

[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 200780030622.7

[51] Int. Cl.

C07D 213/62 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 8 月 12 日

[11] 公开号 CN 101506167A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

C07D 231/18 (2006.01)

C07D 235/12 (2006.01)

C07D 309/12 (2006.01)

C07D 333/32 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

[22] 申请日 2007.8.6

[21] 申请号 200780030622.7

[30] 优先权

[32] 2006. 8. 17 [33] US [31] 60/822,711

[86] 国际申请 PCT/CA2007/001363 2007. 8. 6

[87] 国际公布 WO2008/019477 英 2008. 2. 21

[85] 进入国家阶段日期 2009. 2. 17

[71] 申请人 贝林格尔. 英格海姆国际有限公司

地址 德国英格海姆

[72] 发明人 皮埃尔·L·博利厄

勒内·库洛姆比 古尔雷兹·法扎尔

西尔维·古勒特 马丁·波伊里尔

琼·兰考特 蒂莫西·斯坦默斯

邦克哈姆·萨沃内卡姆

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元

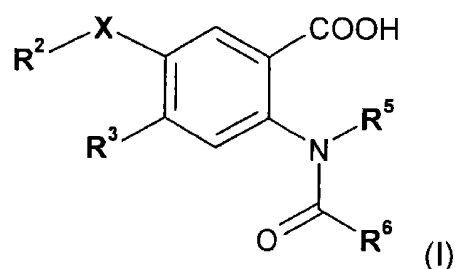
权利要求书 10 页 说明书 111 页

[54] 发明名称

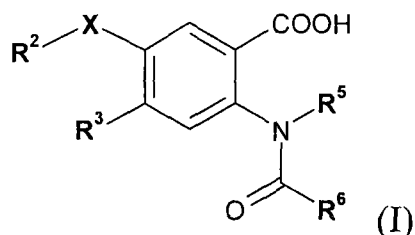
病毒聚合酶抑制剂

[57] 摘要

式(I)化合物可用作 C 型肝炎病毒 NS5B 聚合酶抑制剂, 其中 X、R²、R³、R⁵和 R⁶如本文所定义。



1. 式(I)化合物, 或其盐或其酯:



其中

X 选自 O 和 S;

R^2 为 Het, 其任选被 1 至 5 个 R^{20} 取代基所取代, 其中 R^{20} 在各种情形下独立地选自:

- a) 卤素、氰基或硝基;
- b) R^7 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-C(=O)-O-R^7$ 、 $-O-R^7$ 、 $-S-R^7$ 、 $-SO-R^7$ 、 $-SO_2-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 亚烷基- R^7 、 $-(C_{1-6})$ 亚烷基- $-C(=O)-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 亚烷基- $-C(=O)-O-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 亚烷基- $-O-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 亚烷基- $-S-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 亚烷基- $-SO-R^7$ 或 $-(C_{1-6})$ 亚烷基- $-SO_2-R^7$;

其中 R^7 在各种情形下独立地选自 H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{2-6}) 炔基、 (C_{1-6}) 卤代烷基、 (C_{3-7}) 环烷基、芳基和 Het;

其中 (C_{1-6}) 烷基任选被 1 个或 2 个独立地选自 $-OH$ 、 $-O-(C_{1-6})$ 烷基、氰基、 $COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ 烷基、 $-NH(C_{3-7})$ 环烷基、 $-N((C_{1-4})$ 烷基) (C_{3-7}) 环烷基和 $-N((C_{1-4})$ 烷基) $_2$ 的取代基所取代; 且

其中芳基和 Het 各自任选被 1 至 3 个各自独立地选自下列的取代基所取代:

- i) 卤素、氰基、氧代、硫代、亚氨基、 $-OH$ 、 $-O-(C_{1-6})$ 烷基、 $-O-(C_{1-6})$ 卤代烷基、 (C_{3-7}) 环烷基、 (C_{1-6}) 卤代烷基、 $-C(=O)-(C_{1-6})$ 烷基、 $-SO_2(C_{1-6})$ 烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-4})$ 烷基、 $-C(=O)-N((C_{1-4})$ 烷基) $_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{3-7})$ 环烷基、 $-C(=O)-N((C_{1-4})$ 烷基) (C_{3-7}) 环烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ 烷基、 $-N((C_{1-4})$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C_{3-7})$ 环烷基、 $-N((C_{1-4})$ 烷基) (C_{3-7}) 环烷基或 $-NH-C(=O)(C_{1-4})$ 烷基;

- ii) (C₁₋₆)烷基, 其任选被-OH、-O-(C₁₋₆)卤代烷基或-O-(C₁₋₆)烷基取代; 和
- iii) 芳基或 Het, 其中芳基和 Het 各自任选被卤素或(C₁₋₆)烷基取代; 和
- c) -N(R⁸)R⁹、-C(=O)-N(R⁸)R⁹、-O-C(=O)-N(R⁸)R⁹、-SO₂-N(R⁸)R⁹、-(C₁₋₆)亚烷基-N(R⁸)R⁹、-(C₁₋₆)亚烷基-C(=O)-N(R⁸)R⁹、-(C₁₋₆)亚烷基-O-C(=O)-N(R⁸)R⁹或-(C₁₋₆)亚烷基-SO₂-N(R⁸)R⁹, 其中 R⁸在各种情形下独立地选自 H、(C₁₋₆)烷基和(C₃₋₇)环烷基; 和 R⁹在各种情形下独立地选自 R⁷、-(C₁₋₆)亚烷基-R⁷、-SO₂-R⁷、-C(=O)-R⁷、-C(=O)OR⁷和-C(=O)N(R⁸)R⁷; 其中 R⁷和 R⁸如上所定义;
- R³选自 H、卤素、(C₁₋₄)烷基、-O-(C₁₋₄)烷基、-S-(C₁₋₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄)烷基、-NH(C₃₋₇)环烷基、-N((C₁₋₄)烷基)(C₃₋₇)环烷基和-N((C₁₋₄)烷基)₂;
- R⁵为 H、(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)环烷基或 Het; 该(C₁₋₆)烷基和 Het 各自任选被 1 至 4 个各自独立地选自(C₁₋₆)烷基、Het、-OH、-COOH、-C(=O)-(C₁₋₆)烷基、-C(=O)-O-(C₁₋₆)烷基、-SO₂(C₁₋₆)烷基和-C(=O)-N(R⁵¹)R⁵²的取代基所取代;
- 其中 R⁵¹为 H、(C₁₋₆)烷基或(C₃₋₇)环烷基; 且
- R⁵²为 H、(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)环烷基、芳基、Het、芳基-(C₁₋₃)烷基-或 Het-(C₁₋₃)烷基-;

其中所述(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)环烷基、芳基、Het、芳基-(C₁₋₃)烷基-和 Het-(C₁₋₃)烷基-各自任选被 1 至 3 个各自独立地选自(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)卤代烷基、卤素、氧代、-OH、-O(C₁₋₆)烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆)烷基、-N((C₁₋₆)烷基)₂、-NH(C₃₋₇)环烷基、-N((C₁₋₄)烷基)(C₃₋₇)环烷基、-C(=O)(C₁₋₆)烷基和-NHC(=O)-(C₁₋₆)烷基的取代基所取代;

其中(C₁₋₆)烷基任选被 OH 取代;

或 R⁵¹和 R⁵²与其所连接的 N 一起键联形成 4-至 7-元杂环, 其任选还含有 1 至 3 个各自独立地选自 N、O 和 S 的杂原子, 其中各 S 杂原子独立地且若可能可以以氧化态存在, 从而再与 1 个或 2

个氧原子键结形成基团 SO 或 SO₂;

其中该杂环任选被 1 至 3 个各自独立地选自 (C₁₋₆) 烷基、(C₁₋₆) 卤代烷基、卤素、氧代、-OH、-O(C₁₋₆) 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆) 烷基、-N((C₁₋₆) 烷基)₂、-NH(C₃₋₇) 环烷基、-N((C₁₋₄) 烷基)(C₃₋₇) 环烷基、-C(=O)(C₁₋₆) 烷基和 -NHC(=O)-(C₁₋₆) 烷基的取代基所取代;

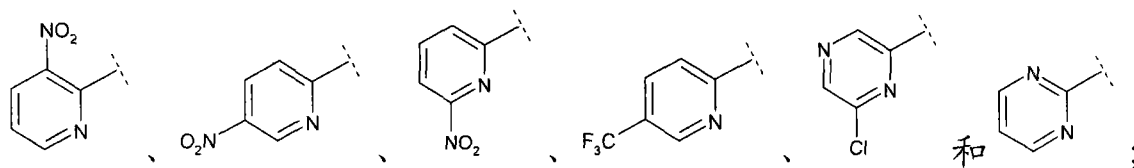
其中该 (C₁₋₆) 烷基任选被 OH 取代;

R⁶ 为 (C₃₋₇) 环烷基或芳基;

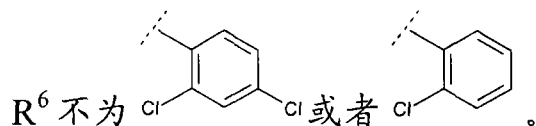
该 (C₃₋₇) 环烷基和芳基各自任选被 1 至 5 个各自独立地选自卤素、(C₁₋₆) 烷基、(C₁₋₆) 卤代烷基、(C₃₋₇) 环烷基、-OH、-SH、-O-(C₁₋₄) 烷基和 -S-(C₁₋₄) 烷基的取代基所取代; 和

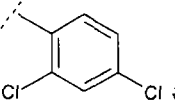
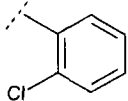
Het 为具有 1 至 4 个各自独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 4-至 7-元饱和的、不饱和的或芳香的杂环, 或若可能地具有 1 至 5 个各自独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-至 14-元饱和的、不饱和的或芳香的杂多环; 其中各 N 杂原子独立地且若可能可以以氧化态存在, 从而再与氧原子键结形成 N-氧化物, 且其中各 S 杂原子独立地且若可能可以以氧化态存在, 从而再与 1 或 2 个氧原子键结形成基团 SO 或 SO₂;

条件是当 R² 选自:



X 为 O; R³ 为 H; 且 R⁵ 为 H 时;



R⁶ 不为  或者 。

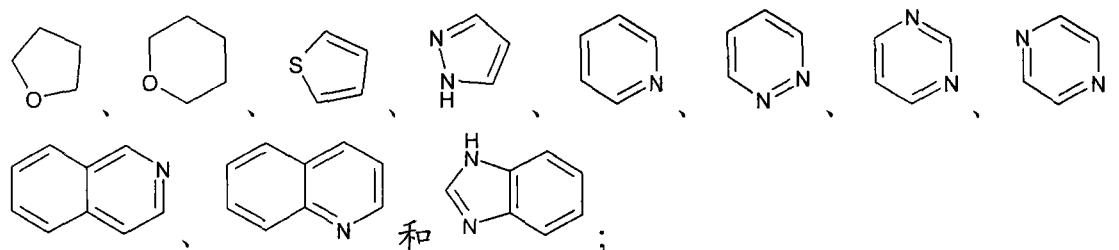
2. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 为 O。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 为 S。

4. 权利要求 1 至 3 之一项或多项的化合物, 其中 R² 为 Het, 其中 Het 为含有 1 至 3 个各自独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-或 6-元杂环, 或含有 1 至 3 个各自独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 9-或 10-元双环杂多环;

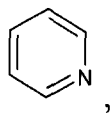
其中 Het 任选被 1 至 5 个 R^{20} 取代基所取代, 其中 R^{20} 如权利要求 1 所定义。

5. 权利要求 4 的化合物, 其中 R^2 为选自下式的 Het:



其中 Het 任选被 1 至 3 个 R^{20} 取代基所取代, 其中 R^{20} 如权利要求 1 所定义。

6. 权利要求 5 的化合物, 其中 R^2 为下式的 Het:



其中 Het 任选被 1 至 3 个 R^{20} 取代基所取代;

其中 R^{20} 选自:

a) 卤素或氰基;

b) R^7 、 $-(C_{1-6})$ 亚烷基- R^7 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 亚烷基-O- R^7 、 $-SO_2-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 亚烷基-S- R^7 或 $-(C_{1-6})$ 亚烷基-SO₂- R^7 ;

其中 R^7 在各种情形下独立地选自 H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{1-6}) 卤代烷基、 (C_{3-7}) 环烷基、芳基和 Het;

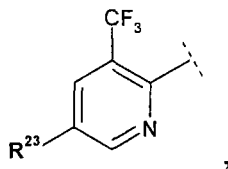
其中 Het 为含有 1 至 4 个各自独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-或 6-元杂环, 或 Het 为含有 1 至 4 个各自独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 9-或 10-元杂多环; 其中各 N 杂原子独立地且若可能可以以氧化态存在, 从而再与氧原子键结形成 N-氧化物, 且其中各 S 杂原子独立地且若可能可以以氧化态存在, 从而再与 1 个或 2 个氧原子键结形成基团 SO 或 SO₂;

其中 (C_{1-6}) 烷基任选被 1 个或 2 个各自独立地选自 -OH、-O- (C_{1-6}) 烷基和 COOH 的取代基所取代;

其中芳基和 Het 各自任选被 1 至 3 个各自独立地选自卤素、氰基、氧代、亚氨基、-OH、-O- (C_{1-6}) 烷基、-NH₂、-NH (C_{1-4}) 烷基、-N $((C_{1-4})$ 烷基)₂、-NH-C(=O) (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-6}) 烷基和 Het 的取代基所取代, 其中 Het 为含 1 至 4 个各自独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-或 6-元杂环; 和

- c) $-(C_{1-6})$ 亚烷基- $N(R^8)R^9$ 或 $-(C_{1-6})$ 亚烷基- $C(=O)-N(R^8)R^9$, 其中
 R^8 在各种情形下独立地选自 H 和 (C_{1-6}) 烷基; 和
 R^9 在各种情形下独立地选自 R^7 、 $-SO_2-R^7$ 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-C(=O)OR^7$
 和 $-C(=O)N(R^8)R^7$; 其中 R^7 和 R^8 如上所定义。

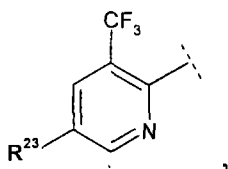
7. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 为下式的基团:



其中 R^{23} 为 R^{20} ; 且

R^{20} 如权利要求 1 所定义。

8. 权利要求 6 的化合物, 其中 R^2 为下式的基团:

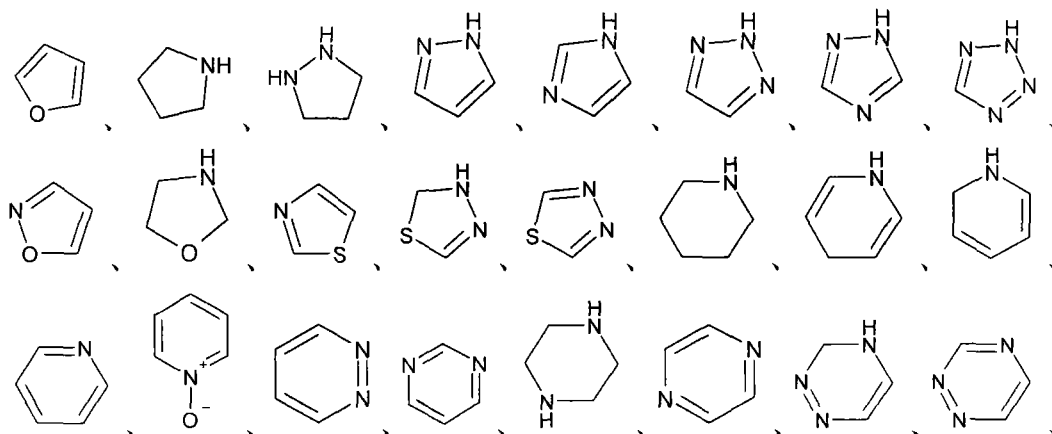


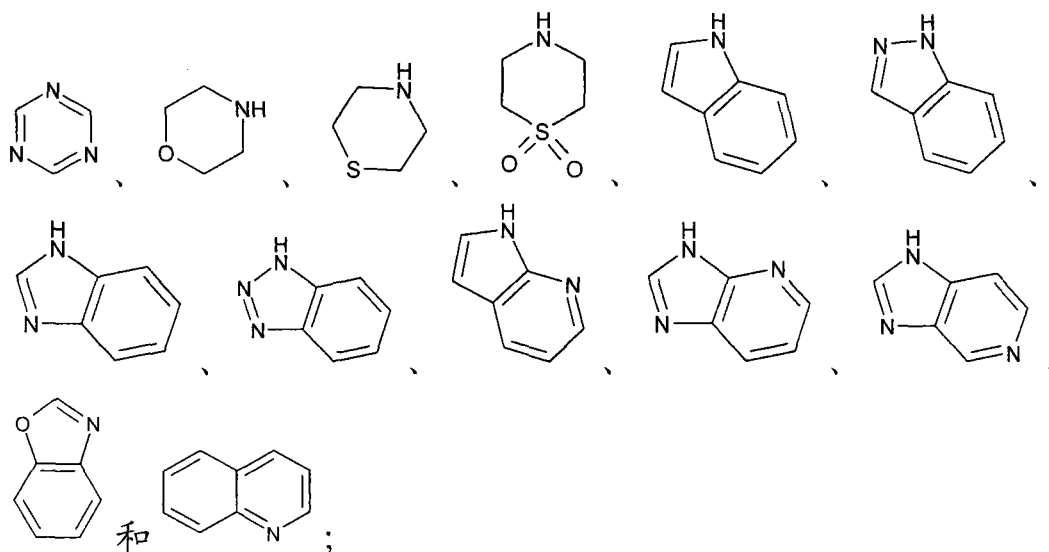
其中 R^{23} 为 R^{20} ; 且

R^{20} 选自:

- a) 卤素或氰基;
 b) R^7 、 $-CH_2-R^7$ 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-CH_2-O-R^7$ 、 $-SO_2-R^7$ 、 $-CH_2-S-R^7$
 或 $-CH_2-SO_2-R^7$;

其中 R^7 在各种情形下独立地选自 H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{1-6}) 卤代烷基、 (C_{3-7}) 环烷基、苯基和 Het; 其中 Het 选自:





其中(C₁₋₆)烷基任选被 1 个或 2 个各自独立地选自 -OH、-O-(C₁₋₆)烷基和 COOH 的取代基所取代；和

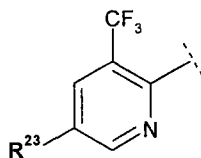
其中苯基和 Het 各自任选被 1 至 3 个各自独立地选自卤素、氰基、氧代、亚氨基、-OH、-O-(C₁₋₆)烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄)烷基、-N((C₁₋₄)烷基)₂、-NH-C(=O)(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₆)烷基和



的取代基所取代；和

- c) $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ ，其中
 R^8 在各种情形下独立地选自 H 和 (C₁₋₆) 烷基；且
 R^9 在各种情形下独立地选自 R^7 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^7$ ；其中 R^7 和 R^8 如上所定义。

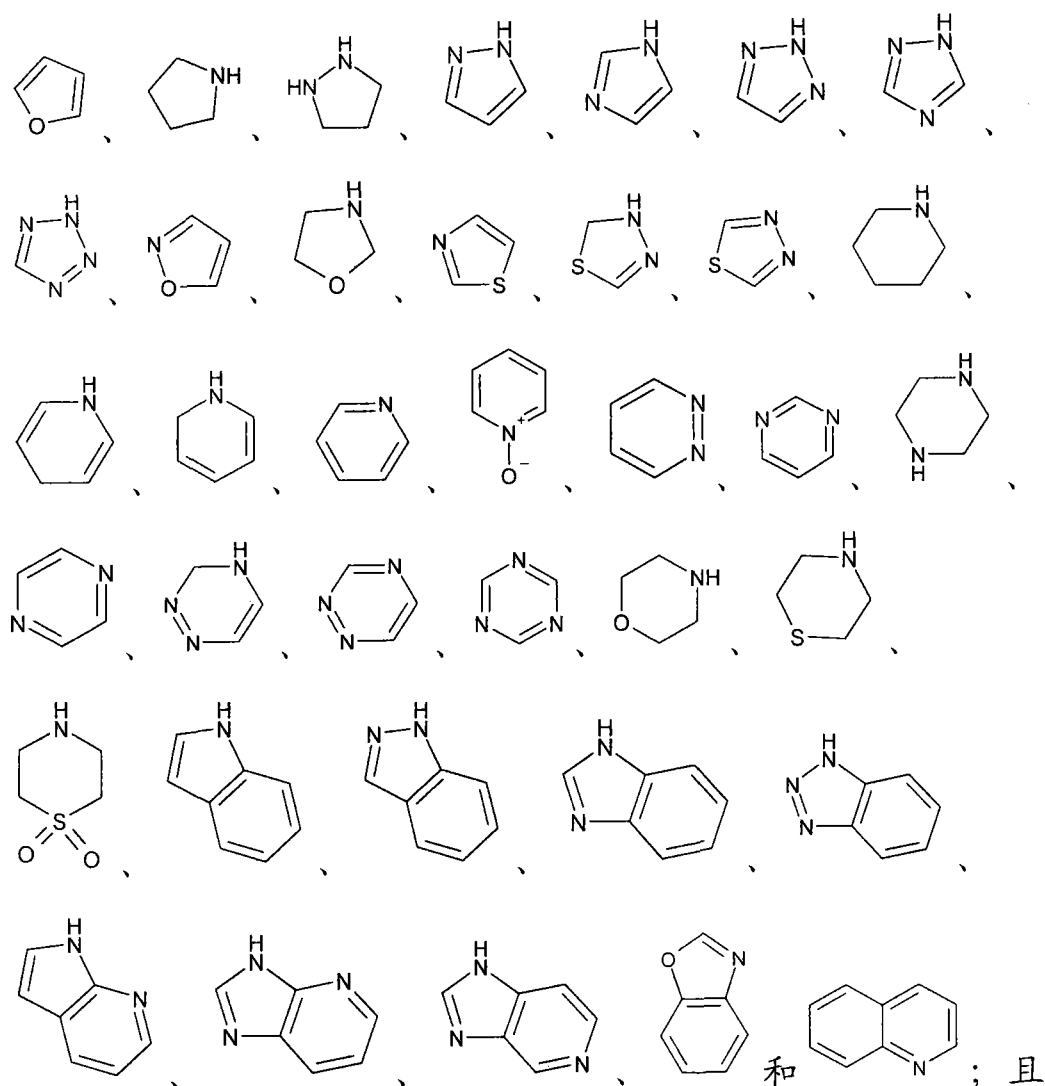
9. 权利要求 6 的化合物，其中 R^2 为下式的基团：



其中 R^{23} 为 R^{20} ；且

R^{20} 选自：

- b) $-\text{CH}_2-\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{R}^7$ 或 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{R}^7$ ；
 其中 R^7 为 Het；其中 Het 选自：



c) $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ ， 其中

R^8 在各种情形下独立地选自 H 和 (C₁₋₆) 烷基； 且

R^9 为 R^7 ， 其中 R^7 如上所定义。

10. 权利要求 1 至 9 之一项或多项的化合物， 其中 R^3 选自 H 和卤素。

11. 权利要求 10 的化合物， 其中 R^3 为 H。

12. 权利要求 1 至 11 之一项或多项的化合物， 其中 R^5 为 (C₁₋₆) 烷基。

13. 权利要求 12 的化合物， 其中 R^5 为 1-甲基乙基。

14. 权利要求 1 至 11 之一项或多项的化合物， 其中 R^5 为被 Het、-COOH

或 $-C(=O)-N(R^{51})R^{52}$ 取代的 (C_{1-4}) 烷基, 其中该 Het 为含有 1 至 4 个 N 杂原子的 5-或 6-元杂环, 或 Het 为含有 1 至 4 个 N 杂原子的 9-或 10-元双环杂多环;

其中 R^{51} 为 H 或 (C_{1-6}) 烷基, 且 R^{52} 选自 H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-7}) 环烷基、Het 和 Het- (C_{1-3}) 烷基-;

其中该 (C_{1-6}) 烷基任选被 1 个或 2 个各自独立地选自 $-O(C_{1-6})$ 烷基和 $-N((C_{1-6})\text{烷基})_2$ 的取代基所取代; 且

其中该 Het 和 Het- (C_{1-3}) 烷基-的 Het 部分各自独立为含 1 至 3 个各自独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-或 6-元杂环, 其中该 Het 和 Het- (C_{1-3}) 烷基-各自任选被 1 至 3 个各自独立地选自卤素、氧代、 $-OH$ 、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 卤代烷基、 $-(C=O)(C_{1-6})$ 烷基、 $-N((C_{1-6})\text{烷基})_2$ 和 $-NH(C=O)(C_{1-6})$ 烷基的取代基所取代,

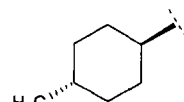
其中该 (C_{1-6}) 烷基任选被 OH 取代;

或 R^{51} 和 R^{52} 与其所连接的 N 一起键联形成 4-至 7-元杂环, 其任选还含有 1 至 3 个各自独立地选自 N、O 和 S 的杂原子, 其中各 S 杂原子独立地且若可能可以以氧化态存在, 从而再与 1 个或 2 个氧原子键结形成基团 SO 或 SO_2 :

其中杂环任选被 1 至 3 个各自独立地选自卤素、氧代、 $-OH$ 、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 卤代烷基、 $-(C=O)(C_{1-6})$ 烷基、 $-N((C_{1-6})\text{烷基})_2$ 和 $-NH(C=O)(C_{1-6})$ 烷基的取代基所取代;

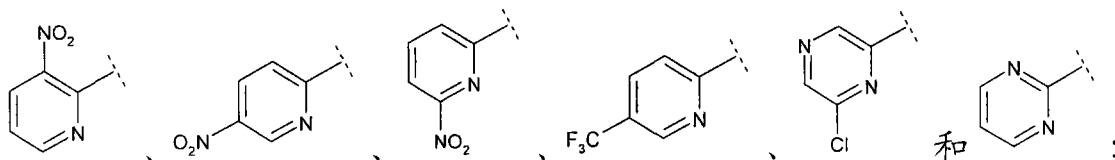
其中该 (C_{1-6}) 烷基任选被 OH 取代。

15. 权利要求 1 至 14 之一项或多项的化合物, 其中 R^6 为 (C_{3-7}) 环烷基, 其任选被 1 至 5 个独立地选自卤素、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 卤代烷基、 (C_{3-7}) 环烷基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O-(C_{1-4})$ 烷基和 $-S-(C_{1-4})$ 烷基的取代基所取代。

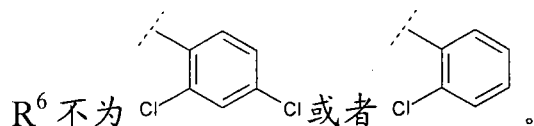
16. 权利要求 15 的化合物, 其中 R^6 为 。

17. 权利要求 1 至 14 之一项或多项的化合物, 其中 R^6 为芳基, 其任选被 1 至 5 个独立地选自卤素、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 卤代烷基、 (C_{3-7}) 环烷基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O-(C_{1-4})$ 烷基和 $-S-(C_{1-4})$ 烷基的取代基所取代;

条件是当 R^2 选自:

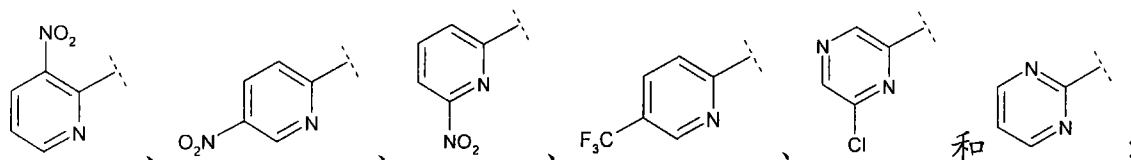


X 为 O; R^3 为 H; 且 R^5 为 H 时;

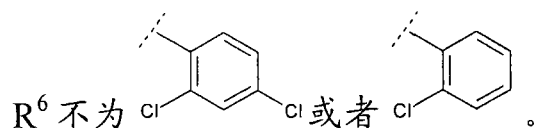


18. 权利要求 17 的化合物, 其中 R^6 为苯基, 其任选被 1 至 3 个各自独立地选自卤素、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{3-7}) 环烷基和-S- (C_{1-4}) 烷基的取代基所取代;

条件是当 R^2 选自:



X 为 O; R^3 为 H; 且 R^5 为 H 时;



19. 权利要求 1 至 18 之一项或多项的化合物或其可药用盐或酯, 其用作药物。

20. 药物组合物, 其包含治疗有效量的权利要求 1 至 18 之一项或多项的化合物或其可药用盐或酯; 以及一种或多种可药用载体。

21. 权利要求 20 的药物组合物, 其还包含至少一种其他的抗病毒剂。

22. 权利要求 20 或 21 之一项或多项的组合物在治疗已经感染或处于感染风险的哺乳动物的 C 型肝炎病毒感染中的用途。

23. 一种治疗已经感染或处于感染风险的哺乳动物的 C 型肝炎病毒感染的方法, 该方法包括向哺乳动物给药治疗有效量的权利要求 1 至 18 之一项或多项的化合物, 其可药用盐或酯, 或其组合物。

24. 一种治疗已经感染或处于感染风险的哺乳动物的 C 型肝炎病毒感染的方法, 该方法包括向哺乳动物给药治疗有效量的权利要求 1 至 18 之一项或多项的化合物或其可药用盐或酯与至少一种其他抗病毒剂的组合, 或其组合物。

25. 权利要求 1 至 18 之一项或多项的化合物或其可药用盐或酯在治疗

已经感染或处于感染风险的哺乳动物的 C 型肝炎病毒感染中的用途。

26. 权利要求 1 至 18 之一项或多项的化合物或其可药用盐或酯在制备用于治疗已经感染或处于感染风险的哺乳动物的 C 型肝炎病毒感染的药物中的用途。

27. 制品, 其包括有效治疗 C 型肝炎病毒感染的组合物; 以及包装材料, 该包装材料包括指示该组合物可用于治疗 C 型肝炎病毒感染的标签; 其中该组合物包含权利要求 1 至 18 之一项或多项的化合物或其可药用盐或酯。

28. 一种抑制 C 型肝炎病毒复制的方法, 该方法包括在抑制 C 型肝炎病毒复制的条件下, 将病毒暴露于有效量的权利要求 1 至 18 之一项或多项的化合物或其盐或其酯中。

29. 权利要求 1 至 18 之一项或多项的化合物或其盐或其酯在抑制 C 型肝炎病毒复制中的用途。

病毒聚合酶抑制剂

相关申请

本申请要求 2006 年 8 月 17 日提交的美国申请号 60/822711 的优先权，该相关申请在此引入作为参考。

技术领域

本发明涉及用于治疗 C 型肝炎病毒(HCV)感染的化合物、组合物和方法。具体地，本发明提供了 C 型肝炎病毒 NS5B 聚合酶的新抑制剂，包含所述化合物的药物组合物，以及使用这些化合物治疗 HCV 感染的方法。

发明背景

估计全球至少有 1 亿 3 千万人感染 C 型肝炎病毒(HCV)。在绝大多数情形中，急性 HCV 感染发展为慢性感染，并且在一些被感染的个体中，慢性感染造成严重的肝脏疾病如肝硬化和肝细胞癌。

目前，慢性 C 型肝炎感染的标准疗法包括组合给药聚乙二醇化的(pegylated) α 干扰素和利巴韦林。然而，该疗法在许多感染的患者中并无法有效地将 HCV RNA 降低至不可检测的量，并通常伴随着难以忍受的副作用如发烧和其他流感样症状、抑郁、血小板减少和溶血性贫血。此外，一些 HCV-感染的患者同时存在对该治疗禁忌的症状。

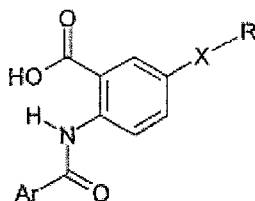
因此，存在 C 型肝炎病毒感染的替代疗法的需要。解决该需求的一种可能的策略为开发有效的抗病毒剂，该病毒剂可以使病毒或对病毒复制所必须的宿主细胞因子失活。

HCV 为黄病毒科(Flaviviridae)族中的基因丙型肝炎病毒属(*Hepacivirus*)中的包膜正链 RNA 病毒。该单链 HCV RNA 基因组长度约为 9500 个核苷酸，且具有单一开放阅读框(ORF)，两侧为 5'和 3'非编码区。该 HCV 5'非编码区的长度为 341 个核苷酸，且作为用于起始加帽-无关的转译的内部核糖体进入部点的功能。该开放阅读框编码约 3000 个氨基酸的单一的大多蛋白，该多蛋白被细胞和病毒蛋白酶在多处位置裂解，产生成熟结构和非结构

(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 和 NS5B)蛋白。病毒 NS2/3 蛋白酶在 NS2-NS3 接合处裂解；同时病毒 NS3 蛋白酶介导在 NS3-NS4A、NS4A-NS4B、NS4B-NS5A 和 NS5A-NS5B 裂解位置处介导 NS3 的下游的裂解。NS3 蛋白也显示核苷三磷酸酶和 RNA 螺旋酶活性。NS4A 蛋白作为 NS3 蛋白酶的辅因子，并有助于 NS3 和其他病毒复制酶成分的膜局部化。虽然 NS4B 和 NS5A 磷蛋白亦多半为复制酶的成分，但其特异角色仍未知。NS5B 蛋白为具有 RNA-依赖的 RNA 聚合酶(RdRp)活性的 HCV 复制酶的延长亚单元。

开发新的且特异的抗-HCV 的治疗为首要之务，且复制所必须的病毒-特异功能为药物开发的最引人注目的目标。RNA 依赖的 RNA 聚合酶不存在于哺乳动物中，且该酶似乎为病毒复制所必须的事实意味着 NS5B 聚合酶为抗-HCV 疗法的理想靶点。最近已证明破坏 NS5B 活性的突变会消除黑猩猩模型中 RNA 的感染性(Kolykhalov, A.A.; Mihalik, K.; Feinstone, S.M.; Rice, C.M.; 2000; *J. Virol.* 74: 2046-2051)。

WO 03/004458 描述了下列通式的化合物：

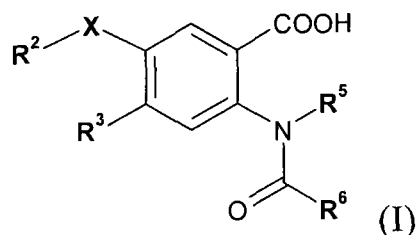


其调控过氧化物酶体增殖子-活化受体 α 和/或 γ 的活性。类似的化合物描述于 Thor, M.等人, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2002) 12: 3565-3567; Östberg, T.等人, *Journal of Biological Chemistry* (2004) 279(39): 41124-41130; 和 Hemalatha, R.等人, *E-Journal of Chemistry* (2004) 1(5): 243-250 (摘录于 *Chemical Abstracts* 142: 190216)中。

发明概述

本发明提供一系列新的对 HCV 聚合酶具有抑制活性的化合物。尤其本发明的化合物通过 HCV 的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶，尤其是由 HCV 编码的 NS5B 酶来抑制 RNA 合成。本发明提供的化合物的另一优点为对其他聚合酶具有低至极低或甚至无明显的活性。本发明另一目的对于本领域的技术人员而言可由以下说明书和实施例获悉。

本发明的一个方面是提供下式(I)化合物:



其中:

X 选自 O 和 S;

R^2 为 Het, 其任选被 1 至 5 个 R^{20} 取代基所取代, 其中 R^{20} 在各种情形下独立地选自:

- a) 卤素、氰基或硝基;
- b) R^7 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-C(=O)-O-R^7$ 、 $-O-R^7$ 、 $-S-R^7$ 、 $-SO-R^7$ 、 $-SO_2-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 亚烷基 $-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 亚烷基 $-C(=O)-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 亚烷基 $-C(=O)-O-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 亚烷基 $-O-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 亚烷基 $-S-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 亚烷基 $-SO-R^7$ 或 $-(C_{1-6})$ 亚烷基 $-SO_2-R^7$;

其中 R^7 在各种情形下独立地选自 H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{2-6}) 炔基、 (C_{1-6}) 卤代烷基、 (C_{3-7}) 环烷基、芳基和 Het;

其中 (C_{1-6}) 烷基任选被 1 个或 2 个独立地选自 $-OH$ 、 $-O-(C_{1-6})$ 烷基、氰基、 $COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ 烷基、 $-NH(C_{3-7})$ 环烷基、 $-N((C_{1-4})$ 烷基) (C_{3-7}) 环烷基和 $-N((C_{1-4})$ 烷基) $_2$ 的取代基所取代; 且

其中芳基和 Het 各自任选被 1 至 3 个各自独立地选自下列的取代基所取代:

- i) 卤素、氰基、氧代、硫代、亚氨基、 $-OH$ 、 $-O-(C_{1-6})$ 烷基、 $-O-(C_{1-6})$ 卤代烷基、 (C_{3-7}) 环烷基、 (C_{1-6}) 卤代烷基、 $-C(=O)-(C_{1-6})$ 烷基、 $-SO_2(C_{1-6})$ 烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{1-4})$ 烷基、 $-C(=O)-N((C_{1-4})$ 烷基) $_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_{3-7})$ 环烷基、 $-C(=O)-N((C_{1-4})$ 烷基) (C_{3-7}) 环烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ 烷基、 $-N((C_{1-4})$ 烷基) $_2$ 、 $-NH(C_{3-7})$ 环烷基、 $-N((C_{1-4})$ 烷基) (C_{3-7}) 环烷基或 $-NH-C(=O)(C_{1-4})$ 烷基;
- ii) (C_{1-6}) 烷基, 其任选被 $-OH$ 、 $-O-(C_{1-6})$ 卤代烷基或 $-O-(C_{1-6})$ 烷基所取代; 和

iii) 芳基或 Het, 其中芳基和 Het 各自任选被卤素或(C₁₋₆)烷基所取代; 及

c) $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(=O)-N(R^8)R^9$ 、 $-O-C(=O)-N(R^8)R^9$ 、 $-SO_2-N(R^8)R^9$ 、 $-(C_{1-6})$ 亚烷基- $-N(R^8)R^9$ 、 $-(C_{1-6})$ 亚烷基- $-C(=O)-N(R^8)R^9$ 、 $-(C_{1-6})$ 亚烷基- $-O-C(=O)-N(R^8)R^9$ 或 $-(C_{1-6})$ 亚烷基- $-SO_2-N(R^8)R^9$, 其中 R^8 在各种情形下独立地选自 H、(C₁₋₆)烷基和(C₃₋₇)环烷基; 且 R^9 在各种情形下独立地选自 R^7 、 $-(C_{1-6})$ 亚烷基- R^7 、 $-SO_2-R^7$ 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-C(=O)OR^7$ 和 $-C(=O)N(R^8)R^7$; 其中 R^7 和 R^8 如上所定义;

R^3 选自 H、卤素、(C₁₋₄)烷基、 $-O-(C_{1-4})$ 烷基、 $-S-(C_{1-4})$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ 烷基、 $-NH(C_{3-7})$ 环烷基、 $-N((C_{1-4})\text{烷基})(C_{3-7})$ 环烷基和 $-N((C_{1-4})\text{烷基})_2$;

R^5 为 H、(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)环烷基或 Het; 该(C₁₋₆)烷基和 Het 各自任选被 1 至 4 个各自独立地选自(C₁₋₆)烷基、Het、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-C(=O)-(C_{1-6})$ 烷基、 $-C(=O)-O-(C_{1-6})$ 烷基、 $-SO_2(C_{1-6})$ 烷基和 $-C(=O)-N(R^{51})R^{52}$ 的取代基所取代;

其中 R^{51} 为 H、(C₁₋₆)烷基或(C₃₋₇)环烷基; 且

R^{52} 为 H、(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)环烷基、芳基、Het、芳基-(C₁₋₃)烷基-或 Het-(C₁₋₃)烷基-;

其中(C₁₋₆)烷基、(C₃₋₇)环烷基、芳基、Het、芳基-(C₁₋₃)烷基-和 Het-(C₁₋₃)烷基-各自任选被 1 至 3 个各自独立地选自下列的取代基所取代: (C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)卤代烷基、卤素、氧代、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-6})$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6})$ 烷基、 $-N((C_{1-6})\text{烷基})_2$ 、 $-NH(C_{3-7})$ 环烷基、 $-N((C_{1-4})\text{烷基})(C_{3-7})$ 环烷基、 $-C(=O)(C_{1-6})$ 烷基和 $-NHC(=O)-(C_{1-6})$ 烷基;

其中(C₁₋₆)烷基任选被 OH 取代;

或 R^{51} 和 R^{52} 与其所连接的 N 一起键联形成 4-至 7-元杂环, 其任选还含有 1 至 3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子, 其中各 S 杂原子(独立地且若可能)可以以氧化态存在, 从而再与 1 或 2 个氧原子键结形成基团 SO 或 SO₂;

其中该杂环任选被 1 至 3 个各自独立地选自下列的取代基所

取代: (C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)卤代烷基、卤素、氧代、-OH、-O(C₁₋₆)烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆)烷基、-N((C₁₋₆)烷基)₂、NH(C₃₋₇)环烷基、-N((C₁₋₄)烷基)(C₃₋₇)环烷基、-C(=O)(C₁₋₆)烷基和-NHC(=O)-(C₁₋₆)烷基;

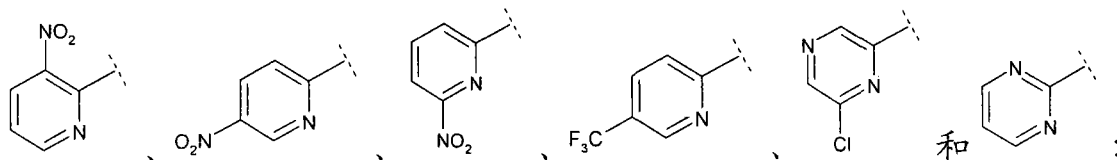
其中该(C₁₋₆)烷基任选被 OH 取代;

R⁶ 为(C₃₋₇)环烷基或芳基;

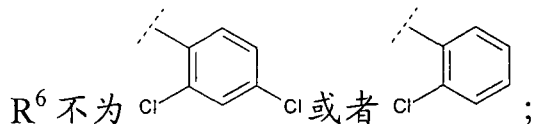
该(C₃₋₇)环烷基和芳基各自任选被 1 至 5 个各自独立地选自卤素、(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)卤代烷基、(C₃₋₇)环烷基、-OH、-SH、-O-(C₁₋₄)烷基和-S-(C₁₋₄)烷基的取代基所取代; 且

Het 为具有 1 至 4 个各自独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 4-至 7-元饱和的、不饱和的或芳香的杂环, 或若可能地具有 1 至 5 个各自独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-至 14-元饱和的、不饱和的或芳香的杂多环; 其中各 N 杂原子(独立地且若可能)可以以氧化态存在, 从而再与氧原子键结形成 N-氧化物, 且其中各 S 杂原子(独立地且若可能)可以以氧化态存在, 从而再与 1 或 2 个氧原子键结形成基团 SO 或 SO₂;

条件是当 R² 选自:



X 为 O; R³ 为 H; 且 R⁵ 为 H 时;



或其盐或其酯。

本发明另一方面是提供式(I)化合物或其可药用盐或酯, 其用作药物。

本发明又另一方面是提供药物组合物, 其包括治疗有效量的式(I)化合物或其可药用盐或酯, 以及一种或多种可药用载体。

根据该方面的实施方案, 本发明的药物组合物还包含至少一种其他的抗病毒剂。

本发明也提供了如上述所述的药物组合物在治疗已经感染或处于感染

风险的哺乳动物的 C 型肝炎病毒感染中的用途。

本发明另一方面包括一种治疗已经感染或处于感染风险的哺乳动物的 C 型肝炎病毒感染的方法，该方法包括向哺乳动物给药治疗有效量的式(I)化合物、其可药用盐或酯，或上述的组合物。

本发明另一方面包括一种治疗已经感染或处于感染风险的哺乳动物的 C 型肝炎病毒感染的方法，该方法包括向哺乳动物给药治疗有效量的式(I)化合物或其可药用盐或酯与至少一种其他的抗病毒剂的组合；或其组合物。

如本文所述的式(I)化合物或其可药用盐或酯在治疗已经感染或处于感染风险中的哺乳动物的 C 型肝炎病毒感染中的用途也包括在本发明的范围内。

本发明另一方面是提供如本文所述的式(I)化合物或其可药用盐或酯在制备用于治疗已经感染或处于感风险中的哺乳动物的 C 型肝炎病毒感染的药物中的用途。

本发明另一方面涉及制品，该产品包括有效治疗 C 型肝炎病毒感染的组合物；以及包装材料，该包装材料包括有指示该组合物可用于治疗 C 型肝炎病毒感染的标签；其中该组合物包含本发明的式(I)化合物或其可药用盐或酯。

本发明另一方面涉及一种抑制 C 型肝炎病毒复制的方法，该方法包括在 C 型肝炎病毒复制受抑制的条件下将病毒暴露于有效量的式(I)化合物或其盐或其酯中。

式(I)化合物或其盐或其酯用以抑制 C 型肝炎病毒复制的用途也包括在本发明的范围内。

实施方案

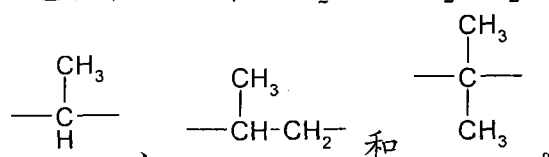
定义

除非另有说明，本文在此使用下列提供的定义：

除非另有说明，本文所用的术语“取代基”是指原子、原子团或基团，其可键结至碳原子、杂原子或可形成其分子或片段的一部分的任何其他原子，否则将与至少一个氢原子键结。在具体分子或其片段的范围中提及的取代基可为那些产生化学上稳定的化合物的取代基，如本领域技术人员所了解的那些。

本文所用的术语“(C_{1-n})烷基”(其中 n 为整数),单独或与其他基团组合时,是指含 1 至 n 个碳原子的非环状、直链或支链烷基。“(C₁₋₆)烷基”包括但不限于甲基、乙基、丙基(正丙基)、丁基(正丁基)、1-甲基乙基(异丙基)、1-甲基丙基(仲丁基)、2-甲基丙基(异丁基)、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、戊基和己基。简写 Me 代表甲基, Et 代表乙基, Pr 代表丙基, iPr 代表 1-甲基乙基, Bu 代表丁基且 tBu 代表 1,1-二甲基乙基。

本文所用的术语“(C_{1-n})亚烷基”(其中 n 为整数),单独或与其他基团组合时,是指含有 1 至 n 个碳原子的非环状、直链或支链二价烷基。“(C₁₋₆)亚烷基”包括但不限于 -CH₂-、-CH₂CH₂-、



本文所用术语“(C_{2-n})烯基”(其中 n 为整数),单独或与其他基团组合时,是指含 2 至 n 个碳原子且其中至少 2 个碳原子彼此通过双键键结的不饱和的、非环状的直链或支链基团。此类基团的实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基和 1-丁烯基。除非另有说明,否则术语“(C_{2-n})烯基”应理解为包括可能的单个立体异构体,包括但不限于(E)和(Z)异构体,及其混合物。当(C_{2-n})烯基被取代时,除非另有说明,应当理解为取代在其任何碳原子(否则其会带有氢原子)上,从而该取代会产生化学上稳定的化合物,如本领域技术人员所了解的那样。

本文所用的术语“(C_{2-n})炔基”(其中 n 为整数),当单独或与其他基团组合时,是指含有 2 至 n 个碳原子且其至少 2 个碳原子彼此通过叁键键结的不饱和的、非环状的直链或支链基团。此类基团的实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基和 1-丁炔基。当(C_{2-n})炔基被取代时,除非另有说明,应当理解为取代在其任何碳原子(否则其会带有氢原子)上,从而该取代会产生化学上稳定的化合物,如本领域技术人员所了解的那样。

本文所用的术语“(C_{3-m})环烷基”(其中 m 为整数),当单独或与其他基团组合时,是指含有 3 至 m 个碳原子的环烷基基团,且包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

本文所用的术语“(C_{3-m})环烷基-(C_{1-n})烷基-”(其中 n 和 m 均为整数),单独或与其他基团组合时,是指本身被如上定义的含有 3 至 m 个碳原子的环

烷基取代的如上定义的具有 1 至 n 个碳原子的烷基。 (C_{3-7}) 环烷基- (C_{1-6}) 烷基-的实例包括但不限于环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、1-环丙基乙基、2-环丙基乙基、1-环丁基乙基、2-环丁基乙基、1-环戊基乙基、2-环戊基乙基、1-环己基乙基和 2-环己基乙基。当 (C_{3-m}) 环烷基- (C_{1-n}) 烷基-基被取代时，应当理解为取代基可与其环烷基或烷基部分或二者连接，除非另有说明。

本文所用的术语“芳基”，单独或与其他基团组合时，是指含有 6 个碳原子的单芳香碳环基团，其可再与第二个芳香的、饱和的或不饱和的 5-或 6-元碳环稠合。芳基包括但不限于芳基、茛满基、茛基、1-萘基、2-萘基、四氢萘基和二氢萘基。

本文所用的术语“芳基- (C_{1-n}) 烷基-”（其中 n 为整数），单独或与其他基团组合时，是指本身被上述定义的芳基取代的上述定义的具有 1 至 n 个碳原子的烷基。芳基- (C_{1-n}) 烷基-的实例包括但不限于苯甲基(苄基)、1-苯基乙基、2-苯基乙基和苯基丙基。当芳基- (C_{1-n}) 烷基-被取代时，应当理解为取代基可与其芳基或烷基部分或二者连接，除非另有说明。

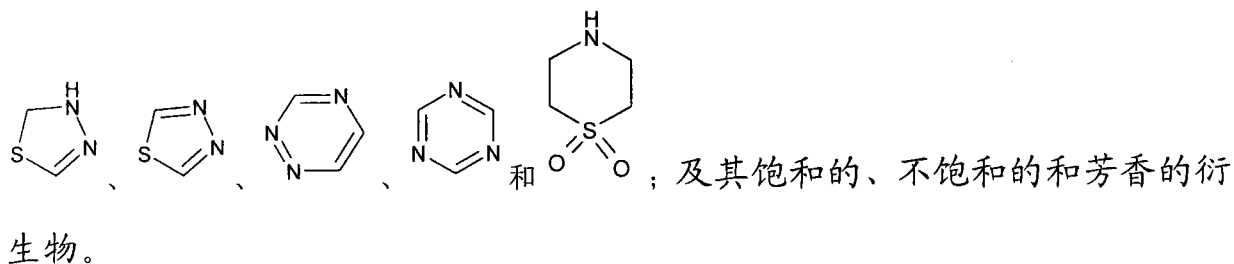
本文所用术语“Het”，单独或与其他基团组合时，是指具有 1 至 4 个各自独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 4-至 7-元饱和的、不饱和的或芳香的杂环，或若可能地具有 1 至 5 个各自独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 7-至 14-元饱和的、不饱和的或芳香的杂多环；其中各 N 杂原子(独立地且若可能)可以以氧化态存在，从而再氧原子键结形成 N-氧化物，且其中各 S 杂原子(独立地且若可能)可以以氧化物态存在，从而再与 1 或 2 个氧原子键结形成基团 SO 或 SO₂，除非另有说明。当 Het 基被取代时，应当理解为取代基可与其任何碳原子或杂原子(否则其会带有氢原子)连接，除非另有说明。

除非另有说明，本文所用的术语“Het- (C_{1-n}) 烷基-”（其中 n 为整数），单独或与其他基团组合时，是指本身被上述定义的 Het 取代基所取代的上述定义的具有 1 至 n 个碳原子的烷基。Het- (C_{1-n}) 烷基-的实例包括但不限于噻吩基甲基、呋喃基甲基、哌啶基乙基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、喹啉基丙基等，当 Het- (C_{1-n}) 烷基-被取代时，应当理解为取代基可与其 Het 或烷基部分或二者连接，除非另有说明。

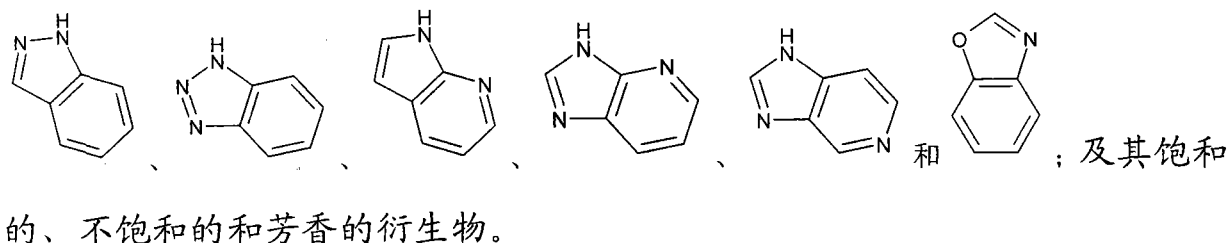
本文所用的术语“杂原子”是指 O、S 或 N。

除非另有说明，本文所用的术语“杂环”，单独或与其他基团组合时，

是指含有 1 至 4 个各自独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 4-至 7-元饱和的、不饱和的或芳香的杂环；或通过从其中除去氢原子而衍生的单价基团。此类杂环的实例包括但不限于氮杂环丁烷、吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩、三唑烷、噁唑烷、吡咯、噻吩、呋喃、吡唑、咪唑、异噁唑、噁唑、异噻唑、噻唑、三唑、四唑、哌啶、哌嗪、氮杂萘、二氮杂萘、吡喃、1,4-二噁烷、4-吗啉、4-硫吗啉、吡啶、吡啶-N-氧化物、哒嗪、嘧啶，以及下列的杂环：



除非另有说明,本文所用的术语“杂多环”，单独或与其他基团组合时，是指与一或多个其他环(包括碳环、杂环或任何其他环)稠合的上述定义的杂环；或通过从其中除去氢原子而衍生的单价基团。此列杂多环的实例包括但不限于吲哚、异吲哚、苯并咪唑、苯并噻吩、苯并呋喃、苯并二氧杂环戊烯、苯并噻唑、喹啉、异喹啉、二氮杂萘，以及下列的杂多环：



本文所用的术语“卤素”是指选自氟、氯、溴或碘的卤素取代基。

本文所用的术语“(C_{1-n})卤代烷基” (其中 n 为整数)，单独或与其他基团组合时，是指其中一个或多个氢原子各自被卤素取代基置换的上述定义的具有 1 至 n 个碳原子的烷基。(C_{1-n})卤代烷基的实例包括但不限于氯甲基、氯乙基、二氯乙基、溴甲基、溴乙基、二溴乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基和二氟乙基。

本文可互换使用的术语“-O-(C_{1-n})烷基”或“(C_{1-n})烷氧基” (其中 n 为整数)，单独或与其他基团组合时，是指氧原子键结至如上所定义的具有 1 至 n 个碳原子的烷基。-O-(C_{1-n})烷基的实例包括但不限于甲氧基(CH₃O-)、乙氧基(CH₃CH₂O-)、丙氧基(CH₃CH₂CH₂O-)、1-甲基乙氧基(异-丙氧基；(CH₃)₂CH-O-)

和 1,1-二甲基乙氧基(叔丁氧基; $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-$)。当 $-\text{O}-(\text{C}_{1-n})$ 烷基被取代时,应当理解为在其 (C_{1-n}) 烷基部分上取代。

本文可互换使用的术语“ $-\text{S}-(\text{C}_{1-n})$ 烷基”或“ (C_{1-n}) 烷硫基”(其中 n 为整数),单独或与其他基团组合时,是硫原子键结至如上所定义的具有 1 至 n 个碳原子的烷基。 $-\text{S}-(\text{C}_{1-n})$ 烷基的实例包括但不限于甲硫基($\text{CH}_3\text{S}-$)、乙硫基($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}-$)、丙硫基($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$)、1-甲基乙基硫基(异丙基硫基; $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{S}-$)和 1,1-二甲基乙基硫基(叔丁基硫基; $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{S}-$)。当 $-\text{S}-(\text{C}_{1-n})$ 烷基或其氧化的衍生物(如 $-\text{SO}-(\text{C}_{1-n})$ 烷基或 $-\text{SO}_2-(\text{C}_{1-n})$ 烷基)被取代时,应当理解为在其 (C_{1-n}) 烷基部分上取代。

本文所用的术语“氧代基团(oxo)”是指通过双键与碳原子连接作为取代基的氧原子($=\text{O}$)。

本文所用的术语“硫代基团(thioxo)”是指通过双键与碳原子连接作为取代基的硫原子($=\text{S}$)。

本文所用的术语“亚氨基”是指通过双键与碳原子连接作为取代基的 NH 基团($=\text{NH}$)。

本文所用的术语“ COOH ”是指羧基($-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$)。本领域的技术人员熟知的是该羧基可被等价官能团所替代。本发明所包括的等价官能团的实例包括但不限于酯、酰胺、酰亚胺、硼酸、膦酸、磷酸、四唑、三唑、 N -酰基磺酰胺($\text{RCONHSO}_2\text{NR}_2$)和 N -酰基氨磺酰($\text{RCONHSO}_2\text{R}$)。

本文所用的术语“等价官能团(functional group equivalent)”是指可置换另一个具有类似电子、杂化或结合性质的原子或基团的原子或基团。

本文所用的术语“保护基”是指可在合成转化期间使用的保护基,包括但不限于列于 Greene 的“Protective Groups in Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, New York (1981)和其最近版本中的实例,在此引入作为参考。

下列符号 $\overset{\text{---}}{\text{T}}$ 用于子-式中表示与所定义的分子的其余部分连接的化学键。

本文所用的术语“其盐”是指本发明化合物的任何酸和/或碱加成盐,包括但不限于其可药用盐。

本文所用的术语“可药用盐”是指本发明化合物的盐,其在合理的医学判断范围内适于与人和低等动物的组织接触而不会有过度毒性、刺激性、过敏反应等,并具有合理的效益/风险比,通常为水或油可溶或可分散的,且对

其预期的用途有效。该术语包括可药用酸加成盐和可药用碱加成盐。适宜的盐列示于例如 S.M. Birge 等人, J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19 中。

本文所用的术语“可药用酸加成盐”是指那些保持游离碱的生物效力和性质且不为生物学上或者其他不需要的与无机酸或有机酸形成的盐, 无机酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、氢磺酸、硝酸、磷酸等, 有机酸包括但不限于乙酸、三氟乙酸、己二酸、抗坏血酸、天门冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、丁酸、樟脑酸、樟脑磺酸、肉桂酸、柠檬酸、二葡萄糖酸、乙磺酸、谷氨酸、乙醇酸、甘油磷酸(glycerophosphoric acid)、半硫酸(hemisulfic acid)、己酸、甲酸、富马酸、2-羟基乙磺酸(羟乙磺酸)、乳酸、羧基马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、均三甲基苯磺酸、甲磺酸、萘磺酸、烟酸、2-萘磺酸、草酸、双羧萘甲酸(pamoic acid)、果胶酸(pectinic acid)、苯基乙酸、3-苯基丙酸、新戊酸、丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、氢磺酸、酒石酸、对-甲苯磺酸、十一烷酸等。

本文所用的术语“可药用碱加成盐”是指那些保持游离酸的生物效力和性质且不为生物学上或者其他不需要的与无机碱形成的盐, 该无机碱包括但不限于氨、或铵或金属阳离子如钠、钾、锂、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐。尤其优选的为铵、钾、钠、钙和镁盐。由可药用有机无毒性碱衍生的盐包括但不限于与下列的碱所形成盐: 伯胺、仲胺和叔胺、季胺化合物、取代的胺包含天然存在的取代的胺、环状胺和碱性离子交换树脂, 如甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、二乙胺、三乙胺、异丙胺、三丙胺、三丁胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、海巴胺(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、葡甲胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、四甲基铵化合物、四乙基铵化合物、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己基胺、二苄基胺、N,N-二苄基苯乙胺、二苯羟甲胺(1-phenamine)、N,N'-二苄基乙二胺、聚胺树脂等。特别优选的有机无毒性碱为异丙基胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡因。

本文所用的术语“其酯”是指本发明化合物的任一酯, 在分子中任一-COOH 取代基被-COOR 取代基所置换, 其中酯的 R 部分为形成稳定酯基团的任何含碳基团, 包括但不限于烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基, 其各自任选进一步被取代。术语“其

酯”包括但不限于其可药用酯。

本文所用的术语“可药用酯”是指本发明化合物的酯，其中分子的任一-COOH取代基被-COOR取代基所置换，其中酯的R部分选自：烷基(包括但不限于甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、丁基)；烷氧基烷基(包括但不限于甲氧基甲基)；酰氧基烷基(包括但不限于乙酰氧基甲基)；芳烷基(包括但不限于苄基)；芳氧基烷基(包括但不限于苯氧基甲基)；和任选被卤素、(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基取代的芳基(包括但不限于苯基)。其他适宜的酯可见于Design of Prodrugs, Bundgaard, H. Ed. Elsevier (1985)中，在此引入作为参考。此类可药用酯当注射到哺乳动物内时通常会于体内水解，且转化为酸形式的本发明化合物。关于上述的酯，除非另有说明，否则存在的任一烷基基团优选含有1至16个碳原子，更优选1至6个碳原子。此类酯中存在的任何芳基基团优选包括苯基。尤其是酯可为(C₁₋₁₆)烷酯、未取代的苄基酯或被至少一个卤素、(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)烷氧基、硝基或三氟甲基取代的苄基酯。

本文所用的术语“哺乳动物”包括人以及容易感染C型肝炎病毒的非人哺乳动物。非人哺乳动物包括但不限于饲养动物如牛、猪、马、狗、猫、兔子、大鼠和小鼠，以及非饲养动物。

本文所用的“治疗”是指给药本发明的化合物或组合物，以减轻或消除C型肝炎病毒疾病的症状和/或降低病患的病毒负荷。术语“治疗”也包括对暴露于病毒后但在出现疾病症状前，和/或在血液中检测到病毒之前向个体给药本发明的化合物或组合物，以避免出现疾病的症状和/或避免病毒在血液中的量。

“治疗有效量”是指当向有此需要的患者给药时，对使用本发明化合物足以治疗疾病状态、病症或障碍的量。此类量会足以引起由研究人员或医师所寻求的组织系统或患者的生物学的或医学的相应。构成治疗有效量的本发明的化合物的量会随着以下因素而变化：化合物及其生理学活性、用于给药的组合物、给药时间、给药途径、化合物的排泄速度、治疗持续的时间、要治疗的疾病状态或障碍的类型及其严重程度，以及患者的年龄、体重、健康状况、性别和饮食。此类治疗有效量可通常由本领域的技术人员考虑他们自己的知识、现有技术的现状和本公开来确定。

本文所用的术语“抗病毒剂”是指有效抑制哺乳动物中的病毒的形成和

/或复制的药剂，包括但不限于干扰哺乳动物中病毒的形成和/或复制所需的宿主或病毒机制的药剂。

优选实施方案

下列优选实施方案中，详细描述本发明化合物的基团和取代基。

X:

X-A: 在一个实施方案中，X为O。

X-B: 在另一个实施方案中，X为S。

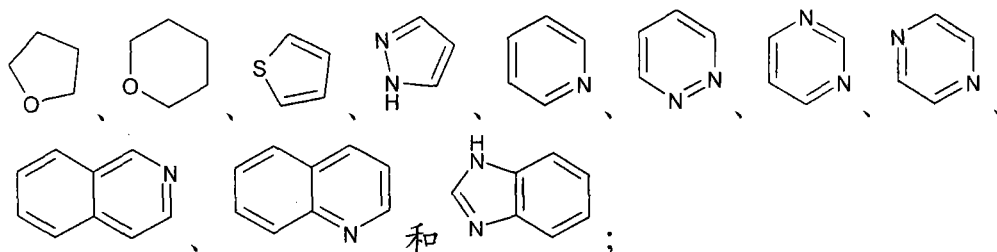
如本文所示 X 的任一以及各个定义可与本文所示的 R^2 、 R^3 、 R^5 和 R^6 的任一以及各个定义组合。

R^2 :

Het-A: 在一个实施方案中， R^2 为Het，其中Het为含有1至3个各自独立地选自O、N和S的杂原子的5-或6-元杂环，或含有1至3个各自独立地选自O、N和S的杂原子的9-或10-元双环杂多环；其中Het任选被1至5个 R^{20} 取代基所取代，其中 R^{20} 如本文所定义。

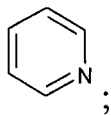
Het-B: 在另一个实施方案中， R^2 为Het，其中Het为含有1个或2个N杂原子的5-或6-元芳香杂环，或含有1个或2个N杂原子的9-或10-元双环杂多环，其中Het任选被1至3个 R^{20} 取代基所取代，其中 R^{20} 如本文所定义。

Het-C: 在另一个实施方案中， R^2 为选自下列的Het:



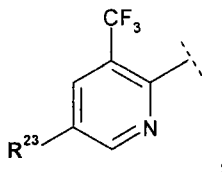
其中Het任选被1至3个 R^{20} 取代基所取代，其中 R^{20} 如本文所定义。

Het-D: 在另一个实施方案中， R^2 为下式的Het:



其中 Het 任选被 1 至 3 个 R^{20} 取代基所取代, 其中 R^{20} 如本文所定义。

Het-E: 另一个实施方案中, R^2 为下式的基团:



其中 R^{23} 为本文所定义的 R^{20} 。

R^{20} -A: 在一个实施方案中, R^{20} 选自:

- a) 卤素、氰基或硝基;
- b) R^7 、 $-(C_{1-6})$ 亚烷基- R^7 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-O-R^7$ 、 $-C(=O)-O-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 亚烷基- $O-R^7$ 、 $-S-R^7$ 、 $-SO_2-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 亚烷基- $S-R^7$ 或 $-(C_{1-6})$ 亚烷基- SO_2-R^7 ;

其中 R^7 在各种情形下独立地选自 H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{1-6}) 卤代烷基、 (C_{3-7}) 环烷基、芳基和 Het;

其中 Het 为含有 1 至 4 个各自独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-或 6-元杂环, 或 Het 为含有 1 至 4 个各自独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 9-或 10-元杂多环; 其中各 N 杂原子(独立地且若可能)可以以氧化态存在, 从而再与氧原子键结形成 N-氧化物, 且其中各 S 杂原子(独立地且若可能)可以以氧化态存在, 从而再与 1 个或 2 个氧原子键结形成基团 SO 或 SO_2 ; 且

其中 (C_{1-6}) 烷基任选被 1 个或 2 个各自独立地选自 $-OH$ 、 $-O-(C_{1-6})$ 烷基和 $COOH$ 的取代基所取代; 且

其中芳基和 Het 各自任选被 1 至 3 个各自独立地选自卤素、氰基、氧代、亚氨基、 $-OH$ 、 $-O-(C_{1-6})$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ 烷基、 $-N((C_{1-4})烷基)_2$ 、 $-NH-C(=O)(C_{1-4})$ 烷基、 (C_{1-6}) 烷基和 Het 的取代基所取代, 其中 Het 为含 1 至 4 个各自独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-或 6-元杂环; 和

- c) $-N(R^8)R^9$ 、 $-(C_{1-6})$ 亚烷基 $-N(R^8)R^9$ 或 $-(C_{1-6})$ 亚烷基 $-C(=O)-N(R^8)R^9$, 其中

R^8 在各种情形下独立地选自H和 (C_{1-6}) 烷基; 且

R^9 在各种情形下独立地选自 R^7 、 $-\text{SO}_2-R^7$ 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-C(=O)OR^7$ 和 $-C(=O)N(R^8)R^7$; 其中 R^7 和 R^8 定义如上。

R^{20} -B: 另一个实施方案中, R^{20} 选自:

- a) 卤素或氰基;
b) R^7 、 $-(C_{1-6})$ 亚烷基 $-R^7$ 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 亚烷基 $-O-R^7$ 、 $-\text{SO}_2-R^7$ 、 $-(C_{1-6})$ 亚烷基 $-S-R^7$ 或 $-(C_{1-6})$ 亚烷基 $-\text{SO}_2-R^7$;

其中 R^7 在各种情形下独立地选自H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{1-6}) 卤代烷基、 (C_{3-7}) 环烷基、芳基和Het;

其中Het为含有1至4个各自独立地选自N、O和S的杂原子的5-或6-元杂环, 或Het为含有1至4个各自独立地选自N、O和S的杂原子的9-或10-元杂多环; 其中各N杂原子(独立地且若可能)可以以氧化态存在, 从而再与氧原子键结形成N-氧化物, 且其中各S杂原子(独立地且若可能)可以以氧化态存在, 从而再与1个或2个氧原子键结形成基团SO或 SO_2 ; 且

其中 (C_{1-6}) 烷基任选被1个或2个各自独立地选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(C_{1-6})$ 烷基和 COOH 的取代基所取代; 且

其中芳基和Het各自任选被1至3个各自独立地选自卤素、氰基、氧代、亚氨基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(C_{1-6})$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(C_{1-4})$ 烷基、 $-\text{N}((C_{1-4})\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}-C(=O)(C_{1-4})$ 烷基、 (C_{1-6}) 烷基和Het的取代基所取代, 其中Het为含1至4个各自独立地选自N、O和S的杂原子的5-或6-元杂环; 和

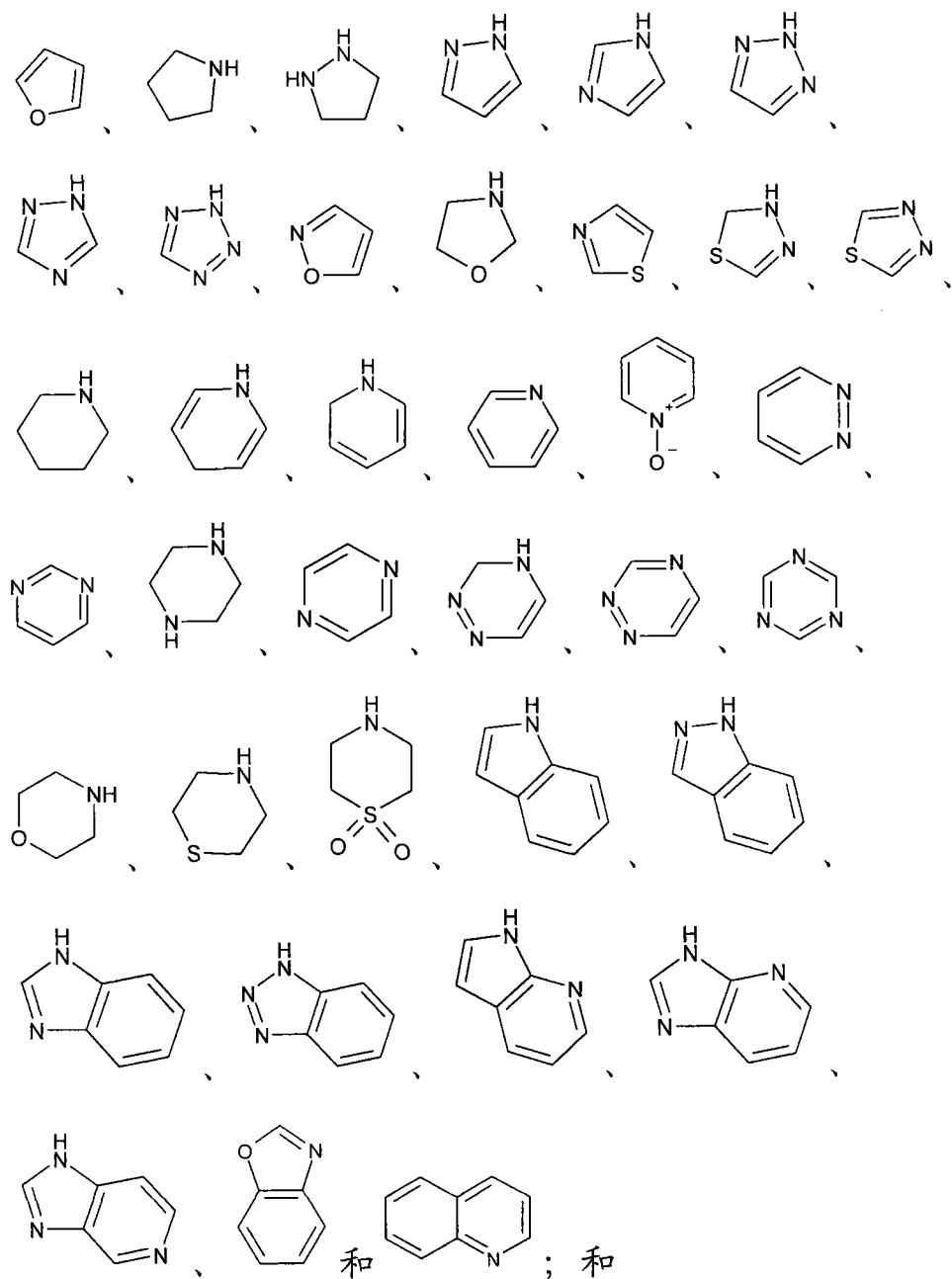
- c) $-(C_{1-6})$ 亚烷基 $-N(R^8)R^9$ 或 $-(C_{1-6})$ 亚烷基 $-C(=O)-N(R^8)R^9$, 其中
 R^8 在各种情形下独立地选自H和 (C_{1-6}) 烷基; 且
 R^9 在各种情形下独立地选自 R^7 、 $-\text{SO}_2-R^7$ 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-C(=O)OR^7$ 和 $-C(=O)N(R^8)R^7$; 其中 R^7 和 R^8 定义如上。

R^{20} -C: 另一个实施方案中, R^{20} 选自:

- a) 卤素或氰基;
b) R^7 、 $-\text{CH}_2-R^7$ 、 $-C(=O)-R^7$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-R^7$ 、 $-\text{SO}_2-R^7$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-R^7$

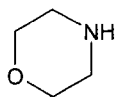
或 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}^7$;

其中 R^7 在各种情形下独立地选自 H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{1-6}) 卤代烷基、 (C_{3-7}) 环烷基、苯基和 Het; 其中 Het 选自:



其中 (C_{1-6}) 烷基任选被 1 个或 2 个各自独立地选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-6})$ 烷基和 COOH 的取代基所取代; 且

其中苯基和 Het 各自任选被 1 至 3 个各自独立地选自卤素、氰基、氧代、亚氨基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 (C_{1-6}) 烷基和



的取代基所取代；和

- c) $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$, 其中 R^8 在各种情形下独立地选自 H 和 (C_{1-6}) 烷基；且 R^9 在各种情形下独立地选自 R^7 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^7$ ；其中 R^7 和 R^8 定义如上。

R^{20} -D: 在另一个实施方案中, R^{20} 选自:

- b) $-(\text{C}_{1-3})$ 亚烷基- R^7 、 $-(\text{C}_{1-3})$ 亚烷基-O- R^7 、 $-(\text{C}_{1-3})$ 亚烷基-S- R^7 或 $-(\text{C}_{1-3})$ 亚烷基- SO_2-R^7 ;

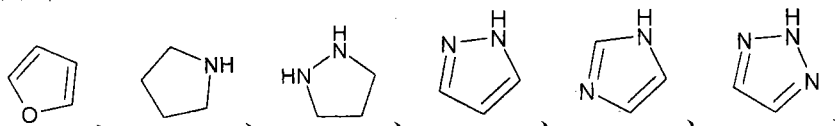
其中 R^7 为 Het; 其中 Het 为含有 1 至 4 个各自独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-或 6-元杂环, 或 Het 为含有 1 至 4 个各自独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 9-或 10-元杂多环; 其中各 N 杂原子(独立地且若可能)可以以氧化态存在, 从而再与氧原子键结形成 N-氧化物, 且其中各 S 杂原子(独立地且若可能)可以以氧化态存在, 从而再与 1 个或 2 个氧原子键结形成基团 SO 或 SO_2 ;

其中 Het 任选被 1 至 3 个各自独立地选自卤素、氰基、氧代、亚氨基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-6})$ 烷基、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-6})$ 卤代烷基、 (C_{3-7}) 环烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{NH}(\text{C}_{3-7})$ 环烷基、 $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{烷基})(\text{C}_{3-7})$ 环烷基、 $-\text{N}((\text{C}_{1-4})\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 (C_{1-6}) 烷基和 Het 的取代基所取代, 其中 Het 为含 1 至 4 个各自独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-或 6-元杂环; 和

- c) $-(\text{C}_{1-3})$ 亚烷基- $\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$, 其中 R^8 在各种情形下独立地选自 H、 (C_{1-6}) 烷基和 (C_{3-7}) 环烷基; 且 R^9 为 R^7 , 其中 R^7 定义如上。

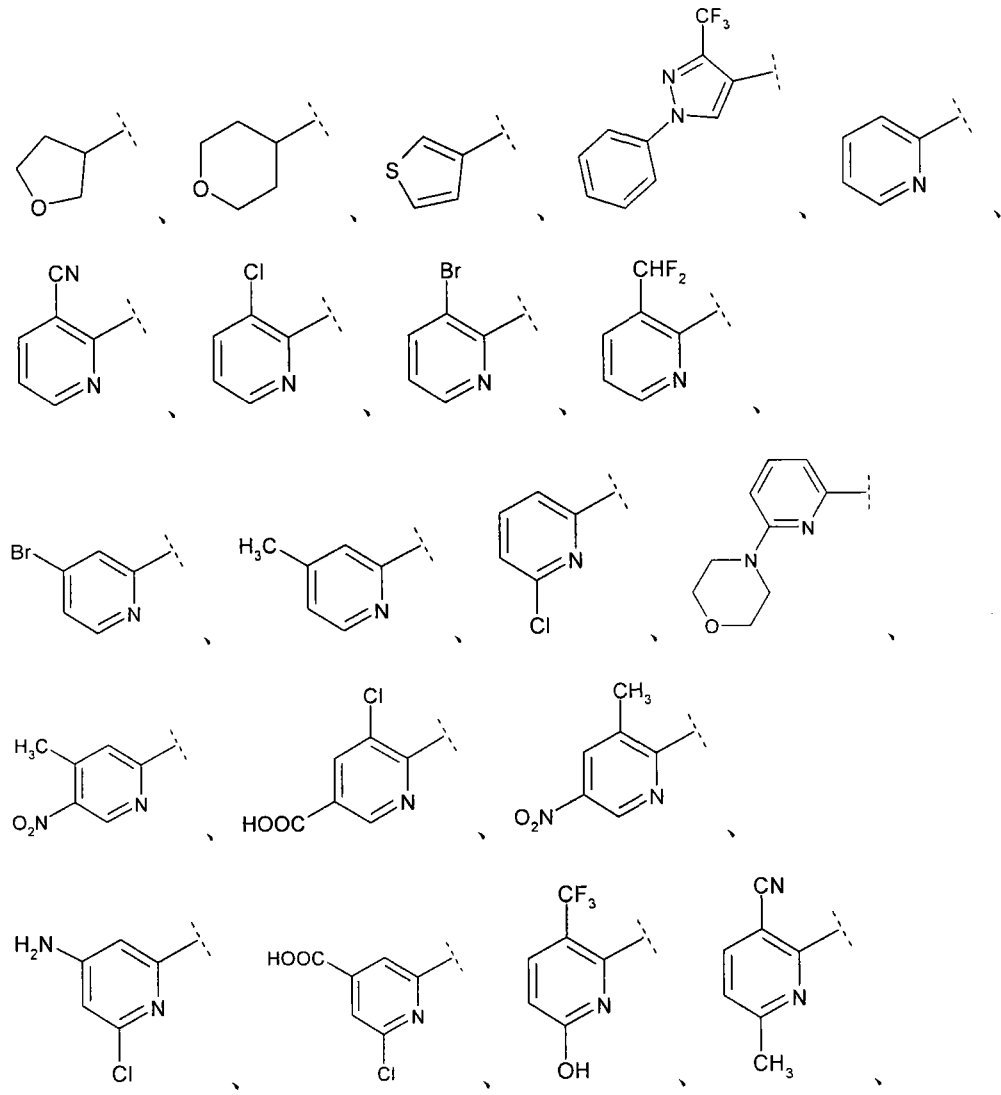
R^{20} -E: 在另一个实施方案中, R^{20} 选自:

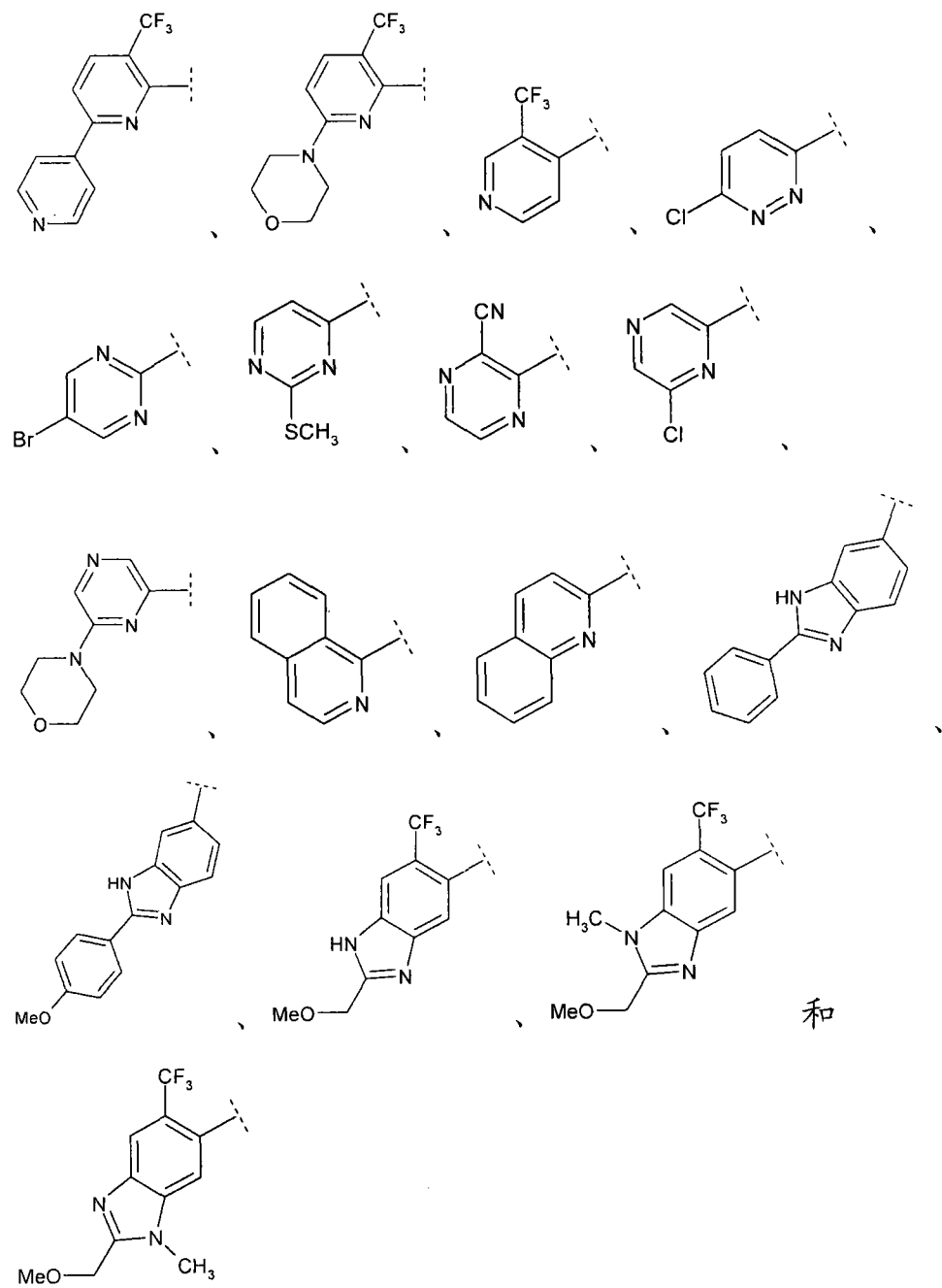
- b) $-\text{CH}_2-\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{R}^7$ 或 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{R}^7$; 其中 R^7 为 Het; 其中 Het 选自:



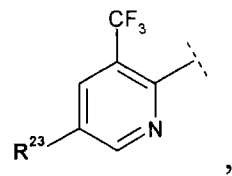
实施方案	Het	R ²⁰
R ² -A	Het-A	R ²⁰ -A
R ² -B	Het-B	R ²⁰ -A
R ² -C	Het-C	R ²⁰ -A
R ² -D	Het-D	R ²⁰ -A
R ² -E	Het-E	R ²⁰ -A
R ² -F	Het-E	R ²⁰ -B
R ² -G	Het-E	R ²⁰ -C
R ² -H	Het-E	R ²⁰ -D
R ² -I	Het-E	R ²⁰ -E

R²-J: 在另一个实施方案中, R²选自:

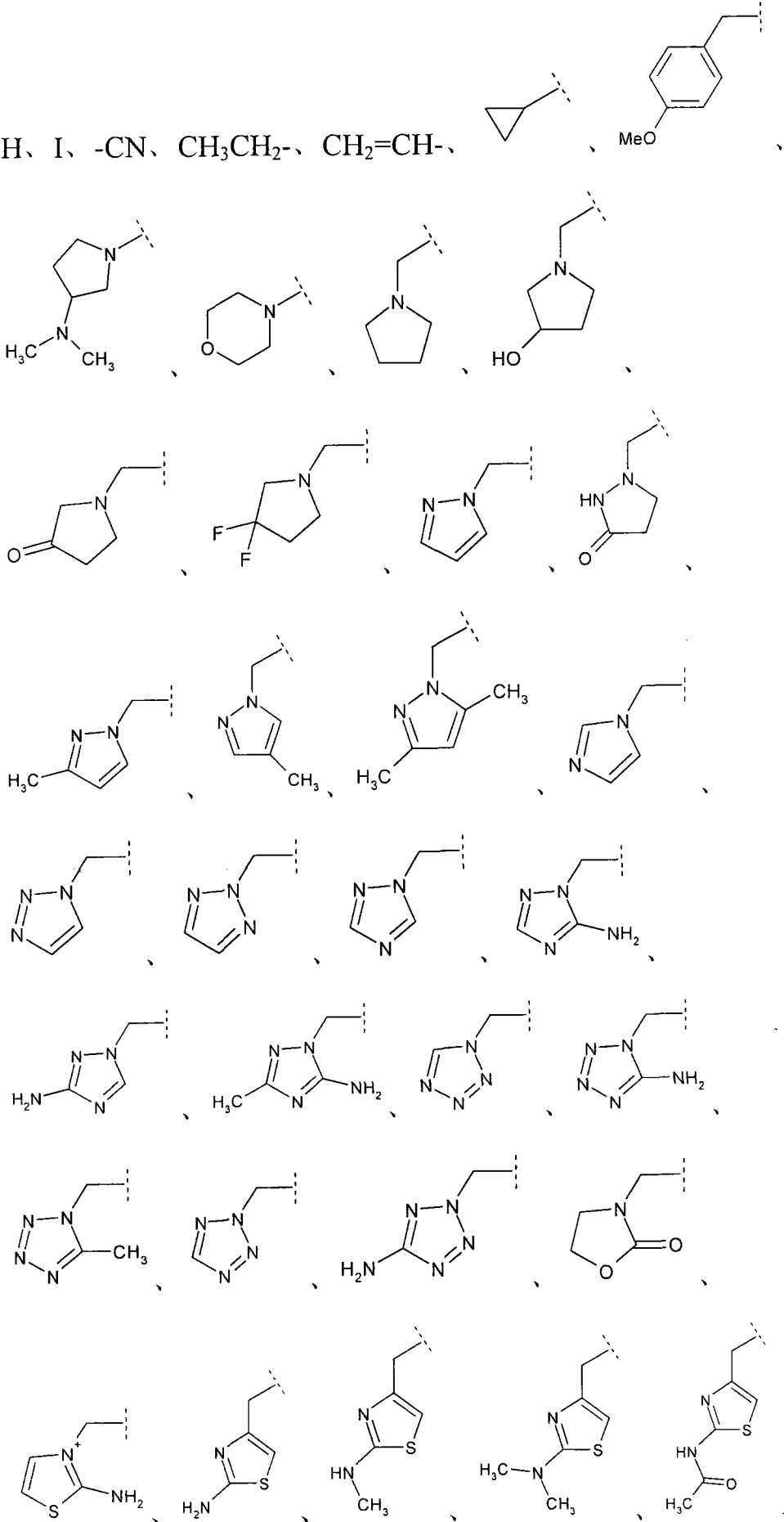


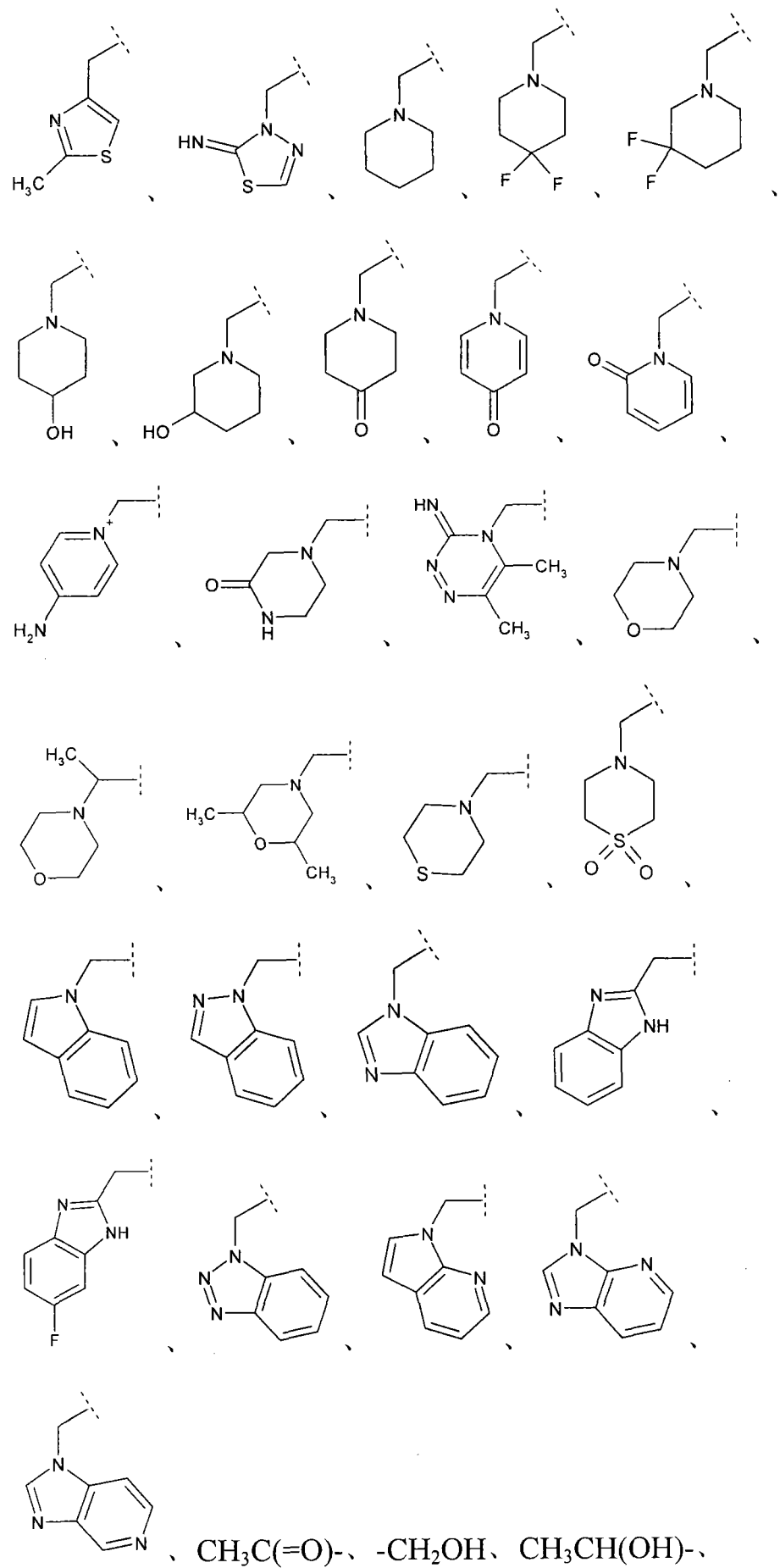


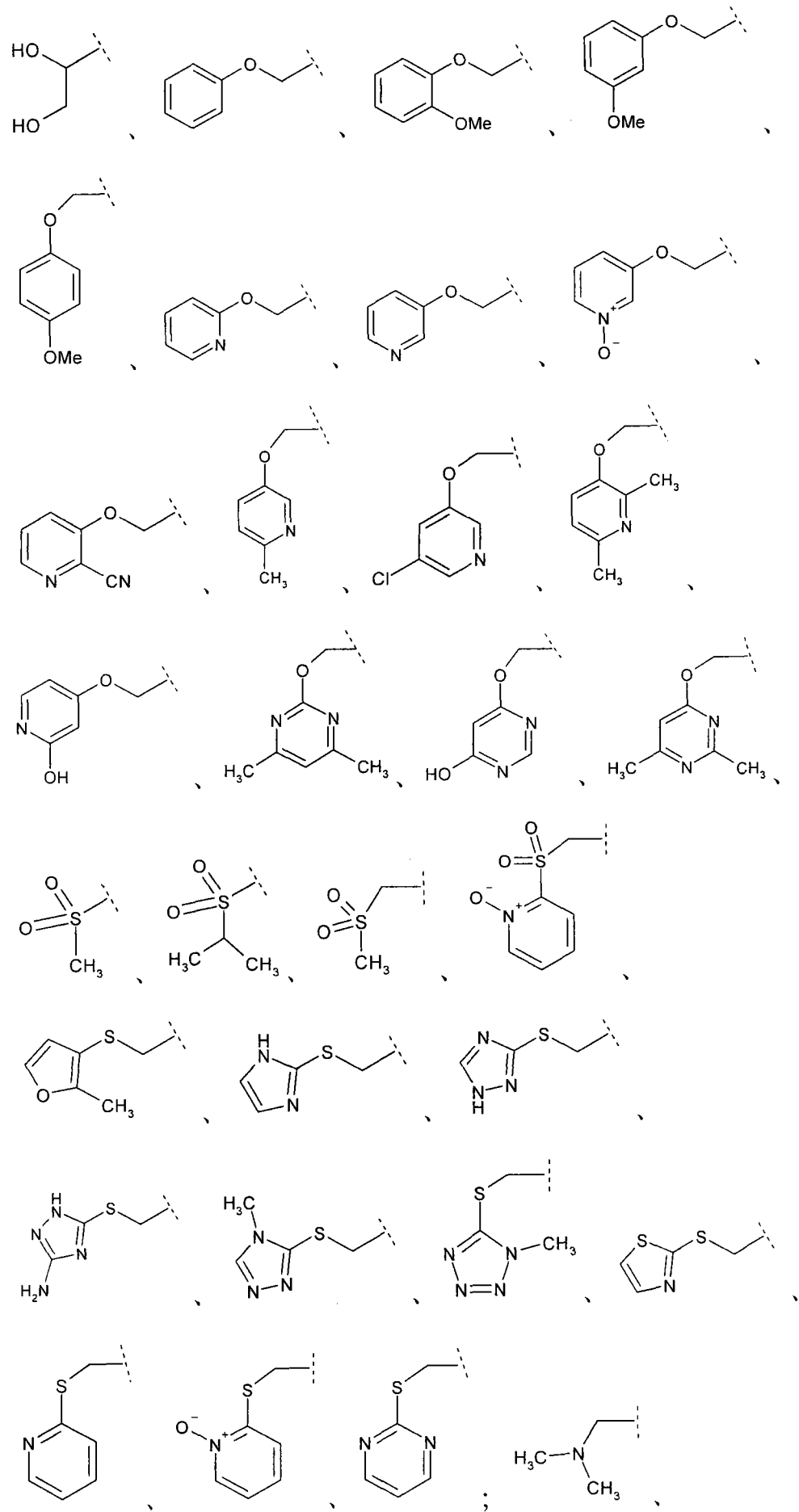
或 R² 是为下式的基团:

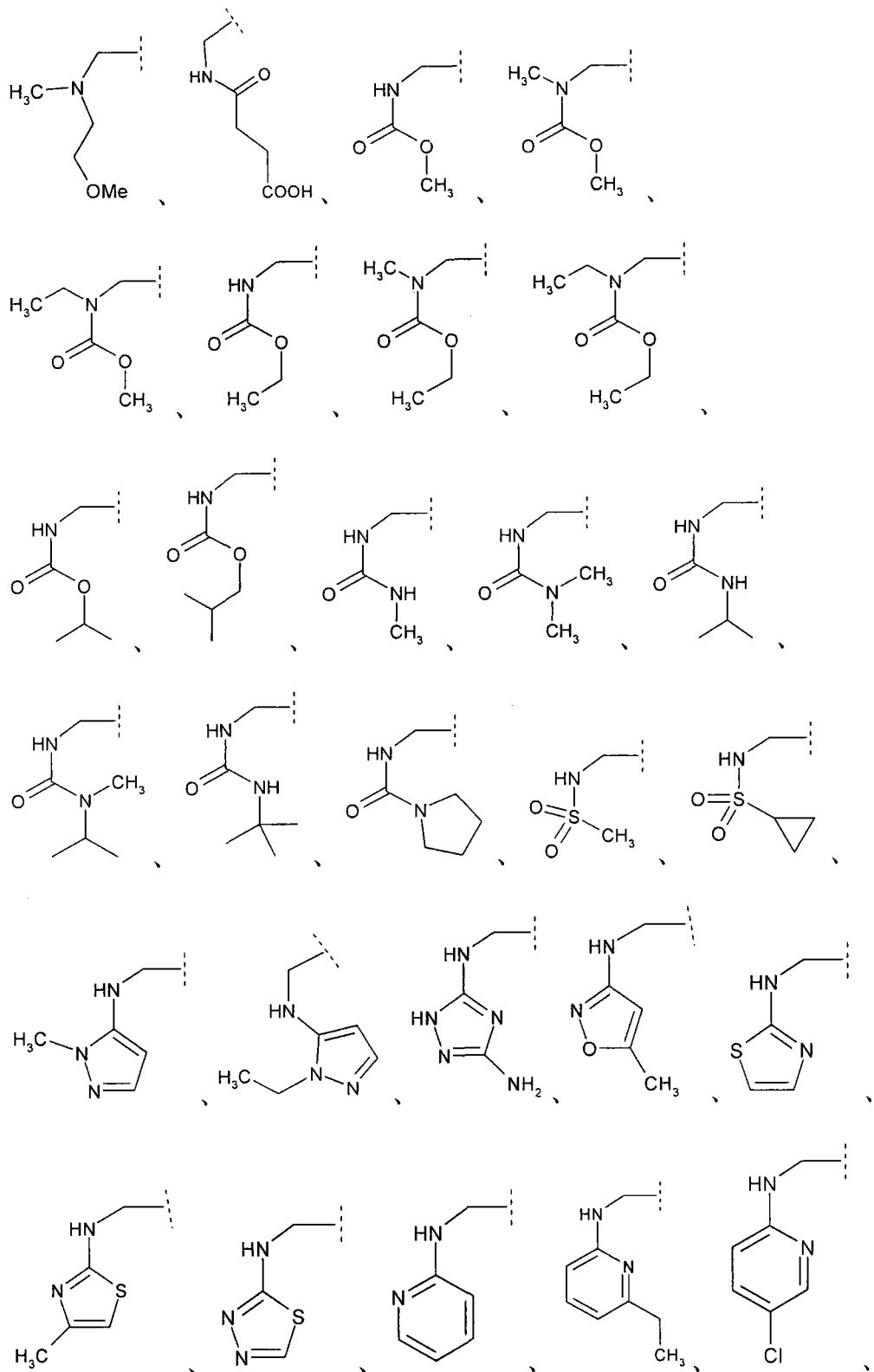


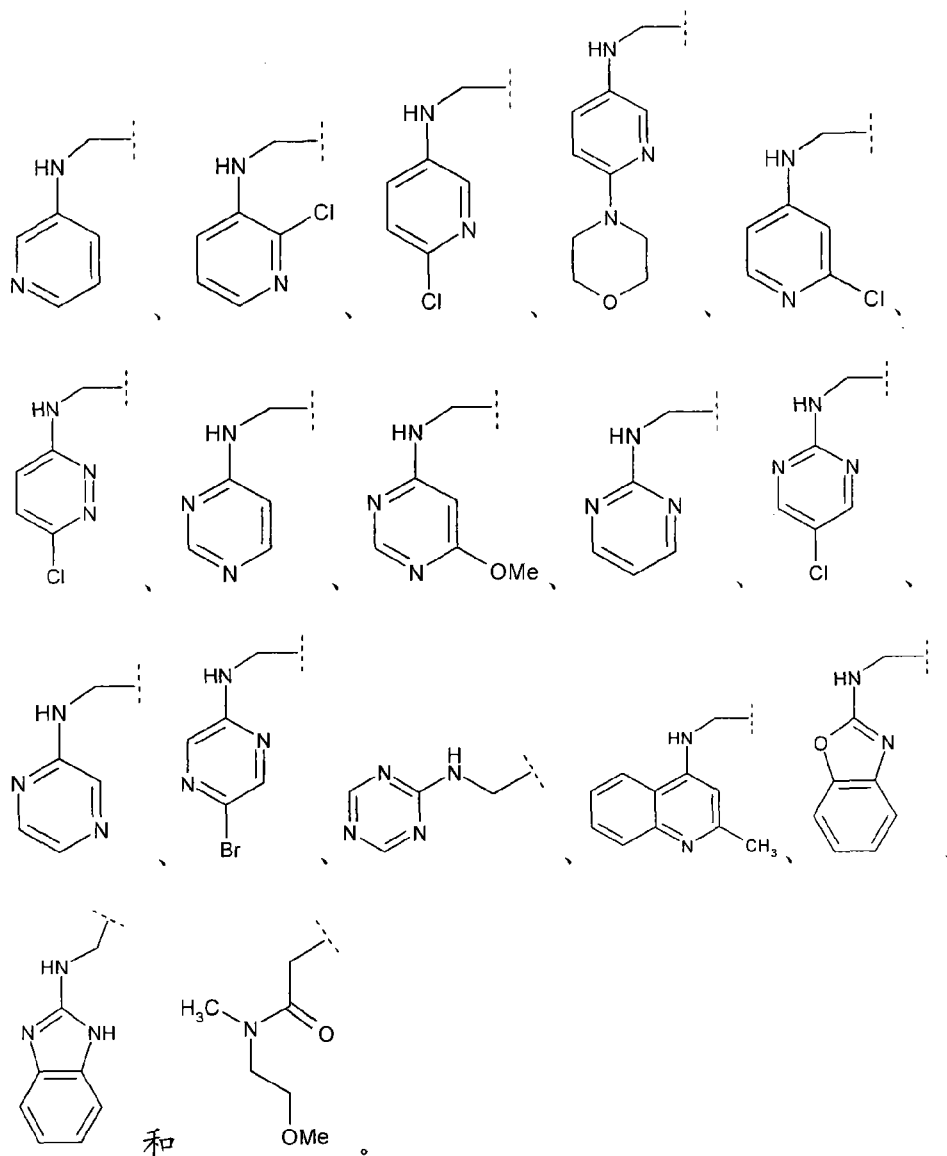
其中 R²³ 选自:











本文所示的 R^2 任一以及各个定义可与本文所列的 X 、 R^3 、 R^5 和 R^6 的任一以及各个定义组合。

R^3 :

R^3 -A: 在一个实施方案中, R^3 选自 H、卤素、 (C_{1-4}) 烷基、 $-O-(C_{1-4})$ 烷基和 $-N((C_{1-4})\text{烷基})_2$ 。

R^3 -B: 在另一个实施方案中, R^3 选自 H 和卤素。

R^3 -C: 在另一个实施方案中, R^3 为 H 或 F。

R^3 -D: 在另一个实施方案中, R^3 为 H。

本文所示的 R^3 任一以及各个定义可与本文所列的 X 、 R^2 、 R^5 和 R^6 的任一以及各个定义组合。

R^5 :

R^5 -A: 在一个实施方案中, R^5 为 (C_{1-6}) 烷基。

R^5 -B: 在另一个实施方案中, R^5 为甲基或 1-甲基乙基。

R^5 -C: 在另一个实施方案中, R^5 为 1-甲基乙基。

R^5 -D: 在另一个实施方案中, R^5 为被 Het、 $-\text{COOH}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{51})\text{R}^{52}$ 取代的 (C_{1-4}) 烷基, 其中该 Het 为含有 1 至 4 个 N 杂原子的 5-或 6-元杂环, 或 Het 为含有 1 至 4 个 N 杂原子的 9-或 10-元双环杂多环;

且其中 R^{51} 为 H 或 (C_{1-6}) 烷基, 且 R^{52} 选自 H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-7}) 环烷基、Het 和 Het- (C_{1-3}) 烷基-;

其中 (C_{1-6}) 烷基任选被 1 个或 2 个各自独立地选自 $-\text{O}(C_{1-6})$ 烷基和 $-\text{N}((C_{1-6})\text{烷基})_2$ 的取代基所取代;

且其中该 Het 和 Het- (C_{1-3}) 烷基-的 Het 部分各自独立为含有 1 至 3 个各自独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-或 6-元杂环, 其中该 Het 和 Het- (C_{1-6}) 烷基-各自任选被 1 至 3 个各自独立地选自卤素、氧代、 $-\text{OH}$ 、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 卤代烷基、 $-\text{C}(=\text{O})(C_{1-6})$ 烷基、 $-\text{N}((C_{1-6})\text{烷基})_2$ 和 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})(C_{1-6})$ 烷基的取代基所取代,

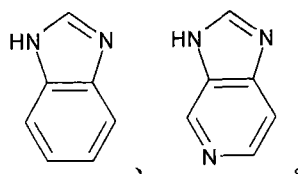
其中该 (C_{1-6}) 烷基任选被 OH 取代;

或 R^{51} 和 R^{52} 与其所连接的 N 一起键联形成 4-至 7-元杂环, 其任选还含有 1 至 3 个各自独立地选自 N、O 和 S 的杂原子, 其中各 S 杂原子(独立地且若可能)可以以氧化态存在, 从而再与 1 个或 2 个氧原子键结形成基团 SO 或 SO_2 ;

其中杂环任选被 1 至 3 个各自独立地选自卤素、氧代、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(C_{1-6})$ 烷基、 $-\text{N}((C_{1-6})\text{烷基})_2$ 和 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})(C_{1-6})$ 烷基的取代基所取代;;

其中该 (C_{1-6}) 烷基任选被 OH 取代。

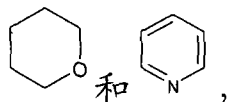
R^5 -E: 在另一个实施方案中, R^5 为被 Het、 $-\text{COOH}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{51})\text{R}^{52}$ 取代的 (C_{1-2}) 烷基, 其中该 Het 选自



且其中 R^{51} 为 H 或 (C_{1-6}) 烷基且 R^{52} 选自 H、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{3-6}) 环烷基、Het 和 Het- (C_{1-3}) 烷基;

其中该 (C_{1-6}) 烷基任选被 1 个或 2 个独立地选自 $-O(C_{1-4})$ 烷基和 $-N((C_{1-4})\text{烷基})_2$ 的取代基所取代;

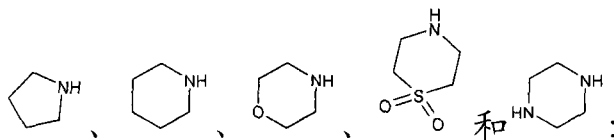
且其中该 Het 和 Het- (C_{1-3}) 烷基-的 Het 部分各自独立地选自



其中该 Het 和 Het- (C_{1-3}) 烷基-各自任选被 1 至 3 个各自独立地选自卤素、氧代、 $-OH$ 、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 卤代烷基、 $-(C=O)(C_{1-6})$ 烷基、 $-N((C_{1-6})\text{烷基})_2$ 和 $-NH(C=O)(C_{1-6})$ 烷基的取代基所取代,

其中该 (C_{1-6}) 烷基任选被 OH 取代;

或 R^{51} 和 R^{52} 与其所连接的 N 一起键联形成选自下列的杂环:



其中该杂环任选被 1 至 3 个各自独立地选自卤素、氧代、 $-OH$ 、 $-(C_{1-6})$ 烷基、 $-(C_{1-6})$ 卤代烷基、 $-(C=O)(C_{1-6})$ 烷基、 $-N((C_{1-6})\text{烷基})_2$ 和 $-NH(C=O)(C_{1-6})$ 烷基的取代基所取代;;

其中该 (C_{1-6}) 烷基任选被 OH 取代。

R^5 -F: 在另一实施方案中, R^5 为 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(R^{51})R^{52}$;

其中 R^{51} 为 H 或 (C_{1-6}) 烷基, 且 R^{52} 选自 H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-7}) 环烷基、Het 和 Het- (C_{1-3}) 烷基;

其中该 (C_{1-6}) 烷基任选被 1 个或 2 个独立地选自 $-O(C_{1-6})$ 烷基和 $-N((C_{1-6})\text{烷基})_2$ 的取代基所取代;

且其中该 Het 和 Het- (C_{1-3}) 烷基-的 Het 部分各自独立为含有 1 至 3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-或 6-元杂环, 其中该 Het 和 Het- (C_{1-3}) 烷基-各自任选被 1 至 3 个各自独立地选自卤素、氧代、 $-OH$ 、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 卤代烷基、 $-(C=O)(C_{1-6})$ 烷基、 $-N((C_{1-6})\text{烷基})_2$ 及 $-NH(C=O)(C_{1-6})$ 烷基的取代基所取代,

其中该 (C_{1-6}) 烷基任选被 OH 取代;

或 R^{51} 和 R^{52} 与其所连接的 N 一起键联形成 5-或 6-元杂环, 其任选还

含有 1 至 3 个各自独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的, 其中各 S 杂原子(独立地且若可能)可以以氧化态存在, 从而再与 1 或 2 个氧原子键结形成基团 SO 或基 SO₂;

其中该杂环任选被 1 至 3 个各自独立地选自卤素、氧代、-OH、(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)卤代烷基、-(C=O)(C₁₋₆)烷基、-N((C₁₋₆)烷基)₂和-NH(C=O)(C₁₋₆)烷基的取代基所取代;

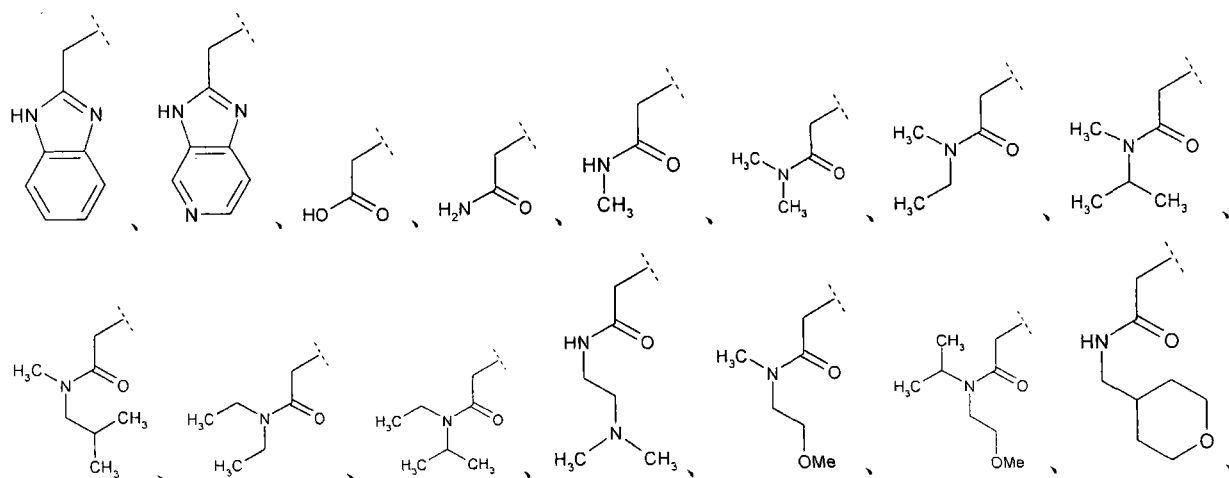
其中该(C₁₋₆)烷基任选被 OH 取代。

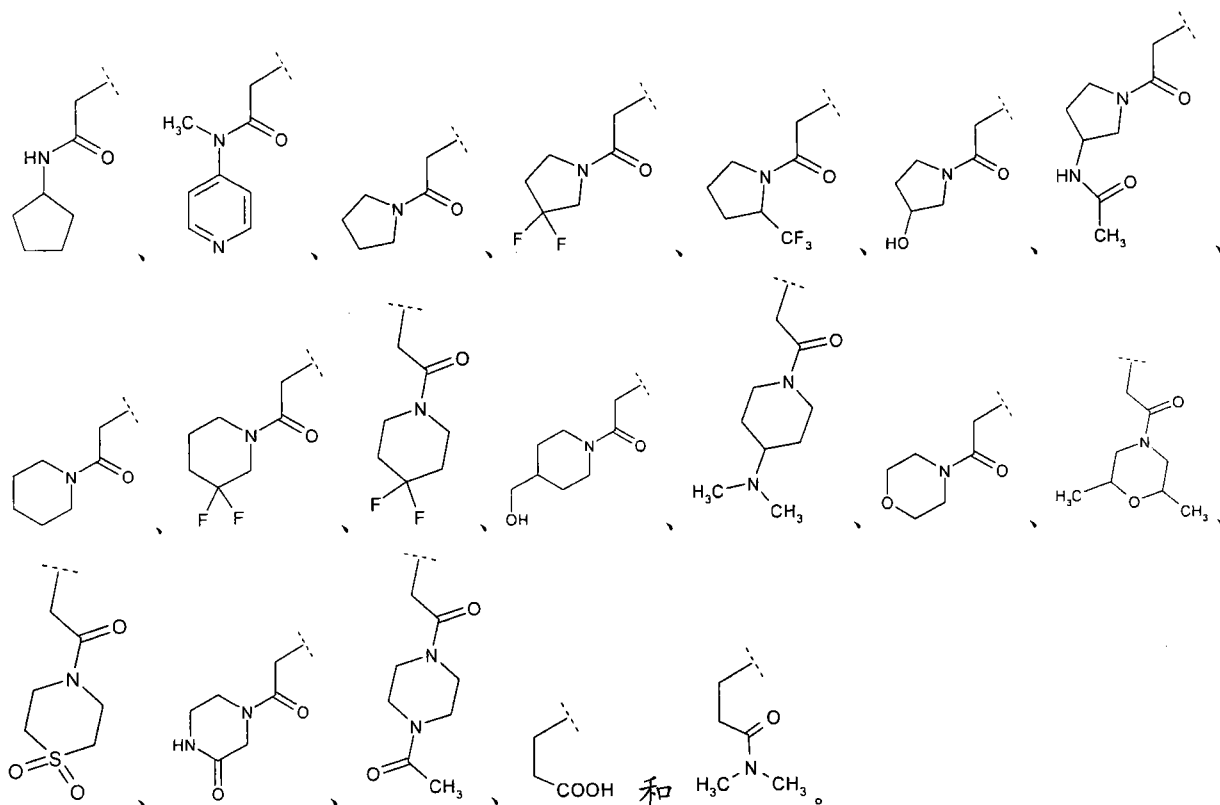
R⁵-G: 在另一个实施方案中, R⁵为-CH₂-C(=O)-N(R⁵¹)R⁵²; 其中 R⁵¹为 H 或(C₁₋₆)烷基且 R⁵²为 H 或(C₁₋₆)烷基。

R⁵-H: 在另一个实施方案中, R⁵为 Het, 其任选被 1 至 4 个各自独立地选自(C₁₋₆)烷基、-OH、-COOH、-C(=O)-(C₁₋₆)烷基、-C(=O)-O-(C₁₋₆)烷基、-C(=O)-NH-(C₁₋₆)烷基、-C(=O)-N((C₁₋₆)烷基)₂、-C(=O)-NH(C₃₋₇)环烷基、-C(=O)-N((C₁₋₄)烷基)(C₃₋₇)环烷基和-SO₂(C₁₋₆)烷基的取代基所取代。

R⁵-I: 在另一个实施方案中, R⁵为含有 1 至 3 个各自独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-或 6-元饱和杂环, 该杂环任选被 1 至 4 个各自独立地选自(C₁₋₄)烷基、-C(=O)-(C₁₋₄)烷基、-C(=O)-O-(C₁₋₄)烷基、-C(=O)-NH-(C₁₋₄)烷基、-C(=O)-N((C₁₋₄)烷基)₂、-C(=O)-NH(C₃₋₇)环烷基、-C(=O)-N((C₁₋₄)烷基)(C₃₋₇)环烷基和-SO₂(C₁₋₄)烷基的取代基所取代。

R⁵-J: 在另一个实施方案中, R⁵选自 H、甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、





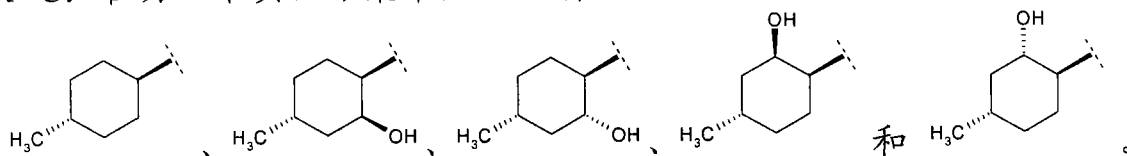
如本文所示的 R^5 的任一以及各个定义可与本文所示的 X 、 R^2 、 R^3 和 R^6 的任一以及各个定义组合。

R^6 :

R^6 -A: 在一个实施方案中, R^6 为 (C_{3-7}) 环烷基, 其任选被 1 至 5 个各自独立地选自卤素、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 卤代烷基、 (C_{3-7}) 环烷基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O-(C_{1-4})$ 烷基和 $-S-(C_{1-4})$ 烷基的取代基所取代。

R^6 -B: 在另一个实施方案中, R^6 为环己基, 其任选被 1 至 3 个各自独立地选自 $-OH$ 和 (C_{1-4}) 烷基的取代基所取代。

R^6 -C: 在另一个实施方案中, R^6 选自:

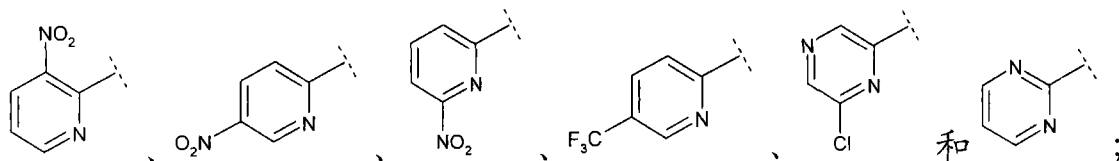


R^6 -D: 在另一个实施方案中, R^6 为 H_3C -cyclohexyl。

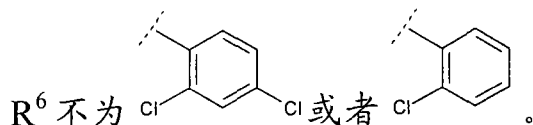
R^6 -E: 另一个实施方案中, R^6 为芳基, 其任选被 1 至 5 个各自独立地选自卤素、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 卤代烷基、 (C_{3-7}) 环烷基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O-(C_{1-4})$ 烷

基和-S-(C₁₋₄)烷基的取代基所取代;

条件是当 R² 选自:

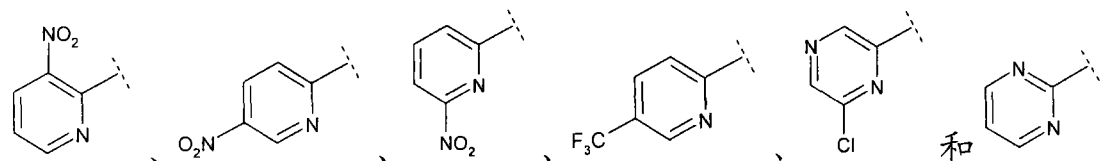


X 为 O; R³ 为 H; 且 R⁵ 为 H 时;

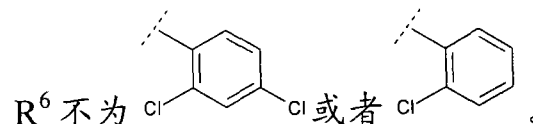


R⁶-F: 在另一实施方案中, R⁶ 为苯基, 其任选被 1 或 3 个各自独立地选自卤素、(C₁₋₄)烷基、(C₃₋₇)环烷基和-S-(C₁₋₄)烷基的取代基所取代;

条件是当 R² 选自下列:

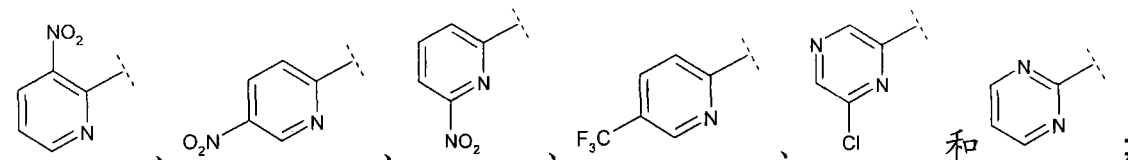


X 为 O; R³ 为 H; 且 R⁵ 为 H 时;

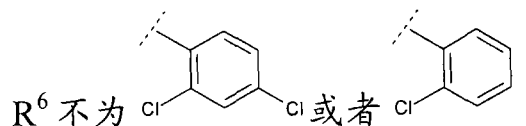


R⁶-G: 在另一个实施方案中, R⁶ 为苯基, 其任选被 1 至 3 个各自独立地选自 F、Cl、Br、甲基、乙基、环丙基和-S-CH₃ 的取代基所取代;

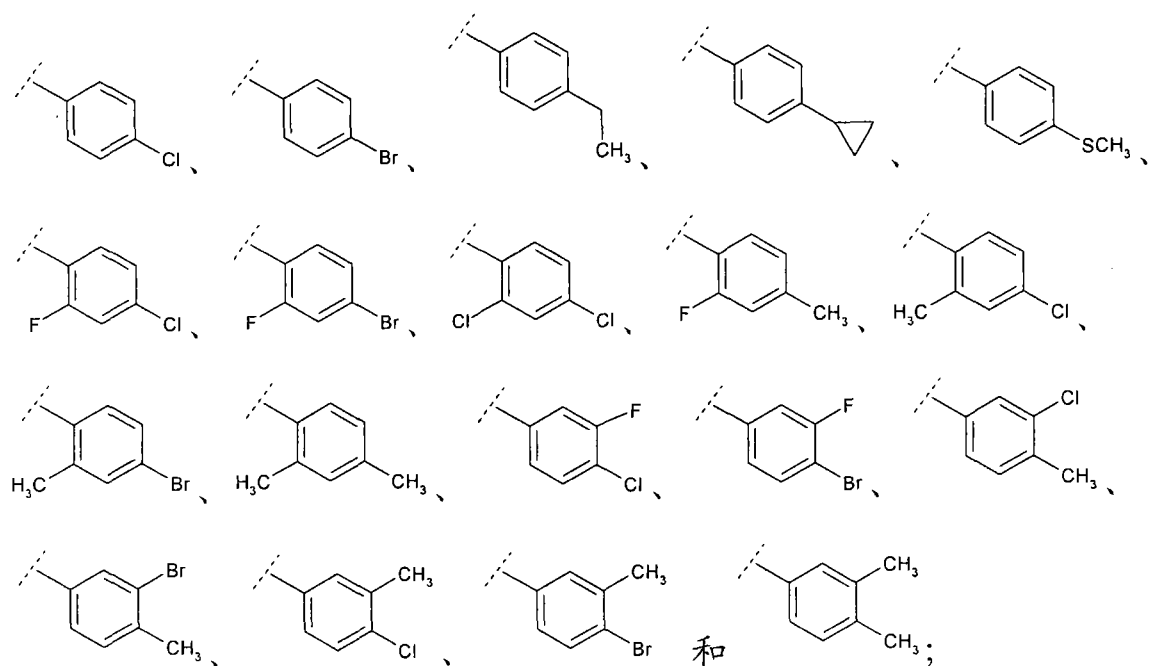
条件是当 R² 选自:



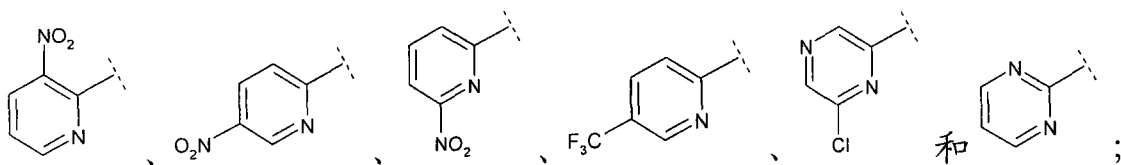
X 为 O; R³ 为 H; 且 R⁵ 为 H 时;



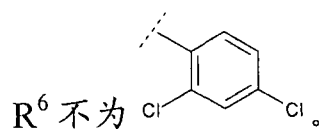
R⁶-H: 在另一个实施方案中, R⁶ 选自:



条件是当 R^2 选自:



X 为 O; R^3 为 H; 且 R^5 为 H 时;



如本文所示的 R^6 的任一以及各个定义可与本文所示的 X、 R^2 、 R^3 和 R^5 的任一以及各个定义组合。

本发明优选的亚实施方案的实例列于下表中, 其中各实施方案的各取代基依据上述定义加以定义。

实施方案	X	R^2	R^3	R^5	R^6
E-1	X-A	R^2 -A	R^3 -B	R^5 -A	R^6 -A
E-2	X-B	R^2 -A	R^3 -B	R^5 -A	R^6 -A
E-3	X-A	R^2 -A	R^3 -B	R^5 -D	R^6 -A
E-4	X-B	R^2 -A	R^3 -B	R^5 -D	R^6 -A
E-5	X-A	R^2 -A	R^3 -B	R^5 -H	R^6 -A
E-6	X-B	R^2 -A	R^3 -B	R^5 -H	R^6 -A

实施方案	X	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
E-7	X-A	R ² -A	R ³ -B	R ⁵ -A	R ⁶ -E
E-8	X-B	R ² -A	R ³ -B	R ⁵ -A	R ⁶ -E
E-9	X-A	R ² -A	R ³ -B	R ⁵ -D	R ⁶ -E
E-10	X-B	R ² -A	R ³ -B	R ⁵ -D	R ⁶ -E
E-11	X-A	R ² -A	R ³ -B	R ⁵ -H	R ⁶ -E
E-12	X-B	R ² -A	R ³ -B	R ⁵ -H	R ⁶ -E
E-13	X-A	R ² -A	R ³ -D	R ⁵ -A	R ⁶ -A
E-14	X-B	R ² -A	R ³ -D	R ⁵ -A	R ⁶ -A
E-15	X-A	R ² -A	R ³ -D	R ⁵ -D	R ⁶ -A
E-16	X-B	R ² -A	R ³ -D	R ⁵ -D	R ⁶ -A
E-17	X-A	R ² -A	R ³ -D	R ⁵ -H	R ⁶ -A
E-18	X-B	R ² -A	R ³ -D	R ⁵ -H	R ⁶ -A
E-19	X-A	R ² -A	R ³ -D	R ⁵ -A	R ⁶ -E
E-20	X-B	R ² -A	R ³ -D	R ⁵ -A	R ⁶ -E
E-21	X-A	R ² -A	R ³ -D	R ⁵ -D	R ⁶ -E
E-22	X-B	R ² -A	R ³ -D	R ⁵ -D	R ⁶ -E
E-23	X-A	R ² -A	R ³ -D	R ⁵ -H	R ⁶ -E
E-24	X-B	R ² -A	R ³ -D	R ⁵ -H	R ⁶ -E
E-25	X-A	R ² -D	R ³ -D	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-26	X-A	R ² -D	R ³ -D	R ⁵ -F	R ⁶ -B
E-27	X-A	R ² -D	R ³ -D	R ⁵ -I	R ⁶ -B
E-28	X-A	R ² -D	R ³ -D	R ⁵ -B	R ⁶ -D
E-29	X-A	R ² -D	R ³ -D	R ⁵ -F	R ⁶ -D
E-30	X-A	R ² -D	R ³ -D	R ⁵ -I	R ⁶ -D
E-31	X-A	R ² -D	R ³ -D	R ⁵ -B	R ⁶ -F
E-32	X-A	R ² -D	R ³ -D	R ⁵ -F	R ⁶ -F
E-33	X-A	R ² -D	R ³ -D	R ⁵ -I	R ⁶ -F
E-34	X-A	R ² -F	R ³ -D	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-35	X-A	R ² -F	R ³ -D	R ⁵ -F	R ⁶ -B
E-36	X-A	R ² -F	R ³ -D	R ⁵ -I	R ⁶ -B
E-37	X-A	R ² -F	R ³ -D	R ⁵ -B	R ⁶ -D
E-38	X-A	R ² -F	R ³ -D	R ⁵ -F	R ⁶ -D
E-39	X-A	R ² -F	R ³ -D	R ⁵ -I	R ⁶ -D
E-40	X-A	R ² -F	R ³ -D	R ⁵ -B	R ⁶ -F

实施方案	X	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
E-41	X-A	R ² -F	R ³ -D	R ⁵ -F	R ⁶ -F
E-42	X-A	R ² -F	R ³ -D	R ⁵ -I	R ⁶ -F
E-43	X-A	R ² -H	R ³ -D	R ⁵ -B	R ⁶ -B
E-44	X-A	R ² -H	R ³ -D	R ⁵ -F	R ⁶ -B
E-45	X-A	R ² -H	R ³ -D	R ⁵ -I	R ⁶ -B
E-46	X-A	R ² -H	R ³ -D	R ⁵ -B	R ⁶ -D
E-47	X-A	R ² -H	R ³ -D	R ⁵ -F	R ⁶ -D
E-48	X-A	R ² -H	R ³ -D	R ⁵ -I	R ⁶ -D
E-49	X-A	R ² -H	R ³ -D	R ⁵ -B	R ⁶ -F
E-50	X-A	R ² -H	R ³ -D	R ⁵ -F	R ⁶ -F
E-51	X-A	R ² -H	R ³ -D	R ⁵ -I	R ⁶ -F

本发明最优选的化合物的实例为表 1 和 2 中所列的各单个化合物。

总体而言,本发明包括所有的互变异构体形式和异构体形式,及其混合物,例如单个几何异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、立体异构体的消旋或非消旋混合物、非对映异构体的混合物,或任一前述形式的化学结构或化合物的混合物,除非在化合物名称或结构中具有说明特定的立体化学或异构形式。

本领域中已知化合物的生物和药物活性对于化合物的立体化学相当敏感。因此,例如对映异构体经常呈现出明显不同的生物学活性,包括药物动力学的差异,包括代谢、蛋白结合等,以及药理学性质的差异,包括显示活性的种类,活性、毒性等的程度的差异。因此,本领域的技术人员会认识到当相对于其他对映异构体为富集或自其他对映异构体分离时,一种对映异构体可能更具活性或可能呈现有利的效果。此外,本领域的技术人员从本发明所公开的内容和现有技术的知识,会直到如何分离、富集或选择性制备本发明化合物的对映异构体。

制备纯的立体异构体(例如对映异构体和非对映异构体),或所需的对映异构体过量(ee)或对映异构体纯度的混合物可通过一种或多种下列的方法达到:(a)对映异构体的分离或拆分,或(b)本领域技术人员所熟知的对映选择性合成,或其组合。这些拆分方法通常对手性的辨识,并包括例如使用手性固定相的色谱、对映选择性主体-客体的络合、使用手性助剂的拆分或合

成、对映选择性合成、酶和非酶动力学拆分，或自发性对映选择性结晶。此类方法总的描述于 *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (2nd Ed.), G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, 2000; T.E. Beesley 和 R.P.W. Scott, *Chiral Chromatography*, John Wiley & Sons, 1999; 和 Satinder Ahuja, *Chiral Separations by Chromatography*, Am. Chem. Soc., 2000 中。此外，对映异构体过量或纯度定量方法均为熟知方法，例如 GC、HPLC、CE 或 NMR，以及绝对构型和构象的确认，例如 CD ORD、X-射线晶体法或 NMR。

本发明的化合物为 C 型肝炎病毒 NS5B RNA-依赖的 RNA 聚合酶的抑制剂，并因此可用于抑制 C 型肝炎病毒 RNA 的复制。

本发明化合物也可用作实验用试剂或研究试剂。例如，本发明的化合物可作为阳性对照组以验证测试，包括但不限于代用细胞为主的测试(surrogate cell-based assays)以及体外或体内病毒复制测试。

本发明化合物也可用作探针以研究 C 型肝炎病毒 NS5B 聚合酶，包括但不限于聚合酶的作用机制、通过聚合酶在各种条件下经历的构象改变，以及与该聚合酶结合或者相互作用的实体的相互作用。

用作探针的本发明化合物可用标记物标记，该标记物使得该化合物直接或间接地识别，从而其能被检测、测量并定量。用于本发明化合物的标记物包括但不限于荧光标记物、化学发光标记物、比色(colorimetric)标记物、酶标记物、放射活性同位素、亲合性标签物(tags)、以及光敏基团。

用作探针的本发明化合物也可用亲合性标签物标记，该标记物的对于受体的强亲合性可用于从溶液中萃取该配体连接的实体。亲合性标签物包括但不限于生物素或其衍生物、组氨酸多肽、聚精氨酸、直链淀粉糖基团或可由特定抗体识别的限定的表位。

此外，用作探针的本发明化合物可用光敏基团标记，该光敏基团在光活化时会从惰性基团转化成活性基团基，如自由基。光敏基团包括但不限于光亲合性标记物，如二苯甲酮和叠氮基。

此外，本发明化合物可用于处理或预防物质的病毒污染，因此可降低与物质(例如血液、组织、手术设备及衣服、实验设备及衣服，以及血液收集装置及材料)接触的实验室人员或医学人员或患者感染病毒的风险。

药物组合物

本发明的化合物可作为药物组合物给药于需要治疗 C 型肝炎病毒感染的哺乳动物, 该药物组合物包含治疗有效量的本发明化合物或其可药用盐或酯; 以及一种或多种已知的无毒性可药用载体、助剂或溶媒。组合物的具体制剂由化合物的溶解度和化学性质、选用的给药路径以及标准药物实践所决定的。本发明的药物组合物可口服给药或全身性给药。

就口服给药而言, 可将化合物或其可药用盐或酯配制为任何口服可接受的剂型, 包括但不限于水性悬浮液及溶液、胶囊或片剂。就全身性给药而言, 包括但不限于皮下、皮内、静脉内、肌肉内、骨关节内、滑膜内、胸骨内、鞘膜内内和眼睑内(intralesional)注射或输注技术, 优选使用含化合物或其可药用盐于可药用无菌水性载体中的溶液。

可药用载体、助剂、溶媒、赋形剂和添加剂, 以及配制各种给药模式用的药物组合物的方法为本领域技术人员所熟知的, 且秒述于药物文献如雷明顿: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st 版, Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 和 L.V. Allen, N.G. Popovich and H.C. Ansel, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 8th 版, Lippincott Williams & Wilkins, 2004 中。

给药剂量取决于已知因素, 包括但不限于所用具体化合物的活性及药理学性质, 以及给药的模式、时间和途径; 接受者的年龄、饮食、性别、体重和总的健康状况; 症状的性质和程度; 感染的严重性及经过; 同时治疗的种类; 治疗频度; 所需的效果; 以及处置医师的判断。总体而言, 最希望以通常可获得抗病毒上有效的结果而不会造成任何有害或不良副作用的剂量给药。

活性成分的日剂量可为每千克体重约 0.01 至约 200 毫克, 优选剂量为约 0.1 至约 50 毫克/千克。通常, 本发明的药物组合物每天给药约 1 至约 5 次, 或者连续输注。此类给药可用作慢性或急性治疗。可与载体物质组合以产生单一剂型的活性成分量将随着治疗的宿主以及具体的给药途径而变化。典型的制剂含有约 5%至约 95%的活性化合物(w/w)。优选地, 制剂含有约 20%至约 80%的活性化合物。

组合治疗

组合治疗(combination therapy)是指本发明化合物或其可药用盐或酯与

至少一种其他的抗病毒剂共同给药(co-administer)。其他的药物可与本发明化合物组合以形成单一剂型。或者这些其他的药物可以作为多剂型的一部分而分开、同时或依序给药。

当本发明的药物组合物包含本发明化合物或其可药用盐或酯与一种或多种其他的抗病毒剂的组合时,该化合物和该其他的药物均应以单一疗程正常给药剂量的约 10 至 100%,并优选约 10 至 80%的剂量存在。就本发明化合物与其他抗病毒剂或药剂间的协同作用而言,相比于以单一疗程正常给药的剂量,可降低该组合中的任一或全部活性药剂的剂量。

在此类组合治疗中使用的抗病毒剂包括于哺乳动物中有效抑制病毒形成和/或复制的药物(化合物或生物制剂),包括但不限于干扰哺乳动物中的病毒形成和/或复制所需的宿主或病毒机制的药物。此类药物可选自其他的抗-HCV 药物; HIV 抑制剂; HAV 抑制剂; 和 HBV 抑制剂。

其他抗-HCV 药包括那些有效消除或预防 C 型肝炎相关的症状或疾病的发展的药物。此类药物包括但不限于免疫调节剂、HCV NS3 蛋白酶抑制剂、其他的 HCV 聚合酶抑制剂、HCV 生命周期中其他靶点的抑制剂以及其他的抗-HCV 药物,包括但不限于利巴韦林、金刚烷胺、左伟灵(levovirin)和威咪啉(viramidine)。

免疫调节剂包括那些效增进或强化哺乳动物的免疫系统反应的药物(化合物或生物制剂)。免疫调节剂包括但不限于肌苷单磷酸酯脱氢酶抑制剂如 VX-497(美利美普代(merimepodib), Vertex Pharmaceuticals)、第 I 类干扰素、第 II 类干扰素、共有扰素、asialo-干扰素聚乙二醇化干扰素及共轭干扰素,包括但不限于与其他蛋白包括但不限于人类白蛋白共轭的干扰素。第 I 类干扰素为均与第 I 类受体结合的干扰素,包括天然和合成产生的第 I 类干扰素,而第 II 类干扰素均与第 II 类受体结合。第 I 类干扰素的实例包括但不限于 α -、 β -、 δ -、 ω -及 τ -干扰素,而第 II 类干扰素的实例包括但不限于 γ -干扰素。

HCV NS3 蛋白酶的抑制剂包括那些有效抑制哺乳动物的 HCV NS3 蛋白酶功能的药物(化合物或生物制剂)。HCV NS3 蛋白酶的抑制剂包括但不限于 WO 99/07733、WO 99/07734、WO 00/09558、WO 00/09543、WO 00/59929、WO 03/064416、WO 03/064455、WO 03/064456、WO 2004/030670、WO 2004/037855、WO 2004/039833、WO 2004/101602、WO 2004/101605、WO 2004/103996、WO 2005/028501、WO 2005/070955、WO 2006/000085、WO

2006/007700、WO 2006/007708(均由 Boehringer Ingelheim 申请)、WO 02/060926、WO 03/053349、WO 03/099274、WO 03/099316、WO 2004/032827、WO 2004/043339、WO 2004/094452、WO 2005/046712、WO 2005/051410、WO 2005/054430 (均由 BMS 申请)、WO 2004/072243、WO 2004/093798、WO 2004/113365、WO 2005/010029 (均由 Enanta 申请)、WO 2005/037214 (Intermune)、WO 01/77113、WO 01/81325、WO 02/08187、WO 02/08198、WO 02/08244、WO 02/08256、WO 02/48172、WO 03/062228、WO 03/062265、WO 2005/021584、WO 2005/030796、WO 2005/058821、WO 2005/051980、WO 2005/085197、WO 2005/085242、WO 2005/085275、WO 2005/087721、WO 2005/087725、WO 2005/087730、WO 2005/087731、WO 2005/107745 及 WO 2005/113581 (均由 Schering 申请)中的化合物; 和候选药物 VX-950、ITMN-191 和 SCH-503034。

HCV 聚合酶的抑制剂包括那些有效抑制 HCV 聚合酶功能的药物(化合物或生物制剂)。该抑制剂包括但不限于 HCV NS5B 聚合酶的非-核苷和核苷抑制剂。HCV 聚合酶的抑制剂实例包括但不限于下列中的化合物: WO 02/04425、WO 03/007945、WO 03/010140、WO 03/010141、WO 2004/064925、WO 2004/065367、WO 2005/080388、WO 2006/007693(均由 Boehringer Ingelheim 申请)、WO 01/47883(Japan Tobacco)、WO 03/000254(Japan Tobacco)、WO 03/026587 (BMS)、WO 03/101993 (Neogenesis)、WO 2004/087714 (IRBM)、WO 2005/012288 (Genelabs)、WO 2005/014543(Japan Tobacco)、WO 2005/049622 (Japan Tobacco)和 WO 2005/121132 (Shionogi); 以及候选药物 XTL-2125、HCV 796、R-1626、R-7128、NM 283、VCH-759、GSK625433 和 PF868554。

HCV 生命周期中其他靶点的抑制剂包括那些有效抑制 HCV 的形成和/或复制而非抑制 HCV NS3 蛋白酶或 HCV 聚合酶功能的药物(化合物或生物制剂)。此类药物可干扰 HCV 形成和/或复制所需的宿主或 HCV 病毒机制。HCV 生命周期中其他靶点的抑制剂包括但不限于进入(entry)抑制剂、抑制选自螺旋酶、NS2/3 蛋白酶和内部核糖体进入位点(IRSE)的靶点的药物, 以及干扰其他病毒靶点的药物包括但不限于 NS5A 蛋白和 NS4B 蛋白。

可能发生患者同时感染 C 型肝炎病毒和一种或多种其他病毒, 包括但不限于人类免疫缺陷病毒 (HIV)、A 型肝炎病毒(HAV)和 B 型肝炎病毒

(HBV)。因此也包括共同给药本发明化合物以及至少一种 HIV 抑制剂、HAV 抑制剂和 HBV 抑制剂以治疗此类同时感染的组合治疗。

HIV 抑制剂包括那些有效抑制 HIV 形成和/或复制的药剂(化合物或生物制剂)。其包括但不限于干扰哺乳动物中的 HIV 形成和/或复制所需的宿主或病毒机制的药物。HIV 抑制剂包括但不限于:

- NRTIs(核苷或核苷酸反转录酶抑制剂; 包括但不限于齐多夫定、去羟肌苷、扎西他滨、司他夫定、拉米夫定、恩曲他滨、阿巴卡韦和替诺福韦);
- NNRTIs(非核苷反转录酶抑制剂; 包括但不限于奈韦拉平、地拉韦啉、依法韦仑、依塔韦仑(etravirine)、利吡韦仑(rilpivirine)和 BILR 355);
- 蛋白酶抑制剂(包括但不限于利托那韦、替拉那韦、沙奎那韦、那非那韦、茚地那韦、安泼那韦、福沙那韦、阿坦那韦(atazanavir)、洛匹那韦、道卢那韦(darunavir)和贝卡那韦(brecanavir));
- 进入抑制剂包括但不限于:
 - CCR5 拮抗剂(包括但不限于马雷明克(maraviroc)(UK-427,857)和 TAK-652),
 - CXCR4 拮抗剂(包括但不限于 AMD-11070),
 - 融合抑制剂(包括但不限于伊伐凡替(enfuvirtide)(T-20)), 和
 - 其他(包括但不限于 BMS-488043);
- 整合酶抑制剂(包括但不限于 MK-0518、c-1605、BMS-538158 和 GS 9137);
- TAT 抑制剂;
- 成熟抑制剂(包括但不限于贝凡里脉(bevirimat) (PA-457)); 和
- 免疫调节剂(包括但不限于左旋咪唑)。

HAV 抑制剂包括有效抑制 HAV 形成和/或复制的药物(化合物或生物制剂)。其包括但不限于干扰哺乳动物中的 HAV 形成和/或复制所需宿主或病毒机制的药物。HAV 抑制剂包括但不限于 A 型肝炎疫苗。

HBV 抑制剂包括有效抑制哺乳动物中的 HBV 形成和/或复制有效的药物(化合物或生物制剂)。其包括但不限于干扰哺乳动物中的 HBV 形成和/或复制所需宿主或病毒机制的药物。HBV 抑制剂包括但不限于抑制 HBV 病毒

DNA 聚合酶的药物和 HBV 疫苗。

因此, 根据一个实施方案, 本发明的药物组合物还包含治疗有效量的一种或多种抗病毒剂。

本发明的其他实施方案提供了药物组合物, 其中所述一种或多种抗病毒剂包括至少一种其他的抗-HCV 药剂。

根据本发明药物组合物的更具体的实施方案, 所述至少一种其他抗-HCV 剂包括至少一种免疫调节剂。

根据本发明药物组合物的另一更具体的实施方案, 所述至少一种其他抗-HCV 剂包括至少一种 HCV 聚合酶的其他抑制剂。

根据本发明药物组合物的另一更具体的实施方案, 所述至少一种其他抗-HCV 药剂包括至少一种 HCV NS3 蛋白酶的抑制剂。

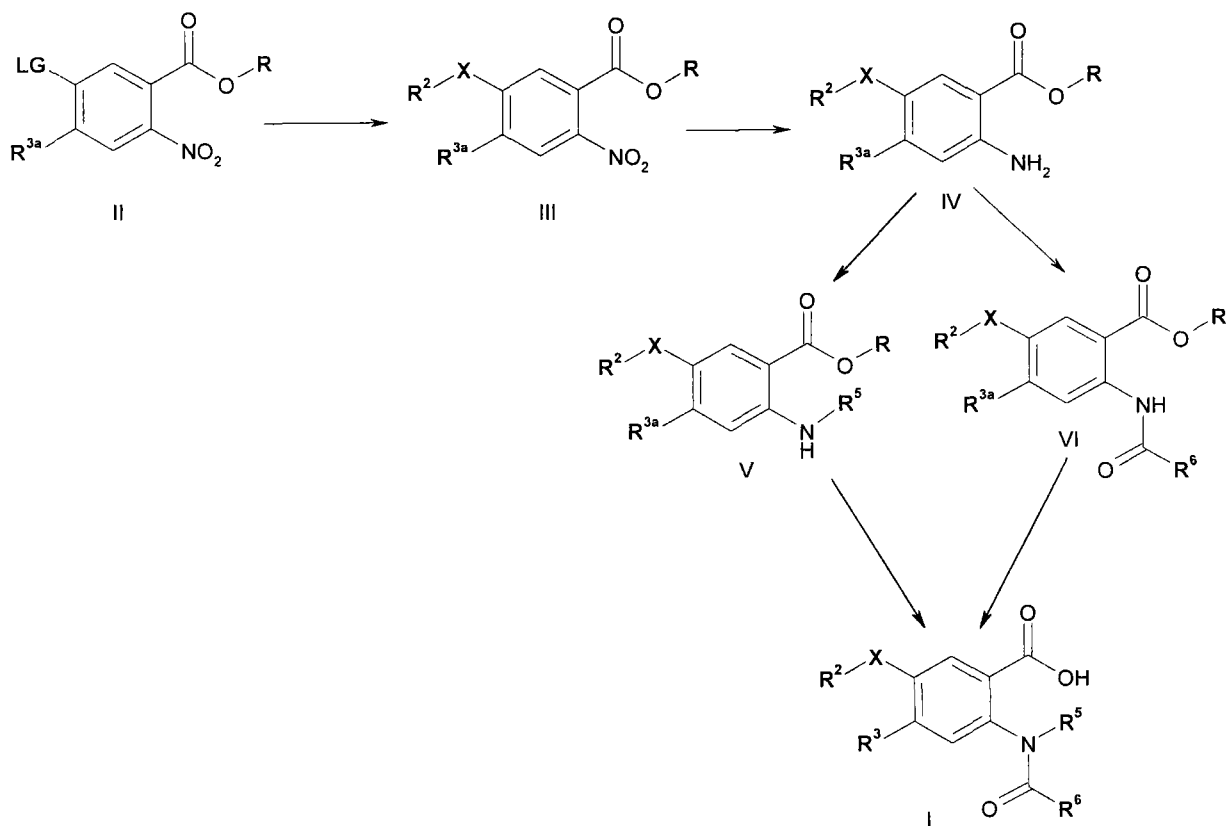
根据本发明药物组合物的另一更具体的实施方案, 所述至少一种其他抗-HCV 药剂包括至少一种 HCV 生命周期中其他靶点的抑制剂。

本说明书中所引用的所有出版物, 在此将它们引入作为参考, 就像它们每个单独地在此被引用。此外, 应当认识到, 在本发明的上述教导中, 本领域的技术人员能够对本发明作出变化和改良, 并且这些等价物仍应当包括在本发明的权利要求书所限定的范围内。

方法和合成

本发明式(I)化合物的合成按照以下方案 1 和 2 中所示的通用步骤来实现, 其中 R^2 、X、 R^3 、 R^5 和 R^6 如本文所定义。可以制备本发明化合物的其他步骤为本领域中所熟知的或在下述实施例中阐述。

方案 1:



式(II)的中间体(其中 R^{3a} 为本文定义的 R^3 , 或为可转化成本文定义的 R^3 的前体基团, R 为酯保护基团如甲基或乙基, 且 LG 为离去基团如 F 或 Cl) 是商购可得的, 或可通过本领域中已知的步骤或如下列实施例中所示的步骤制备。对本领域的技术人员显而易见的是, 当基团 R^{3a} 为前体基团时, 可在形成式(I)化合物之前通过本领域中已知的或如下列实施例中所示的步骤, 在方案中的任何化学上适宜的中间体阶段转化为 R^3 。

使用本领域中已知的或如下列实施例中所示的反应条件, 使中间体(II)与式 R^2X-H (其中 R^2 和 X 如本文所定义) 的试剂偶合, 得到式(III)的中间体。该反应条件包括但不限于 S_NAr 反应条件和 Ullman 偶合条件。本领域技术人员会了解到, 本发明化合物的 R^2 基团的取代方式不同, 并且包括一种 R^2 基可通过本领域中已知的或下列实施例中所示的步骤, 在方案中的任何化学适宜的中间体阶段转化为另一中 R^2 基团。

将中间体(III)的硝基在已知条件下用酸如盐酸还原成氨基, 得到式(IV)的中间体或其盐。 R^5 基团可通过本领域的技术人员已知的任何适宜反应包括

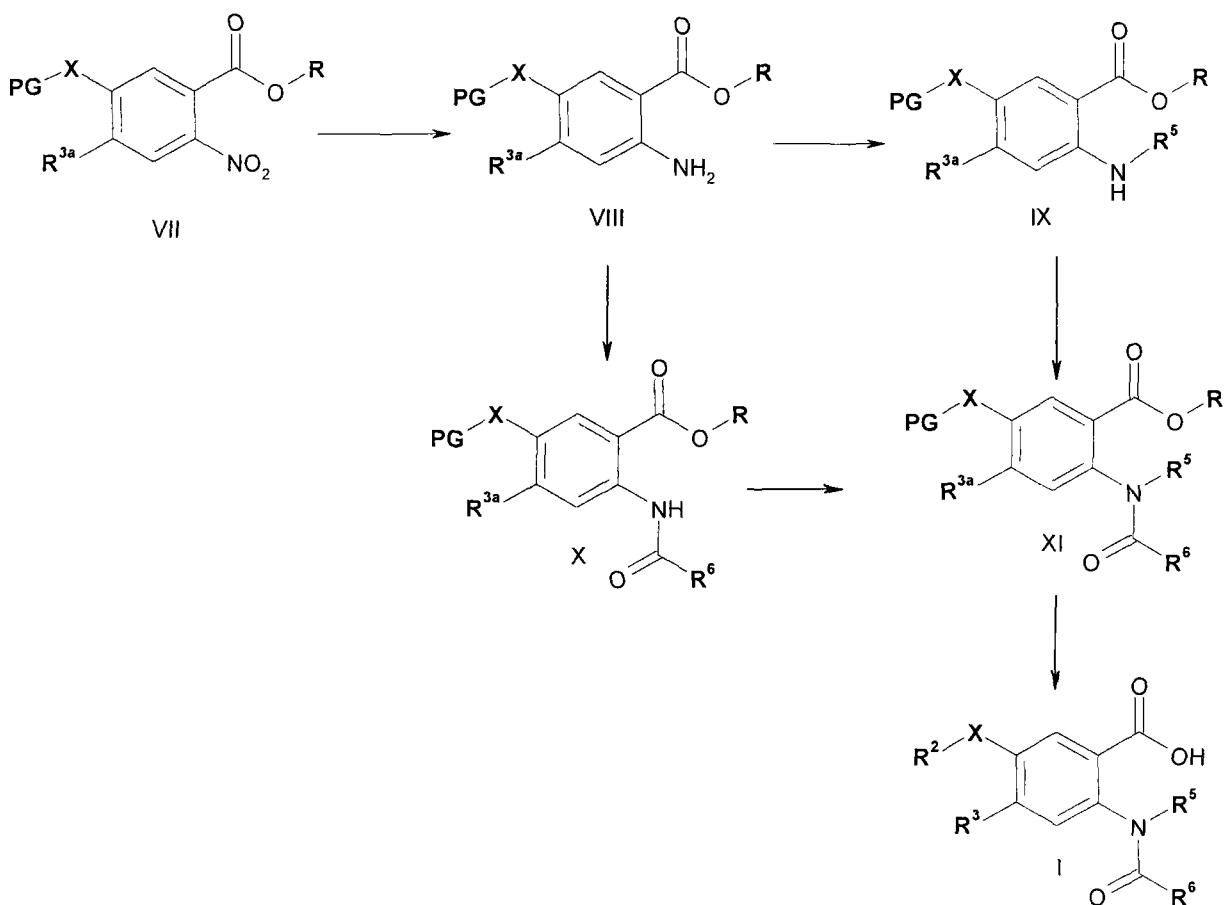
(但不限于)烷基化和还原胺化加至式(IV)中间体的氨基上,得到式(V)的中间体。该还原胺化反应依据 Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. J. Org. Chem. 1996, 61, 3849, 通过将式(IV)的中间体与适宜的取代的醛或酮或其适宜的衍生物反应,接着用三乙酰氧基硼氢化钠处理而方便地进行。醛和酮的适宜衍生物为本领域中所公知,且包括但不限于烯醇醚等。醛、酮或其适宜衍生物为商购可得的可通过本领域汇中已知的或下列实施例中所示的步骤制备。将中间体(V)用商购可得的可通过本领域中已知的或下列实施例中所示的步骤制备的酰化剂进行酰化。接着通过本领域中已知的或下列实施例中所示的步骤将酯保护基 R 水解,得到式(I)化合物。

或者,可将式(IV)中间体的氨基如前所述进行酰化,得到式(VI)的中间体。通过本领域中已知的或下列实施例中所示的步骤将式(VI)中间体的酰胺氮原子烷基化,接着将酯保护基水解,得到式(I)化合物。

本领域的技术人员会了解到,本发明化合物的 R^5 和 R^6 基团取代方式不同,并且包括通过本领域中已知的或下列实施例中所示的步骤,在方案中的任何化学上适宜的中间体阶段将一种 R^5 基团转化成另一种 R^5 基团,或将一种 R^6 基团转化成另一种 R^6 基团。

或者,式(I)化合物的制备可通过下列方案 2 中所示的步骤实现,其中 R^2 、X、 R^3 、 R^5 和 R^6 如本文所定义, R 为酯保护基团如甲基或乙基,且 PG 为本领域技术人员已知的 XH 官能团的适宜保护基,包括但不限于苄基。

方案 2:



式 VII 的中间体为商购可得或可通过本领域中已知的或下列实施例中所示的步骤制备。如上所描述将硝基还原为氨基，并引入 R⁵ 和 -C(=O)R⁶ 基团，得到式 (XI) 的中间体。式 (XI) 的中间体通过本领域中已知的或下列实施例中所示的步骤将 XH 基脱保护，并使用本领域中已知的或下列实施例中所示的步骤，将所得的游离酚或硫醇与式 R²-LG (其中 LG 为离去基团如 F 或 Cl) 偶合，转化为式 (I) 化合物。此类步骤包括但不限于 S_NAr 反应和 Ullman 偶合反应。最后，如前述通过水解将酯脱保护。

实施例

本发明的其他特点从下列非限制性实例将变得显而易见，该实例通过实施例示例性地说明了本发明的原理。正如本领域技术人员所熟知的，为了使反应成分免受空气或湿气影响，反应依需要在惰性气体 (包括但不限于氮气或氩气) 中进行。温度为摄氏温度 (°C)。溶液百分比和比例表示体积对体积关

系,除非另有说明。快速层析在硅胶(SiO_2)上根据 W.C. Still 等人, J. Org. Chem., (1978), 43, 2923 的步骤进行。质谱分析使用电喷雾质谱仪记录。分析型 HPLC 在标准条件下使用 CombiscreenTM ODS-AQ C18 反相柱, YMC, 50 × 4.6 mm i.d., 5 μM , 120Å, 在 220 nm 处, 使用下表中所述的线性梯度(溶剂 A 为 0.06% TFA 的 H_2O 溶液, 溶剂 B 为 0.06% TFA 的 CH_3CN 溶液)洗脱;

时间(分钟)	流速(mL/分钟)	溶剂 A (%)	溶剂 B (%)
0	3.0	95	5
0.5	3.0	95	5
6.0	3.0	50	50
10.5	3.5	0	100

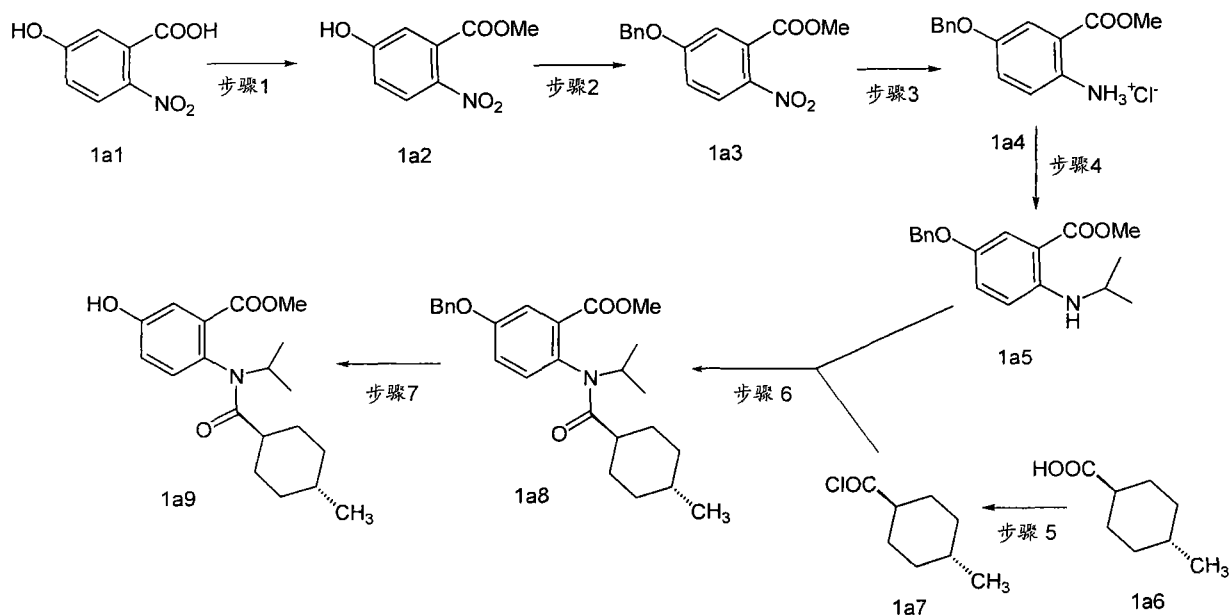
本文所用的简写和符号包括:

- Ac: 乙酰基;
 AcCl: 乙酰氯;
 AcOH: 乙酸;
 Ac₂O: 乙酸酐;
 BINAP: 2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘;
 Bn: 苄基(苯基甲基);
 BnBr: 溴苄;
 BOC 或 Boc: 叔丁氧基羰基;
 Bu: 丁基;
 n-BuOAc: 乙酸正丁酯;
 DBU: 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯;
 DCE: 二氯乙烷;
 DCM: 二氯甲烷;
 DIEA: 二异丙基乙基胺;
 DMAP: 4-二甲氨基吡啶;
 DME: 二甲氧基乙烷;
 DMF: N,N-二甲基甲酰胺;
 DMSO: 二甲基亚砷;

EC ₅₀ :	50%有效浓度;
EEDQ:	2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氢喹啉;
eq.:	摩尔当量;
Et:	乙基;
Et ₃ N:	三乙胺;
Et ₂ O:	乙醚;
EtOAc:	乙酸乙酯;
EtOH:	乙醇;
HPLC:	高效液相色谱;
IC ₅₀ :	50%抑制浓度;
ⁱ Pr 或 i-Pr:	1-甲基乙基(异丙基);
Me:	甲基;
MeCN:	乙腈;
MeI:	碘甲烷;
MeOH:	甲醇;
MS:	质谱(MALDI-TOF: 基质辅助激光解吸离子-时间飞行质谱, FAB: 快速原子轰击);
NIS:	N-碘代琥珀酰亚胺;
NMP:	N-甲基吡咯烷酮;
NMR:	核磁共振光谱;
Ph:	苯基;
PG:	保护基团;
Pr:	丙基;
RT:	室温(约 18°C 至 25°C);
TBTU:	O-苄并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脌四氟硼酸盐;
叔丁基或 t-丁基:	1,1-二甲基乙基;
TFA:	三氟乙酸;
THF:	四氢呋喃;
TLC:	薄层层析。

实施例 1A

中间体 1a9 的制备



步骤 1:

经约 30 分钟,向 5-羟基-2-硝基苯甲酸 1a1 (50 克,0.273 毫摩尔)在 MeOH (500 毫升)中的混合物中滴加 SOCl_2 (40 毫升, 65.2 克, 0.55 摩尔),并将该混合物加热回流 2 小时。小心添加过量 SOCl_2 (20 毫升, 32.6 克, 0.27 摩尔),并在回流下持续加热过夜。再添加 SOCl_2 (20 毫升, 32.6 克, 0.27 摩尔),并在回流下持续加热 1 小时。将反应混合物冷却至室温,并减压浓缩。残余物用 EtOAc (600 毫升)稀释,用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩至干。从 CH_2Cl_2 和己烷中回收甲酯 1a2。

步骤 2:

将化合物 1a2 (51.2 克, 0.26 摩尔), 无水 K_2CO_3 (150 克, 1.09 摩尔)和 PhCH_2Br (39 毫升, 56 克, 0.33 摩尔)在丙酮(500 毫升)中的混合物在室温下搅拌过夜。过滤混合物,并浓缩滤液,用 EtOAc (1.5 升)稀释,用水和盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩至干。从 EtOAc 和己烷中回收化合物 1a3。

步骤 3:

向化合物 1a3 (68.4 克, 0.24 摩尔)于乙醇(1.2 升)中的搅拌混合物中添加 Fe 粉(150 克, 2.7 摩尔),接着添加 AcOH (65 毫升)。将该混合物加热回流 4

小时,接着再添加 Fe 粉(75 克, 1.3 摩尔)和 AcOH (30 毫升),并在回流下持续加热 1.5 小时。过滤混合物,并分别处理固体和滤液。

将固体与饱和 NaHCO_3 水溶液和 EtOAc 混合,添加固体 NaHCO_3 直到达到碱性 pH 为止。混合物通过 Celite™ 过滤,并用 EtOAc 洗涤。水层用 EtOAc (2×1 升)萃取两次,并合并有机层。

减压浓缩滤液,用 EtOAc (1 升)稀释残余物,并添加饱和 NaHCO_3 水溶液。向混合物中添加固体 NaHCO_3 直到 pH 为碱性为止。混合物通过 Celite™ 过滤,并用 EtOAc 洗涤。

合并处理固体获得的有机相及上述滤液部分,接着用盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,并浓缩至干,从 CH_2Cl_2 和己烷中回收残余物。向回收的残余物(46.7 克, 0.18 摩尔)在 Et_2O (400 毫升)中的搅拌混合物中添加 2M HCl 的 Et_2O 溶液(180 毫升, 0.38 摩尔)。将该混合物在室温下搅拌 2 小时,并过滤收集化合物 1a4。

步骤 4:

所用步骤采自 Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. J. *Org. Chem.* 1996, 61, 3849。向化合物 1a4 (30 克, 0.1 摩尔)和 CH_2Cl_2 (600 毫升)的混合物中添加 2-甲氧基丙烯(36 毫升, 27 克, 0.38 摩尔),接着添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (43.2 克, 0.2 摩尔)。将该混合物在室温下搅拌 7 小时,用 EtOAc 稀释,用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩至干。从 EtOAc 和己烷中回收化合物 1a5。

步骤 5:

在 Ar 气和室温下,经 1 小时,向化合物 1a6 (43.4 克, 305 毫摩尔)和无水 CH_2Cl_2 (400 毫升)的混合物中滴加于 CH_2Cl_2 (305 毫升)中的 $(\text{COCl})_2$ (53.2 毫升, 610 毫摩尔)。将该混合物在室温下搅拌 1 小时,并滴加无水 DMF (1 毫升)。将该混合物在室温下搅拌过夜,并减压浓缩。残余物用戊烷稀释,过滤。减压浓缩滤液两次,用戊烷稀释,过滤,接着减压浓缩,得到酰氯 1a7。

步骤 6:

向化合物 1a5 (99.6 克, 0.32 摩尔)于无水吡啶(1.5 升)中的混合物中添加

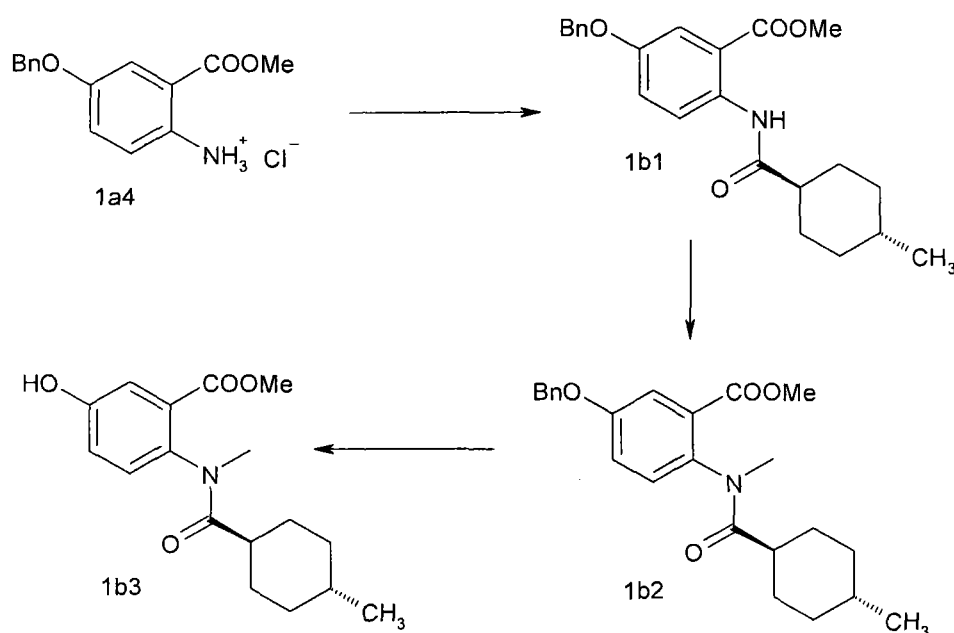
化合物 1a7 (100 毫升, 100 克, 0.62 摩尔)和 DMAP (3.8 克, 0.03 摩尔)。将该混合物在 60°C 下搅拌过夜, 并减压浓缩。残余物用 EtOAc (3 升)稀释, 用 2M HCl 水溶液(4×1 升)、饱和 NaHCO₃ 水溶液(6×500 毫升)和盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩至干, 得到化合物 1a8。

步骤 7:

在 Ar 下, 向化合物 1a8 (130 克, 0.3 摩尔), MeOH (0.6 升)和 EtOAc (1.5 升)的混合物中小心地添加 10% Pd/C (15 克)。在搅拌下将氩气通入混合物中鼓泡 10 分钟, 接着将 H₂ 鼓泡于混合物中, 并在室温继续搅拌 8 小时。混合物通过 Celite™过滤, 并减压浓缩滤液。从己烷中收集化合物 1a9。

实施例 1B

中间体 1b3 的制备



步骤 1:

向化合物 1a4 (实施例 1A) (2.0 克, 6.8 毫摩尔)在无吡啶(35 毫升)中的混合物中添加化合物 1a7 (实施例 1A) (1.65 毫升, 10.2 毫摩尔)和 DMAP (82 毫克, 0.67 毫摩尔)。将混合物在 50°C 下搅拌 1 小时, 并减压浓缩。残余物用 EtOAc (300 毫升)稀释, 用 2 M HCl 水溶液(5 ×200 毫升)、饱和 NaHCO₃ 水溶液(6×200 毫升)和盐水(200 毫升)洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。从

DCM/己烷中回收化合物 1b1。

步骤 2:

向冰浴冷却的化合物 1b1 (2.0 克, 5.24 毫摩尔)和无水 DMF(30 毫升)的混合物中添加 NaH (60%, 0.25 克, 10.5 毫摩尔), 并将该混合物搅拌 40 分钟。添加 CH₃I (0.9 毫升, 14.5 毫摩尔, 2.8 当量), 并将该混合物在室温下搅拌过夜。混合物用 EtOAc (600 毫升)稀释, 用饱和 NH₄Cl 水溶液(3×300 毫升)、饱和 NaHCO₃ 水溶液(300 毫升)和盐水(300 毫升)洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。粗产物通过 ISCO CombiFlash 柱(SiO₂, 己烷/EtOAc: 10/0 至 5/5)纯化, 得到化合物 1b2。

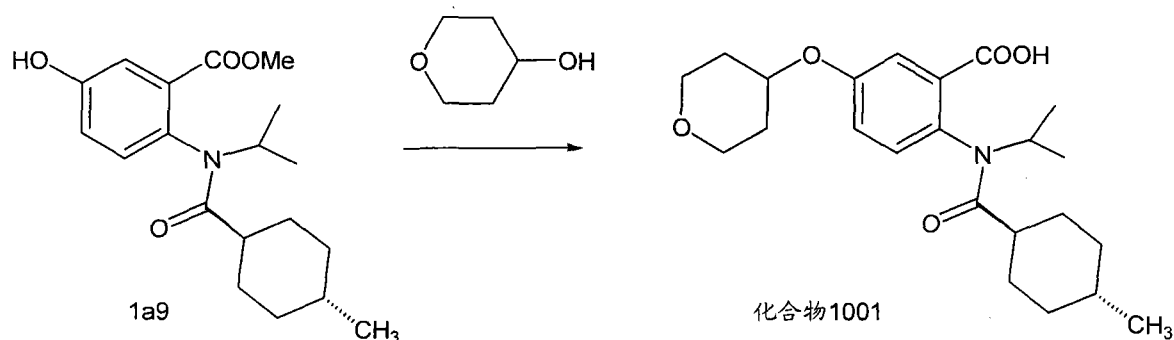
步骤 3:

在 Ar 气向, 将化合物 1b2 (2.07 克, 5.24 毫摩尔)在无水 MeOH (33 毫升)和无水 EtOAc (83 毫升)中的混合物小心地添加至 Pd/C (10%, 0.23 克)中。在室温和搅拌下, 将 Ar 气通入混合物鼓泡 2 分钟, 接着将 H₂ 通入混合物鼓泡中 2.5 小时。混合物通过 Celite™过滤, 并浓缩滤液。从乙醚/己烷混合物(1/9, 100 毫升)中得到固体苯酚 1b3。

中间体 1b3 可使用下列实施例的方法转化为式(I)化合物。

实施例 2A

化合物 1001 的制备(表 1)

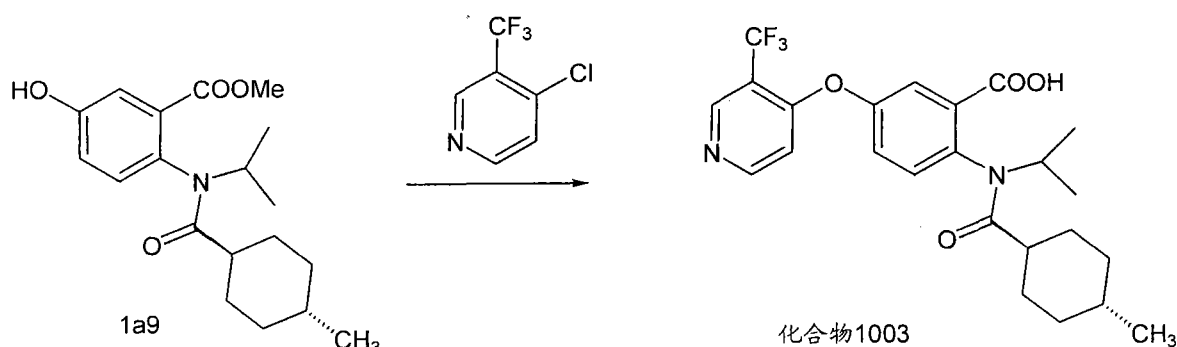


将苯酚 1a9 (实施例 1A) (20 毫克, 0.06 毫摩尔)与 4-羟基四氢吡喃(0.08

毫摩尔)和三苯基膦(20 毫克, 0.08 毫摩尔)在 THF (1 毫升)中混合。添加偶氮二甲酸二异丙酯(0.02 毫升, 0.10 毫摩尔), 并将该混合物在环境温度下搅拌过夜。添加 NaOH 水溶液(10 N, 0.06 毫升, 0.6 毫摩尔)、水(0.06 毫升)和甲醇(0.4 毫升), 将混合物温热至 50°C, 并搅拌 2.5 小时。通过制备型 HPLC 纯化, 得到化合物 1001(表 1)。

实施例 2B

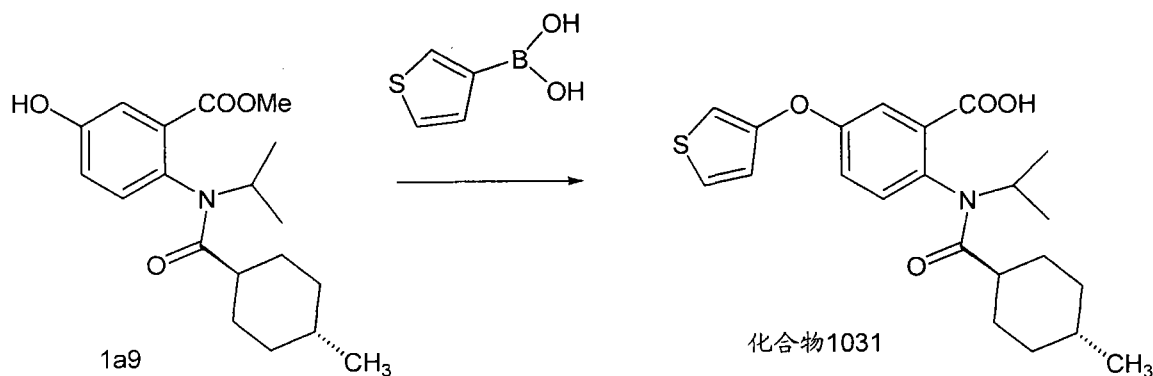
化合物 1003 的制备(表 1)



将苯酚 1a9 (实施例 1A) (20 毫升, 0.06 毫摩尔)与 3-三氟甲基-4-氯吡啶 (16 毫克, 0.07 毫摩尔)和 K_2CO_3 (31 毫克, 0.22 毫摩尔)在 DMSO (0.5 毫升)中混合。将该混合物加热至 100°C, 并搅拌 24 小时。添加 NaOH 水溶液(5 N, 0.12 毫升, 0.6 毫摩尔), 并将该混合物温热至 55°C, 并搅拌 1 小时。混合物用 AcOH 酸化, 并通过制备型 PHLC 纯化, 得到化合物 1003(表 1)。

实施例 2C

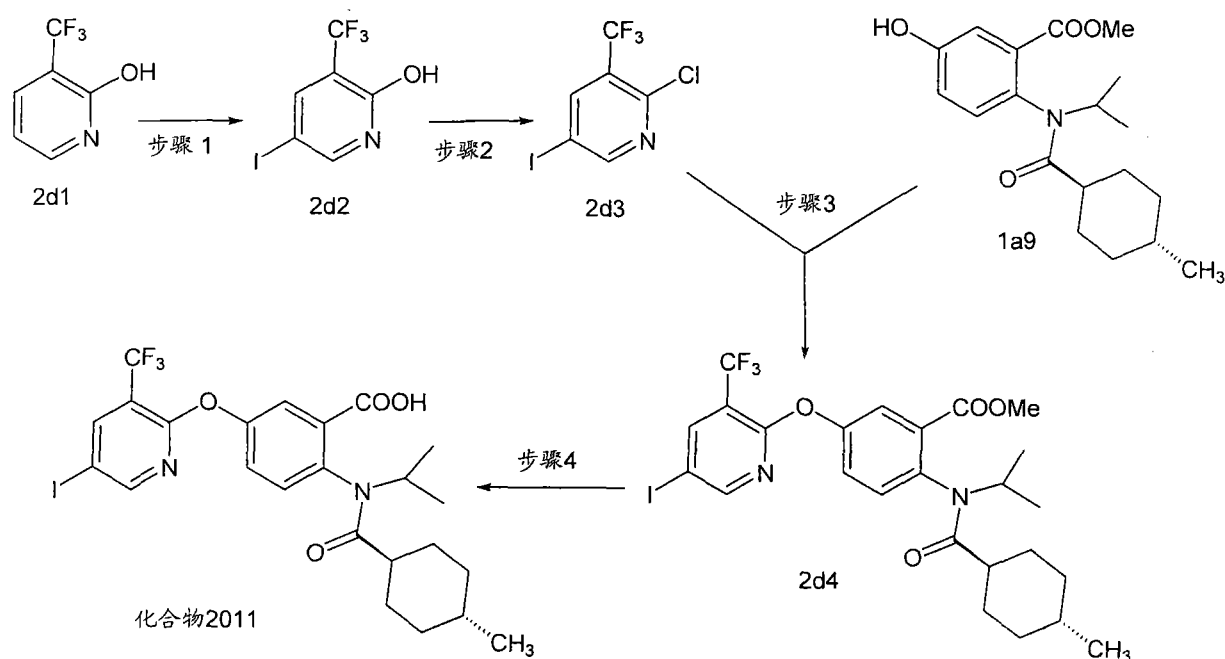
化合物 1031 的制备(表 1)



将苯酚 1a9 (实施例 1A) (60 毫克, 0.18 毫摩尔)、3-噻吩硼酸(46 毫克, 0.36 毫摩尔)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (33 毫克, 0.18 毫摩尔)、 Et_3N (0.13 毫升, 0.90 毫摩尔)和 4Å 分子筛(50 毫克)在 DCM 中的混合物敞开下搅拌 20 小时。混合物用 EtOAc 稀释, 且用 0.2 N HCl 水溶液、饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤。有机相用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物溶于 DMSO (4 毫升)中, 并添加 NaOH 水溶液(2.5 N, 1.0 毫升, 2.5 毫摩尔)。将混合物在环境温度下搅拌 2 小时, 接着用 AcOH 酸化, 并通过制备型 HPLC 纯化, 分离出化合物 1031 (表 1)。

实施例 2D

化合物 2011 的制备(表 2)



步骤 1:

在 Ar 下, 向化合物 2d1 (39.01 克, 239 毫摩尔)和无水 DMF (800 毫升)的混合物中添加 N-碘代琥珀酰亚胺(4.89 克, 244 毫摩尔)和无水 K_2CO_3 (33.72 克, 244 毫摩尔), 并将该混合物在 60°C 下搅拌 3 小时。将该混合物冷却至环境温度, 过滤, 并减压浓缩。将残余物溶于 DCM (1 升)中, 并用盐水洗涤有机相。通过添加 2 M HCl 将水相调节至 pH 4, 接着用 DCM (1 升)萃取。

合并的有机萃取液用盐水(2 升)洗涤,并用 Na_2SO_4 干燥。将混合物浓缩至约 300 毫升,并在冰箱中冷却过夜。过滤移除沉淀的固体并干燥,得到芳基碘化物 2d2。

步骤 2:

在 N_2 下,将化合物 2d2 (115.7 克, 400 毫摩尔)和 PhPOCl_2 (668.6 克, 343 毫摩尔)的混合物在 136°C 下搅拌过夜,接着冷却至室温,并缓慢添加至 3 升碎冰中。将含水混合物调节至 pH 6,并过滤。用 DCM (3 升)萃取水性滤液,接着用饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤有机相,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到化合物 2d3。

步骤 3:

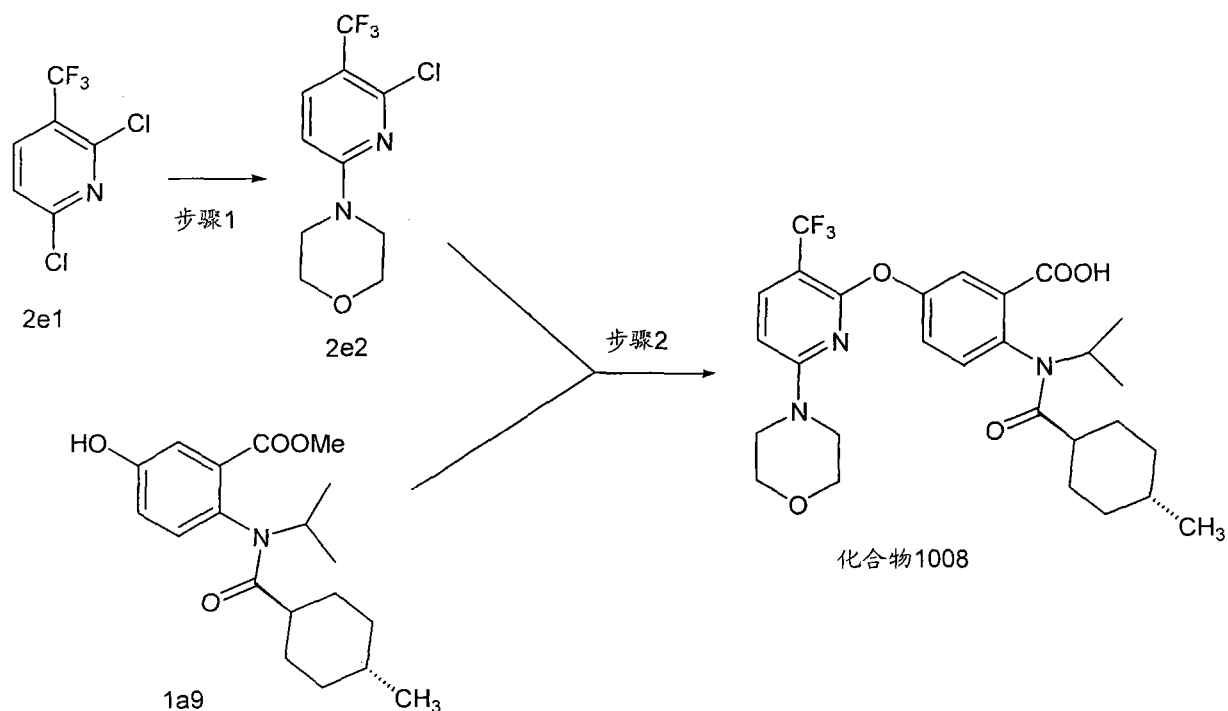
将化合物 1a9 (实施例 1A) (62.7 克, 0.19 摩尔)、化合物 2d3 (66.7 克, 0.22 摩尔)、无水 K_2CO_3 (65 克, 0.47 摩尔)和无水 DMSO (250 毫升)的混合物在 100°C 下加热 2 小时。将该混合物冷却至室温,过滤,并用 EtOAc 洗涤固体。滤液用 EtOAc (4 升)稀释,用饱和 NH_4Cl 和盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,并浓缩。残余物在硅胶(95:5 己烷/EtOAc 至 7:3 己烷/EtOAc)上快速层析纯化,得到二芳基醚 2d4。

步骤 4:

在 0°C 下,向化合物 2d4 (125 毫克, 0.21 毫摩尔)、THF (6.0 毫升)、MeOH (3.0 毫升)和 H_2O (1.0 毫升)的混合物中添加 LiOH (5 N, 300 微升, 1.5 毫摩尔)。将混合物在 0°C 下反应 15 分钟,接着在室温下搅拌过夜。混合物用 EtOAc 稀释,用 1N HCl 酸化,并用水和盐水洗涤有机萃取液,干燥 (MgSO_4),并浓缩,得到化合物 2011。

实施例 2E

化合物 1008 的制备(表 1)



步骤 1:

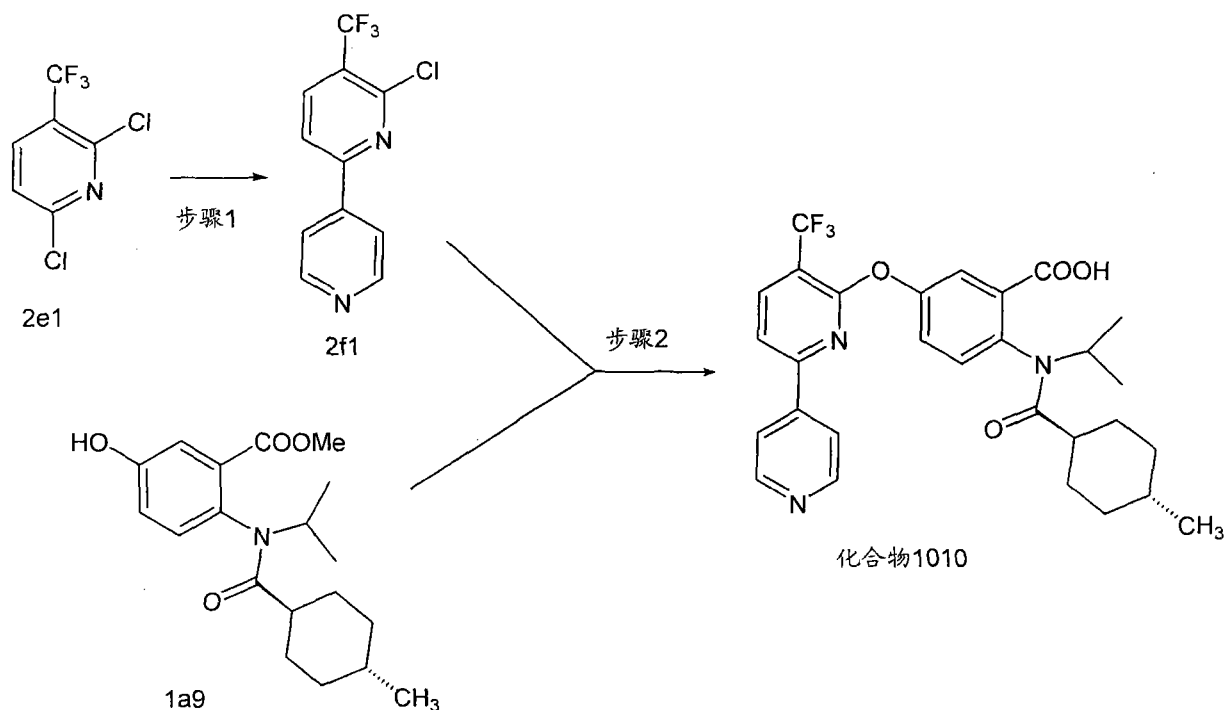
将化合物 2e1 (64 毫克, 0.30 毫摩尔)、吗啉(0.027 毫升, 0.31 毫摩尔)和三乙胺(0.050 毫升, 0.36 毫摩尔)在 DMF (1 毫升)中的混合物在环境温度下搅拌过夜。接着用 EtOAc 稀释混合物, 并依序用水(4×)和盐水洗涤。有机相用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到中间体 2e2。

步骤 2:

使用实施例 2B 的步骤将中间体 2e2 和苯酚 1a9 (实施例 1A)偶合, 合成化合物 1008 (表 1)。

实施例 2F

化合物 1010 的制备(表 1)



步骤 1:

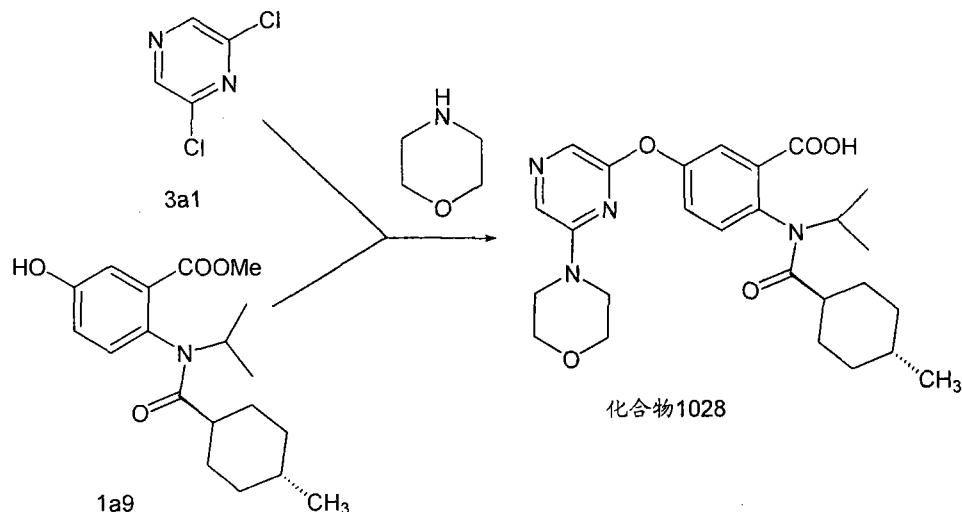
将化合物 2e1 (实施例 2E) (32 毫克, 0.15 毫摩尔)、4-吡啶基硼酸(18 毫克, 0.15 毫摩尔)、 Cs_2CO_3 (72 毫克, 0.22 毫摩尔)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9 毫克, 0.01 毫摩尔)在 DMF (1 毫升)中的混合物除气, 并在 100°C 下加热过夜。将混合物倒入水中, 并用 EtOAc 萃取三次。合并的有机萃取液用水(4×)和盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 再通过短的硅胶柱, 用过量 EtOAc 洗脱。浓缩后, 粗产物通过快速层析(15 至 50% EtOAc-己烷)纯化, 得到化合物 2f1。

步骤 2:

使用实施例 2B 的步骤, 将中间体 2f1 和苯酚 1a9 (实施例 1A)偶合, 合成化合物 1010 (表 1)。

实施例 3A

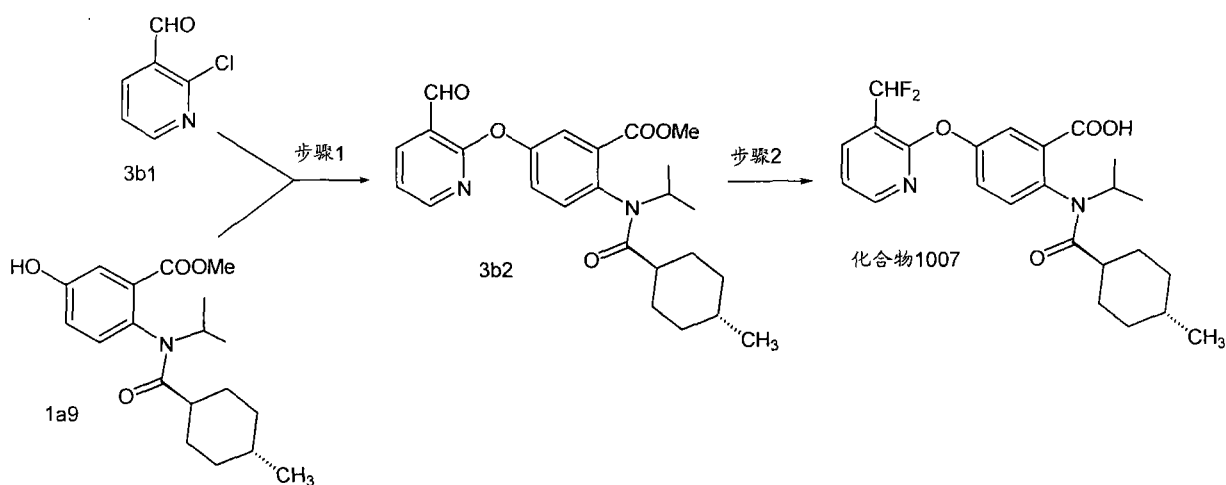
化合物 1028 的制备(表 1)



将苯酚 1a9 (实施例 1A) (60 毫克, 0.18 毫摩尔)、化合物 3a1 (22 毫克, 0.15 毫摩尔)和 K_2CO_3 (50 毫克, 0.36 毫摩尔)在 DMSO (1 毫升)中的混合物在 $100^\circ C$ 下搅拌 20 小时。添加吗啉(0.031 毫升, 0.36 毫摩尔), 并将该混合物在 $100^\circ C$ 下再搅拌 20 小时。将该混合物冷却至 $50^\circ C$, 并添加 NaOH 水溶液(2.5 N, 0.72 毫升, 1.8 毫摩尔)。1 小时后, 用 TFA 将该混合物酸化, 并通过制备型 HPLC 纯化, 得到化合物 1028 (表 1)。

实施例 3B

化合物 1007 的制备(表 1)



步骤 1:

将苯酚 1a9 (实施例 1A) (200 毫克, 0.60 毫摩尔)和化合物 3b1 (90 毫克, 0.72 毫摩尔)在 DMSO (2 毫升)中混合。添加无水 K_2CO_3 (200 毫克, 1.5 毫摩

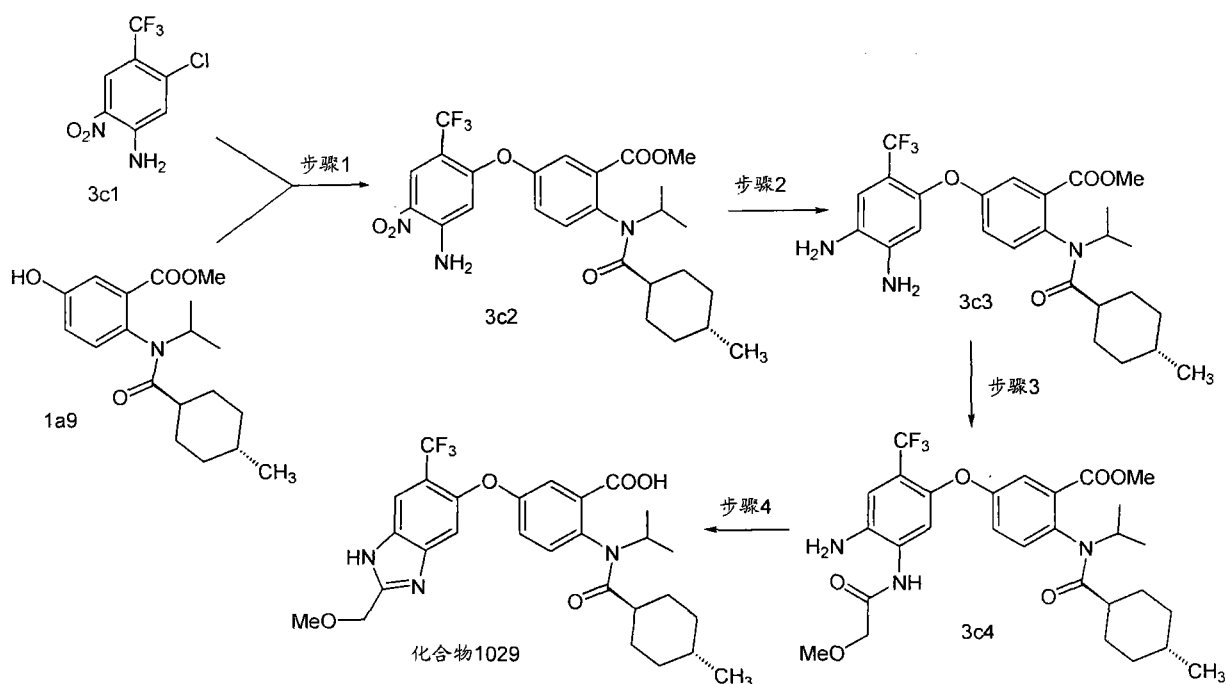
尔), 并将该混合物在 100°C 下搅拌 1 小时。再添加化合物 3b1 (50 毫克, 0.4 毫摩尔), 并在 100°C 下继续搅拌 45 分钟。将该混合物冷却至环境温度, 用 EtOAc 稀释, 并用水($\times 2$)和盐水($\times 2$)洗涤。有机相用 NaCl 和 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并真空浓缩。通过快速层析(2:3 EtOAc/己烷)纯化, 得到中间体 3b2。

步骤 2:

向醛 3b2 (160 毫克, 0.36 毫摩尔)、Deoxofluor™ (0.12 毫升, 0.65 毫摩尔)和无水 DCM (1 毫升)的混合物中添加无水 MeOH (3 微升, 0.07 毫摩尔, 0.2 当量), 并将该混合物在环境温度下搅拌 30 小时。用 DCM 稀释混合物, 并用饱和 NaHCO_3 水溶液小心地洗涤。有机层用 $\text{NaCl}/\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤, 并真空浓缩。残余物通过快速层析(2:3 EtOAc/己烷)纯化, 并将部分经纯化的残余物(60 毫克, 0.1 毫摩尔)在 DMSO (1 毫升)中与 NaOH 水溶液(2.5 M, 0.28 毫升, 0.7 毫摩尔)混合。将该混合物在环境温度下搅拌 1 小时, 接着用水(5 毫升)稀释, 并添加至快速搅拌的 1 N HCl 水溶液(100 毫升)中。得到的固体通过用 45 微米过滤薄膜抽滤来收集, 并真空干燥, 得到抑制剂 1007 (表 1)。

实施例 3C

化合物 1029 的制备(表 1)



步骤 1:

向化合物 3c1 (38 毫克, 0.16 毫摩尔)和无水 DMSO (1 毫升)的混合物中依次添加 K_2CO_3 (55 毫克, 0.4 毫摩尔)和苯酚 1a9 (实施例 1A) (53 毫克, 0.16 毫摩尔)。将反应混合物在 55°C 下搅拌 1 小时 15 分钟, 并接着在 70°C 下搅拌 16 小时。将反应混合物倒入水中, 并用 EtOAc (3×)萃取。合并的有机萃取液依序用水(4×)和盐水洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并浓缩, 得到中间体 3c2。

步骤 2:

将化合物 3c2 (83 毫克, 0.15 毫摩尔)和 10%钯/碳(25 毫克)在 EtOAc (4 毫升)中的混合物在环境温度下并在 1 atm H_2 中搅拌过夜。过滤混合物, 并浓缩, 得到化合物 3c3。

步骤 3:

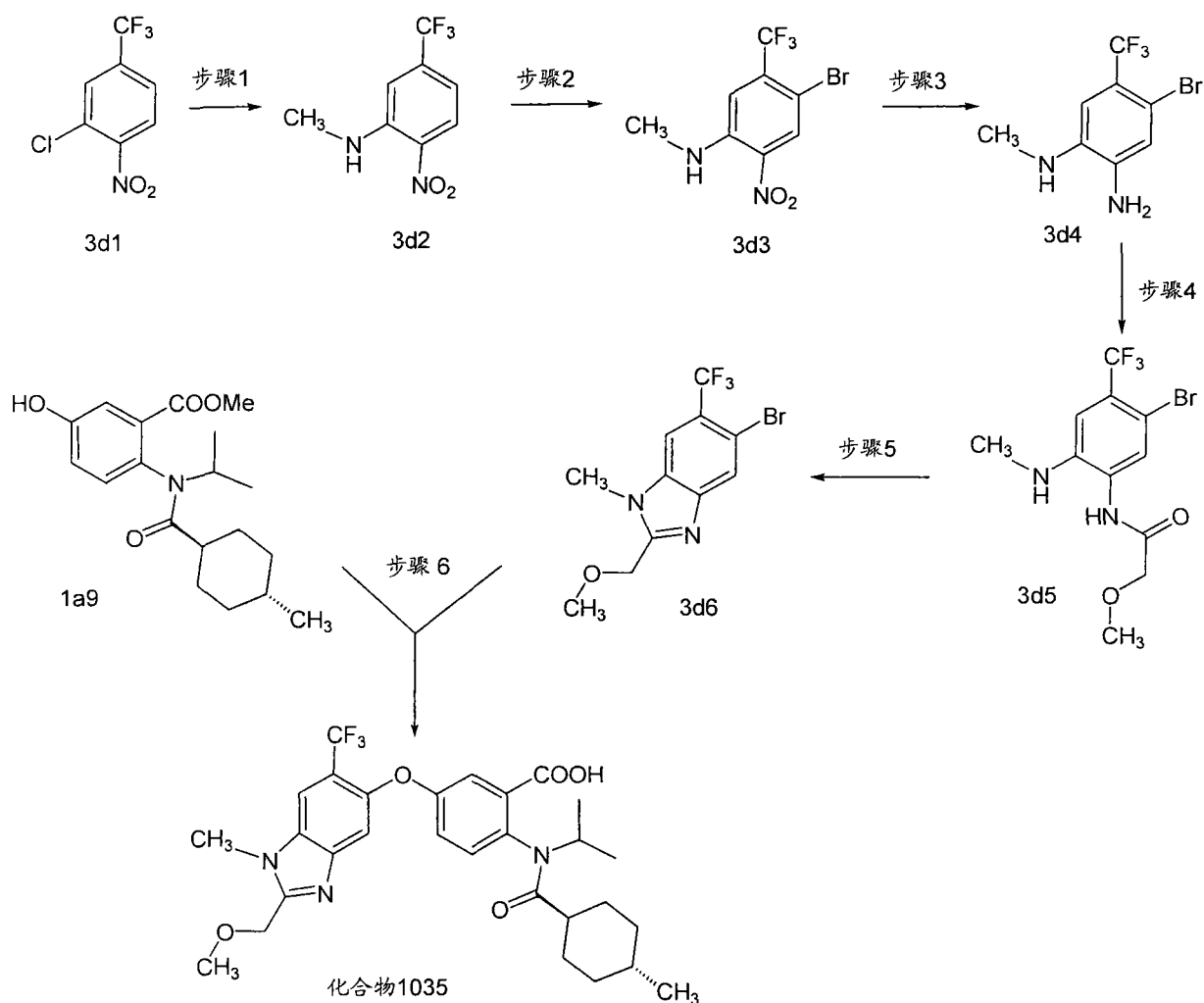
向二苯胺 3c3 (39 毫克, 0.08 毫摩尔)和 DMF (1 毫升)的混合物中依次添加 DIPEA (0.040 毫升, 0.23 毫摩尔)、2-甲氧基乙酸(0.006 毫升, 0.08 毫摩尔)和 HATU (35 毫克, 0.09 毫摩尔)。将混合物在环境温度下搅拌过夜, 接着用 EtOAc 稀释, 并依次用 10%柠檬酸水溶液、水、饱和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和盐水洗涤。有机相用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并浓缩, 得到中间体 3c4。

步骤 4:

将化合物 3c4 (45 毫克, 0.08 毫摩尔)、甲醇(1 毫升)和 4N HCl/二噁烷(1 毫升)的混合物在 75°C 下加热 1 小时。浓缩混合物, 并将残余物溶于 DMSO 中。添加 NaOH 水溶液(5N, 0.16 毫升, 0.78 毫摩尔), 并将该混合物在 55°C 下搅拌 30 分钟, 接着添加 AcOH (300 微升)。混合物通过制备型 HPCL 纯化, 分离化合物 1029 (表 1)。

实施例 3D

化合物 1035 的制备(表 1)



步骤 1:

向化合物 3d1 (508 毫克, 2.3 毫摩尔)和无水 DMSO (3 毫升)的混合物中依次添加 $\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ (305 毫克, 4.5 毫摩尔)和 Et_3N (0.79 毫升, 5.6 毫摩尔)。将反应混合物在环境温度下搅拌 3.5 小时, 并接着在 70°C 下搅拌过夜。将混合物倒入水中, 并用 EtOAc (3 $\times$)萃取。合并的有机层用水(4 $\times$)和盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过快速层析(2 % EtOAc -己烷)纯化, 得到化合物 3d2。

步骤 2:

将溴(0.012 毫升, 0.24 毫摩尔)添加至苯胺 3d2 (53 毫克, 0.24 毫摩尔)和冰醋酸(0.5 毫升)的混合物中。将该混合物加热至 70°C , 并搅拌 5 小时。添加过量 Br_2 (5 微升, 0.1 毫摩尔), 并在 70°C 下继续搅拌 1 小时。浓缩混合物, 得到化合物 3d3。

步骤 3:

向化合物 3d3 (72 毫克, 0.24 毫摩尔)和无水 MeOH 的混合物中添加 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (540 毫克, 2.4 毫摩尔), 并将该混合物在回流下加热 3 小时, 接着浓缩。将残余物溶于 EtOAc 中, 并倒入饱和 NH_4Cl 水溶液中。水层用 EtOAc 萃取两次以上, 并将合并的有机萃取液通过短的 Celite™ 柱过滤。有机相用水和盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到化合物 3d4。

步骤 4:

向化合物 3d4 (60 毫克, 0.22 毫摩尔)和 DMF (1 毫升)的混合物中依次添加 DIPEA (0.12 毫升, 0.67 毫摩尔)、2-甲氧基乙酸(0.021 毫升, 0.27 毫摩尔)和 HATU (100 毫克, 0.27 毫摩尔)。将反应混合物在环境温度下搅拌 6 小时, 接着用 EtOAc 稀释, 并依次用 10%柠檬酸水溶液、水、饱和 NaHCO_3 水溶液、水和盐水洗涤。有机相用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到化合物 3d5。

步骤 5:

将化合物 3d5 (76 毫克, 0.22 毫摩尔)和冰醋酸(2 毫升)的混合物在 J-Kem®轨道式振摇器(设定为 250 rpm)上并在 60°C 下加热 6 小时。浓缩混合物, 残余物通过快速层析(1:1 至 2:1 EtOAc/Hex)纯化, 得到苯并咪唑 3d6。

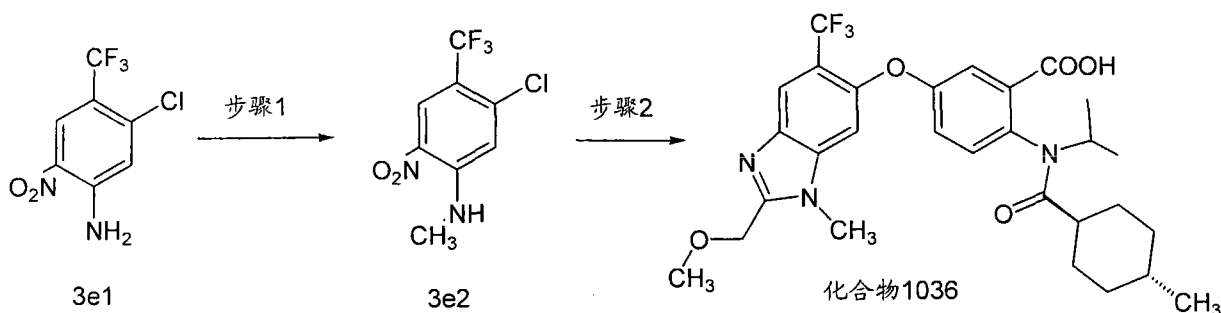
步骤 6:

下列步骤采自 Elizabeth Buck, E.; Song, Z. J. *Organic Syntheses* **82**, 2005, 69。

在经 N_2 除气的螺栓盖反应容器中, 将溴苯并咪唑 3d6 (41 毫克, 0.13 毫摩尔)、苯酚 1a9 (实施例 1A) (42 毫克, 0.13 毫摩尔)、 CuCl (3 毫克, 0.03 毫摩尔)、 Cs_2CO_3 (83 毫克, 0.25 毫摩尔)和 2,2,6,6-四甲基庚烷-3,5-二酮(0.003 毫升, 0.01 毫摩尔)在无 NMP (1 毫升)中的混合物在 J-Kem®轨道式振摇器 (270 rpm)上并在 120°C 下摇动合计 20 小时。用 AcOH 将该混合物酸化, 并通过制备型 HPLC 纯化, 得到化合物 1035 (表 1)。

实施例 3E

化合物 1036 的制备(表 1)



步骤 1:

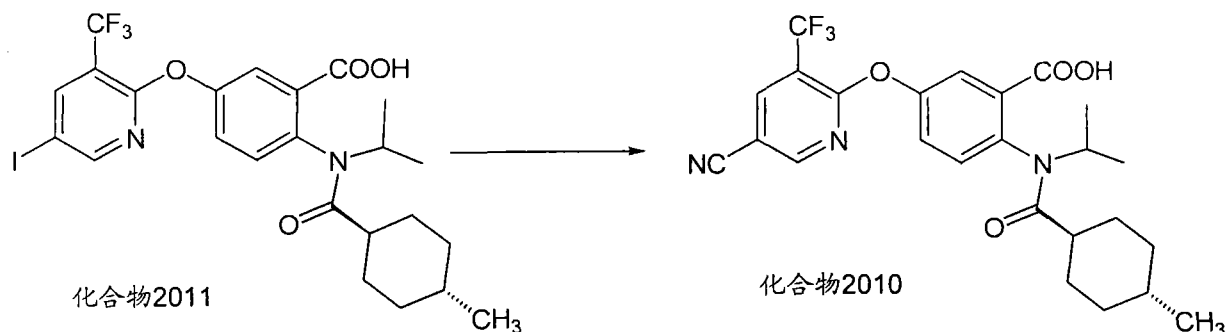
向化合物 3e1 (100 毫克, 0.45 毫摩尔)和无水 DMF (2 毫升)的混合物中依次添加 Cs_2CO_3 (218 毫克, 0.67 毫摩尔)和 CH_3I (0.042 毫升, 0.67 毫摩尔)。将混合物在环境温度下搅拌 1 小时, 倒入水中, 并用 EtOAc 萃取。有机萃取液用水(4×)和盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到化合物 3e2。

步骤 2:

使用实施例 3D、步骤 3-6 的步骤, 将化合物 3e2 转化成化合物 1036 (表 1)。

实施例 4A

化合物 2010 的制备(表 2)

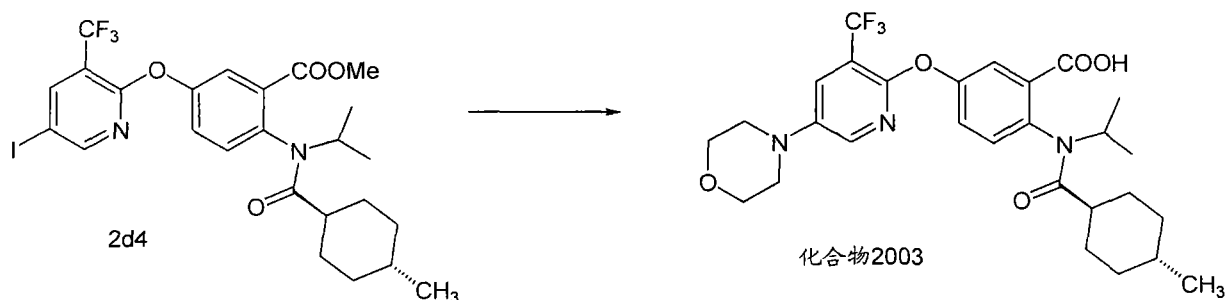


向化合物 2011 (实施例 2D) (40 毫克, 0.07 毫摩尔)和无水 DMF (2 毫升)的混合物中添加 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (16 毫克, 0.14 毫摩尔)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8.1 毫克, 0.01 毫摩尔)。用 Ar 将该混合物除气, 并在 110°C 下搅拌过夜。用 TFA 将该混合

物酸化, 并通过制备型 HPLC 纯化, 分离化合物 2010 (表 2)。

实施例 4B

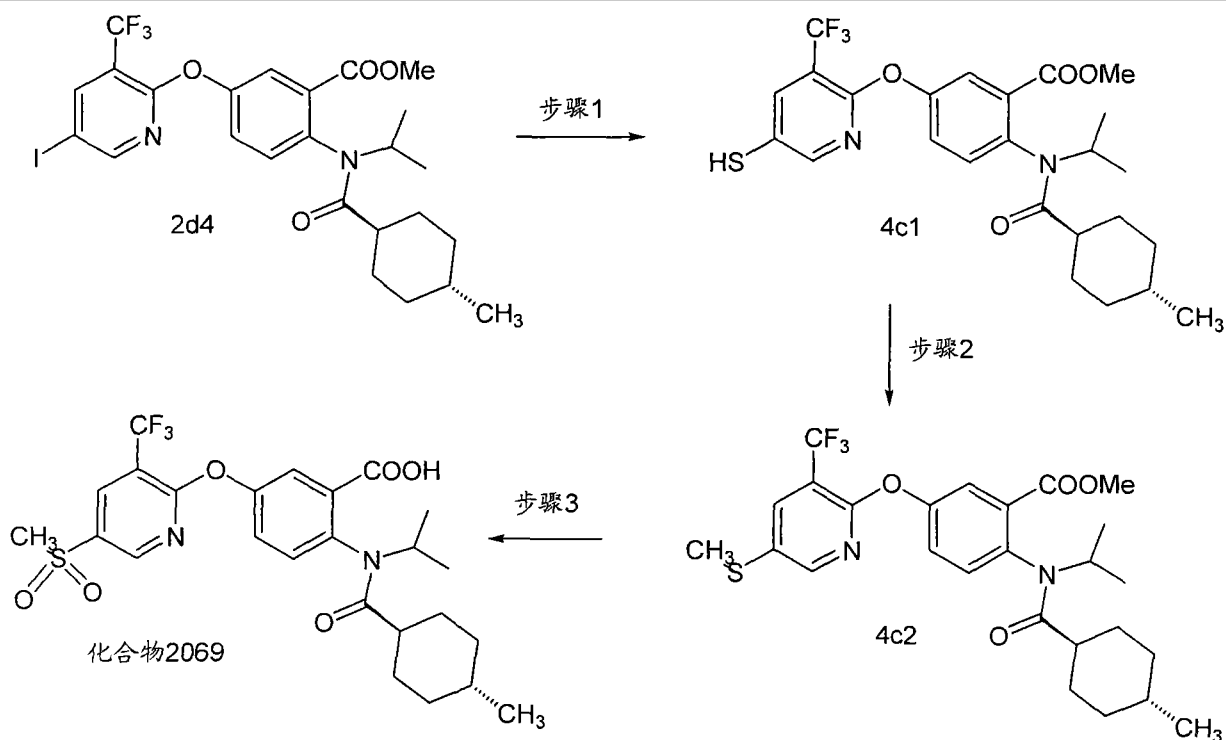
化合物 2003 的制备(表 2)



将消旋的 BINAP (7.5 毫克, 0.012 毫摩尔) 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.7 毫克, 0.012 毫摩尔) 的混合物在无水甲苯 (1.5 毫升) 中超声 10 分钟。将该混合物与化合物 2d4 (实施例 2D) (75 毫克, 0.12 毫摩尔)、吗啉 (13.9 毫克, 0.16 毫摩尔) 和 Cs_2CO_3 (0.20 克, 0.62 毫摩尔) 在无水甲苯 (2 毫升) 中的混合物混合, 并将所得的混合物在 105°C 下搅拌 3.5 小时。将该混合物冷却至环境温度, 用 EtOAc 稀释, 用水、饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并过滤。减压浓缩滤液, 将残余物与 THF (3.0 毫升)、MeOH (1.5 毫升) 和 H_2O (0.5 毫升) 混合。在 0°C 下添加 LiOH 水溶液 (5N, 0.40 毫升, 2.0 毫摩尔), 并将该混合物在环境温度下搅拌过夜。用 TFA 将该混合物酸化, 并通过制备型 HPLC 纯化, 得到化合物 2003 (表 2)。

实施例 4C

化合物 2069 的制备(表 2)



步骤 1:

下列步骤采自参考文献: Takagi, K. *Chem. Lett.* 1985, 1307.

向碘芳烃(iodoarene) 2d4 (实施例 2D) (270 毫克, 0.45 毫摩尔)在无水 DMF (2 毫升)中的混合物中添加硫脲(54 毫克, 0.71 毫摩尔)、NiBr₂ (11 毫克, 0.05 毫摩尔)和 NaBH₃CN (4.5 毫克, 0.07 毫摩尔)。将该混合物于微波中加热至 120°C, 持续 15 分钟, 冷却至环境温度, 并用 DMF (3 毫升)稀释。缓慢添加 NaOH 水溶液(0.5 N, 3 毫升), 并将该混合物剧烈搅拌 15 分钟, 并分配在 1N HCl 水溶液和 EtOAc 中。有机相用水和盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩, 得到化合物 4c1。

步骤 2:

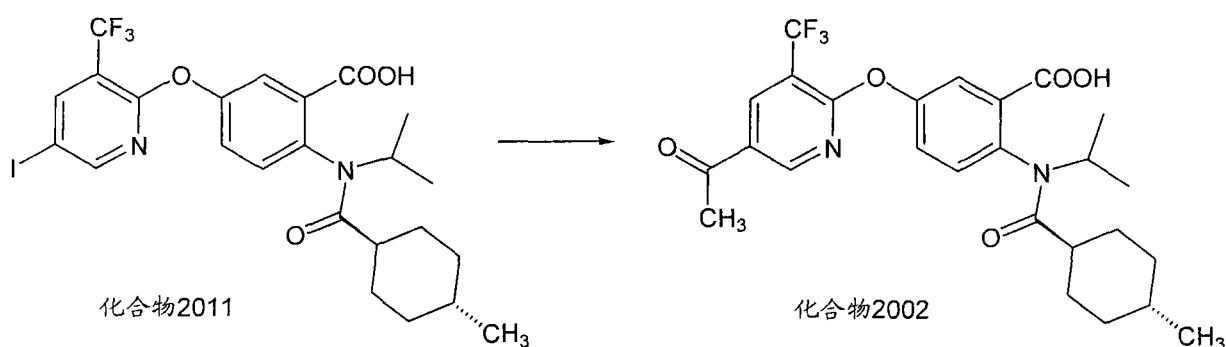
将化合物 4c1 (205 毫克, 0.4 毫摩尔)、DBU (0.090 毫升, 0.6 毫摩尔)和 MeI (0.038 毫升, 0.6 毫摩尔)在 MeCN (4 毫升)中的混合物在环境温度下搅拌过夜。将该混合物用 EtOAc (50 毫升)稀释, 并用 1N HCl 水溶液、水、1N NaOH 水溶液、水、硫代硫酸盐水溶液和盐水洗涤。有机相用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩, 得到化合物 4c2。

步骤 3:

将 LiOH 水溶液(5N, 0.18 毫升, 0.9 毫摩尔)添加至甲硫醚 4c2 (95 毫克, 0.18 毫摩尔)在 THF (4 毫升)、MeOH (2 毫升)和水(0.1 毫升)中的混合物中。将混合物在环境温度下搅拌 4 小时, 接着加热至 50°C, 持续 5 小时, 冷却至环境温度。混合物用 1N HCl 酸化, 用 EtOAc 稀释, 并用水和盐水洗涤。有机相用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物溶于丙酮和水(5:2, 7 毫升)的混合物中, 添加 Oxone™ (572 毫克, 0.93 毫摩尔), 并将该混合物在环境温度下搅拌 2.5 天。混合物再用 EtOAc 和乙醚(3:2)稀释, 并用 1N HCl 水溶液、水和盐水洗涤。有机相用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物溶于 DMSO 中, 并通过制备型 HPLC 纯化, 得到化合物 2069 (表 2)。

实施例 5A

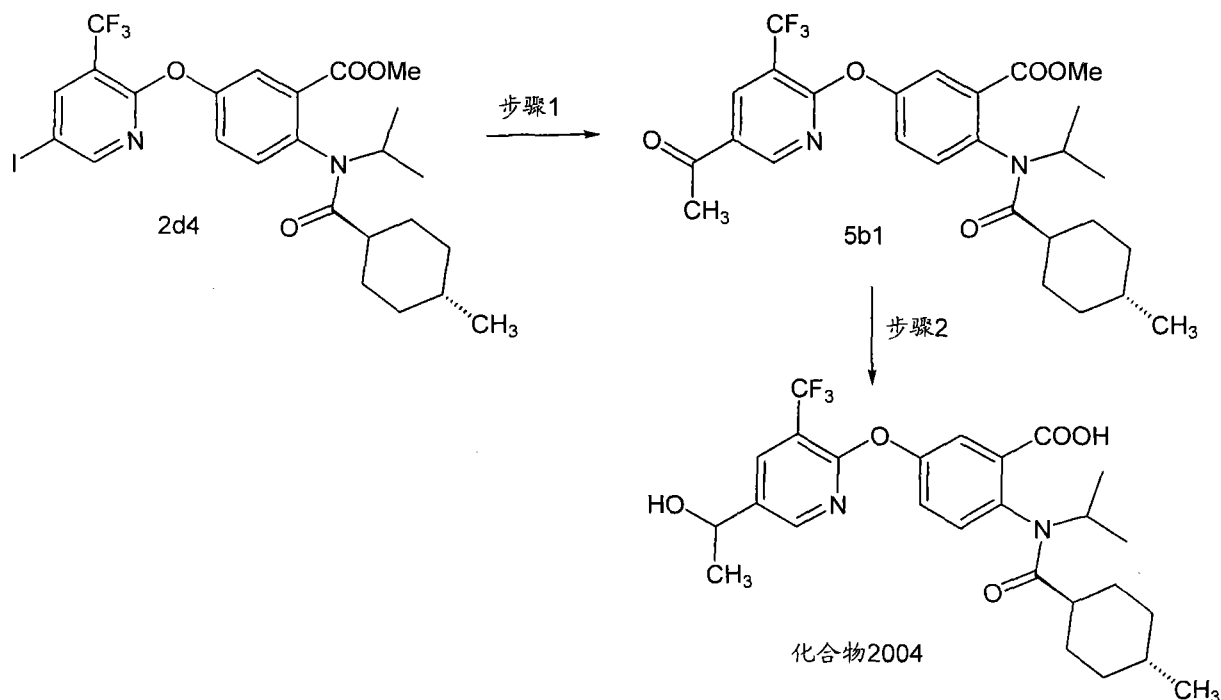
化合物 2002 的制备(表 2)



向化合物 2011 (实施例 2D) (110 毫克, 0.19 毫摩尔)在无水 DMF (3 毫升)中的混合物中添加 1-乙氧基乙烯基三正丁基锂(0.085 毫升, 0.25 毫摩尔)和双(三-叔丁基膦)钯(0) (9.7 毫克, 0.02 毫摩尔)。用 Ar 将该混合物除气, 并在 100°C 下搅拌 45 分钟。将该混合物冷却至环境温度, 添加 MeCN (4 毫升)和 1N HCl (4 毫升), 并在环境温度下继续搅拌 15 分钟。减压浓缩混合物, 并向所得的残余物中添加 DMSO (4 毫升)。过滤混合物, 并通过制备型 HPLC 纯化, 分离出化合物 2002 (表 2)。

实施例 5B

化合物 2004 的制备(表 2)



步骤 1:

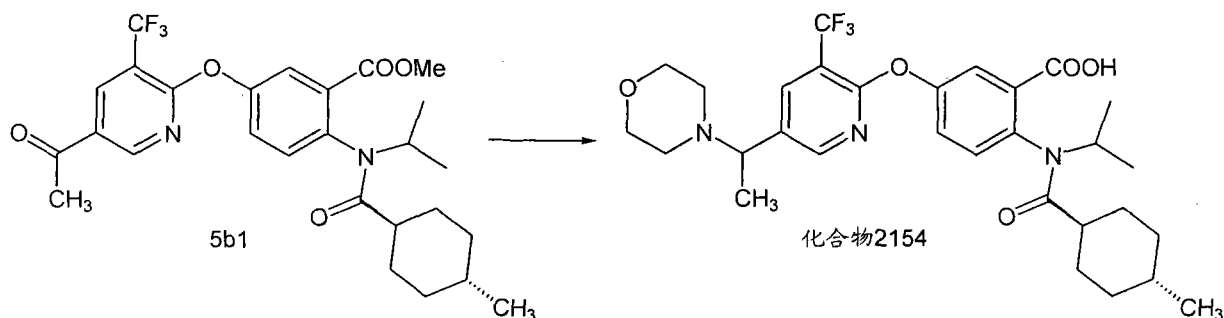
利用实施例 5A 中所述的步骤，从化合物 2d4 (实施例 2D)制备中间体 5b1。

步骤 2:

将 NaBH₄ (9.1 毫克, 0.24 毫摩尔)缓慢添加于化合物 5b1 (50 毫克, 0.10 毫摩尔)和 MeOH (6 毫升)的混合物中,并将该混合物在环境温度下搅拌过夜。混合物用 EtOAc 稀释,并用 1N HCl、水、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤,用 MgSO₄ 干燥,过滤,并减压浓缩。残余物与 THF (2 毫升)、MeOH (1 毫升)和水(0.5 毫升)混合,添加 LiOH 水溶液(5N, 0.20 毫升, 1.0 毫摩尔)。将混合物在环境温度下搅拌过夜,接着用 TFA 酸化,并浓缩。向残余物中添加 DMSO (2 毫升),混合物通过制备型 HPLC 纯化,得到化合物 2004 (表 2)。

实施例 5C

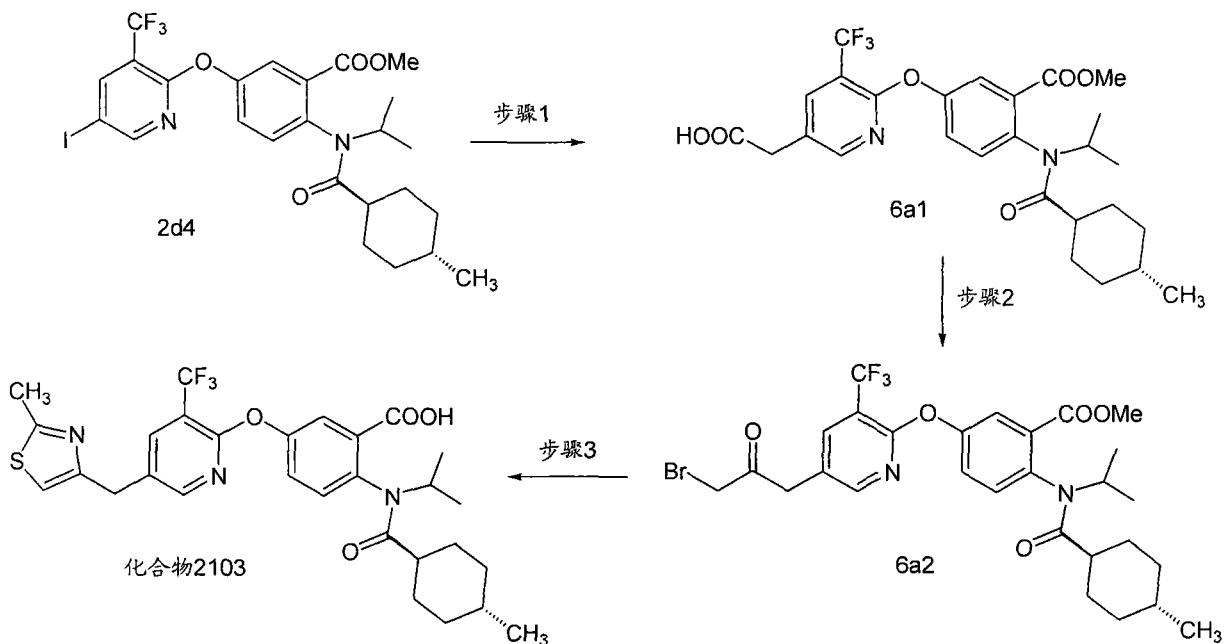
化合物 2154 的制备(表 2)



将化合物 5b1 (实施例 5B) (48 毫克, 0.09 毫摩尔)、 NaBH_4 (5.3 毫克, 0.14 毫摩尔)、 AcOH (0.050 毫升, 0.88 毫摩尔) 和吗啉 (0.010 毫升, 0.11 毫摩尔) 在 EtOH (1 毫升) 中的混合物在 60°C 下加热 20 小时。添加过量的 NaBH_4 (2 毫克, 0.05 毫摩尔) 和吗啉 (0.017 毫升, 0.18 毫摩尔), 并在下 60°C 再继续搅拌 20 小时。添加 NaOH 水溶液 (2.5N, 0.60 毫升, 1.5 毫摩尔), 并将该混合物在 50°C 下搅拌 1 小时。用 AcOH 酸化后, 混合物通过制备型 HPLC 纯化, 分离出化合物 2154 (表 2)。

实施例 6A

化合物 2103 的制备(表 2)



步骤 1:

该步骤采用下列文献中所述的方法: Hennessy, E. J.; Buchwald, S. L.

Org. Lett. 2002, 4, 269.

用 Ar 将化合物 2d4 (实施例 2D) (2.0 克, 3.3 毫摩尔)、丙二酸二苄酯(2.5 克, 9.9 毫摩尔)、CuI (76 毫克, 0.4 毫摩尔)、2-苯基苯酚(68 毫克, 0.4 毫摩尔)、Cs₂CO₃ (4.1 克, 12.5 毫摩尔)在无水 THF (30 毫升)中的混合物除气 15 分钟, 接着在 70°C 下搅拌 16 小时。添加过量 CuI (76 毫克, 0.4 毫摩尔)和 2-苯基苯酚(68 毫克, 0.4 毫摩尔), 并将该混合物在 70°C 下再继续搅拌 20 小时。混合物用 EtOAc 稀释, 用饱和 NH₄Cl 水溶液和盐水洗涤, 并浓缩。将残余物溶于 EtOH (20 毫升)中, 并添加 10% Pd/C (0.4 克)。将混合物在 1 atm H₂ 中并在环境温度下搅拌 2 小时, 通过 Celite™过滤。将滤液在 80°C 下搅拌 1 小时, 冷却至环境温度, 并减压浓缩。残余物通过快速层析(1:1 EtOAc/Hex)纯化, 得到化合物 6a1。

步骤 2:

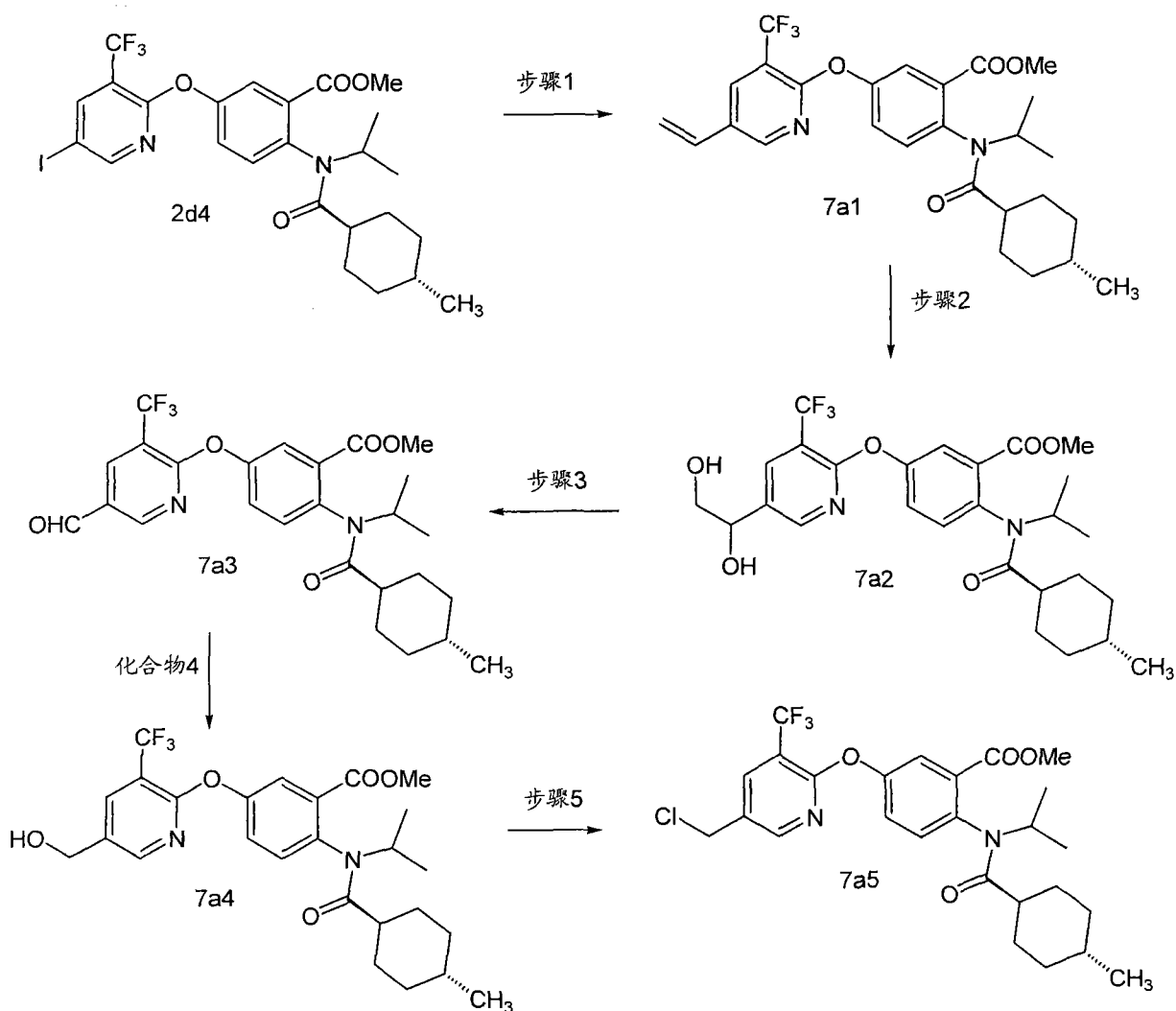
向化合物 6a1 (900 毫克, 1.7 毫摩尔)在 CH₂Cl₂ (24 毫升)中的混合物中添加草酰氯(0.21 毫升, 2.4 毫摩尔)和 DMF (0.060 毫升, 0.8 毫摩尔), 并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。浓缩混合物, 将残余物溶于 CH₂Cl₂ (30 毫升)中。在搅拌下滴加 CH₂N₂ (0.35 M 的 Et₂O 溶液, 46 毫升, 16 毫摩尔), 并继续搅拌 30 分钟。减压浓缩混合物, 将残余物溶于 THF (24 毫升)中。添加 48% HBr 水溶液(1.8 毫升, 16 毫摩尔), 并将该混合物搅拌 20 分钟。减压浓缩混合物, 并用 EtOAc 稀释。有机相用水、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩, 得到化合物 6a2。

步骤 3:

将溴酮 6a2 (60 毫克, 0.1 毫摩尔)和硫代乙酰胺(14 毫克, 0.19 毫摩尔)的 i-PrOH 混合物在 70°C 下搅拌 1 小时。将该混合物冷却至环境温度, 并添加 NaOH (2.5N, 0.18 毫升, 0.44 毫摩尔)。将混合物在 40°C 下搅拌 5 小时, 接着用水稀释, 并用 HCl 酸化。过滤收集固体, 且用过量水洗涤, 接着溶于 DMSO 中, 并通过制备型 HPLC 纯化, 得到化合物 2103 (表 2)。

实施例 7A

中间体 7a5 的制备



步骤 1:

向化合物 2d4 (实施例 2D) (40 克, 66.2 毫摩尔) 在无水 THF (280 毫升) 中的混合物中添加乙烯基三丁基锡 (23 毫升, 25 克, 78.8 毫摩尔) 和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (4.8 克, 6.8 毫摩尔)。用 Ar 将该混合物除气 5 分钟, 接着在回流下加热 4-6 小时。减压移除溶剂, 残余物通过快速层析 (从 19:1 至 3:2 己烷/EtOAc 的梯度溶液) 纯化, 得到中间体 7a1。

步骤 2:

向烯烃 7a1 (40.3 克, 79.9 毫摩尔) 在丙酮 (710 毫升) 中的溶液中添加叔丁醇 (176 毫升)、水 (88 毫升)、4-N-甲基吗啉氧化物单水合物 (60% 的水溶液, 21 毫升, 120 毫摩尔) 和 OsO_4 (2.5 wt%, 于 t-BuOH 中, 13.3 毫升, 1.06 毫摩尔)。将混合物在环境温度下搅拌过夜, 接着浓缩, 并溶于 EtOAc (4 升)

中。有机相用 2M HCl (2×1 升)、水、饱和 NaHCO₃ 水溶液(1 升)和盐水洗涤。向有机相中添加活性碳和 Na₂SO₄，并将该混合物搅拌 10 分钟。混合物通过 Celite™ 垫过滤，再浓缩，得到中间体 7a2。

步骤 3:

将高碘酸钠(25 克, 116.9 毫摩尔)添加至二醇 7a2 (40.6 克, 75.4 毫摩尔)在 THF (710 毫升)和水(270 毫升)中的冰冷(0°C)混合物中。将混合物在 0°C 下静置 5 分钟, 接着在室温下继续搅拌 4 小时。再添加高碘酸钠(3.3 克, 15.4 毫摩尔, 0.2 当量), 并继续搅拌 2 小时。混合物用乙醚/EtOAc (1.8 升/3.6 升)稀释, 接着用水和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩。残余物通过快速层析纯化, 得到中间体 7a3。

步骤 4:

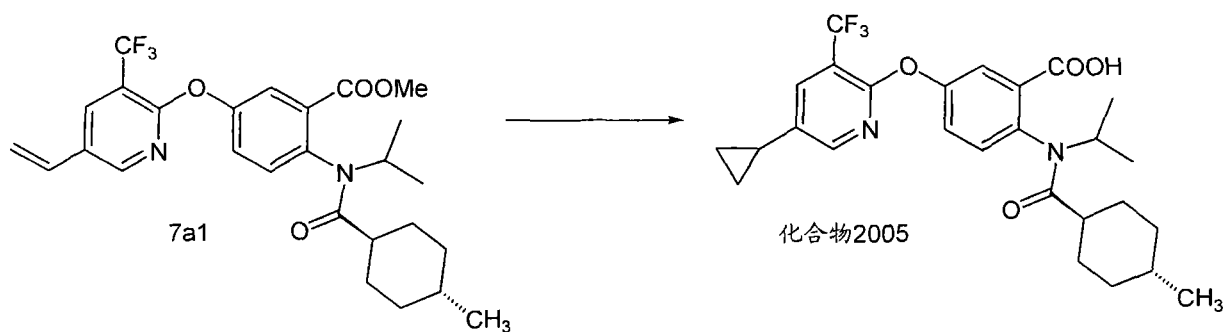
将硼氢化钠(4.4 克, 116 毫摩尔, 2 当量)缓慢添加至醛 7a3 (30.7 克, 60.6 毫摩尔)和 MeOH (300 毫升)的混合物中。将混合物在环境温度下搅拌 2 小时, 接着用 EtOAc 稀释, 并用 1N HCl、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水小心地洗涤。有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩, 得到中间体 7a4。

步骤 5:

将亚硫酰氯(5.5 毫升, 8.1 毫摩尔)缓慢添加至醇 7a4 (19 克, 37.4 毫摩尔)、无水 CH₂Cl₂ (450 毫升)和 DMF (9 毫升)的混合物中。将混合物在环境温度下搅拌 30 分钟, 接着用 EtOAc (1.5 升)稀释, 并用饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤。有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到中间体 7a5。

实施例 8A

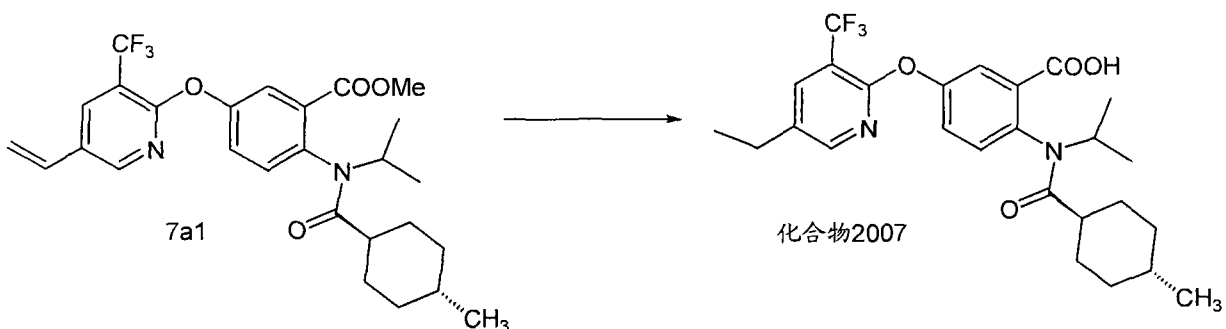
化合物 2005 的制备(表 2)



将重氮甲烷的乙醚溶液(4 毫升)缓慢添加至烯烃 7a1 (实施例 7A) (26 毫克, 0.05 毫摩尔)于乙醚(2 毫升)中的冰冷(0°C)混合物中。添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 毫克, 0.01 毫摩尔), 并将该混合物在环境温度下搅拌 1.5 小时。减压浓缩混合物, 并向残余物中添加 THF (2 毫升)、MeOH (1 毫升)和水(0.2 毫升), 接着添加 LiOH 水溶液(5N, 0.6 毫升, 3.0 毫摩尔)。将混合物在环境温度下搅拌 2.5 天。添加 DMSO (1.5 毫升)和过量 LiOH 水溶液(5N, 0.3 毫升, 1.5 毫摩尔), 并在环境温度下继续搅拌过夜。用 TFA 将该混合物酸化, 并减压浓缩。残余物通过制备型 HPLC 纯化, 分离出化合物 2005 (表 2)。

实施例 8B

化合物 2007 的制备(表 2)

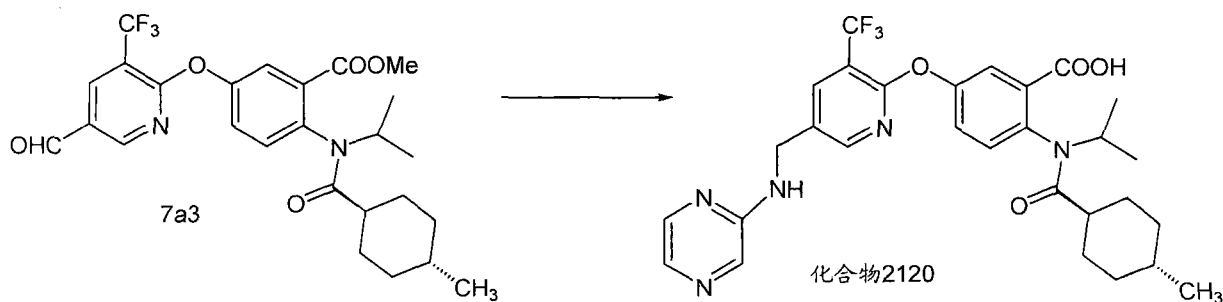


向烯烃 7a1 (实施例 7A) (23 毫克, 0.05 毫摩尔)在 MeOH (2 毫升)和 EtOAc (4 毫升)中的混合物中添加 10%钨/碳(2 毫克)。将混合物在 H_2 (约 1 atm)中搅拌 2.5 天, 接着过滤, 并浓缩至干。将残余物溶于 THF (2 毫升)、MeOH (1 毫升)和水(0.2 毫升)中。添加 LiOH 水溶液(5N, 0.4 毫升, 2.0 毫摩尔), 并将该混合物在环境温度下搅拌过夜。添加 DMSO (1.0 毫升)和过量 LiOH 水溶液(5N, 0.2 毫升, 1.0 毫摩尔), 并在 50°C 下继续搅拌 3 小时。用 TFA 将该混

合物酸化,并减压浓缩。残余物通过制备型 HPLC 纯化,分离出化合物 2007 (表 2)。

实施例 9A

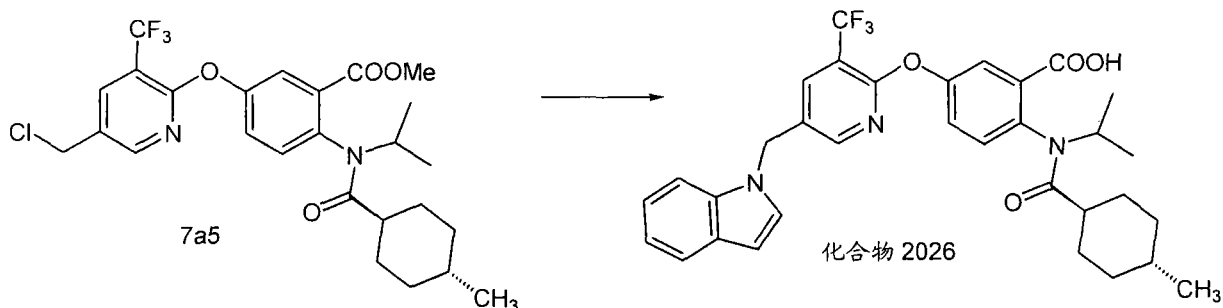
化合物 2120 的制备(表 2)



将醛 7a3 (实施例 7A) (50 毫克, 0.1 毫摩尔)和 2-氨基吡啶(38 毫克, 0.4 毫摩尔)在 AcOH (0.5 毫升)中的混合物在 80°C 下搅拌 2 小时。将该混合物冷却至环境温度, 添加 NaCNBH₃ (7.9 毫克, 0.13 毫摩尔), 并将该混合物搅拌 15 分钟, 接着在 N₂ 流中浓缩。向残余物中添加 NaOH 水溶液(2.5N, 0.60 毫升, 1.5 毫摩尔), 并将该混合物在 50°C 下搅拌 2 小时, 接着通过制备型 HPLC 纯化, 分离出化合物 2120 (表 2)。

实施例 10A

化合物 2026 的制备(表 2)

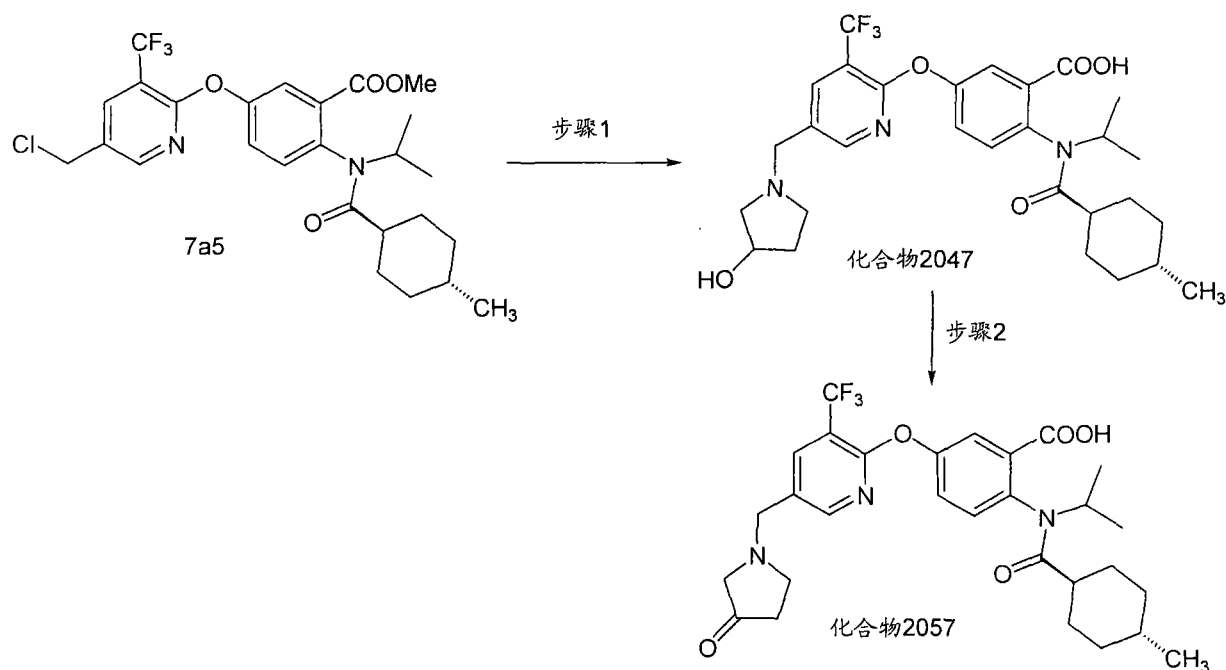


将中间体 7a5 (实施例 7A) (25 毫克, 0.05 毫摩尔)、吲哚(8.2 毫克, 0.07 毫摩尔)、Cs₂CO₃ (23 毫克, 0.07 毫摩尔)和 KI (3 毫克, 0.02 毫摩尔)在 DMF (1 毫升)中的混合物在 J-Kem®轨道式振摇器(250 rpm)上, 在 70°C 下振动过

夜。添加 DMSO (0.5 毫升), 接着添加 LiOH 水溶液(5N, 0.10 毫升, 0.5 毫摩尔), 并将混合物在 55°C 下搅拌 1 小时。用 AcOH 将该混合物酸化, 接着通过制备型 HPLC 纯化, 分离出化合物 2026 (表 2)。

实施例 10B

化合物 2047 和 2057 的制备(表 2)



步骤 1:

将化合物 7a5 (实施例 7A) (25 毫克, 0.05 毫摩尔)、3-吡咯烷酮(0.006 毫升, 0.07 毫摩尔)和 Et₃N (0.010 毫升, 0.07 毫摩尔)在 THF (1 毫升)中的混合物在 J-Kem®轨道式振摇器(250 rpm)上在 70°C 下振动过夜。在 N₂ 流中浓缩混合物, 接着溶于 DMSO (0.5 毫升)中。添加 NaOH 水溶液(5N, 0.10 毫升, 0.5 毫摩尔), 并将该混合物在 55°C 下搅拌 1 小时。用 AcOH 将该混合物酸化, 并通过制备型 HPLC 纯化, 分离出化合物 2047 (表 2)。

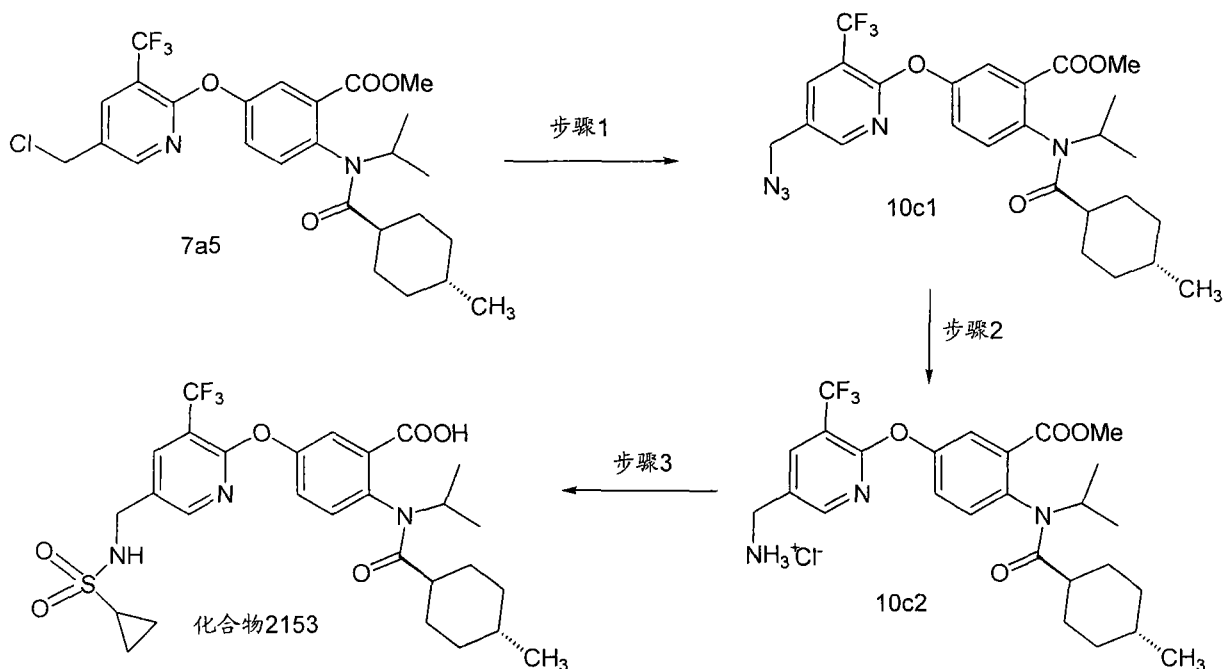
步骤 2:

将化合物 2047 (12 毫克, 0.02 毫摩尔)和 Dess-Martin 高碘烷(periodinane) (7.6 毫克, 0.02 毫摩尔)在 DCM/CH₃CN (1:1, 1 毫升)中的混合物在环境温度下搅拌 20 小时。再添加 Dess-Martin 高碘烷(7.6 毫克, 0.02 毫摩尔), 并继续

搅拌 20 小时。减压浓缩混合物，残余物通过制备型 HPLC 纯化，得到化合物 2057 (表 2)。

实施例 10C

化合物 2163 的制备(表 2)



步骤 1:

将化合物 7a5 (实施例 7A) (9.5 克, 18.5 毫摩尔)、NaN₃ (2.16 克, 33.4 毫摩尔)和 60% (v/v)丙酮-水(90 毫升)的混合物在 Ar 中并在回流下搅拌过夜。减压浓缩混合物, 并用 EtOAc (1 升)萃取残余物, 并用水(4×)洗涤。有机相用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩, 得到化合物 10c1。

步骤 2:

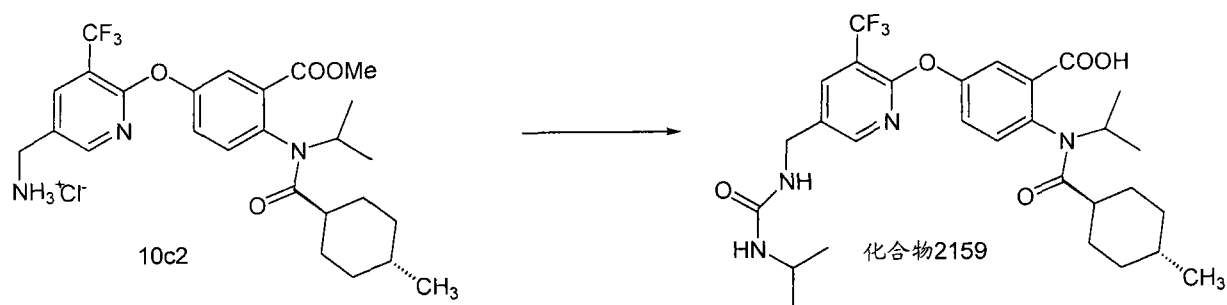
将氩气通入化合物 10c1 (9.68 克, 18.14 毫摩尔)在甲醇(100 毫升)中的混合物中鼓泡 10 分钟, 并在 Ar 下将混合物添加至 Pd/C (10%, 1 克)中。将 H₂ 通入搅拌的混合物中鼓泡 2.5 小时。混合物通过 Celite™过滤, 并用 MeOH 洗涤。滤液浓缩至干, 残余物通过快速柱层析(SiO₂, MeOH/DCM: 5/95)纯化, 分离出游离胺。将胺和 2M HCl 的 Et₂O 溶液(30 毫升)的混合物在室温下搅拌 1 小时。过滤收集盐酸盐 10c2, 用乙醚洗涤, 并空气干燥。

步骤 3:

向化合物 10c2 (25 毫克, 0.049 毫摩尔)和 DMF (0.50 毫升)的混合物中添加环丙烷磺酰氯(6.3 微升, 0.058 毫摩尔)和 Et_3N (16.9 微升, 0.121 毫摩尔)。将混合物在轨道式振摇器(350 rpm)上并在室温下振动过夜。添加 NaOH (5N, 100 微升, 0.50 毫摩尔), 将混合物在 50°C 下加热 1 小时, 接着用 AcOH 酸化, 并通过制备型 HPLC 纯化, 得到化合物 2153 (表 2)。

实施例 10D

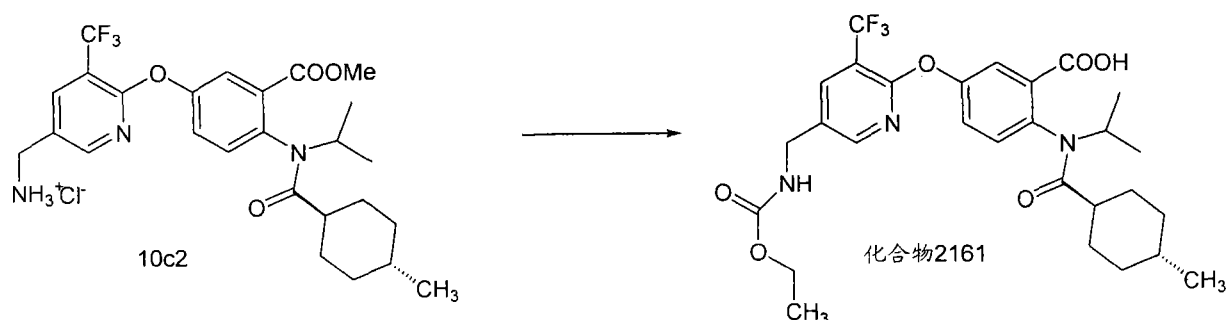
化合物 2159 的制备(表 2)



向化合物 10c2 (实施例 10C) (25 毫克, 0.046 毫摩尔, 1 当量)在 DMF (0.5 毫升)中的混合物中添加 $(\text{CH}_3)_2\text{CH-NCO}$ (1.3 当量)。将混合物在室温下搅拌, 通过 HPLC 分析反应完全为止。添加 5N NaOH (0.1 毫升, 10 当量), 并将该混合物加热至 50°C , 持续 1 小时, 接着用 AcOH 酸化。通过反相 HPLC 纯化, 得到化合物 2159 (表 2)。

实施例 10E

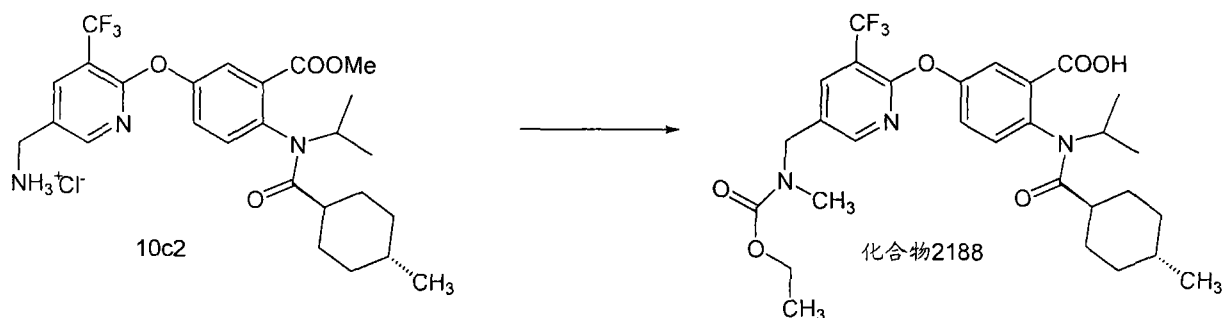
化合物 2161 的制备(表 2)



向化合物 10c2 (实施例 10C) (25 毫克, 0.046 毫摩尔, 1 当量) 在 THF (0.5 毫升) 中的混合物中添加 DIEA (12 微升, 1.5 当量), 接着添加氯甲酸乙酯 (5.3 微升, 1.2 当量)。将混合物在室温下搅拌过夜, 接着减压浓缩。将残余物与 DMSO (0.5 毫升) 混合, 添加 5N NaOH (0.1 毫升, 11 当量), 并将该混合物在 50°C 下加热 45 分钟。使用 AcOH 将该混合物酸化, 并通过反相 HPLC 纯化, 得到化合物 2161 (表 2)。

实施例 10F

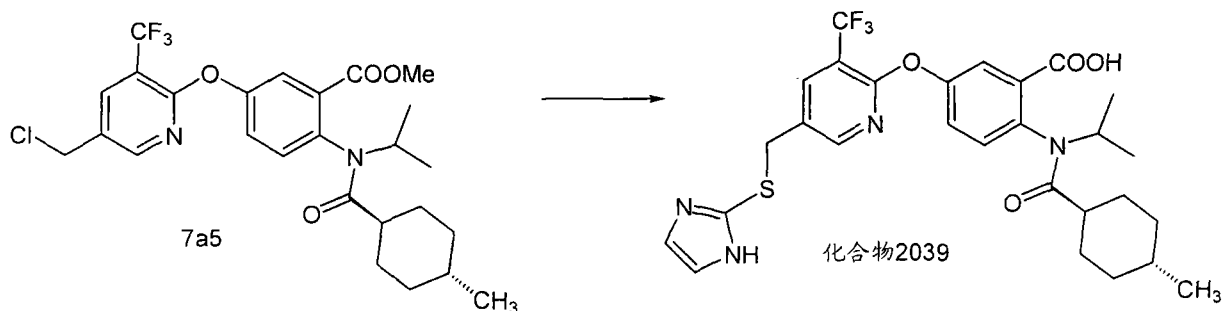
化合物 2188 的制备(表 2)



向化合物 10c2 (实施例 10C) (50 毫克, 0.091 毫摩尔) 和 DCM (1 毫升) 的混合物中添加氯甲酸乙酯 (12 微升, 0.126 毫摩尔), 接着添加 Et₃N (40 微升, 0.287 毫摩尔)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 在氩气流中浓缩, 将残余物与 DMF (1 毫升) 混合。将一半的混合物添加至含 NaH (60% 油分散液, 6 毫克, 3.3 当量) 的小瓶中, 并将该混合物在室温下搅拌 5 分钟。添加碘甲烷 (10 微升, 3.5 当量), 并在室温继续搅拌 5 小时。添加 5N NaOH (10 当量), 并将该混合物在室温再搅拌 14 小时, 并通过制备型 HPLC 纯化, 得到化合物 2188 (表 2)。

实施例 11A

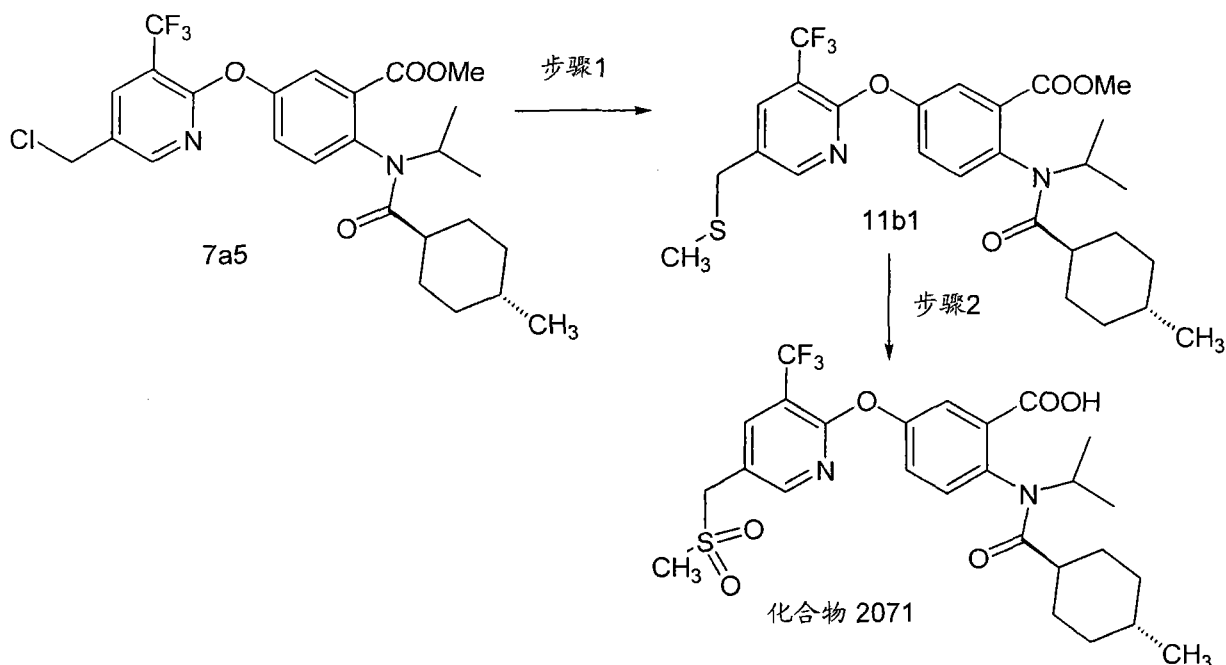
化合物 2039 的制备(表 2)



将中间体 7a5 (实施例 7A) (25 毫克, 0.05 毫摩尔)、2-巯基咪唑(7.0 毫克, 0.07 毫摩尔)、 Cs_2CO_3 (23 毫克, 0.07 毫摩尔)和 DMF (1 毫升)的混合物在 J-Kem®轨道式振摇器(250 rpm)上并在 70°C 下振动过夜。添加 DMSO (0.5 毫升), 接着添加 NaOH 水溶液(5N, 0.10 毫升, 0.5 毫摩尔), 并将该混合物在 55°C 下搅拌 1 小时。用 AcOH 将该混合物酸化, 接着通过制备型 HPLC 纯化, 分离出化合物 2039 (表 2)。

实施例 11B

化合物 2071 的制备(表 2)



步骤 1:

将中间体 7a5 (实施例 7A) (55 毫克, 0.1 毫摩尔)、KI (3 毫克, 0.02 毫摩尔)、NaSMe (11 毫克, 0.16 毫摩尔)和 Et_3N (0.031 毫升, 0.23 毫摩尔)在无水

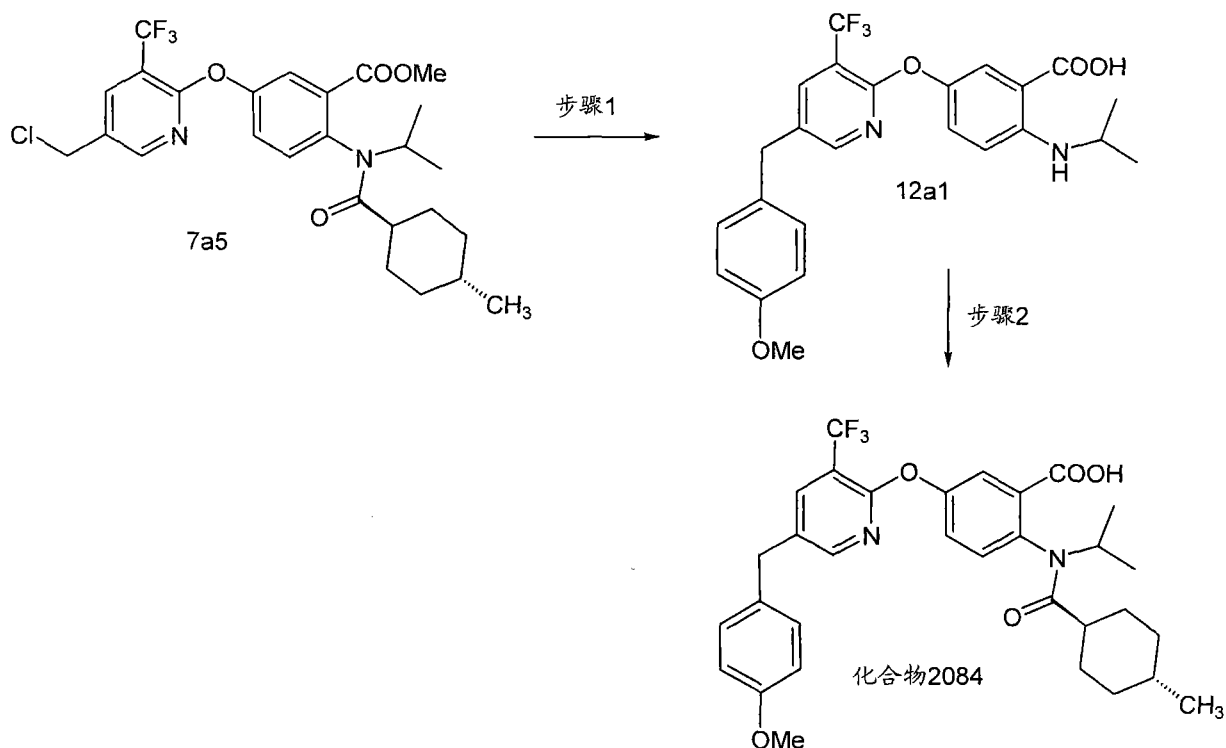
DMF (1.5 毫升)中的混合物在 70°C 搅拌 1.5 小时，接着冷却至环境温度。混合物用 EtOAc 稀释，并用 1N HCl 水溶液、水、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗，用 MgSO₄ 干燥，过滤，并在减压下浓缩，得到化合物 11b1。

步骤 2:

将 Oxone™ (298 毫克, 0.49 毫摩尔) 加入化合物 11b1 (52 毫克, 0.1 毫摩尔) 在乙腈/水 (3:1; 8 毫升) 中的混合物中。将该混合物在环境温度下搅拌 2 小时, 接着用 EtOAc 稀释, 并用水和盐水洗涤。有机相用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。将残余物溶于 DMSO (2 毫升)、MeOH (1 毫升) 和水 (0.2 毫升) 的混合物中。添加 LiOH 水溶液 (5N, 0.20 毫升, 1.0 毫摩尔), 混合物在环境温度下搅拌过夜, 接着在 50°C 下搅拌 4 小时。将该混合物冷却至环境温度, 再用 TFA 酸化, 浓缩, 并通过制备型 HPLC 纯化, 分离出化合物 2071 (表 2)。

实施例 12A

化合物 2084 的制备(表 2)



步骤 1:

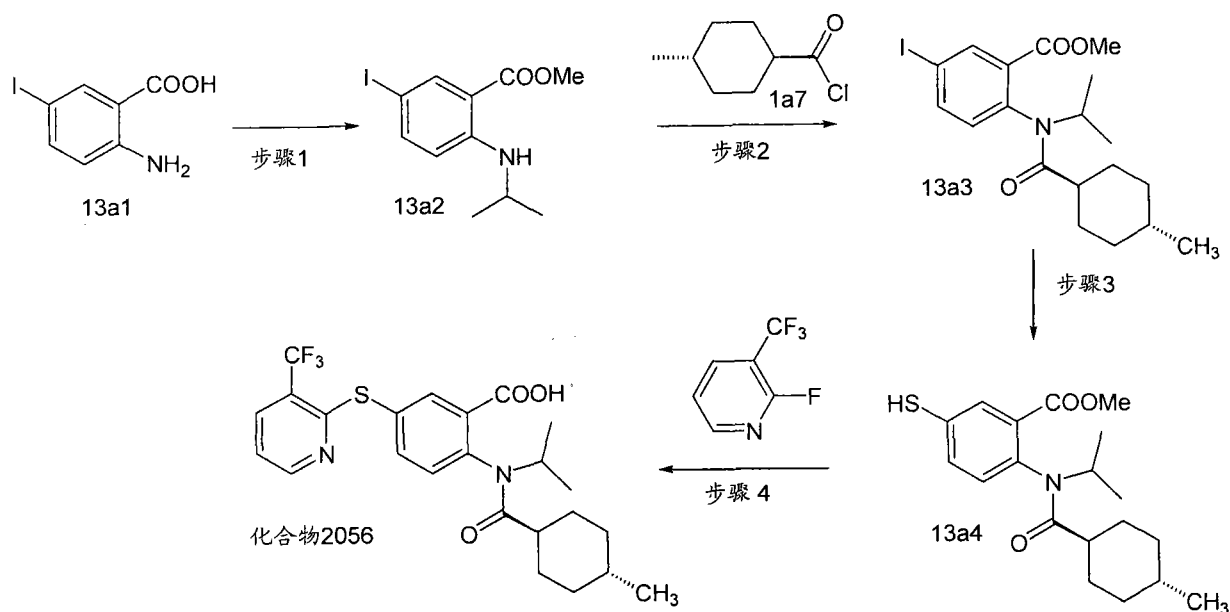
在微波中将化合物 7a5 (实施例 7A) (30 毫克, 0.06 毫摩尔)、 FeCl_3 (9.7 毫克, 0.06 毫摩尔)和苯甲醚(6.1 毫克, 0.06 毫摩尔)在 CH_2Cl_2 (2 毫升)中的混合物在 100°C 下加热 15 分钟。浓缩混合物, 接着溶于 DMSO 中, 并通过制备型 HPLC 纯化, 分离出中间体 12a1。

步骤 2:

将化合物 12a1 (6 毫克, 0.01 毫摩尔)、化合物 1a7 (实施例 1A) (13 毫克, 0.08 毫摩尔)和吡啶(0.3 毫升)的混合物在微波中加热至 180°C , 持续 12 分钟。混合物通过制备型 HPLC 纯化, 分离出化合物 2084 (表 2)。

实施例 13A

化合物 2056 的制备(表 2)



步骤 1:

使用的步骤采自 Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3849。向化合物 13a1 (10.0 克, 36 毫摩尔)和 CH_2Cl_2 (212 毫升)的混合物中添加 2-甲氧基丙烯(13.8 毫升, 144 毫摩尔), 接着添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (15.3 克, 72 毫摩尔)和 AcOH (8.2 毫升, 144 毫摩尔)。将混合物在环境温度下搅拌过夜, 接着用 EtOAc 稀释, 并用 NaHCO_3 和盐水洗涤。有机相用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩。残

余物进行快速层析(1:9 EtOAc/Hex), 分离出化合物 13a2。

步骤 2:

向化合物 13a2 (10.2 克, 32 毫摩尔)在无水吡啶(160 毫升)中的混合物中添加化合物 1a7 (实施例 1A) (11.3 克, 70 毫摩尔)和 DMAP(约 0.44 克)。将混合物在 80°C 下搅拌 2 天, 接着用 EtOAc (250 毫升)稀释, 并用 1N HCl、水、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤。有机相用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩。粗产物通过快速层析(1:4 EtOAc/Hex)纯化, 得到酰胺 13a3。

步骤 3:

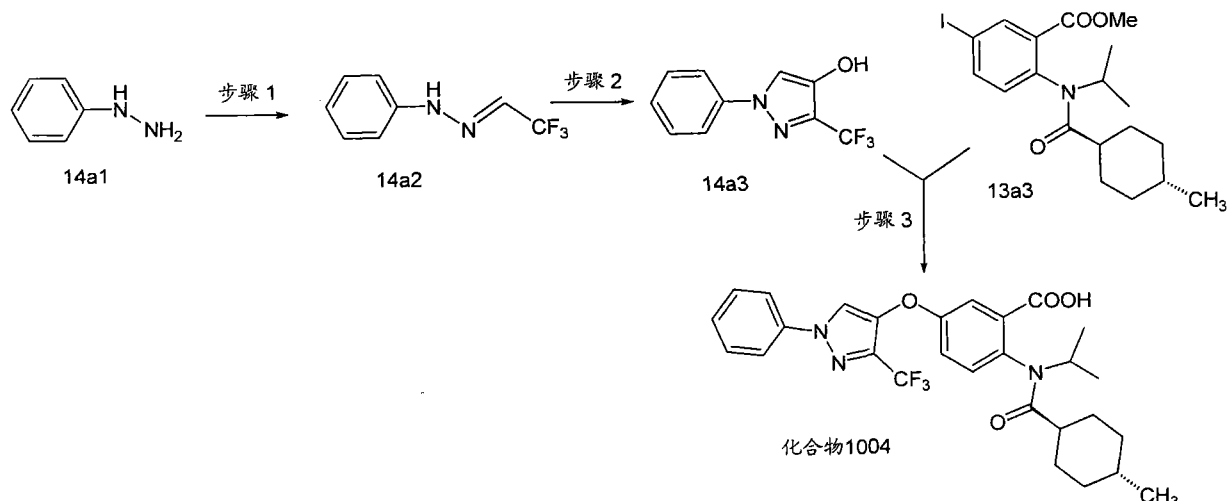
所用的步骤采自 Takagi, K. *Chem. Lett.* (1985), 14: 1307。在微波中将化合物 13a3 (100 毫克, 0.23 毫摩尔)、NiBr₂ (5.7 毫克, 0.03 毫摩尔)、硫脲(27 毫克, 0.35 毫摩尔)和 NaCNBH₃ (2.2 毫克, 0.04 毫摩尔)在 DMF (2 毫升)中的混合物在 120°C 下加热 15 分钟。添加 NaOH 水溶液(2.5N, 2.0 毫升, 1.0 毫摩尔), 并将该混合物搅拌 15 分钟。用 EtOAc 稀释混合物, 并用 1N HCl 水溶液和盐水洗涤。有机相用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩, 得到化合物 13a4。

步骤 4:

将化合物 13a4 (40 毫克, 0.11 毫摩尔)、2-氟-3-三氟甲基吡啶(21 毫克, 0.13 毫摩尔)和 K₂CO₃ (55 毫克, 0.40 毫摩尔)在 DMSO (1.0 毫升)中的混合物在 100°C 下搅拌 20 小时。将该混合物冷却至室温, 并添加 NaOH (2.5N, 300 微升, 0.75 毫摩尔)。将混合物在 40°C 下搅拌 1 小时, 用 AcOH 酸化, 并通过制备型 HPLC 纯化, 得到化合物 2056 (表 2)。

实施例 14A

化合物 1004 的制备(表 1)



参考文献: Tanaka, K.; Suzuki, T.; Maeno, S.; Mitsuhashi, K. *J. Heterocycl. Chem.* 1986, 23, 1537.

步骤 1:

将化合物 14a1 (500 毫克, 4.62 毫摩尔)和 1-乙氧基-2,2,2-三氟乙醇(667 毫克, 4.63 毫摩尔)的混合物在 80°C 下加热 2 小时, 接着冷却, 并用 Et₂O 稀释。用 1N HCl、水和盐水洗涤混合物, 将有机萃取液干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩, 得到化合物 14a2。

步骤 2:

将乙二醛水溶液(40%, 2.0 克, 13.8 毫摩尔)和 n-BuOAc (10 毫升)的混合物用 MgSO_4 干燥并过滤。向滤液中添加化合物 14a2 (853 毫克, 4.5 毫摩尔)、AcOH (50 微升)和 MgSO_4 (462 毫克, 3.8 毫摩尔), 并将该混合物在 120°C 下加热 6 小时。再添加乙二醛(通过用 EtOAc 萃取乙二醛水溶液(40%, 27 克, 186 毫摩尔), 用 MgSO_4 干燥 EtOAc 萃取液, 添加 n-BuOAc (10 毫升), 并减压浓缩该溶液而制备), 并在 120°C 下再继续加热 3.5 小时。过滤混合物, 并浓缩, 将残余物与 1N NaOH 混合, 并用 CH_2Cl_2 洗涤。水相用浓 HCl 酸化成 pH 2, 并用 CH_2Cl_2 萃取三次。合并的有机萃取液用水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4)、过滤并浓缩。残余物通过快速层析纯化, 得到化合物 14a3。

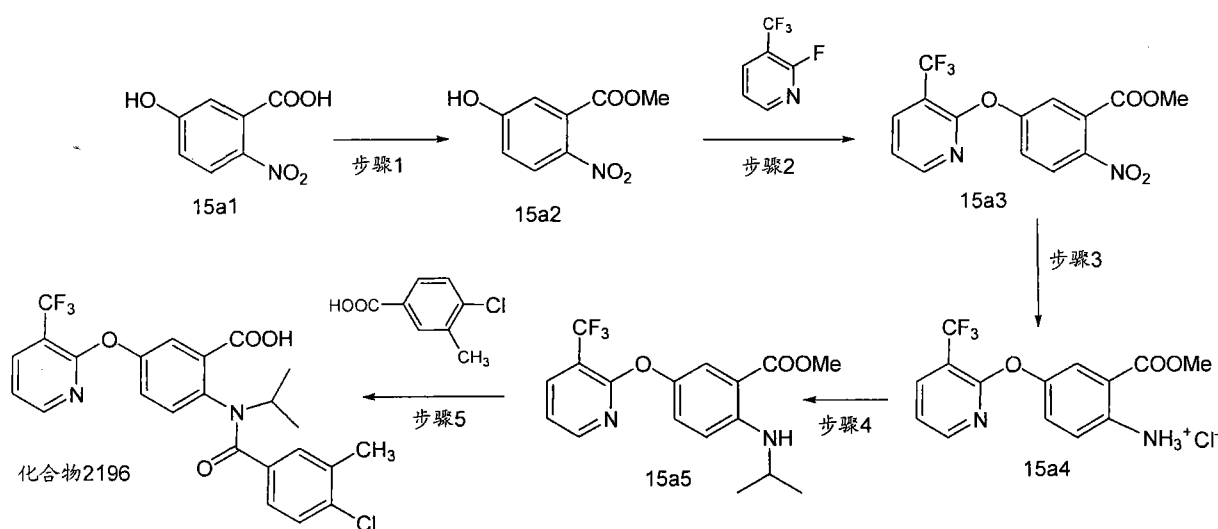
步骤 3:

在 N₂ 气下, 将化合物 13a3 (实施例 13A) (39 毫克, 0.088 毫摩尔)、化合物 14a3 (20 毫克, 0.088 毫摩尔)、Cs₂CO₃ (57 毫克, 0.18 毫摩尔)、2,2,6,6-

四甲基庚烷-3,5-二酮(2.0 微升, 0.01 毫摩尔)和 CuCl (4.4 毫克, 0.044 毫摩尔)在 NMP (1.0 毫升)中的混合物在 J-Kem®轨道式振摇器(275 rpm)上并在 120°C 加热 7 小时。添加 NaOH 水溶液(5N, 176 微升, 0.88 毫摩尔), 并将该混合物在 50°C 下加热 30 分钟。添加 AcOH 至总体积为 1.5 毫升, 并过滤混合物, 并通过制备型 HPLC 纯化, 得到化合物 1004 (表 1)。

实施例 15A

化合物 2196 的制备(表 2)



步骤 1:

将羧酸 15a1 (5.0 克, 27 毫摩尔)和浓 H₂SO₄ (4 毫升)在 MeOH (80 毫升)中的混合物在回流下搅拌 12 小时。减压浓缩混合物, 并倒入冰和饱和 NaHCO₃ 水溶液的混合物中。水性混合物用柠檬酸酸化, 并用 EtOAc 萃取两次。合并的有机萃取液用水和盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩。通过快速层析(3:7 EtOAc/己烷)纯化, 得到酯 15a2。

步骤 2:

在氩气下并在室温下, 将化合物 15a2 (10 克, 51 毫摩尔)、2-氟-3-三氟甲基吡啶(10 克, 61 毫摩尔)和 K₂CO₃ (8.4 克, 61 毫摩尔)在无水的 DMSO (150 毫升)中混合。将混合物在 100°C 下搅拌过夜, 冷却至室温, 并用 EtOAc (3 升)稀释。有机相用饱和 NH₄Cl 溶液和盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并

减压浓缩。向残余物中添加 Et₂O 和己烷，得到化合物 15a3；浓缩滤液，残余物通过快速层析纯化，又得到了化合物 15a3。

步骤 3:

将化合物 15a3 (12.5 克, 37 毫摩尔)、MeOH (600 毫升)和 Pd/C (1.4 克)的混合物在室温下和在 H₂ (1 atm)中搅拌 3.5 小时。混合物通过 Celite™过滤，并用 MeOH 洗涤。浓缩滤液，残余物通过快速层析(梯度: 1/4 至 2/3 EtOAc/己烷)纯化。将所得的游离苯胺与 CH₂Cl₂ (250 毫升)的混合物冷却至 0°C，并添加 2M HCl 的 Et₂O 溶液(50 毫升)。将混合物在室温下搅拌 1 小时，并过滤收集盐酸盐 15a4，用 Et₂O 洗涤，并空气干燥。

步骤 4:

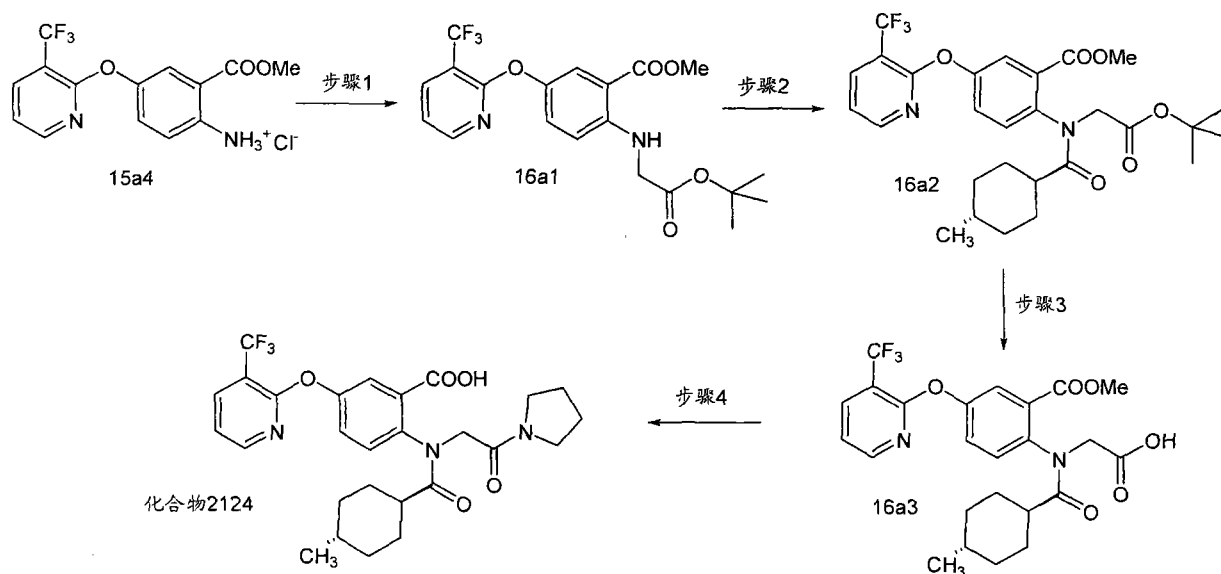
向化合物 15a4 (2.1 克, 5.9 毫摩尔)和 2-甲氧基丙烯(2.3 毫升, 24 毫摩尔)在 CH₂Cl₂ 中的混合物中滴加 NaBH(OAc)₃ (2.5 克, 12 毫摩尔)。将混合物在环境温度下搅拌 30 分钟，接着用 EtOAc 稀释，并用饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤。有机相用 MgSO₄ 干燥，过滤，并减压浓缩。将残余物在己烷/乙醚中研制，接着过滤，洗涤(己烷)并干燥，得到化合物 15a5。

步骤 5:

将草酰氯(2 M 的 DCM 溶液, 0.16 毫升, 0.32 毫摩尔)缓慢添加至 4-氯-3-甲基苯甲酸(27 毫克, 0.16 毫摩尔)在 DCM (1 毫升)中的混合物中。添加 DMF (1 滴)，将混合物在环境温度下搅拌 30 分钟，并减压浓缩。将残余物与吡啶(0.5 毫升)混合，添加化合物 15a5 (30 毫克, 0.08 毫摩尔)，并将该混合物在 60°C 下搅拌过夜。添加 NaOH 水溶液(10N, 0.096 毫升, 0.96 毫摩尔)和水(0.2 毫升)，并将该混合物在环境温度下搅拌过夜，接着用 EtOAc 稀释，并用 1N HCl 和盐水洗涤。有机相用 MgSO₄ 干燥，过滤，并减压浓缩。通过制备型 HPLC 纯化，得到化合物 2196 (表 2)。

实施例 16A

化合物 2124 的制备(表 2)



步骤 1:

将化合物 15a4 (实施例 15A) (2.0 克, 5.8 毫摩尔)、溴乙酸叔丁酯(4.3 毫升, 29 毫摩尔)和 DIPEA (3.0 毫升, 17 毫摩尔)在 DMF (20 毫升)中的混合物在 80°C 下搅拌过夜。用 EtOAc 稀释混合物, 并用 0.5N KHSO₄ 水溶液、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤。有机相用 MgSO₄ 干燥, 经过滤, 并减压浓缩。残余物通过快速层析(梯度: 1:9 至 1:1 EtOAc/Hex)纯化, 得到化合物 16a1。

步骤 2:

向 16a1 (1.6 克, 3.7 毫摩尔)和 DMAP (0.45 克, 3.7 毫摩尔)在无水吡啶 (20 毫升)中的混合物中添加化合物 1a7 (实施例 1A) (0.90 克, 5.6 毫摩尔)。将混合物在 70°C 下搅拌过夜, 接着用 EtOAc 稀释, 并用 1N HCl、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤。有机相用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩。用 1:9 EtOAc/Hex 研制, 得到酰胺 16a2。

步骤 3:

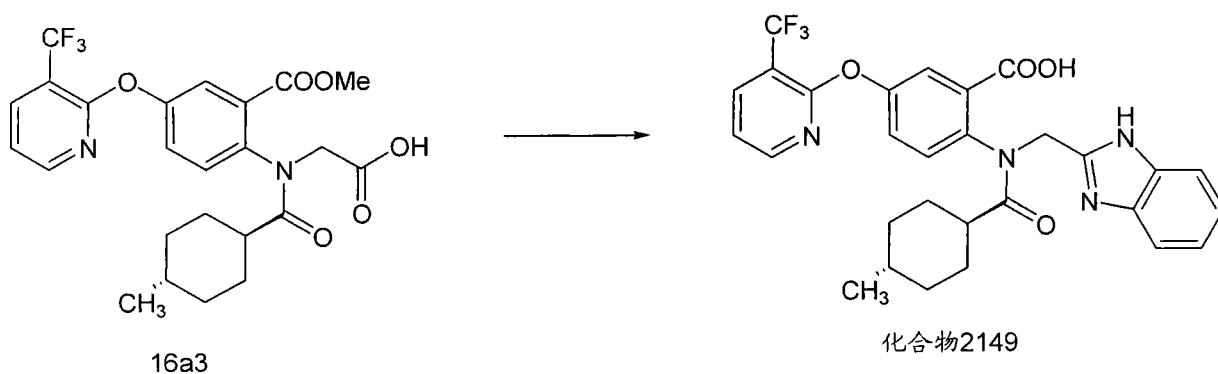
在 0°C 下, 将三氟乙酸(5 毫升)缓慢添加至化合物 16a2 (1.5 克, 2.8 毫摩尔)和 DCM (20 毫升)的混合物中。将该混合物温热至环境温度, 并搅拌过夜, 接着减压浓缩。将残余物与 DCM 混合, 并浓缩两次, 接着从水和乙腈中冻干, 得到酸 16a3。

步骤 4:

向化合物 16a3 (25 毫克, 0.05 毫摩尔)和 HATU (23 毫克, 0.06 毫摩尔) 在 DMF (0.5 毫升)中的混合物中添加吡咯烷(0.005 毫升, 0.06 毫摩尔), 接着添加 Et₃N (0.030 毫升, 0.22 毫摩尔)。将混合物在 J-Kem®轨道式振摇器(250 rpm)上并在环境温度下振动 1 小时。添加 NaOH 水溶液(5N, 0.10 毫升, 0.5 毫摩尔), 并在环境温度下继续振动过夜。用 AcOH (0.1 毫升)将该混合物酸化, 用 DMSO (1 毫升)稀释, 并通过制备型 HPLC 纯化, 得到化合物 2124 (表 2)。

实施例 16B

化合物 2149 的制备(表 2)



向酸 16a3 (实施例 16A) (50 毫克, 0.1 毫摩尔)在 DMF 中的混合物中添加 HATU (51 毫克, 0.14 毫摩尔)、苯二胺(11 毫克, 0.11 毫摩尔)和 Et₃N (0.063 毫升, 0.45 毫摩尔)。将混合物在环境温度下搅拌过夜, 接着用 EtOAc 稀释, 并用 10%柠檬酸水溶液、水、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤。有机相用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩。接着将残余物与 AcOH (1 毫升)混合, 并在 100°C 下搅拌 1 小时。冷却至环境温度后, 用 EtOAc 稀释混合物, 并用饱和 NaHCO₃ 水溶液、水和盐水洗涤。有机相用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物(55 毫克, 0.1 毫摩尔)与 DMSO (2 毫升)、MeOH (1 毫升)和水(0.15 毫升)混合。添加 NaOH 水溶液(10N, 0.097 毫升, 0.10 毫摩尔), 并将该混合物在环境温度下搅拌过夜。用 TFA 将该混合物酸化, 并通过制备型 HPLC 纯化, 分离出化合物 2149 (表 2)。

实施例 17

NS5B RNA 依赖的 RNA 聚合酶活性的抑制

根据以下所述方案，测试本发明代表性化合物对 C 型肝炎病毒 RNA 依赖性聚合酶(NS5B)的抑制活性。

HCV His-NS5B Δ 21 聚合酶[SEQ ID NO.1]缺乏 C-端 21 个氨基酸，并利用基于 PET 的载体在大肠杆菌(*E. coli*)菌株 JM109 (DE3)中表达为带有 N-端六-组氨酸标签物并且纯化，如 McKercher 等人，(2004) *Nucleic Acids Res.* 32: 422-431 中所述。将均质酶制剂在 -20°C 下储存于储存缓冲液(25 mM Tris/HCl pH 7.5、300 mM NaCl、5 mM DTT、1 M EDTA 和 30% (v/v)甘油)中。

将已纯化的 His-NS5B Δ 21 聚合酶在测试中重构，该测试测量退火至均聚 Poly(A)模板的生物素-寡-(U)₁₂ RNA 引物延长期间掺入的 ³H-UTP。首先添加测试化合物，接着添加底物，然后添加酶。反应结束时，添加链亲和素亲近闪烁测试(SPA)珠粒，并在 TopCount 设备(Packard)定量捕获的双链 RNA 的放射活性。

测试反应的成份为：20 mM Tris-HCl pH 7.5、1 mM TCEP、1 mM EDTA、5 mM MgCl₂、0.01% w/v BSA、5% v/v DMSO、10 μ g/mL Poly(A)、1 μ g/mL 生物素-寡-(U)₁₂、333 nM UTP、0.01 mCi/mL、(300 nM) ³H-UTP、80 单位/毫升 Rnasin、12.5 nM His-NS5B Δ 21 聚合酶，以及大的浓度范围内连续稀释的测试抑制剂化合物。该测试按如下进行：在 384-孔板中在 22°C 培育 1.5 小时，接着用 0.5 M EDTA 溶液终止，并用包被链亲和素的珠粒捕获产物。接着向各孔底部添加 6 M CsCl，将该板在室温下静置 90 分钟，然后在 TopCount 上计数 60 秒。接着使用计算的%抑制值，通过 SAS 的非线性回归程序 NLIN 步骤确定 IC₅₀、斜率因子(n)和最大的抑制(I_{max})。

实施例 18

NS5B RNA 依赖性 RNA 聚合酶抑制的特异性

如 McKercher 等人，(2004) *Nucleic Acids Res.* 32: 422-431 中所述，测试本发明代表性化合物对脊髓灰质炎病毒 RNA 依赖性 RNA 聚合酶和小牛胸腺 DNA 依赖性 RNA 聚合酶 II 的抑制活性。

实施例 19

基于细胞的萤光素酶报道子 HCV RNA 复制测试

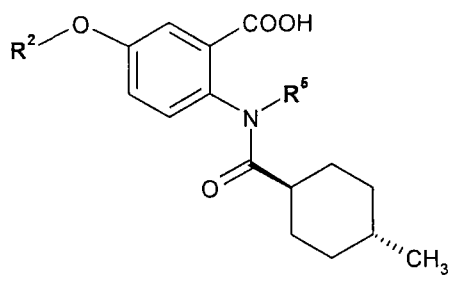
使用 WO 2005/028501 中所述的测试，在表达稳定的亚基因组 HCV 复制子的细胞中，试验本发明的代表性化合物作为 C 型肝炎病毒 RNA 复制的抑制剂的活性。

化合物表列

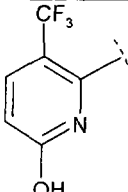
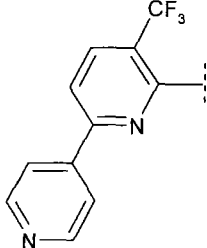
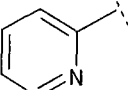
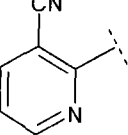
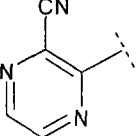
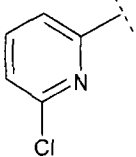
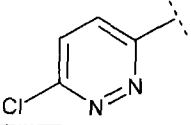
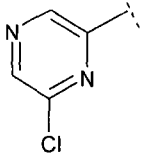
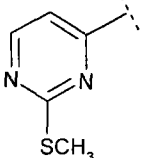
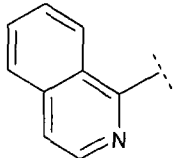
下表列示出了本发明的代表性化合物。下表 1 和 2 中所列的代表性化合物在实施例 17 的 NS5B 聚合酶活性抑制测试中进行了测试，并发现 IC_{50} 值小于 30 μM 。

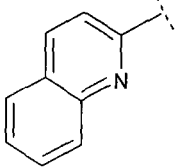
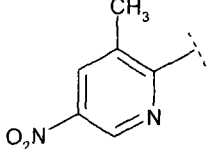
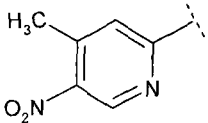
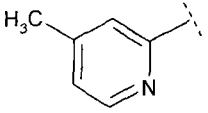
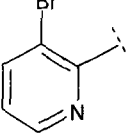
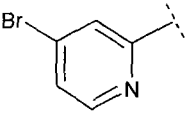
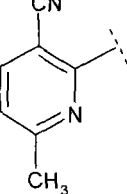
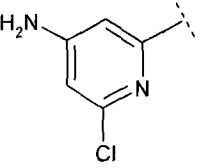
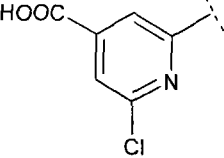
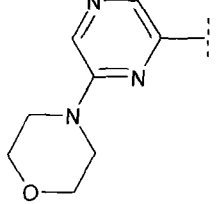
各化合物的保留时间(t_R)使用实施例中所述的标准分析型 HPLC 条件测得的。如本领域技术人员所熟知的，保留时间值对稳定的测量条件敏感。因此，即使使用相同的溶剂、流速、线性梯度等条件，在例如不同的 HPLC 设备上测量时的保留时间值也可能不同。即使在相同的设备上测量，当使用例如不同的个别 HPLC 柱时测量的值也可能不同，或在相同设备上以及相同的个别柱上测量，该值可能因不同时机而在个别测量间有所不同。

表 1



化合物	R ²	R ⁵	t _R (分钟)	MS (M+H) ⁺
1001			5.8	404.2
1002			5.2	390.2
1003			6.1	465.1
1004			7.7	530
1005			5.7	476.0
1006			5.8	475.2
1007			6.0	447.2
1008			7.5	550

化合物	R ²	R ⁵	t _R (分钟)	MS (M+H) ⁺
1009			6.6	481
1010			5.6	542
1011			5.5	397.2
1012			5.5	422.2
1013			5.5	423.2
1014			6.2	431.2
1015			5.3	432.2
1016			5.8	432.2
1017			5.8	444.2
1018			6.7	447.2

化合物	R ²	R ⁵	t _R (分钟)	MS (M+H) ⁺
1019			6.6	447.2
1020			6.3	456.2
1021			6.2	456.2
1022			5.6	411.3
1023			6.3	475.1
1024			6.4	475.1
1025			5.8	436.2
1026			5.4	446.2
1027			5.6	475.1
1028			5.5	483.3

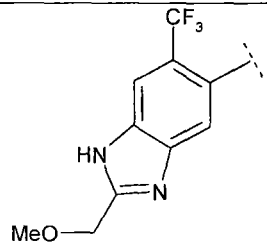
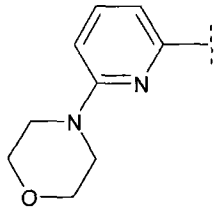
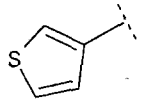
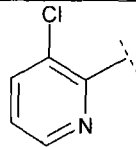
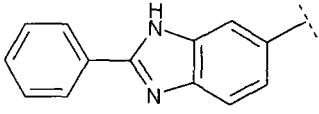
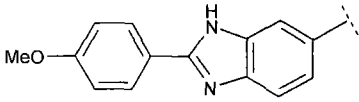
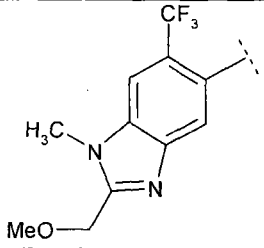
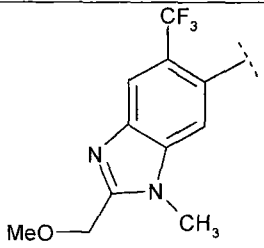
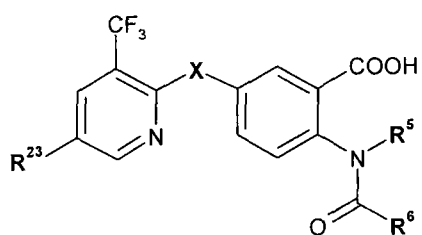
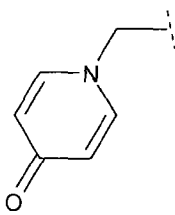
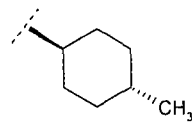
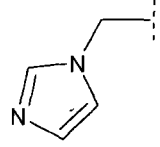
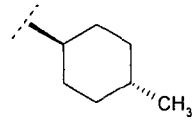
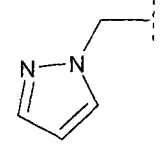
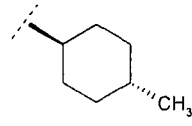
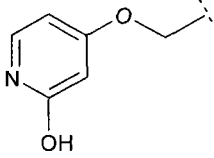
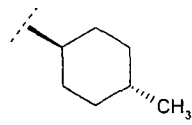
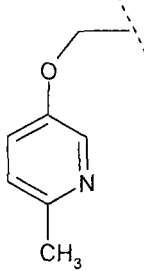
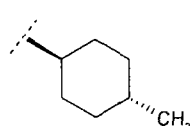
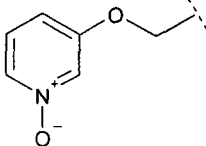
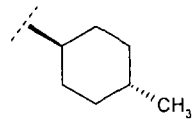
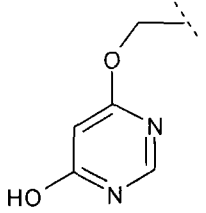
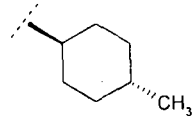
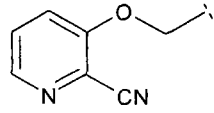
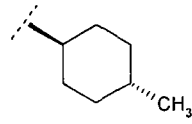
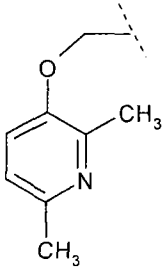
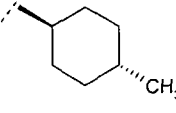
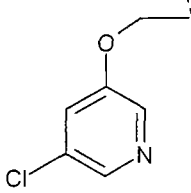
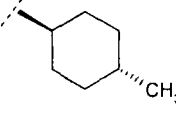
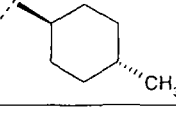
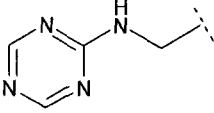
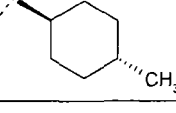
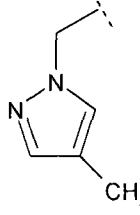
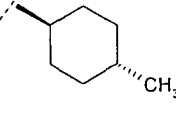
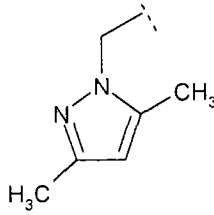
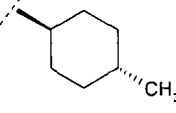
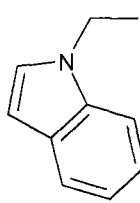
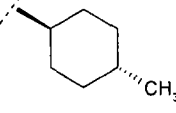
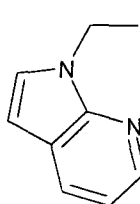
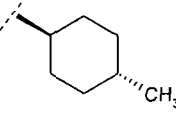
化合物	R ²	R ⁵	t _R (分钟)	MS (M+H) ⁺
1029			5.4	548
1030			6.3	482.2
1031			6.3	402.1
1032			6.1	431.1
1033			5.1	512.2
1034			5.3	542.2
1035			5.7	562.2
1036			5.8	562

表 2

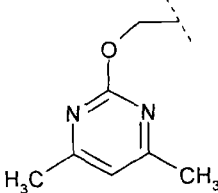
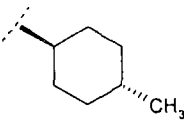
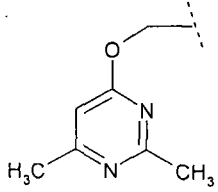
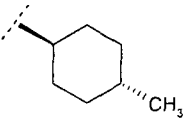
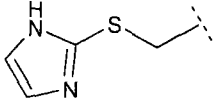
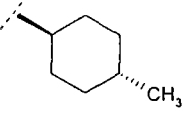
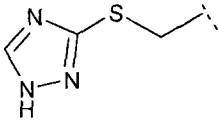
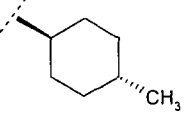
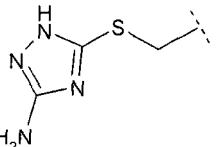
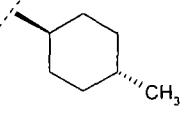
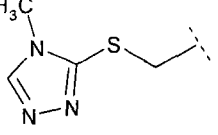
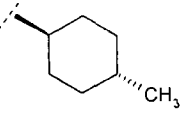
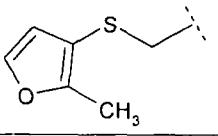
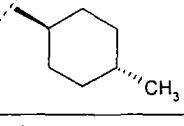
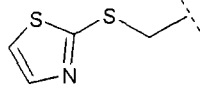
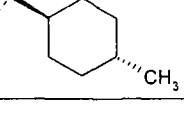
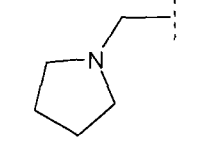
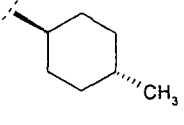
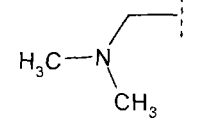
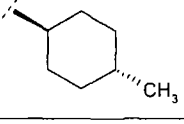


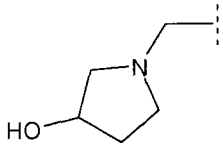
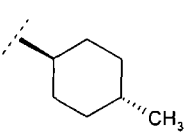
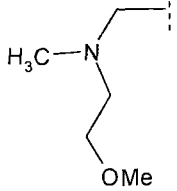
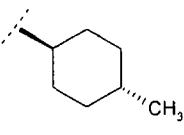
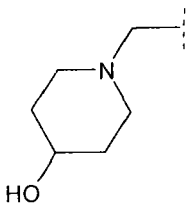
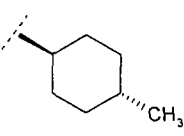
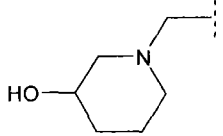
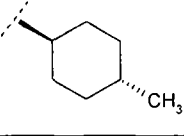
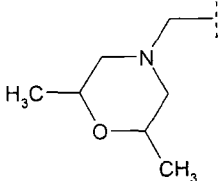
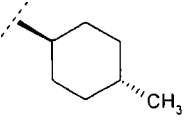
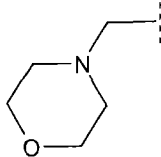
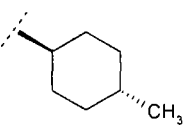
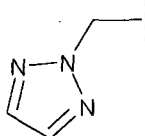
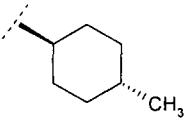
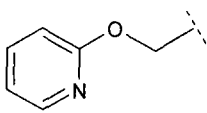
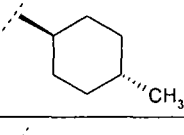
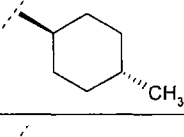
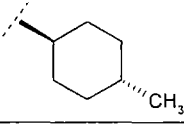
化合物	R ²³	X	R ⁵	R ⁶	t _R (分钟)	MS (M+H) ⁺
2001	H	O			7.0	465.1
2002		O			6.4	507.1
2003		O			6.5	550.1
2004		O			5.9	509.1
2005		O			7.0	505.1
2006		O			6.9	491.1
2007		O			7.0	493.1
2008		O			5.4	525.1
2009		O			5.4	577.3
2010	-CN	O			6.4	490.2
2011	-I	O			7.1	591.1

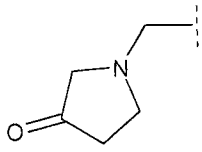
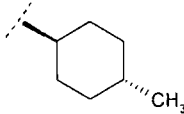
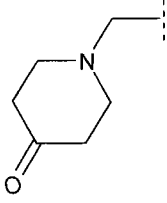
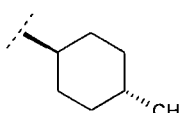
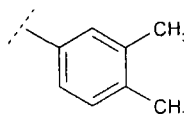
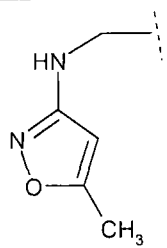
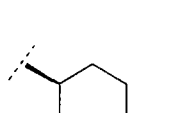
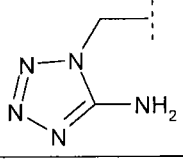
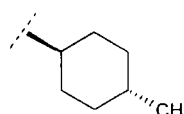
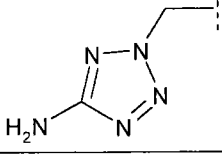
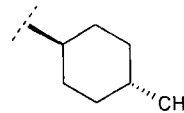
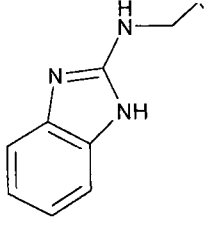
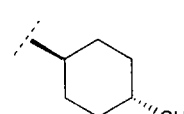
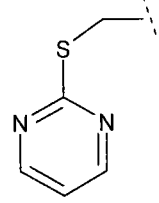
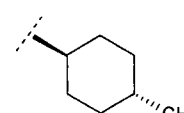
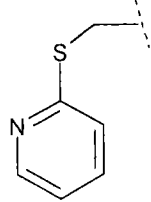
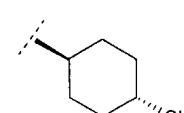
化合物	R ²³	X	R ⁵	R ⁶	t _R (分钟)	MS (M+H) ⁺
2012		O			5.3	572.2
2013		O			5.2	545.2
2014		O			6.2	545.2
2015		O			6.0	588.2
2016		O			5.5	586.3
2017		O			6.0	588.2
2018		O			5.8	589.2
2019		O			6.6	597.2

化合物	R ²³	X	R ⁵	R ⁶	t _R (分钟)	MS (M+H) ⁺
2020		O			5.6	600.3
2021		O			7.0	606.2
2022	-CH ₂ OH	O			5.7	495.2
2023		O			5.6	573.2
2024		O			7.1	559.2
2025		O			6.9	573.2
2026		O			7.9	594.2
2027		O			7.2	595.2

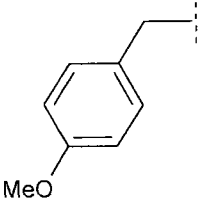
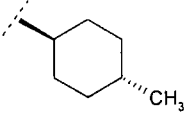
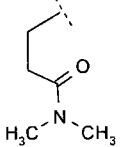
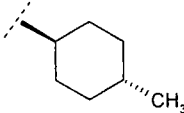
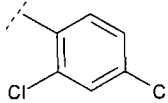
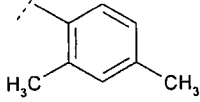
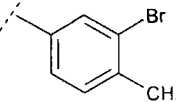
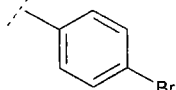
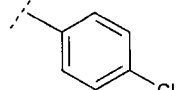
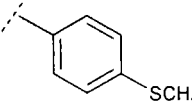
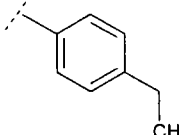
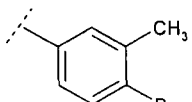
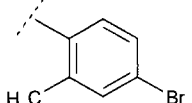
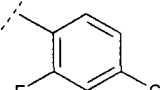
化合物	R ²³	X	R ⁵	R ⁶	t _R (分钟)	MS (M+H) ⁺
2028		O			7.5	595.2
2029		O			6.4	564.2
2030		O			5.7	594.2
2031		O			7.9	571.2
2032		O			6.2	572.2
2033		O			5.3	572.2
2034		O			7.7	601.2
2035		O			7.8	601.2
2036		O			7.8	601.2

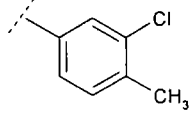
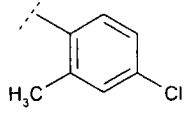
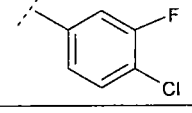
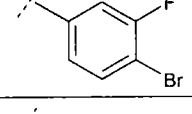
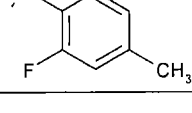
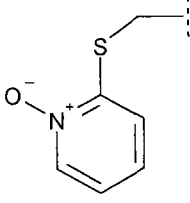
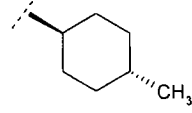
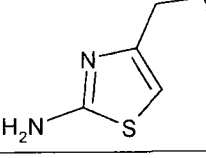
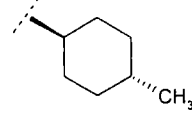
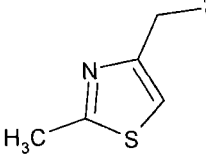
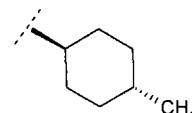
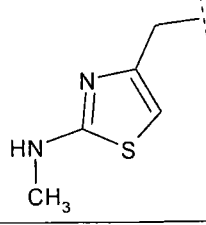
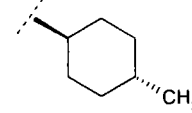
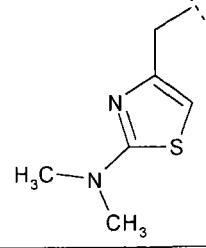
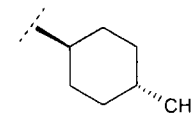
化合物	R ²³	X	R ⁵	R ⁶	t _R (分钟)	MS (M+H) ⁺
2037		O			7.2	601.3
2038		O			5.6	601.3
2039		O			4.9	577.2
2040		O			6.2	578.2
2041		O			5.4	593.2
2042		O			5.9	592.2
2043		O			7.8	591.2
2044		O			7.5	594.2
2045		O			4.9	548.3
2046		O			4.8	522.2

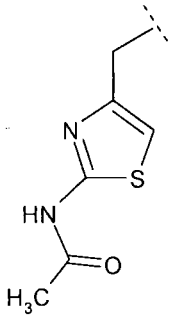
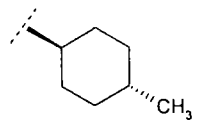
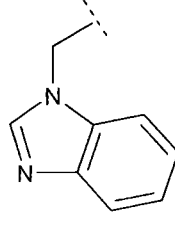
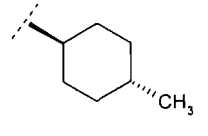
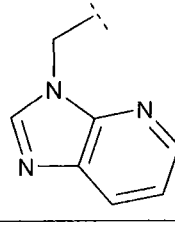
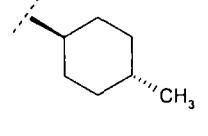
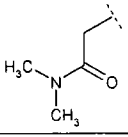
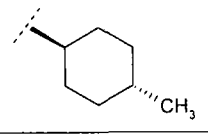
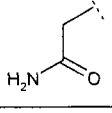
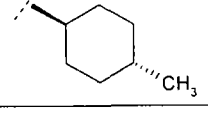
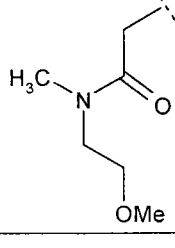
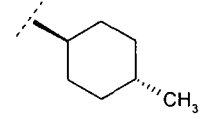
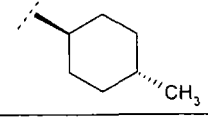
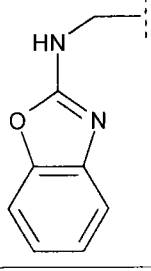
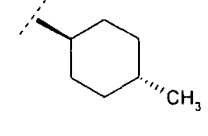
化合物	R ²³	X	R ⁵	R ⁶	t _R (分钟)	MS (M+H) ⁺
2047		O			4.8	
2048		O			4.9	566.3
2049		O			4.7	578.3
2050		O			4.8	578.3
2051		O			5.1	592.3
2052		O			4.8	564.3
2053		O			7.0	546.2
2054		O			7.5	572.2
2055	H	O	CH ₃		6.0	437.2
2056	H	S			6.7	481.2

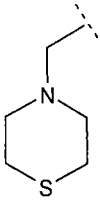
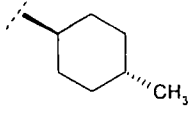
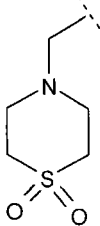
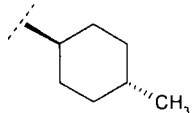
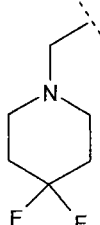
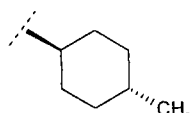
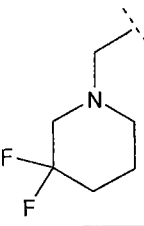
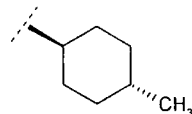
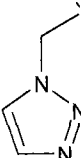
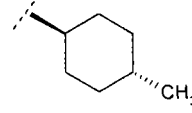
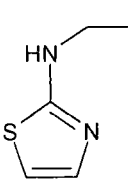
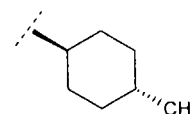
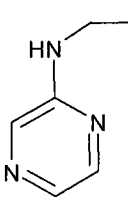
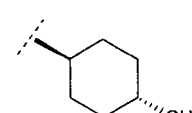
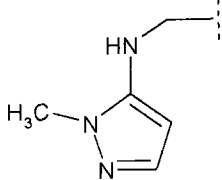
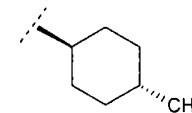
化合物	R ²³	X	R ⁵	R ⁶	t _R (分钟)	MS (M+H) ⁺
2057		O			5.0	562.2
2058		O			4.9	576.2
2059	H	O			6.0	473.1
2060		O			6.9	575.2
2061		O			5.9	562.2
2062		O			6.2	562.2
2063		O			5.5	610.2
2064		O			7.3	589.2
2065		O			7.6	588.2

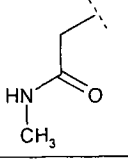
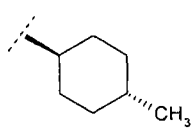
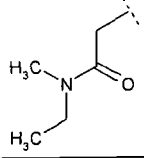
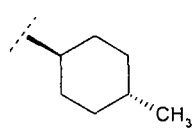
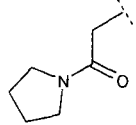
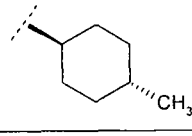
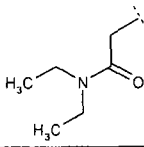
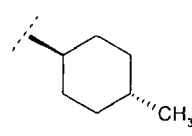
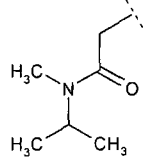
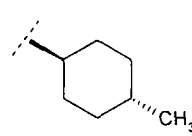
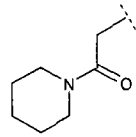
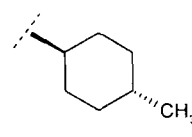
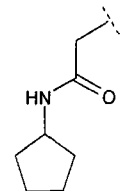
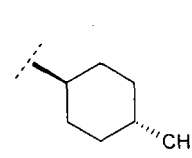
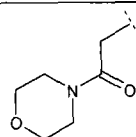
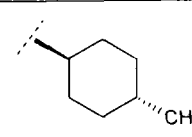
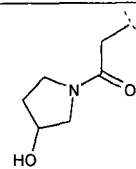
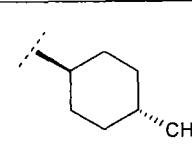
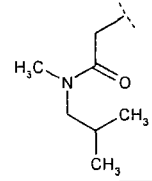
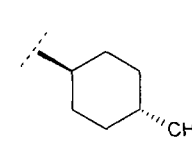
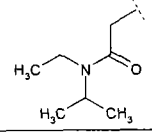
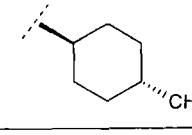
化合物	R ²³	X	R ⁵	R ⁶	t _R (分钟)	MS (M+H) ⁺
2075		O			5.8	636.1
2076		O	CH ₃		6.5	566.0
2077		O	CH ₃		5.6	544.1
2078		O	CH ₃		6.4	544.1
2079		O	CH ₃		4.8	536.1
2080		O	CH ₃		5.5	518.1
2081		O	CH ₃		5.9	518.1
2082	H	O			5.6	495.1
2083		O			5.9	604.1

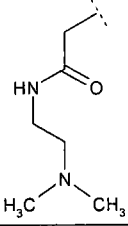
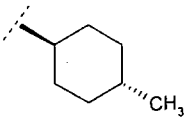
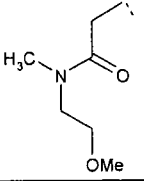
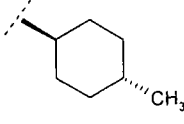
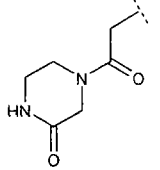
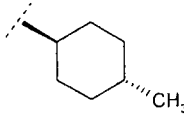
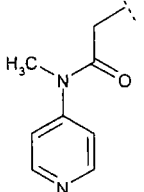
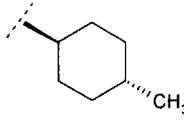
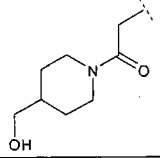
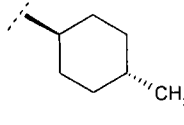
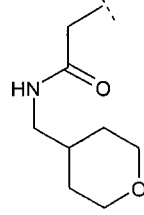
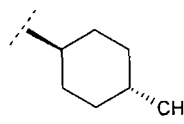
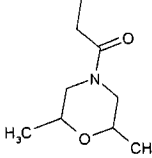
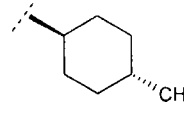
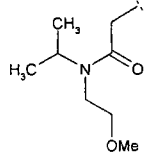
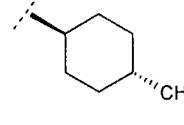
化合物	R ²³	X	R ⁵	R ⁶	t _R (分钟)	MS (M+H) ⁺
2084		O			7.3	585.2
2085	H	O			5.8	522.1
2086	H	O			7.0	512.9
2087	H	O			6.7	473.1
2088	H	O			6.9	537
2089	H	O			6.7	522.9
2090	H	O			6.6	479
2091	H	O			6.5	491
2092	H	O			6.8	473.1
2093	H	O			7.0	537
2094	H	O			6.9	537
2095	H	O			6.8	497

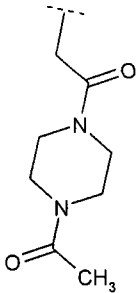
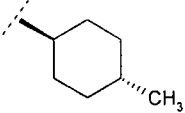
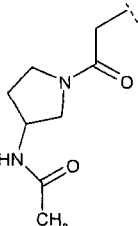
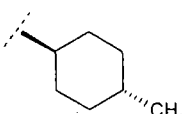
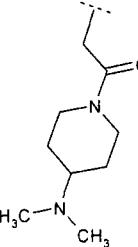
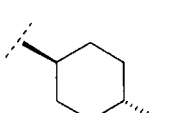
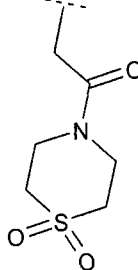
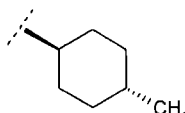
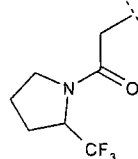
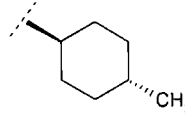
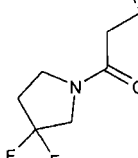
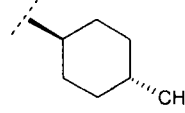
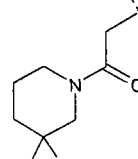
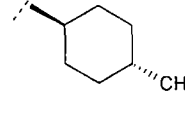
化合物	R ²³	X	R ⁵	R ⁶	t _R (分钟)	MS (M+H) ⁺
2096	H	O			6.9	493
2097	H	O			6.8	493
2098	H	O			6.8	497
2099	H	O			6.8	540.9
2100	H	O			6.6	477.1
2101		O	CH ₃		5.6	576.1
2102		O			5.2	577.1
2103		O			6.2	576.1
2104		O			5.4	591.1
2105		O			5.5	605.1

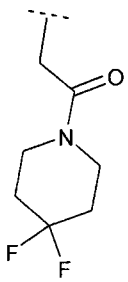
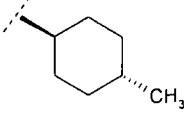
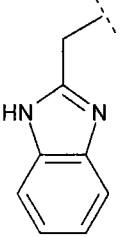
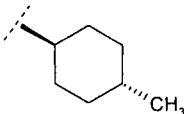
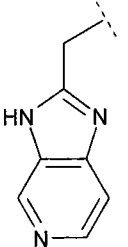
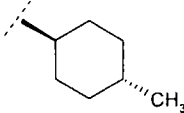
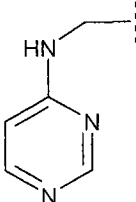
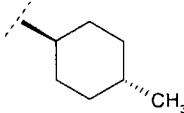
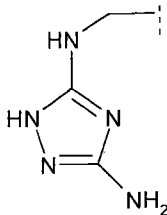
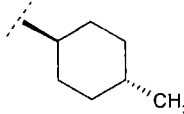
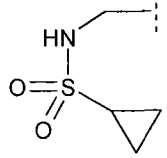
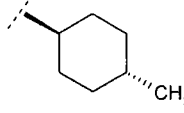
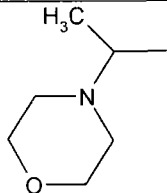
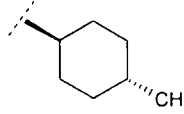
化合物	R ²³	X	R ⁵	R ⁶	t _R (分钟)	MS (M+H) ⁺
2106		O			6.2	619.1
2107		O			5.5	595.1
2108		O			5.6	596.1
2109	H	O			5.6	508.1
2110	H	O			5.4	480.1
2111		O			5.9	594.2
2112	H	O			5.5	481.1
2113		O			6.9	611.2

化合物	R ²³	X	R ⁵	R ⁶	t _R (分钟)	MS (M+H) ⁺
2114		O			5.1	580.2
2115		O			6.2	612.2
2116		O			5.3	598.2
2117		O			7.0	598.3
2118		O			5.7	546.2
2119		O			5.2	577.2
2120		O			5.8	572.3
2121		O			5.3	574.3

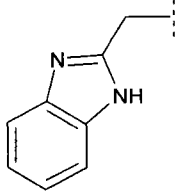
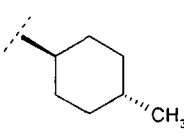
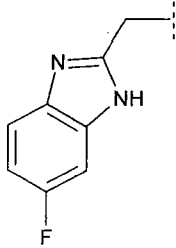
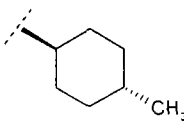
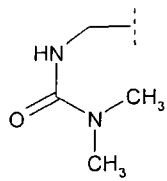
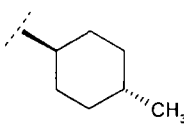
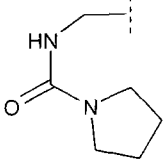
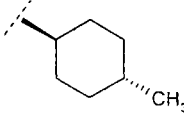
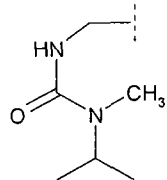
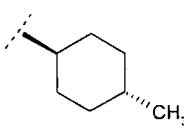
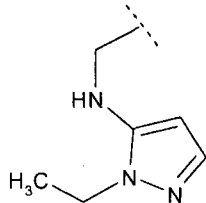
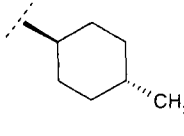
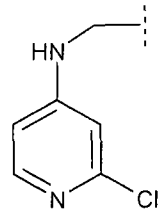
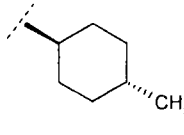
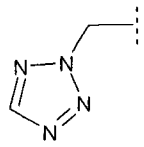
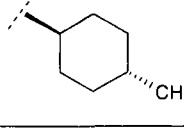
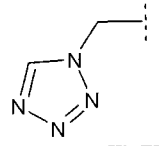
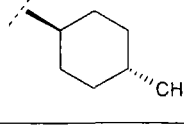
化合物	R ²³	X	R ⁵	R ⁶	t _R (分钟)	MS (M+H) ⁺
2122	H	O			6.0	494.2
2123	H	O			6.6	522.2
2124	H	O			6.6	534.2
2125	H	O			6.9	536.2
2126	H	O			6.9	536.2
2127	H	O			7.0	548.2
2128	H	O			7.0	548.2
2129	H	O			6.2	550.2
2130	H	O			5.7	550.3
2131	H	O			7.2	550.3
2132	H	O			7.1	550.3

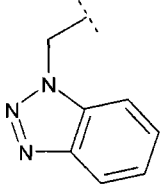
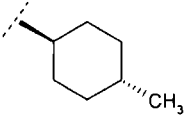
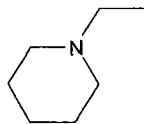
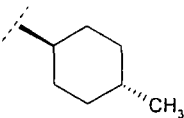
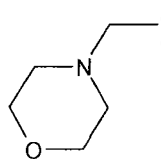
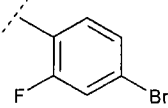
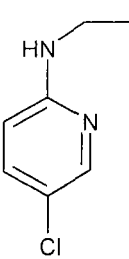
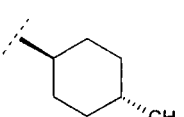
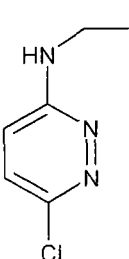
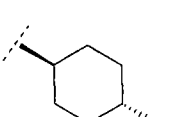
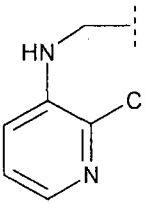
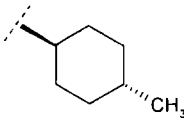
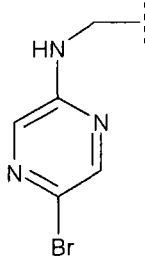
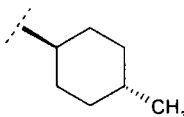
化合物	R ²³	X	R ⁵	R ⁶	t _R (分钟)	MS (M+H) ⁺
2133	H	O			5.0	551.3
2134	H	O			6.5	552.2
2135	H	O			5.6	563.2
2136	H	O			5.2	571.2
2137	H	O			6.0	578.3
2138	H	O			6.2	578.3
2139	H	O			6.8	578.3
2140	H	O			7.0	580.3

化合物	R ²³	X	R ⁵	R ⁶	t _R (分钟)	MS (M+H) ⁺
2141	H	O			5.9	591.3
2142	H	O			5.7	591.3
2143	H	O			5.0	591.3
2144	H	O			6.3	598.2
2145	H	O			7.2	602.2
2146	H	O			6.8	570.2
2147	H	O			7.0	584.2

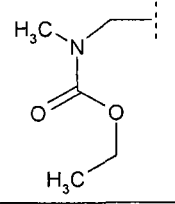
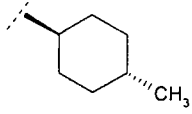
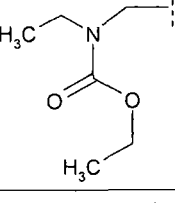
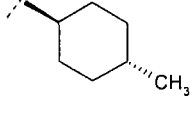
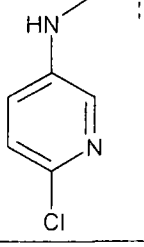
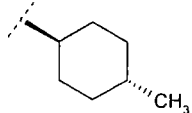
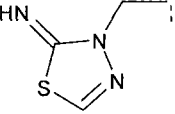
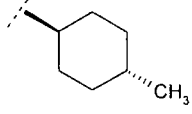
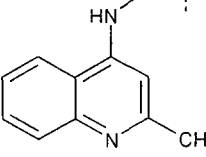
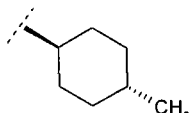
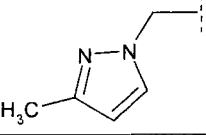
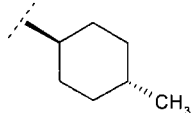
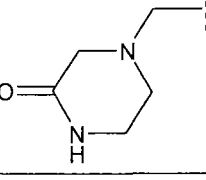
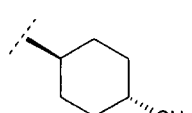
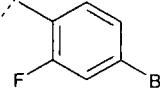
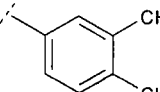
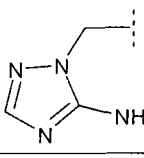
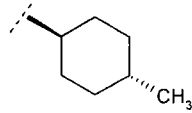
化合物	R ²³	X	R ⁵	R ⁶	t _R (分钟)	MS (M+H) ⁺
2148	H	O			7.0	584.2
2149	H	O			5.5	553.3
2150	H	O			5.2	554.3
2151		O			5.2	572.3
2152		O			5.0	576.3
2153		O			6.7	598.3
2154		O			5.0	578.3

化合物	R ²³	X	R ⁵	R ⁶	t _R (分钟)	MS (M+H) ⁺
2155		O			5.5	578.2
2156		O			5.8	551.3
2157		O			6.3	572.2
2158		O			6.9	593.3
2159		O			6.4	579.3
2160		O			7.4	594.3
2161		O			6.9	588.3
2162		O			7.1	580.3
2163		O			6.6	552.3

化合物	R ²³	X	R ⁵	R ⁶	t _R (分钟)	MS (M+H) ⁺
2164		O			5.4	595.3
2165		O			5.4	613.3
2166		O			6.1	565.3
2167		O			6.4	591.3
2168		O			6.7	593.3
2169		O			6.0	588.3
2170		O			5.9	605.3
2171		O			6.0	547.2
2172		O			5.7	547.2

化合物	R ²³	X	R ⁵	R ⁶	t _R (分钟)	MS (M+H) ⁺
2173		O			6.4	596.3
2174		O			5.0	562.3
2175		O			4.8	640.1
2176		O			6.8	605.2
2177		O			6.7	606.2
2178		O			7.6	605.2
2179		O			7.9	650.2

化合物	R ²³	X	R ⁵	R ⁶	t _R (分钟)	MS (M+H) ⁺
2180		O			5.9	656.3
2181		O			5.6	546.3
2182		O			6.2	599.3
2183		O			5.7	571.3
2184		O			6.2	572.3
2185		O			5.8	601.3
2186		O			7.2	565.2
2187		O			7.5	579.3

化合物	R ²³	X	R ⁵	R ⁶	t _R (分钟)	MS (M+H) ⁺
2188		O			7.5	579.3
2189		O			7.8	593.3
2190		O			7.5	605.2
2191		O			5.6	578.2
2192		O			6.3	635.2
2193		O			7.0	559.2
2194		O			4.8	577.3
2195	H	O			6.1	543.0
2196	H	O			6.1	493.1
2197		O			5.0	561.2

化合物	R ²³	X	R ⁵	R ⁶	t _R (分钟)	MS (M+H) ⁺
2198		O			5.3	561.2
2199		O			5.0	577.2
2200		O			5.0	571.2
2201		O			5.6	602.2
2202		O			5.1	575.2
2203		O			5.6	563.2
2204		O			6.1	561.1
2205		O			5.1	596.2