



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105143233 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 09

(21) 申请号 201480025046. 7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 03. 05

C07D 498/22(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/53(2006. 01)

61/774028 2013. 03. 07 US

A61P 31/14(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 11. 03

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/020759 2014. 03. 05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/138239 EN 2014. 09. 12

(71) 申请人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 汪涛 尹志伟 P. M. 斯科拉

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 张宇腾 李炳爱

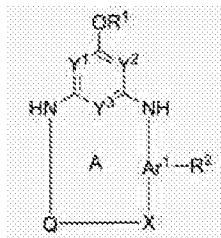
权利要求书3页 说明书18页

(54) 发明名称

用于治疗丙型肝炎的化合物

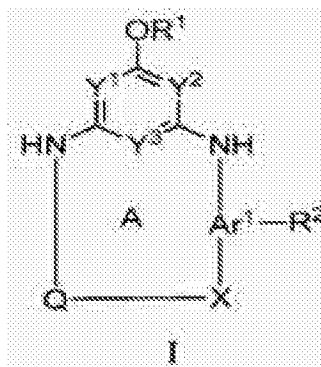
(57) 摘要

本公开内容提供了式 I 的化合物, 包括药
学上可接受的盐, 以及使用所述化合物的组
合物和方法。所述化合物具有对抗丙型肝炎
病毒 (HCV) 的活性, 且可以用于治疗 HCV
感染者。



(I)

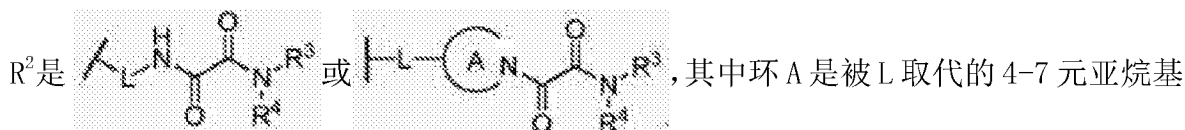
1. 式 I 的化合物或其药学上可接受的盐



其中

Y^1 、 Y^2 和 Y^3 是N, Y^1 和 Y^2 是N且 Y^3 是CH, Y^1 和 Y^3 是N且 Y^2 是CH, 或 Y^2 和 Y^3 是N且 Y^1 是CH;

R^1 是烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、环烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、卤代环烷基、环烯基、苄基、茛满基或烷基羰基;



环;

R^3 是氢、烷基、环烷基、(环烷基)烷基、(烷基)环烷基、((烷基))环烷基)烷基或 Ar^2 , 且被0-4个取代基取代, 所述取代基选自卤素、烷基、环烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、羟基、烷氧基、苄氧基、 CO_2R^5 、 $N(R^6)$ (R^7)、四氢呋喃基、四氢吡喃基和 Ar^3 ;

R^4 是氢或烷基;

或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的氮一起是氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或四氢异喹啉基, 且被0-2个选自烷基、烷基羰基和烷氧基羰基的取代基取代;

R^5 是氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、((羟基烷基)烷氧基)烷氧基或((烷氧基)烷氧基)烷氧基;

R^6 是氢、烷基、环烷基、烷基羰基或烷氧基羰基;

R^7 是氢或烷基;

或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮一起是氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基, 且被0-2个选自烷基、烷基羰基和烷氧基羰基的取代基取代;

R^8 是氢、烷基、(氨基)烷基、(烷基氨基)烷基、(二烷基氨基)烷基、((烷基羰基)氨基)烷基、((卤代烷基羰基)氨基)烷基、((烷氧基羰基)氨基)烷基、((苄氧基羰基)氨基)烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、苄氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基或二烷基氨基羰基;

R^9 是氢、烷基、(氨基)烷基、(烷基氨基)烷基或(二烷基氨基)烷基;

Ar^1 是被1个 R^2 取代的苯基或吡啶基;

Ar^2 是苯基、茛满基、苄基、联苯、三联苯、吡啶基、吡啶基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、苯并噁唑基、吡啶基或二苯并咪唑基, 且被0-3个取代基取代, 所述取代基选自氰基、卤素、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、(CO_2R^5) 烷

基、 (CO_2R^5) 烯基、 $(\text{CON}(\text{R}^6)(\text{R}^7))$ 烷基、苯基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基羰基、 CO_2R^5 和 $\text{CON}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ ；

或者 Ar^2 是被 1 个取代基取代的苯基，所述取代基选自苄基、四唑基氧基、噻唑基、苯基吡唑基、甲基噁二唑基、噻二唑基、三唑基、甲基三唑基、四唑基、吡啶基和二甲氧基嘧啶基；且

Ar^3 是苯基、茛满基、四氢萘基、异色满基、苯并间二氧杂环戊烯基、吡啶基、吡唑基、咪唑基或三唑基，且被 0-3 个取代基取代，所述取代基选自氰基、卤素、烷基、烯基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基、 $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ 和烷基 CO ；

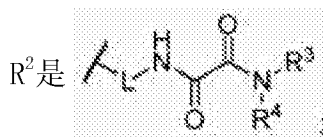
L 是亚烷基、亚环烷基、(环烷基)烷基、(烷基)环烷基或烷基(环烷基)烷基，且被 0-2 个取代基取代，所述取代基选自烷氧基、羟基、 CO_2R^5 和 CONR^6R^7 ；

Q 是含有 0-6 个基团的亚烷基或亚烯基链，所述基团选自 O、 NR^8 、S、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O}_2)$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9$ 和 Z，前提条件是，任意 O 或 S 原子不会与另一个 O 或 S 原子直接键合，使得环 A 是 13-36 元；且其中所述亚烷基或亚烯基链被 0-6 个选自烷基、亚烷基、羟基和烷氧基的取代基取代；

X 是 O、 CH_2 、 CO 、 CO_2 或 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9$ ；且

Z 是 C_{3-7} 亚环烷基或亚苯基。

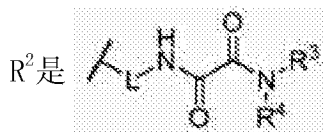
2. 权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 是 N； R^1 是卤代烷基；



R^2 是 ； R^3 是氢、烷基、环烷基、(环烷基)烷基、(烷基)环烷基、((烷

基))环烷基)烷基或 Ar^2 ，且被 0-4 个取代基取代，所述取代基选自卤素、烷基、环烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、羟基、烷氧基、苄氧基、 CO_2R^5 、四氢呋喃基、四氢吡喃基和 Ar^3 ； R^4 是氢或烷基；或 R^3 和 R^4 与它们所连接的氮一起是氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或四氢异喹啉基，且被 0-2 个选自烷基、烷基羰基和烷氧基羰基的取代基取代； R^5 是氢或烷基； Ar^1 是被 1 个 R^2 取代的苯基或吡啶基； Ar^2 是苯基、茛满基、茛基、联苯、三联苯、吡啶基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、苯并噁唑基、吡啶基或二苯并呋喃基，且被 0-3 个取代基取代，所述取代基选自氰基、卤素、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、 (CO_2R^5) 烷基、 (CO_2R^5) 烯基、苯基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基羰基和 CO_2R^5 ；L 是亚烷基、亚环烷基、(环烷基)烷基、(烷基)环烷基或烷基(环烷基)烷基，且被 0-2 个取代基取代，所述取代基选自烷氧基、羟基和 CO_2R^5 ；Q 是含有 0-2 个选自 O 和 Z 的基团的亚烷基或亚烯基链，使得环 A 是 13-36 元；X 是 O；且 Z 是亚苯基。

3. 权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 是 N； R^1 是卤代烷基；



R^2 是 ； R^3 是氢或烷基； R^4 是氢或烷基； R^5 是氢或烷基； Ar^1 是被 1 个 R^2

取代的苯基；L 是被 0-1 个 CO_2R^5 取代基取代的亚烷基；Q 是含有 0-2 个选自 O 和 Z 的基团的亚烷基或亚烯基链，使得环 A 是 13-36 元；X 是 O；且 Z 是亚苯基。

用于治疗丙型肝炎的化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

本申请要求 2013 年 3 月 7 日提交的美国临时专利申请序列号 61/774,028 的优先权,其通过引用以其整体并入。

背景技术

[0002] 本公开内容一般地涉及新颖的式 I 的化合物,包括药学上可接受的盐,其具有对抗丙型肝炎病毒 (HCV) 的活性,且可用于治疗 HCV 感染者。本公开内容也涉及使用这些化合物的组合物和方法。

[0003] 估计丙型肝炎病毒 (HCV) 在世界范围内慢性地感染 1.7 亿人口,其中仅美国就有 3 至 4 百万感染者 (Boyer, N. 和 Marcellin, P. *J. Hepatology*. 2000, 32:98-112; Alter, M. J., 等人. *Engl. J. Med.* 1999, 341:556-562)。在二十世纪九十年代中期以前,用受感染的血液制品输血是 HCV 传染的主要途径。在血液筛查方法的引入之后,经注射的药物使用 (drug use) 的传染变成了主要的危险因素。慢性感染通常导致严重肝并发症的发展,包括纤维化、肝硬化和肝细胞癌。HCV 感染也是美国常位肝移植的主要原因。疾病进展与病毒和细胞因素的相关程度尚未得到完全了解。

[0004] 在 HCV 基因组的核苷酸和所编码的氨基酸序列内发现相当大的异质性 (Simmonds, P. *J. Gen. Virology*. 2004, 85:3173-3188)。基于该序列多样性,已经描述了六种主要的基因型和多个相关的亚型。HCV 的各基因型在其世界范围内的分布上存在差别,且尽管对于基因型对发病机理和治疗的可能的影响进行了多项研究,HCV 的基因异质性的临床意义仍旧是难以弄清的。

[0005] HCV 的医学治疗受疫苗或批准的特异性地靶向所述病毒的治疗的缺乏所局限。目前,患者接受用胃肠外施用的聚乙二醇化的 α -干扰素和口服利巴韦林的组合治疗。基因型 1 HCV 是最难治疗的,且该病毒 (持续的病毒学应答) 的消除仅在大约 50% 的患者上实现 (Fried, M. W. 等人. *N. Engl. J. Med.* 2002, 347:975-982; Zeuzem, S. *Nature Clinical Practice*. 2008, 5:610-622)。该较差治疗应答以及治疗所诱导的通常严重的副作用,突出了对改善的 (具有更好的效力和安全性谱) 的抗病毒药物的需要。

[0006] HCV 是具有单链正义 RNA 基因组的黄病毒科病毒家族的成员。在感染宿主细胞后,所述 9.6 Kb 基因组被翻译成大约 3,000 个氨基酸的多蛋白前体 (在 Lindenbach, B. D. 和 Rice, C. M. *Nature*. 2005, 436:933-938; Moradpour, D, Penin, F., 和 Rice, C. M. *Nature Reviews*. 2007, 5:453-463 中进行了综述)。细胞和病毒蛋白酶的翻译后加工导致至少 10 个单独病毒蛋白的产生。结构蛋白 (按照定义发现于成熟病毒粒子中) 包括核心、E1、E2 和可能的 p7,并且来源于多蛋白的氨基端区域。核心蛋白组装进病毒核衣壳中。E1 和 E2 糖蛋白形成在围绕病毒颗粒的脂质包膜内发现的异源二聚体,并介导宿主细胞受体结合和病毒进入细胞。不清楚 p7 是否为结构蛋白,并且仍需要确定其在复制中的作用。但是,据信 p7 在细胞膜中形成离子通道,从而防止细胞内隔室 (病毒粒子在其中组装) 的酸化,且已经证实 p7 对于病毒的复制和组装是关键的。非结构蛋白 NS2、NS3、NS4A、NS4B、

NS5A 和 NS5B 是通过多蛋白的羧基端区域的成熟切割而产生的。NS2 与 NS3 的氨基端一起形成 NS2-3 金属蛋白酶,该酶在 NS2-NS3 连接部处切割。另外,NS2 涉入新生病毒粒子的组装和释出。NS3 蛋白在其氨基端区域含有丝氨酸蛋白酶,且在其羧基端区域含有核苷酸依赖性的 RNA 解螺旋酶。NS3 与 NS4A 蛋白形成异源二聚体,从而构成介导 NS3 的多蛋白下游的切割(在 NS3-NS4A 切割位点为顺式,在剩余的 NS4A-NS4B、NS4B-NS5A、NS5A-NS5B 位点为反式)的活性蛋白酶。NS3 蛋白与 NS4A 的复合物形成对加工事件而言似乎是必须的,从而增强在所有位点的蛋白水解效率。NS3 蛋白也显示出核苷三磷酸酶和 RNA 解螺旋酶活性。已经证实 NS4B 蛋白对于 HCV 蛋白向细胞内的改变的膜结构中的复制复合物的定位而言是重要的。NS5B 编码涉入 HCV 复制的 RNA 依赖性的 RNA 聚合酶。

[0007] 亚基因组 HCV 复制子(其含有融合至非结构蛋白或全长多蛋白的编码序列的 5' 和 3' 非翻译区)能够在培养的细胞内进行翻译、病毒蛋白表达和复制(Lohmann, V. 等人. *Science*. 1999, 285:110-113; Moradpour, D, Penin, F., 和 Rice, C. M. *Nature Reviews*. 2007, 5:453-463)。已经证实所述复制子系统对于靶向与这些功能有关的非结构蛋白的抑制剂的鉴定是有价值的。但是,仅有限的 HCV 基因型的子集已经用于产生功能性复制子。

[0008] 其它系统已经用于研究介导向宿主细胞中的进入的 HCV 结构蛋白的生物学。例如,在重组杆状病毒感染的细胞中制备的病毒样颗粒(其具有 HCV 核心、E1 和 E2 蛋白)也已经用于研究 HCV E1 和 E2 蛋白的功能(Barth, H., 等人. *J. Biol. Chem.* 2003, 278:41003-41012)。此外,已经开发了假型化系统,其中 E1 和 E2 糖蛋白用于在功能上代替逆转录病毒的糖蛋白(Bartosch, B., Dubuisson, J. 和 Cosset, F.-L. *J. Exp. Med.* 2003, 197:633-642; Hsu, M. 等人. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003, 100:7271-7276)。这些系统会产生以据信类似于天然病毒的方式结合并进入宿主细胞的 HCV 假颗粒,因此使其成为研究病毒进入步骤以及鉴定阻断该过程的抑制剂的方便工具。

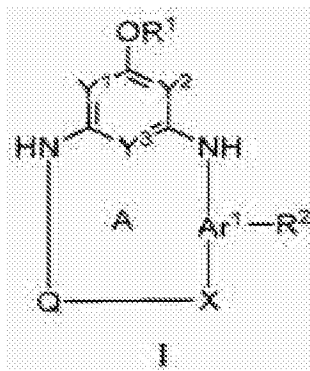
[0009] 近年来,分离了全长基因型 2a HCV 克隆(即 JFH1),并证实了在体外复制的能力。通过重复的传代和在细胞培养中适应,制备了具有增加的效价的传染性病毒(Lindenbach, B. D., 等人. *Science*. 2005, 309:623-626; Wakita, T. 等人. *Nature Med.* 2005, 11:791-796)。与 HCV 复制子或假型化系统相比,传染性病毒可用于研究完整的 HCV 复制循环,不仅包括鉴定复制蛋白的抑制剂,还包括鉴定涉入病毒感染的早期步骤(进入和脱壳)以及子代病毒的生成(基因组包装、核衣壳组装、病毒粒子包封和释出)的那些的抑制剂。

[0010] 已经公开了三嗪类。参见 WO 2009/091388 和 US 2009/0286778。

[0011] 本发明提供了技术优点,例如,所述化合物是新的并且有效对抗丙型肝炎。此外,所述化合物提供了药学用途的优点,例如,关于它们的作用机理、结合、抑制效力、靶标选择性、溶解度、安全性谱或者生物利用度中的一种或多种。

发明内容

[0012] 本发明的一个方面是式 I 的化合物或其药学上可接受的盐



其中

Y^1 、 Y^2 和 Y^3 是N， Y^1 和 Y^2 是N且 Y^3 是CH， Y^1 和 Y^3 是N且 Y^2 是CH，或 Y^2 和 Y^3 是N且 Y^1 是CH；

R^1 是烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、环烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、卤代环烷基、环烯基、苄基、茛满基或烷基羰基；

R^2 是 或 ，其中环A是被L取代的4-7元亚烷基

环；

R^3 是氢、烷基、环烷基、(环烷基)烷基、(烷基)环烷基、((烷基))环烷基)烷基或 Ar^2 ，且被0-4个取代基取代，所述取代基选自卤素、烷基、环烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、羟基、烷氧基、苄氧基、 CO_2R^5 、 $N(R^6)$ (R^7)、四氢呋喃基、四氢吡喃基和 Ar^3 ；

R^4 是氢或烷基；

或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的氮一起是氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或四氢异喹啉基，且被0-2个选自烷基、烷基羰基和烷氧基羰基的取代基取代；

R^5 是氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、((羟基烷基)烷氧基)烷氧基或((烷氧基)烷氧基)烷氧基；

R^6 是氢、烷基、环烷基、烷基羰基或烷氧基羰基；

R^7 是氢或烷基；

或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮一起是氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基，且被0-2个选自烷基、烷基羰基和烷氧基羰基的取代基取代；

R^8 是氢、烷基、(氨基)烷基、(烷基氨基)烷基、(二烷基氨基)烷基、((烷基羰基)氨基)烷基、((卤代烷基羰基)氨基)烷基、((烷氧基羰基)氨基)烷基、((苄氧基羰基)氨基)烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、苄氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基或二烷基氨基羰基；

R^9 是氢、烷基、(氨基)烷基、(烷基氨基)烷基或(二烷基氨基)烷基；

Ar^1 是被1个 R^2 取代的苯基或吡啶基；

Ar^2 是苯基、茛满基、苄基、联苯、三联苯、吡啶基、吡啶基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、苯并噁唑基、吡啶基或二苯并呋喃基，且被0-3个取代基取代，所述取代基选自氰基、卤素、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、(CO_2R^5)烷基、(CO_2R^5)烯基、($CON(R^6)$ (R^7))烷基、苯基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基羰基、 CO_2R^5 和

CON(R⁶) (R⁷) ;

或者 Ar²是被 1 个取代基取代的苯基,所述取代基选自苄基、四唑基氧基、噻唑基、苯基吡唑基、甲基噁二唑基、噻二唑基、三唑基、甲基三唑基、四唑基、吡啶基和二甲氧基嘧啶基;且

Ar³是苯基、茛满基、四氢萘基、异色满基、苯并间二氧杂环戊烯基、吡啶基、吡唑基、咪唑基或三唑基,且被 0-3 个取代基取代,所述取代基选自氰基、卤素、烷基、烯基(alkyeny1)、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基、N(R⁶) (R⁷) 和烷基 CO ;

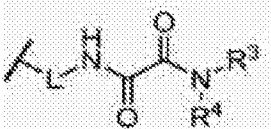
L 是亚烷基、亚环烷基、(环烷基)烷基、(烷基)环烷基或烷基(环烷基)烷基,且被 0-2 个取代基取代,所述取代基选自烷氧基、羟基、CO₂R⁵和 CONR⁶R⁷;

Q 是含有 0-6 个基团的亚烷基或亚烯基链,所述基团选自 O、NR⁸、S、S(O)、S(O)₂、C(O)O、C(O)NR⁹、OC(O)NR⁹、NR⁹C(O)NR⁹和 Z,前提条件是,任意 O 或 S 原子不会与另一个 O 或 S 原子直接键合,使得环 A 是 13-36 元;且其中所述亚烷基或亚烯基链被 0-6 个选自烷基、亚烷基、羟基和烷氧基的取代基取代;

X 是 O、CH₂、CO、CO₂或 C(O)NR⁹;且

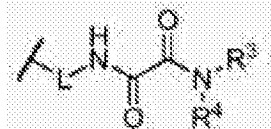
Z 是 C₃₋₇亚环烷基或亚苯基。

[0013] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 Y¹、Y²和 Y³是

N;R¹是卤代烷基;R²是 ;R³是氢、烷基、环烷基、(环烷基)烷基、(烷基)

环烷基、((烷基))环烷基)烷基或 Ar²,且被 0-4 个取代基取代,所述取代基选自卤素、烷基、环烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、羟基、烷氧基、苄氧基、CO₂R⁵、四氢呋喃基、四氢吡喃基和 Ar³;R⁴是氢或烷基;或 R³和 R⁴与它们所连接的氮一起是氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或四氢异喹啉基,且被 0-2 个选自烷基、烷基羰基和烷氧基羰基的取代基取代;R⁵是氢或烷基;Ar¹是被 1 个 R²取代的苯基或吡啶基;Ar²是苯基、茛满基、茛基、联苯、三联苯、吡啶基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、苯并噁唑基、吡啶基或二苯并呋喃基,且被 0-3 个取代基取代,所述取代基选自氰基、卤素、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、(CO₂R⁵)烷基、(CO₂R⁵)烯基、苯基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基羰基和 CO₂R⁵;L 是亚烷基、亚环烷基、(环烷基)烷基、(烷基)环烷基或烷基(环烷基)烷基,且被 0-2 个取代基取代,所述取代基选自烷氧基、羟基和 CO₂R⁵;Q 是含有 0-2 个选自 O 和 Z 的基团的亚烷基或亚烯基链,使得环 A 是 13-36 元;X 是 O;且 Z 是亚苯基。

[0014] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 Y¹、Y²和 Y³是

N;R¹是卤代烷基;R²是 ;R³是氢或烷基;R⁴是氢或烷基;R⁵是氢或烷基;

Ar¹是被 1 个 R²取代的苯基;L 是被 0-1 个 CO₂R⁵取代基取代的亚烷基;Q 是含有 0-2 个选自 O 和 Z 的基团的亚烷基或亚烯基链,使得环 A 是 13-36 元;X 是 O;且 Z 是亚苯基。

[0015] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物,其中 Y¹、Y²和 Y³是 N。

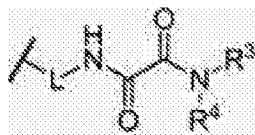
[0016] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物,其中 Y¹和 Y²是 N 且 Y³是 CH。

[0017] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物,其中 Y^1 和 Y^3 是 N 且 Y^2 是 CH。

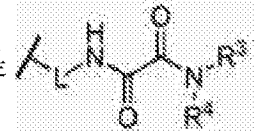
[0018] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物,其中 Y^2 和 Y^3 是 N 且 Y^1 是 CH。

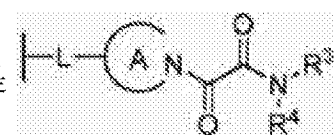
[0019] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物,其中 R^1 是烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、环烷基、羟基环烷基、烷氧基环烷基、卤代环烷基、环烯基、苄基、茛满基或烷基羰基。

[0020] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物,其中 R^1 是卤代烷基。

[0021] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物,其中 R^2 是  或

, 其中环 A 是被 L 取代的 4-7 元亚烷基环。

[0022] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物,其中 R^2 是 .

[0023] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物,其中 R^2 是 .

[0024] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物,其中 R^3 是氢、烷基、环烷基、(环烷基)烷基、(烷基)环烷基、((烷基))环烷基)烷基或 Ar^2 , 且被 0-4 个取代基取代,所述取代基选自卤素、烷基、环烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、羟基、烷氧基、苄氧基、 CO_2R^5 、 $N(R^6)$ (R^7)、四氢呋喃基、四氢吡喃基和 Ar^3 。

[0025] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物,其中 R^4 是氢或烷基。

[0026] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物,其中 R^3 和 R^4 与它们所连接的氮一起是氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或四氢异喹啉基,且被 0-2 个选自烷基、烷基羰基和烷氧基羰基的取代基取代。

[0027] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物,其中 R^5 是氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、((羟基烷基)烷氧基)烷氧基或((烷氧基)烷氧基)烷氧基。

[0028] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物,其中 R^6 是氢、烷基、环烷基、烷基羰基或烷氧基羰基。

[0029] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物,其中 R^7 是氢或烷基。

[0030] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物,其中 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮一起是氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基,且被 0-2 个选自烷基、烷基羰基和烷氧基羰基的取代基取代。

[0031] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物,其中 R^8 是氢、烷基、(氨基)烷基、(烷基氨基)烷基、(二烷基氨基)烷基、((烷基羰基)氨基)烷基、((卤代烷基羰基)氨基)烷基、((烷氧基羰基)氨基)烷基、((苄氧基羰基)氨基)烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、苄氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基或二烷基氨基羰基。

[0032] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物,其中 R^9 是氢、烷基、(氨基)烷基、(烷基氨基)烷基或(二烷基氨基)烷基。


[0033] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物,其中 Ar^1 是被 1 个 R^2 取代的苯基或吡啶基。

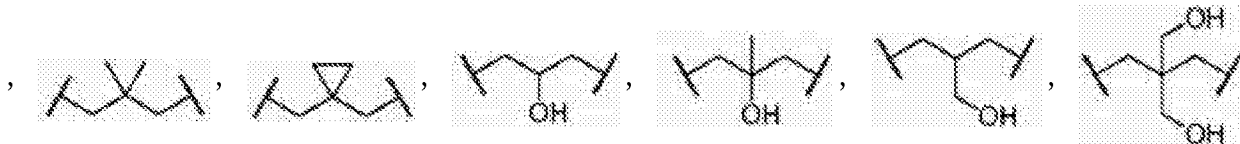
[0034] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物,其中 Ar^2 是苯基、茛满基、茛基、联苯、三联苯、吡啶基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、苯并噁唑基、吡啶啉基或二苯并咪唑基,且被 0-3 个取代基取代,所述取代基选自氰基、卤素、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、 (CO_2R^5) 烷基、 (CO_2R^5) 烯基、 $(CON(R^6)(R^7))$ 烷基、苯基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基羰基、 CO_2R^5 和 $CON(R^6)(R^7)$ 。


[0035] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物,其中 Ar^2 是被 1 个取代基取代的苯基,所述取代基选自苄基、四唑基氧基、噻唑基、苯基吡唑基、甲基噁二唑基、噻二唑基、三唑基、甲基三唑基、四唑基、吡啶基和二甲氧基嘧啶基。

[0036] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物,其中 Ar^3 是苯基、茛满基、四氢萘基、异色满基、苯并间二氧杂环戊烯基、吡啶基、吡唑基、咪唑基或三唑基,且被 0-3 个取代基取代,所述取代基选自氰基、卤素、烷基、烯基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基、 $N(R^6)(R^7)$ 和烷基 CO 。

[0037] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物,其中 L 是亚烷基、亚环烷基、(环烷基)烷基、(烷基)环烷基或烷基(环烷基)烷基,且被 0-2 个取代基取代,所述取代基选自烷氧基、羟基、 CO_2R^5 和 $CONR^6R^7$ 。

[0038] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物,其中 L 是 



或 , 其中 R^{12} 是氢或烷基。

[0039] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物,其中 Q 是含有 0-6 个基团的亚烷基或亚烯基链,所述基团选自 O、 NR^8 、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NR^9$ 、 $OC(O)NR^9$ 、 $NR^9C(O)NR^9$ 和 Z,前提条件是,任意 O 或 S 原子不会与另一个 O 或 S 原子直接键合,使得环 A 是 13-36 元;且其中所述亚烷基或亚烯基链被 0-6 个选自烷基、亚烷基、羟基和烷氧基的取代基取代。

[0040] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物,其中 X 是 O、 CH_2 、CO、 CO_2 或 $C(O)NR^9$ 。

[0041] 本发明的另一个方面是式 I 的化合物,其中 Z 是 C_3-7 亚环烷基或亚苯基。

[0042] 任何变量(包括 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 Ar^1 、 Ar^2 、 Ar^3 、L、Q、X 和 Z)的任何范围可以独立于变量的任意其它实例的范围而使用。

[0043] 除非另有说明,这些术语具有下述含义。“烷基”是指由 1-6 个碳组成的直链或支链烷基。“烯基”是指具有至少一个双键的、由 2-6 个碳组成的直链或支链烷基。“环烷基”是指由 3-7 个碳组成的单环环系。“亚烷基”是指由 1-6 个碳组成的直链或支链二价烷基。“亚烯基”是指具有至少一个双键的、由 2-6 个碳组成的直链或支链二价烷基。对于环 A, X 是这样的亚烷基或亚烯基链:其具有足够的碳和任选的其它定义的基团以形成 13-36

元环。“亚环烷基”是指由 3-7 个碳组成的二价环烷烃基团,并包括偕二价 (gem-divalency) (例如 1,1-环丙烷二基)以及非偕二价(例如,1,4-环己烷二基)。“Alkylidiny1”是指二价烯烃取代基,其中二价存在于烯烃的相同碳上。亚苯基是指二价苯环。具有取代的烷基基团的“羟基烷基”、“烷氧基”和其它术语包括其烷基基团由 1-6 个碳原子组成的直链和支链异构体。“卤代烷基”和“卤代烷氧基”包括从单卤素取代的烷基到全卤素取代的烷基的所有卤代异构体。“芳基”包括碳环和杂环芳族取代基。带括号的和带多层括号的术语意图为本领域技术人员澄清键合关系。例如,诸如((R)烷基)的术语是指被取代基 R 进一步取代的烷基取代基。

[0044] 除非另外指出,否则上述取代基可以在任何合适的连接点连接。但是,应当理解,正如本领域技术人员所理解的那样,本发明所包括的化合物是化学上稳定的那些。此外,本公开所包括的化合物是适当地稳定的用作药理学试剂的那些。

[0045] 本发明包括所述化合物的所有药学上可接受的盐形式。药学上可接受的盐是这样的盐:其中抗衡离子不会对化合物的生理活性或毒性显著地做出贡献且由此起药理学上等价物的作用。这些盐可以根据常规有机技术采用商购可得的试剂来制备。一些阴离子盐形式包括乙酸盐、醋硬脂酸盐、苯磺酸盐、溴化物、右旋樟脑磺酸盐 (camsylate)、氯化物、柠檬酸盐、富马酸盐、葡萄糖醛酸盐 (glucouronate)、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、碘化物、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、扑酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和昔萘酸盐 (xinofoate)。一些阳离子盐形式包括铵、铝、苜星、铋、钙、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、锂、镁、葡甲胺、4-苯基环己胺、哌嗪、钾、钠、氨丁三醇和锌。

[0046] 本发明的一些化合物具有不对称碳原子(参见例如下述结构)。本发明包括所有立体异构形式,包括对映异构体和非对映异构体以及立体异构体的混合物(诸如外消旋体)。使用本领域已知的方法可以制备一些立体异构体。根据本领域公知的方法,可以将所述化合物和相关中间体的立体异构混合物拆分成单一异构体。在下述方案和表格中的分子结构的描绘中使用的楔形或杂乱符号仅意图表示相对立体化学,并且不应当被解释为暗示绝对立体化学指定。

[0047] 本发明意图包括在本发明化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子数但不同质量数的那些原子。作为一般性的例子而不是限制,氢的同位素包括氕和氘。碳的同位素包括 ^{13}C 和 ^{14}C 。通常通过本领域技术人员已知的常规技术,或通过类似于本文描述的那些的方法,使用适当的同位素标记的试剂代替否则会采用的未标记的试剂,可以制备同位素标记的本发明的化合物。这样的化合物可以具有多种潜在用途,例如在生物学活性的确定中作为标准品和试剂。在稳定同位素的情况下,这样的化合物可能具有有利地修改生物学、药理学或者药代动力学性质的潜力。

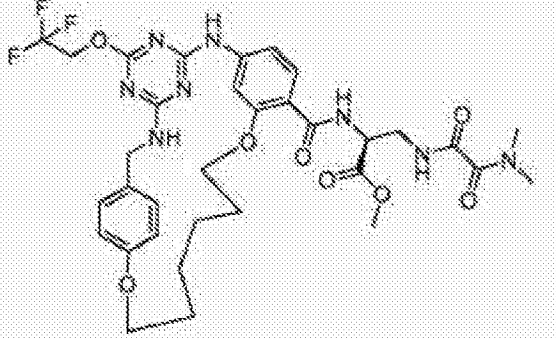
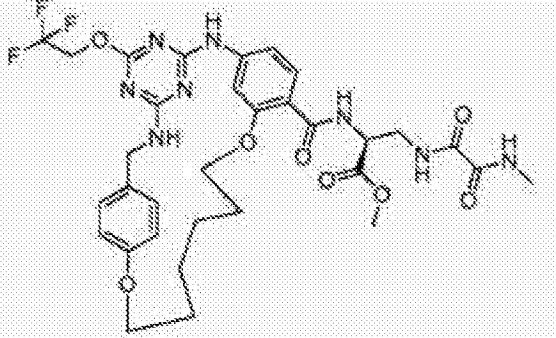
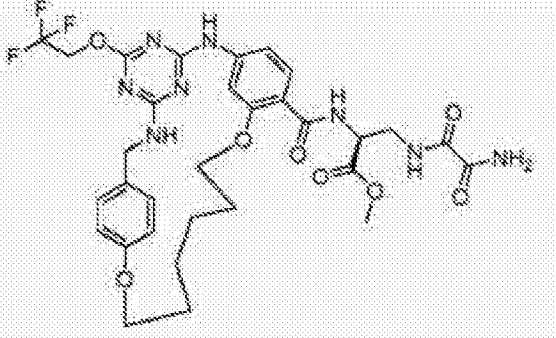
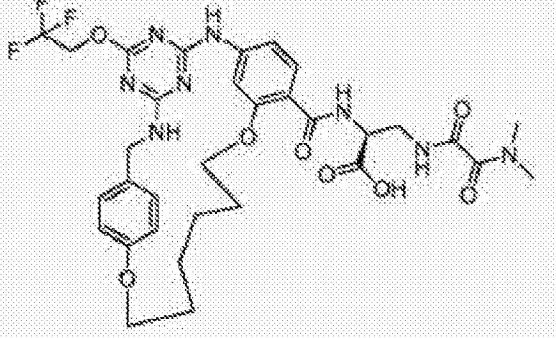
[0048] 生物学方法

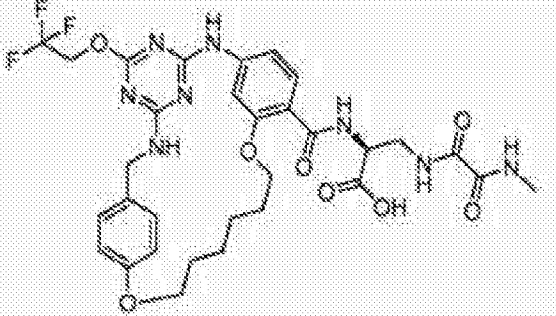
感染测定。通过 293T 细胞的基于脂质体的转染操作,使用表达鼠白血病病毒衣壳和聚合酶蛋白、编码萤光素酶报告基因的 MLV 基因组和来自 HCV 或水疱性口炎病毒 (VSV) 的包膜糖蛋白的质粒,制备使用标准化的方法学 (Bartosch, B., Dubuisson, J. 和 Cosset, F. -L. *J. Exp. Med.* 2003, 197:633-642) 生产的 HCV 假颗粒。基因型 1a HCV E1 和 E2 包膜编码序列源自 H77C 分离物 (GenBank 登录号 AF009606)。在转染后 3 天收集含有假颗粒的培养基,过滤,并在 -20°C 储存作为病毒储备液。在 384 孔板中通过在存在或缺少试验抑

制剂的情况下混合假病毒 (1×10^4 个 Huh7 细胞 / 孔) 进行感染, 随后在 37°C 温育。在感染后 2 天测量荧光素酶活性, 其反映假颗粒进入宿主细胞的程度。通过评价 VSV 假颗粒感染的抑制, 确定化合物的抑制 HCV 的特异性。

[0049] *化合物和数据分析*。将试验化合物在二甲亚砜 (DMSO) 中 3 倍连续稀释, 得到 $50.0 \mu\text{M}$ 至 0.04 pM 的测定终浓度范围。最大活性 (对照的 100%) 和本底分别得自含有 DMSO、但不含抑制剂的对照孔或得自未感染的孔。然后将每个化合物试验孔中的单个信号除以本底扣除后的平均对照值并乘以 100% 以确定百分比活性。一式两份地进行测定, 并计算平均 EC_{50} 值 (反映实现病毒复制的 50% 抑制时的浓度)。将化合物 EC_{50} 数据表达为 A := $0.1\text{--}100 \text{ nM}$; B = $100\text{--}1000 \text{ nM}$; C = $1000\text{--}5000 \text{ nM}$)。化合物的代表性数据报告在表 1 中。

表1

实施例	结构	EC ₅₀ (nM) 1a (H77C)	EC ₅₀ (nM) 1a (H77C)
1001		A	0.624
1002		A	
1003		A	
1004		A	

实施例	结构	EC ₅₀ (nM) 1a (H77C)	EC ₅₀ (nM) 1a (H77C)
1005		A	2468

[0050] 药物组合物和治疗方法

所述化合物显示出对抗 HCV NS5B 的活性并且可以用于治疗 HCV 和 HCV 感染。因此，本发明的另一个方面是组合物，其包含化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0051] 本发明的另一个方面是组合物，其进一步包含具有抗-HCV 活性的化合物。

[0052] 本发明的另一个方面是组合物，其中所述具有抗-HCV 活性的化合物是干扰素。本发明的另一个方面是，其中所述干扰素选自干扰素 α 2B、聚乙二醇化的干扰素 α 、复合干扰素、干扰素 α 2A 和成淋巴细胞样的干扰素 τ 。

[0053] 本发明的另一个方面是组合物，其中所述具有抗-HCV 活性的化合物是环孢素。本发明的另一个方面是，其中所述环孢素是环孢素 A。

[0054] 本发明的另一个方面是组合物，其中所述具有抗-HCV 活性的化合物选自白介素 2、白介素 6、白介素 12、增强 1 型辅助性 T 细胞应答的发展的化合物、干扰 RNA、反义 RNA、咪喹莫特 (Imiquimod)、利巴韦林、5' - 单磷酸肌苷脱氢酶抑制剂、金刚烷胺和金刚乙胺。

[0055] 本发明的另一个方面是组合物，其中所述具有抗-HCV 活性的化合物可有效地抑制靶标的功能以治疗 HCV 感染，所述靶标选自 HCV 金属蛋白酶、HCV 丝氨酸蛋白酶、HCV 聚合酶、HCV 解螺旋酶、HCV NS4B 蛋白、HCV 进入、HCV 组装、HCV 释出、HCV NS5A 蛋白、IMPDH 和核苷类似物。

[0056] 本发明的另一个方面是组合物，其包含化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的载体、干扰素和利巴韦林。

[0057] 本发明的另一个方面是抑制 HCV 复制子 (HCV replicon) 的功能的方法，所述方法包括使所述 HCV 复制子与化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0058] 本发明的另一个方面是抑制 HCV NS5B 蛋白的功能的方法，所述方法包括使所述 HCV NS5B 蛋白与化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0059] 本发明的另一个方面是治疗患者中的 HCV 感染的方法，所述方法包括给所述患者施用治疗有效量的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中，所述化合物可有效地抑制 HCV 复制子的功能。在另一个实施方案中，所述化合物可有效地抑制 HCV NS5B 蛋白的功能。

[0060] 本发明的另一个方面是治疗患者中的 HCV 感染的方法,所述方法包括给所述患者施用治疗有效量的化合物或其药学上可接受的盐,并且(在之前、在之后或同时)施用另一种具有抗-HCV 活性的化合物。

[0061] 本发明的另一个方面是这样的方法,其中所述其它具有抗-HCV 活性的化合物是干扰素。

[0062] 本发明的另一个方面是这样的方法,其中所述干扰素选自干扰素 α 2B、聚乙二醇化的干扰素 α 、复合干扰素、干扰素 α 2A 和成淋巴细胞样的干扰素 τ 。

[0063] 本发明的另一个方面是这样的方法,其中所述其它具有抗-HCV 活性的化合物是环孢素。

[0064] 本发明的另一个方面是这样的方法,其中所述环孢素是环孢素 A。

[0065] 本发明的另一个方面是这样的方法,其中所述其它具有抗-HCV 活性的化合物选自白介素 2、白介素 6、白介素 12、增强 1 型辅助性 T 细胞应答的发展的化合物、干扰 RNA、反义 RNA、咪喹莫特 (Imiqimod)、利巴韦林、5'-单磷酸肌苷脱氢酶抑制剂、金刚烷胺和金刚乙胺。

[0066] 本发明的另一个方面是这样的方法,其中所述其它具有抗-HCV 活性的化合物可有效地抑制靶标的功能以治疗 HCV 感染,所述靶标选自 HCV 金属蛋白酶、HCV 丝氨酸蛋白酶、HCV 聚合酶、HCV 解螺旋酶、HCV NS4B 蛋白、HCV 进入、HCV 组装、HCV 释出、HCV NS5A 蛋白、IMPDH 和核苷类似物。

[0067] 本发明的另一个方面是这样的方法,其中所述其它具有抗-HCV 活性的化合物可有效地抑制 HCV 生命周期中除了 HCV NS5B 蛋白以外的靶标的功能。

[0068] “治疗上有效的”是指,如肝炎和 HCV 感染领域中的从业人员所理解的那样,提供有意义的患者益处所需要的药剂的量。

[0069] “患者”是指,如肝炎和 HCV 感染领域中的从业人员所理解的那样,被 HCV 病毒感染且适于治疗的人。

[0070] 如肝炎和 HCV 感染领域中的从业人员所理解的那样,使用“治疗”、“疗法”、“方案”、“HCV 感染”和有关的术语。

[0071] 本发明的化合物通常作为药物组合物来施用,所述药物组合物包含治疗有效量的化合物或它的药学上可接受的盐和药学上可接受的载体,且可以含有常规赋形剂。药学上可接受的载体是具有可接受的安全性谱的那些常规已知的载体。组合物包括所有常见固体形式和液体形式,包括例如胶囊剂、片剂、锭剂和粉剂以及液体混悬液、糖浆剂、酞剂和溶液剂。使用一般制剂技术来制备组合物,且常规的赋形剂(诸如粘合剂和润湿剂)和媒介物(诸如水和醇)通常用于组合物。参见,例如, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA, 第 17 版, 1985。

[0072] 通常将固体组合物制备成剂量单位,且每剂提供约 1-1000 mg 活性成分的组合物是优选的。剂量的一些例子为 1 mg、10 mg、100 mg、250 mg、500 mg 和 1000 mg。通常,其它药剂将以类似于临床上使用的该类药剂的单位范围存在。通常,这是 0.25-1000 mg/单位。

[0073] 液体组合物经常是在剂量单位范围。通常,液体组合物是在 1-100 mg/mL 的单位剂量范围。剂量的一些例子为 1 mg/mL、10 mg/mL、25 mg/mL、50 mg/mL 和 100 mg/mL。通常,其它药剂将以类似于临床上使用的该类药剂的单位范围存在。通常,这是 1-100 mg/mL。

[0074] 本发明包括所有常规施用模式；口服和胃肠外方法是优选的。通常，施用方案将会类似于临床上使用的其它药剂。通常，每日剂量将为每日 1-100 mg/kg 体重。通常，口服需要更多的化合物，且胃肠外需要更少。但是，具体施用方案将由医师使用合理的医学判断来确定。

[0075] 本发明还包括其中在联合疗法中施用所述化合物的方法。也就是说，所述化合物可以与可用于治疗肝炎和 HCV 感染的其它药剂组合地、但是分开地使用。在这些组合方法中，所述化合物将通常以每日 1-100 mg/kg 体重的每日剂量与其它药剂组合施用。所述其它药剂通常以治疗上使用的量施用。但是，具体施用方案将由医师使用合理的医学判断来确定。

[0076] 适合于组合物和方法的化合物的一些例子列于表 2 中。

[0077] 表 2.

商标名称	抑制剂或靶标的类型	来源公司
Omega IFN	IFN- ω	Intarcia Therapeutics
BILN-2061	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
Summetrel	抗病毒	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
罗茛橐	IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
派罗欣	聚乙二醇化的 IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
派罗欣和利巴韦林	聚乙二醇化的 IFN- α 2a/ 利巴韦林	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
骁悉	HCV IgG 免疫抑制剂	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
惠福仁	成淋巴细胞样的 IFN- α n1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
Albuferon - α	白蛋白 IFN- α 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
左旋利巴韦林	利巴韦林	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
IDN-6556	天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
IP-501	抗纤维化	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
干扰素 γ -1b	INF- γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
干复津 A	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
ISIS 14803	反义	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Phamaceuticals Inc., New York, NY
JTK-003	RdRp 抑制剂	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan
派罗欣和 Ceplene	聚乙二醇化的 IFN- α 2a/ 免疫调节剂	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Ceplene	免疫调节剂	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA

甘乐能和日达仙	IFN- α 2b/ α 1- 胸腺素	RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
左旋利巴韦林	IMPDH 抑制剂	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
盐酸他立韦林	利巴韦林前药	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	核酶	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
甘乐能	IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
佩乐能	聚乙二醇化的 IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Rebetron	IFN- α 2b/ 利巴韦林	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
利巴韦林	利巴韦林	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
佩乐能 / 利巴韦林	聚乙二醇化的 IFN- α 2b/ 利巴韦林	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Zadazim	免疫调节剂	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
利比	IFN- β 1a	Serono, Geneva, Switzerland
IFN- β 和 EMZ701	IFN- β 和 EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
巴他布林 (T67)	β - 微管蛋白抑制剂	Tularik Inc., South San Francisco, CA
美泊地布 (VX-497)	IMPDH 抑制剂	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
特拉匹韦 (VX-950, LY-570310)	NS3 丝氨酸蛋白酶抑制剂	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
Omniferon	天然的 IFN- α	Viragen Inc., Plantation, FL
XTL-6865 (XTL-002)	单克隆抗体	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Isreal
HCV-796	NS5B 复制酶抑制剂	Wyeth / Viropharma
NM-283	NS5B 复制酶抑制剂	Idenix / Novartis
GL-59728	NS5B 复制酶抑制剂	Gene Labs / Novartis
GL-60667	NS5B 复制酶抑制剂	Gene Labs / Novartis
2' C MeA	NS5B 复制酶抑制剂	Gilead
PSI 6130	NS5B 复制酶抑制剂	Roche
R1626	NS5B 复制酶抑制剂	Roche
SCH 503034	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Schering Plough
NIM811	亲环蛋白抑制剂	Novartis
Suvus	亚甲蓝	Bioenvision
Multiferon	长效 IFN	Viragen/Valentis
Actilon (CPG10101)	TLR9 激动剂	Coley
干扰素 - β	干扰素 - β -1a	Serono
日达仙	免疫调节剂	SciClone
来自 2005 年 5 月 26 日的 W0-2005047288 的吡唑并嘧啶化合物和盐	HCV 抑制剂	Arrow Therapeutics Ltd.
2' C 甲基腺苷	NS5B 复制酶抑制剂	Merck

GS-9132 (ACH-806)	HCV 抑制剂	Achillion / Gilead
-------------------	---------	--------------------

[0078] 合成方法

通过本领域已知的方法,包括下面描述的那些并包括在本领域技能范围内的变化,可以制备所述化合物。一些试剂和中间体是本领域已知的。通过本领域已知的方法使用容易得到的材料,可以制备其它试剂和中间体。用于描述所述化合物的合成的变量(例如编号的“R”取代基)仅意图举例说明如何制备所述化合物,且并不意图与在权利要求或说明书的其它部分中使用的变量相混淆。下述方法是用于举例说明的目的,且无意限制本发明的范围。

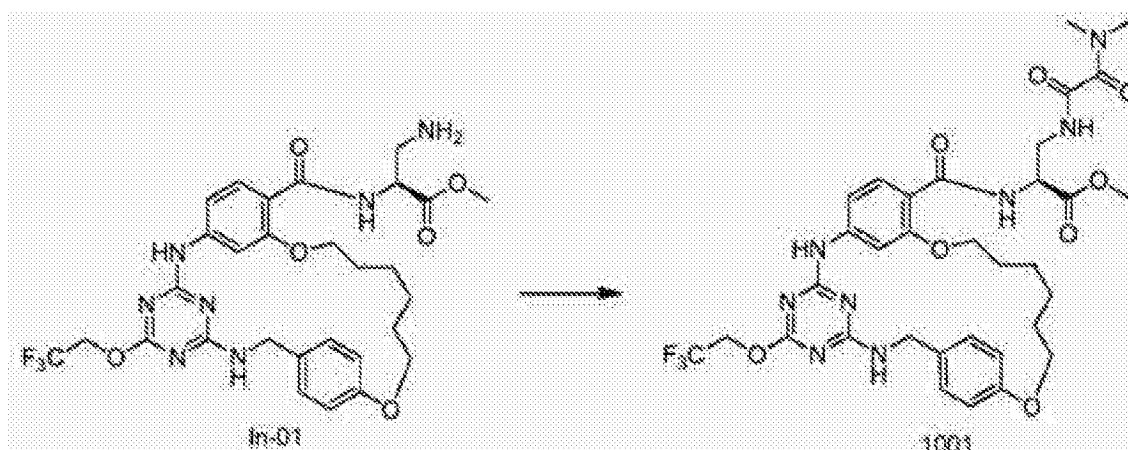
[0079] 在方案中使用的缩写通常遵循本领域中使用的惯例。在说明书和实施例中使用的化学缩写如下定义:“NaHMDS”代表双(三甲基硅烷基)氨基钠;“DMF”代表N,N-二甲基甲酰胺;“MeOH”代表甲醇;“NBS”代表N-溴琥珀酰亚胺;“Ar”代表芳基;“TFA”代表三氟乙酸;“LAH”代表氢化铝锂;“BOC”、“DMSO”代表二甲亚砜;“h”代表小时;“rt”代表室温或保留时间(上下文将会指明);“min”代表分钟;“EtOAc”代表乙酸乙酯;“THF”代表四氢呋喃;“EDTA”代表乙二胺四乙酸;“Et₂O”代表乙醚;“DMAP”代表4-二甲基氨基吡啶;“DCE”代表1,2-二氯乙烷;“ACN”代表乙腈;“DME”代表1,2-二甲氧基乙烷;“HOBT”代表1-羟基苯并三唑水合物;“DIEA”代表二异丙基乙胺,“Nf”代表CF₃(CF₂)₃SO₂-;且“TMOF”代表原甲酸三甲酯。

[0080] 缩写如下定义:“1x”代表一次,“2x”代表两次,“3x”代表三次,“°C”代表摄氏度,“eq”代表当量,“g”代表克,“mg”代表毫克,“L”代表升,“mL”代表毫升,“μL”代表微升,“N”代表当量的(normal),“M”代表摩尔的,“mmol”代表毫摩尔,“min”代表分钟,“h”代表小时,“rt”代表室温,“RT”代表保留时间,“atm”代表大气压,“psi”代表磅/平方英寸,“conc.”代表浓缩的(concentrate),“sat”或“sat’d”代表饱和的,“MW”代表分子量,“mp”代表熔点,“ee”代表对映体过量,“MS”或“Mass Spec”代表质谱法,“ESI”代表电喷射电离质谱法,“HR”代表高分辨率,“HRMS”代表高分辨率质谱法,“LCMS”代表液相色谱法质谱法联用,“HPLC”代表高压液相色谱法,“RP HPLC”代表反相 HPLC,“TLC”或“tlc”代表薄层色谱法,“NMR”代表核磁共振光谱法,“¹H”代表质子,“δ”代表 δ,“s”代表单峰,“d”代表双峰,“t”代表三重峰,“q”代表四重峰,“m”代表多重峰,“br”代表宽峰,“Hz”代表赫兹,且“α”、“β”、“R”、“S”、“E”和“Z”是本领域技术人员所熟悉的立体化学标识。

[0081] LC/MS方法(即,化合物鉴定). 使用 SPD-10AV 或 SPD-20A 紫外-可见光检测器在 Shimadzu LC-10AS 或 LC-20AS 液相色谱仪上记录所有液相色谱(LC)数据,并用 LC 的 Micromass Platform 以电喷射模式确定质谱(MS)数据。

[0082] HPLC方法(即,化合物分离). 将通过制备型 HPLC 纯化的化合物在甲醇(1.2 mL)中稀释,并使用 Shimadzu LC-8A 或 LC-10A 或 Dionex APS-3000 或 Waters Acquity™ 自动化制备型 HPLC 系统纯化。

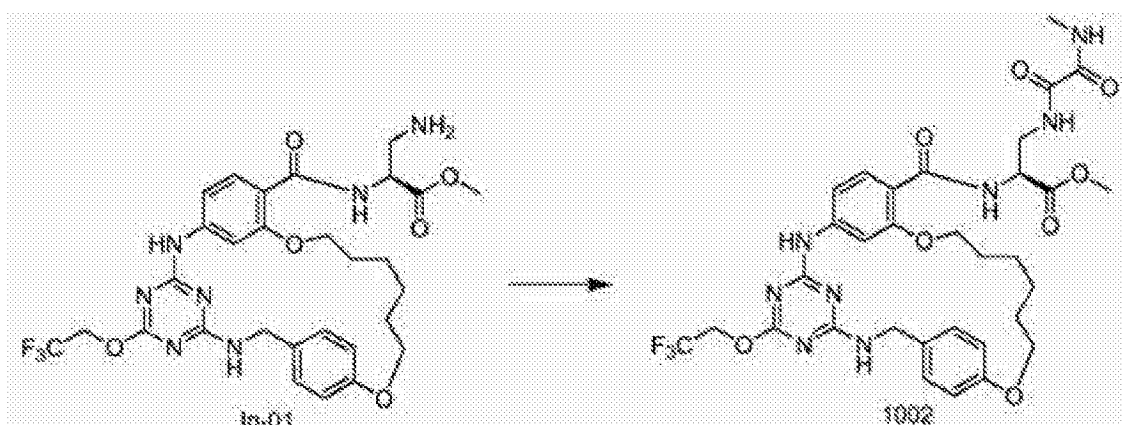
[0083] 化合物 1001 的合成



[0084] 在室温将 TBTU (26 mg) 加入 2-(二甲基氨基)-2-氧代乙酸 (8.9 mg)、 iPr_2NEt (24 mg) 和化合物 In-01 (40 mg) 在 DMF (1 mL) 中的溶液中, 并将反应物在室温搅拌 4 小时。通过制备型 HPLC 分离化合物 1001。

化合物 1001	
MS (M+H) ⁺ 计算值	733.3
MS (M+H) ⁺ 观察值	733.2
保留时间	4.30 min
LC 条件	
溶剂 A	90%水-10%甲醇-0.1%TFA
溶剂 B	10%水-90%甲醇-0.1%TFA
开始%B	0
最终%B	100
梯度时间	4 min
流速	0.8 mL/min
波长	220
溶剂对	水-甲醇- TFA
柱	PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 50mm 3um

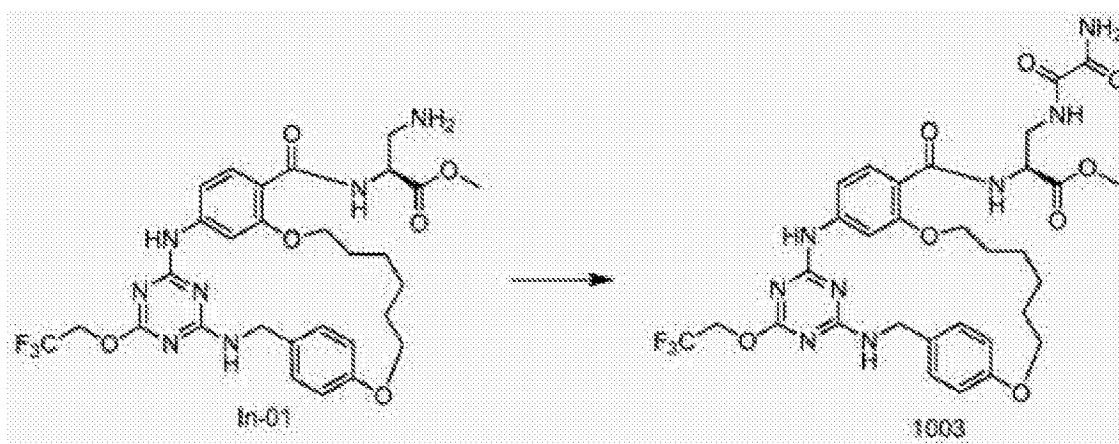
[0085] 化合物 1002 的合成



在室温将 TBTU (26 mg) 加入 2-(甲基氨基)-2-氧代乙酸 (7.8 mg)、 iPr_2NEt (24 mg) 和化合物 In-01 (40 mg) 在 DMF (1 mL) 中的溶液中, 并将反应物在室温搅拌 4 小时。通过制备型 HPLC 分离化合物 1002。

化合物 1002	
MS (M+H) ⁺ 计算值	719.3
MS (M+H) ⁺ 观察值	719.2
保留时间	4.29 min
LC 条件	
溶剂 A	90%水-10%甲醇-0.1%TFA
溶剂 B	10%水-90%甲醇-0.1%TFA
开始%B	0
最终%B	100
梯度时间	4 min
流速	0.8 mL/min
波长	220
溶剂对	水- 甲醇- TFA
柱	PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 50mm 3um

[0086] 化合物 1003 的合成



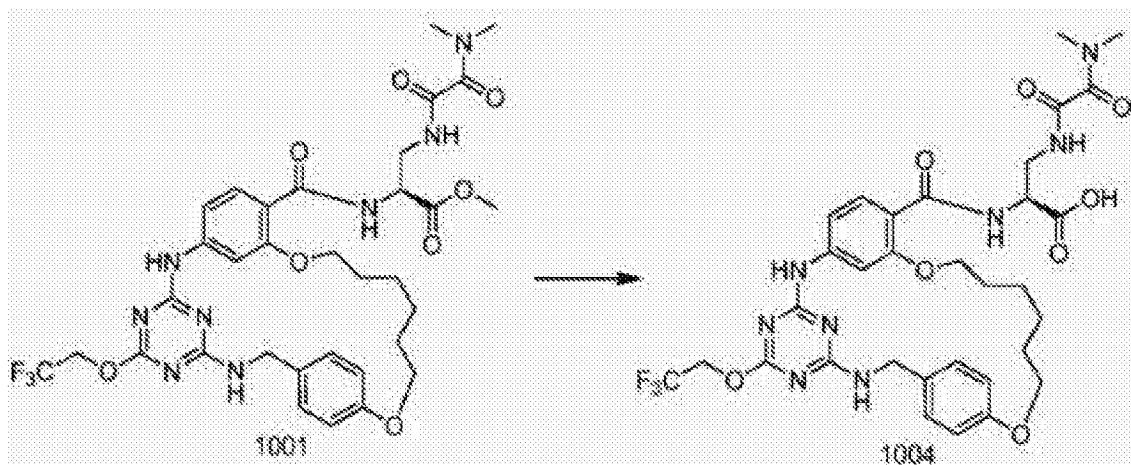
在室温将 TBTU (26 mg) 加入 2-氨基-2-氧代乙酸 (6.8 mg)、iPr₂NEt (24 mg) 和化合物 In-01 (40 mg) 在 DMF (1 mL) 中的溶液中, 并将反应物在室温搅拌 4 小时。通过制备型 HPLC 分离化合物 1003。

化合物 1003	
MS (M+H) ⁺ 计算值	705.3
MS (M+H) ⁺ 观察值	705.2
保留时间	4.27 min
LC 条件	
溶剂 A	90%水-10%甲醇-0.1%TFA
溶剂 B	10%水-90%甲醇-0.1%TFA
开始%B	0
最终%B	100
梯度时间	4 min
流速	0.8 mL/min
波长	220
溶剂对	水- 甲醇- TFA
柱	PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 50mm 3um

[0087] 酯的水解的一般程序: 将 LiOH、NaOH、KOH、Li₂CO₃、Na₂CO₃ 或 K₂CO₃ 加入起始原料在

水和 THF 或丙酮或甲醇 (v/v = 1/1) 中的溶液中。在室温至 115°C 进行反应 5 分钟至 16 小时。然后, 逐滴加入 1N HCl 以调节酸度至 pH2。用 EtOAc 萃取水相。将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥并浓缩得到残余物, 将其通过制备型 HPLC 纯化以提供期望的产物。

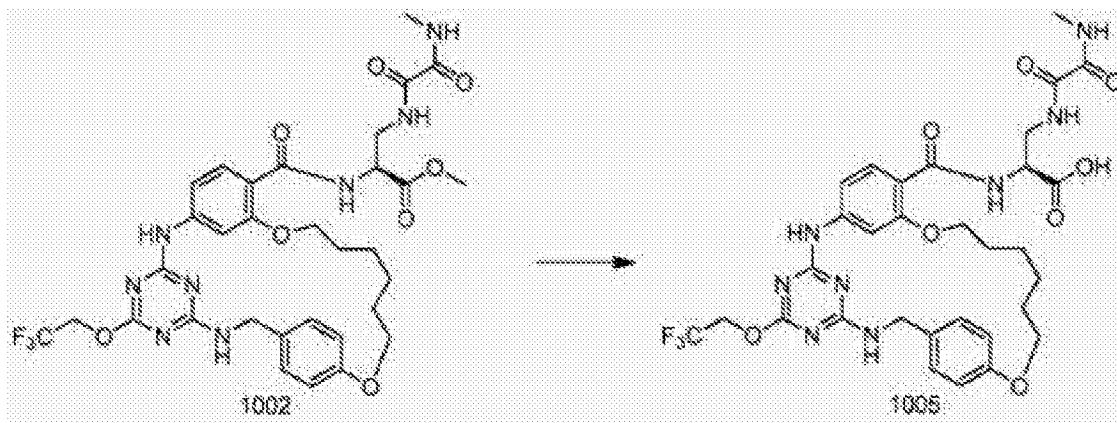
[0088] 化合物 1004 的合成



通过遵循酯的水解的一般程序, 化合物 1001 的水解导致化合物 1004 的形成。

化合物 1004	
MS (M+H) ⁺ 计算值	719.3
MS (M+H) ⁺ 观察值	719.4
保留时间	2.24 min
LC 条件	
溶剂 A	5%ACN: 95%水: 10mM 乙酸铵
溶剂 B	95%ACN: 5%水: 10mM 乙酸铵
开始%B	0
最终%B	100
梯度时间	4 min
流速	0.8 mL/min
波长	220
溶剂对	ACN: 水: 乙酸铵
柱	Phenomenex LUNA C18, 50x2, 3u

[0089] 化合物 1005 的合成



通过遵循酯的水解的一般程序, 化合物 1002 的水解导致化合物 1005 的形成。

化合物 1005	
MS (M+H)⁺ 计算值	705.3
MS (M+H)⁺ 观察值	705.4
保留时间	2.25 min
LC 条件	
溶剂 A	5%ACN: 95%水: 10mM 乙酸铵
溶剂 B	95%ACN: 5%水: 10mM 乙酸铵
开始%B	0
最终%B	100
梯度时间	4 min
流速	0.8 mL/min
波长	220
溶剂对	ACN: 水: 乙酸铵
柱	Phenomenex LUNA C18, 50x2, 3u

[0090] 对于本领域技术人员显而易见的是,本公开内容不限于前述示例性实施例,且它可以以其它具体形式实施,而不背离本发明的基本属性。因此,期望所述实施例在所有方面都被视为示例性的而非限制性的,应该参考所附权利要求书而非前述实施例,且因此在权利要求的等同方案的含义和范围内的所有变化都意图被包括在权利要求中。