, 2H), 1.05 (t, $J = 7.06$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 497.0 $[M + H]^+$ 。

实施例八 (4R)-4-(2-氯-4-氟苯基)-6-((3,3-二氟-4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯(10-98)的合成



步骤一：3,3-二氟-4-甲氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯(8-2)的合成

20 向 25 mL 烧瓶中加入 3,3-二氟-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(8-1) (100 mg, 0.42 mmol)和四氢呋喃(5 mL), 在氮气保护下, 降温至 0 °C, 向其中加入氢化钠(20 mg, 0.5 mmol), 反应 30 分钟, 再向其中加入碘甲烷(120 mg, 0.84 mmol), 反应 16 小时。将反应液缓慢倒入水中后处理得到标题化合物的粗品 100 mg, 将其在未经纯化下直接用于下一步反应。ESI-MS (m/z): 252.2 $[M + H]^+$ 。

步骤二：3,3-二氟-4-甲氧基哌啶三氟乙酸盐(8-3)的合成

25 向 25 mL 烧瓶中加入化合物(8-2) (100 mg, 0.4 mmol)和二氯甲烷(6 mL), 将反应物降温至 0 °C, 然后向其中加入三氟乙酸(2 mL), 反应 3 小时。减压蒸除溶剂后得粗品 120 mg。ESI-MS (m/z): 152.2 $[M + H]^+$ 。

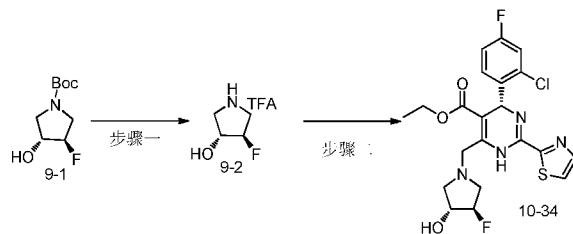
步骤三：(4R)-4-(2-氯-4-氟苯基)-6-((3,3-二氟-4-甲氧基哌啶-1-基)甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯(10-98)的合成

30 采用与实施例一步骤三所描述类似的方法(用化合物(8-3)代替 3,3-二氟哌啶-4-醇盐酸盐)制备得到标题化合物 50 mg。

其结构表征如下：

35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.54 (s, 1H), 8.00 (dd, $J = 3.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 2H), 7.18 (td, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.06-3.91 (m, 4H), 3.60 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 3.12-2.93 (m, 1H), 2.92-2.76 (m, 1H), 2.67 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.04 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 529.2 $[M + H]^+$ 。

实施例九 (R)-4-(2-氯-4-氟苯基)-6-(((3R,4R)-3-氟-4-羟基四氢吡咯-1-基)甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯(10-34)的合成



步骤一：(3R,4R)-4-氟四氢吡咯-3-醇(9-2)的合成

在冰浴下，将(3R,4R)-3-羟基-4-氟四氢吡咯-1-甲酸叔丁酯(9-1) (60 mg, 0.3 mmol)溶于二氯甲烷(1 mL)中，加入三氟乙酸(0.3 mL)，在室温下反应 1.5h。减压蒸除溶剂，得标题化合物的三氟乙酸盐 60 mg。ESI-MS (m/z): 106.1 $[M + H]^+$ 。

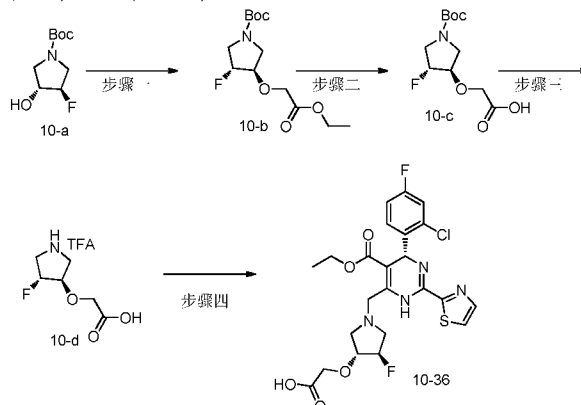
步骤二：(R)-4-(2-氯-4-氟苯基)-6-(((3R,4R)-3-氟-4-羟基四氢吡咯-1-基)甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯(10-34)的合成

采用与实施例一步骤三所描述类似的方法(用化合物(9-2)代替 3,3-二氟哌啶-4-醇盐酸盐)制备得到标题化合物 30 mg。

其结构表征如下：

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.49-7.33 (m, 1H), 7.16 (ddd, $J = 8.3, 4.3, 2.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 50.5$ Hz, 1H), 4.93-4.26 (m, 4H), 4.06 (qd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 1.10 (td, $J = 7.1, 4.5$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 483.2 $[M + H]^+$ 。

实施例十 2-(((3R,4R)-1-(((R)-6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(乙氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)-4-氟四氢吡咯-3-基)氧基)乙酸(10-36)的合成



步骤一：(3R,4R)-3-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-4-氟四氢吡咯-1-甲酸叔丁酯(10-b)的合成

将(3R,4R)-3-羟基-4-氟四氢吡咯-1-甲酸叔丁酯(10-a) (100 mg, 0.49 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中，在冰浴降温下，加入氢化钠(40 mg, 60%在油中, 0.98 mmol)，升至室温反应 2h。在冰浴降温下，加入溴乙酸乙酯(124 mg, 0.74 mmol)，室温反应过夜。加入饱和氯化铵(3 mL)，然后加入二氯甲烷(15 mL)稀释，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤移除干燥剂，减压蒸除溶剂，得到标题化合物 120 mg。ESI-MS (m/z): 292.2 $[M + H]^+$ 。

步骤二：2-(((3R,4R)-1-(叔丁氧羰基)-4-氟四氢吡咯-3-基)氧基)乙酸(10-c)的合成

将化合物(10-b) (120 mg, 0.41 mmol)溶于四氢呋喃与水的混合溶液中($v:v=1:1$, 3 mL)中，加入一水合氢氧化锂(104 mg, 2.47 mmol)，在室温下反应 3.5 h。用柠檬酸水溶液调节 pH 至 5，加入二氯甲烷(15 mL)，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤移除无水硫酸钠，减压蒸除溶剂，得到标题化合物 100 mg。ESI-MS (m/z): 263.2 $[M + H]^+$ 。

步骤三：2-(((3R,4R)-4-氟四氢吡咯-3-基)氧基)乙酸(10-d)的合成

在室温下，将化合物(10-c) (100 mg, 0.38 mmol)溶于二氯甲烷(1 mL)中，加入三氟乙酸(0.3 mL)，在室温下反应 1.5h。减压蒸除溶剂，得到标题化合物的三氟乙酸盐 60 mg。ESI-MS (m/z): 164.1 $[M + H]^+$ 。

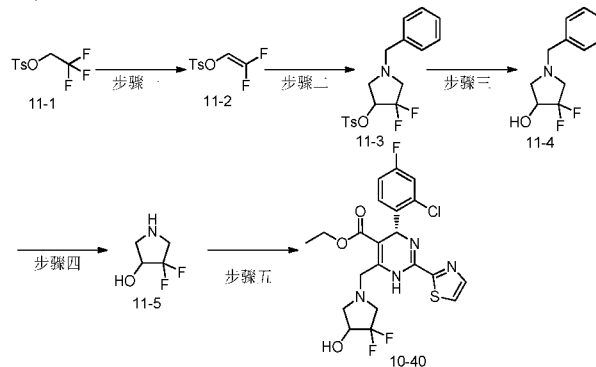
步骤四：2-(((3R,4R)-1-(((R)-6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(乙氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)-4-氟四氢吡咯-3-基)氧基)乙酸(10-36)的合成

采用与实施例一步骤三所描述类似的方法(用化合物(10-d)代替 3,3-二氟哌啶-4-醇盐酸盐)制备得到标题化合物 13 mg。

其结构表征如下:

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.66 (s, 1H), 9.47 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 5.1, 3.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 9.5, 6.4, 3.0 Hz, 2H), 7.19 (tt, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 51.7 Hz, 1H), 4.40-3.77 (m, 9H), 3.12-2.87 (m, 2H), 1.04 (td, J = 7.1, 2.1 Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 541.2 [$M + H$] $^+$.

实施例十一 (4R)-4-(2-氯-4-氟苯基)-6-((3,3-二氟-4-羟基四氢吡咯-1-基)甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯(10-40)的合成



步骤一: 2,2-二氟乙烯基对甲苯磺酸酯(11-2)的合成

将 2,2,2-三氟乙基对甲苯磺酸酯(11-1) (2.57 g, 10.0 mmol)溶于四氢呋喃(15 mL)中, 将反应液在氮气保护下降温到-78℃, 缓慢滴加正丁基锂(2.5 M 在己烷中, 8 mL, 20 mmol)。将反应液在-78℃下搅拌 40 分钟, 缓慢滴加水(4.5 g, 25 mmol)和四氢呋喃(10 mL)。将反应液缓慢升至室温。加水(60 mL), 用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 收集有机相, 将其用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤移除无水硫酸钠, 减压浓缩后通过柱色谱法纯化, 得到目标化合物 2.4 g。ESI-MS (m/z): 235.1 [$M + H$] $^+$ 。

步骤二: 1-苄基-4,4-二氟四氢吡咯-3-基对甲基苯磺酸酯(11-3)的合成

将化合物(11-2) (2340 mg, 10.0 mmol)和 *N*-甲氧甲基-*N*-三甲基硅甲基-苄胺(9500 mg, 40.0 mmol)于 130℃油浴锅中搅拌 5 分钟, 滴加三氟乙酸(110 mg, 1.1 mmol)。将反应物继续搅拌 1 小时, 冷却到室温, 加乙酸乙酯稀释, 纯化处理得到标题化合物 3.0 g。ESI-MS (m/z): 368.1 [$M + H$] $^+$ 。

步骤三: 1-苄基-4,4-二氟四氢吡咯-3-醇(11-4)的合成

将化合物(11-3) (500 mg, 1.35 mmol)溶于甲醇(5 mL)中, 加入镁屑(326 mg, 13.6 mmol), 将反应物在室温下搅拌 2 小时, 加入冰水(20 mL), 滴加浓盐酸直到固体全部溶解, 用乙酸乙酯萃取, 收集水相, 用饱和氢氧化钠调节 pH=7, 乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤移除无水硫酸钠, 减压浓缩, 将粗品通过制备硅胶色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/2), 得到目标化合物 240 mg。ESI-MS (m/z): 214.2 [$M + H$] $^+$ 。

步骤四: 4,4-二氟四氢吡咯-3-醇(11-5)的合成

将化合物(11-4) (100 mg, 0.47 mmol)溶于甲醇(2 mL)中, 加入钯/碳(8 mg, 10% Pd, 0.047 mmol), 将反应物于氢气环境中在室温下搅拌过夜, 过滤移除钯/碳, 减压浓缩, 得到目标化合物 50 mg。ESI-MS (m/z): 124.1 [$M + H$] $^+$ 。

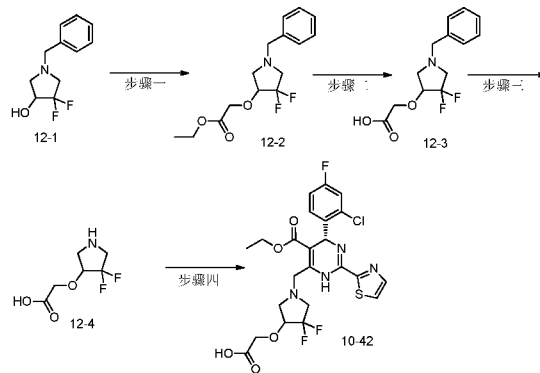
步骤五: (4R)-4-(2-氯-4-氟苯基)-6-((3,3-二氟-4-羟基四氢吡咯-1-基)甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯(10-40)的合成

采用与实施例一步骤三所描述类似的方法(用化合物(11-5)代替 3,3-二氟哌啶-4-醇盐酸盐)制备得到标题化合物 33 mg。

其结构表征如下:

^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 9.36 (s, 1H), 7.84 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.14 (dt, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.20 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.45-3.87 (m, 6H), 3.20 (s, 2H), 2.85 (s, 1H), 1.13 (td, J = 7.1, 4.7 Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 501.0 [$M + H$] $^+$ 。

实施例十二 2-((1-((R)-6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(乙氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)-4,4-二氟四氢吡咯-3-基)氧基)乙酸(10-42)的合成



步骤一：2-((1-苄基-4,4-二氟四氢吡咯-3-基)氧基)乙酸乙酯(12-2)的合成

将 1-苄基-4,4-二氟四氢吡咯-3-醇(12-1) (100 mg, 0.47 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 在冰浴降温下, 加入氢化钠(40 mg 60%在油中, 0.94 mmol), 升至室温反应 2h。在冰浴降温下, 加入溴乙酸乙酯(119 mg, 0.71 mmol), 在室温下反应过夜, 反应完成。加入饱和氯化铵(3 mL), 加入二氯甲烷(15 mL)稀释, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤移除无水硫酸钠, 减压蒸除溶剂得到标题化合物 123 mg, 将其在未经纯化下直接用于下一步反应。ESI-MS (m/z): 300.1 $[M + H]^+$ 。

步骤二：2-((1-苄基-4,4-二氟四氢吡咯-3-基)氧基)乙酸(12-3)的合成

将化合物(12-2) (123 mg, 0.41 mmol)溶于四氢呋喃与水的混合溶液中($v:v=1:1$, 3 mL)中, 加入一水合氢氧化锂(104 mg, 2.47 mmol), 在室温下反应 3.5 h, 用柠檬酸水溶液调节 pH 至 5, 加入二氯甲烷(15 mL), 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤移除干燥剂, 减压蒸除溶剂, 将粗品通过制备色谱法纯化, 得到标题化合物 50 mg。ESI-MS (m/z): 272.1 $[M + H]^+$ 。

步骤三：2-((4,4-二氟四氢吡咯-3-基)氧基)乙酸(12-4)的合成

将化合物(12-3) (50 mg, 0.18 mmol)溶于甲醇(2 mL)中, 加入钯/碳(5 mg, 10% Pd, 0.018 mmol), 将反应物于氢气环境中在室温下搅拌过夜, 过滤移除钯/碳, 减压浓缩得到目标化合物 30 mg。ESI-MS (m/z): 182.1 $[M + H]^+$ 。

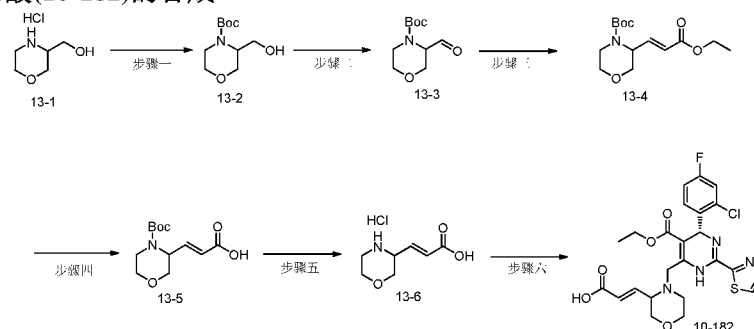
步骤四：2-(((R)-6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(乙氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)-4,4-二氟四氢吡咯-3-基)氧基)乙酸的合成

采用与实施例一步骤三所描述类似的方法(用化合物(12-4)代替 3,3-二氟哌啶-4-醇盐酸盐)制备得到标题化合物 25 mg。

其结构表征如下:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (dd, $J = 3.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 16.3, 2.3$ Hz, 4H), 4.08-4.01 (m, 2H), 3.43 (s, 4H), 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 559.2 $[M + H]^+$ 。

实施例十三 (E)-3-(4-(((R)-6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(乙氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉-3-基)丙烯酸(10-182)的合成



步骤一：3-(羟甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(13-2)的合成

向 50 mL 三口瓶中加入吗啉-3-基甲醇盐酸盐(1.0 g, 6.5 mmol)、三乙胺(1.64 g, 16 mmol)和二氯甲烷(10 mL), 在氮气保护下搅拌, 降温至 0°C , 再加入二碳酸二叔丁酯(2.1 g, 10 mmol), 加入完毕后, 将反应物升至室温反应 3 小时。将反应液缓慢倒入水中, 用二氯甲烷萃取, 收集有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤移除无水硫酸钠, 减压蒸除溶剂, 纯化得到目标化合物 1.32 g。ESI-MS (m/z): 162.0 $[M+H]^+$ 。

步骤二：3-甲酰基吗啉-4-甲酸叔丁酯(13-3)合成

向 50 mL 三口瓶中加入化合物(13-2) (500 mg, 2.3 mmol)和二氯甲烷(10 mL), 在室温下向其中加入戴斯-马丁试剂(1.3 g, 3.0 mmol), 搅拌 3 小时。将反应液缓慢倒入碳酸氢钠水溶液中, 用二氯甲烷萃取, 收集有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤移除无水硫酸钠, 减压蒸除溶剂, 得到粗品 520 mg。ESI-MS (m/z): 160.0 $[M+H]^+$ 。

5 步骤三: (E)-3-(3-乙氧-3-氧代丙-1-烯-1-基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(13-4)的合成

向 50 mL 三口瓶中加入三乙基膦酰乙酸酯(600 mg, 3.3 mmol)和四氢呋喃(10 mL), 在氮气保护下搅拌, 降温至 0 °C, 再加入氢化钠(320 mg, 6.6 mmol), 加入完毕后反应 10 min, 再向其中滴加化合物(13-3) (520 mg, 3.3 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液, 滴加完毕后, 升至室温反应 16h。将反应液缓慢倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤移除干燥剂, 减压蒸除溶剂, 得到粗品 620 mg。ESI-MS (m/z): 186.0 $[M+H]^+$ 。

10 步骤四: (E)-3-(4-(叔丁氧羰基)吗啉-3-基)丙烯酸(13-5)的合成

在室温下, 向 50 mL 烧瓶中加入化合物(13-4) (620 mg, 2.2 mmol)、无水乙醇(10 mL)和水(10 mL), 搅拌, 再向其中加入氢氧化钠(260 mg, 6.6 mmol), 在室温下反应 4h。然后向反应物中加入水(20 mL)淬灭反应, 旋转蒸发移除乙醇, 用甲基叔丁基醚萃取, 将水相用 1N 的盐酸水溶液调节 pH 至 2~3, 15 将水相再用乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤移除无水硫酸钠, 减压蒸除溶剂, 得到粗品 460 mg, 将其在未经纯化直接用于下一步反应。ESI-MS (m/z): 158.0 $[M+H]^+$ 。

步骤五: (E)-3-(吗啉-3-基)丙烯酸(13-6)的合成

向 25 mL 烧瓶中加入 4N 盐酸在二氧六环中的溶液(5 mL), 将其降温至 0 °C, 然后向其中滴加化合物(13-5) (460 mg, 1.8 mmol)的乙酸乙酯(5 mL)溶液, 在室温下反应 2h。减压蒸除溶剂, 得到目标化合物的盐酸盐 300 mg。ESI-MS (m/z): 158.0 $[M+H]^+$ 。

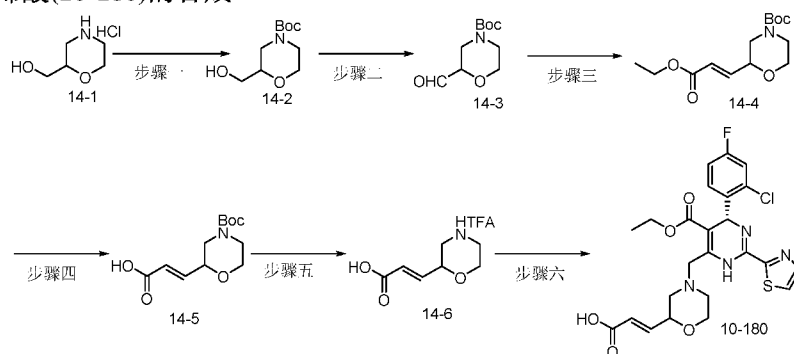
步骤六: (E)-3-(4-(((R)-6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(乙氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉-3-基)丙烯酸(10-182)的合成

采用与实施例一步骤三所描述类似的方法(用化合物(13-6)代替 3,3-二氟哌啶-4-醇盐酸盐)制备得到目标化合物 47 mg。

其结构表征如下:

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.47 (s, 1H), 9.69 (d, J = 28.7 Hz, 1H), 8.11-7.91 (m, 2H), 7.53-7.27 (m, 2H), 7.23-7.10 (m, 1H), 6.66 (ddd, J = 35.0, 15.8, 8.8 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 28.6, 15.7 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.02-3.85 (m, 4H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.70-3.57 (m, 1H), 3.46-3.35 (m, 2H), 2.84 (dd, J = 38.9, 12.6 Hz, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。ESI-MS (m/z): 535.1 $[M+H]^+$ 。

实施例十四 (E)-3-(4-(((R)-6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(乙氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉-2-基)丙烯酸(10-180)的合成

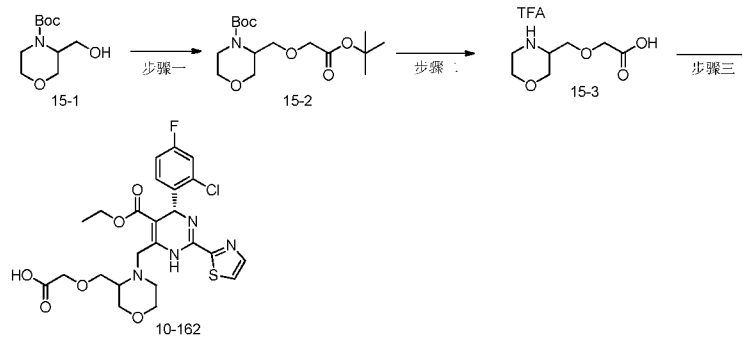


35 根据以上反应路线, 以吗啉-2-基甲醇盐酸盐为起始原料, 采用与实施例十三中类似的操作, 制备得到标题化合物 22 mg。

其结构表征如下:

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.40 (s, 1H), 9.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.92 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 3.12 Hz, 2H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.83-6.72 (m, 1H), 6.05 (d, 1H), 6.00-5.91 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 5H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.84-2.66 (m, 1H), 2.42-2.67 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 1H), 1.04 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。ESI-MS (m/z): 535.1 $[M+H]^+$ 。

实施例十五 2-((4-(((R)-6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(乙氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉-3-基)甲氧基)乙酸(10-162)



步骤一：3-((2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(15-2)的合成

向 50 mL 三口瓶中加入 3-(羟甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(200 mg, 0.99 mmol)和四氢呋喃(6 mL), 在室温下向其中加入氢化钠(47.3 mg, 1.2 mmol), 搅拌 30 分钟, 然后加入溴乙酸叔丁酯(192 mg, 0.99 mmol), 在室温下反应 3 小时。将反应液缓慢倒入 10 mL 水中, 用 1N 的盐酸水溶液调节 pH 至 2~3, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤移除无水硫酸钠, 减压蒸除溶剂, 得到粗品 300 mg。ESI-MS (m/z): 232.0 $[M+H]^+$ 。

步骤二：2-(吗啉-3-基甲氧基)乙酸三氟乙酸盐(15-3)的合成

向 25 mL 烧瓶中加入化合物(15-2) (300 mg, 0.9 mmol)和二氯甲烷(6 mL), 降温至 0 °C, 然后向其中加入三氟乙酸(2 mL), 在室温下反应 3 小时。减压蒸除溶剂, 得到粗品 250 mg。ESI-MS (m/z): 176.0 $[M+H]^+$ 。

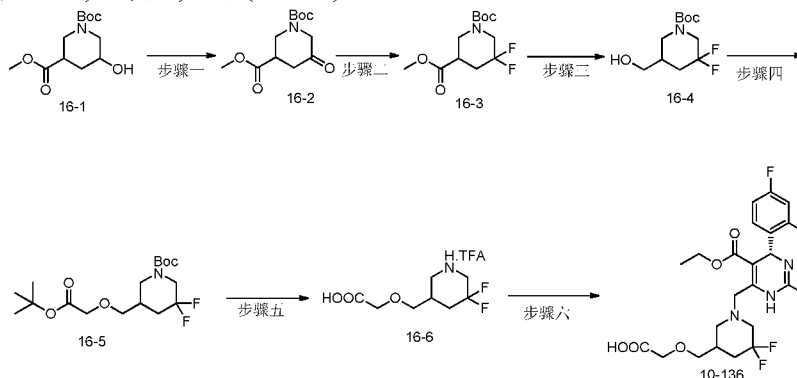
步骤三：2-((4-(((R)-6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(乙氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉-3-基)甲氧基)乙酸(10-162)的合成

采用与实施例一步骤三所描述类似的方法(用化合物(15-3)代替 3,3-二氟哌啶-4-醇盐酸盐)制备得到目标化合物 73 mg。

其结构表征如下：

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.70 (s, 1H), 9.79 (d, $J = 22.9$ Hz, 1H), 8.01 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.93 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.50-7.37 (m, 2H), 7.18 (qd, $J = 8.3, 2.6$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 20.0, 17.6$ Hz, 1H), 4.09-3.91 (m, 4H), 3.87-3.63 (m, 3H), 3.62-3.50 (m, 3H), 3.46 (dd, $J = 11.2, 8.2$ Hz, 1H), 2.87 – 2.66 (m, 2H), 2.48-2.39 (m, 1H), 1.05 (td, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 553.1 $[M + H]^+$ 。

实施例十六 2-((1-(((R)-6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(乙氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)-5,5-二氟哌啶-3-基)甲氧基)乙酸(10-136)的合成



步骤一：1-叔丁基 3-甲基 5-氧代哌啶-1,3-二羧酸酯(16-2)的合成

在室温下, 将 1-叔丁基 3-甲基 5-羟基哌啶-1,3-二羧酸酯(16-1) (1.0 g, 3.86 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 待完全溶解后, 将反应物降温至 0 °C, 在搅拌下加入戴斯-马丁试剂(3.27 g, 7.71 mmol), 加入完毕后, 在室温下搅拌过夜。反应液中有大量白色固体析出, 过滤, 将滤液依次用水(50 mL)和饱和碳酸钠水溶液(50 mL)洗涤, 将有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂得到标题化合物 1.0 g。ESI-MS (m/z): 202.1 $[M + H-56]^+$ 。

步骤二：1-叔丁基 3-甲基 5,5-二氟哌啶-1,3-二羧酸酯(16-3)的合成

将化合物(16-2) (1.0 g, 3.89 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 搅拌溶解后将反应物降温至 -70 °C, 缓慢滴加 DAST (1.9 g, 11.67 mmol), 滴加完毕后, 将反应物升至室温反应 4.5 h。LC-MS 监测至原料反应完全后, 将反应液用饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)淬灭, 用二氯甲烷萃取, 干燥、纯化得到标

题化合物 550 mg。ESI-MS (m/z): 224.1 $[M + H - 56]^+$ 。

步骤三: 3,3-二氟-5-(羟甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(16-4)的合成

在室温下, 将化合物(16-3) (500 mg, 1.79 mmol)加入到甲醇(8 mL)中, 将反应物降温至 0°C, 分批缓慢加入硼氢化钠(272 mg, 7.16 mmol), 加入完毕后, 室温反应过夜, LC-MS 监测至原料未反应完全, 补加硼氢化钠(136 mg, 3.58 mmol), 继续反应过夜直至原料反应完全。向反应液加水(20 mL)淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂得到标题化合物 500 mg。ESI-MS (m/z): 196.1 $[M + H - 56]^+$ 。

步骤四: 5-((2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)甲基)-3,3-二氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(16-5)的合成

在室温下, 将化合物(16-4) (150 mg, 0.60 mmol)加入到四氢呋喃(4 mL)中, 将反应物降温至 0°C, 缓慢加入氢化钠(48 mg, 1.2 mmol), 加入完毕后, 在 0°C 搅拌 30 min, 然后加入溴乙酸叔丁酯(140 mg, 0.72 mmol)的四氢呋喃(1.0 mL)溶液, 在室温下反应过夜, LC-MS 监测原料未反应完全, 补加溴乙酸叔丁酯(35 mg, 0.18 mmol), 继续反应过夜直至原料反应完全。向反应液加入饱和氯化铵水溶液(5 mL)淬灭, 加水(20 mL)稀释, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用水洗涤, 干燥纯化得到标题化合物 120 mg。ESI-MS (m/z): 254.1 $[M + H - 112]^+$ 。

步骤五: 2-((5,5-二氟哌啶-3-基)甲氧基)乙酸(16-6)的合成

在室温下, 将化合物(16-5) (60 mg, 0.16 mmol)加入到二氯甲烷(3 mL)中, 将反应物降温至 0°C, 加入三氟乙酸(1.0 mL), 加入完毕后, 在室温下反应 1 h, LC-MS 监测原料未反应完全, 继续反应过夜直至原料反应完全, 减压蒸除溶剂, 得到标题化合物的三氟乙酸盐 60 mg。ESI-MS (m/z): 210.1 $[M + H]^+$ 。

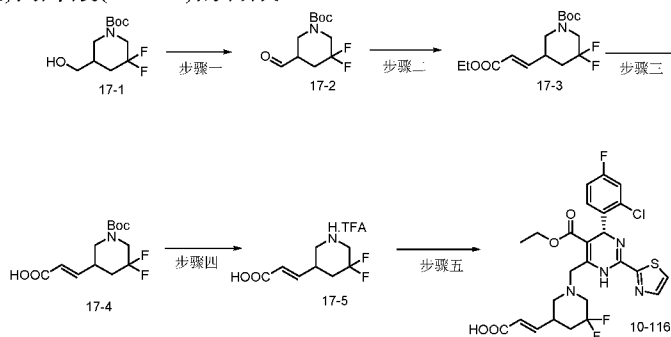
步骤六: 2-((1-(((R)-6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(乙氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)-5,5-二氟哌啶-3-基)甲氧基)乙酸(10-136)的合成

采用与实施例一步骤三所描述类似的方法(用化合物(16-5)代替 3,3-二氟哌啶-4-醇盐酸盐)制备得到标题化合物 19 mg。

其结构表征如下:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿- d) δ 7.93 (dd, $J = 9.67, 3.06$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46-7.31 (m, 1H), 7.13 (ddd, $J = 8.55, 2.63, 1.35$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.50$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 3.93$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 16.74$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 16.81$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J = 16.64$ Hz, 2H), 3.80 (t, $J = 8.68$ Hz, 1H), 3.65 (t, $J = 8.64$ Hz, 1H), 3.56-3.43 (m, 1H), 2.94 (d, $J = 53.06$ Hz, 4H), 2.65 (s, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.13 (dd, $J = 26.84, 13.90$ Hz, 1H), 1.92 (d, $J = 9.36$ Hz, 1H), 1.13 (td, $J = 7.10, 3.76$ Hz, 3H)。ESI-MS (m/z): 587.2 $[M + H]^+$ 。

实施例十七 (E)-3-(1-(((R)-6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(乙氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)-5,5-二氟哌啶-3-基)丙烯酸(10-116)的合成



步骤一: 3,3-二氟-5-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁酯(17-2)的合成

在室温下, 将 3,3-二氟-5-(羟甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(17-1) (50 mg, 0.2 mmol)溶于二氯甲烷(2.0 mL)中, 待完全溶解后, 将反应物降温至 0°C, 在搅拌下加入戴斯-马丁试剂(102 mg, 0.24 mmol), 加入完毕后在室温下反应 3 h。反应液中有大量白色固体析出, 过滤, 将滤液在减压下蒸除溶剂后得到标题化合物 50 mg。

步骤二: (E)-5-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-3,3-二氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(17-3)的合成

在室温下, 将化合物(17-2) (50 mg, 0.2 mmol)溶于二氯甲烷(2.0 mL)中, 待溶解完全后, 在搅拌下加入乙氧基甲酰基亚甲基三苯基膦(70 mg, 0.2 mmol), 加入完毕后在室温下反应过夜。将反应液纯化得到标题化合物 30 mg。ESI-MS (m/z): 264.1 $[M + H - 56]^+$ 。

步骤三: (E)-3-[1-(叔丁氧羰基)-5,5-二氟哌啶-3-基]丙烯酸(17-4)的合成

在室温下, 将化合物(17-3) (30 mg, 0.1 mmol)溶于四氢呋喃(4.0 mL)和水(2 mL)中, 待溶解完全后, 在搅拌下加入氢氧化锂(19 mg, 0.47 mmol), 加入完毕后在室温下反应 4 h。将反应液加水稀释,

用 1N 盐酸调节 pH=3-4, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用水洗涤, 干燥后得到标题化合物 30 mg。

步骤四: (E)-3-(5,5-二氟哌啶-3-基)丙烯酸三氟乙酸盐(17-5)的合成

在室温下, 将化合物(17-4) (30 mg, 0.1 mmol)加入到二氯甲烷(1.5 mL)中, 降温至 0℃, 加入三氟乙酸(0.5 mL), 加入完毕后, 在室温下反应 1.5 h。将反应液减压蒸除溶剂后得到标题化合物 30 mg。

ESI-MS (m/z): 192.1 $[M + H]^+$ 。

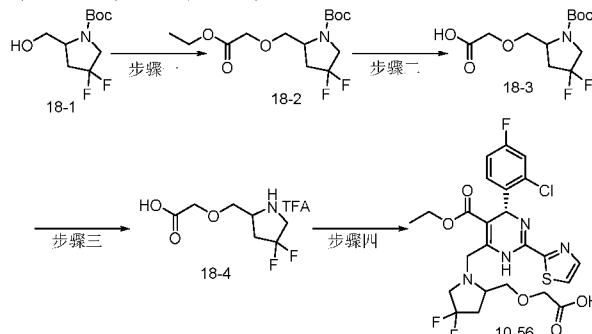
步骤五: (E)-3-(1-((R)-6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(乙氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)-5,5-二氟哌啶-3-基)丙烯酸(10-116)的合成

采用与实施例一步骤三所描述类似的方法(用化合物(17-5)代替 3,3-二氟哌啶-4-醇盐酸盐)制备得到标题化合物 10 mg。

其结构表征如下:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿- d) δ 7.90 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.14 (dt, $J = 8.53, 2.80$ Hz, 1H), 7.02-6.86 (m, 2H), 6.25 (d, $J = 8.50$ Hz, 1H), 5.90 (dd, $J = 23.97, 15.72$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 15.93$ Hz, 1H), 4.04 (q, $J = 5.70, 5.05$ Hz, 3H), 3.11 (d, $J = 62.19$ Hz, 3H), 2.71 (s, 2H), 2.36 (s, 2H), 1.14 (td, $J = 7.06, 5.31$ Hz, 3H)。ESI-MS (m/z): 569.2 $[M + H]^+$ 。

实施例十八 2-((1-((R)-6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(乙氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)-4,4-二氟四氢吡咯-2-基)甲氧基)乙酸(10-56)的合成



步骤一: 2-((2-乙氧基-2-氧代乙氧基)甲基)-4,4-二氟四氢吡咯-1-甲酸叔丁酯(18-2)的合成

将 4,4-二氟-2-(羟甲基)四氢吡咯-1-甲酸叔丁酯(18-1) (80 mg, 0.34 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 在冰浴降温下, 加入氢化钠(27 mg 60% in oil, 0.68 mmol), 升至室温下反应 2h。在冰浴降温下, 加入溴乙酸乙酯(85 mg, 0.51 mmol), 在室温下反应 4h。加入饱和氯化铵(3 mL), 加入二氯甲烷(15 mL)稀释, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。后处理得到标题化合物 100 mg, 将其在未经纯化下直接用于下一步反应。

步骤二: 2-((1-(叔丁氧羰基)-4,4-二氟四氢吡咯-2-基)甲氧基)乙酸(18-3)的合成

将化合物(18-2) (100 mg, 0.31 mmol)溶于四氢呋喃与水的混合溶液(v:v=1:1, 3 mL)中, 加入一水合氢氧化锂(45 mg, 1.86 mmol), 在室温下反应 3.5 h。用柠檬酸水溶液调节 pH 至 5, 加入二氯甲烷(15 mL), 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后处理得到标题化合物 80 mg。

步骤三: 2-((4,4-二氟四氢吡咯-2-基)甲氧基)乙酸(18-4)的合成

在室温下, 将化合物(18-3) (80 mg, 0.27 mmol)溶于二氯甲烷(1 mL)中, 加入三氟乙酸(0.3 mL), 在室温下反应 1.5h。减压蒸除溶剂, 得到标题化合物的三氟乙酸盐 60 mg。

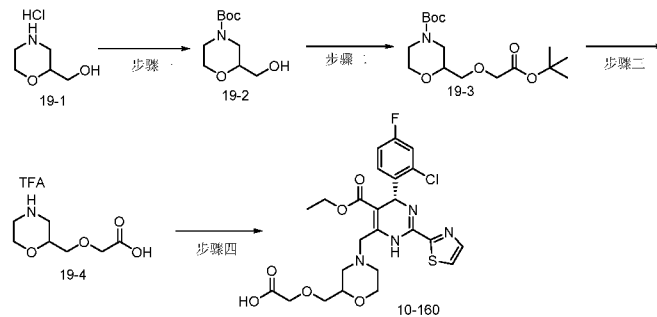
步骤四: 2-((1-((R)-6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(乙氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)-4,4-二氟四氢吡咯-2-基)甲氧基)乙酸(10-56)的合成

采用与实施例一步骤三所描述类似的方法(用化合物(18-4)代替 3,3-二氟哌啶-4-醇盐酸盐)制备得到标题化合物 25 mg。

其结构表征如下:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.52 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 7.96 (dd, $J = 27.4, 3.2$ Hz, 2H), 7.51-7.27 (m, 2H), 7.19 (td, $J = 8.5, 2.8$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.01-3.84 (m, 3H), 3.66-3.44 (m, 3H), 3.34-3.26 (m, 4H), 3.14-2.96 (m, 1H), 2.33-2.07 (m, 1H), 1.08-0.98 (m, 3H)。ESI-MS (m/z): 573.2 $[M + H]^+$ 。

实施例十九 2-((4-((R)-6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(乙氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉-2-基)甲氧基)乙酸(10-160)的合成



步骤一：2-(羟甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(19-2)的合成

向 50 mL 三口瓶中加入吗啉-2-基甲醇盐酸盐(19-1) (500 mg, 3.3 mmol)、三乙胺(0.82 g, 8 mmol)和二氯甲烷(10 mL)，在氮气保护下搅拌，降温至 0 °C，再加入二碳酸二叔丁酯(1.1 g, 5 mmol)，加入完毕后，在室温下反应 3 小时。将反应液缓慢倒入水中，用二氯甲烷萃取(30 mL×3)，收集有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤移除无水硫酸钠，减压蒸除溶剂，纯化得到目标化合物 0.6 g。ESI-MS (m/z): 162.0 $[M+H]^+$ 。

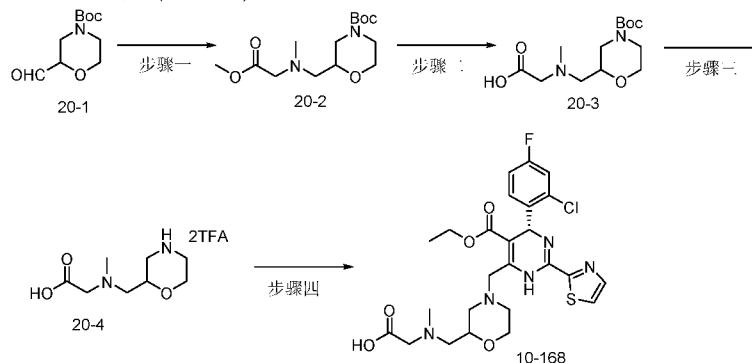
步骤二至步骤四

采用与实施例十五步骤一至步骤三相似的操作，由化合物(19-2)制备得到目标化合物 70 mg。

其结构表征如下：

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.60 (s, 1H), 9.66 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.07-7.90 (m, 2H), 7.49-7.35 (m, 2H), 7.18 (td, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 4.01-3.80 (m, 6H), 3.68 (s, 1H), 3.63-3.43 (m, 3H), 2.78 (ddd, $J = 56.5, 46.6, 11.4$ Hz, 2H), 2.41-2.25 (m, 1H), 2.15 (dt, $J = 31.9, 10.6$ Hz, 1H), 1.05 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 553.1 $[M+H]^+$ 。

实施例二十 *N*-((4-((*R*)-6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(乙氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉-2-基)甲基)-*N*-甲基甘氨酸(10-168)的合成



步骤一：2-(((2-甲氧基-2-氧代乙基)(甲基)氨基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(20-2)的合成

将 2-甲酰基吗啉-4-甲酸叔丁酯(20-1) (117 mg, 0.5 mmol)和肌氨酸甲酯盐酸盐(84 mg, 0.6 mmol)溶于甲醇中(3 mL)，在冰浴降温下，加入冰乙酸(0.2 mL)，然后分批加入氰基硼氢化钠(76 mg, 1.2 mmol)，升至室温反应 2h。加入乙酸乙酯(20 mL)，搅拌 10 min，过滤移除不溶物，将滤液浓缩，得到标题化合物 98 mg。ESI-MS (m/z): 303.2 $[M+H]^+$ 。

步骤二：*N*-((4-(叔丁氧羰基)吗啉-2-基)甲基)-*N*-甲基甘氨酸(20-3)的合成

将化合物(20-2) (98 mg, 0.3 mmol)溶于甲醇和水(v:v=1:1, 4 mL)的混合溶剂中，加入氢氧化锂一水合物(84mg, 2mmol)，搅拌过夜。用 1N 盐酸溶液调节 pH=2，减压蒸除溶剂，得到标题化合物 80 mg，将其在未经纯化下用于下一步反应。ESI-MS (m/z): 289.2 $[M+H]^+$ 。

步骤三：*N*-甲基-*N*-((吗啉-2-基甲基)甘氨酸(20-4)的合成

在室温下，将化合物(20-3) (80 mg, 0.28 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)中，加入三氟乙酸(1 mL)，在室温下反应 3h。减压蒸除溶剂，得到标题化合物的三氟乙酸盐 94 mg。ESI-MS (m/z): 189.2 $[M+H]^+$ 。

步骤四：*N*-((4-((*R*)-6-(2-氯-4-氟苯基)-5-乙氧羰基-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉-2-基)甲基)-*N*-甲基甘氨酸(10-168)的合成

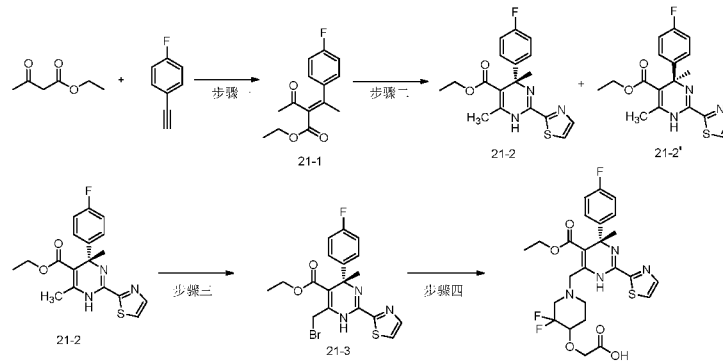
采用与实施例一步骤三所描述类似的方法(用化合物(20-4)代替 3,3-二氟哌啶-4-醇盐酸盐)制备得到标题化合物 9 mg。

其结构表征如下：

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.66 (d, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.95-7.94 (m, 1H), 7.44-7.39 (m,

2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.05 (d, 1H), 3.99-3.82 (m, 5H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 1H), 3.25 (d, 1H), 3.16 (d, 1H), 2.92-2.56 (m, 4H), 2.34 (d, 3H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.14-1.98 (m, 1H), 1.04 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 566.1 $[M + H]^+$.

5 实施例二十一 2-((1-(((S)-5-(乙氧羰基)-6-(4-氟苯基)-6-甲基-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)-3,3-二氟哌啶-4-基)氧基)乙酸(10-224)的合成



步骤一: (E)-2-乙酰基-3-(4-氟苯基)丁-2-烯酸乙酯(21-1)的合成

在室温下, 将乙酰乙酸乙酯(3.12 g, 24.0 mmol)、4-氟苯乙炔(2.88 g, 24.0 mmol)和三氟甲磺酸铟(216 mg, 0.384 mmol)加入到邻二甲苯(15 mL)中, 加热至 120°C, 保温反应 2 小时, LC-MS 检测反应完成。将反应物降至室温, 减压蒸除溶剂得粗品 6.0 g。ESI-MS (m/z): 251.1 $[M + H]^+$ 。

步骤二: 4-(4-氟苯基)-4,6-二甲基-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸乙酯的合成

将噻唑-2-甲脒盐酸盐(3.03 g, 18.5 mmol)、碳酸氢钠(3.15 g, 37.5 mmol)加入到 *N*-甲基吡咯烷酮(40 mL)中, 升温至 120°C, 向反应液中逐滴加入化合物(21-1) (3.12 g, 12.5 mmol), 保温反应 1 小时, LC-MS 检测反应完成。将反应物降至室温, 加入乙酸乙酯(60 mL), 用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤移除无水硫酸钠, 减压蒸除溶剂得粗品。将粗品通过快速硅胶柱色谱法(石油醚: 乙酸乙酯 = 10: 1)纯化得标题化合物, 其为黄色固体(2.11 g)。取上述产物 350 mg, 将其通过手性制备柱色谱法分离, 分离条件如下: 分离柱 CHIRALPAK IC 0.46 cm I.D. $\times$ 15 cm L, 流动相: 己烷/IPA/DEA=90/10/0.1 (V/V), 流速 1.0 ml/min, 波长 UV 254 nm, 温度 35 °C。

分离得到(S)-4-(4-氟苯基)-4,6-二甲基-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸乙酯(21-2) 172 mg, ee%=99.3%, R_t =3.555 min。ESI-MS (m/z): 360.1 $[M + H]^+$; 和

(R)-4-(4-氟苯基)-4,6-二甲基-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸乙酯(21-2') 171 mg, ee%=98.1%, R_t =4.873 min。ESI-MS (m/z): 360.1 $[M + H]^+$ 。

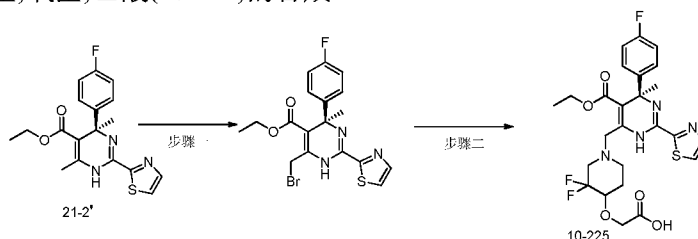
步骤三至步骤四: 2-((1-(((S)-5-(乙氧羰基)-6-(4-氟苯基)-6-甲基-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)-3,3-二氟哌啶-4-基)氧基)乙酸(10-224)

采用与实施例一步骤二和步骤三中所描述的类似操作, 通过化合物(21-2)在溴化反应后与 2-((3,3-二氟哌啶-4-基)氧基)乙酸(实施例五中化合物 5-5)反应得到目标化合物 15 mg。

其结构表征如下:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.11 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.89-3.53 (m, 6H), 3.04-2.60 (m, 4H), 2.44 (s, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.80 (s, 3H), 0.92 (td, $J = 7.1, 1.4$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 553.2 $[M + H]^+$ 。

实施例二十二 2-((1-(((R)-5-(乙氧羰基)-6-(4-氟苯基)-6-甲基-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)-3,3-二氟哌啶-4-基)氧基)乙酸(10-225)的合成



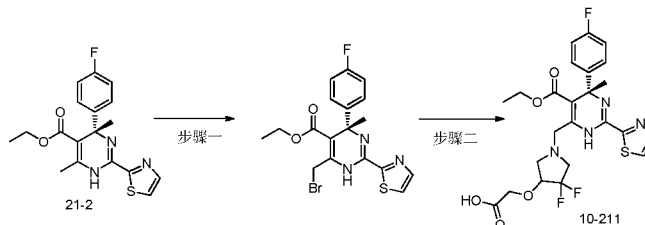
采用与实施例二十一步骤三至步骤四中所描述的类似操作, 由实施例二十一中化合物(21-2')制备得到目标化合物 15 mg。

其结构表征如下:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.41

(dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.11 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.21-4.11 (m, 2H), 3.94-3.54 (m, 6H), 3.14-2.70 (m, 4H), 2.45 (s, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.80 (s, 4H), 0.92 (td, $J = 7.1, 1.4$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 553.2 $[M + H]^+$.

实施例二十三 2-((1-((*S*)-5-(乙氧羰基)-6-(4-氟苯基)-6-甲基-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)-4,4-二氟四氢吡咯-3-基)氧基)乙酸(10-211)的合成

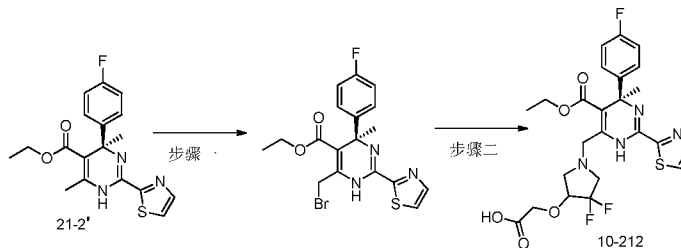


采用与实施例一步骤二和步骤三中所描述的类似操作,通过实施例二十一中化合物(21-2)在溴化反应后与 2-((4,4-二氟四氢吡咯-3-基)氧基)乙酸(实施例十二中化合物(12-4)) (29 mg, 0.16 mmol)反应得到标题化合物 2 mg。

其结构表征如下:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (s, 1H), 7.50-7.35 (m, 3H), 6.99 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.22-4.12 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 3H), 3.30-3.17 (m, 3H), 3.08-2.93 (m, 2H), 2.27-1.99 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.68-1.48 (m, 1H), 0.97 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 539.2 $[M + H]^+$.

实施例二十四 2-((1-((*R*)-5-(乙氧羰基)-6-(4-氟苯基)-6-甲基-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)-4,4-二氟四氢吡咯-3-基)氧基)乙酸(10-212)的合成

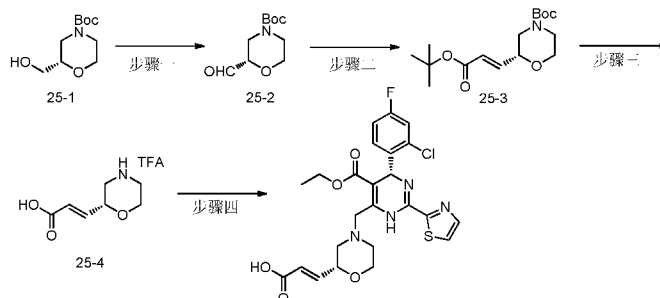


采用与实施例一步骤二和步骤三中所描述的类似操作,通过实施例二十一中化合物(21-2')在溴化反应后与 2-((4,4-二氟四氢吡咯-3-基)氧基)乙酸(实施例十二中化合物(12-4)) (29 mg, 0.16 mmol)反应得到标题化合物 4 mg。

其结构表征如下:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (s, 1H), 7.51-7.35 (m, 3H), 6.99 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.23-4.09 (m, 1H), 3.94-3.82 (m, 3H), 3.33-3.17 (m, 3H), 3.13-2.90 (m, 2H), 2.27-1.98 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.68-1.45 (m, 1H), 0.97 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 539.2 $[M + H]^+$.

实施例二十五 (*E*)-3-((*R*)-4-(((*R*)-6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(乙氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉-2-基)丙烯酸(10-226)的合成



步骤一: (*S*)-2-甲酰基吗啉-4-甲酸叔丁酯(25-2)的合成

在冰浴下,将(*S*)-2-(羟甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(25-1) (1.0 g, 4.6 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中溶解,分批加入戴斯-马丁试剂(2.9 g, 6.9 mmol),在 15°C 下搅拌 4 h。反应液中有大量固体析出,过滤,弃去滤饼,向滤液加入饱和硫代硫酸钠溶液,搅拌 30 min,静置分层,将有机层用饱和碳酸氢钠溶液和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩 980 mg。将粗品在未经纯化下直接用于下一步反应。

步骤二: (*R,E*)-2-(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(25-3)的合成

在室温下,将 NaH (60%, 182 mg, 4.55 mmol)在干燥四氢呋喃(7 mL)中分散,搅拌 5 min 后,缓慢滴加二乙基膦酰乙酸叔丁酯(1.21 g, 4.78 mmol)的干燥四氢呋喃(3 mL)溶液,在室温下搅拌 2 h。然后将上述反应液加入化合物(25-2) (980 mg, 4.55 mmol)的干燥四氢呋喃(5 mL)溶液中,滴加完毕后,

在室温下搅拌过夜。减压蒸除溶剂，将残渣通过柱色谱法纯化，得无色油状物(520 mg)，在室温下静置会析出固体，HPLC 检测表明，Z/E<1/35，ee (对映体过量)值为 94%。ESI-MS (m/z): 214.1 $[M + 1 - 100]^+$ 。

步骤三: (R,E)-3-(吗啉-2-基)丙烯酸三氟乙酸盐(25-4)的合成

5 在室温下，将化合物(25-3) (520 mg, 1.66 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中，加入三氟乙酸(5 mL)，在室温下反应 3 h。过滤移除不溶物，将滤液浓缩得标题化合物粗品 423 mg，将其在未经纯化下直接用于下一步反应。ESI-MS (m/z): 158.1 $[M + H]^+$ 。

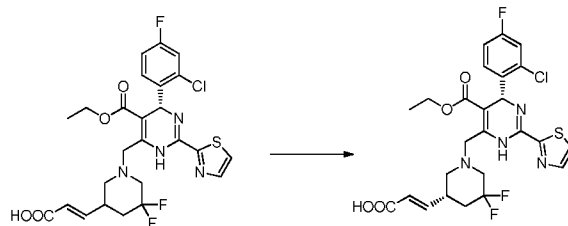
步骤四: (E)-3-((R)-4-(((R)-6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(乙氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉-2-基)丙烯酸(10-226)的合成

10 在室温下，将(R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-4-氟苯基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸乙酯(400 mg, 0.87 mmol)、化合物(25-4) (423 mg, 1.66 mmol)和 N,N-二异丙基乙基胺(451 mg, 3.49 mmol)加入到二氯甲烷(10 mL)中，在室温下反应过夜，将反应液浓缩得粗品。将所述粗品通过制备液相色谱法纯化得到标题化合物 200 mg。Z/E<1/35，ee 值为 95.5%。

其结构表征如下:

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.50 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 3.12$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 3.16$ Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.18 (td, $J = 8.48, 2.64$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 15.80, 4.08$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.93 (dd, $J = 15.80, 1.76$ Hz, 1H), 4.24-4.21 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 5H), 3.68 (td, $J = 10.92, 1.72$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J = 11.12$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J = 10.92$ Hz, 1H), 2.40 (td, $J = 11.16, 2.68$ Hz, 1H), 2.07 (t, $J = 10.64$ Hz, 1H), 1.04 (t, $J = 7.08$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 535.2 $[M + H]^+$ 。

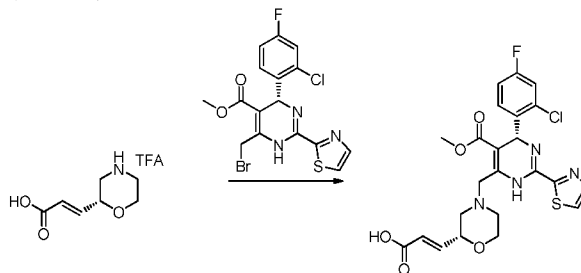
20 **实施例二十六 (E)-3-((R)-1-(((R)-6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(乙氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)-5,5-二氟哌啶-3-基)丙烯酸(10-230)的合成**



将实施例十七的化合物(608 mg)通过手性色谱法分离，分离条件如下：分离柱 CHIRALPAK IG 0.46 cm I.D. $\times$ 15 cm L，流动相：己烷/EtOH/HOAc=75/25/0.1 (V/V/V)，流速 1.0 mL/min，波长 UV 254

25 nm，温度 35 $^{\circ}\text{C}$ 。分离得到标题化合物 277 mg，ee%=99.5%， R_t =15.656 min，其结构表征数据如下：
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.32 (brs, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 3.12$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 3.12$ Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.19 (td, $J = 8.48$ Hz, 2.68 Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 15.85$ Hz, 6.64 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.82 (dd, $J = 15.85$ Hz, 1.16 Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 16.53$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 16.53$ Hz, 1H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.26-3.13 (m, 1H), 2.90 (brd, $J = 11.08$ Hz, 1H), 2.79-2.69 (m, 2H), 2.29 (t, $J = 10.80$ Hz, 2H), 1.94-1.77 (m, 1H), 1.04 (t, $J = 7.12$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 569.2 $[M + H]^+$ 。

30 **实施例二十七 (E)-3-((R)-4-(((R)-6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(甲氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉-2-基)丙烯酸(10-227)的合成**



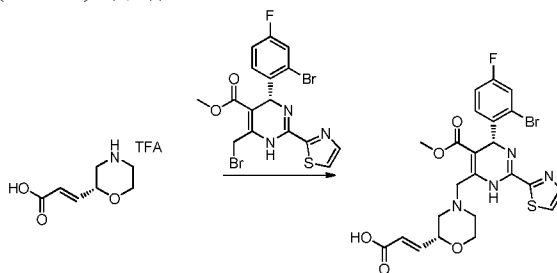
35 在室温下，将(R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-4-氟苯基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸甲酯(400 mg, 0.90 mmol)和实施例二十五中的化合物(25-4) (488 mg, 1.80 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中溶解，然后加入 N,N-二异丙基乙基胺(696 mg, 5.40 mmol)，在室温下反应过夜。将反应液浓缩得粗品。粗品经制备液相色谱法纯化，得标题化合物 205 mg。

其结构表征如下:

40 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.44 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.98 (dd, $J = 27.6, 3.1$ Hz, 2H), 7.48-7.36 (m, 2H), 7.18 (td, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 15.8, 4.1$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.93 (dd, $J = 15.8, 1.6$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.01-3.90 (m, 3H), 3.68 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.94

(d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 11.0, 8.6$ Hz, 1H), 2.08 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H)。ESI-MS (m/z): 521.1 $[M + H]^+$ 。

实施例二十八 (E)-3-((R)-4-(((R)-6-(2-溴-4-氟苯基)-5-(甲氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉-2-基)丙烯酸(10-229)的合成

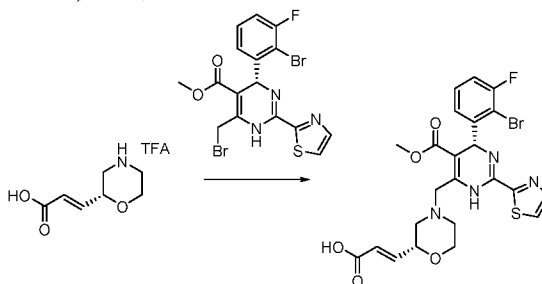


在室温下, 将(R)-6-(溴甲基)-4-(2-溴-4-氟苯基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸甲酯(400 mg, 0.82 mmol)和实施例二十五中的化合物(25-4) (443 mg, 1.63 mmol)溶于二氯甲烷中(10 mL), 然后加入*N,N*-二异丙基乙胺(635 mg, 4.92 mmol), 在室温下反应过夜。将反应液浓缩得粗品。粗品经制备液相色谱法纯化, 得标题化合物 200 mg。

其结构表征如下:

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.49 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.7, 6.2$ Hz, 1H), 7.22 (td, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 15.8, 4.1$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.93 (dd, $J = 15.8, 1.7$ Hz, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 4.01-3.89 (m, 3H), 3.68 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.94 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 11.1, 8.4$ Hz, 1H), 2.08 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H)。ESI-MS (m/z): 567.1 $[M + H]^+$ 。

实施例二十九 (E)-3-((R)-4-(((R)-6-(2-溴-3-氟苯基)-5-(甲氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉-2-基)丙烯酸(10-236)的合成

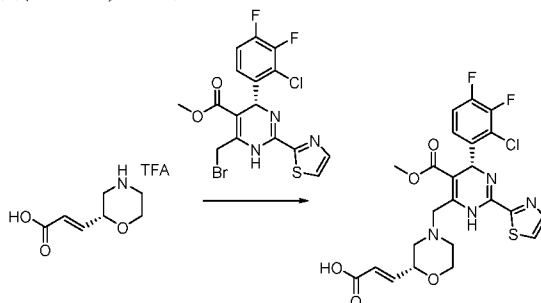


采用与实施例二十七中所描述的类似操作, 用(R)-4-(2-溴-3-氟苯基)-6-(溴甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸甲酯代替(R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-4-氟苯基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸甲酯, 得标题化合物 25 mg。

其结构表征如下:

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.39 (m, $J = 7.9, 5.5$ Hz, 1H), 7.31-7.17 (m, 2H), 6.74 (dd, $J = 15.8, 4.1$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.93 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 4.02 (m, $J = 16.8, 9.4$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.68 (td, $J = 11.4, 2.5$ Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.83 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.42 (td, $J = 11.4, 3.3$ Hz, 1H), 2.09 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 1.41 (s, 1H)。ESI-MS (m/z): 567.0 $[M + H]^+$ 。

实施例三十 (E)-3-((R)-4-(((R)-6-(2-氯-3,4-二氟苯基)-5-(甲氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉-2-基)丙烯酸(10-237)的合成



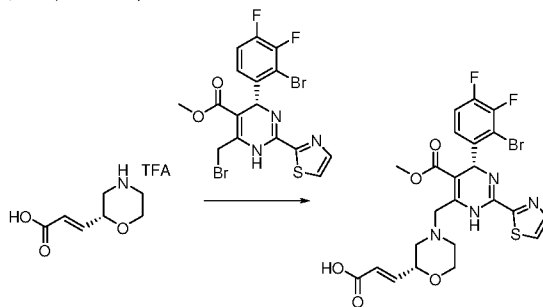
采用与实施例二十七中所描述的类似操作, 用(R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3,4-二氟苯基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸甲酯代替(R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-4-氟苯基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸甲酯, 得标题化合物 25 mg。

酸甲酯, 得标题化合物 25 mg。

其结构表征如下:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.12-6.94 (m, 2H), 6.78 (dd, $J = 15.7, 4.0$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.06 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.31 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.27 (d, $J = 70.2$ Hz, 2H), 2.76 (s, 1H). ESI-MS (m/z): 539.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

实施例三十一 (*E*)-3-((*R*)-4-(((*R*)-6-(2-溴-3,4-二氟苯基)-5-(甲氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉-2-基)丙烯酸(10-238)的合成

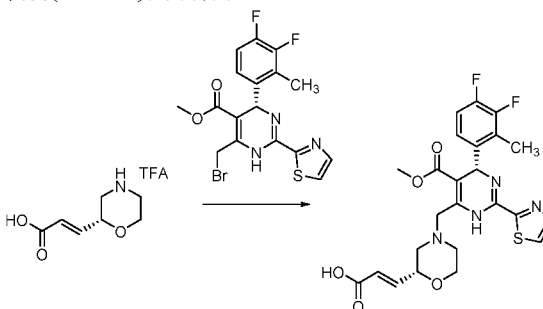


采用与实施例二十七中所描述的类似操作, 用(*R*)-4-(2-溴-3,4-二氟苯基)-6-(溴甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸甲酯代替(*R*)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-4-氟苯基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸甲酯, 得标题化合物 70 mg。

其结构表征如下:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.66 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.12-7.01 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.13-6.09 (m, 1H), 4.50-4.35 (m, 1H), 4.20-4.05 (m, 3H), 4.00-3.80 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.05-2.75 (m, 2H), 2.71-2.55 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H). ESI-MS (m/z): 584.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

实施例三十二 (*E*)-3-((*R*)-4-(((*S*)-6-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-5-(甲氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉-2-基)丙烯酸(10-239)的合成

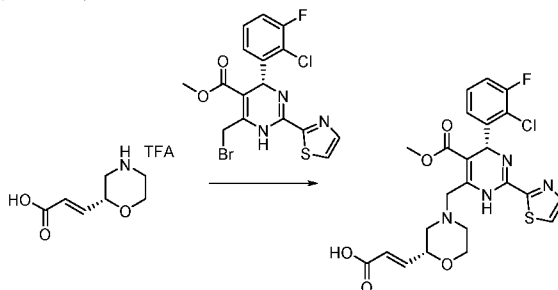


采用与实施例二十七中所描述的类似操作, 以(*S*)-6-(溴甲基)-4-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸甲酯代替(*R*)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-4-氟苯基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸甲酯, 得标题化合物 22 mg。

其结构表征如下:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (dd, $J = 3.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.02 (m, $J = 7.2, 3.3$ Hz, 2H), 6.82 (m, $J = 15.8, 4.2$ Hz, 1H), 6.16-5.96 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.37 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.20-3.75 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.14-2.64 (m, 2H), 2.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 2.60-2.41 (m, $J = 11.7, 5.8$ Hz, 1H), 2.29-2.20 (m, $J = 10.6$ Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 519.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

实施例三十三 (*E*)-3-((*R*)-4-(((*R*)-6-(2-氯-3-氟苯基)-5-(甲氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉-2-基)丙烯酸(10-240)的合成

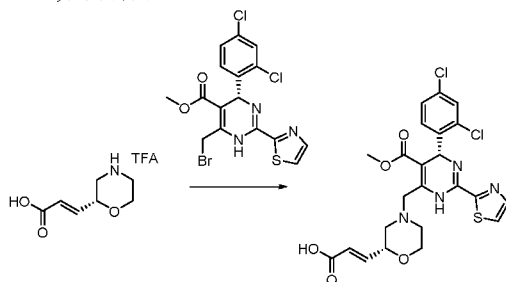


采用与实施例二十七中所描述的类似操作，用(R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-3-氟苯基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸甲酯代替(R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-4-氟苯基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸甲酯，得标题化合物 36 mg。

其结构表征如下：

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.22-7.16 (m, $J = 16.5$ Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.11 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.22 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 31.8, 9.3$ Hz, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.04 (s, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.35 (s, 1H). ESI-MS (m/z): 521.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

- 10 实施例三十四 (E)-3-((R)-4-(((R)-6-(2,4-二氯苯基)-5-(甲氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉-2-基)丙烯酸(10-241)的合成

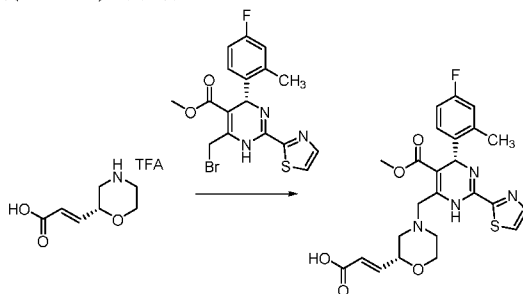


采用与实施例二十七中所描述的类似操作，用(R)-6-(溴甲基)-4-(2,4-二氯苯基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸甲酯代替(R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-4-氟苯基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸甲酯，得标题化合物 400 mg。

其结构表征如下：

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.64 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 15.7, 4.1$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.12 (dd, $J = 15.7, 1.8$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.12-4.01 (m, 2H), 3.96-3.85 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.89-2.75 (m, 2H), 2.60 (td, $J = 10.9, 2.8$ Hz, 1H), 2.23 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 537.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
- 20

实施例三十五 (E)-3-((R)-4-(((S)-6-(4-氟-2-甲基苯基)-5-(甲氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉-2-基)丙烯酸(10-242)的合成

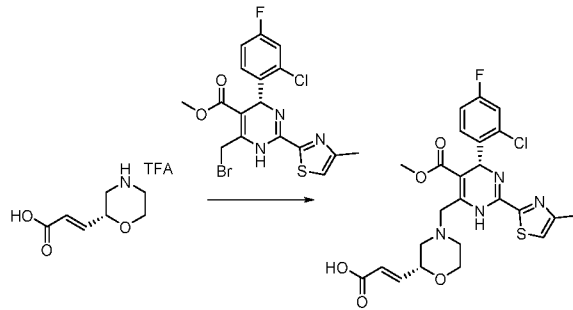


- 25 采用与实施例二十七中所描述的类似操作，以(S)-6-(溴甲基)-4-(4-氟-2-甲基苯基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸甲酯代替(R)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-4-氟苯基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸甲酯，得标题化合物 80 mg。

其结构表征如下：

- 30 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.59 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 4.1$ Hz, 2H), 6.80 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 15.7, 1.2$ Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.05 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 3.93 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.81 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.57 (s, 1H), 2.20 (s, 1H). ESI-MS (m/z): 501.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

实施例三十六 (E)-3-((R)-4-(((R)-6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(甲氧羰基)-2-(4-甲基噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉-2-基)丙烯酸(10-243)的合成

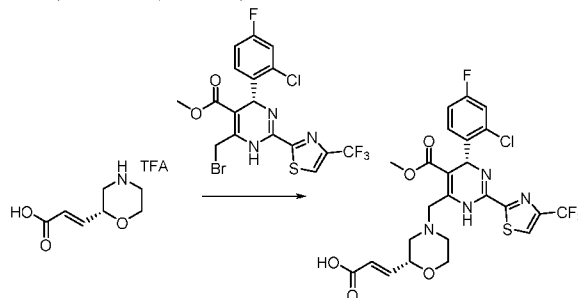


采用与实施例二十七中所描述的类似操作, 用(*R*)-6-(溴甲基)-4-(2-甲基-4-氟苯基)-2-(4-甲基噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸甲酯代替(*R*)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-4-氟苯基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸甲酯, 得标题化合物 400 mg。

其结构表征如下:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.65 (s, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.10 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.06 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.81 (s, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.20 (s, 1H). ESI-MS (m/z): 535.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

实施例三十七 (*E*)-3-((*R*)-4-(((*R*)-6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(甲氧羰基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉-2-基)丙烯酸(10-244)的合成

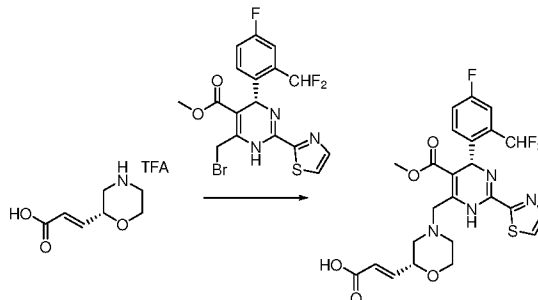


采用与实施例二十七中所描述的类似操作, 用(*R*)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-4-氟苯基)-2-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸甲酯代替(*R*)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-4-氟苯基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸甲酯, 得标题化合物 80 mg。

其结构表征如下:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.70 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.96 (ddd, $J = 11.3, 10.6, 3.4$ Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.18 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.19-4.10 (m, 1H), 4.02 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 13.3, 9.8$ Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.95 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.66 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.51-2.33 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 589.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

实施例三十八 (*E*)-3-((*R*)-4-(((*S*)-6-(2-(二氟甲基)-4-氟苯基)-5-(甲氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉-2-基)丙烯酸(10-245)的合成



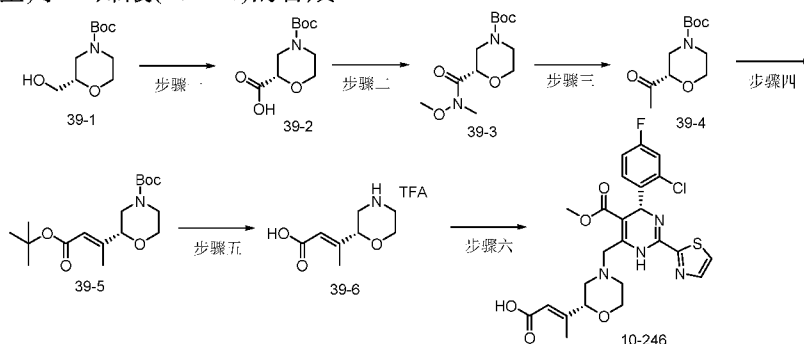
采用与实施例二十七中所描述的类似操作, 以(*S*)-6-(溴甲基)-4-(2-(二氟甲基)-4-氟苯基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸甲酯代替(*R*)-6-(溴甲基)-4-(2-氯-4-氟苯基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸甲酯, 得标题化合物 70 mg。

其结构表征如下:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.68 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.69-7.55 (m, 1H), 7.46 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 15.7, 3.9$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 15.7, 1.5$ Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.40 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.93-3.80 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.46 (t,

$J = 11.1$ Hz, 1H), 2.36 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 537.2 $[M + H]^+$.

实施例三十九 (E)-3-((R)-4-(((R)-6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(甲氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉-2-基)丁-2-烯酸(10-246)的合成



5 步骤一: (S)-4-(叔丁氧羰基)吗啉-2-甲酸(39-2)的合成

室温下, 将(*S*)-2-(羟甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(39-1) (5 g, 23.01 mmol)溶于丙酮(250 mL)中, 加入饱和碳酸氢钠溶液(75 mL), 冰浴降温至 0℃, 加入溴化钠(474 mg, 4.6 mmol)和四甲基哌啶氮氧化物(65 mg, 0.46 mmol), 再缓慢加入三氯异氰尿酸(10.7 g, 46.03 mmol), 室温反应过夜。加入异丙醇(15 mL)搅拌 30min, 抽滤, 弃去滤饼, 将滤液浓缩, 加入饱和碳酸钠溶液(75 mL), 乙酸乙酯(50 mL×2)萃取, 弃去有机相, 将水相用 6N 盐酸中和, 乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 滤除干燥剂, 滤液浓缩得标题化合物 3 g, 不经纯化直接用于下一步反应。ESI-MS (*m/z*): 176.1 [M+1-56]⁺。

步骤二: (S)-2-(甲氧(甲基)氨基甲酰基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(39-3)的合成

室温下, 将化合物(39-2) (2 g, 8.65 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 加入 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(3.95 g, 10.38 mmol), 室温反应 30min。加入 *N,N*-二异丙基乙基胺(2.57 g, 19.89 mmol)和 *N,O*-二甲基羟胺盐酸盐(1.01 g, 10.38 mmol), 反应过夜。加入水(20 mL), 二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 将有机相依次用 0.05N 盐酸(20 mL)、饱和碳酸氢钠溶液、水和饱和氯化钠溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 滤除干燥剂, 将滤液浓缩得标题化合物(2g), 不经纯化直接用于下一步反应。ESI-MS (*m/z*): 219.1 [*M*+1-56]⁺。

步骤三: (S)-2-乙酰基吗啉-4-甲酸叔丁酯(39-4)的合成

室温下, 将化合物(39-3) (2 g, 7.29 mmol)溶于无水四氢呋喃(40 mL)中, 氮气保护下降温至-20℃, 滴加甲基溴化镁(3M, 7.29 mL, 21.87 mmol), -20℃反应4h。加入饱和氯化铵(20 mL), 乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 有机相依次用0.05N 盐酸(20 mL)、饱和碳酸氢钠溶液、水和饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 滤除干燥剂, 将滤液浓缩得标题化合物(1.5g), 不经纯化直接用于下一步反应。ESI-MS (m/z): 174.1 [M+1-56]⁺。

步骤四: (R,E)-2-(4-(叔丁氧基)-4-氧代丁-2-烯-2-基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(39-5)的合成

采用与实施例二十五中步骤二所描述的类似操作, 以化合物(39-4)代替(S)-2-甲酰基吗啉-4-甲酸叔丁酯, 得标题化合物(1.1 g)。ESI-MS (m/z): 172.1 $[M+1-100-56]^+$ 。

步骤五：*(R,E)*-3-(吗啉-2-基)丁-2-烯酸三氟乙酸盐(39-6)的合成

采用与实施例二十五中步骤三所描述的类似操作, 以化合物(39-5)代替(*R,E*)-2-(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)吗啉-4-甲酸叔丁酯, 得标题化合物(491 mg)。ESI-MS (*m/z*): 172.1 [*M* + *H*]⁺。

步骤六: (E)-3-((R)-4-(((R)-6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(甲氧羰基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉-2-基)丁-2-烯酸(10-246)的合成

采用与实施例二十七中所描述的类似操作，以化合物(39-6)代替(*R,E*)-3-(吗啉-2-基)-丙烯酸三氟乙酸盐，得标题化合物(180 mg)。

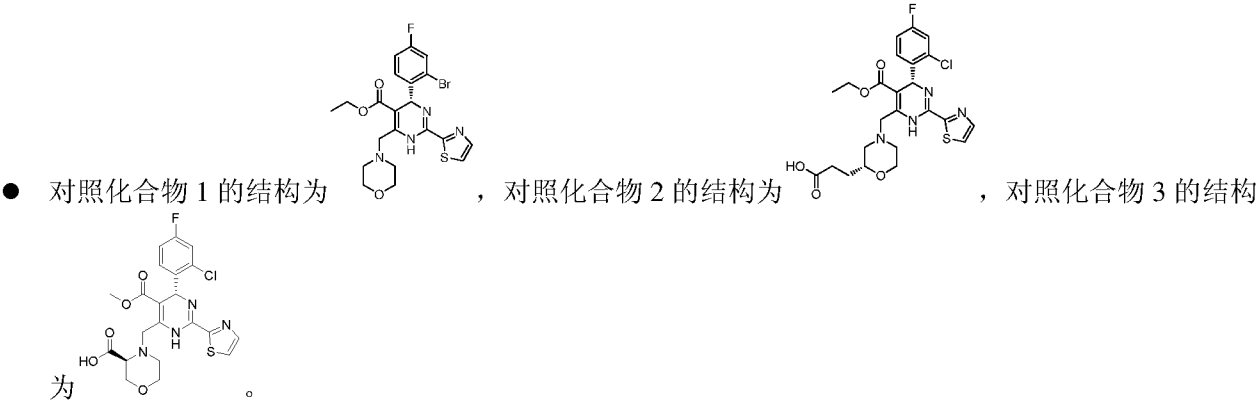
其结构表征如下:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.95 (td, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.37-4.22 (m, 2H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.27 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.08 (s, 3H). ESI-MS (*m/z*): 535.1 [M + H]⁺.

其他化合物均可参考上述实施例中类似的方法合成。

在下列药理学实验中, 将本申请背景技术中提及的化合物 GLS4 (对照化合物 1)、WO2015144093 中实施例 9 的化合物(对照化合物 2)和 WO2014037480 中实施例 5 的化合物(对照化合物 3), 与本申

请的实施例化合物进行比较，以充分地展示本申请实施例化合物的优势。



5 实验例 1：生物活性检测

测试本发明的化合物对乙型肝炎病毒(HBV)的抑制作用。在病毒-细胞水平测试本发明的化合物的细胞毒性以及对病毒(HBV)核酸(DNA)复制水平的影响。

试验方法

将对数生长期的 HepG2.2.15 细胞接种于 96 孔板中，细胞浓度为 40 个/μL。于 37℃，5% CO₂ 培养箱中培养 3 天；加入化合物前用新培养基(200 μL/孔)更换。各实施例化合物的母液浓度为 200 μM。以 200 μM 为最高浓度，用 DMSO 稀释为多个不同浓度，取 1 μL 待测化合物置于相应培养基孔，化合物的最终测试浓度为 0.06、0.24、0.98、3.9、15.6、62.5、250、1000 nM (用于计算半数有效浓度(EC₅₀))。测试结果如表 1-1 和表 1-2 中所示。

表 1-1

化合物编号	EC ₅₀ (nM)
实施例六的 10-7	102.3
实施例九的 10-34	13.2
实施例十的 10-36	98.1
实施例十一的 10-40	6.2
实施例十二的 10-42	164.5
实施例一的 10-88	24.7
实施例四的异构体 B	34.7
实施例四的异构体 A	35.1
实施例五的 10-95	314.4
实施例十六的 10-136	110.4
实施例十五的 10-162	213.1
实施例十四的 10-180	23.5
实施例十三的 10-182	61.8

由表 1-1 可见，所测试的化合物对乙型肝炎病毒(HBV)具有较强的抑制活性。

表 1-2

化合物编号	EC ₅₀ (nM)
对照化合物 2	89
实施例二十五的 10-226	9.2
实施例二十七的 10-227	10.0
实施例二十八的 10-229	8.3
实施例二十六的 10-230	11.2
实施例三十的 10-237	10.9
实施例三十一的 10-238	10.2
实施例三十二的 10-239	28.9
实施例三十三的 10-240	21.1

由表 1-2 可见，本发明具有单一构型的化合物的抗 HBV 病毒活性为对照化合物 2 的约 10 倍。本发明化合物对乙型肝炎病毒(HBV)具有较强的抑制活性。

本发明的其余化合物具有与上述类似的抑制活性。

实验例 2：细胞毒性检测

- 5 将待测化合物用 DMSO 稀释为 30 mM，以 30 mM 为最高浓度，三倍稀释为多个不同的浓度，取 0.2 μ L 各浓度的化合物于 384 孔板中，每孔加入 2000 个/50 μ L 的 HepG2.2.15 细胞，待测化合物最高终浓度为 150 μ M；将 1 μ L DMSO 加入相应孔中作为对照。于 37 $^{\circ}$ C，5% CO₂ 培养箱中共培养 4 天。4 天后每孔加入 50 μ L CellTiter-Glo，进行读板检测，计算得到致半数细胞毒性浓度(CC₅₀)值。测试结果如表 2 中所示。

表 2

化合物编号	CC ₅₀ (μ M)
实施例六的 10-7	129.5
实施例九的 10-34	79.6
实施例十的 10-36	>150.0
实施例十一的 10-40	73.5
实施例十二的 10-42	>150.0
实施例一的 10-88	61.1
实施例四的异构体 B	51.3
实施例四的异构体 A	43.9
实施例五的 10-95	131.3
实施例十六的 10-136	122.3
实施例十五的 10-162	>150.0
实施例十四的 10-180	>150.0
实施例十三的 10-182	>150.0
实施例二十五的 10-226	>150.0
实施例二十六的 10-230	137.0
实施例二十七的 10-227	>150.0
实施例二十八的 10-229	>150.0
实施例三十的 10-237	>150.0
实施例三十一的 10-238	>150.0
实施例三十二的 10-239	>150.0
实施例三十三的 10-240	>150.0

所测试的化合物细胞毒性较低，安全性较高。本发明的其他化合物具有类似的安全性。

10 实验例 3：对 hERG 抑制作用的测试

在心肌细胞中，hERG (human Ether-a-go-go Related Gene)编码的钾通道介导延迟整流钾电流 (IKr)。IKr 抑制是药物导致 QT 间期延长最重要的机制。在 hERG 测试中，判定标准为若化合物 IC₅₀>10 μ M，则判定化合物对 hERG 无抑制作用。

- 15 采用 Predictor™ hERG Fluorescence Polarization Assay，检测化合物对 hERG 钾离子通道的作用。试验结果如下表 3 所示：

表 3

化合物编号	IC ₅₀ 值(μ M)
对照化合物 1	2.85
对照化合物 2	1~10
实施例十的 10-36	>10
实施例十一的 10-40	>10
实施例十二的 10-42	>10
实施例一的 10-88	>10
实施例四的异构体 B	>10
实施例四的异构体 A	>10
实施例二的 10-93	>10
实施例五的 10-95	>10
实施例二十五的 10-226	>10

实施例二十七的 10-227	>10
实施例二十六的 10-230	>10

由以上数据看出,对照化合物 1 和对照化合物 2 都具有不同程度的心脏毒性(对心肌细胞中 hERG 钾离子通道具有明显抑制作用),因而具有诱发心律失常的潜在风险;而所测试的本发明中的化合物无 hERG 钾离子通道抑制作用,无明显心脏毒性,因而具有更高的安全性。本发明的其他化合物具有类似的安全性。

5 实验例 4: 大鼠体内的药物代谢动力学(PK)研究

分别通过静脉(iv)和灌胃(po)向雄性 SD 大鼠给药测试化合物,通过 iv 和 po 给药的剂量分别是 1 mg/kg 和 2 mg/kg, iv 给药时溶媒系统为 5% DMSO : 5% solutol : 90% 生理盐水, po 给药时溶媒系统为 0.5% MC。iv 给药和 po 给药后在多个时间点收集血液,用于 PK 研究。血浆样品和肝组织样品经蛋白沉淀处理后进行 LC-MS/MS 分析。质谱仪为 API 5500,液相色谱仪为 Waters ACQUITY I CLASS 系统;色谱柱为 Agela ASB C₁₈ 柱(2.1 mm × 50 mm, 1.9 μm);流动相 A 相为水+0.1% 甲酸, B 相为乙腈;流速为 0.4 mL/min,柱温为 40°C。采用离子源为 ESI 源正离子模式,扫描方式为多重反应监测(MRM)。试验结果如下表所示:

表 4

化合物编号	给药途径	剂量	AUC _{INF}	C _{max}
		mg/kg	h*ng/ml	ng/ml
对照化合物 2	iv	1.00	2150	2470
实施例二十五的 10-226	iv	1.00	2400	2890

由表 4 数据可知,与对照化合物 2 相比,本发明的化合物(例如实施例二十五的 10-226)在 1.00 mg/kg 的静脉给药剂量下在体内血液中具有更好的暴露量(AUC_{INF})和更高的血药浓度(C_{max}),因而有更好的药代动力学参数。

表 5 血浆中的药代动力学参数

化合物编号	给药途径	剂量	AUC _{INF}	C _{max}
		mg/kg	h*ng/ml	ng/ml
对照化合物 2	po	2.00	897	1250
实施例二十五的 10-226	po	2.00	2290	2180

由表 5 可以看出,与对照化合物 2 相比,本发明的化合物(例如实施例二十五的 10-226)在 2.00 mg/kg 的灌胃给药剂量下在体内血液中具有更好的暴露量(AUC_{INF})和更高的血药浓度(C_{max}),因而具有更好的吸收性。

表 6 肝中的药代动力学参数

化合物编号	给药途径	剂量	AUC _{INF}	C _{max}
		mg/kg	h*ng/ml	ng/ml
对照化合物 2	po	2.00	1490	547
实施例二十五的 10-226	po	2.00	3030	1690

由表 6 数据可知,与对照化合物 2 相比,本发明的化合物(例如实施例二十五的 10-226)在 2.00 mg/kg 的灌胃给药剂量下在体内肝脏中具有更好的暴露量(AUC_{INF})和更高的血药浓度(C_{max}),进一步说明本发明的化合物(例如实施例二十五的 10-226)具有更好的吸收性。并且,本发明的化合物(例如实施例二十五的 10-226)在 2.00 mg/kg 的灌胃给药剂量下,生物利用度(F)为 47.6%,明显高于对照化合物 2 的生物利用度(F) 20.9%。

表 7

化合物编号	给药途径	样品	剂量	AUC _{INF}	C _{max}
			mg/kg	h*ng/ml	ng/ml
对照化合物 2	po	血浆	2.00	897	1250
		肝	2.00	1490	547
实施例二十六的 10-230	po	血浆	2.00	236	179
		肝	2.00	2340	1520

由表 7 可以看出, 本发明的化合物(例如实施例二十六的 10-230)在体内肝脏中的暴露量是血浆中的约 10 倍, 在体内肝脏中的血药浓度是血浆中的约 10 倍; 而对照化合物 2 在体内肝脏中的暴露量是血浆中的约 1.5 倍, 在体内肝脏中的血药浓度是血浆中的约 0.5 倍。这说明本发明的化合物在体内肝脏中具有优异的暴露量(AUC_{INF})和血药浓度(C_{max}), 因而具有肝靶向性。

5 实验例 5: Beagle 犬体内的药物代谢动力学(PK)研究

分别通过静脉(iv)和灌胃(po)向雄性 Beagle 犬给药测试化合物, 通过 iv 和 po 给药的剂量分别是 0.5 mg/kg 和 2.5 mg/kg, iv 给药时溶媒系统为 5% DMSO : 5% solutol : 90%生理盐水, po 给药时溶媒系统为 0.5% MC。iv 给药和 po 给药后在多个时间点收集血液, 用于 PK 研究。血浆样品经蛋白沉淀处理后进行 LC-MS/MS 分析。质谱仪为 API 5500, 液相色谱仪为 Waters ACQUITY I CLASS 系统; 色谱柱为 Agela ASB C_{18} 柱(2.1 mm $\times$ 50 mm, 1.9 μ m); 流动相 A 相为水+0.1%甲酸, B 相为乙腈; 流速为 0.4 mL/min, 柱温为 40°C。采用离子源为 ESI 源正离子模式, 扫描方式为多重反应监测(MRM)。试验结果如下表所示:

表 8

化合物编号	给药途径	剂量	AUC_{INF}	AUC_{last}	C_{max}
		mg/kg	h*ng/ml	h*ng/ml	ng/ml
对照化合物 3	iv	0.50	1130	1120	2130
实施例二十七的 10-227	iv	0.50	8750	8690	2310

由表 8 数据可知, 与对照化合物 3 相比, 本发明的化合物(例如实施例二十七的 10-227)在 0.50 mg/kg 的静脉给药剂量下在体内血液中具有更好的暴露量(AUC_{INF})和更高的血药浓度(C_{max}), 因而有更好的药代动力学参数。

表 9

化合物编号	给药途径	剂量	AUC_{INF}	AUC_{last}	C_{max}
		mg/kg	h*ng/ml	h*ng/ml	ng/ml
对照化合物 3	po	2.50	2360	2330	1210
实施例二十七的 10-227	po	2.50	33200	32900	7200

由表 9 可以看出, 本发明的化合物(例如实施例二十七的 10-227)在 2.50 mg/kg 的灌胃给药剂量下在血浆中的暴露量是对照化合物 3 的约 14 倍, 血药浓度是对照化合物 3 的约 6 倍。进一步说明本发明的化合物(例如实施例二十七的 10-227)具有更好的吸收性。并且, 本发明的化合物(例如实施例二十七的 10-227)在 2.50 mg/kg 的灌胃给药剂量下, 生物利用度(F)为 75.9%, 明显优于对照化合物 3 的生物利用度(F) 41.7%。

实验例 6: 食蟹猴体内的药物代谢动力学(PK)研究

分别通过静脉(iv)和灌胃(po)向雄性食蟹猴给药测试化合物, 通过 iv 和 po 给药的剂量分别是 0.5 mg/kg 和 2.5 mg/kg, iv 给药时溶媒系统为 5% DMSO : 5% solutol : 90%生理盐水, po 给药时溶媒系统为 0.5% MC。iv 给药和 po 给药后在多个时间点收集血液, 用于 PK 研究。血浆样品经蛋白沉淀处理后进行 LC-MS/MS 分析。质谱仪为 API 5500, 液相色谱仪为 Waters ACQUITY I CLASS 系统; 色谱柱为 Agela ASB C_{18} 柱(2.1 mm $\times$ 50 mm, 1.9 μ m); 流动相 A 相为水+0.1%甲酸, B 相为乙腈; 流速为 0.4 mL/min, 柱温为 40°C。采用离子源为 ESI 源正离子模式, 扫描方式为多重反应监测(MRM)。试验结果如下表所示:

表 10

化合物编号	给药途径	剂量	AUC_{INF}	AUC_{last}	C_{max}
		mg/kg	h*ng/ml	h*ng/ml	ng/ml
对照化合物 3	iv	0.50	623	623	1607
实施例二十七的 10-227	iv	0.50	2463	2441	1673

由表 10 数据可知, 与对照化合物 3 相比, 本发明的化合物(例如实施例二十七的 10-227)在食蟹猴 PK 研究中, 在 0.50 mg/kg 的静脉给药剂量下在体内血液中具有更好的暴露量(AUC_{INF})和更高的血药浓度(C_{max}), 因而有更好的药代动力学参数。

表 11

化合物编号	给药途径	剂量	AUC_{INF}	AUC_{last}	C_{max}
-------	------	----	-------------	--------------	-----------

		mg/kg	h*ng/ml	h*ng/ml	ng/ml
对照化合物 3	po	2.50	211	208	32
实施例二十七的 10-227	po	2.50	4566	4417	1069

由表 11 可以看出, 本发明的化合物(例如实施例二十七的 10-227)在食蟹猴 PK 研究中, 在 2.50 mg/kg 的灌胃给药剂量下在血浆中的暴露量是对照化合物 3 的约 21 倍, 血药浓度是对照化合物 3 的约 33 倍。进一步说明本发明的化合物(例如实施例二十七的 10-227)具有更好的吸收性。并且, 本发明的化合物(例如实施例二十七的 10-227)在 2.50 mg/kg 的灌胃给药剂量下, 生物利用度(F)为 37.2%, 明显优于对照化合物 3 的生物利用度(F) 6.77%。

实验例 7: CYP450 酶诱导研究

细胞复苏

从液氮罐中取出 HepG2 C3A / pCYP3A4-Luc, C8 细胞一支, 在 37℃ 无菌水浴中复苏细胞, 轻轻摇晃直至冰块全部融化。将复苏的细胞转移到 15 mL 无菌离心管中, 加入 5-10 mL 37℃ 预热的细胞培养基。细胞自然沉降 2 分钟后, 离心(1000 rpm) 8 分钟。去除上清液, 用 10 mL 预热的细胞培养基重新悬浮细胞。将细胞悬浮液转移至 10 cm 细胞培养皿中, 置于 37℃ 5% CO₂ 培养箱中培养。24 小时后, 用选择细胞培养基替换原细胞培养基。

细胞扩增

待细胞生长至 80%~90% 培养皿, 将细胞消化, 并转移到 15 mL 无菌离心管中。离心(1000 rpm) 8 分钟, 收集细胞。去除上清液, 用 3 mL 预热的完全培养基重新悬浮细胞。将细胞悬浮液以 1:3 或 1:5 的比例进行传代培养。

CYP3A4 诱导实验

第一天准备细胞板。在 384 孔白色细胞板中加入 5 μ L 1 $\times$ Matrigel, 600 rpm 离心 1 分钟。取出培养皿, 去除培养基, 用 1 mL PBS 清洗并吸出, 再加入 2 mL 0.25% 胰酶, 置于培养箱中 2-3 分钟, 待细胞完全消化, 加入 5 mL 细胞培养基终止, 转移至离心管中。离心(1000 rpm) 8 分钟。去除上清液, 重新悬浮细胞并进行细胞计数, 将悬浮液稀释至 4 $\times$ 10⁵ 个细胞/毫升。将细胞悬浮液接种到 384 孔白色细胞板, 每孔 25 μ L。将细胞板离心(300 rpm) 1 分钟, 并置于 37℃ 5% CO₂ 培养箱中培养 24 小时。第二天, 从化合物板中转移 300 nL 100X 化合物到细胞板中。将细胞板离心(300 rpm) 一分钟, 并置于 37℃ 5% CO₂ 培养箱中培养 72 小时。第五天, 将细胞板及 Bright-Glo 荧光素酶试剂取出, 平衡至室温。将 Bright-Glo 荧光素酶试剂加入到细胞板中(每孔 30 μ L)。将细胞板在 1000 rpm 下离心 1 分钟, 室温孵育 2 分钟。读板仪上测量荧光信号。

数据处理

利用作图软件 Prism 5 制作受试化合物浓度曲线, 计算 EC₅₀ 值。

表 12

化合物编号	实施例二十七的 10-227	对照化合物 3	利福平
EC ₅₀ (μ M)	122.8	5.641	1.828

由表 12 可知, 与对照化合物 3 和利福平相比, 本发明的化合物(例如实施例二十七的 10-227)对 CYP450 酶 3A4 亚型的诱导作用较弱, 因而具有更好的安全性。

由附图 1 可知, 与 10 μ M 浓度下的对照化合物 3 和利福平相比, 实施例二十七的 10-227 在 10 μ M 的浓度下对 CYP450 酶 3A4 亚型的诱导作用较弱, 约为利福平的 29%; 而对照化合物 3 在同样浓度下对 CYP450 酶 3A4 亚型的诱导作用与利福平相近, 说明本发明的化合物(例如实施例二十七的 10-227)具有更好的安全性。

除本文中描述的那些外, 根据前述描述, 本发明的多种修改对本领域技术人员而言会是显而易见的。这样的修改也意图落入所附权利要求书的范围内。本申请中所引用的各参考文献(包括所有专利、专利申请、期刊文章、书籍及任何其它公开)均以其整体援引加入本文。

权利要求书

1. 化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中所述化合物具有式 I 或式 Ia 的结构：



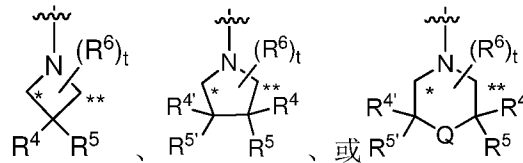
其中：

Ar¹和 Ar²各自独立地选自 C₆₋₁₄ 芳基和 5-14 元杂芳基，其任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-CN、-NO₂、-N(R)₂、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基硫基和 C₃₋₆ 环烷基的取代基取代；

L 不存在或者选自 -O-、-S- 和 -NR-；

R¹和 R²各自独立地选自 H (包括 ¹H、²H、³H)、C₁₋₆ 烷基(例如：氘代 C₁₋₆ 烷基)和 C₃₋₆ 环烷基；

R³为选自下列结构的四元、五元、六元或七元氮杂环系：



Q 选自 -(CR^aR^{a'})_g-、-NR^a-、-O-、-S-、-S(=O)- 和 -S(=O)₂-；

R^a、R^{a'}、R⁴、R^{4'}、R⁵、R^{5'}和 R⁶在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、-COOH、-CN、-NO₂、-N(R)₂、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、-W-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-W-R、-W-C₁₋₆ 亚烷基-W'-R、-W-C₂₋₆ 烯基、-C₂₋₆ 亚烯基-W-R、-W-C₂₋₆ 亚烯基-W'-R 和 C₃₋₆ 环烷基，其中所述亚烷基和亚烯基任选地进一步被一个或多个 W 间隔；或者 R^a与 R^{a'}一起、R⁴与 R⁵一起和/或 R^{4'}与 R^{5'}一起，在每次出现时各自独立地形成基团=CH-W-R；条件是当 R³不是四元氮杂环系时，R^a、R^{a'}、R⁴、R^{4'}、R⁵、R^{5'}和 R⁶不同时为氢，并且不为选自 -COOH、-C₁₋₆ 亚烷基-OH 和 -C₁₋₆ 亚烷基-C(=O)OH 的基团；且当 R³为四元氮杂环系时，R⁴、R⁵和 R⁶不同时为氢；

R⁶连接在上述氮杂环系结构中*和/或**标记的环碳原子上；

W 和 W'在每次出现时各自独立地选自 O、C(=O)、C(=O)O、NR、NC(=O)、N(S=O)、NS(=O)₂、S、S=O 和 S(=O)₂；

R 在每次出现时各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基；

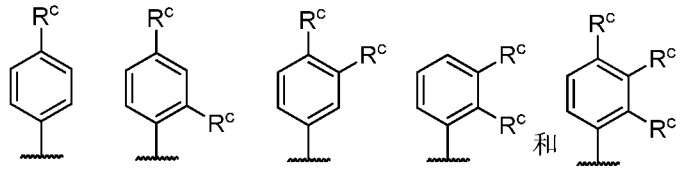
g 为 1 或 2；并且

t 为 0、1、2 或 3，条件是 t 不大于对应基团上可被取代的位置的数目，并且当 t 大于 1 时，每个 R⁶可以相同或不同。

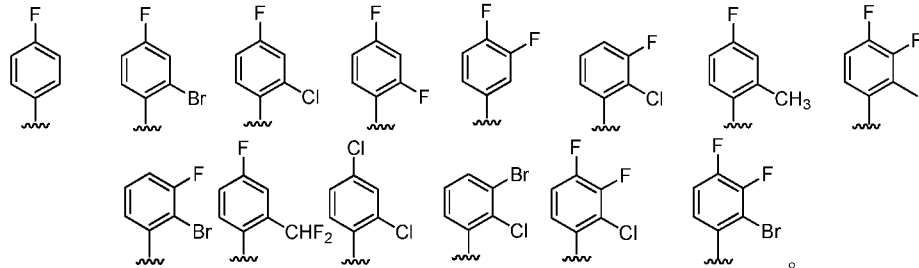
2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中所述化合物具有式 II 或式 IIa 的结构：



3. 权利要求 1 或 2 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中 Ar¹选自：



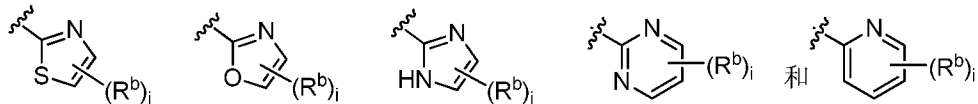
其中 R^c 在每次出现时各自独立地选自 F、Cl、Br、I、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基； Ar^1 特别优选自：



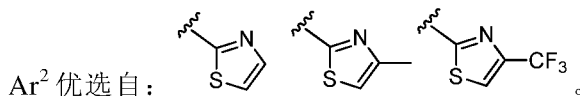
4. 权利要求 3 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，

其中 R^c 在每次出现时各自独立地选自 F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

5. 权利要求 1-4 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中 Ar^2 选自：



R^b 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基；并且 i 为 0、1 或 2；



Ar^2 优选自：

6. 权利要求 5 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，

其中 R^b 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

7. 权利要求 1-6 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，

其中：

R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、 $R^{5'}$ 和 R^6 在每次出现时各自独立地选自 H、F、Cl、Br、 $-(CR^{7a}R^{7a'})_mOH$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-(CR^{7a}R^{7a'})_mCOOH$ 、 $-C(R^{7'})=C(R^{7a'})_j(CR^{7a}R^{7a'})_mCOOH$ 和 $-(CR^{7a}R^{7a'})_m-W-(CR^{7a}R^{7a'})_nCOOH$ ，所述 $-(CR^{7a}R^{7a'})_m-W-(CR^{7a}R^{7a'})_nCOOH$ 优选为 $-(CR^{7a}R^{7a'})_mO(CR^{7a}R^{7a'})_nCOOH$ 、 $-(CR^{7a}R^{7a'})_mNR(CR^{7a}R^{7a'})_nCOOH$ 或 $-(CR^{7a}R^{7a'})_mS(=O)_j(CR^{7a}R^{7a'})_nCOOH$ ；或者 R^a 与 $R^{a'}$ 一起、 R^4 与 $R^{4'}$ 一起和/或 R^5 与 $R^{5'}$ 一起，在每次出现时各自独立地形成基团 $=CH-W-R$ ；优选地， R^a 、 $R^{a'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、 $R^{5'}$ 和 R^6 在每次出现时各自独立地选自 H、F、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3COOH$ 、 $-CH=CHCOOH$ 、 $-OCH_2COOH$ 、 $-SCH_2COOH$ 、 $-N(CH_3)CH_2COOH$ 、 $-CH_2OCH_2COOH$ 、 $-CH_2SCH_2COOH$ 、 $-CH_2N(CH_3)CH_2COOH$ 、 $-C(CH_3)=CHCOOH$ 和 $-CH=C(CH_3)COOH$ ；

R^7 、 $R^{7'}$ 、 R^{7a} 、 $R^{7a'}$ 在每次出现时各自独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基；

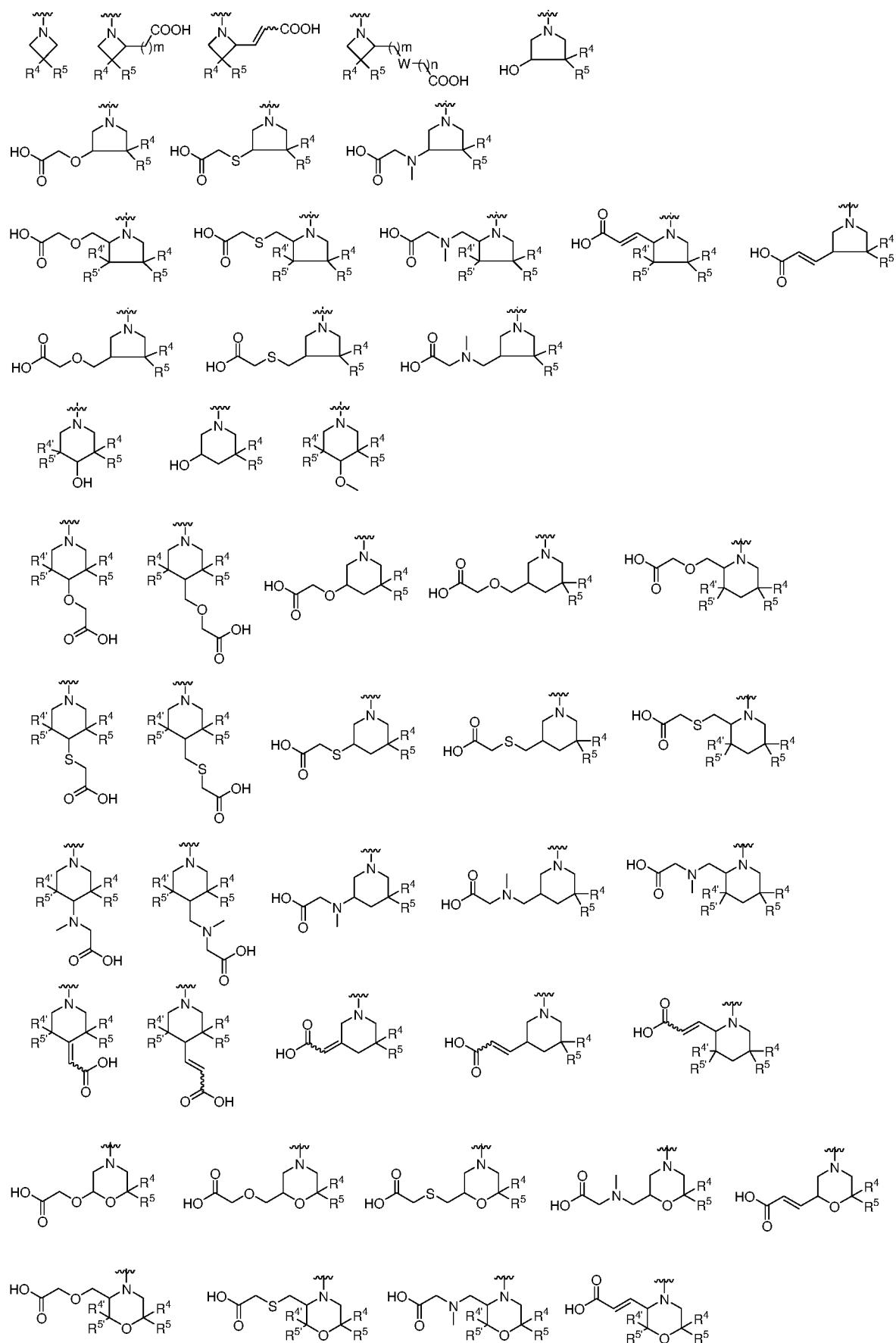
R 选自 H、甲基、乙基、丙基和环丙基；

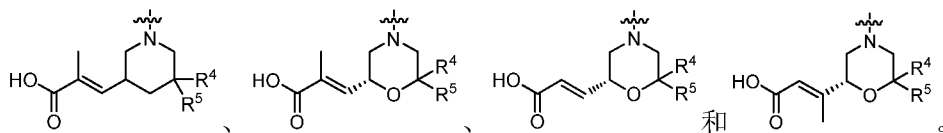
m 为 0、1、2、3 或 4；

n 为 1、2、3 或 4；并且

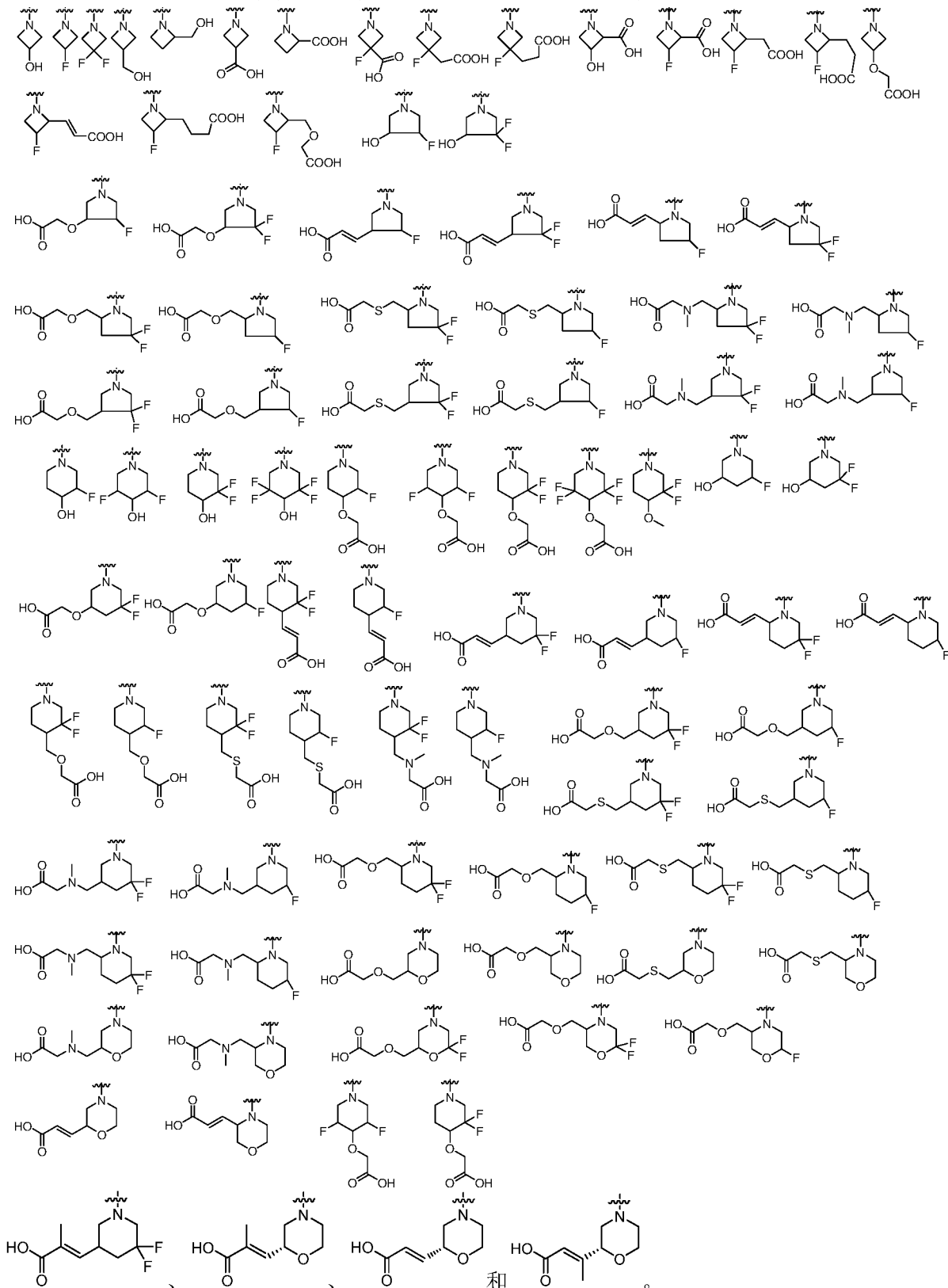
j 为 0、1 或 2。

8. 权利要求 1-7 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中 R^3 选自：

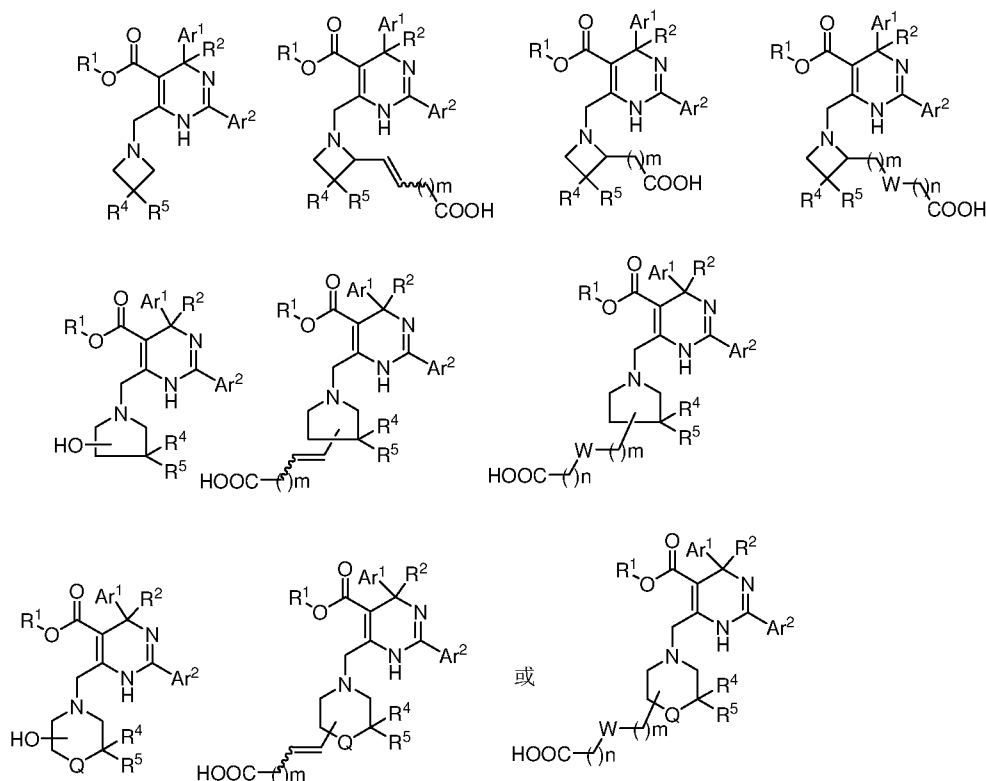




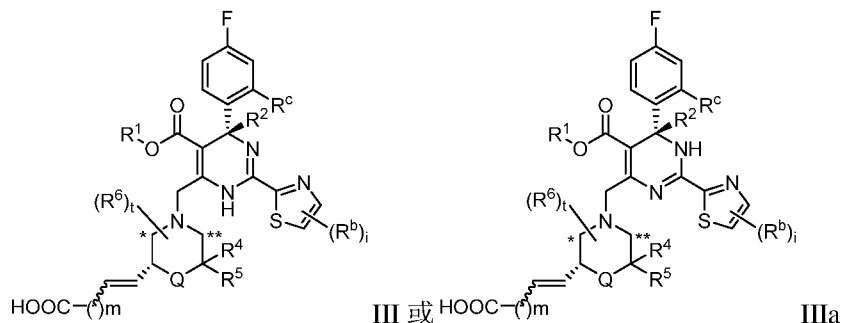
9. 权利要求 1-8 中任一一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中 R^3 选自：



10. 权利要求 1-9 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中所述化合物具有以下结构：



11. 化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中所述化合物具有以下结构：



其中：

R^1 和 R^2 各自独立地选自 H (包括 ^1H 、 ^2H 、 ^3H)、 C_{1-6} 烷基 (例如：氘代 C_{1-6} 烷基) 和 C_{3-6} 环烷基；

Q 为 $-(CR^aR^a)_g-$ 或 $-O-$ ；

R^a 、 R^a 、 R^4 、 R^5 和 R^6 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R)_2$ 、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-W-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $W-R$ 、 $-W-C_{1-6}$ 亚烷基- $W'-R$ 、 $-W-C_{2-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 亚烯基- $W-R$ 、 $-W-C_{2-6}$ 亚烯基- $W'-R$ 和 C_{3-6} 环烷基，其中所述亚烷基和亚烯基任选地进一步被一个或多个 W 间隔；

R^b 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基；

R^c 在每次出现时各自独立地选自 F、Cl、Br、I、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基；

R^6 连接在通式结构中*和/或**标记的环碳原子上；

W 和 W' 在每次出现时各自独立地选自 O、 $C(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、NR、 $NC(=O)$ 、 $N(S=O)$ 、 $NS(=O)_2$ 、S、 $S=O$ 和 $S(=O)_2$ ；

R 在每次出现时各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基；

g 为 1 或 2；

i 为 0、1 或 2;

m 为 0、1、2、3 或 4; 并且

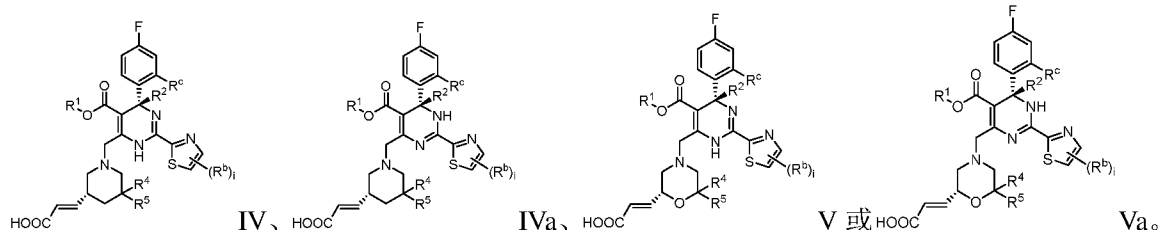
t 为 0、1 或 2, 条件是当 t 大于 1 时, 每个 R^6 可以相同或不同。

12. 权利要求 11 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药,

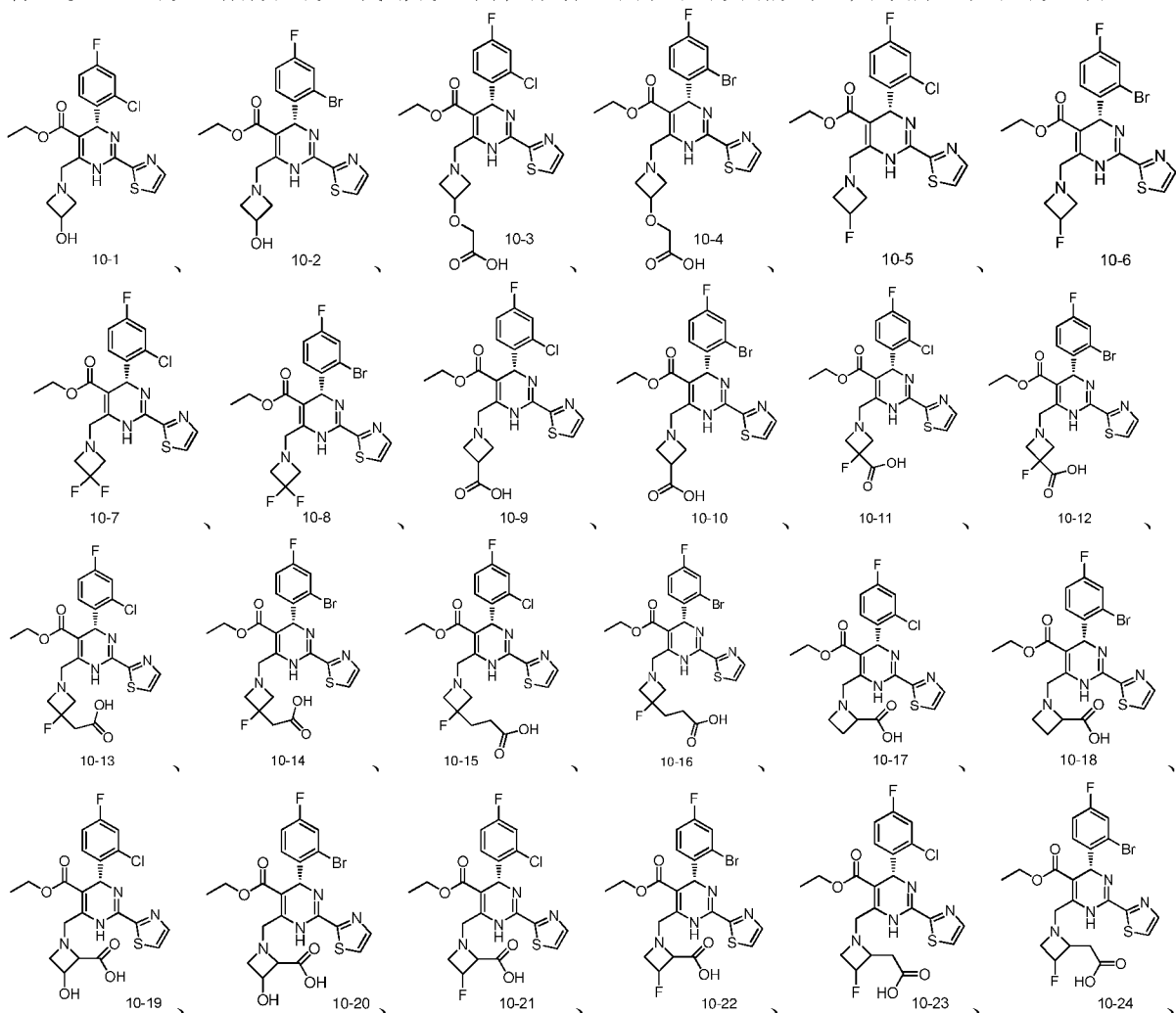
其中 R^b 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;

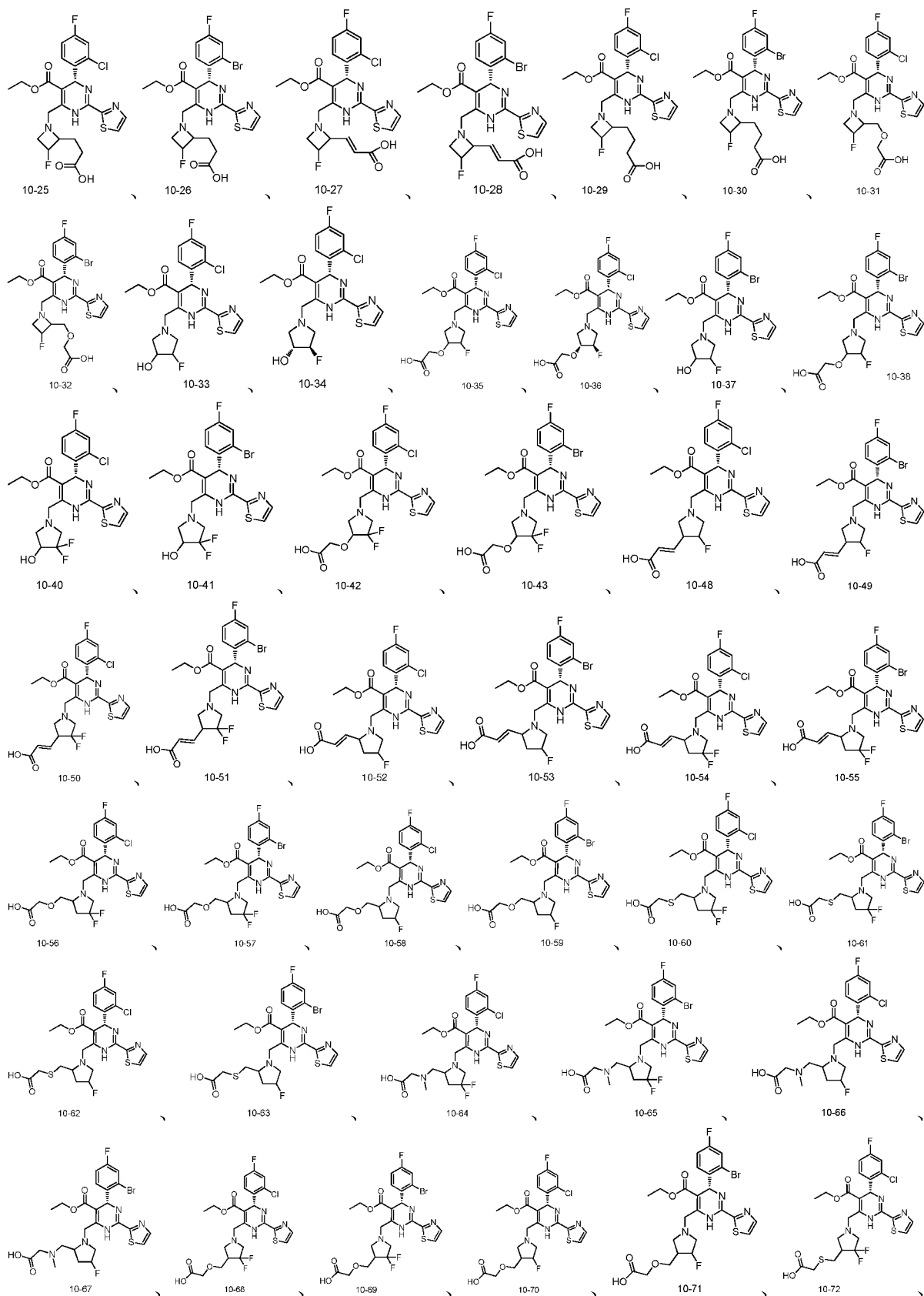
R^c 在每次出现时各自独立地选自 F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

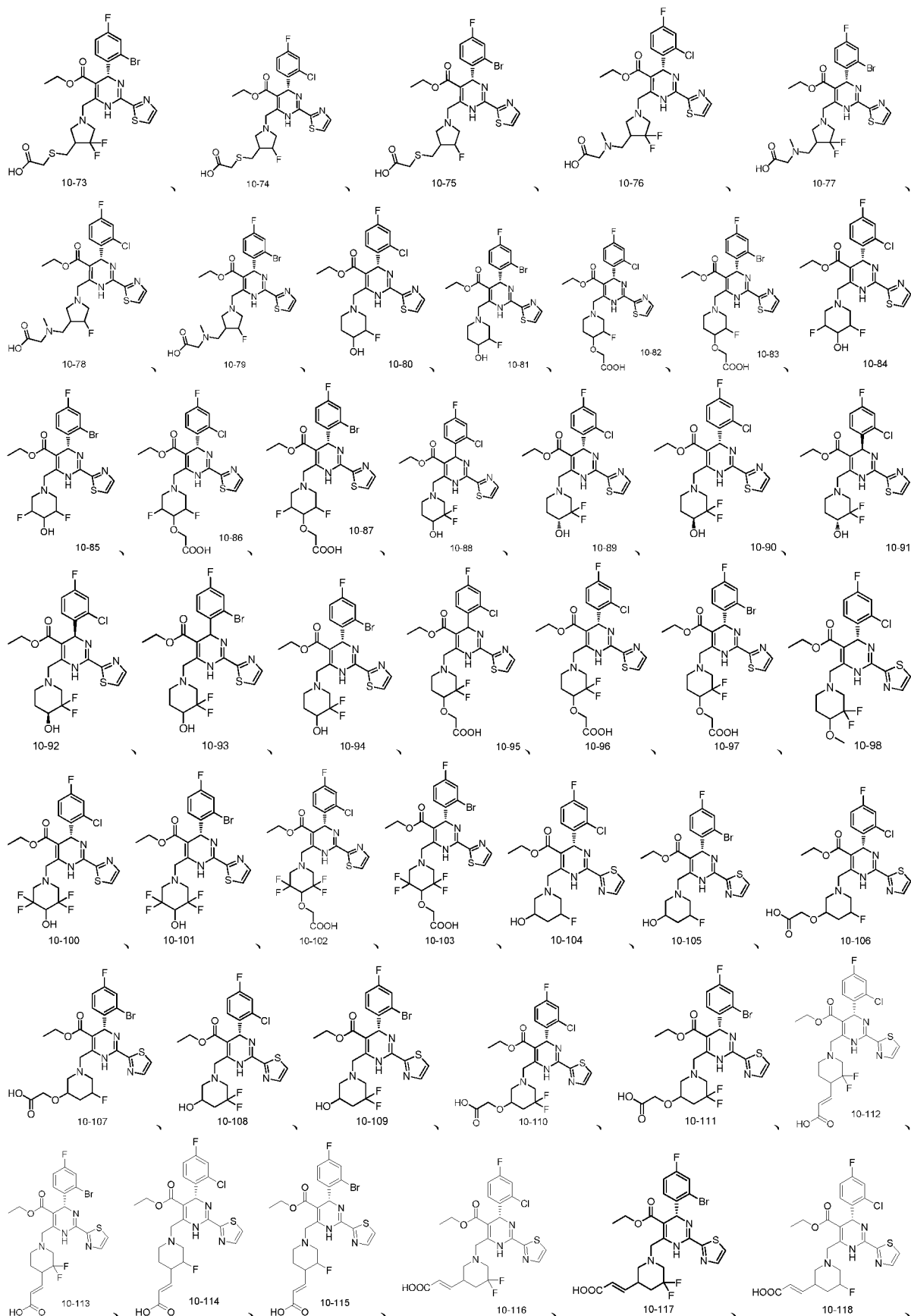
13. 权利要求 11 或 12 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药, 其中所述化合物具有以下结构:

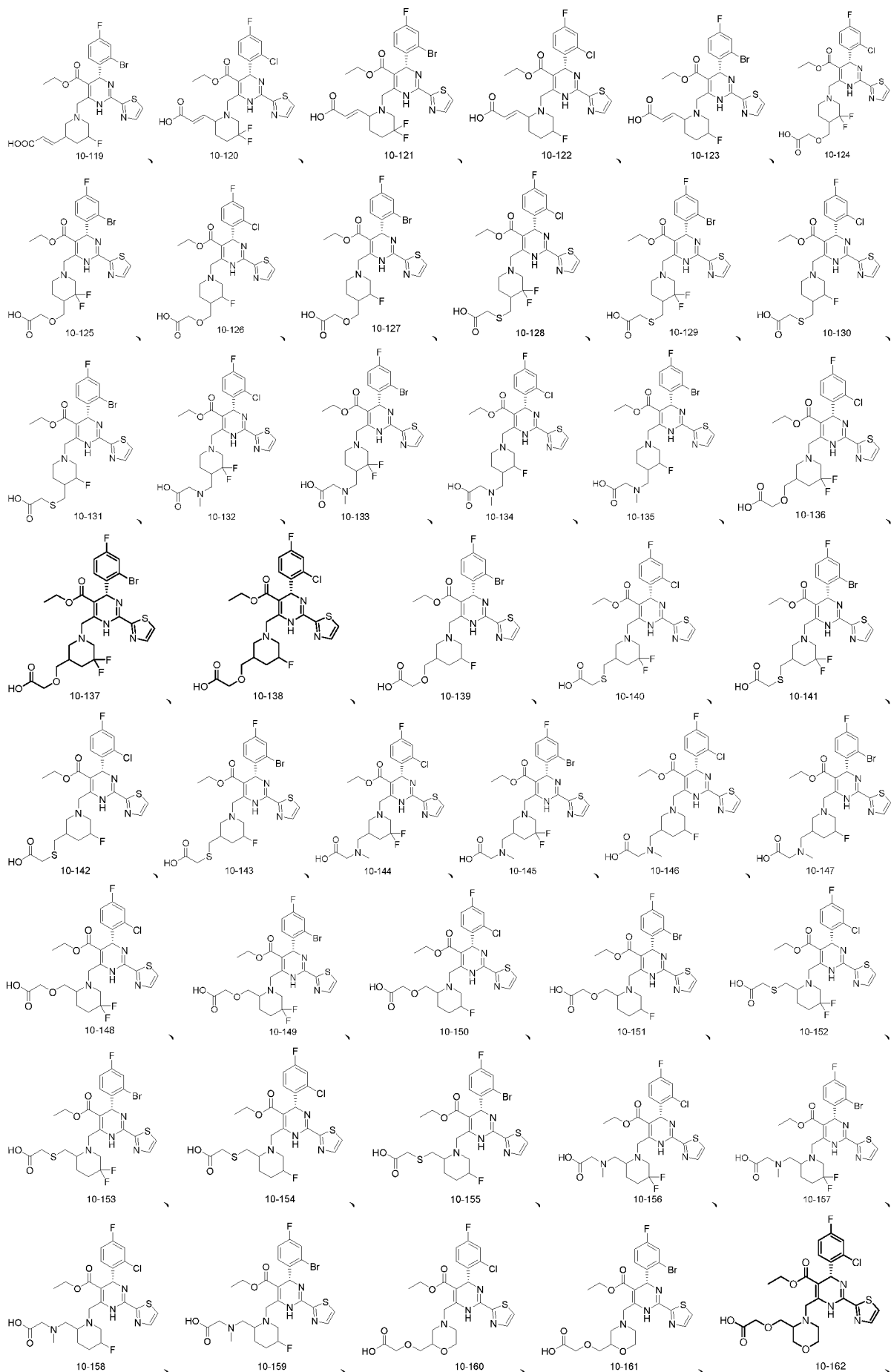


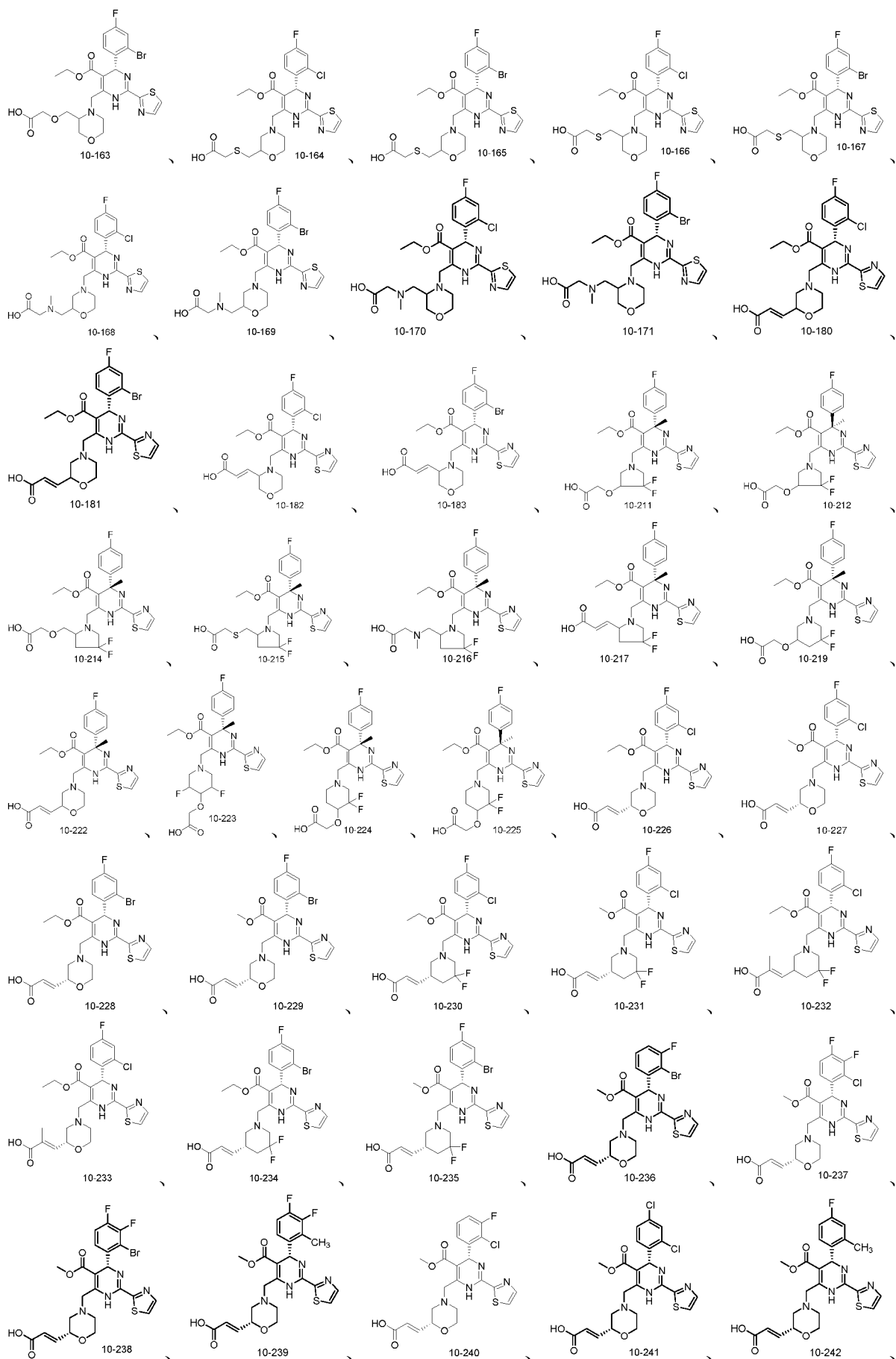
14. 权利要求 1-13 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药, 其中所述化合物选自:

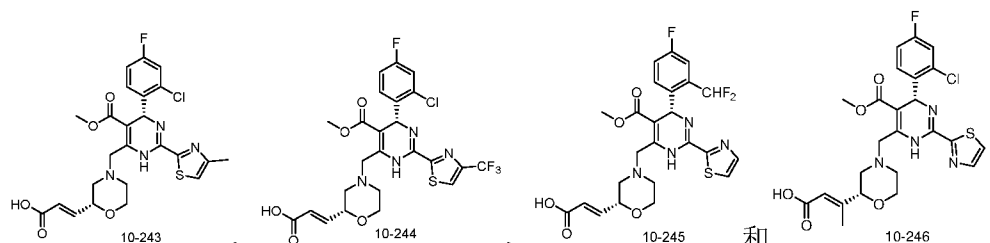












15. 药物组合物, 其包含预防或治疗有效量的权利要求 1-14 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药以及一种或多种药学上可接受的载体, 所述药物组合物优选是固体制剂、液体制剂或透皮制剂。

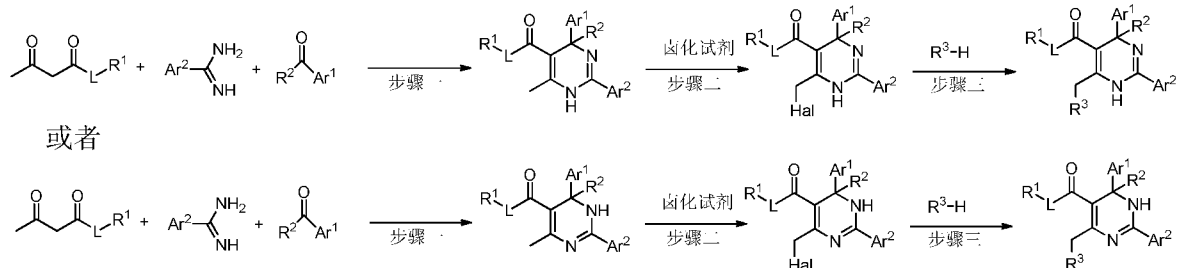
16. 制备药物组合物的方法, 所述方法包括将权利要求 1-14 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药与一种或多种药学上可接受的载体组合。

17. 权利要求 1-14 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药或者权利要求 15 的药物组合物在制备用于预防或治疗病毒性疾病的药物中的用途。

18. 权利要求 17 的用途, 其中所述药物为通过口服、静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、肌肉内或经皮途径给药的药物。

19. 权利要求 17 的用途, 其中所述病毒性肝炎选自甲型病毒性肝炎、乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎、流行性感冒、疱疹和获得性免疫缺陷综合征(AIDS)。

20. 制备权利要求 1-14 中任一项的化合物的方法, 所述方法包括以下步骤:



其中:

Hal 选自 F、Cl、Br 和 I;

卤化试剂选自 Cl_2 、 Br_2 、 I_2 、N-氯代琥珀酰亚胺、N-溴代丁二酰亚胺和 N-碘代丁二酰亚胺;

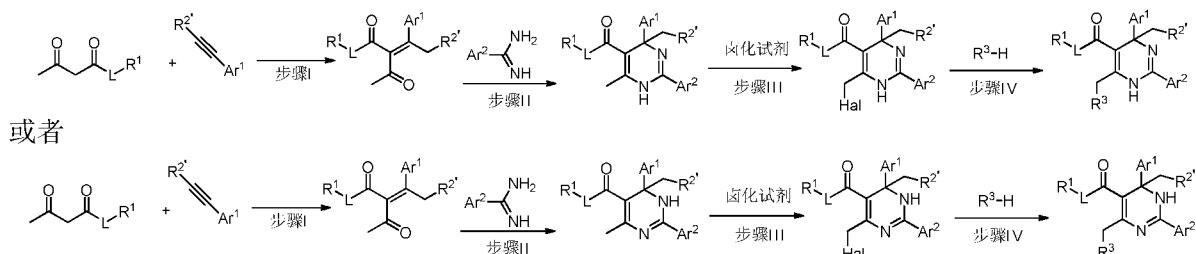
其余各基团如权利要求 1-14 中任一项所定义;

步骤一在碱金属盐存在下于质子性溶剂中进行;

步骤二在非质子性溶剂中进行; 并且

步骤三在非质子性溶剂中, 在有机碱或无机碱的存在下进行;

当权利要求 1-14 中任一项的化合物中的 R^2 为 C_{1-6} 烷基时, 其也可通过包括以下步骤的方法合成:



其中:

R^2 为 H 或 C_{1-5} 烷基;

Hal 选自 F、Cl、Br 和 I;

卤化试剂选自 Cl_2 、 Br_2 、 I_2 、N-氯代琥珀酰亚胺、N-溴代丁二酰亚胺和 N-碘代丁二酰亚胺;
其余各基团如上述所定义;

步骤 I 在路易斯酸存在下于非极性溶剂中进行;

步骤 II 在有机碱或无机碱的存在下, 在非质子性溶剂中进行;

步骤 III 在非质子性溶剂中进行; 并且

步骤 IV 在非质子性溶剂中, 在有机碱或无机碱的存在下进行。

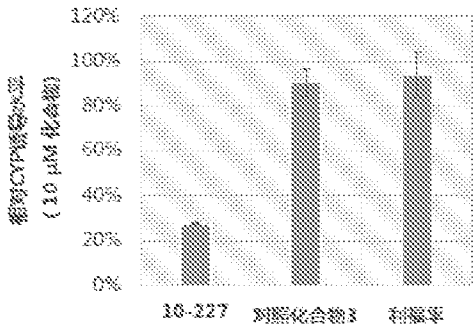


图 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/110123

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/14 (2006.01) i; C07D 403/14 (2006.01) i; C07D 413/14 (2006.01) i; C07D 417/04 (2006.01) i; C07D 417/14 (2006.01) i;
A61K 31/506 (2006.01) i; A61P 31/12 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 401/-; C07D 403/-; C07D 413/-; C07D 417/-; A61K 3/-; A61P 31/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNKI; CNABS; DWPI; REGISTRY; CAPLUS: 二氢嘧啶, 病毒, dihydropyridine, virus, 对权利要求 1 的化合物进行结构检索

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 104144924 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 12 November 2014 (12.11.2014), claims 1-17, description, paragraphs [0001]-[0009] and [0035]-[0037], compounds preparation solutions 1, 6, 7, 9 and 10, and table 1	1-20
X	CN 104650068 A (HEC PHARM CO., LTD.), 27 May 2015 (27.05.2015), claims 1-15, especially compounds 144, 155 and 156, and description, paragraphs [0001]-[0006]	1-20
A	CN 105209470 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 30 December 2015 (30.12.2015), entire document	1-20
A	WO 2015132276 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 11 September 2015 (11.09.2015), entire document	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 25 January 2018	Date of mailing of the international search report 06 February 2018
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer ZHOU, Yu Telephone No. (86-10) 62086359

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/110123

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 104144924 A	12 November 2014	EP 2831060 B1 WO 2013144129 A1 CA 2865259 A1 RU 2014142598 A JP 2015511614 A EP 2831060 A1 JP 6141402 B2 MX 2014011749 A KR 20140143160 A ES 2575398 T3 HK 1203944 A1 CN 104144924 B	04 May 2016 03 October 2013 03 October 2013 27 May 2016 20 April 2015 04 February 2015 07 June 2017 22 January 2015 15 December 2014 28 June 2016 06 November 2015 24 February 2016
CN 104650068 A	27 May 2015	EP 3071564 A4 WO 2015074546 A1 RU 2016122908 A MX 2016006564 A AU 2014352404 A1 US 2016206616 A1 KR 20160077050 A EP 3071564 A1 JP 2016537358 A HK 1224286 A1 US 9498479 B2 CA 2920415 A1	26 April 2017 28 May 2015 25 December 2017 12 September 2017 18 February 2016 21 July 2016 01 July 2016 28 September 2016 01 December 2016 18 August 2017 22 November 2016 28 May 2015
CN 105209470 A	30 December 2015	TW 201512193 A US 2014343032 A1 EP 2997032 A1 PH 12015502443 A1 US 9266904 B2 PE 19512015 A1 HK 1219480 A1 US 2016122363 A1 WO 2014184328 A1 MX 2015015692 A EA 201592126 A1 SG 11201509463Y A CR 20150611 A US 9758530 B2 CA 2911214 A1 AU 2014267198 A1 CL 2015003298 A1 JP 2016518432 A JP 2017507186 A CR 20160337 A AU 2015226206 B2 MX 2016011515 A PE 13382016 A1 TW 201726682 A EA 201691726 A1 AU 2015226206 A1	01 April 2015 20 November 2014 23 March 2016 22 February 2016 23 February 2016 26 December 2015 07 April 2017 05 May 2016 20 November 2014 04 March 2016 31 May 2016 30 December 2015 07 December 2015 12 September 2017 20 November 2014 05 November 2015 17 June 2016 23 June 2016 16 March 2017 20 September 2016 16 March 2017 20 December 2016 12 December 2016 01 August 2017 30 December 2016 07 July 2016
WO 2015132276 A1	11 September 2015		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/110123

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		CL 2016002179 A1	17 February 2017
		US 9233978 B2	12 January 2016
		TW 201546075 A	16 December 2015
		EP 3114128 A1	11 January 2017
		SG 11201607332U A	28 October 2016
		US 2016083383 A1	24 March 2016
		CN 107513073 A	26 December 2017
		US 2015252057 A1	10 September 2015
		CN 106061978 A	26 October 2016
		PH 12016501631 A1	06 February 2017
		CA 2935811 A1	11 September 2015

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/110123

A. 主题的分类

C07D 401/14(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; C07D 417/04(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D401/-; C07D403/-; C07D413/-; C07D417/-; A61K3/-; A61P31/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNKI;CNABS;DWPI;REGISTRY;CAPLUS;二氢嘧啶, 病毒, dihydropyridine, virus, 对权利要求1的化合物进行结构检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 104144924 A (弗 哈弗曼-拉罗切有限公司) 2014年 11月 12日 (2014 - 11 - 12) 权利要求1-17, 说明书第[0001]-[0009]、[0035]-[0037]段, 化合物制备的方案1、6、7、9和10, 表1	1-20
X	CN 104650068 A (广东东阳光药业有限公司) 2015年 5月 27日 (2015 - 05 - 27) 权利要求1-15, 尤其是化合物144、155和156, 说明书[0001]-[0006]段	1-20
A	CN 105209470 A (豪夫迈 罗氏有限公司) 2015年 12月 30日 (2015 - 12 - 30) 全文	1-20
A	WO 2015132276 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2015年 9月 11日 (2015 - 09 - 11) 全文	1-20

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2018年 1月 25日

国际检索报告邮寄日期

2018年 2月 6日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

周宇

电话号码 (86-10)62086359

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/110123

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	104144924	A	2014年 11月 12日	EP	2831060	B1	2016年 5月 4日
				WO	2013144129	A1	2013年 10月 3日
				CA	2865259	A1	2013年 10月 3日
				RU	2014142598	A	2016年 5月 27日
				JP	2015511614	A	2015年 4月 20日
				EP	2831060	A1	2015年 2月 4日
				JP	6141402	B2	2017年 6月 7日
				MX	2014011749	A	2015年 1月 22日
				KR	20140143160	A	2014年 12月 15日
				ES	2575398	T3	2016年 6月 28日
				HK	1203944	A1	2015年 11月 6日
				CN	104144924	B	2016年 2月 24日
CN	104650068	A	2015年 5月 27日	EP	3071564	A4	2017年 4月 26日
				WO	2015074546	A1	2015年 5月 28日
				RU	2016122908	A	2017年 12月 25日
				MX	2016006564	A	2017年 9月 12日
				AU	2014352404	A1	2016年 2月 18日
				US	2016206616	A1	2016年 7月 21日
				KR	20160077050	A	2016年 7月 1日
				EP	3071564	A1	2016年 9月 28日
				JP	2016537358	A	2016年 12月 1日
				HK	1224286	A1	2017年 8月 18日
				US	9498479	B2	2016年 11月 22日
				CA	2920415	A1	2015年 5月 28日
CN	105209470	A	2015年 12月 30日	TW	201512193	A	2015年 4月 1日
				US	2014343032	A1	2014年 11月 20日
				EP	2997032	A1	2016年 3月 23日
				PH	12015502443	A1	2016年 2月 22日
				US	9266904	B2	2016年 2月 23日
				PE	19512015	A1	2015年 12月 26日
				HK	1219480	A1	2017年 4月 7日
				US	2016122363	A1	2016年 5月 5日
				WO	2014184328	A1	2014年 11月 20日
				MX	2015015692	A	2016年 3月 4日
				EA	201592126	A1	2016年 5月 31日
				SG	11201509463Y	A	2015年 12月 30日
				CR	20150611	A	2015年 12月 7日
				US	9758530	B2	2017年 9月 12日
				CA	2911214	A1	2014年 11月 20日
				AU	2014267198	A1	2015年 11月 5日
				CL	2015003298	A1	2016年 6月 17日
				JP	2016518432	A	2016年 6月 23日
WO	2015132276	A1	2015年 9月 11日	JP	2017507186	A	2017年 3月 16日
				CR	20160337	A	2016年 9月 20日
				AU	2015226206	B2	2017年 3月 16日
				MX	2016011515	A	2016年 12月 20日
				PE	13382016	A1	2016年 12月 12日
				TW	201726682	A	2017年 8月 1日
				EA	201691726	A1	2016年 12月 30日
				AU	2015226206	A1	2016年 7月 7日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/110123

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		CL 2016002179 A1	2017年 2月 17日
		US 9233978 B2	2016年 1月 12日
		TW 201546075 A	2015年 12月 16日
		EP 3114128 A1	2017年 1月 11日
		SG 11201607332U A	2016年 10月 28日
		US 2016083383 A1	2016年 3月 24日
		CN 107513073 A	2017年 12月 26日
		US 2015252057 A1	2015年 9月 10日
		CN 106061978 A	2016年 10月 26日
		PH 12016501631 A1	2017年 2月 6日
		CA 2935811 A1	2015年 9月 11日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)