



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107417683 A

(43)申请公布日 2017.12.01

(21)申请号 201710103106.8

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2011.12.16

C07D 471/04(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 31/437(2006.01)

10195467.5 2010.12.16 EP

A61K 31/5377(2006.01)

(62)分案原申请数据

A61P 31/14(2006.01)

201180060277.8 2011.12.16

(71)申请人 爱尔兰詹森科学公司

地址 爱尔兰科克郡

(72)发明人 L.P.库伊曼斯 S.D.德明 胡丽丽

T.H.M.容克斯 P.J-M.B.拉博瓦松

A.塔里 S.M.H.旺德维尔

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 李进 黄希贵

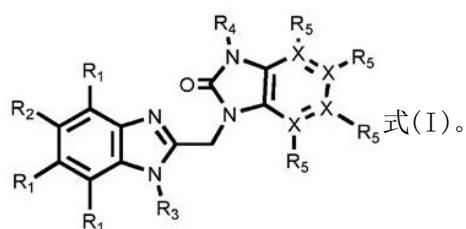
权利要求书2页 说明书40页

(54)发明名称

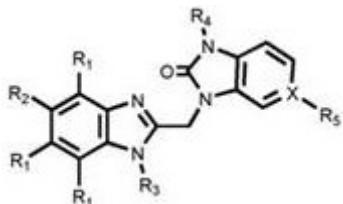
苯并咪唑呼吸道合胞病毒抑制剂

(57)摘要

本发明涉及苯并咪唑呼吸道合胞病毒抑制剂。本发明涉及对于RSV复制具有抑制活性且具有下式的苯并咪唑，其前药、N-氧化物、加成盐、季胺、金属络合物及立体化学异构形式，含有这些化合物作为活性成分的组合物及制备这些化合物及组合物的方法。



1. 一种式I代表的化合物或其加成盐，



式I

其中

各X独立地是C或N；

R₁是H；

R₂选自Br和Cl；

R₃是-(CR₆R₇)_n-R₈；

R₄是C₃-C₇环烷基，

当X为C时，R₅存在，其中各R₅各自独立地选自H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤素和CN；

当X是N时，R₅不存在；

R₆和R₇各自独立地选自H和C₁-C₁₀烷基、C₃-C₇环烷基；或R₆与R₇一起形成5至6元脂族或芳族环，其任选地含有一或多个选自N、S、O的杂原子；

R₈选自：H、OH、CF₃、CHF₂、F、Cl、SO₂CH₃、SO₂C₃-C₇环烷基、NR₆SO₂R₆、SO₂NR₆R₇、NR₆SO₂C₃-C₇环烷基、CN、NR₆R₇、COOH、COOR₆、CONR₆R₇、OCOC₁-C₆烷基、CONR₆SO₂R₇、CONH-R₆-SO₂R₇、CONH-R₆-SO₂NR₆R₇CONR₆SO₂NR₆R₇、邻苯二甲酰亚氨基或5至6元脂族或芳族环，其任选地含有一或多个选自N、S、O的杂原子；

n是从1至6的整数。

2. 依据权利要求1的化合物，其中

R₄选自C₃-C₇环烷基、C₂-C₁₀烯基和-SO₂CH₃；

R₆和R₇各自独立地选自H和C₁-C₁₀烷基；或R₆与R₇一起形成5至6元脂族环，其任选地含有选自N、S、O的杂原子；

R₈选自：H、OH、CF₃、CHF₂、F、SO₂CH₃、SO₂C₃-C₇环烷基、NR₆SO₂R₆、SO₂NR₆R₇、NR₆SO₂C₃-C₇环烷基、CN、NR₆R₇。

3. 依据权利要求1或2的化合物，其中R₂是Br。

4. 依据权利要求1或2的化合物，其中R₂是Cl。

5. 根据权利要求1或2的化合物，其中R₆和R₇是H。

6. 根据权利要求1或2的化合物，其中n是2-4。

7. 根据权利要求1或2的化合物，其中R₈选自F、CN、OH、CF₃和SO₂CH₃。

8. 根据权利要求1或2的化合物，其中R₈选自F、CN、OH和SO₂CH₃。

9. 根据权利要求1或2的化合物，其中R₄是C₃-C₇环烷基或CH₂CF₃。

10. 根据权利要求1或2的化合物，其中R₄是环丙基或CH₂CF₃。

11. 根据权利要求1或2的化合物，其中一个X是N且其它X是C。

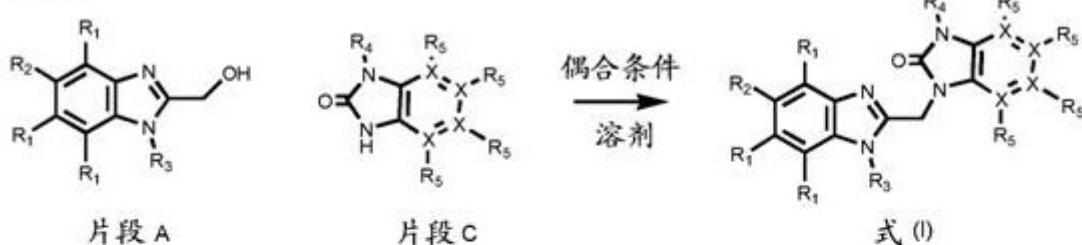
12. 依据权利要求11的化合物，其中N是在N-R₄对位位置。

13. 根据权利要求1或2的化合物，其中至多一个R₅选自C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤素和

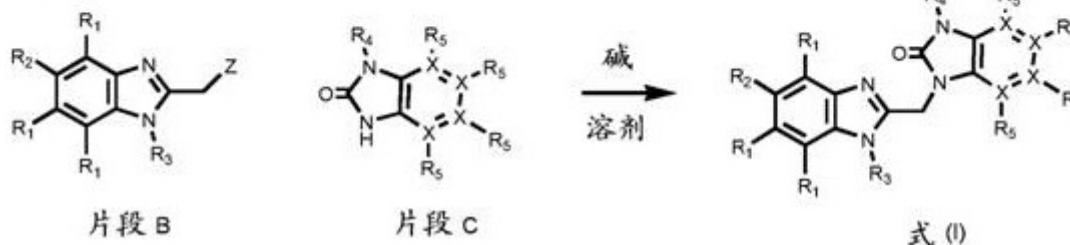
CN。

14. 根据权利要求1或2的化合物,其中全部R₅是H。
15. 依据权利要求1的化合物,其中R₂是C1;一个X是N且其它X是C,其中N是在N-R₄对位位置;且R₄是环丙基或CH₂CF₃。
16. 依据权利要求1至15中任一项的化合物在制备药物中的用途。
17. 一种药用组合物,其包含药学上可接受的载体,及作为活性成分的治疗有效量的如权利要求1至15中任一项要求的化合物。
18. 一种用于制备如权利要求17要求的药用组合物的方法,该方法包括将药学上可接受的载体与治疗有效量的如权利要求1至14中任一项要求的化合物密切混合。
19. 如权利要求1至15中任一项要求的化合物在制备用于抑制RSV复制的药物中的用途。
20. 一种用于制备如权利要求1至15中任一项要求的化合物的方法,所述方法包括根据流程1将片段A或B与片段C偶合,得到式(I)的衍生物:

方法1



方法2



其中Z为Cl、Br、OTos或OMs,

流程1. 式(I)化合物的通用合成方法。

苯并咪唑呼吸道合胞病毒抑制剂

[0001] 本申请是申请日为2011年12月16日,申请号为201180060277.8,发明名称为“苯并咪唑呼吸道合胞病毒抑制剂”的发明专利申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及具有抗病毒活性,特别是对呼吸道合胞病毒(RSV)的复制具有抑制活性的苯并咪唑。本发明进一步涉及制备这些苯并咪唑、包含这些化合物的组合物,及所述化合物于治疗呼吸道合胞病毒感染的用途。

背景技术

[0003] 人类RSV或呼吸道合胞病毒为一大RNA病毒,副粘液病毒科(Paramyxoviridae),肺炎病毒亚科(pneumoviridae)以及牛RSV病毒的成员。人类RSV造成全世界各年龄层的人的一系列呼吸道疾病,其为婴儿和儿童期下呼吸道疾病的主要病因。超过一半的所有婴儿在其出生第一年遭遇RSV,及几乎所有的婴儿在其出生后二年内遭遇RSV。幼儿感染可能会造成持续多年的肺损伤及可能造成日后的慢性肺疾病(慢性哮鸣、气喘)。较大的儿童和成人常会因RSV感染而罹患(严重)的普通感冒。在老年阶段,易感染性再度增加,且RSV已涉及许多老年人肺炎的爆发,造成重大死亡率。

[0004] 被特定亚型的病毒感染并不会饱和人们在下个冬季免于后来的相同亚型的RSV分离株感染。因此,尽管仅有二种亚型A和B,RSV的再感染仍为常见的。

[0005] 当今仅有三种已被核准用于对抗RSV感染的药物。第一种为利巴韦林(ribavirin),一种核苷类似物,其提供住院儿童的严重RSV感染的喷雾治疗。喷雾的给药路径、毒性(致畸性的风险)、成本和高度可变的功效限制了其用途。其它二种药物RespiGam®(RSV-IG)和Synagis®(帕利珠单抗),为多克隆株抗体和单克隆抗体免疫刺激剂,意欲以预防的方式来使用。二种都非常昂贵并需要非经肠给药。

[0006] 迄今为止,其它开发安全和有效的RSV疫苗的试图皆遭遇失败。灭活疫苗无法防御疾病,且事实上在某些病例中,在后续的感染期间加重了疾病。已试验活性减毒疫苗,但成果有限。显然,存在着对有效、无毒及给药容易的抗RSV复制的药物。提供能经口服给予的抗RSV复制的药物将是特别优选的。

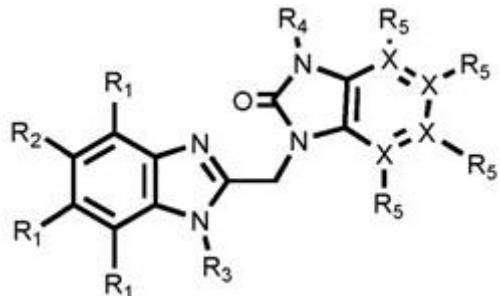
[0007] 关于苯并咪唑抗病毒剂的参考文献为WO 01/95910。在文中提出具有抗病毒活性的化合物,其还带有超过从0.001 μM至高达50μM的广泛范围的EC₅₀值(其无法正常地表现所希望的生物活性)。另一参考文献为WO 03/053344,涉及具相同的活性范围的取代的2-甲基-苯并咪唑RSV抗病毒剂。另一关于相同活性范围的化合物的有关背景的参考文献为WO 02/26228,其涉及苯并咪唑酮抗病毒剂。一篇关于5-取代的苯并咪唑化合物的RSV抑制作用的结构-活性关系的参考文献为X.A. Wang等,生物有机和药物化学通信(Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters) 17 (2007) 4592-4598。

[0008] 合乎需要的是提供具抗病毒活性的新药物。特别是,提供具有RSV复制抑制活性的新药物将是迫切需要的。另外,解开化合物结构,使其获得比现有技术公开的化合物更高的

抗病毒生物活性,且特别具有低于0.001μM的EC₅₀值代表的活性。还需要发现具有口服抗病毒活性之化合物。进一步需要的是找出具有口服抗病毒活性的化合物。

[0009] 发明简述

为了能更好地说明一或多个前述要求,本发明在一方面提出以式I表示的抗病毒苯并咪唑化合物、其前药、N-氧化物、加成盐、季胺、金属络合物或立体化学异构形式;



式(I)

其中

各X独立地是C或N;

R₁是H;

R₂选自Br和Cl;

R₃是-(CR₆R₇)_n-R₈;

R₄选自H、C₃-C₇环烷基、C₂-C₁₀烯基、-(CR₆R₇)_n-R₈、-CH₂-p-氟苯基、CH₂CF₃和-SO₂CH₃,

当X为C时,R₅存在,其中各R₅彼此独立地选自H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤素和CN;

当X是N时,R₅不存在;

R₆和R₇各自独立地选自H和C₁-C₁₀烷基、C₃-C₇环烷基;或R₆与R₇一起形成5至6员脂族或芳族环,其任选地含有一或多个选自基团N、S、O的杂原子;

R₈选自H、OH、CF₃、CHF₂、F、Cl、SO₂CH₃、SO₂C₃-C₇环烷基、NR₆SO₂R₆、SO₂NR₆R₇、NR₆SO₂C₃-C₇环烷基、CN、NR₆R₇、COOH、COOR₆、CONR₆R₇、OCOC₁-C₆烷基、CONR₆SO₂R₇、CONHR₆SO₂R₇、CONHR₆SO₂NR₆R₇、CONR₆SO₂NR₆R₇、邻苯二甲酰亚氨基或5至6员脂族或芳族环,其任选地含有一或多个选自基团N、S、O的杂原子;

n是从1至6的整数。

[0010] 在另一个实施方案中,

各X独立地是C或N;

R₁是H;

R₂选自Br和Cl;

R₃是-(CR₆R₇)_n-R₈;

R₄选自H、C₃-C₇环烷基、C₂-C₁₀烯基和-SO₂CH₃;

当X为C时,R₅存在,其中各R₅彼此独立地选自H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤素和CN;

当X是N时,R₅不存在;

R₆和R₇各自独立地选自H和C₁-C₁₀烷基;或R₆与R₇一起形成5至6员脂族环,其任选地含有选自基团N、S、O的杂原子;

R₈选自H、OH、CF₃、CHF₂、F、SO₂CH₃、SO₂C₃-C₇环烷基、NR₆SO₂R₆、SO₂NR₆R₇、NR₆SO₂C₃-C₇环烷

基、CN、NR₆R₇、COOH、COOR₆、CONR₆R₇、OCOC₁—C₆烷基；

n是从2至6的整数。

[0011] 在另一方面，本发明涉及用于在温血动物，优选在人类中，治疗RSV感染的前述化合物。在又一方面，本发明提出于有此需要的患者中治疗病毒性RSV感染的方法，其包括给予所述患者有效量的上述定义的化合物。在还一方面，本发明涉及上述定义的化合物在制备治疗RSV感染的药物中的用途。

[0012] 在进一步的方面，本发明涉及包括上述定义的化合物和药学上可接受的赋形剂的药用组合物。

[0013] 在更进一步的方面，本发明提供制备上述定义的化合物的方法。

[0014] 发明详述

本发明是基于出乎意料的发现，即某些5-取代的苯并咪唑化合物，特别是氯或溴取代基R₂，提供具有出乎意料的抗RSV的强生物学活性的化合物。即使在结构活性的科学呈现（上述Wang的参考文献），没有浮现本发明的明智组合。Wang提出的结果均未提示生物活性超越上述0.001 μM - 50 μM的范围。

[0015] 本发明将就特定的实施方案及有关某些实施例进一步说明，但本发明不限于此，但仅受限于权利要求书。当术语“包含”用于本说明书和权利要求书中时，其不应排除其它要素或步骤。除非另有其它说明，否则在使用不明确或确定的物品中提及一单数名词例如“一”、“一个”或“该”时，则此名词包括该名词的复数。

[0016] 术语“前药”，如贯穿本文中所用的是指药学上可接受的衍生物，例如酯和酰胺，以使得所产生的衍生物的生物转化产物为如式(I)化合物所定义的活性药物。Goodman和Gilman (治疗学的药理学基础 (The Pharmacological Basis of Therapeutics)，第8版，McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, “药物的生物转化 (Biotransformation of Drugs)”，p. 13-15) 描述的前药结合到本文中作为参考。前药的特征为良好的水溶解度和生物可利用性，及在活体内容易代谢成活性的抑制剂。

[0017] 如比本文中所用的C₁-C₆烷基作为基团或基团的部分，被定义为具有1至6个碳原子的直链或支链饱和烃基例如甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基、戊基、己基、2-甲基丁基等。

[0018] C₁-C₁₀烷基作为基团或基团的部分，被定义为具有1至10原子的直链或支链饱和烃基，例如对C₁-C₆烷基所定义的基团及庚基、辛基、壬基、2-甲基己基、2-甲基庚基、癸基、2-甲基壬基等。

[0019] 如本文中所用的术语“C₂-C₁₀烯基”，作为基团或基团的部分，意指包括具有至少一个双键，及优选地具有一个双键和2至10个碳原子的直链或支链不饱和烃基，例如乙烯基、丙烯基、丁烯-1-基、丁烯-2-基、戊烯-1-基、戊烯-2-基、己烯-1-基、己烯-2-基、己烯-3-基、2-甲基丁烯-1-基、庚烯-1-基、庚烯-2-基、庚烯-3-基、庚烯-4-基、2-甲基己烯-1-基、辛烯-1-基、辛烯-2-基、辛烯-3-基、辛烯-4-基、2-甲基庚烯-1-基、壬烯-1-基、壬烯-2-基、壬烯-3-基、壬烯-4-基、壬烯-5-基、2-甲基辛烯-1-基、癸烯-1-基、癸烯-2-基、癸烯-3-基、癸烯-4-基、癸烯-5-基、2-甲基壬烯-1-基等；

本文中所用的术语-(CR₆R₇)_n定义CR₆R₇亚基的n重复，其中这些亚基各自被独立地定义。

- [0020] 每当C₂-C₁₀烯基基团连接一杂原子时,其优选地经由饱和的碳原子连接。
- [0021] C₁-C₆烷氧基,作为基团或基团的部分,定义为0-C₁-C₆烷基,其中C₁-C₆烷基独立地具有上述赋予的意义。
- [0022] C₃-C₇环烷基一般为环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。
- [0023] 术语卤素一般为氟、氯、溴和碘。
- [0024] 应注意,用于定义中的任何分子部分上的各基团的位置可在这样的部分的任何地方,只要其为化学上稳定的即可。
- [0025] 除非另外指出,否则用于变量定义中的各基团包括所有可能的异构体。例如戊基包括1-戊基、2-戊基和3-戊基。
- [0026] 当任何变量在任何结构中出现一次以上时,各定义为独立的。
- [0027] 每当用于下文时,术语“式(I)化合物”或“本发明化合物”或类似术语意指包括通式(I)的化合物、其前药、N-氧化物、加成盐、季胺、金属络合物和立体化学异构形式。
- [0028] 应了解,某些式(I)化合物可含有一或多个手性中心并作为立体化学异构形式存在。
- [0029] 如上文所用的术语“立体化学异构形式”被定义为式(I)化合物可能具有的所有可能的化合物,其由相同原子通过相同键合顺序键接所制成,但具有无法相互转换的不同三维结构。
- [0030] 除非另外提及或指出,否则化合物的化学名称涵盖所述化合物可能具有的所有可能的立体化学异构形式的混合物。所述混合物可含有所述化合物的基本分子结构的所有非对映体和/或对映体。意欲将本发明化合物的所有立体化学异构形式,纯形式或彼此的混合物涵盖在本发明的范围内。
- [0031] 文中所提及的化合物和中间体的纯的立体异构形式定义为基本上无其它所述化合物或中间体的相同基本分子结构的对映体或非对映异构形式的异构体。特别是,术语“立体异构体纯的”涉及具有至少80%立体异构体过量(即最少90%的一种异构体及最多10%的其它可能的异构体)至最高100%立体异构体过量(即100%的一种异构体且无其它异构体)的化合物或中间体,更特别是,具有90%至高达100%的立体异构体过量,甚至更特别是,具有94%至高达100%的立体异构体过量,及最特别地,具有97%至高达100%的立体异构体过量的化合物或中间体。术语“对映体纯的”及“非对映体纯的”,应以类似的方式理解,但分别具有相关的对映体过量,所指混合物的非对映体过量。
- [0032] 本发明化合物和中间体的纯的立体异构形式可通过应用技术中已知的程序来制得。例如,对映体可通过带有光学活性的酸或碱的其非对映体盐的选择性结晶,彼此分离。其实例有酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二甲苯酰基酒石酸和樟脑磺酸。或者,对映体可通过层析技术使用手性固定相来分离。所述纯的立体化学异构形式也可由适当起始原料的对应的纯立体化学异构形式来衍生,前提为此反应立体有择地发生。优选地,如果特定的立体异构体为所希望的,则所述化合物应以立体有择的制备方法合成。这些方法有利地应用对映体纯的起始原料。
- [0033] 式(I)的非对映异构性外消旋体可通过常规方法分离。可有利地使用的适合的物理分离法有,例如选择性结晶和层析,例如柱层析。
- [0034] 对于某些式(I)化合物、其前药、N-氧化物、盐、溶剂化物、季胺或金属络合物及用

于其制备的中间体,绝对立体化学构型并非以实验测定。本领域技术人员能使用技术中已知的方法,例如X-线衍射来测定此类化合物的绝对构型。

[0035] 本发明也意欲包括所有出现在本发明化合物原子中的同位素。同位素包括这些具有相同原子序数但质量数不同的原子。例如通用实施例(但不限于),氢的同位素包括氘和氚。碳的同位素包括C-13和C-14。

[0036] 对于治疗用途,式(I)化合物的盐为其中相反离子为药学上可接受的盐的那些。然而,为非药学上可接受的酸和碱的盐也可适用,例如用于制备或纯化药学上可接受的化合物。所有的盐,无论是否为药学上可接受的,均包括在本发明的范围内。

[0037] 如上文所提及的药学上可接受的酸和碱加成盐意指包括式(I)化合物能形成的具有治疗活性、无毒的酸和碱加成盐形式。药学上可接受的酸加成盐可通过将碱形式用适合的酸处理而方便地制得。适合的酸包括,例如无机酸,例如氢卤酸,例如盐酸或氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等酸;或有机酸例如乙酸、丙酸、羟乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸(即乙二酸)、丙二酸、琥珀酸(即丁二酸)、马来酸、富马酸、苹果酸(即羟丁二酸)、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环拉酸(cyclamic acid)、水杨酸、对氨基水杨酸、扑酸等。

[0038] 反之,所述盐形式可通过以适合的碱处理转变成游离碱形式。

[0039] 含有酸性质子的式(I)化合物也可通过以适合的有机和无机碱处理,转变为无毒的金属或胺加成盐。适合的碱盐形式包括,例如铵盐、碱金属和碱土金属盐,例如锂、钠、钾、镁、钙的盐等,与有机碱所成的盐,例如苄星(benzathine)、N-甲基-D-葡萄糖胺、海巴明(hydramine),及与氨基酸所成的盐,例如精氨酸、赖氨酸等。

[0040] 如上文所用的术语加成盐也包括式(I)化合物及其盐所能形成的溶剂化物。此类溶剂化物有,例如水合物、醇化物等。

[0041] 如上文所用的术语“季胺”定义为式(I)化合物通过式(I)化合物的碱性氮和适合的季化剂,例如任选取代的烷基卤化物、芳基卤化物或芳烷基卤化物,例如碘甲烷或苄基碘之间的反应,所能形成的季铵盐。其它具有良好离去基团的反应物也可使用,例如三氟甲磺酸烷基酯、甲磺酸烷基酯及对甲苯磺酸烷基酯。季胺具有带正电的氮。药学上可接收的相反离子包括氯、溴、碘、三氟乙酸基和乙酸基。所选的相反离子可使用离子交换树脂导入。

[0042] 本发明化合物的N-氧化物形式意指包括其中一或数个氮原子被氧化成所谓的N-氧化物的式(I)化合物。

[0043] 应了解,式(I)化合物可具有金属键结、螯合、络合性质,及因此可作为金属络合物或金属螯合物存在。此类式(I)化合物的金属化衍生物意欲包括在本发明的范围内。

[0044] 某些式(I)化合物也可以其互变异构形式存在。虽然此类形式在上述化学式中并未明确指出,但意欲包括在本发明的范围内。

[0045] 在无损于本发明整体范围下,下面更详细地讨论某些实施方案。

[0046] 在一些实施方案中,R₂是Br。在其它实施方案中,R₂是Cl。在最优选的实施方案中,R₂是Br。

[0047] 对于R₃是上面定义的-(CR₆R₇)_n-R₈,在一个优选的实施方案中,R₆和R₇都是H。更优选地,n是2-4,且最优选n是3或4。

[0048] R₈优选地选自H、OH、F、CF₃、CN及SO₂CH₃。

[0049] R₄优选地选自C₃-C₇环烷基、C₂-C₁₀ 烯基、CH₂CF₃和-SO₂CH₃,更优选C₃-C₇环烷基、C₂-

C₁₀环烷基和-SO₂CH₃。更优选地，R₄是C₃—C₇环烷基或CH₂CF₃。最优选地，R₄是环丙基或CH₂CF₃。

[0050] 在一个优选的实施方案中,且更优选地结合其它优选的实施方案,一个X是N,且其它X是C。在一个最优选的实施方案中,是N的一个X是在N-R₄对位的X。

[0051] 优选地，至多一个R₅选自C₁—C₆烷基、C₁—C₆烷氨基、卤素及CN。最优先地，全部R₅是H。

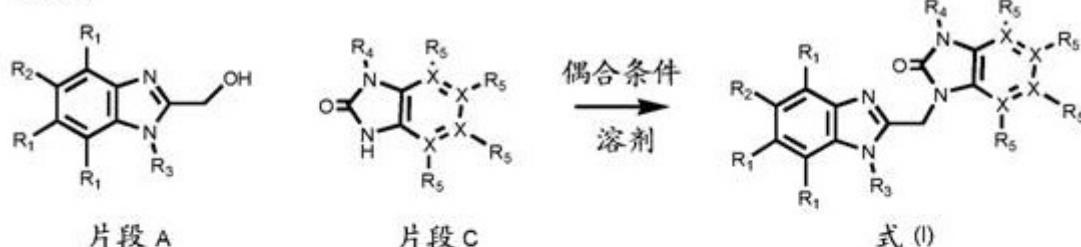
[0052] 在又一个优选的实施方案中, R_2 是 C_1 ; 一个 X 是 N 且其它 X 是 C , 其中 N 是在 $N-R_4$ 的对位; 且 R_4 是环丙基或 CH_2CF_3 。

[0053] 优选的化合物是列在下面表1和2中的化合物。最优先的是化合物P1、P2、P3、P4、P5、P6、P7、P8、P9、P10、P11、P12、P13、P14、P15、P16、P17、P22、P23、P24、P25、P26和P27。更优先地，化合物是表示P1、P2、P3、P4、P6和P24的那些化合物。最优先的的化合物是表示P1、P2、P3和P4的那些化合物。

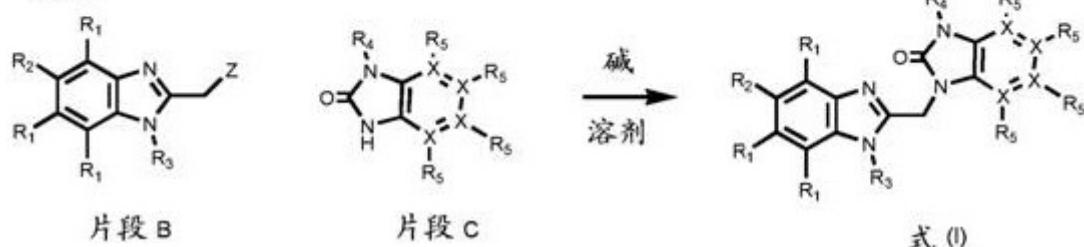
[0054] 式(I)化合物可以例如采用流程1所示的方法之一合成。通常,片段A或B是与片段C偶合而导致式(I)的衍生物。

[0055] 方法1

方法 1



方法 2

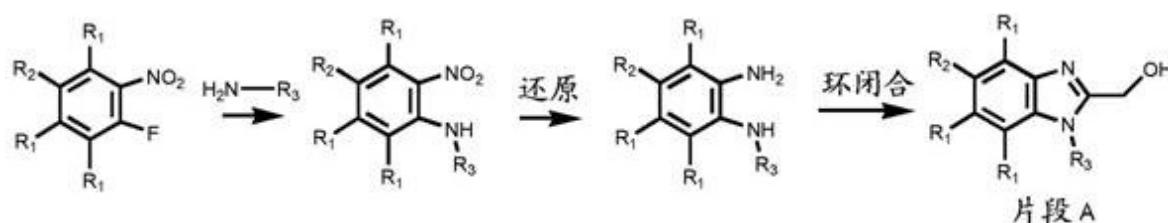


流程1. 式(I)化合物的通用合成方法

对于方法1,片段A与片段C反应而形成式(I)型化合物的合适“偶合条件”的实例是Mitsunobu反应。此型反应的合适溶剂是THF(四氢呋喃)。

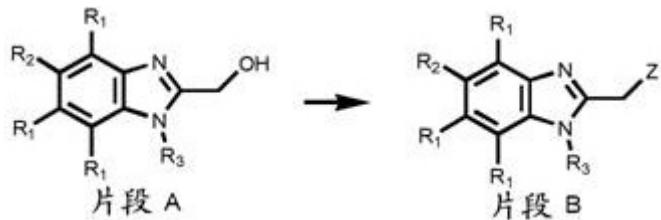
[0056] 作为选择(但不限于),片段其中Z = Cl、Br、OTos、OMs的B型化合物可以与片段C型化合物通过碱介导的偶合反应而反应。(方法2)进行此反应的可能碱(但不限于)是K₂CO₃、Cs₂CO₃、三乙胺、氢化钠。用于此型碱介导的偶合的合适溶剂(但不限于)是DMF (二甲基甲酰胺)。

[0057] 片段A型化合物通常可以如流程2所示制备



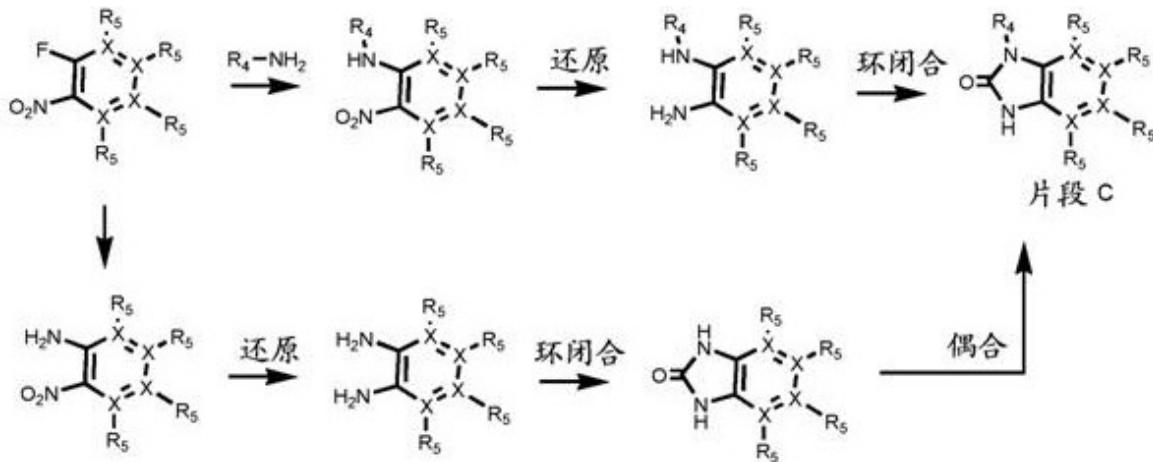
流程2. 片段A型化合物的通用合成方法

通常, 片段B型化合物可以从片段A型化合物通过与试剂例如(但不限于) SOCl_2 、 PBr_3 、 $p\text{-TsCl}$ 、 MsCl 反应而制备



流程3. 片段B型化合物的通用合成方法

片段C型化合物可以如流程4所示制备



流程4. 片段B型化合物的通用合成方法

式(I)化合物可依照领域中已知的将三价氮转变成其N-氧化物形式的程序, 转变为对应的N-氧化物形式。所述N-氧化物反应一般可通过将式(I)起始原料与适当的有机或无机过氧化物反应来进行。适当的无机过氧化物包括, 例如过氧化氢、碱金属或碱土金属过氧化物, 例如过氧化钠、过氧化钾; 适当的有机过氧化物可包括, 例如过氧苯甲酸、经卤基取代的过氧苯甲酸(benzenecarboperoxoic acid), 例如3-氯过氧苯甲酸, 过氧烷酸, 例如过氧乙酸, 烷基氢过氧化物, 例如叔丁基氢过氧化物。适合的溶剂有, 例如水、低级醇, 例如乙醇及其类似物、烃例如甲苯、酮例如2-丁酮、卤代烃例如二氯甲烷及此类溶剂的混合物。

[0058] 式(I)化合物的纯的立体化学异构形式可应用技术中已知的程序来制得。非对映体可通过物理性方法例如选择性结晶和层析技术, 例如逆流分布、液相层析等来分离。

[0059] 如上文所述的方法制备的式(I)化合物一般为对映体的外消旋混合物, 其可依照技术中已知的拆分程序相互分离。充分碱性或酸性的式(I)外消旋化合物可通过分别与适合的手性酸、手性碱反应, 转变为对应的非对映异构体盐形式。所述非对映异构体盐形式随后可通过例如选择性或分步结晶分离, 及对映体可通过碱或酸从其中游离出。另一种备选的分离式(I)化合物的非对映异构形式的方法包括液相层析, 特别是使用手性固定相的液相层析。所述纯的立体化学异构形式也可由对应的适当起始原料的纯立体化学异构形式衍生, 其前提为此反应立体专一性地发生。优选地, 若特定的立体异构体为要求的, 则所述化合物应通过立体专一性的制备方法合成。这些方法将有利地应运用对映异构纯的起始原料。

[0060] 在另一方面,本发明涉及包括治疗有效量的如本文中所述的式(I)化合物,或本文中所述的式(I)化合物的任何亚组的化合物及药学上可接受的载体的药用组合物。在本文中治疗有效量为在受感染的患者或处于感染风险的患者中,足以预防性对抗、稳定或降低病毒感染,且特别是RSV病毒感染的量。在另一方面,本发明涉及制备如本文中所述的药用组合物的方法,其包括将药学上可接受的载体与治疗有效量的如本文中所述的式(I)化合物,或如本文中所述的式(I)化合物的任何亚组的化合物密切混合。

[0061] 因此,本发明化合物或其任何实施方案的化合物可配制成各种给药目的医药形式。就适当的组合物可引用的为通常用于全身性给药的所有组合物。为制备本发明的药用组合物,将有效量的特定化合物,任选地另外的盐形式或金属络合物作为活性成分,与药学上可接受的载体组合成紧密的混合物,载体依照给药所需的制剂形式可采取各种形式。这些药用组合物所欲的为适合(特别是)口服、直肠、经皮或以非经肠注射给药的单一剂型。例如,在制备口服剂型的组合物中,任何常用的医药介质皆可使用,例如在口服液体制剂例如悬浮液、糖浆、酏剂、乳液和溶液的情况下,可使用水、二醇、油、醇等;或例如在散剂、丸剂、胶囊和片剂的情况下为固体载体,例如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。片剂和胶囊代表最有利的口服单位剂型,因为其给药容易,在此情况下显然使用固体药用载体。对于非经肠组合物,虽然可包括例如帮助溶解的其它成分,但载体通常将包括(至少大部分)无菌水。可制备可注射溶液,例如,其中该载体包括盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合物。也可制备可注射悬浮液,在此情况下可使用适合的液体载体、助悬剂等。也可包括其在使用前可被即刻转变为液体形式制剂的固体形式制剂。在适合经皮给药的组合物中,载体任选地包括促渗透剂和/或适合的湿润剂,任选地与较小比例的适合的任何天然添加剂组合,其中添加剂对皮肤不会引起显著的有害效应。

[0062] 本发明的化合物也可经口吸入或吹入,通过经由此方式给药的技术中所用的方法和制剂给药。因此,一般而言,本发明的化合物可以溶液、悬浮液或干粉的形式给予肺部,以溶液为优选。任何开发用于经口吸入或吹入来递送溶液、悬浮液或干粉的系统皆适合本发明化合物的给予。

[0063] 因此,本发明也提供适合以吸入或吹入经由口部给药的药用组合物,其包括式(I)化合物及药学上可接受的载体。优选地,本发明化合物经由吸入喷雾化或气雾化剂量的溶液来给药。

[0064] 将前述的药用组合物配制成容易给药和剂量一致的单位剂型为特别有利的。如文中所用的单位剂型指适合用作单一剂量的物理上分散的单位,各单位含有结合所需药用载体的经计算产生所需治疗效果的预定量的活性成分。此类单位剂型的实例有片剂(包括刻痕或包衣片)、胶囊、丸剂、栓剂、散装袋剂、薄片剂、可注射溶液或悬浮液等,和其分开的多个剂量包装(multiples)。

[0065] 式(I)化合物显现抗病毒性质。可使用本发明化合物和方法治疗的病毒感染包括由正-和副粘液病毒,及特别是人类和牛呼吸道合胞病毒(RSV)所引起的那些感染。此外,许多的本发明化合物具有抗RSV突变株的活性。另外,许多的本发明化合物显示有利的药物动力学特征并在生物可利用性上具有引人的特质,其包括可接受的半衰期、AUC和峰值及无不不良的现象,例如不够充分的快速起效作用和组织保留。

[0066] 本发明化合物的体外抗RSV的抗病毒活性如说明书实验部分所述来试验并也可于

病毒产量减少分析中验证。本发明化合物的体内抗RSV的抗病毒活性可如Wyde等 (Antiviral Research (1998), 38, 31-42) 中所述,于试验模型中使用棉花大鼠来验证。

[0067] 由于其抗病毒特性,特别是其抗RSV特性,式(I)化合物或其任何实施方案、其前药、N-氧化物、加成盐、季胺、金属络合物及立体化学异构形式皆可用于治疗受到病毒感染,特别是RSV感染的个体,及用于预防这些感染。一般而言,本发明化合物可用于治疗受病毒感染,特别是呼吸道合胞病毒感染的温血动物。

[0068] 本发明或其任何实施方案的化合物因此可用做医药。所述作为医药的用途或治疗方法包括将有效对抗病毒感染(特别是RSV感染)相关病症的量,全身性给予感染病毒的患者或易受病毒感染的患者。

[0069] 本发明也涉及本发明化合物或其任何实施方案的化合物于制备治疗或预防病毒感染,特别是RSV感染的药物中的用途。

[0070] 本发明进一步涉及治疗被病毒感染,或处于病毒感染风险,特别是RSV感染的温血动物的方法,该方法包括给予抗病毒有效量的本文所述的式(I)化合物,或本文所述的式(I)化合物的任何亚组的化合物。

[0071] 一般而言,预计每日的抗病毒有效量应为0.01 mg/kg至500 mg/kg体重,更优选地为0.1 mg/kg至50 mg/kg体重。将所需剂量以二、三、四或更多次的亚剂量于一整天以适当的时间间隔给药可以是合适的。所述亚剂量可配制成单位剂型,例如每单位剂型含1至1000 mg,及特别是5至200 mg的活性成分。

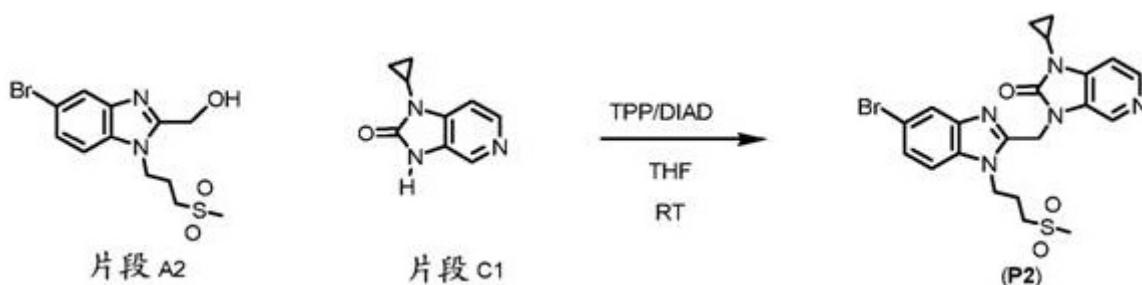
[0072] 如本领域技术人员所熟知的,给药的精确剂量和频率依照所用的特定式(I)化合物、所治疗的特定病症、所治疗病症的严重性、特定病患的年龄、体重、性别、病症的程度及一般身体状况以及个体可能进行的其它医疗而定。此外,显然依照治疗患者的反应和/或依照开具本发明化合物处方的医师的评估,所述有效日剂量可减少或增加。因此,上文所提及的每日有效量范围仅为指导性的。

[0073] 此外,可使用另外的抗病毒剂和式(I)化合物的组合物作为药物。因此,本发明也涉及含(a)式(I)化合物,及(b)另一种抗病毒化合物的产品,作为同时、分开或连续用于抗病毒治疗的组合制剂。不同的药物可与药学上可接受的载体共同组合于单一制剂中。例如,本发明化合物可与干扰素β或肿瘤坏死因子-α组合,以治疗或预防RSV感染。

[0074] 本发明将于下文参照下列非限定实施例加以说明。

[0075] 实施例1

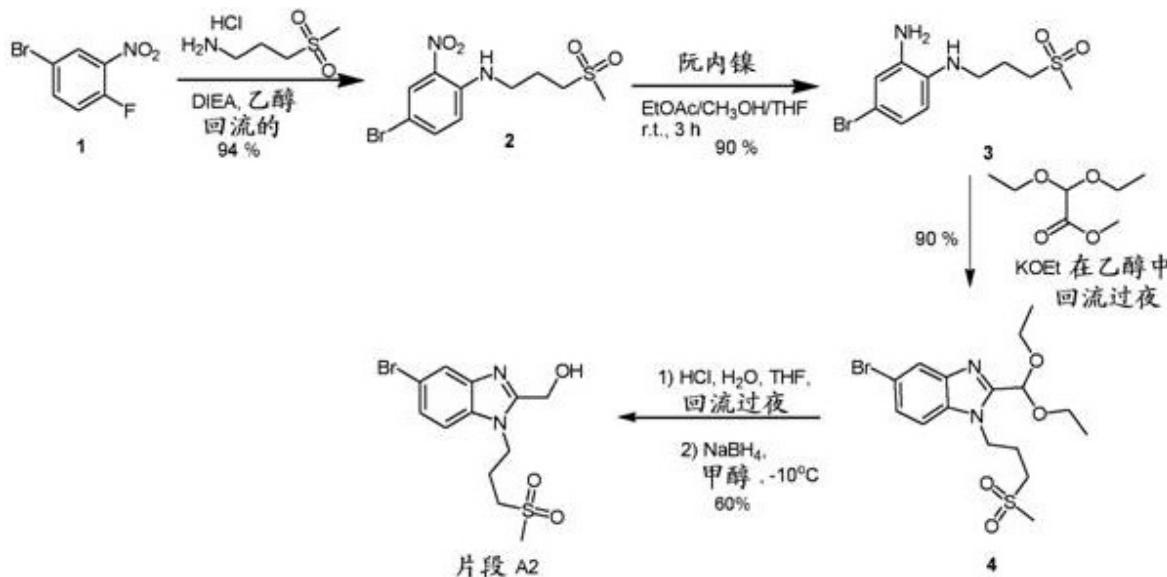
在流程5中给出合成本发明的代表性实施例的3-({5-溴-1-[3-(甲基磺酰基)丙基]-1H-苯并咪唑-2-基}甲基)-1-环丙基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(P2)的详细说明



流程5

在100 mL干燥烧瓶中,将片段A2 (750 mg, 2.14 mmol)、三苯基膦(645 mg, 2.46 mmol, 1.15 eq)和片段C1 (393 mg, 2.25 mmol, 1.05 eq)溶解在四氢呋喃(THF) (60 mL)中。将溶液放在N₂气氛下并通过注射器加入偶氮二羧酸二异丙酯(DIAD) (0.484 mL, 2.46 mmol, 1.15 eq)。将反应混合物在氮气气氛下在室温搅拌过夜。将混合物蒸发至干并通过制备型HPLC在RP Vydac Denali C18柱(10 μm, 250 g, 5 cm)上纯化,使用在水中的0.25% NH₄HCO₃-CH₃CN溶液作为洗提液。蒸发并在真空干燥后,得到620 mg (1.23 mmol, 57.5%)的白色固体。

[0076] 根据流程6所示进行{5-溴-1-[3-(甲基磺酰基)丙基]-1H-苯并咪唑-2-基}甲醇(片段A2)的合成

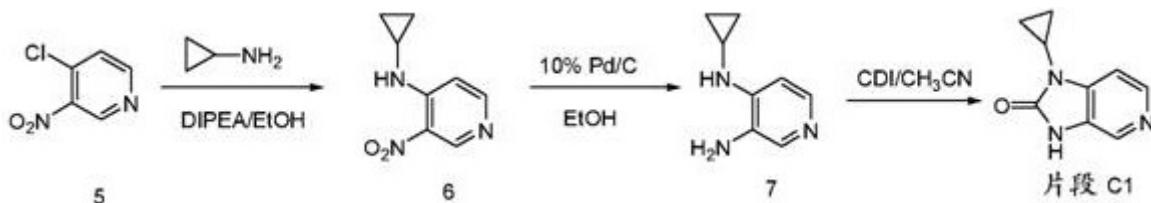


流程6

将化合物1 (7.6 g, 35 mmol)、3-(甲基磺酰基)丙-1-胺盐酸盐 (6 g, 35 mmol) 和二异丙基乙基胺(DIEA) (13.5 g, 105 mmol)溶解在乙醇(70 mL)中并回流14小时。使混合物冷却至20℃。将沉淀物过滤并用乙醇洗涤。得到11 g (94%) 化合物2的橙色粉末。将化合物2 (10 g, 29.7 mmol) 在甲醇(200 mL)、EtOAc (200 mL) 和THF (200 mL) 中用阮内镍(10 g)作为催化剂在20℃ (1大气压) 氢化3小时。吸收H₂ (3 eq)后,将催化剂过滤并将过滤液蒸发。得到10 g (90%) 化合物3的黑色固体。将化合物3 (10 g, 29.7 mmol) 和二甲氧基醋酸甲酯(9.2 g, 68.31 mmol) 在乙醇中的24 wt% KOEt (13.5 g, 38.5 mmol) 中搅拌并回流过夜。将混合物在真空下蒸发。加入水(200 mL)。加入醋酸将混合物中和。将混合物用醋酸乙酯(2x100 mL)萃取。将合并的有机层用饱和的NaHCO₃、盐水洗涤并通过Na₂SO₄干燥。在真空下除去溶剂后,得到12.3 g (90%) 化合物4的深色油。将化合物4 (12.3 g, 29.3 mmol) 在20℃的THF (100 mL) 中搅拌0.5小时使溶解。加入浓HCl (21 mL) 和H₂O (42 mL)。将混合物回流6小时,然后冷却至-10℃。加入CH₃OH (50 mL),随后小心加入NaBH₄ (24 g, 629 mmol)。将混合物在10℃搅拌0.5小时并在真空下浓缩。加入水(200 mL)。将混合物用醋酸乙酯(2x100 mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并通过Na₂SO₄干燥。在真空下将溶剂移除。将所得的固体用醋酸乙酯(2x5 mL)洗涤并在真空下干燥。得到6.8 g (60%) 片段A2的灰色固体。m/z = 347 & 349 (M+H)⁺Br模式。

[0077] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.20 (dq, $J=7.8, 7.5$ Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 3.16 - 3.24 (m, 2 H), 4.42 (t, $J=7.4$ Hz, 2 H), 4.73 (d, $J=6.0$ Hz, 2 H), 5.73 (t, $J=5.8$ Hz, 1 H), 7.42 (dd, $J=8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.79 - 7.83 (m, 1 H)

[0078] 如流程7所示进行1-(环丙基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(片段C1)的合成



流程7

在圆底烧瓶中加入3-硝基-4-氯吡啶(600 g, 3.8 mol)、无水EtOH (3L)、二异丙基乙胺(DIPEA) (1320 mL, 7.6 mol)和环丙胺(432 g, 7.6 mol)。将所得的溶液回流10小时。将反应物冷却至0°C，并通过过滤收集固体。将滤饼用冷乙醇(2x500 mL)洗涤后得到化合物6。将母液浓缩并分配在水(1000 mL)与醋酸乙酯(1000 mL)之间。将水层用醋酸乙酯(2x500 mL)萃取，通过MgSO₄干燥，过滤并浓缩后得到第二批产物(总计: 650 g, 96%)。将化合物6 (650 g, 3.65 mol)和10% Pd/C (50%水; 163 g)在EtOH (7L)中的悬浮液在50 psi H₂及室温下氢化16小时。将悬浮液通过Celite过滤并浓缩。将残留物在真空中干燥，得到化合物7 (490 g, 90.6%)。向化合物7 (490 g, 3.29 mol)于CH₃CN (4L)在0°C的溶液中加入羰基二咪唑(CDI) (559 g, 3.45 mol, 1.05 eq)，并将所得的混合物温热至室温并在室温搅拌16小时。通过过滤收集沉淀物并将固体用冷CH₃CN (2 X 1000 mL)洗涤。将固体在真空干燥后得到片段C1. (450 g, 78.2%)。

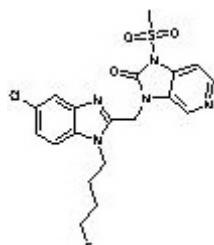
[0079] m/z = 176 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.84 - 0.91 (m, 2 H), 0.98 - 1.06 (m, 2 H), 2.89 (tt, $J=7.0, 3.5$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.19 (d, $J=5.5$ Hz, 1 H), 10.98 (br. s., 1 H)

[0080] 实施例2-27

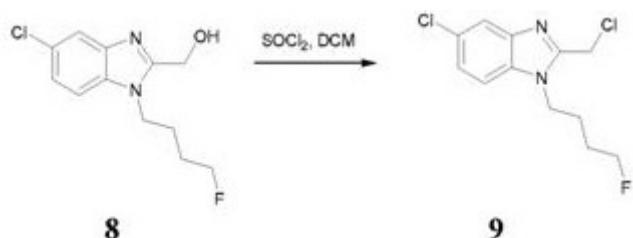
根据上面所述用于合成P2的方法制备衍生物P1和P3-P27。测试化合物P1-P27的RSV抑制活性(表1)。

[0081] 实施例28

合成3-((5-氯-1-(4-氟丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1-(甲基磺酰基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮(P34)

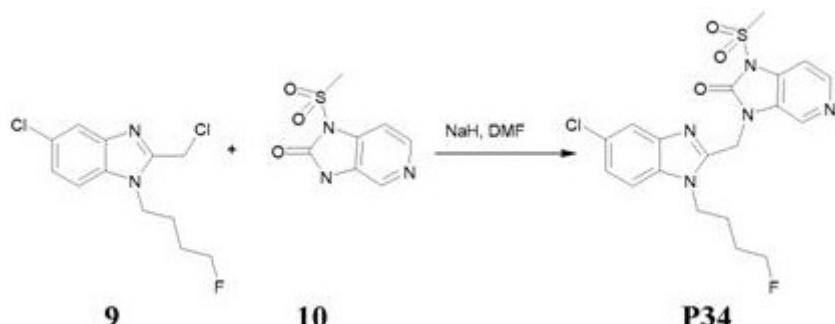


步骤1



在醇8 (363 mg, 1.414 mmol) 于30 mL二氯甲烷的溶液中逐滴加入亚硫酰氯 (336 mg, 2 eq) 在10 mL二氯甲烷中的溶液。将反应混合物在45°C 搅拌1小时。然后在真空将其浓缩, 得到所要的中间体9 (440 mg, 99%), 为HCl盐, 其原样用于下一步骤。

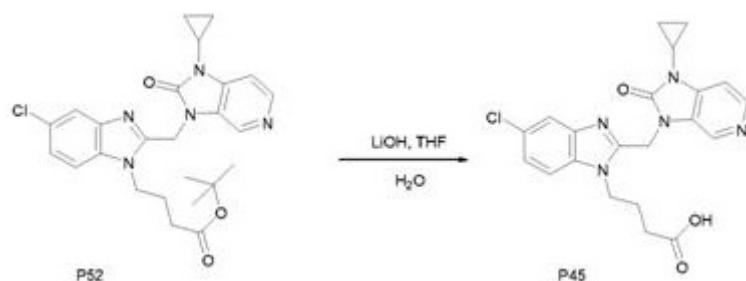
〔0082〕 步驟2



在1-(甲基磺酰基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮盐酸盐10 (720 mg, 2.626 mmol)于10 mL超干燥DMF的溶液中,在室温分批加入氢化钠(210 mg, 5.253 mmol, 在油中的60%分散液)。经20分钟后,逐滴加入5-氯-2-(氯甲基)-1-(4-氟丁基)-1H-苯并[d]咪唑盐酸盐9 (440 mg, 1.313 mmol)于5 mL DMF中的溶液。在室温持续搅拌过夜。然后将反应混合物用水(50 mL)稀释并用EtOAc (2x50 mL)萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,通过MgSO₄干燥,过滤并在真空下浓缩。将所得淡橙色的油在DCM中研磨并将沉淀物过滤。将其进一步用DCM洗涤,然后用异丙醚洗涤并在高真空下干燥,得到标题产物3-((5-氯-1-(4-氟丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1-(甲基磺酰基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮P34的白色固体,40%得率: $m/z = 452 (M+H)^+$ 。

[0083] 实施例29

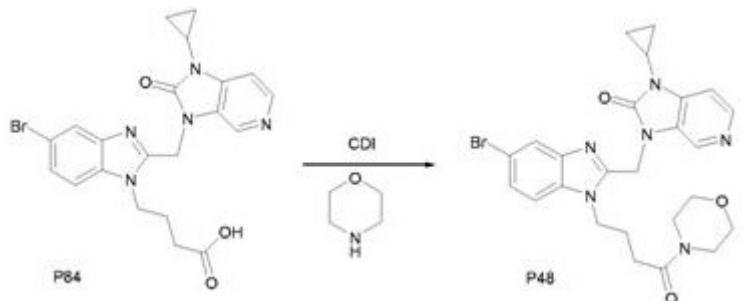
合成4-(5-氯-2-((1-环丙基-2-氧化-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁酸(P45)



在溶解于THF (100 mL) 的化合物P52 (2.8 g, 5.8 mmol) 中, 加入溶解在水 (25 mL) 中的氢氧化锂 (556 mg, 23 mmol)。将所得的混合物在室温搅拌过夜。然后将反应混合物倒入水中, 用氢氯酸的1M水溶液酸化至pH 4。将所得的混合物用二氯甲烷萃取。将有机层通过MgSO₄干燥并浓缩。将残留物通过柱层析法用二氯甲烷及甲醇纯化, 得到标题化合物P45, 为白色粉末 (2.37 g, 84%) ; $m/z = 426$ ($M+H$)⁺。

[0084] 实施例30

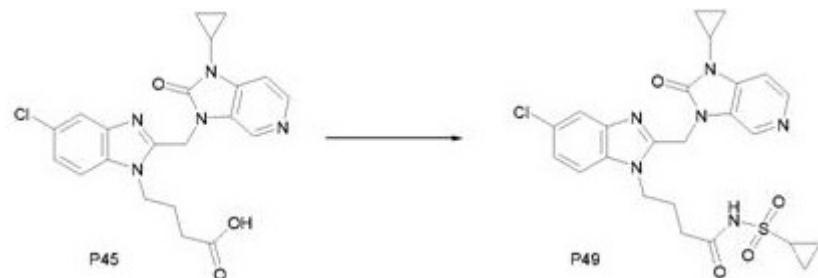
合成3-((5-溴-1-(4-吗啉代-4-氧代丁基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1-环丙基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮 (P48)



在溶解于乙腈(50 mL)的羧酸P44 (500 mg, 1 mmol)中, 一次性加入羰基二咪唑(207 mg, 2.3 mmol)。将混合物在50°C搅拌过夜。然后使其冷却至室温并加入吗啉(278 mg, 3.2 mmol)。将所得的混合物在室温搅拌4小时, 然后倒入水(50 mL)中并用二氯甲烷(30 mL)萃取。将有机层通过MgSO₄干燥, 然后浓缩。将残留物通过柱层析法使用二氯甲烷及甲醇纯化。分离为白色粉末的产物P48 (200 mg, 34%) ;*m/z* = 540 (M+H)⁺。

[0085] 实施例31

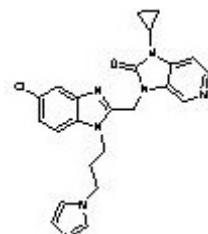
合成4-(5-氯-2-((1-环丙基-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(环丙基磺酰基)丁酰胺 (P49)



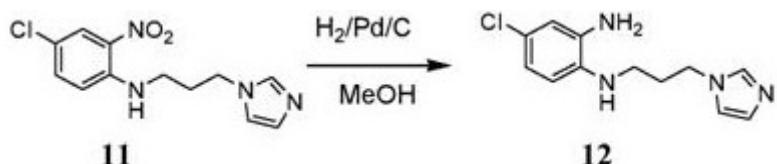
在P45 (500 mg, 1.17 mmol)的乙腈(50 mL)溶液中加入羰基二咪唑(210 mg, 1.3 mmol)。将所得的混合物在50°C搅拌2小时。然后使其冷却至室温并依序加入环丙基磺酰胺(157 mg, 1.29 mmol)和DBU (268 mg, 1.76 mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将所得的混合物倒入水(50 mL)中, 然后加入二氯甲烷(50 mL)。将混合物用氢氯酸的1M溶液酸化至pH 4, 然后用二氯甲烷萃取。将有机层通过MgSO₄干燥, 然后浓缩。将残留物通过柱层析法纯化, 得到P49 (487 mg, 78%), 为白色粉末; *m/z* = 544 (M+H)⁺。

[0086] 实施例32

合成3-((5-氯-1-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-1H-苯并咪唑-2-基)甲基)-1-环丙基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮 (P51)

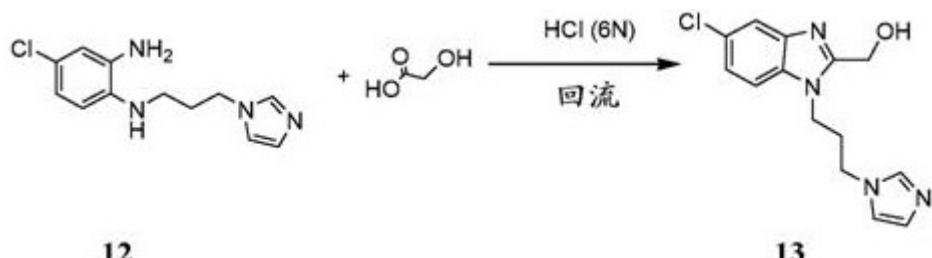


步骤1



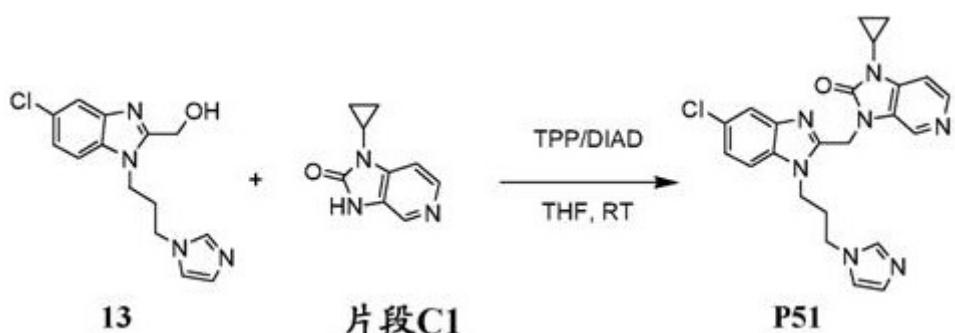
将4-氯-N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-2-硝基苯胺(11.5 g, 17.8 mmol)溶解在100 mL 甲醇(MeOH)中并在氮气氛围下加入在活性碳上的钯(10%, 120 mg, 0.1 eq)。将溶液在1巴下氢化16小时。将反应通过硅藻土过滤并将过滤液在真空浓缩且通过快速层析法纯化(梯度0至在CH₂Cl₂中的10%甲醇)，得到为固体的4-氯-N¹-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]苯-1,2-二胺(12, 2.18 g, 49%)；LCMS m/z = 251 (M+H)⁺。

[0087] 步骤2



于室温下,将乙醇酸(1.98 g, 26 mmol, 3 eq)添加至4-氯-N¹-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]苯-1,2-二胺(12, 2.18 g, 8.7 mmol)的HCl (6N, 20 mL)溶液中。将反应混合物加热至90 °C经16小时。冷却至环境温度后,将反应混合物用100 mL水稀释后通过加入NaHCO₃直到pH大约是7。加入CH₂Cl₂ (30 mL)并将有机层分离,将水层用额外的CH₂Cl₂ (20 mL)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤并在真空浓缩并通过快速层析法纯化(0至在CH₂Cl₂中的10% MeOH),得到{5-氯-1-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-1H-苯并咪唑-2-基}甲醇(13, 740 mg, 30%),为白色固体;LCMS m/z = 291 (M+H)⁺。

〔0088〕 步驟3

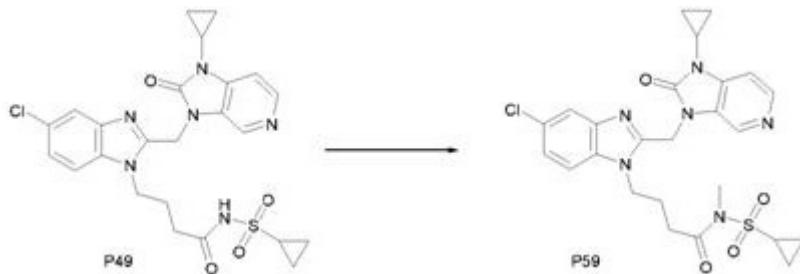


在100 mL烧瓶中,将{5-氯-1-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-1H-苯并咪唑-2-基}甲醇(13)(740 mg,2.54 mmol)、三苯基膦(667.5 mg,2.54 mmol,1 eq)和1-环丙基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮(片段C1)(443.3 mg,2.54 mmol,1 eq)溶解在四氢呋喃(THF)(60 mL)中。将溶液放在N₂气氛下并通过注射器加入偶氮二羧酸二异丙酯(DIAD)(0.752 mL,3.8 mmol,1.5 eq)。将反应混合物在室温及氮气氛下搅拌16小时。将混合物蒸发至干并通过制备型HPLC在RP SunFire Prep C18柱(0BD-10 μM,30x150 mm)上纯化,使用在水中的0.25% NH₄HCO₃-CH₃CN溶液作为洗提液。蒸发并在真空干燥后,得到3-({5-氯-1-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-1H-苯并咪唑-2-基}甲基)-1-环丙基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-

2-酮 (P51, 635 mg, 58%) 的白色固体; LCMS $m/z = 448$ ($M+H$)⁺。

[0089] 实施例33

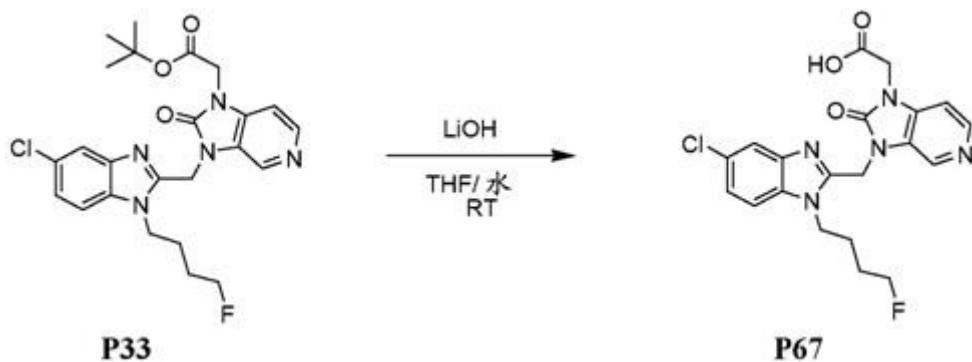
合成4-(5-氯-2-((1-环丙基-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-(环丙基磺酰基)-N-甲基丁酰胺 (P59)



在P49 (500 mg, 0.94 mmol) 的DMF (50 mL) 溶液中加入碳酸铯 (616 mg, 1.9 mmol)。将所得的混合物在室温搅拌1小时, 然后加入甲基碘 (0.059 mL, 1.9 mmol)。将所得的混合物在室温搅拌过夜。将混合物倒入水中, 然后用二氯甲烷萃取, 通过MgSO₄干燥并浓缩。将残留物通过柱层析法使用二氯甲烷及甲醇纯化, 得到P59 (120 mg, 21%) , 为白色粉末; $m/z = 544$ ($M+H$)⁺。

[0090] 实施例34

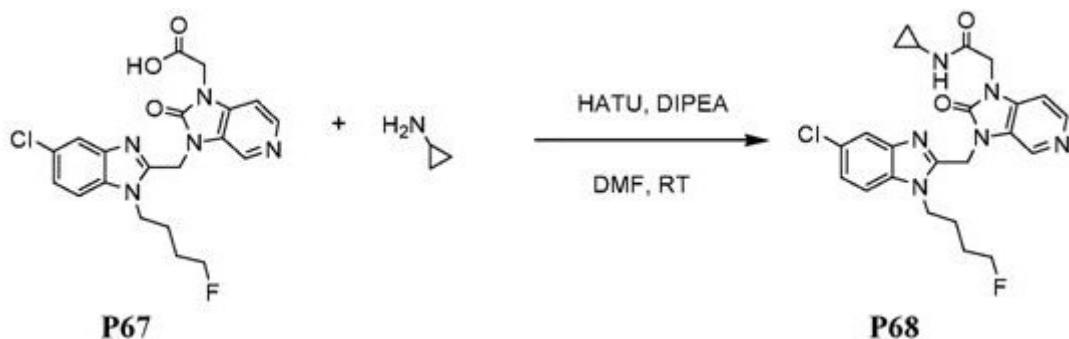
合成(3-{{[5-氯-1-(4-氟丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)醋酸 (P67)



在100 mL无水烧瓶中, 将(3-{{[5-氯-1-(4-氟丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)醋酸叔丁酯 (P33) (1.74 g, 3.49 mmol) 溶解在50 mL四氢呋喃/水混合物 (3/1) 中。将氢氧化锂 (167.3 mg, 6.98 mmol, 2 eq) 添加至溶液中并将混合物在室温搅拌16小时。将反应混合物用水 (20 mL) 稀释, 接着通过加入HCl水溶液 (1M) 直到pH大约是6。将二氯甲烷 (40 mL) 添加至反应混合物中并将有机层分离。将水层蒸发至干并在烘箱中干燥16小时, 得到(3-{{[5-氯-1-(4-氟丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)醋酸 (P67, 1.6 g, 100%) , 为白色固体; LCMS $m/z = 432$ ($M+H$)⁺。

[0091] 实施例35

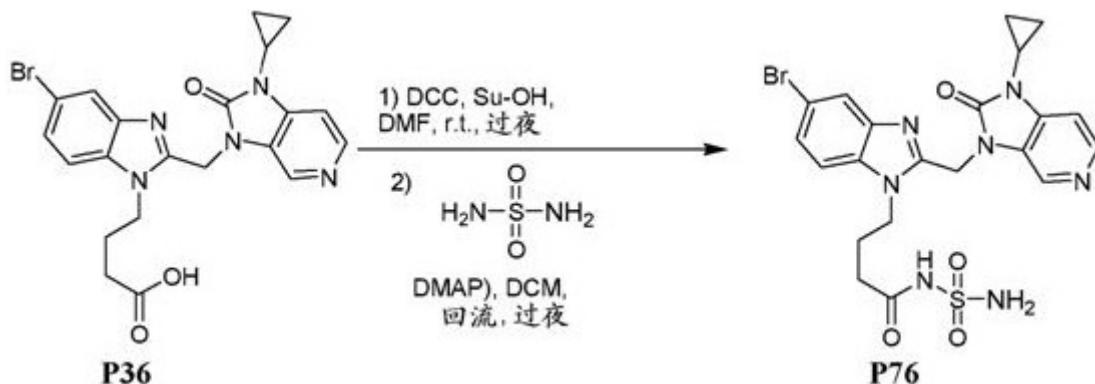
合成2-(3-{{[5-氯-1-(4-氟丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)-N-环丙基乙酰胺 (P68)



在100 mL无水烧瓶中, 将(3- {[5-氯-1-(4-氟丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-2-氧化-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)醋酸(P67, 300 mg, 0.69 mmol)、二异丙基乙胺(0.29 mL, 2.08 mmol, 3 eq)、环丙胺(60 μ L, 0.83 mmol, 1.2 eq)和2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐甲铵(HATU, 316.9 mg, 0.83 mmol, 1.2 eq)溶解在DMF(50 mL)中。将溶液放在N₂气氛下并在室温搅拌1小时。将反应混合物用水(20 mL)稀释并用二氯甲烷(50 mL)萃取。将有机层用MgSO₄干燥并蒸发。将残留物在二异丙醚/乙腈中进一步结晶。将固体过滤并在烘箱中干燥16小时, 得到2-(3-{[5-氯-1-(4-氟丁基)-1H-苯并咪唑-2-基]甲基}-2-氧化-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)-N-环丙基乙酰胺(P68, 86 mg, 26 %), 为白色固体; LCMS m/z = 471 (M+H)⁺。

[0092] 实施例36

合成4-(5-溴-2-((1-环丙基-2-氧化-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-N-氨基磺酰基丁酰胺(P76)



将化合物P36(4.5 g, 9.57 mmol)、DCC(2.0 g, 9.57 mmol)和SuOH(1.4 g, 12.4 mmol)在DMF(50 mL)中在20℃搅拌14小时。然后将混合物倒入冰-水(100 mL)中。将混合物用CH₂Cl₂(2*100 mL)萃取。将有机层用盐水洗涤, 通过MgSO₄干燥, 过滤并在真空干燥, 得到4.5 g中间体, 其无需进一步纯化而用于下一步骤。

[0093] 将先前的中间体(1.0 g, 1.76 mmol)、磺酰胺(0.51 g, 5.3 mmol)和DMAP(0.65 g, 5.3 mmol)在CH₂Cl₂(10 mL)中搅拌并回流14小时。然后将混合物在真空下蒸发。将残留物通过高效液相层析法(C18, 洗提液:CH₃CN/H₂O从15/85至35/65用10 mmol/L HC1作为缓冲液)纯化。收集纯的部分并将有机溶剂蒸发。加入10% NaHCO₃直到pH=8。将混合物过滤并将固体用H₂O(2*10 mL)洗涤。通过冷冻干燥法得到产物(80 mg, 得率10 %)。

[0094] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0.88-0.94 (m, 2 H) 1.03-1.10 (m, 2 H) 1.82-1.92 (m, 2 H) 2.20-2.28 (m, 2 H) 2.97 (q, $J=3.47$ Hz, 1 H) 4.34 (t, $J=7.98$ Hz, 2 H) 5.42 (s, 2 H) 7.29 (d, $J=5.10$ Hz, 1 H) 7.40 (dd, $J_1=8.68$ Hz, $J_2=1.74$ Hz, 1 H) 7.63 (d, $J=8.68$, 1 H) 7.80 (d, $J=1.74$ Hz, 1 H) 8.26 (d, $J=5.20$ Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H)

[0095] 实施例37-85

衍生物P28-33、P35-44、P46、47、50、P52-58、P60-66、P69-75和P77-P85根据上述方法制备。

[0096] 全部化合物P28-8测试RSV抑制活性(表2)。

[0097] 实施例86-89

衍生物P86-P89是根据上述方法和/或根据本领域已知的方法制备(表3)。

[0098] 通用实验的详细资料

HPLC-MS分析使用任一下列方法来进行：

方法1：

HPLC测量使用包括泵、二极管阵列检测器(DAD) (使用220 nm波长)、柱加热器及下列所指定柱的Agilent 1100模块来进行。来自柱的液流被分流至Agilent MSD Series G1946C和G1956A。MS检测器配置有API-ES (大气压电喷雾电离)。质谱通过从100扫描至1000来获得。毛细管针电压正离子化模式为2500 V, 及负离子化模式为3000 V。裂解电压为50 V。干燥气体温度以10 1/min的流速维持在350°C。反相HPLC于YMC-Pack ODS-AQ, 50x2.0 mm 5 mm柱上, 以0.8 mL/min的流速进行。使用二个移动相(移动相A:含0.1% TFA的水; 移动相B:含0.05% TFA的乙腈)。首先, 100% A保持1分钟。然后于4分钟内施用40% A及60% B的梯度并保持2.5分钟。使用2 mL的典型的注射体积。烘箱温度为50°C。(MS极性:正)

方法2：

HPLC测量使用包括泵、二极管阵列检测器(DAD) (使用220 nm波长)、柱加热器及下列所指定柱的Agilent 1100模块进行。来自柱的液流被分流至Agilent MSD Series G1946C和G1956A。MS检测器配置有API-ES (大气压电喷雾电离)。质谱通过从100扫描至1000来获得。毛细管针电压正离子化模式为2500 V, 及负离子化模式为3000 V。裂解电压为50 V。干燥气体温度以10 1/min的流速维持在350°C。反相HPLC于YMC-Pack ODS-AQ, 50x2.0 mm 5 mm柱上, 以0.8 mL/min的流速来进行。使用二个移动相(移动相A:含0.1% TFA的水; 移动相B:含0.05% TFA的乙腈)。首先, 90% A和10% B保持0.8分钟。然后于3.7分钟内施用20% A和80% B的梯度并保持3分钟。使用2 mL的典型的注射体积。烘箱温度为50°C。(MS极性:正)

方法3：

柱: Xterra MS C18 2.5 μ , 4.6 x 50 mm, 移动相A: 10mM NH₄OOCH+ 0.1% HCOOH的H₂O溶液, 移动相B: MeOH, 于50°C柱温度下, 使用1.5 mL/min的流速操作。梯度条件: t = 0 min: 65% A, 35% B; t = 3.5 min, 5% A, 95% B; t = 5.5 min, 5% A, 95% B; t = 5.6 min: 65% A, 35% B; t = 7 min, 65% A, 35% B。

[0099] 方法4:

柱: SunFire C18 3.5 μ 4.6x100mm, 移动相A: 10mM NH₄OOCH+ 0.1% HCOOH的H₂O溶液, 移动相B: MeOH, 于50°C柱温度下, 使用1.5 mL/min的流速操作。梯度条件: t = 0 min: 65% A, 35% B; t = 7 min, 5% A, 95% B; t = 9.6 min, 5% A, 95% B; t = 9.8 min: 65% A,

35% B; $t = 12$ min, 65% A, 35% B。

[0100] NMR光谱以¹H于400 MHz下操作,记录在Bruker 400光谱仪上。化学位移以ppm表示,及J值以Hz表示。峰裂数使用下列缩写来表示:d为双重峰,t为三重峰,m为多重峰等。薄层层析(TLC)于涂覆硅胶(Silicagel 60 F₂₅₄) (Merck KGaA)的5×10 cm薄铝板上进行。

[0101] 抗病毒活性

黑色96-孔透明底微量滴定板(荷兰阿姆斯特丹Corning公司),使用定制机器人系统,以一式两份填入于最终体积50 μ l培养基[无酚红RPMI培养基、10% FBS、0.04%庆大霉素(50 mg/mL)和0.5% DMSO]中的连续4-倍稀释的化合物。然后使用多点分配器(Thermo Scientific, Erembodegem, Belgium),于各孔加入100 μ l于培养基中的HeLa细胞悬浮液(5 \times 10⁴细胞/mL),接着加入50 μ l于培养基中的rgRSV224 (MOI = 0.02)病毒。rgRSV224为包括额外的GFP基因的工程病毒(Hallak等,2000)及为NIH (Bethesda, MD, USA)所核准。在各试验中包括培养基、病毒-感染和未-感染(mock-infected)对照组。细胞在37°C于5% CO₂气氛下培养。病毒暴露3天后,通过MSM激光显微镜(Tibotec, Beerse, Belgium)测量细胞中GFP表达来定量病毒的复制。EC₅₀定义为GFP表达的50%抑制浓度。同时,将化合物于一套白色96-孔微量滴定板(Corning)中培养3天,使用ATPlite试剂盒(PerkinElmer, Zaventem, Belgium),根据制造商的指示,通过测量细胞中ATP含量来测定HeLa细胞中化合物的细胞毒性。CC₅₀定义为50%细胞毒性的浓度。

[0102] 参考文献

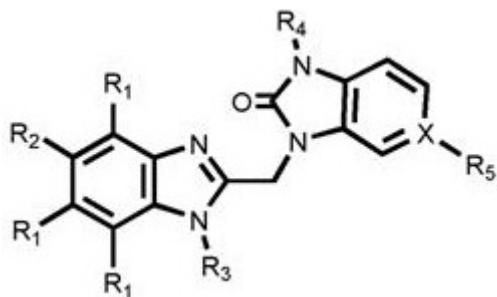
Hallak LK, Spillmann D, Collins PL, Peeples ME. 呼吸道合胞病毒感染的硫酸葡萄糖胺聚糖需求(Glycosaminoglycan sulfation requirements for respiratory syncytial virus infection). *J. Virol.* 740, 10508–10513 (2000)。

[0103] 心血管安全性的评价

在麻醉的豚鼠中评估本文描述的化合物及参考化合物BMS-433771对于心脏血流动力学和心电生理参数的效应。为了这个目的,在两组实验中测量体表心电图(ECG)、心率及平均动脉血压的特征。在第一组(n = 7)中,增加评估化合物的剂量(0.32、0.64、1.25、2.5、5和10 mg/kg)在15分钟间隔下静脉注射给药历时5分钟。在第二组(n = 7)中,根据相同的方案给予对应体积的媒介。此实验模式已知可容易检测通过化合物引起的ECG效应,其产生心脏电生理变化,包括延长QTc间隔,类似在人体预期的那些(De Clerck, F, Fundam. Clin. Pharm; 2002; 16: 125–139; Testai J. Appl. Toxicol; 2004; 24: 217–222)。

[0104] 参考化合物BMS-433771在麻醉的豚鼠模型中导致明显QTcB延长作用($p < 0.05$)的浓度是3.5 μ M,而根据本发明的代表性化合物只有在浓度高于18 μ M (P6)才显现明显的延长作用。

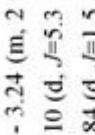
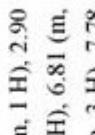
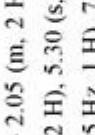
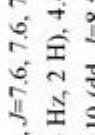
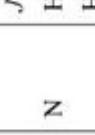
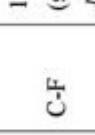
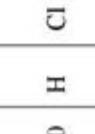
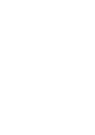
[0105] 表1



式(I)

| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | X-R ₅ | ¹ H NMR | WT 活性 EC ₅₀ (nM) | Tox CC ₅₀ (μM) |
|----|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|---|--------------------------------|------------------------------|
| P1 | H | Br | | | ▽ | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.97 - 1.06 (m, 2 H), 1.12 - 1.21 (m, 2 H), 1.61 - 1.82 (m, 4 H), 2.92 (ddd, <i>J</i> =7.0, 7.0, 3.5 Hz, 1 H), 4.34 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 2 H), 4.43 (dt, <i>J</i> =48.0, 5.0 Hz, 2 H), 5.35 (s, 2 H), 7.13 (dd, <i>J</i> =5.3, 0.8 Hz, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.38 (dd, <i>J</i> =8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.91 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 8.33 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H) | 0.033 | >9.83603 |
| P2 | H | Br | | | ▽ | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.87 - 0.98 (m, 2 H), 1.07 (m, <i>J</i> =5.3 Hz, 2 H), 2.14 (ddd, <i>J</i> =15.2, 7.8, 7.7 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.23 (m, <i>J</i> =15.3 Hz, 2 H), 4.49 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 2 H), 5.35 - 5.49 (m, 2 H), 7.30 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 7.44 (dd, <i>J</i> =8.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.65 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.82 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 8.27 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 8.37 - 8.51 (m, 1 H) | 0.034 | >9.83603 |
| P3 | H | Br | | | ▽ | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.01 (br. s., 2 H), 1.09 - 1.17 (m, 2 H), 2.11 - 2.25 (m, 2 H), 2.85 - 2.96 (m, 1 H), 2.90 (s, 3 H), 3.01 - 3.13 (m, 2 H), 4.47 - 4.59 (m, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 6.77 - 6.86 (m, 0 H), 7.06 - 7.13 (m, 0 H), 7.23 - 7.30 (m, 1 H), 7.27 (d, <i>J</i> =4.8 Hz, 1 H), 7.41 (dd, <i>J</i> =8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.94 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H) | 0.047 | >9.83603 |

| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | X-R ₅ | ¹ H NMR | WT 活性 EC ₅₀ (nM) | Tox CC ₅₀ (μM) |
|----|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|---|--------------------------------|------------------------------|
| P4 | H | Br | | | ▽ | ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.97 - 1.05 (m, 2 H), 1.14 - 1.22 (m, 2 H), 1.67 - 1.78 (m, 3 H), 1.80 - 1.92 (m, 2 H), 2.39 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 2 H), 2.96 (m, <i>J</i> =6.9, 3.4, 3.3 Hz, 1 H), 2.95 - 2.98 (m, 1 H), 4.37 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 7.14 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.39 (dd, <i>J</i> =8.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.92 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 8.34 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1 H), 8.72 (s, 1 H) | 0.077 | >9.83603 |
| P5 | H | Br | | | ▽ | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.92 (s, 2 H), 1.07 (m, <i>J</i> =5.5 Hz, 2 H), 1.44 - 1.57 (m, 2 H), 1.63 - 1.81 (m, 2 H), 2.88 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 4.35 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 7.01 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1 H), 7.29 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 7.40 (dd, <i>J</i> =8.5, 1.6 Hz, 1 H), 7.62 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H), 7.81 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H), 8.26 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H) | <0.150 | >100.839 |
| P6 | H | Cl | | | ▽ | ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.02 (m, <i>J</i> =3.7, 1.8, 1.8 Hz, 2 H), 1.16 (m, <i>J</i> =6.9, 1.9 Hz, 2 H), 2.22 (quin, <i>J</i> =7.5 Hz, 2 H), 2.93 (s, 3 H), 2.95 (m, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H), 3.10 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 2 H), 4.42 - 4.62 (m, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 7.15 (dd, <i>J</i> =5.3, 0.8 Hz, 1 H), 7.27 - 7.34 (m, 2 H), 7.76 (dd, <i>J</i> =1.8, 0.8 Hz, 1 H), 8.35 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H) | <0.150 | >9.83603 |
| P7 | H | Br | | | ▽ | ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.99 - 1.06 (m, 2 H), 1.10 - 1.17 (m, 2 H), 2.16 (m, <i>J</i> =7.6, 7.6, 7.6, 7.6 Hz, 2 H), 2.85 (s, 3 H), 2.93 (m, <i>J</i> =6.9, 6.9, 3.5 Hz, 1 H), 3.04 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 2 H), 4.49 - 4.56 (m, 2 H), 5.32 (s, 1 H), 5.32 (s, 2 H), 7.09 (m, <i>J</i> =7.0, 7.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.18 - 7.23 (m, 1 H), 7.24 - 7.29 (m, 1 H), 7.37 - 7.46 (m, 2 H), 7.93 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H) | <0.150 | >9.83603 |
| P8 | H | Br | | | ▽ | ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.97 - 1.06 (m, 2 H), 1.11 - 1.21 (m, 2 H), 1.71 - 1.86 (m, 6 H), 2.94 (m, <i>J</i> =7.0, 3.4, 3.4 Hz, 1 H), 3.45 - 3.57 (m, 2 H), 4.29 - 4.39 (m, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 7.13 (dd, <i>J</i> =5.3, 0.8 Hz, 1 H), 7.20 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.39 (dd, <i>J</i> =8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.92 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 8.33 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 8.67 (d, <i>J</i> =0.5 Hz, 1 H) | <0.205 | >9.83603 |

| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | X-R ₅ | ¹ H NMR | WT 活性 EC ₅₀ (nM) | Tox CC ₅₀ (μM) |
|-----|----------------|----------------|---|---|------------------|--|--------------------------------|------------------------------|
| P9 | H | Br |  |  | N | ¹ H NMR (400 MHz, ² J _{HF} -d) δ ppm 0.90 - 1.00 (m, 2 H), 1.11 (m, J=6.0 Hz, 2 H), 1.91 - 2.05 (m, 2 H), 2.84 - 2.96 (m, 4 H), 3.12 - 3.24 (m, 2 H), 4.34 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 5.48 - 5.59 (m, 1 H), 7.10 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J=8.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H) | 0.210 | >100, 839 |
| P10 | H | Cl |  |  | C-F | ¹ H NMR (400 MHz, ² J _{HF} -d) δ ppm 0.98 - 1.04 (m, 2 H), 1.09 - 1.17 (m, 2 H), 2.19 (m, J=7.6, 7.6, 7.6, 7.6 Hz, 1 H), 2.87 - 2.96 (m, 1 H), 2.90 (s, 3 H), 3.08 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 4.49 - 4.59 (m, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 6.81 (m, J=9.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1 H), 7.23 - 7.35 (m, 3 H), 7.78 (d, J=1.5 Hz, 1 H) | 0.230 | >9,83603 |
| P11 | H | Cl |  |  | C-F | ¹ H NMR (400 MHz, ² J _{HF} -d) δ ppm 0.98 - 1.04 (m, 2 H), 1.09 - 1.17 (m, 2 H), 1.59 - 1.68 (m, 2 H), 1.75 (m, J=7.5, 7.5, 7.4, 7.2 Hz, 2 H), 2.53 (br, s, 1 H), 2.89 (m, J=6.9, 3.4, 3.3 Hz, 1 H), 3.69 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 4.30 - 4.40 (m, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 6.76 - 6.83 (m, 1 H), 7.09 (dd, J=8.5, 4.3 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=1.3 Hz, 2 H), 7.29 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.76 (t, J=1.1 Hz, 1 H) | 0.253 | >9,83603 |
| P12 | H | Cl |  |  | C-H | ¹ H NMR (400 MHz, ² J _{HF} -d) δ ppm 0.99 - 1.06 (m, 2 H), 1.10 - 1.18 (m, 2 H), 1.58 - 1.67 (m, 2 H), 1.68 - 1.79 (m, 2 H), 2.59 (br, s, 1 H), 2.91 (m, J=7.1, 3.5, 3.3 Hz, 1 H), 3.68 (t, J=5.5 Hz, 2 H), 4.29 - 4.39 (m, 2 H), 5.31 - 5.31 (m, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 7.08 (m, J=7.6, 7.4, 7.4, 1.4 Hz, 2 H), 7.20 (dd, J=7.0, 1.8 Hz, 1 H), 7.22 - 7.25 (m, 2 H), 7.44 - 7.50 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H) | 0.307 | >9,83603 |
| P13 | H | Cl |  |  | N | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.88 - 0.95 (m, 2 H), 1.04 - 1.12 (m, 2 H), 1.38 - 1.49 (m, 2 H), 1.59 - 1.72 (m, 2 H), 2.94 - 3.03 (m, 1 H), 3.36 - 3.43 (m, 3 H), 4.34 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 4.55 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 7.25 - 7.33 (m, 2 H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.25 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H) | 0.454 | >9,83603 |

| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | X-R ₅ | ¹ H NMR | WT 活性 EC ₅₀ (nM) | Tox CC ₅₀ (μM) |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|---|--------------------------------|------------------------------|
| P14 | H | Br | | | N | ¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.92 (m, <i>J</i> =2.9 Hz, 2 H), 1.07 (m, <i>J</i> =5.1 Hz, 2 H), 1.37 - 1.49 (m, 2 H), 1.57 - 1.71 (m, 2 H), 2.99 (t, <i>J</i> =7.0, 3.5 Hz, 1 H), 3.38 (s, 2 H), 4.34 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 2 H), 4.48 (t, <i>J</i> =5.1 Hz, 1 H), 5.40 (s, 2 H), 7.29 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1 H), 7.39 (dd, <i>J</i> =8.4, 1.8 Hz, 1 H), 7.59 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.81 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H), 8.25 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H) | 0.523 >98.3603 | |
| P15 | H | Cl | | | N | ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ ppm 0.97 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 6 H), 1.02 (s, 2 H), 1.13 - 1.21 (m, 2 H), 1.40 - 1.50 (m, 2 H), 1.61 - 1.77 (m, 1 H), 2.91 (s, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 7.13 (dd, <i>J</i> =5.3, 0.8 Hz, 1 H), 7.22 (s, 2 H), 7.75 (dd, <i>J</i> =1.8, 0.6 Hz, 1 H), 8.33 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 8.63 (d, <i>J</i> =0.8 Hz, 1 H) | <0.620 >98.3603 | |
| P16 | H | Br | | | C-F | ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ ppm 0.96 - 1.04 (m, 2 H), 1.09 - 1.17 (m, 2 H), 1.59 - 1.65 (m, 2 H), 1.69 - 1.80 (m, 2 H), 2.44 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1 H), 2.44 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1 H), 2.90 (m, <i>J</i> =6.9, 3.4, 3.3 Hz, 1 H), 3.68 (m, <i>J</i> =5.6, 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 4.34 (m, <i>J</i> =7.8 Hz, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 6.80 (dd, <i>J</i> =9.5, 8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.09 (dd, <i>J</i> =8.7, 4.4 Hz, 1 H), 7.20 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H), 7.29 (dd, <i>J</i> =8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.37 (dd, <i>J</i> =8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.93 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H) | 0.744 >9.83603 | |
| P17 | H | Br | | | N | ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ ppm 0.90 (d, <i>J</i> =6.5 Hz, 6 H), 0.95 (m, <i>J</i> =3.5, 1.8, 1.8 Hz, 2 H), 1.10 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2 H), 1.32 - 1.45 (m, 2 H), 1.54 - 1.68 (m, 1 H), 2.84 (spt, <i>J</i> =3.5 Hz, 1 H), 4.14 - 4.26 (m, 2 H), 5.27 (s, 2 H), 7.06 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 7.10 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H), 7.31 (dd, <i>J</i> =8.5, 1.8 Hz, 1 H), 7.84 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H), 8.26 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H) | 0.808 >49.1802 | |
| P18 | H | Br | | | N | ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ ppm 0.98 - 1.05 (m, 2 H), 1.14 - 1.21 (m, 2 H), 1.60 - 1.79 (m, 4 H), 2.01 (s, 3 H), 2.89 - 2.97 (m, 1 H), 4.04 (t, <i>J</i> =6.1 Hz, 2 H), 4.34 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 2 H), 5.35 (s, 2 H), 7.13 (dd, <i>J</i> =5.3, 0.8 Hz, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.39 (dd, <i>J</i> =8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.92 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1 H), 8.34 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 8.68 (s, 1 H) | 1.07 >100.8339 | |

| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | X-R ₅ | ¹ H NMR | WT 活性 EC ₅₀ (nM) | Tox CC ₅₀ (μM) |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|--|--------------------------------|------------------------------|
| P19 | H | Cl | | | C-H | ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.98 - 1.05 (m, 2 H), 1.11 - 1.20 (m, 2 H), 1.15 (s, 9 H), 1.62 - 1.69 (m, 4 H), 2.90 (m, J=7.0, 3.4, 3.4 Hz, 1 H), 3.97 - 4.04 (m, 2 H), 4.37 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 7.01 - 7.12 (m, 2 H), 7.17 - 7.21 (m, 1 H), 7.22 - 7.24 (m, 2 H), 7.40 - 7.45 (m, 1 H), 7.74 - 7.78 (m, 1 H) | 2.59 | >9.83603 |
| P20 | H | Cl | | | C-F | ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.91 - 1.04 (m, 2 H), 1.10 - 1.19 (m, 2 H), 1.10 - 1.19 (m, 2 H), 1.15 (s, 9 H), 1.57 - 1.74 (m, 4 H), 2.90 (m, J=6.9, 3.4, 3.3 Hz, 1 H), 4.02 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 4.37 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 5.29 (s, 2 H), 6.79 (ddd, J=9.6, 8.6, 2.4 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=8.5, 4.3 Hz, 1 H), 7.20 - 7.38 (m, 4 H), 7.77 (t, J=1.1 Hz, 1 H) | 4.09 | >9.83603 |
| P21 | H | Br | | | N | ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.95 (m, J=3.5 Hz, 2 H), 1.09 (m, J=5.8 Hz, 2 H), 1.79 (m, J=6.7 Hz, 2 H), 2.04 - 2.14 (m, 8 H), 2.85 (spl, J=3.6 Hz, 1 H), 4.33 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 7.05 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=8.3, 1.6 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.26 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H) | 4.12 | >98.3603 |
| P22 | H | Br | | | C-F | ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.01 (m, J=3.6, 1.9, 1.9 Hz, 2 H), 1.13 (m, J=7.4, 1.6 Hz, 2 H), 1.59 - 1.73 (m, 4 H), 2.00 (s, 3 H), 2.89 (m, J=6.9, 6.9, 3.8, 3.5 Hz, 1 H), 4.01 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 4.35 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 5.29 (s, 2 H), 6.79 (td, J=9.2, 2.5 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=8.7, 4.4 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.24 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=1.8 Hz, 1 H) | <0.810 | >9.83603 |
| P23 | H | Br | | | | ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.96 - 1.04 (m, 2 H), 1.10 - 1.18 (m, 2 H), 1.65 - 1.83 (m, 4 H), 2.88 (m, J=6.9, 3.4, 3.3 Hz, 1 H), 4.31 - 4.39 (m, 3 H), 4.47 (t, J=5.3 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 6.79 (ddd, J=9.5, 8.7, 2.4 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=8.7, 4.4 Hz, 1 H), 7.17 - 7.25 (m, 2 H), 7.38 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=1.8 Hz, 1 H) | <1.6 | >9.83603 |

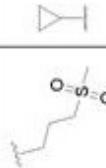
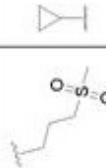
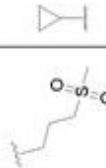
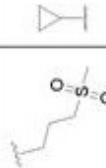
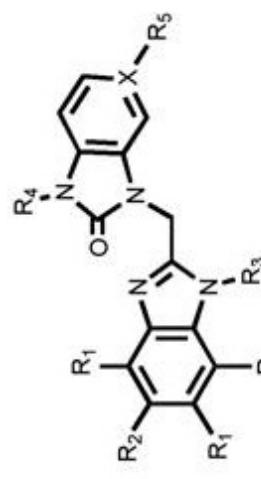
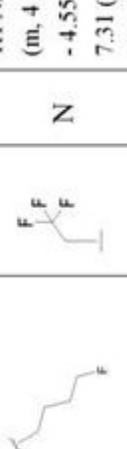
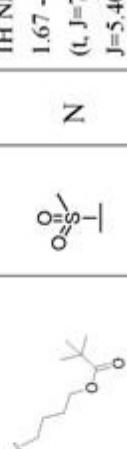
| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | X-R ₅ | ¹ H NMR | WT 活性 EC ₅₀ (nM) | Tox CC ₅₀ (μM) |
|-----|----------------|----------------|---|---|------------------|--|--------------------------------|------------------------------|
| P24 | H | Cl |  |  | C-H | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.85 - 0.96 (m, 2 H), 1.05 (m, J=5.3 Hz, 2 H), 2.08 (dt, J=14.4, 7.2 Hz, 2 H), 2.88 - 3.02 (m, 4 H), 3.20 (s, 2 H), 4.48 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 5.35 (s, 2 H), 6.96 - 7.15 (m, 2 H), 7.19 - 7.27 (m, 2 H), 7.30 (dd, J=8.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.59 - 7.76 (m, 2 H) | <0.150 | >9.83603 |
| P25 | H | Cl |  |  | C-H | ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.99 - 1.05 (m, 2 H), 1.11 - 1.17 (m, 2 H), 1.65 - 1.81 (m, 4 H), 2.86 - 2.94 (m, 1 H), 4.36 (m, J=5.8 Hz, 2 H), 4.46 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 7.02 - 7.12 (m, 2 H), 7.17 - 7.22 (m, 1 H), 7.22 - 7.25 (m, 2 H), 7.38 - 7.43 (m, 1 H), 7.76 (m, J=1.5 Hz, 1 H) | <0.150 | >9.83603 |
| P26 | H | Cl |  |  | N | ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.97 - 1.04 (m, 2 H), 1.14 - 1.22 (m, 2 H), 2.02 - 2.12 (m, 2 H), 2.47 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 2.93 (m, J=7.0, 3.4, 3.4 Hz, 1 H), 4.44 - 4.52 (m, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 7.14 (dd, J=5.3, 0.8 Hz, 1 H), 7.25 - 7.30 (m, 1 H), 7.75 (t, J=1.3 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.72 (d, J=0.5 Hz, 1 H) | <0.150 | >9.83603 |
| P27 | H | Br |  |  | N | ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.97 - 1.04 (m, 2 H), 1.13 - 1.22 (m, 2 H), 2.01 - 2.13 (m, 2 H), 2.47 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 2.93 (m, J=7.0, 3.4, 3.4 Hz, 1 H), 4.42 - 4.54 (m, 2 H), 4.42 - 4.54 (m, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 7.14 (dd, J=5.3, 0.8 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.73 (d, J=0.8 Hz, 1 H) | <0.150 | >9.83603 |

表2

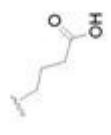
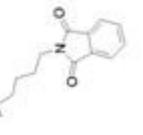
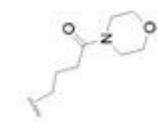


| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | X- R ₅ | ¹ H NMR | WT 活性 EC ₅₀ (nM) | SI CC ₅₀ / EC ₅₀ |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------------|--|--------------------------------|---|
| P28 | H | Cl | | | | ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.95 (d, J=6.5 Hz, 6 H), 0.98 - 1.05 (m, 2 H), 1.13-1.2 (m, 2 H), 1.35 - 1.46 (m, 2 H), 1.67-1.7 (m, 1 H), 2.87-1.9 (m, 1 H), 4.24 - 4.32 (m, 2 H), 5.29 (s, 2 H), 6.74 - 6.83 (m, 1 H), 7.07 (dd, J=8.7, 4.4 Hz, 1 H), 7.15 - 7.26 (m, 3 H), 7.76 (d, J=1.8 Hz, 1 H) | 2.32 | 14563 |
| P29 | H | Cl | | | N | | 0.08 | > 1 240 820 |
| P30 | H | Cl | | | N | | 0.09 | 1 000 000 |

| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | X-R ₅ | ¹ H NMR | WT活性 EC ₅₀ (nM) | SI CC ₅₀ / EC ₅₀ |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|--|-------------------------------|---|
| P31 | H | Cl | | Y | N | ¹ H NMR (400 MHz, ¹³ C, ¹⁵ N- ¹ H) δ ppm 0.95 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 6 H), 1.10 - 1.18 (m, 2 H), 1.35 - 1.45 (m, 2 H), 1.68-1.7 (m, 2 H), 2.87-2.9 (m, 1 H), 4.25 - 4.32 (m, 2 H), 5.29 (s, 2 H), 6.74 - 6.82 (m, 1 H), 7.07 (dd, <i>J</i> =8.5, 4.5 Hz, 1 H), 7.14 - 7.21 (m, 2 H), 7.37 (dd, <i>J</i> =8.5, 1.8 Hz, 1 H), 7.92 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H) | 0.19 | >267110 |
| P32 | H | Br | | Y | C-F | ¹ H NMR (400 MHz, ¹³ C, ¹⁵ N- ¹ H) δ ppm 1.48 (s, 9 H) 1.66 - 1.79 (m, 4 H) 4.29 (t, <i>J</i> =7.28 Hz, 2 H) 4.37 (t, <i>J</i> =5.14 Hz, 1 H) 4.46 - 4.51 (m, 1 H) 4.54 (s, 2 H) 5.41 (s, 2 H) 6.83 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 7.23 - 7.25 (m, 2 H) 7.76 (br. s, 1 H) 8.32 (d, <i>J</i> =5.52 Hz, 1 H) 8.66 (s, 1 H) | 2.53 | 25508 |
| P33 | H | Cl | | Y | N | ¹ H NMR (400 MHz, ¹³ C, ¹⁵ N- ¹ H) δ ppm 0.94 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 6 H), 0.99 - 1.06 (m, 2 H), 1.10 - 1.18 (m, 2 H), 1.33 - 1.44 (m, 2 H), 1.60 - 1.73 (m, 1 H), 2.83 - 2.93 (m, 1 H), 4.24 - 4.34 (m, 2 H), 5.33 (s, 2 H) 6.29 - 7.12 (m, 2 H) 7.15 - 7.25 | 0.09 | >1 048 580 |
| P35 | H | Cl | | Y | CH | ¹ H NMR (400 MHz, ¹³ C, ¹⁵ N- ¹ H) δ ppm 0.94 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 6 H), 0.99 - 1.06 (m, 2 H), 1.10 - 1.18 (m, 2 H), 1.33 - 1.44 (m, 2 H), 1.60 - 1.73 (m, 1 H), 2.83 - 2.93 (m, 1 H), 4.24 - 4.34 (m, 2 H), 5.33 (s, 2 H) 6.29 - 7.12 (m, 2 H) 7.15 - 7.25 | 2.63 | 33466 |

| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | X- R ₅ | ¹ H NMR | WT 活性 EC ₅₀ (nM) | SI CC ₅₀ / EC ₅₀ |
|-----|----------------|----------------|----------------|---|----------------------|---|--------------------------------|---|
| | | | | | | (m, 3 H), 7.36 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1 H), 7.75 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1 H) | | |
| P36 | H | Br | |  | N | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.02 (s, 2 H) 1.13 (s, 2 H) 2.03 (s, 2 H) 2.41 (s, 2 H) 3.14 (s, 1 H) 4.43 (s, 2 H) 5.67 (s, 2 H) 7.54 (s, 1 H) 7.71-7.90 (b, 3 H) 8.53-8.72 (b, 1) 8.80-8.99 (b, 1 H) | nd | nd |
| P37 | H | Cl | |  | N | ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.67 - 1.84 (m, 4 H) 4.32 (t, <i>J</i> =7.40 Hz, 2 H) 4.38 (t, <i>J</i> =5.14 Hz, 1 H) 4.44 - 4.55 (m, 3 H) 5.42 (s, 2 H) 7.02 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 7.21 - 7.31 (m, 2 H) 7.76 (d, <i>J</i> =1.00 Hz, 1 H) 8.39 (d, <i>J</i> =5.52 Hz, 1 H) 8.76 (s, 1 H) | 0.26 | >387686 |
| P38 | H | Br | |  | N | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.88 - 0.96 (m, 2 H), 1.02 - 1.12 (m, 2 H), 1.77 - 1.91 (m, 2 H), 2.09 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 2 H), 2.95 - 3.05 (m, 1 H), 3.22 - 3.53 (m, 2 H), 3.88 (t, <i>J</i> =6.0 Hz, 2 H), 4.31 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 7.30 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 7.41 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H), 7.59 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.08 (t, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.26 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H) | 0.22 | >445390 |
| P39 | H | Cl | |  | N | ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.17 (s, 9 H) 1.67 - 1.89 (m, 4 H) 3.56 (s, 3 H) 4.09 (t, <i>J</i> =6.02 Hz, 2 H) 4.34 (t, <i>J</i> =7.50 Hz, 2 H) 5.36 (s, 2 H) 7.24 - 7.30 (m, 3 H) 7.68 (dd, <i>J</i> =5.40, 0.88 Hz, 1 H) 7.72 - 7.77 (m, 1 H) 8.43 (d, <i>J</i> =5.52 Hz, 1 H) 8.86 (d, <i>J</i> =0.50 Hz, 1 H) | 0.27 | 124761 |

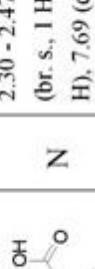
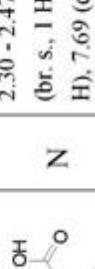
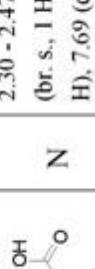
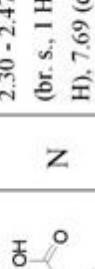
| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | X- R ₅ | ¹ H NMR | WT 活性 EC ₅₀ (nM) | SI CC ₅₀ / EC ₅₀ |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------------|---|--------------------------------|---|
| P40 | H | Cl | | | N | ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.67 - 1.85 (m, 4 H) 4.19 - 4.35 (m, 4 H) 4.38 (t, J=5.27 Hz, 1 H) 4.50 (t, J=5.14 Hz, 1 H) 5.41 (s, 2 H) 6.07 (t, J=55.00, 3.80 Hz, 1 H) 7.03 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.24 - 7.26 (m, 2 H) 7.71 - 7.81 (m, 1 H) 8.37 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.72 (s, 1 H) | 0.048 | 2000000 |
| P41 | H | Cl | | | N | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.60 - 1.82 (m, 4 H) 4.33 - 4.43 (m, 3 H) 4.46 - 4.52 (m, 1 H) 5.12 (s, 2 H) 5.49 (s, 2 H) 7.15 - 7.22 (m, 2 H) 7.26 - 7.33 (m, 2 H) 7.39 - 7.46 (m, 2 H) 7.65 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 8.21 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) | 0.16 | 503466 |
| P42 | H | Cl | | | N | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.61 - 1.80 (m, 4 H) 4.34 - 4.42 (m, 3 H) 4.49 - 4.52 (m, 1 H) 4.53 (s, 2 H) 5.45 (s, 2 H) 7.21 (m, J=4.77 Hz, 1 H) 7.29 (dd, J=8.78, 2.01 Hz, 1 H) 7.31 - 7.34 (m, 1 H) 7.65 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.67 - 7.71 (m, 2 H) 8.22 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H) | 1.68 | >59490 |
| P43 | H | Cl | | | N | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.43 - 1.54 (m, 2 H) 1.72 - 1.83 (m, 2 H) 3.40 - 3.47 (m, 2 H) 3.71 (s, 3 H) 4.33 - 4.41 (m, 2 H) 4.48 (t, J=5.02 Hz, 2 H) 5.49 (s, 2 H) 7.30 (dd, J=8.80, 1.80 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=6.27 Hz, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 8.37 (d, J=5.52 Hz, 1 H) 8.61 (s, 1 H) | 0.078 | >1285610 |
| P44 | H | Cl | | | N | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.87 - 0.94 (m, 2 H) 1.02 - 1.09 (m, 2 H) 1.93 - 2.04 (m, 2 H) 2.95 - 3.04 (m, 1 H) 3.25 - 3.30 (m, 2 H) 4.43 (t, J=7.28 Hz, 2 H) 5.40 (s, 2 H) 6.54 - 6.59 (m, 1 H) 7.22 - 7.32 (m, 3 H) 7.63 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 8.25 (d, J=4.77 Hz, 2 H) 8.23 - 8.28 (m, 1 H) 8.37 (s, 1 H) | 0.3 | 302162 |

| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | X- R ₅ | ¹ H NMR | WT 活性 EC ₅₀ (nM) | SI CC ₅₀ / EC ₅₀ |
|-----|----------------|----------------|---|----------------|----------------------|--|--------------------------------|---|
| P45 | H | Cl |  | Y | N | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.87 - 0.94 (m, 2 H), 1.02 - 1.08 (m, 2 H), 1.76 - 1.88 (m, 2 H), 2.11 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 2 H), 2.99 (m, 1 H), 4.33 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 7.25 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H), 7.26 - 7.31 (m, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H), 7.68 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H), 8.25 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H) | C. 5.15 | D. >19412 |
| P46 | H | Cl |  | Y | N | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.94 - 1.06 (m, 2 H) 1.14 - 1.22 (m, 2 H) 1.66 - 1.76 (m, 4 H) 2.92 - 3.03 (m, 1 H) 3.64 - 3.72 (m, 2 H) 4.33 - 4.42 (m, 2 H) 5.38 (s, 2 H) 7.10 (dd, <i>J</i> =5.27, 0.50 Hz, 1 H) 7.22 (dd, <i>J</i> =8.78, 1.76 Hz, 1 H) 7.27 - 7.30 (m, 1 H) 7.71 - 7.76 (m, 3 H) 7.81 - 7.86 (m, 2 H) 8.29 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 8.67 (s, 1 H) | 0.57 | >44185 |
| P47 | H | Cl |  | Y | N | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.86 - 0.95 (m, 2 H) 1.03 - 1.11 (m, 2 H) 1.61 - 1.75 (m, 4 H) 2.68 - 2.77 (m, 2 H) 2.94 - 3.02 (m, 1 H) 4.32 - 4.43 (m, 2 H) 5.39 (s, 2 H) 7.15 - 7.22 (m, 2 H) 7.24 - 7.31 (m, 2 H) 7.62 (d, <i>J</i> =8.53 Hz, 1 H) 7.64 - 7.71 (m, 2 H) 8.24 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.45 (d, <i>J</i> =4.27 Hz, 1 H) | 0.76 | 84254 |
| P48 | H | Br |  | Y | N | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.86 - 0.95 (m, 2 H) 1.03 - 1.12 (m, 2 H), 1.90 (dd, <i>J</i> =7.3, 7.3, 7.2, 6.9 Hz, 2 H), 2.39 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 2 H), 2.95 - 3.04 (m, 1 H), 3.40 (dt, <i>J</i> =17.9, 4.5 Hz, 4 H), 3.48 - 3.61 (m, 4 H), 4.36 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 7.28 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 7.41 (dd, <i>J</i> =8.5, 1.8 Hz, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.79 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H), 8.26 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H) | 0.97 | >102584 |

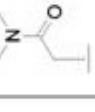
| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | X- R ₅ | ¹ H NMR | WT 活性 EC ₅₀ (nM) | SI CC ₅₀ / EC ₅₀ |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------------|--|--------------------------------|---|
| P49 | H | Cl | | ▽ | N | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.70 - 0.77 (m, 2 H), 0.80 - 0.87 (m, 2 H), 0.89 - 0.96 (m, 2 H) 1.02 - 1.10 (m, 3 H), 1.76 - 1.89 (m, 2 H), 2.13 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 2 H), 2.76 - 2.86 (m, 1 H), 3.01 (m, 1 H), 3.29 (dt, <i>J</i> =13.0, 6.5 Hz, 1 H), 4.33 (m, 1 H), 5.42 (s, 1 H), 7.18 (dd, <i>J</i> =8.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.28 (dd, <i>J</i> =5.3, 0.5 Hz, 1 H), 7.56 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H), 7.85 - 8.19 (m, 1 H), 8.25 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H) | 1.8 | >55412 |
| P50 | H | Cl | | ▽ | N | ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.94 - 1.03 (m, 2 H) 1.12 - 1.20 (m, 2 H) 1.90 - 2.01 (m, 2 H) 2.65 (t, <i>J</i> =8.00 Hz, 2 H) 2.85 - 2.93 (m, 1 H) 4.35 (t, <i>J</i> =7.50 Hz, 2 H) 5.32 (s, 2 H) 7.06 - 7.13 (m, 4 H) 7.19 - 7.24 (m, 2 H) 7.27 - 7.31 (m, 2 H) 7.75 (d, <i>J</i> =2.01 Hz, 1 H) 8.34 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 8.67 (d, <i>J</i> =0.50 Hz, 1 H) | 0.23 | 93799 |
| P51 | H | Cl | | ▽ | N | ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.92 - 1.05 (m, 2 H) 1.11 - 1.26 (m, 2 H) 2.09 - 2.30 (m, 2 H) 2.79 - 3.03 (m, 1 H) 4.08 (t, <i>J</i> =7.03 Hz, 2 H) 4.25 - 4.46 (m, 2 H) 5.28 (s, 2 H) 6.94 (t, <i>J</i> =1.25 Hz, 1 H) 7.03 (d, <i>J</i> =8.53 Hz, 1 H) 7.10 - 7.15 (m, 2 H) 7.23 (dd, <i>J</i> =8.66, 1.88 Hz, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.75 (d, <i>J</i> =1.76 Hz, 1 H) 8.34 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 8.73 (d, <i>J</i> =0.50 Hz, 1 H) | 0.25 | >401504 |

| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | X- R ₅ | ¹ H NMR | WT 活性 EC ₅₀ (nM) | SI CC ₅₀ / EC ₅₀ |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------------|--|--------------------------------|---|
| P52 | H | Cl | | Y | N | ¹ H NMR (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.85 - 0.96 (m, 2 H), 1.02 - 1.11 (m, 2 H), 1.35 (s, 9 H), 1.86 (s, 2 H), 2.29 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 2.99 (t, J=7.0, 3.5 Hz, 1 H), 4.34 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 7.25 - 7.34 (m, 2 H), 7.59 - 7.70 (m, 2 H), 8.26 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H) | 0.55 | 70937 |
| P53 | H | Cl | | | C- F | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.17 (m, J=7.03 Hz, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.21 - 3.28 (m, 2 H) 4.49 (t, J=7.28 Hz, 2 H) 4.85 (q, J=9.29 Hz, 2 H) 5.46 (s, 2 H) 6.94 - 7.04 (m, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 1 H) 7.31 (m, J=8.50 Hz, 1 H) 7.33 - 7.41 (m, 1 H) 7.64 - 7.67 (m, 1 H) 7.69 (d, J=8.78 Hz, 1 H) | 0.221 | 77253 |
| P54 | H | Cl | | Y | N | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.85 - 0.94 (m, 2 H) 1.01 - 1.15 (m, 2 H) 1.81 - 1.99 (m, 2 H) 2.26 - 2.45 (m, 2 H) 2.90 - 3.06 (m, 1 H) 4.34 - 4.54 (m, 2 H) 5.41 (s, 2 H) 7.24 - 7.36 (m, 2 H) 7.66 - 7.72 (m, 2 H) 8.26 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) | 0.072 | >1391750 |
| P55 | H | Cl | | | C- F | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.87 - 2.04 (m, 2 H) 2.28 - 2.46 (m, 2 H) 4.35 - 4.55 (m, 2 H) 4.78 - 5.01 (m, 2 H) 5.52 (s, 2 H) 7.31 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.64 - 7.67 (m, 1 H) 7.70 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H) | 0.024 | 2000000 |
| P56 | H | Cl | | | C- F | ¹ H NMR (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.61 - 1.85 (m, 4 H), 4.31 - 4.58 (m, 4 H) 4.87 (q, J=9.1 Hz, 2 H), 5.45 (s, 2 H), 6.92 - 7.06 (m, 1 H), 7.21 - 7.32 (m, 2 H), 7.36 (dd, J=8.8, 4.4 Hz, 1 H), 7.61 - 7.72 (m, 2 H) | 1.71 | >58644 |

| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | X- R ₅ | ¹ H NMR | WT 活性 EC ₅₀ (nM) | SI CC ₅₀ / EC ₅₀ |
|-----|----------------|----------------|----------------|---|----------------------|---|--------------------------------|---|
| P57 | H | Cl | |  | C- F | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.81 - 2.03 (m, 2 H) 2.27 - 2.44 (m, 2 H) 4.43 (t, J=7.53 Hz, 2 H) 4.85 (q, J=9.29 Hz, 2 H) 5.45 (s, 2 H) 6.91 - 7.07 (m, 1 H) 7.27 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 7.31 (dd, J=8.78, 2.01 Hz, 1 H) 7.35 (dd, J=8.66, 4.39 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=8.78 Hz, 1 H) | 1.1 | 92032 |
| P58 | H | Cl | |  | C- F | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.85 - 0.91 (m, 2 H) 1.02 - 1.08 (m, 2 H) 1.82 - 1.93 (m, 2 H) 2.30 - 2.43 (m, 2 H) 2.88 - 2.95 (m, 1 H) 4.42 (t, J=7.65 Hz, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 6.89 - 6.96 (m, 1 H) 7.17 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 7.22 (dd, J=8.53, 4.52 Hz, 1 H) 7.30 (dd, J=8.66, 1.88 Hz, 1 H) 7.66 - 7.70 (m, 2 H) | 0.49 | 104559 |
| P59 | H | Cl | |  | N | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.87 - 0.94 (m, 2 H), 1.01 - 1.15 (m, 6 H), 1.89 - 2.00 (m, 2 H), 2.82 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 2.94 - 3.02 (m, 1 H), 3.14 - 3.20 (m, 1 H), 3.17 (s, 3 H), 4.38 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 7.26 - 7.33 (m, 2 H), 7.64 - 7.69 (m, 2 H), 8.26 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.40 (br, s, 1 H) | 0.17 | >604770 |
| P60 | H | Cl | |  | N | ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d ₇) δ ppm 1.48 (s, 9 H), 1.79 - 1.90 (m, 2 H), 2.09 - 2.26 (m, 2 H), 4.27 - 4.38 (m, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 6.84 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.19 - 7.24 (m, 1 H), 7.25 - 7.31 (m, 1 H), 7.78 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.68 (s, 1 H) | 1.68 | >59486 |

| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | X- R ₅ | ¹ H NMR | WT 活性 EC ₅₀ (nM) | SI CC ₅₀ / EC ₅₀ |
|-----|----------------|----------------|---|---|----------------------|---|--------------------------------|---|
| P61 | H | Cl |  |  | N | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.84 - 2.01 (m, 2 H), 2.30 - 2.47 (m, 2 H), 4.34 - 4.59 (m, 4 H), 5.48 (s, 2 H), 7.24 (br. s, 1 H), 7.31 (dd, J=8.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H) | 10 | >9874 |
| P62 | H | Cl |  |  | C- F | ¹ H NMR (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.86 - 0.92 (m, 2 H), 1.01 - 1.08 (m, 2 H), 2.87 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 2.94 (t, J=6.9, 3.6 Hz, 1 H), 3.24 - 3.31 (m, 2 H), 3.35 - 3.43 (m, 4 H), 3.43 - 3.49 (m, 2 H), 4.58 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 5.46 (s, 2 H), 6.91 (ddd, J=10.2, 8.6, 2.6 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J=9.1, 2.5 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J=8.6, 4.6 Hz, 1 H), 7.26 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=2.0 Hz, 1 H) | 1.36 | >73334 |
| P63 | H | Cl |  |  | N | ¹ H NMR (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.88 - 0.93 (m, 2 H), 1.03 - 1.10 (m, 2 H), 1.85 - 1.94 (m, 2 H), 2.39 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 2.99 (t, J=7.0, 3.6 Hz, 1 H), 3.35 - 3.45 (m, 4 H), 3.48 - 3.56 (m, 4 H), 4.35 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 7.28 - 7.32 (m, 2 H), 7.63 - 7.71 (m, 2 H), 8.26 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H) | 1 | >98994 |
| P64 | H | Cl |  |  | N | ¹ H NMR (360 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.91 (m, J=2.93 Hz, 2 H) 1.07 (s, 2 H) 2.88 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 2.99 (t, J=6.95, 3.48 Hz, 1 H) 3.30 (m, J=4.80 Hz, 2 H) 3.37 - 3.50 (m, 6 H) 4.59 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 5.52 (s, 2 H) 7.27 (s, 2 H) 7.58 - 7.71 (m, 2 H) 8.24 (d, J=5.12 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H) | 1.45 | >68795 |

| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | X-R ₅ | ¹ H NMR | WT 活性 [‡] EC ₅₀ (nM) | SI CC ₅₀ / EC ₅₀ |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|--|---|---|
| P65 | H | Cl | | | N | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.90 (m, 2 H), 2.37 (dd, <i>J</i> =16.3, 11.3 Hz, 2 H), 4.42 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 5.47 (s, 2 H), 7.22 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 7.31 (m, 2 H), 7.69 (m, 2 H), 8.23 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H) | 2.06 | >48603 |
| P66 | H | Cl | | | N | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.44 (br. s, 2 H), 0.63 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2 H), 1.90 (m, 2 H), 2.37 (m, 2 H), 2.60 - 2.69 (m, 1 H), 4.42 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 5.48 (s, 2 H), 7.21 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1 H), 7.31 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.69 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 2 H), 8.23 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1 H), 8.35 (d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H) | 1.995 | >55811 |
| P67 | H | Cl | | | N | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.37 - 0.49 (m, 2 H) 0.60 - 0.67 (m, 2 H) 1.63 - 1.71 (m, 1 H) 1.72 - 1.80 (m, 3 H) 2.65 (td, <i>J</i> =7.28, 3.76 Hz, 1 H) 4.34 - 4.43 (m, 3 H) 4.53 (t, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 4.57 (s, 2 H) 5.50 (s, 2 H) 7.30 (dd, <i>J</i> =8.66, 1.88 Hz, 1 H) 7.43 (d, <i>J</i> =5.77 Hz, 1 H) 7.62 - 7.70 (m, 2 H) 8.36 (d, <i>J</i> =5.52 Hz, 1 H) 8.40 (d, <i>J</i> =4.27 Hz, 1 H) 8.57 (s, 1 H) | 1.25 | 48249 |
| P68 | H | Cl | | | N | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.58 - 1.79 (m, 4 H) 4.26 (s, 2 H) 4.32 - 4.42 (m, 3 H) 4.47 - 4.53 (m, 1 H) 5.44 (s, 2 H) 7.10 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 7.28 (dd, <i>J</i> =8.53, 2.01 Hz, 1 H) 7.64 (d, <i>J</i> =8.78 Hz, 1 H) 7.69 (d, <i>J</i> =1.76 Hz, 1 H) 8.17 (d, <i>J</i> =5.27 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) | 10 | >10299 |

| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | X- R ₅ | ¹ H NMR | WT 活性 EC ₅₀ (mM) | SI CC ₅₀ / EC ₅₀ |
|-----|----------------|----------------|---|----------------|----------------------|--|--|---|
| P69 | H | Cl |  | Y | C-F | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.76 - 0.95 (m, 2 H) 0.98 - 1.11 (m, 2 H) 1.53 - 1.80 (m, 4 H) 2.82 - 3.02 (m, 1 H) 4.32 - 4.42 (m, 3 H) 4.46 - 4.54 (m, 1 H) 5.29 (s, 2 H) 6.89 (m, J=7.50, 2.50, 2.50 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=8.78, 2.26 Hz, 1 H) 7.21 (dd, J=8.53, 4.77 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=8.53, 2.01 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=2.01 Hz, 1 H) | | |
| P70 | H | Cl |  | Y | CH | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.87 - 0.94 (m, 2 H) 1.02 - 1.11 (m, 2 H) 2.00 (quin, J=7.40 Hz, 2 H) 2.60 (t, J=7.53 Hz, 2 H) 2.90 - 2.99 (m, 1 H) 4.41 (t, J=7.53 Hz, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 7.01 - 7.07 (m, 1 H) 7.07 - 7.13 (m, 1 H) 7.21 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.29 (dd, J=8.66, 1.88 Hz, 1 H) 7.61 - 7.69 (m, 2 H) | 0.631 | >159787 |
| P71 | H | Cl | | | N |  | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.60 - 1.79 (m, 4 H) 2.85 (s, 3 H) 3.10 (s, 3 H) 4.34 - 4.42 (m, 3 H) 4.51 (t, J=5.40 Hz, 1 H) 4.85 (s, 2 H) 5.46 (s, 2 H) 7.21 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.29 (dd, J=8.78, 2.01 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.21 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) | 2.5 |
| P72 | H | Cl | | | N |  | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.58 - 1.79 (m, 4 H) 2.62 (d, J=4.52 Hz, 3 H) 4.31 - 4.42 (m, 3 H) 4.47 - 4.56 (m, 3 H) 5.45 (s, 2 H) 7.21 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.29 (dd, J=8.66, 1.88 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=4.52 Hz, 1 H) 8.22 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H) | 3.16 |

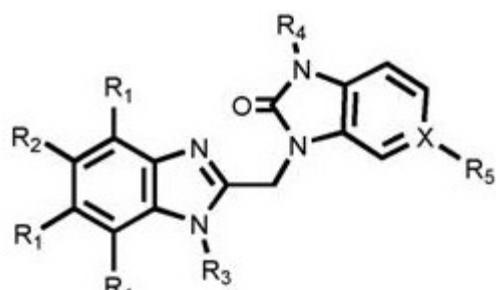
| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | X- R ₅ | ¹ H NMR | WT 活性 EC ₅₀ (nM) | SI CC ₅₀ / EC ₅₀ |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------------|--|--------------------------------|---|
| P73 | H | Cl | | ▽ | C-F | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.86 - 0.94 (m, 2 H) 1.01 - 1.09 (m, 2 H) 2.05 (quin, J=7.40 Hz, 2 H) 2.62 (t, J=7.40 Hz, 1 H) 2.89 - 3.00 (m, 1 H) 4.41 (t, J=7.40 Hz, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 6.88 - 6.97 (m, 1 H) 7.17 (dd, J=9.03, 2.26 Hz, 1 H) 7.22 (dd, J=8.53, 4.52 Hz, 1 H) 7.30 (dd, J=8.66, 1.63 Hz, 1 H) 7.63 - 7.69 (m, 2 H) | 1.58 | 23633 |
| P74 | H | Br | | ▽ | N | ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.98-1.05 (m, 2 H) 1.13-1.20 (m, 2 H) 1.58-1.66 (m, 2 H) 1.97-2.07 (m, 2 H) 2.18-2.26 (m, 2 H) 2.87-2.97 (m, 3 H) 3.10 (t, J=6.01 Hz, 2 H) 4.03 (t, J=5.55 Hz, 2 H) 4.37 (t, J=7.41 Hz, 2 H) 5.36 (s, 2 H) 7.15 (d, J=5.12 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=8.65 Hz, 1 H) 7.38 (dd, J=8.65 Hz, J2=1.74 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 8.35 (d, J=5.12 Hz, 1 H) 8.68 (s, 1 H) | 1.18 | >84529 |
| P75 | H | Br | | ▽ | N | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0.85-0.92 (m, 2 H) 1.00-1.08 (m, 2 H) 1.89-1.98 (m, 2 H) 2.20-2.29 (m, 2 H) 2.71 (br, 2 H) 2.99 (q, J=3.47 Hz, 1 H) 3.58 (br, 2 H) 3.73 (t, J=6.53 Hz, 2 H) 4.35 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 5.39 (s, 2 H) 7.27 (d, J=5.20 Hz, 1 H) 7.39 (dd, J1=8.68 Hz, J2= 1.74 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.68, 1 H) 7.80 (d, J=1.74 Hz, 1 H) 8.23 (d, J= 5.20 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) | 0.2 | >444590 |
| P76 | H | Br | | ▽ | N | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0.88-0.94 (m, 2 H) 1.03-1.10 (m, 2 H) 1.82-1.92 (m, 2 H) 2.20-2.28 (m, 2 H) 2.97 (q, J=3.47 Hz, 1 H) 4.34 (t, J=7.98 Hz, 2 H) 5.42 (s, 2 H) 7.29 (d, J=5.10 Hz, 1 H) 7.40 (dd, J1=8.68 Hz, J2= 1.74 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.68, 1 H) 7.80 (d, J=1.74 Hz, 1 H) 8.26 (d, J= 5.20 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H) | 0.47 | >214887 |

| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | X- R ₅ | ¹ H NMR | WT 活性 EC ₅₀ (nM) | SI CC ₅₀ / EC ₅₀ |
|--------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------------|--|--------------------------------|---|
| E. P77 | F. H | G. Br | | | N | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0.88-0.94 (m, 2 H) 1.03-1.10 (m, 2 H) 1.84-1.94 (m, 2 H) 2.36 (t, J=7.08 Hz, 2 H) 2.76 (s, 6 H) 2.99 (q, J=3.47 Hz, 1 H) 4.34 (t, J=7.45 Hz, 2 H) 5.41 (s, 2 H) 7.29 (d, J=5.10 Hz, 1 H) 7.41 (dd, J1=8.68 Hz, J2=1.74 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=8.68, 1 H) 7.80 (d, J=1.74 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=5.20 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H) | 1.1 | >22961 |
| P78 | H | Br | | | N | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0.87-0.94 (m, 2 H) 0.96 (t, J=7.31 Hz, 3 H) 1.03-1.10 (m, 2 H) 1.56-1.71 (m, 2 H) 1.82-1.94 (m, 2 H) 2.35 (t, J=6.85 Hz, 2 H) 3.00 (q, J=3.47 Hz, 1 H) 3.25 (t, J=7.47, 2 H) 4.34 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 5.41 (s, 2 H) 7.29 (d, J=5.20 Hz, 1 H) 7.39 (dd, J1=8.68 Hz, J2=1.74 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.68, 1 H) 7.80 (d, J=1.74 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=5.20 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 11.52-11.93 (br, 1 H) | 1.73 | >57893 |
| P79 | H | Br | | | N | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0.85-0.91 (m, 2 H) 1.01-1.08 (m, 2 H) 1.86-1.96 (m, 2 H) 2.77 (d, J=7.12 Hz, 2 H) 2.97 (q, J=3.47 Hz, 1 H) 3.15 (s, 3 H) 3.31 (s, 3 H) 4.35 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 5.40 (s, 2 H) 7.27 (d, J=5.10 Hz, 1 H) 7.40 (dd, J1=8.68 Hz, J2=1.74 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=8.68, 1 H) 7.78 (d, J=1.74 Hz, 1 H) 8.24 (d, J=5.20 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H) | 0.56 | >177178 |
| P80 | H | Br | | | N | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0.88-0.95 (m, 2 H) 1.03-1.10 (m, 2 H) 1.80-1.90 (m, 2 H) 2.35 (d, J=7.12 Hz, 2 H) 2.99 (q, J=3.47 Hz, 1 H) 3.15 (s, 3 H) 4.35 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 5.41 (s, 2 H) 7.29 (d, J=5.20 Hz, 1 H) 7.40 (dd, J1=8.68 Hz, J2=1.74 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.68, 1 H) 7.80 (d, J=1.74 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=5.20 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 11.60-12.14 (br, 1 H) | 1 | >99444 |

| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | X- R ₅ | ¹ H NMR | WT 活性 EC ₅₀ (nM) | SI CC ₅₀ / EC ₅₀ |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------------|--|--------------------------------|---|
| P81 | H | Br | | ○ | N | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0.85 (t, J=7.48 Hz, 3 H) 0.89-0.94 (m, 2 H) 1.03-1.10 (m, 2 H) 1.30-1.40 (m, 2 H) 1.53-1.62 (m, 2 H) 1.81-1.89 (m, 2 H) 2.27 (t, J=6.85 Hz, 2 H) 3.00 (q, J=3.47 Hz, 1 H) 3.16-3.22 (m, 2 H) 4.34 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 5.41 (s, 2 H) 7.29 (d, J=5.20 Hz, 1 H) 7.39 (dd, J1=8.68 Hz, J2= 1.74 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.68, 1 H) 7.79 (d, J=1.74 Hz, 1 H) 8.24 (d, J= 5.20 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 11.24-12.53 (br, 1 H) | 7.25 | >13798 |
| P82 | H | Br | | ○ | N | ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0.89-0.94 (m, 2 H) 1.03-1.10 (m, 2 H) 1.80-1.90 (m, 2 H) 2.15 (t, J=7.12 Hz, 3 H) 2.99 (q, J=3.25 Hz, 1 H) 4.33 (t, J=7.40 Hz, 2 H) 5.41 (s, 2 H) 6.83 (bs, 1 H) 7.30 (d, J=5.40 Hz, 1 H) 7.34 (bs, 1 H) 7.40 (dd, J1=8.40 Hz, J2= 2.00 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.40, 1 H) 7.80 (d, J=2.00 Hz, 1 H) 8.26 (d, J= 5.3 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H) | 0.58 | >85761 |
| P83 | H | Br | | ○ | N | ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.01-1.09 (m, 2 H) 1.17-1.24 (m, 2 H) 2.05-2.14 (m, 2 H) 2.20-2.27 (m, 2 H) 2.76 (d, J=4.55 Hz, 3 H) 2.96-3.02 (m, 1 H) 4.37 (t, J=6.82 Hz, 2 H) 5.38 (s, 2 H) 5.90 (bs, 1 H) 7.28-7.33 (m, 2 H) 7.38 (d, J=8.77 Hz, 1 H) 7.82 (bs, 1 H) 8.39 (bs, 1 H) 8.70 (bs, 1 H) | 0.9 | >111709 |
| P84 | H | Cl | | ○ | N | ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.56 - 1.67 (m, 2 H), 1.71 - 1.83 (m, 3 H), 3.67 (t, J=6.02 Hz, 2 H), 4.27 - 4.35 (m, 2 H), 4.50 (q, J=8.53 Hz, 2 H), 5.41 (s, 2 H), 7.01 (d, J=5.52 Hz, 1 H), 7.23 - 7.29 (m, 2 H), 7.75 (t, J=1.25 Hz, 1 H), 8.37 (d, J=5.27 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H) | | |

| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | X- R ₅ | ¹ H NMR | WT 活性 EC ₅₀ (nM) | SI CC ₅₀ / EC ₅₀ |
|------|----------------|----------------|---|---|----------------------|---|--------------------------------|---|
| P85 | H | Cl |  |  | C-F | ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ ppm 1.58 - 1.68 (m, 2 H), 1.69 - 1.82 (m, 2 H), 1.89 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1 H), 3.66 (q, <i>J</i> =5.8 Hz, 2 H), 4.25 - 4.37 (m, 2 H), 4.48 (q, <i>J</i> =8.5 Hz, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 6.84 (td, <i>J</i> =9.0, 2.4 Hz, 1 H), 6.96 (dd, <i>J</i> =8.5, 4.0 Hz, 1 H), 7.26 (s, 2 H), 7.37 (dd, <i>J</i> =8.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H) | | |
| Ref1 | H | H | | | | N | 2.5 | >4315 |
| Ref2 | H | H | | | | N | 3.98 | >27750 |

表3



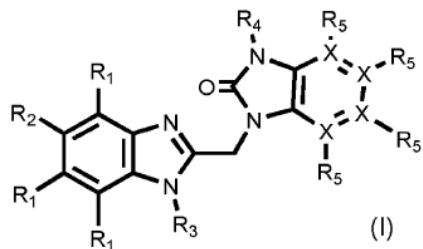
式 (I)

| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | X-R ₅ |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|
| P86 | H | Cl | | | C-F |
| P87 | H | Cl | | | C-F |
| P88 | H | Cl | | | C-H |
| P89 | H | Cl | | | N |

。

Abstract

The present invention relates to benzimidazole respiratory syncytial virus inhibitors. The present invention relates to benzimidazoles having inhibitory activity on RSV replication and having the formula,



the prodrugs, N-oxides, addition salts, quaternary amines, metal complexes and stereochemically isomeric forms thereof, compositions containing these compounds as active ingredient and processes for preparing these compounds and compositions.