

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680035599.6

[51] Int. Cl.

C07D 417/04 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

C07D 215/50 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 9 月 24 日

[11] 公开号 CN 101273038A

[22] 申请日 2006.7.28

[21] 申请号 200680035599.6

[30] 优先权

[32] 2005.7.29 [33] EP [31] 05107059.7

[86] 国际申请 PCT/EP2006/007514 2006.7.28

[87] 国际公布 WO2007/017144 英 2007.2.15

[85] 进入国家阶段日期 2008.3.26

[71] 申请人 美迪维尔公司

地址 瑞典胡丁厄

[72] 发明人 H·瓦林 B·萨穆尔森

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘冬 韦欣华

权利要求书 5 页 说明书 125 页

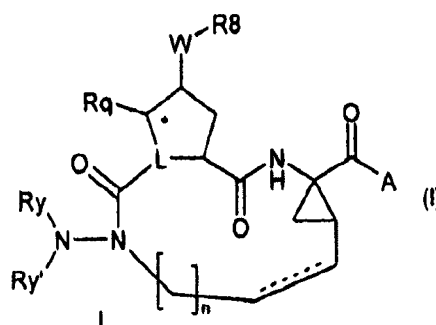
[54] 发明名称

丙型肝炎病毒的大环化合物抑制剂

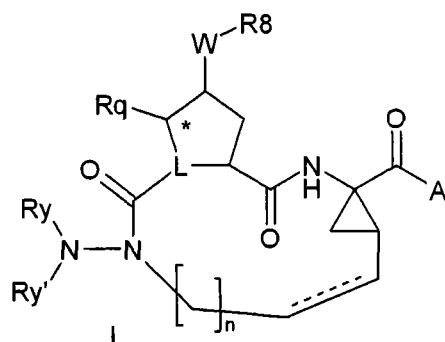
[57] 摘要

式(I)化合物及其N-氧化物、盐和立体异构体具有抑制NS-3丝氨酸蛋白酶如黄病毒感染的功效:其中A是 OR^1 、 $NHS(=O)_p$ 、 R^2 、 NHR^3 、 $NRaRb$ 、 $C(=O)NHR^3$ 或 $C(=O)NRaRb$,其中 R^1 是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_0-C_3 亚烷基碳环基、 C_0-C_3 亚烷基杂环基; R^2 是 C_1-C_6 烷基、 C_0-C_3 亚烷基碳环基、 C_0-C_3 亚烷基杂环基或 $NRaRb$; R^3 是 C_1-C_6 烷基、 C_0-C_3 亚烷基碳环基、 C_0-C_3 亚烷基杂环基、 $-OC_1-C_6$ 烷基、 $-OC_0-C_3$ 亚烷基碳环基、 $-OC_0-C_3$ 亚烷基杂环基;其中 R^1 、 R^2 或 R^3 中的任何烷基、碳环基或杂环基被任选取代,p独立是1或2;n是3、4、5或6;———代表任选的双键; R_q 是H,或者当L是CR_z时, R_q 也可以是 C_1-C_6 烷基; R_y 和 $R_{y'}$ 独立是 C_1-C_6 烷基;L是N或CR_z;R_z是H,或者与标记星号的碳形成双键;

W是 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-NRa$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 或 $-NHC(=O)-$ 、 $-NHC(=S)NH-$ 或者键; R^8 是包含1或2个饱和、部分饱和或不饱和碳环或杂环的任选取代的环系统。



1. 一种式 I 化合物:



及其 N-氧化物、盐和立体异构体

其中

A 是 OR^1 、 $NHS(=O)_pR^2$ 、 NHR^3 、 $NRaRb$ 、 $C(=O)NHR^3$ 或 $C(=O)NRaRb$

其中;

R^1 是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_0 - C_3 亚烷基碳环基、 C_0 - C_3 亚烷基杂环基;

R^2 是 C_1 - C_6 烷基、 C_0 - C_3 亚烷基碳环基、 C_0 - C_3 亚烷基杂环基或 $NRaRb$;

R^3 是 C_1 - C_6 烷基、 C_0 - C_3 亚烷基碳环基、 C_0 - C_3 亚烷基杂环基、 $-OC_1$ - C_6 烷基、 $-OC_0$ - C_3 亚烷基碳环基、 $-OC_0$ - C_3 亚烷基杂环基;

其中

R^1 、 R^2 或 R^3 中的任何烷基、碳环基或杂环基被 1-3 个独立选自下列的取代基任选取代: 卤代、氧代、氰基、叠氮基、硝基、 C_1 - C_6 烷基、 C_0 - C_3 亚烷基碳环基、 C_0 - C_3 亚烷基杂环基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $Y-NRaRb$ 、 $Y-O-Rb$ 、 $Y-C(=O)Rb$ 、 $Y-(C=O)NRaRb$ 、 $Y-NRaC(=O)Rb$ 、 $Y-NHSO_pRb$ 、 $Y-S(=O)_pRb$ 和 $Y-S(=O)_pNRaRb$ 、 $Y-C(=O)ORb$ 、 $Y-NRaC(=O)ORb$;

Y 独立是键或 C_1 - C_3 亚烷基;

Ra 独立是 H、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基;

Rb 独立是 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_0 - C_3 亚烷基碳环基或 C_0 - C_3 亚烷基杂环基;

或者 Ra 和 Rb 与它们连接的氮结合一起形成杂环基;

p 独立是 1 或 2;

n 是 3、4、5 或 6;

-----代表任选的双键;

R_q 是 H, 或者当 L 是 CR_z 时, R_q 也可以是 C₁-C₆ 烷基;

R_y 和 R_{y'} 独立是 C₁-C₆ 烷基;

L 是 N 或 CR_z;

R_z 是 H 或与标记星号的碳形成双键;

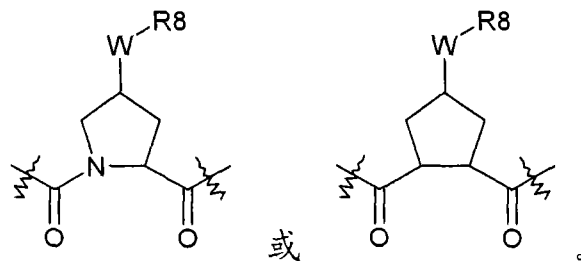
W 是 -CH₂-, -O-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)-, -S-, -NH-, -NR_a, -NHS(=O)₂-, -NHC(=O)NH- 或 -NHC(=O)-, -NHC(=S)NH- 或键;

R⁸ 是包含 1 或 2 个饱和、部分饱和或不饱和环的环系统, 其各自具有 4-7 个环原子, 且其各自具有 0-4 个独立选自 S、O 和 N 的杂原子, 所述环系统与 W 被 C₁-C₃ 亚烷基任选间隔; 或者 R⁸ 是 C₁-C₆ 烷基; 任何 R⁸ 基团可被 R⁹ 任选单-、二-或三-取代, 其中

R⁹ 独立选自卤代、氧代、氰基、叠氮基、硝基、C₁-C₆ 烷基、C₀-C₃ 亚烷基碳环基、C₀-C₃ 亚烷基杂环基、-C(=O)NH₂、Y-NR_aR_b、Y-O-R_b、Y-C(=O)R_b、Y-(C(=O)NR_aR_b、Y-NR_aC(=O)R_b、Y-NHS(=O)_pR_b、Y-S(=O)_pR_b、Y-S(=O)_pNR_aR_b、Y-C(=O)OR_b、Y-NR_aC(=O)OR_b; 其中所述碳环基或杂环基被 R¹⁰ 任选取代; 其中

R¹⁰ 是 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₇ 环烷基、C₁-C₆ 烷氧基、氨基、酰氨基、磺酰基、(C₁-C₃ 烷基)磺酰基、硝基、羟基、巯基、卤代、卤代烷基、羧基。

2. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物具有以下部分结构:



3. 权利要求 1 的化合物, 其中 n 是 4 或 5。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中虚线-----代表双键。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_y 和 R_{y'} 各自是甲基。

6. 权利要求 1 的化合物, 其中 W 是 -O-, 及 R^8 是喹啉-4-基、异喹啉-1-基、喹唑啉-4-基或嘧啶-4-基, 其中任何基团独立被甲基、乙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟代、氯代、溴代、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ 、苯基、甲氧基苯基、氰基苯基、卤代苯基、吡啶基、 C_{1-4} 烷基吡啶基、嘧啶基、吗啉基、哌嗪基 C_{1-4} 烷基哌嗪基、吡咯烷基、吡唑基、 C_{1-4} 烷基-吡唑基、噻唑基、 C_{1-4} 烷基噻唑基、环丙基噻唑基或者单-或二 C_{1-4} 烷基-氨基噻唑基或 C_{1-3} 烷基噻唑基任选单、二或三取代, 其中 R^{5a} 和 R^{5b} 独立是氢、 C_{3-7} 环烷基、芳基、杂环基、被卤代、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、芳基或杂环基任选取代的 C_{1-6} 烷基。

8. 权利要求 1 的化合物, 其中 W 是 $O(C=O)NH$, 及 R^8 是被 1-3 个选自 R^9 的取代基取代的苯基。

9. 权利要求 1 的化合物, 其中
A 是 $-OR^1$, 其中 R^1 是氢、甲基、乙基或叔丁基; 或者
A 是 $-NHS(=O)_2R^2$, 其中 R^2 是甲基、环丙基或苯基; 或者
A 是 $-NHS(=O)_2NR^{5a}R^{5b}$, 其中 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立是氢、 C_{3-7} 环烷基或 C_{1-6} 烷基。

10. 权利要求 1-9 中任一项的化合物, 所述化合物用作药物。

11. 权利要求 1-9 中任一项的化合物在制备用于在感染 HCV 的哺乳动物中抑制 HCV 活性的药物中的用途。

12. 一种治疗感染 HCV 的温血动物的方法, 所述方法包括给予抗病毒有效量的权利要求 1-9 中任一项的化合物。

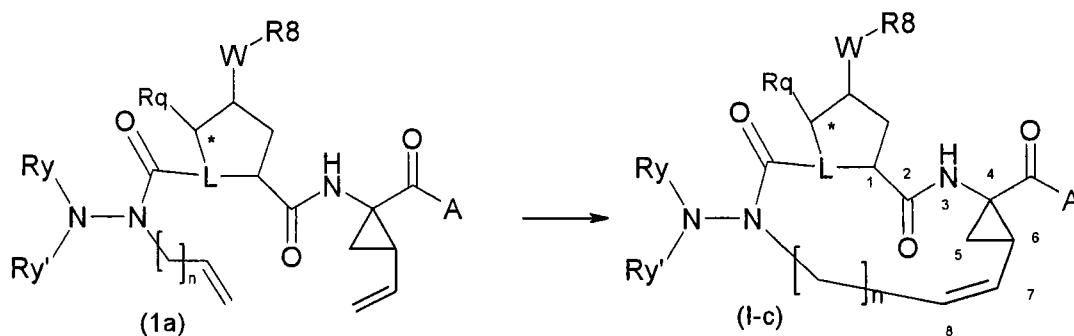
13. 权利要求 1-9 中任一项的化合物与 1 或 2 种抗 HCV 剂的组合。

14. 药用组合物, 其包含一种或多种权利要求 1-9 中任一项的化合物。

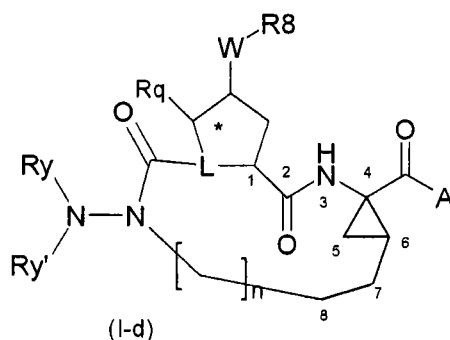
15. 一种制备权利要求 1-9 中任一项要求的化合物的方法, 其中所述方法包括:

(a) 通过在 C_7 与 C_8 之间形成双键, 特别是通过烯烃复分解反应, 制备

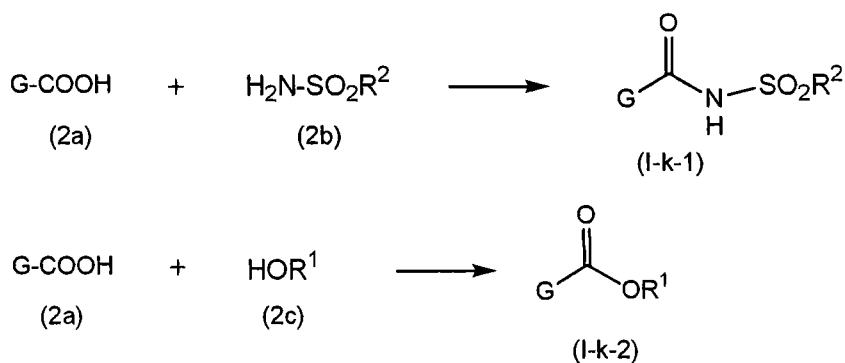
其中 C_7 与 C_8 之间的键是双键的式(I)化合物, 所述化合物是式(I-c)化合物, 同时按照以下反应流程所示环化为大环:



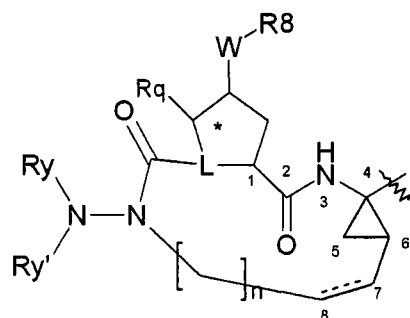
(b) 通过还原 C_7 - C_8 双键将式(Ic)化合物转化为其中大环内 C_7 与 C_8 之间的连接是单键的式(I-d)化合物, 即式(I-d)化合物:



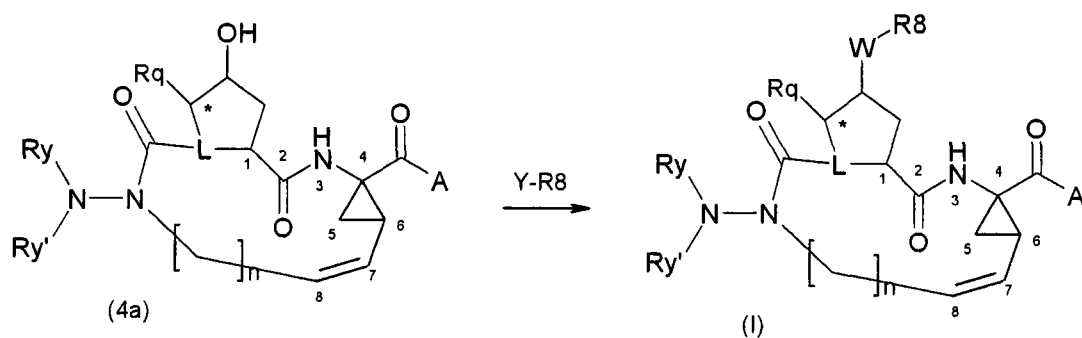
(c) 如以下流程所示, 通过在中间体(2a)与磺酰胺(2b)之间形成酰胺键, 制备其中 A 代表 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^2$ 的式(I)化合物, 所述化合物由式(I-k-1)表示, 或者通过在中间体(2a)与醇(2c)之间形成酯键, 制备其中 R^1 代表 $-\text{OR}^1$ 的式(I)化合物, 即化合物(I-k-2):



其中 G 代表基团:



(d) 如以下反应流程所示，使中间体(4a)与中间体 Y-R⁸ 反应：



其中 Y 代表羟基或离去基团；其中当 Y 代表离去基团时，所述反应尤其是 O-芳基化反应，或者其中当 Y 代表羟基时，所述反应尤其是 Mitsunobu 反应；

(e) 通过使式(I)化合物的游离形式与酸或碱反应制备盐形式。

丙型肝炎病毒的大环化合物抑制剂

本发明涉及对丙型肝炎病毒(HCV)的复制具有抑制活性的大环化合物。本发明还涉及包含这些化合物作为活性成分的组合物以及制备这些化合物和组合物的方法。

丙型肝炎病毒是全世界慢性肝病的主要原因,已经成为重要的医学研究焦点。HCV 是丙型肝炎病毒属黄病毒科病毒的成员之一,与黄病毒属(包括许多涉及人类疾病的病毒,如登革热病毒和黄热病病毒)和动物鼠疫病毒科(包括牛病毒性腹泻病毒(BVDV))密切相关。HCV 是具有大约 9,600 个碱基的基因组的正义、单链 RNA 病毒。该基因组包含采用 RNA 二级结构的 5'和 3'非翻译区,以及编码约 3,010-3,030 个氨基酸的单纯多蛋白的中央开放读板框。多蛋白编码 10 个基因产物,所述产物通过宿主和病毒蛋白酶介导的共翻译和翻译后内切蛋白酶解分裂的协同作用由多蛋白前体产生。病毒结构蛋白包括核心壳体蛋白和两个包膜糖蛋白 E1 和 E2。非结构(NS)蛋白编码一些基本的病毒酶功能(解旋酶、聚合酶、蛋白酶),以及未知功能的蛋白质。病毒基因组的复制通过非结构蛋白 5b (NS5B)编码的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶介导。除了聚合酶之外,已经显示在双功能 NS3 蛋白内编码的病毒解旋酶和蛋白酶功能是 HCV RNA 复制的基础。除了 NS3 丝氨酸蛋白酶之外, HCV 还编码 NS2 区内的金属蛋白酶。

在最初的急性感染之后,因为 HCV 优选在肝细胞内复制而不是直接引起细胞病变,所以大部分受感染患者出现慢性肝炎。具体来讲,缺乏强烈的 T 淋巴细胞反应和病毒突变的高倾向性看来促进慢性感染的高发率。慢性肝炎可进展为肝纤维化,引起肝硬化、末期肝病和 HCC (肝细胞癌),是肝移植的主要原因。

有 6 种主要的 HCV 基因型和 50 多种亚型，其地理分布不同。在欧洲和美国主要的基因型是 1 型 HCV。HCV 广泛的遗传异质性具有重要的诊断和临床意义，大概可解释难以开发疫苗和对治疗缺乏反应的原因。

通过接触受污染的血液或血制品(如输血或静脉用药后)可传染 HCV。引入用于血液筛查的诊断试验已经降低了输血后 HCV 的发病率。但是，由于缓慢进展为末期肝病，所以现有感染将继续几十年产生严重的医疗和经济负担。

目前的 HCV 疗法以(聚乙二醇化)干扰素- α (IFN- α)联合利巴韦林为基础。该联合疗法在 40%以上基因型 1 病毒感染患者和约 80%基因型 2 和 3 病毒感染患者产生持续的病毒学应答。除了对 1 型 HCV 功效有限之外，该联合疗法具有显著的副作用，许多患者难以耐受。主要副作用包括流感样症状、血液学异常和神经精神症状。因此需要更有效、方便和更好耐受的治疗。

最近，已经注意到两种拟肽 HCV 蛋白酶抑制剂可用作临床的候选药物，即 WO00/59929 公开的 BILN-2061 和 WO03/87092 公开的 VX-950。在学术和专利文献中也公开了大量类似的 HCV 蛋白酶抑制剂。已经清楚持续给予 BILN-2061 或 VX-950 可选择对各药物耐药的 HCV 突变体即药物逃逸突变体。这些药物逃逸突变体在 HCV 蛋白酶基因组具有特征性突变，特别是 D168V、D168Y 和/或 A165S。因此，需要将不同耐药方式的附加药物提供给治疗选择失败的患者，在未来多种药物联合治疗可能是标准、甚至是第一线治疗。

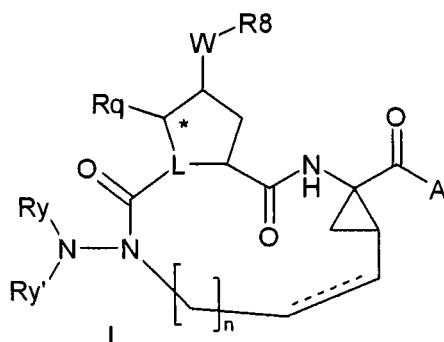
使用 HIV 药物、特别是 HIV 蛋白酶抑制剂的经验已进一步凸显欠佳的药动学和复合剂量方案很快引起疏忽大意的依从性失败。这转而意味着在 HIV 方案中各种药物的 24 小时谷浓度(最小血浆浓度)在一天中大部分时间经常跌至 IC_{90} 或 ED_{90} 阈值之下。人们认为 24 小时谷值水平必须至少为 IC_{50} 、更理想是 IC_{90} 或 ED_{90} 才可减缓药物逃逸突变体的出现。

实现达到此类谷值水平必需的药动学和药物代谢作用是对药物设计的迫切挑战。含有多种肽键的现有 HCV 蛋白酶抑制剂的强拟肽性质在药动学上妨碍了有效的剂量方案。

需要可克服现有 HCV 疗法的缺点(如副作用、功效有限、出现耐药和不能依从)的 HCV 抑制剂。

本发明涉及 HCV 复制抑制剂,所述抑制剂不仅表现 HCV 抑制剂的良好活性,而且具有改善细胞渗透性的活性,这样还导致生物利用度的提高。这与目前普遍认为结构柔韧性降低的药物如柔性低的大环活性较小的观点相反。使用市售获得或者很容易用本领域已知的合成程序获得的原料,很容易合成具有相对低分子量的本发明化合物。

本发明第一方面提供式(I)化合物



及其 N-氧化物、盐、前药、酯和立体异构体

其中

A 是 OR^1 、 $NHS(=O)_pR^2$ 、 NHR^3 、 $NRaRb$ 、 $C(=O)NHR^3$ 或 $C(=O)NRaRb$ 其中;

R^1 是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_0 - C_3 亚烷基碳环基、 C_0 - C_3 亚烷基杂环基;

R^2 是 C_1 - C_6 烷基、 C_0 - C_3 亚烷基碳环基、 C_0 - C_3 亚烷基杂环基或 $NRaRb$;

R^3 是 C_1 - C_6 烷基、 C_0 - C_3 亚烷基碳环基、 C_0 - C_3 亚烷基杂环基、 $-OC_1$ - C_6 烷基、 $-OC_0$ - C_3 亚烷基碳环基、 $-OC_0$ - C_3 亚烷基杂环基;

其中

R^1 、 R^2 或 R^3 中的任何烷基、碳环基或杂环基被 1-3 个独立选自下列的取代基任选取代: 卤代、氧代、氰基、叠氮基、硝基、 C_1 - C_6 烷基、 C_0 - C_3 亚烷基碳环基、 C_0 - C_3 亚烷基杂环基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $Y-NRaRb$ 、

Y-O-Rb、Y-C(=O)Rb、Y-(C=O)NRaRb、Y-NRaC(=O)Rb、Y-NHSO_pRb、

Y-S(=O)_pRb 和 Y-S(=O)_pNRaRb、Y-C(=O)ORb、Y-NRaC(=O)ORb;

Y 独立是键或 C₁-C₃ 亚烷基;

Ra 独立是 H、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基;

Rb 独立是 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₀-C₃ 亚烷基碳环基或 C₀-C₃ 亚烷基杂环基;

或者 Ra 和 Rb 与它们连接的氮结合一起形成杂环基;

p 独立是 1 或 2;

n 是 3、4、5 或 6;

-----代表任选的双键;

Rq 是 H, 或者当 L 是 CRz 时, Rq 也可以是 C₁-C₆ 烷基;

Ry 和 Ry' 独立是 C₁-C₆ 烷基;

L 是 N 或 CRz;

Rz 是 H 或与标记星号的碳形成双键;

W 是 -CH₂-, -O-, -OC(=O)NH-, -OC(=O)-, -S-, -NH-, -NRa-, -NHS(=O)₂-, -NHC(=O)NH- 或 -NHC(=O)-, -NHC(=S)NH- 或键;

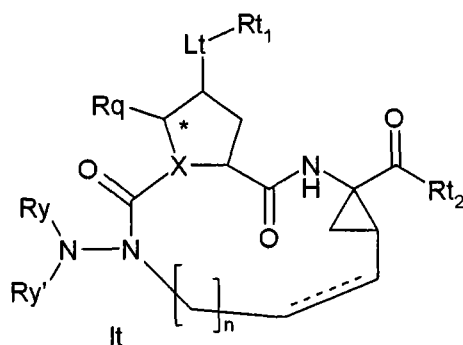
R⁸ 是包含 1 或 2 个饱和、部分饱和或不饱和环的环系统, 其各自具有 4-7 个环原子, 其各自具有 0-4 个独立选自 S、O 和 N 的杂原子, 所述环系统与 W 被 C₁-C₃ 亚烷基任选间隔; 或者 R⁸ 是 C₁-C₆ 烷基; 任何 R⁸ 基团可被 R⁹ 任选单-、二-或三-取代, 其中

R⁹ 独立选自卤代、氧代、氰基、叠氮基、硝基、C₁-C₆ 烷基、C₀-C₃ 亚烷基碳环基、C₀-C₃ 亚烷基杂环基、-C(=O)NH₂、Y-NRaRb、Y-O-Rb、Y-C(=O)Rb、Y-(C=O)NRaRb、Y-NRaC(=O)Rb、Y-NHS(=O)_pRb、

Y-S(=O)_pRb、Y-S(=O)_pNRaRb、Y-C(=O)ORb、Y-NRaC(=O)ORb; 其中所述碳环基或杂环基被 1-3 个选自 R¹⁰ 的取代基任选取代; 其中

R¹⁰ 是 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₇ 环烷基、C₁-C₆ 烷氧基、氨基、酰氨基、磺酰基、(C₁-C₃ 烷基)磺酰基、硝基、羟基、巯基、卤代、卤代烷基、羧基;

本发明还涉及式(II)代表的式 I 化合物:



及其前药、N-氧化物、加成盐、季胺、金属络合物和立体化学异构形式，其中

虚线代表原子 C7 与 C8 之间的任选双键；

Rt^1 是芳基或饱和、部分不饱和或完全不饱和的 5 或 6 元单环或者 9-12 元双环杂环系统，其中所述环系统包含 1 个氮和任选 1-3 个选自氧、硫和氮的其它杂原子，其中剩余环成员是碳原子；其中所述环系统可在任何碳或氮环原子上被 1、2、3 或 4 个独立选自下列的取代基任选取代： C_{3-7} 环烷基、芳基、Het、 $-C(=O)NRt^{5a}Rt^{5b}$ 、 $-C(=O)Rt^7$ 、 $-C(=O)OR^{6a}$ 以及被 C_{3-7} 环烷基、芳基、Het、 $-C(=O)NRt^{5a}R^{5b}$ 、 $-NRt^{5a}Rt^{5b}$ 、 $-C(=O)Rt^7$ 、 $-NRt^{5a}C(=O)Rt^7$ 、 $-NRt^{5a}SO_pRt^8$ 、 $-SO_pRt^8$ 、 $-SO_pNRt^{5a}Rt^{5b}$ 、 $-C(=O)ORt^6$ 或 $-NRt^{5a}C(=O)OR^{6a}$ 任选取代的 C_{1-6} 烷基；其中杂环的任何碳原子上的取代基也可选自 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤代、多卤代- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、氧代、氰基、硝基、叠氮基、 $-NRt^{5a}Rt^{5b}$ 、 $-NRt^{5a}C(=O)Rt^7$ 、 $-NRt^{5a}SO_pRt^8$ 、 $-SO_pRt^8$ 、 $-SO_pNRt^{5a}Rt^{5b}$ 、 $-C(=O)OH$ 和 $-NRt^{5a}C(=O)ORt^{6a}$ ；
 Li 是直键、 $-O-$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷二基-、 $-O-CO-$ 、 $-O-C(=O)-NRt^{5a}$ -或 $-O-C(=O)-NRt^{5a}-C_{1-4}$ 烷二基-；

X 是 N、CH 或者是带有与标记星号的碳形成双键连接的 C；

Rq 是 H，或者当 X 是 C 时，也可以是 C_1-C_6 烷基；

Ry 和 Ry' 独立是 C_1-C_6 烷基；或者

Ry 和 Ry' 与它们连接的 N 原子一起形成选自下列的饱和杂环：吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、4- C_1-C_6 烷基哌嗪基、4- C_1-C_6 烷基羰基哌嗪基或吗啉基；

Rt^2 代表氢、 $-ORt^6$ 、 $-C(=O)ORt^6$ 、 $-C(=O)Rt^7$ 、 $-C(=O)NRt^{5a}Rt^{5b}$ 、

$-\text{C}(=\text{O})\text{NHRt}^{5c}$ 、 $-\text{NRt}^{5a}\text{Rt}^{5b}$ 、 $-\text{NHRt}^{5c}$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_p\text{NRt}^{5a}\text{Rt}^{5b}$ 、 $-\text{NRt}^{5a}\text{SO}_p\text{Rt}^{5b}$
或 $-\text{B}(\text{ORt}^6)_2$;

n 是 3、4、5 或 5;

p 是 1 或 2;

每个 Rt^{5a} 和 Rt^{5b} 独立是氢、 C_{3-7} 环烷基、芳基、Het 以及被卤代、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、多卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、芳基或 Het 任选取代的 C_{1-6} 烷基;

Rt^{5c} 是 C_{3-7} 环烷基、芳基、Het、 $-\text{O}-\text{C}_{3-7}$ 环烷基、 $-\text{O}-$ 芳基、 $-\text{O}-\text{Het}$ 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基各自可被 $-\text{C}(=\text{O})\text{ORt}^6$ 、 C_{3-7} 环烷基、芳基或 Het 任选取代;

Rt^6 是氢; C_{2-6} 链烯基; Het; 被 C_{1-6} 烷基任选取代的 C_{3-7} 环烷基; 或者被 C_{3-7} 环烷基或 Het 任选取代的 C_{1-6} 烷基;

Rt^{6a} 是 C_{2-6} 链烯基、 C_{3-7} 环烷基、Het 或者被 C_{3-7} 环烷基或 Het 任选取代的 C_{1-6} 烷基;

Rt^7 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或芳基;

Rt^8 是氢、多卤代 C_{1-6} 烷基、芳基、Het、被 C_{1-6} 烷基任选取代的 C_{3-7} 环烷基或者被 C_{3-7} 环烷基、芳基或 Het 任选取代的 C_{1-6} 烷基;

作为基团或基团一部分的芳基是苯基、萘基、茚满基或 1,2,3,4-四氢萘基, 其各自可被 1、2 或 3 个选自下列的取代基任选取代: 卤代、 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、多卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、氰基、硝基、氨基、单-或二 C_{1-6} 烷基氨基、叠氮基、巯基、 C_3-C_7 环烷基、(环丙基)、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、4- C_{1-6} 烷基哌嗪基、4- C_{1-6} 烷基羰基-哌嗪基和吗啉基; 和

作为基团或基团一部分的 Het 是包含 1-4 个各自独立选自氮、氧和硫的杂原子的 5 或 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和杂环, 所述杂环与苯环任选缩合, 其中整个基团 Het 可被 1、2 或 3 个各自独立选自下列的取代基任选取代: 卤代、 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6}

烷氧基、多卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、氰基、硝基、氨基、单-或二 C_{1-6} 烷基氨基、 C_3-C_7 环烷基、(环丙基)、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、4- C_{1-6} 烷基哌嗪基、4- C_{1-6} 烷基羰基哌嗪基和吗啉基。

显然在上一段的本发明备选实施方案中， Rt^1 广义上相当于 R^8 ， Rt^2 广义上相当于 A，Lt 广义上相当于 W，芳基广义上包括其中 C_0-C_3 亚烷基是 0 (即键) 的 C_0-C_3 亚烷基碳环基，Het 广义上包括其中 C_0-C_3 亚烷基是 0 (即键) 的 C_0-C_3 烷基杂环基。下文关于式(I)的优选表达同样适用于式(It)中相应的值，对式(I)的参考应理解为包括相应的式(It)化合物。

本发明还涉及制备式(I)化合物、其前药、N-氧化物、加成盐、季胺、金属络合物和立体化学异构形式的方法、其中间体，以及所述中间体在制备式(I)化合物中的用途。

本发明涉及用作药物的式(I)化合物本身、其前药、N-氧化物、加成盐、季胺、金属络合物和立体化学异构形式。本发明还涉及用于给予感染 HCV 患者的包含上述化合物的药用组合物。所述药用组合物可包含上述化合物与其它抗 HCV 药物的组合。

本发明还涉及式(I)化合物或其前药、N-氧化物、加成盐、季胺、金属络合物或立体化学异构形式在制备用于抑制 HCV 复制的药物中的用途。或者本发明涉及在温血动物中抑制 HCV 复制的方法，所述方法包括给予有效量的式(I)化合物或其前药、N-氧化物、加成盐、季胺、金属络合物或立体化学异构形式。

除非另有说明，否则在上文和下文中应用下列定义。

术语卤代指氟代、氯代、溴代和碘代。

术语“卤代 C_{1-6} 烷基”作为基团或基团的一部分如在卤代 C_{1-6} 烷氧基中，限定为单-或多卤代取代的 C_{1-6} 烷基，特别是被 1、2、3、4、5、6 或多个卤原子取代的 C_{1-6} 烷基，如被 1 个或多个氟原子取代的甲基或乙基，如二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基。优选三氟甲基。还包括

全氟代 C_{1-6} 烷基，是其中所有氢原子都被氟原子置换的 C_{1-6} 烷基，如五氟乙基。在不止一个卤原子与多卤代 C_{1-6} 烷基定义内的烷基连接时，卤原子可以相同或不同。

用于本文时，作为基团或基团一部分的“ C_{1-4} 烷基”被定义为具有 1-4 个碳原子的直链或支链饱和烃基，如甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、2-甲基-1-丙基；“ C_{1-6} 烷基”包括 C_{1-4} 烷基及其具有 5 或 6 个碳原子的高级同系物，如 1-戊基、2-戊基、3-戊基、1-己基、2-己基、2-甲基-1-丁基、2-甲基-1-戊基、2-乙基-1-丁基、3-甲基-2-戊基等。其中重要的 C_{1-6} 烷基是 C_{1-4} 烷基。

术语“ C_{2-6} 链烯基”作为基团或基团一部分被定义为具有饱和碳-碳键和至少一个双键的直链和支链烃基，其具有 2-6 个碳原子，如乙烯基(或烯基)、1-丙烯基、2-丙烯基(或烯丙基)、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、2-甲基-2-丁烯基、2-甲基-2-戊烯基等。其中重要的 C_{2-6} 链烯基是 C_{2-4} 链烯基。

术语“ C_{2-6} 炔基”作为基团或基团一部分被定义为具有饱和碳-碳键和至少一个三键的直链和支链烃基，其具有 2-6 个碳原子，如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基等。其中重要的 C_{2-6} 炔基是 C_{2-4} 炔基。

C_{3-7} 环烷基指环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

C_{0-3} 亚烷基限定为键(C_0)或具有 1-3 个碳原子的二价直链和支链饱和烃基，如亚甲基、亚乙基、1,3-丙二基、1,2-丙二基等，特别是亚甲基。

C_{1-6} 烷氧基指其中 C_{1-6} 烷基如上文限定的 C_{1-6} 烷氧基。

用于上文时，当术语(=O)或氧代与碳原子连接时形成羰基部分，与硫原子连接时形成亚砷部分，当两个所述术语与硫原子连接时形成磺酰基部分。当环或环系统被氧代基取代时，与氧代连接的碳原子是饱和的碳。

除非上下文提示,否则“氨基”包括 NH_2 、 $\text{NHC}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基})_2$, 其中在氨基的定义内, 每个 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基特别是 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或饱和环胺如吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、4- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基哌嗪基(如 4-甲基哌嗪基)、4- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基羰基哌嗪基和吗啉基。

“酰氨基”包括 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 和烷基酰氨基, 如 $\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 烷基})_2$ (特别是 $\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_1\text{-C}_3$ 烷基)、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ 烷基})_2$ 或 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(如 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CHC}(\text{CH}_3)_3$), 包括 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基。

用于本文的“ $\text{C}_0\text{-C}_3$ 亚烷基芳基”意欲包括芳基部分如苯基、萘基或与 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基稠合的苯基(如茚满基), 所述芳基直接(即 C_0)或通过中间甲基、乙基或丙基(如上文对 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基的定义)键合。除非另有指明, 否则芳基和/或其稠合的环烷基部分被 1-3 个选自下列的取代基任选取代: 卤代、羟基、硝基、氰基、羧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷酰基、氨基、叠氮基、氧代、巯基、硝基 $\text{C}_0\text{-C}_3$ 烷基碳环基、 $\text{C}_0\text{-C}_3$ 烷基杂环基, 应理解虽然 $\text{C}_0\text{-C}_3$ 烷基碳环基或 $\text{C}_0\text{-C}_3$ 烷基杂环基取代基中的杂环和碳环部分本身可如本文所述取代, 但通常不被又一个 $\text{C}_0\text{-C}_3$ 烷基碳环基或 $\text{C}_0\text{-C}_3$ 烷基杂环基被取代。“芳基”具有相应的含义, 即其中 $\text{C}_0\text{-C}_3$ 烷基连键不存在。

用于本文的“ $\text{C}_0\text{-C}_3$ 亚烷基 C_3C_7 环烷基”意欲包括 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基, 如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基, 所述环烷基直接(即 C_0 烷基)或通过中间甲基、乙基、丙基或异丙基(如上文对 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基的定义)键合。环烷基可包含不饱和键。除非另有指明, 否则环烷基部分被 1-3 个选自下列的取代基任选取代: 卤代、羟基、硝基、氰基、羧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷酰基、氨基、叠氮基、氧代、巯基、硝基 $\text{C}_0\text{-C}_3$ 烷基碳环基、 $\text{C}_0\text{-C}_3$ 烷基杂环基, 应理解虽然 $\text{C}_0\text{-C}_3$ 烷基碳环基或 $\text{C}_0\text{-C}_3$ 烷基杂环基取代基中的杂环和碳环部分本身可如本文所述取代, 但通常不被又一个 $\text{C}_0\text{-C}_3$ 烷基碳环基或 $\text{C}_0\text{-C}_3$ 烷基杂环基取代。

用于本文的“C₀-C₃ 烷基碳环基”意欲包括 C₀-C₃ 烷基芳基和 C₀-C₃ 烷基 C₃-C₇ 环烷基。除非另有指明，否则芳基或环烷基被 1-3 个选自下列的取代基任选取代：卤代、羟基、硝基、氰基、羧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷氧基 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷酰基、氨基、叠氮基、氧代、巯基、硝基、C₀-C₃ 烷基碳环基和/或 C₀-C₃ 烷基杂环基，应理解虽然 C₀-C₃ 烷基碳环基或 C₀-C₃ 烷基杂环基取代基中的杂环和碳环部分本身可如本文所述取代，但通常不被又一个 C₀-C₃ 烷基碳环基或 C₀-C₃ 烷基杂环基取代。“碳环基”具有相应的含义，即其中 C₀-C₃ 烷基连键不存在。

用于本文的“C₀-C₃ 亚烷基杂环基”意欲包括单环、饱和或不饱和、含杂原子的环，如吡啶基、吗啉基、哌嗪基、吡唑基、咪唑基、唑基、异唑基、噻嗪基、异噻嗪基、噻唑基、二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基，或者与苯环稠合的任何此类基团，如喹啉基、苯并咪唑基、苯并唑基、苯并异唑基、苯并噻嗪基、苯并异噻嗪基、苯并噻唑基、苯并二唑基、苯并-1,2,3-三唑基、苯并-1,2,4-三唑基、苯并四唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并吡啶基、苯并嘧啶基、苯并哒嗪基、苯并吡唑基等，所述环直接(即 C₀)或通过中间甲基、乙基、丙基或异丙基(如上文对 C₁-C₃ 亚烷基的定义)键合。在本文具有芳族特征的任何此类不饱和环可被称为杂芳基。除非另有指明，否则杂环和/或其稠合苯基部分被 1-3 个选自下列的取代基任选取代：卤代、羟基、硝基、氰基、羧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷氧基 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷酰基、氨基、叠氮基、氧代、巯基、硝基、C₀-C₃ 烷基碳环基、C₀-C₃ 烷基杂环基。“杂环基”和“杂芳基”具有相应的含义，即其中 C₀-C₃ 烷基连键不存在。

因此通常在以上定义范围内的杂环基和碳环基部分是具有 5 或特别是 6 个环原子的单环，或者包含与 4、5 或 6 元环稠合的 6 元环的双环结构。

典型的此类基团包括 C₃-C₈ 环烷基、苯基、苄基、四氢萘基、茛基、茛满基、杂环基，如氮杂环庚烷基、氮杂环辛烷基(azocanyl)、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、二氢吲哚基、吡喃基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、噻喃基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、吡咯基、唑基、异唑基、噻唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、四唑基、吡唑基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并唑基、苯并异唑基、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、喹唑啉基、四氢喹唑啉基和喹喔啉基，任何所述基团可如本文限定被任选取代。

因此饱和杂环部分包括下列基团，如吡咯啉基、吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、吡喃基、噻喃基、哌嗪基、二氢吲哚基、氮杂环丁烷基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、四氢呋喃基、六氢嘧啶基、六氢哒嗪基、1,4,5,6-四氢嘧啶基胺、二氢-唑基、1,2-噻嗪烷基(thiazinanyl)-1,1-二氧化物、1,2,6-噻二嗪烷基(thiadiazinanyl)-1,1-二氧化物、异噻唑烷基-1,1-二氧化物和咪唑烷基-2,4-二酮，而不饱和杂环包括具有芳族特征的基团，如呋喃基、噻吩基、吡咯基、唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异唑基、异噻唑基、二唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲哚基、异吲哚基。在各种情况下都可使杂环与苯环稠合形成双环系统。

基团 Het 是如本说明书和权利要求书指定的杂环。Het 的实例包括例如吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、唑基、异唑基、噻嗪基、异噻嗪基、噻唑基、异噻唑基、二唑基、噻二唑基、三唑基(包括 1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基)、四唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基，或者与苯环缩合的任何此类杂环，如吲哚基、吲唑基(特别是 1H-吲唑基)、二氢吲哚基、喹啉基、四氢喹啉基(特别是 1,2,3,4-四氢喹啉基)、异喹啉基、四氢异喹啉基(特别是 1,2,3,4-四氢异喹啉基)、喹唑啉基、

喹喔啉基、噌啉基、酞嗪基、苯并咪唑基、苯并 唑基、苯并异 唑基、苯并噻嗪基、苯并异噻嗪基、苯并噻唑基、苯并 二唑基、苯并噻二唑基、苯并-1,2,3-三唑基、苯并-1,2,4-三唑基、苯并四唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并吡唑基等。其中重要的 Het 基团是不饱和、特别是具有芳族特征的那些基团。更重要的是单环的 Het 基团。

在本段和下一段述及的每个 Het 或 R^8 基团可被式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组的定义述及的一定数目和种类的取代基任选取代。在本段和下一段述及的一些 Het 或 R^8 基团可被 1、2 或 3 个羟基取代基取代。此类羟基取代的环可作为其携带酮基的互变异构形式存在。例如 3-羟基达嗪部分可作为其互变异构形式 2H-达嗪-3-酮存在。一些酮-取代的 Het 或 R^1 基团的实例是 1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮、1,3-二氢-吲哚-2-酮、1H-吲哚-2,3-二酮、1H-苯并[d]异 唑、1H-苯并[d]异噻唑、1H-喹啉-2-酮、1H-喹啉-4-酮、1H-喹唑啉-4-酮、9H-咔唑和 1H-喹唑啉-2-酮。

R^8 可以是如本说明书和权利要求指定的饱和、部分不饱和或完全不饱和的 5 或 6 元单环或者 9-12 元双环杂环系统。所述单环或双环系统的实例包括例如上一段作为基团 Het 实例述及的任何环以及在上一段述及的与吡啶基或嘧啶基稠合的任何单环杂环，如吡咯并吡啶(特别是 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶)、萘啶(特别是 1,8-萘啶)、咪唑并吡啶(特别是 1H-咪唑并[4,5-c]吡啶、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶)、吡啶并嘧啶、嘌呤(特别是 7H-嘌呤)等。

应指出只要化学上稳定，用于定义中的基团在任何分子部分上的位置可以是此类部分上的任何位置。

除非另外指明，否则用于变量定义的基团包括所有可能的异构体。例如吡啶基包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基；戊基包括 1-戊基、2-戊基和 3-戊基。

当任何变量不止一次地出现在任何构分中时，每次的定义是独立的。

当用于下文时，术语“式(I)化合物”或“本化合物”或类似术语，意欲包括式(I)化合物、其前药、N-氧化物、加成盐、季胺、金属络合物和立体化学异构形式。一个实施方案包括本文指定的式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组及其 N-氧化物、盐作为其可能的立体异构形式。另一个实施方案包括本文指定的式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组及其盐作为其可能的立体异构形式。

式(I)化合物具有几个手性中心，作为立体化学异构形式存在。用于本文的术语“立体化学异构形式”定义为由通过相同键顺序键合的相同原子组成但具有不可互换的式(I)化合物可具备的三维结构的所有可能的化合物。

至于用(R)或(S)标示取代基内手性原子的绝对构型时，该标示是指整个化合物，并非分离的取代基。

除非另外叙述或指明，否则化合物的化学名称包括所述化合物可具有的所有可能的立体化学异构形式的混合物。所述混合物可包含所述化合物基本分子结构的所有非对映体和/或对映体。本发明化合物的所有立体化学异构形式(纯形或相互混合的形式)都意欲包括在本发明的范围内。

将本文叙述的化合物和中间体的纯立体异构形式限定为基本不含所述化合物或中间体的相同基本分子结构的其它对映体或非对映体形式的异构体。具体来讲，术语“立体异构纯”指立体异构体过量为至少 80% (即最少 90% 一种异构体和最多 10% 其它可能的异构体) 至高达立体异构体过量 100% (即 100% 一种异构体且无其它异构体) 的化合物或中间体，更特别是立体异构体过量为 90%-100%、甚至更特别是立体异构体过量为 94%-100%，且最特别是立体异构体过量 97%-100% 的化合物或中间体。虽然以同样方式理解术语“对映体纯”和“非对映体纯”，但应分别注意该混合物的对映体过量和非对映体过量。

本发明化合物和中间体的纯立体异构形式可通过应用本领域已知的方法获得。例如，可将对映体用旋光性酸或碱对其非对映体盐进

行选择性结晶相互分离。其实例为例如酒石酸、二苯甲酰酒石酸、二甲苯酰酒石酸和樟脑磺酸。或者,可将对手映体用手性固定相通过层析技术分离。所述纯立体化学异构形式也可用适当原料的相应的纯立体化学异构形式产生,前提是发生立体特异性反应。如果需要特异性立体异构体,优选通过立体特异性制备方法合成所述化合物。这些方法将优选对手映体纯的原料。

式(I)化合物的非对手映体外消旋物可用常规方法单独获得。可有利地使用的适当的物理分离方法是例如选择性结晶和层析,如柱层析。

对于一些式(I)化合物、其前药、N-氧化物、盐、溶剂合物、季胺或金属络合物及用于其制备的中间体,不用实验测定绝对立体化学构型。本领域技术人员能够用本领域已知的方法如X-射线衍射确定此类化合物的绝对构型。

本发明还意欲包括本化合物上出现的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子数但质量数不同的那些原子。作为普通但非限制性的实例,氢的同位素包括氕和氘。碳的同位素包括C-13和C-14。

通用于本文的术语“前药”指药理学上可接受的衍生物如酯、酰胺和磷酸盐,以便衍生物体内生物转化所得产物成为如式(I)化合物限定的活性药物。综合描述前药的参考文献是Goodman和Gilman(治疗学的药理学基础(The Pharmacological Basis of Therapeutics),第8版, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "药物的生物转化(Biotransformation of Drugs)", 13-15页),由此结合到本文中。前药优选具有良好的水溶性、增加的生物利用度并在体内容易代谢为活性抑制剂。本发明化合物的前药可通过修饰化合物中的官能团制备,所用方法通过常规操作或体内使修饰体裂解得到母体化合物。

优选药学上可接受的酯前药,所述前药可在体内水解,用具有羟基或羧基的那些式(I)化合物衍生。体内可水解的酯是在人或动物体内可水解产生母体酸或醇的酯。合适的药学上可接受的羧基酯包括C₁₋₆烷氧基甲酯如甲氧基甲酯、C₁₋₆烷酰氧基甲酯如新戊酰氧基甲酯、酞

基酯、C₃₋₈环烷氧基羰氧基 C₁₋₆烷基酯如 1-环己基羰基氧基乙酯；1,3-二氧杂环戊二烯-2-酮基甲酯如 5-甲基-1,3-二氧杂环戊二烯-2-酮基(dioxolen-2-onyl)甲酯；和 C₁₋₆烷氧基羰基氧基乙酯如 1-甲氧基羰基氧基乙酯，其可在本发明化合物的任何羧基上形成。

包含羟基的式(I)化合物的体内可水解的酯包括无机酯如磷酸酯和 α -酰氧基烷基醚及相关化合物(作为酯在体内水解分解得到母体羟基的结果)。 α -酰氧基烷基醚的实例包括乙酰氧基甲氧基和 2,2-二甲基丙酰氧基-甲氧基。与羟基形成体内可水解的酯所选择的基团包括烷酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基和取代的苯甲酰基和苯基乙酰基、烷氧基羰基(得到碳酸烷基酯)、二烷基氨基甲酰基和 N-(二烷基氨基乙基)-N-烷基氨基甲酰基(得到氨基甲酸酯)、二烷基氨基乙酰基和羧基乙酰基。苯甲酰基上取代基的实例包括从环氮原子通过亚甲基与苯甲酰环的 3-或 4-位连接的吗啉代和哌嗪子基。

用于治疗时，式(I)化合物的盐是其中反离子为药学上可接受的盐。然而，也可使用非药学上可接受的酸和碱的盐，例如用于制备或纯化药学上可接受的化合物。无论是否为药学上可接受，所有盐都包括在本发明的范围内。

上文叙述的药学上可接受的酸和碱加成盐意欲包括式(I)化合物能够形成的治疗活性非毒性酸和碱加成盐形式。通过用此类合适的酸处理碱形式可方便地获得药学上可接受的酸加成盐。合适的酸包括例如无机酸如氢卤酸(如盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸、磷酸等酸；或者有机酸如乙酸、丙酸、羟乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸(即乙二酸)、丙二酸、琥珀酸(即丁二酸)、马来酸、富马酸、苹果酸(即羟基丁二酸)、酒石酸、枸橼酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己基氨基磺酸、水杨酸、对氨基水杨酸、扑酸等酸。

相反可通过将所述盐形式用合适的碱处理转化为游离碱形式。

也可通过用合适的有机和无机碱处理，将含酸性质子的式(I)化合物转化为其非毒性金属或胺加成盐形式。合适的碱式盐形式包括如铵

盐、碱金属和碱土金属盐(如锂、钠、钾、镁、钙盐等)、与有机碱的盐(如苺星、N-甲基-D-葡萄糖胺、海巴明盐)以及与氨基酸(如精氨酸、赖氨酸等)的盐。

用于上文的术语加成盐还包括式(I)化合物及其盐能够形成的溶剂合物。此类溶剂合物是例如水合物、醇合物等。

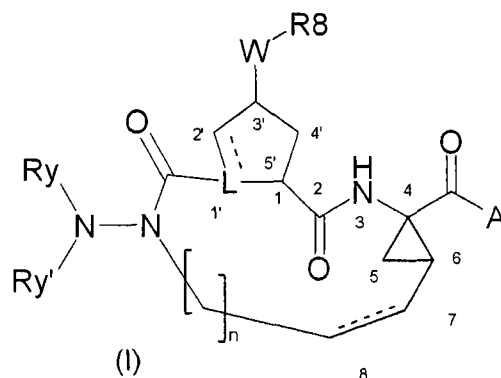
用于上文的术语“季胺”指式(I)化合物通过反应能够形成的季铵盐,所述反应在式(I)化合物的碱性氮与合适的季铵化剂如任选取代的烷基卤、芳基卤或芳基烷基卤(如甲基碘或苺基碘)之间进行。也可用其它含优良离去基团的反应物,如三氟甲磺酸烷基酯、甲磺酸烷基酯和对甲苯磺酸烷基酯。季胺具有正电荷氮。药学上可接受的反离子包括氯代、溴代、碘代、三氟乙酰基和乙酰基。可用离子交换树脂引入选择的反离子。

本化合物的 N-氧化物形式意欲包括其中一个或几个氮原子被氧化为所谓 N-氧化物的式(I)化合物。

应理解式(I)化合物可具有金属键合、螯合、络合物形成特性,因此可存在金属络合物或金属螯合物。式(I)化合物的此类金属化衍生物意欲包括在本发明范围内。

一些式(I)化合物也可以其互变异构形式存在。虽然此类形式在上式没有明确指明,但意欲包括在本发明的范围内。

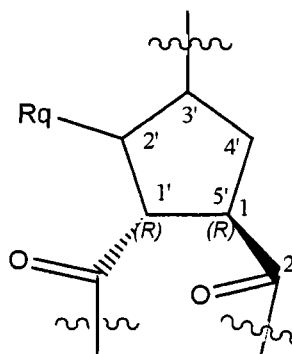
如上所述,式(I)化合物具有几个不对称中心。为了更有效地提及每一个这些不对称中心,将使用以下结构式指明的编号系统。



不对称中心位于大环的 1、4 和 6 位以及 5 元环的 3' 碳原子、2' 碳原子(当 R_q 取代基是 C_{1-6} 烷基时)和 1' 碳原子(当 L 是 CH 时)。每个这些不对称中心都可以其 R 或 S 构型存在。

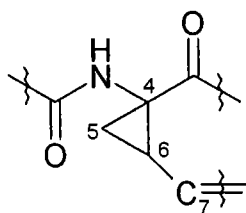
1 位的立体化学优选相当于 L-氨基酸即 L-脯氨酸的构型。

当 L 是 CH 时, 由环戊烷环携带的 2 个羰基优选处于如下所示的反式。



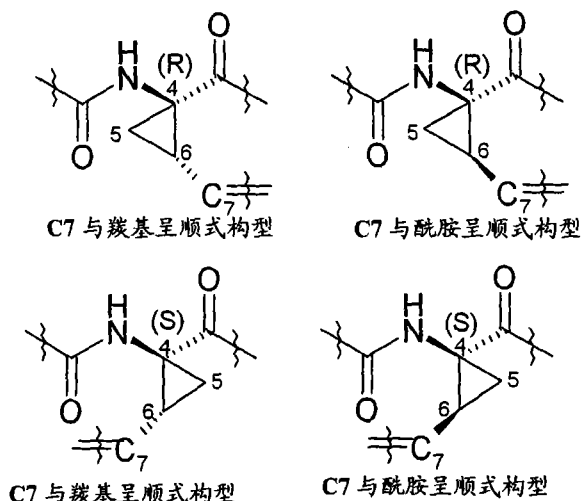
1 位的立体化学优选相当于 L-氨基酸即 L-脯氨酸的构型。

式(I)的结构包括以下 P1 片段(fragment)代表的环丙基:

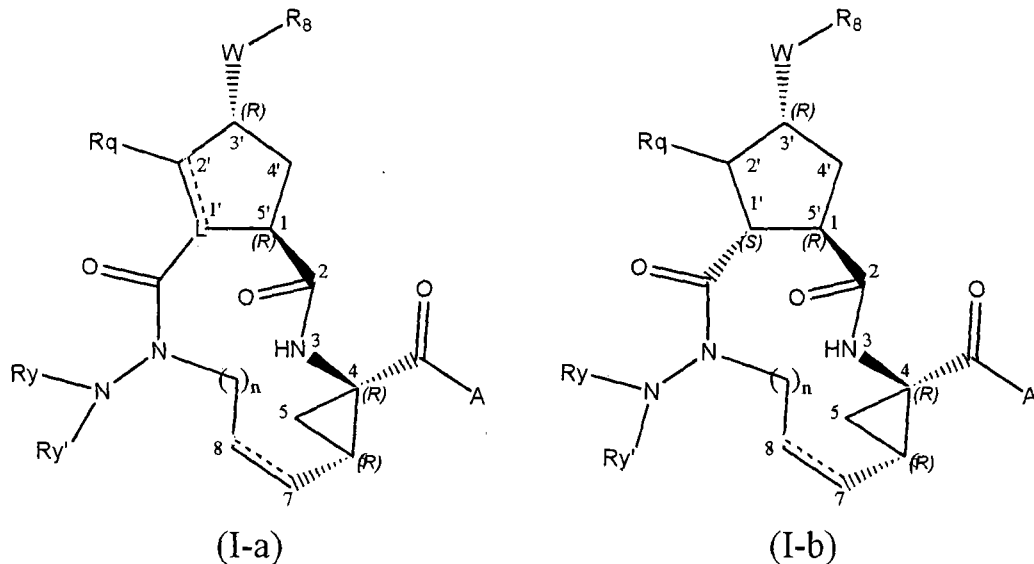


其中 C_7 代表 7 位碳, 4 和 6 位碳是环丙烷环的不对称碳原子。

尽管在本发明化合物的其它片段(segments)可能存在其它不对称中心, 但这两个不对称中心的存在意味着该化合物可存在非对映体混合物, 例如式(I)化合物的非对映体, 其中 7 位碳呈如下所示的或者相对于羰基的顺式或者相对于酰胺的顺式的构型。



式(I)的结构还可包括脯氨酸残基(当L是N时)。优选其中1(或5')位取代基和取代基-W-R⁸(在3'位)处于反式构型的式(I)化合物。特别重要的是其中1位具有相当于L-脯氨酸的构型和-W-R⁸取代基处于相对于1位的反式构型的式(I)化合物。优选式(I)化合物具有以下结构式(I-a)和(I-b)指明的立体化学:



本发明的一个实施方案涉及式(I)或式(I-a)化合物或者式(I)化合物的任何亚组, 其中适用一项或多项下列条件:

- (a) R_q 是氢;
- (b) L 是氮;
- (c) 碳原子7与8之间存在双键;

(d) n 是 3 或 4。

本发明的一个实施方案涉及式(I)或式(I-a)、(I-b)化合物或者式(I)化合物的任何亚组, 其中适用一项或多项下列条件:

(a) R_q 是氢;

(b) X 是 CH;

(c) 碳原子 7 与 8 之间存在双键;

(d) n 是 3 或 4。

本发明的一个实施方案涉及式(I)或式(I-a)、(I-b)化合物或者式(I)化合物的任何亚组, 其中适用一项或多项下列条件:

(a) R_q 是甲基;

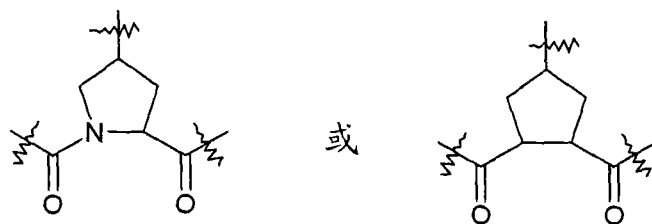
(b) X 是 C, 与标记星号的碳形成双键;

(c) 碳原子 7 与 8 之间存在双键;

(d) n 是 3 或 4。

本发明的一个实施方案包括其中 A 是 $\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^2$ 的式(I)化合物, 特别是其中 R^2 是被 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、被 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基, 例如 R^2 可以是 1-甲基环丙基。

因此本发明的一个实施方案提供包含下列局部结构的化合物:



应理解上文限定的式(I-a)和(I-b)化合物亚群以及本文限定的任何其它亚群意欲还包括此类化合物的任何前药、N-氧化物、加成盐、季胺、金属络合物和立体化学异构形式。

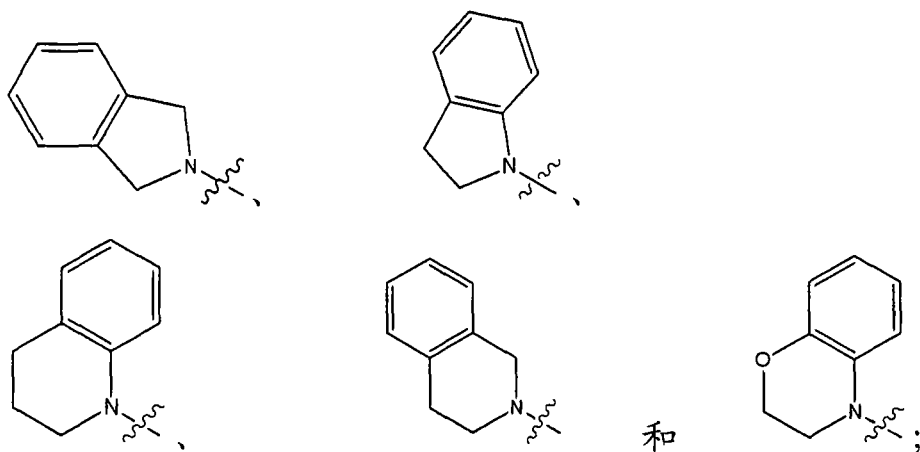
当 n 是 2 时, “n”个括弧的部分-CH₂-相当于式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组中的乙二基。当 n 是 3 时, “n”个括弧的部分-CH₂-相当于式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组中的丙二基。当 n 是 4 时,

“n”个括弧的部分-CH₂-相当于式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组中的丁二基。当 n 是 5 时，由“n”括弧的部分-CH₂-相当于式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组中的戊二基。当 n 是 6 时，由“n”括弧的部分-CH₂-相当于式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组中的己二基。特殊的式(I)化合物亚群是其中 n 是 4 或 5 的化合物。

式(I)化合物的其它亚群是本文指定的那些式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组，其中 R⁸ 是苯基、萘基、吡啶基、哒嗪基、三唑基、四唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、嘧啶基、[1,8]萘啶基、二氢吲哚基、1,2,3,4-四氢喹啉、1,2,3,4-四氢异喹啉；全部被 1、2 或 3 个选自式(I)化合物定义中 R⁹ 的取代基任选取代，特别是任何 R⁸ 基团独立被下列基团任选单、二或三取代：甲基、乙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟代、氯代、溴代、-NRt^{5a}R^{5b}、-C(=O)NRt^{5a}Rt^{5b}、苯基、甲氧基苯基、氰基苯基、卤代苯基、吡啶基、C₁₋₄ 烷基吡啶基、嘧啶基、吗啉基、哌嗪基、C₁₋₄ 烷基哌嗪基、吡咯烷基、吡唑基、C₁₋₄ 烷基-吡唑基、噻唑基、C₁₋₄ 烷基噻唑基、环丙基噻唑基或者单-或二 C₁₋₄ 烷基-氨基噻唑基，其中 Rt^{5a} 和 Rt^{5b} 独立是氢、C₃₋₇ 环烷基、芳基、杂环基、被卤代、C₁₋₆ 烷氧基、氰基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基、芳基或杂环基任选取代的 C₁₋₆ 烷基。

式(I)化合物的其它亚群是本文指定的那些式(I)化合物或者式(I)化合物的任何亚组，其中

- (a) R⁸ 是苯基、萘基(特别是萘-1-基或萘-2-基)、喹啉基(特别是喹啉-4-基)、异喹啉基(特别是异喹啉-1-基)、喹唑啉基(特别是喹唑啉-4-基)、吡啶基(特别是 3-吡啶基)、嘧啶基(特别是嘧啶-4-基)、哒嗪基(特别是达嗪-3-基和达嗪-2-基)、[1,8]萘啶基(特别是[1,8]萘啶-4-基)；
- (b) R⁸ 是三唑基(特别是三唑-1-基、三唑-2-基)、四唑基(特别是四唑-1-基、四唑-2-基)、6-氧代-达嗪-1-基、吡唑基(特别是吡唑-1-基)或咪唑基(特别是咪唑-1-基、咪唑-2-基)；
- (c) R⁸ 是选自下列的杂环：



其中每个 R^8 基团可被 1、2 或 3 个选自式(I)化合物定义中 R^9 的取代基任选取代，特别是任何 R^8 基团独立被下列基团任选单、二或三取代：甲基、乙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟代、氯代、溴代、 $-NRt^{5a}Rt^{5b}$ 、 $-C(=O)NRt^{5a}Rt^{5b}$ 、苯基、甲氧基苯基、氰基苯基、卤代苯基、吡啶基、 C_{1-4} 烷基吡啶基、嘧啶基、吗啉基、哌嗪基、 C_{1-4} 烷基哌嗪基、吡咯烷基、吡唑基、 C_{1-4} 烷基-吡唑基、噻唑基、 C_{1-4} 烷基噻唑基、环丙基噻唑基或者单-或二 C_{1-4} 烷基-氨基噻唑基，其中 Rt^{5a} 和 Rt^{5b} 独立是氢、 C_{3-7} 环烷基、芳基、杂环基、被卤代、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、芳基或杂环基任选取代的 C_{1-6} 烷基。

本发明的实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组，其中 W 是直键、 $-O-$ 、 $-OC(=O)-$ 或 $-OC(=O)NH-$ ，或者特别是其中 W 是 $-O-$ 。

优选 W 是 $-O-$ ， R^8 如上文(a)指定。优选 W 是直键， R^8 如上文(b)指定。优选 Lt 是 $-OC(=O)-$ ， R^8 如上文(c)指定，或者 Lt 是 $-OC(=O)NH-$ ， R^8 是被 1-3 个 R^9 基团任选取代的苯基。

本发明的实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组，其中 W 是 $-O-$ ， R^8 是喹啉-4-基、异喹啉-1-基、喹唑啉-4-基或嘧啶-4-基，其各自独立被下列基团任选单、二或三取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、羟基、卤代、三氟甲基、 $-NRt^{5a}Rt^{5b}$ 、 $-C(=O)NRt^{5a}Rt^{5b}$ 、 C_{3-7} 环烷基、芳基、Het、 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)ORt^{6a}$ ；其中芳基或 Het 各自独立被卤代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、单-或二 C_{1-6} 烷基氨基、吡咯

烷基、哌啶基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基或吗啉基任选取代。

本发明的实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组,其中W是-O-, R^8 是喹啉-4-基、异喹啉-1-基、喹唑啉-4-基或嘧啶-4-基,其各自独立被下列基团任选单、二或三取代: 甲基、乙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟代、氯代、溴代、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ 、苯基、甲氧基苯基、氰基苯基、卤代苯基、吡啶基、 C_{1-4} 烷基吡啶基、嘧啶基、吗啉基、哌嗪基、 C_{1-4} 烷基哌嗪基、吡咯烷基、吡唑基、 C_{1-4} 烷基-吡唑基、噻唑基、 C_{1-4} 烷基噻唑基、环丙基噻唑基或单-或二 C_{1-4} 烷基-氨基噻唑基。

本发明的实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组,其中W是-O-, R^8 是喹啉基(特别是喹啉-4-基)、异喹啉基(特别是异喹啉-1-基)、喹唑啉基(特别是喹唑啉-4-基)或嘧啶基(特别是嘧啶-4-基),其各自独立被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基、羧基、卤代、三氟甲基、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ 、 C_{3-7} 环烷基、芳基、Het、 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)OR^{6a}$ 任选单、二或三取代; 其中芳基或Het各自独立被卤代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、单-或二 C_{1-6} 烷基氨基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、4- C_{1-6} 烷基哌嗪基(如4-甲基哌嗪基)、硫代吗啉基或吗啉基任选取代; 其中吗啉基、硫代吗啉基和哌啶基可被1或2个 C_{1-6} 烷基任选取代;

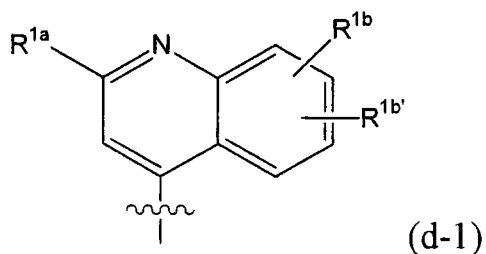
本发明的实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组,其中W是-O-, R^8 是喹啉基(特别是喹啉-4-基)、异喹啉基(特别是异喹啉-1-基)、喹唑啉基(特别是喹唑啉-4-基)或嘧啶基(特别是嘧啶-4-基),其各自独立被甲基、乙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟代、氯代、溴代、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ 、苯基、甲氧基苯基、氰基苯基、卤代苯基、吡啶基、 C_{1-4} 烷基吡啶基、嘧啶基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、 C_{1-4} 烷基哌嗪基、吡咯烷基、吡唑基、 C_{1-4} 烷基-吡唑基、噻唑基、 C_{1-4} 烷基噻唑基、环丙基噻唑基或单-或二 C_{1-4} 烷基-氨基噻唑基任选单、二或三取代; 其中吗啉基、

硫代吗啉基和哌啶基可被1或2个C₁₋₆烷基(特别是1或2个甲基)任选取代。

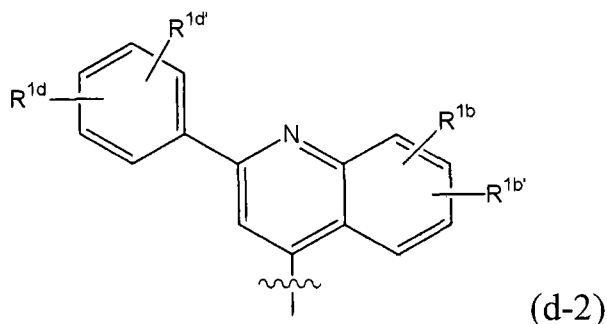
本发明的实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组,其中R⁸是喹啉基,其被1、2、3或4(或被1、2或3)个选自如式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组定义指定的R⁸单环或双环系统上的可能取代基任选取代。

本发明的具体实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组,其中R⁸是

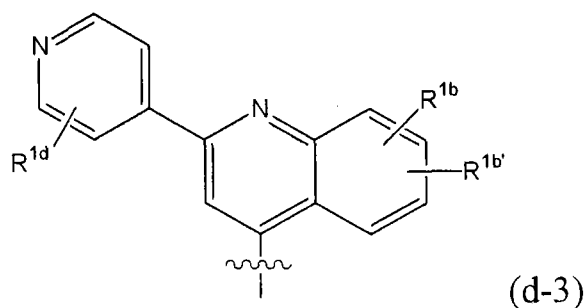
(d-1) 下式基团



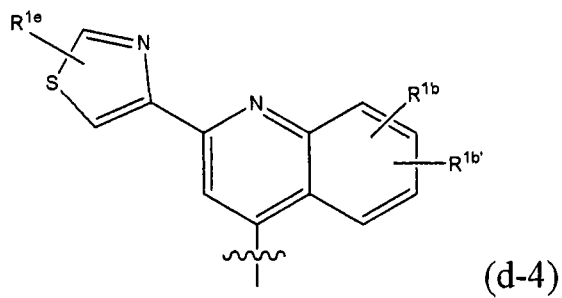
(d-2) 下式基团



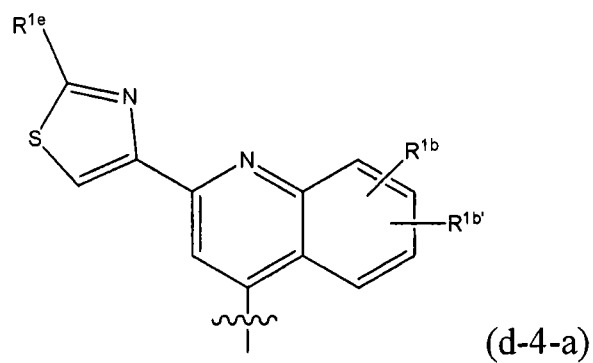
(d-3) 下式基团



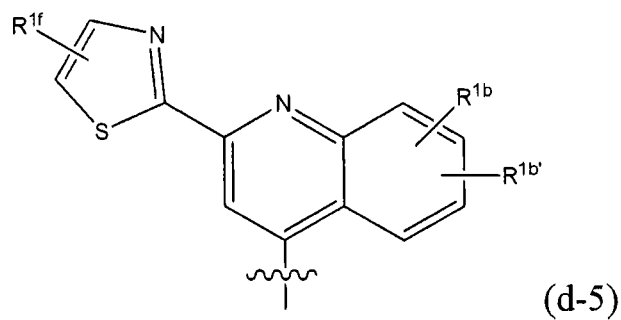
(d-4) 下式基团



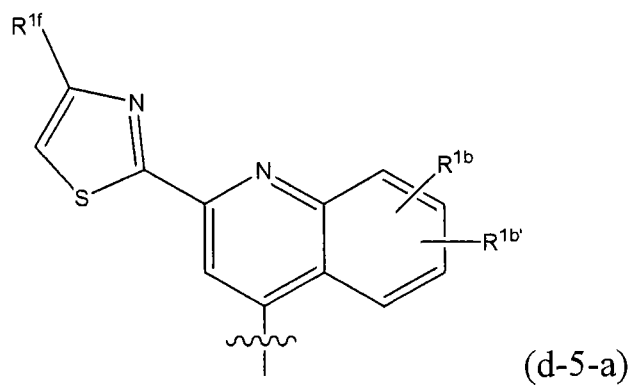
或者特别是, (d-4-a) 下式基团



(d-5) 下式基团



或者特别是, (d-5-a) 下式基团



其中在基团(d-1)-(d-5)以及在(d-4-a)和(d-5-a)中:

每个 R^{1a} 、 R^{1b} 、 $R^{1b'}$ 、 R^{1d} 、 $R^{1d'}$ 、 R^{1e} 、 R^{1f} 独立是选自如式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组定义指定的 R^1 单环或双环系统上的可能取代基的任何取代基;

或者特别是其中在基团(d-1)-(d-5), 以及在(d-4-a)和(d-5-a)中:

R^{1b} 和 $R^{1b'}$ 可独立是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR^{5a}R^{5b}$ (特别是氨基或单-或二 C_{1-6} 烷基氨基)、 $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ (特别是氨基羰基或单-或二 C_{1-6} 烷基氨基羰基)、硝基、羟基、卤代、三氟甲基、 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)OR^{6a}$ (特别是 C_{1-6} 烷基);

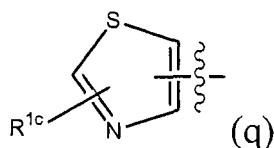
其中上文或下文叙述的每个 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 独立如式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组的定义所限定;

或者, 特别是其中在基团(d-1)-(d-5)以及在(d-4-a)和(d-5-a)中:

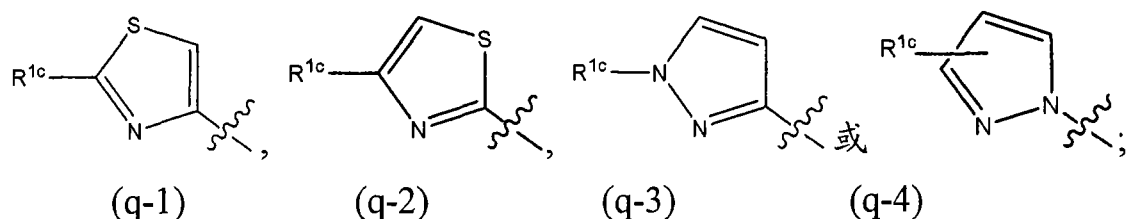
R^{1a} 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基硫基、单 C_{1-6} 烷基氨基、氨基、 C_{3-7} 环烷基、芳基或 Het;

更特别是 R^{1a} 为芳基或 Het; 重要的是其中 R^{1a} 是苯基、吡啶基、噻唑基、吡唑基的实施方案, 各自如式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组定义的指定取代; 在具体实施方案中, 所述芳基或 Het 可各自独立被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、单-或二 C_{1-6} 烷基氨基任选取代; 特别是 R^{1a} 可以是基团 Het; 其中 Het 可包括吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、4- C_{1-6} 烷基哌嗪基; 其中吗啉基、硫代吗啉基和哌啶基可被 1 或 2 个 C_{1-6} 烷基任选取代;

本发明的实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组, 其中 R^{1a} 是基团



或者, 特别是其中 R^{1a} 选自



其中每个 R^{1c} 是可选自 R^1 单环或双环系统上可能取代基的任何 R^1 取代基, 如式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组定义所指定;

特别是每个 R^{1c} 可以是氢、卤代、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、多卤代 C_{1-6} 烷基(特别是三氟甲基)、 $-NR^{5a}R^{5b}$ (特别是氨基或单-或二 C_{1-6} 烷基氨基)、 $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ (特别是氨基羰基或单-或二 C_{1-6} 烷基氨基羰基)、硝基、羟基、 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)OR^{6a}$ (特别是 C_{1-6} 烷基)、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、4- C_{1-6} 烷基哌嗪基(特别是 4-甲基哌嗪基); 其中吗啉基和哌啶基可被 1 或 2 个 C_{1-6} 烷基任选取代; 更特别是每个 R^{1c} 可以是氢、卤代、 C_{1-6} 烷基、氨基或者单-或二- C_{1-6} 烷基氨基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、4- C_{1-6} 烷基哌嗪基; 其中吗啉基和哌啶基可被 1 或 2 个 C_{1-6} 烷基任选取代;

特别是每个 R^{1d} 和 $R^{1d'}$ 可独立是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或卤代;

或者更特别是(d-3)的每个 R^{1d} 可以是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或卤代;

特别是 R^{1e} 可以是氢、 C_{1-6} 烷基、氨基、单-或二 C_{1-6} 烷基氨基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、4- C_{1-6} 烷基哌嗪基(特别是 4-甲基哌嗪基); 其中吗啉基和哌啶基可被 1 或 2 个 C_{1-6} 烷基任选取代;

优选每个 R^{1b} 是 C_{1-6} 烷氧基, 更优选甲氧基;

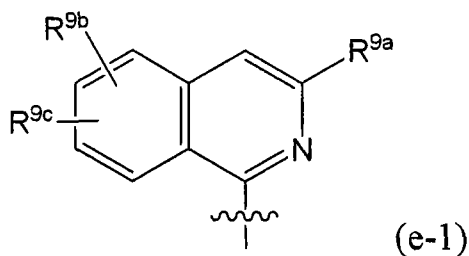
特别是 R^{1f} 可以是氢、 C_{1-6} 烷基、氨基、单-或二 C_{1-6} 烷基氨基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基或吗啉基。

本发明的具体实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组, 其中 R^8 是 7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基且 W 是 -O-。

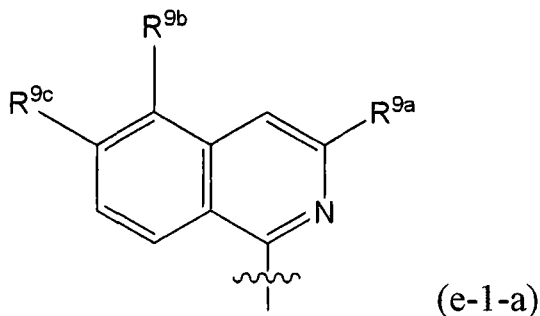
本发明的实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组, 其中 R^8 是

(e)异喹啉基(特别是1-异喹啉基),被1、2、3或4(或被1、2或3)个选自被描述为 R^8 单环或双环系统上的可能取代基的取代基任选取代,如式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组的定义所指定。

具体的此类实施方案是其中 R^8 是
(e-1)的下式基团:



或者特别是(e-1-a)的下式基团:



其中三者相互独立形成的 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 是选自被描述为 R^8 单环或双环系统上的可能取代基的任何取代基,如式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组的定义所指定;特别是

R^{9a} 可具有上文指定的 R^{1a} 的相同含义;具体来讲,其可以是芳基或 Het,其各自被描述为芳基或 Het 取代基的任何基团任选取代,如式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组的定义所指定(包括取代基数);特别是所述芳基或 Het 可被1、2或3(特别是1)个基团 R^{10} 取代;其中所述

R^{10} 是被描述为 Het 取代基的任何基团,如上文限定的式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组的定义所指定;或者特别是 R^{10} 是氢、 C_{1-6} 烷基、芳基、 C_{3-7} 环烷基、Het、被 C_{1-6} 烷基任选单或二取代的氨基,或者氨基羰基或单-或二 C_{1-6} 烷基氨基羰基;其中 Het 还包括吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、4- C_{1-6} 烷基哌嗪基(如4-甲基

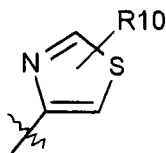
哌嗪基)、硫代吗啉基或吗啉基; 其中吗啉基、硫代吗啉基或哌啶基可被 1 或 2 个 C_{1-6} 烷基任选取代;

R^{9b} 可具有上文指定的 R^{1b} 的相同含义; 具体来讲, 其可以是氢、 C_{1-6} 烷基、环烷基、芳基、Het、卤代(如溴代、氯代或氟代);

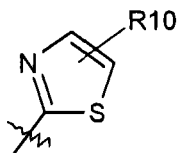
R^{9c} 可具有上文指定的 R^{1c} 的相同含义; 具体来讲, 其可以是氢或 C_{1-6} 烷氧基。

(e-1)或(1-e-a)指定的异喹啉基的 R^{9a} 具体来讲包括苯基、吡啶基、噻唑基、呋基或吡唑基, 其各自被上文限定的 R^{10} 任选取代, 特别是被可以是下列基团 R^{10} 任选取代: 氢、 C_{1-6} 烷基(如甲基、乙基、异丙基、叔丁基)、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、4- C_{1-6} 烷基哌嗪基(如 4-甲基哌嗪基)、硫代吗啉基或吗啉基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、氨基羰基或者单-或二 C_{1-6} 烷基氨基羰基; 其中吗啉基、硫代吗啉基和哌啶基可被 1 或 2 个 C_{1-6} 烷基任选取代。

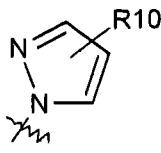
优选(e-1)或(e-1-a)指定的异喹啉基的 R^{9a} 包括上文指定的任何基团(q)、(q-1)、(q-2)、(q-3)、(q-4)以及:



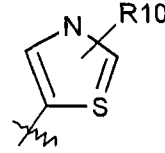
(q-5)



(q-6)



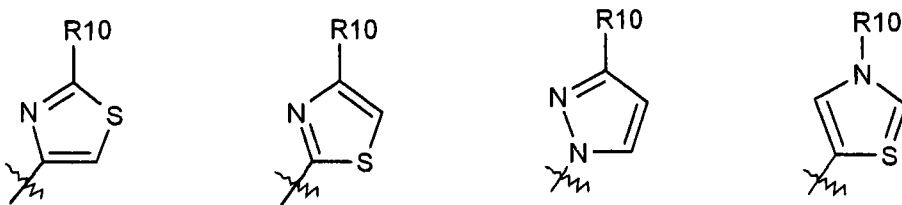
(q-7)



(q-8)

其中每个 R^{10} 是被描述为 Het 取代基的任何基团, 如式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组的定义所指定; 或者 R^{10} 具体如上文限定; 特别是 R^{10} 为氢、 C_{1-6} 烷基(如甲基、乙基、异丙基、叔丁基)、氨基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、4- C_{1-6} 烷基哌嗪基(如 4-甲基哌嗪基)、硫代吗啉基或吗啉基; C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、氨基羰基或者单-或二- C_{1-6} 烷基氨基羰基; 其中吗啉、硫代吗啉和哌啶可被 1 或 2 个 C_{1-6} 烷基任选取代。

还优选(e-1)或(e-1-a)指定的异喹啉基的 R^{9a} 包括:



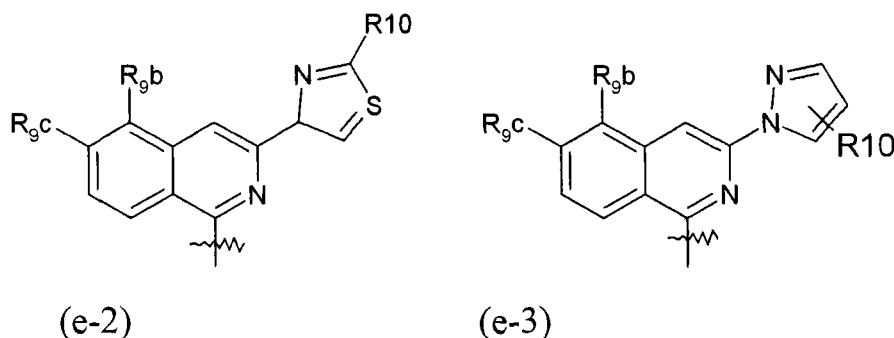
其中每个 R^{10} 如上文限定, 特别是氢、卤代、 C_{1-6} 烷基(如甲基、乙基、异丙基、叔丁基)、氨基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、4- C_{1-6} 烷基哌嗪基(如 4-甲基哌嗪基)、硫代吗啉基或吗啉基; C_{1-6} 烷基氨基、(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基、氨基羰基或者单-或二 C_{1-6} 烷基氨基羰基;

其中吗啉基、硫代吗啉基和哌啶基可被 1 或 2 个 C_{1-6} 烷基任选取代。

(e-2)指定的异喹啉基的 R^{9b} 可以是氢、 C_{1-6} 烷基、卤代(如溴代、氯代或氟代), 特别是氢或溴代。

(e-2)指定的异喹啉基的 R^{9b} 可以是氢或 C_{1-6} 烷氧基(如甲氧基)。

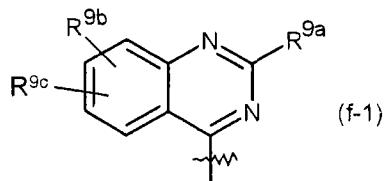
本发明的实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组, 其中 R^8 是



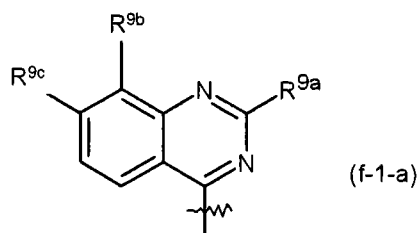
其中 R^{9b} 是氢或卤代(如溴代), R^{9c} 是氢或 C_{1-6} 烷氧基(如甲氧基)。

本发明的实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组, 其中 R^8 是(f)喹唑啉基(特别是喹唑啉-4-基), 被 1、2、3 或 4 (或被 1、2 或 3)个选自被描述为 R^8 单环或双环系统上的可能取代基的取代基任选取代, 如式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组的定义所指定。

R^8 的喹唑啉实施方案包括基团(f-1):



或者特别是基团(f-1-a):



其中

R^{9a} 、 R^{9b} 和 R^{9c} 具有上文关于 R^8 为异喹啉基的所述含义(如在基团(e-1)、(e-1-a)等中)。

其中特别是 R^{9a} 为 C_3 - C_7 环烷基、芳基或 Het, 其中任何一种被 1、2 或 3 (特别是 1) 个 R^{10} 任选取代; 其中 R^{10} 是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤代如氟代、 C_3 - C_7 环烷基、芳基、Het (优选被 C_1 - C_6 烷基单-或二取代)、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、4-甲基-哌嗪基、硫代吗啉基或吗啉基、氨基羰基、单或二 C_1 - C_6 烷基氨基羰基; 其中哌啶基、吗啉基或硫代吗啉基可被 1 或 2 个 C_1 - C_6 烷基任选取代; 或者 R^9 是 C_1 - C_6 烷氧基;

R^{9b} 是氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基(优选甲基)、 C_3 - C_7 环烷基、芳基、Het、卤代(特别是溴代、氯代或氟代);

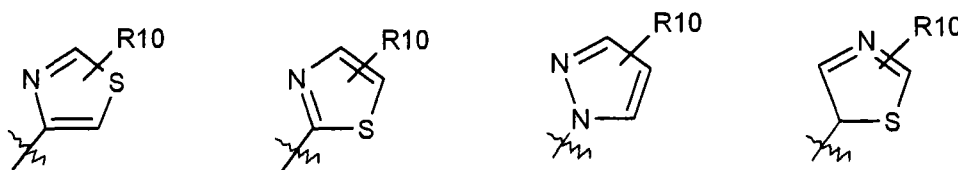
R^{9c} 是氢或 C_{1-6} 烷氧基;

对于喹唑啉 R^{9a} 的优选实施方案包括芳基或 Het, 特别是其中 R^{9a} 是苯基、吡啶基、噻唑基、唑基或吡唑基, 其各自被 1、2 或 3 (特别是 1) 个上文限定的 R^{10} 任选取代。

对于喹唑啉 R^{9a} 的其它实施方案是烷氧基, 特别是乙氧基和异丙氧基。

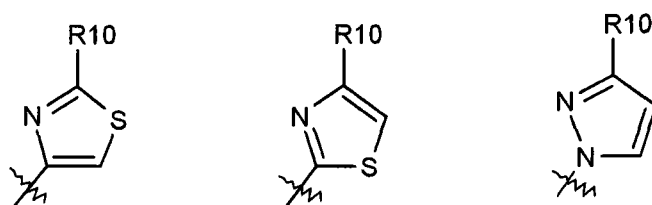
对于喹唑啉 R^{10} 的实施方案包括氢、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、烷氧基(如甲氧基)、卤代(包括二卤代, 如二氟代)、饱和单环氨基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、4- C_{1-6} 烷基哌嗪基(如 4-甲基哌嗪基)、硫代吗啉基或吗啉基、 C_{1-6} 烷基氨基、(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基、氨基羰基、单或二 C_{1-6} 烷基氨基羰基、碳环基或者 C_{3-7} 环烷基(特别是环丙基)。

(f-1)或(f-1-a)指定的噻唑啉基的 R^{9a} 优选包括上文指定的任何基团(q)、(q-1)、(q-2)、(q-3)、(q-4)、(q-5)、(q-6)、(q-7)、(q-8)以及:



其中 R^{10} 如上文限定, 或者特别是氢、 C_{1-6} 烷基(如甲基、乙基、异丙基、叔丁基)、饱和单环氨基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、4- C_{1-6} 烷基哌嗪基、N-甲基哌嗪基、硫代吗啉基或吗啉基、 C_{1-6} 烷基氨基、(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基或氨基羰基、单或二 C_{1-6} 烷基氨基羰基。

噻唑啉的 R^{9a} 可包括:



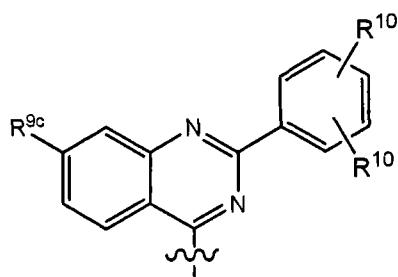
其中 R^{10} 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基(如甲基、乙基、异丙基、叔丁基)、 C_{1-6} 烷基氨基、(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基、 C_{1-6} 烷基酰氨基、吗啉基、硫代吗啉基或哌啶-1-基, 吗啉和哌啶被 1 或 2 个 C_{1-6} 烷基任选取代。

对于噻唑啉的另外 R^{9a} 实施方案包括被 1 或 2 个 R^{10} 基团如氢、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、饱和单环氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基或 C_{1-6} 烷基酰氨基或卤代(特别是氟代)取代的苯基。

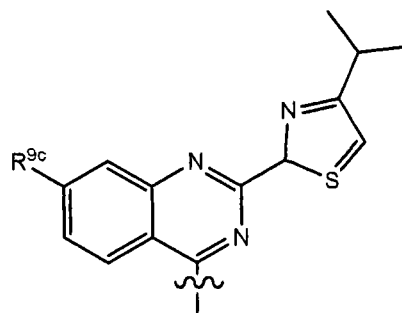
对于噻唑啉 R^{9b} 的实施方案包括氢、 C_{1-6} 烷基、卤代(如溴代、氯代或氟代), 特别是其中 R^{9b} 是氢或溴代。

对于噻唑啉 R^{9c} 的实施方案包括氢或 C_{1-6} 烷氧基(特别是甲氧基)。

式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组的具体实施方案是这样的实施方案, 其中 R^8 是:



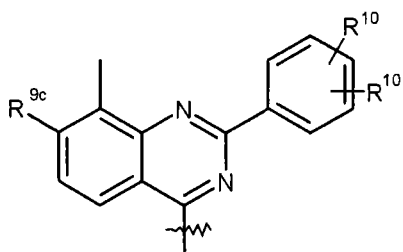
(f-2)



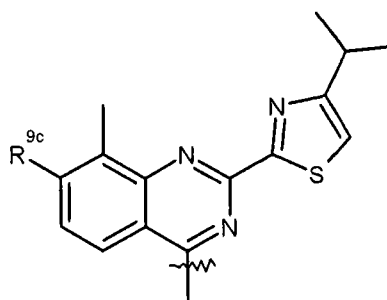
(f-3)

其中 R^{10} 和 R^{9c} 如上文指定, 具体来讲 R^{9c} 是氢或 C_{1-6} 烷氧基(如甲氧基), R^{10} 具体是氢、甲氧基或卤代(如氟代或二氟代)。 R^{10} 适合位于苯环的对位。

其它有利的结构是式(I)化合物或式(I)化合物的任何其它亚组, 其中 R^8 是:



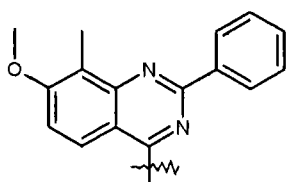
(f-2-Me)



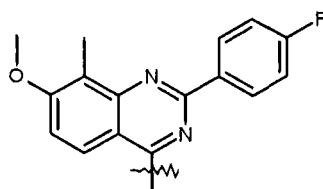
(f-3-Me)

其中 R^{10} 和 R^{9c} 如上文指定, 具体来讲 R^{9c} 是氢或 C_{1-6} 烷氧基(如甲氧基), R^{10} 具体是氢、甲氧基或卤代(如氟代或二氟代)。 R^{10} 适合位于苯环的对位。

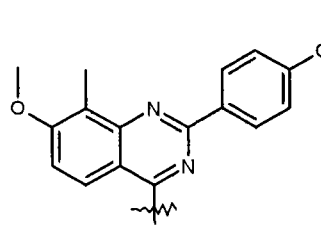
本实施方案特别有利的化合物是其中 R^8 为式(f-4)、(f-5)或(f-6)的化合物的实施方案



(f-4)



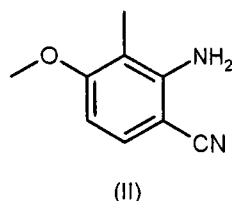
(f-5)



(f-6)

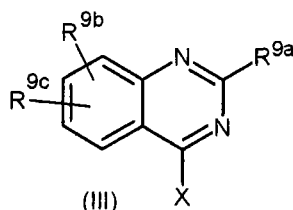
按照下文综合描述和实验部分的详细描述制备本发明的化合物。
适合式(I)化合物的中间体(其中 R^8 是8-位甲基取代的喹唑啉基衍生物)

是式(II)的三取代的苯胺:

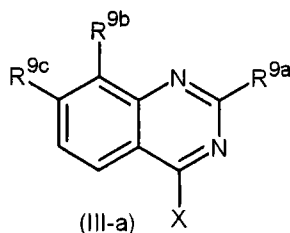


所述苯胺衍生物构成本发明的又一方面。

用于制备式(I)化合物的其它有用的中间体是具有通式(III)的喹唑啉基衍生物



特别是式(III-a),



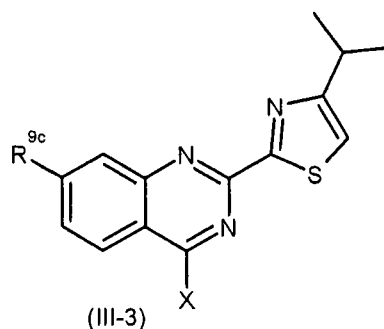
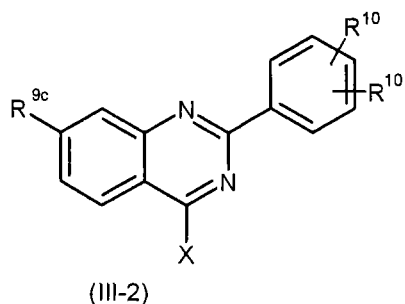
其中 X 是 OH 或离去基团如卤化物(如氯化物、溴化物或碘化物)或者磺酸衍生物(如甲苯磺酸基、三氟甲磺酸基、甲磺酸基)等, 优选 X 是 OH。R^{9a}、R^{9b} 和 R^{9c} 如上文式(f-1)和(f-1-a)化合物的定义。化合物(III)和(IIIa)是新的化合物并构成本发明的又一方面。

上文关于喹唑啉基部分描述的各种实施方案也适用于式(III)和(IIIa)化合物。

关于式(III)和(IIIa)化合物优选的 R^{9a} 实施方案包括吡啶基和苯基, 所述基团被 1 或 2 个 R¹⁰ 基团如氢、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、饱和单环氨基、C₁-C₆ 烷基氨基、(C₁-C₆ 烷基)₂ 氨基或 C₁-C₆ 烷基酰氨基或卤代(特别是氟代)任选取代, 特别是当 R⁶ 是氢、甲基或溴代时。优选取代基位于苯环的对位。R^{9a} 的有利结构是对氟苯基。

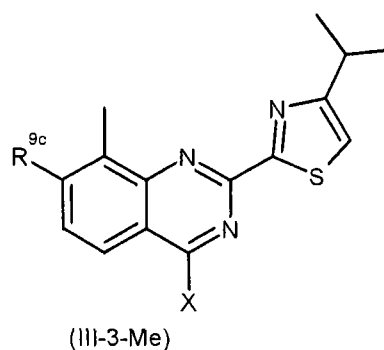
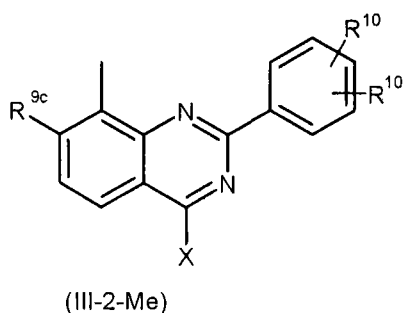
式(III)化合物的具体实施方案是具有式(III-2)和(III-3)结构的化合

物:



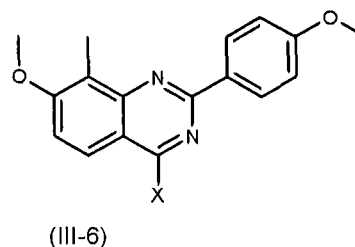
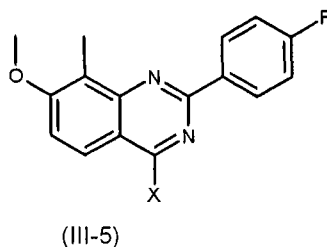
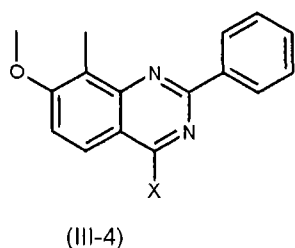
其中 X、R¹⁰ 和 R^{9c} 如上文指定, 具体来讲 R^{9c} 是氢或 C₁₋₆ 烷氧基(如甲氧基), R¹⁰ 具体是氢、甲氧基或卤代(如氟代或二氟代)。R¹⁰ 适合位于苯环的对位。

式(III)化合物的其它有利的结构是式(III-2-Me)和(III-3-Me)的化合物:



其中 X、R¹⁰ 和 R^{9c} 如上文指定, 具体来讲 R^{9c} 是氢或 C₁₋₆ 烷氧基(如甲氧基), R¹⁰ 具体是氢、甲氧基或卤代(如氟代或二氟代)。R¹⁰ 适合位于苯环的对位。

特别有利的式(III)化合物是具有式(III-4)或(III-5)的化合物:



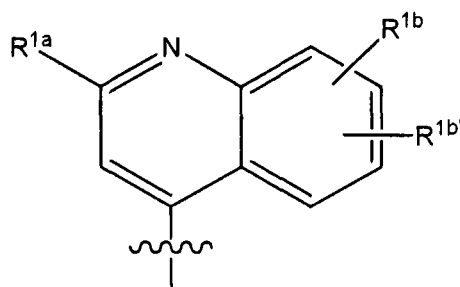
其中 X 如上文描述。

本发明的实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组, 其中

R^r 是被下列基团任选单、二或三取代的喹唑啉-4-基：甲基、乙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟代、氯代、溴代、单-或二 C₁-C₆ 烷基氨基、单-或二 C₁-C₆ 烷基氨基羰基、苯基、甲氧基苯基、氰基苯基、卤代苯基、吡啶基、C₁-C₄ 烷基吡啶基、嘧啶基、吗啉基、哌嗪基、C₁-C₄ 烷基哌嗪基、吡咯烷基、吡唑基、C₁-C₄ 烷基吡唑基、噻唑基、C₁-C₄ 烷基噻唑基、环丙基-噻唑基或者单-或二 C₁₋₄ 烷基氨基噻唑基。

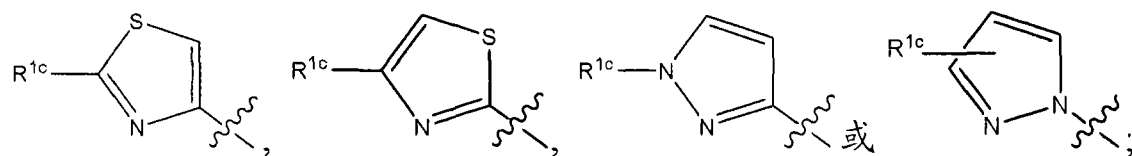
在其中 R⁸ 如上文指定的基团(d-1)-(d-5)、(e-1)-(e-3)、(f-1)-(f-3)的实施方案的化合物亚群中，优选其中 W 是 -O- 的亚群范围内的化合物。

本发明的实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组，其中 R⁸ 是：



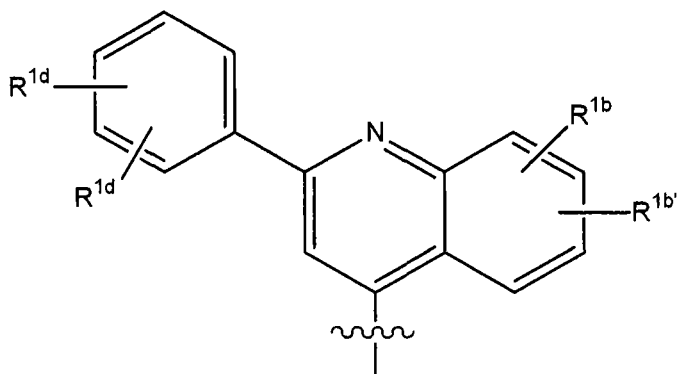
其中 R^{1a} 是氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基硫基、单 C₁₋₆ 烷基氨基、氨基、C₃₋₇ 环烷基、芳基或 Het；所述芳基或 Het 各自独立被 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氨基、单-或二 C₁₋₆ 烷基氨基任选取代；和每个 R^{1b} 和 R^{1b'} 独立是氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-NR^{5a}R^{5b}、-C(=O)NR^{5a}R^{5b}、硝基、羟基、卤代、三氟甲基、-C(=O)OH 或 -C(=O)OR^{6a}。

本发明的实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组，其中 R^{1a} 选自：



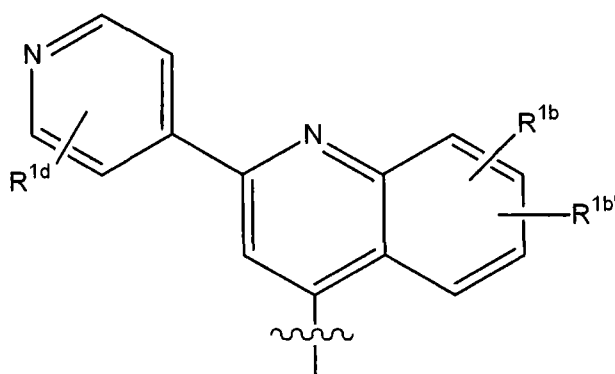
其中 R^{1c} 是氢、卤代、C₁₋₆ 烷基、氨基或者单-或二-C₁₋₆ 烷基氨基。

本发明的实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组，其中 R¹ 是：



其中 R^{1d} 独立是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或卤代；和
每个 R^{1b} 和 $R^{1b'}$ 独立是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NRt^{5a}Rt^{5b}$ 、 $-C(=O)NRt^{5a}Rt^{5b}$ 、硝基、羟基、卤代、三氟甲基、 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)OR^{6a}$ 。

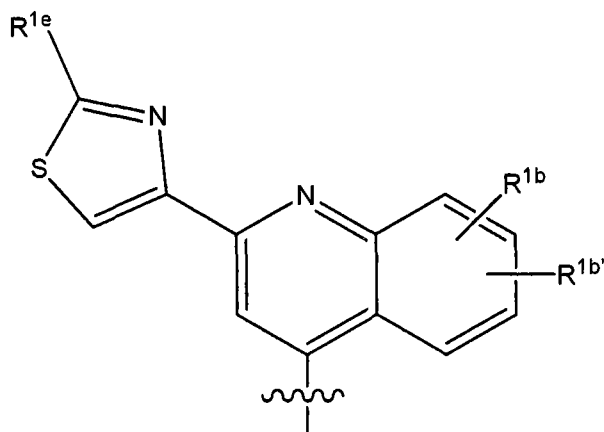
本发明的其它实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组，其中 R^1 是：



其中每个 R^{1b} 和 $R^{1b'}$ 独立是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NRt^{5a}Rt^{5b}$ 、 $-C(=O)NRt^{5a}Rt^{5b}$ 、硝基、羟基、卤代、三氟甲基、 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)ORt^{6a}$ ， R^{1d} 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或卤代。

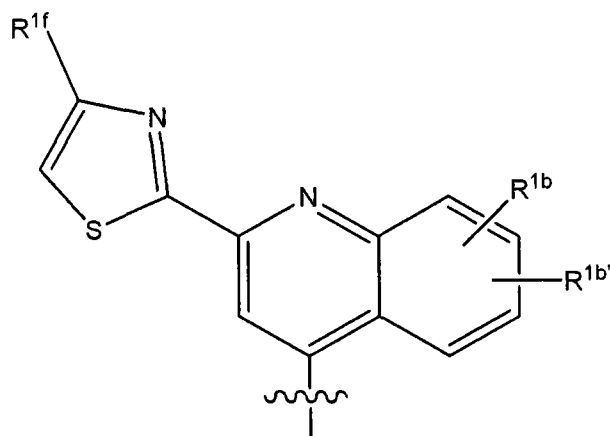
本发明的实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组，其中 R^8 是 7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基，W 是 $-O-$ 。

本发明的实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组，其中 R^8 是：



其中 R^{1e} 是氢、 C_{1-6} 烷基、氨基、单-或二 C_{1-6} 烷基氨基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基或吗啉基；和
每个 R^{1b} 和 $R^{1b'}$ 独立是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ 、硝基、羟基、卤代、三氟甲基、 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)OR^{6a}$ ；优选 R^{1b} 是 C_{1-6} 烷氧基，最优选甲氧基。

本发明的实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组，其中 R^8 是：



其中 R^{1f} 是氢、 C_{1-6} 烷基、氨基、单-或二 C_{1-6} 烷基氨基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基或吗啉基；和
每个 R^{1b} 和 $R^{1b'}$ 独立是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ 、硝基、羟基、卤代、三氟甲基、 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)OR^{6a}$ ；优选 R^{1b} 是 C_{1-6} 烷氧基，最优选甲氧基。

优选 R^8 被 C_0 - C_3 亚烷基碳环基或 C_0 - C_3 亚烷基杂环基任选取代，特别是其中 C_0 - C_3 烷基部分是亚甲基或者优选键。 R^8 适合被 R^9 任选单

-、二-或三取代, 其中:

R^9 是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、硝基、羟基、卤代、三氟甲基、被 C_1 - C_6 烷基任选单-或二-取代的氨基、被 C_1 - C_6 烷基任选单-或二-取代的酰氨基、 C_0 - C_3 亚烷基芳基、 C_0 - C_3 亚烷基杂芳基、羧基, 芳基或杂芳基被 R^{10} 任选取代; 其中

R^{10} 是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_3 - C_7 杂环基、 C_1 - C_6 烷氧基、被 C_1 - C_6 烷基任选单-或二取代的氨基、被 C_1 - C_6 烷基任选单-或二取代的酰氨基、磺酰基 C_1 - C_3 烷基、硝基、羟基、卤代、三氟甲基、羧基或杂芳基。

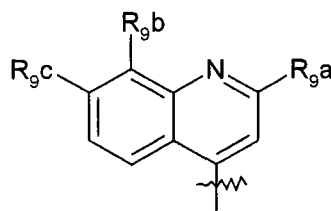
实施方案包括其中 R^9 是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、被 C_1 - C_6 烷基任选单-或二取代的氨基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基或吗啉基、被 C_1 - C_6 烷基任选取代的酰氨基、 C_0 - C_3 烷基碳环基、 C_0 - C_3 烷基杂环基、溴代、氯代或氟代、芳基或杂芳基, 芳基或杂芳基被 R^{10} 任选取代; 其中

R^{10} 是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_3 - C_7 杂环基、 C_1 - C_6 烷氧基、被 C_1 - C_6 烷基任选单-或二取代的氨基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基或吗啉基、被 C_1 - C_6 烷基任选单-或二取代的酰氨基、卤代、三氟甲基或杂芳基。

实施方案包括上一段的实施方案, 其中 R^{10} 是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 杂环基、 C_1 - C_6 烷氧基、被 C_1 - C_6 烷基任选单-或二取代的氨基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基或吗啉基、被 C_1 - C_3 烷基任选单-或二取代的酰氨基、 C_1 - C_3 烷基酰氨基、卤代或杂芳基, 特别是其中 R^{10} 是甲基、乙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、氯代、被 C_1 - C_3 烷基任选单-或二取代的氨基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基或吗啉基、被 C_1 - C_3 烷基任选单-或二取代的酰氨基的那些实施方案。

R^8 的合适值包括 1-萘基甲基、2-萘基甲基、苄基、1-萘基或 2-萘基, 其中任何所述基团未被取代、被限定的 R^9 单、二或三取代。

R^8 的实施方案包括:



其中 R^{9a} 是被 R^{10} 任选取代的芳基或杂芳基; 其中

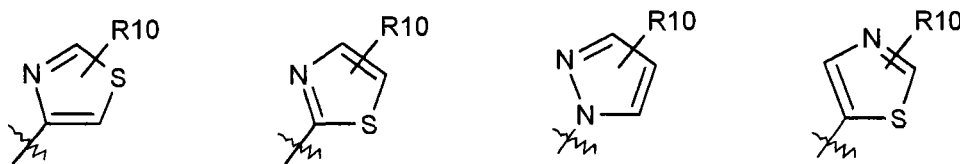
R^{10} 是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_0 - C_3 烷基环烷基、 C_0 - C_3 烷基杂环基、被 C_1 - C_6 烷基任选单-或二取代的氨基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基或吗啉基、被 C_1 - C_6 烷基任选单或二取代的酰氨基;

R^{9b} 是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_0 - C_3 亚烷基碳环基、 C_0 - C_3 烷基杂环基、溴代、氯代或氟代;

R^{9c} 是氢或 C_1 - C_6 烷氧基。

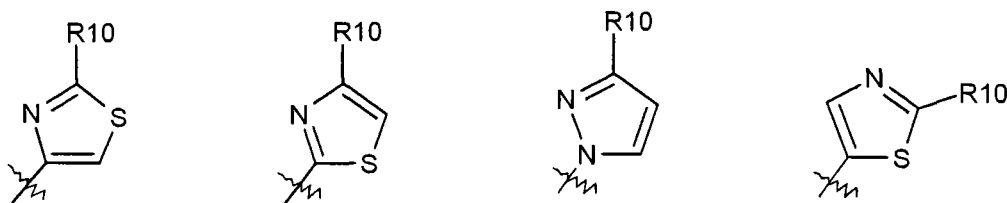
R^{9a} 的实施方案包括苯基、吡啶基、噻唑基、唑基或吡唑基, 其各自被限定的 R^{10} 任选取代, 特别是其中 R^{10} 是氢、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、卤代(包括二卤代、如二氟代)饱和单环氨基、 C_1 - C_6 烷基氨基、 $(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 氨基、 C_1 - C_6 烷基酰氨基或碳环基。

优选的 R^{9a} 包括



其中 R^{10} 是氢、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、饱和单环氨基、 C_3 - C_7 环烷基(如环丙基) C_1 - C_6 烷基氨基、 $(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 氨基或 C_1 - C_6 烷基酰氨基。

优选的 R^{9a} 包括



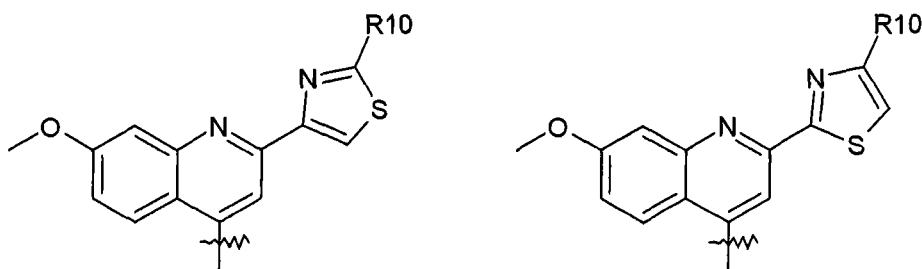
其中 R^{10} 是氢、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基、 C_1 - C_6 烷基氨

基、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 氨基 C_1-C_6 烷基酰氨基、吗啉-4-基或哌啶-1-基，吗啉和哌啶被 C_1-C_3 烷基任选取代。

R^{9b} 的实施方案包括氢、 C_1-C_3 烷基、溴代、氯代或氟代，特别是甲基、氢或溴代。

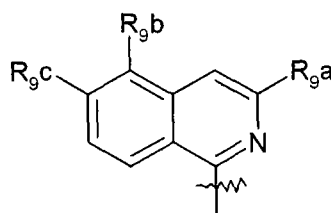
R^{9c} 的实施方案包括氢或甲氧基。

R^8 的实施方案包括：



其中 R^{10} 是氢、异丙基、异丙基氨基、二甲基氨基、丙酰基氨基、环丙基。

R^8 的实施方案包括异喹啉：



其中 R^{9a} 是被 R^{10} 任选取代的碳环基或杂环基；其中

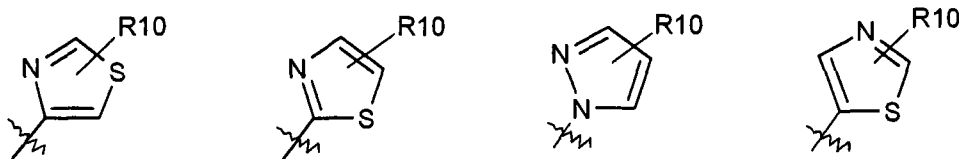
R^{10} 是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_0-C_3 烷基环烷基、 C_0-C_3 烷基杂环基、被 C_1-C_6 烷基任选单或二取代的氨基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基或吗啉基、被 C_1-C_6 烷基任选单或二取代的酰氨基；

R^{9b} 是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_0-C_3 烷基碳环基、 C_0-C_3 烷基杂环基、溴代、氯代或氟代；

R^{9c} 是氢或 C_1-C_6 烷氧基。

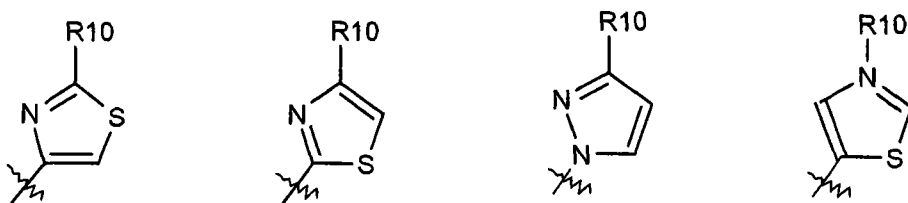
关于异喹啉 R^{9a} 的实施方案包括苯基、吡啶基、噻唑基、唑基或吡唑基，其各自被限定的 R^{10} 任选取代，特别是其中 R^{10} 是氢、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、氨基、饱和单环氨基、 C_1-C_6 烷基氨基、 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 氨基或 C_1-C_6 烷基酰氨基或饱和环状氨基。

关于异噻啉 R^{9a} 的有利实施方案包括:



其中 R^{10} 是氢、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、饱和单环氨基、 C_1 - C_6 烷基氨基、 $(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 氨基或 C_1 - C_6 烷基酰氨基。

关于异噻啉 R^{9a} 的有利实施方案包括:

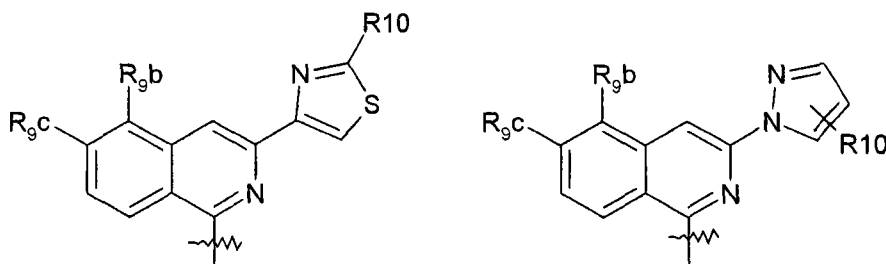


其中 R^{10} 是氢、卤素、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、 C_1 - C_6 烷基氨基、 $(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 氨基、 C_1 - C_6 烷基酰氨基、吗啉-4-基或哌啶-1-基，吗啉和哌啶被 C_1 - C_3 烷基任选取代。

关于异噻啉 R^{9b} 的实施方案包括氢、 C_1 - C_3 烷基、溴代、氯代或氟代，特别是氢或溴代。

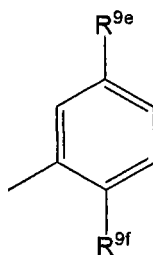
关于异噻啉 R^{9c} 的实施方案包括氢或甲氧基。

R^8 的异噻啉实施方案包括



其中 R^{9b} 是氢或溴代， R^{9c} 是氢或甲氧基。

本发明的实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组，其中 W 是 $-O-(C=O)-NR^{5a}-$ ，或者特别是其中 W 是 $-O-(C=O)-NH-$ ， R^8 是如上文限定的芳基；或者 R^8 是被 1、2 或 3 个取代基任选取代的苯基，所述取代基选自式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组定义中芳基的可能取代基；特别是 R^8 为下式基团:



其中

R^{9e} 是氢、 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷基或卤代；

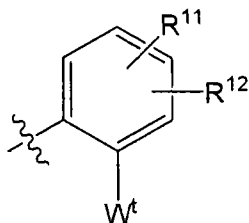
R^{9f} 是 $-C(=O)OR^{10}$ 、卤代、Het 或芳基；其中 Het 和芳基如本文限定，和

R^{10} 是 H 或 C_{1-6} 烷基，优选 R^{10} 是甲基或乙基；

具体来讲， R^{9e} 可以是氢、氟代或三氟甲基。

具体来讲， R^{9f} 可以是 $-COOC_{1-6}$ 烷基(如 $-C(=O)OEt$)、苯基、噻唑基、1-哌啶基或 1-吡唑基，苯基、哌啶基和吡唑基被 C_{1-6} 烷基特别是被甲基任选取代。

本发明的其它实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组，其中 W 是 $-O-(C=O)-NR^{5a}-$ ，或者特别是其中 W 为 $-O-(C=O)-NH-$ ， R^8 是下式基团：

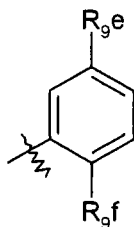


其中 R^{10} 和 R^{11} 相互独立是氢、卤代、羟基、硝基、氰基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、氨基、叠氮基、巯基、 C_{1-6} 烷硫基、多卤代 C_{1-6} 烷基、芳基或 Het；特别是 R^{10} 和 R^{11} 相互独立是氢、卤代、硝基、羧基、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、甲基羰基、乙基羰基、异丙基羰基、叔丁基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基、叔丁氧基羰基、甲硫基、乙硫基、异丙硫基、叔丁硫基、三氟甲基或氰基；

W^t 是芳基或 Het, 或者 W^t 是 $-\text{COOR}^1$, 其中 R^{10} 是 H 或 C_{1-6} 烷基, 优选甲基或乙基。

W^t 的实施方案包括苯基、萘-1-基、萘-2-基、吡咯-1-基、3-吡啶基、嘧啶-4-基、达嗪-3-基、达嗪-2-基、6-氧代-达嗪-1-基、1,2,3-三唑-2-基、1,2,4-三唑-3-基、四唑-1-基、四唑-2-基、吡唑-1-基、吡唑-3-基、咪唑-1-基、咪唑-2-基、噻唑-2-基、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、呋喃-2-基、噻吩-3-基、吗啉-4-基; 全部被 1 或 2 个选自 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷基(如三氟甲基)和 C_{1-6} 烷氧羰基的取代基任选取代。

对于氨基甲酸酯 R^8 的实施方案包括:



其中

R^{9e} 是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基卤代 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或卤代;

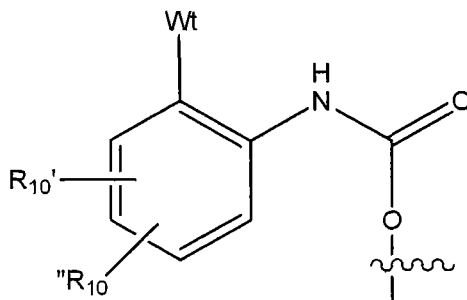
R^{9f} 是 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^1$ 、卤代或者任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 杂环基或 $\text{C}_5\text{-C}_6$ 芳基; 其中

R^1 是 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基, 优选乙基;

对于氨基甲酸酯的 R^{9e} 的实施方案包括氢、氟代或三氟甲基。

对于氨基甲酸酯的 R^{9f} 的实施方案包括 $\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$ 、苯基、噻唑基、1-哌啶基或 1-吡唑基, 苯基、哌啶基和吡唑基被甲基任选取代。

$-\text{W-R}^8$ 的氨基甲酸酯实施方案包括



其中 $R^{10'}$ 和 $R^{10''}$ 相互独立是氢、卤代、羟基、硝基、氰基、羧基、

C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基-羰基、氨基、叠氮基、巯基、C₁₋₆烷硫基、多卤代 C₁₋₆烷基、芳基或 Het, 特别是氢、卤代、硝基、羧基、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、甲基羰基、乙基羰基、异丙基羰基、叔丁基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基、叔丁氧基羰基、甲硫基、乙硫基、异丙硫基、叔丁硫基、三氟甲基或氰基;

Wt 是芳基或 Het 或者 COOR¹, 其中 R¹ 是 H 或 C₁-C₆烷基如乙基或甲基。

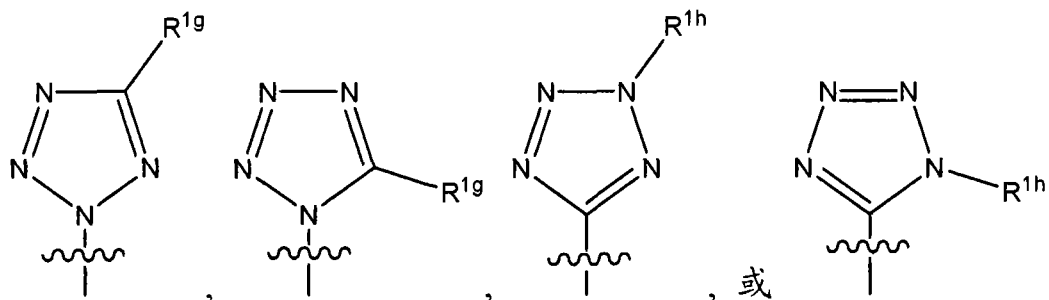
Wt 的实施方案包括苯基、萘-1-基、萘-2-基、吡咯-1-基、3-吡啶基、嘧啶-4-基、达嗪-3-基、达嗪-2-基、6-氧代-达嗪-1-基、1,2,3-三唑-2-基、1,2,4-三唑-3-基、四唑-1-基、四唑-2-基、吡唑-1-基、吡唑-3-基、咪唑-1-基、咪唑-2-基、噻唑-2-基、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、呋喃-2-基、噻吩-3-基、吗啉-4-基; 全部被 1 或 2 个选自 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基(如三氟甲基)或 C₁₋₆烷氧基羰基的取代基任选取代。

本发明的实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组, 其中 W 是直键, R⁸ 选自 1H-吡咯、1H-咪唑、1H-吡唑、呋喃、噻吩、唑、噻唑、异唑、异噻唑、吡啶、达嗪、嘧啶、吡嗪、酞嗪、喹啉、喹唑啉、喹啉、肉脒、1H-吡咯并[2,3]-b]吡啶、1H-吲哚、1H-苯并咪唑、1H-哒唑、7H-嘌呤、苯并噻唑、苯并唑、1H-咪唑并[4,5-c]吡啶、1H-咪唑并[4,5-b]吡啶、1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮、1,3-二氢-苯并咪唑-2-硫酮、2,3-二氢-1H-吲哚、1,3-二氢-吲哚-2-酮、1H-吲哚-2,3-二酮、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶、苯并呋喃、苯并[b]噻吩、苯并[d]异唑、苯并[d]异噻唑、1H-喹啉-2-酮、1H-喹啉-4-酮、1H-喹唑啉-4-酮、9H-咔唑和 1H-喹唑啉-2-酮。

本发明的其它实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组, 其中 W 是直键, R⁸ 选自吡咯烷、4,5-二氢-1H-吡唑、吡唑烷、咪唑烷-2-酮、吡咯烷-2-酮、吡咯烷-2,5-二酮、哌啶-2,6-二酮、哌啶-2-酮、哌

嗟-2,6-二酮、哌嗟-2-酮、哌嗟、吗啉、硫代吗啉、吡唑烷-3-酮、咪唑烷-2,4-二酮、哌啶、四氢呋喃、四氢吡喃、1,4-二氧六环和 1,2,3,6-四氢吡啶。

本发明的实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组,其中 W 是直键, R^8 被下文描述的四唑基任选取代:

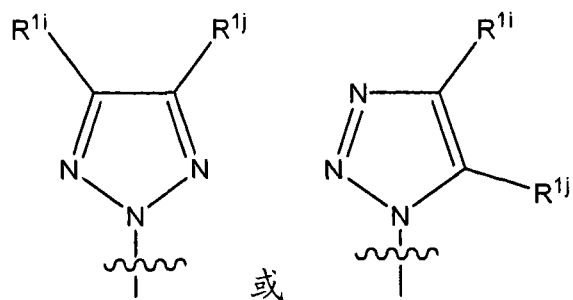


其中 R^{1g} 是氢、 C_{1-6} 烷基、羟基、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-SO_pR^8$ 、 C_{3-7} 环烷基、芳基、Het 或者被 C_{3-7} 环烷基、芳基或 Het 任选取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{1h} 是氢、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 C_{3-7} 环烷基、芳基、Het 或者被 C_{3-7} 环烷基、芳基或 Het 任选取代的 C_{1-6} 烷基; 和

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^7 和 R^8 如上文限定。

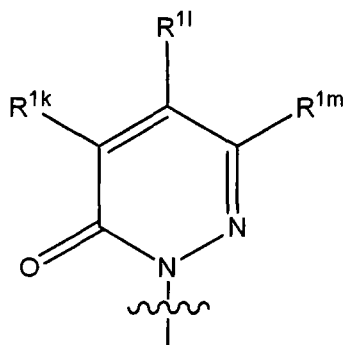
本发明的实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组,其中 W 是直键, R^8 被下文描述的四唑基任选取代:



其中 R^{1i} 和 R^{1j} 各自独立选自氢、卤代、 $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 C_{3-7} 环烷基、芳基、Het 和被 $-NR^{5a}R^{5b}$ 或芳基任选取代的 C_{1-6} 烷基; 或者, R^{1i} 和 R^{1j} 与它们连接的碳原子结合一起形成选自芳基和 Het 的环状部分。

当 W 是直键时, R^8 的其它优选取代基包括如下显示的达嗟酮及

其衍生物:



其中 R^{1k} 、 R^{1l} 和 R^{1m} 独立选自氢、叠氮基、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 C_{3-7} 环烷基、芳基和 Het; 或者, R^{1k} 与 R^{1l} 或 R^{1l} 与 R^{1m} 与它们连接的碳原子结合在一起, 形成苯基部分, 所述苯基部分又可被叠氮基、卤代、 C_1 - C_6 烷基、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 C_{3-7} 环烷基、芳基或 Het 任选取代。

本发明的优选实施方案包括其中 R_y 和 $R_{y'}$ 是相同的 C_1 - C_6 烷基部分特别是甲基的化合物。

本发明的实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组, 其中 (a) A 是 $-NHR^{5c}$, 特别是其中 R^{5c} 是 C_{1-6} 烷基、芳基、Het、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O$ -芳基或 $-O$ -Het;

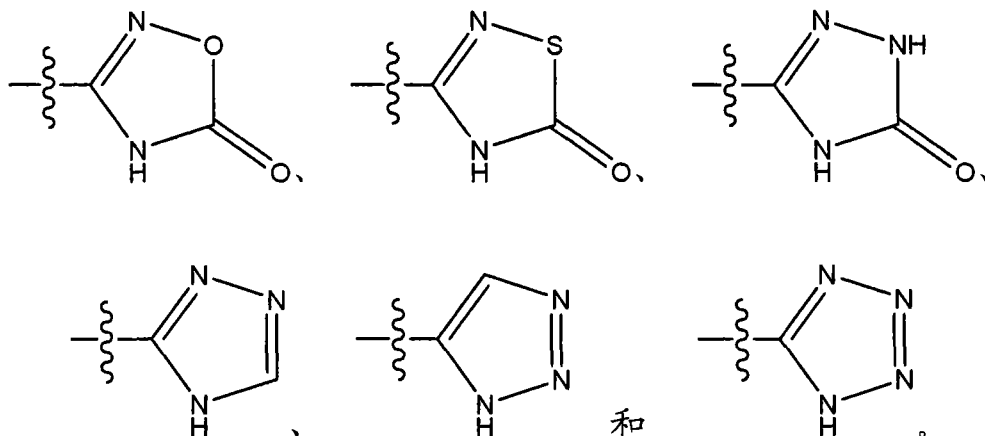
(b) A 是 $-OR^{6c}$, 特别是其中 R^{6c} 是 C_{1-6} 烷基, 如甲基、乙基或叔丁基, 最优选其中 R^{6c} 是氢;

(c) A 是 $-NHS(=O)_2R^{8c}$, 特别是其中 R^{8c} 是 C_{1-6} 烷基、 C_3 - C_7 环烷基或芳基, 如其中 R^{8c} 是甲基、环丙基或苯基;

(d) A 是 $-C(=O)OR^{6c}$ 、 $-C(=O)R^{7c}$ 、 $-C(=O)NR^{5a}R^{5b}$ 或 $-C(=O)NHR^{5c}$, 其中 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{6c} 或 R^{7c} 如上文限定, A 优选其中 R^{5c} 是环丙基的 $-C(=O)NHR^{5c}$;

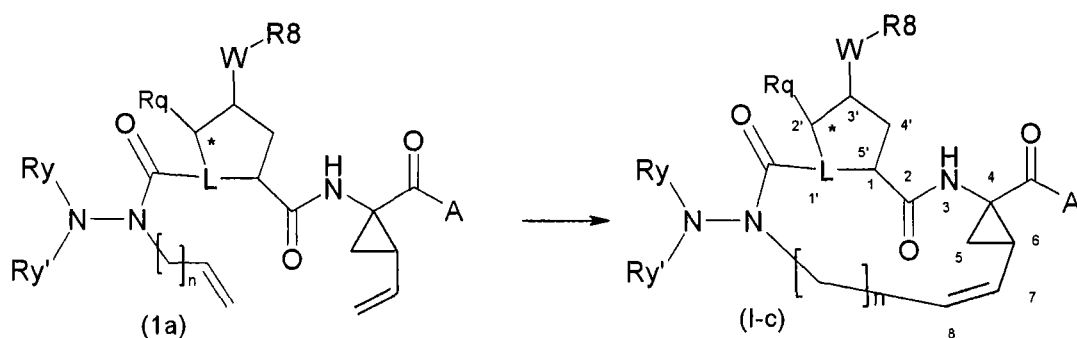
(e) A 是 $-NHS(=O)_2NR^{5a}R^{5b}$, 特别是其中 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立是氢、 C_{3-7} 环烷基或 C_{1-6} 烷基, 如 $NHS(=O)_2N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 。

本发明的其它实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组, 其中 A 是 $-NHR^{5c}$, R^{5c} 是选自下列的 Het 基团



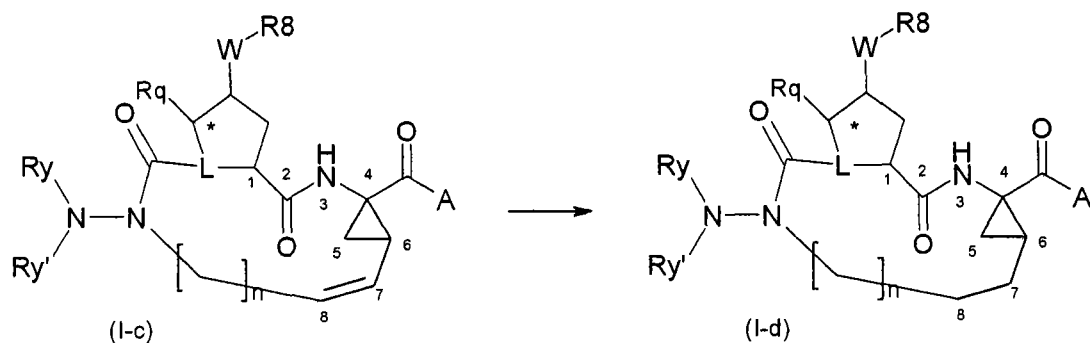
本发明的其它实施方案是式(I)化合物或式(I)化合物的任何亚组, 其中 R^2 是 $-NHRt^{5c}$, Rt^{5c} 是被 $-C(=O)ORt^6$ 取代的 C_{1-6} 烷基。

在优选实施方案中, 其中 C_7 与 C_8 之间的键是双键的式(I)化合物即式(I-c)化合物, 可按照以下反应流程制备:

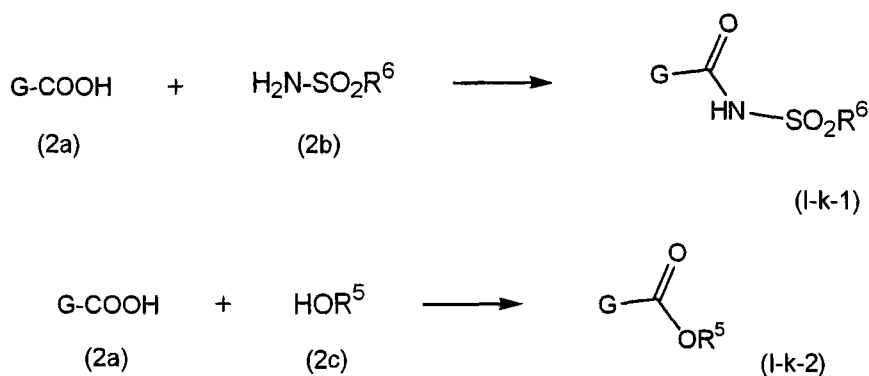


可在合适的金属催化剂存在下, 通过烯烃复分解反应形成大环, 所述催化剂如报道于下列文献的 Ru-基催化剂: Miller, S.J., Blackwell, H.E., Grubbs, R.H. J. Am. Chem. Soc. 118, (1996), 9606-9614; Kingsbury, J. S., Harrity, J. P. A., Bonitatebus, P. J., Hoveyda, A. H., J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 791-799; 和 Huang 等, J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 2674-2678; 如 Hoveyda-Grubbs 催化剂。

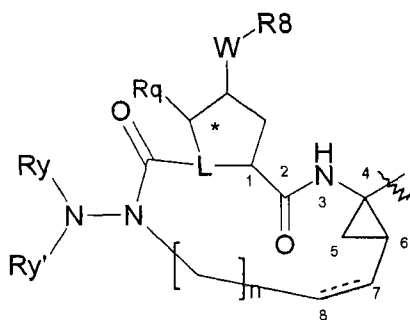
可通过还原式(I-c)化合物的 C_7 - C_8 双键, 用式(I-c)化合物制备其中大环内 C_7 - C_8 之间的连接是单键的式(I)化合物, 即式(I-d)化合物。



可在合成的任何阶段,即环化之前或之后或者上文描述中环化和还原之前和之后,使 R^1 基团与 P1 构造单元连接。可通过在 R^1 基团与 P1 之间形成酰胺键将两部分连接,制备其中 A 代表 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^2$ 的式(I)化合物,所述化合物由式(I-k-1)表示。同样,可通过将 A 基团与 P1 形成酯键连接,制备其中 A 代表 $-\text{OR}^1$ 的式(I)化合物,即化合物(I-k-2)。在一个实施方案中,按照以下反应流程中所述,在合成化合物(I)的最后一步引入 $-\text{OR}^1$ 基团:



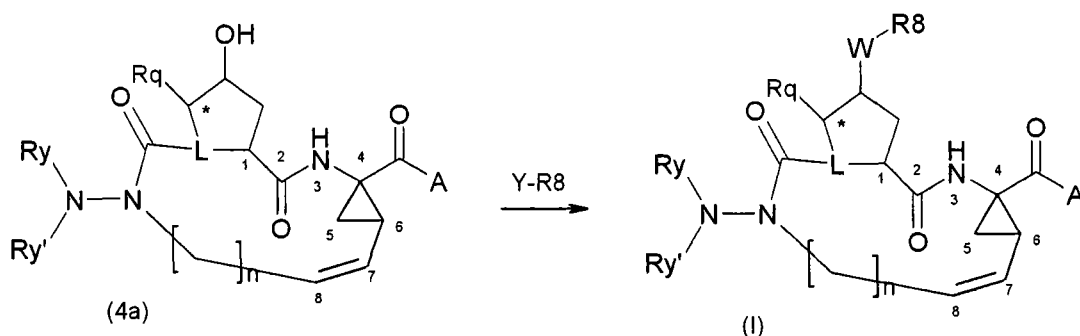
其中 G 代表基团:



可通过酰胺形成反应如下文描述形成酰胺键的任何操作,使中间体(2a)与胺(2b)偶合。通过酯形成反应可使中间体(2a)与醇(2c)偶合。例如,(2a)与(2c)一起反应,通过物理上共沸去水或化学上用脱水剂去

水。也可将中间体(2a)转化为活性形式,如酰基氯(G-CO-Cl)或混合酸酐(G-CO-O-CO-R, R 是例如 C₁₋₄ 烷基或苄基),接着与醇(2c)反应。

也可按照以下反应流程中所述,通过中间体(4a)与中间体(4b)反应制备式(I)化合物,其中各种基团具有上文指定的含义:



其中 Y 代表羟基或离去基团如卤化物(如溴化物或氯化物)或芳基磺酰基(如甲磺酸基、三氟甲磺酸基或甲苯磺酸基)等。

在一个实施方案中, (4a)与 YR⁸的反应是 O-芳化反应, Y 代表离去基团。按照 E. M. Smith 等(J. Med. Chem. (1988), 31, 875-885)描述的方法可进行该反应。在具体实施方案中, 在碱的存在下使原料(4a)与 YR⁸反应, 将所得醇化物与芳化剂 YR⁸反应, 其中 Y 是合适的离去基团。

或者, (4a)与 YR⁸的反应也可通过 Mitsunobu 反应进行(Mitsunobu, 1981, Synthesis, January, 1-28; Rano 等, Tetrahedron Lett., 1995, 36, 22, 3779-3792; Krchnak 等, Tetrahedron Lett., 1995, 36, 5, 6193-6196; Richter 等, Tetrahedron Lett., 1994, 35, 27, 4705-4706)。

可在溶液或固相或者两者组合中通过不同的化学策略合成本发明化合物。可以首先制备适当保护的各构造单元, 然后偶合一起, 或者可使构造单元前体偶合一起, 然后在本发明化合物制备的稍后阶段进行修饰。

一种化合物的酸官能团与另一种化合物的氨基官能团偶合, 如两种氨基酸衍生物的偶合, 可用标准肽偶合程序进行, 所述程序有例如叠氮法、混合碳-羧酸酐(氯甲酸异丁酯)法、碳二亚胺(二环己基碳二亚胺、二异丙基碳二亚胺或水溶性碳二亚胺)法、活性酯(对硝基苯基酯、

N-羟基琥珀酰亚胺酯)法、Woodward 试剂 K 法、羰二咪唑法、磷试剂或氧化-还原法。可通过加入 1-羟基苯并三唑或 4-DMAP 增强这样的一些方法(特别是碳二亚胺法)。

关于偶合程序的描述可参阅肽化学的通用教科书, 例如 M. Bodanszky, "肽化学(Peptide Chemistry)", 第 2 版修改版, Springer-Verlag, Berlin, Germany, (1993)下文简称为 Bodanszky, 其内容通过引用结合到本文中。合适的偶合剂的实例是 N,N'-二环己基碳二亚胺、在 N,N'-二环己基碳二亚胺或 N-乙基-N'-[(3-二甲基氨基)丙基]碳二亚胺存在下的 1-羟基苯并三唑。一种实用和有效的偶合剂是市售获得的(苯并三唑-1-基氧基)三-(二甲基氨基)磷 六氟磷酸盐, 无论是其本身或存在 1-羟基苯并三唑或 4-DMAP。另一种实用和有效的偶合剂是市售获得的 2-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲 四氟硼酸盐。还有另一种实用和有效的偶合剂是市售获得的 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲 六氟磷酸盐。

偶合反应在惰性溶剂如二氯甲烷、乙腈或二甲基甲酰胺中进行。加入过量叔胺如二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、N-甲基吡咯烷或 4-DMAP 使反应混合物的 pH 维持在约 8。反应温度通常在 0°C-50°C 范围, 反应时间通常在 15 分钟-24 小时范围。

在偶合反应时, 通常必须保护构分氨基酸或其它构造单元的官能团以避免形成不需要的键。可使用的保护基团概述于 Greene, "有机化学的保护基团(Protective Groups in Organic Chemistry)", John Wiley & Sons, New York (1981)和"肽: 分析、合成、生物学(The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology)", 第 3 卷, Academic Press, New York (1981), 下文简称为 Greene, 其公开内容通过引用结合到本文中。

通常保护待偶合氨基酸的 α -氨基。可使用本领域已知的任何保护基团。此类基团的实例包括: 1)酰基, 如甲酰基、三氟乙酰基、邻苯二甲酰基和对甲苯磺酰基; 2)芳族氨基甲酰基, 如苄氧基羰基(Cbz 或 Z)和取代的苄氧基羰基和 9-芴基甲氧基羰基(Fmoc); 3)脂族氨基甲酸

基,如叔丁氧基羰基(Boc)、乙氧基羰基、二异丙基甲氧基羰基和烯丙氧基羰基;4)环烷基氨基甲酸基,如环戊氧基羰基和金刚烷氧基羰基;5)烷基,如三苯基甲基和苄基;6)三烷基甲硅烷基,如三甲基甲硅烷基;和7)含巯基基团,如苯硫基羰基和二噻琥珀酰基(dithiasuccinoyl)。优选氨基保护基团是 Boc 或 Fmoc。许多氨基酸衍生物可市售获得。

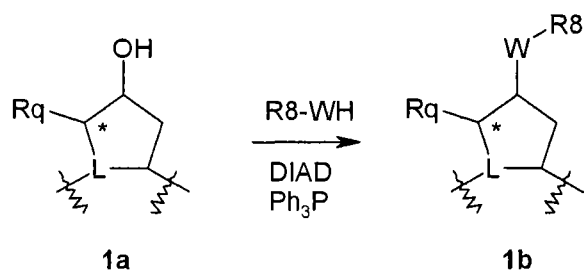
根据本领域熟知的程序使 α -氨基保护基团断裂。当用 Boc 基时,选择的方法是三氟乙酸(纯净或在二氯甲烷中)或 HCl (在二氧六环或在乙酸乙酯中)。然后将所得铵盐在偶合前中和,或者用碱性溶液(如水缓冲液或叔胺)在二氯甲烷或乙腈或二甲基甲酰胺内原位中和。当用 Fmoc 基时,选择的试剂是哌啶或取代的哌啶/二甲基甲酰胺,但可用任何仲胺。在 0°C -室温、通常 $20\text{--}22^{\circ}\text{C}$ 的温度实施脱保护。

一旦完成本发明化合物的合成,即通过所选保护基团提示的方式脱除任何保护基团。这些程序已为本领域技术人员熟知。

通常可按照本领域技术人员已知的方法制备本发明化合物。以下流程说明本发明化合物的合成途径。或者可将有机化学普通技术人员很容易明白的其它同等流程用于合成分子各部分,如以下通用流程和接着的制备实施例所示。

P2 取代基的合成和引入

可在合成的任何适当阶段,通过各种方法引入环状 P2 支架上的所需 R^8 基团。流程 1 举例说明通过 Mitsunobu 反应引入 P2 取代基 R^8 。Mitsunobu, 1981, Synthesis, January, 1-28; Rano 等, Tetrahedron Lett., 1995, 36, 22, 3779-3792; Krchnak 等, Tetrahedron Lett., 1995, 36, 5, 6193-6196; Richter 等, Tetrahedron Lett., 1994, 35, 27, 4705-4706)



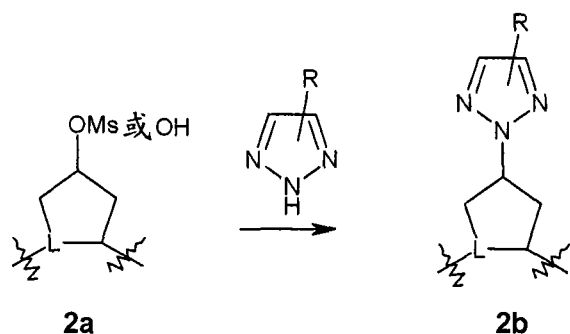
流程 1

在三苯基膦和活化剂(如偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)、偶氮二羧酸二异丙酯(DIAD)等)的存在下,用所需醇、硫醇或胺、 R^8 -WH 处理适当的环状羟基取代的 P2 支架(1a),得到烷化化合物(1b)。或者,可通过使醇经受适当的磺酰化条件,如在溶剂(如吡啶)中用所需酸的酐或卤化物处理,或者在溶剂(如甲苯)中在 DEAD 的存在下用所需磺酸和三苯基膦处理,将羟基转化为任何其它合适的离去基团如磺酸衍生物(如甲苯磺酸基、甲磺酸基或三氟甲磺酸基等),或者可通过用合适的卤化剂处理醇将羟基转化为卤化物,例如可用试剂(如三溴化磷等)制备溴化物。然后可将得到的离去基团用所需亲核试剂 R^8 -W 置换,得到烷化衍生物(1b)。

或者可用相反策略,其中将羟基化合物(1a)用作亲核试剂,在溶剂(如二甲基甲酰胺(DMF))中用碱(如氢氧化钠或叔丁醇钾等)处理,接着使所得烷醇盐与烷化剂 R^8 -Lg (其中 Lg 是合适的离去基团,例如卤化物(如氯化物、溴化物或碘化物)或磺酸衍生物等)反应,得到所需取代的衍生物。适用于脯氨酸衍生物的实例描述于 E. M. Smith 等, J. Med. Chem. (1988), 31, 875-885 中。

或者可任选在合适的碱(如三乙胺、吡啶或碳酸氢钠等)的存在下,将醇(1a)用甲酰化剂(如光气、三光气、羰基二酯或羰二咪唑等)处理,将由此得到相应的甲酰基衍生物与胺 R^8 NH₂ 在碱(如碳酸氢钠或三乙胺)的存在下反应,得到氨基甲酸酯,即 W 是 -OC(=O)NH-, 而醇(1a)与酰化剂 R^8 -C(=O)-X (如酸酐或酰基卤例如酰基氯)反应,得到酯即 W 是 -OC(=O)-。获得其中 P2-取代基通过氨基甲酸酯与支架连接的化合物的另一种方法是在碱(如叔丁醇钾)的存在下,使醇 1a 与 P2-取代基的异氰酸酯反应。

本发明化合物的 R^8 基团也可直接连接于环状支架,即 W 是键。然后可通过以下流程 2 显示的置换反应引入 R^8 基团,例如用三唑衍生物作为 R^8 基团。



流程 2

将环状支架(2a)上的羟基转化为合适的离去基团例如磺酸衍生物(如甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯、甲苯磺酸酯等), 然后与所需 R^8 基团反应, 得到取代的化合物(2b)。或者可通过前述 Mitsunobu 反应引入杂环 R^8 基团, 其中使环状支架的羟基与杂环 R^8 基团的氮反应。

通过将四唑部分直接建立在环状 P2 支架上, 适合制备其中四唑衍生物通过杂环的碳原子连接的化合物。这可通过例如将 P2 前体的羟基转化为氰基、然后与叠氮化剂(如叠氮钠)反应完成。也可例如将 P2 前体的羟基转化为叠氮基, 然后通过所得叠氮化物与合适的炔烃衍生物的 3+2 环加成反应将三唑衍生物直接建立在环状 P2 支架上。

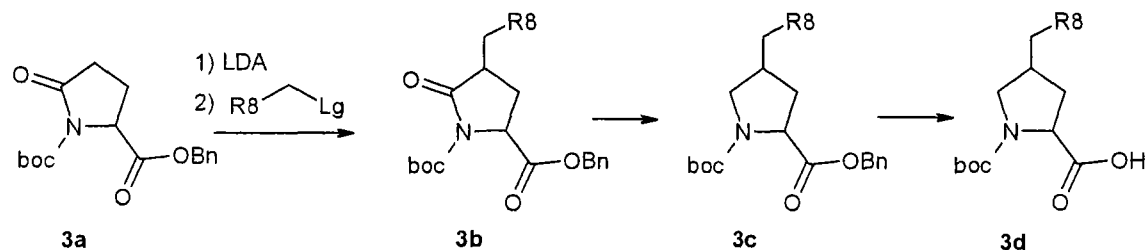
可通过使市售获得的腈化合物与叠氮钠反应制备用于上述取代或 Mitsunobu 反应的结构不同的四唑。可通过使炔烃化合物与三甲基甲硅烷基叠氮化物反应制备三唑衍生物。有用的炔烃化合物可市售获得, 或者可以例如根据 Sonogashira 反应制备, 即在 $\text{PdCl}_2(\text{PPh})_3$ 和 CuI 的存在下使伯炔、芳基卤和三乙胺反应, 如于 A. Elangovan, Y.-H. Wang, T.-I. Ho, *Org. Lett.*, (2003), 5, 1841-1844 中所述。当杂环取代基与 P2 构造单元连接时, 也可在 P2 构造单元与其它构造单元偶合之前或之后修饰所述取代基。

用于制备其中 W 是键且 R^8 是任选取代的杂环的化合物的这些方法和其它备选方法广泛描述于 WO2004/072243。

通过连接胺、酰胺、脲或磺酰胺引入 R^8 基团可在氨基取代的环状支架上进行, 所述支架为市售获得, 或者可以例如用相应的羟基衍生物制备。可将所需羟基衍生物的羟基转化为叠氮基, 例如通过将羟

基转化为如上文描述的合适的离去基团,然后用叠氮化物或用叠氮转移剂(如二苯基磷酰基叠氮化物(DPPA))取代离去基团。通过催化氢化或者任何其它合适的还原方法还原叠氮化物,得到胺。然后可在置换反应中,使氨基衍生物与通式 $R^8\text{-Lg}$ 的烷化剂反应,其中 R^8 如上文描述, Lg 是离去基团,形成通式 I 化合物或用于制备通式 I 化合物的 P2 构造单元,其中 W 是 $-\text{NH}-$ 。在溶剂(如二甲基甲酰胺)中,在碱(如二异丙胺(DIPEA)或 N -甲基吗啉(NMM))的存在下,在标准酰胺偶合条件下如用偶合剂(如 O -(7-氮杂苯并三唑-1-基)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸盐(HATU), PyBOP[®]等),使氨基取代的环状支架与通式 $R^8\text{-C(=O)OH}$ 的酸反应,得到其中 R^8 取代基通过酰胺键连接的化合物,而在碱的存在下使氨基衍生物与适当的磺酸衍生物 $R^8\text{-S(=O)}_2\text{-Lg}$ (其中 Lg 是离去基团如氯化物)反应,得到磺酰胺。可制备其中环状支架与 R^8 基团之间的连接构成脲基的化合物,例如通过用甲酰化剂如光气处理氨基脯氨酸类似物,得到相应的氯代氨基甲酸酯,然后与所需胺反应。或者,可使氨基衍生物与氨基甲酰氯或所需 R^8 基团的异氰酸酯反应,以形成脲连键。也可用反向方法制备其中 W 是 N 的化合物,其中将环状支架的离去基团用所需氨基衍生物 $R^8\text{-NH}_2$ 直接置换。

按照流程 3 显示,可制备取代的杂环 P2 构造单元(其中 R^8 取代基通过亚甲基桥与 P2 支架连接,即通式 1 中 W 是 $-\text{CH}_2-$),该流程说明在其中 L 是 N 、 q 是 0 和 k 是 1 的部分上的操作,所述操作描述于 J. Ezquerra 等, *Tetrahedron*, 1993, 38, 8665-8678 和 C. Pedregal 等, *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 2053-2056。



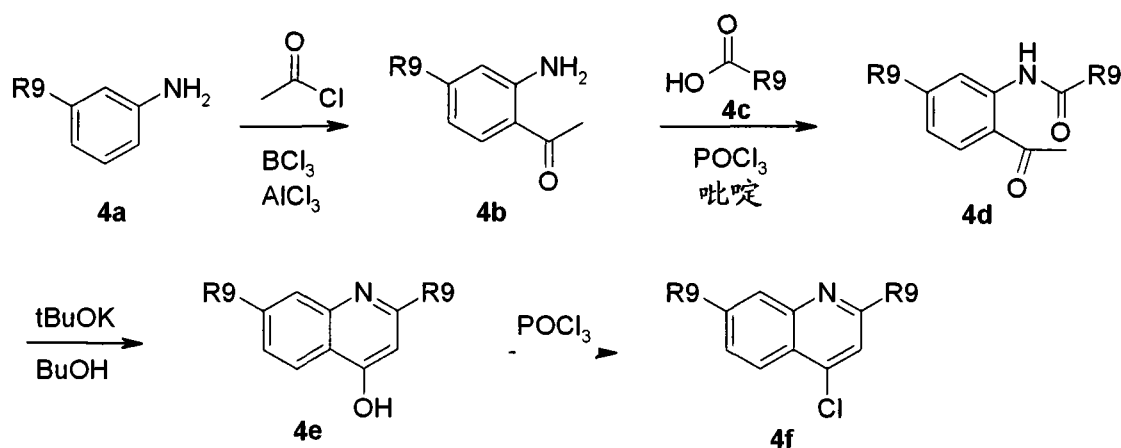
流程 3

在溶剂如四氢呋喃中,用强碱如二异丙基氨基化锂处理适当酸保护

的吡咯烷酮或哌啶酮(如市售获得的 Boc-焦谷氨酸(3a)), 然后加入烷化剂 R^8-CH_2-Lg (其中 Lg 是合适的离去基团例如卤化物如氯化物或溴化物), 接着还原酰胺和使酯脱保护, 得到所需化合物(3d)。

显然可在本发明化合物合成的任何适当阶段实施以上将 R^8 基团引入环状 P2 支架的方法。例如, 可在引入化合物其它成分之前将 R^8 取代基引入合适的环状支架中, 或者羟基保护的环状支架可通用于合成全过程, R^8 基团的引入作为合成的最后一步。

各种醇 R^8-OH 和烷化剂 R^8-X 描述于 WO 00/09543 和 WO00/59929。合成的实例在流程 4 显示, 其中 R^8 是取代的喹啉衍生物。

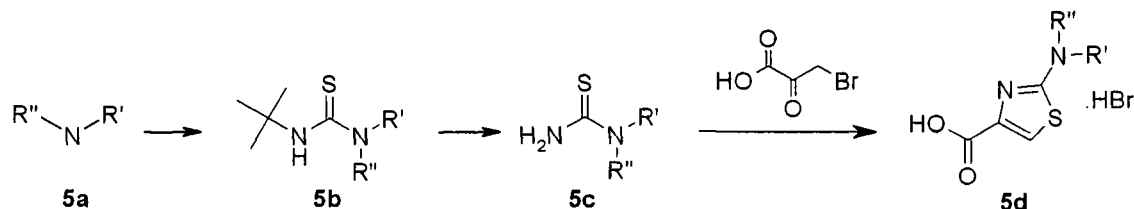


流程 4

在溶剂如二氯甲烷中, 在三氯化硼和三氯化铝的存在下, 用酰化剂如乙酰氯等使市售获得或已知于文献的合适取代的苯胺(4a)进行 Friedel-Craft 酰化, 得到苯乙酮衍生物(4b)。在羧基活化剂(如 $POCl_3$)的存在下, 在碱性条件(如吡啶)下, 使(4b)与杂环羧酸(4c)偶合, 然后在碱性条件(如叔丁醇钾/叔丁醇)下闭环和脱水, 得到喹啉衍生物(4e)。可在 Mitsunobu 反应中使喹啉衍生物(4e)与如上文描述的醇偶合, 或者通过用适当的卤化剂(如磷酰氯等)处理喹啉(4e), 可用合适的离去基团(例如卤化物如氯化物、溴化物或碘化物)置换羟基。

可将具有通用结构(4c)的各种羧酸用于流程 4。这些酸可市售获

得或者已知于文献。下文显示按照 Berdikhina 等, Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.) (1991), 427-433 的方法制备 2-(取代的)-氨基-羧基-氨基噻唑衍生物的实例。

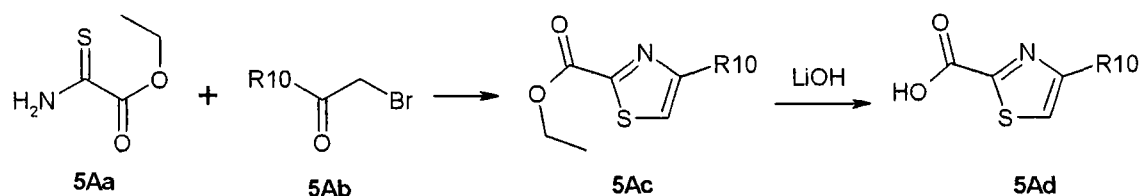


R' 是 C_1 - C_6 烷基; R'' 是 C_1 - C_6 烷基或 H

流程 5

通过在溶剂(如二氯甲烷)中,在碱(如二异丙基乙胺)的存在下,使适当的胺(5a)与异硫氰酸叔丁酯反应,然后在酸性条件下脱除叔丁基,可形成具有不同烷基取代基 R' 和 R'' 的硫脲(5c)。或者,通过使胺(5a)与硫代羧二咪唑反应,接着与氨/甲醇饱和溶液反应,可形成硫脲(5c)。然后使所得硫脲衍生物(5c)与 3-溴丙酮酸缩合,得到酸(5d)。

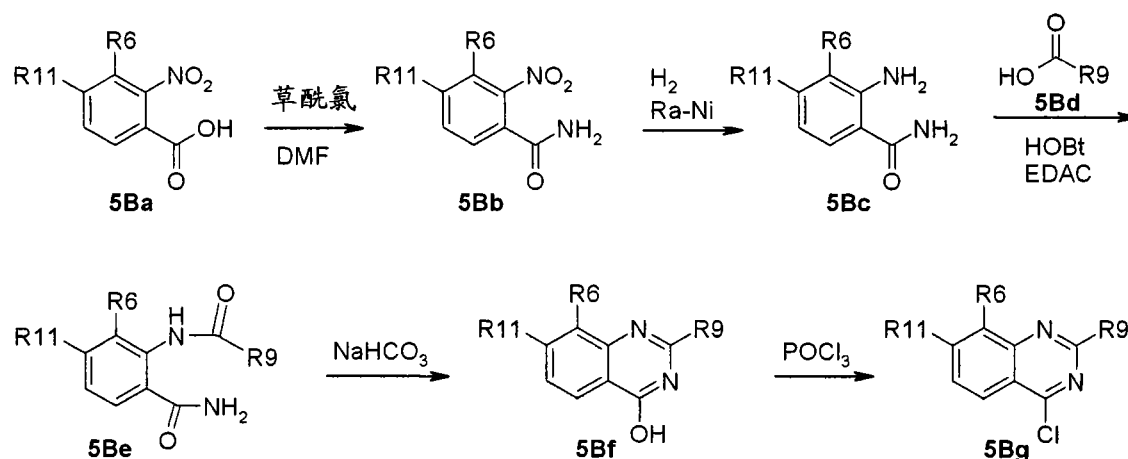
可按照流程 5A 的描述制备将与用于流程 4 的胺 4b 反应的 4 位-取代的噻唑-2-羧酸。



流程 5A

硫代草酰胺乙酯(5Aa)与所需 α -溴酮(5Ab)缩合,然后用碱如氢氧化锂处理完成酯水解,得到噻唑羧酸(5Ad)。 α -溴酮(5Ab)为市售获得,或者可通过相应的酮的 α -溴化制备。

将被用作 P2-取代基的取代的噻唑啉衍生物的合成实例在流程 5B 中显示。



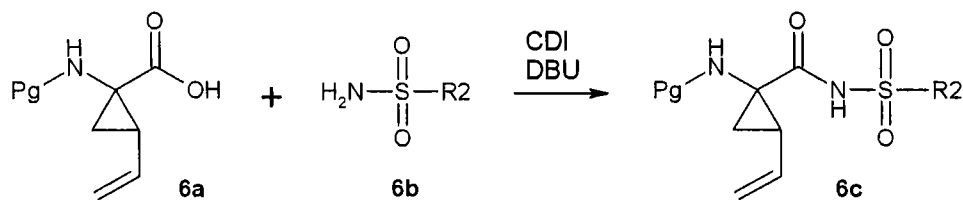
流程 5B

将硝基取代的苯甲酸衍生物(5Ba)转化为相应的苯甲酰胺,例如使酸经历 Vilsmeier 条件,然后用例如在阮内镍上催化氢化的条件使硝基还原,得到相应的胺(5Bc)。接着可在肽偶合条件(如用 HOBt 和 EDAC 或者本领域熟知的任何合适的偶合剂)下使所得胺与杂环羧酸(2d)偶合。随后可用碱(如碳酸氢钠)处理完成闭环和脱水,得到喹唑啉衍生物(5Bf)。然后可在上文描述的 Mitsunobu 反应中使喹唑啉衍生物(5Bf)与 P2 支架的羟基偶合,或者可通过用适当的卤化剂(如磷酰氯等)处理喹唑啉醇(5Bf),用合适的离去基团例如卤化物(如氯化物、溴化物或碘化物)置换喹唑啉的羟基。

P1 构造单元的合成和引入

用于制备 P1 片段的氨基酸和构造单元为市售获得的,或者已知于文献,参阅如 Boehringer-Ingelheim 的 WO 00/09543、BMS 的 WO2005/046712 和 Schering Corporation 的 WO2005/030796。

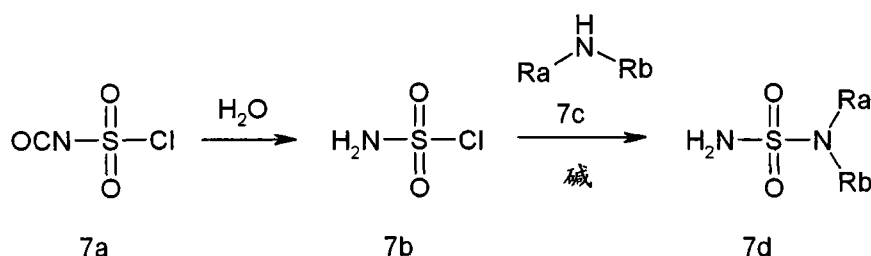
流程 6 显示将用作 P1 片段的磺酰胺衍生物的制备实例。



流程 6

可通过在溶剂(如 THF)中,用偶合剂(如 N,N'-羰基二咪唑(CDI)等)处理氨基酸,然后在强碱(如 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU))的存在下,与所需磺酰胺(6b)反应,将磺酰胺基团引入适当保护的氨基酸(6a)上。或者可将氨基酸在碱(如二异丙基乙胺)的存在下用所需磺酰胺(6b)处理,接着用偶合剂(如 PyBOP®)处理,以引入磺酰胺基团。用标准方法脱除氨基保护基团,接着与 P2 部分或其前体偶合。

可根据以上通用流程 6,用磺酰胺衍生物与氨基酸 6a 偶合,制备含磺酰胺官能团的 P1 单元,即 R² 是通式 X 中的 NRaRb。这些磺酰胺可按照以下流程 7 制备。

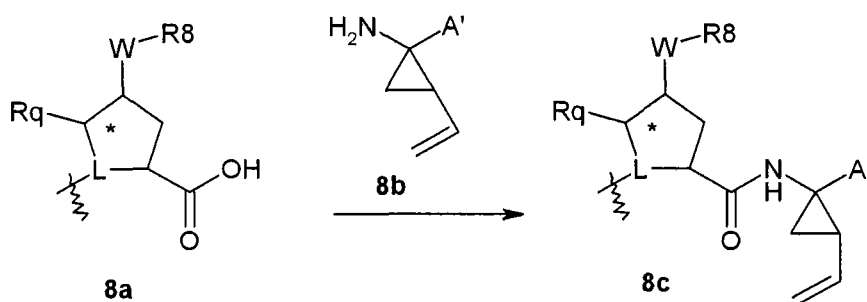


流程 7

可在溶剂(如 THF)中用水处理氯代异氰酸酯(7a)得到氨磺酰氯(7b)。接着在碱(如三乙胺)的存在下与所需胺(7c)反应,得到磺酰胺衍生物(7d)。

可在形成酰胺或酯的标准条件下,使氨基酸(6a)分别与适当的胺或醇反应,制备用于制备通式 I 化合物的 P1 构造单元,其中 A 是 OH、NHR³ 或 NRaRb。

P1 构造单元与 P2 支架的酸官能团偶合的通用实例在流程 8 显示。

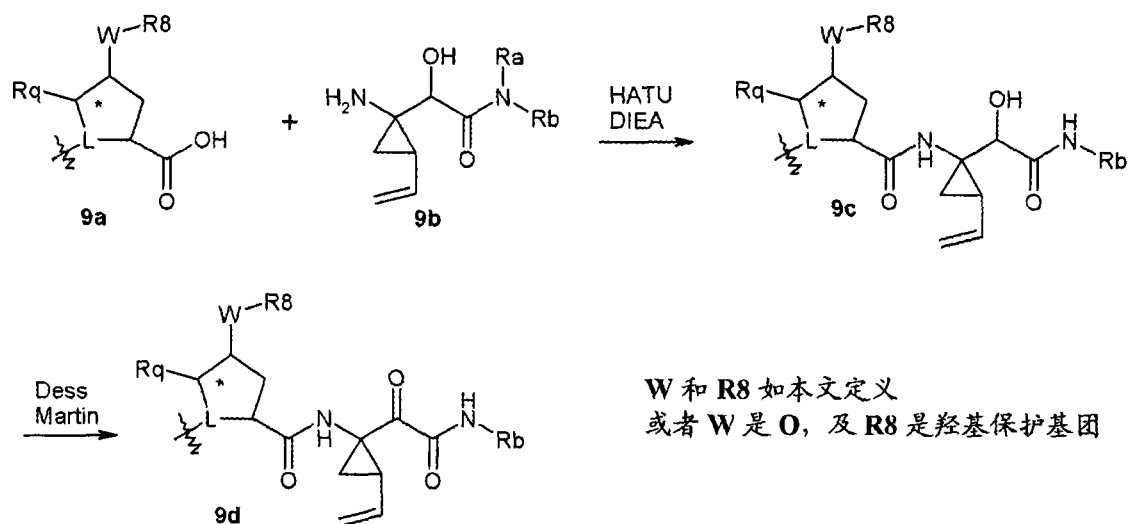


流程 8

用形成酰胺键的标准方法, 如在溶剂(如二甲基甲酰胺)中, 在碱(如二异丙胺)的存在下, 用偶合剂(如 HATU)使按照上文描述制备的 P1 构造单元(8b)与 P2 部分的酸官能团偶合, 得到酰胺(8c)。

或者, 可在合成的较晚期如最后一步引入磺酰胺基团。在这种情况下, 流程 8 的 A' 是适当保护的羧酸(如甲酯), 在磺酰胺基团偶合之前适当脱保护(如用氢氧化锂水溶液)。

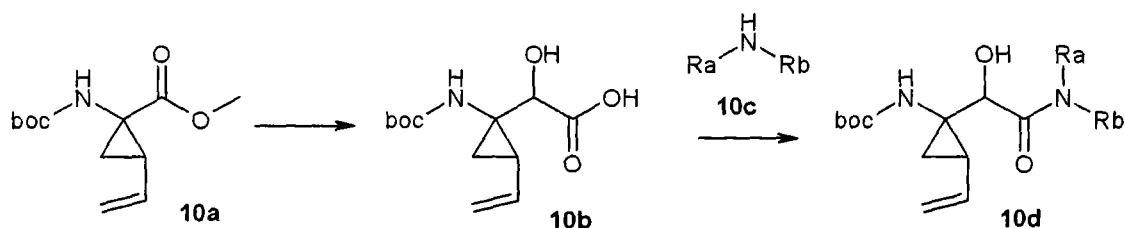
根据描述于 WO2005/028502 和 WO2005/030796 的方法可制备其中 P1 部分包含酮酰胺官能团的式 I 化合物。一个实例如流程 9 所示。



流程 9

用标准肽偶合条件, 例如在碱(如 DIPEA 或 NMM)的存在下, 用任何市售获得的偶合剂(如 HATU 或 PyBOP 等)处理, 使酸(9a)与氨基衍生物(9b)偶合, 得到酰胺(9c)。通过任何合适的氧化方法如用戴斯-马丁试剂(Dess Martin periodinane)使羟基氧化, 得到二酮基酰胺(9d)。

其中 Ra 是 H 的氨基衍生物(9b)描述于 Org. letters, 2, (2000), 2769-2772, 或者可用描述于 J. Med. Chem., 37, (1994) 2918-2929 的方法制备, 该过程在流程 10 中说明。

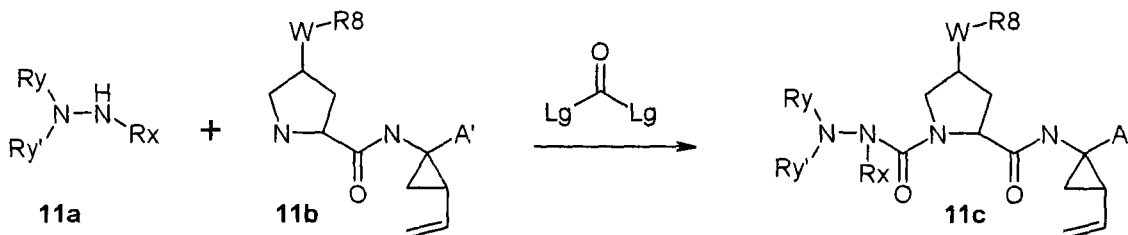


流程 10

通过与合适的氢化物试剂(如 LiBH_4)反应还原适当保护的氨基酸衍生物(10a), 得到相应的醛。将醛转化为氰醇(cyanohydrine), 例如通过用氰化钾或丙酮氰醇处理, 然后酸性水解, 接着用二碳酸二叔丁酯处理, 得到 α -羧酸(10b)。用标准肽条件使酸与所需胺偶合, 则得到酰胺(10d)。

将连接脲的胍引入杂环 P2 支架上

可按照流程 11 的描述引入通过脲官能团与 P2 支架连接的胍部分基团, 该流程说明用其中 P2 是 5 元环变量的方法。



W 和 R8 如本文限定, 或者 W 是 O, R8 是羟基保护基团

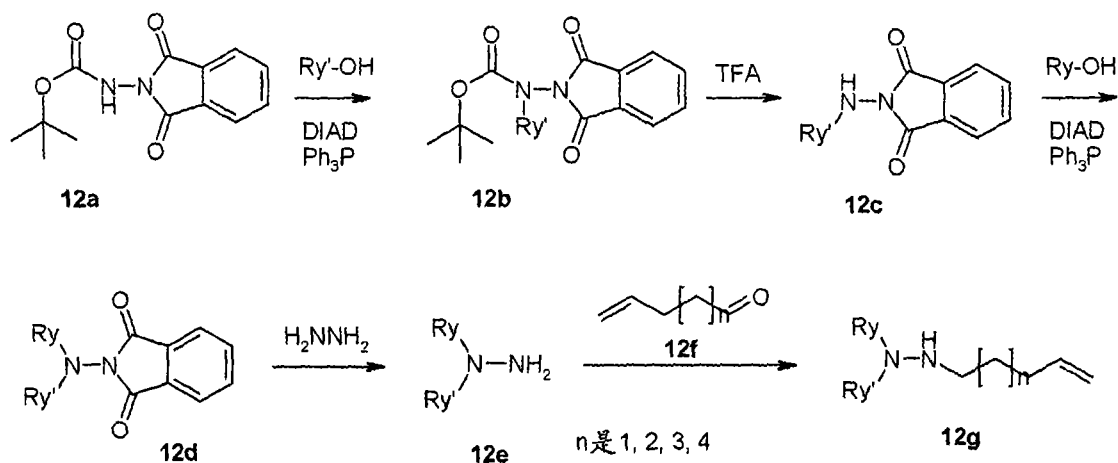
Rx 是 ω -不饱和的 5-8 元亚烷基链

A' 是被保护的羧酸、取代的酰胺或磺酰胺或者 HCR₄R₄'.

流程 11

在碱(如碳酸氢钠)的存在下, 使胍衍生物(11a)与甲酰化剂(如氯甲酸对硝基苯基酯、羰基二咪唑、光气等)反应, 然后加入 P2 构造单元(1b), 得到脲衍生物(11c)。

可通过用任何适当的烷化方法使所需 N,N-二烷基胍烷化, 制备将用于流程 11 的适当三烷基化的胍衍生物。这些方法广泛描述于文献, 流程 12 显示一种经典实例。

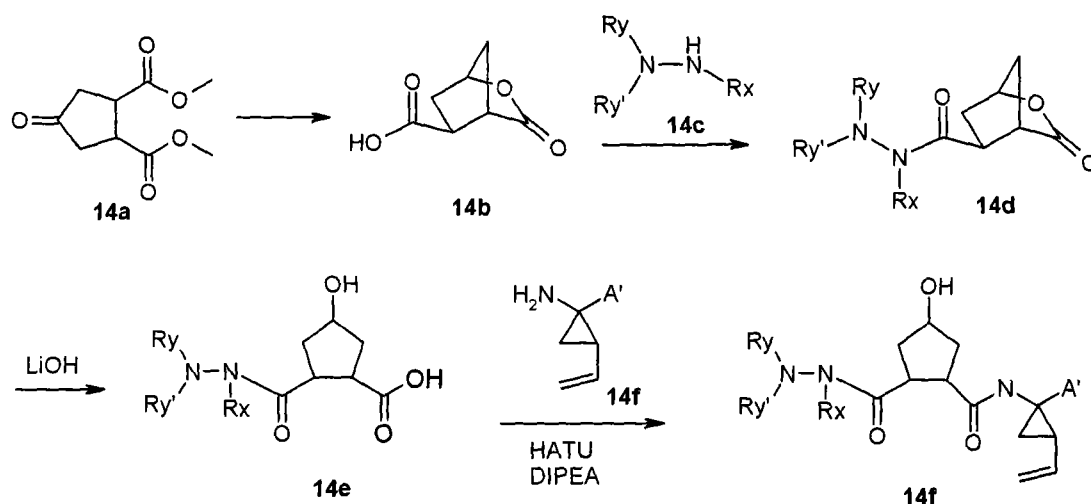


流程 12

在 Mitsunobu 条件下, 使适当保护的胍衍生物如(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-氨基甲酸叔丁酯(12a) (很容易用市售获得的 2-氨基-异吲哚-1,3-二酮制备)与所需醇 $Ry-OH$ 反应, 得到 N-烷基化的胍化合物(12b)。用标准方法脱除 boc 基, 例如酸性处理, 然后引入所需 Ry 基团(如通过 Mitsunobu 反应进行), 得到二烷基化衍生物(12d)。通过用胍或其衍生物(如胍水合物或乙酸胍)处理脱除苯二甲酰亚氨基, 得到伯胍(12e), 可用还原剂(如 $NaCNBH_4$)与适当的 ω -不饱和醛(12f)进行还原性氯化反应将其烷基化。通过合适的氧化方法(例如在溶剂如二氯甲烷中, 用 N-甲基吗啉氧化物和过钨酸四丙铵)使相应的醇氧化, 适合制备醛(12f), 得到烷基化胍衍生物(12e)。

包含碳环 P2 单元的化合物的合成

流程 14 显示制备包含饱和碳环 P2 支架即在通式 1 中 L 是 CH 的化合物的典型途径。



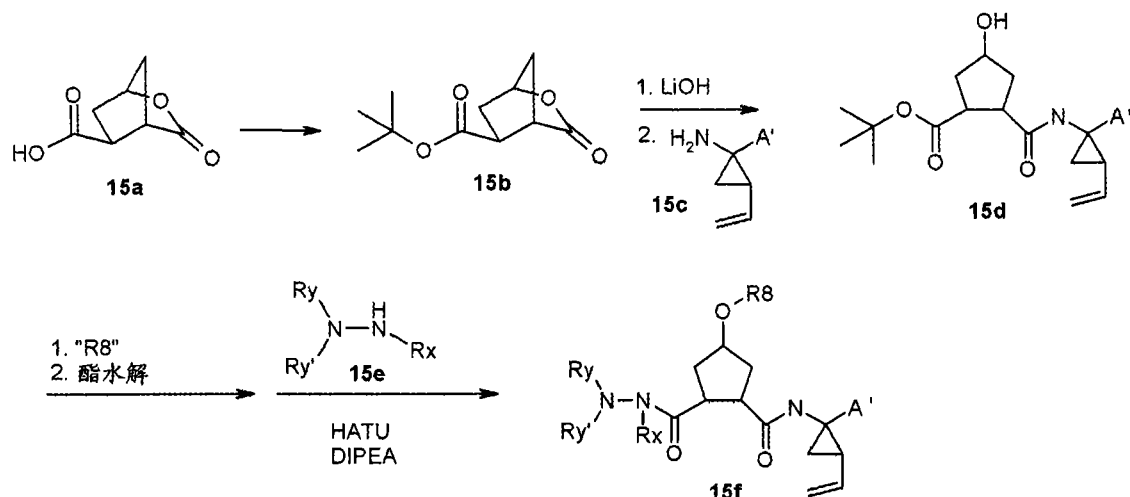
Rx 是 ω -不饱和 5-8 元烷基链。

A' 是被保护的羧酸、取代的酰胺或磺酰胺。

流程 14

可如下制备饱和环烷基支架(14b)，例如在溶剂(如甲醇)中，通过用还原剂(如硼氢化钠)还原由 Rosenquist 等描述于 Acta Chem. Scand. 46 (1992) 1127-1129 的 3,4-双(甲氧基羰基)环戊酮(14a)的酮基，接着水解酯，最后在吡啶的存在下在乙酸酐中闭环。然后在溶剂(如二甲基甲酰胺)中，用常规肽偶合条件(如用 HATU 和二异丙胺)使所得双环酸(14b)与所需胍衍生物(14c)的胺官能团偶合，得到(14d)。使(14d)的内酯打开(例如用氢氧化锂)得到酸(14e)，接着其可用常规肽偶合条件使 P1 构造单元或所需 P1 片段(14f)前体的氨基偶合。然后例如用上述适当的醇通过 Mitsunobu 反应或者通过任何其它上述合适的方法，可引入碳环的 R⁸-基团。

流程 15 显示制备包含饱和 P2 支架的式 I 化合物的备选途径，其中以相反顺序引入构造单元，即在胍部分之前引入 P1 片段。



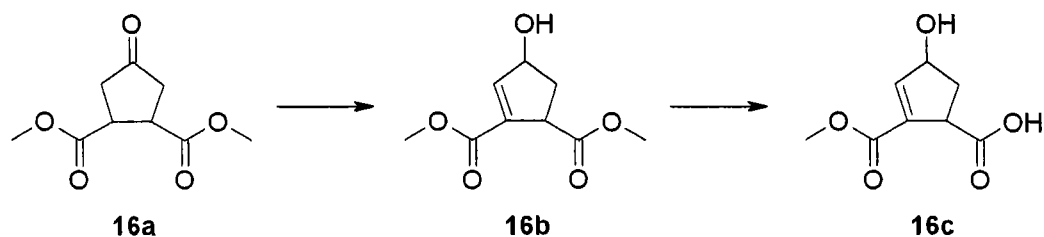
R_x 是 ω-不饱和 5-8 元烷基链。

A' 是被保护的羧酸、取代的酰胺或砜酰胺。

流程 15

将(15a)的酸基保护,例如在溶剂(如二氯甲烷)中,在碱(如二甲氨基吡啶和三乙胺)的存在下,用二碳酸二叔丁酯处理保护为叔丁酯,得到酯(15b)。用例如氢氧化锂打开内酯,然后按照流程 12 描述使 P1 构造单元(15c)偶合,或者用 P1 片段的胺基直接得到(15d)。按照上文描述引入 R⁸-基团,然后在溶剂(如二氯甲烷)中使该酯经历酸性条件(如三氟乙酸和三乙基硅烷),脱除酸保护基团,最后用上述肽偶合条件使肼部分(15e)偶合,得到酰肼衍生物(15f)。

用于制备式 I 化合物的不饱和 P2 支架可按照流程 16 制备。

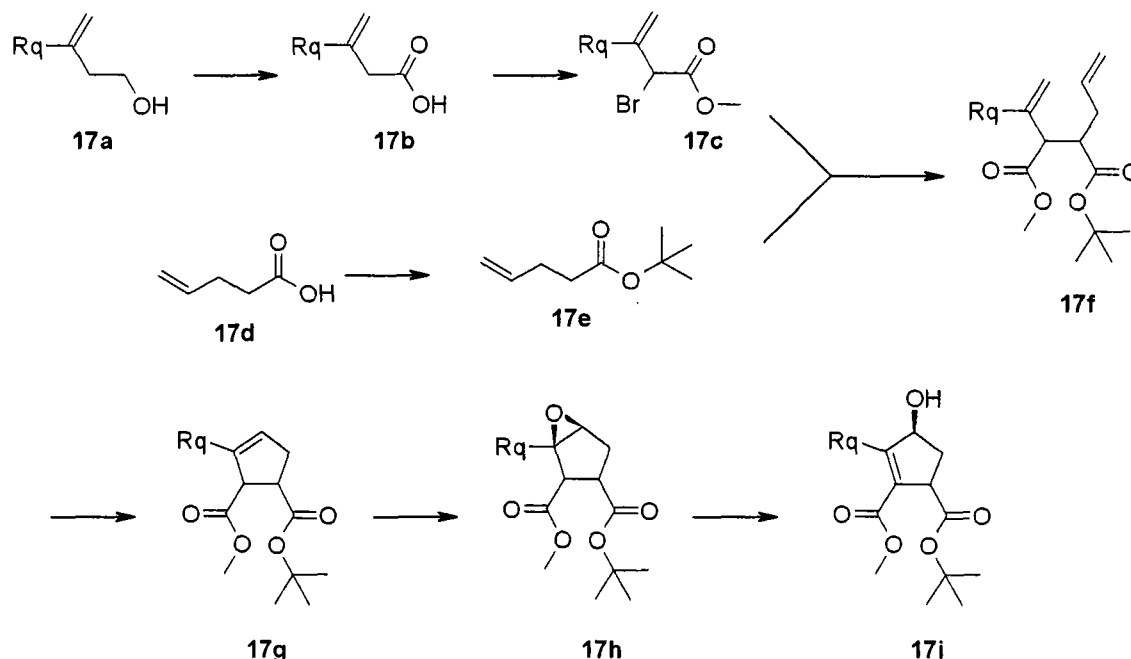


流程 16

按照 Dolby 等, J. Org. Chem. 36 (1971) 1277-1285 的描述使 3,4-双(甲氧基羰基)环戊酮(15a)进行溴化-清除反应,然后用还原剂(如硼氢化钠)还原酮官能度,得到不饱和羟基化合物(15b)。选择性酯水解(例如在溶剂如二氧六环和水混合物中用氢氧化锂)得到羟基取代的单酯衍

生物(15c)。

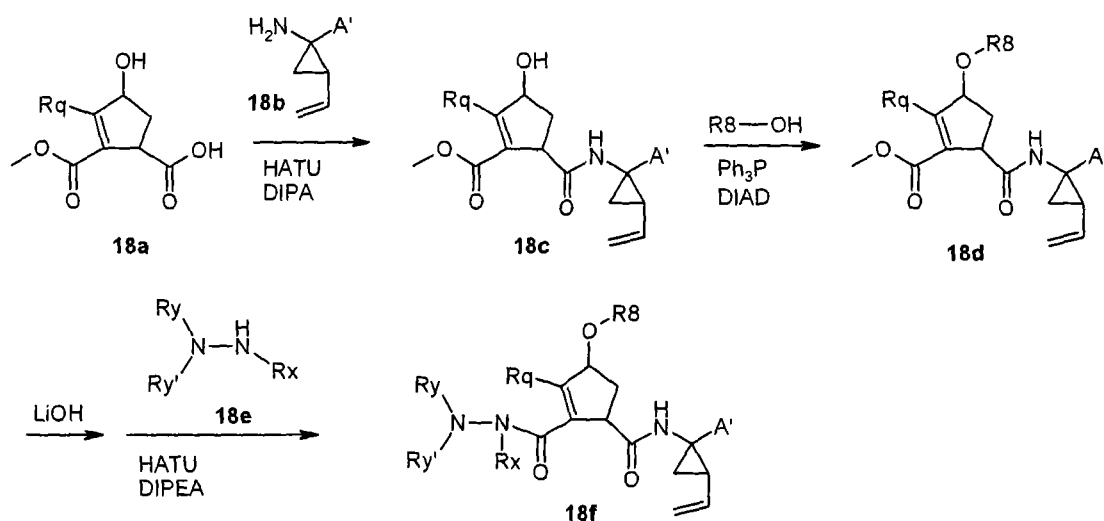
可按照流程 17 制备其中 Rq 不是氢(如甲基)的 P2 支架。



流程 17

用氧化剂(如氯铬酸吡啶)使市售获得的 3-甲基-3-丁烯-1-醇(17a)氧化,然后用乙酰氯、溴化物和甲醇处理,得到 α -溴酯(17c)。然后可使所得酯(17c)与(17e)的烯醇化物反应,例如通过在溶剂(如四氢呋喃)中用碱(如二异丙基氯化锂)处理相应的叔丁酯完成,得到烷基化化合物(17f)。可通过在碱(如二甲氨基吡啶)的存在下用二碳酸二叔丁酯处理相应的市售获得的酸(17d)(其中 k' 是 1-3)制备叔丁酯(17e)。通过进行上述烯烃复分解反应使(17f)环化,得到环戊烯衍生物(17g)。可用 Jacobsen 不对称环氧化法使(17g)立体选择性环氧化,得到环氧化物(17h)。最后,加入碱如 DBN (1,5-二氮杂双环-[4.3.0]壬-5-烯),得到醇(17i)。可任选还原化合物(17i)的双键,例如通过用催化剂(如钯/碳)催化氢化,得到相应的饱和化合物。

然后可将所得环状支架如上文描述用于完成式 1 化合物的合成。例如流程 18 所示。



R_x 是 ω -不饱和 5-8 元亚烷基链。

A' 是被保护的羧酸、取代的酰胺或磺酰胺。

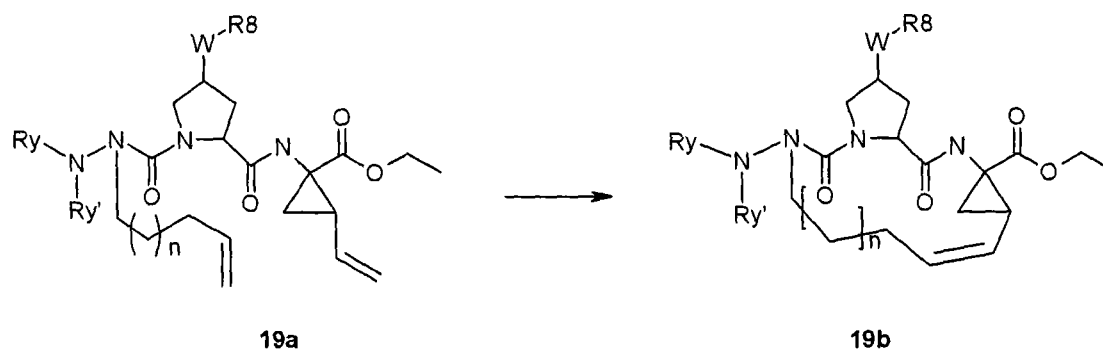
流程 18

可用标准酰胺偶合条件(如在碱(如二异丙基苯基胺等)的存在下用 HATU), 使 P1 构造单元或其合适的前体(18b)的氨基与环戊烯衍生物(18a)的酸偶合, 然后引入 R⁸-取代基(例如用上文描述的 Mitsunobu 条件), 得到(18d)。将剩余的酯水解, 接着使所需 P3 或 P3-P4 构造单元(18e)进行酰胺偶合, 然后任选处理 P1 部分, 得到通式 VI 的含环戊烯化合物(18f)。当 R⁷、R^{7'}和 A'包含官能团时, 将这些基团用本领域技术人员已知的方法任选适当保护, 参阅如上文引用的 Bodanzky 或 Greene。

大环化

通常用烯烃复分解反应(大环化)形成本发明化合物中的大环。可在大环形成之前或之后通过上述任何策略引入环状 P2 支架的取代基 W-R⁸。

流程 19 显示制备大环脲化合物的典型途径。



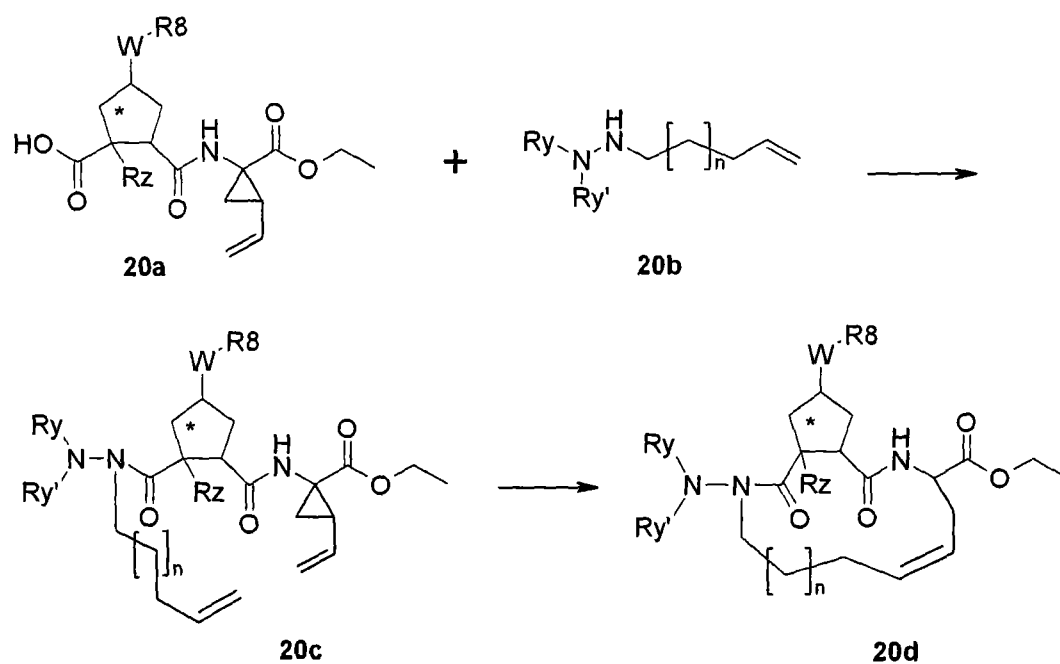
$n = 1, 2, 3, 4$

W-R8 如本文限定或者 W 是 O, R8 是羟基保护基团

流程 19

通过烯烃复分解反应, 可将按照上文描述制备的化合物(19a)转化为大环化合物。可用 Ru-基催化剂完成复分解反应, 所述催化剂有例如报道于 Miller, S.J., Blackwell, H.E.; Grubbs, R.H. J. Am. Chem. Soc. 118, (1996), 9606-9614, Kingsbury, J. S., Harrity, J. P. A., Bonitatebus, P. J., Hoveyda, A. H., J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 791-799 和 Huang 等, J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 2674-2678 的催化剂。应该理解, 也可将包含其它过渡金属如 Mo 的催化剂用于该反应。任选用本领域熟知的标准氢化方法还原双键, 由此得到相应的饱和大环衍生物。

流程 19 描述的大环化也适用于包含饱和或不饱和碳环 P2 支架的化合物, 例如流程 20 中所示。



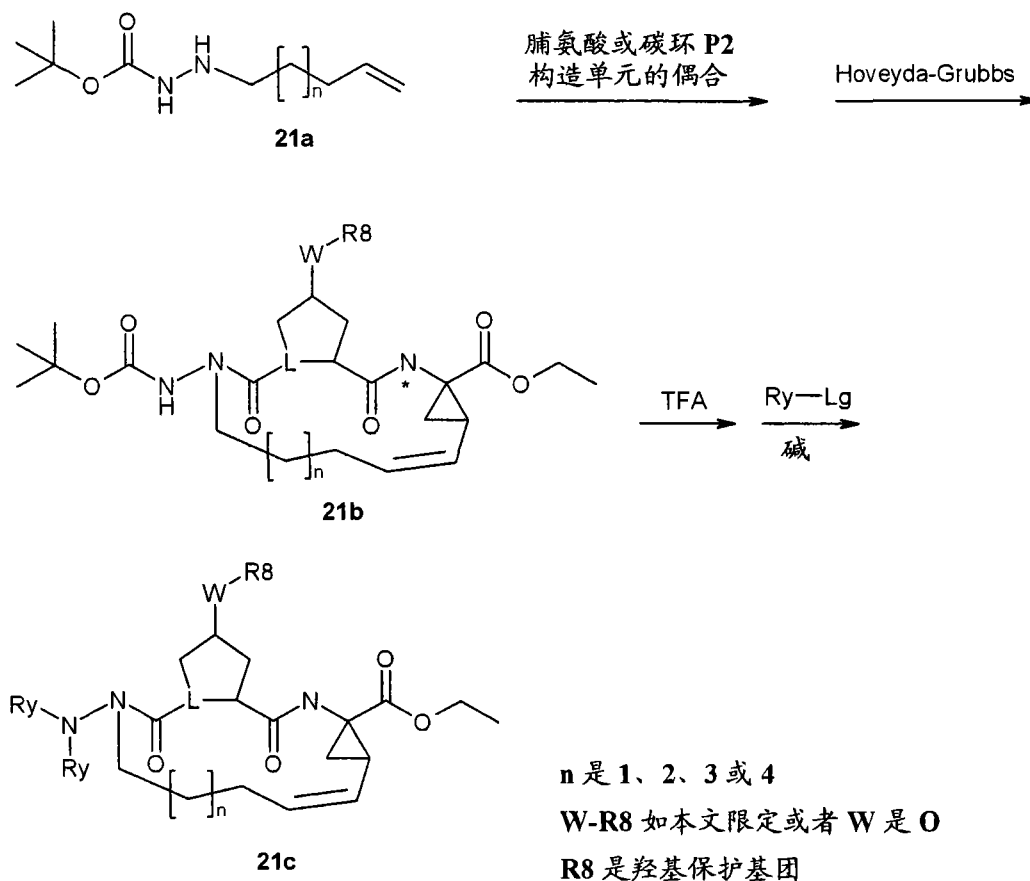
$W-R8$ 如本文限定或者 W 是 O , $R8$ 是羟基保护基团

n 是 1、2、3 或 4

流程 20

用标准肽偶合条件, 如在合适的碱(如二异丙胺)的存在下用 HATU 使胍衍生物(20b)与按照上文描述制备的 P2-P1 构造单元(21a)偶合, 得到中间体(20c)。通过流程 19 描述的烯烃复分解反应使(20c)闭环, 得到大环化合物(20d)。

或者, 可在流程 21 列出的大环化步骤之后进行胍部分的 N-烷基化。



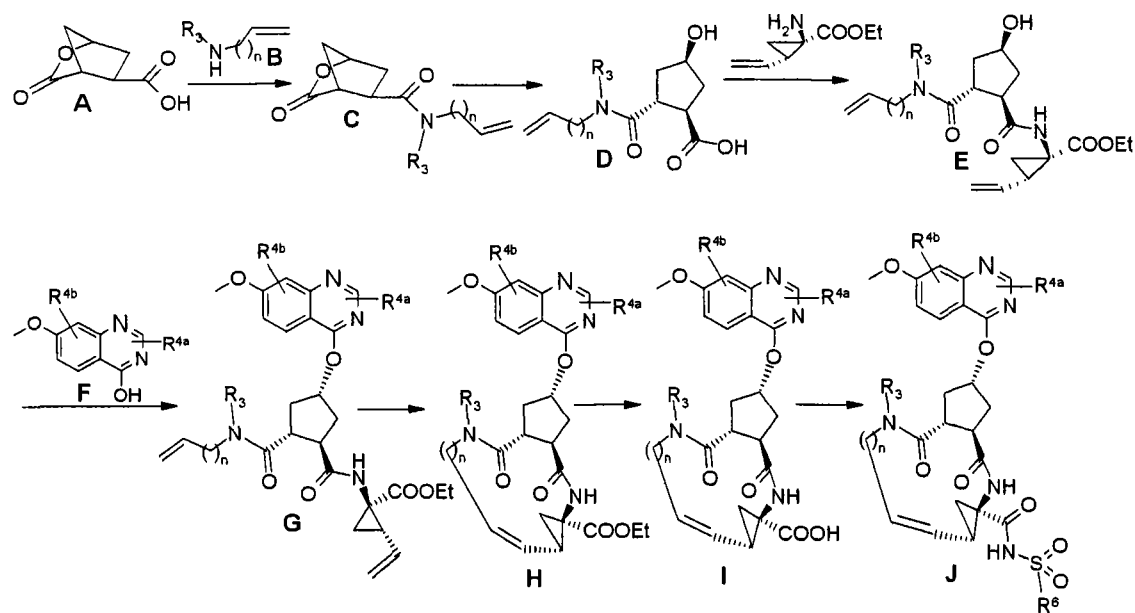
流程 21

使适当保护(如 boc 保护)的烯肼(21a)与 P2 构造单元偶合,接着进行以上流程描述的闭环复分解反应,得到大环化合物(21b)。用标准方法脱除 boc 基,例如在二氯甲烷中用 TFA 处理,接着在碱(如氢氧化钠)的存在下,用合适的烷化剂(例如烷基卤如甲基碘)烷基化,得到二烷基化化合物(21f)。例如在还原性氨化反应中使市售获得的肼基甲酸叔丁酯与所需 ω -不饱和醛反应,便利地制备 N-烷基化肼基甲酸酯(21a)。

当上述流程的中间体包含官能团时,适合对这些基团进行适当保护,然后用本领域技术人员已知的方法进行脱保护。全面的描述可参阅例如上文引用的 Bodanzky 或 Greene。

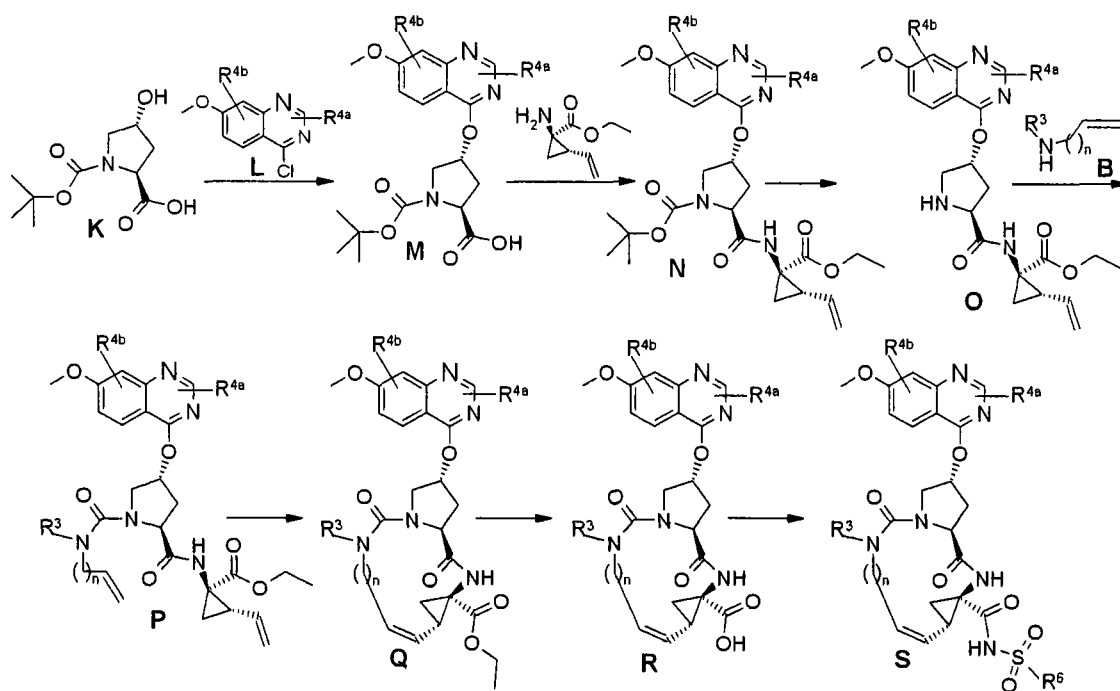
制备式(I)化合物或式(I)化合物特殊亚群的多种具体合成途径在以下流程中有一些更详细的描述。

流程 30



如流程 30 显示, 可用式 **A**、**B** 和 **F** 的化合物合成本发明化合物。在碱(如 DIPEA)的存在下, 在肽偶合剂(如 HATU 或 EDCI/HOAt)的存在下, 使内酯 **A** 与结构 **B** 的 C₃₋₁₀ 烯胺偶合, 形成式 **C** 化合物。接着打开内酯, 并在碱(如 DIPEA)的存在下, 在肽偶合剂(如 HATU 或 EDCI/HOAt)的存在下, 与 1-(氨基)-2-(乙烯基)环丙烷-羧酸乙酯偶合, 得到式 **E** 化合物。可用 Mitsunobu 型反应使化合物 **E** 与式 **F** 喹唑啉偶合。可在合适的溶剂(如 1,2-二氯乙烷、二氯甲烷或甲苯)中, 用烯烃复分解催化剂(如 Hoveyda-Grubbs 催化剂, 或双(三环己基膦)[(苯硫基)亚甲基]二氯化钨(IV)、双(三环己基膦)-3-苯基-1H-茚-1-亚基二氯化钨(IV) (Neolyst M1[®]))使所得二烯烃 **G** 经历闭环, 形成式 **H** 化合物, 可将其水解为相应的式 **I** 的酸。在碱(如 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)或 DMAP)的存在下, 在肽偶合剂(如 CDI 或 EDAC)的存在下, 使式 **I** 的酸与 R⁶SO₂NH₂ 偶合, 得到式 **J** 化合物。

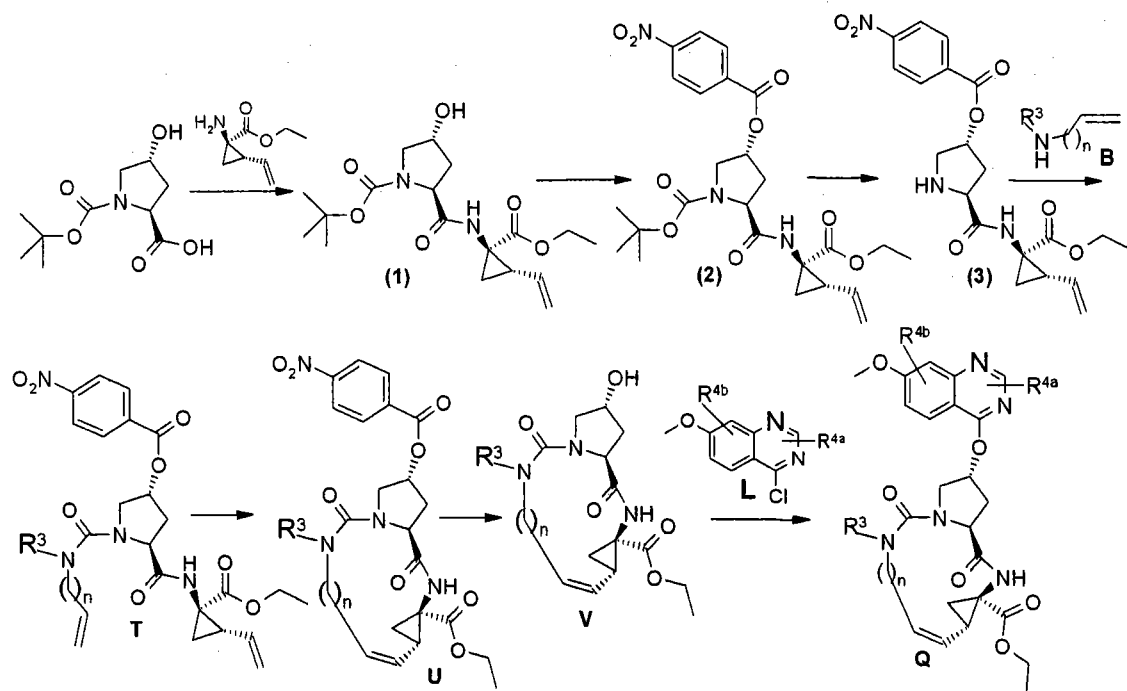
流程 31



在流程 31 中, 在碱(如 NaH 或 tBuOK)的存在下使式 **K** 化合物与氯喹唑啉 **L** 反应, 形成式 **M** 化合物。可在碱(如 DIPEA)的存在下, 在肽偶合剂(如 HATU 或 EDCI/HOAt)的存在下, 使用 1-(氨基)-2-(乙烯基)环丙烷羧酸乙酯处理所得酸 **M**, 得到式 **N** 产物。可通过在溶剂(如二氯甲烷)中用酸(如 TFA)处理, 使式 **N** 化合物的 Boc 部分脱保护, 得到式 **O** 的游离胺。接着, 在碱(如 NaHCO₃)的存在下, 通过用光气或光气等同物和式 **B** 的胺处理式 **O** 化合物, 可制备式 **P** 的脒。可在合适的溶剂(如 1,2-二氯乙烷、二氯甲烷或甲苯)中, 用烯烃复分解催化剂(如 Hoveyda-Grubbs 催化剂或者双(三环己基膦)[(苯硫基)-亚甲基]二氯化钨(IV)、双(三环己基膦)-3-苯基-1H-茚-1-亚基二氯化钨(IV) (Neolyst M1[®]))使所得二烯烃 **P** 经历闭环, 形成式 **Q** 化合物, 可将其水解为相应的式 **R** 的酸。在碱(如 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU)或 DMAP)的存在下, 在肽偶合剂(如 CDI 或 EDAC)的存在下, 使式 **R** 的酸与 R⁶SO₂NH₂ 偶合, 得到式 **S** 化合物。

式 **Q** 化合物的备选合成方法在以下流程 32 中显示。

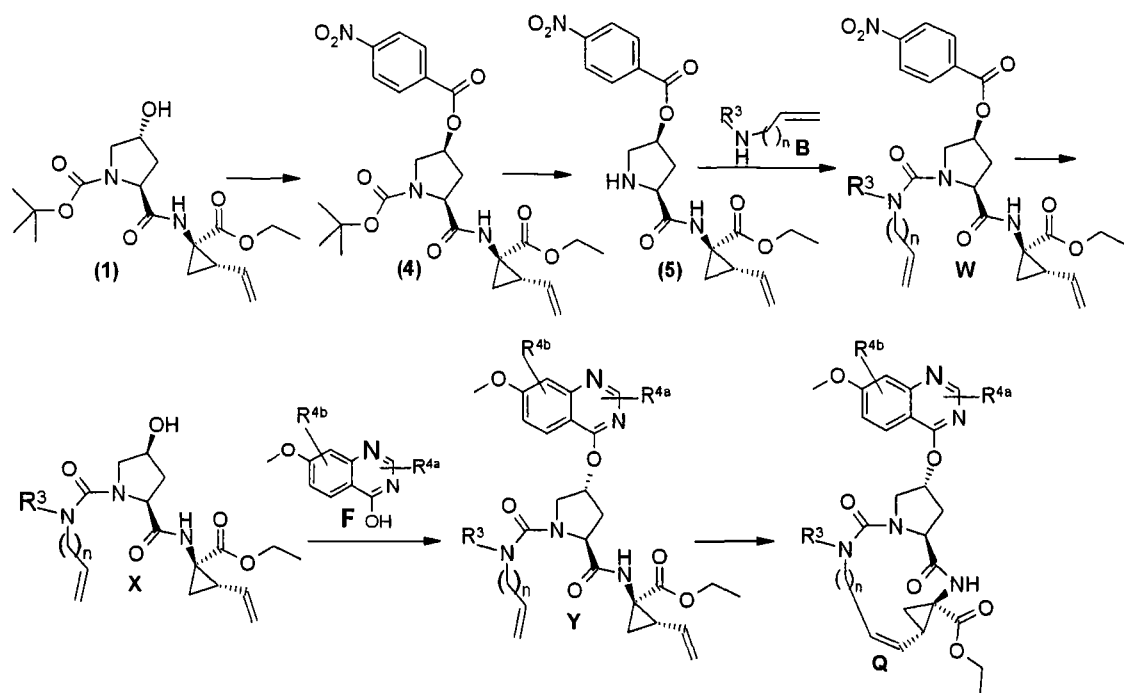
流程 32



因此,在碱(如 DIPEA)的存在下,在肽偶合剂(如 HATU 或 EDCI/HOAt)的存在下,用 1-(氨基)-2-(乙烯基)环丙烷-羧酸乙酯处理 Boc-羟基脯氨酸,得到酯(1)。用对硝基苯甲酰氯保护游离羟基,然后脱除 Boc,得到游离胺(3)。接着,在碱(如 NaHCO_3)的存在下,用光气或光气等同物和式 B 的胺处理(3),可制备式 T 的脒。在合适的溶剂(如 1,2-二氯乙烷、二氯甲烷或甲苯)中,用烯烃复分解催化剂(如 Hoveyda-Grubbs 催化剂,或者双(三环己基膦)[(苯硫基)亚甲基]二氯化钌(IV)、双(三环己基膦)-3-苯基-1H-茚-1-亚基二氯化钌(IV) (Neolyst M1[®])),可使所得二烯烃 T 闭环,形成式 U 化合物,可将其用氢氧化物(如氢氧化锂)脱保护,得到相应的式 V 的醇。可在碱(如 NaH 或 tBuOK)的存在下,用式 V 化合物和氯异喹啉 L 引入 P2 喹唑啉,得到式 Q 化合物。

式 Q 化合物的备选合成方法在以下流程 33 显示。

流程 33



因此, 将脯氨酸衍生物(1)用对硝基苯甲酸保护, 接着脱除 Boc, 得到游离胺(5)。随后, 在碱(如 $NaHCO_3$)的存在下, 用光气或光气等同物和式 B 的胺处理(5), 可制备式 W 的脲。可用氢氧化物(如氢氧化锂)使式 W 的化合物脱保护, 得到相应的式 X 的醇。用 Mitsunobu 反应, 可用式 X 化合物和羟基异喹啉 F 引入 P2 异喹啉, 得到式 Y 化合物。在合适的溶剂(如 1,2-二氯乙烷、二氯甲烷或甲苯)中, 可用烯烃复分解催化剂(如 Hoveyda-Grubbs 催化剂等)使所得二烯烃 Y 闭环, 形成式 Q 化合物。

(仅)在以上流程 28-33 中, R^3 相当于本发明的 $NRyRy'$, X 相当于 L, R^{4a} 相当于 R^9 , R^{4b} 和 $R^{4b'}$ 相当于其它 R^8 取代基, R^5 相当于 R^1 , R^6 相当于 R^3 , 如上文式(I)化合物或其任何亚群的限定。虽然流程 28-33 用所含 W- R^8 为喹唑啉醚的化合物举例说明, 但很容易明白相应的方法适用于其它-W- R^8 值。

以上流程的反应可在合适溶剂中在碱的存在下进行, 所述碱例如碱金属碳酸盐或氢氧化物, 如碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯; 或者有机碱例如三烷基胺, 如三乙胺。该反应的合适溶剂是例如醚(如 THF、二

氧六环)、卤代烃(如二氯甲烷、 CHCl_3 、甲苯)、极性非质子溶剂(如 DMF、DMSO、DMA 等)。

可按照本领域已知的官能团转化反应(包括下文描述的反应)将式(I)化合物相互转化。

用于制备式(I)化合物的许多中间体是已知的化合物或者已知化合物的类似物,可按照技术人员很容易实现的本领域已知方法的修饰制备。下文更详细地给出中间体的多种制备方法。

可按照本领域已知的将三价氮转化为其 N-氧化物形式的方法将式(I)化合物转化为相应的 N-氧化物形式。通过使式(I)的原料与适当的有机或无机过氧化物反应,通常可进行所述 N-氧化反应。适当的无机过氧化物包括例如过氧化氢、碱金属或碱土金属过氧化物(如过氧化钠、过氧化钾);适当的有机过氧化物可包括过氧酸例如过氧苯甲酸或卤代取代的过氧苯甲酸(如 3-氯过氧苯甲酸)、过氧链烷酸(如过氧乙酸)、烷基氢过氧化物(如叔丁基氢过氧化物)。合适的溶剂是例如水、低级醇(如乙醇等)、烃(如甲苯)、酮(如 2-丁酮)、卤代烃(如二氯甲烷)及此类溶剂的混合物。

通过应用本领域已知的程序,可得到式(I)化合物的纯立体化学异构形式。可将非对映体用物理方法分离,例如选择性结晶和层析技术,如逆流分溶、液相层析等。

获得的式(I)化合物可能是对映体外消旋混合物,所述混合物可用本领域已知的拆分程序相互分离。通过分别与合适的手性酸或手性碱反应,可将足够碱性或酸性的外消旋式(I)化合物转化为相应的非对映体盐形式。然后将所述非对映体盐形式分离,例如通过选择性或分步结晶,用碱或酸从中释放对映体。分离式(I)化合物对映体形式的备选方法包括液相层析,特别是用手性固定相的液相层析。所述纯立体化学异构形式也可衍生自适当原料的相应的纯立体化学异构形式,前提是所述反应立体特异性地发生。优选如果需要特异性立体异构体,可

通过立体特异性制备方法合成所述化合物。这些方法优选可应用对映体纯的原料。

在又一方面，本发明涉及一种药用组合物，所述药用组合物包含治疗有效量的本文指定的式(I)化合物，或本文指定的式(I)化合物的任何亚组的化合物，以及药学上可接受的载体。在本文中治疗有效量是在受感染患者或面临感染危险的患者中，足够预防性对抗、稳定或减少病毒感染特别是 HCV 病毒感染的量。在还有又一方面，本发明涉及制备本文指定的药用组合物的方法，所述方法包括使药学上可接受的载体与治疗有效量的本文指定的式(I)化合物或者本文指定的式(I)化合物的任何亚组的化合物紧密地混合。

因此，可将本发明化合物或其任何亚群配制为用于各种给药目的的各种药物形式。适当的组合物是指通常用于系统性给药的所有组合物。为了制备本发明的药用组合物，使有效量的任选采用盐或金属络合物形式的特殊化合物作为活性成分，与药学上可接受的载体紧密混合合并，根据给药所需的制剂形式，所述载体可采用多种形式。这些药用组合物优选采用合适的单位剂型，特别适合口服、直肠、经皮或胃肠外注射给药。例如，制备口服剂型的组合物时，可用任何常用的药用介质，例如在口服液体制剂如混悬液、糖浆剂、酏剂、乳剂和溶液的情况下用如水、二醇、油脂、醇等；或在散剂、丸剂、胶囊剂和片剂的情况下用固体载体如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。因为容易给药，所以片剂和胶囊剂代表最优选的口服剂量单位形式，在这种情况下显然用固体药用载体。对于胃肠外组合物，尽管例如为了帮助溶解可包括其它成分，但载体将通常包含无菌水(至少大部分)。例如可制备注射液，其中载体包括盐水溶液、糖溶液或盐水和糖溶液混合物。也可制备注射混悬液，在这种情况下可用适当的液体载体、悬浮剂等。还包括意欲在使用前即时转化为液体形式制剂的固体形式制剂。在适合经皮给药的组合物中，载体任选包括渗透增强

剂和/或合适的湿润剂，任选与比例较小的任何性质的合适添加剂合并，所述添加剂对皮肤无显著的有害效应。

也可通过本领域所用通过这种途径给药的方法和配制方式通过经口吸入或吹入给予本发明化合物。因此，通常可将本发明化合物以溶液、混悬液或干粉剂的形式给予肺，优选溶液。为了通过经口吸入或吹入传递溶液、混悬液或干粉剂而开发的任何系统都适合本发明化合物的给药。

因此，本发明还提供适合通过经口吸入或吹入给药的药用组合物，所述药用组合物包含式(I)化合物和药学上可接受的载体。优选通过吸入喷雾或雾化给药的溶液给予本发明化合物。

为了便于给药和剂量的均匀性，特别优选将上述药用组合物配制为单位剂型。用于本文的单位剂型指适合作为单一剂量的物理离散单位，各单位包含与所需药用载体混合的经计算可产生所需治疗效应的预定量活性成分。此类单位剂型的实例是片剂(包括刻痕片或包衣片)、胶囊剂、丸剂、栓剂、散剂包(powder packets)、补强片、注射溶液或混悬液等及其分离的多剂量包装(multiples)。

式(I)化合物显示抗病毒特性。可用本发明化合物和方法治疗的病毒感染及其相关疾病包括由 HCV 及其它致病黄病毒引起的感染，所述病毒有例如黄热病病毒、登革热(1-4 型)病毒、圣路易士脑炎病毒、日本脑炎病毒、墨累谷脑炎病毒、西尼罗病毒和库京病毒。HCV 相关性疾病包括进行性肝纤维化、导致肝硬化的炎症和坏死、末期肝病和 HCC；与其它致病黄病毒有关的疾病包括黄热病、登革热、出血热和脑炎。而且大量本发明化合物具有抗 HCV 突变株的活性。此外，许多本发明化合物显示良好的药动学分布曲线，在生物利用度方面具有吸引人的特性，包括可接受的半衰期、AUC (曲线下面积)和峰值，不存在例如不能迅速起效和组织停留不充分的不良现象。

根据 Lohmann 等(1999) Science 285:110-113 的细胞 HCV 复制子系统，对 Krieger 等(2001) Journal of Virology 75: 4614-4624 进一步修

饰, 测试式(I)化合物抗 HCV 的体外抗病毒活性, 所述系统在实施例部分进一步举例说明。虽然该模型不是 HCV 的完全感染模型, 但却是目前可用的被广泛接受作为最坚固和有效的 HCV RNA 自主复制模型。在该细胞模型中表现抗 HCV 活性的化合物可视为治疗哺乳动物 HCV 感染的进一步开发的备选物。应理解重要的是区分特异性干扰 HCV 功能的化合物与在 HCV 复制子模型中表现细胞毒性或细胞抑制效应、从而降低 HCV RNA 或连锁的报道因子酶浓度的化合物。本领域已知评估细胞的细胞毒性的测定以例如用氟源性氧化还原染料如刃天青测定线粒体酶的活性为基础。而且, 用细胞计数器筛网评估连锁的报道基因活性的非选择性抑制, 如萤火虫荧光素酶。通过稳定转染荧光素酶报道基因可装备合适的细胞类型, 该基因的表达取决于组成性活性基因启动子, 可将这样的细胞作为计数器-筛网清除非选择性抑制剂。

由于具有抗病毒特性、特别是抗 HCV 特性, 所以式(I)化合物或其任何亚群、其前药、N-氧化物、加成盐、季胺、金属络合物和立体化学异构形式, 可用于治疗经受病毒感染特别是 HCV 感染的个体, 并预防这些感染。一般而言, 本发明化合物可用于治疗被病毒特别是黄病毒如 HCV 感染的温血动物。

因此本发明化合物或其任何亚群可作为药物使用。所述作为药物或治疗方法的用途包括以有效对抗与病毒感染特别是 HCV 感染有关的疾病的量系统性给予病毒感染的患者或对病毒感染易感的患者。

本发明还涉及本化合物或其任何亚群在制备用于治疗或预防病毒感染特别是 HCV 感染的药物中的用途。

本发明还涉及治疗被病毒感染或面临被病毒特别是 HCV 感染的危险的温血动物的方法, 所述方法包括给予抗病毒有效量的本文指定的式(I)化合物, 或者本文指定的式(I)化合物的任何亚组的化合物。

通常考虑抗病毒的有效日剂量将为 0.01 mg/kg-500 mg/kg 体重, 更优选 0.1 mg/kg-50 mg/kg 体重。适当地在一天中以适当间隔分为 2、

3、4 或更多种亚剂量给予所需剂量。可将所述亚剂量配制为单位剂型，如每单位剂型包含 1-1000 mg、特别是 5-200 mg 活性成分。

给予的精确剂量和频率取决于所用具体式(I)化合物、受治疗的具体疾病、受治疗疾病的严重度、具体患者的年龄、体重、性别、疾病程度和一般健康状况以及个体可能摄入的其它药物，如本领域技术人员所熟知。而且，显然可根据受治疗患者的反应和/或根据给出本发明化合物处方的医生的评估降低或增加所述有效日剂量。因此上文叙述的有效日剂量范围只是指导性的。

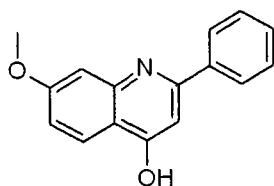
而且，可将目前已知的抗 HCV 化合物如干扰素- α (IFN- α)、聚乙二醇化干扰素- α 和/或利巴韦林与式(I)化合物的组合用作联合疗法的药物。术语“联合疗法”涉及必须包含(a)式(I)化合物和(b)任选另一种抗 HCV 化合物的产品，作为组合制剂同时、单独或按顺序用于治疗 HCV 感染，特别是治疗 HCV 感染。因此，为了对抗或治疗 HCV 感染，可将式(I)化合物与其它药物合并联合给药，所述药物有例如干扰素- α (IFN- α)、聚乙二醇化干扰素- α 和/或利巴韦林，以及基于靶向对抗 HCV 表位抗体、小干扰 RNA (Si RNA)、核酶、DNAzymes、反义 RNA 的治疗剂，如 NS3 蛋白酶、NS3 解旋酶和 NS5B 聚合酶的小分子拮抗剂。

因此，本发明涉及如上文限定的式(I)化合物或其任何亚群在制备用于抑制感染 HCV 病毒的哺乳动物的 HCV 活性的药物中的用途，其中所述药物用于联合疗法，所述联合疗法优选包含式(I)化合物和(聚乙二醇化) IFN- α 和/或利巴韦林和任选抗 HIV 化合物。例如在容易被 Cyp3A4 迅速代谢的药物中，同时给予 HIV 蛋白酶抑制剂如利托那韦可降低将给予的剂量方案。

实施方案的详细说明

现在将参考下列非限制性实施例，通过只用于举例说明的方式描述本发明的各种实施方案。

实施例 1

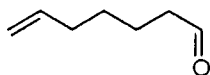


7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-醇(1)

向装有甲苯(100 mL)的搅拌圆底烧瓶内加入苯甲酰乙酸乙酯(18.7 g, 97 mmol)和间茴香胺(12 g, 97 mmol)。加入 4 M HCl/二氧六环(0.5 mL)，使反应混合物回流 6 小时(140°C)。将混合物与甲苯共蒸发。向粗混合物内加入二苯基醚(50 mL)，将混合物加热至 280°C 2 小时。当在 Dean Stark 分水器中收集理论量乙醇(6 mL)时，停止加热，使混合物冷却至室温。使粗混合物溶于 CH₂Cl₂ (100 mL)中，搅拌 30 分钟。将形成的沉淀物滤出，干燥得到 1 (4.12 g, 16.4 mmol, 17 %)：淡黄色粉末状物。

¹H (300 MHz, DMSO-D₆): δ 3.8 (s, 3H), 6.24 (s, 1H), 6.88-6.96 (dd, 1H, *J* = 9.07 Hz, *J* = 2.47 Hz), 7.19 (d, 1H, *J* = 2.19 Hz), 7.56 (t, 3H, *J* = 2.19 Hz), 7.8 (dd, 2H, *J* = 7.14 Hz, *J* = 2.19 Hz), 8.0 (d, 1H, *J* = 9.06 Hz); ¹³C (75.5 MHz, DMSO-D₆): δ 55.3, 99.6, 106.9, 113.1, 119.1, 126.4, 127.5, 128.8, 130.2, 134.1, 142.2, 149.4, 161.8, 176.4.

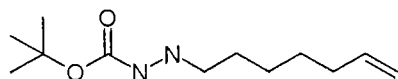
实施例 2



庚-6-烯醛(2)

向庚-6-烯-1-醇(1 mL, 7.44 mmol)和 N-甲基吗啉 N-氧化物(1.308 g, 11.17 mmol)在 DCM (17 mL)中的溶液内加入基础分子筛(3.5 g, 4 Å)。在室温和氮气气氛下将混合物搅拌 10 分钟，然后加入过钨酸四丙铵 (TPAP) (131 mg, 0.37 mmol)。再搅拌 2.5 小时后，用硅藻土过滤溶液。然后小心地蒸发溶剂，将剩余液体快速柱层析(DCM)纯化，得到挥发性醛(620 mg, 74%)，为油状物。

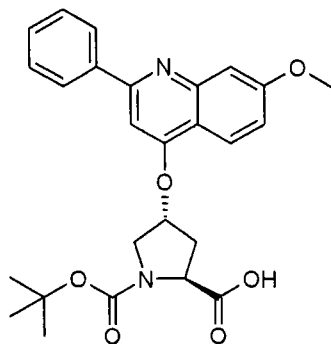
实施例 3



N'-庚-6-烯-(E)-亚基-胍羧酸叔丁酯(3)

向化合物 2 (68 mg, 0.610 mmol)和胍基甲酸叔丁酯(81 mg, 0.613 mmol)在 MeOH (5 mL)中的溶液内加入基础分子筛(115 mg, 3Å)。将混合物搅拌 3 小时, 然后用硅藻土过滤和蒸发。使残留物溶于无水 THF (3 mL)和 AcOH (3mL)中。加入 NaBH₃CN (95 mg, 1.51 mmol), 将溶液搅拌过夜。将反应混合物用饱和 NaHCO₃ 溶液(6 mL)和 EtOAc (6 mL)稀释。将有机相用盐水、饱和 NaHCO₃、盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥和蒸发。将氰硼烷加成物通过用 MeOH (3 mL)和 2 M NaOH (1.9 mL)处理水解。将混合物搅拌 2 小时, 蒸发 MeOH。加入 H₂O (5 mL)和 DCM (5 mL), 用 DCM 提取水相 3 次。将合并的有机相干燥和蒸发。快速柱层析(甲苯/含 1 %三乙胺的乙酸乙酯 9:1 和甲苯/含 1 %三乙胺的乙酸乙酯 6:1)纯化, 得到标题化合物(85 mg, 61 %)为油状物。

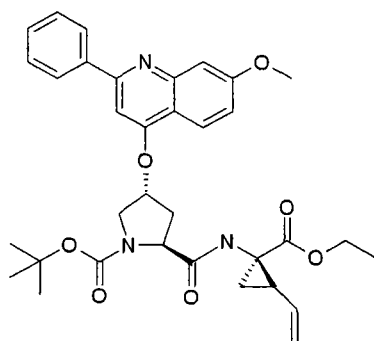
实施例 4



N-Boc-4R-(2-苯基-7-甲氧基喹啉-4-氧代)脯氨酸(4)

将叔丁醇钾(4.5 g, 40.1 mmol)加入 N-Boc-反式-4-羟基-L-脯氨酸 (3.9 g, 16.9 mmol)在 DMSO (90 mL)中的搅拌溶液内。1 小时后加入 4-氯代-2-苯基-7-甲氧基喹啉(4.5 g, 16.7 mmol), 在室温下搅拌 12 小时。将混合物用水(180 mL)稀释, 用乙酸乙酯(1×30 mL)洗涤, 用 1N HCl 中和。将固体过滤, 用水洗涤和干燥, 得到 HPLC 纯度>95%的标题产物(4.65 g, 10 mmol)。M+H⁺ 464.2。

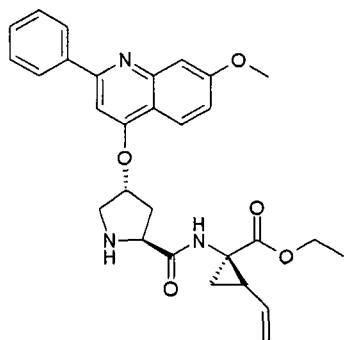
实施例 5



2-(1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(5)

将二异丙基乙胺(187 μL , 1.08 mmol)加入 1-氨基-2-乙烯基-环丙烷羧酸乙酯(41 mg, 0.26 mmol)、化合物 4 (11 mg, 0.22 mmol)、HATU (204 mg, 0.54 mmol)在 DMF (4 mL)中的溶液内。在室温下搅拌 1 小时后, 加入二氯甲烷(4 mL)。将溶液用 NaHCO_3 (sat)水溶液和两份水洗涤。将有机层干燥和浓缩。产物的纯度足够(HPLC >95 %)用于下一步。 $\text{M}+\text{H}^+$ 602.2。

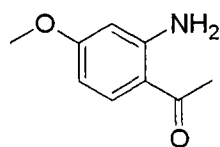
实施例 6



1-([4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧基)-吡咯烷-2-羰基]-氨基)-2-乙烯基-环丙烷羧酸乙酯(6)

在室温下将化合物 5 置于 TFA-DCM 1:2 (3 mL)中 60 分钟。加入甲苯(3 mL)。将样品共蒸发至干。HPLC 纯度>95%。 $\text{M}+\text{H}^+$ 502.4。

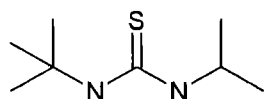
实施例 7



1-(2-氨基-4-甲氧基苯基)乙酮(7)

使间茴香胺(10.0 g, 82 mmol)溶于 CH_2Cl_2 (50 mL)中, 将溶液冷却至 -50°C 。用 20 分钟缓慢加入 BCl_3 (1 M 在 CH_2Cl_2 中, 82 mL, 82 mmol), 然后将混合物在 -50°C 搅拌 30 分钟, 接着先后加入 AcCl (6.0 mL, 84 mmol)和 AlCl_3 (11 g, 82 mmol)。将混合物在 -50°C 搅拌 1 小时, 然后让其达到室温。在室温下搅拌过夜后, 将溶液在 40°C 加热 4 小时, 然后将混合物倾至冰上。用 10 % NaOH (w/v)碱化水性混合物, 用 EtOAc (4×200 mL)提取。将合并的有机相用盐水洗涤, 干燥(MgSO_4)和蒸发, 得到黑色固体, 将其快速柱层析(乙醚/ CH_2Cl_2 20:80)纯化。使所得固体在乙醚/己烷中再结晶, 得到标题化合物(5.6 g, 42 %), 为有光泽的黄褐色叶状物。

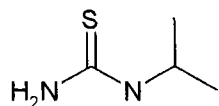
实施例 8



N-(叔丁基)-N'-异丙基硫脲(8)

将异丙胺(4.0 mL, 47 mmol)和二异丙基乙胺(DIEA) (6.8 mL, 39 mmol)加入异硫氰酸叔丁酯(5.0 mL, 39 mmol)在 CH_2Cl_2 (200 mL)中的溶液内, 在室温下将混合物搅拌 2 小时。将反应混合物用 EtOAc 稀释, 用 10 %枸橼酸(2×)、饱和 NaHCO_3 (2×)、 H_2O (2×)和盐水(1×)洗涤。将有机层干燥(MgSO_4)和蒸发, 如此得到化合物 94 (3.3 g, 52 %), 为白色固体, 不需再纯化即可使用。

实施例 9

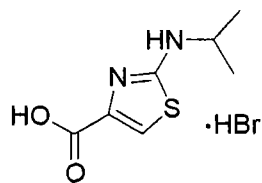


N-异丙基硫脲(9)

使化合物 8 (3.3 g, 20 mmol)溶于浓 HCl (45 mL)中, 使溶液回流 40 分钟。让混合物冷却至室温, 然后在冰浴中冷却, 用固体饱和 NaHCO_3 碱化至 pH 9.5, 然后将产物提取入 EtOAc (3×)内。将合并的

有机相用 H_2O (2×)和盐水(1×)洗涤,干燥(MgSO_4)和蒸发,得到粗标题化合物(2.1 g, 90 %), 不需再纯化即可使用。

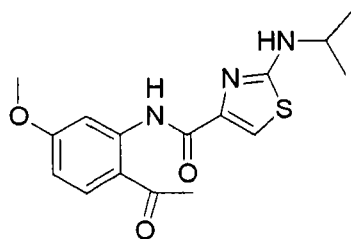
实施例 10



2-(异丙基氨基)-1,3-噻唑-4-羧酸氢溴酸盐(10)

将化合物 9 (2.1 g, 18 mmol)和 3-溴丙酮酸(3.0 g, 18 mmol)在二氧六环(180 mL)中的混悬液加热至 80°C 。达到 80°C 后, 混合物变透明, 然后产物很快开始沉淀为白色固体。加热 2 小时后, 使反应混合物冷却至室温, 将沉淀物滤出和收集。这得到纯标题化合物(4.4 g, 94 %).

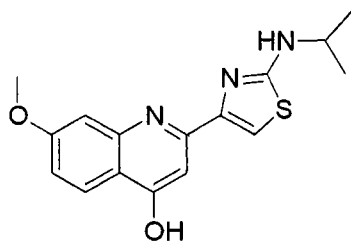
实施例 11



N-(2-乙酰基-5-甲氧基苯基)-2-(异丙基氨基)-1,3-噻唑-4-羧酰胺(11)

将化合物 10 (4.4 g, 16.5 mmol)和苯胺衍生物 7 (2.75 g, 16.5 mmol)在吡啶(140 mL)中的混合物冷却至 -30°C (冷却后, 透明溶液部分变成混悬液)。用 5 分钟时间缓慢加入 POCl_3 (3.3 mL, 35 mmol)。在 -30°C 将混合物搅拌 1 小时, 然后让其达到室温。在室温下搅拌 1.5 小时后, 将反应混合物倾至冰上, 用固体饱和 NaHCO_3 将 pH 调节至约 9-10。将粗产物提取入 CH_2Cl_2 (3×)中, 将合并的有机相干燥(MgSO_4)和蒸发。将粗的深米色固体快速柱层析(己烷/ EtOAc 55:45)纯化, 得到化合物 47 (5.6 g, 76 %), 为浅黄色固体。

实施例 12

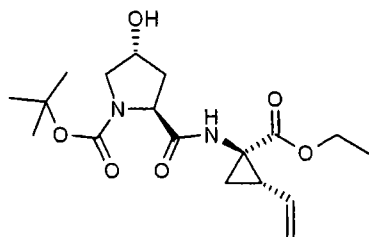


2-[2-(异丙基氨基)-1,3-噻唑-4-基]-7-甲氧基喹啉-4-醇(12)

将 t-BuOK (2.42 g, 21 mmol) 在无水 t-BuOH (40 mL) 中的溶液加热至回流。用 5 分钟分批加入化合物 11 (1.8 g, 5.4 mmol)，将形成的深红色溶液再回流搅拌 20 分钟。将混合物冷却至室温，加入 HCl (4 M 在二氧六环中, 8.0 mL, 32 mmol)，然后真空浓缩反应混合物。为了保证除去所有 HCl 和二氧六环，使粗产物再溶于 CH₂Cl₂ 中 2 次，彻底蒸发，得到轻微不纯的化合物 98 的 HCl 盐(1.62 g)，为褐色固体。使产物溶于 CH₂Cl₂ 中，用饱和 NaHCO₃ 洗涤，然后将水相用 CH₂Cl₂ 提取几次。将合并的有机相干燥(MgSO₄)和蒸发，得到呈浅褐色固体的标题化合物(1.38 g, 81 %) (HPLC 测试纯度 > 95 %)。

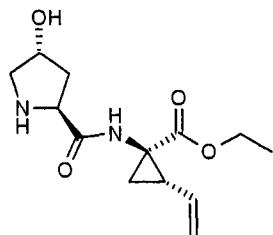
¹H-NMR (MeOH-*d*₄, 400 MHz): δ 1.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 3.93 (s, 3H), 3.95-4.07 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.99 (dd, *J* = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H).

实施例 13



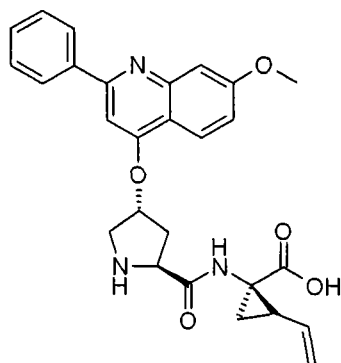
(2S,4R)-2-((1S,2R)-1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-羟基-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(13)

将 HATU (6 g)、二异丙基乙胺(6.8 mL)、(1R,2S)-1-氨基-2-乙烯基-环丙烷羧酸乙酯(1.5 g)和 BOC-L-羟基脯氨酸(1.6 g)在二氯甲烷中的溶液搅拌 1 小时。将混合物用 DCM-NaHCO₃ (aq)提取，干燥和浓缩。HPLC 纯度约 90% M+H⁺ 369.1。

实施例 14

(1S,2R)-1-[(2S,4R)-(4-羟基-吡咯烷-2-羰基)-氨基]-2-乙烯基-环丙烷羧酸乙酯(14)

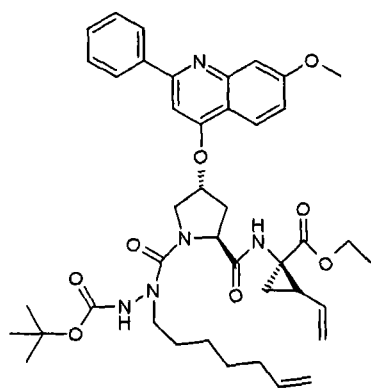
将化合物 13 置于 30%三氟乙酸/二氯甲烷和 1% MeOH 中 2 小时, 然后浓缩至干。使残留物再溶于二氯甲烷中, 边搅拌边加入 1N NaOH 达到 pH 10-11。将有机层分离和浓缩, 得到 1.6 g 标题产物。HPLC 纯度约 90% $M+H^+$ 269.1。

实施例 15

(1R,2S)-1-{[(2S,4R)-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧基)-吡咯烷-2-羰基]-氨基}-2-乙烯基-环丙烷羧酸(15)

向化合物 6 (0.067 mmol)在 THF-MeOH 2:3 (2 ml)中的溶液内加入 1M LiOH 10 当量。使溶液在 50°C 维持 2.5 小时。冷却至室温后, 先后加入 HOAc 20 eq 和甲苯(2 ml), 然后浓缩至干。使残留物吸收在 DCM 中, 过滤, 形成盐, 得到标题化合物(0.07 mmol)。HPLC 纯度 >95%, $M+H^+$ 474。

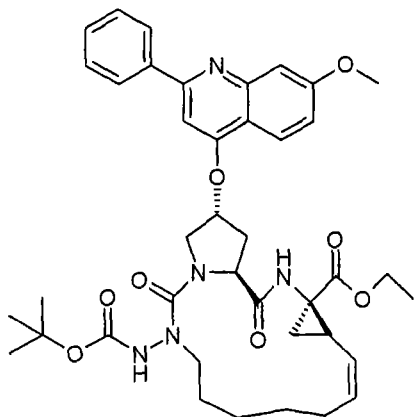
实施例 16



1-([1-(N'-叔丁氧基羰基-N-庚-6-烯基-哌基羰基)-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧基)-吡咯烷-2-羰基]-氨基}-2-乙烯基-环丙烷羧酸乙酯(16)

使化合物 15 (200 mg, 0.4 mmol)溶于四氢呋喃(10 ml)中。加入一茶匙碳酸氢钠, 然后加入光气(1.8 μ l, 1.9 M 在甲苯中)。将反应混合物搅拌 30 分钟和过滤。蒸发溶剂, 使粗氯化物再溶于二氯甲烷(10 ml)中。碳酸氢钠(1 茶匙)和 N'-庚-6-烯基-哌羧酸叔丁酯(182 mg, 0.8 mmol)。在室温下将反应混合物搅拌 40 小时, 然后过滤, 硅胶层析(1%→2% 甲醇/乙醚)纯化, 得到纯标题产物(240 mg, 79%)。

实施例 17

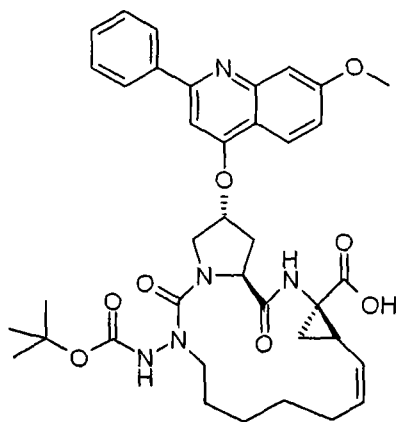


14-叔丁氧基羰基氨基-18-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧基)-2,15-二氧代-3,14,16-三氮杂-三环[14.3.0.0*4,6*]十九碳-7-烯-4-羧酸乙酯(17)

使化合物 16 (200mg, 0.26 mmol)溶于脱气二氯甲烷(30 ml)中。然后加入 II 代 Hoveyda-Grubbs 催化剂(16 mg, 0.026 mmol), 在氩气气氛下使混合物回流过夜。然后蒸发溶剂, 将粗产物用硅胶层析(1% 甲醇/

乙醚)纯化, 得到标题化合物(39 mg, 20 %). MS ($M+H^+$) 728.2。

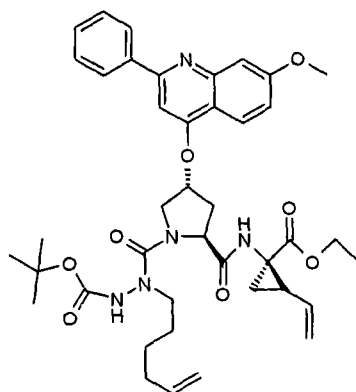
实施例 18



14-叔丁氧基羰基氨基-18-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧基)-2,15-二氧代-3,14,16-三氮杂-三环[14.3.0.0*4,6*]十九碳-7-烯-4-羧酸(18)

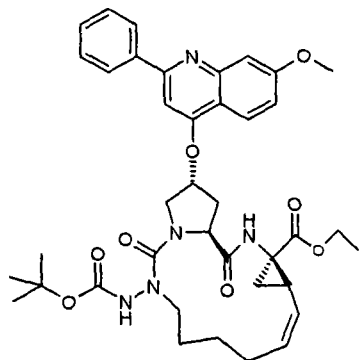
使化合物 17 (39 mg, 0.054 mmol)溶于四氢呋喃(3.5 ml)、水(1.75 ml)和甲醇(1.75 ml)中。然后加入氢氧化锂(430 μ l, 1 M 在水中), 将反应物在室温下搅拌 24 小时。体积减半, 加入水(10 ml)。酸化(pH=5), 然后用氯仿提取, 得到纯标题化合物(34 mg, 90 %). MS ($M+H^+$) 700.2。

实施例 19



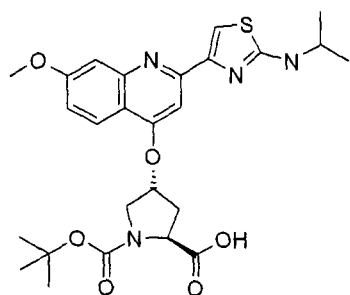
1-{[1-(N'-叔丁氧基羰基-N-己-5-烯基-胍基羰基)-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧基)-吡咯烷-2-羰基]-氨基}-2-乙烯基-环丙烷羧酸乙酯(19)

根据实施例 16 描述的方法, 用化合物 15 (800 mg, 1.6 mmol)和 N'-己-5-烯基-胍羧酸叔丁酯(620 mg, 2.9 mmol)制备标题化合物, 得到标题化合物(1 g, 85 %). MS ($M+H^+$) 742.37。

实施例 20

13-叔丁氧基羰基氨基-17-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧基)-2,14-二氧代-3,13,15-三氮杂-三环[13.3.0.0^{4,6}]十八碳-7-烯-4-羧酸乙酯(20)

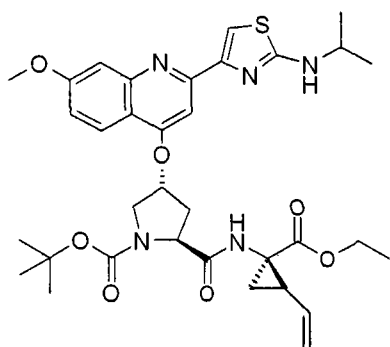
根据实施例 17 描述的方法处理化合物 19 (400 mg, 0.54 mmol), 得到粗产物。硅胶层析(1 % 甲醇/乙醚)纯化, 得到标题化合物(67 mg, 17 %)。MS ($M+H^+$) 714.29。

实施例 21

4-[2-(2-异丙基氨基-噻唑-4-基)-7-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-吡咯烷-1,2-二羧酸 1-叔丁酯(21)

将叔丁醇钾(320 mg, 2.9 mmol)加入 N-Boc-反式-4-羟基-L-脯氨酸(221 mg, 0.96 mmol)在 DMSO 中的搅拌溶液内。1 小时后加入化合物 12 (319 mg, 0.96 mmol), 将混合物在 70°C 搅拌 72 小时。将混合物用水稀释, 用乙酸乙酯提取。该产物不用再纯化即可使用。得到 429 mg, 85%。

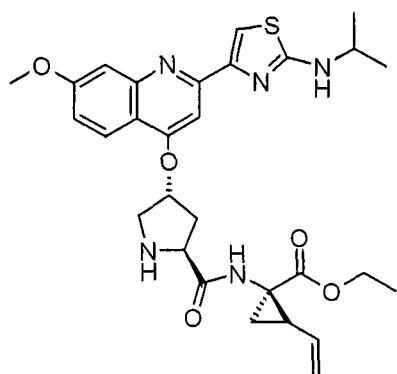
实施例 22



2-(1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-[2-(2-异丙基氨基-噻唑-4-基)-7-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(22)

按照实施例 5 的描述,使化合物 21 (300 mg, 0.56 mmol)与 1-氨基-2-乙烯基-环丙烷羧酸乙酯(130 mg, 0.84 mmol)反应,得到标题化合物 (302 mg, 80 %).

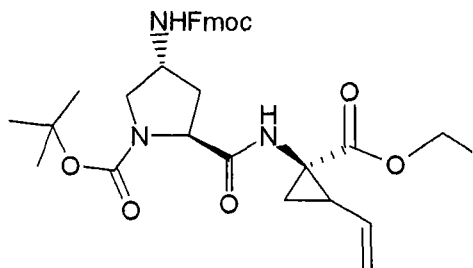
实施例 23



1-({4-[2-(2-异丙基氨基-噻唑-4-基)-7-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-吡咯烷-2-羰基}-氨基)-2-乙烯基-环丙烷羧酸乙酯(23)

按照实施例 6 的描述处理化合物 22 (302 mg, 0.45 mmol), 得到标题化合物(195 mg, 76%).

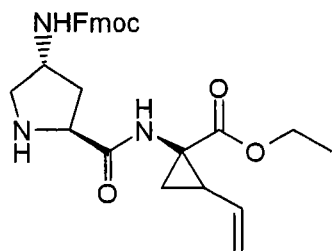
实施例 24



Fmoc-4-氨基-2-(1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-吡咯烷-1-碳环酸叔丁酯(24)

使(2S,4R) Fmoc-4-氨基-1-Boc-吡咯烷-2-羧酸(5.3 g, 11.8 mmol)溶于DCM (100 ml)中,连续加入 HATU (4.94 g, 12.99 mmol)、DIEA (4.63 ml, 26.57 mmol)和乙烯基环丙基甘氨酸乙酯(2.26 g, 11.81 mmol)。在室温下将混合物搅拌 16 小时,然后用 DCM (50 ml)稀释,用枸橼酸(10% aq)、水、NaHCO₃ (sat.aq)和水洗涤。将有机相经 Na₂SO₄ 干燥和浓缩,得到米色固体泡沫状物(8.11 g),将其进行硅胶柱层析,得到标题化合物(7.14 g, 12.11 mmol)。

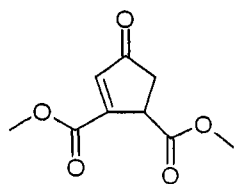
实施例 25



1-[(Fmoc-4-氨基-吡咯烷-2-羧基)-氨基]-2-乙烯基-环丙烷羧酸乙酯(25)

将化合物 24 (3.65 g, 6.04 mmol)用 TFA/DCM 溶液(10ml TFA, 50ml DCM)处理 2.5 小时,然后浓缩,得到标题化合物(2.99 g, 6.12 mmol)。

实施例 26

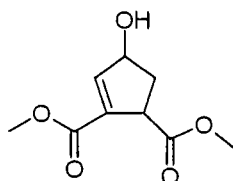


(Rac)-4-氧代环戊-2-烯-1,2-二羧酸二甲酯(26)

使(1R,2S)-4-氧代-环戊烷-1,2-二羧酸二甲酯(4.8 g, 23.8 mmol)和 CuBr₂ (11.9 g, 53.2 mmol)溶于无水 THF (70 mL)中,在 90°C 使混合物回流 2 小时。将形成的 CuBr 滤出,浓缩有机相。加入 CaCO₃ (2.7 g, 27.2 mmol)和 DMF (70 mL),使混合物在 100°C 维持 1 小时。将深褐色混合物倾至冰(35 g)上,滤出形成的沉淀物。将水层用乙酸乙酯(1×300mL

+ 3×150 mL)提取。将有机相干燥、过滤和浓缩。快速层析(甲苯/EtOAc 9:1)纯化, 得到 2 (2.1 g, 45 %), 为黄色晶体。

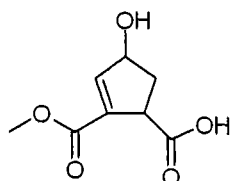
实施例 27



((1S,4R) & (1R,4S))-4-羟基-环戊-2-烯-1,2-二羧酸二甲酯(27)

使化合物 26 (3.18 g, 16.1 mmol)的冷溶液(-30°C)溶于 MeOH (23 mL)中, 加入 NaBH₄ (0.66 g, 17.5 mmol)。9 分钟后, 加入盐水(80 mL)破坏过量 NaBH₄。将混合物浓缩, 用乙酸乙酯(4×80 mL)提取。将有机相干燥、过滤和浓缩, 得到标题化合物(3.0 g, 92 %), 为黄色油状物。

实施例 28

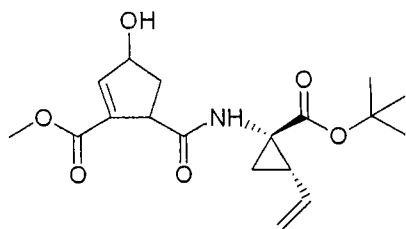


((1S,4R) & (1R,4S))-4-羟基-环戊-2-烯-1,2-二羧酸 2-甲酯(28)

将 LiOH (0.52 g, 22 mmol)加入化合物 27 (3.4 g, 22 mmol)溶于二氧六环和水(1:1, 110mL)中的冰冷溶液内。2.5 小时后, 使混合物与甲苯和甲醇共蒸发。快速层析(甲苯/乙酸乙酯 3:1 + 1 % HOAc)纯化, 得到标题化合物(1.0 g, 27 %), 为黄白色晶体。

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.78-1.89 (m, 1H), 2.70-2.84 (m, 1H), 3.56-3.71 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.81-4.90 (m, 1H), 6.76-6.81 (m, 1H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 38.0, 48.0, 52.4, 75.7, 137.0, 146.2, 165.0 178.4.

实施例 29

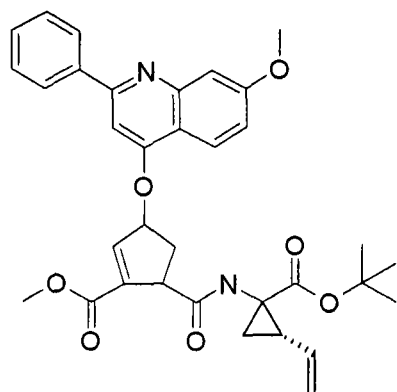


((3S,5R) & (3R,5S))-5-((1R,2S)-1-叔丁氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-3-羟基-环戊-1-烯羧酸甲酯(29)

向 28 (50 mg, 37 mmol)和(1R, 2S)-1-氨基-2-乙烯基-环丙烷羧酸叔丁酯在 DMF (5 mL)中的冰冷溶液内, 加入 DIPEA (47 mmol)和 HATU (47 mmol)。2 小时后, 将溶液浓缩, 用柱层析(甲苯/乙酸乙酯 3:1)纯化。得到呈浅黄色油状物的标题化合物(50 mg, 38 %)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [(1.38 & 1.42) s, 9H], 1.75-1.83 (m, 1H), 2.00-2.21 (m, 3H), 3.55-3.63 (m, 1H), [(3.77 & 3.82) s, 3H], 4.20-4.38 (m, 1H), 4.65-4.80 (m, 1H), 5.13-5.20 (m, 1H), 5.22-5.38 (m, 1H), 5.60-5.82 (m, 1H), 6.95-6.96 (m, 2H).

实施例 30

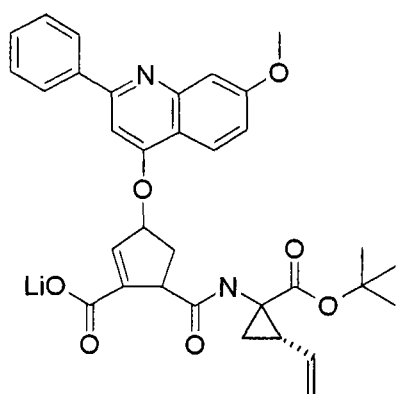


((3R,5R) & (3S,5S))-5-((1R,2S)-1-叔丁氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-3-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧基)-环戊-1-烯羧酸甲酯(30)

将 7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-醇(150 mmol)和三苯基膦(150 mmol)加入 29 (41 mg, 116 mmol)在无水 THF 中的冰冷溶液内。然后使 DIAD (160 mmol)溶于 THF (2 mL)中, 滴加入所述溶液内。1 小时后, 将混合物浓缩, 用快速层析(甲苯/乙酸乙酯 3:1)纯化。得到呈黄色油状物的标题化合物。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.52-1.57 (m, 1H), 1.58 (m, 9H), 1.80-1.83 (m, 1H), 2.00-2.17 (m, 1H), 2.20-2.38 (m, 1H), 3.20-3.37 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.81-3-3.98 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 5.12-5.20 (m, 1H), 5.22-5.40 (m, 1H), 5.63-5.80 (m, 1H), 6.05-6-20 (m, 1H), 7.00-7.21 (m, 4H), 7.40-7.58 (m, 4H), 8.02-8.18 (m, 3H).

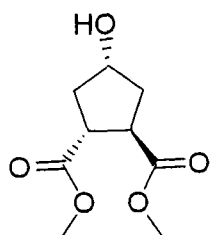
实施例 31



((3R,5R) & (3S,5S))-5-(((1R,2S)-1-叔丁氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-3-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧基)-环戊-1-烯羧酸(31)

使甲酯 30 (35 mg, 59 mmol)溶于二氧六环/水(1:1, 4mL)中, 加入 LiOH (1.2 mmol)。将反应物搅拌过夜, 然后共浓缩。得到标题化合物 (0.32 g, 90 %), 为黄色盐。

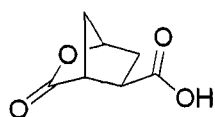
实施例 32



反式-(3R,4R)-双(甲氧基羰基)环戊醇(32)

在 0℃将硼氢化钠(1.11 g, 0.029 mol)加入(1R,2S)-4-氧代-环戊烷 1,2-二羧酸二甲酯(4.88 g, 0.0244 mol)在甲醇(300 mL)中的搅拌溶液内。1 小时后, 将反应物用 90 mL 盐水猝灭, 浓缩, 用乙酸乙酯提取。将有机相汇集, 干燥, 过滤和浓缩。将粗产物用快速柱层析(甲苯/乙酸乙酯 1:1)纯化, 得到标题化合物(3.73 g, 76%), 为黄色油状物。

实施例 33

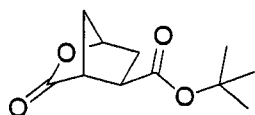


3-氧代-2-氧杂-双环[2.2.1]庚烷-5-羧酸(33)

在室温下将氢氧化钠(1 M, 74 mL, 0.074 mol)加入 30 (3.73 g,

0.018 mol)在甲醇(105 mL)中的搅拌溶液内。4 小时后, 将反应混合物用 3M HCl 中和, 蒸发和与甲苯共蒸发几次。加入吡啶(75 mL)和 Ac_2O (53 mL), 在室温下让反应混合物振荡过夜。然后使混合物与甲苯共蒸发, 用快速柱层析(乙酸乙酯+ 1%乙酸)纯化, 得到呈黄色油状物的标题化合物(2.51 g, 88%)。

实施例 34

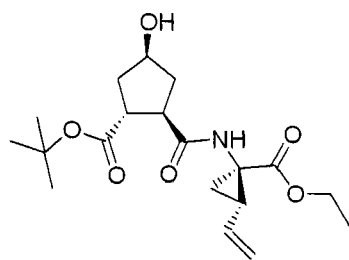


3-氧代-2-氧杂-双环[2.2.1]庚烷-5-羧酸叔丁酯(34)

在 0°C 和惰性氩气气氛下, 将 DMAP (14 mg, 0.115 mmol) 和 Boc_2O (252 mg, 1.44 mmol) 加入 33 (180 mg, 1.15 mmol) 在 2 mL CH_2Cl_2 中的搅拌溶液内。让反应物温热至室温, 搅拌过夜。将反应混合物浓缩, 将粗产物用快速柱层析(甲苯/乙酸乙酯梯度 15:1, 9:1, 6:1, 4:1, 2:1)纯化, 得到呈白色晶体的标题化合物(124 mg, 51%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1.45 (s, 9H), 1.90 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.10-2.19 (m, 3H), 2.76-2.83 (m, 1H), 3.10 (s, 1H), 4.99 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD_3OD) δ 27.1, 33.0, 37.7, 40.8, 46.1, 81.1, 81.6, 172.0, 177.7.

实施例 35

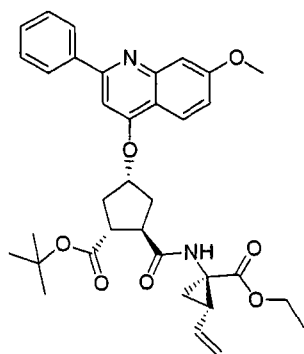


(1R,2R,4S)-2-((1R,2S)-1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-羟基-环戊烷羧酸叔丁酯(35)

使化合物 34 (56 mg, 0.264 mmol) 溶于二氧六环/水 1:1 (5 mL) 中, 将混合物冷却至 0°C。加入 1 M 氢氧化锂(0.52 mL, 0.520 mmol), 在 0°C 将混合物搅拌 45 分钟, 然后将混合物用 1 M 盐酸中和, 蒸发和与甲苯共蒸发。使残留物溶于 DMF (5 mL) 中, 加入(1R,2S)-1-氨基-2-乙烯

基环丙烷羧酸乙酯盐酸盐(60 mg, 0.313 mmol)和二异丙基乙胺(DIEA) (138 μ L, 0.792 mmol), 将溶液冷却至 0°C。加入 HATU (120 mg, 0.316 mmol), 将混合物在 0°C 搅拌 0.5 小时, 在室温下再搅拌 2 小时。然后将混合物蒸发, 用 EtOAc 提取, 用盐水洗涤, 干燥, 过滤和浓缩。快速柱层析(甲苯/EtOAc 1:1)纯化, 得到呈无色油状物的标题化合物 (86 mg, 89 %)。

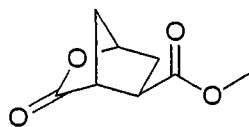
实施例 36



(1R,2R,4R)-2-((1R,2S)-1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧基)-环戊烷羧酸叔丁酯(36)

使化合物 35 (73 mg, 0.199 mmol)溶于无水 THF (4 mL)中, 加入 2-苯基-7-甲氧基-4-喹啉醇(86 mg, 0.342 mmol)和三苯基膦(141 mg, 0.538 mmol)。将混合物冷却至 0°C, 滴加溶于 1 mL THF 中的 DIAD (0.567 mmol)。将混合物在室温下搅拌 48 小时。蒸发溶剂, 将粗产物用快速柱层析梯度洗脱(甲苯/EtOAc 9:1, 6:1, 4:1)纯化, 得到标题化合物(81 mg, 68 %)。

实施例 37



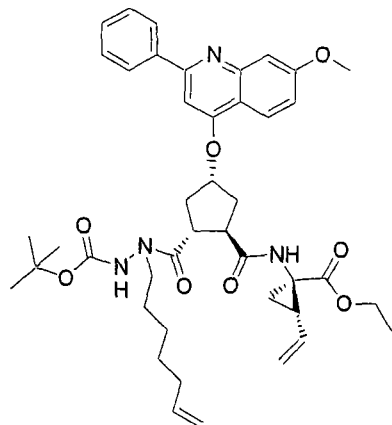
3-氧代-2-氧杂-双环[2.2.1]庚烷-5-羧酸甲酯(37)

使化合物 33 (1.014 g, 6.50 mmol)溶于丙酮(35 mL)中, 然后加入甲基碘(13.68 g, 96.4 mmol)和氧化银(I) (1.61 g, 6.95 mmol)。搅拌 3 小时后, 用硅藻土过滤混合物, 将滤液蒸发, 然后快速柱层析(甲苯/乙酸

乙酯 4:1)纯化, 得到甲酯(702 mg, 64 %), 为白色晶体。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.96 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.21-2.25 (m, 3H), 2.91-2.95 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.98 (app. s, 1H).

实施例 38

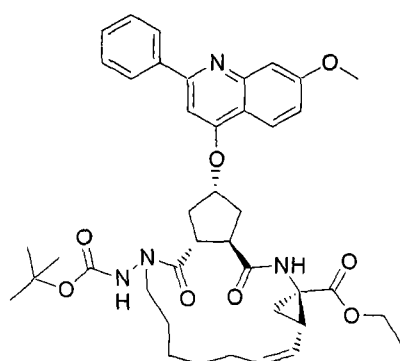


(1R,2S)-1-{[(1R,2R,4R)-2-(N'-叔丁氧基羰基-N-庚-6-烯基-胍基羰基)-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧基)-环戊烷羰基]-氨基}-2-乙烯基-环丙烷羧酸乙酯(38)

使化合物 36 (135 mg, 0.225 mmol)和三乙基硅烷(71 μL , 0.447 mmol)溶于 DCM (2 mL)中, 然后加入三氟乙酸(TFA) (2 mL)。将混合物搅拌 2 小时, 然后与甲苯共蒸发, 以除去 TFA。使残留物溶于 DMF (3 mL)中, 加入 3 (60 mg, 0.263 mmol)和 DIEA (118 μL , 0.677 mmol)。使温度降低至 0°C , 加入偶合剂 *O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲 六氟磷酸盐(HATU) (94 mg, 0.247 mmol)。将冷溶液搅拌半小时, 然后在室温下搅拌 16 小时。通过加热水浴中的反应烧瓶减压除去溶剂。然后使残留物溶于乙酸乙酯中, 将有机相用盐水洗涤 3 次, 干燥, 过滤和蒸发。HPLC (MeOH/ H_2O 90:10 含 0.2 %三乙胺)纯化, 得到 48 (140 mg, 82 %), 为油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 40°C): δ 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28-1.42 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 1H), 1.96-2.16 (m, 3H), 2.18-2.34 (m, 2H), 2.42-2.56 (m, 1H), 2.58-2.72 (m, 1H), 3.42 (app. bs, 3H), 3.66-3.84 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.88-5.02 (m, 2H), 5.07-5.18 (m, 2H), 5.20-5.32 (m, 1H), 5.63-5.84 (m, 2H), 6.62 (bs, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.09 (dd, $J = 2.6, 9.2$ Hz, 1H), 7.36-7.51 (m, 4H), 7.99-8.10 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 14.3, 23.0, 26.4, 26.6, 28.3, 28.6, 33.2, 33.5, 35.6, 37.6, 40.6, 44.7, 47.1, 48.6, 55.5, 61.5, 81.9, 98.4, 107.9, 114.5, 115.6, 118.1, 123.2, 127.6, 128.3, 128.7, 129.1, 133.5, 138.7, 140.7, 151.5, 154.5, 159.2, 160.9, 161.5, 170.5, 174.2, 176.3.

实施例 39



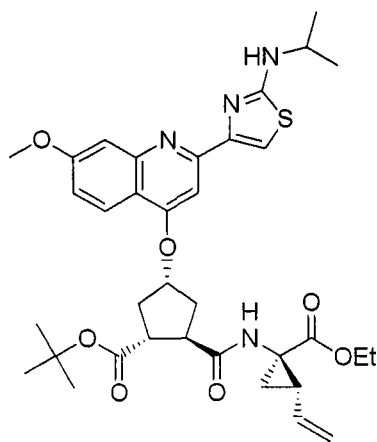
(Z)-(1R,4R,6S,16R,18R)-14-叔丁氧基羰基氨基-18-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧基)-2,15-二氧代-3,14-二氮杂-三环[14.3.0.0^{4,6}]十九碳-7-烯-4-羧酸乙酯(39)

用氩气使 38 (158 mg, 0.209 mmol) 在无水 DCM (25 mL) 中的溶液鼓泡 5 分钟。然后在氩气气氛下，向搅拌溶液内加入 2 代 Hoveyda-Grubbs 催化剂 (11 mg, 0.018 mmol) 在无水 DCM (5 mL) 中的溶液。在氩气气氛下使混合物回流搅拌 16 小时。蒸发溶剂，HPLC (MeOH/ H_2O 90:10 含 0.2 % 三乙胺) 纯化，得到目标化合物 (107 mg, 70 %)，为无色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 1.03-1.22 (m, 1H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.32-1.44 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.55-1.73 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 1H), 2.04-2.28 (m, 3H), 2.30-2.52 (m, 3H), 2.53-2.70 (m, 1H), 2.86-3.00 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 1H), 3.46-3.62 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.32-4.48 (m, 1H), 5.20-5.33 (m, 1H), 5.34 (bs, 1H), 5.58-5.70 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.14 (dd, $J = 2.5, 9.1$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CD_3OD): δ 14.6, 23.4, 27.5, 27.7, 28.0, 28.5, 30.7, 36.1, 38.1, 42.5, 45.6, 56.0, 62.7, 79.9, 82.8, 100.2, 107.4, 116.6, 119.1, 124.5, 126.5, 128.9, 129.8, 130.5, 135.8, 141.5, 152.2, 156.4, 161.3, 162.5, 163.1, 171.9, 175.8, 179.0.

MALDI-TOF-谱: $(\text{M}+\text{H})^+$ 计算值: 727.4, 实测值: 727.5.

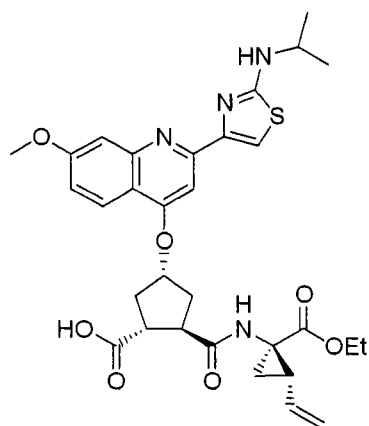
实施例 40



(1R,2R,4R)-2-[[[(1R)-1-(乙氧基羰基)-2-乙烯基环丙基]氨基]羰基]-4-[[2-[2-(异丙基氨基)-1,3-噻唑-4-基]-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基]环戊烷羧酸叔丁酯(40)

向化合物 35 (0.10 mmol) 在无水 THF (4 mL) 中的溶液内加入喹啉 12 (0.16 mmol) 和 Ph_3P (0.40 mmol)。冷却至 0°C 后, 用 5 分钟滴加 DIAD (0.40 mmol)。将溶液在 0°C 搅拌 1 小时, 在室温下搅拌 48 小时。蒸发溶剂, 将残留部分用快速柱层析(甲苯/EtOAc 1:1)纯化, 得到标题化合物(10 %), 为白色固体。

实施例 41

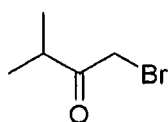


(1R,2R,4R)-2-[[[(1R)-1-(乙氧基羰基)-2-乙烯基环丙基]氨基]羰基]-4-[[2-[2-(异丙基氨基)-1,3-噻唑-4-基]-7-甲氧基喹啉-4-基]氧基]环戊烷羧酸(41)

将TFA (2 mL)和Et₃SiH (10 μL, 63 μmol)加入化合物40 (20 mg, 30 μmol)在CH₂Cl₂ (2 mL)中的溶液内。2小时后,蒸发挥发物,产物不再纯化即可使用。标题化合物: 18 mg, 为白色固体定量。

喹唑啉

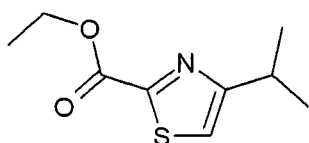
实施例 42



1-溴代-3-甲基丁-2-酮(42)

向3-甲基-2-丁酮(25.8g, 300 mmol)在EtOH (250 ml)中的冰冷溶液内滴加溴(12.9 ml, 250 mmol),在冰浴中将混合物搅拌2小时。加入石油醚(600 ml)。将有机相用水洗涤2次。将合并的水相用石油醚提取2次。将合并的有机相用冷碳酸钠溶液和用盐水洗涤2次。将有机相用硫酸钠干燥,减压蒸发(室温)。得到: 50%。

实施例 43

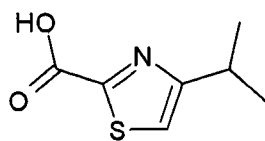


4-异丙基噻唑-2-羧酸乙酯(43)

用 15 分钟向硫代草酸乙酯(16.0 g, 120 mmol)在 EtOH 中的沸腾溶液内滴加 1-溴代-3-甲基-2-丁酮。使混合物回流 1.5 小时。将溶液加入 300 ml 冰水中, 用浓氨水溶液碱化。将混合物用乙酸乙酯提取 2 次。将有机相用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 减压蒸发。将产物用硅胶柱层析纯化, 用己烷和 20% 乙酸乙酯洗脱。得到: 15.2 g, 67%

$^1\text{H-NMR-CDCl}_3$ 1.35 (d, 6H), 1.42 (t, 3H), 3.25 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 7.20 (s, 1H)

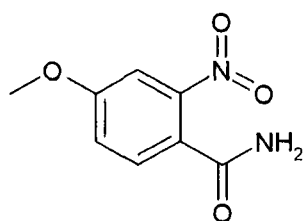
实施例 44



4-异丙基噻唑-2-羧酸(44)

向 4-异丙基噻唑-2-羧酸乙酯(9.1g, 46 mmol)在 THF (100 ml)和 MeOH (30 ml)中的溶液内加入氢氧化锂(1.16 g, 48.5 mmol)溶液, 在室温下将混合物搅拌 2 天。将混合物用 2 M 盐酸酸化, 用乙醚提取 4 次。将有机相用硫酸钠干燥, 减压蒸发。得到: 7.1g, 90%。

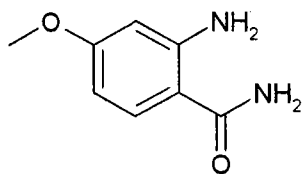
实施例 45



4-甲氧基-2-硝基-苯甲酰胺(45)

向 4-甲氧基-2-硝基-苯甲酸(14.1 g, 71.5 mmol)和几滴 DMF 在 DCM (150 ml)中的冰冷混悬液内滴加草酰氯(19.0 g, 150 mmol), 在室温下将混合物搅拌 2 小时。蒸发溶剂, 加入水。将产物滤出, 用水和己烷洗涤。真空干燥产物。得到: 10 g, 71%。

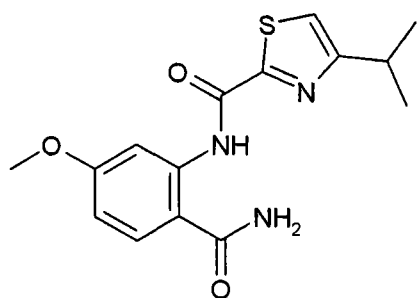
实施例 46



4-甲氧基-2-氨基-苯甲酰胺(46)

在室温和 50 psi 下, 用 Raney-Ni (4.0 g) 使 4-甲氧基-2-硝基-苯甲酰胺(6.9 g, 35.1 mmol) 在 EtOH (200 ml) 中的混悬液氢化 2 天。滤出催化剂, 用 DMF 洗涤。减压蒸发溶剂。得到: 5.6 g, 95%。

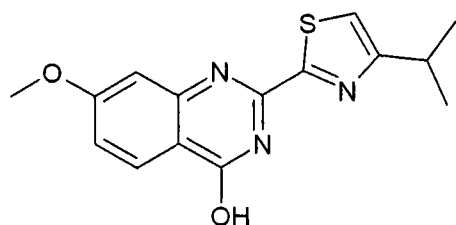
实施例 47



4-异丙基噻唑-2-羧酸(2-氨基甲酰基-5-甲氧基-苯基)-酰胺(47)

向 4-甲氧基-2-氨基苯甲酰胺(5.6 g, 33.7 mmol)、4-异丙基噻唑-2-羧酸(7.1 g, 42 mmol) 和 Hobt 水合物(6.4 g, 42 mmol) 在 DMF (150 ml) 中的冷却溶液内加入 EDAC (8.6 g, 45 mmol) 和 TEA (6.4 ml, 45 mmol), 在室温下将混合物搅拌过夜。加入 2.5% 枸橼酸(600 ml) 水溶液, 将混合物用乙酸乙酯提取 3 次。将有机相用盐水和饱和碳酸氢钠洗涤。使溶液经硫酸钠干燥, 减压蒸发。得到: 9.0 g, 91%。

实施例 48



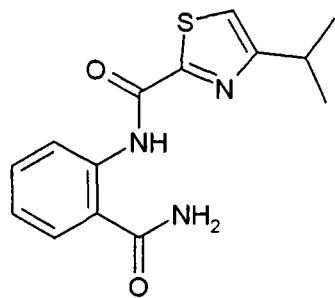
2-(4-异丙基噻唑-2-基)-7-甲氧基-喹啉-4-醇(48)

使 4-异丙基-2-羧酸(2-氨基甲酰基-5-甲氧基-苯基)-酰胺(9.0 g, 28.2 mmol) 和碳酸钠(7.5 g, 71 mmol) 在 EtOH 水 50/50 (300 ml) 中的混

合物回流 2 小时。将混合物冷却，用枸橼酸酸化，用乙酸乙酯提取 4 次。将有机相用硫酸钠干燥，减压蒸发。使产物从 EtOH 中结晶。得到：4.8 g, 60%。

$^1\text{H-NMR-DMSO-D}_6$ δ 1.30 (d, 6H), 3.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 7.10 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.02 (d, 1H)。

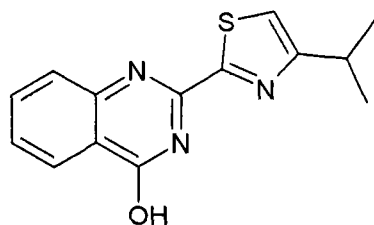
实施例 49



4-异丙基噻唑-2-羧酸(2-氨基甲酰基-苯基)-酰胺(49)

使 2-氨基苯甲酰胺(2.04 g, 15 mmol)与实施例 47 描述的 4-异丙基噻唑-2-羧酸(2.5 g, 14.6 mmol)反应，得到标题化合物(2.4 g, 56%)。

实施例 50

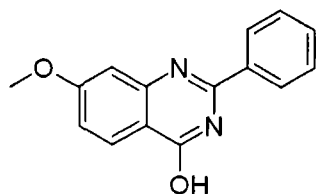


2-(4-异丙基噻唑-2-基)-喹唑啉-4-醇(50)

按照实施例 48 的描述处理 4-异丙基噻唑-2-羧酸(2-氨基甲酰基-苯基)-酰胺(2.4 g, 8.3 mmol)，得到标题化合物(1.7 g, 77%)。

$^1\text{H-NMR CDCl}_3$ δ 1.33 (d, 6H), 3.12 (m, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 8.14 (d, 1H)。

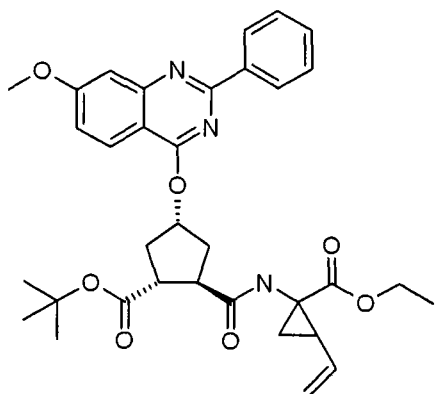
实施例 51



7-甲氧基-2-苯基-喹唑啉-4-醇(51)

按照 Raid J. Abdel-Jalil, Wolfgang Voelter 和 Muhammad Saeed 描述于 Tetrahedron Letters 45 (2004) 3475-3476 的制备 2-苯基-喹唑啉 4-醇的方法处理 2-氨基-5-甲氧基-苯甲酰胺, 得到标题化合物。

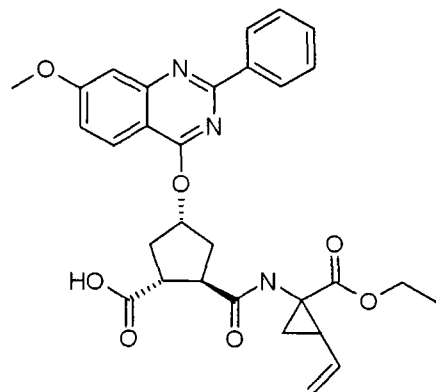
实施例 52



2-(1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹唑啉-4-基氧基)-环戊烷羧酸叔丁酯(52)

使化合物 35 (700 mg, 1.9 mmol)、7-甲氧基-2-苯基-喹唑啉-4-醇 (670 mg, 2.66 mmol) 和三苯基膦 (1245 mg, 4.75 mmol) 溶于 THF (50 ml) 中, 冷却至 0°C。缓慢加入偶氮二羧酸二异丙酯 (960 mg, 4.75 mmol), 让浆料达到室温。12 小时后, 减压除去溶剂, 使残留物吸收在乙醚中并过滤。柱层析(SiO₂; 1% 甲醇/二氯甲烷) 纯化, 得到纯标题化合物 (778 mg, 68%)。MS (M+H⁺) 603。

实施例 53

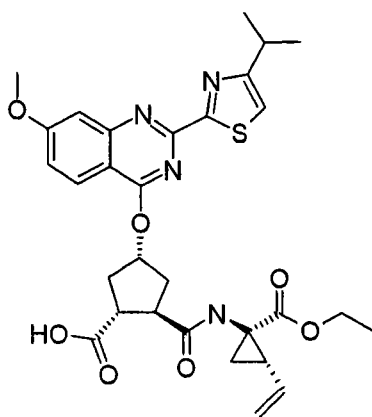


2-(1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹

唑啉-4-基氧基)-环戊烷羧酸(53)

使化合物 52 (780 mg, 1.29 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)和三乙基硅烷(0.4 mL)中。在室温下滴加三氟甲磺酸。然后使混合物在室温下静置 2 小时。除去溶剂, 得到纯标题产物(700 mg, 99%) MS ($M+H^+$) 546。

实施例 54

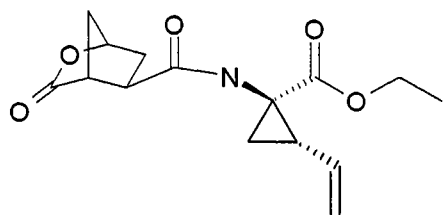


2-(1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-[2-(4-异丙基-噻唑-2-基)-7-甲氧基-喹唑啉-4-基氧基]-环戊烷羧酸(54)

在冰浴中使化合物 56 (850.0 mg, 2.30 mmol)、 PPh_3 (1.60 g, 6 mmol) 和噻唑喹唑啉 48 (820 mg, 2.72 mmol)溶于 THF (30 mL)内。滴加 DIAD (1.18 mL, 6 mmol)。搅拌 30 分钟后, 在室温下将混合物搅拌 2 天, 然后真空浓缩。快速柱层析(硅胶, EtOAc-己烷), 得到 Mitsunobu 产物。在室温下, 向该产物(1.04 g, 1.60 mmol)和三乙基硅烷(460 mg, 4.00 mmol)在 DCM (30 mL)中的溶液内滴加 TFA (30 mL)。将混合物在室温下搅拌 2 小时, 减压蒸发, 与甲苯共蒸发 2 次。快速柱层析(硅胶, 94/6 DCM-MeOH), 得到呈白色固体的标题化合物(950 mg, 70%)。

Lotta

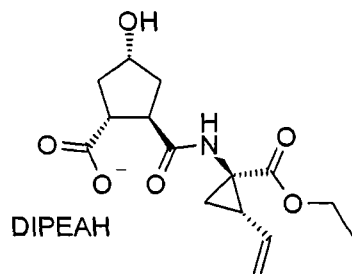
实施例 55



1-[(3-氧代-2-氧杂-双环[2.2.1]庚烷-5-羰基)-氨基]-2-乙烯基-环丙烷羧酸乙酯(55):

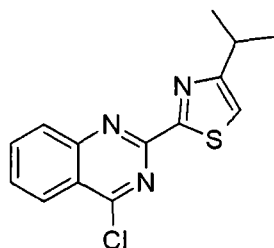
在室温下, 向 33 (857 mg, 5.5 mmol) 在 DMF (14 mL) 和 DCM (25 mL) 中的溶液内, 加入按照 WO03/099274 描述制备的 1-氨基-2-乙烯基-环丙烷羧酸乙酯盐酸盐(1.15 g, 6.0 mmol)、HATU (2.29 g, 6.0 mmol) 和 DIPEA (3.82 mL, 22 mmol)。在环境温度和 N_2 气氛下将反应物搅拌 1 小时。LC/MS 分析显示完全转化, 将反应混合物真空浓缩。使残留物再溶于 DCM (100 mL) 和 0.1 M HCl (aq) 中, 分离各相。将有机相用 $NaHCO_3$ (aq) 和盐水洗涤, 干燥($MgSO_4$)和过滤。真空除去溶剂, 得到目标化合物(1.6 g, 99%)。LC/MS >95%, m/z (ESI^+) = 294 (MH^+)

实施例 56



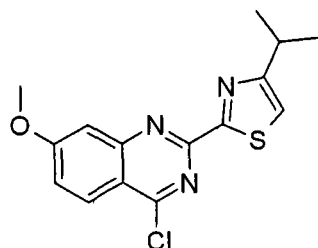
2-(1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-羟基-环戊烷羧酸二异丙基乙胺盐(56)

将 DIPEA (1.2 mL, 6.8 mmol) 和搅拌棒加入 20 mL 微波反应器中 55 (800 mg, 2.73 mmol) 的水(15 mL)溶液内。密封反应器, 剧烈振荡不相容性浆料, 然后插入微波腔中。预搅拌 1 分钟后, 将反应物照射 40 分钟, 达到 $100^\circ C$ 的设定温度。冷却至 $40^\circ C$ 后, 将透明溶液真空浓缩, 使残留的褐色油状物与 MeCN 共蒸发 3 次以除去任何残留的水。采用 DIPEA 盐形式的粗标题化合物立即用于下一步。LC/MS >95%, m/z (ESI^+) = 312(MH^+)。

实施例 57

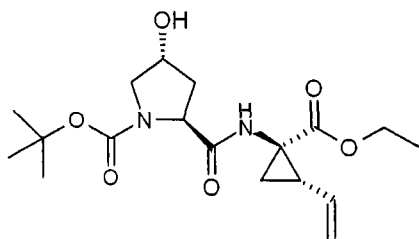
4-氯代-2-(4-异丙基-噻唑-2-基)-喹唑啉(57)

将化合物 50 (100 mg, 0.37 mmol) 加入磷酸氯(2 mL)中, 加热至 100°C 2 小时。然后边剧烈搅拌边将反应混合物倾至冰上, 用 NaOH (aq) 碱化。用乙醚(3×20 mL)提取所得浆料, 将合并的有机相干燥(MgSO₄)和过滤。真空除去溶剂, 得到定量产量的标题化合物。LC/MS >95%, m/z (ESI⁺) = 290 (MH⁺)。

实施例 58

4-氯代-2-(4-异丙基-噻唑-2-基)-7-甲氧基-喹唑啉(58)

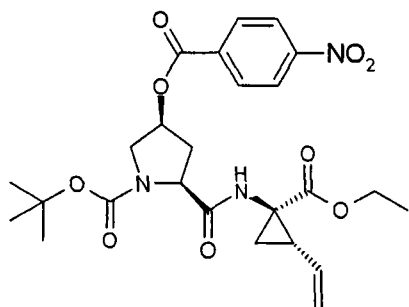
将化合物 48 (300 mg, 1 mmol) 加入磷酸氯(6 mL)中, 加热至 90°C 4 小时。然后边剧烈搅拌边将反应混合物倾至冰上, 用 NaOH (aq) 碱化。用乙醚(3×50 mL)提取所得浆料, 将合并的有机相干燥(MgSO₄)和过滤。真空除去溶剂, 得到定量产量的标题化合物。LC/MS >95%, m/z (ESI⁺) = 320 (MH⁺)。

实施例 59

2-(1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-羟基-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(59)

使 Boc-保护的脯氨酸(4 g, 17.3 mmol)、HATU (6.9 g, 18.2 mmol) 和按照 WO03/099274 描述制备的 1-氨基-2-乙烯基-环丙烷羧酸乙酯 (3.5 g, 18.3 mmol) 溶于 DMF (60 ml) 中, 在冰浴上冷却至 0℃。加入二异丙基乙胺(DIPEA) (6 ml)。撤走冰浴, 将混合物置于环境温度下过夜。然后加入二氯甲烷(~80 ml), 将有机相用碳酸氢钠水溶液、枸橼酸、水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。快速层析(乙醚→7%甲醇/乙醚)纯化, 得到纯标题化合物(6.13 g, 96%)。

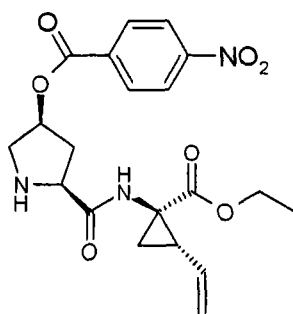
实施例 60



2-(1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(4-硝基-苯甲酰氧基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(60)

使化合物 59 (6.13 g, 16.6 mmol)、4-硝基苯甲酸(4.17g, 25 mmol) 和 PPh₃ (6.55 g, 25 mmol) 溶于 THF (130 ml) 中。使溶液冷却至~0℃, 缓慢加入偶氮羧酸二异丙酯(5.1 g, 25 mmol)。然后撤走冷却浴, 使混合物在环境条件下静置过夜。加入碳酸氢钠(60 ml)水溶液, 用二氯甲烷提取混合物。快速层析(戊烷-乙醚, 2:1→戊烷-乙醚, 1:2→2%甲醇/乙醚)纯化, 得到纯标题化合物(6.2 g, 72%)。

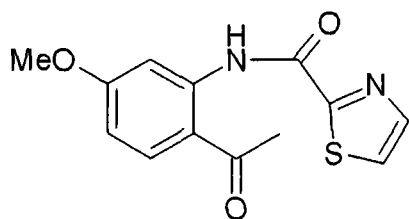
实施例 61



4-硝基-苯甲酸 5-(1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-吡咯烷-3-基酯(61)

使化合物 62 (6.2 g, 12 mmol)溶于 33 %三氟甲磺酸在二氯甲烷中的冰冷混合物内。然后撤走冰浴,使混合物在室温下静置~1.5 小时。蒸发溶剂,加入 0.25 M 碳酸钠,用二氯甲烷提取混合物。蒸发得到标题化合物(4.8 g, 95 %),为浅黄色粉末状物。

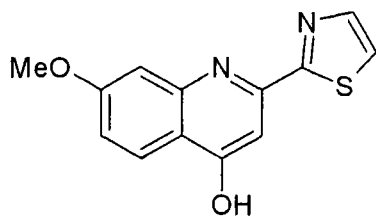
实施例 62



N-(2-乙酰基-5-甲氧基苯基)-2-噻唑羧酰胺(62)

向 2-噻唑甲醛(500 mg, 3.87 mmol)在 35 mL 吡啶中的溶液内,加入 1-(2-氨基-4-甲氧基苯基)乙酮(640 mg, 3.87 mmol),将溶液冷却至 -30℃,然后滴加 POCl₃ (750 μl, 8.13 mmol)。将反应混合物在 -10℃ 搅拌 1 小时,然后在室温下搅拌 2 小时。真空浓缩混合物,将残留物用 NaHCO₃ 研磨至 pH 7。将沉淀物过滤、用水洗涤和干燥。得到不需再纯化即可用于下一步的足够纯的酰胺(972 mg, 91%)。

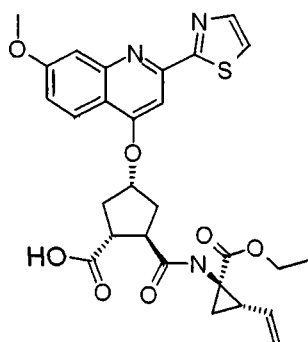
实施例 63



1,4-二氢-7-甲氧基-2-(2-噻唑基)-4-喹啉醇(63)

使前述酰胺(441 mg, 1.6 mmol)溶于吡啶(20 mL)中, 加入氢氧化钾(180 mg, 3.2 mmol)。用 Micro-Waves (180°C, 30 min)处理混合物。将反应混合物真空浓缩, 溶于小量水中。将溶液倒在磷酸盐缓冲液(136 mL, pH = 7)中, 搅拌 30 分钟。将固体过滤, 用 EtOAc 研磨, 真空干燥, 得到喹啉(361 mg, 87%)。

实施例 64

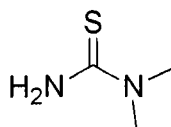


2-(1-乙氧基羰基-2-乙基环丙基氨基甲酰基)-4-(7-甲氧基-2-噻唑-2-基-喹啉-4-基氧基)-环戊烷羧酸(64)

使 2-(1-乙氧基羰基-2-乙基环丙基氨基甲酰基)-4-(羟基-环戊烷羧酸叔丁酯(450 mg, 1.22 mmol)、PPh₃ (837 mg, 3.19 mmol)和化合物 63 (465 mg, 1.80 mmol)溶于 23 mL THF 中, 在冰浴上冷却。滴加 DIAD (0.628 mL, 3.19 mmol)。搅拌 30 分钟后, 在室温下将混合物搅拌 2 天, 然后真空浓缩。快速柱层析(硅胶, 洗脱剂 MeOH/CH₂Cl₂ 5%), 得到 Mitsunobu 产物。在室温下, 将 TFA (55 mL)滴加入该产物(700 mg, 1.15 mmol)和三乙基硅烷(0.44 mL, 2.74 mmol)在 DCM (55 mL)中的溶液内。在室温下将混合物搅拌 2 小时, 减压蒸发, 与甲苯共蒸发 2 次。快速柱层析(硅胶, 洗脱剂 MeOH/CH₂Cl₂ 2%), 得到呈白色固体的标题化合物(424 mg, 63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 8.12 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.29 (dd, 1H), 5.09 (dd, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.75 (dd, 1H), 1.37 (dd, 1H), 1.22 (t, 3H). MS m/z 552 (M+H, 100%), 553 (33%), 554 (12%).

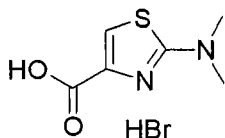
实施例 65



1,1-二甲基-硫脲(65)

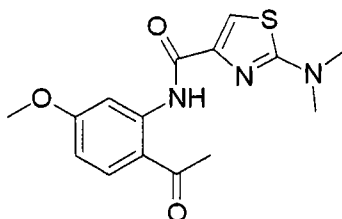
将二甲胺(2 M 在 THF 中, 27.5 mL, 55 mmol)加入硫代羰基二咪唑(10 g, 56.1 mmol)在无水 THF (50 mL)中的搅拌溶液内。添加使反应混合物变透明, 在 50℃ 搅拌 2 小时。在反应混合物已经达到室温后, 将其在硅胶上蒸发, 用快速层析(MeOH:DCM 2:98)纯化。旋转蒸发除去溶剂, 将剩余产物高真空干燥, 然后加入用 NH_3 饱和的 MeOH (125 mL) 溶液内。将反应混合物搅拌 60 小时, 直至 TLC 提示原料完全耗尽, LC-MS 显示产物峰。使产物沉淀, 同时旋转蒸发除去溶剂。将剩余溶剂用乙醚稀释, 将白色晶体滤出和干燥, 得到产量为 1.16 g (20%)。将剩余油状物用快速层析(MeOH:DCM 5:95)纯化, 得到另一份 1.87 g (32%)。

实施例 66



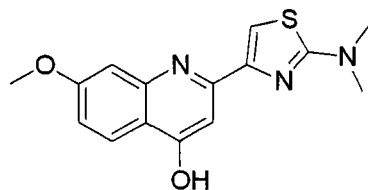
2-二甲基氨基-噻唑-4-羧酸*HBr (66)

将 3-溴丙酮酸(2.94 g, 17.6 mmol)加入 1,1-二甲基-硫脲(1.87 g, 17.6 mmol)在无水 THF (60 mL)中的搅拌溶液内。在室温下将反应混合物搅拌 4 小时。将已形成的沉淀物滤出, 用冷 THF 洗涤, 高真空干燥。LC-MS 显示产物峰。得到呈白色固体的产物(2.64 g, 59%)。

实施例 67

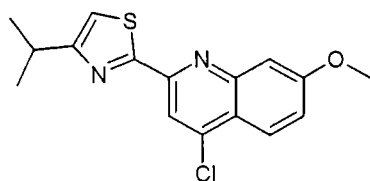
2-二甲基氨基-噻唑-4-羧酸(2-乙酰基-5-甲氧基-苯基)-酰胺(67)

将 POCl_3 (2.07 mL, 21.8 mmol) 加入 2-二甲基氨基-噻唑-4-羧酸 *HBr (2.63 g, 10.4 mmol) 在无水的吡啶 (50 mL) 中的搅拌混合物内。在室温下将反应物搅拌 3 小时, 然后旋转蒸发除去溶剂, 使残留物溶于 H_2O 中。将形成的褐色沉淀物过滤, 用水洗涤, 通过 LC-MS 和 NMR 发现是纯的。得到呈褐色固体的产物 (2.85 g, 86%)。LRMS (M+H) 320。

实施例 68

2-(2-二甲基氨基-噻唑-4-基)-7-甲氧基-喹啉-4-醇(68)

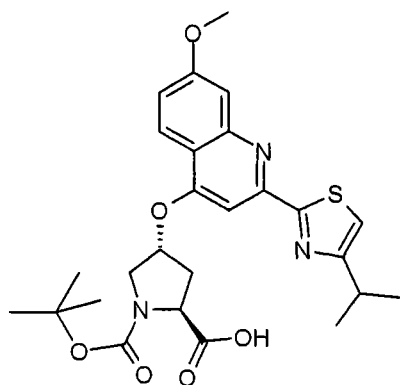
在微波瓶内使 2-二甲基氨基-噻唑-4-羧酸(2-乙酰基-5-甲氧基-苯基)-酰胺 (1.29 g, 4.04 mmol) 溶于 20 mL 吡啶中。将磨碎的 KOH (0.48 g, 8.48 mmol) 加入溶液内, 使密封的瓶在 100°C 微波炉内反应 30 分钟。将混合物转移入圆底烧瓶内, 旋转蒸发除去溶剂。将残留物转移至装有磷酸盐缓冲液 (pH 7.0, 0.1 M, 300 mL) 的烧杯内, 其中边搅拌边沉淀产物。将沉淀物过滤, 用水漂洗, 高真空干燥。通过 LC-MS 和 NMR 发现产物是纯的, 得到 74% 收率 (0.90 g)。LRMS (M+H) 302。

实施例 69

4-氯代-2-(4-异丙基-噻唑-2-基)-7-甲氧基-喹啉(69)

使按照 WO00/59929 描述制备的 2-(4-异丙基噻唑-2-基)-7-甲氧基喹啉-4-醇(3.6 g)与 20 ml 磷酰氯混合,在 100°C 加热 40 分钟。用 LC-MS 监测反应物。加热 40 分钟后,旋转蒸发除去过量磷酰氯。使残留的油状物与饱和碳酸氢钠溶液混合,提取入乙醚(3×70 ml)内。将合并的有机提取物用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,旋转蒸发浓缩,通过短硅胶垫(己烷),得到呈白色粉末状物的标题化合物 3.6 g (收率 62%)。

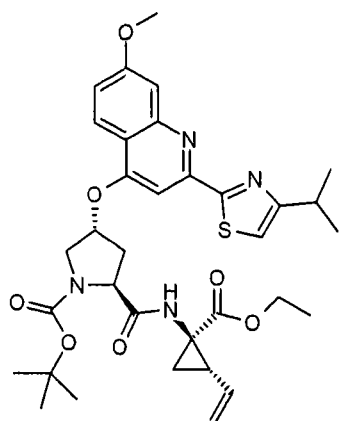
实施例 70



4-[2-(4-异丙基-噻唑-2-基)-7-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-吡咯烷-1,2-二羧酸 1-叔丁酯(70)

向 N-Boc-反式-4-羟基-L-脯氨酸(2.6 g, 11.2 mmol)在 DMSO (80 mL)中的搅拌溶液内加入叔丁醇钾(3.8 g, 3 eq)。搅拌约 1 小时后,加入 4-氯代-2-苯基-7-甲氧基喹啉(3.6 g, 11.2 mmol),将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用水(350 mL)稀释,用 1N HCl 中和。将所得混悬液提取入乙酸乙酯(3×100 ml)内,用盐水洗涤,经硫酸镁干燥。高真空干燥过夜后,过滤和旋转蒸发浓缩,得到 3.6 g 标题化合物(收率 62%)。HPLC 纯度>95%。M+H⁺ 514。

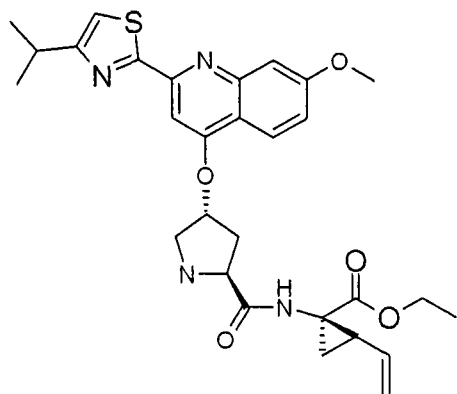
实施例 71



2-(1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-[2-(4-异丙基-噻唑-2-基)-7-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(71)

使酸 70 (3.6 g, 7 mmol)与按照 WO03/099274 描述制备的 1-甲基-2-乙烯基-环丙烷羧酸甲酯盐酸盐(1.47g, 7.6 mmol)混合物溶于 DMF 中。将反应混合物用氩气冲洗, 在冰浴中冷却, 一次性加入 Hunigs 碱(1.5 ml), 将反应混合物搅拌 10-15 分钟。一次性将 HATU (2.93g, 7.7 mmol)加入冷反应混合物内, 在冰浴中将反应混合物搅拌约 40 分钟(用 LC-MS 监测反应物)。40 分钟后, 将反应混合物旋转蒸发浓缩(不完全干), 与饱和碳酸氢钠溶液混合, 提取入 EtOAc (3×100 ml)内, 用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 旋转蒸发浓缩。硅胶柱层析(溶于 DCM 中), 然后施加于 YMC 硅胶(200 g, 洗脱剂己烷/EA 3:2 然后 2:3)纯化, 得到 3.81 g 纯的白色化合物(收率 84 %)。

实施例 72



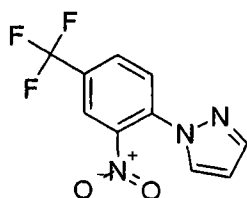
1-({4-[2-(4-异丙基-噻唑-2-基)-7-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-吡咯烷-2-羧

基}-氨基)-2-乙烯基-环丙烷羧酸乙酯(72)

使化合物 71 (3.81 g, 5.8 mmol)溶于二氯甲烷(30 ml)和三氟甲磺酸(30 ml)中。在室温下将混合物搅拌约 1.5 小时。然后旋转蒸发除去溶剂。将饱和碳酸氢钠(100 ml)加入所得油状物内,用乙醚(3×100 ml)提取混合物。将乙醚层合并,用盐水洗涤,经硫酸镁干燥(过夜),旋转蒸发浓缩,得到纯标题化合物(高真空干燥过夜后 3.13 g, 98.3%)。MS ($M+H^+$) 551。

氨基甲酸酯类

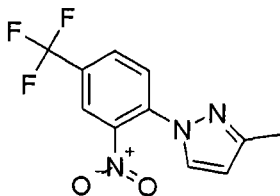
实施例 73



1-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑(73)

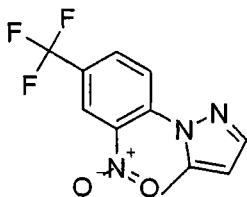
在 5 mL 微波反应器内,使 1-氟代-2-硝基-4-三氟甲基-苯(209 mg, 1 mmol)溶于 EtOH (4.5 mL)中。加入 1H-吡唑(83.5 mg, 1.2 mmol)、DIPEA (329 μ L, 2 mmol)和搅拌棒,接着密封反应器。然后将反应混合物在 120°C 微波中加热 30 分钟。真空浓缩反应物,将残留物用快速层析(硅胶,己烷:EtOAc)纯化,得到标题化合物(206 mg, 81%)。LC/MS >95%, m/z (ESI^+) = 258(MH^+)。

实施例 74



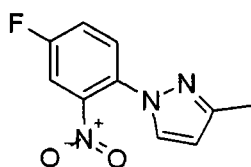
3-甲基-1-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑(74)

按照实施例 73 描述的方法,但用 3-甲基-1H-吡唑代替 1H-吡唑,合成标题化合物。TLC (硅胶;己烷:EtOAc, 4:1): R_f = 0.3; LC/MS >95%, m/z (ESI^+) = 272(MH^+)。

实施例 75

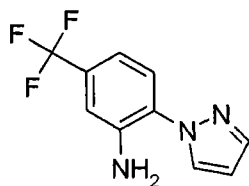
5-甲基-1-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑(75)

按照实施例 73 描述的方法, 但用 3-甲基-1H-吡唑代替 1H-吡唑, 合成标题化合物。在实施例 10-1 的条件下 3-甲基-1H-吡唑部分重排为 5-甲基-1H-吡唑。TLC (硅胶; 己烷:EtOAc, 4:1): $R_f = 0.4$; LC/MS >95%, m/z (ESI⁺) = 272(MH⁺)。

实施例 76

51-(4-氟代-2-硝基-苯基)-3-甲基-1H-吡唑(76)

按照实施例 73 描述的方法, 但用 3-甲基-1H-吡唑代替 1H-吡唑, 合成标题化合物。TLC (硅胶; 己烷:EtOAc, 4:1): $R_f = 0.3$; LC/MS >95%, m/z (ESI⁺) = 222(MH⁺)。

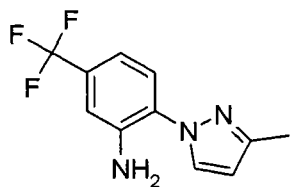
实施例 77

2-吡唑-1-基-5-三氟甲基-苯基胺(77)

使化合物 73 (206 mg, 0.8 mmol)溶于 50 mL 烧瓶中的 EtOH (25 mL)内。加入 2 刮勺 5 % Pd/活性炭和搅拌棒, 接着抽真空, 用 N₂ (g)吹扫烧瓶。然后用气囊将 H₂ (g)引入烧瓶内, 在室温和 H₂-气氛下将反应物搅拌 2 小时。关闭 H₂ (g)入口, 将烧瓶抽真空, 用 N₂ (g)吹扫 3 次。LC/MS 分析显示完全氢化, 用 Celite 塞过滤混合物, 然后真空除

去溶剂, 得到粗苯胺(163 mg, 90%)。LC/MS, >95%, m/z (ESI^+) = 228 (MH^+)。

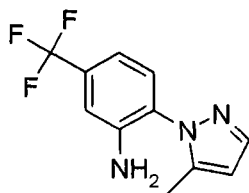
实施例 78



2-(3-甲基-吡唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基胺(78)

按照实施例 77 描述的方法合成标题化合物。LC/MS >95%, m/z (ESI^+) = 242 (MH^+)。

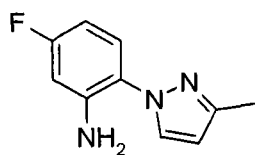
实施例 79



52-(5-甲基-吡唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基胺(79)

按照实施例 77 描述的方法合成标题化合物。LC/MS >95%, m/z (ESI^+) = 242 (MH^+)。

实施例 80

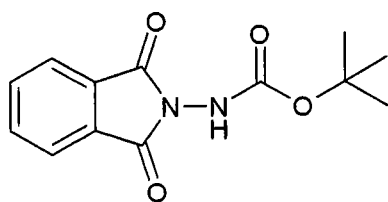


5-氟代-2-(3-甲基-吡唑-1-基)-苯基胺(80)

按照实施例 77 描述的方法合成标题化合物。LC/MS >95%, m/z (ESI^+) = 192 (MH^+)。

二烷基胍类

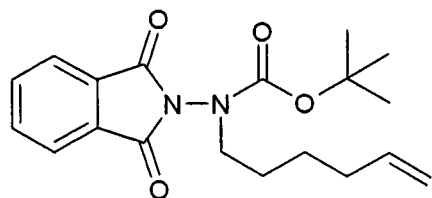
实施例 81



N-叔丁氧基羰基氨基邻苯二甲酰亚胺(81)

用 Dean-Stark 分水器使邻苯二甲酸酐(29.63 g, 200 mmol)和胍基甲酸叔丁酯(26.40 g, 200 mmole)在甲苯中的混合物回流 2 小时。让混合物冷却和结晶过夜。将晶体滤出, 用冷甲苯洗涤。真空干燥晶体。得到: 48.7g = 92%

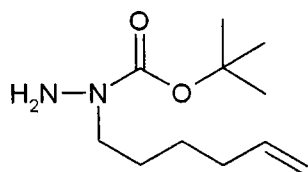
实施例 82



N-己-5-烯基-N-叔丁氧基羰基氨基邻苯二甲酰亚胺(82)

向 N-叔丁氧基羰基氨基邻苯二甲酰亚胺(19.80 g, 75 mmol)、5-己烯-1-醇(13.5 ml, 111 mmol)和三苯基膦(29.5 g, 111 mmol)在无水 THF (300 ml)中的冰冷溶液内滴加 DIAD (22.2 ml, 111 mmol), 在室温下将混合物搅拌过夜。减压蒸发溶剂, 加入乙醚(200 ml)。让混合物静置 5 小时, 过滤除去沉淀的三苯基膦氧化物。真空除去溶剂。得到: 35 g 粗产物。

实施例 83



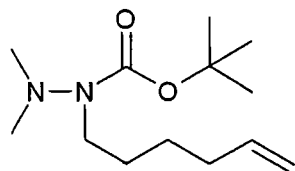
N-己-5-烯基-胍羧酸叔丁酯(83)

使实施例 82 的粗产物溶于 THF (200 ml)中, 加入胍一水合物(5.63 g, 112 mmol)。在室温下将混合物搅拌 5 天, 过滤除去沉淀的邻苯二甲酰胍。蒸发溶液, 将产物用硅胶柱层析纯化, 用二氯甲烷:甲醇 99:1

为洗脱剂。

得到: 15 g, 93%化合物 81。

实施例 84

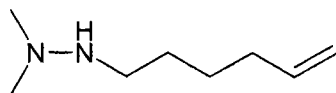


N-己-5-烯基-N',N'-二甲基-胍羧酸叔丁基酯(84)

向 N-己-5-烯基-胍羧酸叔丁酯(5.10 g, 23.8 mmol)在无水 DMF (100 ml)中的冰冷溶液内加入 60%氢化钠混悬液(2.00 g, 50 mmol), 在室温下将混合物搅拌 2 小时。在冰浴上冷却混合物, 缓慢加入甲基碘(10.64 g, 75 mmol)。在室温下将混合物搅拌过夜。加入水, 用乙酸乙酯提取混合物 3 次。将有机相用盐水洗涤 2 次, 用硫酸钠干燥, 减压蒸发。将产物在硅胶柱上层析离析, 用己烷:乙酸乙酯(10%-20%乙酸乙酯:90-80%己烷)为洗脱剂。

得到: 2.0 g = 36% (分离为副产物的单甲基化产物)。

实施例 85



N'-己-5-烯基-N,N-二甲基胍(85)

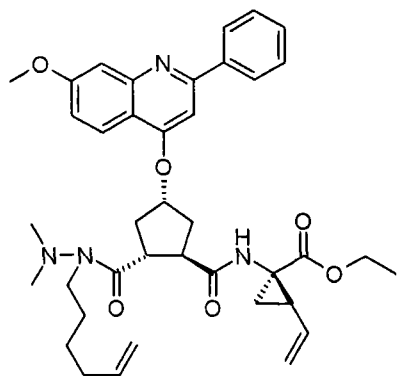
向化合物 5 (1.90 g, 7.8 mmol)在二氯甲烷(25 ml)中的溶液内加入 TFA, 在室温下将溶液搅拌 3 小时。

减压蒸发溶剂, 加入 2 M NaOH 溶液。用二氯甲烷提取产物 4 次。将有机相用硫酸钠干燥, 减压蒸发。

得到: 1.0 g = 90%

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40-1.54 (m, 4H), 2.06 (m, 2H), 2.44 (s, 6H), 2.75 (m, 2H), 5.00 (m, 2H), 5.8 (m, 1H).

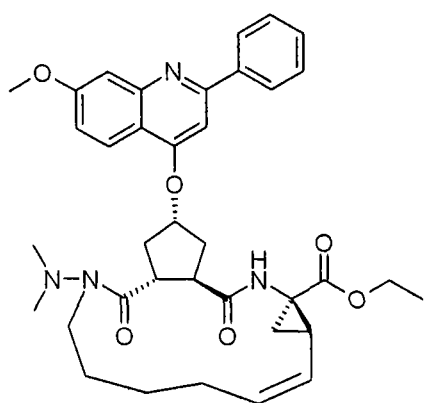
实施例 86



1-{[2-(N-己-5-烯基-N,N'-二甲基胍基羰基)-4-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧基)-环戊烷羰基]-氨基}-2-乙烯基-环丙烷羧酸乙酯(86)

使化合物 36 (135 mg, 0.225 mmol)和三乙基硅烷(71 μ L, 0.447 mmol)溶于 DCM (2 mL)中, 然后加入三氟乙酸(TFA) (2 mL)。将混合物搅拌 2 小时, 随后与甲苯共蒸发, 以除去 TFA。使残留物溶于 DMF (15 mL)中, 加入 85 (142 mg, 1.0 mmol)和 DIEA (530 μ L, 3.10 mmol)。使温度降低至 0 $^{\circ}$ C, 加入偶合剂 *O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU) (261 mg, 0.68 mmol)。将冷溶液搅拌半小时, 然后在室温下再搅拌 16 小时。通过加热水浴中的反应烧瓶减压除去溶剂。随后使残留物溶于乙酸乙酯中, 将有机相用盐水洗涤 3 次, 干燥, 过滤和蒸发。纯化得到 48 (160 mg, 53 %), 为油状物。

实施例 87

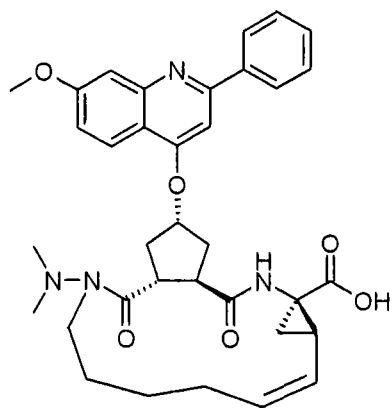


13-二甲基氨基-17-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧基)-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0*4,6*]十八碳-7-烯-4-羧酸乙酯(7)

用氩气使 86 (145 mg, 0.216 mmol)在无水 DCM (145 mL)中的溶

液鼓泡 5 分钟。然后在氩气气氛下，向搅拌溶液内加入 2 代 Hoveyda-Grubbs 催化剂(14.5 mg)在无水 DCM (5 mL)中的溶液。在氩气气氛下使混合物回流搅拌 16 小时。蒸发溶剂，纯化得到标题化合物(100 mg, 71 %)，为无色固体。

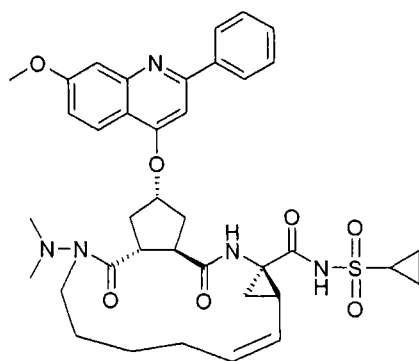
实施例 88



13-二甲基氨基-17-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧基)-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0^{4,6}]十八碳-7-烯-4-羧酸(8)

向 87 (93 mg, 0.145 mmol)在 THF/MeOH/H₂O 2:1:1 (10 mL)中的溶液内加入 1 M LiOH (600 μ L, 0.600 mmol)。在室温下将溶液搅拌 24 小时，最后回流 1 小时。用 1 M HCl 酸化至 pH 3-4 和蒸发之后，纯化残留物，得到标题化合物(40 mg, 45 %)，为无色固体。

实施例 89

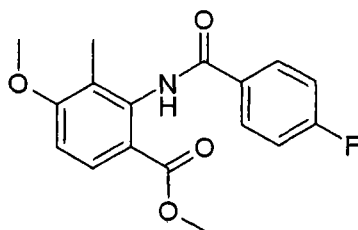


环丙磺酸[13-二甲基氨基-17-(7-甲氧基-2-苯基-喹啉-4-基氧基)-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0^{4,6}]十八碳-7-烯-4-羧基]-酰胺(9)

向酸 8 (37 mg, 0.060 mmol)在 DMF (1 mL)中的溶液内加入 DMAP

(14.6 mg, 0.12 mmol)和 EDAC (28.8 mg, 0.12 mmol)。在室温下将溶液搅拌6小时,然后加入含环丙磺酰胺(36 mg, 0.3 mmol)和 DBU (45.6 mg, 0.3 mmol)在无水 DMF (1.5 mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌过夜,用 5%枸橼酸水溶液酸化,用乙酸乙酯提取。将合并的有机层干燥和浓缩, HPLC 纯化得到标题化合物(10 mg), HPLC 纯度 > 95%, $M+H^+$ 716。

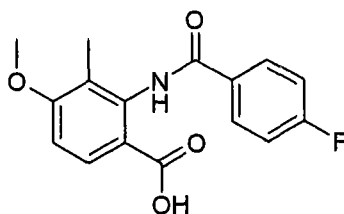
实施例 90



2-(4-氟代-苯甲酰基氨基)-4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸甲酯(90)

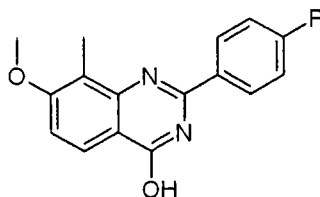
使 4-氟苯甲酸(700 mg, 5 mmol)溶于二氯甲烷(20 ml)和吡啶(2 ml)中。加入 2-氨基-4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸甲酯(81) (878 mg, 4.5 mmol), 使混合物回流 5 小时。加入水,用二氯甲烷提取混合物。将有机相干燥,过滤和蒸发,将所得残留物用硅胶柱层析纯化,用乙醚-戊烷 1:1 洗脱,得到纯标题化合物(870 mg, 61 %)。MS ($M+H^+$) 318。

实施例 91



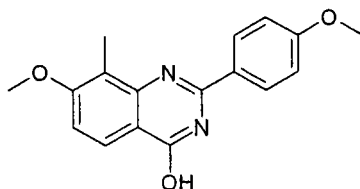
2-(4-氟代-苯甲酰基氨基)-4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸(91)

将 LiOH (1M, 4 mL)加入 2-(4-氟代-苯甲酰基氨基)-4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸甲酯(90) (870 mg, 2.7 mmol)在四氢呋喃(15 ml)、水(7.5 ml)和甲醇(7.5 ml)中的溶液内。将混合物加热至 50°C 4 小时。然后加入水(30 ml),使体积减半。用乙酸酸化,然后过滤,得到纯标题化合物(830 mg, 100 %)。MS ($M+H^+$) 304。

实施例 922-(4-氟代-苯基)-7-甲氧基-8-甲基-喹唑啉-4-醇(92)

将 2-(4-氟代-苯甲酰基氨基)-4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸(91) (830 mg, 2.7 mmol) 在甲酰胺(20 ml)中加热至 150°C 4 小时。蒸馏除去过量甲酰胺。加入水, 将沉淀的产物滤出, 得到纯标题化合物(642 mg, 83 %).

MS ($M+H^+$) 285.

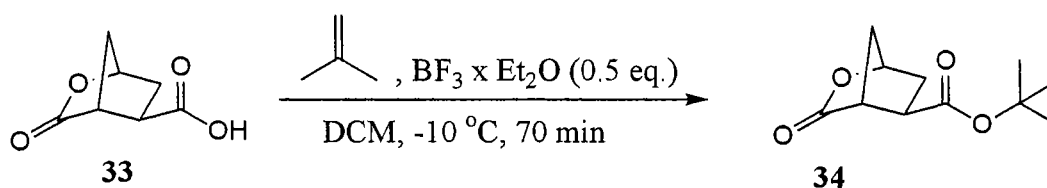
实施例 937-甲氧基-8-甲基-2-(4-甲氧基苯基)-喹唑啉-4-醇(93)

向 2-氨基-4-甲氧基-3-甲基苯甲酰胺在无水 THF (60 ml) 中的混悬液内加入吡啶(2 eq), 将混合物冷却至 5°C。缓慢加入 4-甲氧基苯甲酰氯(1.25 eq)加入, 在室温下将混合物搅拌过夜。减压蒸发混合物, 然后悬浮于水中。将化合物置于水中几小时, 过滤, 用冷水和乙醚洗涤, 真空干燥。然后将残留物加入碳酸钠(2.5 eq)在水和 EtOH 的 1:1 混合物中的混悬液内, 使混合物回流 2 小时。减压除去 EtOH, 加入 5% 枸橼酸溶液, 让混合物静置过夜。将标题化合物过滤离析, 然后用水和乙醚洗涤, 真空干燥。(5.5 g, 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ DMSO- D_6 δ 2.38 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.04 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.20 (d, 2H), 12.18 (s, 1H)。

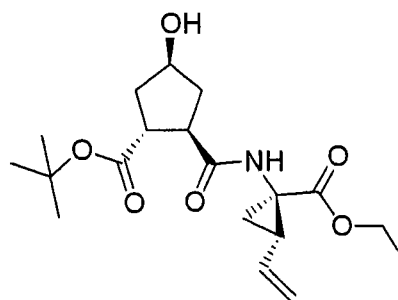
实施例 94

化合物 35 的备选制备方法



使化合物 33 (13.9 g, 89 mmol)溶于二氯甲烷(200 ml)中,然后在氮气下冷却至约 -10°C 。然后使异丁烯在溶液内鼓泡,直至总体积已增加至约 250 ml,得到“混浊溶液”。加入 $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$ (5.6 ml, 44.5 mmol, 0.5 eq.),在氮气下使反应混合物保持在约 -10°C 。10 分钟后,得到透明溶液。用 TLC (用几滴乙酸酸化的 EtOAc-甲苯 3:2 和己烷-EtOAc 4:1,用碱性高锰酸盐溶液染色)监测反应物。在 70 分钟只有痕量化合物 13 残留,将饱和 NaHCO_3 (200 ml)水溶液加入反应混合物中,然后剧烈搅拌 10 分钟。将有机层用饱和 NaHCO_3 (3×200 ml)和盐水(1×150 ml)洗涤,然后用亚硫酸钠干燥,过滤,浓缩成含小滴的油状物。将己烷加入残留物之后,产物发出爆裂声(crashed out)。加入更多己烷并加热至回流,得到透明溶液,从中结晶产物。将晶体过滤收集,用己烷洗涤(室温),然后风干 72 小时,得到无色针状物(12.45 g, 58.7 mmol, 第一次收集 66%)。

实施例 95



(1R,2R,4S)-2-((1R,2S)-1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-羟基-环戊烷羧酸叔丁酯(35)

使化合物 34 (56 mg, 0.264 mmol)溶于二氧六环/水 1:1 (5 mL)中,将混合物冷却至 0°C 。加入 1 M 氢氧化锂(0.52 mL, 0.520 mmol),将混合物在 0°C 搅拌 45 分钟,然后用 1M 盐酸中和混合物,蒸发并与甲苯共蒸发。使结晶的残留物溶于 DMF (5 mL)中,加入(1R,2S)-1-氨基-2-

乙烯基环丙烷羧酸乙酯盐酸盐(60 mg, 0.313 mmol)和二异丙基乙胺(DIEA) (138 μ L, 0.792 mmol), 将溶液冷却至 0°C。加入 HATU (120 mg, 0.316 mmol), 将混合物在 0°C 搅拌 0.5 小时, 在室温下再搅拌 2 小时。然后将混合物蒸发, 用 EtOAc 提取, 用盐水洗涤, 干燥, 过滤和浓缩。快速柱层析(甲苯/EtOAc 1:1)纯化, 得到标题化合物(86 mg, 89 %), 为无色油状物。使所得油状物从乙酸乙酯-己烷中结晶。

生物学实施例 1: 式(I)化合物在 HCV 复制子测定中的活性

在细胞测定中检测式(I)化合物抑制 HCV RNA 复制的活性。该测定证明式(I)化合物在细胞培养物中表现抗 HCV 复制功能的活性。细胞测定以多靶筛选策略的双顺反子(bicistronic)表达结构为基础, 如描述于 Lohmann 等(1999) Science, 285 卷, 110-113 页, 并对 Krieger 等(2001) Journal of Virology 75: 4614-4624 所述方法进行修改。基本上, 该方法如下。

该测定利用稳定转染的细胞系 Huh-7 luc/neo (下文称为 Huh-Luc)。该细胞系隐藏编码双顺反子表达结构的 RNA, 所述结构包含从脑炎心肌炎病毒(EMCV)的内核糖体进入位点(IRES)翻译的 1b 型 HCV 的野生型 NS3-NS5B 区, 位于报道蛋白(FfL-荧光素酶)和可选择标记蛋白(neo^R, 新霉素磷酸转移酶)之前。该结构以 1b 型 HCV 的 5' 和 3' NTR (非翻译区)为边界。在 G418 (neo^R)存在下复制子细胞的继续培养取决于 HCV RNA 的复制。将表达 HCV RNA (高水平自主复制, 特别是编码荧光素酶)的稳定转染的复制子细胞用于筛选抗病毒化合物。

在加入各种浓度的待测和对照化合物的存在下, 将复制子细胞置于 384 孔板内。培养 3 天后, 通过测定荧光素酶活性(用标准荧光素酶测定底物和试剂以及 Perkin Elmer ViewLuxTm ultraHTS 微量板成像仪)确定 HCV 复制。在无任何抑制剂的情况下, 对照培养基内的复制子细胞具有高荧光素酶表达。在 Huh-Luc 细胞上监测化合物对荧光素酶活性的抑制活性, 得到各种待测化合物的剂量-效应曲线。然后计算

EC₅₀ 值, 该值代表使检测的荧光素酶活性水平, 或者更具体来讲是遗传上连锁的 HCV 复制子 RNA 复制的能力降低 50% 需要的化合物的量。

通常将结果按照范围列表, 例如:

- A 值相当于 EC₅₀ 为 10 μ M-1 μ M;
- B 值相当于 EC₅₀ 为 0.99 μ M-50nM;
- C 值相当于 EC₅₀ 为 49nM-0.5nM。

生物学实施例 2

抑制测定

这种体外测定的目的是测量本发明化合物对 HCV NS3/4A 蛋白酶复合物的抑制作用。该测定可提示本发明化合物将如何有效抑制 HCV NS3/4A 蛋白水解活性的指证。

基本按照 Poliakov, 2002 Prot Expression & Purification 25 363 371 的描述测量全长丙型肝炎 NS3 蛋白酶的抑制作用。简言之, 在肽辅因子 KKGSVVIVGRIVLSGK (Åke Engström, Department of Medical Biochemistry and Microbiology, Uppsala University, Sweden) 的存在下, 用荧光光谱分析缩酚肽底物 Ac-DED(Edans)EEAbu ψ [COO] ASK(Dabcyl)-NH₂ (AnaSpec, San José, USA) 的水解。[Landro, 1997 #Biochem 36 9340-9348]。在 30°C 将酶(1 nM)与 25 μ M NS4A 辅因子和抑制剂在 50 mM HEPES, pH 7.5, 10 mM DTT, 40%甘油, 0.1%正辛基-D-葡萄糖苷中培养 10 分钟, 加入 0.5 μ M 底物启动反应。使抑制剂溶于 DMSO 中, 声处理 30 秒, 涡旋。每次测定之间将溶液贮存于-20°C。

将 DMSO 在测定样品中的终浓度调节至 3.3%。根据公开的程序用水解率校准内滤效应。[Liu, 1999 Analytical Biochemistry 267 331-335]。用竞争性抑制模型和固定的 K_m 值(0.15 μ M), 通过非线性回归分析估计 K_i 值(GraFit, Erithacus Software, Staines, MX, UK)。所有测量都重复进行最少两次。

通常将结果按照范围列表, 例如:

- E 值相当于 $K_i > 2\mu\text{M}$;
- F 值相当于 K_i 为 $2\mu\text{M}$ - 100nM ;
- G 值相当于 K_i 为 99.9nM - 5nM ;
- H 值相当于 K_i 为 4.9nM - 0.1nM 。

代表性的本发明化合物的性能如表 1 显示

实施例号	EC_{50} 复制子测定	K_i 酶测定
实施例 88	A	F
实施例 89	C	H