



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102712632 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 03

(21) 申请号 201180005973. 9

(22) 申请日 2011. 01. 14

(30) 优先权数据

61/295, 576 2010. 01. 15 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 07. 13

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2011/021279 2011. 01. 14

(87) PCT申请的公布数据

W02011/088303 EN 2011. 07. 21

(71) 申请人 吉里德科学公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 E · 卡纳勒斯 L · S · 宗

M · O · H · 科拉克 E · 多尔夫勒

S · E · 拉泽维斯 W · 勒维

M · 莫特兹曼 P · A · 莫加纳利

W · J · 沃特金斯

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专  
利商标事务所 11038

代理人 李华英

(51) Int. Cl.

C07D 409/12 (2006. 01)

C07D 409/14 (2006. 01)

C07D 493/04 (2006. 01)

A61K 31/381 (2006. 01)

A61K 31/4436 (2006. 01)

A61P 31/00 (2006. 01)

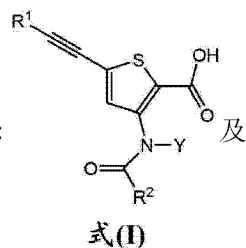
权利要求书 18 页 说明书 107 页

(54) 发明名称

黄病毒科病毒的抑制剂

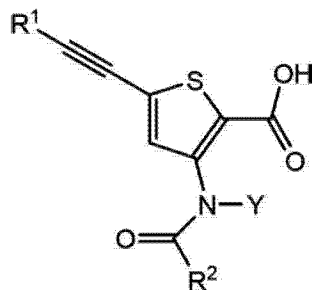
(57) 摘要

提供了式 (I) 的化合物：



其可药用盐和酯类。提供了用于治疗黄病毒科病毒感染、特别是丙型肝炎感染的化合物、组合物和方法。

1. 式 I 的化合物：



式 (I)，

或其可药用盐或其酯，其中：

$R^1$  选自任选取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选取代的  $C_{2-12}$  炔基、任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-14}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基烷基、任选取代的 3-18 元杂环基烷基和任选取代的  $C_{6-18}$  芳基烷基，

其中每个取代的  $R^1$  被一个或多个  $Q^1$  取代；

$Q^1$  各自独立地选自

卤素、氧代、氧化物、 $-NO_2$ 、 $-N(=O)$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}S(O)R^{11}$ 、 $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$ 、 $-OP(O)R^{11}R^{12}$ 、 $-P(O)R^{11}R^{12}$ 、 $-P(O)OR^{11}R^{12}$ 、 $-P(O)(OR^{11})OR^{12}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、任选取代的  $C_{1-6}$  烷基、任选取代的  $C_{2-6}$  烯基、任选取代的  $C_{2-6}$  炔基、任选取代的  $C_{3-6}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-12}$  芳基烷基、任选取代的  $C_{6-12}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的  $C_{1-6}$  烷氧基、任选取代的  $C_{2-6}$  烯氧基、任选取代的  $C_{2-6}$  炔氧基、任选取代的  $C_{3-6}$  环烷基氧基、任选取代的  $C_{6-12}$  芳氧基、任选取代的 3-14 元杂芳氧基、任选取代的 4-12 元杂环基氧基、任选取代的  $-C(O)C_{1-6}$  烷基、任选取代的  $-C(O)C_{2-6}$  烯基、任选取代的  $-C(O)C_{2-6}$  炔基、任选取代的  $-C(O)C_{3-6}$  环烷基、任选取代的  $-C(O)C_{6-12}$  芳基、任选取代的  $-C(O)-3-14$  元杂芳基、任选取代的  $-C(O)C_{6-12}$  芳基烷基、任选取代的  $-3-10$  元杂环基、 $-OH$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=NR^{13})NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=NR^{13})OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=NR^{13})NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{10}$  和  $-OC(O)NR^{11}R^{12}$ ；

$R^{10}$ 、 $R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立地选自 H、任选取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选取代的  $C_{2-12}$  炔基、任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-14}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基烷基和任选取代的  $C_{6-18}$  芳基烷基；

或  $R^{11}$  和  $R^{12}$  与它们所连接的原子一起形成 3-10 元杂环基；

$R^{13}$  各自独立地选自 H、任选取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选取代的  $C_{2-12}$  炔基、任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-14}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基烷基、任选取代的  $C_{6-18}$  芳基烷基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-CHO$  和  $-S(O)_2R^{14}$ ；

$R^{14}$  各自独立地是任选取代的  $C_{1-12}$  烷基；

其中每个取代的  $Q^1$ 、取代的  $R^{10}$ 、取代的  $R^{11}$ 、取代的  $R^{12}$ 、取代的  $R^{13}$  或取代的  $R^{14}$  独立地被一个或多个  $Q^6$  取代；

$R^2$  选自任选取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选取代的  $C_{2-12}$  炔基、任选取代的

C<sub>3-12</sub> 环烷基、任选取代的 C<sub>6-14</sub> 芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基烷基和任选取代的 C<sub>6-18</sub> 芳基烷基；

其中每个取代的 R<sup>2</sup> 被一个或多个 Q<sup>2</sup> 取代；

Q<sup>2</sup> 各自独立地选自

卤素、氧代、氧化物、-NO<sub>2</sub>、-N(=O)、-SR<sup>20</sup>、-S(O)R<sup>20</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>20</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、-NR<sup>20</sup>C(O)R<sup>21</sup>、-NR<sup>20</sup>C(O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>、-NR<sup>20</sup>S(O)R<sup>21</sup>、-NR<sup>20</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>21</sup>、-OP(O)R<sup>21</sup>R<sup>22</sup>、-P(O)R<sup>21</sup>R<sup>22</sup>、-P(O)OR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>、-P(O)(OR<sup>21</sup>)OR<sup>22</sup>、-C(O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>、任选取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、任选取代的 C<sub>2-6</sub> 烯基、任选取代的 C<sub>2-6</sub> 炔基、任选取代的 C<sub>3-6</sub> 环烷基、任选取代的 C<sub>6-12</sub> 芳基烷基、任选取代的 C<sub>6-12</sub> 芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、任选取代的 C<sub>2-6</sub> 烯氧基、任选取代的 C<sub>2-6</sub> 炔氧基、任选取代的 C<sub>3-6</sub> 环烷基氧基、任选取代的 C<sub>6-12</sub> 芳氧基、任选取代的 3-14 元杂芳氧基、任选取代的 4-12 元杂环基氧基、任选取代的 -C(O)C<sub>1-6</sub> 烷基、任选取代的 -C(O)C<sub>2-6</sub> 烯基、任选取代的 -C(O)C<sub>2-6</sub> 炔基、任选取代的 -C(O)C<sub>3-6</sub> 环烷基、任选取代的 -C(O)C<sub>6-12</sub> 芳基、任选取代的 -C(O)-3-14 元杂芳基、任选取代的 -C(O)C<sub>6-12</sub> 芳基烷基、任选取代的 3-10 元杂环基、-OH、-NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>、-C(O)OR<sup>20</sup>、-CN、-N<sub>3</sub>、-C(=NR<sup>23</sup>)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>、-C(=NR<sup>23</sup>)OR<sup>20</sup>、-NR<sup>20</sup>C(=NR<sup>23</sup>)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>、-NR<sup>21</sup>C(O)OR<sup>20</sup> 和 -OC(O)NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>；

R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup> 和 R<sup>22</sup> 各自独立地选自 H、任选取代的 C<sub>1-12</sub> 烷基、任选取代的 C<sub>2-12</sub> 烯基、任选取代的 C<sub>2-12</sub> 炔基、任选取代的 C<sub>3-12</sub> 环烷基、任选取代的 C<sub>6-14</sub> 芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基烷基和任选取代的 C<sub>6-18</sub> 芳基烷基；

或 R<sup>21</sup> 和 R<sup>22</sup> 与它们所连接的原子一起形成 3-10 元杂环基；

R<sup>23</sup> 各自独立地选自 H、任选取代的 C<sub>1-12</sub> 烷基、任选取代的 C<sub>2-12</sub> 烯基、任选取代的 C<sub>2-12</sub> 炔基、任选取代的 C<sub>3-12</sub> 环烷基、任选取代的 C<sub>6-14</sub> 芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基烷基、任选取代的 C<sub>6-18</sub> 芳基烷基、-CN、-C(O)R<sup>24</sup>、-CHO 和 -S(O)<sub>2</sub>R<sup>24</sup>；

R<sup>24</sup> 各自独立地是任选取代的 C<sub>1-12</sub> 烷基；

其中每个取代的 Q<sup>2</sup>、取代的 R<sup>20</sup>、取代的 R<sup>21</sup>、取代的 R<sup>22</sup>、取代的 R<sup>23</sup> 或取代的 R<sup>24</sup> 独立地被一个或多个 Q<sup>6</sup> 取代；

Y 是 -R<sup>3</sup>-L-Het、-N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>) 或 -R<sup>6</sup>=NOR<sup>7</sup>；

R<sup>3</sup> 选自任选取代的 C<sub>1-12</sub> 亚烷基、C<sub>2-12</sub> 亚烯基、取代的 C<sub>2-12</sub> 亚烯基、C<sub>2-12</sub> 亚炔基、取代的 C<sub>2-12</sub> 亚炔基、C<sub>3-12</sub> 亚环烷基、取代的 C<sub>3-12</sub> 亚环烷基、C<sub>3-12</sub> 环烷基亚烷基、取代的 C<sub>3-12</sub> 环烷基亚烷基、任选取代的 C<sub>6-14</sub> 亚芳基、任选取代的 3-14 元亚杂芳基、任选取代的 3-12 元亚杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基亚烷基和任选取代的 C<sub>6-18</sub> 芳基亚烷基；

其中每个取代的 R<sup>3</sup> 被一个或多个 Q<sup>3</sup> 取代；

Q<sup>3</sup> 各自独立地选自

卤素、氧代、氧化物、-NO<sub>2</sub>、-N(=O)、-SR<sup>30</sup>、-S(O)R<sup>30</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>30</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>、-NR<sup>30</sup>C(O)R<sup>31</sup>、-NR<sup>30</sup>C(O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>、-NR<sup>30</sup>S(O)R<sup>31</sup>、-NR<sup>30</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>31</sup>、-OP(O)R<sup>31</sup>R<sup>32</sup>、-P(O)R<sup>31</sup>R<sup>32</sup>、-P(O)OR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>、-P(O)(OR<sup>31</sup>)OR<sup>32</sup>、-C(O)NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>、任选取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、任选取代的 C<sub>2-6</sub> 烯基、任选取代的 C<sub>2-6</sub> 炔基、任选取代的 C<sub>3-6</sub> 环烷基、任选取代的 C<sub>6-12</sub> 芳基烷基、任选取代的 C<sub>6-12</sub> 芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、任选取代的 C<sub>2-6</sub> 烯氧基、任选取代的 C<sub>2-6</sub> 炔氧基、任选取代的 C<sub>3-6</sub> 环烷基氧基、任选取代的 C<sub>6-12</sub> 芳氧基、任选取代的 3-14 元杂芳

氧基、任选取代的 4-12 元杂环基氧基、任选取代的  $-C(O)C_{1-6}$  烷基、任选取代的  $-C(O)C_{2-6}$  烯基、任选取代的  $-C(O)C_{2-6}$  炔基、任选取代的  $-C(O)C_{3-6}$  环烷基、任选取代的  $-C(O)C_{6-12}$  芳基、任选取代的  $-C(O)-3-14$  元杂芳基、任选取代的  $-C(O)C_{6-12}$  芳基烷基、任选取代的 3-10 元杂环基、 $-OH$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=NR^{33})NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=NR^{33})OR^{30}$ 、 $-NR^{30}C(=NR^{33})NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(O)OR^{30}$  和  $-OC(O)NR^{31}R^{32}$ ；

$R^{30}$ 、 $R^{31}$  和  $R^{32}$  各自独立地选自 H、任选取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选取代的  $C_{2-12}$  炔基、任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-14}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基烷基和任选取代的  $C_{6-18}$  芳基烷基；

或  $R^{31}$  和  $R^{32}$  与它们所连接的原子一起形成 3-10 元杂环基；

$R^{33}$  各自独立地选自 H、任选取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选取代的  $C_{2-12}$  炔基、任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-14}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基烷基、任选取代的  $C_{6-18}$  芳基烷基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{34}$ 、 $-CHO$  和  $-S(O)_2R^{34}$ ；

$R^{34}$  各自独立地是任选取代的  $C_{1-12}$  烷基；

其中每个取代的  $Q^3$ 、取代的  $R^{30}$ 、取代的  $R^{31}$ 、取代的  $R^{32}$ 、取代的  $R^{33}$  或取代的  $R^{34}$  独立地被一个或多个  $Q^6$  取代；

L 选自  $-OC(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)O-$ 、 $-N(R^4)S(O)_2-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-N(R^4)N(R^4)C(O)O-$  和  $-N(R^4)N(R^4)-$ ；

Het 是任选取代的 3-12 元杂环基或任选取代的 3-14 元杂芳基；

其中每个取代的 Het 被一个或多个  $Q^4$  取代；

$Q^4$  各自独立地选自

卤素、氧代、氧化物、 $-NO_2$ 、 $-N(=O)$ 、 $-SR^{40}$ 、 $-S(O)R^{40}$ 、 $-S(O)_2R^{40}$ 、 $-S(O)_2NR^{40}R^{41}$ 、 $-NR^{40}C(O)R^{41}$ 、 $-NR^{40}C(O)NR^{41}R^{42}$ 、 $-NR^{40}S(O)R^{41}$ 、 $-NR^{40}S(O)_2R^{41}$ 、 $-OP(O)R^{41}R^{42}$ 、 $-P(O)R^{41}R^{42}$ 、 $-P(O)OR^{41}R^{42}$ 、 $-P(O)(OR^{41})OR^{42}$ 、 $-C(O)NR^{41}R^{42}$ 、任选取代的  $C_{1-6}$  烷基、任选取代的  $C_{2-6}$  烯基、任选取代的  $C_{2-6}$  炔基、任选取代的  $C_{3-6}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-12}$  芳基烷基、任选取代的  $C_{6-12}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的  $C_{1-6}$  烷氧基、任选取代的  $C_{2-6}$  烯氧基、任选取代的  $C_{2-6}$  炔氧基、任选取代的  $C_{3-6}$  环烷基氧基、任选取代的  $C_{6-12}$  芳氧基、任选取代的 3-14 元杂芳氧基、任选取代的 4-12 元杂环基氧基、任选取代的  $-C(O)C_{1-6}$  烷基、任选取代的  $-C(O)C_{2-6}$  烯基、任选取代的  $-C(O)C_{2-6}$  炔基、任选取代的  $-C(O)C_{3-6}$  环烷基、任选取代的  $-C(O)C_{6-12}$  芳基、任选取代的  $-C(O)-3-14$  元杂芳基、任选取代的  $-C(O)C_{6-12}$  芳基烷基、任选取代的 3-10 元杂环基、 $-OH$ 、 $-NR^{41}R^{42}$ 、 $-C(O)OR^{40}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=NR^{43})NR^{41}R^{42}$ 、 $-C(=NR^{43})OR^{40}$ 、 $-NR^{40}C(=NR^{43})NR^{41}R^{42}$ 、 $-NR^{41}C(O)OR^{40}$  和  $-OC(O)NR^{41}R^{42}$ ；

$R^{40}$ 、 $R^{41}$  和  $R^{42}$  各自独立地选自 H、任选取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选取代的  $C_{2-12}$  炔基、任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-14}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基烷基和任选取代的  $C_{6-18}$  芳基烷基；

或  $R^{41}$  和  $R^{42}$  与它们所连接的原子一起形成 3-10 元杂环基；

$R^{43}$  各自独立地选自 H、任选取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选取代的  $C_{2-12}$  炔基、任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-14}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基烷基、任选取代的  $C_{6-18}$  芳基烷基、 $-CN$ 、 $-C(O)$

$R^{44}$ 、 $-\text{CHO}$  和  $-\text{S}(\text{O})_2R^{44}$ ;

$R^{44}$  各自独立地是任选取代的  $\text{C}_{1-12}$  烷基;

其中每个取代的  $Q^4$ 、取代的  $R^{40}$ 、取代的  $R^{41}$ 、取代的  $R^{42}$ 、取代的  $R^{43}$  或取代的  $R^{44}$  独立地被一个或多个  $Q^5$  取代;

$Q^5$  各自独立地选自

卤素、氧代、氧化物、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(=\text{O})$ 、 $-\text{SR}^{50}$ 、 $-\text{S}(\text{O})R^{50}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2R^{50}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{50}R^{51}$ 、 $-\text{NR}^{50}\text{C}(\text{O})R^{51}$ 、 $-\text{NR}^{50}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{51}R^{52}$ 、 $-\text{NR}^{50}\text{S}(\text{O})R^{51}$ 、 $-\text{NR}^{50}\text{S}(\text{O})_2R^{51}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})R^{51}R^{52}$ 、 $-\text{P}(\text{O})R^{51}R^{52}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{51}R^{52}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{51})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{51}R^{52}$ 、任选取代的  $\text{C}_{1-6}$  烷基、任选取代的  $\text{C}_{2-6}$  烯基、任选取代的  $\text{C}_{2-6}$  炔基、任选取代的  $\text{C}_{3-6}$  环烷基、任选取代的  $\text{C}_{6-12}$  芳基烷基、任选取代的  $\text{C}_{6-12}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、任选取代的  $\text{C}_{2-6}$  烯氧基、任选取代的  $\text{C}_{2-6}$  炔氧基、任选取代的  $\text{C}_{3-6}$  环烷基氧基、任选取代的  $\text{C}_{6-12}$  芳氧基、任选取代的 3-14 元杂芳氧基、任选取代的 4-12 元杂环基氧基、任选取代的  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$  烷基、任选取代的  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{2-6}$  烯基、任选取代的  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{2-6}$  炔基、任选取代的  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{3-6}$  环烷基、任选取代的  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{6-12}$  芳基、任选取代的  $-\text{C}(\text{O})$ -3-14 元杂芳基、任选取代的  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{6-12}$  芳基烷基、任选取代的 3-10 元杂环基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^{51}R^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{50}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{53})\text{NR}^{51}R^{52}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{53})\text{OR}^{50}$ 、 $-\text{NR}^{50}\text{C}(=\text{NR}^{53})\text{NR}^{51}R^{52}$ 、 $-\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{50}$  和  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{51}R^{52}$ ;

$R^{50}$ 、 $R^{51}$  和  $R^{52}$  各自独立地选自 H、任选取代的  $\text{C}_{1-12}$  烷基、任选取代的  $\text{C}_{2-12}$  烯基、任选取代的  $\text{C}_{2-12}$  炔基、任选取代的  $\text{C}_{3-12}$  环烷基、任选取代的  $\text{C}_{6-14}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基烷基和任选取代的  $\text{C}_{6-18}$  芳基烷基;

或  $R^{51}$  和  $R^{52}$  与它们所连接的原子一起形成 3-10 元杂环基;

$R^{53}$  各自独立地选自 H、任选取代的  $\text{C}_{1-12}$  烷基、任选取代的  $\text{C}_{2-12}$  烯基、任选取代的  $\text{C}_{2-12}$  炔基、任选取代的  $\text{C}_{3-12}$  环烷基、任选取代的  $\text{C}_{6-14}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基烷基、任选取代的  $\text{C}_{6-18}$  芳基烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})R^{54}$ 、 $-\text{CHO}$  和  $-\text{S}(\text{O})_2R^{54}$ ;

$R^{54}$  各自独立地是任选取代的  $\text{C}_{1-12}$  烷基;

其中每个取代的  $Q^5$ 、取代的  $R^{50}$ 、取代的  $R^{51}$ 、取代的  $R^{52}$ 、取代的  $R^{53}$  或取代的  $R^{54}$  独立地被一个或多个  $Q^6$  取代;

$Q^6$  各自独立地选自卤素、氧代、氧化物、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(=\text{O})$ 、 $-\text{SR}^{60}$ 、 $-\text{S}(\text{O})R^{60}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2R^{60}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{60}R^{61}$ 、 $-\text{NR}^{60}\text{C}(\text{O})R^{61}$ 、 $-\text{NR}^{60}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{61}R^{62}$ 、 $-\text{NR}^{60}\text{S}(\text{O})R^{61}$ 、 $-\text{NR}^{60}\text{S}(\text{O})_2R^{61}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})R^{61}R^{62}$ 、 $-\text{P}(\text{O})R^{61}R^{62}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{61}R^{62}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{61})\text{OR}^{62}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{61}R^{62}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、 $\text{C}_{6-12}$  芳基烷基、 $\text{C}_{6-12}$  芳基、3-14 元杂芳基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{2-6}$  烯氧基、 $\text{C}_{2-6}$  炔氧基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基氧基、 $\text{C}_{6-12}$  芳氧基、3-14 元杂芳氧基、4-12 元杂环基氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{2-6}$  烯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{2-6}$  炔基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{3-6}$  环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{6-12}$  芳基、 $-\text{C}(\text{O})$ -3-14 元杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{6-12}$  芳基烷基、3-10 元杂环基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^{61}R^{62}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{60}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{63})\text{NR}^{61}R^{62}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{63})\text{OR}^{60}$ 、 $-\text{NR}^{60}\text{C}(=\text{NR}^{63})\text{NR}^{61}R^{62}$ 、 $-\text{NR}^{61}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{60}$  和  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{61}R^{62}$ ;

$R^{60}$ 、 $R^{61}$  和  $R^{62}$  各自独立地选自 H、 $\text{C}_{1-12}$  烷基、 $\text{C}_{2-12}$  烯基、 $\text{C}_{2-12}$  炔基、 $\text{C}_{3-12}$  环烷基、 $\text{C}_{1-12}$  卤代烷基、 $\text{C}_{6-14}$  芳基、3-14 元杂芳基、3-12 元杂环基、3-18 元杂芳基烷基和  $\text{C}_{6-18}$  芳基烷基;

或  $R^{61}$  和  $R^{62}$  与它们所连接的原子一起形成 3-10 元杂环基;

$R^{63}$  各自独立地选自 H、 $\text{C}_{1-12}$  烷基、 $\text{C}_{2-12}$  烯基、 $\text{C}_{2-12}$  炔基、 $\text{C}_{3-12}$  环烷基、 $\text{C}_{6-14}$  芳基、3-14 元杂

芳基、3-12 元杂环基、3-18 元杂芳基烷基、 $C_{6-18}$  芳基烷基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{64}$ 、 $-CHO$  和  $-S(O)_2R^{64}$ ;

$R^{64}$  各自独立地是  $C_{1-12}$  烷基;

$R^4$  各自独立地是  $H$ 、 $C_1-C_{12}$  烷基、 $C_3-C_{12}$  环烷基、3-14 元杂芳基或 3-12 元杂环基, 其中  $C_1-C_{12}$  烷基、 $C_3-C_{12}$  环烷基、3-14 元杂芳基或 3-12 元杂环基各自任选被一个或多个  $Q^1$  取代;

$R^5$  各自独立地是  $C_1-C_{12}$  烷基、 $C_3-C_{12}$  环烷基、3-14 元杂芳基或 3-12 元杂环基, 其中  $C_1-C_{12}$  烷基、 $C_3-C_{12}$  环烷基、3-14 元杂芳基或 3-12 元杂环基各自任选被一个或多个  $Q^1$  取代;

$R^6$  是  $C_1-C_{12}$  烷基叉基、 $C_3-C_{12}$  环基叉基或 3-12 元杂环基叉基, 其中  $C_1-C_{12}$  烷基叉基、 $C_3-C_{12}$  环基叉基或 3-12 元杂环基叉基各自任选被一个或多个  $Q^1$  取代; 且

$R^7$  选自任选取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选取代的  $C_{2-12}$  炔基、任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-14}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基烷基、任选取代的 3-18 元杂环基烷基和任选取代的  $C_{6-18}$  芳基烷基;

其中每个取代的  $R^7$  被一个或多个  $Q^2$  取代。

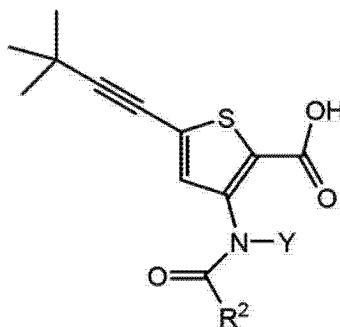
2. 权利要求 1 的化合物, 其中  $R^1$  是任选取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选取代的  $C_{2-12}$  炔基或任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中  $R^1$  是任选取代的  $C_3-C_7$  仲或叔烷基。

4. 权利要求 1-3 任一项的化合物, 其中  $R^2$  是任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基。

5. 权利要求 1-4 任一项的化合物, 其中  $R^2$  是任选取代的甲基环己基或任选取代的甲基环己烯基。

6. 权利要求 1-5 任一项的化合物, 由式 II 表示:

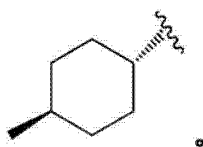


式 II

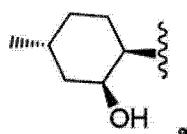
或其可药用盐或酯类, 其中

$R^2$  是任选取代的 4-甲基环己基或任选取代的 4-甲基环己烯基。

7. 权利要求 1-6 任一项的化合物, 其中  $R^2$  是:



8. 权利要求 1-6 任一项的化合物, 其中  $R^2$  是:



9. 权利要求 1-8 任一项的化合物, 其中  $Y$  是  $-R^3-L-Het$ 。

10. 权利要求 1-9 任一项的化合物,其中  $R^3$  是任选取代的  $C_{1-12}$  亚烷基、 $C_{3-12}$  亚环烷基、取代的  $C_{3-12}$  亚环烷基、 $C_{3-12}$  环烷基亚烷基、取代的  $C_{3-12}$  环烷基亚烷基、任选取代的  $C_{6-14}$  亚芳基或任选取代的 3-12 元亚杂环基。

11. 权利要求 1-10 任一项的化合物,其中  $R^3$  是任选取代的  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{4-6}$  亚环烷基、取代的  $C_{4-6}$  亚环烷基或任选取代的 5-6 元亚杂环基。

12. 权利要求 1-11 任一项的化合物,其中 Het 是任选取代的 3-12 元杂环基或任选取代的 3-14 元杂芳基,其中所述任选取代的 3-12 元杂环基或任选取代的 3-14 元杂芳基包含 1-4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。

13. 权利要求 1-12 任一项的化合物,其中 Het 是任选取代的吡啶基、任选取代的哒嗪基、任选取代的四氢-2H-吡喃基、任选取代的哌啶基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的四氢噻吩基、任选取代的吡嗪基、任选取代的 1H-四唑基、任选取代的氮杂环丁烷基、任选取代的四氢呋喃基、任选取代的四氢-2H-呋喃并 [2, 3-b] 呋喃基、任选取代的噻唑基、任选取代的 1H-咪唑基、任选取代的 4H-1, 2, 4-三唑基、任选取代的 1H-吡唑基、任选取代的 1, 3, 4-噻二唑基、任选取代的喹啉基、任选取代的 [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶基、任选取代的噻吩基、任选取代的 1, 2, 4-噻二唑基、任选取代的嘧啶基、任选取代的 1H-1, 2, 3-三唑基、任选取代的 1, 3, 4-噁二唑基或任选取代的咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪基。

14. 权利要求 1-8 任一项的化合物,其中 Y 是  $-N(R^4)(R^5)$ 。

15. 权利要求 1-8 或 14 任一项的化合物,其中  $R^4$  是 H 或任选取代的  $C_1-C_6$  烷基。

16. 权利要求 1-8、14 或 15 任一项的化合物,其中  $R^5$  是  $C_1-C_6$  烷基、 $C_5-C_6$  环烷基、5-10 元杂芳基或 4-10 元杂环基,其中  $C_1-C_6$  烷基、 $C_5-C_6$  环烷基、5-10 元杂芳基或 4-10 元杂环基各自任选被一个或多个  $Q^1$  取代。

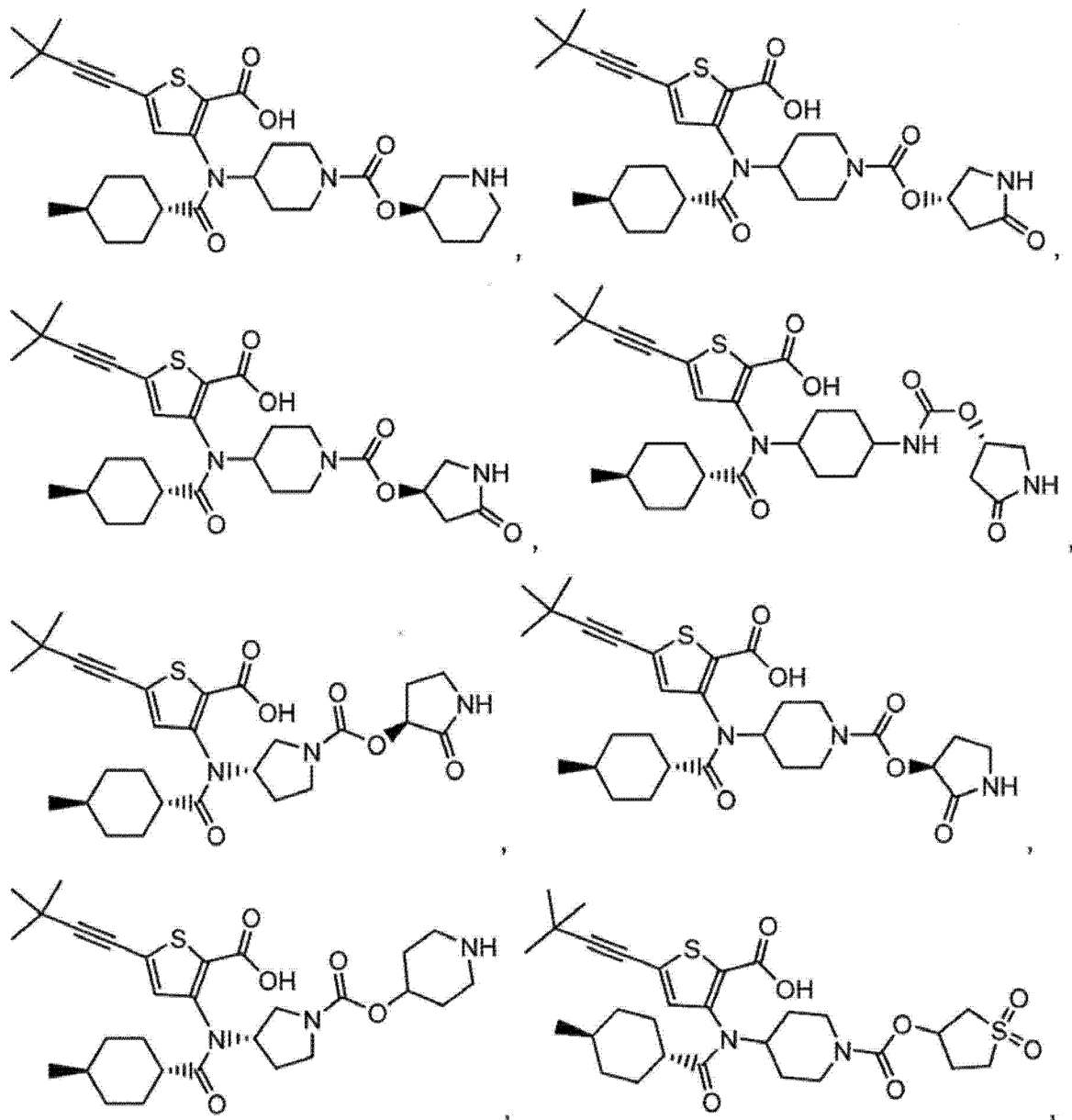
17. 权利要求 1-8 任一项的化合物,其中 Y 是  $-R^6=NOR^7$ 。

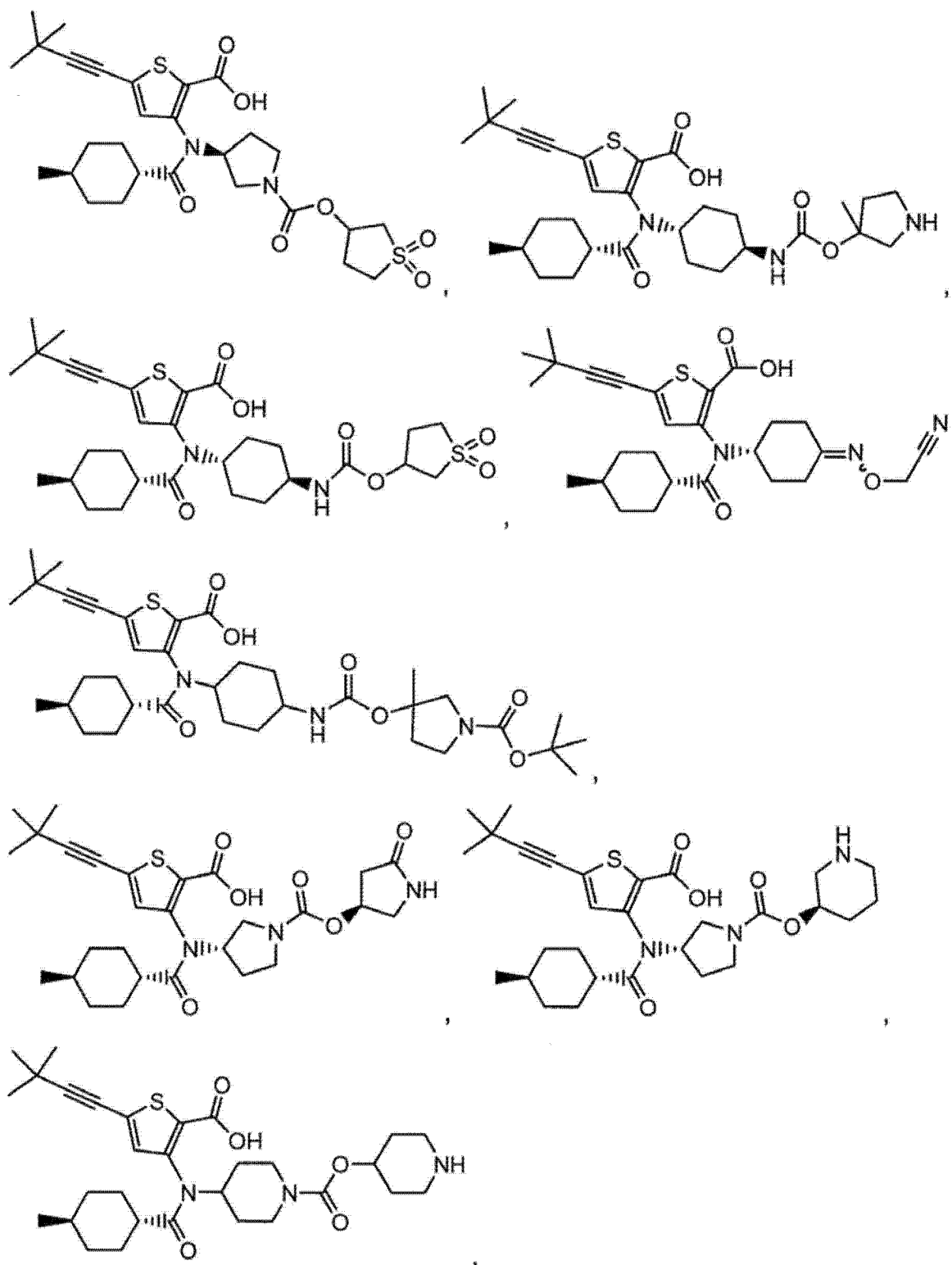
18. 权利要求 1-8 或 17 任一项的化合物,其中  $R^6$  是  $C_5-C_6$  环基叉基或 4-6 元杂环基叉基,其中  $C_5-C_6$  环基叉基或 4-6 元杂环基叉基各自任选被一个或多个  $Q^1$  取代。

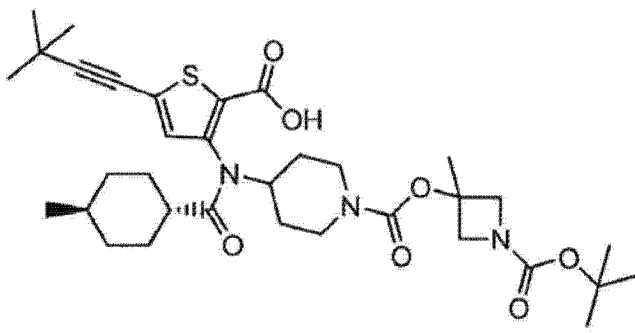
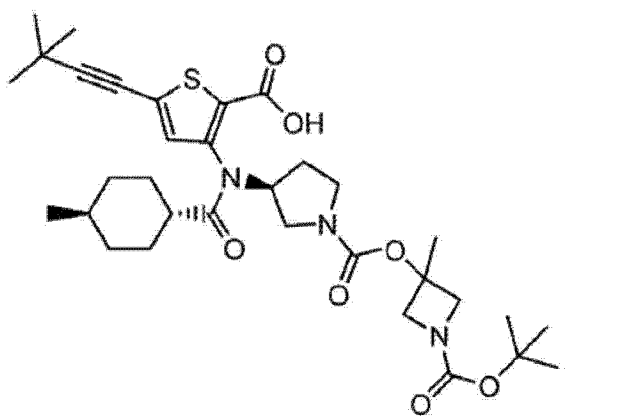
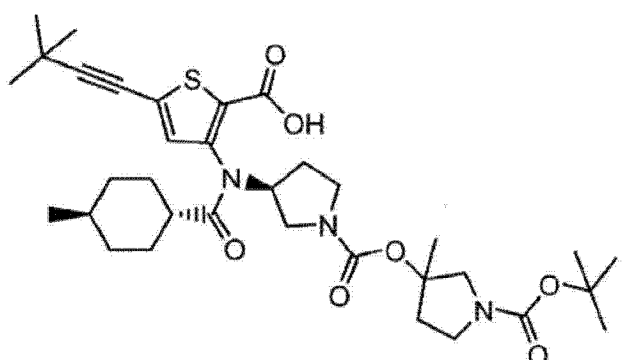
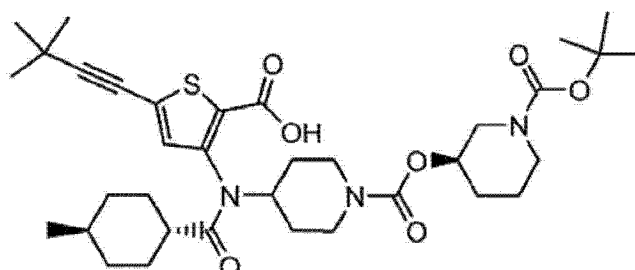
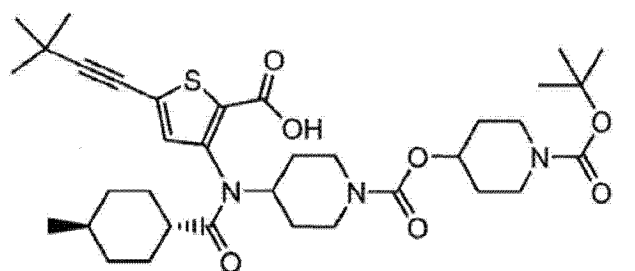
19. 权利要求 1-8、17 或 18 任一项的化合物,其中  $R^6$  是环己基叉基。

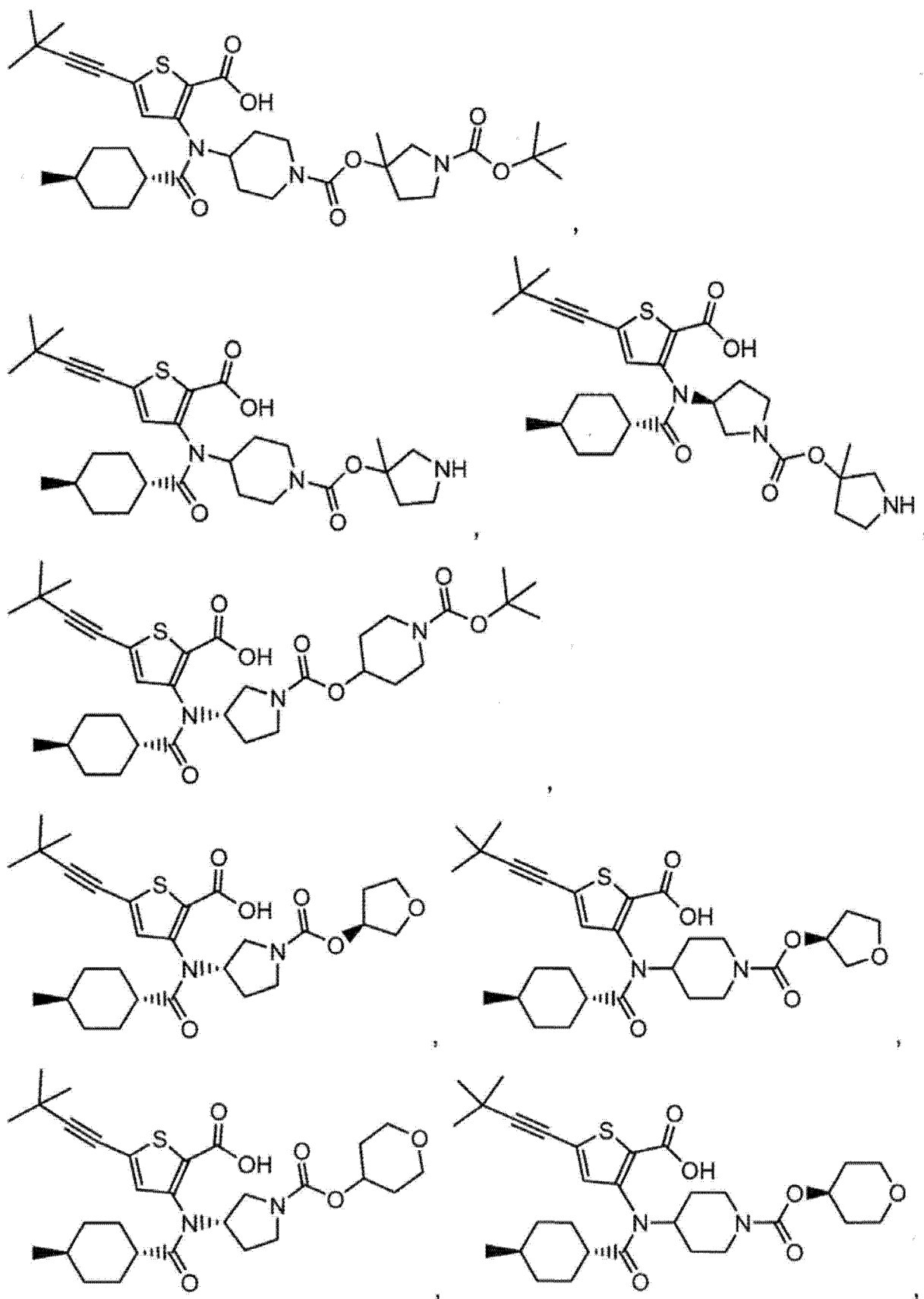
20. 权利要求 1-8、17、18 或 19 任一项的化合物,其中  $R^7$  是任选取代的  $C_1-C_6$  烷基、任选取代的  $C_7-C_{11}$  芳基烷基、任选取代的 6-11 元杂芳基烷基或任选取代的 6-11 元杂环基烷基。

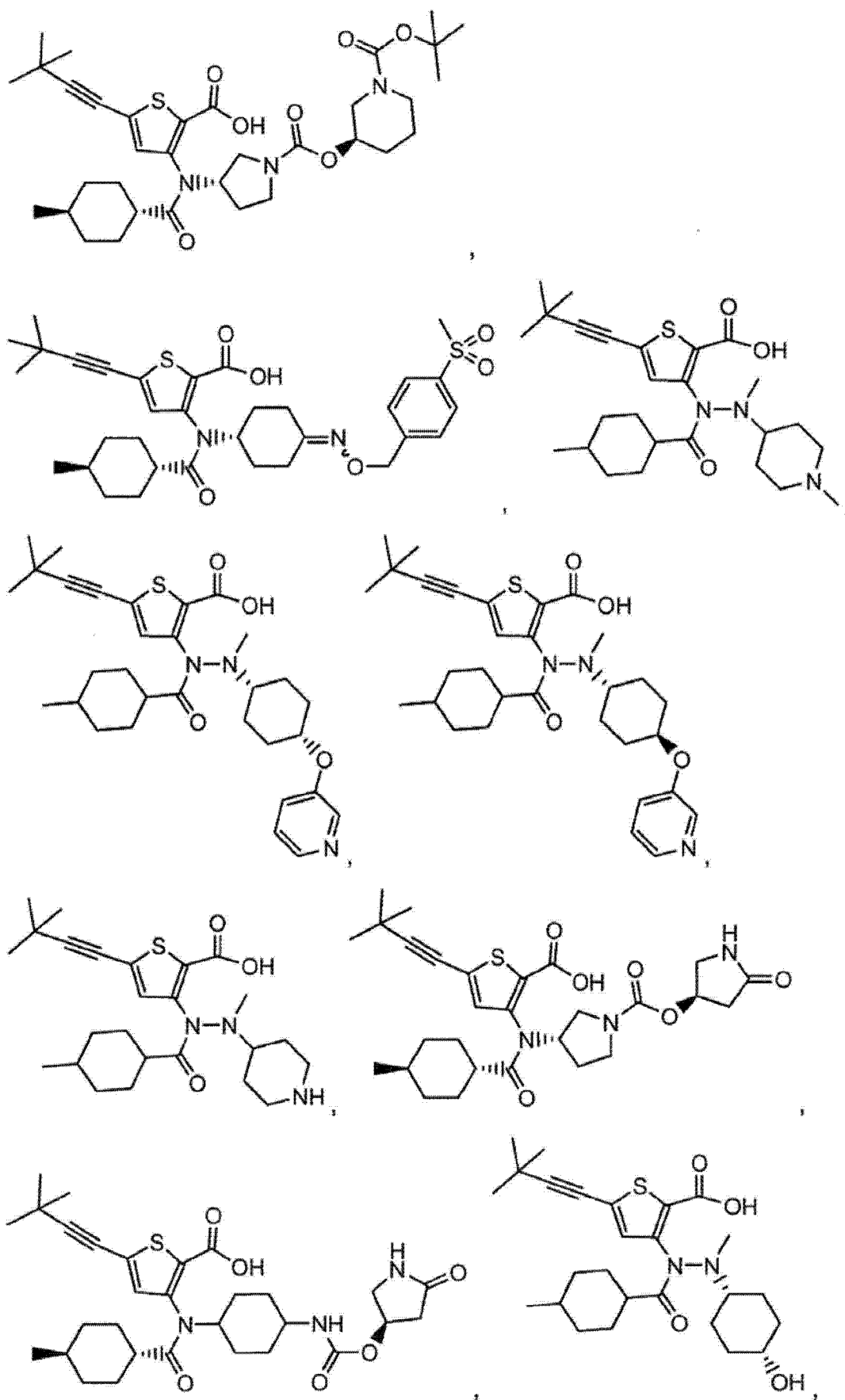
21. 权利要求 1 的化合物,选自

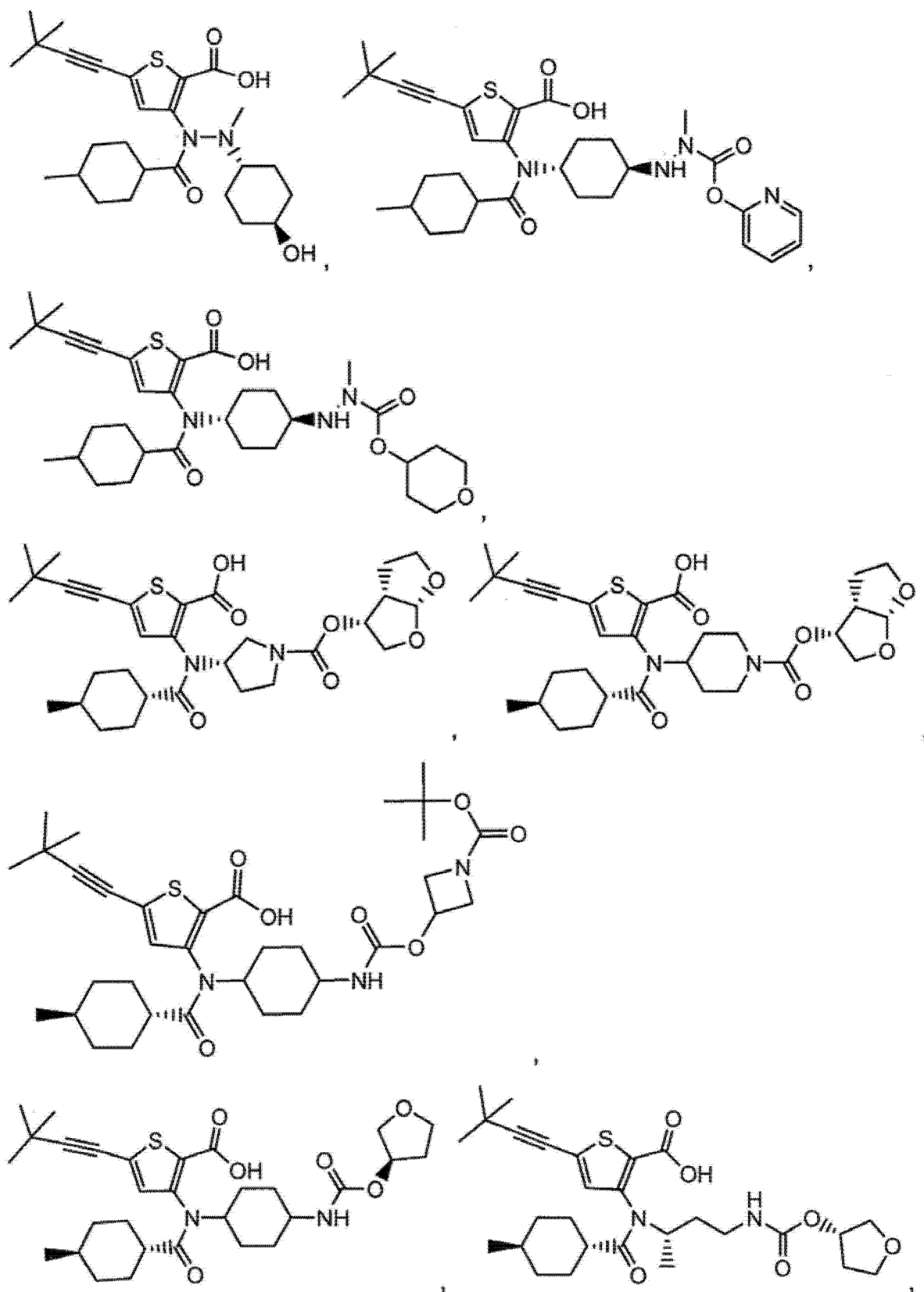


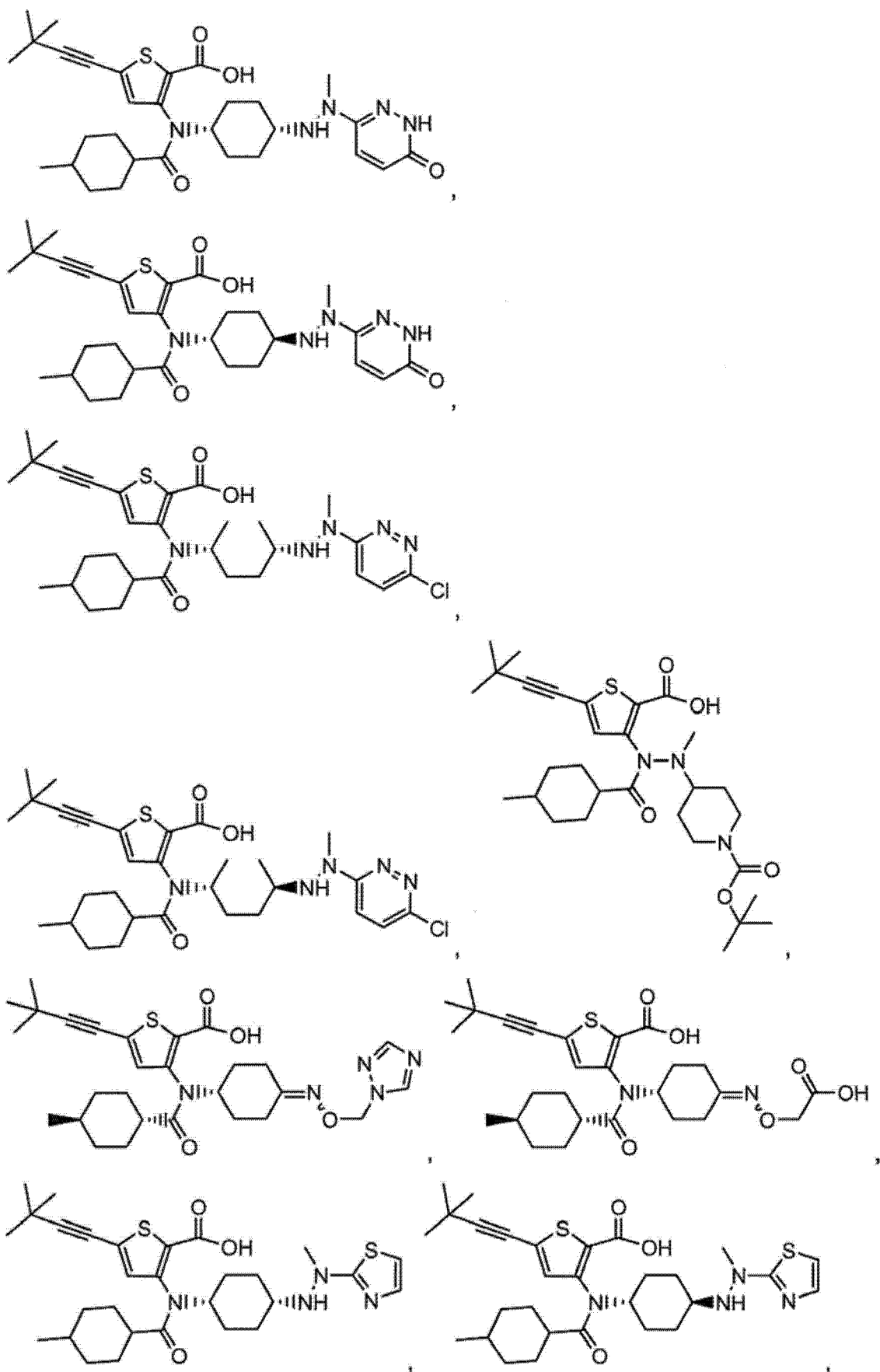


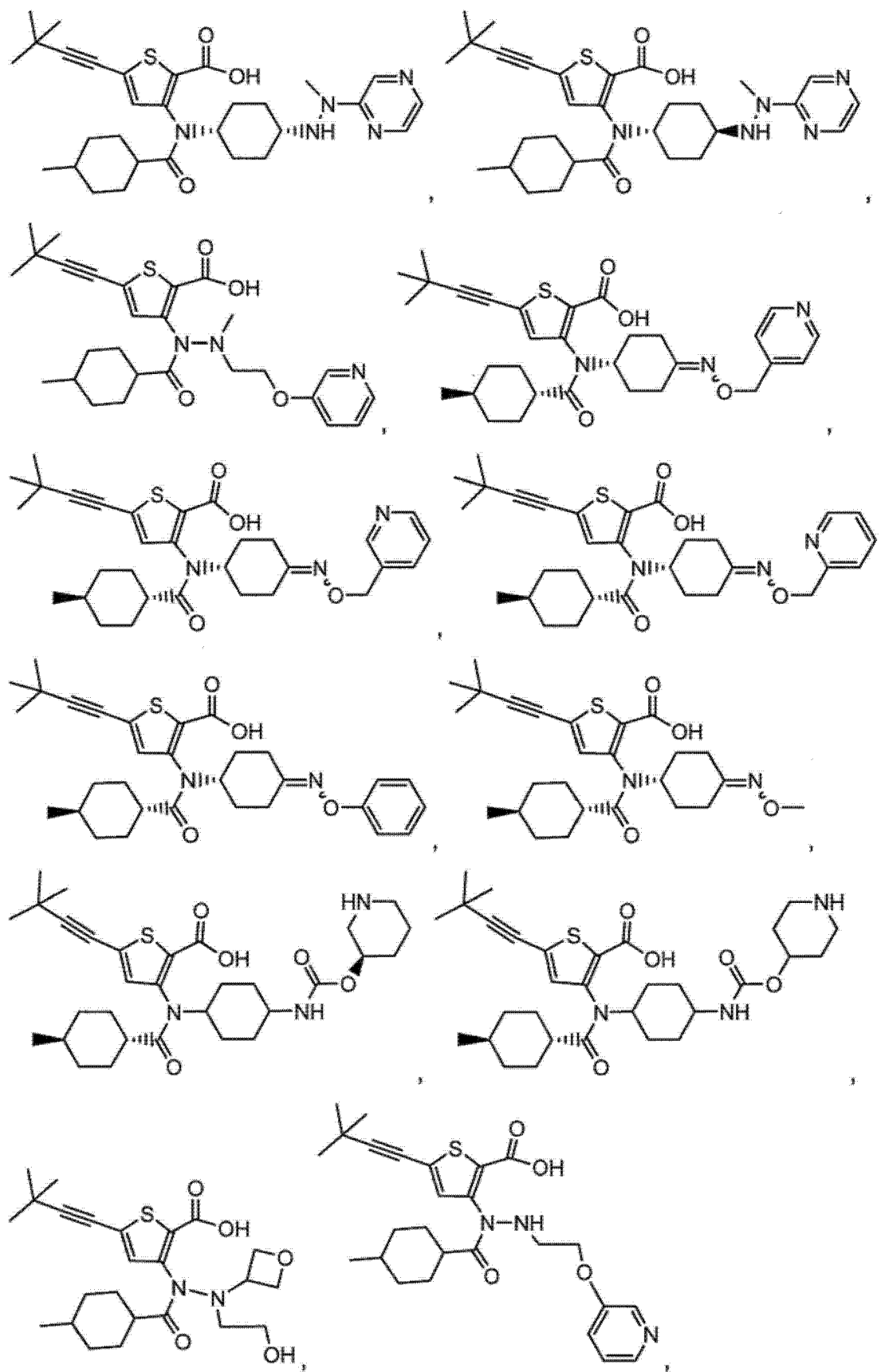


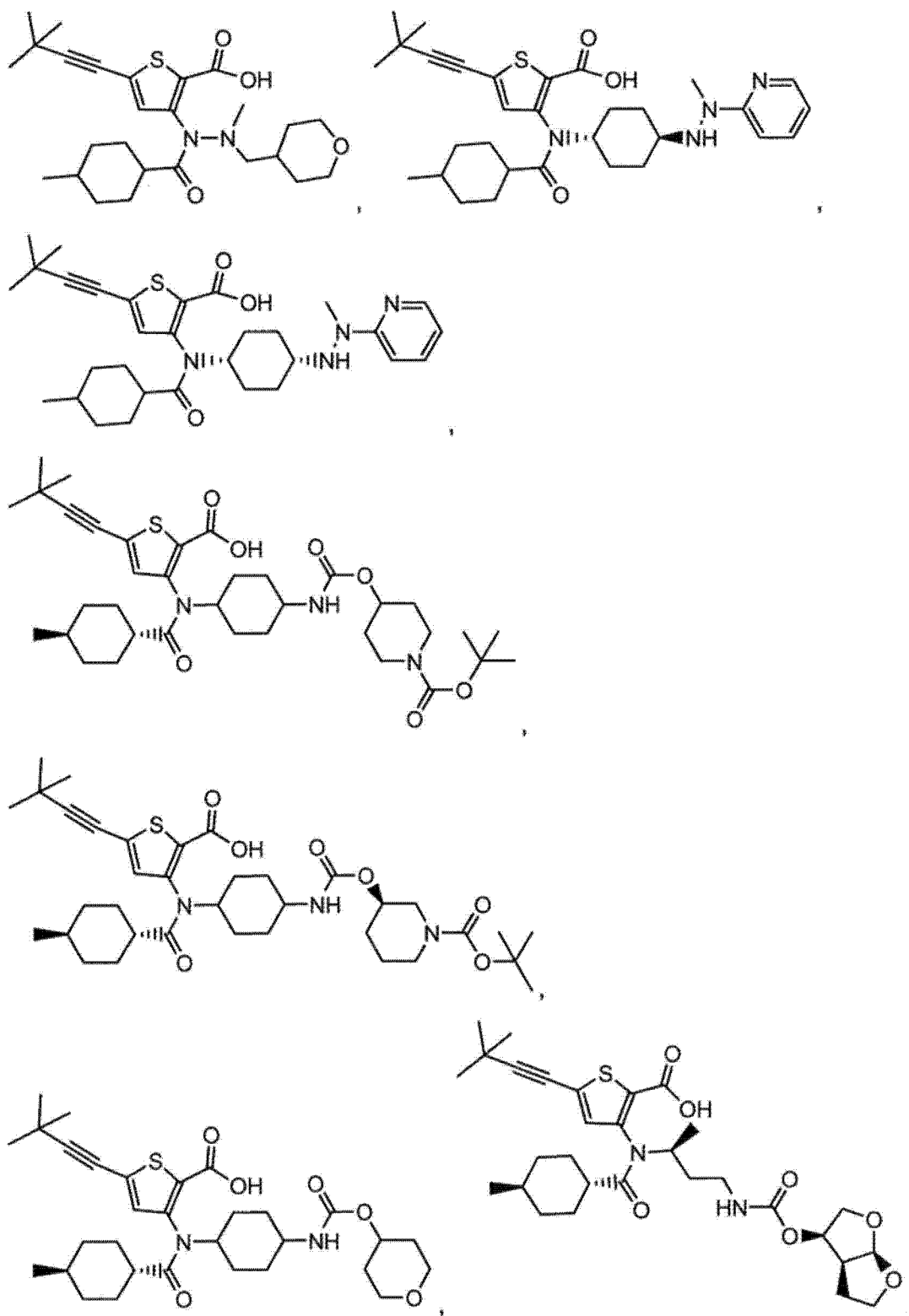


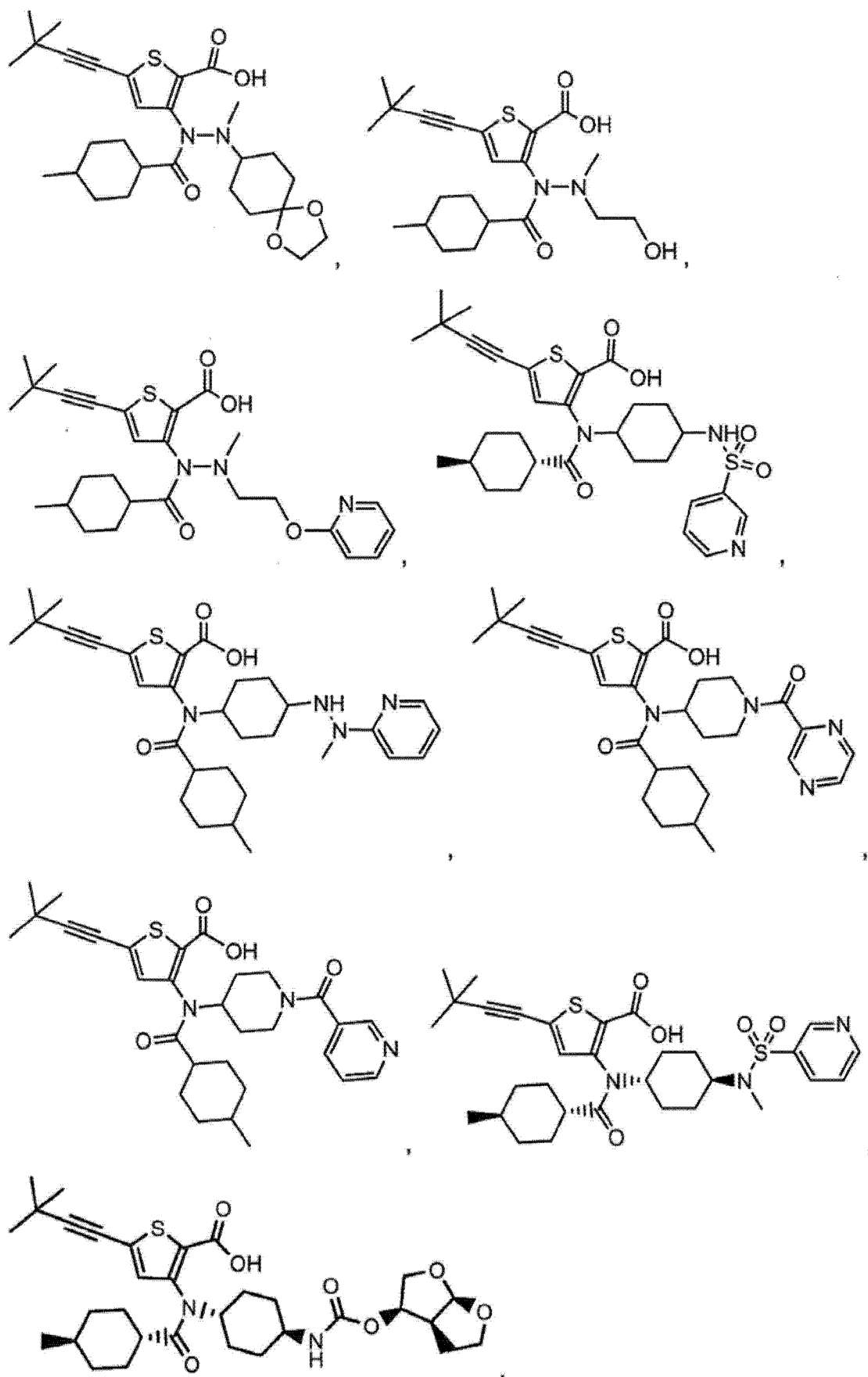


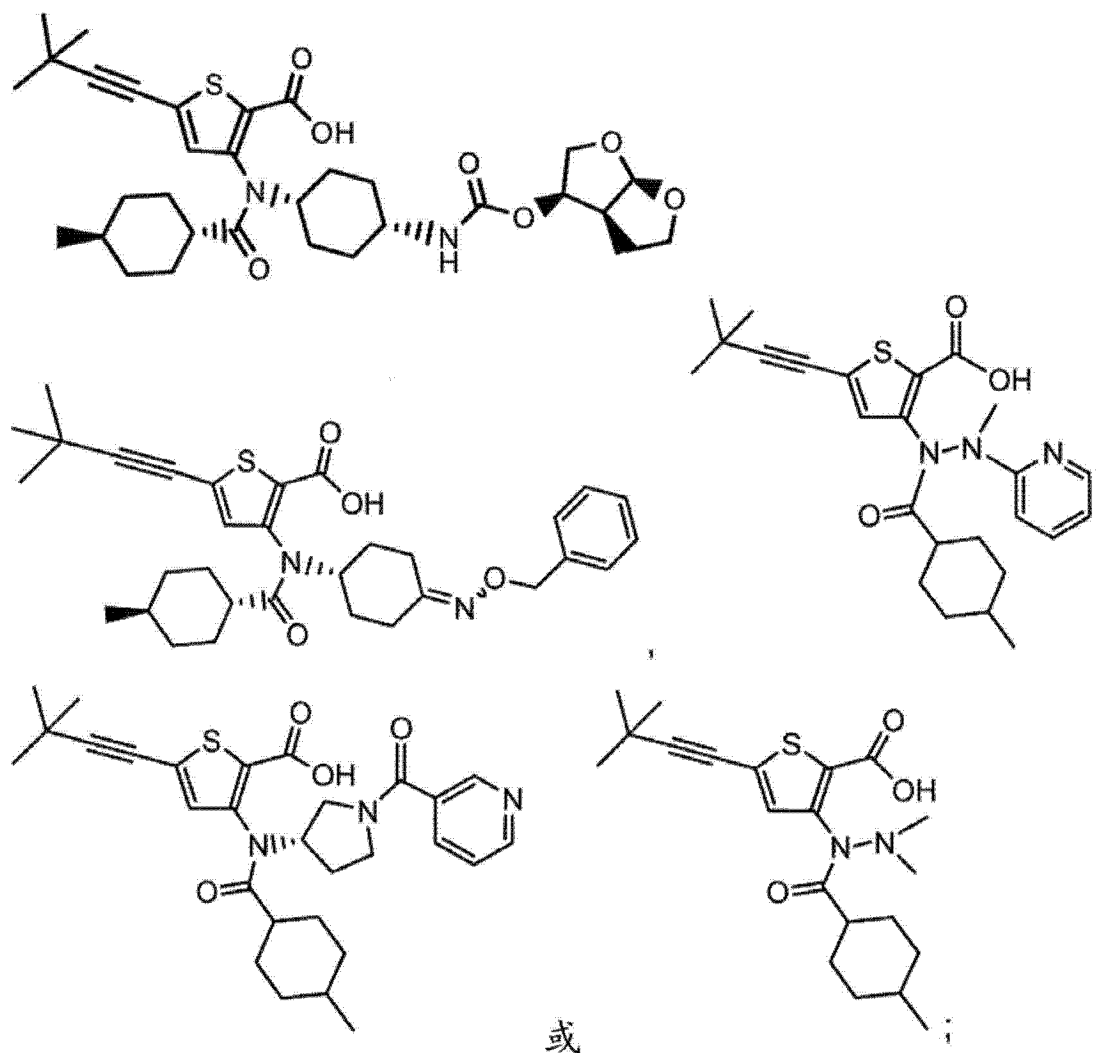












或其可药用盐或其酯。

22. 药物组合物, 包含治疗有效量的权利要求 1-21 任一项的化合物和可药用载体或赋形剂。

23. 权利要求 22 的药物组合物, 还包含至少一种另外的治疗剂, 其选自干扰素、利巴韦林或其类似物、HCV NS3 蛋白酶抑制剂、NS5a 抑制剂、 $\alpha$ -糖苷酶 1 抑制剂、肝保护剂、甲羟戊酸脱羧酶拮抗剂、肾素-血管紧张素系统拮抗剂、其他抗纤维变性药剂、HCV NS5B 聚合酶的核苷或核苷酸抑制剂、HCV NS5B 聚合酶的非-核苷抑制剂、HCV NS5A 抑制剂、TLR-7 激动剂、亲环蛋白抑制剂、HCV IRES 抑制剂、药代动力学增强剂和用于治疗 HCV 的其他药物; 或其混合物。

24. 治疗病毒导致的病毒感染的方法, 所述病毒选自登革热病毒、黄热病毒、西尼罗病毒、日本脑炎病毒、蜱传脑炎病毒、Kunjin 病毒、墨累河谷脑炎病毒、圣路易斯脑炎病毒、鄂木斯克出血热病毒、牛病毒性腹泻病毒、济卡病毒和丙型肝炎病毒, 该方法包含对有此需要的哺乳动物给予治疗有效量的权利要求 1-21 任一项的化合物或药物组合物。

25. 权利要求 24 的方法, 其中所述病毒感染由丙型肝炎病毒导致。

26. 权利要求 24 或 25 的方法, 还包含给予至少一种另外的治疗剂, 其选自干扰素、利巴韦林或其类似物、HCV NS3 蛋白酶抑制剂、NS5a 抑制剂、 $\alpha$ -糖苷酶 1 抑制剂、肝保护剂、甲羟戊酸脱羧酶拮抗剂、肾素-血管紧张素系统拮抗剂、其他抗纤维变性药剂、HCV NS5B 聚合

酶的核苷或核苷酸抑制剂、HCV NS5B 聚合酶的非 - 核苷抑制剂、HCVNS5A 抑制剂、TLR-7 激动剂、亲环蛋白抑制剂、HCV IRES 抑制剂、药代动力学增强剂和用于治疗 HCV 的其他药物；或其混合物。

27. 权利要求 1 - 21 任一项的化合物在制备用于治疗黄病毒科病毒感染的药物中的应用。

28. 权利要求 1 - 21 任一项的化合物,用于治疗黄病毒科病毒感染。

## 黄病毒科病毒的抑制剂

[0001] 本申请按 35 U. S. C. 111(a) 提交, 要求 2010 年 1 月 15 日提交的 35U. S. C. 119(e) 中的美国临时申请 US61/295, 576 的利益, 为全部目的将该文献完整引入本文参考。

### 发明领域

[0002] 本申请包括黄病毒科病毒的新抑制剂、包含这样的化合物的组合物、包括给予这样的化合物的治疗方法。

### [0003] 发明背景

[0004] 包含黄病毒科的病毒包括至少三个可区分的属, 包括瘟病毒属、黄病毒属和丙型肝炎样病毒属 (hepaciviruses) (Calisher 等人, J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43)。虽然瘟病毒属会造成许多经济上重要的动物疾病, 例如牛病毒性腹泻病毒 (BVDV)、经典的猪霍乱病毒 (CSFV, 猪霍乱) 和羊边境病 (BDV), 它们在人疾病中的重要性被更少地明确表征 (Moennig, V. 等人, Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53-98)。黄病毒属会引起重要的人类疾病, 例如登革热和黄热病, 而丙型肝炎病毒属会造成人的丙型肝炎病毒感染。由黄病毒科造成的其他重要的病毒感染包括西尼罗病毒 (WNV)、日本脑炎病毒 (JEV)、蜱传脑炎病毒、Junjin 病毒、墨累山谷脑炎、圣路易斯脑炎、鄂木斯克出血热病毒和济卡病毒。

[0005] 丙型肝炎病毒 (HCV) 是全世界的慢性肝病的主要原因 (Boyer, N. 等人 J Hepatol. 32 :98-112, 2000), 所以目前的抗病毒研究的主要焦点指向开发治疗人的慢性 HCV 感染的改进的方法 (Di Besceglie, A. M. and Bacon, B. R., Scientific American, Oct. :80-85, (1999); Gordon, C. P. 等人, J. Med. Chem. 2005, 48, 1-20; Maradpour, D. 等人, Nat. Rev. Micro. 2007, 5(6), 453-463)。Bymock 等人在 Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 11 : 2 ;79-95 (2000) 中综述了许多 HCV 治疗。很难实现患有慢性 HCV 感染的患者的病毒学治愈, 因为在慢性感染的患者中每日生成巨大量的病毒和 HCV 病毒的高自发可突变性 (Neumann 等人, Science 1998, 282, 103-7; Fukimoto 等人, Hepatology, 1996, 24, 1351-4; Domingo 等人, Gene, 1985, 40, 1-8; Martell 等人, J. Virol. 1992, 66, 3225-9)。

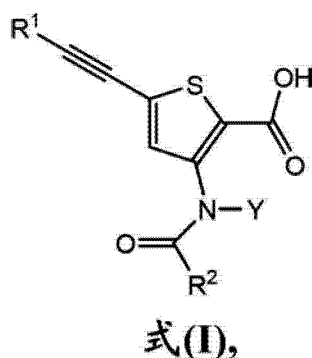
[0006] 目前, 主要存在 2 类抗病毒化合物, 利巴韦林 (一种核苷类似物) 和干扰素- $\alpha$  ( $\alpha$ ) (IFN), 它们用于治疗人的慢性 HCV 感染。单独的利巴韦林不能有效地降低病毒 RNA 水平, 具有显著的毒性, 且已知会诱发贫血。已经报道, IFN 和利巴韦林的组合可以有效地控制慢性丙型肝炎 (Scott, L. J. 等人 Drugs 2002, 62, 507-556), 但是少于半数接受该治疗的患者表现出持久的益处。

[0007] 在全世界, 黄病毒科病毒的混合感染引起极高的死亡率、发病率和经济损失。具有抗黄病毒科家族病毒活性的炔基取代的噻吩已经公开在 Chan 等人的 WO 2008058393; Wunberg 等人的 WO 2006072347; 和 Chan 等人的 WO 2002100851 中; 但是这些中都没有目前临床批准抗病毒的治疗剂。因此, 仍然需要开发用于黄病毒科病毒感染的有效治疗。

### [0008] 发明概述

[0009] 提供了式 I 的化合物:

[0010]



[0011] 或其可药用盐或其酯,其中:

[0012]  $R^1$  选自任选取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选取代的  $C_{2-12}$  炔基、任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-14}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基烷基、任选取代的 3-18 元杂环基烷基和任选取代的  $C_{6-18}$  芳基烷基、

[0013] 其中每个取代的  $R^1$  被一个或多个  $Q^1$  取代;

[0014]  $Q^1$  各自独立地选自

[0015] 卤素、氧代、氧化物、 $-NO_2$ 、 $-N(=O)$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ ,

[0016]  $-NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}S(O)R^{11}$ 、 $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$ 、 $-OP(O)R^{11}R^{12}$ 、 $-P(O)R^{11}R^{12}$ 、 $-P(O)OR^{11}R^{12}$ 、 $-P(O)(OR^{11})OR^{12}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、任选取代的  $C_{1-6}$  烷基、任选取代的  $C_{2-6}$  烯基、任选取代的  $C_{2-6}$  炔基、任选取代的  $C_{3-6}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-12}$  芳基烷基、任选取代的  $C_{6-12}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的  $C_{1-6}$  烷氧基、任选取代的  $C_{2-6}$  烯氧基、任选取代的  $C_{2-6}$  炔氧基、任选取代的  $C_{3-6}$  环烷基氧基、任选取代的  $C_{6-12}$  芳氧基、任选取代的 3-14 元杂芳氧基、任选取代的 4-12 元杂环基氧基、任选取代的  $-C(O)C_{1-6}$  烷基、任选取代的  $-C(O)C_{2-6}$  烯基、任选取代的  $-C(O)C_{2-6}$  炔基、任选取代的  $-C(O)C_{3-6}$  环烷基、任选取代的  $-C(O)C_{6-12}$  芳基、任选取代的  $-C(O)-3-14$  元杂芳基、任选取代的  $-C(O)C_{6-12}$  芳基烷基、任选取代的  $-3-10$  元杂环基、 $-OH$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=NR^{13})NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(=NR^{13})OR^{10}$ 、 $-NR^{10}C(=NR^{13})NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{10}$  和  $-OC(O)NR^{11}R^{12}$ ;

[0017]  $R^{10}$ 、 $R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立地选自 H、任选取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选取代的  $C_{2-12}$  炔基、任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-14}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基烷基和任选取代的  $C_{6-18}$  芳基烷基;

[0018] 或  $R^{11}$  和  $R^{12}$  与它们所连接的原子一起形成 3-10 元杂环基;

[0019]  $R^{13}$  各自独立地选自 H、任选取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选取代的  $C_{2-12}$  炔基、任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-14}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基烷基、任选取代的  $C_{6-18}$  芳基烷基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-CHO$  和  $-S(O)_2R^{14}$ ;

[0020]  $R^{14}$  各自独立地是任选取代的  $C_{1-12}$  烷基;

[0021] 其中每个取代的  $Q^1$ 、取代的  $R^{10}$ 、取代的  $R^{11}$ 、取代的  $R^{12}$ 、取代的  $R^{13}$  或取代的  $R^{14}$  独立地被一个或多个  $Q^6$  取代;

[0022]  $R^2$  选自任选取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选取代的  $C_{2-12}$  炔基、任选取

代的  $C_{3-12}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-14}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基烷基和任选取代的  $C_{6-18}$  芳基烷基；

[0023] 其中每个取代的  $R^2$  被一个或多个  $Q^2$  取代；

[0024]  $Q^2$  各自独立地选自

[0025] 卤素、氧代、氧化物(oxide)、 $-NO_2$ 、 $-N(=O)$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-S(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$ 、 $-NR^{20}C(O)R^{21}$ 、 $-NR^{20}C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $-NR^{20}S(O)R^{21}$ 、 $-NR^{20}S(O)_2R^{21}$ 、 $-OP(O)R^{21}R^{22}$ 、 $-P(O)R^{21}R^{22}$ 、 $-P(O)OR^{21}R^{22}$ 、 $-P(O)(OR^{21})OR^{22}$ 、 $-C(O)NR^{21}R^{22}$ 、任选取代的  $C_{1-6}$  烷基、任选取代的  $C_{2-6}$  烯基、任选取代的  $C_{2-6}$  炔基、任选取代的  $C_{3-6}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-12}$  芳基烷基、任选取代的  $C_{6-12}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的  $C_{1-6}$  烷氧基、任选取代的  $C_{2-6}$  烯氧基、任选取代的  $C_{2-6}$  炔氧基、任选取代的  $C_{3-6}$  环烷基氧基、任选取代的  $C_{6-12}$  芳氧基、任选取代的 3-14 元杂芳氧基、任选取代的 4-12 元杂环基氧基、任选取代的  $-C(O)C_{1-6}$  烷基、任选取代的  $-C(O)C_{2-6}$  烯基、任选取代的  $-C(O)C_{2-6}$  炔基、任选取代的  $-C(O)C_{3-6}$  环烷基、任选取代的  $-C(O)C_{6-12}$  芳基、任选取代的  $-C(O)-3-14$  元杂芳基、任选取代的  $-C(O)C_{6-12}$  芳基烷基、任选取代的 3-10 元杂环基、 $-OH$ 、 $-NR^{21}R^{22}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=NR^{23})NR^{21}R^{22}$ 、 $-C(=NR^{23})OR^{20}$ 、 $-NR^{20}C(=NR^{23})NR^{21}R^{22}$ 、 $-NR^{21}C(O)OR^{20}$  和  $-OC(O)NR^{21}R^{22}$ ；

[0026]  $R^{20}$ 、 $R^{21}$  和  $R^{22}$  各自独立地选自 H、任选取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选取代的  $C_{2-12}$  炔基、任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-14}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基烷基和任选取代的  $C_{6-18}$  芳基烷基；

[0027] 或  $R^{21}$  和  $R^{22}$  与它们它们所连接的原子一起形成 3-10 元杂环基；

[0028]  $R^{23}$  各自独立地选自 H、任选取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选取代的  $C_{2-12}$  炔基、任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-14}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基烷基、任选取代的  $C_{6-18}$  芳基烷基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{24}$ 、 $-CHO$  和  $-S(O)_2R^{24}$ ；

[0029]  $R^{24}$  各自独立地是任选取代的  $C_{1-12}$  烷基；

[0030] 其中每个取代的  $Q^2$ 、取代的  $R^{20}$ 、取代的  $R^{21}$ 、取代的  $R^{22}$ 、取代的  $R^{23}$  或取代的  $R^{24}$  独立地被一个或多个  $Q^6$  取代；

[0031] Y 是  $-R^3-L-Het$ 、 $-N(R^4)(R^5)$  或  $-R^6=NOR^7$ ；

[0032]  $R^3$  选自任选取代的  $C_{1-12}$  亚烷基、 $C_{2-12}$  亚烯基、取代的  $C_{2-12}$  亚烯基、 $C_{2-12}$  亚炔基、取代的  $C_{2-12}$  亚炔基、 $C_{3-12}$  亚环烷基、取代的  $C_{3-12}$  亚环烷基、 $C_{3-12}$  环烷基亚烷基、取代的  $C_{3-12}$  环烷基亚烷基、任选取代的  $C_{6-14}$  亚芳基、任选取代的 3-14 元亚杂芳基、任选取代的 3-12 元亚杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基亚烷基和任选取代的  $C_{6-18}$  芳基亚烷基；

[0033] 其中每个取代的  $R^3$  被一个或多个  $Q^3$  取代；

[0034]  $Q^3$  各自独立地选自

[0035] 卤素、氧代、氧化物、 $-NO_2$ 、 $-N(=O)$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-S(O)R^{30}$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-S(O)_2NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{30}S(O)R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)_2R^{31}$ 、 $-OP(O)R^{31}R^{32}$ 、 $-P(O)R^{31}R^{32}$ 、 $-P(O)OR^{31}R^{32}$ 、 $-P(O)(OR^{31})OR^{32}$ 、 $-C(O)NR^{31}R^{32}$ 、任选取代的  $C_{1-6}$  烷基、任选取代的  $C_{2-6}$  烯基、任选取代的  $C_{2-6}$  炔基、任选取代的  $C_{3-6}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-12}$  芳基烷基、任选取代的  $C_{6-12}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的  $C_{1-6}$  烷氧基、任选取代的  $C_{2-6}$  烯氧基、任选取代的

$C_{2-6}$  炔氧基、任选取代的  $C_{3-6}$  环烷基氧基、任选取代的  $C_{6-12}$  芳氧基、任选取代的 3-14 元杂芳氧基、任选取代的 4-12 元杂环基氧基、任选取代的  $-C(O)C_{1-6}$  烷基、任选取代的  $-C(O)C_{2-6}$  烯基、任选取代的  $-C(O)C_{2-6}$  炔基、任选取代的  $-C(O)C_{3-6}$  环烷基、任选取代的  $-C(O)C_{6-12}$  芳基、任选取代的  $-C(O)-3-14$  元杂芳基、任选取代的  $-C(O)C_{6-12}$  芳基烷基、任选取代的 3-10 元杂环基、 $-OH$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=NR^{33})NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=NR^{33})OR^{30}$ 、 $-NR^{30}C(=NR^{33})NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(O)OR^{30}$  和  $-OC(O)NR^{31}R^{32}$ ；

[0036]  $R^{30}$ 、 $R^{31}$  和  $R^{32}$  各自独立地选自 H、任选取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选取代的  $C_{2-12}$  炔基、任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-14}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基烷基和任选取代的  $C_{6-18}$  芳基烷基；

[0037] 或  $R^{31}$  和  $R^{32}$  与它们所连接的原子一起形成 3-10 元杂环基；

[0038]  $R^{33}$  各自独立地选自 H、任选取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选取代的  $C_{2-12}$  炔基、任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-14}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基烷基、任选取代的  $C_{6-18}$  芳基烷基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{34}$ 、 $-CHO$  和  $-S(O)_2R^{34}$ ；

[0039]  $R^{34}$  各自独立地是任选取代的  $C_{1-12}$  烷基；

[0040] 其中每个取代的  $Q^3$ 、取代的  $R^{30}$ 、取代的  $R^{31}$ 、取代的  $R^{32}$ 、取代的  $R^{33}$  或取代的  $R^{34}$  独立地被一个或多个  $Q^6$  取代；

[0041] L 选自  $-OC(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)O-$ 、 $-N(R^4)S(O)_2-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-N(R^4)N(R^4)C(O)O-$  和  $-N(R^4)N(R^4)-$ ；

[0042] Het 是任选取代的 3-12 元杂环基或任选取代的 3-14 元杂芳基；

[0043] 其中每个取代的 Het 被一个或多个  $Q^4$  取代；

[0044]  $Q^4$  各自独立地选自

[0045] 卤素、氧代、氧化物、 $-NO_2$ 、 $-N(=O)$ 、 $-SR^{40}$ 、 $-S(O)R^{40}$ 、 $-S(O)_2R^{40}$ 、 $-S(O)_2NR^{40}R^{41}$ 、 $-NR^{40}C(O)R^{41}$ 、 $-NR^{40}C(O)NR^{41}R^{42}$ 、 $-NR^{40}S(O)R^{41}$ 、 $-NR^{40}S(O)_2R^{41}$ 、 $-OP(O)R^{41}R^{42}$ 、 $-P(O)R^{41}R^{42}$ 、 $-P(O)OR^{41}R^{42}$ 、 $-P(O)(OR^{41})OR^{42}$ 、 $-C(O)NR^{41}R^{42}$ 、任选取代的  $C_{1-6}$  烷基、任选取代的  $C_{2-6}$  烯基、任选取代的  $C_{2-6}$  炔基、任选取代的  $C_{3-6}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-12}$  芳基烷基、任选取代的  $C_{6-12}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的  $C_{1-6}$  烷氧基、任选取代的  $C_{2-6}$  烯氧基、任选取代的  $C_{2-6}$  炔氧基、任选取代的  $C_{3-6}$  环烷基氧基、任选取代的  $C_{6-12}$  芳氧基、任选取代的 3-14 元杂芳氧基、任选取代的 4-12 元杂环基氧基、任选取代的  $-C(O)C_{1-6}$  烷基、任选取代的  $-C(O)C_{2-6}$  烯基、任选取代的  $-C(O)C_{2-6}$  炔基、任选取代的  $-C(O)C_{3-6}$  环烷基、任选取代的  $-C(O)C_{6-12}$  芳基、任选取代的  $-C(O)-3-14$  元杂芳基、任选取代的  $-C(O)C_{6-12}$  芳基烷基、任选取代的 3-10 元杂环基、 $-OH$ 、 $-NR^{41}R^{42}$ 、 $-C(O)OR^{40}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=NR^{43})NR^{41}R^{42}$ 、 $-C(=NR^{43})OR^{40}$ 、 $-NR^{40}C(=NR^{43})NR^{41}R^{42}$ 、 $-NR^{41}C(O)OR^{40}$  和  $-OC(O)NR^{41}R^{42}$ ；

[0046]  $R^{40}$ 、 $R^{41}$  和  $R^{42}$  各自独立地选自 H、任选取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选取代的  $C_{2-12}$  炔基、任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-14}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基烷基和任选取代的  $C_{6-18}$  芳基烷基；

[0047] 或  $R^{41}$  和  $R^{42}$  与它们所连接的原子一起形成 3-10 元杂环基；

[0048]  $R^{43}$  各自独立地选自 H、任选取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选取代的  $C_{2-12}$  炔基、任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-14}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基烷基、任选取代的  $C_{6-18}$  芳基烷基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{44}$ 、 $-CHO$  和  $-S(O)_2R^{44}$ ；

[0049]  $R^{44}$  各自独立地是任选取代的  $C_{1-12}$  烷基；

[0050] 其中每个取代的  $Q^4$ 、取代的  $R^{40}$ 、取代的  $R^{41}$ 、取代的  $R^{42}$ 、取代的  $R^{43}$  或取代的  $R^{44}$  独立地被一个或多个  $Q^5$  取代；

[0051]  $Q^5$  各自独立地选自

[0052] 卤素、氧代、氧化物、 $-NO_2$ 、 $-N(=O)$ 、 $-SR^{50}$ 、 $-S(O)R^{50}$ 、 $-S(O)_2R^{50}$ 、 $-S(O)_2NR^{50}R^{51}$ 、 $-NR^{50}C(O)R^{51}$ 、 $-NR^{50}C(O)NR^{51}R^{52}$ 、 $-NR^{50}S(O)R^{51}$ 、 $-NR^{50}S(O)_2R^{51}$ 、 $-OP(O)R^{51}R^{52}$ 、 $-P(O)R^{51}R^{52}$ 、 $-P(O)OR^{51}R^{52}$ 、 $-P(O)(OR^{51})OR^{52}$ 、 $-C(O)NR^{51}R^{52}$ 、任选取代的  $C_{1-6}$  烷基、任选取代的  $C_{2-6}$  烯基、任选取代的  $C_{2-6}$  炔基、任选取代的  $C_{3-6}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-12}$  芳基烷基、任选取代的  $C_{6-12}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的  $C_{1-6}$  烷氧基、任选取代的  $C_{2-6}$  烯氧基、任选取代的  $C_{2-6}$  炔氧基、任选取代的  $C_{3-6}$  环烷基氧基、任选取代的  $C_{6-12}$  芳氧基、任选取代的 3-14 元杂芳氧基、任选取代的 4-12 元杂环基氧基、任选取代的  $-C(O)C_{1-6}$  烷基、任选取代的  $-C(O)C_{2-6}$  烯基、任选取代的  $-C(O)C_{2-6}$  炔基、任选取代的  $-C(O)C_{3-6}$  环烷基、任选取代的  $-C(O)C_{6-12}$  芳基、任选取代的  $-C(O)-3-14$  元杂芳基、任选取代的  $-C(O)C_{6-12}$  芳基烷基、任选取代的 3-10 元杂环基、 $-OH$ 、 $-NR^{51}R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{50}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=NR^{53})NR^{51}R^{52}$ 、 $-C(=NR^{53})OR^{50}$ 、 $-NR^{50}C(=NR^{53})NR^{51}R^{52}$ 、 $-NR^{51}C(O)OR^{50}$  和  $-OC(O)NR^{51}R^{52}$ ；

[0053]  $R^{50}$ 、 $R^{51}$  和  $R^{52}$  各自独立地选自 H、任选取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选取代的  $C_{2-12}$  炔基、任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-14}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基烷基和任选取代的  $C_{6-18}$  芳基烷基；

[0054] 或  $R^{51}$  和  $R^{52}$  与它们所连接的原子一起形成 3-10 元杂环基；

[0055]  $R^{53}$  各自独立地选自 H、任选取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选取代的  $C_{2-12}$  炔基、任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-14}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基烷基、任选取代的  $C_{6-18}$  芳基烷基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{54}$ 、 $-CHO$  和  $-S(O)_2R^{54}$ ；

[0056]  $R^{54}$  各自独立地是任选取代的  $C_{1-12}$  烷基；

[0057] 其中每个取代的  $Q^5$ 、取代的  $R^{50}$ 、取代的  $R^{51}$ 、取代的  $R^{52}$ 、取代的  $R^{53}$  或取代的  $R^{54}$  独立地被一个或多个  $Q^6$  取代；

[0058]  $Q^6$  各自独立地选自卤素、氧代、氧化物、 $-NO_2$ 、 $-N(=O)$ 、 $-SR^{60}$ 、 $-S(O)R^{60}$ 、 $-S(O)_2R^{60}$ 、 $-S(O)_2NR^{60}R^{61}$ 、 $-NR^{60}C(O)R^{61}$ 、 $-NR^{60}C(O)NR^{61}R^{62}$ 、 $-NR^{60}S(O)R^{61}$ 、 $-NR^{60}S(O)_2R^{61}$ 、 $-OP(O)R^{61}R^{62}$ 、 $-P(O)R^{61}R^{62}$ 、 $-P(O)OR^{61}R^{62}$ 、 $-P(O)(OR^{61})OR^{62}$ 、 $-C(O)NR^{61}R^{62}$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{6-12}$  芳基烷基、 $C_{6-12}$  芳基、3-14 元杂芳基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯氧基、 $C_{2-6}$  炔氧基、 $C_{3-6}$  环烷基氧基、 $C_{6-12}$  芳氧基、3-14 元杂芳氧基、4-12 元杂环基氧基、 $-C(O)C_{1-6}$  烷基、 $-C(O)C_{2-6}$  烯基、 $-C(O)C_{2-6}$  炔基、 $-C(O)C_{3-6}$  环烷基、 $-C(O)C_{1-6}$  卤代烷基、 $-C(O)C_{6-12}$  芳基、 $-C(O)-3-14$  元杂芳基、 $-C(O)C_{6-12}$  芳基烷基、3-10 元杂环基、 $-OH$ 、 $-NR^{61}R^{62}$ 、 $-C(O)OR^{60}$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=NR^{63})NR^{61}R^{62}$ 、 $-C(=NR^{63})OR^{60}$ 、 $-NR^{60}C(=NR^{63})NR^{61}R^{62}$ 、 $-NR^{61}C(O)OR^{60}$  和  $-OC(O)NR^{61}R^{62}$ ；

[0059]  $R^{60}$ 、 $R^{61}$  和  $R^{62}$  各自独立地选自 H、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-12}$  环烷基、 $C_{1-12}$  卤代烷基、 $C_{6-14}$  芳基、3-14 元杂芳基、3-12 元杂环基、3-18 元杂芳基烷基和  $C_{6-18}$  芳基烷基；

[0060] 或  $R^{61}$  和  $R^{62}$  与它们所连接的原子一起形成 3-10 元杂环基；

[0061]  $R^{63}$  各自独立地选自 H、 $C_{1-12}$  烷基、 $C_{2-12}$  烯基、 $C_{2-12}$  炔基、 $C_{3-12}$  环烷基、 $C_{6-14}$  芳基、3-14 元杂芳基、3-12 元杂环基、3-18 元杂芳基烷基、 $C_{6-18}$  芳基烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{64}$ 、 $-\text{CHO}$  和  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{64}$ ；

[0062]  $R^{64}$  各自独立地是  $C_{1-12}$  烷基；

[0063]  $R^4$  各自独立地是 H、 $C_1$ - $C_{12}$  烷基、 $C_3$ - $C_{12}$  环烷基、3-14 元杂芳基或 3-12 元杂环基，其中  $C_1$ - $C_{12}$  烷基、 $C_3$ - $C_{12}$  环烷基、3-14 元杂芳基或 3-12 元杂环基各自任选被一个或多个  $Q^1$  取代；

[0064]  $R^5$  各自独立地是  $C_1$ - $C_{12}$  烷基、 $C_3$ - $C_{12}$  环烷基、3-14 元杂芳基或 3-12 元杂环基，其中  $C_1$ - $C_{12}$  烷基、 $C_3$ - $C_{12}$  环烷基、3-14 元杂芳基或 3-12 元杂环基各自任选被一个或多个  $Q^1$  取代；

[0065]  $R^6$  是  $C_1$ - $C_{12}$  烷基叉基 (alkylyne)、 $C_3$ - $C_{12}$  环基叉基 (cycloalkylyne) 或 3-12 元杂环基叉基 (heterocyclylyne)，其中  $C_1$ - $C_{12}$  烷基叉基、 $C_3$ - $C_{12}$  环基叉基或 3-12 元杂环基叉基各自任选被一个或多个  $Q^1$  取代；且

[0066]  $R^7$  选自任选取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选取代的  $C_{2-12}$  炔基、任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-14}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基烷基、任选取代的 3-18 元杂环基烷基和任选取代的  $C_{6-18}$  芳基烷基；

[0067] 其中每个取代的  $R^7$  被一个或多个  $Q^2$  取代。

[0068] 在另一个实施方案中，提供一种治疗黄病毒科病毒感染的方法，其包含对此需要的患者给予有效量的式 I 的化合物。式 I 的化合物给药至对此需要的人类个体，例如感染黄病毒科病毒的人类。在另一个实施方案中，式 I 的化合物给药至有此需要的人类受试者，例如感染 HCV 病毒的人类。在一个实施方案中，治疗使得患者中病毒 RNA 的载量或清除率的一个或多个减少。

[0069] 在另一个实施方案中，提供一种治疗和 / 或预防由病毒感染造成的疾病的方法，其中所述病毒感染是由选自下述的病毒造成：登革热病毒，黄热病病毒，西尼罗病毒，日本脑炎病毒，蜱传脑炎病毒，Junjin 病毒，墨累山谷脑炎病毒，圣路易斯脑炎病毒，鄂木斯克出血热病毒，牛病毒性腹泻病毒，济卡病毒和丙型肝炎病毒；其中对此需要的受试者给药治疗有效量的式 I 化合物或其可药用盐。

[0070] 在另一个实施方案中，提供式 I 的化合物在制备治疗黄病毒科病毒感染的药物中的应用。在该实施方案的另一个方面中，所述黄病毒科病毒感染是 HCV 感染。

[0071] 在另一个实施方案中，提供用于治疗黄病毒科病毒感染的式 I 的化合物。在该实施方案的另一个方面中，所述黄病毒科病毒感染是急性或慢性 HCV 感染。在该实施方案的另一个方面中，治疗使得患者中 RNA 的病毒载量或清除率的一个或多个减少。在该实施方案的另一个方面中，治疗使得患者中 HCV 病毒 RNA 的 HCV 病毒载量或清除率减少。

[0072] 在另一个实施方案中，提供一种治疗或预防 HCV 的方法，其包含对此需要的患者给药有效量的式 I 的化合物。在另一个方面，提供本发明的化合物在制备用于治疗或预防 HCV 的药物中的应用。

[0073] 在另一个实施方案中,提供药物组合物,其包含式 I 的化合物和一种或多种可药用载体或赋形剂。式 I 的药物组合物可以进一步包含一种或多种另外的治疗剂。所述一种或多种另外的治疗剂可以是,但不限于选自:干扰素、利巴韦林或其类似物、HCV NS3 蛋白酶抑制剂、 $\alpha$ -糖苷酶 1 抑制剂、肝保护剂、HCV NS5B 聚合酶的核苷或核苷酸抑制剂、HCV NS5B 聚合酶的非-核苷抑制剂、HCV NS5A 抑制剂、TLR-7 激动剂、亲环蛋白抑制剂、HCV IRES 抑制剂、药代动力学增强剂和用于治疗 HCV 的其他药物或其混合物。

[0074] 在另一个实施方案中,提供一种治疗或预防感染动物中 HCV 感染的症状或效果的方法,其包含用包含有效量的式 I 化合物和具有抗 HCV 性质的第二种化合物的药物联合组合物或制剂给药至所述动物,即治疗所述动物。

[0075] 在另一个实施方案中,提供式 I 的化合物及其可药用盐及其所有的外消旋体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、多晶型物、假多晶型物和无定形形式。

[0076] 在另一个实施方案中,提供制备方法和本文公开的新中间体,其用于制备式 I 的化合物。

[0077] 在其他的方面中,提供用于合成、分析、分离、单离、纯化、表征和检验式 I 的化合物的新方法。

[0078] 本发明包括如在本说明书中描述的方面和实施方案及优选方案的组合。

[0079] 详细描述

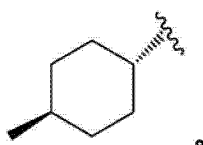
[0080] 现在针对本发明一些实施方案进行详细描述,其中的实施例在相伴的结构和式中说明。虽然结合列出的实施方案描述本发明,但是应当理解,它们不是旨在将本发明限定为那些实施方案。相反,本发明意图覆盖可以包括在如本文权利要求定义的本发明范围内的所有替代方案、变形和等价物。

[0081] 将本文引用的所有篇参考文献都各自以其全部内容引入作为参考用于所有目的。

[0082] 在式 I 的一个实施方案中, $R^1$  是任选取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选取代的  $C_{2-12}$  炔基或任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基。在该实施方案的另一个方面中, $R^1$  是任选取代的  $C_1-C_{12}$  烷基。在该实施方案的另一个方面中, $R^1$  是任选取代的  $C_3-C_7$  仲或叔烷基。在该实施方案的另一个方面中, $R^1$  是丙-2-基(异丙基)或 2-甲基丙-2-基(叔丁基)。

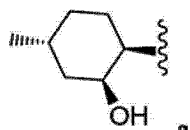
[0083] 在式 I 的另一个实施方案中, $R^2$  是任选取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选取代的  $C_{2-12}$  炔基、任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基或任选取代的  $C_{6-18}$  芳基烷基。在该实施方案的另一个方面中, $R^2$  是任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基。在该实施方案的另一个方面中, $R^2$  是任选取代的甲基环己基或任选取代的甲基环己烯基。在该实施方案的另一个方面中, $R^2$  是任选取代的 4-甲基环己基。在该实施方案的另一个方面中, $R^2$  是任选取代的 4-甲基环己烯基。在该实施方案的一个优选的方面中, $R^2$  是

[0084]



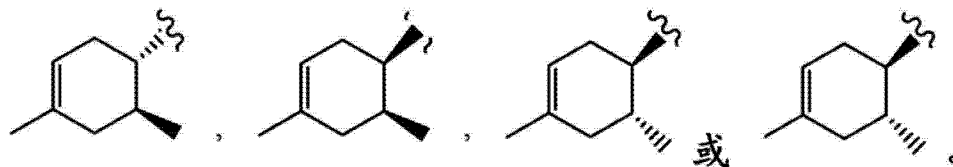
[0085] 在该实施方案的另一个优选的方面中, $R^2$  是

[0086]



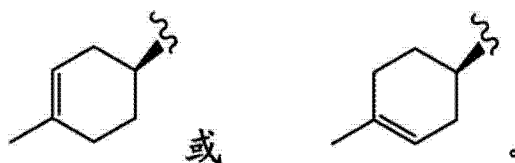
[0087] 在该实施方案的另一个优选的方面中,  $R^2$  是

[0088]



[0089] 在该实施方案的另一个优选的方面中,  $R^2$  是

[0090]



[0091] 在式 I 的另一个实施方案中, Y 是  $-R^3-L-Het$ 。在式 I 的另一个实施方案中, Y 是  $-N(R^4)(R^5)$ 。在式 I 的另一个实施方案中, Y 是  $-R^6=NOR^7$ 。

[0092] 在式 I 的另一个实施方案中, Y 是  $-R^3-L-Het$ ,  $R^1$  是任选取代的  $C_1-C_{12}$  烷基,  $R^2$  是任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^3$  是任选取代的  $C_{1-12}$  亚烷基、 $C_{2-12}$  亚烯基、取代的  $C_{2-12}$  亚烯基、 $C_{2-12}$  亚炔基、取代的  $C_{2-12}$  亚炔基、 $C_{3-12}$  亚环烷基、取代的  $C_{3-12}$  亚环烷基、 $C_{3-12}$  环烷基亚烷基、取代的  $C_{3-12}$  环烷基亚烷基、任选取代的  $C_{6-14}$  亚芳基、任选取代的 3-14 元亚杂芳基、任选取代的 3-12 元亚杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基亚烷基或任选取代的  $C_{6-18}$  芳基亚烷基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^3$  是任选取代的  $C_{1-12}$  亚烷基、 $C_{3-12}$  亚环烷基、取代的  $C_{3-12}$  亚环烷基、 $C_{3-12}$  环烷基亚烷基、取代的  $C_{3-12}$  环烷基亚烷基、任选取代的  $C_{6-14}$  亚芳基或任选取代的 3-12 元亚杂环基。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-OC(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)O-$ 、 $-N(R^4)S(O)_2-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-N(R^4)N(R^4)C(O)O-$  或  $-N(R^4)N(R^4)-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-OC(O)N(R^4)-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-N(R^4)C(O)O-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-N(R^4)S(O)_2-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-N(R^4)C(O)-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-C(O)-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-C(O)O-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-OC(O)-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-N(R^4)N(R^4)C(O)O-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-N(R^4)N(R^4)-$ 。

[0093] 在式 I 的另一个实施方案中, Y 是  $-R^3-L-Het$ ,  $R^1$  是任选取代的  $C_1-C_{12}$  烷基、 $R^2$  是任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基和  $R^3$  是任选取代的  $C_{1-12}$  亚烷基、 $C_{3-12}$  亚环烷基、取代的  $C_{3-12}$  亚环烷基、 $C_{3-12}$  环烷基亚烷基、取代的  $C_{3-12}$  环烷基亚烷基、任选取代的  $C_{6-14}$  亚芳基或任选取代的 3-12 元亚杂环基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^3$  是任选取代的  $C_{1-6}$  亚烷基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^3$  是  $C_{4-6}$  亚环烷基或取代的  $C_{4-6}$  亚环烷基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^3$  是任选取代的 5-6 元亚杂环基。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-OC(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)O-$ 、 $-N(R^4)S(O)_2-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-N(R^4)N(R^4)C(O)O-$  或  $-N(R^4)N(R^4)-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-OC(O)N(R^4)-$ 。在该实施方案

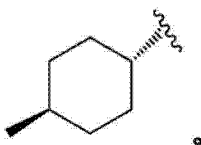
的另一个方面中, L 是  $-N(R^4)C(O)O-$ 。在该实施方案的另一个方面中,  $-N(R^4)S(O)_2-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-N(R^4)C(O)-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-C(O)-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-C(O)O-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-OC(O)-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-N(R^4)N(R^4)C(O)O-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-N(R^4)N(R^4)-$ 。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 3-12 元杂环基或任选取代的 3-14 元杂芳基, 其中所述任选取代的 3-12 元杂环基或任选取代的 3-14 元杂芳基包含 1-4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。在该实施方案的另一个方面中, Het 是包含 1 或 2 个选自 O、S 或 N 的杂原子的任选取代的 3-12 元杂环基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是包含 1-4 个选自 O、S 或 N 的杂原子的任选取代的 5-10 元杂芳基。

[0094] 在式 I 的另一个实施方案中, Y 是  $-N(R^4)(R^5)$ ,  $R^1$  是任选取代的  $C_1-C_{12}$  烷基和  $R^2$  是任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^4$  独立地是 H 或  $C_1-C_{12}$  烷基, 其中  $C_1-C_{12}$  烷基任选被一个或多个  $Q^1$  取代。在该实施方案的另一个方面中,  $R^4$  是 H 或任选取代的  $C_1-C_6$  烷基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^5$  是  $C_1-C_{12}$  烷基、 $C_3-C_{12}$  环烷基、3-14 元杂芳基或 3-12 元杂环基, 其中  $C_1-C_{12}$  烷基、 $C_3-C_{12}$  环烷基、3-14 元杂芳基或 3-12 元杂环基各自任选被一个或多个  $Q^1$  取代。在该实施方案的另一个方面中,  $R^5$  是  $C_1-C_6$  烷基、 $C_5-C_6$  环烷基、5-10 元杂芳基或 4-10 元杂环基, 其中  $C_1-C_6$  烷基、 $C_5-C_6$  环烷基、5-10 元杂芳基或 4-10 元杂环基各自任选被一个或多个  $Q^1$  取代。

[0095] 在式 I 的另一个实施方案中, Y 是  $-R^6=NOR^7$ ,  $R^1$  是任选取代的  $C_1-C_{12}$  烷基和  $R^2$  是任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^6$  是  $C_1-C_{12}$  烷基叉基、 $C_3-C_{12}$  环基叉基或 3-12 元杂环基叉基, 其中  $C_1-C_{12}$  烷基叉基、 $C_3-C_{12}$  环基叉基或 3-12 元杂环基叉基各自任选被一个或多个  $Q^1$  取代。在该实施方案的另一个方面中,  $R^6$  是  $C_5-C_6$  环基叉基或 4-6 元杂环基叉基, 其中  $C_5-C_6$  环基叉基或 4-6 元杂环基叉基各自任选被一个或多个  $Q^1$  取代。在该实施方案的另一个方面中,  $R^6$  是环己基叉基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^7$  是任选取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选取代的  $C_{2-12}$  炔基、任选取代的  $C_{3-12}$  环烷基、任选取代的  $C_{6-14}$  芳基、任选取代的 3-14 元杂芳基、任选取代的 3-12 元杂环基、任选取代的 3-18 元杂芳基烷基、任选取代的 3-18 元杂环基烷基或任选取代的  $C_{6-18}$  芳基烷基; 其中当  $R^7$  被取代时,  $R^7$  被一个或多个  $Q^2$  取代。在该实施方案的另一个方面中,  $R^7$  是任选取代的  $C_1-C_6$  烷基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^7$  是任选取代的  $C_7-C_{11}$  芳基烷基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^7$  是任选取代的 6-11 元杂芳基烷基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^7$  是任选取代的 6-11 元杂环基烷基。

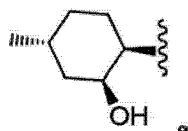
[0096] 在式 I 的另一个实施方案中,  $R^1$  是任选取代的  $C_3-C_7$  仲或叔烷基,  $R^2$  是任选取代的甲基环己基或任选取代的甲基环己烯基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^1$  是丙-2-基(异丙基)或 2-甲基丙-2-基(叔丁基)。在该实施方案的另一个方面中,  $R^2$  是任选取代的 4-甲基环己基。在该实施方案的一个优选的方面中,  $R^2$  是

[0097]

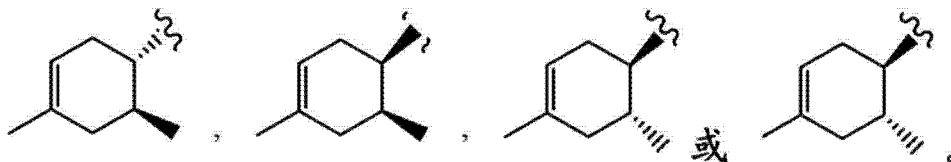


[0098] 在该实施方案的另一个优选的方面中,  $R^2$  是

[0099]

[0100] 在该实施方案的另一个优选的方面中,  $R^2$  是

[0101]

[0102] 在该实施方案的另一个优选的方面中,  $R^2$  是

[0103]



[0104] 在式 I 的另一个实施方案中, Y 是  $-R^3-L-Het$ ,  $R^1$  是任选取代的  $C_3-C_7$  仲或叔烷基,  $R^2$  是任选取代的甲基环己基或任选取代的甲基环己烯基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^3$  是任选取代的  $C_{1-6}$  亚烷基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^3$  是  $C_{4-6}$  亚环烷基或取代的  $C_{4-6}$  亚环烷基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^3$  是任选取代的 5-6 元亚杂环基。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-OC(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)O-$ 、 $-N(R^4)S(O)_2-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-N(R^4)N(R^4)C(O)O-$  或  $-N(R^4)N(R^4)-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-OC(O)N(R^4)-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-N(R^4)C(O)O-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-N(R^4)S(O)_2-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-N(R^4)C(O)-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-C(O)-$ 。在该实施方案的另一个方面中,  $-C(O)O-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-OC(O)-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-N(R^4)N(R^4)C(O)O-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-N(R^4)N(R^4)-$ 。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 3-12 元杂环基或任选取代的 3-14 元杂芳基, 其中所述任选取代的 3-12 元杂环基或任选取代的 3-14 元杂芳基包含 1-4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 3-12 元杂环基, 其包含 1 或 2 个选自 O、S 或 N 的杂原子。在该实施方案的方面中, Het 是包含 1-4 个选自 O、S 或 N 的杂原子的任选取代的 5-10 元杂芳基。

[0105] 在式 I 的另一个实施方案中, Y 是  $-R^3-N(R^4)C(O)O-Het$ ,  $R^1$  是任选取代的  $C_3-C_7$  仲或叔烷基,  $R^2$  是任选取代的甲基环己基或任选取代的甲基环己烯基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^3$  是任选取代的  $C_{1-6}$  亚烷基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^3$  是  $C_{4-6}$  亚环烷基或取代的  $C_{4-6}$  亚环烷基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 3-12 元杂环基或任选取代的 3-14 元杂芳基, 其中所述任选取代的 3-12 元杂环基或任选取代的 3-14 元杂芳基包含 1-4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 3-12 元杂环基, 其包含 1 或 2 个选自 O、S 或 N 的杂原子。在该实施方案的方面中, Het 是包含 1-4 个选自 O、S 或 N 的杂原子的任选取代的 5-10 元杂芳基。

[0106] 在式 I 的另一个实施方案中, Y 是  $-R^3-C(O)O-Het$ ,  $R^1$  是任选取代的  $C_3-C_7$  仲或叔烷基

基,  $R^2$  是任选取代的甲基环己基或任选取代的甲基环己烯基和  $R^3$  是任选取代的 5-6 元杂杂环基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 3-12 元杂环基或任选取代的 3-14 元杂芳基, 其中所述任选取代的 3-12 元杂环基或任选取代的 3-14 元杂芳基包含 1-4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 3-12 元杂环基, 其包含 1 或 2 个选自 O、S 或 N 的杂原子。在该实施方案的方面中, Het 是包含 1-4 个选自 O、S 或 N 的杂原子的任选取代的 5-10 元杂芳基。在该实施方案的另一个方面中,  $-R^3-C(O)O-Het$  是:

[0107]



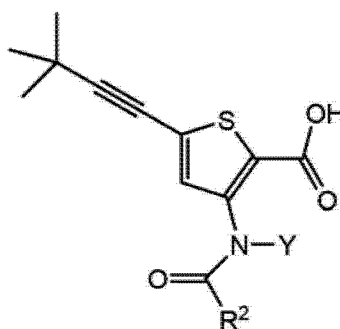
[0108] 其中吡咯烷基或哌啶基环是任选取代的。

[0109] 在式 I 的另一个实施方案中, Y 是  $-N(R^4)(R^5)$ ,  $R^1$  是任选取代的  $C_3-C_7$  仲或叔烷基,  $R^2$  是任选取代的甲基环己基或任选取代的甲基环己烯基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^4$  是 H 或任选取代的  $C_1-C_6$  烷基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^5$  是  $C_1-C_{12}$  烷基、 $C_3-C_{12}$  环烷基、3-14 元杂芳基或 3-12 元杂环基, 其中  $C_1-C_{12}$  烷基、 $C_3-C_{12}$  环烷基、3-14 元杂芳基或 3-12 元杂环基各自任选被一个或多个  $Q^1$  取代。在该实施方案的另一个方面中,  $R^5$  是  $C_1-C_6$  烷基、 $C_5-C_6$  环烷基、5-10 元杂芳基或 4-10 元杂环基, 其中  $C_1-C_6$  烷基、 $C_5-C_6$  环烷基、5-10 元杂芳基或 4-10 元杂环基各自任选被一个或多个  $Q^1$  取代。

[0110] 在式 I 的另一个实施方案中, Y 是  $-R^6=NOR^7$ ,  $R^1$  是任选取代的  $C_3-C_7$  仲或叔烷基,  $R^2$  是任选取代的甲基环己基或任选取代的甲基环己烯基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^6$  是  $C_5-C_6$  环基叉基或 4-6 元杂环基叉基, 其中  $C_5-C_6$  环基叉基或 4-6 元杂环基叉基各自任选被一个或多个  $Q^1$  取代。在该实施方案的另一个方面中,  $R^6$  是环己基叉基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^7$  是任选取代的  $C_1-C_6$  烷基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^7$  是任选取代的  $C_7-C_{11}$  芳基烷基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^7$  是任选取代的 6-11 元杂芳基烷基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^7$  是任选取代的 6-11 元杂环基烷基。

[0111] 在另一个实施方案中, 式 I 的化合物包含式 II 的化合物:

[0112]



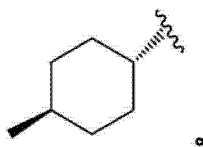
式 II

[0113] 或其可药用盐和酯类, 其中:

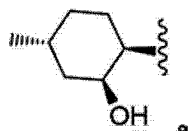
[0114]  $R^2$  是任选取代的 4-甲基环己基或任选取代的甲基环己烯基, 其余变量如对式 I 所定义。

[0115] 在式 II 的一个实施方案中,  $R^2$  是:

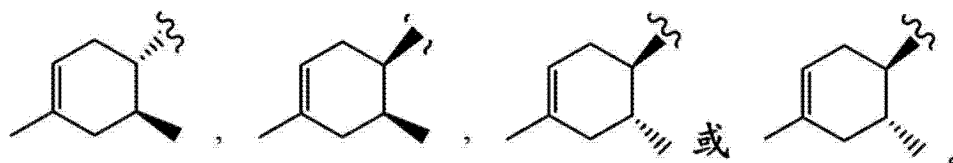
[0116]

[0117] 在式 II 的一个实施方案中,  $R^2$  是:

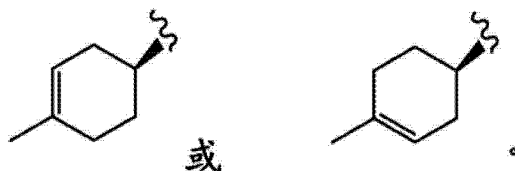
[0118]

[0119] 在另一个实施方案中,  $R^2$  是

[0120]

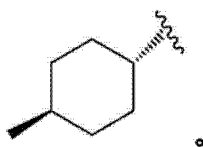
[0121] 在另一个实施方案中,  $R^2$  是

[0122]



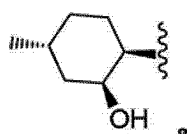
[0123] 在式 II 的一个实施方案中, Y 是  $-R^3-L-Het$ 。在该实施方案的另一个方面中,  $R^3$  是任选取代的  $C_{1-6}$  亚烷基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^3$  是  $C_{4-6}$  亚环烷基或取代的  $C_{4-6}$  亚环烷基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^3$  是任选取代的 5-6 元亚杂环基。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-OC(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)O-$ 、 $-N(R^4)S(O)_2-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-N(R^4)N(R^4)C(O)O-$  或  $-N(R^4)N(R^4)-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-OC(O)N(R^4)-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-N(R^4)C(O)O-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-N(R^4)S(O)_2-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-N(R^4)C(O)-$ 。在该实施方案的另一个方面中,  $-C(O)-$ 。在该实施方案的另一个方面中,  $-C(O)O-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-OC(O)-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-N(R^4)N(R^4)C(O)O-$ 。在该实施方案的另一个方面中, L 是  $-N(R^4)N(R^4)-$ 。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 3-12 元杂环基或任选取代的 3-14 元杂芳基, 其中所述任选取代的 3-12 元杂环基或任选取代的 3-14 元杂芳基包含 1-4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。在该实施方案的另一个方面中, Het 是包含 1 或 2 个选自 O、S 或 N 的杂原子的任选取代的 3-12 元杂环基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是包含 1-4 个选自 O、S 或 N 的杂原子的任选取代的 5-10 元杂芳基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^2$  是:

[0124]



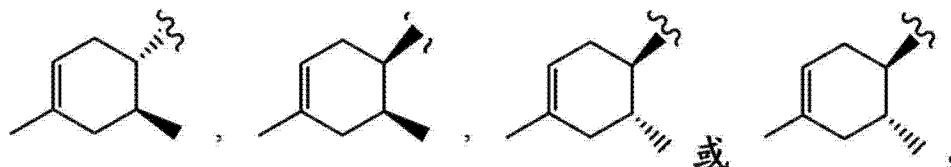
[0125] 在该实施方案的另一个方面中,  $R^2$  是:

[0126]



[0127] 在该实施方案的另一个优选的方面中,  $R^2$  是

[0128]



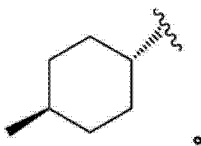
[0129] 在该实施方案的另一个优选的方面中,  $R^2$  是

[0130]



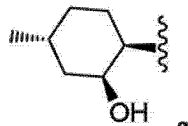
[0131] 在式 II 的另一个实施方案中, Y 是  $-R^3-L-Het$ , 其中 Het 是任选取代的 3-12 元杂环基或任选取代的 3-14 元杂芳基, 其中所述任选取代的 3-12 元杂环基或任选取代的 3-14 元杂芳基包含 1-4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的吡啶基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的哒嗪基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的四氢-2H-吡喃基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的哌啶基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的吡咯烷基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的四氢噻吩基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的吡嗪基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 1H-四唑基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的氮杂环丁烷基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的四氢呋喃基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的四氢-2H-呋喃并 [2,3-b] 呋喃基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的噻唑基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 1H-咪唑基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 4H-1,2,4-三唑基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 1H-吡唑基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 1,3,4-噻二唑基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的喹啉基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的噻吩基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 1,2,4-噻二唑基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的嘧啶基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 1H-1,2,3-三唑基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 1,3,4-噻二唑基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的咪唑并 [1,2-b] 哒嗪基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^2$  是:

[0132]



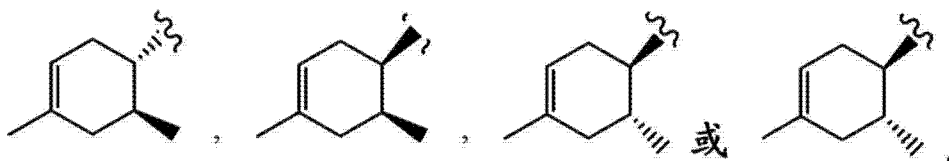
[0133] 在该实施方案的另一个方面中,  $R^2$  是:

[0134]



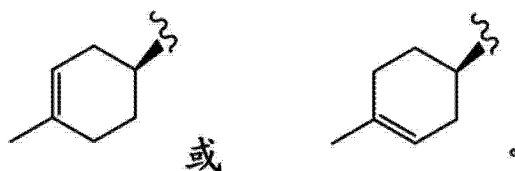
[0135] 在该实施方案的另一个优选的方面中,  $R^2$  是

[0136]



[0137] 在该实施方案的另一个优选的方面中,  $R^2$  是

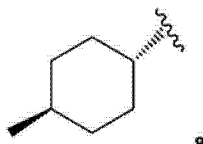
[0138]



[0139] 在式 II 的另一个实施方案中, Y 是  $-R^3-N(R^4)C(=O)O-Het$ 。在该实施方案的另一个方面中,  $R^3$  是任选取代的  $C_{1-6}$  亚烷基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^3$  是  $C_{4-6}$  亚环烷基或取代的  $C_{4-6}$  亚环烷基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 3-12 元杂环基或任选取代的 3-14 元杂芳基, 其中所述任选取代的 3-12 元杂环基或任选取代的 3-14 元杂芳基包含 1-4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 3-12 元杂环基, 其包含 1 或 2 个选自 O、S 或 N 的杂原子。在该实施方案的方面中, Het 是包含 1-4 个选自 O、S 或 N 的杂原子的任选取代的 5-10 元杂芳基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的吡啶基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的哒嗪基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的四氢-2H-吡喃基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的哌啶基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的吡咯烷基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的四氢噻吩基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的四氢-2H-呋喃并 [2,3-b] 呋喃基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的噻唑基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 1H-咪唑基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 4H-1,2,4-三唑基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 1H-吡唑基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 1,3,4-噻二唑基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的喹啉基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶基。在该实施方

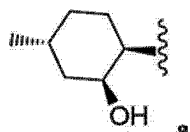
案的另一个方面中, Het 是任选取代的噻吩基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 1, 2, 4- 噻二唑基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的嘧啶基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 1H-1, 2, 3- 三唑基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 1, 3, 4- 噁二唑基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^2$  是:

[0140]



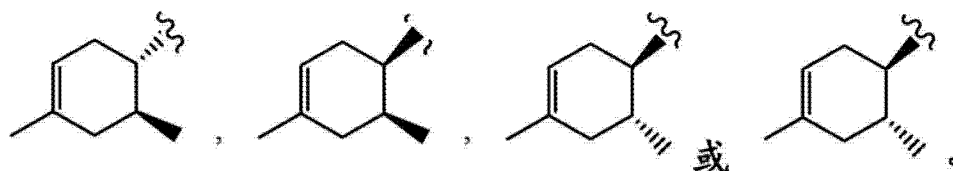
[0141] 在该实施方案的另一个方面中,  $R^2$  是:

[0142]



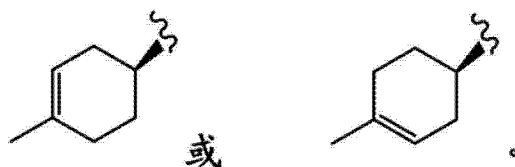
[0143] 在该实施方案的另一个优选的方面中,  $R^2$  是

[0144]



[0145] 在该实施方案的另一个优选的方面中,  $R^2$  是

[0146]



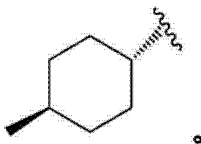
[0147] 在式 II 的另一个实施方案中, Y 是  $-R^3-C(=O)O-Het$  和  $R^3$  是任选取代的 5-6 元亚杂环基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 3-12 元杂环基或任选取代的 3-14 元杂芳基, 其中所述任选取代的 3-12 元杂环基或任选取代的 3-14 元杂芳基包含 1-4 个选自 O、S 或 N 的杂原子。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 3-12 元杂环基, 其包含 1 或 2 个选自 O、S 或 N 的杂原子。在该实施方案的方面中, Het 是包含 1-4 个选自 O、S 或 N 的杂原子的任选取代的 5-10 元杂芳基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的吡啶基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的哒嗪基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的四氢-2H-吡喃基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的哌啶基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的吡咯烷基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的四氢噻吩基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的吡嗪基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 1H-四唑基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的氮杂环丁烷基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的四氢呋喃基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的四氢-2H-呋喃并 [2, 3-b] 呋喃基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的噻

唑基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 1H- 咪唑基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 4H-1, 2, 4- 三唑基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 1H- 吡唑基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 1, 3, 4- 噻二唑基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的喹啉基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3-a] 吡啶基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的噻吩基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 1, 2, 4- 噻二唑基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的嘧啶基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 1H-1, 2, 3- 三唑基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的 1, 3, 4- 噁二唑基。在该实施方案的另一个方面中, Het 是任选取代的咪唑并 [1, 2-b] 哒嗪基。在该实施方案的另一个方面中,  $-R^3-C(=O)O-Het$  是:

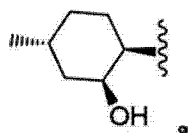
[0148]

[0149] 其中吡咯烷基或哌啶基环是任选取代的。在该实施方案的另一个方面中,  $R^2$  是:

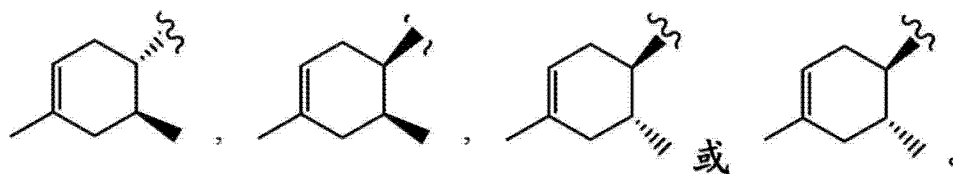
[0150]

[0151] 在该实施方案的另一个方面中,  $R^2$  是:

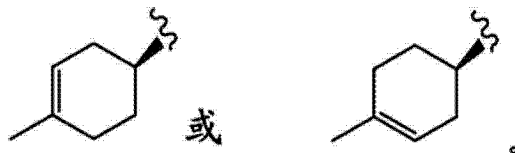
[0152]

[0153] 在该实施方案的另一个优选的方面中,  $R^2$  是

[0154]

[0155] 在该实施方案的另一个优选的方面中,  $R^2$  是

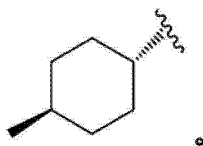
[0156]



[0157] 在式 II 的另一个实施方案中, Y 是  $-N(R^4)(R^5)$ 。在该实施方案的另一个方面中,  $R^4$  是 H 或任选取代的  $C_1-C_6$  烷基。在该实施方案的另一个方面中,  $R^5$  是  $C_1-C_6$  烷基、 $C_5-C_6$  环烷基、5-10 元杂芳基或 4-10 元杂环基, 其中  $C_1-C_6$  烷基、 $C_5-C_6$  环烷基、5-10 元杂芳基或 4-10 元杂环基各自任选被一个或多个  $Q^1$  取代。在该实施方案的另一个方面中,  $R^4$  是任选取代的  $C_1-C_6$  烷基,  $R^5$  是  $C_1-C_6$  烷基、 $C_5-C_6$  环烷基、5-10 元杂芳基或 4-10 元杂环基, 其中  $C_1-C_6$  烷基、

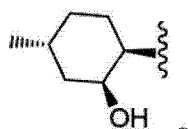
C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、5-10 元杂芳基或 4-10 元杂环基各自任选被一个或多个 Q<sup>1</sup> 取代。在该实施方案的另一个方面中, R<sup>2</sup> 是:

[0158]



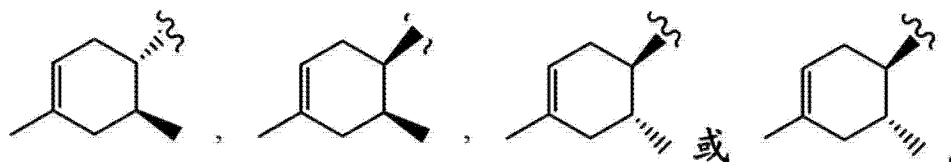
[0159] 在该实施方案的另一个方面中, R<sup>2</sup> 是:

[0160]



[0161] 在该实施方案的另一个优选的方面中, R<sup>2</sup> 是

[0162]



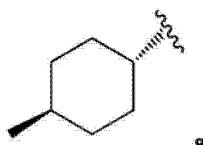
[0163] 在该实施方案的另一个优选的方面中, R<sup>2</sup> 是

[0164]



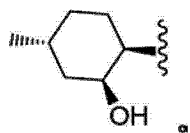
[0165] 在式 II 的另一个实施方案中, Y 是 -R<sup>6</sup>=NOR<sup>7</sup>。在该实施方案的另一个方面中, R<sup>6</sup> 是 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 环基叉基或 4-6 元杂环基叉基, 其中 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 环基叉基或 4-6 元杂环基叉基各自任选被一个或多个 Q<sup>1</sup> 取代。在该实施方案的另一个方面中, R<sup>6</sup> 是环己基叉基。在该实施方案的另一个方面中, R<sup>7</sup> 是任选取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。在该实施方案的另一个方面中, R<sup>7</sup> 是任选取代的 C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> 芳基烷基。在该实施方案的另一个方面中, R<sup>7</sup> 是任选取代的 6-11 元杂芳基烷基。在该实施方案的另一个方面中, R<sup>7</sup> 是任选取代的 6-11 元杂环基烷基。在该实施方案的另一个方面中, R<sup>6</sup> 是环己基叉基, R<sup>7</sup> 是任选取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。在该实施方案的另一个方面中, R<sup>6</sup> 是环己基叉基, R<sup>7</sup> 是任选取代的 C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> 芳基烷基。在该实施方案的另一个方面中, R<sup>6</sup> 是环己基叉基, R<sup>7</sup> 是任选取代的 6-11 元杂芳基烷基。在该实施方案的另一个方面中, R<sup>6</sup> 是环己基叉基, R<sup>7</sup> 是任选取代的 6-11 元杂环基烷基。在该实施方案的另一个方面中, R<sup>2</sup> 是:

[0166]



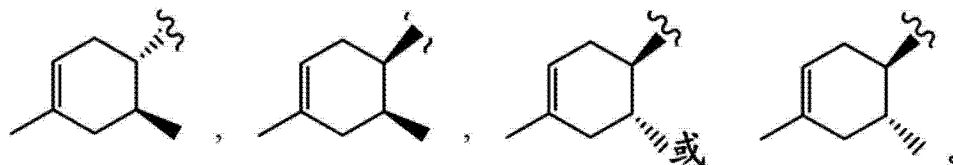
[0167] 在该实施方案的另一个方面中, R<sup>2</sup> 是:

[0168]



[0169] 在该实施方案的另一个优选的方面中,  $R^2$  是

[0170]



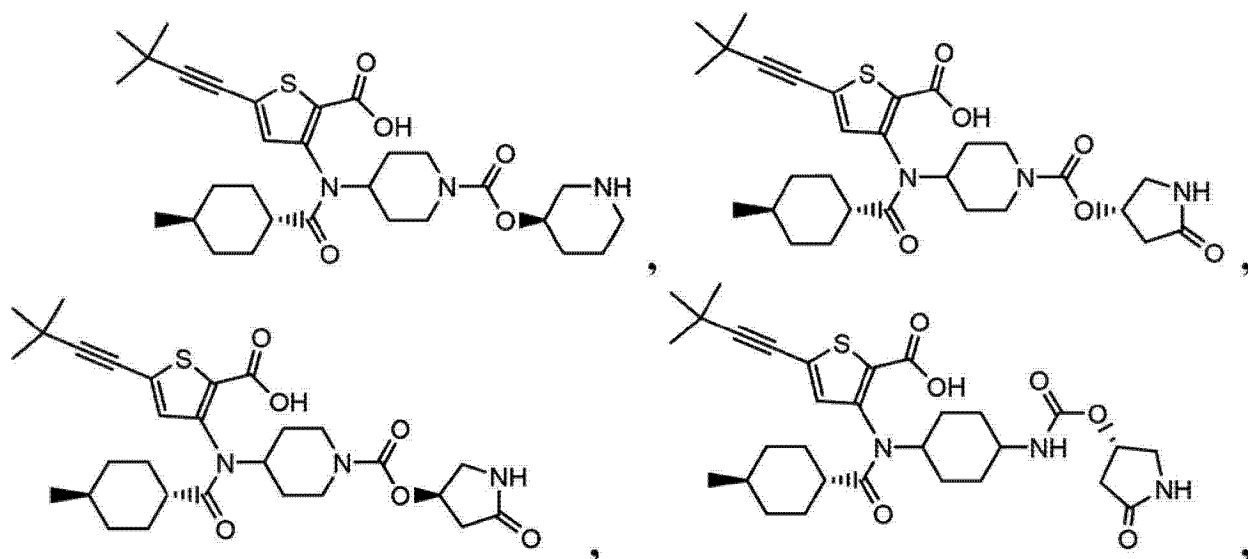
[0171] 在该实施方案的另一个优选的方面中,  $R^2$  是

[0172]

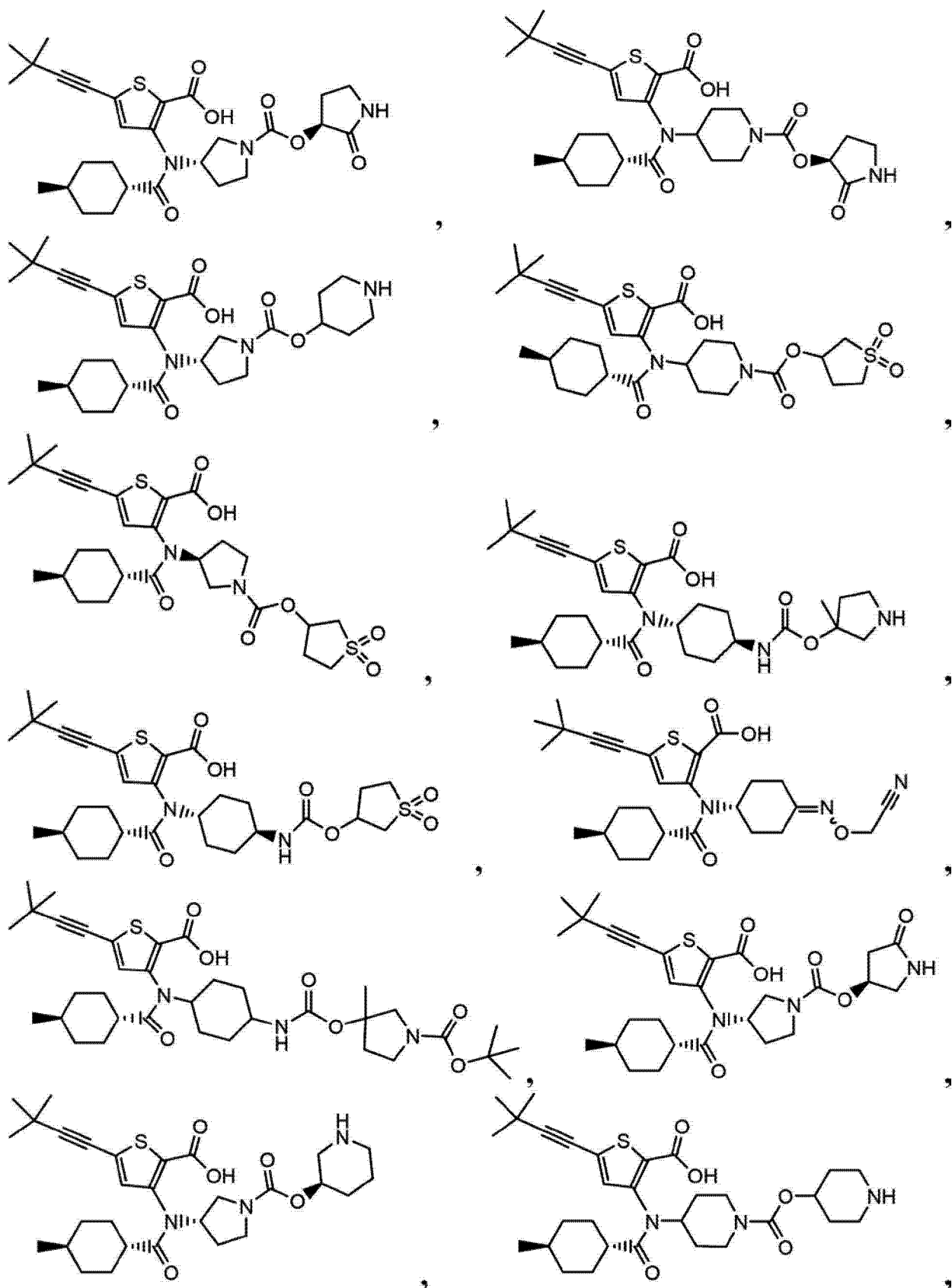


[0173] 在另一个实施方案中, 式 I 或式 II 的化合物是

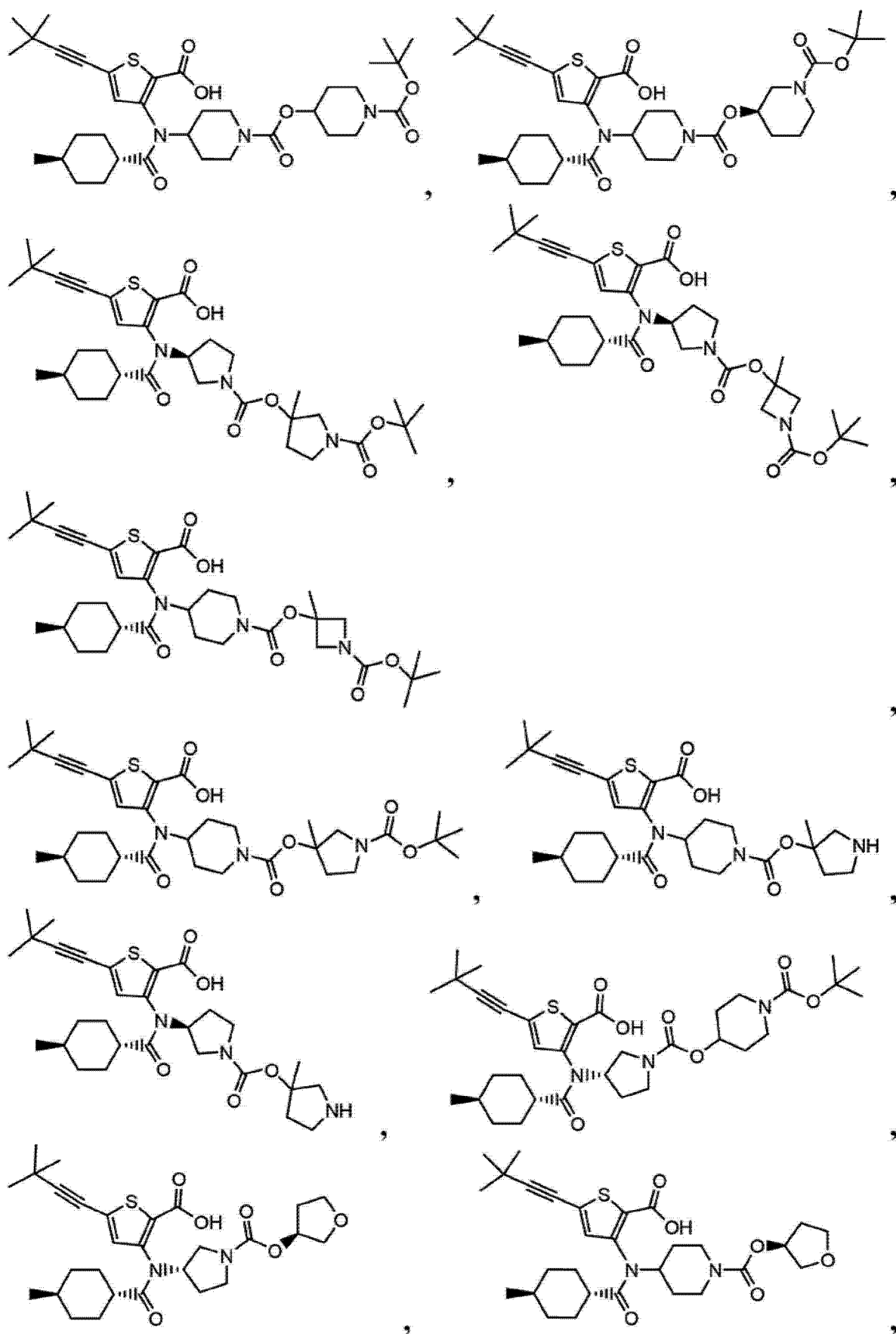
[0174]

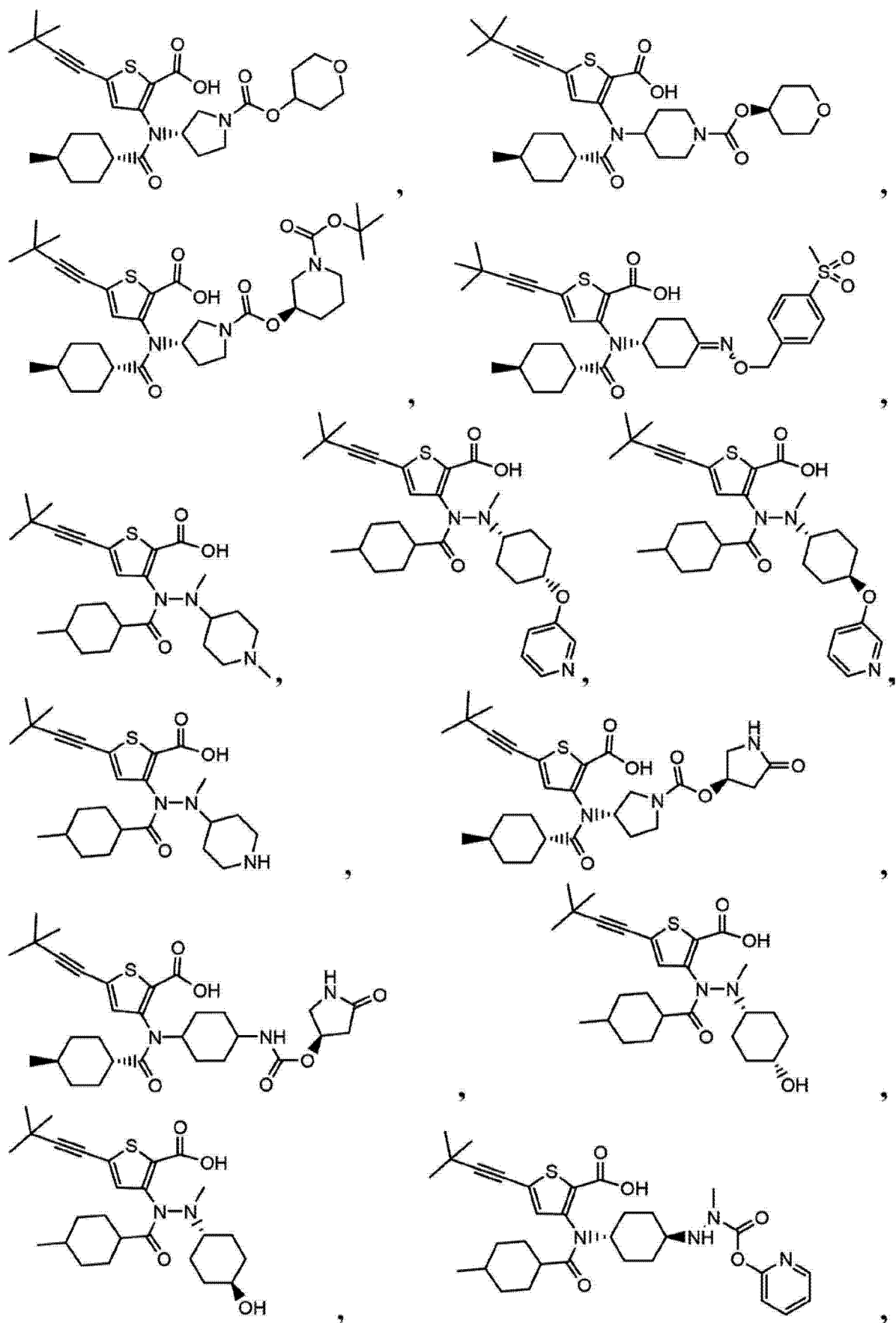


[0175]

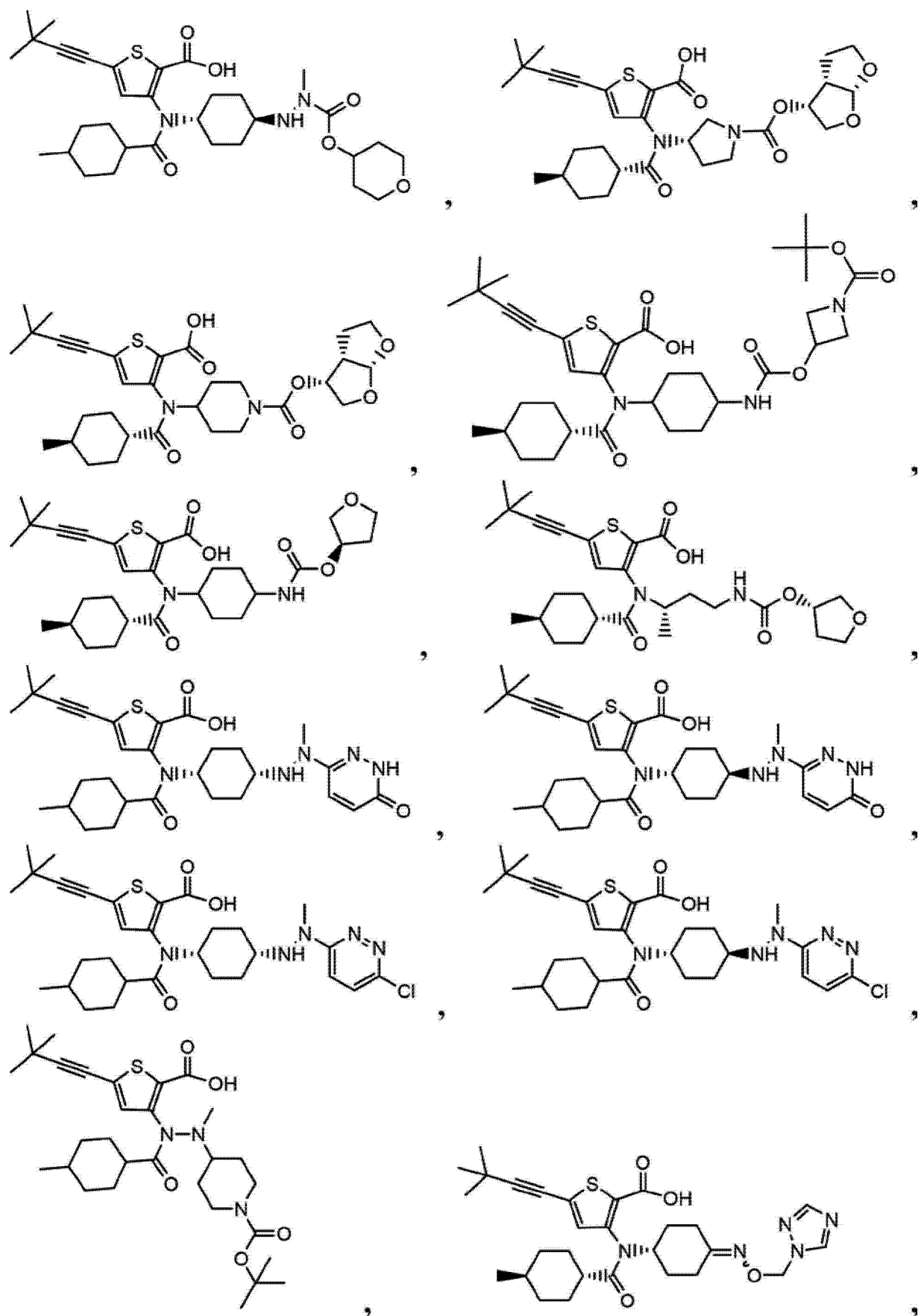


[0176]

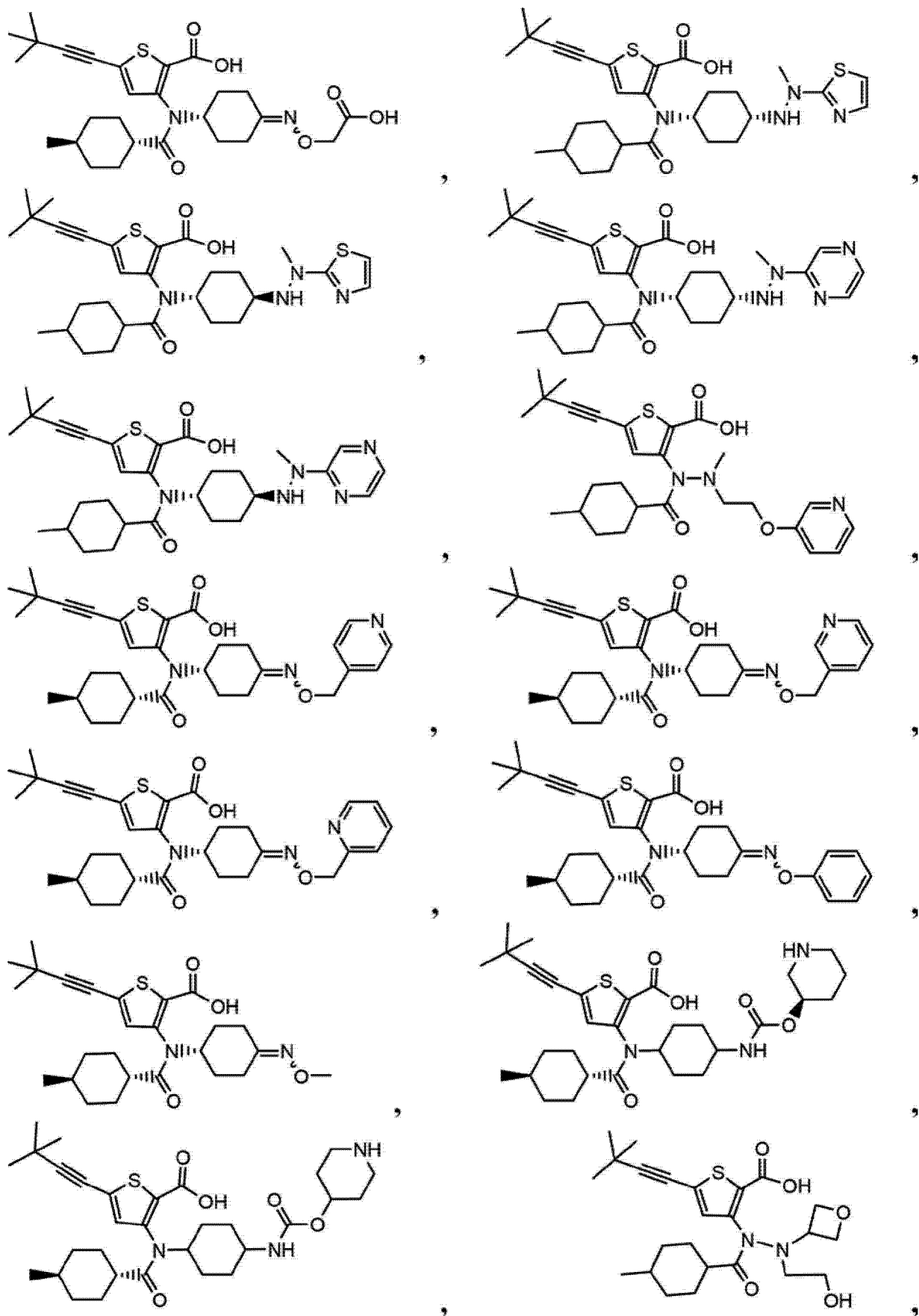




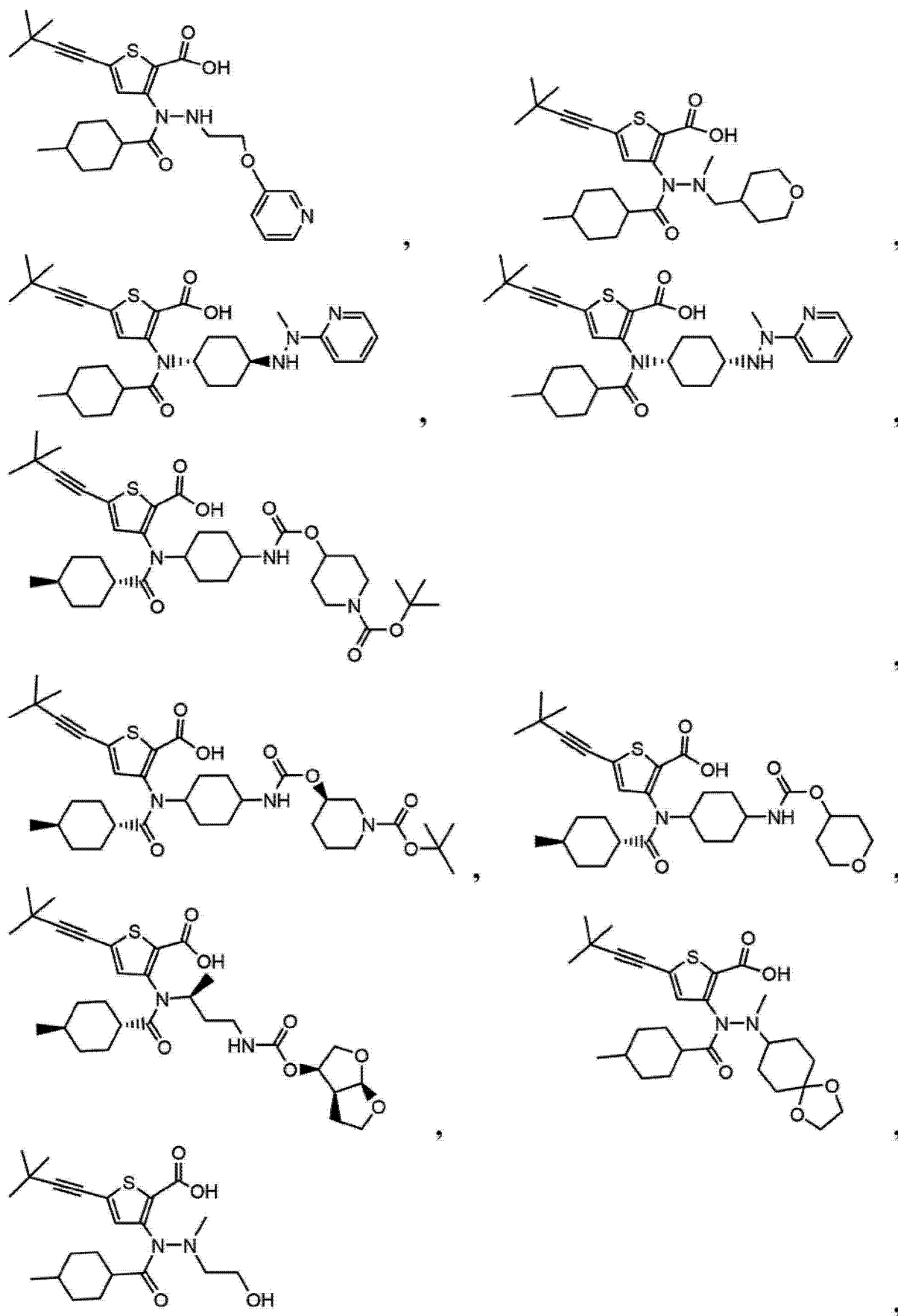
[0178]



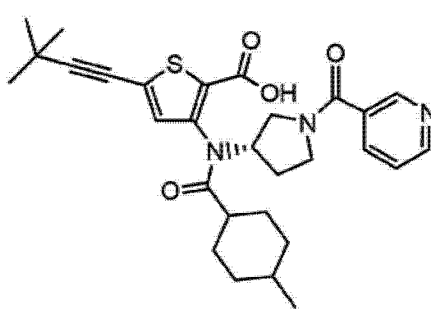
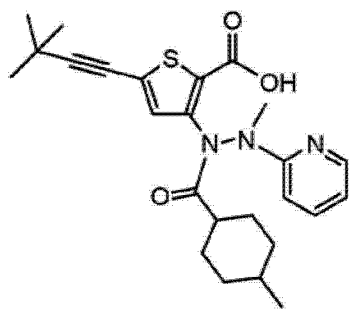
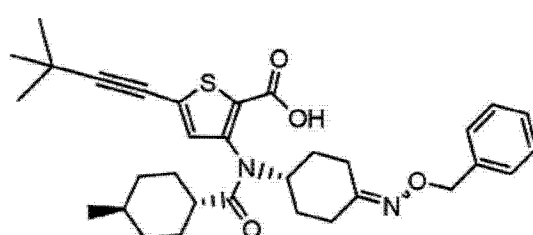
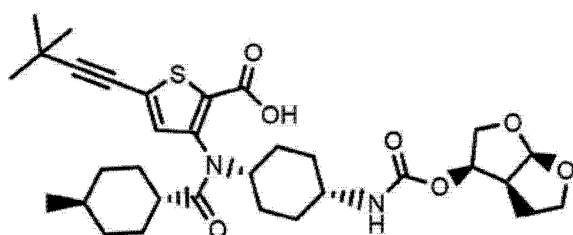
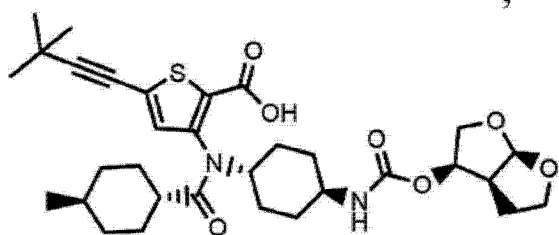
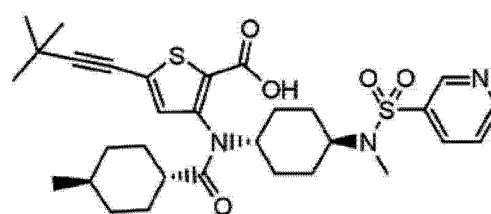
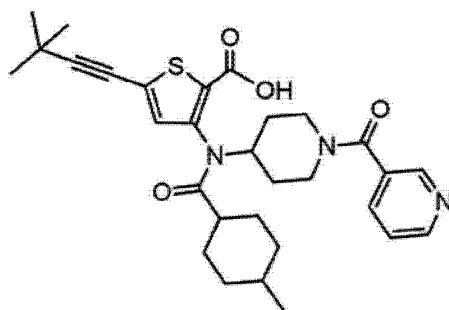
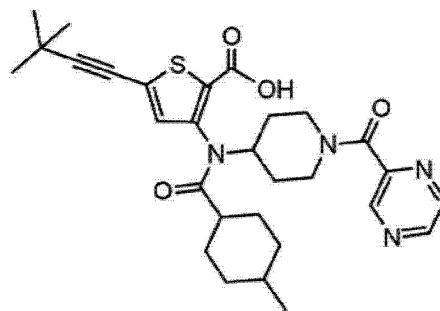
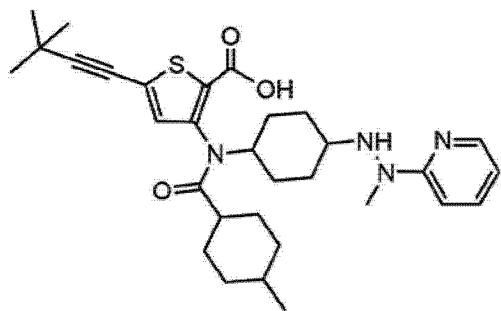
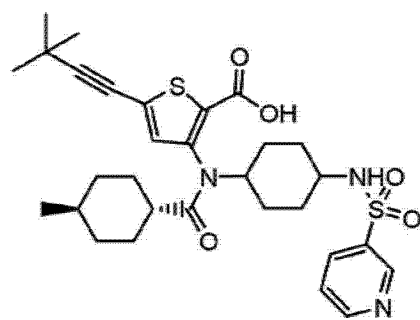
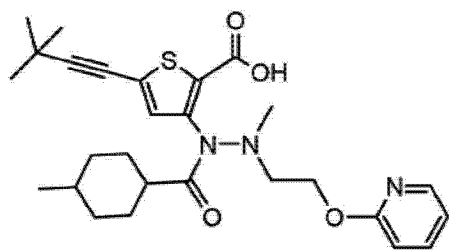
[0179]



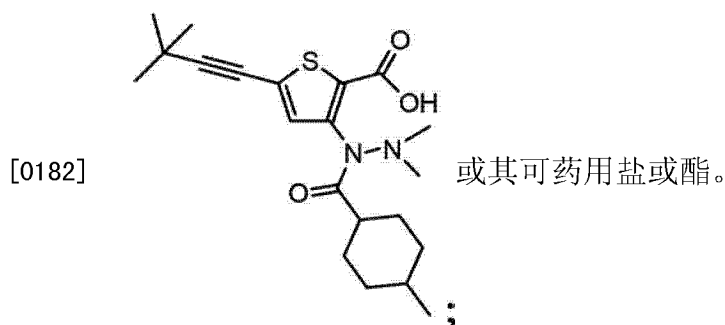
[0180]



[0181]



或



[0183] 定义

[0184] 除非另有说明,本文使用的下述术语和短语意味着具有如下含义:事实是没有特别地定义的特定术语或短语不应当是不确定的或缺乏清楚性的,而是本文的术语在其常规含义范围内使用。当本文使用商品名时,申请人意味着独立地包括该商品名产品和该商品名产品的活性药物成分。

[0185] 当在治疗疾病的上下文中使用时,术语“治疗”及其语法同等物指延缓或终止疾病的发展、或者改善疾病的至少一个症状,更优选地改善疾病的多于一个症状。例如,丙型肝炎病毒感染的治疗可以包括降低 HCV 感染人类中的 HCV 病毒载量,和 / 或降低 HCV 感染人类中存在的黄疸的严重性。

[0186] “烷基”是包含正、仲、叔或环碳原子的烃。例如,烷基可以具有 1 — 20 个碳原子 (即 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基)、1 — 10 个碳原子 (即 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基) 或 1 — 6 个碳原子 (即 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)。适合的烷基的实例包括、但不限于甲基 (Me、-CH<sub>3</sub>)、乙基 (Et、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、1- 丙基 (正-Pr、正-丙基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2- 丙基 (异-Pr、异-丙基、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、1- 丁基 (正-Bu、正-丁基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2- 甲基 -1- 丙基 (异-Bu、异-丁基、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2- 丁基 (仲-Bu、仲-丁基、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2- 甲基 -2- 丙基 (叔-Bu、叔丁基、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、1- 戊基 (正-戊基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2- 戊基 (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3- 戊基 (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2- 甲基 -2- 丁基 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3- 甲基 -2- 丁基 (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、3- 甲基 -1- 丁基 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2- 甲基 -1- 丁基 (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、1- 己基 (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2- 己基 (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3- 己基 (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))、2- 甲基 -2- 戊基 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3- 甲基 -2- 戊基 (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、4- 甲基 -2- 戊基 (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>)、3- 甲基 -3- 戊基 (-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2- 甲基 -3- 戊基 (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2, 3- 二甲基 -2- 丁基 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、3, 3- 二甲基 -2- 丁基 (-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) 和辛基 (-CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>。

[0187] “烷氧基”指具有式 -O- 烷基的基团,其中如上定义的烷基经由氧原子与母体分子连接。烷氧基的烷基部分可以具有 1 — 20 个碳原子 (即 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷氧基)、1 — 12 个碳原子 (即 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 烷氧基)、或 1 — 6 个碳原子 (即 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基)。适合的烷氧基的实例包括、但不限于甲氧基 (-O-CH<sub>3</sub> 或 -OMe)、乙氧基 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 或 -OEt)、叔丁氧基 (-O-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 或 -OtBu) 等。

[0188] “卤代烷基”是如上述定义的烷基,其中烷基的一个或多个氢原子被卤原子取代。卤代烷基的烷基部分可以具有 1 — 20 个碳原子 (即 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 卤代烷基)、1 — 12 个碳原子 (即 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 卤代烷基)、或 1 — 6 个碳原子 (即 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)。适合的卤代烷基的实例包括、但不限于 -CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CFH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 等。

[0189] “烯基”是包含正、仲、叔或环碳原子的烃,其具有至少一个不饱和位置,即碳-碳  $sp^2$  双键。例如,烯基可以具有 2—20 个碳原子(即  $C_2-C_{20}$  烯基)、2—12 个碳原子(即  $C_2-C_{12}$  烯基)、或 2—6 个碳原子(即  $C_2-C_6$  烯基)。适合的烯基的实例包括、但不限于乙烯基( $-CH=CH_2$ )、烯丙基( $-CH_2CH=CH_2$ )、环戊烯基( $-C_5H_7$ )和 5-己烯基( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$ )。

[0190] “炔基”是包含正、仲、叔或环碳原子的烃,其具有至少一个不饱和位置,即碳-碳  $sp$  三键。例如,炔基可以具有 2—20 个碳原子(即  $C_2-C_{20}$  炔基)、2—12 个碳原子(即  $C_2-C_{12}$  炔基),或 2—6 个碳原子(即  $C_2-C_6$  炔基)。适合的炔基的实例包括、但不限于乙炔基( $-C \equiv CH$ )、炔丙基( $-CH_2C \equiv CH$ )等。

[0191] “亚烷基”是指饱和支链或直链烃基或环状烃基,其具有 2 个通过从母体烷的同一个或两个不同碳原子上除去两个氢原子衍生出的两个一价基团中心。例如,亚烷基可以具有 1—20 个碳原子、1—10 个碳原子或 1—6 个碳原子。典型的亚烷基包括、但不限于亚甲基( $-CH_2-$ )、1,1-亚乙基( $-CH(CH_3)-$ )、1,2-亚乙基( $-CH_2CH_2-$ )、1,1-亚丙基( $-CH(CH_2CH_3)-$ )、1,2-亚丙基( $-CH_2CH(CH_3)-$ )、1,3-亚丙基( $-CH_2CH_2CH_2-$ )、1,4-亚丁基( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ )等。

[0192] “亚烯基”是指不饱和支链或直链烃基或环状烃基,其具有 2 个通过从母体烯烃的同一个或两个不同碳原子上除去两个氢原子衍生出的一价基团中心。例如,亚烯基可以具有 1-20 个碳原子、1-10 个碳原子或 1-6 个碳原子。典型的亚烯基包括、但不限于 1,2-乙烯基( $-CH=CH-$ )。

[0193] “亚炔基”是指不饱和支链或直链烃基或环状烃基,其具有 2 个通过从母体炔烃的同一个或两个不同碳原子上除去两个氢原子衍生出的一价基团中心。例如,亚炔基可以具有 1-20 个碳原子、1-10 个碳原子或 1-6 个碳原子。典型的亚炔基包括、但不限于,乙炔基( $-C \equiv C-$ )、丙炔基( $-CH_2C \equiv C-$ )和 4-戊炔基( $-CH_2CH_2CH_2C \equiv C-$ )。

[0194] “烷基叉基(alkylyne)”是指饱和支链或直链基团,其具有 2 个通过从母体烷的两个碳原子上除去三个氢原子衍生出的基团中心。例如,烷基叉基可以具有 2—20 个碳原子、2—10 个碳原子或 2—6 个碳原子。典型的烷基叉基包括、但不限于 1,2-乙基叉基( $-CH_2CH=$ )、1,2-丙基叉基( $-CH_2C(CH_3)=$ )、1,3-丙基叉基( $-CH_2CH_2CH=$ )、1,4-丁基叉基( $-CH_2CH_2CH_2CH=$ )等。

[0195] “芳基”指通过从母体芳族环系的单一碳原子上除去一个氢原子衍生的一价芳族烃基。例如,芳基可以具有 6-20 个碳原子、6-14 个碳原子或 6-12 个碳原子。典型的芳基包括、但不限于衍生自苯(例如苯基)、取代的苯、萘、蒽、联苯等的基团。

[0196] “亚芳基”是如上定义的芳基,其具有 2 个通过从母体芳基的同一个或两个不同碳原子上除去两个氢原子衍生出的一价基团中心。典型的亚芳基包括、但不限于亚苯基。

[0197] “芳基烷基”指这样的无环烷基,其中键合碳原子(一般为末端或  $sp^3$  碳原子)的氢原子之一被芳基取代。典型的芳基烷基包括、但不限于苄基、2-苄乙-1-基、萘基甲基、2-萘乙-1-基、萘并苄基、2-萘并苄乙-1-基等。芳基烷基可以包含 6-20 个碳原子,例如烷基部分为 1-6 个碳原子,且芳基部分为 6-14 个碳原子。

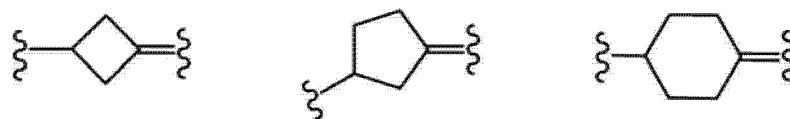
[0198] “环烷基”指饱和的或部分不饱和的环,其中具有 3-7 个碳原子的作为单环,具有 7-12 个碳原子的作为双环,和具有多达约 20 个碳原子的作为多环。单环环烷基具有 3-6 个环原子,更典型的具有 5 或 6 个环原子。双环环烷基具有 7-12 个环原子,例如排列为双环(4,5)、(5,5)、(5,6)或(6,6)系统;或 9 或 10 个环原子,排列为双环(5,6)或(6,6)系统。

环烷基包括烃单-、二-和多-环的环,无论是稠环、桥环或螺环。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基和二环[3.1.0]己-6-基等。

[0199] “亚环烷基”指如上定义的环境基,其具有2个通过从母体环境基的同一个或两个不同碳原子上除去两个氢原子衍生出的一价基团中心。一般的亚环烷基包括但不限于亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基和亚环己基。

[0200] “环基叉基”是指如上定义的环境基,其具有2个通过从母体环境基的两个碳原子上除去三个氢原子衍生出的两个基团中心。从同一个碳原子上除去两个氢原子并且从环的可选择碳原子上除去一个氢原子。环基叉基的非-限制性实例包括:

[0201]



[0202] 环丁基叉基 环戊基叉基 环己基叉基。

[0203] “卤素”指 F、Cl、Br 或 I。

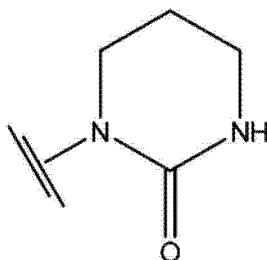
[0204] 如本文使用的术语“卤代烷基”指如本文定义的烷基,其被至少一个卤素所取代。如本文使用的支链的或直链的“卤代烷基”的实例包括,但不限于被一个或多个卤素例如氟、氯、溴和碘独立地取代的甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基和叔丁基。术语“卤代烷基”应当解释为包括这样的取代基,如全氟烷基例如  $-\text{CF}_3$ 。

[0205] 如本文使用的术语“卤代烷氧基”指基团  $-\text{OR}^a$ ,其中  $\text{R}^a$  为如本文定义的卤代烷基。作为非限制性实例,卤代烷氧基包括  $-\text{O}(\text{CH}_2)\text{F}$ 、 $-\text{O}(\text{CH})\text{F}_2$  和  $-\text{OCF}_3$ 。

[0206] “杂环”或“杂环基”指饱和的或部分饱和的环基团,其具有1-14个碳原子和1-6个选自 N、S、P 或 O 的杂原子,且包括单环系和多环系,包括稠环、桥环和螺环系。如本文使用的“杂环”或“杂环基”包括例如而限于描述在下述中的那些杂环:Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W. A. Benjamin, New York, 1968), 特别是第1、3、4、6、7和9章; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs (John Wiley & Sons, New York, 1950 至现在), 特别是第13、14、16、19和28卷; 和 J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566。在一个实施方案中,杂环基的碳、氮、磷或硫原子可以被氧化以提供  $\text{C}(=\text{O})$ 、N-氧化物、磷烷(phosphinane)氧化物、亚硫酰基或磺酰基部分。

[0207] 作为一个实例,取代的杂环基包括例如被任一个本文公开的包括氧代基的取代基取代的杂环。羰基取代的杂环基的非限制性实例是:

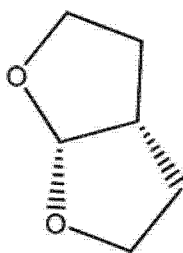
[0208]



[0209] 杂环的实例包括例如而限于二氢吡啶基、四氢吡啶基(哌啶基)、四氢噻吩基、硫氧化的四氢噻吩基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、2-咯烷酮基、四氢呋

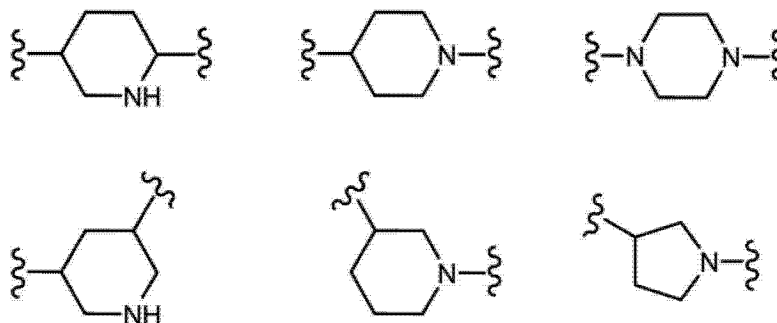
喃基、十氢喹啉基、八氢异喹啉基、吡喃基、吗啉基和双四氢呋喃基：

[0210]



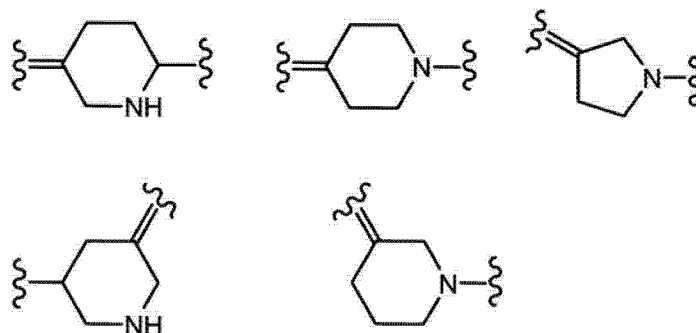
[0211] “杂环叉基”或“亚杂环基”是指如上定义的“杂环”或“杂环基”，其具有 2 个一价基团中心，该中心如下衍生出：通过从母体杂环的同一个或两个不同碳原子上除去两个氢原子，或通过从母体杂环的两个氮原子上除去两个氢原子，或通过从母体杂环的一个氮原子上除去一个氢原子并且从母体杂环的一个碳原子上除去一个氢原子。一般的亚环烷基包括但不限于亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基和亚环己基：

[0212]



[0213] “杂环叉基”或“杂环基叉基”是指如上定义的“杂环”或“杂环基”，其具有两个基团中心，该中心如下衍生出：通过从母体杂环的两个碳原子上除去三个氢原子，或从母体杂环的一个氮原子上除去一个氢原子并且从母体杂环的同一个碳原子上除去两个氢原子。杂环叉基或“杂环基叉基基团”的非-限制性实例包括：

[0214]



[0215] “杂芳基”指具有至少一个环杂原子的一价芳族杂环基。因此，“杂芳基”指具有 1-14 个碳原子和 1-6 个选自氧、氮、硫或磷的杂原子的芳香基。对于多环系统，例如术语“杂芳基”包括具有芳族和非芳族环的稠环、桥环和螺环系。在一个实施方案中，杂芳基的碳、氮、或硫环原子可以被氧化以提供 C(=O)、N-氧化物、亚硫酰基或磺酰基部分。

[0216] 杂芳基的实例包括例如但不限于吡啶基、噻唑基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯

基、吡唑基、咪唑基、四唑基、苯并呋喃基、硫杂萘基 (thianaphthalenyl)、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、6H-1, 2, 5- 噻二嗪基、2H, 6H-1, 5, 2- 二噻嗪基、噻吩基、噻蒾基、异苯并呋喃基、苯并吡喃基、咕吨基、酚黄素基 (phenoxathinyl)、2H- 吡咯基、异噻唑基、异噁唑基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、异吡啶基、3H- 吡啶基、1H- 吡啶基、嘌呤基、4H- 喹啉基、萘啶基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶呤基、4aH- 呋唑基、呋唑基、 $\beta$ - 呋啉基、菲啶基、吡啶基、嘧啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、呋咱基、吩噻嗪基、异苯并二氢吡喃基、苯并二氢吡喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌嗪基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、奎宁环基、吗啉基、噁唑烷基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、羟吡啶基 (oxindolyl)、苯并噁唑啉基和靛红酰基 (isatinoyl)。如本文定义的“亚杂环基”指通过用开放化合价代替来自杂环基的碳原子或杂原子的氢原子衍生的杂环基。类似地,“亚杂芳基”指芳族亚杂环基。

[0217] “杂环基烷基”指其中键合碳原子 (一般为末端或  $sp^3$  碳原子) 的氢原子之一被杂环基取代的非环烷基 (即杂环基 - 亚烷基 - 部分)。一般的杂环基烷基包括,但不限于杂环基  $-CH_2-$ 、2-(杂环基) 乙烷 -1- 基等,其中“杂环基”部分包括任一个如上所述杂环基,包括在 Principles of Modern Heterocyclic Chemistry 中描述的那些。本领域技术人员也应当理解杂环基可以利用碳 - 碳键或碳 - 杂原子键与杂环基烷基的烷基部分连接,条件是所得基团为化学稳定的。所述杂环基烷基包含 2 至 20 个碳原子和 1-6 个杂原子,例如所述杂环基烷基的烷基部分包含 1-6 个碳原子,所述杂环基部分包含 1-14 个碳原子。杂环基烷基的实例包括例如而限于 5 元含硫、氧、磷和 / 或氮的杂环,例如吡咯烷基甲基 (pyrrolidylmethyl)、2- 四氢呋喃基乙 -1- 基等,6 元含硫、氧和 / 或氮杂环,例如哌啶基甲基、吗啉基甲基、哌啶基乙基、四氢吡喃基乙基等。

[0218] 如本文定义的“杂芳基烷基”指其中氢原子被如本文定义的杂芳基取代的烷基。杂芳基烷基的非限制性实例包括  $-CH_2-$  吡啶基、 $-CH_2-$  吡咯基、 $-CH_2-$  噁唑基、 $-CH_2-$  吡啶基、 $-CH_2-$  异吡啶基、 $-CH_2-$  嘌呤基、 $-CH_2-$  噻吩基、 $-CH_2-$  苯并呋喃基、 $-CH_2-$  苯并噻吩基、 $-CH_2-$  呋唑基、 $-CH_2-$  咪唑基、 $-CH_2-$  噻唑基、 $-CH_2-$  异噻唑基、 $-CH_2-$  吡唑基、 $-CH_2-$  异噻唑基、 $-CH_2-$  喹啉基、 $-CH_2-$  异喹啉基、 $-CH_2-$  哒嗪基、 $-CH_2-$  嘧啶基、 $-CH_2-$  吡嗪基 (pyrazyl)、 $-CH(CH_3)-$  吡啶基、 $-CH(CH_3)-$  吡咯基、 $-CH(CH_3)-$  噁唑基、 $-CH(CH_3)-$  吡啶基、 $-CH(CH_3)-$  异吡啶基、 $-CH(CH_3)-$  嘌呤基、 $-CH(CH_3)-$  噻吩基、 $-CH(CH_3)-$  苯并呋喃基、 $-CH(CH_3)-$  苯并噻吩基、 $-CH(CH_3)-$  呋唑基、 $-CH(CH_3)-$  咪唑基、 $-CH(CH_3)-$  噻唑基、 $-CH(CH_3)-$  异噻唑基、 $-CH(CH_3)-$  吡唑基、 $-CH(CH_3)-$  异噻唑基、 $-CH(CH_3)-$  喹啉基、 $-CH(CH_3)-$  异喹啉基、 $-CH(CH_3)-$  哒嗪基、 $-CH(CH_3)-$  嘧啶基、 $-CH(CH_3)-$  吡嗪基,等。

[0219] 术语“杂环基氧基”代表通过氧连接到相邻原子的杂环基。

[0220] 当存在硫原子时,硫原子可以处于不同的氧化水平,即, S、SO、SO<sub>2</sub> 或 SO<sub>3</sub>。所有这样的氧化水平都在本发明的范围之内。

[0221] 当存在磷原子时,磷原子可以处于不同的氧化水平,即,  $PO^aR^bR^c$ 、 $PO_2R^aR^b$  或  $PO_3R^aR^b$ , 其中  $R^a$ 、 $R^b$  和  $R^c$  各自独立地选自 H、C<sub>1-12</sub> 烷基、C<sub>2-12</sub> 烯基、C<sub>2-12</sub> 炔基、C<sub>6-14</sub> 芳基、3-12 元杂环、3-18 元杂芳基烷基、C<sub>6-18</sub> 芳基烷基;或两者结合在一起 (与或者不与氧) 形成 5-10 元杂环。所有这样的氧化水平都在本发明的范围之内。

[0222] 与本发明通式的化合物的特定部分相关的术语“任选取代的”(例如任选取代的芳基)指不具有、具有一个或多个取代基的部分。

[0223] 与烷基、亚烷基、芳基、芳基烷基、烷氧基、杂环基、杂芳基、碳环基等相关的术语“取代的”,例如“取代的烷基”、“取代的亚烷基”、“取代的芳基”、“取代的芳基烷基”、“取代的杂环基”和“取代的碳环基”分别指烷基、亚烷基、芳基、芳基烷基、杂环基、碳环基,其中一个或多个氢原子各自独立地被非氢取代基所替代。二价基团也可以类似地被取代。除非另有说明,一般的取代基包括,但不限于  $-X$ 、 $-R^b$ 、 $-O^-$ 、 $=O$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S-$ 、 $-NR_2^b$ 、 $-N^+R_3^b$ 、 $=NR^b$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-N=C=O$ 、 $-NCS$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-NHC(=O)NR_2^b$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-OS(=O)_2OR^b$ 、 $-S(=O)_2NR_2^b$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-OP(=O)(OR^b)_2$ 、 $-P(=O)(OR^b)_2$ 、 $-P(=O)(O^-)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(OR^b)(O^-)$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)X$ 、 $-C(S)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(S)OR^b$ 、 $-C(O)SR^b$ 、 $-C(S)SR^b$ 、 $-C(O)NR_2^b$ 、 $-C(S)NR_2^b$ 、 $-C(=NR^b)NR_2^b$ , 其中  $X$  各自独立地是卤素:  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$  或  $I$ ; 且  $R^b$  各自独立地是  $H$ 、烷基、芳基、芳基烷基、杂环或保护基或前药部分。亚烷基、亚烯基和亚炔基也可以类似地被取代。除非另有说明,当术语“取代的”与基团例如芳基烷基结合使用时,其具有两个或多个能够取代的部分,取代基可以连接至芳基部分、烷基部分或两者。

[0224] 本领域技术人员应当认识到当部分例如“烷基”、“芳基”、“杂环基”等被一个或多个取代基取代时,它们可以另外被称为“亚烷基”、“亚芳基”、“亚杂环基”等部分(即,指示母体“烷基”、“芳基”、“杂环基”部分的至少一个氢原子已经被所指示的取代基所取代)。当部分例如“烷基”、“芳基”、“杂环基”等在本文中被指定为“取代的”或图示为取代的(或任选取代的,例如当取代基的数量为 0 至正整数)时,则术语“烷基”、“芳基”、“杂环基”等应理解为与“亚烷基”、“亚芳基”、“亚杂环基”等是可互换的。

[0225] 如本领域技术人员应当理解的,本发明的化合物可以以溶剂化形式或水合形式存在。本发明的范围包括这样的形式。而且,如本领域技术人员应当理解的,所述化合物可以能够进行酯化。本发明的范围包括酯及其他生理学功能衍生物。本发明的范围包括本文所述化合物的前药形式。

[0226] “酯”指其中分子的任一个  $-COOH$  功能基被  $-C(O)OR$  功能基取代,或者其中分子的任一个  $-OH$  功能基被  $-OC(O)R$  功能基取代的化合物的任何酯,其中酯的  $R$  部分为形成稳定的酯部分的任何含碳基团,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、杂环基烷基及其取代的衍生物。

[0227] 如本文使用的术语“前药”指当给药至生物系统时作为自发化学反应、酶催化化学反应、光分解和/或代谢化学反应的结果生成药物物质即活性成分的任何化合物。因此,前药为治疗活性化合物的共价修饰的类似物或潜在形式。前药的非限制性实例包括酯部分、季铵部分、二醇部分等。

[0228] 在本领域技术人员将认识到应当选择式 I 的化合物的取代基及其他部分,以便提供如下化合物:其足够稳定地提供可以配制成可接受的稳定药物组合物的药学有用的化合物。具有这种稳定性的式 I 的化合物预期落入本发明的范围之内。

[0229] 如本领域技术人员应当理解,本发明的化合物可以包含一个或多个手性中心。本发明的范围包括这样的形式。而且,如本领域技术人员应当理解,所述化合物能够进行酯化。本发明的范围包括酯及其他生理学功能衍生物。另外,本发明的范围包括本文所述化

合物的前药形式。

[0230] 式 I-II 的化合物及其可药用盐可以作为不同的多晶型物或假多晶型物存在。如本文使用的晶体多晶型现象指晶体化合物以不同的晶体结构存在的能力。多晶型现象通常可能是作为对温度、压力或两者改变的反应而存在的。多晶型现象也可以由结晶方法的变化产生。多晶型物可以通过本领域已知的各种物理特征来鉴别,例如 X 射线衍射图、溶解度和熔点。晶体多晶型现象可以由晶体堆积中的差异(堆积多晶型现象)或相同分子的不同构象异构体之间的堆积差异(构象多晶型现象)引起。如本文使用的晶体假多晶型现象是指化合物的水合物或溶剂化物以不同晶体结构存在的能力。本发明的假多晶型物可以由于晶体堆积中的差异(堆积假多晶型现象)或由于相同分子的不同构象异构体之间的堆积差异(构象假多晶型现象)而存在。本发明包含式 I-II 化合物和其可药用盐的所有多晶型物和假多晶型物。

[0231] 式 I-II 的化合物和它的药学上可接受的盐也可以作为无定形固体存在。如本文使用的无定形固体为其中所述固体中的原子位置不存在长程有序的固体。当晶体大小是 2 纳米或更小时,该定义也适用。可以使用包括溶剂的添加剂来建立本发明的无定形形式。本发明包含式 I-II 的化合物和其可药用盐的所有无定形形式。

[0232] 本文描述的一些化合物包含一个或多个手性中心,或者可以能够作为多种立体异构体存在。本发明的范围包括立体异构体以及纯化的对映异构体的混合物或对映异构体/非对映异构体(diastereomerically)富集的混合物。本发明的范围还包括本发明的式子代表的化合物的单个异构体,及其任何完全或部分平衡的混合物。本发明还包括上式代表的化合物的单个异构体,以及其中一个或多个手性中心被反转的其异构体的混合物。

[0233] 术语“手性的”指具有镜像配偶体的不可叠加性质的分子,而术语“非手性的”指在其镜像配偶体上可叠加的分子。

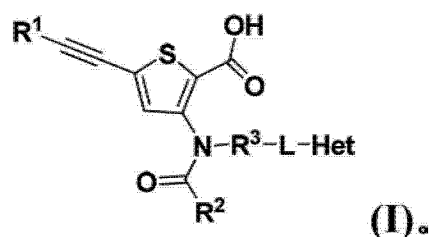
[0234] 术语“立体异构体”指具有同一化学构成、但是原子或基团在空间的排列不同的化合物。

[0235] “非对映异构体”指具有两个或多个手性中心并且其分子互相不是镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质,例如熔点、沸点、光谱性质和反应性。在高分辨率的分析方法例如电泳和色谱下,可以分离非对映异构体的混合物。

[0236] “对映异构体”指为互相非可叠加镜像的化合物的立体异构体。

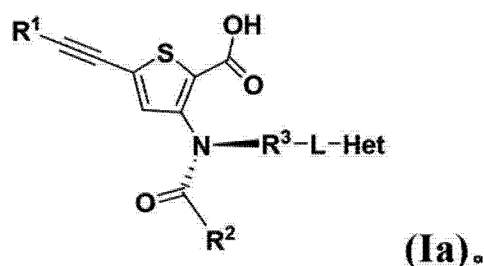
[0237] “阻转异构体”指由于单键周围的旋转位阻得到的化合物的立体异构体,其中对旋转的空间张力屏障足够高,以允许分离独立的构象异构体。阻转异构体显示轴手性。阻转异构体可以通过热方法平衡,并且互变屏障可以是动力学可测量的。阻转异构现象(Atropisomerism)可以在不存在其他形式的手性异构现象的情况下发生。因此,如图示的,所述氮原子为二维的,式 I 的化合物能够作为阻转异构体存在:

[0238]



[0239] 在本发明的一个实施方案中,所述化合物以构象异构体形式的式 Ia 存在:

[0240]



[0241] 本文使用的立体化学的定义和惯例一般遵循 S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 和 Eliel, E. 和 Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York.

[0242] 许多有机化合物以光学活性形式存在,即它们具有旋转平面偏振光的平面的能力。在描述光学活性化合物中,字首 D 和 L 或 R 和 S 用于指代有关分子手性中心的分子绝对构型。字首的 d 和 l、或 (+) 和 (-) 用于指示化合物旋转平面偏振光的标志, (-) 或 l 表示化合物是左旋的。字首带 (+) 或 d 的化合物是右旋的。

[0243] 一种特殊的立体异构体也可被称为对映异构体,并且这样的异构体的混合物常被称为对映异构体混合物。对映异构体的 50 : 50 混合物被称为外消旋混合物或外消旋体,当在化学反应或过程中没有立体选择性或立体特异性时,它可以产生。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”指两种对映异构体物种的等摩尔混合物,其缺乏旋光性。

[0244] 本发明包括本文所述化合物的盐或溶剂化物,包括其组合例如盐的溶剂化物。本发明的化合物可以以溶剂化形式,例如水合形式和非溶剂化形式存在,本发明涵盖所有这样的形式。

[0245] 典型地,但不是绝对的,本发明的盐为可药用盐。涵盖在术语“可药用盐”之内的盐指本发明化合物的无毒盐。

[0246] 适合的可药用盐的实例包括无机酸加成盐,例如氯化物、溴化物、硫酸盐、磷酸盐和硝酸盐;有机酸加成盐,例如乙酸盐、半乳糖二酸盐 (galactarate)、丙酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、羟乙酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、甲磺酸盐、对-甲磺酸盐和抗坏血酸盐;与酸性氨基酸例如门冬氨酸和谷氨酸形成的盐;碱金属盐例如钠盐和钾盐;碱土金属盐例如镁盐和钙盐;铵盐;有机碱盐例如三甲胺盐、三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、二环己胺盐和 N, N' - 二苄基乙二胺盐;和与碱性氨基酸形成的盐,例如赖氨酸盐和精氨酸盐。在一些情况下,所述盐可以是水合物或乙醇溶剂化物。

[0247] 与数量结合使用的修饰词“约”包含所述的值,且具有上下文指示的含义(例如,包括与特定数量的测量有关的误差程度)。

[0248] 每当本文所述化合物被多于一个相同指定的基团例如“R”或“R¹”取代时,则应当理解该基团可以相同或不同,即,每个基团独立地选择。

[0249]



[0250] 指示结合邻接子结构、基团、部分或原子的共价键位置。

[0251] 在一些情况下,本发明的化合物也可以作为互变异构体存在。尽管可以描述仅仅一个不定域共振结构,但是预期所有这样的形式都在本发明的范围内。例如,对于嘌呤、嘧啶、咪唑、胍、脒和四唑系统,可以存在烯-胺互变异构体,所有它们可能的互变异构形式都在本发明的范围内。

[0252] 式 I-III 的化合物包含的选择的取代基可以以递归程度出现。在本发明中,“递归取代基(recursive substituent)”指取代基可以引入自身的另一个例子。多种引入可以直接或间接通过一系列其他取代基。因为这样的取代基的递归特性,理论上,任意给定的实施方案可能存在很大数量的化合物。药物化学领域的普通技术人员理解这些取代基的总数目受到预期化合物期望特性的合理限制。这种特性包括,例如但不限于:物理特性例如分子量、溶解度或 log P,应用性质例如对目的靶的活性、以及实践特性例如合成的难易度。递归取代基可以是本发明的一个预期方面。药物化学领域的普通技术人员理解这样的取代基的多功能性。对于递归取代基在本发明实施方案中存在的程度,它们可以引入其本身的另一实例 0、1、2、3 或 4 次。

[0253] 式 I-III 的化合物还包括在具体分子中引入指定原子的同位素的分子。这些同位素的非限制性实例包括 D、T、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{18}\text{O}$  和  $^{15}\text{N}$ 。

#### [0254] 保护基

[0255] 在本发明的上下文中,保护基包括前药部分和化学保护基。

[0256] 保护基是可获得的、通常已知和使用的,其任选地用于防止合成过程中与被保护基团的副反应,所述合成过程即制备本发明的化合物的路线或方法。确定要保护的基团、进行保护的时间以及化学保护基“PG”的性质将在很大程度上取决于要防止(例如,酸性、碱性、氧化、还原、或其他条件)的反应化学性质和合成的预期方向。如果所述化合物被多个 PG 取代,则 PG 基团不需要相同,通常也不会相同。通常,使用 PG 保护官能团例如羧基、羟基、巯基或氨基,从而防止副反应或从另一方面提高合成效率。脱保护以产生游离、脱保护基团的顺序取决于要进行的预期合成的方向和反应条件,并且可以以技术人员确定的任何顺序发生。

[0257] 本发明的化合物的多个官能团都可以被保护。例如,用于 -OH 基团(无论是羟基、羧酸、磷酸或其他功能基)的保护基包括“成醚或成酯基团”。成醚或成酯基团能够在本文阐述的合成方案中起化学保护基作用。然而,如本领域技术人员应当理解的,一些羟基和巯基保护基既不是成醚基团,也不是成酯基团,包括酰氨基,如下所述。

[0258] 非常大量的羟基保护基和形成酰胺基团和相应化学裂解反应描述在 Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) (“Greene”) 中。还可参见 Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994), 将其全部内容引入本文作为参考。特别是第 1 章, Protecting Groups: An Overview, 第 1-20 页, 第 2 章, Hydroxyl Protecting Groups, 第 21-94 页, 第 3 章, Diol Protecting Groups, 第 95-117 页, 第 4 章, Carboxyl Protecting Groups, 第 118-154 页, 第 5 章, Carbonyl Protecting Groups, 第 155-184 页。用于羧酸、磷酸、磷酸酯、磺酸的保护基及用于酸的其他保护基参见如下阐述的 Greene。这样的基团包括例如而不限于酯、酰胺、酰肼等。

[0259] 成醚和成酯保护基

[0260] 成酯基团包括：(1) 形成磷酸酯的基团，例如膦酰胺酯 (phosphonamidate esters)、硫代磷酸酯、磷酸酯和膦二酰胺酯 (phosphon-bis-amidates)；(2) 形成羧基酯的基团，和 (3) 形成硫酯的基团，例如磺酸根、硫酸根和亚磺酸根。

[0261] 本发明的化合物的代谢产物

[0262] 本文所述化合物的体内代谢产物也落入本发明的范围内。这样的产物可能是例如由施予的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等产生的，主要是由于酶过程产生的。因此，本发明包括通过包括将本发明的化合物接触哺乳动物足够产生其代谢产物的一段时间的方法产生的化合物。这样的产物通常是通过制备放射性标记的（例如  $C^{14}$  或  $H^3$ ）本发明化合物来鉴定，将其以可检测剂量（例如大于约 0.5mg/kg）肠胃外给药至动物例如大鼠、小鼠、豚鼠、猴子或人足够发生代谢的时间（一般约为 30 秒至 30 小时），并从尿、血液或其他生物试样中分离其转化产物。这些产物是容易分离的，因为它们是标记的（通过使用能够结合代谢产物中生存的表位的抗体，分离其他物质）。按常规方式例如 MS 或 NMR 分析来测定代谢产物的结构。通常，按照与本领域技术人员熟知的常规药物代谢研究相同的方式进行代谢产物的分析。转化产物，只要它们没有在体内以另外的方式被发现，可用于本发明化合物的治疗剂量的诊断测定，即使它们自身不具有抗感染活性。

[0263] 本发明化合物的各种属和亚属的定义和取代基为本文描述和图示的。本领域技术人员应当理解上述定义和取代基的任何组合都不会产生不可实现的种类或化合物。“不可实现的种类或化合物”指违反相应科学原则（例如例如碳原子连结多于四个共价键）的化合物结构，或太不稳定而不能分离和配制成可药用剂型的化合物。

[0264] 药物制剂

[0265] 本发明的化合物采用常规载体和赋形剂配制，它们将按照常规实践进行选择。片剂将包含赋形剂、助流剂、填充剂、粘合剂等。含水制剂以无菌的形式制备，并且当预期以口服给药以外形式递送时，通常应当是等渗的。所有制剂将任选包含赋形剂，例如在 Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986) 中列举的那些，本文将其全部内容引入作为参考。赋形剂包括抗坏血酸和其他抗氧化剂、螯合剂例如 EDTA、碳水化合物例如糊精、羟基烷基纤维素、羟基烷基甲基纤维素、硬脂酸等。制剂的 pH 范围为从约 3- 约 11，但是通常约为 7-10。

[0266] 虽然能够将活性成分单独给药，但是该活性成分优选以它们的药物制剂形式出现。本发明的制剂，无论是用于兽类还是人类应用，均包含至少一种活性成分与一种或多种可接受的载体和任选的其他治疗成分。载体必须是“可接受的”，其含义是与制剂中的其他成分相容，并且在生理上对其接受者而言无害。

[0267] 制剂包括适合于上述给药途径的那些。可以将制剂方便地制成单位剂型，并且可以通过制药领域众所周知的任意方法配制成制剂。技术和制剂一般可以在 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.) 中找到，本文将其全部内容引入作为参考。这样的方法包括将活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体混合的步骤。一般而言，如下制备制剂：通过均匀和直接混合活性成分与液体载体或细分的固体载体或它们两者，然后如果必要，使产物成形。

[0268] 可以将适合于口服给药的本发明制剂配制成分散单位，例如各自包含预定量活性成分的胶囊、扁囊剂或片剂；粉剂或颗粒剂；在水性或非水性液体中的溶液或混悬剂；或水

包油型液体乳剂或油包水型液体乳剂。还可以将活性成分作为大丸剂、药糖剂或糊剂给药。

[0269] 通过任选地使用一种或多种辅助成分压制或模制制备片剂。可以通过在适合的机器中压制自由流动形式例如粉末或颗粒的活性成分制备压制片, 任选地混合粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂。可以通过在适合的机器中模制使用经惰性液体稀释剂湿润的粉状活性成分混合物制备模制片。可以任选给片剂包衣或刻痕, 并且任选地配制以提供活性成分的缓慢或控释释放。

[0270] 对于眼或其他外部组织例如口腔和皮肤的给药而言, 优选将制剂作为局部用软膏剂或霜剂施用, 其包含例如 0.075–20% w/w 的用量的活性成分 (包括 0.1%–20% 范围的活性成分, 以 0.1% w/w 递增, 例如 0.6% w/w, 0.7% w/w 等), 优选地为 0.2–15% w/w, 最优选地为 0.5–10% w/w。当配制成软膏剂时, 可以将活性成分与石蜡或与水易混溶的软膏剂基质一起使用。可选地, 可以使用水包油型霜剂基质将活性成分配制成霜剂。

[0271] 如果需要, 霜剂基质的水相可以包括, 例如, 至少 30% w/w 的多元醇, 即具有两个或多个羟基的醇, 例如丙二醇、丁烷-1, 3-二醇、甘露醇、山梨醇、甘油和聚乙二醇 (包括 PEG400) 及其混合物。局部用制剂可以期望地包括促进活性成分通过皮肤或其他受侵害区域吸收或渗透的化合物。这类透皮促进剂的实例包括二甲亚砜和相关类似物。

[0272] 本发明乳剂的油相可以由已知成分按照已知方式构成。虽然该相可以仅包含乳化剂 (或者称为利泄剂), 但是期望地包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油两者的混合物。优选地, 包括亲水性乳化剂与作为稳定剂起作用的亲脂性乳化剂。还优选包括油和脂肪。乳化剂与或不与稳定剂共同构成所谓的乳化蜡, 并且该蜡与油和脂肪共同构成所谓的乳化软膏剂基质, 该基质形成霜剂的油分散相。

[0273] 适用于本发明制剂的利泄剂和乳剂稳定剂包括 **Tween® 60**、**Span® 80**、十六烷醇十八烷醇混合物 (cetostearyl alcohol)、苧醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯和十二烷基硫酸钠。

[0274] 用于制剂的适合的油或脂肪的选择基于实现所需的化妆品特性。霜剂应优选为具有适合的稠度的非油腻性、无染色和可洗涤的产品, 以避免从管或其他容器中渗漏。可以使用直链或支链一元-或二元烷基酯类, 例如二-异己二酸酯、硬脂酸异鲸蜡酯、椰子油脂肪酸的丙二醇二酯、肉豆蔻酸异丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸 2-乙基己酯或称作 Crodamol CAP 的支链酯类的掺合物, 最后三种为优选的酯类。这些物质可以单独或以组合方式使用, 取决于所需的特性。可选地, 使用高熔点脂质, 例如白软石蜡和 / 或液体石蜡或其他矿物油。

[0275] 根据本发明的药物制剂包含根据本发明的一种或多种化合物与一种或多种可药用载体或赋形剂和任选的其他治疗剂。包含活性成分的药物制剂可以是适于预期给药方法的任何形式。当用于口服应用时, 例如, 可以制备片剂、糖锭剂、锭剂、水或油混悬剂、可分散性粉剂或颗粒剂、乳剂、硬胶囊或软胶囊、糖浆剂或酏剂。可以根据制备药物组合物领域公知的任意方法制备预期用于口服应用的组合物, 并且这样的组合物可以包含一种或多种试剂, 所述试剂包括甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂, 以便提供适口的制剂。包含活性成分与适合于制备片剂的无毒性可药用赋形剂的片剂为可接受的。这些赋形剂可以为, 例如, 惰性稀释剂, 例如碳酸钙或碳酸钠、乳糖、乳糖-水合物、交联羧甲基纤维素钠、聚维酮、磷酸钙或磷酸钠; 制粒剂和崩解剂, 例如玉米淀粉或海藻酸; 粘合剂, 例如纤维素、微晶纤维素、淀

粉、明胶或阿拉伯胶；和润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可以是未包衣的或可以通过已知的技术包衣，包括微囊化包衣，以便延缓在胃肠道中崩解和吸收，由此在较长限内提供持续作用。例如，可以使用延时材料，例如单独或与蜡混合的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0276] 还可以将口服使用的制剂制成硬明胶胶囊，其中将活性成分与惰性固体稀释剂例如磷酸钙或高岭土，混合，或制成软明胶胶囊，其中将活性成分与水或油介质混合，所述油介质例如花生油，液体石蜡或橄榄油。

[0277] 本发明的含水混悬剂包含活性物质与适合于制备含水混悬剂的赋形剂的混合物。这样的赋形剂包括助悬剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍树胶和阿拉伯树胶，及分散剂或湿润剂，例如天然存在的磷脂（例如卵磷脂）、环氧乙烷与脂肪酸的缩合产物（例如聚氧乙烯硬脂酸酯）、环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物（例如十七乙烯氧基鲸蜡醇）、环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物（例如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯）。含水混悬液剂还可以包含一种或多种防腐剂例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂例如蔗糖或糖精。

[0278] 可以通过将活性成分悬浮于植物油或矿物油中配制油混悬剂，所述植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油，矿物油例如液体石蜡。口服混悬剂可以包含增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以加入甜味剂（例如本文所述的那些）和矫味剂以便提供可口的口服制剂。可以通过添加抗氧剂例如抗坏血酸对这些组合物防腐。

[0279] 适于通过加入水来制备含水混悬剂制剂的本发明的可分散的粉末和颗粒提供了活性成分与分散剂或润湿剂、助悬剂和一种或多种防腐剂的混合物。适合的分散剂或润湿剂和助悬剂为上述公开的那些所列举的。也可存在另外的赋形剂，例如甜味剂、调味料和着色剂。

[0280] 本发明的药物组合物还可以为水包油型乳剂的形式。油相可以为植物油例如橄榄油或花生油，矿物油例如液体石蜡，或它们的混合物。适合的乳化剂包括天然存在的树胶例如阿拉伯树胶和黄蓍树胶，天然存在的磷脂类例如大豆卵磷脂，衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯类或偏酯类例如脱水山梨糖醇单油酸酯，和这些偏酯与环氧乙烷的缩合产物例如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯。所述乳剂也可包含甜味剂和调味剂。糖浆剂或酏剂可以用甜味剂来配制，所述甜味剂例如甘油、山梨糖醇或蔗糖。这样的制剂也可包含润湿剂、防腐剂、调味剂或着色剂。

[0281] 本发明的药物组合物可以为无菌可注射制剂形式，例如无菌可注射的水或油混悬剂。可以按照公知技术，使用上面提及的那些适合的分散剂或湿润剂和助悬剂配制该混悬液。无菌可注射制剂还可以为在无毒非肠道可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液，例如在 1,3-丁二醇中的溶液或制备成冻干粉末。在可以使用的可接受的载体和溶剂中有水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。此外，无菌不挥发油通常可以用作溶剂或悬浮介质。为此目的，可以使用任意温和的非挥发油，包括合成的一-或二甘油酯类。此外，脂肪酸例如油酸同样可以用于制备可注射制剂。

[0282] 可以与载体物质合并制备单一剂型的活性成分的量将改变，取决于所治疗宿主和特定给药方式。例如，预期用于对人体口服给药的延时释放制剂可以包含与合适和适宜用

量的载体物质混合的约 1-1000mg 活性物质,所述的载体物质的合适和适宜用量可以占总组合物的约 5-约 95% (重量:重量)。可以制备该药物组合物以便提供给药的易于测定用量。例如,预期用于静脉内输注的水溶液可以包含约 3-500  $\mu$ g 活性成分/毫升溶液,以便可以按照约 30mL/hr 的速率输注适合的体积。

[0283] 适于向眼给药的制剂包括滴眼剂,其中将活性成分溶于或悬浮于适合的载体,尤其是用于活性成分的含水溶剂中。活性成分在这样的制剂中的存在浓度优选地为 0.5-20%,有利的为 0.5-10%,特别是约 1.5% w/w。

[0284] 适于在口腔局部给药的制剂包括锭剂,其包含在调味基质中的活性成分,所述基质通常为蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶;锭剂,其包含在惰性基质中的活性成分,所述惰性基质例如明胶和甘油、或蔗糖和阿拉伯胶;和漱口水,其包含在适合的液体载体中的活性成分。

[0285] 用于直肠给药的制剂可以制成具有合适基质的栓剂,所述基质包括例如可可脂或水杨酸酯。

[0286] 适于肺内或鼻腔给药的制剂具有的粒径例如 0.1-500  $\mu$ m (包括 0.1-500  $\mu$ m 范围内的粒径,增量为例如 0.5  $\mu$ m、1  $\mu$ m、30  $\mu$ m、35  $\mu$ m 等),其通过经鼻道快速吸入或通过经口腔吸入给药,以便达到肺泡囊。适合的制剂包括活性成分的水或油溶液。可以根据常规方法制备适合于气雾剂或干粉给药的制剂,并且可以使其与其他治疗剂一起递送,其他治疗剂例如本文所用治疗或预防如本文所述的感染的化合物。

[0287] 适于阴道给药的制剂可以制成阴道栓、棉塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂,所述剂型除了包含活性成分之外,还包含如本领域已知适合的这类载体。

[0288] 适于非肠道给药的制剂包括含水和非水的无菌注射溶液,其可包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使所述制剂与预期的接受者的血液等渗的溶质;和包括含水和非水的无菌混悬剂,其可包括助悬剂和增稠剂。

[0289] 将制剂提供在单位剂量或多剂量容器中,例如密封安瓿和小瓶,并且可以将其储存在冷冻干燥(冻干)条件下,在使用前即刻仅需要加入无菌液体载体,例如注射用水。由上述类型的无菌粉末、颗粒和片制备临时注射溶液和混悬剂。优选的单位剂量制剂为包含如上文所述每日剂量或单位每日亚剂量或其适当部分的活性成分的那些。

[0290] 应当理解,除上述具体提到的成分外,本发明的制剂可以包括本领域中有关所讨论制剂类型的常规其他试剂,例如适合于口服给药的那些可以包括矫味剂。

[0291] 本发明的化合物还可以配制用于提供活性成分的控释释放,以实现更低频率剂量给药或改善活性成分的药代动力学或毒性性质。因此,本发明还提供包含配制用于缓释或控释的本发明的一种或多种化合物的组合物。

[0292] 活性成分的有效剂量至少取决于要治疗病症的性质、毒性(不管化合物是预防使用(更低剂量)还是抵抗活性病毒感染)、递送方法和药物制剂,且将由临床医生使用常规剂量递增研究来决定。可以预期的有效剂量约为 0.0001-约 100mg/kg 体重每天;典型地,约 0.01-约 10mg/kg 体重每天;更典型地,约 0.01-约 5mg/kg 体重每天;更典型地,约 0.05 至约 0.5mg/kg 体重每天。例如,对于大约 70kg 体重的成年人来说,每日候选剂量将在 1mg-1000mg 的范围内,优选地为 5mg-500mg,且可采取单剂量或多剂量的形式。

[0293] 在另一个实施方案中,本申请公开了包含式 I 的化合物或其可药用盐和可药用载

体或赋形剂的药物组合物。

**[0294] 给药途径**

**[0295]** 本发明的一种或多种化合物（本文称为活性成分）是通过适合于待治疗病症的任何途径给药。适合的途径包括口服、直肠、鼻内、局部（包括口腔和舌下）、阴道和胃肠外（包括皮下、肌内、静脉内、皮内、鞘内和硬膜外）等。应当理解优选的途径可随着例如接受者的病症而变化。本发明化合物的益处是它们是口服生物可利用的且可以口服给药。

**[0296] 联合疗法,包括 HCV 联合疗法**

**[0297]** 在另一个实施方案中,本发明的化合物可以与一种或多种活性剂组合。适合的组合的非限制性实例包括一种或多种本发明的化合物与一种或多种下述物质的组合:干扰素、利巴韦林或其类似物、HCV NS3 蛋白酶抑制剂、 $\alpha$ -糖苷酶 1 抑制剂、肝保护剂、HCV NS5B 聚合酶的核苷或核苷酸抑制剂、HCV NS5B 聚合酶的非-核苷抑制剂、HCVNS5A 抑制剂、TLR-7 激动剂、亲环蛋白抑制剂、HCV IRES 抑制剂、药代动力学增强剂和用于治疗 HCV 的其他药物。

**[0298]** 更具体而言,本发明的一种或多种化合物可以与一种或多种选自下述的化合物组合:

**[0299]** 1) 干扰素,例如聚乙二醇化的 rIFN- $\alpha$  2b (PEG-Intron)、聚乙二醇化的 rIFN- $\alpha$  2a (派罗欣)、rIFN- $\alpha$  2b (甘乐能)、rIFN- $\alpha$  2a (罗扰素-A (Roferon-A))、干扰素  $\alpha$  (MOR-22、OPC-18、Alfaferone、Alfanative、Multiferon、subalin)、干扰素 alfacon-1 (干复津)、干扰素  $\alpha$ -n1 (惠福仁)、干扰素  $\alpha$ -n3 (Alferon)、干扰素- $\beta$  (Avonex, DL-8234)、干扰素- $\omega$  ( $\omega$  Duros, Biomed 510)、albinterferon  $\alpha$ -2b (Albuferon)、IFN  $\alpha$  XL、BLX-883 (Locteron)、DA-3021、糖基化的干扰素  $\alpha$ -2b (AVI-005)、PEG-干复津、聚乙二醇化的干扰素  $\lambda$  (聚乙二醇化的 IL-29) 和 belerofon;

**[0300]** 2) 利巴韦林及其类似物,例如利巴韦林 (Rebetol, Copegus) 和他立韦林 (Viramidine),

**[0301]** 3) HCV NS3 蛋白酶抑制剂,例如波普瑞韦 (SCH-503034, SCH-7)、替拉瑞韦 (VX-950)、VX-813、TMC-435 (TMC435350)、ABT-450、BI-201335、BI-1230、MK-7009、SCH-900518、VBY-376、VX-500、GS-9256、GS-9451、BMS-790052、BMS-605339、PHX-1766、AS-101、YH-5258、YH5530、YH5531 和 ITMN-191 (R-7227);

**[0302]** 4)  $\alpha$ -葡萄糖苷酶 1 抑制剂,例如西戈斯韦 (MX-3253)、米格列醇 (Miglitol) 和 UT-231B;

**[0303]** 5) 肝保护剂,例如 emericasan (IDN-6556)、ME-3738、GS-9450 (LB-84451)、silibilin 和 MitoQ,

**[0304]** 6) HCV NS5B 聚合酶的核苷或核苷酸抑制剂,例如 R1626、R7128 (R4048)、IDX184、IDX-102、PSI-7851、BCX-4678、伐洛他滨 (NM-283) 和 MK-0608,

**[0305]** 7) HCV NS5B 聚合酶的非核苷抑制剂,例如非利布韦 (PF-868554)、ABT-333、ABT-072、BI-207127、VCH-759、VCH-916、JTK-652、MK-3281、VBY-708、VCH-222、A848837、ANA-598、GL60667、GL59728、A-63890、A-48773、A-48547、BC-2329、VCH-796 (奈司布韦)、GSK625433、BILN-1941、XTL-2125 和 GS-9190,

**[0306]** 8) HCV NS5A 抑制剂,例如 AZD-2836 (A-831)、AZD-7295 (A-689) 和 BMS-790052;

[0307] 9) TLR-7 激动剂, 例如咪喹莫特、852A、GS-9524、ANA-773、ANA-975、AZD-8848 (DSP-3025)、PF-04878691 和 SM-360320;

[0308] 10) 亲环蛋白抑制剂, 例如 DEB10-025、SCY-635 和 NIM811;

[0309] 11) HCV IRES 抑制剂, 例如, MCI-067;

[0310] 12) 药代动力学增强剂, 例如 BAS-100、SPI-452、PF-4194477、TMC-41629、GS-9350、GS-9585 和罗红霉素;

[0311] 13) 用于治疗 HCV 的其他药物, 例如胸腺素  $\alpha 1$  (日达仙)、硝唑尼特 (Alinea, NTZ)、BIVN-401 (virostat)、PYN-17 (altirex)、KPE02003002、actilon (CPG-10101)、GS-9525、KRN-7000、civacir、GI-5005、XTL-6865、BIT225、PTX-111、ITX2865、TT-033i、ANA971、NOV-205、tarvacin、EHC-18、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、BMS-650032、BMS-791325、巴维昔单抗、MDX-1106 (ONO-4538)、奥谷法蔡、FK-788 和 VX-497 (美泊地布);

[0312] 14) 甲羟戊酸脱羧酶拮抗剂, 例如他汀类、HMGCoA 合酶抑制剂 (例如 hymeglusin)、角鲨烯合成抑制剂 (例如 zaragozic acid);

[0313] 15) 血管紧张素 II 受体拮抗剂, 例如氯沙坦、厄贝沙坦、奥美沙坦、坎地沙坦、缬沙坦、替米沙坦、依普沙坦;

[0314] 16) 血管紧张素转化酶抑制剂, 例如卡托普利、佐芬普利、依那普利、雷米普利、喹那普利、培哚普利、赖诺普利、贝那普利、福辛普利;

[0315] 17) 其他的抗纤维变性药剂 (anti-fibrotic agent), 例如阿米洛利; 和

[0316] 18) 内皮缩血管肽拮抗剂, 例如波生坦和安立生坦。

[0317] 在另一个实施方案中, 本申请公开了药物组合物, 其包含本发明的化合物或其可药用盐与至少一种另外的活性剂和可药用载体或赋形剂的组合。在另一个实施方案中, 本申请提供在单一剂型中具有两种或多种治疗剂的组合药物药剂。因此, 也可能在单一剂型中组合本发明的任一种化合物与一种或多种其他活性剂。

[0318] 所述联合疗法可以同时或依次方案来给药。当依次给药时, 可以在两次或多次给药中给予该组合。

[0319] 共同给药本发明的化合物与一种或多种其他活性剂通常指同时或依次给药本发明的化合物和一种或多种其他活性剂, 使得治疗有效量的本发明的化合物和一种或多种其他活性剂都处于患者体内。

[0320] 共同给药包括在给药单位剂量的一种或多种其他活性剂之前或之后, 给药单位剂量的本发明的化合物, 例如, 在给药一种或多种其他活性剂的数秒、数分钟或数小时之内给药本发明的化合物。例如, 可以首先给药单位剂量的本发明的化合物, 接着在数秒内或数分钟内给药单位剂量的一种或多种其他活性剂。可选地, 可以首先给药单位剂量的一种或多种其他活性剂, 接着在数秒内或数分钟内给药单位剂量的本发明的化合物。在一些情况下, 可能需要首先给药单位剂量的本发明的化合物, 接着在数小时 (例如 1-12 小时) 时间段后, 给药单位剂量的一种或多种其他活性剂。在其他情况下, 可能需要首先给药单位剂量的一种或多种其他活性剂, 接着在数小时 (例如 1-12 小时) 时间段后, 给药单位剂量的本发明的化合物。

[0321] 联合治疗可提供“增效作用”和“协同作用”, 即当活性成分一起使用时获得的效果

大于分开使用化合物所得效果之和。当活性成分为：(1) 共同配制且以组合制剂形式同时给药或递送；(2) 作为分开的制剂交替或平行递送；或 (3) 通过一些其他给药方案时，可获得协同作用。当以交替治疗递送时，当化合物依次给药或递送（例如以分开的片剂、丸剂或胶囊，或通过分开注射器的不同注射）时，可获得协同作用。通常，在交替治疗期间，即依次给药有效剂量的每种活性成分，而在联合治疗期间，一起给药有效剂量的两种或多种活性成分。

[0322] 如本领域技术人员应当理解的，当治疗病毒感染例如 HCV 时，这样的治疗可以以多种方式表征，并通过多种终末点来测量。本发明的范围旨在涵盖所有这样的表征。

[0323] 合成实施例

[0324] 在描述实验细节中使用一些缩写和简称。尽管这些的大多数将是本领域技术人员理解的，但表 1 包含许多这些缩写和简称的列表。

[0325] 表 1. 缩写和简称列表。

| [0326] | 缩写    | 含义                             |
|--------|-------|--------------------------------|
| [0327] | Ac    | 酰基                             |
| [0328] | ACN   | 腈                              |
| [0329] | AIBN  | 2, 2' - 偶氮双 (2- 甲基丙腈)          |
| [0330] | BINAP | 2, 2' - 双 (联苯基膦基) -1, 1' - 联萘  |
| [0331] | Bn    | 苄基                             |
| [0332] | BnBr  | 苄基溴                            |
| [0333] | BSA   | 双 (三甲基甲硅烷基) 乙酰胺                |
| [0334] | BzCl  | 苯甲酰氯                           |
| [0335] | CDI   | 羰基二咪唑                          |
| [0336] | DABCO | 1, 4- 二氮杂双环 [2. 2. 2] 辛烷       |
| [0337] | dba   | 二亚苄基丙酮                         |
| [0338] | DBN   | 1, 5- 二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬 -5- 烯  |
| [0339] | DDQ   | 2, 3- 二氯 -5, 6- 二氰基 -1, 4- 苯醌  |
| [0340] | DBU   | 1, 5- 二氮杂双环 [5. 4. 0] 十一 -5- 烯 |
| [0341] | DCA   | 二氯乙酰胺                          |
| [0342] | DCC   | 二环己基碳二亚胺                       |
| [0343] | DCE   | 1, 2- 二氯乙烷                     |
| [0344] | DCM   | 二氯甲烷                           |
| [0345] | deg   | 度                              |
| [0346] | DIAD  | 二 - 异丙基偶氮二甲酸酯                  |
| [0347] | DIEA  | N, N- 二 - 异丙基乙胺                |
| [0348] | DMAP  | 4- 二甲基氨基吡啶                     |
| [0349] | DME   | 1, 2- 二甲氧基乙烷                   |
| [0350] | DMTC1 | 二甲氧基三苯甲基氯                      |
| [0351] | DMSO  | 二甲亚砜                           |
| [0352] | DMTr  | 4, 4' - 二甲氧基三苯甲基               |

|        |                 |                     |
|--------|-----------------|---------------------|
| [0353] | DMF             | 二甲基甲酰胺              |
| [0354] | EtOAc           | 乙酸乙酯                |
| [0355] | ES, ESI         | 电喷雾电离               |
| [0356] | HMDS            | 六甲基二硅氮烷             |
| [0357] | HPLC            | 高压液相色谱法             |
| [0358] | LC              | 液相色谱法               |
| [0359] | LDA             | 二异丙基氨基锂             |
| [0360] | LRMS            | 低分辨率质谱              |
| [0361] | MCPBA           | 间-氯过苯甲酸             |
| [0362] | MeCN            | 乙腈                  |
| [0363] | MeOH            | 甲醇                  |
| [0364] | MMTC            | 一甲氧基三苯甲基氯           |
| [0365] | m/z 或 m/e       | 质荷比                 |
| [0366] | MH <sup>+</sup> | 质量加 1               |
| [0367] | MH <sup>-</sup> | 质量减 1               |
| [0368] | MsOH            | 甲磺酸                 |
| [0369] | MS 或 ms         | 质谱                  |
| [0370] | NBS             | N-溴琥珀酰亚胺            |
| [0371] | NMP             | N-甲基吡咯烷             |
| [0372] | Ph              | 苯基                  |
| [0373] | rt 或 r. t.      | 室温                  |
| [0374] | TBAF            | 氟化四丁基铵              |
| [0375] | TES             | 三乙基甲硅烷基             |
| [0376] | THF             | 氢呋喃                 |
| [0377] | THP             | 氢吡喃                 |
| [0378] | TMSCl           | 氯三甲基硅烷              |
| [0379] | TMSBr           | 溴三甲基硅烷              |
| [0380] | TMSi            | 碘三甲基硅烷              |
| [0381] | TMSOTf          | (三甲基甲硅烷基)三氟甲磺酸酯     |
| [0382] | TEA             | 三乙胺                 |
| [0383] | TBA             | 三丁胺                 |
| [0384] | TBAP            | 焦磷酸三丁基铵             |
| [0385] | TBSCl           | 叔丁基二甲基甲硅烷基氯         |
| [0386] | TEAB            | 碳酸氢三乙基铵             |
| [0387] | TFA             | 三氟乙酸                |
| [0388] | TLC 或 tlc       | 薄层色谱法               |
| [0389] | Tr              | 三苯甲基                |
| [0390] | Tol             | 4-甲基苯甲酰基            |
| [0391] | Turbo Grignard  | 异丙基氯化镁和氯化锂的 1:1 混合物 |

[0392] xantphos 4, 5- 双 ( 二苯基膦基 )-9, 9- 二甲基咕吨

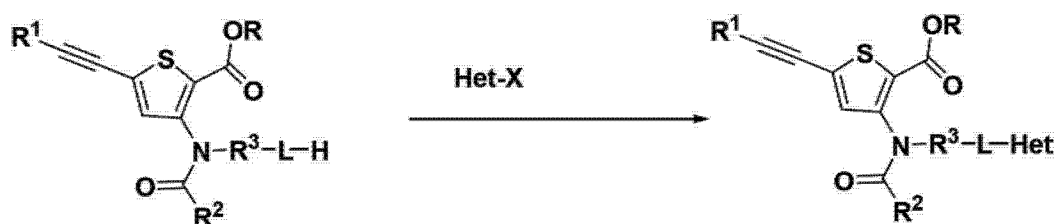
[0393]  $\delta$  百万分率, 来自四甲基硅烷的低场

[0394] 一般方案

[0395] 可以通过几种途径合成本发明的化合物, 所述的途径具有如方案 A-C 中所示的关键成键步骤, 其中羧酸酯取代基 R 表示保护基, 例如烷基酯 ( 如果必要 ) 或其游离酸。便利地通过在质子溶剂例如水或醇中用碱金属氢氧化物皂化除去烷基酯保护基, 且可以通过使用含醚溶剂混合物和 / 或加热促进。或者, 可以通过经在非质子溶剂中与碱金属卤化物一起加热的脱烷基化除去它们。正如可以理解的, Het 上的取代基可以在例如用典型氧化剂 ( 例如间氯过苯甲酸 ) 在溶剂 ( 例如二氯甲烷 ) 中的 N- 氧化、通过用试剂 ( 例如三溴化硼 ) 在溶剂 ( 例如二氯甲烷 ) 中的 O- 脱烷基化或水解的其他成键步骤之后被修饰。

[0396] 方案 A

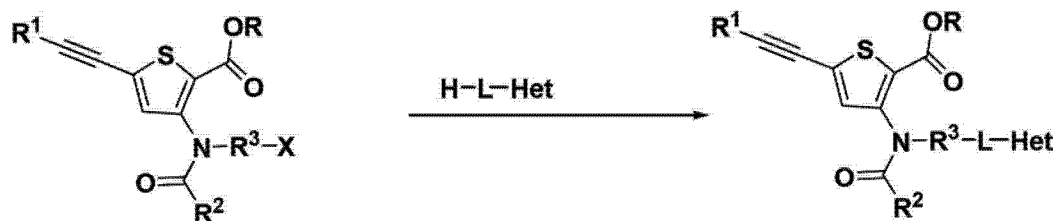
[0397]



[0398] L 与 Het 之间的键可以通过 Het 上的 X 的置换而形成, 其中 X 是离去基, 例如卤离子、亚磺酸根、磺酸根或磷酸根部分。该反应可以便利地通过用碱 ( 例如氢化钠或六甲基二硅基氨基钾 ) 使 L-H 脱质子化而进行或通过叔胺的存在下而促进 ; 该反应可以在各种溶剂中进行, 例如 THF、二噁烷、二氯甲烷、NMP、DMF 或 DMSO, 且可以通过加热加速。

[0399] 方案 B

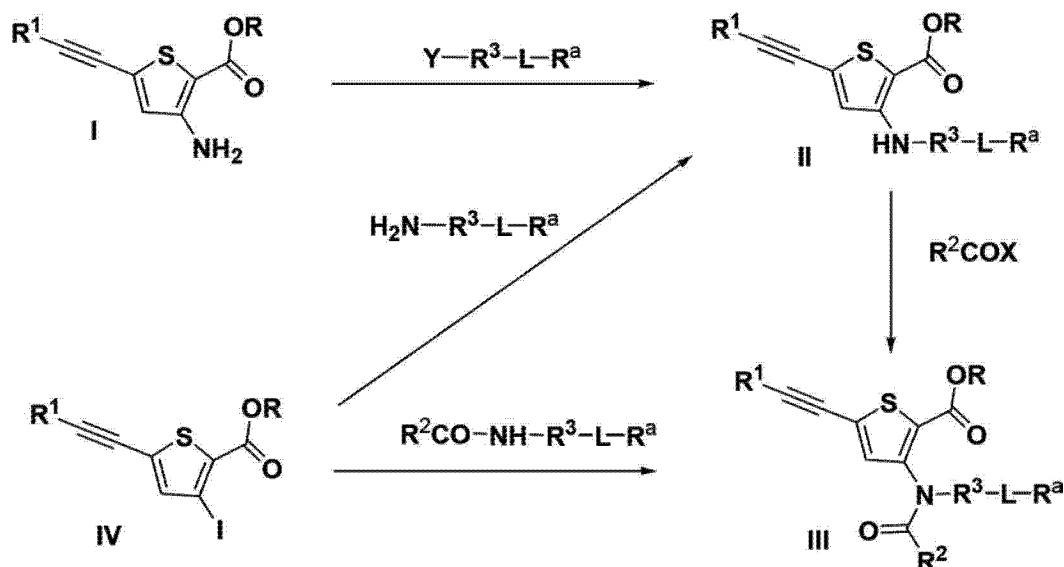
[0400]



[0401]  $R^3$  与 L 之间的键可以通过  $R^3$  上的离去基 X 的亲核置换而形成。离去基可以广泛改变且包括、但不限于卤化物、羧酸酯、亚磺酸酯、磺酸酯或磷酸酯部分, 且可以由相应的醇通过用试剂例如偶氮二甲酸二烷基酯类处理在原位生成。该反应还可以通过用碱 ( 例如氢化钠或六甲基二硅基氨基钾 ) 使 Het-L-H 脱质子化而促进或通过叔胺的存在下而促进 ; 该反应可以在各种溶剂中进行, 例如 THF、二噁烷、二氯甲烷、NMP、DMF 或 DMSO, 且可以通过加热加速。

[0402] 方案 C

[0403]



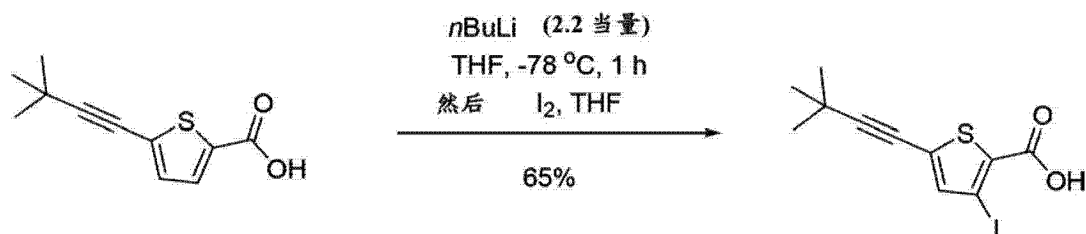
[0404] 可以如方案 C 中所述合成方案 A 中的原料。可以通过  $Y-R^3-L-R^a$  (其中 Y 表示醛或酮, R 和  $R^a$  描述任选的保护基) 的还原酰胺化或通过 3-氨基噻吩 I 的直接烷基化 (其中 Y 表示离去基, 例如卤离子、亚磺酸根、磺酸根或磷酸根部分) 生成取代的 3-氨基噻吩类 II (参见专利申请 W02008/58393)。在后一种情况中, 可以通过用碱 (例如氢化钠或六甲基二硅基氨基钾) 使胺脱质子化而促进烷基化, 并且可以在各种溶剂中进行, 例如 THF、二噁烷、二氯甲烷、NMP、DMF 或 DMSO, 且可以通过加热加速该烷基化。就  $R^3$  是芳族的情况而言, 该反应可以由 Pd 催化 (J. Org. Chem., 2000, 65, 1158-1174)。或者, 可以通过使 Pd 催化的胺与 3-碘噻吩 IV 偶联生成 II (J. Org. Chem., 2000, 65, 1158-1174)。通过用羧酸衍生物 (例如酰氯或酸酐) 在碱 (例如吡啶或叔胺) 的存在下、在惰性溶剂 (例如二氯甲烷) 中将胺 II 转化成酰胺 III。或者, 可以通过 Cu 催化的酰胺化将 IV 直接转化成 III (J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 7421-7428)。

[0405] 可以按照类似方式生成用于方案 B 的原料, 其中通过标准方法由前体醇在最终步骤中生成离去基 X。

[0406] 碘噻吩 IV 的合成如下所示例, 就此而已, 其中  $R^1 = tBu$ , 且可以以类似方式合成其他变体:

[0407] 方案 D

[0408]

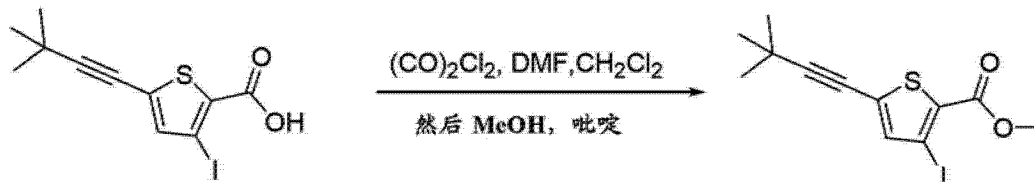


[0409] 在  $-78^\circ\text{C}$  向 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-2-甲酸 (6.2g, 30mmol; 参见专利申请 US5861421) 在 THF (100mL) 中的溶液中通过加液漏斗加入 nBuLi 的溶液 (2.0M 在戊烷中的溶液, 33mL, 66mmol)。添加后, 将该反应体系在  $-78^\circ\text{C}$  搅拌 1h。将  $I_2$  (7.7g, 30mmol) 的 THF (100mL) 溶液缓慢加入 (约 15min) 到烧瓶中。再经过 10mins 后, 用 1N HCl (50mL) 使反应停止, 温至室温。真空除去挥发性物质, 将残余物溶于乙醚 (500mL)。用 1M  $Na_2S_2O_3$  (100mL)

x 2)、盐水 (100mL) 洗涤有机溶液, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。真空浓缩后, 通过硅胶色谱法纯化残余物 (EtOAc/ 己烷), 得到 5-(3, 3- 二甲基 - 丁 -1- 炔基) -3- 碘 - 噻吩 -2- 甲酸 (5.9g, 65%), 为白色固体。

[0410] 方案 E

[0411]

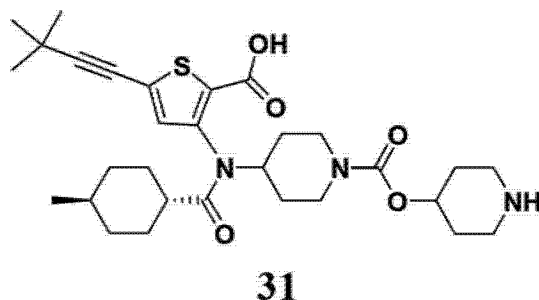


[0412] 在室温向 5-(3, 3- 二甲基 - 丁 -1- 炔基) -3- 碘 - 噻吩 -2- 甲酸 (1.0g, 3.0mmol) 和 DMF (20  $\mu\text{L}$ ) 在无水二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中加入草酰氯 (508  $\mu\text{L}$ , 6.0mmol)。在室温搅拌 90min 后, 真空浓缩该反应体系, 以除去挥发性物质。将残余物溶于吡啶 (5mL) 和甲醇 (5mL), 搅拌 2h。真空除去挥发性物质, 使残余物分配在乙醚 (150mL) 与饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (50mL) 之间。用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (50mL) 洗涤有机层, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。真空浓缩后, 通过硅胶色谱法纯化残余物 (EtOAc/ 己烷), 得到期望的产物 (835mg, 80%)。

[0413] 实验

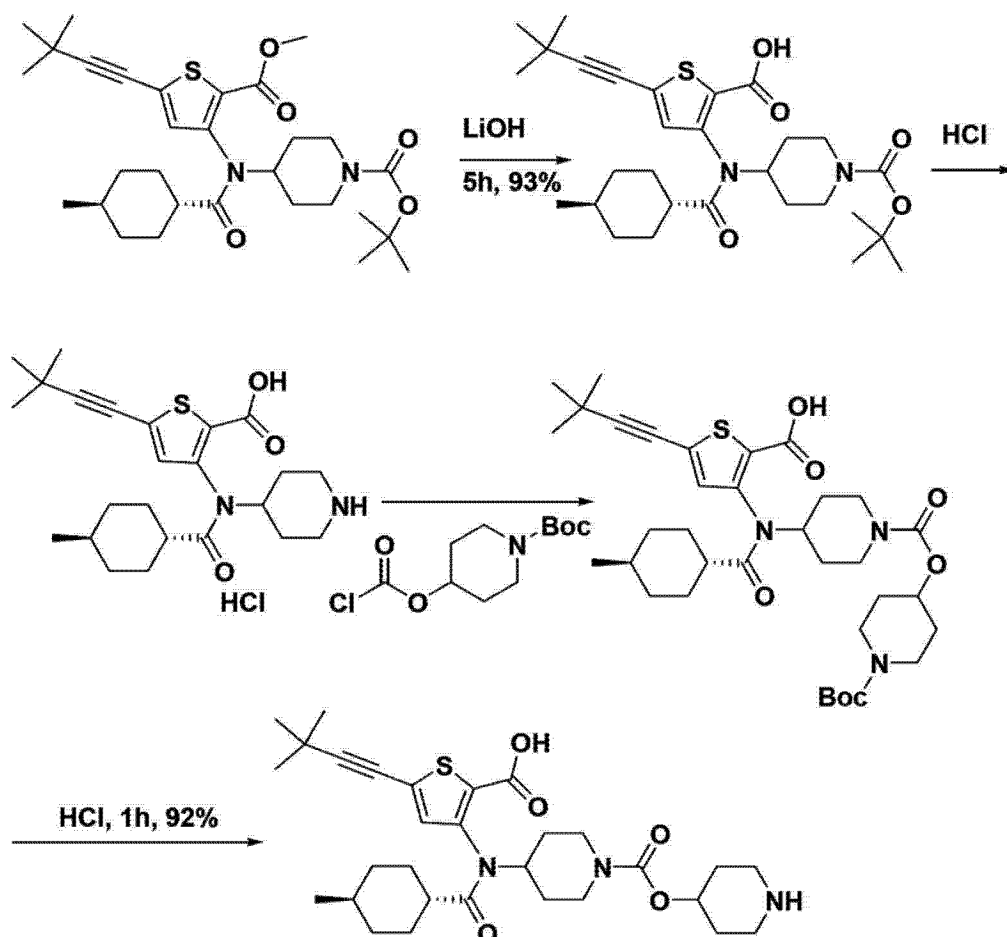
[0414] 实施例 31: 化合物 31-4-[2- 羧基 -5-(3, 3- 二甲基 - 丁 -1- 炔基) - 噻吩 -3- 基] - (4- 反式 - 甲基 - 环己烷羰基) - 氨基] - 哌啶 -1- 甲酸哌啶 -4- 基酯的合成

[0415]



[0416] 方案 6

[0417]



[0418] 将4-[[5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-2-甲氧羰基-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.5g, 2.73mmol)溶于ACN(10mL)。向该溶液中加入氢氧化锂(253mg, 11.01mmol)的水(10mL)溶液。将该反应体系在室温搅拌6小时。通过LC/MS测定反应完成。用1N HCl水溶液将pH调整至5。用乙酸乙酯萃取产物(3x10mL)。用硫酸钠干燥合并的有机层,过滤,减压浓缩,回收4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.35g, 93%),为白色固体。

[0419] 将4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.35g, 2.53mmol)溶于4N HCl的二噁烷溶液(6mL, 24mmol)。将该反应体系在室温搅拌0.5小时,正如通过LC/MS测定的发现反应完成。减压浓缩该反应体系。

[0420] 将5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸(100mg, 0.2mmol)的HCl盐混悬于ACN(1mL)和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(1mL)。15分钟后,加入作为在THF(1mL)中的溶液的4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯氯甲酸盐(1.0mmol)。将该反应体系在室温搅拌1小时。通过LC/MS测定发现反应完成。通过HPLC纯化Boc保护的4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基酯,得到白色固体(76mg, 53%),

[0421] LC/MS(m/z): 658[M+1], 558[M-99]

[0422] 保留时间: 2.64min

[0423] LC:Thermo Finnigan PDA 检测器

[0424] MS:Thermo Scientific LCQ Fleet

[0425] 柱:Phenomenex Gemini-nx 3u C18110A 30x 3mm

[0426] 溶剂:含有 0.1% 三氟乙酸的乙腈,含有 0.1% 三氟乙酸的水

[0427] 梯度:0min-3.1min 2%-100%ACN, 3.1min-3.75min 100%ACN

[0428] 将 Boc 保护的 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基酯 (35mg, 0.05mmol) 溶于 4N HCl 的二噁烷溶液 (2mL, 8.0mmol)。将该反应体系在室温搅拌 1 小时。通过 LC/MS 测定时反应完成。减压浓缩该反应体系。测定为 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基酯的 HCl 盐 (31mg, 94%), 为白色固体。

[0429] LC/MS(m/z):558[M+1]

[0430] 保留时间:2.14min

[0431] 梯度:0min-0.1min 5% ACN, 0.1min-1.95min 5%-100%ACN, 1.95min-3.5min 100% ACN, 3.5min-3.55min 100%-5% ACN, 3.55min-4min 5% ACN。

[0432] 4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯氯甲酸盐的合成

[0433]

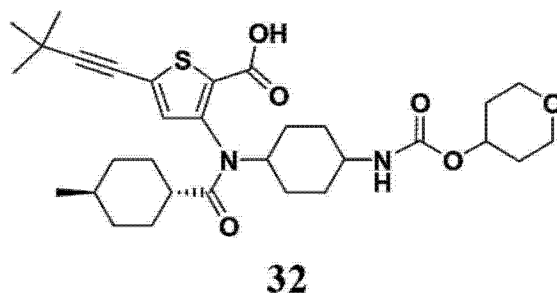


[0434] 向 4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (201mg, 1.0mmol) 在 THF (2mL) 中的溶液中加入 20% 光气的甲苯溶液 (358  $\mu$ L, 1.7mmol)。将该反应体系在室温搅拌 1 小时。减压浓缩该反应体系。

[0435] 方法 B

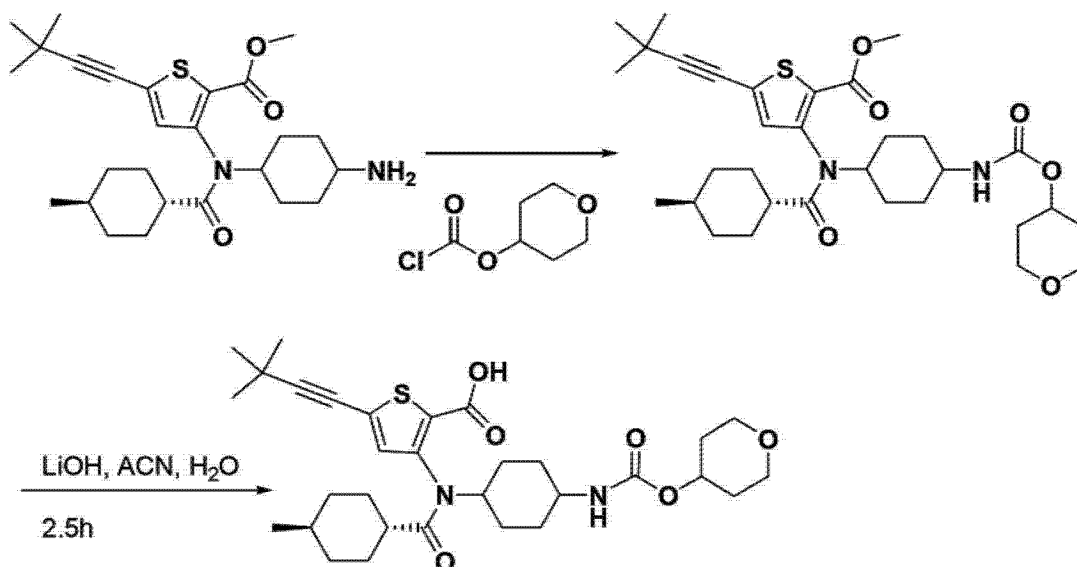
[0436] 实施例 32: 化合物 32-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羧基)-[4-(四氢-吡喃-4-基氧基羰基氨基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸的合成

[0437]



[0438] 方案 7

[0439]



[0440] 在氮气气氛中将 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (5.00g, 10.93mmol) 和乙酸铵 (8.42g, 109.30mmol) 溶于 MeOH(100mL)。向该反应体系中加入 4Å 分子筛粉末 (500mg)。30min 后,分 4 部分加入三乙酰氧基硼氢化钠 (3.46g, 16.40mmol)。将该反应体系搅拌 18h,直到通过 LC/MS 发现反应完成。将该反应体系通过 C 盐 (celite) 垫过滤,然后进行 MeOH 洗涤,浓缩。通过 HPLC 纯化 3-[(4-氨基-环己基)-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (3.35g, 67%),得到白色固体。

[0441] 将 3-[(4-氨基-环己基)-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (100mg, 0.22mmol) 混悬于 ACN(1mL) 和饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (1mL)。15 分钟后,按照与 4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯氯甲酸盐类似的方式制备四氢-吡喃-4-醇氯甲酸盐 (0.65mmol),除了使用四氢-吡喃-4-醇而不是羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,其被加入作为在 THF(1mL) 中的溶液的。将该反应体系在室温搅拌 1.5 小时。通过 LC/MS 发现反应完成。用 EtOAc (3x5mL) 萃取 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-[4-(四氢-吡喃-4-基氧基羰基氨基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯。用硫酸钠干燥合并的有机层,过滤,减压浓缩。

[0442] 将 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-[4-(四氢-吡喃-4-基氧基羰基氨基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯溶于 ACN(1mL)。向该反应体系中加入氢氧化锂 (25mg, 1.1mmol) 的水 (1mL) 溶液。将该反应体系在室温搅拌 2.5 小时。通过 LC/MS 发现反应完成。通过 HPLC 纯化 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-[4-(四氢-吡喃-4-基氧基羰基氨基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸 (50mg, 2 步内 40%),得到白色固体。

[0443] LC/MS(m/z): 448[M-124]

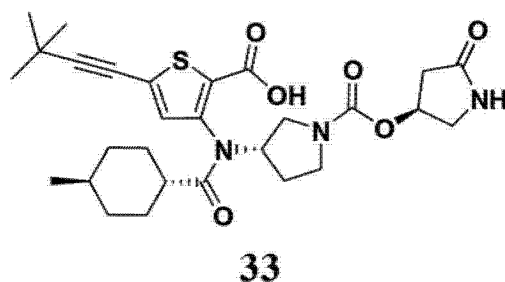
[0444] 保留时间: 2.46min

[0445] 梯度: 0min-0.1min 5% ACN, 0.1min-1.95min 5%-100%ACN, 1.95min-3.5min 100% ACN, 3.5min-3.55min 100%-5% ACN, 3.55min-4min 5% ACN。

[0446] 实施例 33: 化合物 33-3-(S)-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-吡咯烷-1-甲酸 5-氧代-吡咯

# 烷-3-(S)-基酯的合成

[0447]



[0448] 按照与4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基酯类似的方式、使用方法A制备3-(S)-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-吡咯烷-1-甲酸5-氧代-吡咯烷-3-(S)-基酯,除了使用5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羧基)-吡咯烷-3-(S)-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的HCl盐而不是5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羧基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的HCl盐,并且使用4-(S)-羟基-吡咯烷-2-酮而不是4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[0449] LC/MS(m/z):544[M+1]

[0450] 保留时间:1.98min

[0451] LC:Thermo Finnigan PDA 检测器

[0452] MS:Thermo Scientific LCQ Fleet

[0453] 柱:Phenomenex Gemini-nx 3u C18110A 30x 3mm

[0454] 溶剂:含有0.1%三氟乙酸的乙腈,含有0.1%三氟乙酸的水

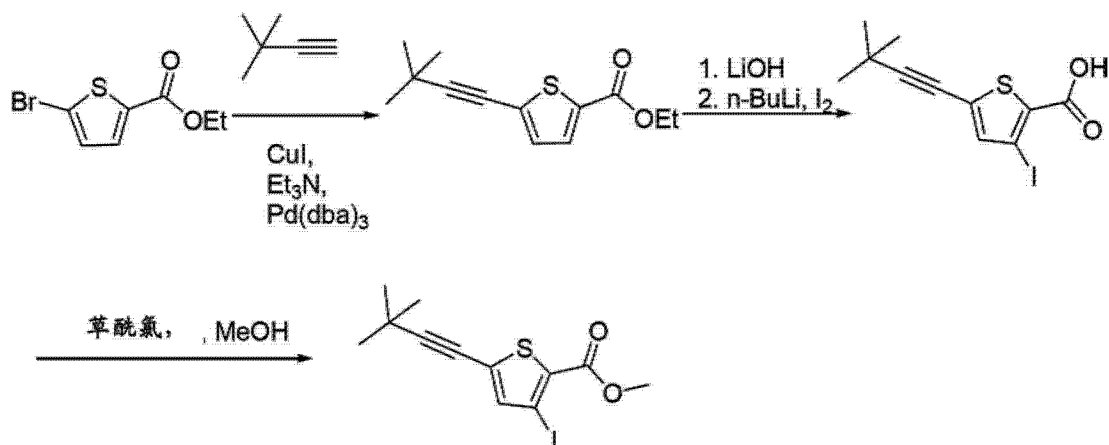
[0455] 梯度:0min-3.1min 2%-100% ACN, 3.1min-3.75min 100%ACN

[0456] 如下合成5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羧基)-吡咯烷-3-(S)-基-氨基]-噻吩-2-甲酸:

[0457] a)5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-碘-噻吩-2-甲酸甲酯的合成

[0458] 方案8

[0459]



[0460] 在350mL压力瓶中给5-溴-噻吩-2-甲酸乙基酯(7g, 30mmol)、碘化亚铜(1.2g, 6mmol)、三乙胺(20mL)在DMF(100mL)中的混合物脱气。然后加入三(二亚苄基

丙酮) 二钯 (0) (2.1g, 3mmol) 和 3,3-二甲基-丁-1-炔 (18.3mL, 150mmol), 在 80℃ 加热 3 小时。用 C 盐过滤该反应混合物, 用乙酸乙酯洗涤。用水稀释该溶液, 用乙酸乙酯萃取 2 次。合并有机相, 用水洗涤。干燥和浓缩后, 通过快速色谱法纯化粗残余物, 得到 6.9g (95%) 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-2-甲酸乙基酯, 为黄色油状物。

[0461] 向 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-2-甲酸乙基酯 (6.9g) 在 THF (100mL) 中的溶液中加入 LiOH (1.5N, 100mL)。将该混合物在室温搅拌 4 小时。用 HCl 将反应体系酸化至 pH=2, 然后真空除去挥发性物质。通过过滤收集得到的浅褐色固体, 用水洗涤, 然后干燥过夜, 得到 6.2g 产物, 其不经进一步纯化使用。

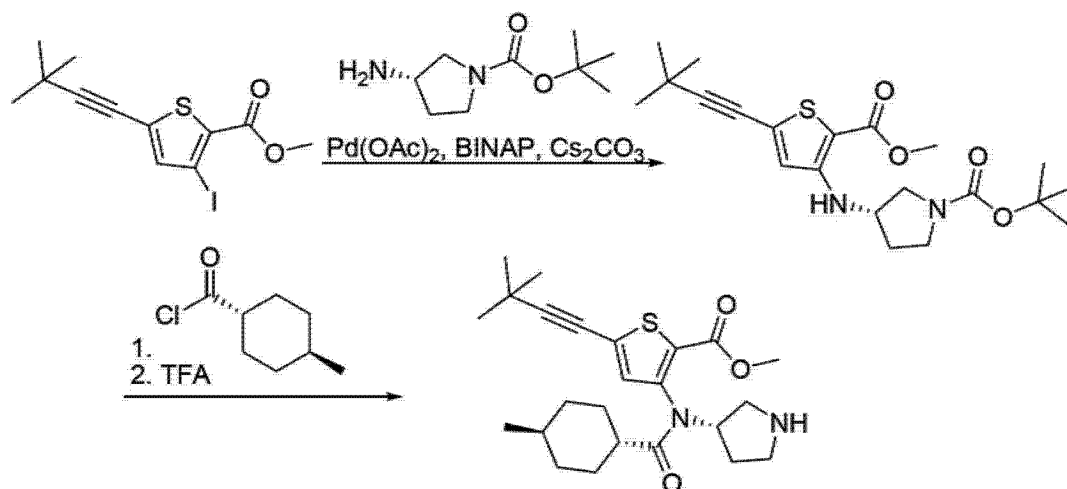
[0462] 在 -78℃ 通过加液漏斗向 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-2-甲酸 (6.2g, 30mmol; 参见专利申请 US5861421) 在 THF (100mL) 中的溶液中加入 nBuLi 的溶液 (2.0M 的戊烷溶液, 33mL, 66mmol)。添加后, 将该反应体系在 -78℃ 搅拌 1h。向烧瓶中缓慢加入 I<sub>2</sub> (7.7g, 30mmol) 的 THF (100mL) 溶液 (约 15min)。再经过 10mins 后, 用 1N HCl (50mL) 使反应停止, 温至室温。真空除去挥发性物质, 将残余物溶于乙醚 (500mL)。用 1M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (100mL x 2)、盐水 (100mL) 洗涤有机溶液, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。真空浓缩后, 通过硅胶色谱法 (EtOAc/己烷) 纯化残余物, 得到 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-碘-噻吩-2-甲酸 (5.9g, 65%), 为白色固体。

[0463] 在室温向 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-碘-噻吩-2-甲酸 (1.0g, 3.0mmol) 和 DMF (20 μL) 在干二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中加入草酰氯 (508 μL, 6.0mmol)。在室温搅拌 90min 后, 真空浓缩该反应体系, 以除去挥发性物质。将残余物溶于吡啶 (5mL) 和甲醇 (5mL), 搅拌 2h。真空除去挥发性物质, 使残余物分配在乙醚 (150mL) 与饱和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (50mL) 之间。用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (50mL) 洗涤有机层, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。真空浓缩后, 通过硅胶色谱法纯化残余物 (EtOAc/己烷), 得到期望的产物 (835mg, 80%)。

[0464] b) 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-甲基-环己烷羰基)-吡咯烷-3S-基-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯的合成

[0465] 方案 9

[0466]



[0467] 将 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-碘-噻吩-2-甲酸甲酯 (0.5g, 1.5mmol)、乙酸钯 (0.015g, 0.32mmol)、BINAP (0.009g, 0.15mmol)、碳酸铯 (1.2g, 4.5mmol) 和 (3S)-氨基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (0.252g, 1.01mmol) 在甲苯 (8mL) 中的混合物加热

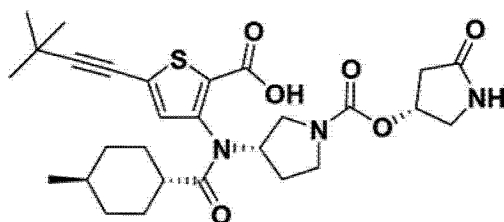
至 110° C 8h。用乙酸乙酯稀释该反应体系,通过 C 盐垫过滤,通过硅胶色谱法纯化,得到 3-[5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-2-甲氧羰基-噻吩-3S-基氨基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯,收率 70%。

[0468] 向冷却的 (0° C) 3-[5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-2-甲氧羰基-噻吩-3S-基氨基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (1.0mmol) 的 THF (3mL) 溶液中首先加入 KHMDS (1.0mmol, 0.5M 在甲苯中), 然后加入净反式-4-甲基-环己烷羰基氯 (0.2mL, 1.24mmol)。将该反应体系缓慢温至室温,用饱和氯化铵溶液使反应停止。用 EtOAc 稀释该反应混合物,用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,浓缩。然后用 EtOAc (10mL) 稀释粗产物,用 4M HCl 的二噁烷溶液 (0.5mL) 处理,加热至 50° C 30min。将该反应混合物冷却至室温,浓缩,通过硅胶柱色谱法纯化,得到标题化合物,70% 收率。

[0469] 用一水合氢氧化锂 (0.69g, 1.65mmol) 处理在 3:2:1THF:MeOH:水混合物 (5mL) 中的 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-甲基-环己烷羰基)-吡咯烷-3S-基-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (0.3g, 0.7mmol), 加热至 60° C 1 小时。减压蒸发有机挥发性物质,通过反相 HPLC 纯化粗物质,得到 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-吡咯烷-3-(S)-基-氨基]-噻吩-2-甲酸,60% 收率。

[0470] 实施例 34: 化合物 34-3-(S)-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-吡咯烷-1-甲酸 5-氧代-吡咯烷-3-(R)-基酯的合成

[0471]



[0472]

34

[0473] 按照与 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基酯类似的方式、使用方法 A 制备 3-(S)-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-吡咯烷-1-甲酸 5-氧代-吡咯烷-3-(R)-基酯,除了使用 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-吡咯烷-3-(S)-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的 HCl 盐而不是 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的 HCl 盐和使用 4-(R)-羟基-吡咯烷-2-酮而不是 4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[0474] LC/MS (m/z): 544 [M+1]

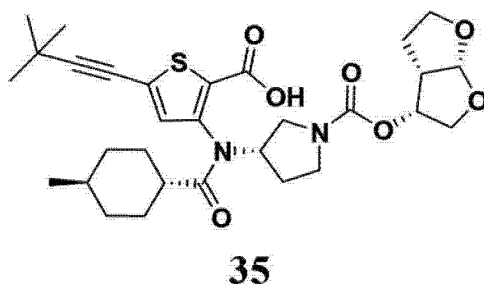
[0475] 保留时间: 2.18min

[0476] 梯度: 0min-0.1min 5% ACN, 0.1min-1.95min 5%-100% ACN, 1.95min-3.5min 100% ACN, 3.5min-3.55min 100%-5% ACN, 3.55min-4min 5% ACN.

[0477] 实施例 35: 化合物 35-3-(S)-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-吡咯烷-1-甲酸六氢-咪唑并[2,3-b]咪

# 喃-3-(R)-基酯的合成

[0478]



[0479] 按照与4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基酯类似的方式、使用方法A制备3-(S)-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-吡咯烷-1-甲酸六氢-呋喃并[2,3-b]呋喃-3-(R)-基酯,除了使用5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羧基)-吡咯烷-3-(S)-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的HCl盐而不是5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羧基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的HCl盐和用4-硝基-苯甲酸六氢-呋喃并[2,3-b]呋喃-3-(R)-基酯替代羟基4-哌啶-1-甲酸叔丁酯的氯甲酸盐。

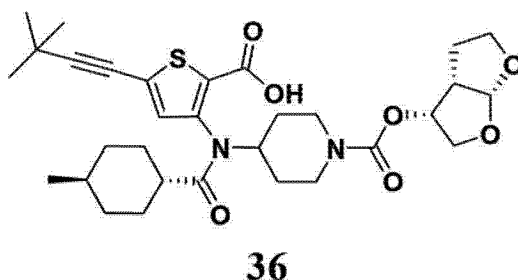
[0480] LC/MS(m/z): 572.92[M+1], 595.15[M+Na<sup>+</sup>]

[0481] 保留时间: 2.48min

[0482] 梯度: 0min-0.1min 5% ACN, 0.1min-1.95min 5%-100% ACN, 1.95min-3.5min 100% ACN, 3.5min-3.55min 100%-5% ACN, 3.55min-4min 5% ACN.

[0483] 实施例 36: 化合物 36-4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-哌啶-1-甲酸六氢-呋喃并[2,3-b]呋喃-3-(R)-基酯的合成

[0484]



[0485] 按照与5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羧基)-[4-(四氢-吡喃-4-基氧基羰基氨基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸类似的方式、使用方法B制备4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-哌啶-1-甲酸六氢-呋喃并[2,3-b]呋喃-3-(R)-基酯,除了使用5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-甲基-环己烷羧基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯的HCl盐而不是3-[(4-氨基-环己基)-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-2-甲酸甲酯和用4-硝基-苯甲酸六氢-呋喃并[2,3-b]呋喃-3-(R)-基酯替代四氢-吡喃-4-醇的氯甲酸盐。

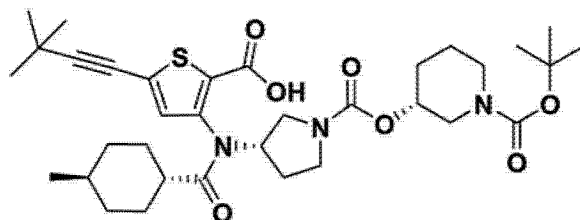
[0486] LC/MS(m/z): 587.01[M+1], 609.20[M+Na<sup>+</sup>]

[0487] 保留时间 :2.40min

[0488] 梯度 :0min-0.1min 5% ACN, 0.1min-1.95min 5%-100% ACN, 1.95min-3.5min 100% ACN, 3.5min-3.55min 100%-5% ACN, 3.55min-4 min 5% ACN.

[0489] 实施例 37: 化合物 37-3-(R)-{3-(S)-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-吡咯烷-1-羧基氧基}-哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0490]



37

[0491] 按照与 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基酯类似的方式、使用方法 A 制备 3-(R)-{3-(S)-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-吡咯烷-1-羧基氧基}-哌啶-1-甲酸叔丁酯,除了使用 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羧基)-吡咯烷-3-(S)-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的 HCl 盐而不是 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羧基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的 HCl 盐和使用 3-(R)-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯而不是 4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[0492] LC/MS(m/z):545[M-98]

[0493] 保留时间 :2.26min

[0494] LC:Thermo Finnigan PDA 检测器

[0495] MS:Thermo Scientific LCQ Fleet

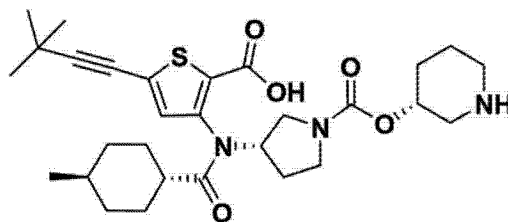
[0496] 柱:Phenomenex Gemini-nx 3u C18110A 30x 3mm

[0497] 溶剂:含有 0.1% 三氟乙酸的乙腈,含有 0.1% 三氟乙酸的水

[0498] 梯度:0min-3.1 min 2%-100% ACN, 3.1 min-3.75 min 100%ACN

[0499] 实施例 38: 化合物 38-3-(S)-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-吡咯烷-1-甲酸哌啶-3-(R)-基酯的合成

[0500]



38

[0501] 按照与 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲

基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基酯类似的方式、使用方法A制备3-(S)-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-吡咯烷-1-甲酸哌啶-3-(R)-基酯,除了使用5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-吡咯烷-3-(S)-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的HCl盐而不是5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的HCl盐和使用3-(R)-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯而不是4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯。

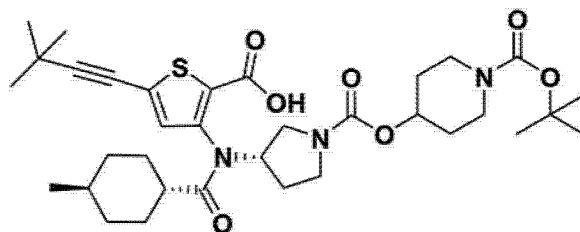
[0502] LC/MS(m/z):544[M+1]

[0503] 保留时间:2.18min

[0504] 梯度:0min-0.1min 5% ACN,0.1min-1.95min 5%-100% ACN,1.95min-3.5min 100% ACN,3.5min-3.55min 100%-5% ACN,3.55min-4min 5% ACN.

[0505] 实施例 39:化合物 39-4-{3(S)-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-吡咯烷-1-羧基氧基}-哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0506]



39

[0507] 按照与4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基酯类似的方式、使用方法A制备4-{3-(S)-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-吡咯烷-1-羧基氧基}-哌啶-1-甲酸叔丁酯,除了使用5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-吡咯烷-3-(S)-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的HCl盐而不是5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的HCl盐。

[0508] LC/MS(m/z):644[M+1],544[M-99]

[0509] 保留时间:2.56min

[0510] LC:Thermo Finnigan PDA 检测器

[0511] MS:Thermo Scientific LCQ Fleet

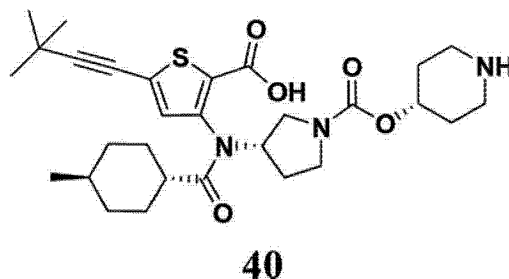
[0512] 柱:Phenomenex Gemini-nx 3u C18110A 30x 3mm

[0513] 溶剂:含有0.1%三氟乙酸的乙腈,含有0.1%三氟乙酸的水

[0514] 梯度:0min-3.1min 2%-100% ACN,3.1min-3.75min 100%ACN

[0515] 实施例 40:化合物 40-3-(S)-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-吡咯烷-1-甲酸哌啶-4-基酯的合成

[0516]



[0517] 按照与 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基酯类似的方式、使用方法 A 制备 3-(S)-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-吡咯烷-1-甲酸哌啶-4-基酯,除了使用 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-吡咯烷-3-(S)-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的 HCl 盐而不是 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的 HCl 盐。

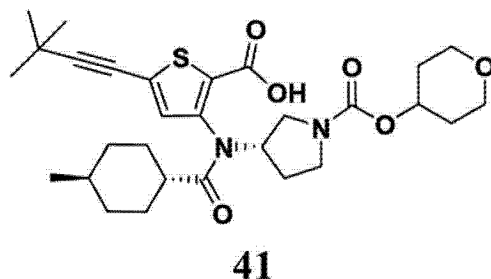
[0518] LC/MS(m/z):544[M+1]

[0519] 保留时间:2.09min

[0520] 梯度:0min-0.1min 5% ACN, 0.1min-1.95min 5%-100% ACN, 1.95min-3.5min 100% ACN, 3.5min-3.55min 100%-5% ACN, 3.55min-4min 5% ACN.

[0521] 实施例 41: 化合物 41-3-(S)-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-吡咯烷-1-甲酸四氢-吡喃-4-基酯的合成

[0522]



[0523] 按照与 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基酯类似的方式、使用方法 A 制备 3-(S)-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-吡咯烷-1-甲酸四氢-吡喃-4-基酯,除了使用 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-吡咯烷-3-(S)-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的 HCl 盐而不是 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的 HCl 盐和使用四氢-吡喃-4-醇而不是 4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[0524] LC/MS(m/z):544[M]

[0525] 保留时间:2.57min

[0526] LC:Thermo Finnigan PDA 检测器

[0527] MS:Thermo Scientific LCQ Fleet

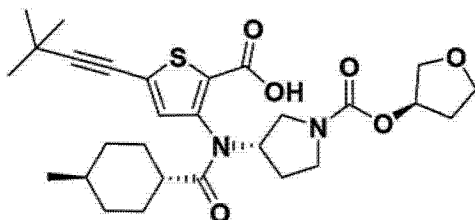
[0528] 柱:Phenomenex Gemini-nx 3u C18110A 30x 3mm

[0529] 溶剂:含有 0.1% 三氟乙酸的乙腈,含有 0.1% 三氟乙酸的水

[0530] 梯度:0min-3.1min 2%-100% ACN, 3.1min-3.75min 100% CAN

[0531] 实施例 42: 化合物 42-3-(S)-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-吡咯烷-1-甲酸四氢-呋喃-3-(R)-基酯的合成

[0532]



42

[0533] 按照与 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基酯类似的方式、使用方法 A 制备 3-(S)-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-吡咯烷-1-甲酸四氢-呋喃-3-(R)-基酯,除了使用 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羧基)-吡咯烷-3-(S)-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的 HCl 盐而不是 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羧基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的 HCl 盐和使用四氢-呋喃-3-(R)-醇而不是 4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[0534] LC/MS(m/z):531[M+1]

[0535] 保留时间:2.21min

[0536] LC:Thermo Finnigan PDA 检测器

[0537] MS:Thermo Scientific LCQ Fleet

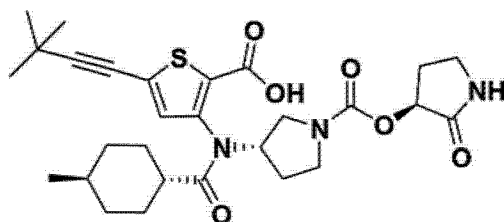
[0538] 柱:Phenomenex Gemini-nx 3u C18 110A 30x 3mm

[0539] 溶剂:含有 0.1% 三氟乙酸的乙腈,含有 0.1% 三氟乙酸的水

[0540] 梯度:0min-3.1min 2%-100% ACN, 3.1min-3.75min 100% ACN

[0541] 实施例 43: 化合物 43-3-(S)-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-吡咯烷-1-甲酸 2-氧代-吡咯烷-3-(R)-基酯的合成

[0542]



43

[0543] 按照与 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反

式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基酯类似的方式、使用方法A制备3-(S)-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-吡咯烷-1-甲酸2-氧代-吡咯烷-3-(R)-基酯,除了使用5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-吡咯烷-3-(S)-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的HCl盐而不是5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的HCl盐和使用3-(R)-羟基-吡咯烷-2-酮而不是4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯。

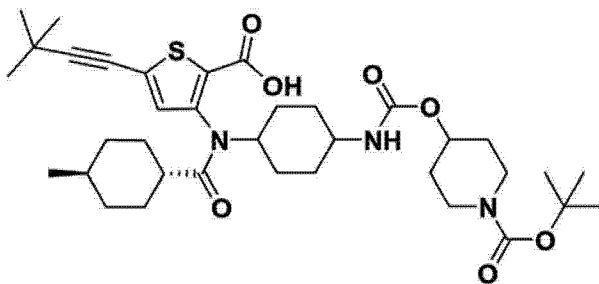
[0544] LC/MS(m/z):562[M+19]

[0545] 保留时间:2.18min

[0546] 梯度:0min-0.1min 5% ACN,0.1min-1.95min 5%-100% ACN,1.95min-3.5min 100% ACN,3.5min-3.55min 100%-5% ACN,3.55min-4 min 5% ACN.

[0547] 实施例44: 化合物44-4-{4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-环己基氨基甲酰基氧基}-哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0548]



**44**

[0549] 按照与4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基酯类似的方式、使用方法A制备4-{4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-环己基氨基甲酰基氧基}-哌啶-1-甲酸叔丁酯,除了使用3-[(4-氨基-环己基)-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-2-甲酸的HCl盐而不是5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的HCl盐。

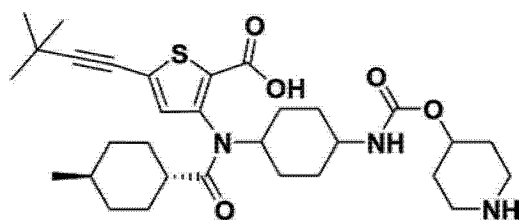
[0550] LC/MS(m/z):670[M-1]

[0551] 保留时间:2.54min

[0552] 梯度:0min-0.1min 5% ACN,0.1min-1.95min 5%-100%ACN,1.95min-3.5min 100% ACN,3.5min-3.55min 100%-5% ACN,3.55min-4min 5% ACN.

[0553] 实施例45: 化合物45-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-{(4-反式-甲基-环己烷羰基)-[4-(哌啶-4-基氧基羰基氨基)-环己基]-氨基}-噻吩-2-甲酸的合成

[0554]



45

[0555] 按照与 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基酯类似的方式、使用方法 A 制备 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羧基)-[4-(哌啶-4-基氧基羧基氨基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸,除了使用 3-[(4-氨基-环己基)-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-2-甲酸的 HCl 盐而不是 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羧基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的 HCl 盐。

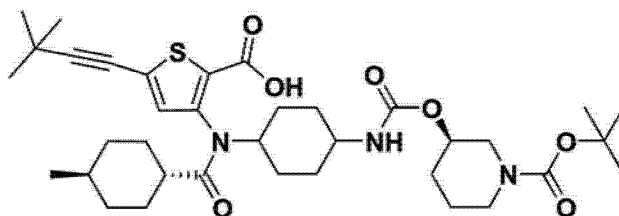
[0556] LC/MS(m/z):572[M+1]

[0557] 保留时间:2.07min

[0558] 梯度:0min-0.1min 5% ACN, 0.1min-1.95min 5%-100%ACN, 1.95min-3.5min 100% ACN, 3.5min-3.55min 100%-5% ACN, 3.55min-4min 5% ACN.

[0559] 实施例 46: 化合物 46-3-(R)-{4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-环己基氨基甲酰基氧基}-哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0560]



46

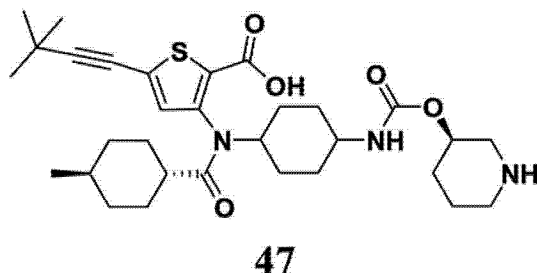
[0561] 按照与 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基酯类似的方式、使用方法 A 制备 3-(R)-{4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-环己基氨基甲酰基氧基}-哌啶-1-甲酸叔丁酯,除了使用 3-[(4-氨基-环己基)-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-2-甲酸的 HCl 盐而不是 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羧基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的 HCl 盐和使用 3-(R)-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯而不是 4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[0562] LC/MS(m/z):670[M-1]

[0563] 保留时间:2.58min

[0564] 梯度:0min-0.1min 5% ACN, 0.1min-1.95min 5%-100% ACN, 1.95min-3.5min 100% ACN, 3.5min-3.55min 100%-5% ACN, 3.55min-4min 5% ACN.

[0565] 实施例 47: 化合物 47-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-[4-(哌啶-3-(R)-基氧基羰基氨基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸的合成  
[0566]



[0567] 按照与 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基酯类似的方式、使用方法 A 制备 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-[4-(哌啶-3-(R)-基氧基羰基氨基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸,除了使用 3-[(4-氨基-环己基)-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-2-甲酸的 HCl 盐而不是 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的 HCl 盐和使用 3-(R)-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯而不是 4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯。

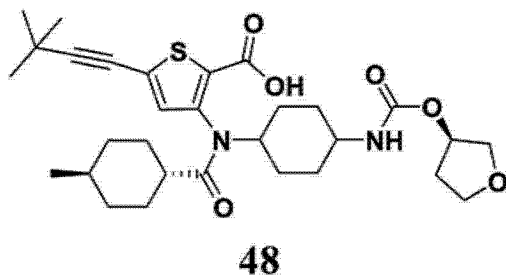
[0568] LC/MS(m/z):572[M+1]

[0569] 保留时间:2.11min

[0570] 梯度:0min-0.1min 5% ACN, 0.1min-1.95min 5%-100% ACN, 1.95min-3.5min 100% ACN, 3.5min-3.55min 100%-5% ACN, 3.55min-4min 5% ACN.

[0571] 实施例 48: 化合物 48-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-[4-(四氢-呋喃-3-(R)-基氧基羰基氨基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸的合成

[0572]



[0573] 按照与 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基酯类似的方式、使用方法 A 制备 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-[4-(四氢-呋喃-3-(R)-基氧基羰基氨基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸,除了使用 3-[(4-氨基-环己基)-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-2-甲酸的 HCl 盐而不是 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的 HCl 盐和使用四氢-呋喃-3-(R)-醇而不是 4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯。

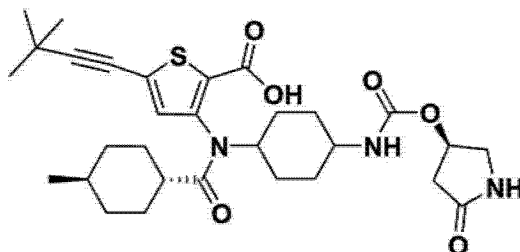
[0574] LC/MS(m/z):434[M-124]

[0575] 保留时间 :2.42min

[0576] 梯度 :0min-0.1min 5% ACN, 0.1min-1.95min 5%-100% ACN, 1.95min-3.5min 100% ACN, 3.5min-3.55min 100%-5% ACN, 3.55min-4min 5% ACN.

[0577] 实施例 49: 化合物 49-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-[4-(5-氧代-吡咯烷-3-(S)-基氧基羰基氨基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸的合成

[0578]



49

[0579] 按照与 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基酯类似的方式、使用方法 A 制备 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-[4-(5-氧代-吡咯烷-3-(S)-基氧基羰基氨基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸,除了使用 3-[(4-氨基-环己基)-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-2-甲酸的 HCl 盐而不是 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的 HCl 盐和使用 4-(S)-羟基-吡咯烷-2-酮而不是 4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[0580] LC/MS(m/z):572[M+1]

[0581] 保留时间 :2.08min

[0582] LC:Thermo Finnigan PDA 检测器

[0583] MS:Thermo Scientific LCQ Fleet

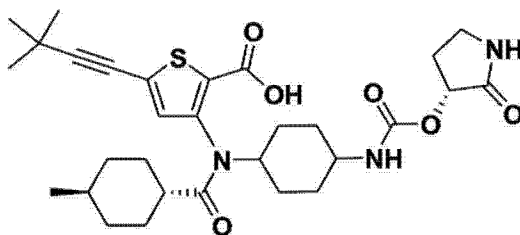
[0584] 柱:Phenomenex Gemini-nx 3u C18110A 30x 3mm

[0585] 溶剂:含有 0.1% 三氟乙酸的乙腈,含有 0.1% 三氟乙酸的水

[0586] 梯度:0min-3.1min 2%-100% ACN, 3.1min-3.75min 100%ACN

[0587] 实施例 50: 化合物 50-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-[4-(2-氧代-吡咯烷-3-(R)-基氧基羰基氨基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸的合成

[0588]



50

[0589] 按照与 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基酯类似的方式、使用方法 A 制备 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羧基)-[4-(2-氧代-吡咯烷-3-(R)-基氧基羰基氨基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸,除了使用 3-[(4-氨基-环己基)-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-2-甲酸的 HCl 盐而不是 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羧基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的 HCl 盐和使用 3-(R)-羟基-吡咯烷-2-酮而不是 4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯。

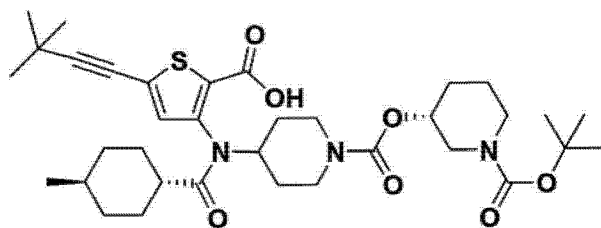
[0590] LC/MS(m/z):447[M-124]

[0591] 保留时间:2.52min

[0592] 梯度:0min-0.1min 5% ACN, 0.1min-1.95min 5%-100% ACN, 1.95min-3.5min 100% ACN, 3.5min-3.55min 100%-5% ACN, 3.55min-4min 5% ACN.

[0593] 实施例 51: 化合物 51-Boc 保护的 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-3-(R)-基酯的合成

[0594]



**51**

[0595] 按照与 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基酯类似的方式、使用方法 A 制备 Boc 保护的 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-3-(R)-基酯,除了使用 3-(R)-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯而不是 4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯。

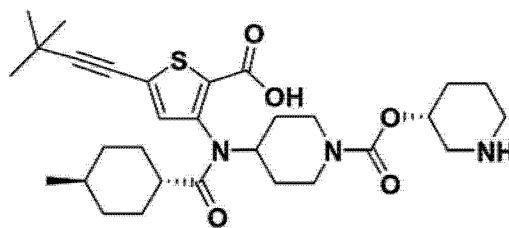
[0596] LC/MS(m/z):558[M-99]

[0597] 保留时间:2.64min

[0598] 梯度:0min-0.1min 5% ACN, 0.1min-1.95min 5%-100% ACN, 1.95min-3.5min 100% ACN, 3.5min-3.55min 100%-5% ACN, 3.55min-4min 5% ACN.

[0599] 实施例 52: 化合物 52-4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-3-(R)-基酯的合成

[0600]

**52**

[0601] 按照与 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-4-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基酯类似的方式、使用方法 A 制备 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-3-(R)-基酯,除了使用 3-(R)-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯而不是 4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯。

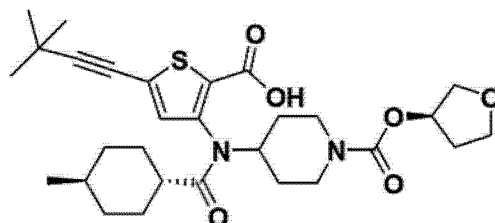
[0602] LC/MS(m/z):558[M+1]

[0603] 保留时间:2.15min

[0604] 梯度:0min-0.1min 5% ACN, 0.1min-1.95min 5%-100% ACN, 1.95min-3.5min 100% ACN, 3.5min-3.55min 100%-5% ACN, 3.55min-4min 5% ACN.

[0605] 实施例 53: 化合物 53-4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸四氢-呋喃-3-(R)-基酯的合成

[0606]

**53**

[0607] 按照与 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基酯类似的方式制备 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸四氢-呋喃-3-(R)-基酯,除了使用四氢-呋喃-3-(R)-醇而不是 4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[0608] LC/MS(m/z):545[M+1]

[0609] 保留时间:2.28min

[0610] LC:Thermo Finnigan PDA 检测器

[0611] MS:Thermo Scientific LCQ Fleet

[0612] 柱:Phenomenex Gemini-nx 3u C18110A 30x 3mm

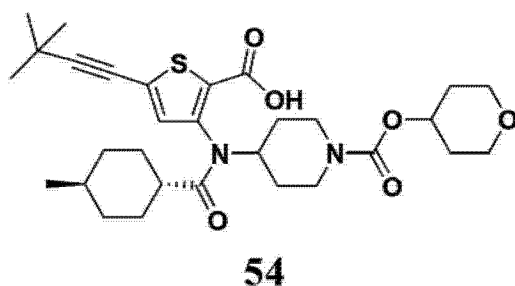
[0613] 溶剂:含有 0.1% 三氟乙酸的乙腈,含有 0.1% 三氟乙酸的水

[0614] 梯度:0min-3.1min 2%-100% ACN, 3.1min-3.75min 100% ACN

[0615] 实施例 54: 化合物 54-4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸四氢-吡喃-4-基酯的

## 合成

[0616]



[0617] 按照与 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基类似的方式制备 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-哌啶-1-甲酸四氢-吡喃-4-基,除了使用四氢-吡喃-4-醇而不是 4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯。

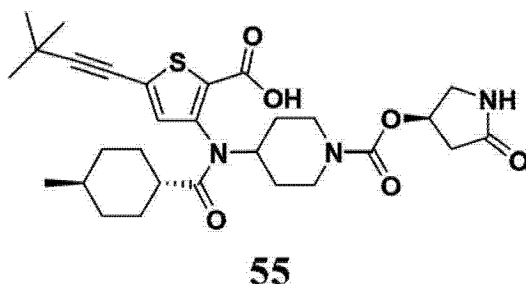
[0618] LC/MS(m/z):559[M+1]

[0619] 保留时间:2.35min

[0620] 梯度:0min-3.1min 2%-100% ACN,3.1min-3.75min 100% ACN

[0621] 实施例 55: 化合物 55-4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-哌啶-1-甲酸 5-氧代-吡咯烷-3-(R)-基酯的合成

[0622]



[0623] 按照与 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基类似的方式制备 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-哌啶-1-甲酸 5-氧代-吡咯烷-3-(R)-基酯,除了使用 4-(R)-羟基-吡咯烷-2-酮而不是 4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯。

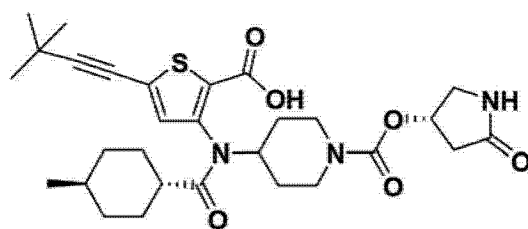
[0624] LC/MS(m/z):433[M-124]

[0625] 保留时间:2.54min

[0626] 梯度:0min-0.1min 5% ACN,0.1min-1.95min 5%-100% ACN,1.95min-3.5min 100% ACN,3.5min-3.55min 100%-5% ACN,3.55min-4min 5% ACN.

[0627] 实施例 56: 化合物 56-4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-哌啶-1-甲酸 5-氧代-吡咯烷-3-(S)-基酯的合成

[0628]



56

[0629] 按照与 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基类似的方式制备 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-哌啶-1-甲酸 5-氧代-吡咯烷-3-(R)-基酯,除了使用 4-(S)-羟基-吡咯烷-2-酮而不是 4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯。

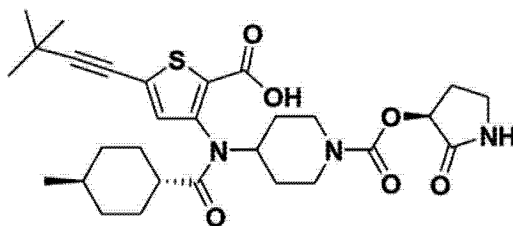
[0630] LC/MS(m/z):433[M-124]

[0631] 保留时间:2.54min

[0632] 梯度:0min-0.1min 5% ACN,0.1min-1.95min 5%-100% ACN,1.95min-3.5min 100% ACN,3.5min-3.55min 100%-5% ACN,3.55min-4min 5% ACN

[0633] 实施例 57: 化合物 57-4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-哌啶-1-甲酸 2-氧代-吡咯烷-3-(S)-基酯的合成

[0634]



57

[0635] 按照与 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羧基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基类似的方式制备 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-甲基-环己烷羧基)-氨基]-哌啶-1-甲酸 2-氧代-吡咯烷-3-(S)-基酯,除了使用 3-(S)-羟基-吡咯烷-2-酮而不是 4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[0636] LC/MS(m/z):576[M+19]

[0637] 保留时间:2.16min

[0638] LC:Thermo Electron Surveyor HPLC

[0639] MS:Finnigan LCQ Advantage MAX 质谱仪

[0640] 柱:Phenomenex Polar RP 30mm X 4.6mm

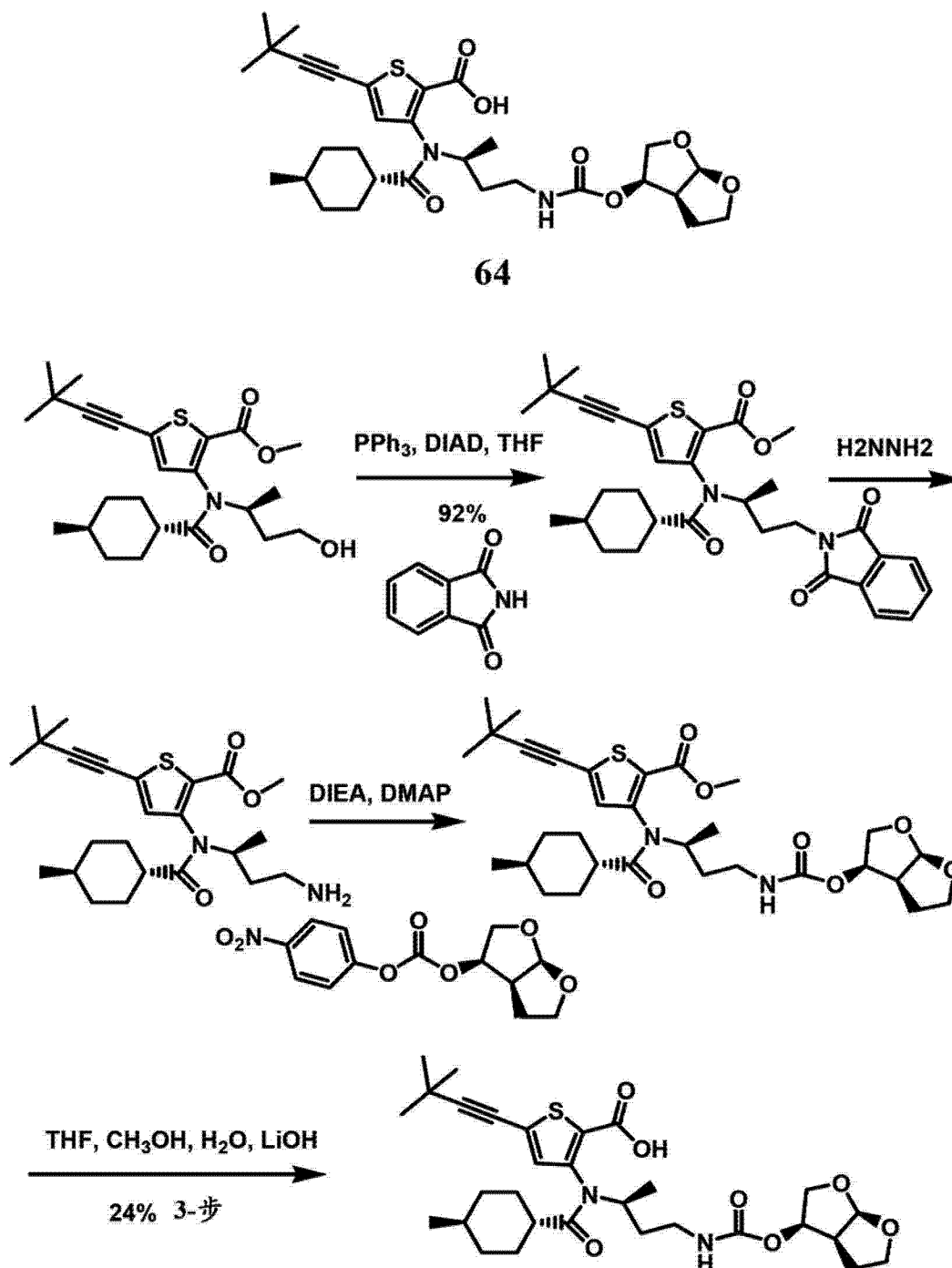
[0641] 溶剂:含有 0.1% 甲酸的乙腈,含有 0.1% 甲酸的水

[0642] 梯度:0min-0.1min 5% ACN,0.1min-1.95min 5%-100% ACN,1.95min-3.5min 100% ACN,3.5min-3.55min 100%-5% ACN,3.55min-4min 5% ACN

[0643] 方法 D

[0644] 实施例 64: 化合物 64-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[[3-(六氢-呋喃并[2,3-b]呋喃-3-基氧基羰基氨基)-1-(S)-甲基-丙基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸的合成

[0645]



[0646] 将 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[[3-(3-羟基-1-(S)-甲基-丙基)-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 TFA 盐 (1.40g, 3.23mmol) 在 THF (30mL) 中的混合物冷却至 0°C, 加入三苯膦 (2.53g, 9.69mmol), 然后加入邻苯二甲酰亚胺 (0.713g, 4.84mmol)。将该反应体系搅拌至均匀, 然后加入 DIAD (1.06mL, 5.49mmol)。温至 rt。后, 通过 LC/MS 测定反应在 1h 内完成。用 CH<sub>3</sub>OH (1.0mL) 使反应停止, 减压除去溶剂。通过硅胶色谱法分离 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[[3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲

噻吩-2-基)-1-(S)-甲基丙基]-(反式-4-甲基-环己基羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (1.67g, 92%), 为灰白色固体。

[0647] 将 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[[3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异噻吩-2-基)-1-(S)-甲基丙基]-(反式-4-甲基-环己基羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (168mg, 0.30mmol) 在 CH<sub>3</sub>OH (2mL) 和胍 (15  $\mu$ L, 0.45mmol) 中的混合物放入预加热的 80°C 油浴, 搅拌 2h。通过 LC/MS 测定反应完成。减压除去溶剂, 将粗物质与甲苯共蒸。将 3-[[3-氨基-1-(S)-甲基-丙基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-2-甲酸甲酯不经进一步纯化用于下一步。

[0648] 用碳酸六氢-咪唑并 [2,3-b] 咪唑-3-基酯 4-硝基-苯酯 (0.11g, 0.375mmol)、然后用二异丙基乙胺 (0.1mL, 0.625mmol) 和 DMAP (催化剂) 处理粗 3-[[3-氨基-1-(S)-甲基-丙基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-2-甲酸甲酯在 ACN (3.0mL) 中的混合物。将该反应体系搅拌 1h, 用 CH<sub>3</sub>OH (1mL) 使反应停止。减压除去溶剂, 使粗物质分配在 EtOAc 与 1/2 饱和 NaHCO<sub>3</sub> (水溶液) 之间。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机层, 过滤固体, 减压除去溶剂。通过反相 HPLC 分离 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[[3-(六氢-咪唑并 [2,3-b] 咪唑-3-基氧基羰基氨基)-1-(S)-甲基-丙基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯, 使其以湿态向前进行进一步反应。

[0649] 用溶解的 LiOH·H<sub>2</sub>O (0.1g, 2.38mmol) 的 H<sub>2</sub>O (2mL) 溶液处理 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[[3-(六氢-咪唑并 [2,3-b] 咪唑-3-基氧基羰基氨基)-1-(S)-甲基-丙基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯在 THF (2mL) 和 CH<sub>3</sub>OH (1mL) 中的混合物。经测定 5h 后反应完成。用 2N HCl (水溶液) 将 pH 调整至 2。用 CH<sub>3</sub>OH (3mL) 稀释后, 通过反相 HPLC 分离 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[[3-(六氢-咪唑并 [2,3-b] 咪唑-3-基氧基羰基氨基)-1-(S)-甲基-丙基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 TFA 盐 (0.41g, 24% 3-步), 为白色固体。

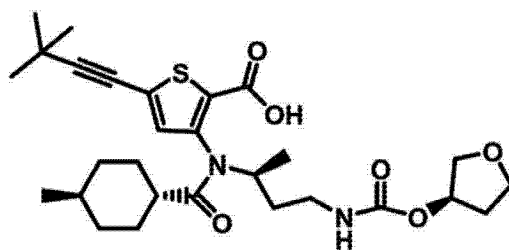
[0650] LC/MS=597.20 (M<sup>+</sup>+Na)

[0651] 保留时间: 3.76min

[0652] 梯度: 0min-0.2min 5% ACN, 0.2min-3.95min 5%-100% ACN, 3.95min-5.20min 100% ACN, 5.20min-5.5min 100%-5% ACN, 5.5min-6min 5% ACN.

[0653] 实施例 65: 化合物 65-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[[反式-4-甲基-环己烷羰基]-1-(S)-甲基-3-(四氢咪唑-3-基氧基羰基氨基)-丙基]-氨基]-噻吩-2-甲酸的合成

[0654]



65

[0655] 制备 3-[[3-氨基-1-(S)-甲基-丙基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (0.08g, 0.146mmol) 在

CH<sub>3</sub>CN(1.5mL) 中的溶液。加入按照与方法 G 类似方式制备的 3-(R)-羟基-四氢呋喃基-氯甲酸盐 (0.132g, 0.88mmol), 然后加入二异丙基乙胺 (0.25mL, 1.50mmol) 和 DMAP( 催化剂)。在 rt 搅拌 30min. 后, 通过 LC/MS 测定反应完成。用 H<sub>2</sub>O(1mL) 使反应停止, 减压除去有机层, 不经进一步纯化使 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[[反式-4-甲基-环己烷羰基]-[1-(S)-甲基-3-(四氢呋喃-3-基氧基羰基氨基)-丙基]-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯向前进行反应。

[0656] 用溶解的 LiOH·H<sub>2</sub>O(0.1g, 2.38mmol) 的 H<sub>2</sub>O(2mL) 溶液处理 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[[反式-4-甲基-环己烷羰基]-[1-(S)-甲基-3-(四氢呋喃-3-基氧基羰基氨基)-丙基]-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯在 THF(2mL) 和 CH<sub>3</sub>OH(1mL) 中的混合物。经测定 1h 后反应完成。用 2NHCl<sub>(水溶液)</sub> 将 pH 调整至 2, 用 CH<sub>3</sub>OH(3mL) 稀释该反应体系, 通过反相 HPLC 分离 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[[反式-4-甲基-环己烷羰基]-[1-(S)-甲基-3-(四氢呋喃-3-基氧基羰基氨基)-丙基]-氨基]-噻吩-2-甲酸 TFA 盐 (0.046g, 47%), 为白色固体。

[0657] LC/MS=555.24(M+Na<sup>+</sup>)

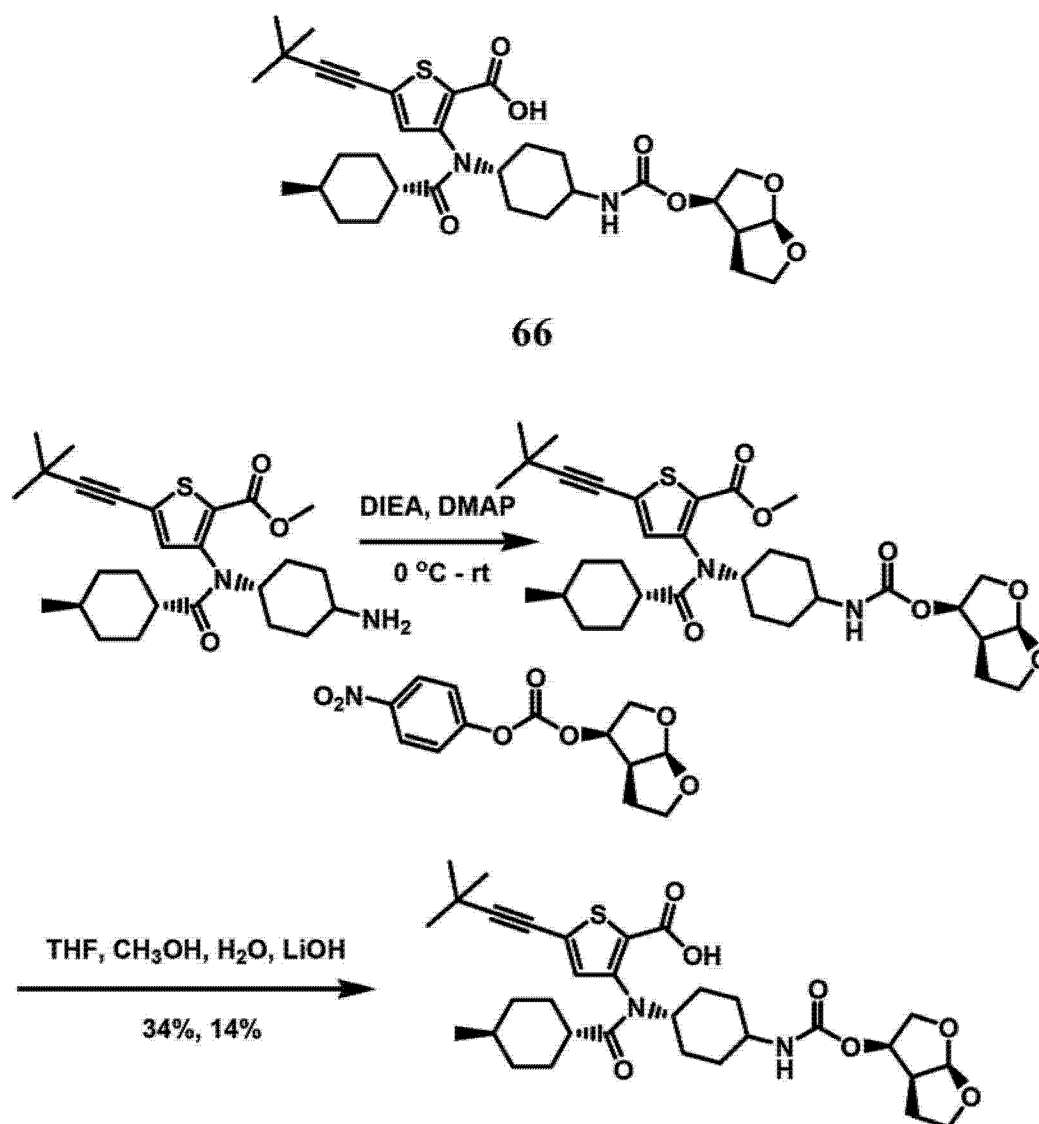
[0658] 保留时间: 3.65min

[0659] 梯度: 0min-0.2min 5% ACN, 0.2min-3.95min 5%-100% ACN, 3.95min-5.20min 100% ACN, 5.20min-5.5min 100%-5% ACN, 5.5min-6min 5% ACN.

[0660] 方法 E

[0661] 实施例 66: 化合物 66-5-(3,3-二甲基-丁-炔基)-3-[[4-(六氢-呋喃并[2,3-b]呋喃-3-基氧基羰基氨基)-环己基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸

[0662]



[0663] 将 3-[(4-氨基-环己基)-(反式-4-甲基环己烷羰基)-氨基]-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)噻吩-2-甲酸甲酯 (0.40g, 0.873mmol) 在 ACN(5.0mL) 中的溶液冷却至 0° C, 加入碳酸六氢-呋喃并 [2,3-b] 呋喃-3-基酯 4-硝基-苯酯 (0.295g, 1.0mmol), 然后加入 DIEA (391  $\mu$  L, 2.18mmol) 和 DMAP (催化剂)。将该反应混合物温至 rt, 搅拌 1h。减压除去溶剂, 使粗反应混合物分配在 EtOAc 与 2N  $K_2CO_3$  (水溶液) 之间。分离各层, 反复用 2N  $K_2CO_3$  (水溶液) 洗涤有机层。通过反相 HPLC 分离 5-(3,3-二甲基-丁-炔基)-3-[[4-(六氢-呋喃并 [2,3-b] 呋喃-3-基氧基羰基氨基)-环己基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯的表异构体, 使其以湿态向前进行下一步反应。

[0664] 向 5-(3,3-二甲基-丁-炔基)-3-[[4-(六氢-呋喃并 [2,3-b] 呋喃-3-基氧基羰基氨基)-环己基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯各自的湿部分中加入 THF (0.5mL)、 $CH_3OH$  (0.2mL) 和 LiOH (0.021g, 0.5mmol)。将该反应体系在 rt 搅拌 2h。通过 LC/MS 测定反应完成。用 2N  $HCl$  (水溶液) 使反应停止, 且至 pH= 约 2。通过反相 HPLC 分离 5-(3,3-二甲基-丁-炔基)-3-[[4-(六氢-呋喃并 [2,3-b] 呋喃-3-基氧基羰基氨基)-环己基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 TFA 盐的表异构体 (快速洗脱: 89mg, 34%, 慢速洗脱 34mg, 14%), 为灰白色固体。

[0665] LC/MS=623. 20 ( $M^+Na$ )

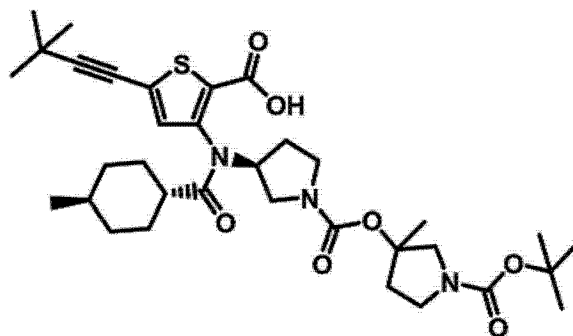
[0666] 保留时间 :3.76min

[0667] 梯度 :0min-0.2min 5% ACN, 0.2min-3.95min 5%-100% ACN, 3.95min-5.20min 100% ACN, 5.20min-5.5min 100%-5% ACN, 5.5min-6min 5% ACN.

[0668] 方法F

[0669] 实施例 67: 化合物 67-3-(S)-{3-[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]}(反式-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-吡咯烷-1-羰基氧基}-3-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0670]

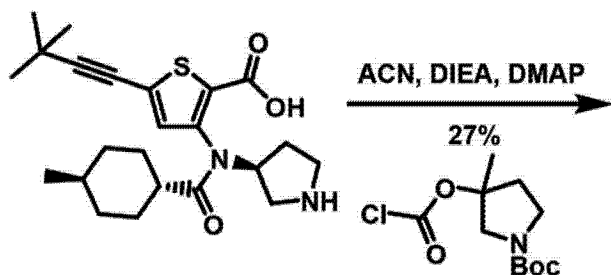
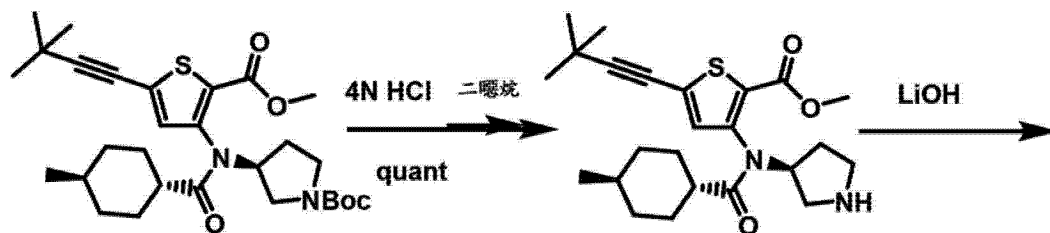
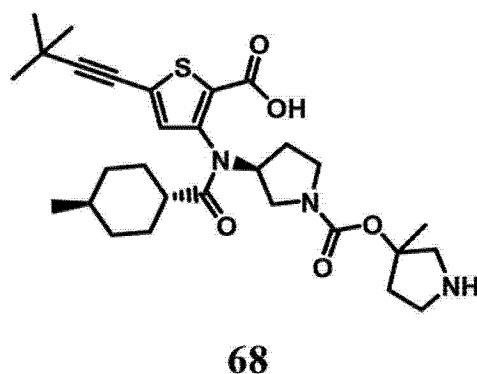


67

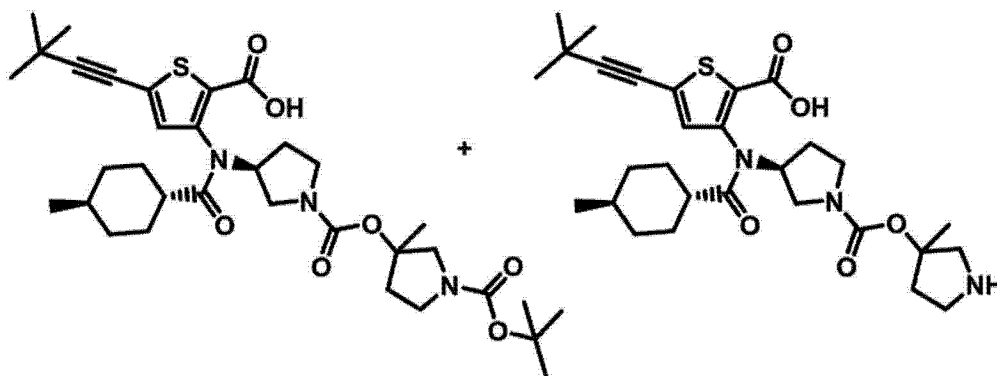
[0671] 和

[0672] 实施例 68: 化合物 68-3-(S)-[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(反式-4-甲基环己烷羰基)-氨基]-吡咯烷-1-甲酸-3-甲基-吡咯烷-3-基-酯

[0673]



3:1 Boc 和 desBoc 的混合物



[0674] 将 3-(S)-[[5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-2-甲氧羰基-噻吩-3-(S)-基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (3.10g, 5.85mmol) 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50mL), 一次加入 4N HCl 的二噁烷溶液 (25mL, 100mmol)。将该反应体系搅拌 2h, 通过 LC/MS 测定反应完成。减压除去溶剂, 将粗反应混合物与 3X 25mL 甲苯共蒸发。将 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[[反式-4-甲基-环己烷羰基]-吡咯烷-3-(S)-基-氨基]-噻吩-甲酸甲酯粗品向前进行下一步反应。

[0675] 用  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1.43g, 34.2mmol) 的  $\text{H}_2\text{O}$  (10mL) 溶液处理 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[[反式-4-甲基-环己烷羰基]-吡咯烷-3-(S)-基-氨基]-噻吩-甲酸甲酯在

THF (25mL) 和 CH<sub>3</sub>OH (10mL) 中的混合物。2h 后通过 LC/MS 测定反应完成。用 2N HCl<sub>(水溶液)</sub> 将 pH 调整至 2, 减压除去溶剂。与 CH<sub>3</sub>OH、然后与 EtOAc、最终与甲苯共蒸发除去全部 H<sub>2</sub>O。将 5-(3, 3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[[反式-4-甲基-环己烷羰基)-吡咯烷-3-(S)-基-氨基]-噻吩-甲酸粗品与 LiCl 盐一起向前进行下一步反应。

[0676] 将 5-(3, 3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[[反式-4-甲基-环己烷羰基)-吡咯烷-3-(S)-基-氨基]-噻吩-甲酸 (150mg) 溶于 ACN (2.0mL)。将不均匀溶液搅拌 5min, 然后依次向该溶液中加入 DIEA (250  $\mu$ L, 2.3mmol) 和 DMAP (催化剂)。将该反应体系搅拌 5min, 然后一次加入按照与方法 G 类似的方式制备的 3-氯羰基氧基-3-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 ( $\approx$  200mg)。将该反应体系在 rt 搅拌 15min, 通过 LC/MS 测定反应完成。减压除去溶剂。使该反应混合物分配在 EtOAc 与 2N HCl<sub>(水溶液)</sub> 之间。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机层, 过滤固体, 减压除去溶剂。通过反相 HPLC 分离 3-{3-[[2-羧基-5-(3, 3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-3-(S)-氨基]-吡咯烷-1-羰基氧基}-3-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 TFA 盐 (35mg, 20%) 和 3-{3-[[2-羧基-5-(3, 3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-3-(S)-氨基]-吡咯烷-1-羰基氧基}-3-甲基-吡咯烷-1-甲酸 TFA 盐 (11mg, 7%), 为白色固体。

[0677] 3-{3-[[2-羧基-5-(3, 3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-3-(S)-氨基]-吡咯烷-1-羰基氧基}-3-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 TFA 盐

[0678] LC/MS=544.14 (M<sup>+</sup>-Boc)

[0679] 保留时间: 4.02min

[0680] 梯度: 0min-0.2min 5% ACN, 0.2min-3.95min 5%-100% ACN, 3.95min-5.20min 100% ACN, 5.20min-5.5min 100%-5% ACN, 5.5min-6min 5% ACN.

[0681] 3-{3-[[2-羧基-5-(3, 3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-3-(S)-氨基]-吡咯烷-1-羰基氧基}-3-甲基-吡咯烷-1-甲酸 TFA 盐

[0682] LC/MS=544.10 (M<sup>+</sup>+1)

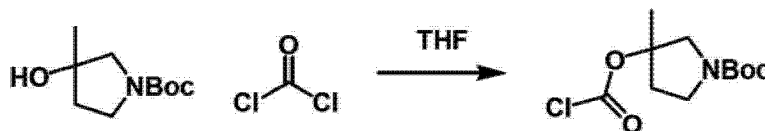
[0683] 保留时间: 3.36min

[0684] 梯度: 0min-0.2min 5% ACN, 0.2min-3.95min 5%-100% ACN, 3.95min-5.20min 100% ACN, 5.20min-5.5min 100%-5% ACN, 5.5min-6min 5% ACN.

[0685] 方法 G

[0686] 3-氯羰基氧基-3-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0687]

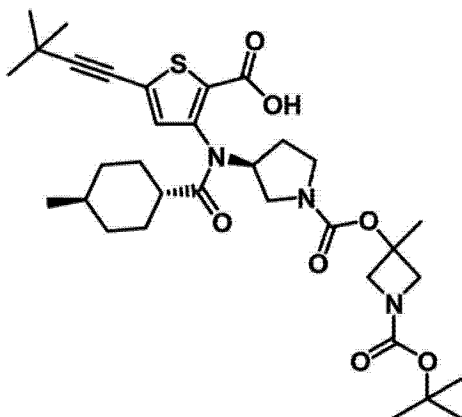


[0688] 20% 的光气甲苯溶液 (0.954mL) 缓慢处理 3-羟基-3-甲基吡咯烷-甲酸叔丁酯 (200mg, 1.00mmol) 在 THF (4mL) 中的溶液。在 rt 搅拌 16h 后, 减压除去溶剂, 与 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 共蒸发。将粗 3-氯羰基氧基-3-甲基吡咯烷-甲酸叔丁酯直接用于下一步。

[0689] 实施例 69: 化合物 69-3-[[2-羧基-5-(3, 3-二甲基-丁-1-炔基)-噻

吩-3-基]-[(反式-4-甲基-环己烷羰基)-3-(S)-氨基]-吡咯烷-1-甲酸 1-叔丁氧基羰基-3-甲基-氮杂环丁烷-3-基酯的合成

[0690]



69

[0691] 将 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[[反式-4-甲基-环己烷羰基]-吡咯烷-3-(S)-基-氨基]-噻吩-甲酸 (150mg) 溶于 ACN(2.0mL)。将不均匀溶液搅拌 5min, 然后依次加入 DIEA(250  $\mu$ L, 2.3mmol) 和 DMAP(催化剂)。将该反应体系搅拌 5min, 然后一次加入按照与方法 G 类似方式制备的 3-氯羰基氧基-3-甲基-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 ( $\approx$  200mg)。将该反应体系在 rt 搅拌 15min, 通过 LC/MS 测定反应完成。减压除去溶剂。使该反应混合物分配在 EtOAc 与 2N HCl(水溶液)之间。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机层, 过滤固体, 减压除去溶剂。3-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-[(反式-4-甲基-环己烷羰基)-3-(S)-氨基]-吡咯烷-1-甲酸 1-叔丁氧基羰基-3-甲基-氮杂环丁烷-3-基酯 TFA 盐 (46mg, 26%)

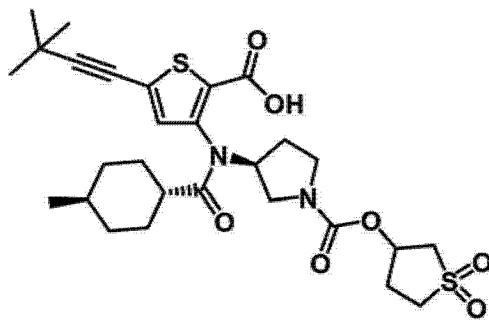
[0692] LC/MS=630 (M<sup>+</sup>+1)

[0693] 保留时间: 3.89min

[0694] 梯度: 0min-0.2min 5% ACN, 0.2min-3.95min 5%-100% ACN, 3.95min-5.20min 100% ACN, 5.20min-5.5min 100%-5% ACN, 5.5min-6min 5% ACN.

[0695] 实施例 70: 化合物 70-3-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-[(反式-4-甲基环己烷羰基)-3-(S)-氨基]-吡咯烷-1-甲酸 1,1-二氧化-四氢-1 $\lambda$ <sup>6</sup>-噻吩-3-基酯的合成

[0696]



70

[0697] 将 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[[反式-4-甲基-环己烷羰基]-吡咯

烷-3-(S)-氨基]-噻吩-甲酸(200mg)溶于ACN(4.0mL)。将不均匀溶液搅拌5min,然后依次加入DIEA(500  $\mu$  L, 4.6mmol)和DMAP(催化剂)。将该反应体系搅拌5min,然后一次加入按照与方法G类似方式制备的3-氯羰基氧基-1,1-二氧化-四氢-1 $\lambda^6$ -噻吩( $\approx$ 200mg)。将该反应体系在rt搅拌15min,通过LC/MS测定反应完成。减压除去溶剂。使该反应混合物分配在EtOAc与2N HCl<sub>(水溶液)</sub>之间。用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层,过滤固体,减压除去溶剂。3-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(反式-4-甲基环己烷羰基)-3-(S)-氨基]-吡咯烷-1-甲酸1,1-二氧化-四氢-1 $\lambda^6$ -噻吩-3-基酯TFA盐(37mg, 19%)

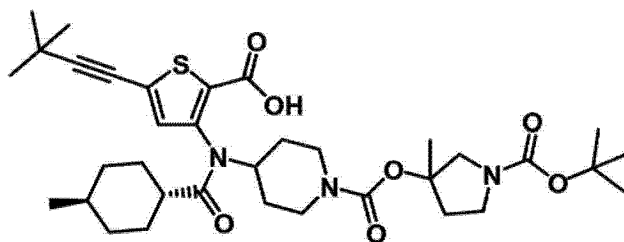
[0698] LC/MS=454.97(M<sup>+</sup>-甲基环己基羰基)

[0699] 保留时间:3.56min

[0700] 梯度:0min-0.2min 5% ACN, 0.2min-3.95min 5%-100% ACN, 3.95min-5.20min 100% ACN, 5.20min-5.5min 100%-5% ACN, 5.5min-6min 5% ACN.

[0701] 实施例 71: 化合物 71-4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸1-叔丁氧基羰基-3-甲基-吡咯烷-3-基酯

[0702]



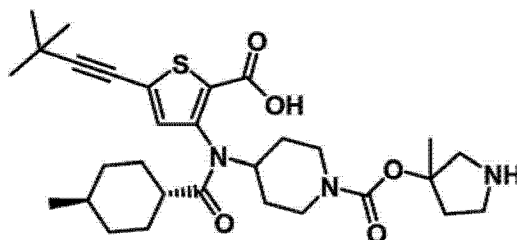
[0703]

**71**

[0704] 和

[0705] 实施例 72: 化合物 72-4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸3-甲基-吡咯烷-3-基酯

[0706]



**72**

[0707] 将5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(反式-4-甲基-环己烷羰基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸(150mg)溶于ACN(2.0mL)。将不均匀溶液搅拌5min,然后依次加入DIEA(250  $\mu$  L, 2.3mmol)和DMAP(催化剂)。将该反应体系搅拌5min,然后一次加入按照与方法G类似方式制备的3-氯羰基氧基-3-甲基吡咯烷-甲酸叔丁酯( $\approx$ 200mg)。将该反应体系在rt搅拌15min,通过LC/MS测定反应完成。减压除去溶剂。使该反应混合物

分配在 EtOAc 与 2N HCl<sub>(水溶液)</sub> 之间。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机层,过滤固体,减压除去溶剂。通过反相 HPLC 分离 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸 1-叔丁氧基羰基-3-甲基-吡咯烷-3-基酯 TFA 盐 (26mg, 18%) 和 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸 3-甲基-吡咯烷-3-基酯 TFA 盐 (8mg, 6%), 为白色固体。

[0708] 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸 1-叔丁氧基羰基-3-甲基-吡咯烷-3-基酯

[0709] LC/MS=558.19 (M<sup>+</sup>-Boc)

[0710] 保留时间:4.03min

[0711] 梯度:0min-0.2min 5% ACN, 0.2min-3.95min 5%-100% ACN, 3.95min-5.20min 100% ACN, 5.20min-5.5min 100%-5% ACN, 5.5min-6min 5% ACN.

[0712] 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸 3-甲基-吡咯烷-3-基酯

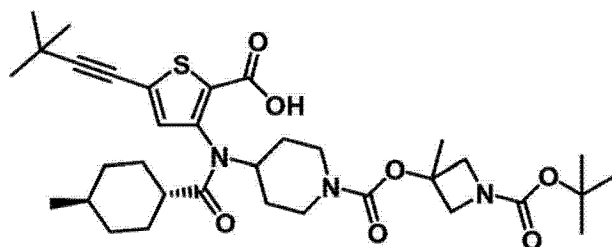
[0713] LC/MS=558.09 (M<sup>+</sup>+1)

[0714] 保留时间:3.40min

[0715] 梯度:0min-0.2min 5% ACN, 0.2min-3.95min 5%-100% ACN, 3.95min-5.20min 100% ACN, 5.20min-5.5min 100%-5% ACN, 5.5min-6min 5% ACN

[0716] 实施例 73: 化合物 73-4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸 1-叔丁氧基羰基-3-甲基-氮杂环丁烷-3-基酯的合成

[0717]



73

[0718] 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-甲基-环己烷羰基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸 (150mg) 溶于 ACN(2.0mL)。将不均匀溶液搅拌 5min,然后依次加入 DIEA(250 μL, 2.3mmol) 和 DMAP(催化剂)。将该反应体系搅拌 5min,然后一次加入按照与方法 G 类似方式制备的 3-氯羰基氧基-3-甲基吡咯烷-甲酸叔丁酯(≈ 200mg)。将该反应体系在 rt 搅拌 15min,通过 LC/MS 测定反应完成。减压除去溶剂。使该反应混合物分配在 EtOAc 与 2N HCl<sub>(水溶液)</sub> 之间。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机层,过滤固体,减压除去溶剂。4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸 1-叔丁氧基羰基-3-甲基-氮杂环丁烷-3-基酯 TFA 盐 (38mg, 22%) 通过反相 HPLC 分离,为白色固体。

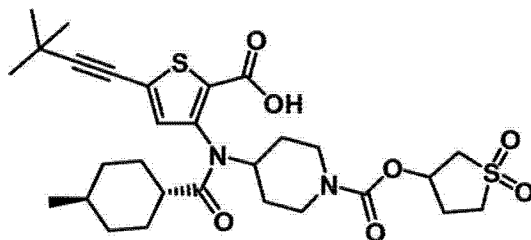
[0719] LC/MS=544.20 (M<sup>+</sup>-Boc)

[0720] 保留时间:4.01min

[0721] 梯度:0min-0.2min 5% ACN, 0.2min-3.95min 5%-100% ACN, 3.95min-5.20min 100% ACN, 5.20min-5.5min 100%-5% ACN, 5.5min-6min 5% ACN.

[0722] 实施例 74: 化合物 74-4-[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸 1,1-二氧化-四氢-1λ<sup>6</sup>-噻吩-3-基酯的合成

[0723]



74

[0724] 将 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(反式-4-甲基-环己烷羰基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸 (200mg) 溶于 ACN (4.0mL)。将不均匀溶液搅拌 5min, 然后加入 DIEA (350 μL, 2.3mmol) 和 DMAP (催化剂)。将该反应体系搅拌 5min, 然后一次加入按照与方法 G 类似方式制备的 3-氯羰基氧基-1,1-二氧化-四氢-1λ<sup>6</sup>-噻吩 (≈ 200mg)。将该反应体系在 rt 搅拌 15min, 通过 LC/MS 测定反应完成。减压除去溶剂。使该反应混合物分配在 EtOAc 与 2N HCl<sub>(水溶液)</sub> 之间。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机层, 过滤固体, 减压除去溶剂。4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸 1,1-二氧化-四氢-1λ<sup>6</sup>-噻吩-3-基酯 TFA 盐 (2.0mg, 1%) 通过反相 HPLC 分离, 为白色固体。

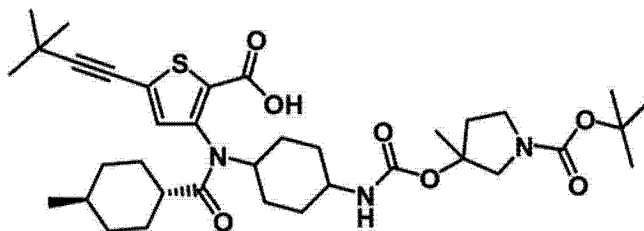
[0725] LC/MS=469.10 (M<sup>+</sup>-甲基环己基羰基)

[0726] 保留时间:3.70min

[0727] 梯度:0min-0.2min 5% ACN, 0.2min-3.95min 5%-100% ACN, 3.95min-5.20min 100% ACN, 5.20min-5.5min 100%-5% ACN, 5.5min-6min 5% ACN.

[0728] 实施例 75: 化合物 75-3-{4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-环己基氨基甲酰基氧基]-3-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成

[0729]



75

[0730] 将 3-[4-氨基-环己基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-2-甲酸 (150mg) 溶于 ACN (2.5mL)。将不均匀溶液搅拌 5min, 然后依次加入 DIEA (250 μL, 2.3mmol) 和 DMAP (催化剂)。将该反应体系搅拌 5min, 然后一次加入按照与方法 G 类似方式制备的 3-氯羰基氧基-3-甲基吡咯烷-甲酸叔丁酯 (≈ 200mg)。

将该反应体系在 rt 搅拌 15min, 通过 LC/MS 测定反应完成。减压除去溶剂。使该反应混合物分配在 EtOAc 与 2N HCl<sub>(水溶液)</sub> 之间。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机层, 过滤固体, 减压除去溶剂。3-{4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-环己基氨基甲酰基氧基]-3-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 TFA 盐 (84mg, 47%) 通过反相 HPLC 分离, 为白色固体。

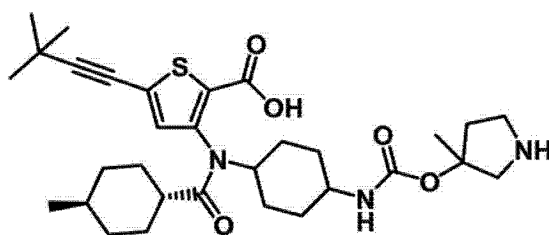
[0731] LC/MS=572.21 (M<sup>+</sup>-Boc)

[0732] 保留时间: 4.03min

[0733] 梯度: 0min-0.2min 5% ACN, 0.2min-3.95min 5%-100% ACN, 3.95min-5.20min 100% ACN, 5.20min-5.5min 100%-5% ACN, 5.5min-6min 5% ACN.

[0734] 实施例 76: 化合物 76-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(反式-4-环己烷羰基)-[4-(3-甲基-吡咯烷-3-基氧基羰基氨基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸

[0735]



76

[0736] 将 3-{4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-环己基氨基甲酰基氧基]-3-甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 TFA 盐 (50mg) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0mL) 和 4N HCl 的二噁烷溶液 (0.5mL) 中的混合物在 rt 搅拌 2h。通过 LC/MS 测定反应完成。减压除去溶剂。通过反相 HPLC 分离 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(反式-4-环己烷羰基)-[4-(3-甲基-吡咯烷-3-基氧基羰基氨基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸 TFA 盐 (32mg, 73%), 为白色固体。

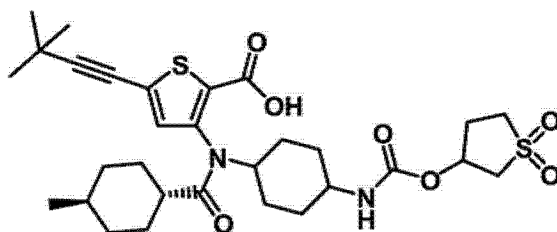
[0737] LC/MS=572.19 (M<sup>+</sup>+1)

[0738] 保留时间: 3.17/3.24min

[0739] 梯度: 0min-0.2min 5% ACN, 0.2min-3.95min 5%-100% ACN, 3.95min-5.20min 100% ACN, 5.20min-5.5min 100%-5% ACN, 5.5min-6min 5% ACN.

[0740] 实施例 77: 化合物 77-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[[4-(1,1-二氧代-四氢-1λ<sup>6</sup>-噻吩-3-基氧基羰基氨基)-环己基]-(反式-4-甲基环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸的合成

[0741]



77

[0742] 3-[4-氨基-环己基]-(反式-4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(3,3-二甲

基-丁-1-炔基)-噻吩-2-甲酸(200mg)溶于ACN(4.0mL)。将不均匀溶液搅拌5min,然后依次加入DIEA(500  $\mu$ L, 4.6mmol)和DMAP(催化剂)。将该反应体系搅拌5min,然后一次加入按照与方法G类似方式制备的3-氯羰基氧基-1,1-二氧化-四氢-1 $\lambda^6$ -噻吩( $\approx$ 200mg)。将该反应体系在rt搅拌15min,通过LC/MS测定反应完成。减压除去溶剂。使该反应混合物分配在EtOAc与2N HCl<sub>(水溶液)</sub>之间。用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层,过滤固体,减压除去溶剂。5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[[4-(1,1-二氧化-四氢-1 $\lambda^6$ -噻吩-3-基氧基羰基氨基)-环己基]-(反式-4-甲基环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸TFA盐(36mg, 19%)

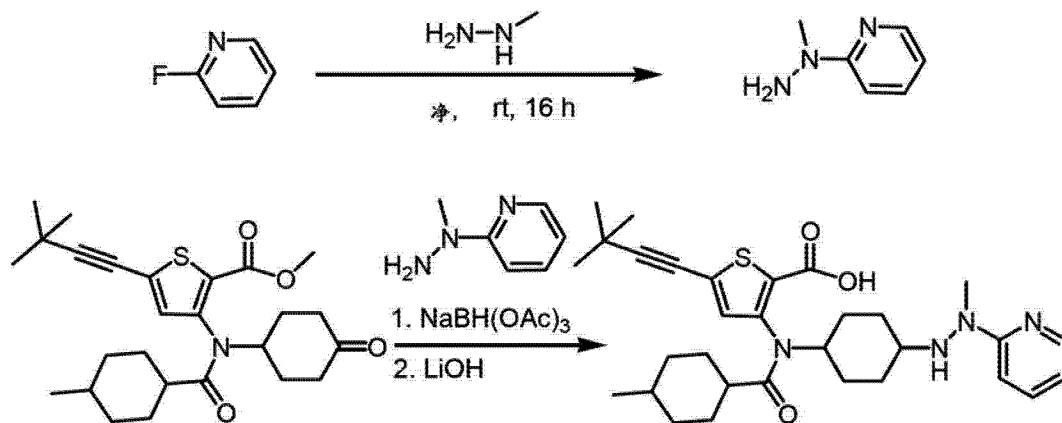
[0743] LC/MS=606.86(M<sup>+</sup>+1)

[0744] 保留时间:3.61min

[0745] 梯度:0min-0.2min 5% ACN, 0.2min-3.95min 5%-100% ACN, 3.95min-5.20min 100% ACN, 5.20min-5.5min 100%-5% ACN, 5.5min-6min 5% ACN.

[0746] 实施例 79: 化合物 79-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-{(4-甲基-环己烷羰基)-[4-(N'-甲基-N'-吡啶-2-基-肼基)-环己基]-氨基}-噻吩-2-甲酸的合成

[0747]



## 79

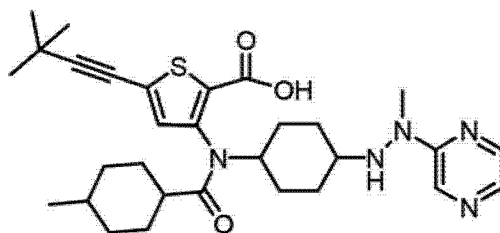
[0748] 在安装了水-冷凝器的烧瓶中共同混合2-溴吡啶(5mL, 52.4mmol)和甲基肼(20mL, 360mmol)。几分钟后,剧烈放热反应随甲基肼回流出现。当反应停止时,将该混合物静置16小时,减压除去过量的甲基肼。将冷却的残余物与氢氧化钠水溶液(30mL, 20%)一起搅拌,用乙醚(3x 100mL)萃取得到的溶液。干燥合并的萃取物(K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>),通过硅胶色谱法0-3% EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>纯化,得到4.8g N-甲基-N-吡啶-2-基-肼。

[0749] 用AcOH(200  $\mu$ L, 3.0mmol)、然后用NaBH(OAc)<sub>3</sub>(300mg, 4.08mmol)分2或3部分处理5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-甲基-环己烷羰基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(412mg, 0.90mmol)和N-甲基-N-吡啶-2-基-肼(222mg, 1.8mmol)在DCE(6mL)中的混合物。30min后,将NaHCO<sub>3</sub>(饱和水溶液, 4-8mL)加入到该混合物中,然后加入盐水(20mL),用乙酸乙酯(2x20mL)萃取粗产物。浓缩合并的有机层,将粗物质溶于3:2:1的THF:MeOH:水混合物(20mL),用氢氧化锂(4.5mmol, 188mg)处理,加热至60℃2小时。通过HPLC纯化残余物(Gemini柱, 35%乙腈:水, 2min, 35-50%乙腈:水, 2min, 50-100%乙腈:水 13min, 两种溶剂包含0.1%三氟乙酸)。得到189mg(37%收率)标题化合物,为其反式异构体(TFA盐):MS(m/z):551.3[M-H]<sup>+</sup>;HPLC保留时间:3.39min(2-98%乙腈:含有0.05%三氟乙酸的水)和71mg(14%收率)标题化合物,为其顺式异构体(TFA盐):MS(m/

z):551.3[M-H]<sup>+</sup>;HPLC 保留时间:3.52min(2-98%乙腈:含有0.05%三氟乙酸的水)。

[0750] 实施例 80: 化合物 80-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-甲基-环己烷羧基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸的合成

[0751]



[0752]

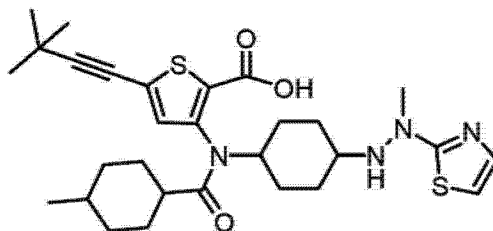
### 80

[0753] 在安装了水-冷凝器的烧瓶中共同混合 2-氯吡嗪 (1g, 8.3mmol) 和甲基胂 (1.31mL, 25mmol)。几分钟后,观察到放热。16h 后,减压除去过量的甲基胂。将冷却的残余物与氢氧化钠水溶液 (20mL, 20%) 一起搅拌,用乙醚 (6x 100mL) 萃取得到的溶液。干燥合并的萃取物 (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), 浓缩,得到亮橙色固体,为 370mg N-甲基-N-吡嗪-2-基-胂。

[0754] 用 AcOH(100 μL, 1.5mmol)、然后用 NaBH(OAc)<sub>3</sub>(120mg, 0.5mmol) 分 2 部分处理 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-甲基-环己烷羧基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (100mg, 0.22mmol) 和 N-甲基-N-吡嗪-2-基-胂 (41mg, 0.33mmol) 在 DCE (2mL) 中的混合物。5h 后,将 NaHCO<sub>3</sub> (饱和水溶液, 2mL) 加入到该混合物中,然后加入盐水 (20mL),用乙酸乙酯 (2x20mL) 萃取粗产物。浓缩合并的有机层,将粗物质溶于 3:2:1 的 THF:MeOH:水混合物 (20mL),用氢氧化锂 (1.1mmol, 46mg) 处理,加热至 60℃ 1 小时。通过 HPLC 纯化残余物 (Gemini 柱, 35% 乙腈:水, 2min, 35-50% 乙腈:水, 2min, 50-100% 乙腈:水 13min, 两种溶剂包含 0.1% 三氟乙酸)。得到 11mg 标题化合物,为其反式异构体 (TFA 盐):MS(m/z):552.2[M-H]<sup>+</sup>;HPLC 保留时间:26.05min(Phenomenex Luna C18, 2-98% 乙腈:含有 0.1% 三氟乙酸的水, 30min 梯度) 和 7mg 标题化合物,为其顺式异构体 (TFA 盐):MS(m/z):552.2[M-H]<sup>+</sup>;HPLC 保留时间:24.38min(Phenomenex Luna C18, 2-98% 乙腈:含有 0.1% 三氟乙酸的水, 30min 梯度)。

[0755] 实施例 81: 化合物 81-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-甲基-环己烷羧基)-(4-(N'-甲基-N'-三唑-2-基-胂基)-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸的合成

[0756]



### 81

[0757] 在安装了水-冷凝器的烧瓶中放入 2-氯噻唑 (0.9g, 7.52mmol), 滴加甲基胂 (1.31mL, 25mmol)。即刻观察到放热,甲基胂开始回流。当反应停止时,将该混合物静置 16 小时,减压除去过量的甲基胂。将冷却的残余物与氢氧化钠水溶液 (20mL, 20%) 一起搅拌,

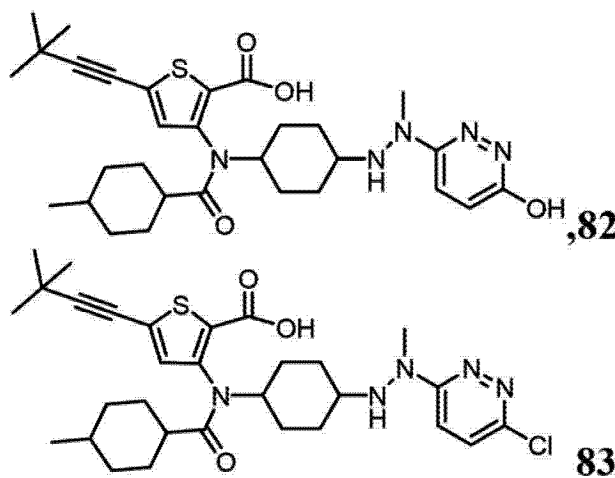
用乙醚 (6x100ml) 萃取得到的溶液。干燥合并的萃取物 ( $K_2CO_3$ ), 浓缩, 得到 485mg N-甲基-N-噻唑-2-基-肼。

[0758] 用 AcOH (200  $\mu$  L, 3.0mmol)、然后用  $NaBH(OAc)_3$  (120mg, 0.57mmol) 分 2 部分处理 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-甲基-环己烷羰基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (200mg, 0.44mmol) 和 N-甲基-N-噻唑-2-基-肼 (112mg, 0.87mmol) 在 DCE (4mL) 中的混合物。5h 后, 将  $NaHCO_3$  (饱和水溶液, 3mL) 加入到该混合物中, 然后加入盐水 (20mL), 用乙酸乙酯 (2x20mL) 萃取粗产物。浓缩合并的有机层, 将粗物质溶于 3:2:1 的 THF:MeOH:水混合物 (20mL), 用氢氧化锂 (2.2mmol, 92mg) 处理, 加热至 60°C 1 小时。通过 HPLC 纯化残余物 (Gemini 柱, 35% 乙腈:水, 2min, 35-50% 乙腈:水, 2min, 50-100% 乙腈:水 13min, 两种溶剂包含 0.1% 三氟乙酸)。得到 36mg 标题化合物, 为其反式异构体 (TFA 盐):MS(m/z):557.2[M-H]<sup>+</sup>;HPLC 保留时间:3.43min (2-98% 乙腈:含有 0.05% 三氟乙酸的水) 和 8mg 标题化合物, 为其顺式异构体 (TFA 盐):MS(m/z):557.2[M-H]<sup>+</sup>;HPLC 保留时间:3.41min (2-98% 乙腈:含有 0.05% 三氟乙酸的水)。

[0759] 实施例 82: 化合物 82-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-[N'-(6-羟基-哒嗪-3-基)-N'-甲基-肼基]-环己基)-(4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸

[0760] 实施例 83: 化合物 83-[(4-[N'-(6-氯-哒嗪-3-基)-N'-甲基-肼基]-环己基)-(4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-2-甲酸的合成

[0761]



[0762] 在安装了水-冷凝器的烧瓶中放入 3,6-二氯-哒嗪 (1g, 6.75mmol), 滴加甲基肼 (1.31mL, 25mmol)。即刻观察到放热, 甲基肼开始回流。当反应停止时, 将该混合物静置 16 小时, 减压除去过量的甲基肼。将冷却的残余物与氢氧化钠水溶液 (20mL, 20%) 一起搅拌, 用乙醚 (6x100ml) 萃取得到的溶液。干燥合并的萃取物 ( $K_2CO_3$ ), 浓缩, 得到 427mg N-(6-氯-哒嗪-3-基)-N-甲基-肼。

[0763] 用 AcOH (0.5mL, 8.4mmol)、然后用  $NaBH(OAc)_3$  (347mg, 1.64mmol) 分 2 部分处理 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-甲基-环己烷羰基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (500mg, 1.09mmol) 和 N-(6-氯-哒嗪-3-基)-N-甲基-肼 (260mg, 1.64mmol) 在 DCE (8mL) 中的混合物。5h 后, 将  $NaHCO_3$  (饱和水溶液, 10mL) 加入到该混合物中, 然后加入盐水 (20mL), 用乙酸乙酯 (2x50mL) 萃取粗产物。浓缩合并的有机层,

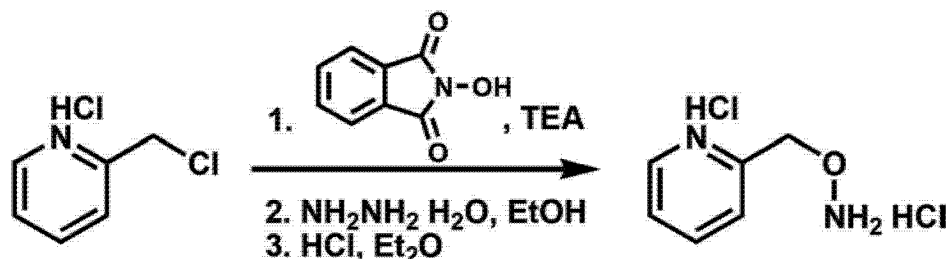
将粗物质溶于 4mL 乙酸,用 NaOAc (893mg, 10.9mmol) 处理,在密封试管内加热至 100℃ 16h。在冷却时,用乙酸乙酯稀释该混合物,用 NaHCO<sub>3</sub> (饱和水溶液) 中和。浓缩合并的有机层,将粗物质溶于 3:2:1 的 THF:MeOH:水混合物 (20mL),用氢氧化锂 (5.45mmol, 228mg) 处理,加热至 60℃ 1 小时。

[0764] 通过 HPLC 纯化粗物质 (Gemini 柱, 35% 乙腈:水, 2min, 35-50% 乙腈:水, 2min, 50-100% 乙腈:水 13min, 两种溶剂包含 0.1% 三氟乙酸)。得到 16mg 3-[{4-[N'-(6-氯-哒嗪-3-基)-N'-甲基-胍基]-环己基}-(4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-2-甲酸, 为反式异构体 (TFA 盐):MS(m/z):587.2[M-H]<sup>+</sup>;HPLC 保留时间:26.39min (Phenomenex Luna C18, 2-98% 乙腈:含有 0.1% 三氟乙酸的水, 30min 梯度);4mg 3-[{4-[N'-(6-氯-哒嗪-3-基)-N'-甲基-胍基]-环己基}-(4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-2-甲酸, 为顺式异构体 (TFA 盐):MS(m/z):587.2[M-H]<sup>+</sup>;HPLC 保留时间:24.03min (Phenomenex Luna C18, 2-98% 乙腈:含有 0.1% 三氟乙酸的水, 30min 梯度);44mg 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[{4-[N'-(6-羟基-哒嗪-3-基)-N'-甲基-胍基]-环己基}-(4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸, 为其反式异构体 (TFA 盐):MS(m/z):569.4[M-H]<sup>+</sup>;HPLC 保留时间:26.15min (Phenomenex Luna C18, 2-98% 乙腈:含有 0.1% 三氟乙酸的水, 30min 梯度) 和 71mg 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[{4-[N'-(6-羟基-哒嗪-3-基)-N'-甲基-胍基]-环己基}-(4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-噻吩-2-甲酸, 为其顺式异构体 (TFA 盐):MS(m/z):569.4[M-H]<sup>+</sup>;HPLC 保留时间:24.67min (Phenomenex Luna C18, 2-98% 乙腈:含有 0.1% 三氟乙酸的水, 30min 梯度)。

[0765] 羟基胺合成

[0766] 羟基胺 1:0-吡啶-2-基甲基羟基胺二盐酸盐的合成

[0767]



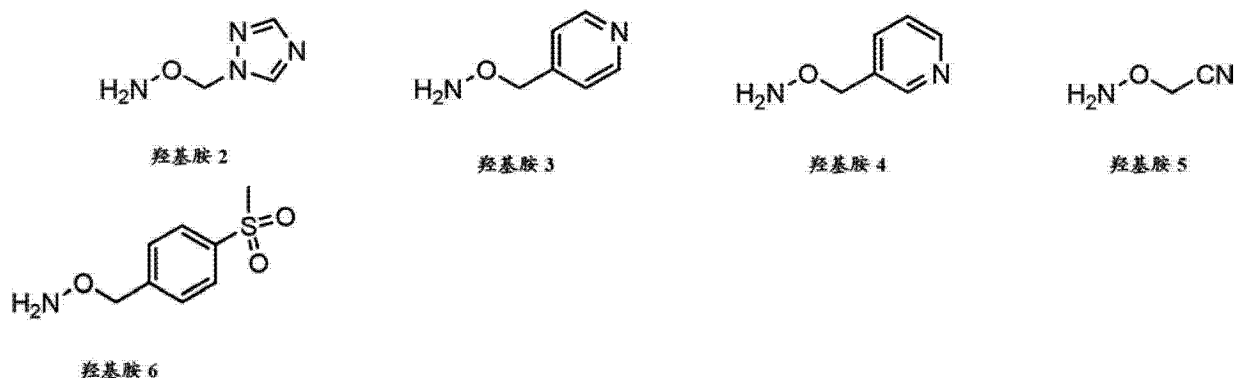
[0768] 在乙腈 (5mL) 中混合 2-氯甲基吡啶盐酸盐 (514mg, 3.13mmol)、N-羟基邻苯二甲酰亚胺 (515mg, 3.18mmol) 和三乙胺 (1.3mL, 9.3mmol), 在 80℃ 搅拌 2.5 小时。用乙酸乙酯稀释该反应混合物, 依次用 1N NaOH (水溶液)、水和盐水洗涤。用 MgSO<sub>4</sub> 干燥有机相, 过滤, 浓缩。使残余物从乙酸乙酯和己烷中重结晶, 得到 N-(吡啶-2-基甲氧基) 邻苯二甲酰亚胺 (364mg, 1.44mmol)。

[0769] 将一水合肼 (53 μL, 1.5mmol) 加入到 N-(吡啶-2-基甲氧基) 邻苯二甲酰亚胺 (356mg, 1.41mmol) 在乙醇 (2mL) 中的溶液中, 在 80℃ 在密封试管内搅拌 1 小时。用乙酸乙酯稀释该反应混合物, 使其吸附在硅胶上, 通过 SGC 纯化 (0-20% [8:1EtOH:NH<sub>4</sub>OH (水溶液)]/DCM)。浓缩级分后, 将残余物溶于乙醚, 用 4N HCl (Et<sub>2</sub>O) 处理, 得到 O-吡啶-2-基甲基羟基胺二盐酸盐 (152mg, 0.77mmol), 为白色固体。

[0770] 使用对 O-吡啶-2-基甲基羟基胺二盐酸盐所述相同的方法, 合成如下所示的羟基

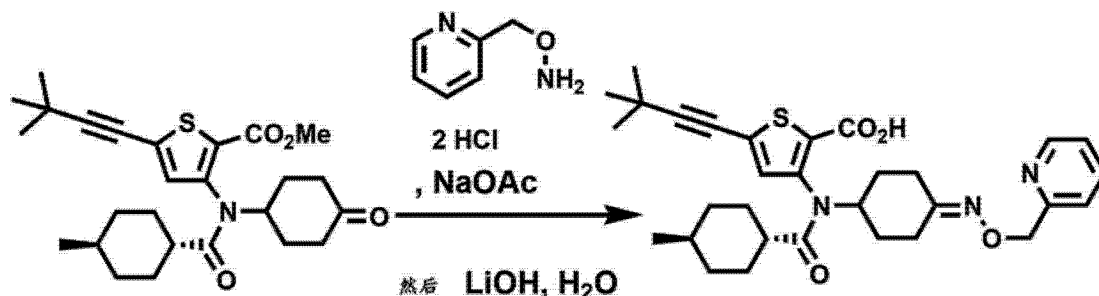
胺类。

[0771]



[0772] 实施例 112: 化合物 112-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羧基)-(4-(吡啶-2-基甲氧基亚氨基)-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸的合成

[0773]

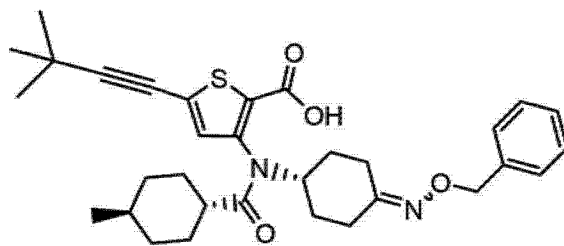


## 112

[0774] 在 2:1MeOH:DCM(3mL) 中混合 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(反式-4-甲基-环己烷羧基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯(264mg, 0.58mmol)、0-吡啶-2-基甲基羟基胺二盐酸盐(142mg, 0.72mmol)和乙酸钠(177mg, 2.2mmol),在 50° C 搅拌 1 小时。然后加入一水合氢氧化锂(240mg, 5.7mmol)和水(1mL),将该反应混合物在 50° C 持续搅拌 2 小时。然后使该反应混合物分配在乙酸乙酯与 5% 柠檬酸(水溶液)之间。用 4N NaOH(水溶液)中和水相,用乙酸乙酯萃取 3 次。用盐水洗涤合并的有机相,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,过滤,浓缩。通过 HPLC 纯化残余物(Gemini 柱;25% 乙腈:水,2min;25-100% 乙腈:水,16min;100% 乙腈,3min;两种溶剂包含 0.1% 三氟乙酸)。得到 234mg(2 步内 19% 收率)标题化合物,为白色粉末(TFA 盐):MS(m/z):550.2[M+H]<sup>+</sup>;HPLC 保留时间:3.55min(2-98% 乙腈:含有 0.05% 三氟乙酸的水)。

[0775] 实施例 113: 化合物 113-3-(N-(4-苄氧基亚氨基)环己基)-4-甲基环己烷甲酰氨基)-5-(3,3-二甲基丁-1-炔基)噻吩-2-甲酸

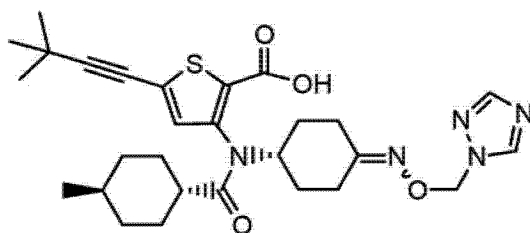
[0776]

**113**

[0777] 按照与实施例 112 相同的方式、使用 O-苄基羟基胺制备。MS(m/z):549.1[M+H]<sup>+</sup>; HPLC 保留时间:5.23min.

[0778] 实施例 114: 化合物 114-3-(N-(4-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲氧基亚氨基)环己基)-4-甲基环己烷甲酰氨基)-5-(3,3-二甲基丁-1-炔基)噻吩-2-甲酸

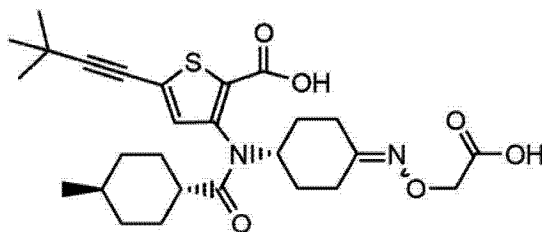
[0779]

**114**

[0780] 按照与实施例 112 相同的方式、使用羟基胺 2 制备。MS(m/z):540.1[M+H]<sup>+</sup>;HPLC 保留时间:4.29min.

[0781] 实施例 115: 化合物 115-3-(N-(4-(羧基甲氧基亚氨基)环己基)-4-甲基环己烷甲酰氨基)-5-(3,3-二甲基丁-1-炔基)噻吩-2-甲酸

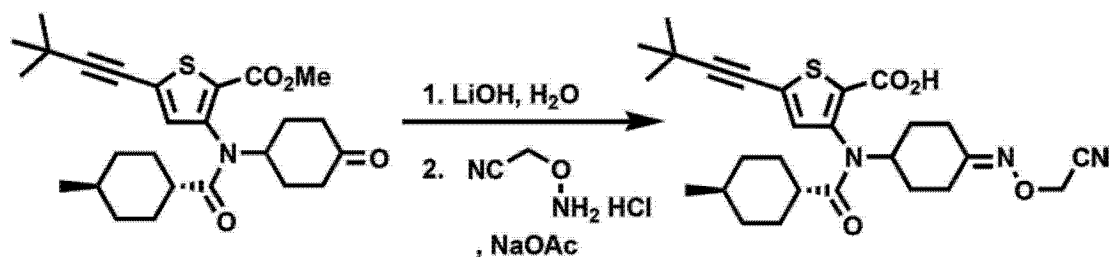
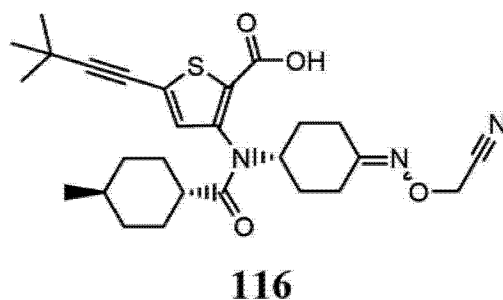
[0782]

**115**

[0783] 按照与实施例 112 相同的方式、使用羟基胺 5 制备。MS(m/z):517.0[M+H]<sup>+</sup>;HPLC 保留时间:4.28min.

[0784] 实施例 116: 化合物 116-3-(N-(4-(氰基甲氧基亚氨基)环己基)-4-甲基环己烷甲酰氨基)-5-(3,3-二甲基丁-1-炔基)噻吩-2-甲酸

[0785]

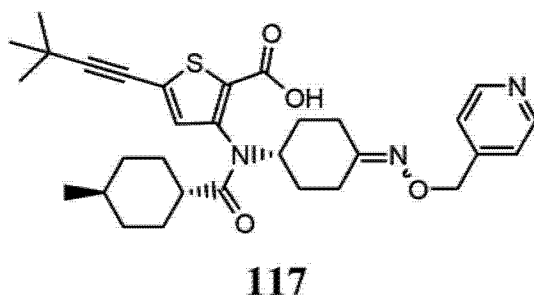


[0786] 将 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(反式-4-甲基-环己烷羰基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (519mg, 1.13mmol) 溶于 3:2:1 的 THF:MeOH:H<sub>2</sub>O 混合物 (25mL)。加入氢氧化锂 (5mL, 1.0N 水溶液), 将该反应混合物在 60° C 搅拌 1 小时。然后使该反应混合物分配在乙酸乙酯与水之间。用 5% 柠檬酸 (水溶液) 中和水相, 用乙酸乙酯萃取 3 次。用盐水洗涤合并的有机相, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 505mg 的 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(反式-4-甲基-环己烷羰基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸, 不经进一步纯化进行下一步。

[0787] 在 2:1MeOH:DCM (7.5mL) 中混合 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(反式-4-甲基-环己烷羰基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (505mg, 1.02mmol)、O-氰基甲基羟基胺盐酸盐 (174mg, 1.32mmol) 和乙酸钠 (212mg, 2.6mmol), 在 50° C 搅拌 1 小时。然后使该反应混合物分配在乙酸乙酯与水之间。用乙酸乙酯将水相萃取 3 次, 用盐水洗涤合并的有机层, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。通过 HPLC 纯化残余物 (Gemini 柱; 25% 乙腈: 水, 2min; 25-100% 乙腈: 水, 16min; 100% 乙腈, 3min; 两种溶剂包含 0.1% 三氟乙酸)。得到 159mg (2 步内 28% 收率) 标题化合物, 为白色粉末: MS (m/z): 495.7 [M-H]<sup>-</sup>; HPLC 保留时间: 4.68min (2-98% 乙腈: 含有 0.05% 三氟乙酸的水)。

[0788] 实施例 117: 化合物 117-5-(3,3-二甲基丁-1-炔基)-3-(4-甲基-N-(4-(吡啶-4-基甲氧基亚氨基)环己基)环己烷甲酰氨基)噻吩-2-甲酸

[0789]

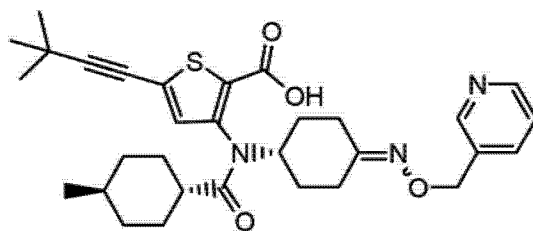


[0790] 按照与实施例 112 相同的方式、使用羟基胺 3 制备。MS (m/z): 550.1 [M+H]<sup>+</sup>; HPLC

保留时间 :3.46min.

[0791] 实施例 118: 化合物 118-5-(3,3-二甲基丁-1-炔基)-3-(4-甲基-N-(4-(吡啶-3-基甲氧基亚氨基)环己基)环己烷甲酰氨基)噻吩-2-甲酸

[0792]

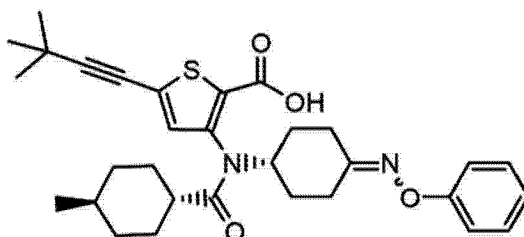


**118**

[0793] 按照与实施例 112 相同的方式、使用羟基胺 4 制备。MS (m/z): 550.1 [M+H]<sup>+</sup>; HPLC 保留时间 :3.47min.

[0794] 实施例 119: 化合物 119-5-(3,3-二甲基丁-1-炔基)-3-(4-甲基-N-(4-(苯氧基亚氨基)环己基)环己烷甲酰氨基)噻吩-2-甲酸

[0795]

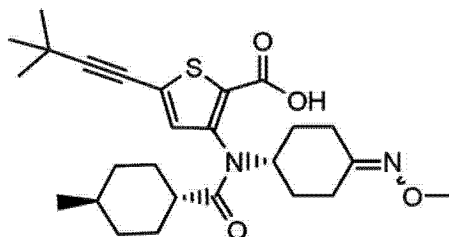


**119**

[0797] 按照与实施例 112 相同的方式、使用 O-苯基羟基胺制备。MS (m/z): 535.0 [M+H]<sup>+</sup>; HPLC 保留时间 :5.38min.

[0798] 实施例 120: 化合物 120-5-(3,3-二甲基丁-1-炔基)-3-(N-(4-(甲氧基亚氨基)环己基)-4-甲基环己烷甲酰氨基)噻吩-2-甲酸

[0799]

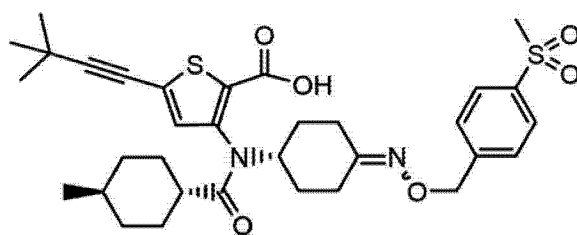


**120**

[0800] 按照与实施例 112 相同的方式、使用 O-甲基羟基胺制备。MS (m/z): 473.0 [M+H]<sup>+</sup>; HPLC 保留时间 :4.79min.

[0801] 实施例 121: 化合物 121-3-(N-(4-(4-(甲基磺酰基)苄氧基亚氨基)环己基)-4-甲基环己烷甲酰氨基)-5-(3,3-二甲基丁-1-炔基)噻吩-2-甲酸

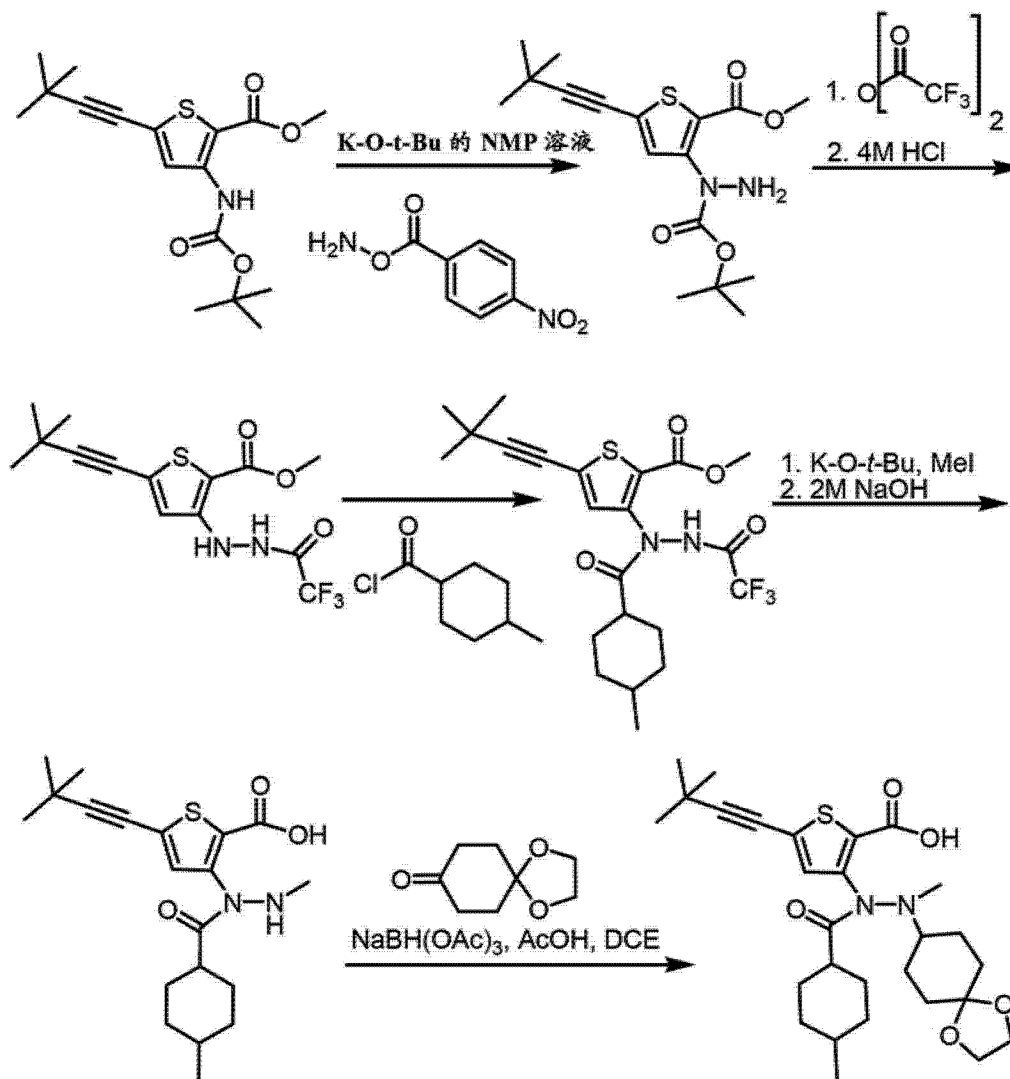
[0802]

**121**

[0803] 按照与实施例 112 相同的方式、使用羟基胺 6 制备。MS(m/z):627.0[M+H]<sup>+</sup>;HPLC 保留时间:4.75min.

[0804] 实施例 122: 化合物 122-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N'-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-N'-甲基-N-(4-甲基-环己烷羰基)-肼基]-噻吩-2-甲酸的合成

[0805]

**122**

[0806] 向 3-叔丁氧基羰基氨基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (4.3g, 12.8mmol) 在 NMP(64mL) 中的溶液中加入 K-OtBu(1.6g, 14.1mmol)。10min 后,滴加 0-4-硝基苯甲酰基羟基胺 (3.0g, 16.6mmol) 在 NMP(16mL) 中的溶液,将该反应体系搅拌 16h。用 LiCl 溶液 (5% 的水溶液, 50mL) 使反应停止,用 EtOAc(50mL) 稀释。用 5%LiCl 溶液

洗涤粗产物 3X 50mL, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 通过硅胶色谱法 0-30%EtOAc/ 己烷纯化, 得到 3-(N-叔丁氧基羰基-胍基)-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (2.6g, 7.4mmol)。

[0807] 将在  $\text{Et}_2\text{O}$  (37mL) 中的 3-(N-叔丁氧基羰基-胍基)-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (2.6g, 7.4mmol) 冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 用三氟乙酐 (1.9g, 8.9mmol) 处理 1h。浓缩该反应体系, 用净 TFA (4.3g, 37mmol) 溶解, 加热至  $60^\circ\text{C}$ 。15min 后, 将该反应体系冷却至 rt, 用甲苯 (30mL) 稀释, 浓缩, 将该步骤重复 3 次, 得到结晶 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N'-(2,2,2-三氟-乙酰基)-胍基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (2.1g, 6.0mmol)。

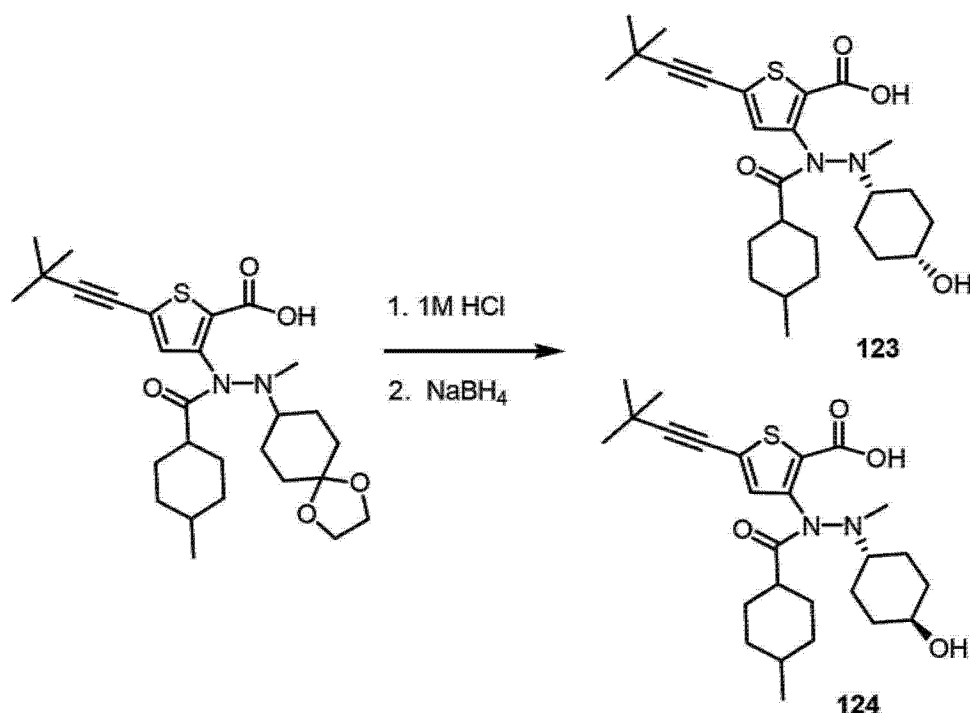
[0808] 将 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N'-(2,2,2-三氟-乙酰基)-胍基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (2.1g, 6.0mmol)、4-甲基-环己烷羰基氯 (1.45g, 9mmol)、DMAP (1.1g, 9mmol) 和 DCE (20mL) 的混合物加热至  $40^\circ\text{C}$  16h。冷却后, 浓缩该混合物, 通过硅胶色谱法 0-30%EtOAc/ 己烷纯化产物, 得到 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N-(4-甲基-环己烷羰基)-N'-(2,2,2-三氟-乙酰基)-胍基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (2.74g, 5.8mmol)。

[0809] 向 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N-(4-甲基-环己烷羰基)-N'-(2,2,2-三氟-乙酰基)-胍基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (1.6g, 3.4mmol) 在 THF (17mL) 中的溶液中加入 K-OtBu (4.1mmol, 1.0M 的 THF 溶液), 然后加入 MeI (1.0g, 6.8mmol)。在 rt 搅拌 16h 后, 用 EtOAc 稀释该反应体系, 用 20mL 盐水洗涤 1 次, 通过硅胶色谱法 0-20% EtOAc/ 己烷纯化, 得到 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N'-甲基-N-(4-甲基-环己烷羰基)-N'-(2,2,2-三氟-乙酰基)-胍基]-噻吩-2-甲酸甲酯。然后用 EtOAc (20mL) 稀释, 用 NaOH (6.8mL 的 2M 水溶液) 处理, 得到 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N'-甲基-N-(4-甲基-环己烷羰基)-胍基]-噻吩-2-甲酸。

[0810] 用  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (430mg, 2mmol) 将 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N'-甲基-N-(4-甲基-环己烷羰基)-胍基]-噻吩-2-甲酸 (300mg, 0.8mmol)、1,4-环己二酮-1,4-二亚乙基缩酮 (149mg, 1mmol)、AcOH (300mg, 5mmol) 在 DCE (2mL) 中的混合物处理 16h。用水 (10mL) 使反应停止, 用 EtOAc 萃取。然后通过 HPLC 纯化部分该物质 (Gemini 柱, 35% 乙腈: 水, 2min, 35-50% 乙腈: 水, 2min, 50-100% 乙腈: 水 13min, 两种溶剂包含 0.1% 三氟乙酸), 得到 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N'-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-N'-甲基-N-(4-甲基-环己烷羰基)-胍基]-噻吩-2-甲酸, 为其 TFA 盐: MS(m/z): 517.1  $[\text{M}-\text{H}]^+$ ; HPLC 保留时间: 4.73min (2-98% 乙腈: 含有 0.05% 三氟乙酸的水)。

[0811] 实施例 123 (化合物 123) 和 124 (化合物 124)-3-(2-(4-羟基环己基)-2-甲基-1-(4-甲基环己烷羰基)胍基)-5-(3,3-二甲基丁-1-炔基)噻吩-2-甲酸 (123) 和 3-(2-(4-羟基环己基)-2-甲基-1-(4-甲基环己烷羰基)胍基)-5-(3,3-二甲基丁-1-炔基)噻吩-2-甲酸 (124) 的合成

[0812]

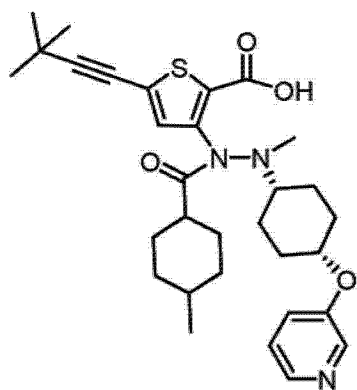
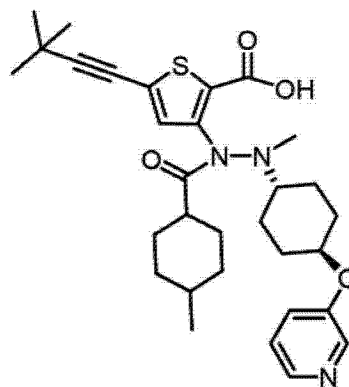


[0813] 用 1M HCl (2.5mL) 处理 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N'-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-N'-甲基-N-(4-甲基-环己烷羰基)-肼基]-噻吩-2-甲酸 (500mg, 1mmol) 在 1:1 的 THF 和 MeOH 混合物 (2.5mL) 中的混合物, 在 60° C 加热 3h。将该反应混合物冷却至室温, 用 EtOAc (10mL) 稀释, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 中和, 用盐水 (10mL) 洗涤 1 次, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩。将粗物质溶于湿 THF (5mL), 用 NaBH<sub>4</sub> (38mg, 1.1mmol) 在 0° C 处理 30min。通过 HPLC 纯化部分 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N'-(4-羟基-环己基)-N'-甲基-N-(4-甲基-环己烷羰基)-肼基]-噻吩-2-甲酸 (Gemini 柱, 35% 乙腈: 水, 2min, 35-50% 乙腈: 水, 2min, 50-100% 乙腈: 水 13min, 两种溶剂包含 0.1% 三氟乙酸), 得到 20mg, 为其 TFA 盐: MS (m/z): 475.7 [M-H]<sup>+</sup>; HPLC 保留时间: 4.33min (2-98% 乙腈: 含有 0.05% 三氟乙酸的水)。

[0814] 另外的 HPLC 纯化从实施例 124 (保留时间 27.89) 中分离了实施例 123 (保留时间: 27.89min)。

[0815] 实施例 125 和 126-5-(3,3-二甲基丁-1-炔基)-3-(2-甲基-1-(4-甲基环己烷羰基)-2-(4-(吡啶-3-基氧基)环己基)肼基)噻吩-2-甲酸 (化合物 125) 和 5-(3,3-二甲基丁-1-炔基)-3-(2-甲基-1-(4-甲基环己烷羰基)-2-(4-(吡啶-3-基氧基)环己基)肼基)噻吩-2-甲酸 (化合物 126) 的合成

[0816]

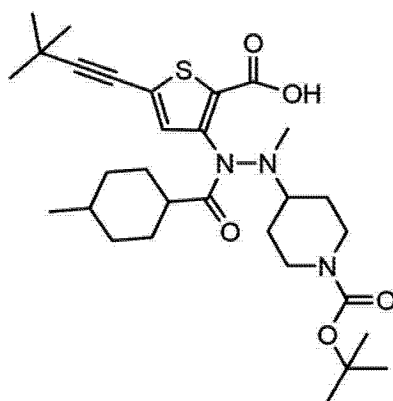
**125****126**

[0817] 用氢氧化钠(40mg, 1mmol, 60%油分散液)分2或3部分处理5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N'-(4-羟基-环己基)-N'-甲基-N-(4-甲基-环己烷羰基)-胍基]-噻吩-2-甲酸(100mg, 0.2mmol)和3-氟-吡啶(97  $\mu$ L, 1mmol)在DMF(0.6mL)中的混合物。将该混合物搅拌至起泡缓慢,密封,在100℃加热8h。冷却后,加入乙酸乙酯(2-3mL),谨慎用柠檬酸(10%水溶液, 2-3mL)使该混合物猝灭。加入水,用乙酸乙酯(2x30mL)萃取该混合物。用硫酸钠干燥合并的有机层,过滤,浓缩。通过HPLC纯化残余物(Gemini柱, 35%乙腈:水, 2min, 35-50%乙腈:水, 2min, 50-95%乙腈:水 13min, 两种溶剂包含0.1%三氟乙酸)。得到37mg标题化合物,为白色粉末(双-TFA盐):MS(m/z):552.1[M-H]<sup>+</sup>;HPLC保留时间:3.50min(2-98%乙腈:含有0.05%三氟乙酸的水)。

[0818] 另外的HPLC纯化从实施例126(保留时间22.62)中分离了实施例125(保留时间:22.46min)。

[0819] 实施例127: 化合物127-4-[N'-(2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-N-甲基-N'-(4-甲基-环己烷羰基)-胍基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

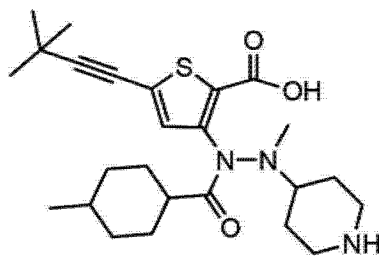
[0820]

**127**

[0821] 按照与实施例122类似的方式合成标题化合物,使用1-N-Boc-4-哌啶酮替代1,4-环己二酮-1-亚乙基缩酮:MS(m/z):560.1[M-H]<sup>+</sup>;HPLC保留时间:5.10min(2-98%乙腈:含有0.05%三氟乙酸的水)。

[0822] 实施例128: 化合物128-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N'-甲基-N-(4-甲基-环己烷羰基)-N'-哌啶-4-基-胍基]-噻吩-2-甲酸的合成

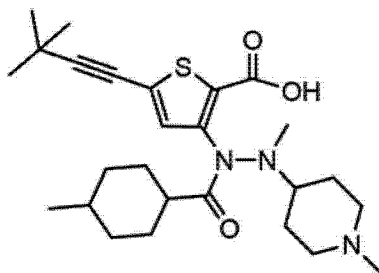
[0823]

**128**

[0824] 在 60° C 用 TFA (3mL, 4.6mmol) 将粗 4-[N'-[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-N-甲基-N'-(4-甲基-环己烷羰基)-胍基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (220mg, 500μmol) (实施例 127) 处理 10min。冷却后, 加入甲苯 (2-3mL), 浓缩该混合物, 将该步骤重复几次, 通过 HPLC 纯化部分这种粗物质 (Gemini 柱, 35% 乙腈: 水, 2min, 35-50% 乙腈: 水, 2min, 50-95% 乙腈: 水 13min, 两种溶剂包含 0.1% 三氟乙酸)。得到 20mg 标题化合物, 为白色粉末 (双-TFA 盐): MS(m/z): 460.2 [M-H]<sup>+</sup>; HPLC 保留时间: 3.15min (2-98% 乙腈: 含有 0.05% 三氟乙酸的水)。

[0825] 实施例 129: 化合物 129-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N'-甲基-N-(4-甲基-环己烷羰基)-N'-(1-甲基-哌啶-4-基)-胍基]-噻吩-2-甲酸的合成

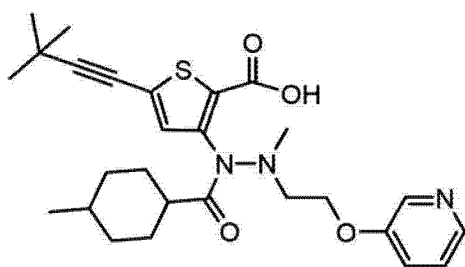
[0826]

**129**

[0827] 用 NaBH(OAc)<sub>3</sub> (36mg, 168μmol) 将 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N'-甲基-N-(4-甲基-环己烷羰基)-N'-(1-甲基-哌啶-4-基)-胍基]-噻吩-2-甲酸 (100mg, 225μmol) (实施例 128)、甲醛 (1.12mmol)、乙酸 (0.5mL, 8mmol) 在 DCE (3mL) 中的混合物处理 16h。用水 (10mL) 使反应停止, 用 EtOAc 萃取。然后通过 HPLC 纯化粗物质 (Gemini 柱, 35% 乙腈: 水, 2min, 35-50% 乙腈: 水, 2min, 50-100% 乙腈: 水 13min, 两种溶剂包含 0.1% 三氟乙酸), 得到 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N'-甲基-N-(4-甲基-环己烷羰基)-N'-(1-甲基-哌啶-4-基)-胍基]-噻吩-2-甲酸, 为其双-TFA 盐: MS(m/z): 474.2 [M-H]<sup>+</sup>; HPLC 保留时间: 3.17min (2-98% 乙腈: 含有 0.05% 三氟乙酸的水)。

[0828] 实施例 130: 化合物 130-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N'-甲基-N-(4-甲基-环己烷羰基)-N'-(2-(吡啶-3-基氧基)-乙基)-胍基]-噻吩-2-甲酸的合成

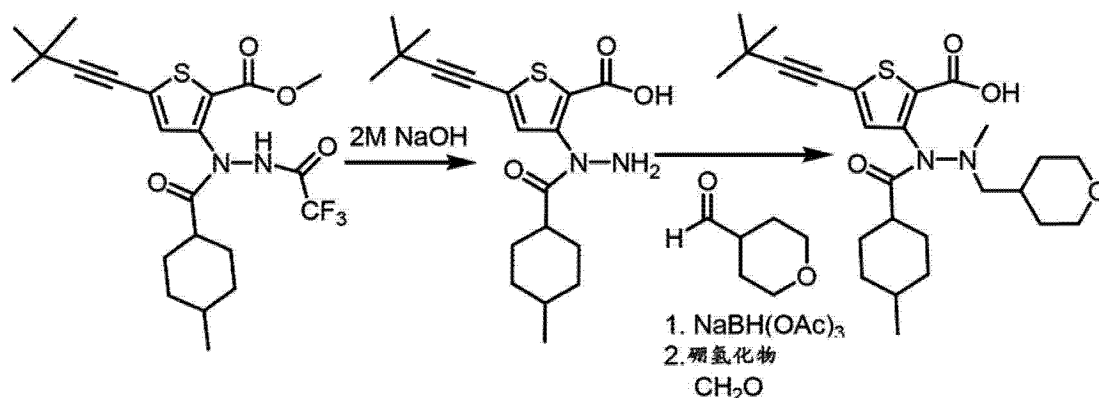
[0829]

**130**

[0830] 按照与实施例 122 类似的方式合成标题化合物,使用 (吡啶-3-基氧基)-乙醛替代 1,4-环己二酮-1-亚乙基缩酮:MS(m/z):498.1[M-H]<sup>+</sup>;HPLC 保留时间:3.31min(2-98% 乙腈:含有 0.05% 三氟乙酸的水)。

[0831] 实施例 131: 化合物 131-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N'-甲基-N-(4-甲基-环己烷羰基)-N'-(四氢-吡喃-4-基甲基)-胍基]-噻吩-2-甲酸的合成

[0832]

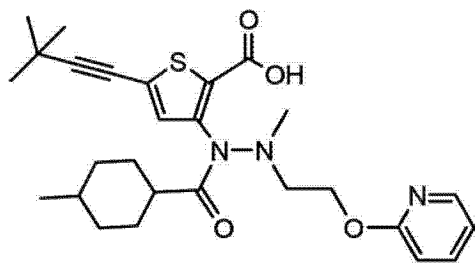
**131**

[0833] 向 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N-(4-甲基-环己烷羰基)-N'-(2,2,2-三氟-乙酰基)-胍基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (1.6g, 3.4mmol) 在 EtOAc (20mL) 中的溶液中加入 NaOH(6.8mL 的 2M 水溶液)。在 rt 搅拌 2h 后,用 1M HCl 水溶液中和该反应体系,用 EtOAc 萃取,用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,浓缩,得到 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N-(4-甲基-环己烷羰基)-胍基]-噻吩-2-甲酸 (1.1g, 3mmol),为灰白色固体。

[0834] 用 NaBH(OAc)<sub>3</sub>(42mg, 0.2mmol) 将 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N-(4-甲基-环己烷羰基)-胍基]-噻吩-2-甲酸 (50mg, 0.132mmol)、四氢-吡喃-4-醛 (19mg, 0.172mmol)、AcOH(24mg, 0.4mmol) 在 DCE(2mL) 中的混合物处理 16h。用水 (10mL) 使反应停止,用 EtOAc 萃取,浓缩。用 NaCNBH<sub>3</sub>(13mg, 0.198mmol) 处理溶于 iPrOH(3mL) 的粗物质、AcOH(47mg, 2.37mmol) 的混合物,然后加热至 50° C 16h。然后通过 HPLC 纯化产物 (Gemini 柱, 35% 乙腈:水, 2min, 35-50% 乙腈:水, 2min, 50-100% 乙腈:水 13min, 两种溶剂包含 0.1% 三氟乙酸),得到 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N'-甲基-N-(4-甲基-环己烷羰基)-N'-(四氢-吡喃-4-基甲基)-胍基]-噻吩-2-甲酸,为其 TFA 盐:MS(m/z):475.1[M-H]<sup>+</sup>;HPLC 保留时间:4.62min(2-98% 乙腈:含有 0.05% 三氟乙酸的水)。

[0835] 实施例 132: 化合物 132-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N'-甲基-N-(4-甲基-环己烷羰基)-N'-[2-(吡啶-2-基氧基)-乙基]-胍基]-噻吩-2-甲酸的合成

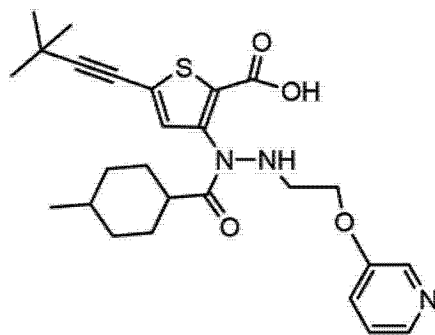
[0836]

**132**

[0837] 按照与实施例 131 类似的方式合成标题化合物, 使用 (吡啶-2-基氧基)-乙醛替代四氢-吡喃-4-醛: MS(m/z): 498.1 [M-H]<sup>+</sup>; HPLC 保留时间: 29.8min (2-98% 乙腈: 含有 0.05% 三氟乙酸的水) 30min 运行。

[0838] 实施例 133: 化合物 133-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N-(4-甲基-环己烷羰基)-N'-[2-(吡啶-3-基氧基)-乙基]-肼基]-噻吩-2-甲酸的合成

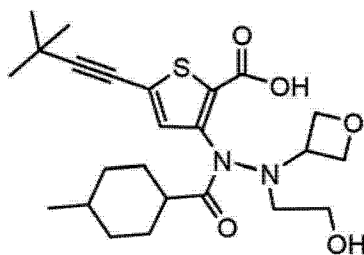
[0839]

**133**

[0840] 按照与实施例 131 类似的方式由 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N-(4-甲基-环己烷羰基)-N'-[2-(吡啶-3-基氧基)-乙基]-肼基]-噻吩-2-甲酸和 (吡啶-3-基氧基)-乙醛合成标题化合物。MS(m/z): 484.0 [M-H]<sup>+</sup>; HPLC 保留时间: 3.44min (2-98% 乙腈: 含有 0.05% 三氟乙酸的水)。

[0841] 实施例 134: 化合物 134-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N'-(2-羟基-乙基)-N-(4-甲基-环己烷羰基)-N'-氧杂环丁烷-3-基-肼基]-噻吩-2-甲酸的合成

[0842]

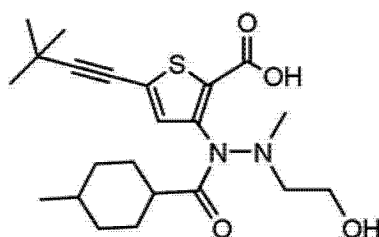
**134**

[0843] 按照与实施例 131 类似的方式合成标题化合物, 使用 3-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙醛替代四氢-吡喃-4-醛, 用 TBAF (1mmol, 0.1M 的 THF 溶液) 处理粗产物, 然后进行第二次还原酰胺化, 其中用氧杂环丁烷-3-酮替代甲醛: MS(m/z): 461.2 [M-H]<sup>-</sup>; HPLC 保留时间: 4.38min (2-98% 乙腈: 含有 0.05% 三氟乙酸的水)。

[0844] 实施例 135: 化合物 135-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N'-(2-羟基-乙

基)-N'-甲基-N-(4-甲基-环己烷羰基)-肼基]-噻吩-2-甲酸的合成

[0845]

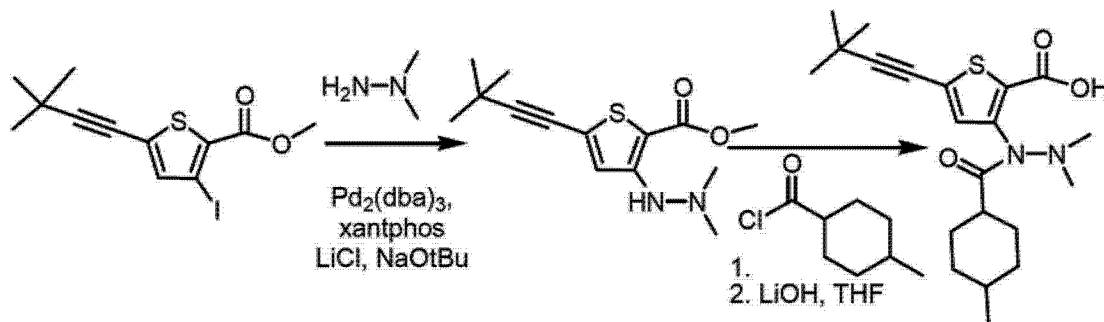


135

[0846] 按照与实施例 131 类似的方式合成标题化合物,使用 3-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙醛替代四氢-吡喃-4-醛,用 TBAF (1mmol, 0.1M 的 THF 溶液) 处理粗产物,然后用甲醛进行第二次还原酰胺化:MS(m/z):422.1 [M-H]<sup>+</sup>;HPLC 保留时间:4.06min (2-98% 乙腈:含有 0.05% 三氟乙酸的水)。

[0847] 实施例 136: 化合物 136-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N'-二甲基-N-(4-甲基-环己烷羰基)-肼基]-噻吩-2-甲酸的合成

[0848]

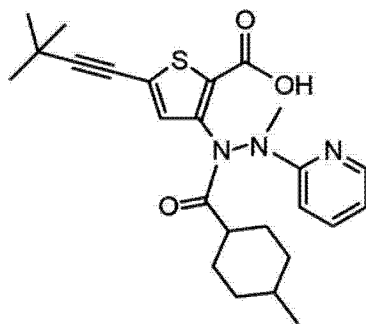


136

[0849] 将 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-碘-噻吩-2-甲酸甲酯 (0.200g, 0.574mmol)、LiCl (0.048, 1.14mmol)、N,N-二甲基肼 (0.043mL, 0.57mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.003g, 0.005mmol)、xantphos (0.008g, 0.005mmol) 和 NaOtBu (0.037g, 0.394mmol) 在甲苯 (3mL) 中的混合物加热至 80° C 16h。用乙酸乙酯稀释该反应体系,通过 C 盐垫过滤,浓缩。通过硅胶色谱法纯化粗物质 (0-15%EtOAc/己烷),得到 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-(N'-二甲基-肼基)-噻吩-2-甲酸甲酯,63% 收率。然后将其溶于吡啶 (5mL),用净反式-4-甲基-环己烷羰基氯 (0.132g, 0.825mmol) 处理。将该反应体系在 85° C 加热 16h,用饱和氯化铵溶液使反应停止。用 EtOAc 稀释该反应混合物,用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥、过滤且浓缩。然后将粗物质溶于 3:2:1 的 THF:MeOH:水混合物 (5mL),用一水合氢氧化锂 (0.69g, 1.65mmol) 处理,加热至 60° C 1 小时。减压蒸发有机挥发性物质,通过 HPLC 纯化粗物质,得到标题化合物。MS(m/z):456.0 [M+H]<sup>+</sup>;HPLC 保留时间:3.91min (2-98% 乙腈:含有 0.05% 三氟乙酸的水)。

[0850] 实施例 137: 化合物 137-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[N'-甲基-N-(4-甲基-环己烷羰基)-N'-吡啶-2-基-肼基]-噻吩-2-甲酸的合成

[0851]

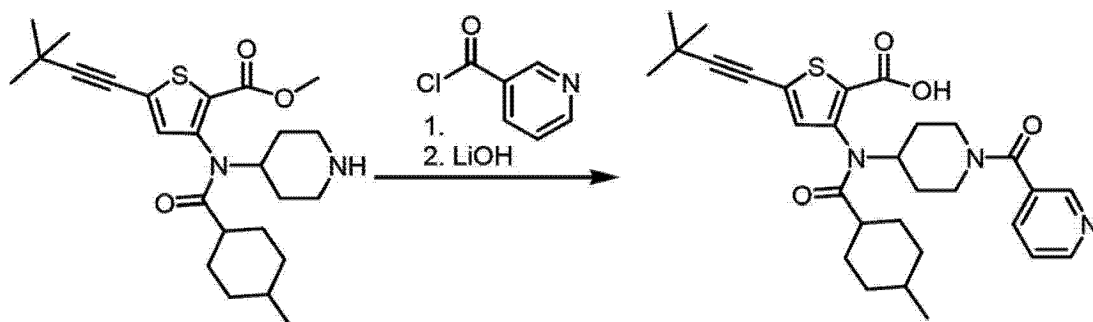


## 137

[0852] 将 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-碘-噻吩-2-甲酸甲酯 (0.100g, 0.28mmol), N,N-二乙二胺 (9  $\mu$ L, 0.086mmol)、N-甲基-N-吡啶-2-基-肼 (0.105g, 0.86mmol)、CuI (0.01g, 0.057mmol)、**4 A** ms (0.114mg) 和  $K_2CO_3$  (0.118g, 0.861mmol) 在 DMF (3mL) 中的混合物加热至 80° C 16h。用乙酸乙酯稀释该反应体系, 用 5%LiCl 洗涤 2 次, 浓缩, 通过硅胶色谱法纯化粗物质 (0-20%EtOH 的 DCM 溶液), 得到 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-(N'-甲基-N'-吡啶-2-基-肼基)-噻吩-2-甲酸甲酯, 50% 收率。然后将其溶于吡啶 (5mL), 用净反式-4-甲基-环己烷羰基氯 (0.132g, 0.825mmol) 处理。将该反应体系在 85° C 加热 16h, 用饱和氯化铵溶液使反应停止。用 EtOAc 稀释该反应混合物, 用水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。然后将粗物质溶于 3:2:1 的 THF:MeOH: 水混合物 (5mL), 用一水合氢氧化锂 (0.69g, 1.65mmol) 处理, 加热至 60° C 1 小时。减压蒸发有机挥发性物质, 通过 HPLC 纯化粗物质, 得到标题化合物。MS(m/z): 454.1 [M+H]<sup>+</sup>; HPLC 保留时间: 3.95min (2-98% 乙腈: 含有 0.05% 三氟乙酸的水)。

[0853] 实施例 140: 化合物 140-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-甲基-环己烷羰基)-哌啶-4-基]-氨基]-噻吩-2-甲酸的合成

[0854]



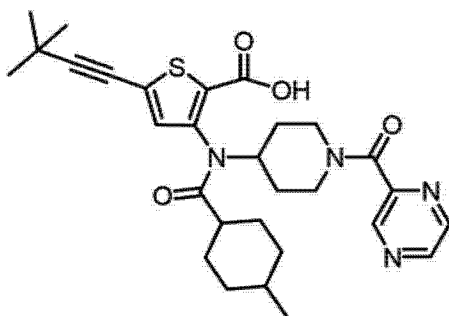
## 140

[0855] 用 DIEA (124  $\mu$ L, 0.7mmol) 处理 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-甲基-环己烷羰基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (63mg, 0.141mmol) 和吡啶-2-羰基氯 HCl 盐 (33mg, 0.184mmol) 在 DCM (2mL) 中的混合物。30min 后, 将  $NaHCO_3$  (饱和水溶液, 4-8mL) 加入到该混合物中, 然后加入盐水 (20mL), 用乙酸乙酯萃取粗产物 (2x20mL)。浓缩合并的有机层, 将粗物质溶于 3:2:1 的 THF:MeOH: 水混合物 (5mL), 用氢氧化锂 (42mg, 1mmol) 处理, 加热至 60° C 2 小时。通过 HPLC 纯化残余物 (Gemini 柱, 35% 乙腈: 水, 2min, 35-50% 乙腈: 水, 2min, 50-100% 乙腈: 水 13min, 两种溶剂包含 0.1% 三氟乙酸)。得到 40mg 标题化合物, 为其 TFA 盐: MS(m/z): 536.9 [M-H]<sup>+</sup>; HPLC 保留时间: 4.17min (2-98% 乙腈: 含有

0.05% 三氟乙酸的水)。

[0856] 实施例 141: 化合物 141-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-甲基-环己烷羰基)-[1-(吡嗪-2-羰基)-哌啶-4-基]-氨基]-噻吩-2-甲酸的合成

[0857]



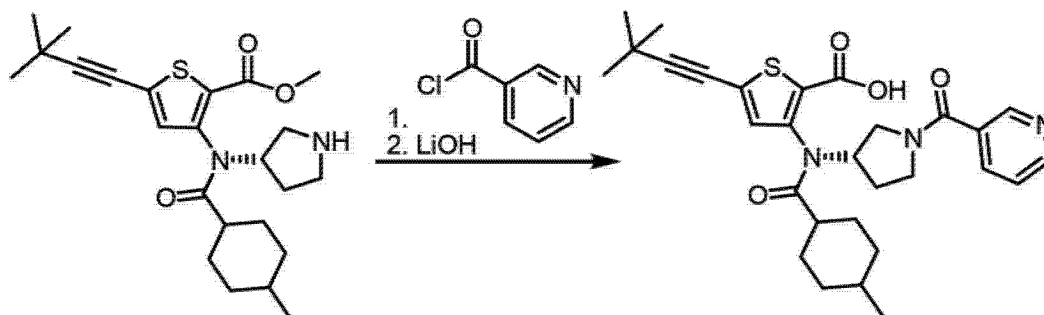
[0858]

### 141

[0859] 按照与实施例 140 类似的方式合成标题化合物, 使用吡嗪-2-羰基氯替代吡啶-2-羰基氯 HCl 盐: MS(m/z): 538.0 [M-H]<sup>+</sup>; HPLC 保留时间: 3.52min (2-98% 乙腈: 含有 0.05% 三氟乙酸的水) 30min 运行。

[0860] 实施例 142: 化合物 142-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-甲基-环己烷羰基)-[1-(吡啶-3-羰基)-吡咯烷-3-基]-氨基]-噻吩-2-甲酸的合成

[0861]

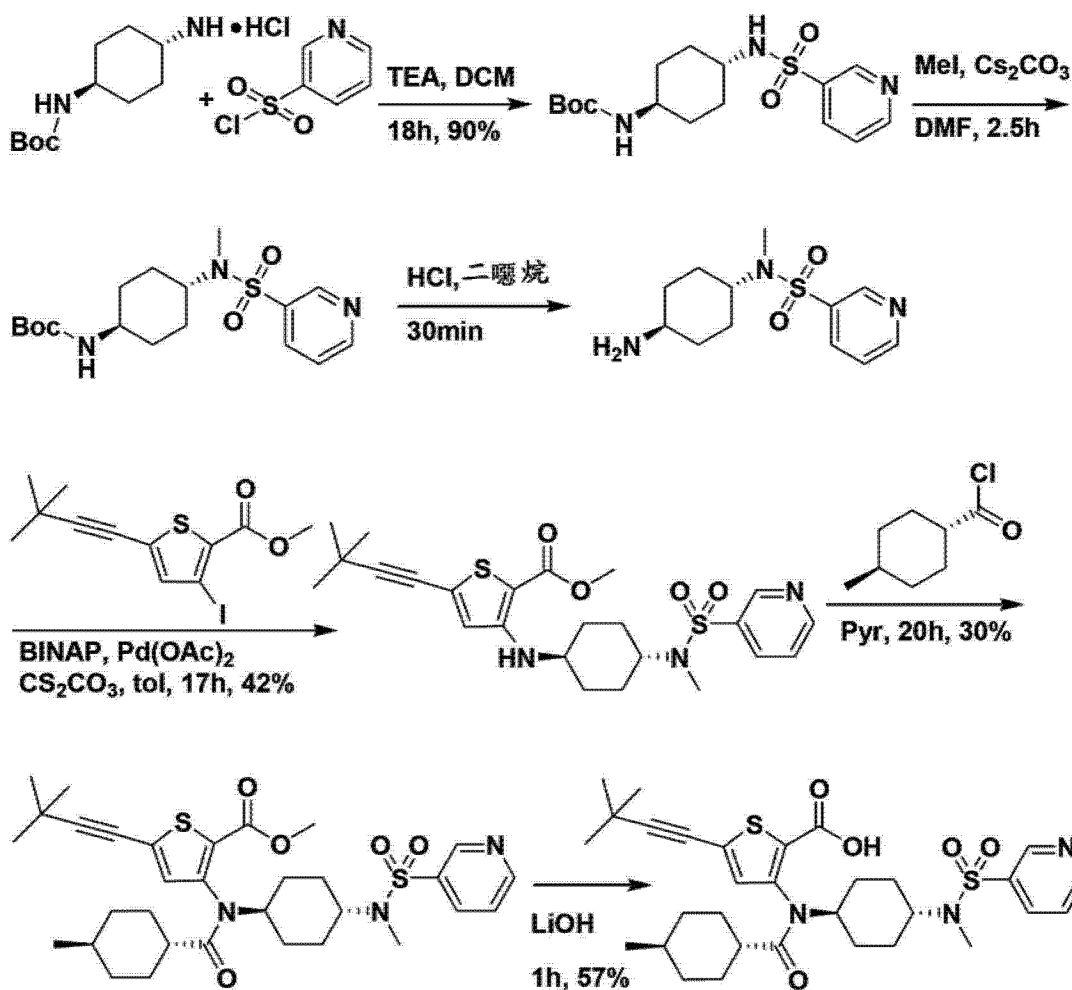


### 142

[0862] 用 DIEA (124  $\mu$ L, 0.8mmol) 处理 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-甲基-环己烷羰基)-吡咯烷-3-基-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (74mg, 0.158mmol) 和吡啶-2-羰基氯 HCl 盐 (56mg, 0.31mmol) 在 DCM (2mL) 中的混合物。30min 后, 将 NaHCO<sub>3</sub> (饱和水溶液, 4-8mL) 加入到该混合物中, 然后加入盐水 (20mL), 用乙酸乙酯萃取粗产物 (2x20mL)。浓缩合并的有机层, 将粗物质溶于 3:2:1 的 THF:MeOH: 水混合物 (5mL), 用氢氧化锂 (42mg, 1mmol,) 处理, 加热至 60°C 2 小时。通过 HPLC 纯化残余物 (Gemini 柱, 35% 乙腈: 水, 2min, 35-50% 乙腈: 水, 2min, 50-100% 乙腈: 水 13min, 两种溶剂包含 0.1% 三氟乙酸)。得到 37mg 标题化合物, 为其 TFA 盐: MS(m/z): 522.0 [M-H]<sup>+</sup>; HPLC 保留时间: 3.58min (2-98% 乙腈: 含有 0.05% 三氟乙酸的水)。

[0863] 实施例 164: 化合物 164-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-((4-反式-甲基-环己烷羰基)-[4-反式-[甲基-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-环己基]-氨基)-噻吩-2-甲酸的合成

[0864]



## 164

[0865] 在氮气气氛中将 (4-反式-氨基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯 (705mg, 2.8mmol) 和三乙胺溶于 DCM (30mL), 冷却至 0° C。10 分钟后, 加入吡啶-3-磺酰氯 (1.00g, 5.6mmol)。将该反应体系温至室温, 搅拌 18h。通过 LC/MS 发现反应完成。用水 (2x 10mL) 洗涤该反应体系。用硫酸钠干燥有机层, 过滤。通过沉淀将 [4-反式-(吡啶-3-磺酰基氨基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯 (927mg, 90%) 纯化成白色固体。LC/MS=300 (M<sup>+</sup>-55)

[0866] 在氮气气氛中将 [4-反式-(吡啶-3-磺酰基氨基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯 (1.08g, 3.04mmol) 溶于 DMF (30mL)。将该溶液冷却至 0° C, 加入 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.97g, 9.12mmol)。10 分钟后, 加入碘甲烷 (947 μL, 15.19mmol)。10 分钟后, 将该反应体系温至室温。将该反应体系搅拌 2.5h, 直到通过 LC/MS 发现反应完成。用水使反应停止, 用乙酸乙酯萃取 (2x30mL)。用 5%LiCl 水溶液洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。通过硅胶色谱法纯化 {4-反式-[甲基-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-环己基}-氨基甲酸叔丁酯 (741mg, 66%), 得到白色固体。

[0867] LC/MS=314 (M<sup>+</sup>-55)

[0868] 将 {4-反式-[甲基-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-环己基}-氨基甲酸叔丁酯 (741mg, 2.01mmol) 溶于 4N HCl 的二噁烷溶液 (2.0mL, 8.00mmol)。将该反应体系搅拌 30min, 直到通过 LC/MS 发现反应完成。浓缩该反应体系, 不纯化而使用。LC/MS=269 (M<sup>+</sup>)

[0869] 在氩气气氛中在脱气的甲苯 (15mL) 中合并 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔

基)-3-碘-噻吩-2-甲酸甲酯(469mg, 1.35mmol)、BINAP(126mg, 0.2mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(55mg, 0.2mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.20g, 6.75mmol)。向该反应体系中加入吡啶-3-磺酸(4-反式-氨基-环己基)-甲基-酰胺的HCl盐(粗品, 最大2.01mmol)。15分钟后, 将该反应体系加热至100°C。17h后, 通过LC/MS发现反应完成。将该反应体系冷却至室温, 过滤。浓缩该反应体系。通过硅胶色谱法纯化5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-{4-反式-[甲基-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-环己基氨基}-噻吩-2-甲酸甲酯(281mg, 42%), 得到黄色固体。LC/MS=490(M<sup>+</sup>+1)

[0870] 在氮气气氛中将5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-{4-反式-[甲基-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-环己基氨基}-噻吩-2-甲酸甲酯(281mg, 0.57mmol)溶于吡啶(5mL)。向该反应体系中加入4-反式-甲基-环己烷羧基氯(138mg, 0.86mmol)。将该反应体系加热至90°C 20h。将该反应体系冷却至室温, 用EtOAc稀释。用水(2x5mL)洗涤该反应体系。用硫酸钠干燥有机层, 过滤, 浓缩。通过硅胶色谱法纯化5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-((4-反式-甲基-环己烷羧基)-{4-反式-[甲基-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-环己基}-氨基)-噻吩-2-甲酸甲酯(105mg, 30%), 得到黄色固体。

[0871] LC/MS=613(M<sup>+</sup>)

[0872] 将5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-((4-反式-甲基-环己烷羧基)-{4-反式-[甲基-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-环己基}-氨基)-噻吩-2-甲酸甲酯(105mg, 0.18mmol)溶于THF(1mL)和MeOH(0.5mL)。向该反应体系中加入LiOH(20mg, 0.88mmol)的水(1mL)溶液。将该反应体系搅拌1h。用0.88mL的1N HCl水溶液中和该反应体系。浓缩该溶液。通过HPLC纯化5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-((4-反式-甲基-环己烷羧基)-{4-反式-[甲基-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-环己基}-氨基)-噻吩-2-甲酸(62mg, 57%), 得到白色粉末。

[0873] LC/MS=597(M<sup>+</sup>-2) 负电离

[0874] 保留时间: 2.62min

[0875] LC: Thermo Electron Surveyor HPLC

[0876] MS: Finnigan LCQ Advantage MAX 质谱仪

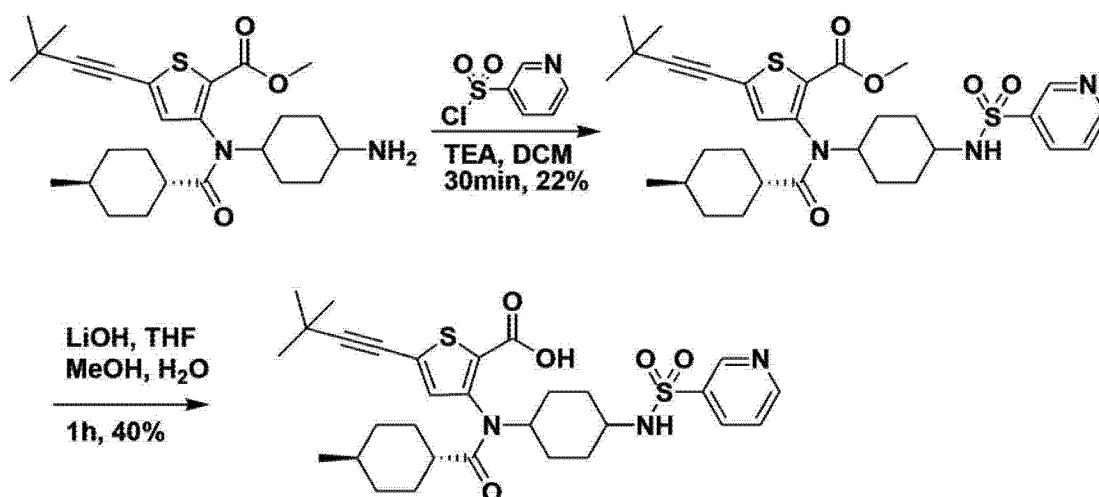
[0877] 柱: Phenomenex Polar RP 30mm X 4.6mm

[0878] 溶剂: 含有0.1%甲酸的乙腈, 含有0.1%甲酸的水

[0879] 梯度: 0min-0.1min 5% ACN, 0.1min-1.95min 5%-100% ACN, 1.95min-3.5min 100% ACN, 3.5min-3.55min 100%-5% ACN, 3.55min-4min 5% ACN.

[0880] 实施例 165: 化合物 165-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-{(4-反式-甲基-环己烷羧基)-[4-(吡啶-3-磺酰基氨基)-环己基]-氨基}-噻吩-2-甲酸的合成

[0881]



## 165

[0882] 在氮气气氛中将 3-[(4-氨基-环己基)-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-2-甲酸甲酯 (200mg, 0.44mmol) 和 TEA (245  $\mu$ L, 1.76mmol) 溶于 DCM (3mL), 冷却至 0 $^{\circ}$ C。向反应体系中加入吡啶-3-磺酰氯 (155mg, 0.88mmol)。将该反应体系温至室温, 搅拌 30 分钟。浓缩该反应体系。通过硅胶色谱法纯化 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-[4-(吡啶-3-磺酰基氨基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (50mg, 22%), 得到黄色固体。LC/MS=600 ( $M^{+}+1$ )

[0883] 将 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-[4-(吡啶-3-磺酰基氨基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸甲酯 (50mg, 0.1mmol) 溶于 THF (1mL) 和 MeOH (1mL)。向反应体系中加入 LiOH (12mg, 0.5mmol) 的水 (1mL) 溶液。将该反应体系搅拌 1 小时。用 1N HCl 的水溶液 (0.5mL) 使反应停止。通过 HPLC 纯化 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-[4-(吡啶-3-磺酰基氨基)-环己基]-氨基]-噻吩-2-甲酸 (23mg, 40%), 得到白色粉末。

[0884] LC/MS=584 ( $M^{+}-1$ ) 负电离

[0885] 保留时间: 2.52min

[0886] LC: Thermo Electron Surveyor HPLC

[0887] MS: Finnigan LCQ Advantage MAX 质谱仪

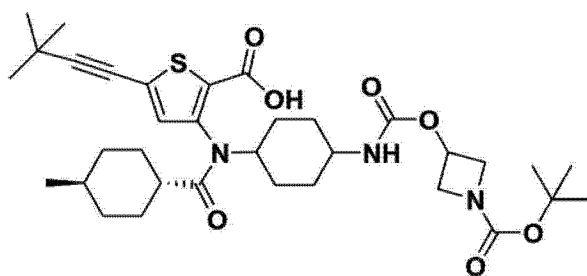
[0888] 柱: Phenomenex Polar RP 30mm X 4.6mm

[0889] 溶剂: 含有 0.1% 甲酸的乙腈, 含有 0.1% 甲酸的水

[0890] 梯度: 0min-0.1min 5% ACN, 0.1min-1.95min 5%-100% ACN, 1.95min-3.5min 100% ACN, 3.5min-3.55min 100%-5% ACN, 3.55min-4min 5% ACN.

[0891] 实施例 186: 化合物 186-3-{4-[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-甲基-环己烷羰基)-氨基}-环己基氨基甲酰基氧基}-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成

[0892]



186

[0893] 按照与 4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸哌啶-4-基酯类似的方式、使用方法 A 制备 3-{4-[[2-羧基-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-3-基]-(4-甲基-环己烷羰基)-氨基]-环己基氨基甲酰基氧基}-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯,除了使用 3-[(4-氨基-环己基)-(4-反式-甲基-环己烷羰基)-氨基]-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-噻吩-2-甲酸的 HCl 盐而不是 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-反式-甲基-环己烷羰基)-哌啶-4-基-氨基]-噻吩-2-甲酸的 HCl 盐,和使用 3-羟基-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯而不是 4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[0894] LC/MS(m/z):544[M-99]

[0895] 保留时间:2.52min

[0896] LC:Thermo Electron Surveyor HPLC

[0897] MS:Finnigan LCQ Advantage MAX 质谱仪

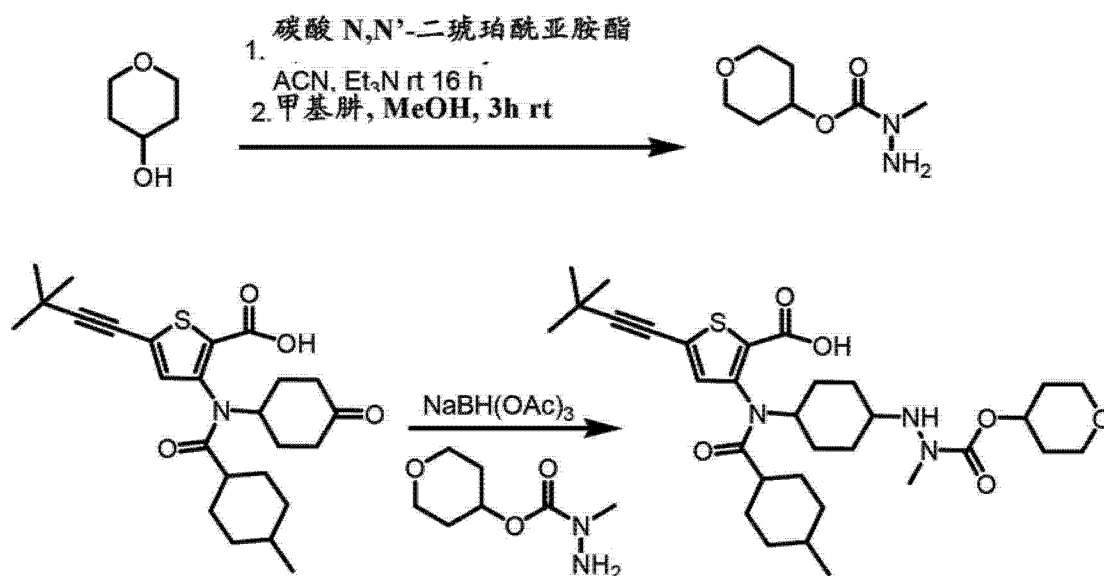
[0898] 柱:Phenomenex Polar RP 30mm X 4.6mm

[0899] 溶剂:含有 0.1% 甲酸的乙腈,含有 0.1% 甲酸的水

[0900] 梯度:0min-0.1min 5% ACN,0.1min-1.95min 5%-100%ACN,1.95min-3.5min 100% ACN,3.5min-3.55min 100%-5% ACN,3.55min-4min 5% ACN.

[0901] 实施例 217: 化合物 217-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-((4-甲基-环己烷羰基)-{4-[N'-甲基-N'-(四氢-吡喃-4-基氧基羰基)-肼基]-环己基}-氨基)-噻吩-2-甲酸的合成

[0902]

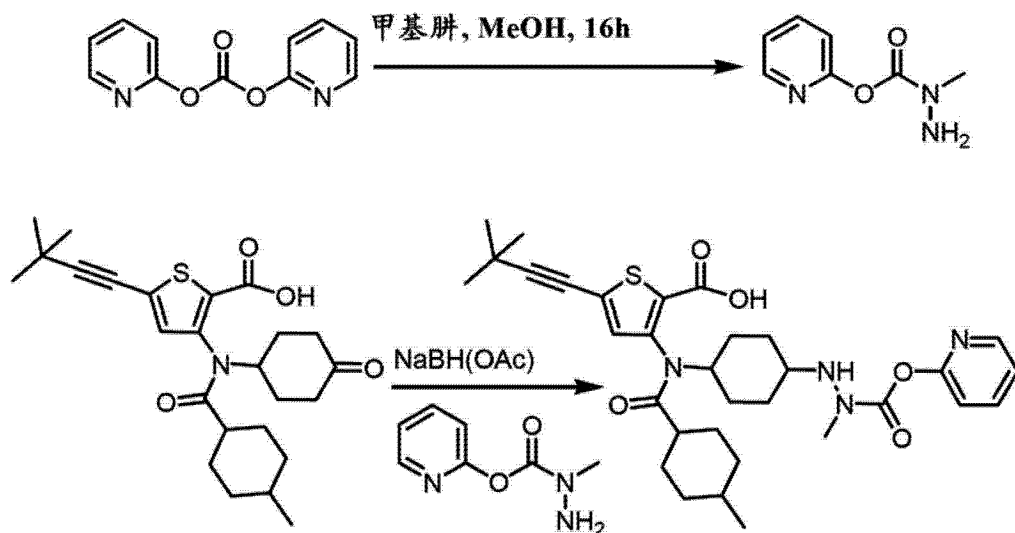
**217**

[0903] 向四氢-吡喃-4-醇 (0.215mL, 2.27mmol) 和碳酸 N,N'-二琥珀酰亚胺酯 (0.87g, 3.4mmol) 在 ACN (7mL) 中的溶液中加入三乙胺 (1mL, 6.81mmol)。在 rt 搅拌 16h 后, 用 LiCl 溶液 (5% 的水溶液, 10mL) 使反应停止, 用 EtOAc (20mL) 稀释。用 5% LiCl 溶液 2X 10mL 洗涤粗产物, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩。将粗物质用于下一步。

[0904] 用 NaBH(OAc)<sub>3</sub> (12mg, 56mmol) 将 5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-甲基-环己烷羰基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (100mg, 0.23mmol)、N-甲基-肼甲酸四氢-吡喃-4-基酯 (70mg, ~0.4mmol)、乙酸 (3 滴) 在 DCE (3mL) 中的混合物处理 16h。用水 (10mL) 使反应停止, 用 EtOAc 萃取。然后通过 HPLC 纯化粗物质 (Gemini 柱, 35% 乙腈: 水, 2min, 35-50% 乙腈: 水, 2min, 50-100% 乙腈: 水 13min, 两种溶剂包含 0.1% 三氟乙酸), 得到标题化合物, 为 TFA 盐: MS(m/z): 603.1 [M-H]<sup>+</sup>; HPLC 保留时间: 27.4min (2-98% 乙腈: 含有 0.05% 三氟乙酸的水) 30min 运行。

[0905] 实施例 218: 化合物 218-5-(3,3-二甲基-丁-1-炔基)-3-((4-甲基-环己烷羰基)-(4-[N'-甲基-N'-(吡啶-2-基氧基羰基)-肼基]-环己基)-氨基)-噻吩-2-甲酸的合成

[0906]



## 218

[0907] 向碳酸二异-2-吡啶基酯 (300mg, 1.38mmol) 在 MeOH (10mL) 中的溶液中加入甲基胂 (94μL, 1.8mmol)。在 rt 搅拌 16h 后, 浓缩该反应体系, 将粗物质用于下一步。

[0908] 用 NaBH(OAc)<sub>3</sub> (12mg, 56mmol) 将 5-(3, 3-二甲基-丁-1-炔基)-3-[(4-甲基-环己烷羰基)-(4-氧代-环己基)-氨基]-噻吩-2-甲酸 (100mg, 0.23mmol)、N-甲基-胂甲酸吡啶-2-基酯 (67mg, ~0.4mmol)、乙酸 (3 滴) 在 DCE (3mL) 中的混合物处理 16h。用水 (10mL) 使反应停止, 用 EtOAc 萃取。然后通过 HPLC 纯化粗物质 (Gemini 柱, 35% 乙腈: 水, 2min, 35-50% 乙腈: 水, 2min, 50-100% 乙腈: 水 13min, 两种溶剂包含 0.1% 三氟乙酸), 得到标题化合物, 为 TFA 盐: MS (m/z): 595.1 [M-H]<sup>+</sup>; HPLC 保留时间: 28.9min (2-98% 乙腈: 含有 0.05% 三氟乙酸的水) 30min 运行。

[0909] 生物实施例

[0910] 抗病毒活性

[0911] 本发明的另一个方面涉及抑制病毒感染的方法, 所述方法包括下述步骤: 用本发明的组合物处理疑似需要这种抑制的样品或受试者。

[0912] 在本发明的上下文中, 疑似含有病毒的样品包括天然材料或人造材料, 例如活生物; 组织或细胞培养物; 生物样品, 例如生物材料样品 (血液、血清、尿、脑脊液、眼泪、痰、唾液、组织样品等); 实验室样品; 食物、水或空气样品; 生物产物样品, 例如细胞提取物, 特别是合成所需糖蛋白的重组细胞等。典型地, 样品疑似含有诱发病毒感染的生物, 经常是病原性生物例如肿瘤病毒。样品可以包含在任意的介质 (包括水和有机溶剂/水混合物) 中。样品包括活的生物 (例如人) 和人造材料 (例如细胞培养物)。

[0913] 如果需要, 在施用所述组合物以后, 通过任意方法, 可以观察本发明化合物的抗病毒活性, 所述方法包括检测这种活性的直接方法和间接方法。检测这种活性的定量、定性和半定量方法均被考虑。典型地, 应用上述的筛选方法之一, 但是, 任何其他方法 (例如观察活生物的生理性能) 也是可以应用的。

[0914] 使用已知的标准筛选方案, 可以测量本发明化合物的抗病毒活性。例如, 使用下述的一般方案, 可以测量化合物的抗病毒活性。

[0915] 基于细胞的黄病毒免疫检测测定法

[0916] 用胰蛋白酶处理 BHK21 或 A549 细胞, 计数, 并在补充了 2% 胎牛血清 (FBS) 和 1%

青霉素 / 链霉素的 Hams F-12 培养基 (A549 细胞) 或 RPMI-1640 培养基 (BHK21 细胞) 中稀释至  $2 \times 10^5$  细胞 / mL。将  $2 \times 10^4$  细胞分配进清洁的 96-孔组织培养板的每个孔中, 并置于  $37^\circ\text{C}$ 、 $5\%\text{CO}_2$  过夜。次日, 在有不同浓度的实验化合物存在下, 以 0.3 的感染复数 (MOI), 用病毒感染细胞 1 小时, 并在  $37^\circ\text{C}$  和  $5\%\text{CO}_2$  再培养 48 小时。用 PBS 洗涤细胞 1 次, 用冷甲醇固定 10min。用 PBS 洗涤 2 次以后, 用含有 1%FBS 和 0.05% 吐温-20 的 PBS 在室温封闭固定的细胞 1 小时。然后以 1:20 至 1:100 的浓度, 加入在含有 1%FBS 和 0.05% 吐温-20 的 PBS 中的第一抗体溶液 (4G2), 持续 3 小时。然后用 PBS 洗涤细胞 3 次, 随后用辣根过氧化物酶 (HRP)-缀合的抗-小鼠 IgG (Sigma, 1:2000 稀释) 温育 1 小时。用 PBS 洗涤 3 次以后, 将 50 微升 3, 3', 5, 5'-四甲基联苯胺 (TMB) 底物溶液 (Sigma) 加入每个孔中 2 分钟。通过加入 0.5M 硫酸, 终止反应。在 450nm 吸光度读出平板, 用于病毒载量定量。测量以后, 用 PBS 洗涤细胞 3 次, 随后与碘化丙啶一起温育 5min。在 TecanSafire™ 读数器 (激发 537nm, 发射 617nm) 读出平板, 用于细胞数目定量。从平均吸光度相对于实验化合物的浓度的对数, 绘制剂量响应曲线。通过非线性回归分析, 计算  $\text{EC}_{50}$ 。可以使用阳性对照, 例如 N-壬基-脱氧野尻霉素。

[0917] 基于细胞的黄病毒细胞病变效应测定法

[0918] 为了针对西尼罗病毒或日本脑炎病毒进行测试, 用胰蛋白酶处理 BHK21 细胞, 并在补充了 2%FBS 和 1%青霉素 / 链霉素的 RPMI-1640 培养基中稀释至  $4 \times 10^5$  细胞 / mL 的浓度。为了针对登革热病毒进行测试, 用胰蛋白酶处理 Huh7 细胞, 并在补充了 5%FBS 和 1%青霉素 / 链霉素的 DMEM 培养基中稀释至  $4 \times 10^5$  细胞 / mL 的浓度。将 50 微升细胞悬浮液 ( $2 \times 10^4$  细胞) 分配在 96-孔底部透明的基于 PIT 聚合物的平板 (Nunc) 的每个孔中。在  $37^\circ\text{C}$ 、 $5\%\text{CO}_2$  在培养基中培养细胞过夜, 然后在有不同浓度的实验化合物存在下, 用  $\text{MOI}=0.3$  的西尼罗病毒 (例如 B956 菌株) 或日本脑炎病毒 (例如 Nakayama 菌株) 感染, 或用  $\text{MOI}=1$  的登革热病毒 (例如 DEN-2NGC 菌株) 感染。将含有病毒和化合物的平板在  $37^\circ\text{C}$ 、 $5\%\text{CO}_2$  进一步温育 72 小时。在温育结束时, 将 100 微升 CellTiter-Glo™ 试剂加入每个孔中。在定轨摇床上混合内容物 2 分钟, 以诱导细胞裂解。在室温温育平板 10 分钟, 以稳定发光信号。使用平板读数器, 记录发光读数。可以使用阳性对照, 例如 N-壬基-脱氧野尻霉素。

[0919] 在登革热感染小鼠模型中的抗病毒活性

[0920] 在登革热病毒感染的小鼠模型中, 在体内测试了化合物 (Schul 等人 J. Infectious Dis. 2007;195:665-74)。将 6-10 周龄 AG129 小鼠 (B&KUniversal Ltd, H11, UK) 单个地圈养在通风的笼子中。给小鼠腹膜内地注射 0.4mL TSV01 登革热病毒 2 悬浮液。在异氟烷麻醉下, 通过眶后穿刺, 采取血样。将血样收集在含有柠檬酸钠的试管中, 至 0.4% 的终浓度, 并立即在 6000g 离心 3 分钟, 以得到血浆。在 780 微升 RPMI-1640 培养基中稀释血浆 (20 微升), 并在液氮中快速冷冻, 用于菌斑试验分析。将剩余的血浆保藏用于细胞因子和 NS1 蛋白水平测定。小鼠发展登革热病毒血症, 该症状在几天内升高, 在感染后第 3 天达到峰值。

[0921] 为了测试抗病毒活性, 将本发明化合物溶解在媒介物流体中, 例如 10% 乙醇、30%PEG300 和 60%D5W (在水中的 5% 右旋糖; 或 6NHC1 (1.5 当量):1NNaOH (pH 调至 3.5):100mM 柠檬酸盐缓冲液 pH3.5 (0.9%v/v:2.5%v/v:96.6%v/v)。将 36 只 6-10 周龄 AG129 小鼠分成 6 组, 每组 6 只小鼠。用如上所述的登革热病毒感染所有小鼠 (第 0 天)。从第 0

天开始（第一次给药在即将开始登革热感染以前），通过经口管饲法，给第 1 组施用 200mL/小鼠的 0.2mg/kg 本发明化合物，每天 2 次（第一次在早晨，第二次在下午），连续 3 天。以相同方法，给第 2、3 和 4 组别施用 1mg/kg、5mg/kg 和 25mg/kg 的化合物。可以使用阳性对照，例如 (2R, 3R, 4R, 5R)-2-(2-氨基-6-羟基-嘌呤-9-基)-5-羟甲基-3-甲基-四氢-呋喃-3,4-二醇，其以与前述组相同的方法，通过经口管饲法，施用 200 微升/小鼠。另一组仅使用媒介物流体进行处理。

[0922] 在感染后第 3 天，在异氟烷麻醉下，通过眶后穿刺，从小鼠采取大约 100 微升血样（用柠檬酸钠抗凝结）。通过离心，从每个血样得到血浆，并在液氮中快速冷冻，用于菌斑试验分析。如 Schul 等人所述，通过菌斑试验，分析收集的血浆样品，也如 Schul 所述，分析细胞因子。使用 Platelina™ 试剂盒 (BioRad Laboratories)，分析 NS 1 蛋白水平。用细胞因子水平和/或 NS1 蛋白水平的降低，指示抗病毒效应。

[0923] 典型地，使用 5-50mg/kg（每天二次 (bid)）剂量的本发明的化合物，使病毒血症减轻约 5-100 倍，更典型地 10-60 倍，最典型地 20-30 倍。

[0924] HCV 测定方案

[0925] 在携带 HCV 复制子的人肝细胞瘤 Huh-7 细胞系中，测试了本发明化合物的抗-HCV 活性。测定包括下述步骤：

[0926] 步骤 1: 化合物制备和系列稀释。

[0927] 在 384-孔板内的 100%DMSO 中进行系列稀释。在 100%DMSO 中，制备含有起始最终系列稀释浓度的 225 倍浓度的化合物的溶液，将 15 $\mu$ L 加入聚丙烯 384-孔板的第 3 或 13 列的预定的孔中。给 384-孔板的剩余孔装入 10 $\mu$ L 100%DMSO，但是第 23 和 24 列（其中加入 10 $\mu$ L 在 100%DMSO 中的 500 $\mu$ M HCV 蛋白酶抑制剂 (ITMN-191)）除外。使用 HCV 蛋白酶抑制剂作为 HCV 复制的 100% 抑制的对照。然后将平板放在 Biomek FX 工作站上，以开始系列稀释。从第 3 至 12 列，或从第 13 至 22 列，进行 10 个循环的 3 倍稀释的系列稀释。

[0928] 步骤 2: 细胞培养板制备和化合物添加

[0929] 向黑色聚丙烯 384-孔板的每个孔中，使用 Biotek uFlow 工作站，加入 90  $\mu$ L 含有 1600 个悬浮的 Huh-7HCV 复制子细胞的细胞培养基。将 0.4  $\mu$ L 体积的化合物溶液从系列稀释板转移至在 Biomek FX 工作站上的细胞培养板。最终测定条件下的 DMSO 浓度是 0.44%。以 5%CO<sub>2</sub> 和 85% 湿度，在 37°C 温育平板 3 天。

[0930] 步骤 3: 细胞毒性的检测和病毒复制的抑制

[0931] a) 评估细胞毒性：用 Biotek EL405 平板洗涤机，抽吸 384-孔细胞培养板中的培养基。使用 Biotek uFlow 工作站，将 50  $\mu$ L 体积的含有 400nM 钙黄绿素 AM（在 100%PBS 中）的溶液加入平板的每个孔中。在室温温育平板 30 分钟，然后使用 Perkin Elmer Envision 平板读数器，测量荧光信号（发射 490nm，激发 520nm）。

[0932] b) 评估病毒复制的抑制：用 Biotek EL405 平板洗涤机，抽吸 384-孔细胞培养板中的钙黄绿素-PBS 溶液。使用 Biotek uFlow 工作站，将 20  $\mu$ L 体积的 Dual-Glo 萤光素酶缓冲液 (Promega, Dual-Glo 萤光素酶测定试剂，目录号 #E298B) 加入平板的每个孔中。在室温温育平板 10 分钟。然后使用 Biotek uFlow 工作站，将 20  $\mu$ L 体积的含有 Dual-Glo Stop&Glo 底物 (Promega, Dual-Glo 萤光素酶测定试剂，目录号 E313B) 和 Dual-Glo Stop&Glo 缓冲液 (Promega, Dual-Glo 萤光素酶测定试剂，目录号 E314B) 的 1:100 混合物的溶液加入平板

的每个孔中。在室温温育平板 10 分钟,然后使用 Perkin Elmer Envision 平板读数器,测量发光信号。

[0933] 步骤 4: 计算

[0934] 通过钙黄绿素 AM 向荧光产物的转化,测定细胞毒性百分比。将来自 DMSO 对照孔的平均荧光信号定义为 100% 无毒的。将来自测试化合物处理过的孔的单个荧光信号除以来自 DMSO 对照孔的平均信号,然后乘以 100%,得到生存力百分比。通过来自测试孔的发光信号(与 DMSO 对照孔相比),测定抗-HCV 复制活性百分比。通过来自 HCV 蛋白酶抑制剂处理过的孔的平均发光信号,测定背景信号,并将其从来自测试孔以及 DMSO 对照孔的信号减去。在 3- 倍系列稀释以后,通过将在每个浓度的抑制百分比拟合至下述方程,计算  $EC_{50}$  和  $CC_{50}$  值:

[0935]  $\% \text{抑制} = 100\% / [(EC_{50} / [I])^b + 1]$

[0936] 其中 b 是希尔系数。关于参考文献,参见 Hill, A. V., The Possible Effects of the Aggregation of the Molecules of Haemoglobin on its Dissociation Curves, J. Physiol. 40:iv-vii. (1910)。

[0937] 从上式也可以衍生出在特定浓度(例如  $2 \mu M$ ) 的抑制 % 值。

[0938] 当测试时,发现本发明的一些化合物抑制病毒复制,如在表 1 中所列:

[0939] 表 1

[0940]

| 化合物 | 在 $2 \mu M$ 的 % 抑制 |
|-----|--------------------|
| 31  | 93.1               |
| 32  | 100                |
| 33  | 96.2               |
| 34  | 97.8               |
| 35  | 99.8               |
| 36  | 100                |
| 37  | 99.6               |
| 38  | 99.6               |
| 39  | 98.8               |
| 40  | 98.6               |
| 41  | 99.9               |
| 42  | 99.9               |

|    |      |
|----|------|
| 43 | 96.2 |
| 44 | 100  |
| 45 | 100  |
| 46 | 97.0 |
| 47 | 99.9 |
| 48 | 100  |
| 49 | 99.2 |
| 50 | 99.9 |
| 51 | 85.5 |
| 52 | 93.5 |
| 53 | 99.9 |
| 54 | 99.8 |
| 55 | 87.9 |
| 56 | 92.8 |
| 57 | 78.2 |
| 64 | 100  |
| 65 | 99.9 |
| 66 | 99.9 |
| 67 | 99.0 |
| 68 | 98.5 |
| 69 | 99.5 |
| 70 | 99.1 |
| 71 | 95.1 |
| 72 | 99.7 |

|     |      |
|-----|------|
| 73  | 93.1 |
| 74  | 99.7 |
| 75  | 97.5 |
| 76  | 99.4 |
| 77  | 99.9 |
| 79  | 100  |
| 80  | 99.8 |
| 81  | 100  |
| 82  | 100  |
| 83  | 99.9 |
| 112 | 99.9 |
| 113 | 98.1 |
| 114 | 100  |
| 115 | 99.8 |
| 116 | 99.9 |
| 117 | 99.9 |
| 118 | 100  |
| 119 | 97.1 |
| 120 | 99.9 |
| 121 | 99.9 |
| 122 | 99.7 |
| 123 | 99.9 |
| 124 | 99.9 |
| 125 | 99.7 |

[0941]

[0942]

|     |      |
|-----|------|
| 126 | 98.9 |
| 127 | 98.3 |
| 128 | 99.8 |
| 129 | 100  |
| 130 | 98.7 |
| 131 | 99.9 |
| 132 | 77.4 |
| 133 | 96.7 |
| 134 | 99.0 |
| 135 | 99.8 |
| 136 | 98.9 |
| 137 | 100  |
| 140 | 99.9 |
| 141 | 99.9 |
| 142 | 99.6 |
| 164 | 98.9 |
| 165 | 95.7 |
| 186 | 98.9 |
| 217 | 100  |
| 218 | 100  |

[0943] 表 1 的优选化合物包括实施例 32、36、38、41、48、50、64、65、66、77、79、80、81、82、83、112、114、118、129、217 和 218。

[0944] 观察到的特异性药理学响应可以根据所选择的具体活性化合物或是否存在药用载体以及制剂类型和所用给药方式的不同而改变并且依赖于它们，结果中的这种预期的变化或差异被期望符合本发明的实践。

[0945] 尽管在本文中示例和详细描述了本发明的具体实施方案,但是本发明并不限于此。提供上述详细描述作为本发明的典型,但不应将其视为构成对本发明的任何限定。变型对本领域技术人员而言显而易见且不脱离本发明精神的所有变型都被考虑包括在待批权利要求范围内。