



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101918369 B

(45) 授权公告日 2016.02.24

(21) 申请号 200880116208.2

(22) 申请日 2008.09.17

(30) 优先权数据

60/972,887 2007.09.17 US

61/096,794 2008.09.13 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010.05.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2008/076594 2008.09.17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/039135 EN 2009.03.26

(73) 专利权人 艾伯维巴哈马有限公司

地址 巴哈马拿骚

(72) 发明人 P·L·唐纳 J·T·兰多尔夫

A·C·科鲁格 D·A·贝特本纳

D·K·赫琴森 D·刘 Y·刘

K·L·朗格尼克 C·J·马林

J·K·普拉特 T·W·罗克威

K·D·斯特沃特 R·瓦格纳

D·M·巴恩斯 S·陈

T·S·弗兰齐克·II Y·高

A·R·海格特 J·E·亨格维尔德

R·F·亨里 B·J·科德基 X·楼

G·G·Z·张

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

代理人 权陆军 李连涛

(51) Int. Cl.

C07D 239/22(2006.01)

C07D 239/54(2006.01)

C07D 401/10(2006.01)

C07D 403/10(2006.01)

C07D 405/10(2006.01)

C07D 409/10(2006.01)

C07D 413/10(2006.01)

C07D 239/553(2006.01)

A61K 31/513(2006.01)

A61K 31/506(2006.01)

A61P 31/14(2006.01)

(56) 对比文件

Raffaele De Francesco, et

al., .Challenges and successes in
developing new therapies for hepatitis
C. 《NATURE》.2005, 第436卷 953-960.

Uwe Koch, et al., .2-(2-Thienyl)-5,6-dihydroxy-4-carboxypyrimidines as Inhibitors of the Hepatitis C Virus NS5B Polymerase :Discovery, SAR, Modeling, and Mutagenesis. 《Journal of Medicinal Chemistry》.2006, 第49卷(第5期), 1693-1705.

Raffaele De Francesco, et
al., .Approaching a new era for hepatitis
C virus therapy:inhibitors of the NS3-4A
serine protease and the NS5B RNA-dependent
RNA polymerase. 《Antiviral Research》.2003,
第58卷(第1期), 1-16.

审查员 李伟

权利要求书10页 说明书119页 附图12页

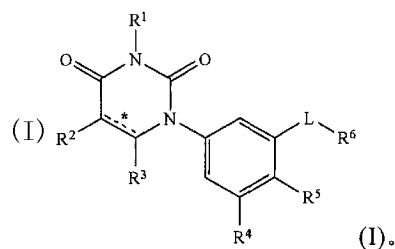
(54) 发明名称

治疗丙型肝炎的尿嘧啶或胸腺嘧啶衍生物

(57) 摘要

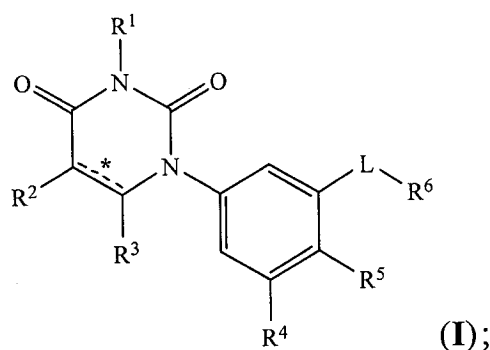
本发明涉及:(a) 抑制 HCV 的化合物和其盐;
(b) 用于制备这种化合物和盐的中间体;(c) 含有这种化合物和盐的组合物;(d) 用于制备这种中间体、化合物、盐和组合物的方法;(e) 这种化合物、盐和组合物的使用方法;和 (f) 包含这种

化合物、盐和组合物的试剂盒。该化合物在治疗丙型肝炎病毒中是有用的,且具有如下通式:式



1. 一种化合物或其盐, 其中:

所述化合物结构上相应于式 I:



---*---选自碳-碳单键和碳-碳双键;

R¹选自氢;

R²选自氢和卤素;

R³选自氢;

R⁴选自卤素、C₁-C₄-烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₄-烷基磺酰基和 5-6 元杂环基, 其中 C₁-C₄-烷基任选地被一个或多个取代基羟基取代;

R⁵选自氢、C₁-C₆-烷氧基和卤素;

L 选自 C(R^A) = C(R^B)、亚乙基和环丙基-1,2-烯;

R^A是氢且和 R^B选自氢、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基和卤素,

R⁶是被独立地选自 R^E、R^F、R^G、R^H、R^I和 R^J的一个或多个取代基取代的苯基;

每个 R^E独立地选自卤素、硝基、羧基、氨基和醛基;

每个 R^F独立地选自 C₁-C₆-烷基, 其中:

每个所述取代基任选地被独立地选自羟基、氨基、亚氨基、C₁-C₆-烷氧基和 5-6 元杂环基的一个或多个取代基取代, 其中:

氨基和亚氨基任选地被独立地选自 C₁-C₆-烷基、羟基和 C₁-C₆-烷氧基的一个或两个取代基取代;

每个 R^G是 5-6 元杂环基;

每个 R^H是 C₁-C₆-烷氧基;

每个 R^I独立地选自氨基羰基、C₁-C₆-烷氧基羰基和 5-6 元杂环基羰基, 其中:

氨基羰基任选地被独立地选自 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基 C₁-C₆-烷基、和 5-6 元杂环基的一个或两个取代基取代, 其中:

该 5-6 元杂环基任选地被独立地选自氧代的一个或两个取代基取代; 且

每个 R^J独立地选自 C₁-C₆-烷氧基羰基氨基和 C₁-C₆-烷基磺酰基氨基, 其中:

所述取代基的氨基部分任选地被独立地选自 C₁-C₆-烷基羰基的取代基取代。

2. 如权利要求 1 所述的化合物或盐, 其中: ---*---是碳-碳单键。

3. 如权利要求 1 所述的化合物或盐, 其中: ---*---是碳-碳双键。

4. 如权利要求 1 所述的化合物或盐, 其中 R²选自氢。

5. 如权利要求 1 所述的化合物或盐, 其中 R⁴选自 C₁-C₄-烷基。

6. 如权利要求 1 所述的化合物或盐, 其中 R⁴选自叔丁基。

7. 如权利要求 1 所述的化合物或盐,其中 R^5 选自甲氧基。
8. 如权利要求 1 所述的化合物或盐,其中 L 是 $C(R^A) = C(R^B)$ 。
9. 如权利要求 1 所述的化合物或盐,其中:
 R^B 选自氢、甲基、甲氧基和卤素。
10. 如权利要求 1 所述的化合物或盐,其中:
 R^B 是氢。
11. 如权利要求 1 所述的化合物或盐,其中 L 是亚乙基。
12. 如权利要求 1 所述的化合物或盐,其中 L 是环丙基 -1,2- 亚基。
13. 如权利要求 1 所述的化合物或盐,其中 R^6 被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 和 R^J 的一个或两个取代基取代。
14. 如权利要求 1 所述的化合物或盐,其中 R^6 被独立地选自 R^E 、 R^F 和 R^J 的一个或两个取代基取代。
15. 如权利要求 1 所述的化合物或盐,其中 R^6 被选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 和 R^J 的取代基取代。
16. 如权利要求 1 所述的化合物或盐,其中 R^6 被选自 R^F 和 R^J 的取代基取代。
17. 如权利要求 1 所述的化合物或盐,其中:
 R^6 被 R^J 取代。
18. 如权利要求 17 所述的化合物或盐,其中 R^J 是 C_1-C_6 - 烷基磺酰基氨基。
19. 如权利要求 1 所述的化合物或盐,其中每个 R^F 被氨基取代。
20. 如权利要求 1 所述的化合物或盐,其中每个 R^G 是 5 元杂环基。
21. 如权利要求 1 所述的化合物或盐,其中每个 R^H 是 C_1-C_6 烷氧基。
22. 如权利要求 1 所述的化合物或盐,其中每个 R^I 独立地选自 C_1-C_6 烷氧基羰基和 5-6 元杂环基羰基。
23. 如权利要求 1 所述的化合物或盐,其中每个 R^J 独立地选自 C_1-C_6 烷基磺酰基氨基。
24. 如权利要求 1 所述的化合物或盐,其中每个 R^J 独立地选自甲基磺酰基氨基。
25. 如权利要求 1 所述的化合物或盐,其中:
 R^1 是氢;
 R^2 是氢;和
 R^3 是氢。
26. 如权利要求 1 所述的化合物或盐,其中:
 R^4 是叔丁基;和
 R^5 是甲氧基。
27. 如权利要求 1 所述的化合物或盐,其中:
 R^2 选自氢和卤素;
 R^4 是叔丁基;
 R^5 选自羟基和甲氧基;
 R^A 是氢;和
 R^B 是氢。
28. 如权利要求 1 所述的化合物或盐,其中:

R^2 是氢；

R^4 是叔丁基；

R^5 选自羟基和甲氧基；

R^A 是氢；

R^B 是氢；和

R^6 是苯基，其被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 和 R^J 的一个或两个取代基取代。

29. 如权利要求 1 所述的化合物或盐，其中：

---是碳-碳双键；

R^2 是氢；

R^4 是叔丁基；

R^5 是甲氧基；和

R^6 是苯基，其被选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 和 R^J 的取代基取代。

30. 如权利要求 1 所述的化合物或盐，其中：

---是碳-碳双键；

R^2 是氢；

R^4 是叔丁基；

R^5 是甲氧基；和

R^6 是苯基，其被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^I 和 R^J 的一个或两个取代基取代。

31. 如权利要求 1 所述的化合物或盐，其中：

---是碳-碳双键；

R^2 是氢；

R^4 是叔丁基；

R^5 是甲氧基；和

R^6 是被 R^J 取代的苯基。

32. 如权利要求 1 所述的化合物或盐，其中：

R^2 是氢；

R^4 选自 C_1 - C_4 -烷基和 5-6 元杂环基；

R^B 选自氢、甲基、甲氧基和卤素；

R^6 被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 和 R^J 的一个、两个或三个取代基取代。

33. (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺及其盐和水合物的晶型，其选自：

X-射线粉末衍射图包括在 4.3 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 11.6 ± 0.2 、 12.9 ± 0.2 、 14.7 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 和 23.5 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的峰的晶体 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺二钠盐九水合物；

X-射线粉末衍射图包括在 4.8 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 25.0 ± 0.2 、 29.5 ± 0.2 和 34.2 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的峰的晶体 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)

苯基) 甲烷磺胺二钠盐四水合物;

X- 射线粉末衍射图包括在 5.0 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 12.6 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 15.0 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 21.3 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、 26.4 ± 0.2 和 29.3 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的峰的晶体 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基))-2-甲氧基苯乙烯基) 苯基) 甲烷磺胺二钾盐四水合物;

X- 射线粉末衍射图包括在 4.8 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 和 23.0 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的峰的晶体 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基))-2-甲氧基苯乙烯基) 苯基) 甲烷磺胺单钾盐三水合物;

X- 射线粉末衍射图包括在 7.7 ± 0.2 、 8.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 23.1 ± 0.2 和 29.2 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的峰的晶体 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基))-2-甲氧基苯乙烯基) 苯基) 甲烷磺胺单钾盐二水合物;

X- 射线粉末衍射图包括在 7.7 ± 0.2 、 8.3 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 11.4 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 、 24.3 ± 0.2 、 24.9 ± 0.2 和 25.1 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的峰的晶体 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基))-2-甲氧基苯乙烯基) 苯基) 甲烷磺胺 1/7 钾盐;

X- 射线粉末衍射图包括在 9.5 ± 0.2 、 10.0 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、 16.8 ± 0.2 、 17.6 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 和 29.8 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的峰的晶体 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基))-2-甲氧基苯乙烯基) 苯基) 甲烷磺胺单二乙胺盐四水合物;

X- 射线粉末衍射图包括在 5.8 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 23.8 ± 0.2 、 26.0 ± 0.2 和 29.2 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的峰的模式 A 晶体 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基))-2-甲氧基苯乙烯基) 苯基) 甲烷磺胺;

X- 射线粉末衍射图包括在 11.5 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、 26.8 ± 0.2 和 29.0 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的峰的模式 B 晶体 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基))-2-甲氧基苯乙烯基) 苯基) 甲烷磺胺;

X- 射线粉末衍射图包括在 7.7 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 、 24.3 ± 0.2 和 27.6 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的峰的模式 C 晶体 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基))-2-甲氧基苯乙烯基) 苯基) 甲烷磺胺;

X- 射线粉末衍射图包括在 5.8 ± 0.2 、 10.7 ± 0.2 、 11.2 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 24.7 ± 0.2 和 26.0 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的峰的模式 D 晶体 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基))-2-甲氧基苯乙烯基) 苯基) 甲烷磺胺;

啉-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺;

X-射线粉末衍射图包括在 5.1 ± 0.2 、 7.9 ± 0.2 、 9.5 ± 0.2 、 10.3 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 21.3 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 25.8 ± 0.2 、 26.8 ± 0.2 和 28.4 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的峰的模式 A 晶体 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺水合物;

X-射线粉末衍射图包括在 6.3 ± 0.2 、 7.7 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、 12.7 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 23.5 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、 26.8 ± 0.2 和 29.0 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的峰的模式 B 晶体 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺水合物;

X-射线粉末衍射图包括在 10.5 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 23.5 ± 0.2 、 26.9 ± 0.2 和 29.0 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的峰的模式 C 晶体 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺水合物;

X-射线粉末衍射图包括在 6.6 ± 0.2 、 10.0 ± 0.2 、 10.5 ± 0.2 、 11.1 ± 0.2 、 11.6 ± 0.2 、 12.2 ± 0.2 、 12.5 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 16.6 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 22.8 ± 0.2 、 23.1 ± 0.2 、 23.6 ± 0.2 、 24.6 ± 0.2 、 24.9 ± 0.2 、 25.2 ± 0.2 、 27.2 ± 0.2 、 29.1 ± 0.2 和 31.0 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的峰的模式 D 晶体 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺水合物;和

X-射线粉末衍射图包括在 6.2 ± 0.2 、 7.8 ± 0.2 、 10.2 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、 10.7 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 21.8 ± 0.2 、 24.5 ± 0.2 和 28.0 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的峰的模式 E 晶体 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺水合物。

34. 如权利要求 33 所述的晶型,其中所述 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺单钾盐三水合物的晶型的 X-射线粉末衍射图包括在 4.8 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 和 23.0 ± 0.2 $2\theta^\circ$ 的峰。

35. 如权利要求 33 所述的晶型,其中所述 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺单钾盐三水合物的晶型具有基本如图 5 所示的 X-射线粉末衍射图。

36. 如权利要求 33 所述的晶型,其中所述 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺单钾盐三水合物的晶型的晶胞参数中 a 为 $9.0\text{\AA}$ 、b 为 $8.3\text{\AA}$ 和 c 为 $18.6\text{\AA}$,且其晶胞角为: α 为 80.5° , β 为 85.1° , 和 γ 为 80.5° 。

37. 如权利要求 1 所述的化合物或盐,其选自:

(E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯

基) 甲烷磺胺;

(Z)-N-(4-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1-氯乙基)苯基) 甲烷磺胺;

(E)-1-(3-叔丁基-5-(4-氟苯乙基)-4-甲氧基苯基) 二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

(Z)-N-(4-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1-氟乙基)苯基) 甲烷磺胺;

(E)-N-(4-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1-氟乙基)苯基) 甲烷磺胺;

(E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-2-氟苯基) 甲烷磺胺;

N-(4-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)环丙基)苯基) 甲烷磺胺;

N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙基)苯基) 甲烷磺胺;

(E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯乙基)苯基) 甲烷磺胺;

(Z)-N-(4-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1-甲氧基乙基)苯基) 甲烷磺胺;

(E)-1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-苯乙基苯基) 二氢-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

(E)-1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(4-甲氧基苯乙基)苯基) 二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

(E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢-嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙基)苯基) 甲烷磺胺;

(E)-N-(4-(3-溴-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙基)苯基) 甲烷磺胺;

(E)-N-(4-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(噻吩-2-基)苯乙基)苯基) 甲烷磺胺;

(E)-N-(4-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-(呋喃-2-基)-2-甲氧基苯乙基)苯基) 甲烷磺胺;

(E)-N-(4-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(吡啶-4-基)苯乙基)苯基) 甲烷磺胺;

(E)-N-(4-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(吡啶-3-基)苯乙基)苯基) 甲烷磺胺;

(E)-N-(4-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(噻吩-3-基)苯乙基)苯基) 甲烷磺胺;

(E)-N-(4-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-(呋喃-3-基)-2-甲氧基苯乙基)苯基) 甲烷磺胺;

(E)-N-(4-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-(1-羟基-2-甲基

丙-2-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺;

(E)-N-(4-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-碘-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺;

(E)-N-(4-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺;

(E)-甲基-2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-5-(甲基磺酰氨基)苯甲酸酯;

(E)-2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-5-(甲基磺酰氨基)苯甲酸;

(E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-3-(吗啉-4-羰基)苯基)甲烷磺胺;

(E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-3-(羟基甲基)苯基)甲烷磺胺;

(E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-3-(甲氧基甲基)苯基)甲烷磺胺;

(E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-3-((异戊基氨基)甲基)苯基)甲烷磺胺;

N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-3-((E)-(甲氧基亚氨基)甲基)苯基)甲烷磺胺;

(E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-3-(噁唑-2-基)苯基)甲烷磺胺;

(E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-3-(1H-咪唑-2-基)苯基)甲烷磺胺;

(E)-叔丁基-2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-5-(甲基磺酰氨基)苯基氨基甲酸酯;

(E)-N-(3-氨基-4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺;

(E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-2-氟苯基)甲烷磺胺;

(E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-2-氟-5-甲基苯基)甲烷磺胺;

2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙基)-5-(甲基磺酰氨基)苯甲酸甲酯;

N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙基)苯基)甲烷磺胺;

(E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-乙氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺;

(E)-N-(4-(1-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)丙-1-烯-2-基)苯基)甲烷磺胺;

(Z)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺;

(E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)-N-(甲基磺酰基)乙酰胺;

(E)-1-(3-(4-氨基苯乙烯基)-5-叔丁基-4-甲氧基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

(Z)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺;

N-(4-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1-氟乙炔基)苯基)甲烷磺胺;

(E)-1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(4-硝基苯乙烯基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-{3-叔丁基-5-[(Z)-2-氯-2-(4-硝基-苯基)-乙烯基]-4-甲氧基-苯基}-二氢-嘧啶-2,4-二酮;

1-{3-叔丁基-4-甲氧基-5-[(E)-2-(4-硝基-苯基)-丙烯基]-苯基}-二氢-嘧啶-2,4-二酮;

1-{3-叔丁基-5-[(E)-2-(4-硝基-苯基)-乙烯基]-苯基}-二氢-嘧啶-2,4-二酮;

N-(4-{(E)-2-[3-叔丁基-5-(二氧代-四氢-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-3-甲氧基-苯基)-甲烷磺胺;

N-(4-{(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-3-甲酰基-苯基)-甲烷磺胺;

N-[4-{(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-3-(羟基亚氨基-甲基)-苯基]-甲烷磺胺;

2-{(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-5-甲烷磺酰基氨基-N-(2-甲氧基-乙基)-苯甲酰胺;

2-{(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-5-甲烷磺酰基氨基-苯甲酸乙酯;

N-(4-{(E)-2-[3-叔丁基-2-氯-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-苯基]-乙烯基}-苯基)-甲烷磺胺;

2-{(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-5-甲烷磺酰基氨基-N,N-二甲基-苯甲酰胺;

2-{(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-5-甲烷磺酰基氨基-N-甲基-苯甲酰胺;

2-{(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-N-(1,1-二氧代-四氢-噻吩-3-基)-5-甲烷磺酰基氨基-N-甲基-苯甲酰胺;

N-(4-{(E)-2-[3-叔丁基-5-(5-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-苯基)-甲烷磺胺;

2-[(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)]-2-甲氧基-苯基]-乙烯基]-5-甲磺酰基氨基-苯甲酰胺;

N-(3-(吡啶-1-羰基)-4-[(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)]-2-甲氧基-苯基]-乙烯基)-苯基)-甲磺胺;

2-[(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)]-2-甲氧基-苯基]-乙烯基]-5-甲磺酰基氨基-N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-苯甲酰胺;

N-(4-[(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)]-2-甲氧基-苯基]-乙烯基)-3-异丙氧基甲基-苯基)-甲磺胺;

N-[4-[(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)]-2-甲氧基-苯基]-乙烯基]-3-(吡咯烷-1-羰基)-苯基]-甲磺胺;

N-[4-[(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)]-2-甲氧基-苯基]-乙烯基]-3-(3-羟基-吡啶-1-基甲基)-苯基]-甲磺胺;

N-(4-[(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)]-2-甲氧基-苯基]-乙烯基)-3-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-甲磺胺;

N-(4-[(Z)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)]-2-甲氧基-苯基]-乙烯基)-苯基)-甲磺胺;和

N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯乙基)苯基)甲磺胺。

38. 如权利要求1所述的化合物或盐,其中该化合物是(E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙基)苯基)甲磺胺。

39. 如权利要求1所述的盐,其中该盐是(E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙基)苯基)甲磺胺钠盐。

40. 如权利要求1所述的盐,其中该盐是(E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙基)苯基)甲磺胺钾盐。

41. 如权利要求1所述的盐,其中该盐是(E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙基)苯基)甲磺胺单钾盐。

42. 一种组合物,其含有(a)权利要求1所述的一种或多种化合物和/或盐或者权利要求33所述的一种或多种晶型;(b)一种或多种赋型剂;和,任选地,(c)一种或多种额外治疗剂。

43. 如权利要求42所述的组合物,其中权利要求1所述的盐是(E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙基)苯基)甲磺胺单钾盐。

44. 如权利要求42所述的组合物,其中权利要求33所述的晶型是(E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙基)苯基)甲磺胺单钾盐三水合物。

45. 如权利要求1所述的一种或多种化合物和/或盐或者权利要求33所述的一种或多种晶型在制备用于抑制丙型肝炎核糖核酸(RNA)病毒复制的药物中的用途。

46. 如权利要求45所述的用途,其中权利要求1所述的盐是(E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙基)苯基)甲磺胺单钾盐。

47. 如权利要求 45 所述的用途, 其中权利要求 33 所述的晶型是 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺单钾盐三水合物。

48. 如权利要求 1 所述的一种或多种化合物和 / 或盐或者权利要求 33 所述的一种或多种晶型在制备用于在有这种治疗需要的人和动物中治疗丙型肝炎的药物中的用途。

49. 如权利要求 48 所述的用途, 其中权利要求 1 所述的盐是 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺单钾盐。

50. 如权利要求 48 所述的用途, 其中权利要求 33 所述的晶型是 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺单钾盐三水合物。

51. 如权利要求 48 所述的用途, 其中所述药物用于在人中治疗丙型肝炎。

52. 一种或多种额外的治疗剂在制备如权利要求 48 所述的药物中的用途。

53. 如权利要求 52 所述的用途, 其中一种或多种治疗剂选自干扰素试剂、利巴韦林、HCV 抑制剂和 HIV 抑制剂。

54. 如权利要求 1 所述的一种或多种化合物和 / 或盐或者权利要求 33 所述的一种或多种晶型, 和任选的一种或多种额外的治疗剂在制备用于在有这种治疗需要的人和动物中治疗丙型肝炎的药物中的用途。

55. 如权利要求 54 所述的用途, 其中权利要求 1 所述的盐是 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺单钾盐。

56. 如权利要求 54 所述的用途, 其中权利要求 33 所述的晶型是 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺单钾盐三水合物。

治疗丙型肝炎的尿嘧啶或胸腺嘧啶衍生物

[0001] 相关专利申请的交叉参考

[0002] 本专利申请要求美国临时专利申请 No. 60/972, 887 (2007 年 9 月 17 日提交) 和美国临时专利申请 No. 61/096, 794 (2008 年 9 月 13 日提交) 的优先权。本申请中引入这两件临时专利申请的全部内容作为参考。

技术领域

[0003] 本发明涉及：(a) 尤其是可用作丙型肝炎病毒 (HCV) 抑制剂的化合物和其盐；(b) 用于制备所述化合物和盐的中间体；(c) 含有所述化合物和盐的组合物；(d) 用于制备所述中间体、化合物、盐和组合物的方法；(e) 所述化合物、盐和组合物的使用方法；和 (f) 包括所述化合物、盐和组合物的试剂盒。

背景技术

[0004] 丙型肝炎是一种血源性、传染性的病毒性疾病，由被称为 HCV 的嗜肝病毒所引起。至今已知至少 6 种不同 HCV 基因型（每种基因型具有几种亚型）。在北美，HCV 基因型 1a 为主，其次为 HCV 基因型 1b、2a、2b 和 3a。在美国，HCV 基因型 1、2 和 3 是最常见的，大约 80% 的丙型肝炎患者带有 HCV 基因型 1。在欧洲，HCV 基因型 1b 为主，其次是 HCV 基因型 2a、2b、2c 和 3a。HCV 基因型 4 和 5 被发现几乎仅在非洲。如下文所讨论的，患者的 HCV 基因型在临床上对于确定患者对治疗的潜在反应以及这种治疗所需的时间很重要。

[0005] HCV 感染可导致肝脏炎症（肝炎），通常无症状，但随之而来的慢性肝炎可导致肝硬化（肝纤维化的疤痕）、肝癌和 / 或肝功能衰竭。据世界卫生组织估计，全世界约有 170,000,000 人长期感染 HCV，全球每年约 3,000,000 至约 4,000,000 人新感染 HCV。据美国疾病控制和预防中心报道，在美国大约有 4,000,000 人感染 HCV。与人类免疫缺陷病毒 (HIV) 共同感染是常见现象，在 HIV 阳性人群中，HCV 感染率较高。

[0006] 自发清除病毒的可能性很小，但患有慢性丙型肝炎的大部分患者未经治疗时并不能清除该病毒。治疗的指征通常包括 HCV 感染得到证实和肝功能检查持续异常。有两种主要用于治疗丙型肝炎的治疗方案：单药治疗（使用干扰素剂 - “常规的”或长效聚乙二醇干扰素）和联合治疗（使用干扰素剂和利巴韦林 (ribavirin)）。注射进血液的干扰素通过加强对 HCV 的免疫反应而起作用；口服的利巴韦林被认为通过防止 HCV 复制而起作用。单独服用利巴韦林不能有效抑制 HCV 的水平，但干扰素 / 利巴韦林联合比单独使用干扰素更有效。通常，根据 HCV 基因型，使用聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林的组合来治疗丙型肝炎 24 或 48 周。

[0007] 治疗的目的是持续病毒应答，即治疗完成后血液中没有可测量的 HCV。在使用聚乙二醇干扰素 α 和利巴韦林的组合治疗后，对于 HCV 基因型 2 和 3 人群的 24 周治疗，持续治愈率（持续病毒应答）为约 75% 或更高，对于 HCV 基因型 1 人群的 48 周治疗，为约 50%，对于 HCV 基因型 4 人群的 48 周治疗，为约 65%。

[0008] 治疗可以根据实际要求进行，特别是对于具有吸毒或酗酒之前历史的患者，因为

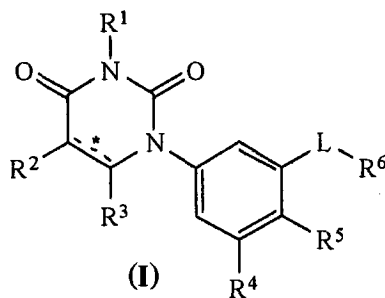
干扰素和利巴韦林均有许多副作用。常见的干扰素相关副作用包括类似感冒的症状、极度疲劳、恶心、食欲不振、甲状腺疾病、高血糖、脱发和注射部位的皮肤反应。可能的严重干扰素相关副作用包括精神病（例如，自杀行为）、心脏病（例如，心脏病发作、低血压）、其他内部器官损伤、血液病（例如，血液计数下降至危险水平）以及新的或恶化性自身免疫性疾病（例如，类风湿关节炎）。利巴韦林相关的副作用包括贫血、疲劳、烦躁、皮疹、鼻塞、鼻窦炎和咳嗽。利巴韦林也可能导致出生缺陷，所以在治疗期间及之后 6 个月内必须避免女性患者和男性患者的女性伴侣怀孕。

[0009] 一些患者由于以上讨论的严重副作用而没有完成治疗；另一些患者（非应答者）虽经治疗但持续具有可测量的 HCV 水平；还有一些患者（复发者）在治疗期间“清除”病毒，但在完成治疗方案后的某一时间反复。因此，仍然需要替代化合物、组合物 and 治疗方法（与干扰素剂和 / 或利巴韦林组合使用或代替它们），以减轻丙型肝炎的症状，从而提供部分或全部的缓解。本发明提供了一般地能满足这种需要的化合物（包括其盐）、组合物 and 治疗方法。

发明内容

[0010] 本发明涉及结构上相应于式 I 的化合物：

[0011]



[0012] 在式 I 中：

[0013] $\text{--}^*\text{--}$ 选自碳 - 碳单键和碳 - 碳双键；

[0014] R^1 选自氢、甲基和氮保护基；

[0015] R^2 选自氢、卤素、羟基、甲基、环丙基和环丁基；

[0016] R^3 选自氢、卤素、氧代和甲基；

[0017] R^4 选自卤素、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、叠氮基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、氨基、氨基羰基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、碳环基和杂环基，其中：

[0018] (a) 氨基、氨基羰基和氨基磺酰基任选地被以下基团取代：

[0019] (1) 独立地选自烷基、烯基、炔基和烷基磺酰基的一个或两个取代基，或

[0020] (2) 与氨基氮一起形成单环杂环基的两个取代基，和

[0021] (b) 烷基烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基和烷基磺酰基任选地被独立地选自卤素、氧代、硝基、氰基、叠氮基、羟基、氨基、烷氧基、三甲基甲硅烷基、碳环基和杂环基的一个或多个取代基取代，其中：

[0022] 氨基任选地被以下基团取代：

[0023] (1) 独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基羰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、碳环基、杂环基、碳环基烷基和杂环基烷基的一个或两个取代基，或

[0024] (2) 与氨基氮一起形成单环杂环基的两个取代基, 和

[0025] (c) 碳环基和杂环基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素、氧代、硝基、氰基、叠氮基、羟基、氨基、烷氧基、三甲基甲硅烷基、碳环基和杂环基的最多三个取代基取代, 其中:

[0026] 氨基任选地被以下基团取代:

[0027] (1) 独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基羰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、碳环基、杂环基、碳环基烷基和杂环基烷基的一个或两个取代基, 或

[0028] (2) 与氨基氮一起形成单环杂环基的两个取代基;

[0029] R^5 选自氢、羟基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、烷基磺酰氧基、碳环基磺酰氧基、卤代烷基磺酰氧基和卤素;

[0030] L 选自 $C(R^A) = C(R^B)$ 、亚乙基和环丙基-1,2-亚基;

[0031] R^A 和 R^B 独立地选自氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_3-C_8 -环烷基和卤素, 其中:

[0032] C_1-C_6 -烷基任选地被独立地选自羧基、卤素、羟基、硝基、氧代、氨基、氰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基、碳环基和杂环基的一个或多个取代基取代;

[0033] R^6 选自 C_5-C_6 -碳环基、5-6 元杂环基、稠合二环碳环基和稠合二环杂环基, 其中每个所述取代基任选地被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的一个或多个取代基取代;

[0034] 每个 R^E 独立地选自卤素、硝基、羟基、氧代、羧基、氰基、氨基、亚氨基、叠氮基和醛基, 其中:

[0035] 氨基任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代;

[0036] 每个 R^F 独立地选自烷基、烯基和炔基, 其中:

[0037] 每个所述取代基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、亚氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或多个取代基取代, 其中:

[0038] 氨基、亚氨基、氨基磺酰基、氨基羰基、碳环基和杂环基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基、烷基磺酰基氨基、羟基和烷氧基的一个或两个取代基取代, 其中:

[0039] 烷基磺酰基氨基的氨基部分任选地被选自烷基、烯基和炔基的取代基取代;

[0040] 每个 R^G 独立地选自碳环基和杂环基, 其中:

[0041] 每个所述取代基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或多个取代基取代, 其中:

[0042] 氨基、氨基磺酰基和氨基羰基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基磺酰基、烯基磺酰基和炔基磺酰基的一个或两个取代基取代;

[0043] 每个 R^H 独立地选自烷氧基、烯氧基、炔氧基、烷基磺酰氧基、烯基磺酰氧基和炔基磺酰氧基, 其中:

[0044] 每个所述取代基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、

烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或多个取代基取代，其中：

[0045] 氨基、氨基磺酰基和氨基羰基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基磺酰基、烯基磺酰基和炔基磺酰基的一个或两个取代基取代；

[0046] 每个 R^1 独立地选自烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、氨基羰基、烷氧基羰基、碳环基羰基和杂环基羰基，其中：

[0047] (a) 烷基羰基、烯基羰基和炔基羰基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或多个取代基取代，和

[0048] (b) 氨基羰基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基烷基、碳环基、杂环基、烷基磺酰基和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代，其中：

[0049] 碳环基和杂环基任选地被独立地选自卤素、烷基和氧代的一个或两个取代基取代；

[0050] 每个 R^1 独立地选自碳环基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、烷基羰基氨基、烯基羰基氨基、炔基羰基氨基、烷氧基羰基氨基、烯氧基羰基氨基、炔氧基羰基氨基、烷基磺酰基氨基、烯基磺酰基氨基、炔基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、烷氧基羰基氨基亚氨基、烷基磺酰基氨基亚氨基、烯基磺酰基氨基亚氨基和炔基磺酰基氨基亚氨基，其中：

[0051] (a) 所述取代基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷基、烷基羰氧基、氨基羰基烷基、烷基、烯基、炔基、烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷基羰基、烷基羰氧基烷基和烷基磺酰基的取代基取代，其中：

[0052] (1) 碳环基烷基的碳环基部分和杂环基烷基的杂环基部分任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、羧基、羟基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、卤素、硝基、氰基、叠氮基、氧代和氨基的一个或多个取代基取代，和

[0053] (2) 氨基羰基烷基的氨基部分任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代，

[0054] (b) 所述取代基的烷基、烯基和炔基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或多个取代基取代，其中：

[0055] 氨基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基和炔氧基的一个或两个取代基取代，其中：

[0056] 烷基任选地被一个或多个羟基取代；

[0057] (c) 所述取代基的碳环基和杂环基部分任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、羧基、羟基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、卤素、硝基、氰基、叠氮基和氨基的一个或多个取代基取代，其中：

[0058] 氨基任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代；和

[0059] 每个 R^k 独立地选自氨基磺酰基、烷基磺酰基、烯基磺酰基和炔基磺酰基，其中：

[0060] (a) 烷基磺酰基、烯基磺酰基和炔基磺酰基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、

烯基羰氧基、炔基羰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或多个取代基取代,其中:

[0061] 氨基、氨基磺酰基和氨基羰基任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代;和

[0062] (b) 氨基磺酰基任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代。

[0063] 本发明还涉及本发明化合物的盐(包括药物可接受的盐)。

[0064] 本发明还涉及含有一种或多种本发明的化合物和/或盐以及任选地含有一种或多种额外治疗剂的组合物(包括药物组合物)。

[0065] 本发明还涉及含有一种或多种本发明的化合物和/或盐以及任选地含有一种或多种额外治疗剂的试剂盒。

[0066] 本发明还涉及使用本发明的化合物、盐、组合物和/或试剂盒来例如抑制 RNA 病毒(包括 HCV)的复制、治疗通过抑制 HCV 核糖核酸(RNA)聚合酶可治疗的疾病(包括丙型肝炎)的方法。

[0067] 本发明还涉及本发明的一种或多种化合物和/或盐用于制备药物的用途。所述药物任选地可以含有一种或多种额外治疗剂。在一些实施方案中,所述药物可用于治疗丙型肝炎。

[0068] 本领域技术人员从本专利申请中可以清楚本发明的进一步的优点。

附图说明

[0069] 图 1 示出化合物 IB-L1-1.1 的二钠盐九水合物的示意性 PXRD 图;

[0070] 图 2 示出化合物 IB-L1-1.1 的二钠盐四水合物的示意性 PXRD 图;

[0071] 图 3 示出化合物 IB-L1-1.1 的二钠盐四水合物的示意性 TGA 分布图;

[0072] 图 4 示出化合物 IB-L1-1.1 的二钾盐四水合物的示意性 PXRD 图;

[0073] 图 5 示出化合物 IB-L1-1.1 的单钾盐三水合物的示意性 PXRD 图;

[0074] 图 6 示出化合物 IB-L1-1.1 的单钾盐二水合物的示意性 PXRD 图;

[0075] 图 7 示出化合物 IB-L1-1.1 的单钾盐二水合物的示意性 TGA 分布图;

[0076] 图 8 示出化合物 IB-L1-1.1 的 1/7 钾盐的示意性 PXRD 图;

[0077] 图 9 示出化合物 IB-L1-1.1 的单二乙胺盐四水合物的示意性 PXRD 图;

[0078] 图 10 示出化合物 IB-L1-1.1 的单二乙胺盐四水合物的示意性 TGA 分布图;

[0079] 图 11 示出化合物 IB-L1-1.1 的模式 A 多晶型物的示意性 PXRD 图;

[0080] 图 12 示出化合物 IB-L1-1.1 的模式 A 多晶型物的 DSC 示意性分布图;

[0081] 图 13 示出化合物 IB-L1-1.1 的模式 B 多晶型物的示意性 PXRD 图;

[0082] 图 14 示出化合物 IB-L1-1.1 的模式 C 多晶型物的示意性 PXRD 图;

[0083] 图 15 示出化合物 IB-L1-1.1 的模式 D 多晶型物的示意性 PXRD 图;

[0084] 图 16 示出化合物 IB-L1-1.1 的模式 A 水合物的示意性 PXRD 图;

[0085] 图 17 示出化合物 IB-L1-1.1 的模式 A 水合物的示意性 TGA 分布图;

[0086] 图 18 示出化合物 IB-L1-1.1 的模式 B 水合物的示意性 PXRD 图;

[0087] 图 19 示出化合物 IB-L1-1.1 的模式 B 水合物的示意性 TGA 分布图;

[0088] 图 20 示出化合物 IB-L1-1.1 的模式 C 水合物的示意性 PXRD 图;

- [0089] 图 21 示出化合物 IB-L1-1.1 的模式 C 水合物的示意性 TGA 分布图；
[0090] 图 22 示出化合物 IB-L1-1.1 的模式 D 水合物的示意性 PXRD 图；
[0091] 图 23 示出化合物 IB-L1-1.1 的模式 E 水合物的示意性 PXRD 图。

具体实施方式

[0092] 以下详细说明的目的只是使本领域技术人员能够理解本发明、其原理和其实际应用，使本领域技术人员可以以许多形式改变和应用本发明，从而使得本发明最适于特定用途的要求。本说明书及其具体例子仅用于说明的目的。因此，本发明不限于在本专利申请中所描述的实施方案，可以有各种变化。

[0093] A. 定义

[0094] 术语“烷基”（单独或与其他术语组合）指通常含有 1～约 20 个碳原子、更通常 1～约 8 个碳原子、再更通常 1～约 6 个碳原子的直链或支链的饱和的烃基取代基。这种取代基的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基和己基。在该定义中，在整个详细说明内，本申请人提供了示例性例子。提供这些示例性例子不应被解释为所提供的示例性例子是本领域技术人员可以使用的唯一选择。

[0095] 术语“烯基”（单独或与其他术语组合）指含有一个或多个双键和通常 2～约 20 个碳原子、更通常约 2～约 8 个碳原子、再更通常约 2～约 6 个碳原子的直链或支链的烃基取代基。这种取代基的例子包括乙烯基（乙烯基）、2- 丙烯基、3- 丙烯基、1,4- 戊二烯基、1,4- 丁二烯基、1- 丁烯基、2- 丁烯基和 3- 丁烯基。

[0096] 术语“炔基”（单独或与其他术语组合）指含有一个或多个三键和通常 2～约 20 个碳原子、更通常约 2～约 8 个碳原子、再更通常约 2～约 6 个碳原子的直链或支链的烃基取代基。这种取代基的例子包括乙炔基、2- 丙炔基、3- 丙炔基、2- 丁炔基和 3- 丁炔基。

[0097] 术语“碳环基”（单独或与其他术语组合）指含有 3～14 个碳环原子（“环原子”是键合到一起形成环形取代基的环的原子）的饱和的环形（即，“环烷基”）、部分饱和的环形（即，“环烯基”）或完全不饱和的（即，“芳基”）烃基取代基。碳环基可以是单环，通常含有 3～6 个环原子。这种单环碳环基的例子包括环丙基（环丙烷基）、环丁基（环丁烷基）、环戊基（环戊烷基）、环戊烯基、环戊二烯基、环己基（环己烷基）、环己烯基、环己二烯基和苯基。碳环基可选择地可以是稠合到一起的 2 或 3 环，如萘基、四氢萘基（tetralinyl）、茛基、茛满基（二氢茛基）、蒽基、菲基和十氢萘基。

[0098] 术语“环烷基”（单独或与其他术语组合）指含有 3～14 个碳环原子的饱和环形烃基取代基。环烷基可以是单碳环，通常含有 3～6 个碳环原子。单环环烷基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。环烷基可选择地可以是稠合到一起的 2 或 3 碳环，如十氢萘基。

[0099] 术语“芳基”（单独或与其他术语组合）指含有 6～14 个碳环原子的芳香族碳环基。芳基的例子包括苯基、萘基和茛基。

[0100] 在一些情况下，烃基取代基（例如，烷基、烯基、炔基或环烷基）中的碳原子数量由前缀“C_x-C_y-”指示，其中 x 是取代基中碳原子数量的最小值，y 是最大值。因此，例如，“C₁-C₆- 烷基”指含有 1～6 个碳原子的烷基取代基。进一步举例来说，C₃-C₆- 环烷基指含有 3～6 个碳环原子的饱和的烃基环。

- [0101] 术语“氢”(单独或与其他术语组合)指氢基团,可以表示为-H。
- [0102] 术语“羟基”(单独或与其他术语组合)指-OH。
- [0103] 术语“硝基”(单独或与其他术语组合)指-NO₂。
- [0104] 术语“氰基”(单独或与其他术语组合)指-CN,也可以表示为-C≡N。
- [0105] 术语“酮基”(单独或与其他术语组合)指氧基团,可以表示为=O。
- [0106] 术语“羧基”(单独或与其他术语组合)指-C(O)-OH。
- [0107] 术语“氨基”(单独或与其他术语组合)指-NH₂。
- [0108] 术语“亚氨基”(单独或与其他术语组合)指=NH。
- [0109] 术语“氨基亚氨基”(单独或与其他术语组合)指=NNH₂。
- [0110] 术语“卤素”或“卤代”(单独或与其他术语组合)指氟基团(可以表示为-F)、氯基团(可以表示为-Cl)、溴基团(可以表示为-Br)或碘基团(可以表示为-I)。
- [0111] 如果取代基包括至少一个与一个或多个氢原子键合的碳或氮原子,则该取代基是“可取代的”。因此,例如,氢、卤素和氰基未落入该定义内。此外,含有硫原子的杂环基中的硫原子可用一个或两个氧取代基取代。
- [0112] 如果取代基被描述作“被取代”,则非氢基团代替取代基的碳或氮上的氢基团。因此,例如,取代的烷基取代基是其中至少一个非氢基团代替该烷基取代基上的氢基团的烷基取代基。举例来说,单氟烷基是用氟基团取代的烷基,二氟烷基是用两个氟基团取代的烷基。应该认识到,如果在取代基上存在多个取代基,则每个非氢基团可以相同或不同(除非另有说明)。
- [0113] 如果取代基被描述作“任选地被取代”,则取代基可以是(1)未被取代的或(2)被取代的。如果取代基被描述为被最多特定数量的非氢基团任选地取代,则取代基可以是(1)未被取代的;或(2)被最多特定数量的非氢基团取代或被取代基上比最大数量的可取代位置少的位置取代。因此,例如,如果取代基被描述为任选地被最多3个非氢基团取代的杂芳基,则具有少于3个可取代位置的任何杂芳基将任选地被最多与该杂芳基所具有的可取代位置同样多的非氢基团取代。举例来说,四唑基(仅具有一个可取代位置)任选地被一个非氢基团取代。进一步举例来说,如果氨基氮被描述为任选地被最多2个非氢基团取代,则伯氨基氮任选地被最多2个非氢基团取代,而仲氨基氮任选地仅被1个非氢基团取代。
- [0114] 本专利申请中可互换地使用术语“取代基”和“基团”。
- [0115] 前缀“卤代”指该前缀所连接的取代基被一个或多个独立地选择的卤素基团取代。例如,卤代烷基指其中至少一个氢基团被卤素基团代替的烷基取代基。卤代烷基的例子包括氯甲基、1-溴乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基和1,1,1-三氟乙基。应该认识到,如果取代基被多个卤素基团取代,则这些卤素基团可以相同或不同(除非另有说明)。
- [0116] 前缀“全卤代”指该前缀所连接的取代基上的每个氢基团被独立地选择的卤素基团取代,即取代基上的每个氢基团用卤素基团代替。如果全部卤素基团相同,则该前缀通常确定卤素基团。因此,例如,术语“全氟”指该前缀所连接的取代基上的每个氢基团用氟基团取代。举例来说,术语“全氟烷基”指其中氟基团代替每个氢基团的烷基取代基。
- [0117] 术语“羰基”(单独或与其他术语组合)指-C(O)-。
- [0118] 术语“氨基羰基”(单独或与其他术语组合)指-C(O)-NH₂。
- [0119] 术语“氧基”(单独或与其他术语组合)指可以表示为-O-的醚取代基。

[0120] 术语“烷氧基”（单独或与其他术语组合）指烷基醚取代基，即 $-O-$ 烷基。这种取代基的例子包括甲氧基 ($-O-CH_3$)、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

[0121] 术语“烷基羰基”（单独或与其他术语组合）指 $-C(O)-$ 烷基。

[0122] 术语“氨基烷基羰基”（单独或与其他术语组合）指 $-C(O)-$ 烷基 $-NH_2$ 。

[0123] 术语“烷氧基羰基”（单独或与其他术语组合）指 $-C(O)-O-$ 烷基。

[0124] 术语“碳环基羰基”（单独或与其他术语组合）指 $-C(O)-$ 碳环基。

[0125] 相似地，术语“杂环基羰基”（单独或与其他术语组合）指 $-C(O)-$ 杂环基。

[0126] 术语“碳环基烷基羰基”（单独或与其他术语组合）指 $-C(O)-$ 烷基-碳环基。

[0127] 相似地，术语“杂环基烷基羰基”（单独或与其他术语组合）指 $-C(O)-$ 烷基-杂环基。

[0128] 术语“碳环氧基羰基”（单独或与其他术语组合）指 $-C(O)-O-$ 碳环基。

[0129] 术语“碳环基烷氧基羰基”（单独或与其他术语组合）指 $-C(O)-O-$ 烷基-碳环基。

[0130] 术语“硫代”或“硫杂”（单独或与其他术语组合）指硫杂醚取代基，即其中二价硫原子代替醚氧原子的醚取代基。这种取代基可以表示为 $-S-$ 。例如，“烷基-硫-烷基”指烷基 $-S-$ 烷基（烷基-硫烷基-烷基）。

[0131] 术语“硫醇”或“硫氢基”（单独或与其他术语组合）指可以表示为 $-SH$ 的硫氢基取代基。

[0132] 术语“（硫代羰基）”（单独或与其他术语组合）指其中氧原子被硫代替的羰基。这种取代基可以表示为 $-C(S)-$ 。

[0133] 术语“磺酰基”（单独或与其他术语组合）指 $-S(O)_2-$ 。

[0134] 术语“氨基磺酰基”（单独或与其他术语组合）指 $-S(O)_2-NH_2$ 。

[0135] 术语“亚磺酰基”或“亚磺基”（单独或与其他术语组合）指 $-S(O)-$ 。

[0136] 术语“杂环基”（单独或与其他术语组合）指含有总计 3 ~ 14 个环原子的饱和的（即，“杂环烷基”）、部分饱和的（即，“杂环烯基”）或完全不饱和的（即，“杂芳基”）环结构。至少一个环原子是杂原子（即，氧、氮或硫），其余环原子独立地选自碳、氧、氮和硫。

[0137] 杂环基可以是单环，通常含有 3 ~ 7 个环原子，更通常 3 ~ 6 个环原子，再更通常 5 ~ 6 个环原子。单环杂环基的例子包括呋喃基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、硫代苯基（硫代呋喃基）、二氢硫代苯基、四氢硫代苯基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑烷基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻唑啉基、异噻唑啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻二唑基、噁二唑基（包括 1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基（呋吡基）或 1,3,4-噁二唑基）、噁三唑基（包括 1,2,3,4-噁三唑基或 1,2,3,5-噁三唑基）、二噁唑基（包括 1,2,3-二噁唑基、1,2,4-二噁唑基、1,3,2-二噁唑基或 1,3,4-二噁唑基）、噁噻唑基、氧硫杂环戊二烯基（oxathioly）、氧硫杂环戊基、吡喃基、二氢吡喃基、硫代吡喃基、四氢硫代吡喃基、吡啶基（aziny）、哌啶基、二嗪基（包括哒嗪基（1,2-二嗪基）、嘧啶基（1,3-二嗪基）或吡嗪基（1,4-二嗪基）、哌嗪基、三嗪基（包括 1,3,5-三嗪基、1,2,4-三嗪基和 1,

2,3-三嗪基))、噁嗪基(包括1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基或1,4-噁嗪基))、噁噻嗪基(包括1,2,3-噁噻嗪基、1,2,4-噁噻嗪基、1,2,5-噁噻嗪基或1,2,6-噁噻嗪基))、噁二嗪基(包括1,2,3-噁二嗪基、1,2,4-噁二嗪基、1,4,2-噁二嗪基或1,3,5-噁二嗪基))、吗啉基、azepinyl、oxepinyl、thiepinyl 和 diazepinyl。

[0138] 杂环基可选择地可以是稠合到一起的2或3环,例如,吡啶嗪基、吡喃并吡咯基、4H-喹嗪基、嘌呤基、萘啶基、吡啶并吡啶基(包括吡啶并[3,4-b]-吡啶基、吡啶并[3,2-b]-吡啶基或吡啶并[4,3-b]-吡啶基)和蝶啶基。稠环杂环基的其他例子包括苯并稠环杂环基,如吡啶基、异吡啶基(isobenzazoly)、假异吡啶基)、indoleninyl(假吡啶基)、异吡啶基(苯并吡啶基)、苯并嗪基(包括喹啉基(1-苯并嗪基)或异喹啉基(2-苯并嗪基))、酞嗪基、喹啉基、喹唑啉基、苯并二嗪基(包括噌啉基(1,2-苯并二嗪基)或喹唑啉基(1,3-苯并二嗪基))、苯并吡喃基(包括苯并二氢吡喃基或异苯并二氢吡喃基)、苯并噁嗪基(包括1,3,2-苯并噁嗪基、1,4,2-苯并噁嗪基、2,3,1-苯并噁嗪基或3,1,4-苯并噁嗪基)和苯并异噁嗪基(包括1,2-苯并异噁嗪基或1,4-苯并异噁嗪基)。

[0139] 术语“2-稠环”杂环基(单独或与其他术语组合)指含有2个稠环的饱和的、部分饱和的或芳基杂环基。2-稠环杂环基的例子包括吡啶嗪基、喹嗪基、嘌呤基、萘啶基、蝶啶基、吡啶基、异吡啶基、indoleninyl、异吡啶基、酞嗪基、喹啉基、喹唑啉基、苯并二嗪基、苯并吡喃基、苯并硫代吡喃基、苯并噁唑基、噻基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二噁烷基、苯并噁二唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并噁嗪基和四氢异喹啉基。

[0140] 术语“杂芳基”(单独或与其他术语组合)指含有5~14个环原子的芳香族杂环基。杂芳基可以是单环或2或3稠环。杂芳基取代基的例子包括6元环取代基,如吡啶基、吡唑基、嘧啶基、哒嗪基和1,3,5-、1,2,4-或1,2,3-三嗪基;5元环取代基,如咪唑基、呋喃基、硫代苯基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-或1,3,4-噁二唑基和异噻唑基;6/5元稠环取代基,如苯并硫代呋喃基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、嘌呤基和噻基;和6/6元稠环,如苯并吡喃基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹唑啉基和苯并噁嗪基。

[0141] 与多组分取代基连接的前缀仅适用于第一组分。举例来说,术语“烷基环烷基”含有两个组分:烷基和环烷基。因此,C₁-C₆-烷基环烷基的C₁-C₆-前缀指烷基环烷基的烷基组分含有1~6个碳原子;C₁-C₆-前缀不用于描述环烷基组分。进一步举例来说,卤代烷氧基烷基上的前缀“卤代”仅指烷氧基烷基取代基的烷氧基组分用一个或多个卤素基团取代。如果卤素取代可选择地或额外地出现在烷基组分上,则该取代基应被描述为“卤素-取代的烷氧基烷基”而不是“卤代烷氧基烷基”,最后,如果卤素取代仅出现在烷基组分上,则取代基应被描述为“烷氧基卤代烷基”。

[0142] 如果取代基被描述作“独立地选自”基团,则每个取代基彼此独立地选择。因此,每个取代基可以彼此相同或不同。

[0143] 当用词语描述取代基时,取代基的最右边组分是具有自由价态的组分。

[0144] 当用化学式描述取代基时,化学式左侧的破折号指具有自由价态的取代基部分。

[0145] 当用化学式描述所示化学结构的两个其他部分的连接部分时,取代基的最左破折号指与所示结构的左部分键合的取代基部分。另一方面,最右破折号指与所示结构的右部分键合的取代基部分。举例来说,如果所示化学结构是X-L-Y并且L被描述作-C(O)-N(H)-,

则化学式为 $X-C(O)-N(H)-Y$ 。

[0146] 当在本专利申请（包括权利要求书）中使用措辞“包括”或其等同措辞时，本申请人的意思是，除非上下文另有要求，这些措辞应被理解为开放式的含义，而不是封闭式的含义，并且在本专利申请（包括权利要求书）中这些措辞均应作如此解释。

[0147] 在本专利申请中使用 ChemDraw 软件产生化合物名称。

[0148] 针对化合物的术语“非结晶的”指其中化合物分子无序排列并且没有形成可识别的晶格或晶胞的固体状态。当进行 X-射线粉末衍射时，非结晶的化合物不会产生任何特征晶体峰。

[0149] 针对化合物的术语“晶型”指其中化合物分子排列形成可识别的晶格 (i) 包括可识别的晶胞和 (ii) 在进行 X-射线辐射时产生衍射图案峰的固体状态。

[0150] 除非另有所指，术语“纯度”指根据常规 HPLC 分析的化合物的化学纯度。

[0151] 术语“相纯度”指根据 X-射线粉末衍射分析法测量的化合物相对于特定晶型或非晶型化合物的固相纯度。

[0152] 术语“相纯的”指相对于化合物的其他固态型的纯度，并且不必须指相对于其他化合物的高度化学纯度。

[0153] 术语“PXRD”指 X-射线粉末衍射。

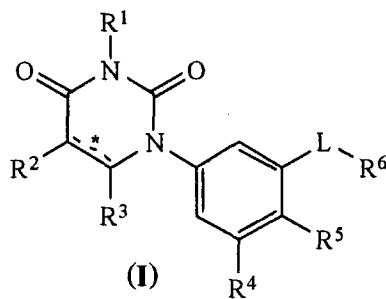
[0154] 术语“TGA”指热重分析。

[0155] 术语“DSC”指差示扫描量热。

[0156] B. 化合物

[0157] 本发明部分地涉及结构上相应于式 I 的苯基-尿嘧啶衍生物的化合物：

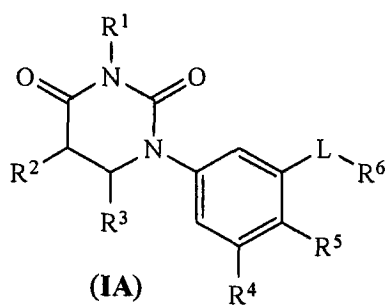
[0158]



[0159] 在这些化合物中，—*选自碳-碳单键和碳-碳双键。

[0160] 在一些实施方案中，—*是碳-碳单键。在这些实施方案中，式 I 化合物结构上相应于下式（即，式 IA）：

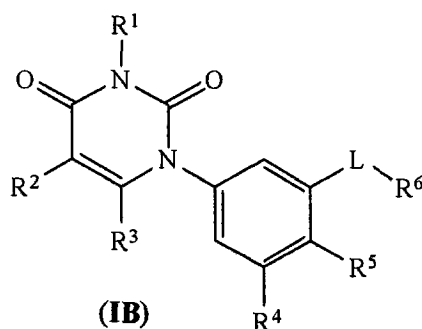
[0161]



[0162] 在其他实施方案中，—*是碳-碳双键。在这些实施方案中，式 I 的化合物结构上

相应于下式 (即, 式 IB) :

[0163]



[0164] B1. 取代基 R^1

[0165] R^1 选自氢、甲基和氮保护基。

[0166] 在一些实施方案中, R^1 是氢。

[0167] 在一些实施方案中, R^1 是甲基。

[0168] 在一些实施方案中, R^1 选自氢和甲基。

[0169] 在一些实施方案中, R^1 是氮保护基。在这些实施方案中, 该化合物用作制备式 I 的化合物的中间体。适于制备式 I 化合物的氮保护基对于本领域技术人员是已知的。

[0170] B2. 取代基 R^2

[0171] R^2 选自氢、卤素、羟基、甲基、环丙基和环丁基。

[0172] 在一些实施方案中, R^2 是氢。

[0173] 在一些实施方案中, R^2 是卤素。在一些这样的实施方案中, R^2 选自氟和氯。在另一些这样的实施方案中, R^2 是氟。在另一些这样的实施方案中, R^2 是氯。在另一些这样的实施方案中, R^2 是溴。在另一些这样的实施方案中, R^2 是碘。

[0174] 在一些实施方案中, R^2 是羟基。

[0175] 在一些实施方案中, R^2 是甲基。

[0176] 在一些实施方案中, R^2 是环丙基。

[0177] 在一些实施方案中, R^2 是环丁基。

[0178] 在一些实施方案中, R^2 选自氢、甲基、羟基和卤素。在一些这样的实施方案中, R^2 选自氢、甲基、羟基、氟和氯。在另一些这样的实施方案中, R^2 选自氢、甲基、羟基和氟。在另一些这样的实施方案中, R^2 选自氢、甲基、羟基和氯。在另一些这样的实施方案中, R^2 选自氢、甲基、羟基和溴。在另一些这样的实施方案中, R^2 选自氢、甲基、羟基和碘。

[0179] 在一些实施方案中, R^2 选自氢、甲基和卤素。在一些这样的实施方案中, R^2 选自氢、甲基、氟和氯。在另一些这样的实施方案中, R^2 选自氢、甲基和氟。在另一些这样的实施方案中, R^2 选自氢、甲基和氯。在另一些这样的实施方案中, R^2 选自氢、甲基和溴。在另一些这样的实施方案中, R^2 选自氢、甲基和碘。

[0180] 在一些实施方案中, R^2 选自氢和卤素。在一些这样的实施方案中, R^2 选自氢、氟和氯。在另一些这样的实施方案中, R^2 选自氢和氟。在另一些这样的实施方案中, R^2 选自氢和氯。在另一些这样的实施方案中, R^2 选自氢和溴。在另一些这样的实施方案中, R^2 选自氢和碘。

[0181] B3. 取代基 R^3

[0182] R^3 选自氢、卤素、氧代和甲基。在一些这样的实施方案中， R^3 选自氢、氟、氧代和甲基。在另一些这样的实施方案中， R^3 选自氢、氯、氧代和甲基。在另一些这样的实施方案中， R^3 选自氢、溴、氧代和甲基。在另一些这样的实施方案中， R^3 选自氢、碘、氧代和甲基。

[0183] 在一些实施方案中， R^3 选自氢、卤素和氧代。在一些这样的实施方案中， R^3 选自氢、氟和氧代。在另一些这样的实施方案中， R^3 选自氢、氯和氧代。在另一些这样的实施方案中， R^3 选自氢、溴和氧代。在另一些这样的实施方案中， R^3 选自氢、碘和氧代。

[0184] 在一些实施方案中， R^3 选自氢和甲基。

[0185] 在一些实施方案中， R^3 是氢。

[0186] 在一些实施方案中， R^3 是甲基。

[0187] 在一些实施方案中， R^3 是氧代。

[0188] 在一些实施方案中， R^3 是卤素。在一些这样的实施方案中， R^3 是氟。在另一些这样的实施方案中， R^3 是氯。在另一些这样的实施方案中， R^3 是溴。在另一些这样的实施方案中， R^3 是碘。

[0189] B4. 取代基 R^4

[0190] R^4 选自卤素、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、叠氮基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、氨基、氨基羰基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、碳环基和杂环基，其中：

[0191] (a) 氨基、氨基羰基和氨基磺酰基任选地被以下基团取代：

[0192] (1) 独立地选自烷基、烯基、炔基和烷基磺酰基的一个或两个取代基，或

[0193] (2) 与氨基氮一起形成单环杂环基的两个取代基，

[0194] (b) 烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基和烷基磺酰基任选地被独立地选自卤素、氧代、硝基、氰基、叠氮基、羟基、氨基、烷氧基、三甲基甲硅烷基、碳环基和杂环基的一个或多个取代基取代，其中：

[0195] 氨基任选地被以下基团取代：

[0196] (1) 独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基羰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、碳环基、杂环基、碳环基烷基和杂环基烷基的一个或两个取代基，或

[0197] (2) 与氨基氮一起形成单环杂环基的两个取代基，和

[0198] (c) 碳环基和杂环基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素、氧代、硝基、氰基、叠氮基、羟基、氨基、烷氧基、三甲基甲硅烷基、碳环基和杂环基的最多三个取代基取代，其中：

[0199] 氨基任选地被以下基团取代：

[0200] (1) 独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基羰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、碳环基、杂环基、碳环基烷基和杂环基烷基的一个或两个取代基，或

[0201] (2) 与氨基氮一起形成单环杂环基的两个取代基。

[0202] 在一些实施方案中， R^4 选自卤素、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、叠氮基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、氨基、氨基羰基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、碳环基和杂环基，其中：

[0203] 氨基、氨基羰基和氨基磺酰基任选地被以下基团取代：

[0204] (1) 独立地选自烷基、烯基、炔基和烷基磺酰基的一个或两个取代基，或

[0205] (2) 与氨基氮一起形成单环杂环基的两个取代基。

[0206] 在一些实施方案中， R^4 选自卤素、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、叠氮基、烷氧基、烯

氧基、炔氧基、氨基、氨基羰基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、碳环基和杂环基,其中:

[0207] 烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基和烷基磺酰基任选地被独立地选自卤素、氧代、硝基、氰基、叠氮基、羟基、氨基、烷氧基、三甲基甲硅烷基、碳环基和杂环基的一个或多个取代基取代,其中:

[0208] 氨基任选地被以下基团取代:

[0209] (1) 独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基羰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、碳环基、杂环基、碳环基烷基和杂环基烷基的一个或两个取代基,或

[0210] (2) 与氨基氮一起形成单环杂环基的两个取代基。

[0211] 在一些实施方案中, R^1 选自卤素、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、叠氮基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、氨基、氨基羰基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、碳环基和杂环基,其中:

[0212] 碳环基和杂环基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素、氧代、硝基、氰基、叠氮基、羟基、氨基、烷氧基、三甲基甲硅烷基、碳环基和杂环基的最多三个取代基取代,其中:氨基任选地被以下基团取代:

[0213] (1) 独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基羰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、碳环基、杂环基、碳环基烷基和杂环基烷基的一个或两个取代基,或

[0214] (2) 与氨基氮一起形成单环杂环基的两个取代基。

[0215] 在一些实施方案中, R^1 选自卤素、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、叠氮基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、氨基、氨基羰基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、碳环基和杂环基,其中:

[0216] (a) 氨基、氨基羰基和氨基磺酰基任选地被以下基团取代:

[0217] (1) 独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基,或,

[0218] (2) 与氨基氮一起形成单环杂环基的两个取代基;和

[0219] (b) 烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、烷基磺酰基、碳环基和杂环基任选地被独立地选自卤素、氧代、硝基、氰基、叠氮基、羟基、氨基、烷氧基、碳环基和杂环基的最多三个取代基取代,其中氨基任选地被以下基团取代:

[0220] (1) 独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基羰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、碳环基、杂环基、碳环基烷基和杂环基烷基的一个或两个取代基,或,

[0221] (2) 与氨基氮一起形成单环杂环基的两个取代基。

[0222] 在一些实施方案中, R^1 选自卤素、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、叠氮基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、氨基、氨基羰基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、碳环基和杂环基,其中:

[0223] 氨基、氨基羰基和氨基磺酰基任选地被以下基团取代:

[0224] (1) 独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基,或,

[0225] (2) 与氨基氮一起形成单环杂环基的两个取代基。

[0226] 在一些实施方案中, R^1 选自卤素、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、叠氮基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、氨基、氨基羰基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、碳环基和杂环基,其中:

[0227] 烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、烷基磺酰基、碳环基和杂环基任选地被独立地选自卤素、氧代、硝基、氰基、叠氮基、羟基、氨基、烷氧基、碳环基和杂环基的最多三个取代基取代,其中氨基任选地被以下基团取代:

[0228] (1) 独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基羰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、碳环基、杂环基、碳环基烷基和杂环基烷基的一个或两个取代基,或,

[0229] (2) 与氨基氮一起形成单环杂环基的两个取代基。

[0230] 在一些实施方案中, R^4 选自卤素、 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基、氨基、 C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基, 其中:

[0231] (a) 氨基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基和烷基磺酰基的一个或两个取代基取代,

[0232] (b) C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基和 C_2-C_4 -炔基任选地被独立地选自卤素、氧代、羟基、烷氧基和三甲基甲硅烷基的一个或多个取代基取代, 和

[0233] (c) C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素和氨基的最多三个取代基取代, 其中:

[0234] 氨基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基和烷基磺酰基的一个或两个取代基取代。

[0235] 在一些实施方案中, R^4 选自 C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基、 C_2-C_4 -炔基、氨基、 C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基, 其中:

[0236] (a) 氨基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基和烷基磺酰基的一个或两个取代基取代,

[0237] (b) C_1-C_4 -烷基、 C_2-C_4 -烯基和 C_2-C_4 -炔基任选地被独立地选自卤素、氧代、羟基、烷氧基和三甲基甲硅烷基的一个或多个取代基取代, 和

[0238] (c) C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素和氨基的最多三个取代基取代, 其中:

[0239] 氨基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基和烷基磺酰基的一个或两个取代基取代。

[0240] 在一些实施方案中, R^4 选自卤素、 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基, 其中:

[0241] (a) C_1-C_4 -烷基任选地被独立地选自卤素、氧代、羟基、烷氧基和三甲基甲硅烷基的最多三个取代基取代, 和

[0242] (b) C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基任选地被独立地选自烷基、卤素和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代。

[0243] 在一些实施方案中, R^4 选自卤素、 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基, 其中:

[0244] (a) C_1-C_4 -烷基任选地被独立地选自卤素、氧代、羟基、烷氧基和三甲基甲硅烷基的一个或两个取代基取代, 和

[0245] (b) C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基任选地被选自烷基、卤素和烷基磺酰基氨基的取代基取代。

[0246] 在一些实施方案中, R^4 选自 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基, 其中:

[0247] (a) C_1-C_4 -烷基任选地被独立地选自卤素、氧代、羟基、烷氧基和三甲基甲硅烷基的最多三个取代基取代, 和

[0248] (b) C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基任选地被独立地选自烷基、卤素和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代。

[0249] 在一些实施方案中, R^4 选自卤素、叔丁基、 C_3-C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基, 其中:

[0250] C_3-C_6 - 碳环基和 5-6 元杂环基任选地被选自烷基、卤素和烷基磺酰基氨基的取代基取代。

[0251] 在一些实施方案中, R^4 选自叔丁基、 C_3-C_6 - 碳环基和 5-6 元杂环基, 其中:

[0252] C_3-C_6 - 碳环基和 5-6 元杂环基任选地被选自烷基、卤素和烷基磺酰基氨基的取代基取代。

[0253] 在一些实施方案中, R^4 选自卤素、烷基、卤代烷基、羧基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、三甲基甲硅烷基炔基、烷基碳环基、碳环基、烷基杂环基、杂环基、卤代碳环基、烷基磺酰基氨基和烷基磺酰基。

[0254] 在一些实施方案中, R^4 选自卤素、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、叠氮基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、氨基、氨基羰基、氨基磺酰基、烷基磺酰基、碳环基和杂环基。

[0255] 在一些实施方案中, R^4 选自卤素、 C_1-C_4 - 烷基、 C_2-C_4 - 烯基、 C_2-C_4 - 炔基、氨基、 C_1-C_4 - 烷基磺酰基、 C_3-C_6 - 碳环基和 5-6 元杂环基。在一些这样的实施方案中, R^4 选自卤素、 C_1-C_4 - 烷基、 C_2-C_4 - 烯基、 C_2-C_4 - 炔基、氨基、 C_1-C_4 - 烷基磺酰基、 C_6 - 碳环基和 5-6 元杂环基。在另一些这样的实施方案中, R^4 选自卤素、 C_1-C_4 - 烷基、 C_2-C_4 - 烯基、 C_2-C_4 - 炔基、氨基、 C_1-C_4 - 烷基磺酰基、苯基和 5-6 元杂芳基。

[0256] 在一些实施方案中, R^4 选自 C_1-C_4 - 烷基、 C_2-C_4 - 烯基、 C_2-C_4 - 炔基、氨基、 C_1-C_4 - 烷基磺酰基、 C_3-C_6 - 碳环基和 5-6 元杂环基。在一些这样的实施方案中, R^4 选自 C_1-C_4 - 烷基、 C_2-C_4 - 烯基、 C_2-C_4 - 炔基、氨基、 C_1-C_4 - 烷基磺酰基、 C_6 - 碳环基和 5-6 元杂环基。在另一些这样的实施方案中, R^4 选自 C_1-C_4 - 烷基、 C_2-C_4 - 烯基、 C_2-C_4 - 炔基、氨基、 C_1-C_4 - 烷基磺酰基、苯基和 5-6 元杂芳基。

[0257] 在一些实施方案中, R^4 选自卤素、 C_1-C_4 - 烷基、 C_3-C_6 - 碳环基和 5-6 元杂环基。在一些这样的实施方案中, R^4 选自卤素、 C_1-C_4 - 烷基、 C_6 - 碳环基和 5-6 元杂环基。在另一些这样的实施方案中, R^4 选自卤素、 C_1-C_4 - 烷基、苯基和 5-6 元杂芳基。

[0258] 在一些实施方案中, R^4 选自 C_1-C_4 - 烷基、 C_3-C_6 - 碳环基和 5-6 元杂环基。在一些这样的实施方案中, R^4 选自 C_1-C_4 - 烷基、 C_6 - 碳环基和 5-6 元杂环基。在另一些这样的实施方案中, R^4 选自 C_1-C_4 - 烷基、苯基和 5-6 元杂芳基。

[0259] 在一些实施方案中, R^4 选自卤素、叔丁基、 C_3-C_6 - 碳环基和 5-6 元杂环基。在一些这样的实施方案中, R^4 选自卤素、叔丁基、 C_6 - 碳环基和 5-6 元杂环基。在另一些这样的实施方案中, R^4 选自卤素、叔丁基、苯基和 5-6 元杂芳基。

[0260] 在一些实施方案中, R^4 选自叔丁基、 C_3-C_6 - 碳环基和 5-6 元杂环基。在一些这样的实施方案中, R^4 选自叔丁基、 C_6 - 碳环基和 5-6 元杂环基。在另一些这样的实施方案中, R^4 选自叔丁基、苯基和 5-6 元杂芳基。

[0261] 在一些实施方案中, R^4 选自 C_3-C_6 - 碳环基和 5-6 元杂环基。在一些这样的实施方案中, R^4 选自 C_6 - 碳环基和 5-6 元杂环基。在另一些这样的实施方案中, R^4 选自苯基和 5-6 元杂芳基。

[0262] 上述实施方案的适合的碳环基包括例如环丙基和苯基。

[0263] 上述实施方案的适合的杂环基包括例如呋喃基、噻吩基和吡啶基。

[0264] 在一些实施方案中, R^4 选自卤素、烷基和烷氧基。

[0265] 在一些实施方案中, R^4 是烷基。

[0266] 在一些实施方案中, R^4 是叔丁基。

[0267] B5. 取代基 R^5

[0268] R^5 选自氢、羟基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、烷基磺酰氧基、碳环基磺酰氧基、卤代烷基磺酰氧基和卤素。

[0269] 在一些实施方案中, R^5 选自氢、羟基、烷氧基和卤素。在一些这样的实施方案中, R^5 选自氢、羟基、烷氧基和氟。在另一些这样的实施方案中, R^5 选自氢、羟基、烷氧基和氟。在另一些这样的实施方案中, R^5 选自氢、羟基、烷氧基和氯。在另一些这样的实施方案中, R^5 选自氢、羟基、烷氧基和溴。在另一些这样的实施方案中, R^5 选自氢、羟基、烷氧基和碘。

[0270] 在一些实施方案中, R^5 选自氢、羟基、甲氧基和卤素。在一些这样的实施方案中, R^5 选自氢、羟基、甲氧基和氟。在另一些这样的实施方案中, R^5 选自氢、羟基、甲氧基和氯。在另一些这样的实施方案中, R^5 选自氢、羟基、甲氧基和溴。在另一些这样的实施方案中, R^5 选自氢、羟基、甲氧基和碘。

[0271] 在一些实施方案中, R^5 选自氢、羟基和烷氧基。在一些这样的实施方案中, R^5 选自氢、羟基、甲氧基和乙氧基。

[0272] 在一些实施方案中, R^5 是氢。

[0273] 在一些实施方案中, R^5 是羟基。

[0274] 在一些实施方案中, R^5 是烷氧基。

[0275] 在一些实施方案中, R^5 是甲氧基。

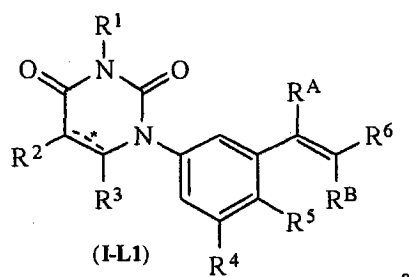
[0276] 在一些实施方案中, R^5 是乙氧基。

[0277] B6. 取代基 L

[0278] L 选自 $C(R^A) = C(R^B)$ 、亚乙基和环丙基 -1,2- 亚基, 其中 R^A 和 R^B 在下面讨论。

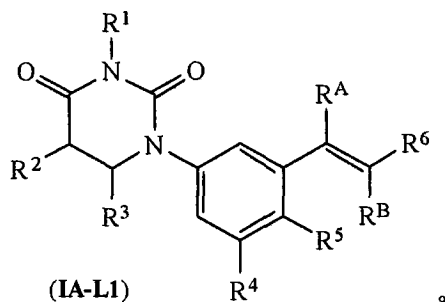
[0279] 在一些实施方案中, L 是 $C(R^A) = C(R^B)$, 其中 R^A 和 R^B 在下面讨论。在这些实施方案中, 式 I 的化合物结构上相应于式 I-L1:

[0280]



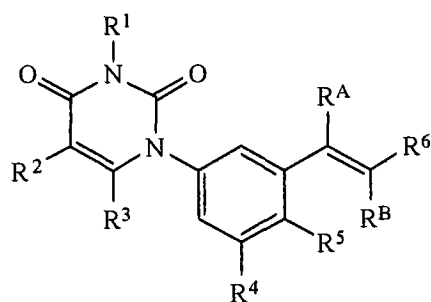
[0281] 在一些这样的实施方案中, 该化合物结构上相应于式 IA-L1:

[0282]



[0283] 在另一些这样的实施方案中,该化合物结构上相应于式 IB-L1:

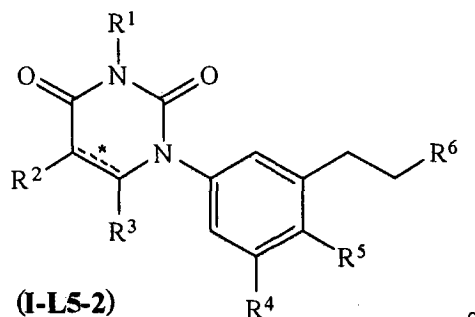
[0284]



[0285] 通常,如果 R⁶和苯基-尿嘧啶在双键的相反两侧(即,相对于双键呈反式构型),则式 I-L1 的化合物更有效力。

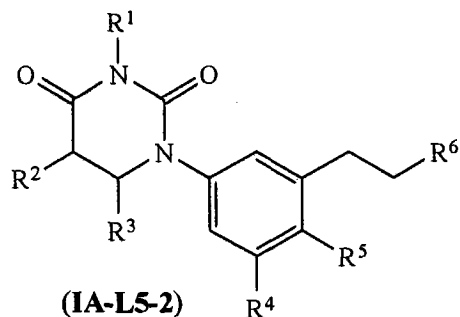
[0286] 在一些实施方案中,L 是亚乙基。在这些实施方案中,式 I 的化合物结构上相应于式 I-L5-2:

[0287]



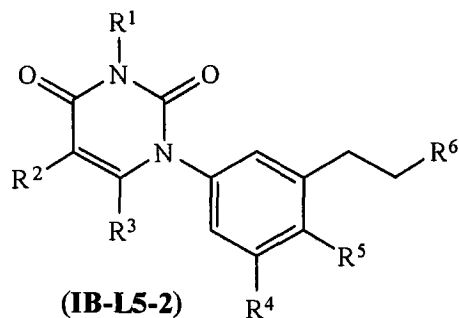
[0288] 在一些这样的实施方案中,该化合物结构上相应于式 IA-L5-2:

[0289]



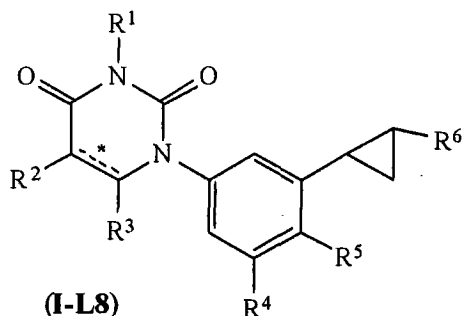
[0290] 在另一些这样的实施方案中,该化合物结构上相应于式 IB-L5-2:

[0291]



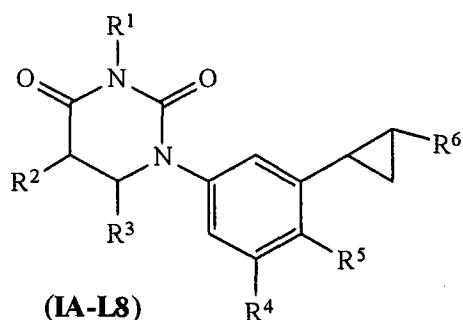
[0292] 在一些实施方案中,L 是环丙基-1,2-亚基。在这些实施方案中,式 I 的化合物结构上相应于式 I-L8:

[0293]



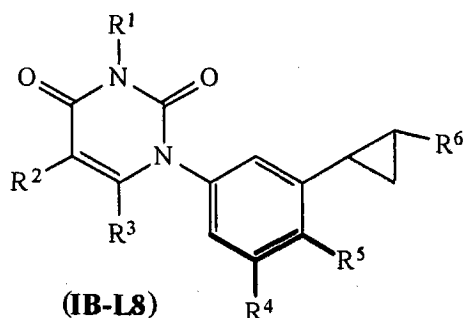
[0294] 在一些这样的实施方案中,该化合物结构上相应于式 IA-L8:

[0295]



[0296] 在另一些这样的实施方案中,该化合物结构上相应于式 IB-L8:

[0297]

[0298] B7. 取代基 R^A 和 R^B [0299] R^A 和 R^B 独立地选自氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_3-C_8 -环烷基和卤素,其中:[0300] C_1-C_6 -烷基任选地被独立地选自羧基、卤素、羟基、硝基、氧代、氨基、氰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基、碳环基和杂环基的一个或多个取代基取代。[0301] 在一些实施方案中, R^A 和 R^B 之一是氢,另一个选自 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_3-C_8 -环烷基和卤素,其中:[0302] C_1-C_6 -烷基任选地被独立地选自羧基、卤素、羟基、硝基、氧代、氨基、氰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基、碳环基和杂环基的一个或多个取代基取代。[0303] 在一些实施方案中, R^A 和 R^B 独立地选自氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_3-C_8 -环烷基和卤素。[0304] 在上述实施方案的一些中, R^A 是氢。在上述实施方案的另一些中, R^B 是氢。[0305] 在一些实施方案中, R^A 和 R^B 之一是氢,另一个选自氢、甲基、甲氧基和卤素。[0306] 在一些实施方案中, R^A 是氢和 R^B 选自甲基、甲氧基和卤素。在一些这样的实施方案中, R^B 选自甲基、甲氧基和氟。在另一些这样的实施方案中, R^B 选自甲基、甲氧基和氯。在

另一些这样的实施方案中, R^B 选自甲基、甲氧基和溴。在另一些这样的实施方案中, R^B 选自甲基、甲氧基和碘。在另一些这样的实施方案中, R^B 选自甲基、甲氧基、氯和氟。

[0307] 在一些实施方案中, R^B 是氢和 R^A 选自甲基、甲氧基和卤素。在一些这样的实施方案中, R^A 选自甲基、甲氧基和氟。在另一些这样的实施方案中, R^A 选自甲基、甲氧基和氯。在另一些这样的实施方案中, R^A 选自甲基、甲氧基和溴。在另一些这样的实施方案中, R^A 选自甲基、甲氧基和碘。在另一些这样的实施方案中, R^A 选自甲基、甲氧基、氯和氟。

[0308] 在一些实施方案中, R^A 是氢和 R^B 是氢。

[0309] B8. 取代基 R^6

[0310] R^6 选自 C_5-C_6 - 碳环基、5-6 元杂环基、稠合二环碳环基和稠合二环杂环基, 其中每个所述取代基任选地被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的一个或多个取代基取代, 其中 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 在下面讨论。在一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基、5-6 元杂环基、稠合二环碳环基和稠合二环杂环基不是取代的。在另一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基、5-6 元杂环基、稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的取代基取代。在另一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基、5-6 元杂环基、稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被选自 R^E 、 R^F 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的取代基取代。在另一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基、5-6 元杂环基、稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被选自 R^E 、 R^F 和 R^J 的取代基取代。在另一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基、5-6 元杂环基、稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被选自 R^F 和 R^J 的取代基取代。在另一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基、5-6 元杂环基、稠合二环碳环基和稠合二环杂环基用 R^J 取代。在另一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基、5-6 元杂环基、稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的两个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基、5-6 元杂环基、稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的两个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基、5-6 元杂环基、稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 和 R^J 的两个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基、5-6 元杂环基、稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被独立地选自 R^F 和 R^J 的两个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基、5-6 元杂环基、稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的三个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基、5-6 元杂环基、稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的三个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基、5-6 元杂环基、稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 和 R^J 的三个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基、5-6 元杂环基、稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被独立地选自 R^F 和 R^J 的三个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基、5-6 元杂环基、稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的一个、两个或三个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基、5-6 元杂环基、稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的一个、两个或三个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基、5-6 元杂环基、稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 和 R^J 的一个、两个或三个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基、5-6 元杂环基、稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被独立地选自 R^F 和 R^J 的一个、两个或三个取代基取代。

[0311] 在一些实施方案中, R^6 选自 C_5-C_6 - 碳环基和 5-6 元杂环基, 其中每个所述取代基任选地被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的一个或多个取代基取代。在一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基和 5-6 元杂环基不是取代的。在另一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基和 5-6 元杂环基被选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的取代基取代。在另一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基和 5-6 元杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的两个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基和 5-6 元杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的三个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基和 5-6 元杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的一个、两个或三个取代基取代。

[0312] 在一些实施方案中, R^6 是任选地被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的一个或多个取代基取代的 C_5-C_6 - 碳环基。在一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基不是取代的。在另一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基被选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的取代基取代。在另一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的两个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的三个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, C_5-C_6 - 碳环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的一个、两个或三个取代基取代。

[0313] 在一些实施方案中, R^6 是任选地被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的一个或多个取代基取代的 5-6 元杂环基。在一些这样的实施方案中, 5-6 元杂环基不是取代的。在另一些这样的实施方案中, 5-6 元杂环基被选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的取代基取代。在另一些这样的实施方案中, 5-6 元杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的两个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, 5-6 元杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的三个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, 5-6 元杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的一个、两个或三个取代基取代。

[0314] 在一些实施方案中, R^6 选自稠合二环碳环基和稠合二环杂环基, 其中每个所述取代基任选地被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的一个或多个取代基取代。在一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基和稠合二环杂环基不是取代的。在另一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的取代基取代。在另一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的两个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的三个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基和稠合二环杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的一个、两个或三个取代基取代。

[0315] 在一些实施方案中, R^6 是任选地被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的一个或多个取代基取代的稠合二环碳环基。在一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基不是取代的。在另一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基被选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的取代基取代。在另一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的两个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的三个取代基取代。在另一些这样的实施方案中, 稠合二环碳环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的一个、两个或三个取代基取代。

[0316] 在一些实施方案中, R^6 是任选地被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的一个或

多个取代基取代的稠合二环杂环基。在一些这样的实施方案中,稠合二环杂环基不是取代的。在另一些这样的实施方案中,稠合二环杂环基被选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的取代基取代。在另一些这样的实施方案中,稠合二环杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的两个取代基取代。在另一些这样的实施方案中,稠合二环杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的三个取代基取代。在另一些这样的实施方案中,稠合二环杂环基被独立地选自 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的一个、两个或三个取代基取代。

[0317] 在上述实施方案的一些中,任选地取代的 C_5 - C_6 - 碳环基选自环戊基、环戊烯基、环戊二烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基和苯基。在一些这样的实施方案中,任选地取代的 C_5 - C_6 - 碳环基是苯基。

[0318] 在上述实施方案的一些中,任选地取代的 C_5 - C_6 - 碳环基是 C_5 - 碳环基。 C_5 - 碳环基的例子包括环戊基、环戊烯基和环戊二烯基。

[0319] 在上述实施方案的另一些中,任选地取代的 C_5 - C_6 - 碳环基是 C_6 - 碳环基。 C_6 - 碳环基的例子包括环己基、环己烯基、环己二烯基和苯基。

[0320] 在上述实施方案的一些中,任选地取代的 5-6 元杂环基选自呋喃基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、硫代苯基(硫代呋喃基)、二氢硫代苯基、四氢硫代苯基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、噁唑基、二氢噁唑基、异噁唑基、二氢异噁唑基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑基、异噻唑基、噻唑啉基、异噻唑啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、咪唑基、咪唑烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、氧硫杂环戊二烯基、氧硫杂环戊基、三唑基、噁二唑基、呋吡基、四唑基、噁三唑基、二噁唑基、噁噻唑基、噁噻唑烷基、二氢噁二唑基、二噁唑烷基、吡喃基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、哌啶基、二嗪基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、二氢吡嗪基、四氢吡嗪基、哌嗪基、三嗪基、二氢三嗪基、四氢三嗪基、三嗪基、噁嗪基、二氢噁嗪基、吗啉基、噁噻嗪基、二氢噁噻嗪基、噁噻嗪基、噁二嗪基、二氢噁二嗪基、噁二嗪基、硫代吡喃基、二氢硫代吡喃基和四氢硫代吡喃基。

[0321] 在上述实施方案的一些中,任选地取代的 5-6 元杂环基是 5 元杂环基。5 元杂环基的例子包括呋喃基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、硫代苯基(硫代呋喃基)、二氢硫代苯基、四氢硫代苯基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、噁唑基、二氢噁唑基、异噁唑基、二氢异噁唑基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑基、异噻唑基、噻唑啉基、异噻唑啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、咪唑基、咪唑烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、氧硫杂环戊二烯基、氧硫杂环戊基、三唑基、噁二唑基、呋吡基、四唑基、噁三唑基、二噁唑基、噁噻唑基、噁噻唑烷基、二氢噁二唑基和二噁唑烷基。

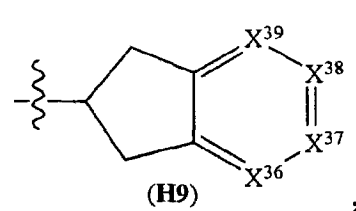
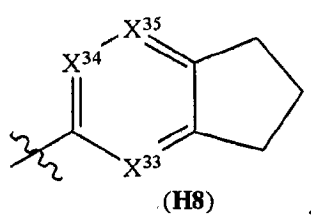
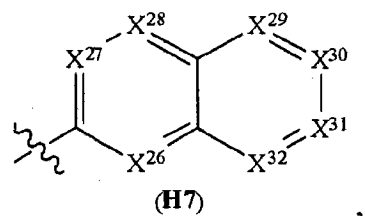
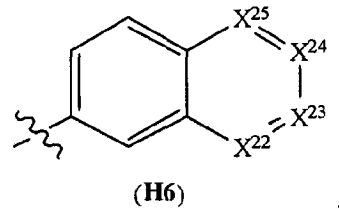
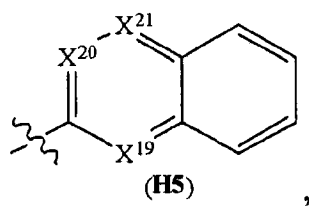
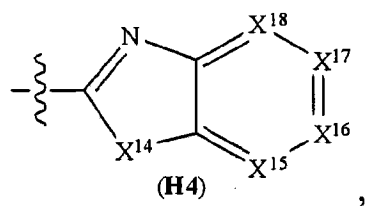
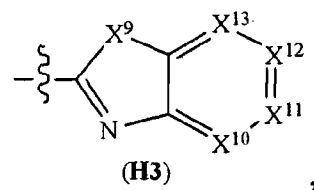
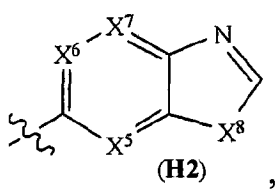
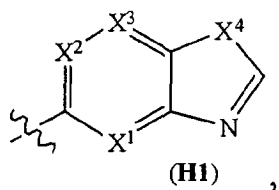
[0322] 在上述实施方案的另一些中,任选地取代的 5-6 元杂环基是 6 元杂环基。6 元杂环基的例子包括吡喃基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、哌啶基、二嗪基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、二氢吡嗪基、四氢吡嗪基、哌嗪基、三嗪基、二氢三嗪基、四氢三嗪基、三嗪基、噁嗪基、二氢噁嗪基、吗啉基、噁噻嗪基、二氢噁噻嗪基、噁噻嗪基、噁二嗪基、二氢噁二嗪基、噁二嗪基、硫代吡喃基、二氢硫代吡喃基和四氢硫代吡喃基。

[0323] 在上述实施方案的一些中,任选地取代的稠合二环碳环基选自萘基、二氢萘基、四氢萘基、六氢萘基、八氢萘基、十氢萘基、茛基、二氢茛基、六氢茛基、八氢茛基、并环戊二烯基、八氢并环戊二烯基和六氢并环戊二烯基。在一些这样的实施方案中,任选地取代的稠合二环碳环基选自萘基和二氢茛基。在一些这样的实施方案中,任选地取代的稠合二环碳环

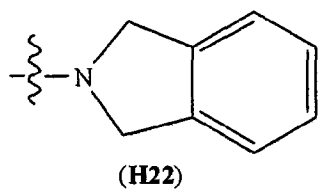
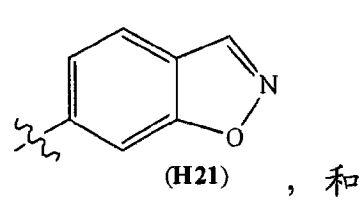
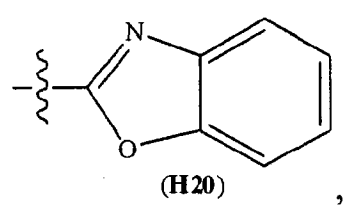
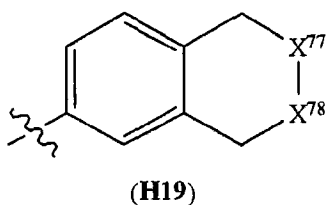
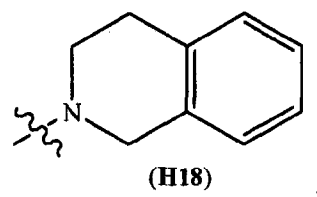
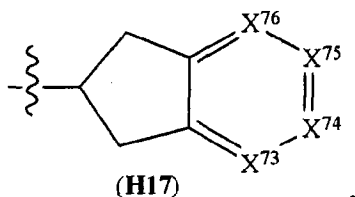
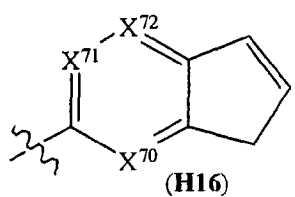
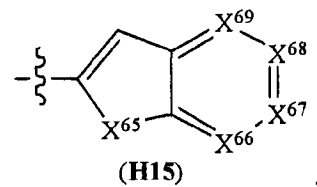
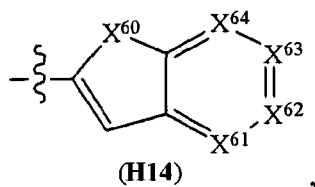
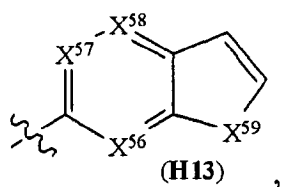
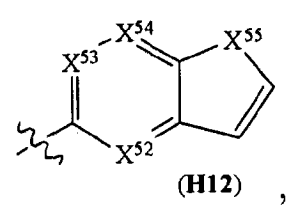
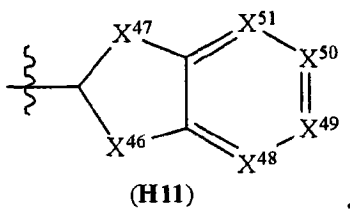
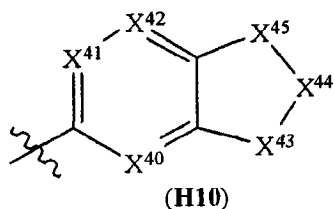
基是萘基。在另一些这样的实施方案中,任选地取代的稠合二环碳环基是二氢茚基。在另一些这样的实施方案中,任选地取代的稠合二环碳环基是茚基。

[0324] 在上述实施方案的一些中,任选地取代的稠合二环杂环基选自:

[0325]



[0326]



[0327] X^1 、 X^2 和 X^3 独立地选自 N 和 C(H) ;

[0328] X^4 选自 N(H)、O 和 S ;

[0329] X^5 、 X^6 和 X^7 独立地选自 N 和 C(H) ;

[0330] X^8 选自 N(H)、O 和 S ;

[0331] X^9 选自 N(H)、O 和 S ;

[0332] X^{10} 、 X^{11} 、 X^{12} 和 X^{13} 独立地选自 N 和 C(H) ;

[0333] X^{14} 选自 N(H)、O 和 S ;

[0334] X^{15} 、 X^{16} 、 X^{17} 和 X^{18} 独立地选自 N 和 C(H) ;

[0335] X^{19} 、 X^{20} 和 X^{21} 中的一个或多个是 N,其余的是 C(H) ;

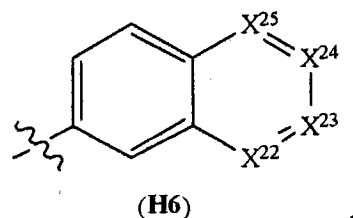
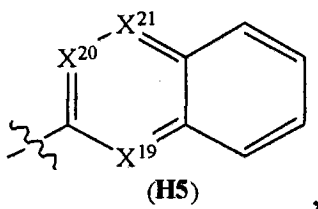
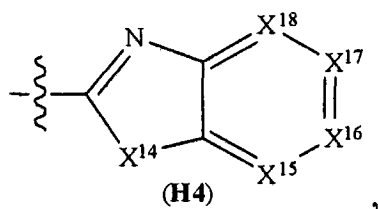
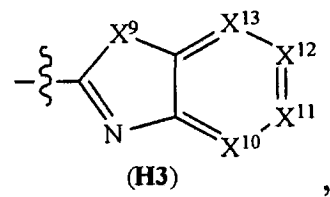
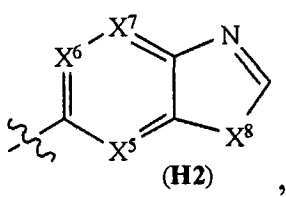
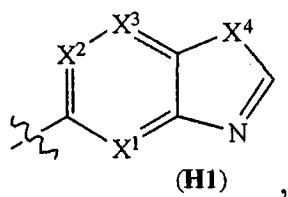
[0336] X^{22} 、 X^{23} 、 X^{24} 和 X^{25} 中的一个或多个是 N,其余的是 C(H) ;

[0337] X^{26} 、 X^{27} 和 X^{28} 中的一个或多个是 N,其余的是 C(H) ;

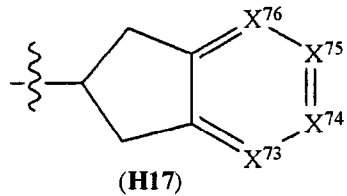
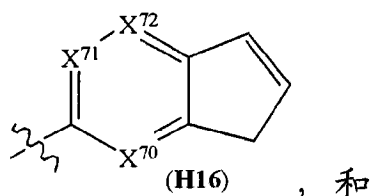
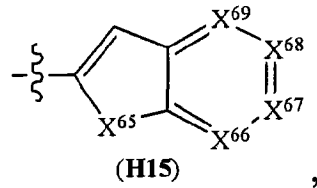
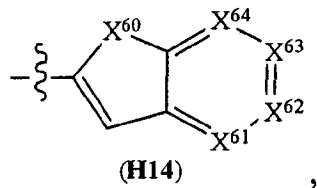
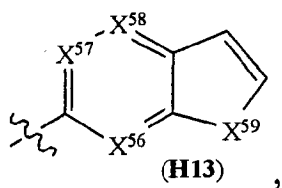
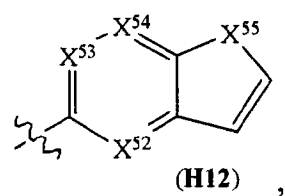
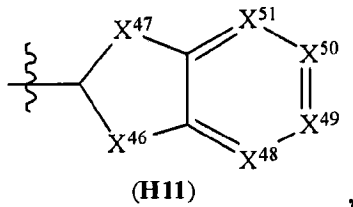
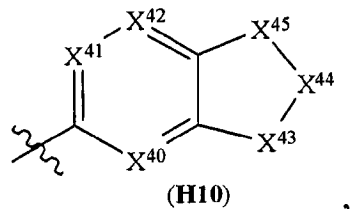
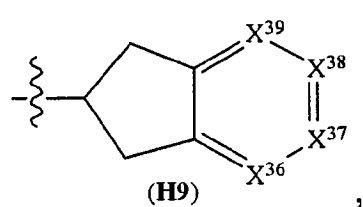
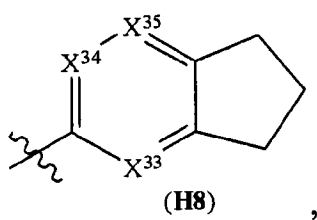
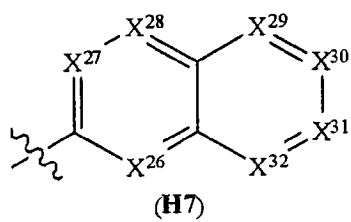
[0338] X^{29} 、 X^{30} 、 X^{31} 和 X^{32} 中的一个或多个是 N,其余的是 C(H) ;

[0339] X^{33} 、 X^{34} 和 X^{35} 中的一个或多个是 N,其余的是 C(H) ;

- [0340] X^{36} 、 X^{37} 、 X^{38} 和 X^{39} 中的一个或多个是N,其余的是C(H) ;
- [0341] X^{40} 、 X^{41} 和 X^{42} 独立地选自N和C(H) ;
- [0342] X^{43} 、 X^{44} 和 X^{45} 之一选自N(H)、O和S,其余两个是C(H)₂;
- [0343] X^{46} 和 X^{47} 之一选自N(H)、O和S,另一个是C(H)₂;
- [0344] X^{48} 、 X^{49} 、 X^{50} 和 X^{51} 独立地选自N和C(H) ;
- [0345] X^{52} 、 X^{53} 和 X^{54} 独立地选自N和C(H) ;
- [0346] X^{55} 选自N(H)、O和S ;
- [0347] X^{56} 、 X^{57} 和 X^{58} 独立地选自N和C(H) ;
- [0348] X^{59} 选自N(H)、O和S ;
- [0349] X^{60} 选自N(H)、O和S ;
- [0350] X^{61} 、 X^{62} 、 X^{63} 和 X^{64} 独立地选自N和C(H) ;
- [0351] X^{65} 选自N(H)、O和S ;
- [0352] X^{66} 、 X^{67} 、 X^{68} 和 X^{69} 独立地选自N和C(H) ;
- [0353] X^{70} 、 X^{71} 和 X^{72} 中的一个或多个是N,其余的是C(H) ;
- [0354] X^{73} 、 X^{74} 、 X^{75} 和 X^{76} 中的一个或多个是N,其余的是C(H) ;和
- [0355] X^{77} 和 X^{78} 之一是N(H),另一个是C(H)₂。
- [0356] 在上述实施方案的一些中,任选地取代的稠合二环杂环基选自 :
- [0357]

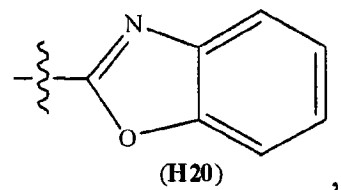
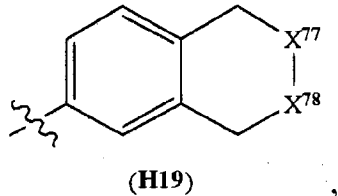
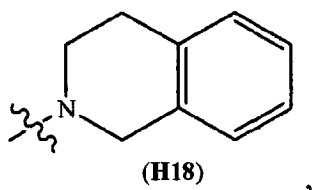
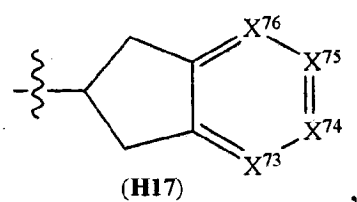
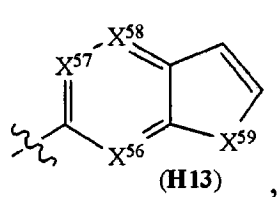
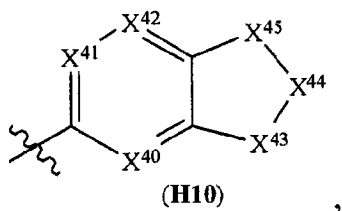
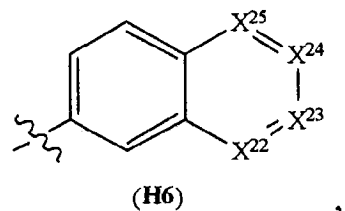
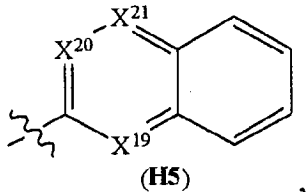
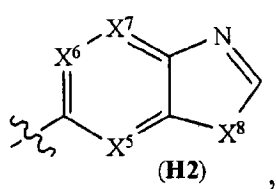


[0358]

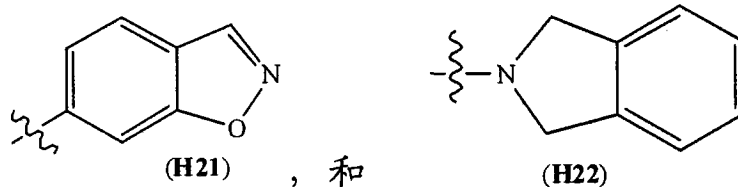


[0359] 在上述实施方案的一些中,任选地取代的稠合二环杂环基选自:

[0360]



[0361]



- [0362] 在上述实施方案的一些中, X^1 、 X^2 和 X^3 是 C(H)。
- [0363] 在上述实施方案的一些中, X^5 、 X^6 和 X^7 是 C(H)。
- [0364] 在上述实施方案的一些中, X^{10} 、 X^{11} 、 X^{12} 和 X^{13} 是 C(H)。
- [0365] 在上述实施方案的一些中, X^{15} 、 X^{16} 、 X^{17} 和 X^{18} 是 C(H)。
- [0366] 在上述实施方案的一些中, X^{19} 、 X^{20} 和 X^{21} 之一是 N。
- [0367] 在上述实施方案的一些中, X^{22} 、 X^{23} 、 X^{24} 和 X^{25} 之一是 N。
- [0368] 在上述实施方案的一些中, X^{26} 、 X^{27} 和 X^{28} 之一是 N, X^{29} 、 X^{30} 、 X^{31} 和 X^{32} 之一是 N。
- [0369] 在上述实施方案的一些中, X^{40} 、 X^{41} 和 X^{42} 是 C(H)。
- [0370] 在上述实施方案的一些中, X^{48} 、 X^{49} 、 X^{50} 和 X^{51} 是 C(H)。
- [0371] 在上述实施方案的一些中, X^{52} 、 X^{53} 和 X^{54} 是 C(H)。
- [0372] 在上述实施方案的一些中, X^{56} 、 X^{57} 和 X^{58} 是 C(H)。
- [0373] 在上述实施方案的一些中, X^{61} 、 X^{62} 、 X^{63} 和 X^{64} 是 C(H)。
- [0374] 在上述实施方案的一些中, X^{66} 、 X^{67} 、 X^{68} 和 X^{69} 是 C(H)。
- [0375] 在上述实施方案的一些中, X^{70} 、 X^{71} 和 X^{72} 中的一个或多个是 N, 其余的是 C(H)。
- [0376] 在上述实施方案的一些中, X^{73} 、 X^{74} 、 X^{75} 和 X^{76} 中的一个或多个是 N, 其余的是 C(H)。
- [0377] B9. 取代基 R^E
- [0378] 每个 R^E 独立地选自卤素、硝基、羟基、氧代、羧基、氰基、氨基、亚氨基、叠氮基和醛基, 其中氨基任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代。
- [0379] 在一些实施方案中, 每个 R^E 独立地选自卤素、硝基、羟基、氧代、羧基、氨基、亚氨基和醛基, 其中氨基任选地用一个或两个独立地选择的烷基取代。
- [0380] 在一些实施方案中, 每个 R^E 独立地选自卤素、硝基、羟基、氧代、羧基、氨基、亚氨基、醛基和烷基氨基。
- [0381] 在一些实施方案中, 每个 R^E 独立地选自氯、氟、硝基、羟基、氧代、羧基、氨基、亚氨基、醛基和烷基氨基。
- [0382] 在一些实施方案中, 每个 R^E 独立地选自卤素、硝基、羟基、氧代、羧基、氰基、氨基、亚氨基和叠氮基。在一些这样的实施方案中, 每个 R^E 是卤素。在另一些这样的实施方案中, 每个 R^E 是硝基。在另一些这样的实施方案中, 每个 R^E 是羟基。在另一些这样的实施方案中, 每个 R^E 是氧代。在另一些这样的实施方案中, 每个 R^E 是羧基。在另一些这样的实施方案中, 每个 R^E 是氰基。在另一些这样的实施方案中, 每个 R^E 是氨基。在另一些这样的实施方案中, 每个 R^E 是亚氨基。在另一些这样的实施方案中, 每个 R^E 是叠氮基。
- [0383] 在一些实施方案中, 每个 R^E 独立地选自卤素、硝基、羟基、氧代、羧基、氰基、氨基和亚氨基。
- [0384] B10. 取代基 R^F
- [0385] 每个 R^F 独立地选自烷基、烯基和炔基, 其中:
- [0386] 每个所述取代基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、亚氨基、硝基、叠氮

基、氧代、氨基磺酰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或多个取代基取代,其中:

[0387] 氨基、亚氨基、氨基磺酰基、氨基羰基、碳环基和杂环基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基、烷基磺酰基氨基、羟基和烷氧基的一个或两个取代基取代,

[0388] 其中:

[0389] 烷基磺酰基氨基的氨基部分任选地被选自烷基、烯基和炔基的取代基取代。

[0390] 在一些实施方案中,每个 R^F 独立地选自烷基、烯基和炔基,其中:每个所述取代基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、亚氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或多个取代基取代,其中:

[0391] 氨基、亚氨基、氨基磺酰基和氨基羰基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代,

[0392] 其中:

[0393] 烷基磺酰基氨基的氨基部分任选地被选自烷基、烯基和炔基的取代基取代。

[0394] 在上述实施方案的一些中,每个 R^F 独立地选自烷基、炔基和炔基,其中所述取代基不是取代的。

[0395] 在一些实施方案中,每个 R^F 独立地选自烷基、烯基和炔基,其中:

[0396] 每个所述取代基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、亚氨基、硝基、氧代、氨基磺酰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或两个取代基取代,其中:

[0397] 氨基、亚氨基、氨基磺酰基和氨基羰基任选地被独立地选自烷基、烷基磺酰基和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代,

[0398] 其中:

[0399] 烷基磺酰基氨基的氨基部分任选地被烷基取代。

[0400] 在一些实施方案中,每个 R^F 是任选地被选自羧基、羟基、卤素、氨基、亚氨基、硝基、氧代、氨基磺酰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的取代基取代的独立地选择的烷基,其中:

[0401] 氨基、亚氨基、氨基磺酰基和氨基羰基任选地被独立地选自烷基、烷基磺酰基和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代,其中:烷基磺酰基氨基的氨基部分任选地被烷基取代。

[0402] 在一些实施方案中,每个 R^F 是任选地被选自羧基、卤素、氨基、亚氨基和氨基磺酰基的取代基取代的独立地选择的烷基,其中:

[0403] 氨基、亚氨基和氨基磺酰基任选地被独立地选自烷基、烷基磺酰基和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代。

[0404] 在一些实施方案中,每个 R^F 是任选地被氨基取代的独立地选择的烷基,其中氨基任选地被烷基磺酰基取代。

[0405] 在一些实施方案中,每个 R^F 是用氨基取代的独立地选择的烷基,其中氨基用烷基

磺酰基取代。在一些这样的实施方案中,每个 R^F 是甲基磺酰基氨基甲基。

[0406] 在一些实施方案中,每个 R^F 独立地选自烷基、烯基和炔基,其中:

[0407] 每个所述取代基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、亚氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个、两个或三个取代基取代。

[0408] 在一些实施方案中,每个 R^F 是被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、亚氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或多个取代基取代的独立地选择的烷基。

[0409] B11. 取代基 R^G

[0410] 每个 R^G 独立地选自碳环基和杂环基,其中:

[0411] 每个所述取代基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或多个取代基取代,其中:

[0412] 氨基、氨基磺酰基和氨基羰基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基磺酰基、烯基磺酰基和炔基磺酰基的一个或两个取代基取代。

[0413] 在上述实施方案的一些中,每个 R^G 独立地选自碳环基和杂环基,其中所述取代基不是取代的。

[0414] 在一些实施方案中,每个 R^G 独立地选自碳环基和杂环基,其中:

[0415] 每个所述取代基任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或两个取代基取代,其中:

[0416] 氨基、氨基磺酰基和氨基羰基任选地被独立地选自烷基和烷基磺酰基的一个或两个取代基取代。

[0417] 在上述实施方案的一些中,碳环基是 C_3 - C_6 - 碳环基。

[0418] 在上述实施方案的一些中,杂环基是 5-6 元杂环基。

[0419] B12. 取代基 R^H

[0420] 每个 R^H 独立地选自烷氧基、烯氧基、炔氧基、烷基磺酰氧基、烯基磺酰氧基和炔基磺酰氧基,其中:

[0421] 每个所述取代基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或多个取代基取代,其中:

[0422] 氨基、氨基磺酰基和氨基羰基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基磺酰基、烯基磺酰基和炔基磺酰基的一个或两个取代基取代。

[0423] 在上述实施方案的一些中,每个 R^H 独立地选自烷氧基、烯氧基、炔氧基、烷基磺酰氧基、烯基磺酰氧基和炔基磺酰氧基,其中所述取代基不是取代的。

[0424] 在一些实施方案中,每个 R^H 独立地选自烷氧基和烷基磺酰氧基,其中:

[0425] 每个所述取代基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或两个取代基取代,其中:氨基、氨基磺酰基和氨基羰基任选地被独立地选自烷基和烷基磺酰基的一个或两个取代基取代。

[0426] 在一些实施方案中,每个 R^H 独立地选自烷氧基和烷基磺酰氧基,其中:

[0427] 每个所述取代基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基、氰基和氨基羰基的一个或两个取代基取代,其中:

[0428] 氨基、氨基磺酰基和氨基羰基任选地被独立地选自烷基和烷基磺酰基的一个或两个取代基取代。

[0429] 在一些实施方案中,每个 R^H 独立地选自烷氧基和烷基磺酰氧基,其中:

[0430] 每个所述取代基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基、氰基和氨基羰基的一个或两个取代基取代。

[0431] 在一些实施方案中,每个 R^H 是独立地选择的烷氧基。

[0432] 在一些实施方案中,每个 R^H 是独立地选择的烷基磺酰氧基。

[0433] B13. 取代基 R^I

[0434] 每个 R^I 独立地选自烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、氨基羰基、烷氧基羰基、碳环基羰基和杂环基羰基,其中:

[0435] (a) 烷基羰基、烯基羰基和炔基羰基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或多个取代基取代,和

[0436] (b) 氨基羰基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基烷基、碳环基、杂环基、烷基磺酰基和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代,其中:

[0437] 碳环基和杂环基任选地被独立地选自卤素、烷基和氧代的一个或两个取代基取代。

[0438] 在一些实施方案中,每个 R^I 独立地选自烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、氨基羰基、烷氧基羰基、碳环基羰基和杂环基羰基,其中所述取代基不是取代的。

[0439] 在一些实施方案中,每个 R^I 独立地选自烷基羰基、氨基羰基、烷氧基羰基、碳环基羰基和杂环基羰基,其中:

[0440] (a) 烷基羰基任选地被选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基和氨基羰基的取代基取代,和

[0441] (b) 氨基羰基任选地被选自烷基、烷氧基烷基、烷基磺酰基和烷基磺酰基氨基的取代基取代。

[0442] 在一些实施方案中,每个 R^I 独立地选自烷基羰基和氨基羰基,其中:

[0443] 氨基羰基任选地被选自烷基、烷氧基烷基、烷基磺酰基和烷基磺酰基氨基的取代基取代。

[0444] 在一些实施方案中,每个 R^I 独立地选自烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基和氨基羰基,其中:

[0445] (a) 烷基羰基、烯基羰基和炔基羰基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或多个取代基取代,和

[0446] (b) 氨基羰基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代。

[0447] 在上述实施方案的一些中,每个 R^I 独立地选自烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基和氨基羰基,其中所述取代基不是取代的。

[0448] 在一些实施方案中,每个 R^I 独立地选自烷基羰基和氨基羰基,其中:

[0449] (a) 烷基羰基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或两个取代基取代,和

[0450] (b) 氨基羰基任选地被独立地选自烷基和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代。

[0451] 在一些实施方案中,每个 R^I 独立地选自烷基羰基和氨基羰基,其中:

[0452] (a) 烷基羰基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基、氰基和氨基羰基的一个或两个取代基取代,和

[0453] (b) 氨基羰基任选地被独立地选自烷基和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代。

[0454] 在一些实施方案中,每个 R^I 独立地选自烷基羰基和氨基羰基,其中:

[0455] 烷基羰基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或两个取代基取代。

[0456] 在一些实施方案中,每个 R^I 是独立地选择的烷基羰基。

[0457] 在一些实施方案中,每个 R^I 是独立地选择的氨基羰基。

[0458] B14. 取代基 R^J

[0459] 每个 R^J 独立地选自碳环基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、烷基羰基氨基、烯基羰基氨基、炔基羰基氨基、烷氧基羰基氨基、烯氧基羰基氨基、炔氧基羰基氨基、烷基磺酰基氨基、烯基磺酰基氨基、炔基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、烷氧基羰基氨基亚氨基、烷基磺酰基氨基亚氨基、烯基磺酰基氨基亚氨基和炔基磺酰基氨基亚氨基,其中:

[0460] (a) 所述取代基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷基、烷基羰氧基、氨基羰基烷基、烷基、烯基、炔基、烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷基羰基、烷基羰氧基烷基和烷基磺酰基的取代基取代,其中:

[0461] (1) 碳环基烷基的碳环基部分和杂环基烷基的杂环基部分任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、羧基、羟基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、卤素、硝基、氰基、叠氮基、氧代和氨基的一个或多个取代基取代,和

[0462] (2) 氨基羰基烷基的氨基部分任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代,

[0463] (b) 所述取代基的烷基、烯基和炔基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨

基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或多个取代基取代,其中:

[0464] 氨基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基和炔氧基的一个或两个取代基取代,其中:

[0465] 烷基任选地用一个或多个羟基取代;

[0466] (c) 所述取代基的碳环基和杂环基部分任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、羧基、羟基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、卤素、硝基、氰基、叠氮基和氨基的一个或多个取代基取代,其中:

[0467] 氨基任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代。

[0468] 在一些实施方案中,每个 R^j 独立地选自碳环基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、烷基羰基氨基、烯基羰基氨基、炔基羰基氨基、烷氧基羰基氨基、烯氧基羰基氨基、炔氧基羰基氨基、烷基磺酰基氨基、烯基磺酰基氨基、炔基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、烷基磺酰基氨基亚氨基、烯基磺酰基氨基亚氨基和炔基磺酰基氨基亚氨基,其中:

[0469] (a) 所述取代基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷基、烷基羰氧基、氨基羰基烷基、烷基、烯基、炔基、烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基和烷基磺酰基的取代基取代,其中:

[0470] (1) 碳环基烷基的碳环基部分和杂环基烷基的杂环基部分任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、羧基、羟基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、卤素、硝基、氰基、叠氮基、氧代和氨基的一个或多个取代基取代,和

[0471] (2) 氨基羰基烷基的氨基部分任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代,

[0472] (b) 所述取代基的烷基、烯基和炔基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或多个取代基取代,其中:

[0473] 氨基任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基和炔氧基的一个或两个取代基取代,其中:

[0474] 烷基任选地用一个或多个羟基取代;

[0475] (c) 所述取代基的碳环基和杂环基部分任选地被独立地选自烷基、烯基、炔基、羧基、羟基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、卤素、硝基、氰基、叠氮基和氨基的一个或多个取代基取代,其中:

[0476] 氨基任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代;和

[0477] 在上述实施方案的一些中,每个 R^j 独立地选自碳环基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、烷基羰基氨基、烯基羰基氨基、炔基羰基氨基、烷氧基羰基氨基、烯氧基羰基氨基、炔氧基羰基氨基、烷基磺酰基氨基、烯基磺酰基氨基、炔基磺酰基氨基、氨基羰基氨基、烷基磺酰基氨基亚氨基、烯基磺酰基氨基亚氨基和炔基磺酰基氨基亚氨基,其中所述取代基不是取代的。

[0478] 在一些实施方案中,每个 R^j 独立地选自碳环基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、烷基羰基氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰基氨基、氨基羰基氨基和烷基磺酰基氨基亚氨基,其中:

[0479] (a) 所述取代基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷基、烷基羰氧基、氨基羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基和烷基磺酰基的取代基取代, 其中:

[0480] (1) 碳环基烷基的碳环基部分和杂环基烷基的杂环基部分任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、硝基、氰基、氧代和氨基的一个或两个取代基取代, 和

[0481] (2) 氨基羰基烷基的氨基部分任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代,

[0482] (b) 所述取代基的烷基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或两个取代基取代, 其中:

[0483] 氨基任选地被独立地选自烷基和烷氧基的一个或两个取代基取代, 其中:

[0484] 烷基任选地用一个或多个羟基取代;

[0485] (c) 所述取代基的碳环基和杂环基部分任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、硝基、氰基和氨基的一个或两个取代基取代, 其中:

[0486] 氨基任选地用一个或两个独立地选择的烷基取代。

[0487] 在一些实施方案中, 每个 R^I 独立地选自碳环基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、烷基磺酰基氨基和烷基磺酰基氨基亚氨基, 其中:

[0488] (a) 所述取代基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷基、烷基羰氧基、氨基羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基和烷基磺酰基的取代基取代, 其中:

[0489] (1) 碳环基烷基的碳环基部分和杂环基烷基的杂环基部分任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、硝基、氰基、氧代和氨基的一个或两个取代基取代, 和

[0490] (2) 氨基羰基烷基的氨基部分任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代,

[0491] (b) 所述取代基的烷基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或两个取代基取代, 其中:

[0492] 氨基任选地被独立地选自烷基和烷氧基的一个或两个取代基取代, 其中:

[0493] 烷基任选地用一个或多个羟基取代;

[0494] (c) 所述取代基的碳环基和杂环基部分任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、硝基、氰基和氨基的一个或两个取代基取代, 其中:

[0495] 氨基任选地用一个或两个独立地选择的烷基取代。

[0496] 在一些实施方案中, 每个 R^I 独立地选自碳环基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、烷基磺酰基氨基和烷基磺酰基氨基亚氨基, 其中:

[0497] 所述取代基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷基、烷基羰氧基、氨基羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基和烷基磺酰基的取代基取代, 其中:

[0498] (1) 碳环基烷基的碳环基部分和杂环基烷基的杂环基部分任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、硝基、氰基、氧代和氨基的一个或两个取代基取代, 和

[0499] (2) 氨基羰基烷基的氨基部分任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代。

[0500] 在一些实施方案中,每个 R^I 独立地选自碳环基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、烷基磺酰基氨基和烷基磺酰基氨基亚氨基,其中:

[0501] 烷基磺酰基氨基和烷基磺酰基氨基亚氨基的烷基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或两个取代基取代,其中:

[0502] 氨基任选地被独立地选自烷基和烷氧基的一个或两个取代基取代,其中:

[0503] 烷基任选地用一个或多个羟基取代。

[0504] 在一些实施方案中,每个 R^I 独立地选自碳环基磺酰基氨基、杂环基磺酰基氨基、烷基磺酰基氨基和烷基磺酰基氨基亚氨基,其中:

[0505] 所述取代基的碳环基和杂环基部分任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、硝基、氰基和氨基的一个或两个取代基取代。

[0506] 在一些实施方案中,每个 R^I 独立地选自碳环基磺酰基氨基和杂环基磺酰基氨基,其中:

[0507] 所述取代基的碳环基和杂环基部分任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、硝基、氰基和氨基的一个或两个取代基取代。

[0508] 在一些实施方案中,每个 R^I 独立地选自烷基磺酰基氨基、烯基磺酰基氨基、炔基磺酰基氨基和烷基磺酰基氨基亚氨基,其中:

[0509] (a) 所述取代基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷基、烷基羰氧基、氨基羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基和烷基磺酰基的取代基取代,其中:

[0510] (1) 碳环基烷基的碳环基部分和杂环基烷基的杂环基部分任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、硝基、氰基、氧代和氨基的一个或两个取代基取代,和

[0511] (2) 氨基羰基烷基的氨基部分任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代,

[0512] (b) 所述取代基的烷基、烯基和炔基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或两个取代基取代,其中:氨基任选地被独立地选自烷基和烷氧基的一个或两个取代基取代,其中:

[0513] 烷基任选地用一个或多个羟基取代。

[0514] 在一些实施方案中,每个 R^I 是独立地选择的烷基磺酰基氨基,其中:

[0515] (a) 烷基磺酰基氨基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷基、烷基羰氧基、氨基羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基和烷基磺酰基的取代基取代,其中:

[0516] (1) 碳环基烷基的碳环基部分和杂环基烷基的杂环基部分任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、硝基、氰基、氧代和氨基的一个或两个取代基取代,和

[0517] (2) 氨基羰基烷基的氨基部分任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代,

[0518] (b) 烷基磺酰基氨基的烷基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或两个取代基取代,其中:

[0519] 氨基任选地被独立地选自烷基和烷氧基的一个或两个取代基取代, 其中:

[0520] 烷基任选地用一个或多个羟基取代。

[0521] 在一些实施方案中, 每个 R^I 是独立地选择的烷基磺酰基氨基, 其中:

[0522] 烷基磺酰基氨基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷基、烷基羰氧基、氨基羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基和烷基磺酰基的取代基取代, 其中:

[0523] (1) 碳环基烷基的碳环基部分和杂环基烷基的杂环基部分任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、硝基、氰基、氧代和氨基的一个或两个取代基取代, 和

[0524] (2) 氨基羰基烷基的氨基部分任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代。

[0525] 在一些实施方案中, 每个 R^I 是独立地选择的烷基磺酰基氨基, 其中:

[0526] 烷基磺酰基氨基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷基、烷基羰氧基、氨基羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基和烷基磺酰基的取代基取代。

[0527] 在一些实施方案中, 每个 R^I 是独立地选择的烷基磺酰基氨基, 其中:

[0528] 烷基磺酰基氨基的烷基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或两个取代基取代, 其中:

[0529] 氨基任选地被独立地选自烷基和烷氧基的一个或两个取代基取代, 其中:

[0530] 烷基任选地用一个或多个羟基取代。

[0531] 在一些实施方案中, 每个 R^I 是独立地选择的烷基磺酰基氨基, 其中:

[0532] 烷基磺酰基氨基的烷基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或两个取代基取代。

[0533] 在一些实施方案中, 每个 R^I 是独立地选择的烷基磺酰基氨基。在一些这样的实施方案中, 每个 R^I 是甲基磺酰基氨基。

[0534] 在一些实施方案中, 每个 R^I 是独立地选择的烷基磺酰基氨基亚氨基, 其中:

[0535] (a) 烷基磺酰基氨基亚氨基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷基、烷基羰氧基、氨基羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基和烷基磺酰基的取代基取代, 其中:

[0536] (1) 碳环基烷基的碳环基部分和杂环基烷基的杂环基部分任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、硝基、氰基、氧代和氨基的一个或两个取代基取代, 和

[0537] (2) 氨基羰基烷基的氨基部分任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代,

[0538] (b) 烷基磺酰基氨基亚氨基的烷基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或两个取代基取代, 其中:

[0539] 氨基任选地被独立地选自烷基和烷氧基的一个或两个取代基取代, 其中:

[0540] 烷基任选地用一个或多个羟基取代。

[0541] 在一些实施方案中, 每个 R^I 是独立地选择的烷基磺酰基氨基亚氨基, 其中:

[0542] 烷基磺酰基氨基亚氨基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷

基、烷基羰氧基、氨基羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基和烷基磺酰基的取代基取代,其中:

[0543] (1) 碳环基烷基的碳环基部分和杂环基烷基的杂环基部分任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、硝基、氰基、氧代和氨基的一个或两个取代基取代,和

[0544] (2) 氨基羰基烷基的氨基部分任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代。

[0545] 在一些实施方案中,每个 R^j 是独立地选择的烷基磺酰基氨基亚氨基,其中:

[0546] 烷基磺酰基氨基亚氨基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷基、烷基羰氧基、氨基羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷氧基羰基、烷基羰氧基烷基和烷基磺酰基的取代基取代。

[0547] 在一些实施方案中,每个 R^j 是独立地选择的烷基磺酰基氨基亚氨基,其中:

[0548] 烷基磺酰基氨基亚氨基的烷基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或两个取代基取代,其中:

[0549] 氨基任选地被独立地选自烷基和烷氧基的一个或两个取代基取代,其中:

[0550] 烷基任选地用一个或多个羟基取代。

[0551] 在一些实施方案中,每个 R^j 是独立地选择的烷基磺酰基氨基亚氨基,其中:

[0552] 烷基磺酰基氨基亚氨基的烷基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或两个取代基取代。

[0553] 在一些实施方案中,每个 R^j 是独立地选择的烷基磺酰基氨基亚氨基。在一些这样的实施方案中,每个 R^j 是甲基磺酰基氨基亚氨基。

[0554] 在一些实施方案中,每个 R^j 独立地选自烷基羰基氨基和烷氧基羰基氨基,其中:

[0555] 所述取代基的烷基部分任选地被独立地选自羧基、卤素、氧代、氨基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、羟基、烷氧基、碳环基、杂环基和氰基的一个或两个取代基取代。

[0556] B15. 取代基 R^k

[0557] 每个 R^k 独立地选自氨基磺酰基、烷基磺酰基、烯基磺酰基和炔基磺酰基,其中:

[0558] (a) 烷基磺酰基、烯基磺酰基和炔基磺酰基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、叠氮基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或多个取代基取代,其中:

[0559] 氨基、氨基磺酰基和氨基羰基任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代;和

[0560] (b) 氨基磺酰基任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两个取代基取代。

[0561] 在上述实施方案的一些中,每个 R^k 独立地选自氨基磺酰基、烷基磺酰基、烯基磺酰基和炔基磺酰基,其中所述取代基不是取代的。

[0562] 在一些实施方案中,每个 R^k 独立地选自氨基磺酰基和烷基磺酰基,其中:

[0563] (a) 烷基磺酰基任选地被独立地选自羧基、羟基、卤素、氨基、硝基、氧代、氨基磺酰基、烷氧基羰基、烷基羰氧基、烷氧基、碳环基、杂环基、氰基和氨基羰基的一个或两个取代基取代;和

[0564] (b) 氨基磺酰基任选地用一个或两个独立地选择的烷基取代。

[0565] 在一些实施方案中,每个 R^k 独立地选自氨基磺酰基和烷基磺酰基。

[0566] C. 式 I 的化合物实施方案

[0567] 上面讨论了取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、L、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 R^D 、 R^6 、 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 和 R^K 的各种实施方案。这些取代基实施方案可以组合而形成式 I 化合物的各种实施方案。通过组合上述取代基实施方案形成的式 I 化合物的所有实施方案均在本发明的范围内,下面提供式 I 化合物的一些例示性实施方案。

[0568] 在一些实施方案中,在式 I 的化合物中:

[0569] $\text{--}\overset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{C}}\text{--}$ 选自碳-碳单键和碳-碳双键;

[0570] R^1 选自氢和甲基;

[0571] R^2 选自氢和卤素;

[0572] R^3 选自氢和卤素;

[0573] R^4 选自 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基,其中:

[0574] (a) C_1 - C_4 -烷基任选地被独立地选自卤素、氧代、羟基、烷氧基和三甲基甲硅烷基的最多三个取代基取代,和

[0575] (b) C_3 - C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基任选地被独立地选自烷基、卤素和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代;

[0576] R^5 选自氢、羟基、烷氧基和卤素;

[0577] L 选自 $C(R^A) = C(R^B)$ 、亚乙基和环丙基-1,2-亚基;

[0578] R^A 和 R^B 之一是氢,另一个选自氢、甲基、甲氧基和卤素;

[0579] R^6 选自 C_5 - C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基,其中每个取代基被独立地选自 R^E 、 R^F 和 R^J 的一个、两个或三个取代基取代;

[0580] 每个 R^E 独立地选自氯、氟、硝基、羟基、氧代、羧基、氨基、亚氨基、醛基和烷基氨基;

[0581] 每个 R^F 是任选地被选自羧基、卤素、氨基、亚氨基和氨基磺酰基的取代基取代的独立地选择的烷基,其中:

[0582] 氨基、亚氨基和氨基磺酰基任选地被独立地选自烷基、烷基磺酰基和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代;

[0583] 每个 R^I 独立地选自烷基羰基和氨基羰基,其中:

[0584] 氨基羰基任选地被选自烷基、烷氧基烷基、烷基磺酰基和烷基磺酰基氨基的取代基取代;和

[0585] 每个 R^J 独立地选自烷基磺酰基氨基、烯基磺酰基氨基、炔基磺酰基氨基和烷基磺酰基氨基亚氨基,其中:

[0586] (a) 所述取代基的氨基部分任选地被独立地选自碳环基烷基、杂环基烷基、烷基羧基、氨基羰基烷基、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷氧基烷氧基羰基、烷基羧基烷基和烷基磺酰基的取代基取代,其中:

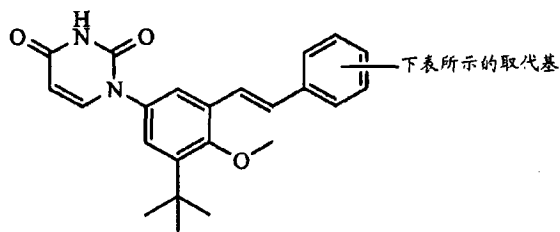
[0587] (1) 碳环基烷基的碳环基部分和杂环基烷基的杂环基部分任选地被独立地选自烷基、羧基、羟基、烷氧基、卤素、硝基、氰基、氧代和氨基的一个或两个取代基取代,和

[0588] (2) 氨基羰基烷基的氨基部分任选地被独立地选自烷基、烯基和炔基的一个或两

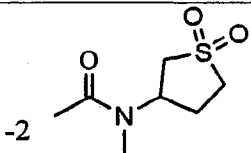
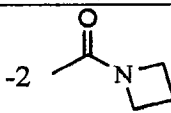
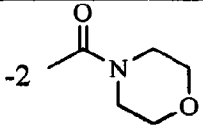
IA-L1-1. 18	-OCH ₃	-H	---[E]
IA-L1-1. 20	-OCH ₃	-H	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [Z]
IA-L1-1. 21	-OCH ₃	-F	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [Z] : [E] (1 : 1)
IA-L1-1. 22	-OCH ₃	-H	-4-NO ₂ [E]
IA-L1-1. 23	-OCH ₃	-Cl	-4-NO ₂ [Z]
IA-L1-1. 24	-OCH ₃	-CH ₃	-4-NO ₂ [E]
IA-L1-1. 25	-H	-H	-4-NO ₂ [E]
IA-L1-1. 26	-OCH ₃	-H	-3-F 和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IA-L1-1. 27	-OCH ₃	-H	-2-OCH ₃ 和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]

[0595] 表 2

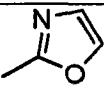
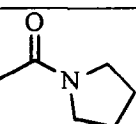
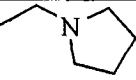
[0596]



[0597]

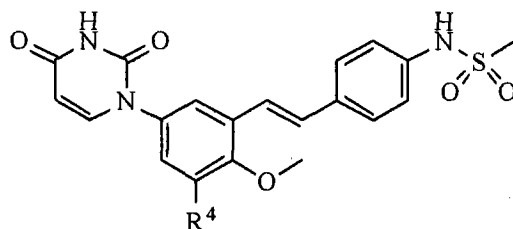
化合物	取代基
IB-L1-1.1	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.4	-2-C(O)OH 和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.5	-3-F 和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.6	-2-C(O)H 和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.7	-2-C(O)OCH ₃ 和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.8	-2-C(H)=N(OH) 和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.9	-2-C(O)N(H)CH ₂ CH ₂ OCH ₃ 和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.10	-2-CH ₂ OH 和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.11	-2-C(O)OC(H) ₂ CH ₃ 和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.13	-2-C(H) ₂ OCH ₃ 和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.14	-2-C(O)N(CH ₃) ₂ 和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.15	-2-CH ₃ 和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ 和 -5-F [E]
IB-L1-1.16	咪唑-2-基 和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.17	-2-C(O)N(H)CH ₃ 和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.18	 和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.19	-2-C(H)=NOCH ₃ 和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.21	-2-C(O)NH ₂ 和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.22	 和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.23	 和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]

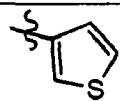
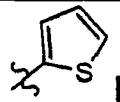
[0598]

IB-L1-1.24	-2-C(O)N(CH ₃)C(H) ₂ C(H) ₂ OCH ₃ 和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.25	-2-C(H) ₂ OC(H)(CH ₃) ₂ 和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.26	-2  和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.27	-2  和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.28	-2-NH ₂ 和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.29	-2  OH 和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.31	-2-C(H) ₂ N(H)C(H) ₂ C(H) ₂ C(H)(CH ₃) ₂ 和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.32	-2-N(H)C(O)OC(CH ₃) ₃ 和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.33	-2  和 -4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.34	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃ [Z]

[0599] 表 3

[0600]



化合物	R ⁴
IB-L1-1.45	-C(CH ₃) ₂ C(H) ₂ OH [E]
IB-L1-1.46	呋喃-2-基[E]
IB-L1-1.47	 [E]
IB-L1-1.48	 [E]
IB-L1-1.49	-S(O) ₂ CH ₃ [E]
IB-L1-1.50	呋喃-3-基[E]
IB-L1-1.51	-I [E]

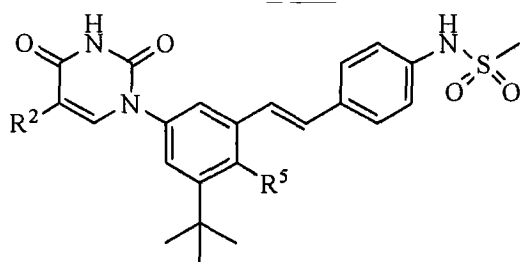
[0601]

[0602]

化合物	R ⁴
IB-L1-1. 52	-Br [E]
IB-L1-1. 53	吡啶 -3- 基 [E]
IB-L1-1. 55	吡啶 -4- 基 [E]

[0603] 表 4

[0604]

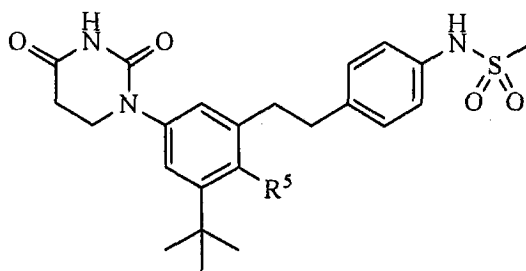


[0605]

化合物	R ²	R ⁵
IB-L1-1. 2	-F	-OCH ₃ [E]
IB-L1-1. 12	-H	-Cl [E]
IB-L1-1. 20	-Cl	-OCH ₃ [E]
IB-L1-1. 30	-H	-OCH ₂ CH ₃ [E]

[0606] 表 5

[0607]

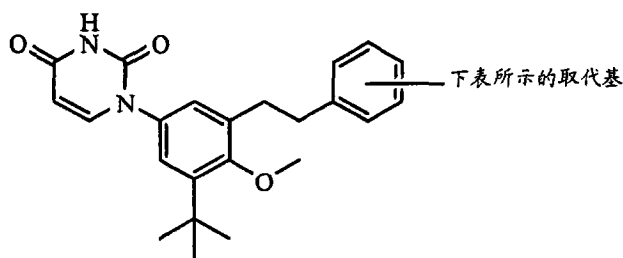


[0608]

化合物	R ⁵
IA-L5-2-1. 1	-OCH ₃
IA-L5-2-1. 2	-H

[0609] 表 6

[0610]

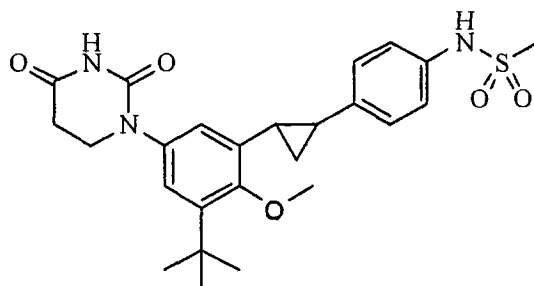


[0611]

化合物	取代基
IB-L5-2-1.1	-2-C(O)OCH ₃ 和-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L5-2-1.2	-4-N(H)S(O) ₂ CH ₃

[0612] 表 7

[0613]



IA-L8-1.1

[0614] D. 异构体

[0615] 本发明也部分地涉及式 I 化合物（和其盐）的所有异构体（即，结构和立体异构体）。结构异构体包括链和位置异构体。立体异构体包括 E/Z 异构体（即，关于一个或多个双键的异构体）、对映体（即，在所有立体中心具有相反构型的立体异构体）和非对映异构体（即，在一个或多个立体中心具有相同构型的立体异构体，但是在其他立体中心不同）。

[0616] E. 盐

[0617] 本发明也部分地涉及式 I 化合物的所有盐。由于盐的一种或多种性能，因而化合物的盐可能是有利的，例如，在不同温度和湿度下的药物稳定性增强，或在水或其他溶剂中具有所需的溶解性。如果意图将盐给予至患者（例如，与体外使用相对），盐优选是药物可接受的和 / 或生理可相容的。术语“药物可接受的”在本专利申请中作为形容词，是指被修饰的名词适于作为药物或作为药物的一部分。药物可接受的盐包括常用于形成碱金属盐和形成游离酸或游离碱的加成盐的盐。一般而言，例如，通常可以通过适宜的酸或碱与本发明的化合物反应的常规方式来制备这些盐。

[0618] 式 I 化合物的药物可接受的酸加成盐可以用无机酸或有机酸制备。通常适合的无机酸的例子包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。适合的有机酸一般包括例如脂肪族、环脂肪族、芳香族、芳香脂肪族、杂环、羧基和磺酸类有机酸。通常适合的有机酸盐的具体例子包括乙酸盐、三氟乙酸盐、甲酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、乙醇酸盐、葡萄糖酸盐、二葡萄糖酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、葡萄糖醛酸盐、马来酸盐、富马酸盐、丙酮酸盐、天门冬氨酸盐、谷氨酸盐、苯甲酸盐、邻氨基苯甲酸盐、甲磺酸盐、硬脂

酸盐、水杨酸盐、对羟基苯甲酸盐、苯基乙酸盐、扁桃酸盐、双羟萘酸盐（巴莫酸盐）、乙烷磺酸盐、苯磺酸盐、泛酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、磺胺酸盐、环己基氨基磺酸盐、藻朊酸、 β -羟基丁酸盐、半乳糖二酸盐、半乳糖醛酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、十二烷基硫酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、庚酸盐、己酸盐、烟酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐、2-萘磺酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、三甲基乙酸盐、硫代氰酸盐、对甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。

[0619] 式 I 化合物的药物可接受的碱加成盐包括例如金属盐和有机盐。优选的金属盐包括碱金属（第 Ia 族）盐、碱土金属（第 IIa 族）盐和其他生理可相容的金属盐。这些盐可由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制成。优选的有机盐可由胺如三羟甲基甲胺、二乙胺、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、甲葡胺（N-甲基葡糖胺）和普鲁卡因制成。碱性含氮基团能够用试剂季铵化，如低级烷基（ C_1 - C_6 ）卤化物（例如，甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物）、二烷基硫酸盐（例如，二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐）、长链卤化物（例如，癸基、十二烷基、十四烷基和硬脂基氯化物、溴化物和碘化物）、芳基烷基卤化物（例如，苄基和苯乙基溴化物）等。

[0620] 在一些实施方案中，所述盐是 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺的钠盐。

[0621] 在一些实施方案中，所述盐是 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺的二钠盐。

[0622] 在一些实施方案中，所述盐是 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺的钾盐。

[0623] 在一些实施方案中，所述盐是 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺的单钾盐。

[0624] F. 纯度

[0625] 任何纯度水平的（包括纯的和基本纯的）式 I 化合物（和其盐）均在本发明的范围内。针对化合物 / 盐 / 异构体的术语“基本纯的”是指含有所述化合物 / 盐 / 异构体的制剂 / 组合物含有大于约 85 重量%的所述化合物 / 盐 / 异构体，优选大于约 90 重量%的所述化合物 / 盐 / 异构体，优选大于约 95 重量%的所述化合物 / 盐 / 异构体，优选大于约 97 重量%的所述化合物 / 盐 / 异构体，优选大于约 99 重量%的所述化合物 / 盐 / 异构体。

[0626] G. 本发明的一些具体化合物和盐的晶型

[0627] G1. (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺二钠盐的晶型

[0628] 本发明也部分地涉及 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺二钠盐的晶型，即下述的九水合物和四水合物晶型。

[0629] 本发明部分地涉及九水合物晶体二钠盐。九水合物晶体二钠盐的晶胞参数被确定为如下： a 为 $8.9\text{\AA}$ ， b 为 $9.4\text{\AA}$ ，和 c 为 $20.7\text{\AA}$ （更精确地， a 为 $8.926(2)\text{\AA}$ ， b 为 $9.415(2)\text{\AA}$ ，和 c 为 $20.674(5)\text{\AA}$ ）；晶胞角为： α - 94.8° ， β - 93.3° ，和 γ - 107.0° （更精确地， α 为 $94.796(4)^\circ$ ， β 为 $93.345(4)^\circ$ ，和 γ 为 $107.013(4)^\circ$ ）；和晶胞体积为 $1649\text{\AA}^3$ （更精

确地, $1649.3(7)\text{\AA}^3$)。盐在 P-1 空间群中结晶化。

[0630] 在一些实施方案中,二钠盐九水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.3 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 11.6 ± 0.2 、 12.9 ± 0.2 、 14.7 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 和 $23.5\pm 0.22^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,二钠盐九水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.3 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 11.6 ± 0.2 、 12.9 ± 0.2 、 14.7 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 和 $23.5\pm 0.22^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,二钠盐九水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.3 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 11.6 ± 0.2 、 12.9 ± 0.2 、 14.7 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 和 $23.5\pm 0.22^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0631] 在一些实施方案中,二钠盐九水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.3 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 11.6 ± 0.2 、 12.9 ± 0.2 、 14.7 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 和 $23.5\pm 0.22^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,二钠盐九水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.3 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 11.6 ± 0.2 、 12.9 ± 0.2 、 14.7 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 和 $23.5\pm 0.22^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,二钠盐九水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.3 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、 10.9 ± 0.2 、 11.6 ± 0.2 、 12.9 ± 0.2 、 14.7 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 19.8 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 21.9 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 和 $23.5\pm 0.22^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0632] 在一些实施方案中,二钠盐九水合物的 X-射线粉末衍射图基本如图 1 所示。图 1 中峰的 2θ 值(和其强度)如下: $4.31(100)$ 、 $10.36(12)$ 、 $10.91(23)$ 、 $11.61(52)$ 、 $12.93(24)$ 、 $14.73(65)$ 、 $14.89(20)$ 、 $16.44(41)$ 、 $17.80(38)$ 、 $19.44(26)$ 、 $19.67(37)$ 、 $19.83(59)$ 、 $20.75(69)$ 、 $20.89(21)$ 、 $21.92(43)$ 、 $22.13(40)$ 和 $22.42(24)$ 。

[0633] 本发明也部分地涉及制备二钠盐九水合物的方法。在水性介质中进行制备。将 NaOH 水溶液 (1M, 1.18ml) 加到 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺(化合物 IB-L1-1.1) (27.82mg) 中(摩尔比 1:20 酸:碱)中。生成的悬浮液在环境条件下平衡。通过溶液介导的过程 7 天后形成二钠盐九水合物。可选择地,通过将 278.8mg 化合物 IB-L1-1.1 悬浮在 1.25ml THF 中,同时加热到约 50°C ,来制备二钠盐九水合物。加入 NaOH 水溶液 (1N, 1.5ml, 2.2 摩尔当量)。固体完全溶解生成透明溶液,自然冷却到环境温度。盐自发地结晶化。通过单晶衍射法确定分子结构。

[0634] 本发明部分地涉及四水合物晶体二钠盐。

[0635] 在一些实施方案中,二钠盐四水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.8 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 25.0 ± 0.2 和 $29.5\pm 0.22^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,二钠盐四水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.8 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 25.0 ± 0.2 和 $29.5\pm 0.22^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方

案中,二钠盐四水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.8 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 25.0 ± 0.2 和 $29.5 \pm 0.22^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0636] 在一些实施方案中,二钠盐四水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.8 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 25.0 ± 0.2 、 29.5 ± 0.2 和 $34.2 \pm 0.22^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,二钠盐四水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.8 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 25.0 ± 0.2 、 29.5 ± 0.2 和 $34.2 \pm 0.22^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,二钠盐四水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.8 ± 0.2 、 12.1 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 14.4 ± 0.2 、 17.0 ± 0.2 、 17.5 ± 0.2 、 20.9 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 25.0 ± 0.2 、 29.5 ± 0.2 和 $34.2 \pm 0.22^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0637] 在一些实施方案中,二钠盐四水合物的 X-射线粉末衍射图基本如图 2 所示。图 2 中峰的 2θ 值(和其强度)如下: $4.81(100)$ 、 $12.07(7)$ 、 $14.01(27)$ 、 $14.41(8)$ 、 $16.96(18)$ 、 $17.53(11)$ 、 $20.87(18)$ 、 $21.58(22)$ 、 $24.99(11)$ 、 $29.47(9)$ 和 $34.20(9)$ 。

[0638] 本发明也部分地涉及通过将九水合物二钠盐悬浮在有机溶剂(例如,乙醇、1-丙醇或 2-丙醇)中来制备二钠盐四水合物的方法。

[0639] G2. (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺二钾盐的晶型

[0640] 本发明也部分地涉及晶体 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺二钾盐四水合物。

[0641] 二钾盐四水合物的晶胞参数被确定为如下: a 为 $14.5\text{\AA}$, b 为 $10.8\text{\AA}$, 和 c 为 $35.8\text{\AA}$ (更精确地, a 为 $14.454(14)\text{\AA}$, b 为 $10.763(14)\text{\AA}$, 和 c 为 $35.75(4)\text{\AA}$); 晶胞角为: $\beta-98.8^\circ$ (更精确地, β 为 $98.82(3)^\circ$); 和晶胞体积为 $5499\text{\AA}^3$ (更精确地, $5499(11)\text{\AA}^3$)。盐在 C2/c 空间群中结晶化。

[0642] 在一些实施方案中,二钾盐四水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.0 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 15.0 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 21.3 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、 26.4 ± 0.2 和 $29.3 \pm 0.22^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,二钾盐四水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.0 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 15.0 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 21.3 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、 26.4 ± 0.2 和 $29.3 \pm 0.22^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,二钾盐四水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.0 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 15.0 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 21.3 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、 26.4 ± 0.2 和 $29.3 \pm 0.22^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0643] 在一些实施方案中,二钾盐四水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.0 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 12.6 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 15.0 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 21.3 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、 26.4 ± 0.2 和 $29.3 \pm 0.22^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,二钾盐四

水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.0 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 12.6 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 15.0 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 21.3 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、 26.4 ± 0.2 和 $29.3 \pm 0.22^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,二钾盐四水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.0 ± 0.2 、 11.9 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 12.6 ± 0.2 、 13.7 ± 0.2 、 15.0 ± 0.2 、 16.5 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 20.7 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 21.3 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、 26.4 ± 0.2 和 $29.3 \pm 0.22^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0644] 在一些实施方案中,二钾盐四水合物的 X-射线粉末衍射图基本如图 4 所示。图 4 中峰的 2θ 值(和其强度)如下: $5.00(100)$ 、 $11.86(34)$ 、 $12.39(32)$ 、 $12.64(19)$ 、 $13.70(23)$ 、 $15.03(21)$ 、 $16.47(24)$ 、 $16.66(24)$ 、 $17.12(28)$ 、 $20.75(29)$ 、 $20.81(33)$ 、 $21.34(22)$ 、 $22.15(46)$ 、 $22.38(31)$ 、 $24.02(24)$ 、 $26.44(24)$ 和 $29.32(21)$ 。

[0645] 本发明也部分地涉及通过将化合物 IB-L1-1.1(261.13mg) 悬浮在 1.25ml THF 中,同时加热到约 50°C 来制备二钾盐四水合物的方法。加入 KOH 水溶液(1N, 1.3ml, 2.2 摩尔当量)。固体完全溶解生成透明溶液,自然冷却到环境温度。在缓慢蒸发过程中发生结晶化。

[0646] G3. (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺单钾盐的晶型

[0647] 本发明也部分地涉及 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺单钾盐的晶型,即下述的三水合物和二水合物晶型。

[0648] 本发明部分地涉及单钾盐三水合物。三水合物晶体单钾盐的晶胞参数被确定为如下: a 为 $9.0\text{\AA}$, b 为 $8.3\text{\AA}$, 和 c 为 $18.6\text{\AA}$ (更精确地, a 为 $9.0393(16)\text{\AA}$, b 为 $8.3332(15)\text{\AA}$, 和 c 为 $18.582(3)\text{\AA}$); 晶胞角为: α - 80.5° , β - 85.1° , 和 γ - 80.5° (更精确地, α 为 $80.511(2)^\circ$, β 为 $85.134(3)^\circ$, 和 γ 为 $80.531(2)^\circ$); 和晶胞体积为 $1359\text{\AA}^3$ (更精确地, $1359.3(4)\text{\AA}^3$)。盐在 P-1 空间群中结晶化。

[0649] 在一些实施方案中,单钾盐三水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.8 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 和 $23.0 \pm 0.22^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,单钾盐三水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.8 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 和 $23.0 \pm 0.22^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,单钾盐三水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.8 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 和 $23.0 \pm 0.22^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0650] 在一些实施方案中,单钾盐三水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.8 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 和 $23.0 \pm 0.22^\circ$ 的一个或多个峰。在另一些这样的实施方案中,单钾盐三水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.8 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、

21.2 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 和 $23.0 \pm 0.22^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,单钾盐三水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.8 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 和 $23.0 \pm 0.22^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0651] 在一些实施方案中,单钾盐三水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.8 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 13.6 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 和 $23.0 \pm 0.22^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,单钾盐三水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.8 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 和 $23.0 \pm 0.22^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,单钾盐三水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 4.8 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 11.3 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 21.7 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 和 $23.0 \pm 0.22^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0652] 在一些实施方案中,单钾盐三水合物的 X-射线粉末衍射图基本如图 5 所示。图 5 中峰的 2θ 值 (和其强度) 如下: $4.83(60)$ 、 $10.79(100)$ 、 $11.31(22)$ 、 $13.42(41)$ 、 $13.59(18)$ 、 $15.32(21)$ 、 $16.90(38)$ 、 $21.24(22)$ 、 $21.68(20)$ 、 $21.68(21)$ 、 $22.15(22)$ 、 $22.55(29)$ 、 $22.63(23)$ 和 $23.02(27)$ 。

[0653] 本发明也部分地涉及制备单钾盐三水合物的方法。通过将化合物 IB-L1-1.1 (108.81mg) 悬浮在 0.4ml THF 中,同时加热到约 50°C 进行制备。加入 KOH 水溶液 (1N, 0.278ml, 1.2 摩尔当量)。固体完全溶解生成透明溶液。将额外的 1.6ml THF 加到溶液中,然后自然冷却到环境温度,观察到结晶化。可选择地,通过将化合物 IB-L1-1.1 (343.89mg) 悬浮在 1.0ml THF 中,同时加热到 50°C 来制备单钾盐三水合物。加入 KOH 水溶液 (1N, 0.878ml, 1.2 摩尔当量)。固体完全溶解生成透明溶液。将乙醇滴加到溶液中,至总体积为 4.0ml。然后溶液自然冷却到环境温度,观察到结晶化。

[0654] 本发明部分地涉及单钾盐二水合物。

[0655] 在一些实施方案中,单钾盐二水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 7.7 ± 0.2 、 8.8 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 和 $19.7 \pm 0.22^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,单钾盐二水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 7.7 ± 0.2 、 8.8 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 和 $19.7 \pm 0.22^\circ$ 的三个或更多个峰。

[0656] 在一些实施方案中,单钾盐二水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 7.7 ± 0.2 、 8.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 23.1 ± 0.2 和 $29.2 \pm 0.22^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,单钾盐二水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 7.7 ± 0.2 、 8.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 23.1 ± 0.2 和 $29.2 \pm 0.22^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,单钾盐二水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 7.7 ± 0.2 、 8.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 、 17.7 ± 0.2 、 19.2 ± 0.2 、 19.7 ± 0.2 、 23.1 ± 0.2 和 $29.2 \pm 0.22^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0657] 在一些实施方案中,单钾盐二水合物的 X-射线粉末衍射图基本如图 6 所示。图 6

中峰的 2θ 值 (和其强度) 如下: 7.68(19), 8.83(100), 12.40(7), 13.97(10), 16.12(25), 17.75(9), 19.22(12), 19.73(40), 23.05(9), 和 29.21(7)。

[0658] 本发明也部分地涉及制备单钾盐二水合物的方法。通过将单钾盐三水合物悬浮在低水活性介质,如乙醇/H₂O混合物(50/1 v/v)中进行制备。可选择地,通过将钾三水合物固体(1.8g)溶解在80℃的36mL IPA和4ml水中来制备单钾盐二水合物。在1h内将得到的溶液冷却到55℃。在55℃下将7.5mg二水合物晶体作为晶种加到溶液中,并在55℃下保持1h。然后在3h内加入庚烷(36ml)。反应混合物冷却到0℃,过滤生成含有二-和三水合物晶体的物质。然后将固体在50℃的20mL 10:1 v/v EtOH/H₂O中再次形成浆料,保持3h,然后在5h内冷却到25℃。然后在25℃下混合浆液,保持额外的3天,3h内冷却到0℃,然后在该温度下保持2h。在过滤漏斗上过滤得到的晶体,并风干1h,得到二水合物。通过将二水合物和三水合物晶体的混合物在80℃的10:1 v/v EtOH/H₂O中形成浆液并保持2天也可制备二水合物单钾盐。通过离子色谱证实钾含量。

[0659] G4. (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺 1/7 钾盐的晶型

[0660] 本发明也部分地涉及 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺 1/7 钾盐的晶型。

[0661] 在一些实施方案中,1/7 钾盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 7.7 ± 0.2 、 8.3 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 11.4 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 和 $22.9 \pm 0.22^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,1/7 钾盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 7.7 ± 0.2 、 8.3 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 11.4 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 和 $22.9 \pm 0.22^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,1/7 钾盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 7.7 ± 0.2 、 8.3 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 11.4 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 和 $22.9 \pm 0.22^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0662] 在一些实施方案中， $1/7$ 钾盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 7.7 ± 0.2 、 8.3 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 11.4 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 、 24.3 ± 0.2 、 24.9 ± 0.2 和 $25.1 \pm 0.22^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中， $1/7$ 钾盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 7.7 ± 0.2 、 8.3 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 11.4 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 、 24.3 ± 0.2 、 24.9 ± 0.2 和 $25.1 \pm 0.22^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中， $1/7$ 钾盐的 X-射线粉末衍射图包括选自 7.7 ± 0.2 、 8.3 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 11.4 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 15.6 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 18.3 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 20.2 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 20.8 ± 0.2 、 21.2 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 22.9 ± 0.2 、 24.3 ± 0.2 、 24.9 ± 0.2 和 $25.1 \pm 0.22^\circ$ 的三个或更多个峰。

17.2±0.2、18.3±0.2、18.8±0.2、19.4±0.2、19.9±0.2、20.2±0.2、20.5±0.2、20.8±0.2、21.2±0.2、22.1±0.2、22.9±0.2、24.3±0.2、24.9±0.2 和 25.1±0.22° 的五个或更多个峰。

[0663] 在一些实施方案中,1/7 钾盐的 X-射线粉末衍射图基本如图 8 所示。图 8 中峰的 2θ 值 (和其强度) 如下:7.71(19)、8.33(34)、10.10(100)、10.66(29)、11.39(27)、12.04(22)、13.39(39)、15.56(41)、16.27(62)、16.69(70)、17.22(59)、18.31(18)、18.78(47)、19.44(36)、19.89(28)、20.19(33)、20.54(87)、20.80(33)、21.15(47)、22.05(24)、22.82(67)、24.32(22)、24.87(22) 和 25.07(33)。

[0664] 本发明也部分地涉及制备 1/7 钾盐的方法。通过将化合物 IB-L1-1.1(2g) 悬浮在 50℃ 的 6ml THF 中进行制备。加入溶解在 4.3ml 水中的 1 摩尔当量的 KOH,将反应混合物加热到 65℃ 以溶解所有固体。然后在 2h 内将溶液冷却到环境温度,发生自发结晶化。然后将浆液冷却到 5℃,在该温度下保持 2h。过滤出淡黄色晶体,在环境条件下风干 24h。通过离子色谱确定钾含量。

[0665] G5. (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺单二乙胺盐四水合物的晶型

[0666] 本发明也部分地涉及晶体 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺单二乙胺盐四水合物。

[0667] 在一些实施方案中,单二乙胺盐四水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 9.5±0.2、10.0±0.2、11.8±0.2、12.1±0.2、14.4±0.2、16.8±0.2、17.6±0.2、19.8±0.2、20.8±0.2、21.4±0.2、21.8±0.2 和 29.8±0.22° 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,单二乙胺盐四水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 9.5±0.2、10.0±0.2、11.8±0.2、12.1±0.2、14.4±0.2、16.8±0.2、17.6±0.2、19.8±0.2、20.8±0.2、21.4±0.2、21.8±0.2 和 29.8±0.22° 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,单二乙胺盐四水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 9.5±0.2、10.0±0.2、11.8±0.2、12.1±0.2、14.4±0.2、16.8±0.2、17.6±0.2、19.8±0.2、20.8±0.2、21.4±0.2、21.8±0.2 和 29.8±0.22° 的五个或更多个峰。

[0668] 在一些实施方案中,单二乙胺盐四水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 9.5±0.2、10.0±0.2、11.8±0.2、12.1±0.2、14.4±0.2、16.8±0.2、17.6±0.2、19.4±0.2、19.8±0.2、20.8±0.2、21.4±0.2、21.8±0.2、21.9±0.2 和 29.8±0.22° 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,单二乙胺盐四水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 9.5±0.2、10.0±0.2、11.8±0.2、12.1±0.2、14.4±0.2、16.8±0.2、17.6±0.2、19.4±0.2、19.8±0.2、20.8±0.2、21.4±0.2、21.8±0.2、21.9±0.2 和 29.8±0.22° 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,单二乙胺盐四水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 9.5±0.2、10.0±0.2、11.8±0.2、12.1±0.2、14.4±0.2、16.8±0.2、17.6±0.2、19.4±0.2、19.8±0.2、20.8±0.2、21.4±0.2、21.8±0.2、21.9±0.2 和 29.8±0.22° 的五个或更多个峰。

[0669] 在一些实施方案中,单二乙胺盐四水合物的 X-射线粉末衍射图基本如图 9 所示。图 9 中峰的 2θ 值 (和其强度) 如下:9.45(100)、9.97(31)、11.85(67)、12.09(16)、14.38(22)、16.80(9)、17.59(10)、19.39(8)、19.83(21)、20.85(25)、21.37(12)、

21.75(34)、21.87(8) 和 29.78(7)。

[0670] 本发明也部分地涉及制备单二乙胺盐四水合物的方法。在水性介质中进行制备。将化合物 IB-L1-1.1 缓慢加到 500 μ l 1M 二乙胺中,直到固体不再溶解进溶液。然后,在环境温度下缓慢蒸发溶液,2天后盐结晶化。可选择地,通过将 64.15mg 化合物 IB-L1-1.1 悬浮在 400 μ l 1M 二乙胺中,同时加热到 50°C 来制备单二乙胺盐四水合物。加入约 5 滴 THF (~20 μ l)。加入后固体完全,得到透明溶液。然后,在环境温度下蒸发溶液,4天后盐结晶化。通过溶液 ^1H NMR 证实盐的化学计量量。

[0671] G6. (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺(化合物 IB-L1-1.1)的晶型

[0672] 本发明也部分地涉及 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺(化合物 IB-L1-1.1)的晶型,即下述的真正多晶型物(模式 A、模式 B、模式 C 和模式 D)和水合物(模式 AH、模式 BH、模式 CH 和模式 DH)晶型。

[0673] G6A. IB-L1-1.1 真多晶型物

[0674] 本发明部分地涉及模式 A 晶体 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺。

[0675] 在一些实施方案中,模式 A 多晶型物的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.8 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 和 $29.2 \pm 0.22^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,模式 A 多晶型物的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.8 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 和 $29.2 \pm 0.22^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式 A 多晶型物的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.8 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 和 $29.2 \pm 0.22^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0676] 在一些实施方案中,模式 A 多晶型物的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.8 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 23.8 ± 0.2 、 26.0 ± 0.2 和 $29.2 \pm 0.22^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,模式 A 多晶型物的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.8 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 23.8 ± 0.2 、 26.0 ± 0.2 和 $29.2 \pm 0.22^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式 A 多晶型物的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.8 ± 0.2 、 9.9 ± 0.2 、 11.8 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 14.0 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 15.3 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 22.2 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 23.8 ± 0.2 、 26.0 ± 0.2 和 $29.2 \pm 0.22^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0677] 在一些实施方案中,模式 A 多晶型物的 X-射线粉末衍射图基本如图 11 所示。图 11 中峰的 2θ 值(和其强度)如下:5.85(28)、9.88(51)、11.79(73)、12.38(56)、14.03(38)、14.45(100)、15.27(29)、18.52(39)、18.80(47)、22.24(40)、22.72(77)、23.76(39)、25.98(22) 和 29.21(64)。

[0678] 本发明也部分地涉及制备模式 A 多晶型物的方法。根据下面实施例 E 所述制备模式 A 多晶型物。

[0679] 本发明部分地涉及模式 B 晶体 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺。

[0680] 在一些实施方案中,模式 B 多晶型物的 X-射线粉末衍射图包括选自 11.5 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、 26.8 ± 0.2 和 $29.0 \pm 0.22^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,模式 B 多晶型物的 X-射线粉末衍射图包括选自的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式 B 多晶型物的 X-射线粉末衍射图包括选自 11.5 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 20.4 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 、 22.4 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、 26.8 ± 0.2 和 $29.0 \pm 0.22^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0681] 在一些实施方案中,模式 B 多晶型物的 X-射线粉末衍射图基本如图 13 所示。图 13 中峰的 2θ 值(和其强度)如下: $11.52(71)$ 、 $13.30(87)$ 、 $15.37(100)$ 、 $16.42(60)$ 、 $17.13(69)$ 、 $18.60(97)$ 、 $19.37(56)$ 、 $20.40(62)$ 、 $21.55(55)$ 、 $22.41(39)$ 、 $23.99(33)$ 、 $26.81(31)$ 和 $28.98(50)$ 。

[0682] 本发明部分地涉及模式 C 晶体 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺。

[0683] 在一些实施方案中,模式 C 多晶型物的 X-射线粉末衍射图包括选自 7.7 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 、 24.3 ± 0.2 和 $27.6 \pm 0.22^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,模式 C 多晶型物的 X-射线粉末衍射图包括选自 7.7 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 、 24.3 ± 0.2 和 $27.6 \pm 0.22^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式 C 多晶型物的 X-射线粉末衍射图包括选自 7.7 ± 0.2 、 10.1 ± 0.2 、 10.6 ± 0.2 、 12.0 ± 0.2 、 13.4 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 21.4 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 、 24.3 ± 0.2 和 $27.6 \pm 0.22^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0684] 在一些实施方案中,模式 C 多晶型物的 X-射线粉末衍射图基本如图 14 所示。图 14 中峰的 2θ 值(和其强度)如下: $7.69(27)$ 、 $10.13(27)$ 、 $10.64(49)$ 、 $12.01(31)$ 、 $13.39(33)$ 、 $16.25(91)$ 、 $19.44(46)$ 、 $20.49(100)$ 、 $21.40(35)$ 、 $22.03(37)$ 、 $22.60(30)$ 、 $24.32(23)$ 和 $27.55(27)$ 。

[0685] 本发明部分地涉及模式 D 晶体 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺。

[0686] 在一些实施方案中,模式 D 多晶型物的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.8 ± 0.2 、 10.7 ± 0.2 、 11.2 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 24.7 ± 0.2 和 $26.0 \pm 0.22^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,模式 D 多晶型物的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.8 ± 0.2 、 10.7 ± 0.2 、 11.2 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 24.7 ± 0.2 和 $26.0 \pm 0.22^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式 D 多晶型物的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.8 ± 0.2 、 10.7 ± 0.2 、 11.2 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 22.1 ± 0.2 、 24.7 ± 0.2 和 $26.0 \pm 0.22^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0687] 在一些实施方案中,模式 D 多晶型物的 X-射线粉末衍射图包括选自 5.8 ± 0.2 、

10.7±0.2、11.2±0.2、15.2±0.2、16.1±0.2、16.9±0.2、17.1±0.2、19.9±0.2、20.1±0.2、22.1±0.2、24.7±0.2 和 26.0±0.22° 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,模式D多晶型物的X-射线粉末衍射图包括选自 5.8±0.2、10.7±0.2、11.2±0.2、15.2±0.2、16.1±0.2、16.9±0.2、17.1±0.2、19.9±0.2、20.1±0.2、22.1±0.2、24.7±0.2 和 26.0±0.22° 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式D多晶型物的X-射线粉末衍射图包括选自 5.8±0.2、10.7±0.2、11.2±0.2、15.2±0.2、16.1±0.2、16.9±0.2、17.1±0.2、19.9±0.2、20.1±0.2、22.1±0.2、24.7±0.2 和 26.0±0.22° 的五个或更多个峰。

[0688] 在一些实施方案中,模式D多晶型物的X-射线粉末衍射图基本如图15所示。图15中峰的2θ值(和其强度)如下:5.81(24)、10.70(91)、11.23(60)、15.17(28)、16.10(48)、16.89(100)、17.10(42)、19.88(81)、20.12(100)、22.12(59)、24.72(37) 和 25.91(24)。

[0689] 本发明也部分地涉及通过使用DSC将模式A多晶型物分别加热到约160、约225和约268°C来制备模式B、C和D多晶型物的方法。

[0690] G6B. IB-L1-1.1 水合物

[0691] 本发明也部分地涉及化合物 IB-L1-1.1 的水合物,即下述的水合物 A、B、C、D 和 E。

[0692] 本发明部分地涉及模式A(E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢-嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺水合物。

[0693] 在一些实施方案中,模式A水合物的X-射线粉末衍射图包括选自 5.1±0.2、7.9±0.2、9.5±0.2、10.3±0.2、13.7±0.2、16.5±0.2、17.1±0.2、17.5±0.2、18.8±0.2、19.2±0.2、20.7±0.2、21.3±0.2、21.6±0.2、25.8±0.2、26.8±0.2 和 28.4±0.22° 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,模式A水合物的X-射线粉末衍射图包括选自 5.1±0.2、7.9±0.2、9.5±0.2、10.3±0.2、13.7±0.2、16.5±0.2、17.1±0.2、17.5±0.2、18.8±0.2、19.2±0.2、20.7±0.2、21.3±0.2、21.6±0.2、25.8±0.2、26.8±0.2 和 28.4±0.22° 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式A水合物的X-射线粉末衍射图包括选自 5.1±0.2、7.9±0.2、9.5±0.2、10.3±0.2、13.7±0.2、16.5±0.2、17.1±0.2、17.5±0.2、18.8±0.2、19.2±0.2、20.7±0.2、21.3±0.2、21.6±0.2、25.8±0.2、26.8±0.2 和 28.4±0.22° 的五个或更多个峰。

[0694] 在一些实施方案中,模式A水合物的X-射线粉末衍射图基本如图16所示。图16中峰的2θ值(和其强度)如下:5.13(13)、7.87(80)、9.45(100)、10.29(60)、13.7(28)、16.54(30)、17.07(17)、17.51(40)、18.80(99)、19.18(74)、20.69(21)、21.25(21)、21.63(23)、25.85(32)、26.81(20) 和 28.35(27)。

[0695] 本发明也部分地涉及通过将模式A多晶型物(上述)悬浮在乙酸乙酯中来制备模式A水合物的方法。回收的模式A水合物含有~1个水分子/个化合物 IB-L1-1.1 分子。

[0696] 本发明也部分地涉及模式B(E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢-嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺水合物。

[0697] 在一些实施方案中,模式B水合物的X-射线粉末衍射图包括选自 6.3±0.2、7.7±0.2、10.4±0.2、12.7±0.2、13.3±0.2、14.9±0.2、15.4±0.2、16.4±0.2、18.6±0.2、18.9±0.2、19.4±0.2、22.5±0.2、23.5±0.2、24.0±0.2、26.8±0.2 和

$29.0 \pm 0.22^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,模式 B 水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 6.3 ± 0.2 、 7.7 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、 12.7 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 23.5 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、 26.8 ± 0.2 和 $29.0 \pm 0.22^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式 B 水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 6.3 ± 0.2 、 7.7 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、 12.7 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 23.5 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、 26.8 ± 0.2 和 $29.0 \pm 0.22^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0698] 在一些实施方案中,模式 B 水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 6.3 ± 0.2 、 7.7 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、 12.7 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 23.5 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、 26.8 ± 0.2 和 $29.0 \pm 0.22^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,模式 B 水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 6.3 ± 0.2 、 7.7 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、 12.7 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 23.5 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、 26.8 ± 0.2 和 $29.0 \pm 0.22^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式 B 水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 6.3 ± 0.2 、 7.7 ± 0.2 、 10.4 ± 0.2 、 12.7 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 18.5 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 23.5 ± 0.2 、 24.0 ± 0.2 、 26.8 ± 0.2 和 $29.0 \pm 0.22^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0699] 在一些实施方案中,模式 B 水合物的 X-射线粉末衍射图基本如图 18 所示。图 18 中峰的 2θ 值(和其强度)如下: $6.31(7)$ 、 $7.72(14)$ 、 $10.45(24)$ 、 $12.67(26)$ 、 $13.30(88)$ 、 $13.50(44)$ 、 $14.89(70)$ 、 $15.40(100)$ 、 $16.43(43)$ 、 $18.46(47)$ 、 $18.63(86)$ 、 $18.91(26)$ 、 $19.42(33)$ 、 $22.52(47)$ 、 $23.52(44)$ 、 $24.02(20)$ 、 $26.82(40)$ 和 $28.97(49)$ 。

[0700] 本发明也部分地涉及通过将模式 A 多晶型物(上述)悬浮在乙腈/水(9/1v/v)中来制备模式 B 水合物的方法。回收的模式 B 水合物含有 ~ 0.7 个水分子/个化合物 IB-L1-1.1 分子。

[0701] 本发明也部分地涉及模式 C(E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺水合物。

[0702] 在一些实施方案中,模式 C 水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 10.5 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 23.5 ± 0.2 、 26.9 ± 0.2 和 $29.0 \pm 0.22^\circ$ 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,模式 C 水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 10.5 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 23.5 ± 0.2 、 26.9 ± 0.2 和 $29.0 \pm 0.22^\circ$ 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式 C 水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 10.5 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、 19.4 ± 0.2 、 22.5 ± 0.2 、 23.5 ± 0.2 、 26.9 ± 0.2 和 $29.0 \pm 0.22^\circ$ 的五个或更多个峰。

[0703] 在一些实施方案中,模式 C 水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 10.5 ± 0.2 、 13.3 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 14.9 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 19.0 ± 0.2 、

19.4±0.2、22.5±0.2、23.5±0.2、26.9±0.2 和 29.0±0.22° 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,模式 C 水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 10.5±0.2、13.3±0.2、13.5±0.2、14.9±0.2、15.4±0.2、16.4±0.2、18.6±0.2、19.0±0.2、19.4±0.2、22.5±0.2、23.5±0.2、26.9±0.2 和 29.0±0.22° 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式 C 水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 10.5±0.2、13.3±0.2、13.5±0.2、14.9±0.2、15.4±0.2、16.4±0.2、18.6±0.2、19.0±0.2、19.4±0.2、22.5±0.2、23.5±0.2、26.9±0.2 和 29.0±0.22° 的五个或更多个峰。

[0704] 在一些实施方案中,模式 C 水合物的 X-射线粉末衍射图基本如图 20 所示。图 20 中峰的 2θ 值(和其强度)如下:10.47(21)、13.31(56)、13.49(31)、14.91(28)、15.40(86)、16.43(48)、18.61(100)、18.96(20)、19.44(19)、22.55(26)、23.54(39)、26.84(29) 和 28.99(54)。

[0705] 本发明也部分地涉及通过将模式 A 多晶型物(上述)悬浮在水中来制备模式 C 水合物的方法。回收的模式 C 水合物含有~1 个水分子/个化合物 IB-L1-1.1 分子。

[0706] 本发明也部分地涉及模式 D(E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺水合物。

[0707] 模式 D 水合物盐的晶胞参数被确定为如下:a 为**17.8Å**,b 为**9.6Å**,和 c 为**27.0Å**(更精确地,a 为**17.783(2)Å**,b 为**9.5651(12)Å**,和 c 为**27.014(4)Å**);晶胞角为:β-93.3°(更精确地,β 为 93.256(2)°);和晶胞体积为**4588Å³**(更精确地,**4587.5(10)Å³**)。盐在 C2/c 空间群中结晶化。

[0708] 在一些实施方案中,模式 D 水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 6.6±0.2、10.0±0.2、10.5±0.2、11.1±0.2、11.6±0.2、12.2±0.2、14.2±0.2、16.6±0.2、17.1±0.2、17.7±0.2、18.5±0.2、18.8±0.2、19.3±0.2、21.4±0.2、22.7±0.2、23.1±0.2、23.6±0.2、24.6±0.2、25.2±0.2、27.2±0.2、29.1±0.2 和 31.0±0.22° 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,模式 D 水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 6.6±0.2、10.0±0.2、10.5±0.2、11.1±0.2、11.6±0.2、12.2±0.2、14.2±0.2、16.6±0.2、17.1±0.2、17.7±0.2、18.5±0.2、18.8±0.2、19.3±0.2、21.4±0.2、22.7±0.2、23.1±0.2、23.6±0.2、24.6±0.2、25.2±0.2、27.2±0.2、29.1±0.2 和 31.0±0.22° 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式 D 水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 6.6±0.2、10.0±0.2、10.5±0.2、11.1±0.2、11.6±0.2、12.2±0.2、14.2±0.2、16.6±0.2、17.1±0.2、17.7±0.2、18.5±0.2、18.8±0.2、19.3±0.2、21.4±0.2、22.7±0.2、23.1±0.2、23.6±0.2、24.6±0.2、25.2±0.2、27.2±0.2、29.1±0.2 和 31.0±0.22° 的五个或更多个峰。

[0709] 在一些实施方案中,模式 D 水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 6.6±0.2、10.0±0.2、10.5±0.2、11.1±0.2、11.6±0.2、12.2±0.2、12.5±0.2、14.2±0.2、16.6±0.2、17.1±0.2、17.7±0.2、18.5±0.2、18.8±0.2、19.3±0.2、21.4±0.2、22.7±0.2、22.8±0.2、23.1±0.2、23.6±0.2、24.6±0.2、24.9±0.2、25.2±0.2、27.2±0.2、29.1±0.2 和 31.0±0.22° 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,模式 D 水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 6.6±0.2、10.0±0.2、10.5±0.2、11.1±0.2、

11.6±0.2、12.2±0.2、12.5±0.2、14.2±0.2、16.6±0.2、17.1±0.2、17.7±0.2、18.5±0.2、18.8±0.2、19.3±0.2、21.4±0.2、22.7±0.2、22.8±0.2、23.1±0.2、23.6±0.2、24.6±0.2、24.9±0.2、25.2±0.2、27.2±0.2、29.1±0.2 和 31.0±0.22° 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式 D 水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 6.6±0.2、10.0±0.2、10.5±0.2、11.1±0.2、11.6±0.2、12.2±0.2、12.5±0.2、14.2±0.2、16.6±0.2、17.1±0.2、17.7±0.2、18.5±0.2、18.8±0.2、19.3±0.2、21.4±0.2、22.7±0.2、22.8±0.2、23.1±0.2、23.6±0.2、24.6±0.2、24.9±0.2、25.2±0.2、27.2±0.2、29.1±0.2 和 31.0±0.22° 的五个或更多个峰。

[0710] 在一些实施方案中,模式 D 水合物的 X-射线粉末衍射图基本如图 22 所示。图 22 中峰的 2θ 值(和其强度)如下:6.55(10)、9.96(12)、10.51(37)、11.09(31)、11.62(100)、12.24(44)、12.54(40)、14.22(15)、16.62(68)、17.07(22)、17.77(21)、18.52(82)、18.84(47)、19.30(63)、21.45(34)、22.67(30)、22.80(34)、23.08(20)、23.57(58)、24.63(73)、24.88(26)、25.24(21)、27.23(36)、29.06(41) 和 31.04(21)。

[0711] 本发明也部分地涉及制备模式 D 水合物的方法。通过将模式 A 多晶型物(上述)悬浮在乙醇中进行制备。可选择地,通过将化合物 IB-L1-1.1(103.03mg)悬浮在 400 μl THF 中,同时加热到约 55℃ 进行制备。加入 NaOH 水溶液(1M, 264 μl, 1.2 摩尔当量)。固体完全溶解生成透明溶液。将乙醇(1.6ml)加到溶液中。溶液自然冷却到环境温度。在缓慢蒸发过程中形成晶体。尽管似乎晶格可能收容多达 0.5 个水分子/个化合物 IB-L1-1.1 分子,但回收的模式 D 水合物含有~0.2 个水分子/个化合物 IB-L1-1.1 分子。

[0712] 本发明也部分地涉及模式 E(E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺水合物。模式 E 水合物晶体二钠盐的晶胞参数被确定为如下:a 为 9.5Å, b 为 14.5Å, 和 c 为 17.3Å(更精确地, a 为 9.462(2)Å, b 为 14.462(3)Å, 和 c 为 17.281(4)Å);晶胞角为:α-84.9°, β-80.8°, 和 γ-81.8°(更精确地, α 为 84.863(4)°, β 为 80.760(4)°, 和 γ 为 81.751(4)°);和晶胞体积为 2304Å³(更精确地, 2304.4(9)Å³)。盐在 P-1 空间群中结晶化。

[0713] 在一些实施方案中,模式 E 水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 6.2±0.2、7.8±0.2、10.2±0.2、10.7±0.2、12.1±0.2、16.3±0.2、19.7±0.2、20.9±0.2、21.8±0.2、24.5±0.2 和 28.0±0.22° 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,模式 E 水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 6.2±0.2、7.8±0.2、10.2±0.2、10.7±0.2、12.1±0.2、16.3±0.2、19.7±0.2、20.9±0.2、21.8±0.2、24.5±0.2 和 28.0±0.22° 的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式 E 水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 6.2±0.2、7.8±0.2、10.2±0.2、10.7±0.2、12.1±0.2、16.3±0.2、19.7±0.2、20.9±0.2、21.8±0.2、24.5±0.2 和 28.0±0.22° 的五个或更多个峰。

[0714] 在一些实施方案中,模式 E 水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 6.2±0.2、7.8±0.2、10.2±0.2、10.4±0.2、10.7±0.2、12.1±0.2、16.3±0.2、19.7±0.2、20.9±0.2、21.8±0.2、24.5±0.2 和 28.0±0.22° 的一个或多个峰。在一些这样的实施方案中,模式 E 水合物的 X-射线粉末衍射图包括选自 6.2±0.2、7.8±0.2、10.2±0.2、10.4±0.2、10.7±0.2、12.1±0.2、16.3±0.2、19.7±0.2、20.9±0.2、21.8±0.2、

24.5±0.2和28.0±0.22°的三个或更多个峰。在另一些这样的实施方案中,模式E水合物的X-射线粉末衍射图包括选自6.2±0.2、7.8±0.2、10.2±0.2、10.4±0.2、10.7±0.2、12.1±0.2、16.3±0.2、19.7±0.2、20.9±0.2、21.8±0.2、24.5±0.2和28.0±0.22°的五个或更多个峰。

[0715] 在一些实施方案中,模式E水合物的X-射线粉末衍射图基本如图23所示。图23中峰的2θ值(和其强度)如下:6.19(6)、7.81(18)、10.17(13)、10.40(14)、10.68(39)、12.06(20)、16.29(78)、19.72(32)、20.88(100)、21.77(27)、24.52(25)和28.01(27)。

[0716] 本发明也部分地涉及制备模式E水合物的方法。通过将化合物IB-L1-1.1(56.76mg)悬浮在200μl THF中,同时加热进行制备。加入NaOH水溶液(1M, 146μl, 1.2摩尔当量),生成透明溶液。将乙醇(800μl)加到溶液中。溶液自然冷却到环境温度。在缓慢蒸发过程中形成晶体。尽管似乎晶格可能收容多达1个水分子/个化合物IB-L1-1.1分子,回收的模式D水合物含有~0.25个水分子/个化合物IB-L1-1.1分子。

[0717] H. 组合物

[0718] 本发明也部分地涉及含有一种或多种本发明的化合物和/或盐(包括上面部分G中所述的晶体化合物和盐)的组合物。在一些实施方案中,所述组合物含有上面部分G中所述的一种或多种基本上相纯的晶型(化合物/盐/溶剂化物/水合物)。所述组合物可以是药物组合物。

[0719] 在一些实施方案中,组合物还含有一种或多种额外治疗剂。所述治疗剂可以但不必须是额外的HCV抑制剂。

[0720] 优选的组合物取决于给予方法,通常含有一种或多种常规的药物可接受的载体、佐剂和/或运载体(统称为“赋型剂”)。药物配方一般在例如Hoover, J., Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Co., 1975)和Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms和Drug Delivery Systems(Lippincott Williams & Wilkins, 2005)中有讨论。

[0721] 口服给予的固体剂型包括例如胶囊、片剂、丸剂、粉末和颗粒。在这种固体剂型中,化合物或盐通常与一种或多种赋型剂组合。如果通过口服给予,则化合物或盐可以与例如乳糖、蔗糖、淀粉粉末、烷酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠和钙盐、明胶、洋槐树胶、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇混合,然后压片或封装,以方便给予。这种胶囊或片剂可以含有控制释放的配方,例如,可以以化合物或盐在羟基丙基甲基纤维素中的分散体提供。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以含有缓冲剂,如柠檬酸钠、碳酸或碳酸氢镁或钙。另外,片剂和丸剂还可以具有肠溶包衣。

[0722] 口服给予的液剂剂型包括例如药物可接受的乳液(包括水包油型和油包水乳液)、溶液(包括水和非水溶液)、悬浮液(包括水和非水悬浮液)、糖浆和含有本领域中常用的惰性稀释剂(例如,水)的西也剂。这种组合物还可以含有例如润湿剂、乳化剂、悬浮剂、调味剂(例如,增甜剂)和/或芳香剂。

[0723] 胃肠外给予包括皮下注射、静脉注射、肌肉注射、胸骨内注射和输液。可注射的制剂(例如,无菌可注射的水或油悬浮液)可以使用适合的分散剂、润湿剂和/或悬浮剂根据已知技术配制。可接受的运载体和溶剂包括例如水、1,3-丁二醇、林格氏溶液、等渗氯化钠溶液、刺激性少的非挥发性油(例如,合成的单-或二甘油酯)、脂肪酸(例如,油酸)、二甲

基乙酰胺、表面活性剂（例如，离子和非离子型洗涤剂）和 / 或聚乙二醇。

[0724] 胃肠外给予给予制剂可以例如用具有口服给予制剂中使用的一种或多种赋型剂的无菌粉末或颗粒制备。本发明的化合物或盐可溶于水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苜蓿基醇、氯化钠和 / 或各种缓冲剂。如有必要，可以用适合的酸、碱或缓冲剂调节 pH 值。

[0725] 直肠给予的栓剂可以例如通过将本发明的化合物或盐与在普通温度下是固体但在直肠温度下是液体并因此在直肠中融化而释放药物的适合无刺激赋型剂混合来制备。适合的赋型剂包括例如可可脂、合成的甘油单、二或三酸脂、脂肪酸和 / 或聚乙二醇。

[0726] 局部给予包括透皮给予的使用，如贴剂或离子电渗装置。

[0727] 还可以使用药物领域中已知的其他赋型剂和给予模式。

[0728] 本申请人已经发现，其中 R⁶和苯基尿嘧啶相对于双键呈反式位置的一些 I-L1 化合物，当在溶液中时，经光照后倾向于转变成相应的顺式异构体；因此，在减少光照的条件下保存这种溶液（例如，在琥珀瓶中或在黑暗的地方）可能是理想的。

[0729] 化合物或盐的优选的总日剂量（单或分次给予）通常约 0.001 ~ 约 100mg/kg，更优选约 0.001 ~ 约 30mg/kg，再更优选约 0.01 ~ 约 10mg/kg（即，mg 化合物或盐 / kg 体重）。剂量单位组合物可以含有这种量或其次倍量以构成日剂量。在许多情况下，化合物或盐的给予会反复多次。如果需要，多剂量 / 天通常可以用来增加日总剂量。

[0730] 影响优选的剂量方案的因素包括患者的类型、年龄、体重、性别、饮食和病情；病理病情的严重程度；给予路线；药理考虑，如使用的特定化合物或盐的活性、功效、药代动力学和毒理学；是否利用药物输送系统；和化合物或盐是否作为药物组合的一部分进行给予。因此，实际使用的剂量方案可以有很大的不同，因此，可以从上述优选的剂量方案中选择。

[0731] I. 试剂盒

[0732] 本发明也部分地涉及含有一种或多种本发明的化合物和 / 或盐的试剂盒。所述试剂盒可以任选地含有一种或多种额外治疗剂和 / 或例如使用所述试剂盒的指示。

[0733] J. 使用方法

[0734] 本发明也部分地涉及抑制 RNA 病毒复制的方法。所述方法包括将所述病毒暴露于一种或多种本发明的化合物和 / 或盐。在一些实施方案中，体外抑制 RNA 病毒的复制。在其他实施方案中，体内抑制 RNA 病毒的复制。在一些实施方案中，复制受抑制的 RNA 病毒是单链的正义 RNA 病毒。在一些这样的实施方案中，复制受抑制的 RNA 病毒是源于 Flaviviridae 家族的病毒。在一些这样的实施方案中，复制受抑制的 RNA 病毒是 HCV。

[0735] 本发明也部分地涉及抑制 HCV RNA 聚合酶的方法。所述方法包括将所述聚合酶暴露于一种或多种本发明的化合物和 / 或盐。在一些实施方案中，体外抑制 HCV RNA 聚合酶活性。在其他实施方案中，体内抑制 HCV RNA 聚合酶活性。

[0736] 术语“抑制”指体外或体内降低 RNA 病毒复制 / HCV 聚合酶活性的水平。例如，如果与病毒暴露于化合物 / 盐之前的 RNA 病毒复制水平相比，本发明的化合物 / 盐降低 RNA 病毒复制水平至少约 10%，那么所述化合物 / 盐抑制 RNA 病毒复制。在一些实施方案中，化合物 / 盐可以抑制 RNA 病毒复制至少约 20%、至少约 30%、至少约 40%、至少约 50%、至少约 60%、至少约 70%、至少约 80%、至少约 90% 或至少约 95%。

[0737] 本发明也部分地涉及治疗可以通过抑制 HCV RNA 聚合酶而治疗的疾病的方法。因此,本发明也部分地涉及在需要这种治疗的动物中治疗丙型肝炎的方法。这些方法包括给予所述动物一种或多种本发明的化合物和 / 或盐,以及任选地一种或多种额外治疗剂。在一些实施方案中,将治疗有效量的化合物和 / 或盐给予至动物。“治疗”是指正在接受治疗的疾病被缓解、抑制、消除、预防、减少风险和 / 或延迟发病。本申请人具体使用术语“治疗”包括将本发明的化合物和 / 或盐给予至作为器官移植候选者的 HCV- 阴性患者。所述治疗方法特别适合于人类,但也可用于其他动物,特别是哺乳动物。“治疗有效量”或“有效量”是指实现治疗靶向病症目标的量。

[0738] 在一些实施方案中,所述方法包括组合治疗,其中本发明的化合物和 / 或盐与第二种 (或者甚至第三种、第四种等) 化合物,例如用于治疗丙型肝炎的另一种治疗剂 (例如,干扰素或干扰素 / 利巴韦林组合,或 HCV 抑制剂,例如, HCV 聚合酶抑制剂或 HCV 蛋白酶抑制剂) 共同给予。本发明的化合物和 / 或盐还可与用于治疗丙型肝炎的治疗剂之外的治疗剂 (例如,抗 -HIV 剂) 共同给予。在这些共同给予实施方案中,本发明的化合物和 / 或盐和第二种等治疗剂可以以基本上同时的方式给予 (例如,在约 5 分钟内)、以相继方式给予或二者兼有。预期这种组合治疗可以包括在给予另一种治疗之间给予一种治疗剂多次。每种药剂给予之间的时间可以为几秒钟 (或更少) 至几个小时或几天,并且取决于例如每种组合物和活性成分的性能 (例如,效价、溶解性、生物利用度、半衰期和动力学),以及患者的病情。本发明的化合物和 / 或盐和第二种等治疗剂还可以在一个制剂中给予。

[0739] 本发明也部分地涉及一种或多种本发明的化合物和 / 或盐和任选的一种或多种额外治疗剂用于制备药物的用途。在一些实施方案中,所述药物与一种或多种额外治疗剂共同给予。

[0740] 在一些实施方案中,所述药物用于抑制 RNA 病毒的复制。

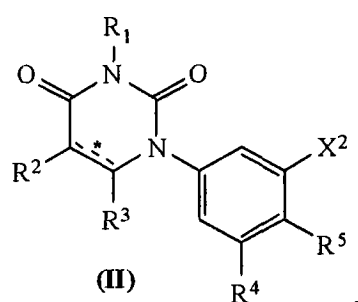
[0741] 在一些实施方案中,所述药物用于治疗丙型肝炎。

[0742] 本发明也部分地涉及一种或多种本发明的化合物和 / 或盐和任选地一种或多种额外治疗剂用作药物的用途。在一些实施方案中,所述药物用于抑制 RNA 病毒的复制。在其他实施方案中,所述药物用于治疗丙型肝炎。

[0743] K. 中间体化合物

[0744] 本发明也部分地涉及结构上相应于式 II 并可用于制备式 I 的化合物 (和其盐) (尽管一些中间体象式 I 的化合物那样还可以用作 HCV 抑制剂,且本领域技术人员通过利用例如下述方法可以确定式 II 的化合物的能力) 的中间体:

[0745]



[0746] 在式 II 中:

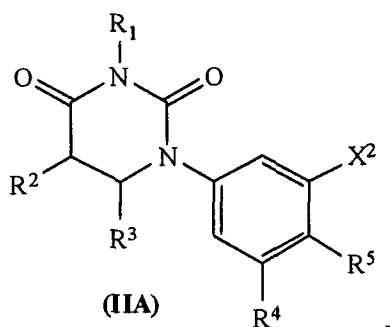
[0747] $\text{---}^*\text{---}$ 、R¹、R²、R³、R⁴和 R⁵如上面对式 I 的化合物的描述;和 X²是卤素。

[0748] $\text{---}^*\text{---}$ 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的上述各实施方案（及其组合）适用于式 II 的化合物。关于 X^2 ，在一些实施方案中， X^2 选自氯、溴和碘。在其他实施方案中， X^2 选自氯和溴。在其他实施方案中， X^2 选自氯和碘。在其他实施方案中， X^2 选自碘和溴。在其他实施方案中， X^2 是氟。在其他实施方案中， X^2 是氯。在其他实施方案中， X^2 是溴。在其他实施方案中， X^2 是碘。

[0749] $\text{---}^*\text{---}$ 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 X^2 的上述各实施方案可以组合而形成式 II 的化合物的各实施方案，并且这样形成的式 II 的化合物的所有实施方案均在本发明的范围内。式 II 的化合物（和其盐）的一些示例性实施方案如下所示。

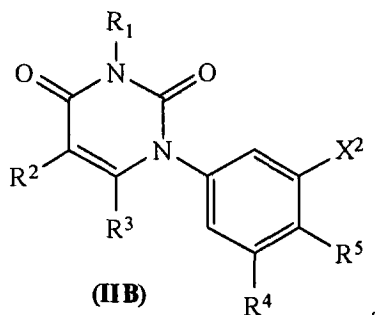
[0750] 在一些实施方案中，式 II 的化合物结构上相应于式 IIA：

[0751]



[0752] 在其他实施方案中，式 II 的化合物结构上相应于式 IIB：

[0753]



[0754] 在式 II 的化合物的一些实施方案中：

[0755] R^1 选自氢、甲基和氮保护基；

[0756] R^2 选自氢和卤素；

[0757] R^3 选自氢和卤素；

[0758] R^4 选自 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基，其中：

[0759] (a) C_1 - C_4 -烷基任选地被独立地选自卤素、氧代、羟基、烷氧基和三甲基甲硅烷基的最多三个取代基取代，和

[0760] (b) C_3 - C_6 -碳环基和 5-6 元杂环基任选地被独立地选自烷基、卤素和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代；

[0761] R^5 选自氢、羟基、烷氧基和卤素；和

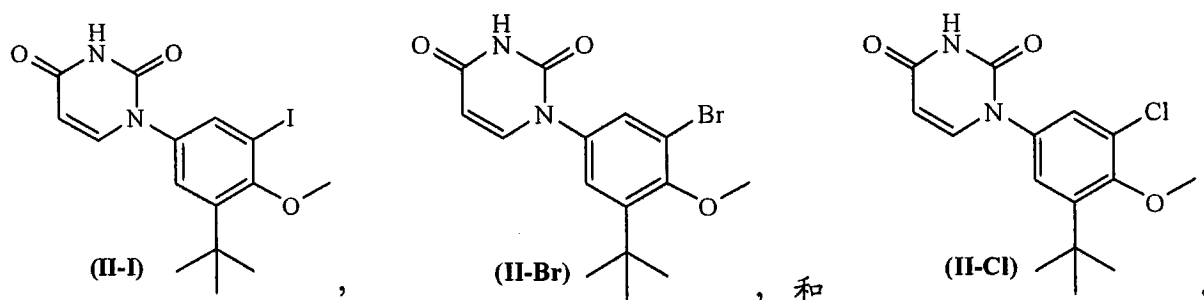
[0762] X^2 选自氯、溴和碘。

[0763] 在式 II 的化合物的一些实施方案中：

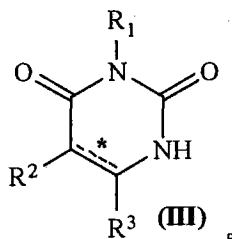
[0764] $\text{---}^*\text{---}$ 是碳-碳双键；

[0765] R^1 是氢；

- [0766] R^2 选自氢和卤素；
 [0767] R^3 是氢；
 [0768] R^4 是叔丁基；
 [0769] R^5 选自氢、羟基和甲氧基；和
 [0770] X^2 选自溴和碘。
 [0771] 在式 II 的化合物的一些实施方案中：
 [0772] R^1 选自氢和甲基；
 [0773] R^2 选自氢和甲基；
 [0774] R^3 选自氢和甲基；
 [0775] R^4 是叔丁基；
 [0776] R^5 选自羟基和甲氧基；和
 [0777] X^2 选自氯、溴和碘。
 [0778] 在式 II 的化合物的一些实施方案中：
 [0779] ---是碳-碳双键；
 [0780] R^1 是氢；
 [0781] R^2 是氢；
 [0782] R^3 是氢；
 [0783] R^4 是叔丁基；
 [0784] R^5 选自羟基和甲氧基；和
 [0785] X^2 选自氯、溴和碘。
 [0786] 在一些实施方案中，式 II 的化合物选自
 [0787]



- [0788] 以下讨论内容提供了用于制备中间体式 II 的化合物（和其盐）的指示。
 [0789] L. 起始化合物
 [0790] 本发明也部分地涉及结构上相应于式 III 并可用于制备式 II 和 I 的化合物（和其盐）的起始化合物：
 [0791]



- [0792] 在式 III 中，---、 R^1 、 R^2 和 R^3 如上面对式 I 和 II 的化合物的描述。---、 R^1 、 R^2 和

R³的上述各实施方案（及其组合）适用于式 III 的化合物。 $\text{---}\overset{*}{\text{C}}\text{---}$ 、R¹、R²和 R³的上述各实施方案可以组合而形成式 III 的化合物的各实施方案，并且这样形成的式 III 的化合物的所有实施方案均在本发明的范围内。式 III 化合物（和其盐）的一些示例性实施方案如下所示。

[0793] 在式 III 的化合物的一些实施方案中：

[0794] R¹选自氢、甲基和氮保护基；

[0795] R²选自氢和卤素；和

[0796] R³选自氢和卤素。

[0797] 在式 III 的化合物的一些实施方案中：

[0798] $\text{---}\overset{*}{\text{C}}\text{---}$ 是碳-碳双键；

[0799] R¹选自氢；

[0800] R²选自氢和卤素；和

[0801] R³选自氢。

[0802] 在式 III 的化合物的一些实施方案中：

[0803] R¹选自氢和甲基；

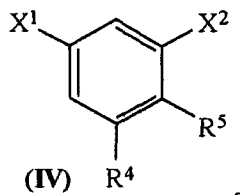
[0804] R²选自氢和甲基；和

[0805] R³选自氢和甲基。

[0806] 在一些实施方案中，式 III 的化合物是尿嘧啶。

[0807] 本发明也部分地涉及结构上相应于式 IV 并可用于制备式 II 和 I 的化合物（和其盐）的起始化合物：

[0808]



[0809] 在式 IV 中：

[0810] R⁴、R⁵和 X²如上面对式 I 和 II 的化合物的描述；和

[0811] X¹是卤素。

[0812] R⁴、R⁵和 X²的上述各实施方案（及其组合）适用于式 IV 的化合物。关于 X¹，在一些实施方案中，X¹选自氯、溴和碘。在其他实施方案中，X¹选自氯和溴。在其他实施方案中，X¹选自氯和碘。在其他实施方案中，X¹选自碘和溴。在其他实施方案中，X¹是氟。在其他实施方案中，X¹是氯。在其他实施方案中，X¹是溴。在其他实施方案中，X¹是碘。关于 X¹和 X²，在一些实施方案中，X¹和 X²相同。

[0813] R⁴、R⁵、X¹和 X²的上述各实施方案可以组合而形成式 IV 的化合物的各实施方案，并且这样形成的式 IV 的化合物的所有实施方案均在本发明的范围内。式 IV 的化合物（和其盐）的一些示例性实施方案如下所示。

[0814] 在式 IV 的化合物的一些实施方案中：

[0815] R⁴选自 C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-碳环基和 5-6 元杂环基，其中：

[0816] (a) C₁-C₄-烷基任选地被独立地选自卤素、氧代、羟基、烷氧基和三甲基甲硅烷基的

最多三个取代基取代,和

[0817] (b) C_3-C_6 - 碳环基和 5-6 元杂环基任选地被独立地选自烷基、卤素和烷基磺酰基氨基的一个或两个取代基取代;

[0818] R^5 选自氢、羟基和烷氧基;

[0819] X^1 选自氯、溴和碘;和

[0820] X^2 选自氯、溴和碘。

[0821] 在式 IV 的化合物的一些实施方案中:

[0822] R^4 选自叔丁基;

[0823] R^5 选自氢、羟基和甲氧基;

[0824] X^1 选自溴和碘;和

[0825] X^2 选自溴和碘。

[0826] 在式 IV 的化合物的一些实施方案中:

[0827] R^4 选自叔丁基;

[0828] R^5 选自羟基和甲氧基;

[0829] X^1 选自氯、溴和碘;和

[0830] X^2 选自氯、溴和碘。

[0831] 在式 IV 的化合物的一些实施方案中:

[0832] R^4 是叔丁基;

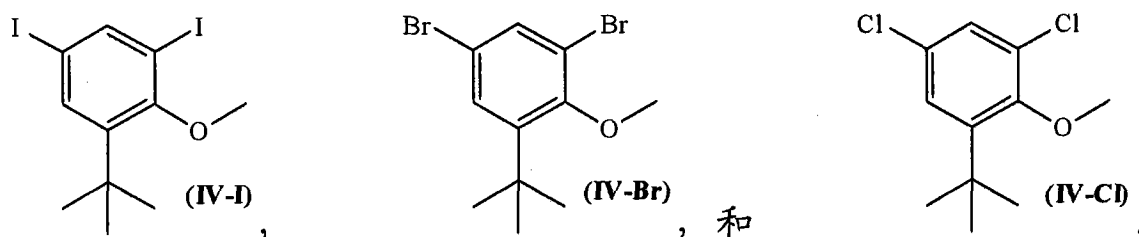
[0833] R^5 选自羟基和甲氧基;

[0834] X^1 选自氯、溴和碘;和

[0835] X^2 选自氯、溴和碘。

[0836] 在一些实施方案中,式 IV 的化合物选自

[0837]

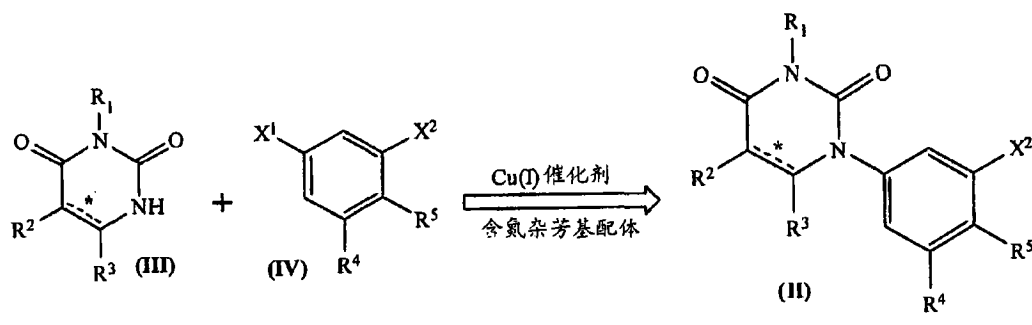


[0838] 以下讨论内容提供用于制备式 IV 的起始化合物(和其盐)的指示。

[0839] L. 制备方法

[0840] 本发明也部分地涉及制备式 II 化合物的方法。所述方法包括在(i)铜(I)盐催化剂和(ii)含氮杂芳基配体的存在下,使式 III 的化合物与式 IV 的化合物反应:

[0841]



[0842] 在上述方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^1 和 X^2 如上文所述。

[0843] 本申请人已经发现,所述方法一般使得尿嘧啶衍生物化合物 III 的 N1 氢被取代,从而得到中间体化合物 II。当中间体化合物 II 中的 X^2 是氯、溴或碘时,化合物 II 适于后续反应(例如,与适宜的硼酸或硼酸酯发生 Suzuki 偶联)以提供式 I 的化合物。换句话说,当中间体化合物 II 中的 X^2 是氯、溴或碘时,上述方法也适于制备式 I 的化合物。

[0844] 在一些实施方案中,化合物 III 是尿嘧啶,化合物 IV 结构上相应于选自化合物 IV-I、IV-Br 和 IV-Cl 的化合物,化合物 IV-I 和 IV-Br 通常产生比化合物 IV-Cl 更好的产率。

[0845] 适合的 Cu(I) 催化剂包括例如 CuI、CuBr、CuCl、 Cu_2O 和 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OCu}$ 。在一些实施方案中,催化剂选自 CuI 和 CuBr。在一些这样的实施方案中,催化剂是 CuI。在另一些这样的实施方案中,催化剂是 CuBr。

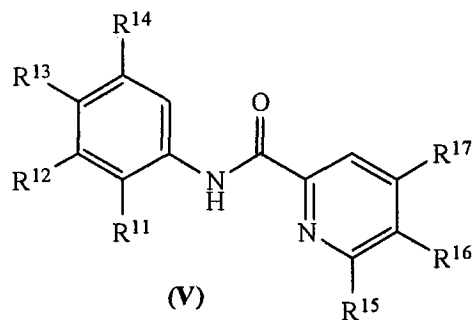
[0846] 在一些实施方案中,所述方法在碱的存在下进行。在一些这样的实施方案中,碱是无机碱。适合的无机碱包括例如钾、钠和铯盐(例如, K_2CO_3 、 K_3PO_4 、 Cs_2CO_3 、 Na_2CO_3)。在一些实施方案中,碱选自钾盐和铯盐。在一些这样的实施方案中,盐选自 K_3PO_4 和 Cs_2CO_3 。在一些实施方案中,碱包括钾盐。在一些这样的实施方案中,钾盐是 K_2CO_3 。在另一些这样的实施方案中,钾盐是 K_3PO_4 。在一些实施方案中,碱包括铯盐。在一些这样的实施方案中,铯盐是 Cs_2CO_3 。

[0847] 通常,所述方法在溶剂的存在下进行。适合的溶剂包括例如二甲亚砜(DMSO)、二甲基甲酰胺(DMF)和乙腈(MeCN)。在一些实施方案中,溶剂是 DMSO。

[0848] 通常,所述方法在约 40 ~ 约 130°C 的温度下进行。

[0849] 在一些实施方案中,含氮杂芳基配体包括 8-羟基喹啉。在其他实施方案中,所述配体包括 2-(2-吡啶基)-苯并咪唑。在其他实施方案中,所述配体包括结构上相应于式 V 的吡啶酰胺化合物:

[0850]



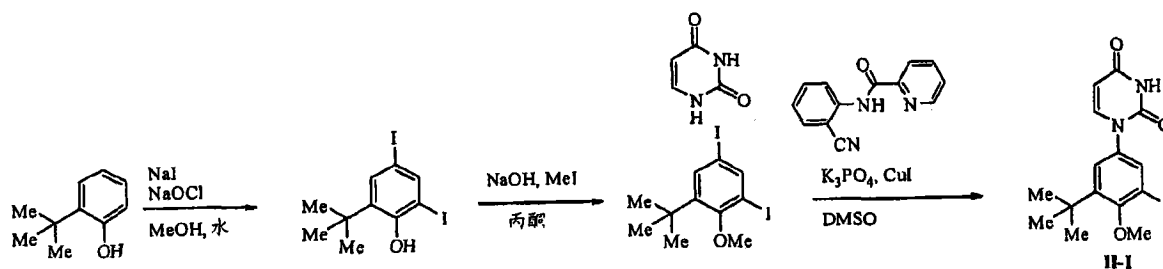
[0851] 在式 V 中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立地选自氢、 C_{1-4} -全氟烷基、 C_{1-4} -烷氧

基、 C_{1-4} - 卤代烷基、氯或氰基。在一些实施方案中， R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立地选自氢、甲基、甲氧基、三氟甲基、氯和氰基。在一些实施方案中，式 V 的配体包括 N-(4- 氰基苯基) 吡啶酰胺。在其他实施方案中，式 V 的配体包括 N-(2- 氰基苯基) 吡啶酰胺。

[0852] 在一些实施方案中，所述方法包括 (a) 制备式 IV 的化合物；和 (b) 在 (i) 铜 (I) 盐催化剂和 (ii) 含氮杂芳基配体的存在下，任选地在无机碱的存在下，使式 III 的化合物与式 IV 的化合物反应。

[0853] 通过例如使 2- 叔丁基苯酚转换成 2- 叔丁基 -4,6- 二碘苯酚（例如，通过使其与 NaI 和 NaOCl 反应），然后使 2- 叔丁基 -4,6- 二碘苯酚转换成 1- 叔丁基 -3,5- 二碘 -2- 甲氧基苯（例如，通过在碱（例如，NaOH）的存在下用 CH_3I 处理），可以制备式 IV-I 的化合物。

[0854]

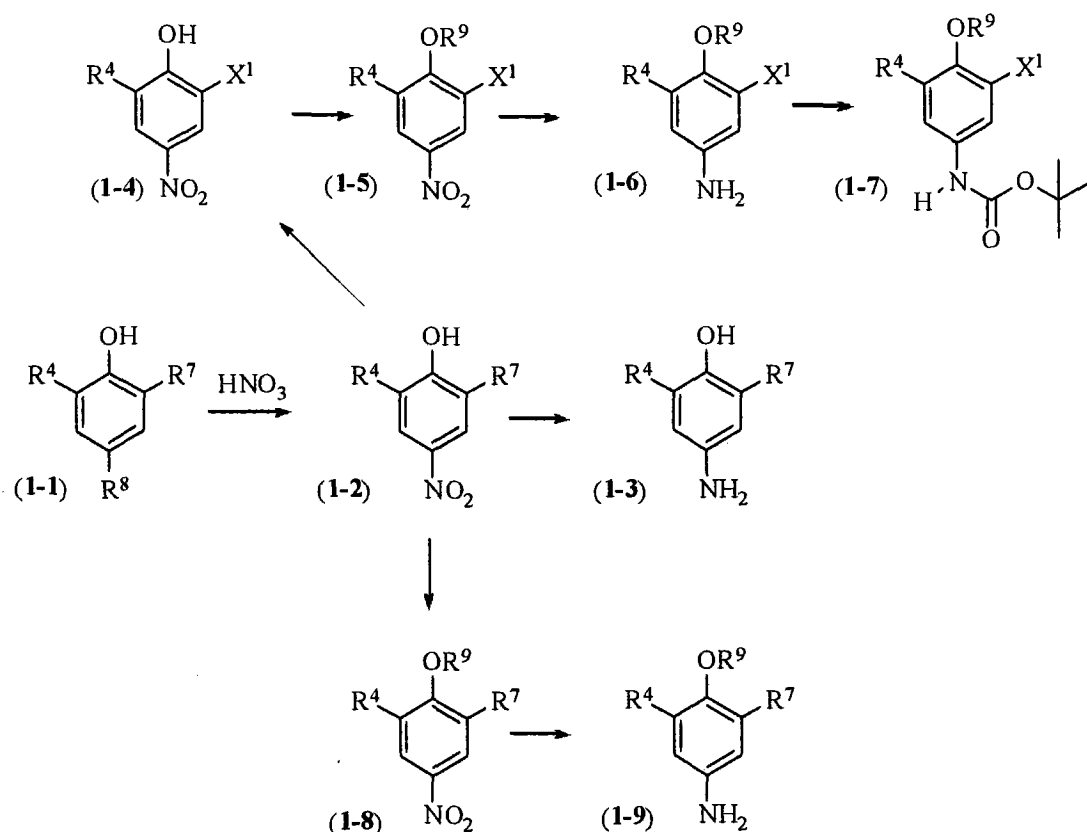


[0855] 通过例如使 2- 叔丁基苯酚转换成 2,4- 二溴 -6- 叔丁基苯酚（例如，通过使其与 1,3- 二溴 -5,5- 二甲基咪唑烷 -2,4- 二酮反应），然后使 2,4- 二溴 -6- 叔丁基苯酚转换成 1,5- 二溴 -3- 叔丁基 -2- 甲氧基苯（例如，通过在 K^tBu 的存在下用 CH_3I 处理），可以制备式 IV-Br 的化合物。

[0856] 关于制备式 I 和 II 化合物（和其盐）的其他信息在以下的一般讨论和 / 或具体合成例中提供。在以下讨论中，除非另有说明、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、L、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 R^D 、 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、 R^I 、 R^J 、 R^K 、 X^1 和 X^2 具有如上所述的含义。

[0857] 方案 1

[0858]



[0859] 化合物 (1-1), 其中 R^7 是例如氢或 $-CO_2Me$ 和 R^8 是例如氢或叔丁基, 可以在约 $0 \sim$ 约 $35^\circ C$ 的温度下用在溶剂例如乙酸或水中的硝酸处理约 $1 \sim$ 约 $5h$, 以提供化合物 (1-2)。然后, 可以使用本领域技术人员已知的条件还原化合物 (1-2), 以提供相应的苯胺 (1-3)。还原的典型条件包括在催化剂例如炭载钯或铂的存在下, 在溶剂例如四氢呋喃、乙酸乙酯、乙醇或己烷中, 在或接近环境温度下, 使用约 $1 \sim$ 约 5 大气压的氢约 $1 \sim$ 约 $12h$ 。取决于存在的官能团, 可选的还原过程可能是更适宜的, 例如, 在温和酸例如氯化铵或稀盐酸的存在下, 在含有例如甲醇、水和 / 或四氢呋喃的溶剂混合物中回流温度下使用铁粉约 $1 \sim$ 约 $12h$ 。另一组还原条件包括在例如水和四氢呋喃的溶剂混合物中使用硼氢化钠。另一组还原条件包括在盐酸的存在下, 在例如水和甲醇或其混合物的溶剂中使用氯化亚锡 (II)。

[0860] 化合物 (1-2) 在还原之前可以被修饰。例如, 在或接近环境温度下, 在甲醇和水混合物中, 用碘单氯化物处理其中 R^7 是氢的化合物 (1-2) 约 $8 \sim$ 约 $24h$, 提供化合物 (1-4), 其中 X^1 是碘。可选择地, 在或接近环境温度下, 可以用在溶剂例如乙酸中的三溴化吡啶鎓处理化合物 (1-2) 约 $2 \sim$ 约 $16h$, 以提供化合物 (1-4), 其中 X^1 是溴。可以在化合物 (1-4) 的苯酚部分引入修饰。例如, 可以在碱例如丙酮中的碳酸钾、二甲基甲酰胺中的氢化钠或四氢呋喃中的叔丁醇钾的存在下, 在约 $0 \sim$ 约 $35^\circ C$ 的温度下, 用烷基卤化物 (例如, 碘甲烷)、硫酸烷基酯 (例如, 硫酸甲酯)、烯基卤化物 (例如, 烯丙基溴)、炔基卤化物 (例如, 炔丙基溴) 使苯酚烷基化约 $1 \sim$ 约 $24h$, 以提供化合物 (1-5), 其中 R^9 例如是烷基、烯基或炔基。可选择地, 通过在密封管中, 在或接近室温下, 使用在溶剂例如甲醇或叔丁基甲基醚或其混合物中的试剂如 (三甲基甲硅烷基) 重氮甲烷约 $8 \sim$ 约 $24h$, 可以实现烷基化。然后, 可以使用上述铁粉或氯化亚锡 (II) 条件将化合物 (1-5) 还原成化合物 (1-6)。可选的还原过程是利用在溶剂如甲醇中的催化剂如 5% 的硫化碳载铂在大约 1 大气压下氢化。通过在约 $50 \sim$ 约 $65^\circ C$ 的温度下, 用在溶剂例如四氢呋喃或二噁烷中的二碳酸二叔丁酯处理约 $1 \sim$ 约 $8h$,

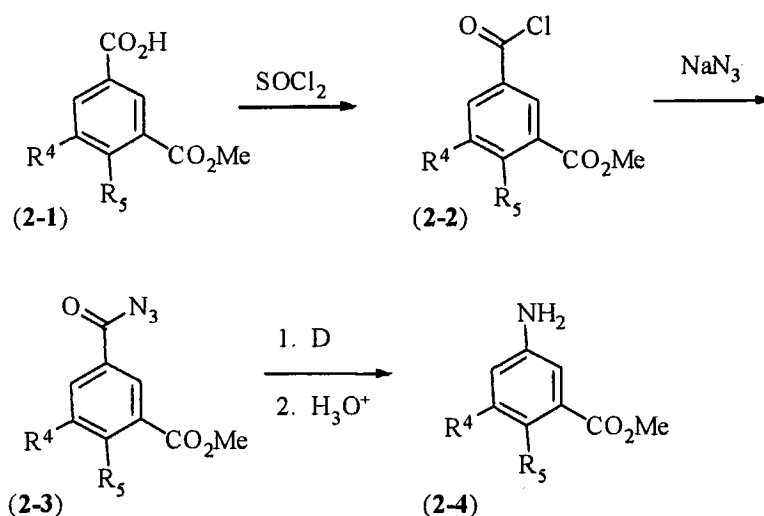
可以实现例如用氨基甲酸叔丁酯保护生成的苯胺化合物 (1-6), 以提供化合物 (1-7)。

[0861] 修饰也可以在化合物 (1-2) 的苯酚部分发生。本领域技术人员可以使用例如上述条件烷基化苯酚化合物 (1-2), 以得到化合物 (1-8)。使用例如上述适宜的还原条件中的一个或多个将化合物 (1-8) 转化成化合物 (1-9)。

[0862] 化合物 (1-2) 中的苯酚基团的另一种修饰是磺酰化, 以提供化合物 (1-8), 其中 R^9 是烷基磺酰基、碳环基磺酰基或卤代烷基磺酰基。这种化合物可以通过在碱例如三乙胺、二异丙基乙基胺或吡啶的存在下, 在溶剂例如二氯甲烷中, 在或接近环境温度下, 使化合物 (1-2) 暴露于磺酰氯例如甲烷磺酰氯、环己烷磺酰氯、苯磺酰氯或 3-氯丙烷磺酰氯约 1 ~ 约 24h 来制备。然后, 本领域技术人员可以使用适宜的还原条件将化合物 (1-8) 转化成化合物 (1-9)。

[0863] 方案 2

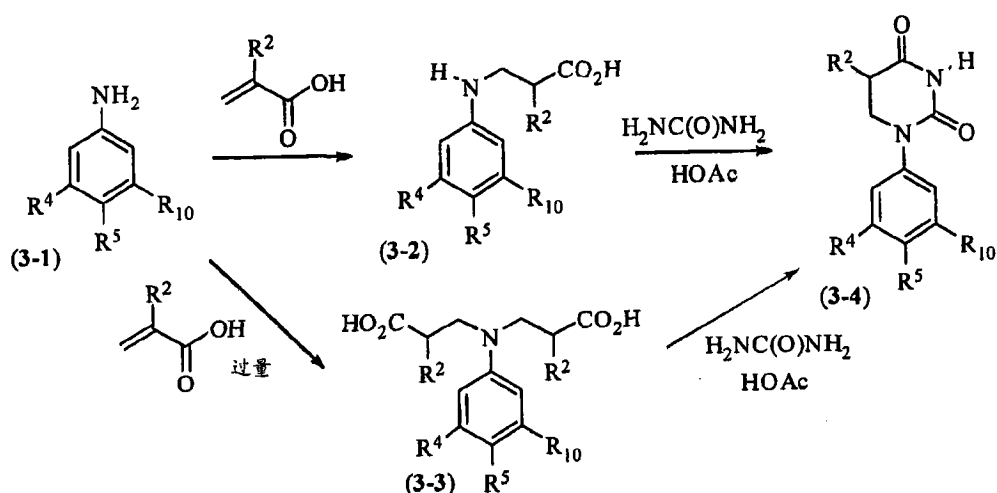
[0864]



[0865] 可以通过使用 Curtius 重排来制备苯胺 (2-4)。为此, 可以用催化量的二甲基甲酰胺在回流的亚硫酸氯中处理其中 R^4 不是氨基的化合物 (2-1) 约 1 ~ 约 4h, 以得到酰氯 (2-2)。在溶剂例如氯仿或甲苯中在回流温度下用亚硫酸氯处理也提供化合物 (2-2)。化合物 (2-2) 可以在溶剂例如丙酮中与叠氮化钠的水溶液反应约 1 ~ 约 8h, 以提供酰基叠氮 (2-3)。然后, 化合物 (2-3) 可以在回流的溶剂如二噁烷或甲苯中发生 Curtius 重排。用水性酸如稀盐酸在溶剂如二甲氧基乙烷中使中间体异氰酸酯水解, 以提供化合物 (2-4)。

[0866] 方案 3

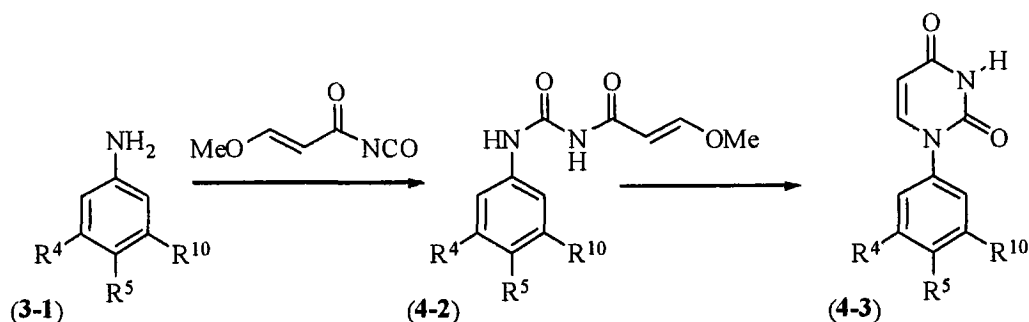
[0867]



[0868] 化合物 (3-1), 其中 R¹⁰ 例如是氢、溴、碘或 -CO₂Me, 可以在或接近环境温度下, 在溶剂例如甲苯中, 用丙烯酸处理, 并加热回流约 15 ~ 约 48h, 以提供化合物 (3-2)。当使用丙烯酸时, 生成化合物 (3-3)。可以在溶剂例如乙酸中, 在约 100 ~ 约 120℃ 下, 用脲处理化合物 (3-2) 或 (3-3) 约 2 ~ 约 48h, 以提供化合物 (3-4)。

[0869] 方案 4

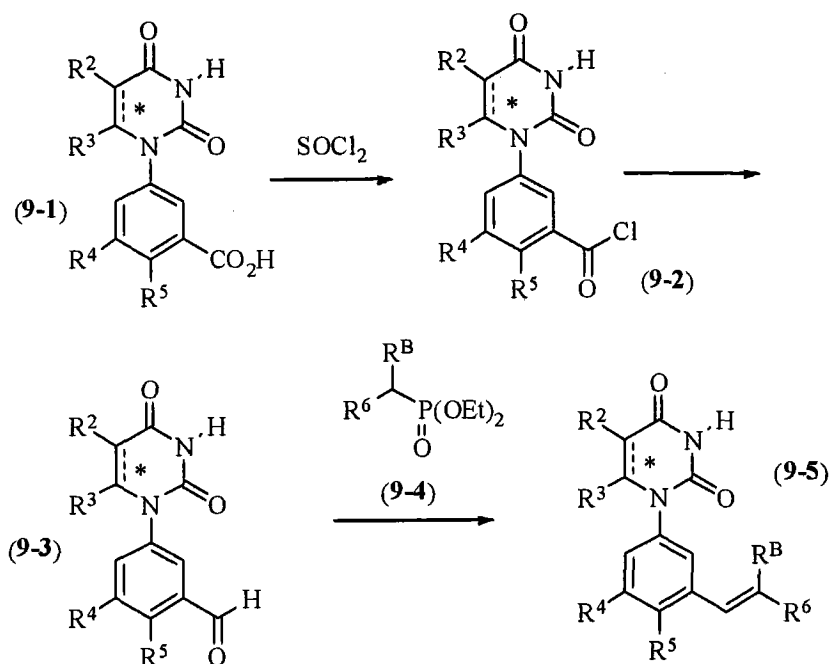
[0870]



[0871] 在约 -40 ~ 约 -15℃ 的温度下, 在惰性气氛中, 可以用溶解在溶剂例如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺中的化合物 (3-1) 通过加入 (E)-3- 甲氧基丙烯酰基异氰酸酯的苯溶液 (根据 Santana, L. 等人, J. Heterocyclic Chem. 1999, 36, 293-295. 制备), 然后升到环境温度保持约 30min 到约 4h, 来制备化合物 (4-2)。在水和乙醇的混合物中, 在约 90 ~ 约 110℃ 的温度下, 用酸例如硫酸处理化合物 (4-2) 约 1 ~ 约 8h, 以提供化合物 (4-3)。可选择地, 化合物 (4-2) 可以在 Ueno, Y. 等人, J. Org. Chem. 70 :7925-7935 (2005) 所述的碱性条件下环化成尿嘧啶 (4-3)。

[0872] 方案 5

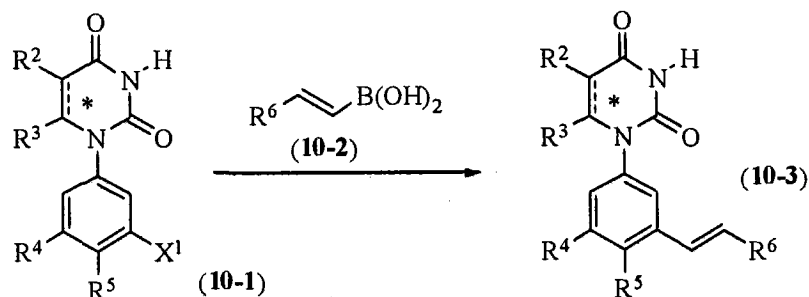
[0873]



[0874] 可以在回流的亚硫酰氯中处理化合物 (9-1) 约 1 ~ 约 4h, 以得到酰氯 (9-2)。在溶剂例如氯仿或甲苯中, 在回流温度下用亚硫酰氯处理也提供化合物 (9-2)。通过在溶剂例如四氢呋喃中, 在约 -78°C 下, 用三叔丁氧基氢化铝锂还原约 1 ~ 约 8h, 使化合物 (9-2) 转化成相应的醛 (9-3)。通过在溶剂如四氢呋喃或甲苯中, 在三苯基膦的存在下, 在约 $-40 \sim$ 约 0°C 的温度下, 用氯化铟和三丁基氢化锡处理, 也可实现还原。在碱如叔丁醇钾的存在下, 在溶剂如二氯甲烷中, 在或接近室温下, 用化合物 (9-4) 处理化合物 (9-3) 约 1 ~ 约 8h, 以提供化合物 (9-5)。

[0875] 方案 6

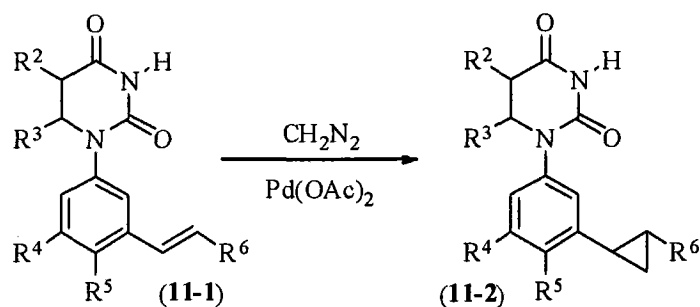
[0876]



[0877] 化合物 (10-1), 其中 X^1 是卤素 (例如, 溴、碘), 可以与乙烯基硼酸 (10-2) 发生 Suzuki 反应, 以提供化合物 (10-3)。反应通常要求使用碱和催化剂。碱的例子包括例如碳酸钾、磷酸钾、叔丁醇钾、碳酸钠、碳酸铯和氟化铯。催化剂的例子包括例如三 (二苄叉丙酮) 二钯 (0)、醋酸钯、双 (三苯基膦) 氯化钯 (II)、四 (三苯基膦) 钯、二氯 [1,1' - 双 (二叔丁基膦基) 二茂铁] 钯 (II) 或二氯 [1,1' - 双 (二苯基膦基) 二茂铁] 钯 (II) 二氯甲烷加成物。反应可以在溶剂例如水、二噁烷、二甲氧基乙烷、二甲基甲酰胺、甲苯、乙醇、四氢呋喃等或其混合物中进行。反应可以在环境温度或高温下进行。

[0878] 方案 7

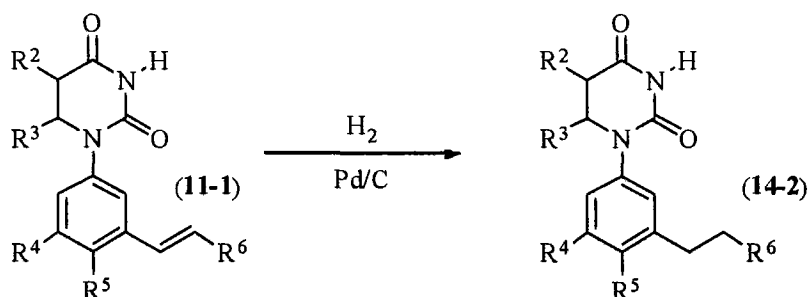
[0879]



[0880] 通过在溶剂例如四氢呋喃中,在醋酸钯的存在下,在或接近室温下,用重氮甲烷处理约 30min 至约 4h,化合物 (11-1) 可以转化成化合物 (11-2)。

[0881] 方案 8

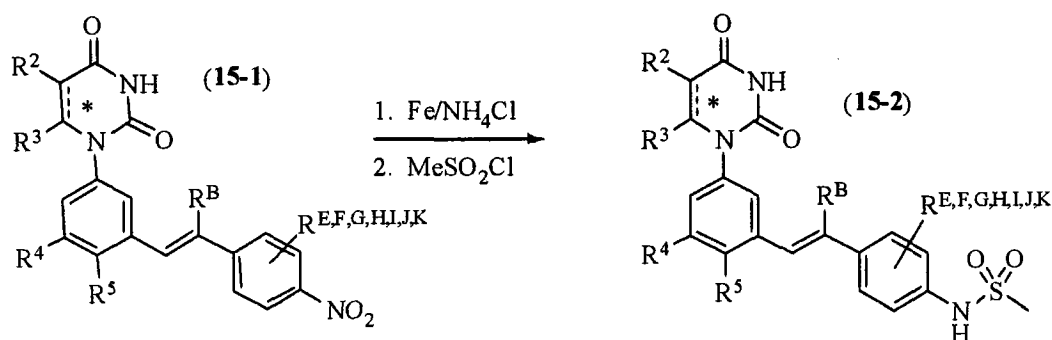
[0882]



[0883] 化合物 (11-1) 被还原,以提供化合物 (14-2)。还原的典型条件包括在催化剂例如炭载钯或铂的存在下,在溶剂例如四氢呋喃、乙酸乙酯、乙醇或己烷中,在或接近环境温度下,使用约 1 ~ 约 5 大气压的氢约 1 ~ 约 12h。

[0884] 方案 9

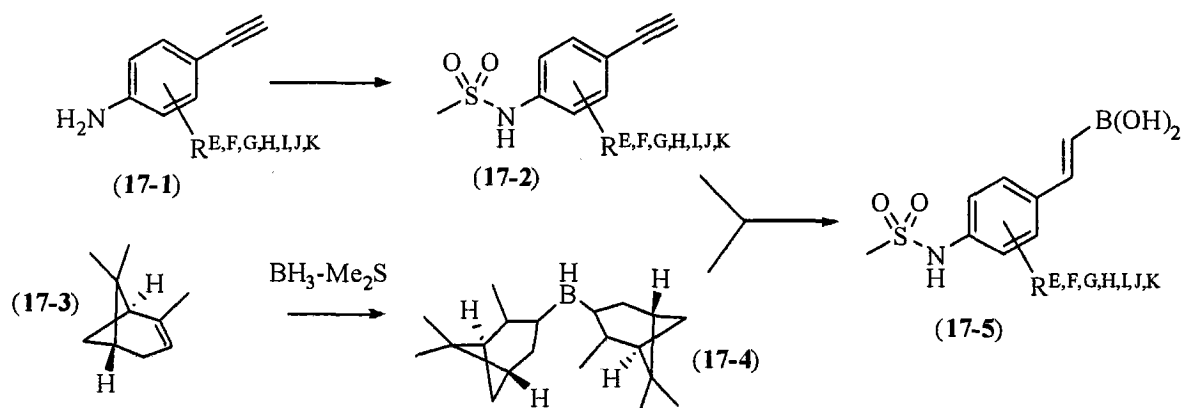
[0885]



[0886] 化合物 (15-1) 可以通过两步过程转化成化合物 (15-2)。第一步包括在温和酸例如氯化铵或稀盐酸的存在下,在约 60 ~ 约 80℃ 的温度下,在含有例如甲醇、水和四氢呋喃的溶剂混合物中,用铁粉还原芳香族硝基部分约 1 ~ 约 12h。第二步包括在碱如吡啶的存在下,在溶剂如二氯甲烷中,在或接近环境温度下,使第一步中制得的苯胺暴露于甲烷磺酰氯。

[0887] 方案 10

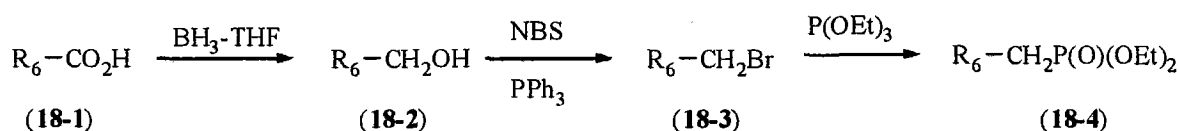
[0888]



[0889] 通过在碱例如吡啶的存在下在溶剂例如二氯甲烷中用甲烷磺酰氯处理, 化合物 (17-1) 可以被甲磺酰化, 以提供化合物 (17-2)。在溶剂例如四氢呋喃中, 在大约约 0 ~ 约 10℃ 下, 化合物 (17-3) 可以暴露于硼烷二甲基硫化物络合物, 以提供化合物 (17-4)。化合物 (17-2) 和 (17-4) 可以与回流的四氢呋喃中的乙醛化合。然后, 在室温下用水处理得到化合物 (17-5)。

[0890] 方案 11

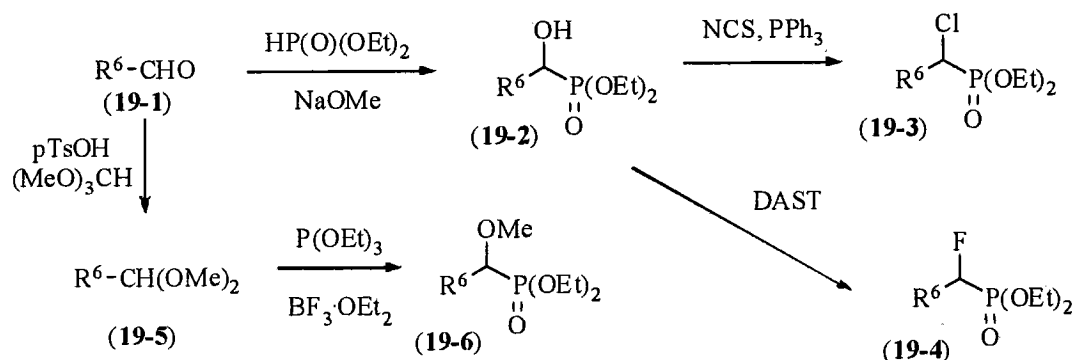
[0891]



[0892] 羧酸 (18-1) 可以在加热下用硼四氢呋喃络合物还原, 以提供醇 (18-2)。在溶剂例如二氯甲烷中, 在室温下, 用 N- 溴琥珀酰亚胺和三苯基膦处理几小时, 使化合物 (18-2) 转化成相应的溴化物 (18-3)。用亚磷酸三乙酯在约 120℃ 下处理化合物 (18-3) 达约 1 ~ 约 3h 提供化合物 (18-4)。化合物 (18-4) 可以用于例如制备方案 5 所述的化合物 (9-5)。

[0893] 方案 12

[0894]



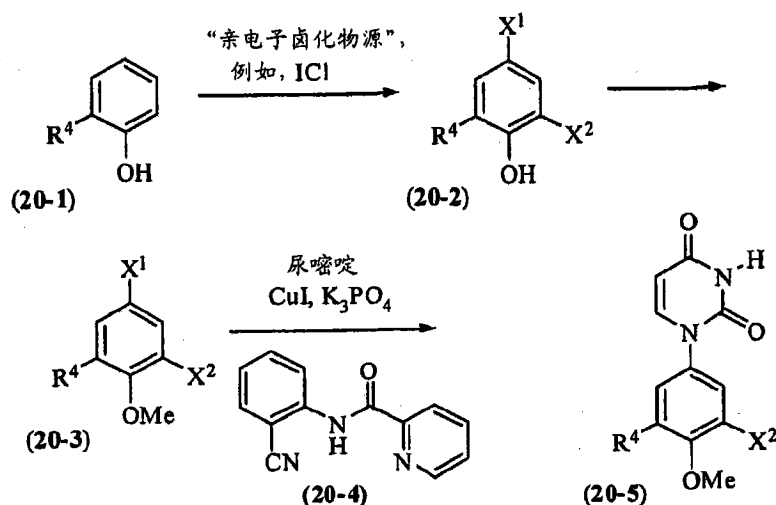
[0895] 在碱例如甲醇钠的存在下, 在溶剂例如甲醇中, 在室温下, 苯甲醛 (19-1) 可以与二乙基膦酸酯反应, 以提供化合物 (19-2)。可以在二氯甲烷中, 在室温下, 用 N- 氯琥珀酰亚胺和三苯基膦处理化合物 (19-2), 以得到化合物 (19-3)。化合物 (19-2) 也可以与 (二乙基氨基) 三氟化硫 (DAST) 反应, 以提供化合物 (19-4)。

[0896] 也可以在甲醇中, 在约 50℃ 下, 用 p- 甲苯磺酸和原甲酸三甲酯处理化合物 (19-1), 以提供缩醛 (19-5)。通过在约 -20℃ 至约环境温度下, 暴露于亚磷酸三乙酯和三氟化硼乙醚化物, 化合物 (19-5) 可以转化成化合物 (19-6)。

[0897] 化合物 (19-3)、(19-4) 和 (19-6) 可以用于例如制备方案 5 所述的化合物 (9-5)。

[0898] 方案 13

[0899]

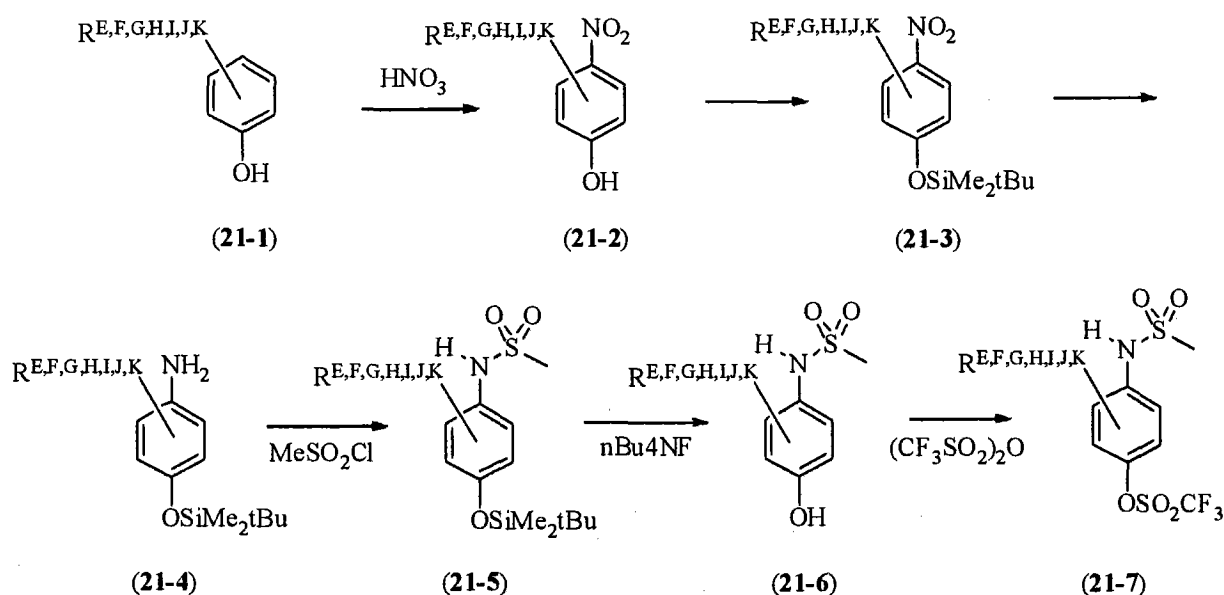


[0900] 用亲电子卤化物源例如碘单氯化物处理其中 R^4 不是氨基的苯酚 (20-1), 以提供二卤化的化合物 (20-2), 其中 X^1 和 X^2 独立地是溴或碘。通过烷基化剂例如硫酸甲酯在回流的丙酮中与碱例如碳酸钾的反应, 化合物 (20-2) 转化成化合物 (20-3)。可选择地, 在碱例如叔丁醇钾的存在下, 在溶剂例如四氢呋喃或二甲基甲酰胺中, 碘甲烷也提供化合物 (20-3)。在另一种选择中, 可以在溶剂例如叔丁基甲基醚中, 用 (三甲基甲硅烷基) 重氮甲烷使化合物 (20-2) 甲基化。在二甲亚砆中, 在约 $40^\circ C$ ~ 约 $100^\circ C$ 下, 化合物 (20-3) 可以与尿嘧啶配体 (20-4)、碘化亚铜 (I) 和磷酸钾反应以提供化合物 (20-5)。

[0901] 例如, 当化合物 (20-3) 中 R^4 是叔丁基、 X^1 是碘和 X^2 是碘或溴时, 化合物 (20-3) 可以在 CuI 和 K_2PO_4 的存在下在 DMSO 中与尿嘧啶和化合物 (20-4) 一起于约 $60^\circ C$ 下搅拌约 15 ~ 约 24h, 以提供化合物 (20-5)。制备 (20-5) 用的配体 (20-4) 的其他选择是 8-羟基喹啉和 2-(2-吡啶基)-苯并咪唑。

[0902] 方案 14

[0903]



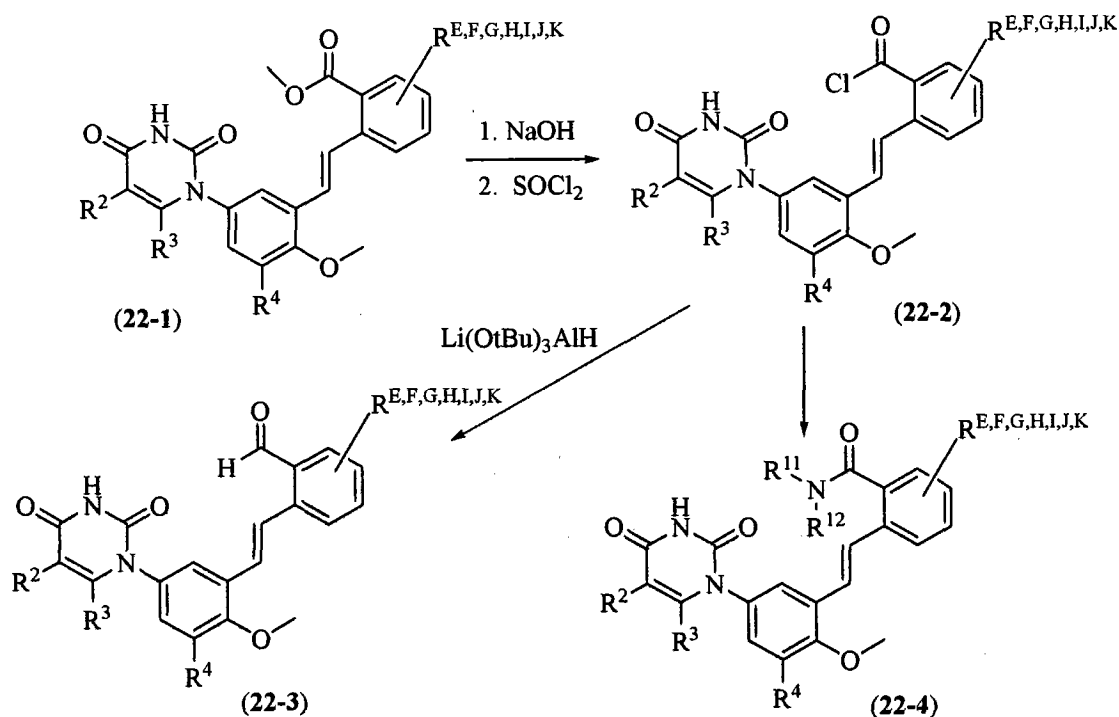
[0904] 化合物 (21-1) 可以在约 10 ~ 约 15°C 的温度下用乙酸中的硝酸硝化, 以得到化合物 (21-2)。通过在溶剂例如二甲基甲酰胺中, 在环境温度下, 用甲硅烷基氯化物例如叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物和咪唑处理, 化合物 (21-2) 的苯酚部分可以被保护成甲硅烷基醚, 例如叔丁基二甲基甲硅烷基醚, 以提供化合物 (21-3)。然后, 可以使用本领域技术人员已知的条件还原化合物 (21-3), 以提供相应的苯胺 (21-4)。

[0905] 还原的典型条件包括在催化剂例如炭载钨或铂的存在下, 在溶剂例如四氢呋喃、乙酸乙酯、乙醇、甲醇或己烷中, 在或接近环境温度下, 使用约 1 ~ 约 5 大气压的氢约 1 ~ 约 12h。取决于存在的官能团, 可选的还原过程可能是更适宜的, 例如, 在温和酸例如氯化铵或稀盐酸的存在下, 在含有例如甲醇、水和四氢呋喃的溶剂混合物中在回流温度下使用铁粉约 1 ~ 约 12h。

[0906] 然后, 在吡啶的存在下, 在溶剂例如二氯甲烷中, 苯胺 (21-4) 可以用甲烷磺酰氯磺酰化。在约 0°C 下混合原料和试剂, 然后在反应过程中逐渐升到环境温度, 以提供化合物 (21-5)。在本领域技术人员熟知的条件下去除甲硅烷基醚保护基。例如, 在室温下, 在四氢呋喃中的四丁基氟化铵将化合物 (21-5) 转化成化合物 (21-6)。在碱例如吡啶的存在下, 在溶剂例如二氯甲烷中, 在室温下, 化合物 (21-6) 的苯酚基团可以用三氟甲烷磺酸酐磺酰化, 以提供化合物 (21-7)。化合物 (21-7) 可以在方案 12 中用于制备化合物 (12-3)。

[0907] 方案 15

[0908]



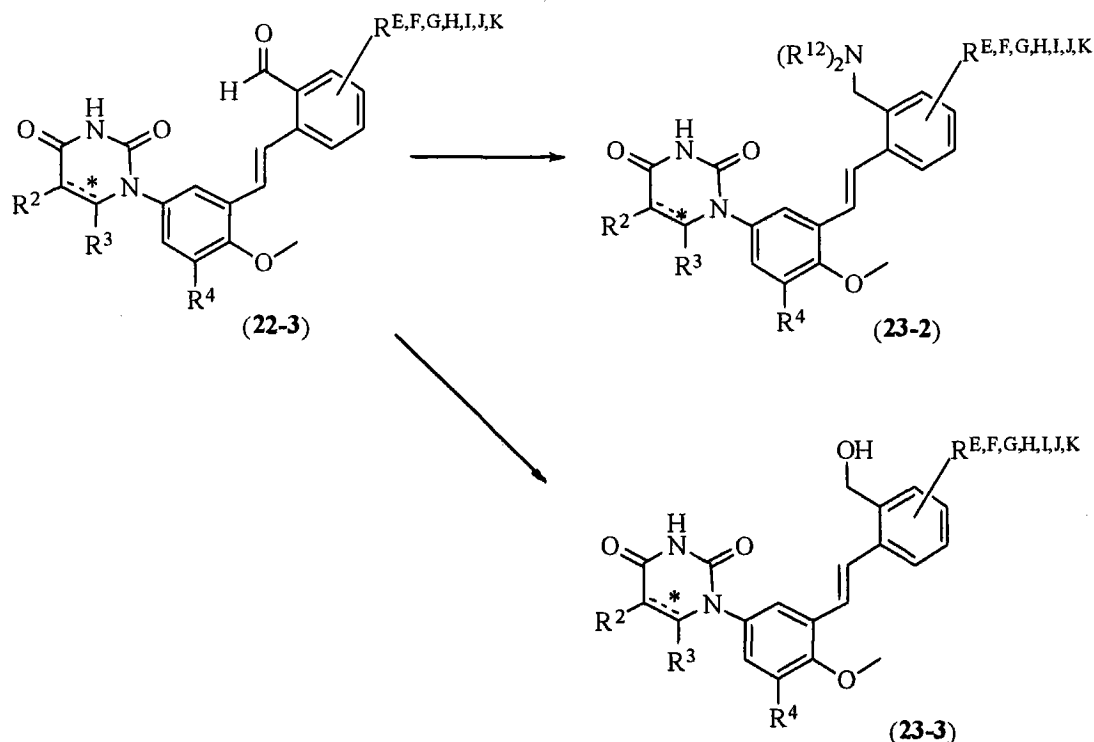
[0909] 化合物 (22-1) 在两步过程中转化成化合物 (22-2)。首先, 可以用碱例如氢氧化钠、氢氧化锂或氢氧化钾, 在溶剂例如甲醇、乙醇或四氢呋喃或其混合物中使化合物 (22-1) 水解。得到的反应混合物可以在环境温度下搅拌约 6 ~ 约 48h。其次, 在有或没有催化量的二甲基甲酰胺存在下, 中间体羧酸在回流的亚硫酰氯中处理约 1 ~ 约 4h, 以提供酰氯 (22-2)。在溶剂例如氯仿或甲苯中用回流温度的亚硫酰氯处理也提供化合物 (22-2)。在催化量的二甲基甲酰胺存在下, 用二氯甲烷中的草酰氯处理羧酸也提供化合物 (22-2)。

[0910] 可以在溶剂例如二噁烷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或二氯甲烷中,任选地在碱例如吡啶、三乙胺或二异丙基乙基胺的存在下,在或接近环境到约 100°C 的温度下,用胺或相应的盐处理化合物 (22-2) 约 1 ~ 约 24h,以提供化合物 (22-4),其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地是氢或 R^F ,或与它们连接的氮一起形成 5-6 元杂环基或稠合二环杂环基。

[0911] 通过在溶剂例如四氢呋喃中,在约 -60°C ~ 约 -78°C 下,用三叔丁氧基氢化铝锂还原,使化合物 (22-2) 转化成相应的醛 (22-3)。

[0912] 方案 16

[0913]

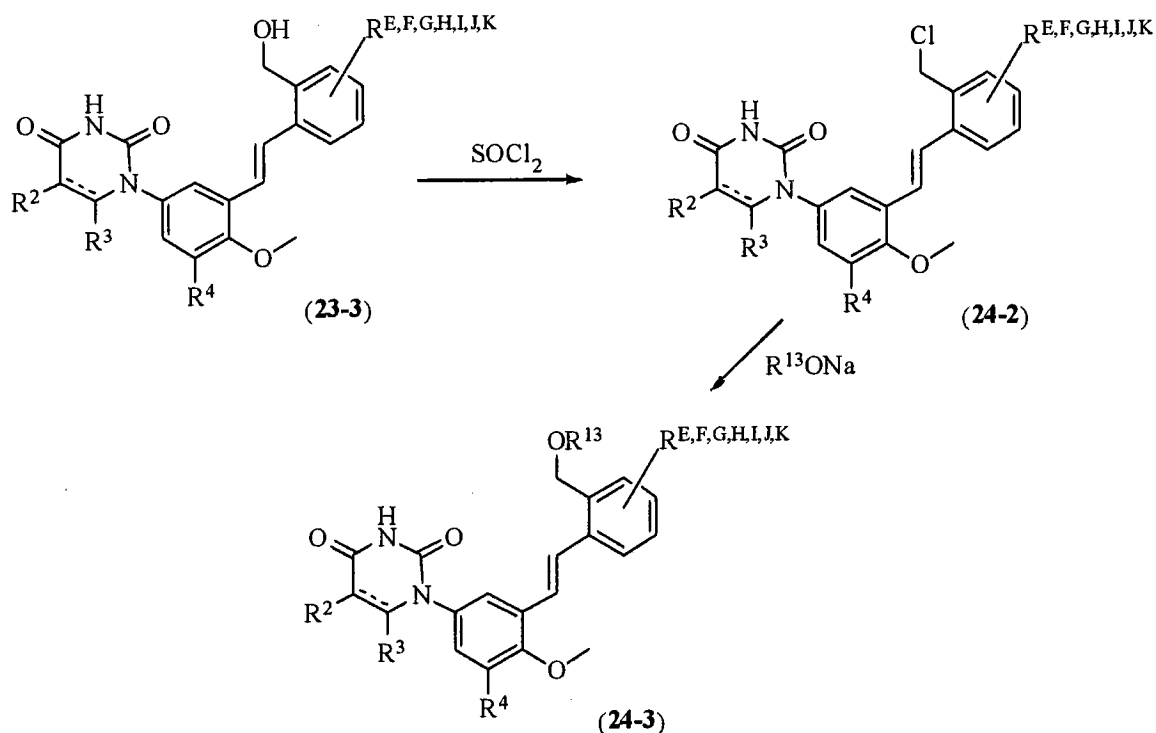


[0914] 通过在还原剂例如三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠的存在下,在溶剂例如甲醇、乙醇、二氯甲烷、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺中,用胺 $N(R^{11})(R^{12})$ 处理约 1 ~ 约 24h,化合物 (22-3) 可以转化成化合物 (23-2),其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地是氢或 R^F ,或与它们连接的氮一起形成 5-6 元杂环基或稠合二环杂环基。反应通常在酸性 pH 下进行最佳,通过加入乙酸或盐酸可以维持酸性 pH。

[0915] 通过在溶剂如四氢呋喃中,在室温下,用三叔丁氧基氢化铝锂还原,化合物 (22-3) 也可以转化成化合物 (23-3)。

[0916] 方案 17

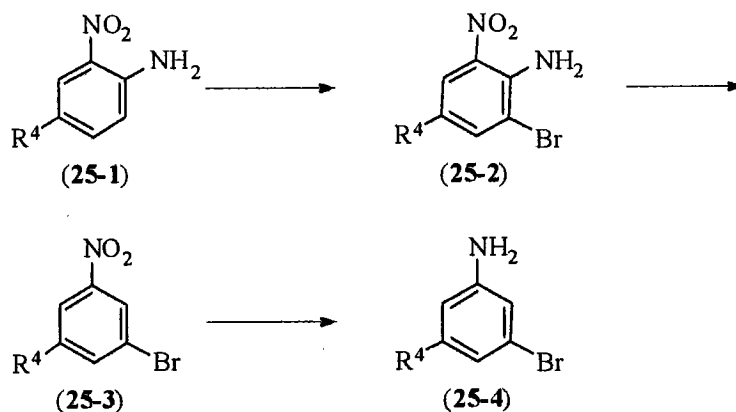
[0917]



[0918] 通过在二氯甲烷中,在室温下,用亚硫酰氯处理,化合物 (23-3) 可以转化成式 (24-2) 的化合物。可以在相应醇的加热溶液中,用烷醇钠 R^{13}ONa 处理化合物 (24-2),以提供化合物 (24-3),其中 R^{13} 是氢或 R^F 。

[0919] 方案 18

[0920]



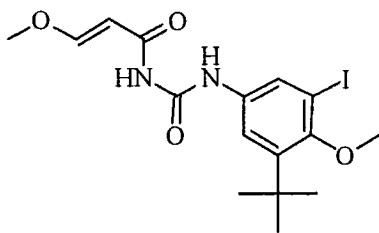
[0921] 在溶剂例如乙酸中,在或接近环境温度下,通过用例如三溴化吡啶鎓处理约 1 ~ 约 8h,使化合物 (25-1) 溴化,以得到化合物 (25-2)。通过在溶剂例如二甲基甲酰胺中,在初始是环境温度、然后升高到约 50 ~ 约 65℃ 的温度下,暴露于亚硝酸叔丁酯而去除化合物 (25-2) 的氨基,以得到化合物 (25-3)。在环境温度下,加入额外份量的亚硝酸叔丁酯,然后加热,直到转化完成。通过例如用铁和氯化铵处理,化合物 (25-3) 可以还原成化合物 (25-4)。

[0922] 实施例

[0923] 以下实施例仅是说明性的,不以任何方式限制本发明。

[0924] 实施例 A. 制备 (E)-N-(3-叔丁基-5-碘-4-甲氧基苯基氨基甲酰基)-3-甲氧基丙烯酰胺。

[0925]



[0926] 部分 A. 制备 2-叔丁基-4-硝基苯酚。

[0927] 向 2-叔丁基苯酚 (10g, 66.6mmol) 的庚烷 (67ml) 的剧烈搅拌的溶液中快速滴加水 (4.25ml) 稀释的 70% 硝酸 (4.25ml, 66.6mmol) 溶液。得到的深红色 / 棕色混合物剧烈搅拌 2h。过滤收集悬浮的固体, 用己烷 (300mL)、水 (200mL) 洗涤, 并再次用己烷 (200mL) 洗涤, 得到可可色粉末, 干燥至恒重 (4.65g, 35.6%)。

[0928] 部分 B. 制备 2-叔丁基-6-碘-4-硝基苯酚。

[0929] 向溶解在 MeOH (120ml) 和水 (30ml) 中的部分 A 的产物 (4.5g, 23.05mmol) 中 10min 内滴加碘单氯化物 (1.155ml, 23.05mmol)。混合物搅拌 2h, 稀释到 1L 水中, 并放置过夜。过滤收集固体物质, 用 3×50mL 水洗涤, 真空下干燥过夜, 得到褐色固体 (7.14g, 96%)。

[0930] 部分 C. 制备 1-叔丁基-3-碘-2-甲氧基-5-硝基苯。

[0931] 向在 50mL 加压容器中的部分 B 的产物 (5.5g, 17.13mmol) 的 MTBE (15ml) 冰浴冷却的溶液中加入 2.0M TMS 重氮甲烷 (12.85ml, 25.7mmol), 然后滴加甲醇 (1.0mL), 使气泡平静。密封容器, 在室温下搅拌 16h, 冷却并释放压力。溶液在 EtOAc 和水之间分配。有机层用 1.0M HCl、饱和碳酸钾溶液和饱和 NaCl 洗涤。有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到红色油, 未经纯化使用 (5.4g, 84%)。

[0932] 部分 D. 制备 3-叔丁基-5-碘-4-甲氧基苯胺。

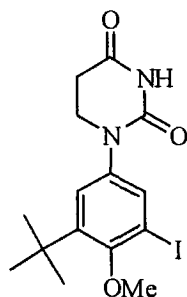
[0933] 将部分 C 的产物 (5.80g, 17.31mmol)、氯化铵 (1.389g, 26.0mmol) 和铁 (4.83g, 87mmol) 的 THF/MeOH/水 (200mL 总, 2/2/1) 混合物回流 2h, 冷却, 通过 Celite 过滤。蒸发滤液, 残余物在水和 EtOAc 之间分配。有机层用饱和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发, 得到棕色油 (5.28g, 100% 产率)。

[0934] 部分 E. 制备 (E)-N-(3-叔丁基-5-碘-4-甲氧基苯基氨基甲酰基)-3-甲氧基丙烯酰胺。

[0935] 向氮气中的 -20℃ 下的部分 E 的产物 (3.05g, 10mmol) 的 DMF (50ml) 溶液中快速滴加 (E)-3-甲氧基丙烯酰基异氰酸酯 (50.0ml, 20.00mmol, 根据 Santana 等人, J. Heterocyclic Chem. 36:293(1999) 的方法制备) 的 0.4M 苯溶液。溶液在 -20℃ 下搅拌 15min, 升至室温, 保持 45min, 并稀释到 EtOAc 中。EtOAc 层用水 4×300mL 洗涤, 用盐水 2×100mL 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 浓缩成棕色固体。残余物在 Et₂O/己烷中研磨, 得到细粉末, 过滤收集和干燥, 得到褐色粉末 (2.46g, 57%)。

[0936] 实施例 B. 制备 1-(3-叔丁基-5-碘-4-甲氧基苯基) 二氢嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮。

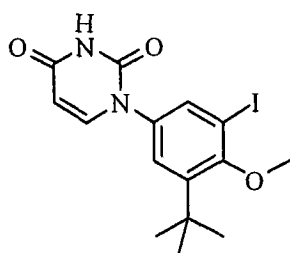
[0937]



[0938] 向实施例 A 的产物 (2.46g, 5.69mmol) 的乙醇 (50ml) 悬浮液中加入 5.5mL H_2SO_4 的 50mL 水溶液, 混合物在 110°C 下加热 2.5h, 得到透明溶液。溶液冷却, 搅拌下用 50mL 水稀释, 得到灰白色固体, 过滤收集, 用水洗涤, 干燥 (2.06g, 90%)。

[0939] 实施例 C. 制备 1-(3-叔丁基-5-碘-4-甲氧基苯基) 嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[0940]



[0941] 部分 A. 制备 2-叔丁基-4,6-二碘苯酚。

[0942] 用氢氧化钠小球 (6.39g, 160mmol) 处理 2-叔丁基苯酚 (20.0g, 133mmol) 的甲醇 (266mL) 溶液。搅拌混合物, 直到所有的氢氧化钠溶解, 然后在冰盐浴中冷却到 -2°C 。碘化钠 (15.0g, 100mmol) 加入, 然后, 以溶液温度升至不高于 1.3°C 的速率滴加 10% 的次氯酸钠溶液 (45mL, 73.3mmol)。重复该过程 (3 $\times$), 直到总共加入 60g (400mmol) 的碘化钠, 并且加入次氯酸钠溶液, 直到溶液颜色从浅绿-黄色颜色变为淡冰茶颜色。这样要求 180mL 总次氯酸钠溶液中的 16mL 定量配给。继续在约 2°C 下冷却, 20min 内滴加硫代硫酸钠五水合物 (20g) 的水 (100mL) 溶液。加入后, 通过滴加浓盐酸 (需要加入漏斗中 40mL 中的约 35mL) 将溶液酸化到 pH 3。过滤收集沉淀, 用 >1 升水洗涤。尽可能抽干橙红色固体, 在真空烘箱中于 50°C 下干燥 18h。这些过程提供产物 (49.61g, 93%), 褐色固体。

[0943] 部分 B. 制备 1-叔丁基-3,5-二碘-2-甲氧基苯。

[0944] 用碘甲烷 (3.9mL, 8.83g, 62.2mmol) 和 50% (w/w) 氢氧化钠溶液 (3.02mL, 4.58g, 57.2mmol) 处理部分 A 的产物 (20.0g, 49.7mmol) 的丙酮 (140mL) 溶液, 然后在环境温度下搅拌 48h。混合物真空浓缩至体积约 50-60mL, 然后用庚烷 (80mL) 和水 (50mL) 稀释。分离各层, 有机层用饱和氯化钠溶液萃取。干燥 (Na_2SO_4) 和真空浓缩提供产物 (20.59g, 99%), 为浅黄色油。

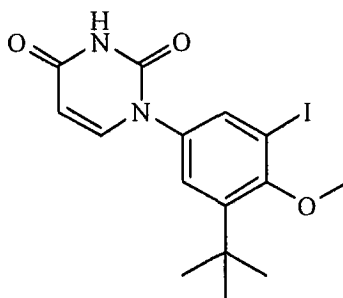
[0945] 部分 C. 制备 1-(3-叔丁基-5-碘-4-甲氧基苯基) 嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[0946] 通过氮气喷射 1h, 使部分 B 的产物 (12.04g, 28.9mmol)、尿嘧啶 (3.89g, 34.7mmol)、N-(2-氰基苯基) 吡啶酰胺 (1.29g, 5.79mmol) 和磷酸三钾 (12.9g, 60.8mmol) 的 DMSO (181mL) 悬浮液脱气。然后, 用碘化亚铜 (I) (551mg, 2.89mmol) 处理混合物, 脱气再继续进行 10min。然后, 混合物在 60°C 下升温 18h。然后, 混合物倒进水 (600mL) 中, 通过加入 4N 盐酸溶液酸化到 pH 3。混合物用乙酸乙酯稀释, 有机层用水 (3 $\times$)、饱和氯化铵溶液

(1×) 和饱和氯化钠溶液萃取。干燥溶液,用(3-巯基丙基)硅胶处理,然后搅拌 2h。过滤混合物,真空浓缩。得到的固体用醚-乙酸乙酯(>10:1)研磨,过滤收集用醚洗涤。在真空烘箱中于 50℃ 下干燥 2h 后,这些过程提供产物(2.75g),为白色固体。真空浓缩母液,提供琥珀色固体。该物质在 Flash 65 硅胶柱上色谱分离,用己烷中的 20-100% 乙酸乙酯洗脱。这些过程提供接近白色固体,用醚-己烷研磨,过滤收集。在真空烘箱中干燥 3h 后,这些过程再提供 4.31g 产物,白色固体。总产率:7.06g(61%)。

[0947] 实施例 D. 制备 1-(3-叔丁基-5-碘-4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[0948]



[0949] 部分 A. 制备 2-叔丁基-4,6-二碘苯酚。

[0950] 2-叔丁基苯酚(99.95g,665.36mmol)溶解在 1250mL 甲醇中,通过在室温下搅拌氢氧化钠小球,用 31.96g(799.0mmol,1.2 当量)的氢氧化钠转化成相应的酚盐,然后,在冰/盐浴中冷却反应混合物。将碘化钠(299.34g,1997.07mmol,3.0 当量)和 8.3%漂白剂(1265.83g,1411.39mmol,2.1 当量)分四等份加到冷的反应溶液中,加入漂白剂的同时保持反应混合物在<0℃。18-分钟内加入 500mL 20% (w/w) 硫代硫酸钠溶液,温度从 -0.6℃ 升到 2.5℃。通过在 97min 内加入 197.5mL 浓 HCl 将反应混合物的 pH 调节到大约 3,反应温度从 1.2℃ 升到 4.1℃。过滤得到的浆液,用~2L 水洗涤湿滤饼。湿滤饼在布氏漏斗上放置,真空过夜(大约 15h),得到 289.33g(有效的调节产率=254.61g)的标题产物。

[0951] 部分 B. 制备 1-叔丁基-3,5-二碘-2-甲氧基苯。

[0952] 部分 A 的产物(93%分析,21.6g,50mmol)溶解在 140mL 丙酮中。加入碘甲烷(4.2mL,67.5mmol,1.35 当量),然后加入 50%水性氢氧化钠(5.0g,62.5mmol,1.25 当量)。反应搅拌过夜,然后浓缩到大约 50-60mL。加入 80mL 庚烷,然后加入 50mL 水,摇动各层并分离,水层用 20mL 庚烷反萃取。合并有机层,用 50mL(每次)的 10%水性 NaCl 洗涤两次,提供 91.1 克庚烷溶液,分析为 19.1g 的标题化合物。

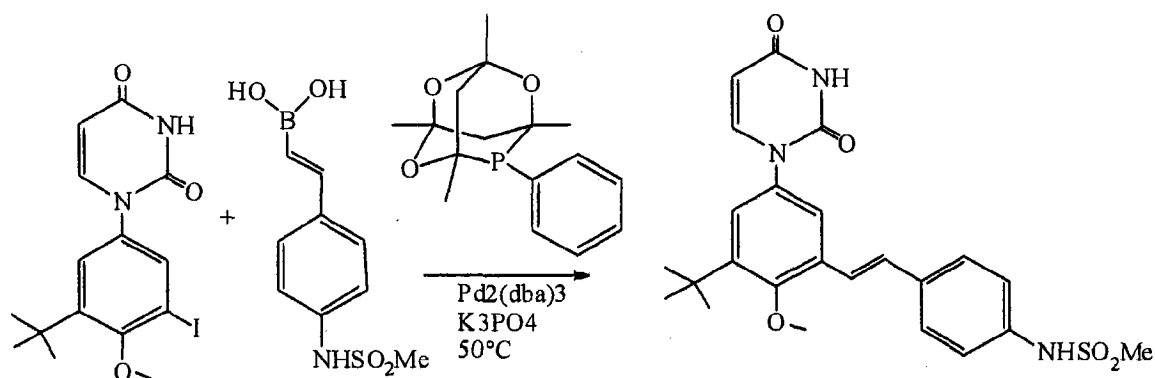
[0953] 部分 C. 制备 1-(3-叔丁基-5-碘-4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[0954] 将尿嘧啶(33.3g,297mmol,1.2 当量)、K₃PO₄(106g,500mmol,2.1 当量)、CuI(4.6g,24.2mmol,0.1 当量)和 N-(2-氰基苯基)吡啶酰胺(6.4g,28.7mmol,0.12 当量)加到烧瓶中,用氩气惰化。将 1-叔丁基-3,5-二碘-2-甲氧基苯溶剂转换为 MeCN,溶解在 1L DMSO 中,用氩气喷射,加到固体中。反应加热到 60℃,保持 16h。冷却后,反应用 2LEtOAc 稀释,用 2.6L 水洗涤(用 3×1L EtOAc 反萃取)。合并有机层,用 2×1L 的 0.25M(CuOAc)₂、然后用 2×830mL 15% NH₄Cl、然后用 800mL 盐水洗涤。然后,浓缩有机层,加入 1L 庚烷,然后用回流的 85:15(v/v) 庚烷:iPrOAc 研磨 4h。冷却后,过滤收集产物,用额外的 330mL 85:15v/v 庚烷:EtOAc 洗涤,干燥后得到 66.9g(70%产率)的产物,为白色固体。

[0955] 实施例 E. 制备 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧

啉-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺。

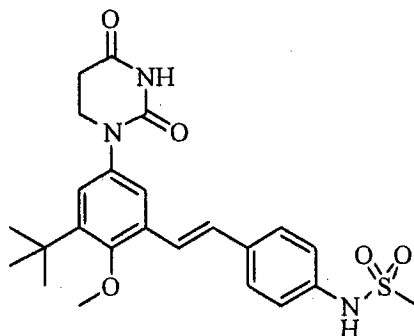
[0956]



[0957] 将硼酸(96%有效)(3.75g, 15.6mmol, 1.2当量)、实施例D的产物(5.0g, 12.5mmol)、Cytec配体(175mg, 5mol%)、Pd2(dba)3(46mg, 0.4mol%)和磷酸钾(5.25g, 25.0mmol, 2eq.)加到3颈RB烧瓶中。固体用氮气冲洗10min。喷射75mL 4:1 THF:水10min, 加到烧瓶中。搅拌混合物使固体溶解, 然后在黑暗中以50°C下加热混合物过夜。HPLC表明, 在搅拌过夜后反应未完成(~2%碘尿嘧啶剩余)。反应混合物用375mL DCM和250mL 10%柠檬酸稀释。混合物在分液漏斗中摇动, 分离各层。DCM层用0.6g L-半胱氨酸的250mL 5% NaHCO₃溶液洗涤30min, DCM层的颜色从橙色变为黄色。重复0.6g L-半胱氨酸的250mL 5% NaHCO₃溶液30min的处理, 然后用250mL 5% NaHCO₃洗涤和250mL 10% NaCl洗涤。DCM层用2g 硫代脲氧化硅处理30min。加入1g 碳脱色混合5min, 通过硅藻土过滤。湿滤饼用DCM洗涤。然后抽提DCM溶液, 得到6.74g 浅黄色固体。固体是~92%纯的。固体在192mL DCM和9mL MeOH的混合物中加热。它们从不完全溶解。混合下冷却到室温。加入80mL 庚烷, 更多产物开始结晶。浆液搅拌过周末。分次加入50mL 庚烷, 直到总共加入230mL 庚烷。过滤产物。在210nm下的1.21mg/mL和220nm下的1.35mg/mL测量滤液, 等于母液中的522-582mg 损失或相对于理论值的9-10%损失。湿滤饼用50mL 的27mL 庚烷: 22mL DCM: 1mL MeOH混合物洗涤。洗液含有0.5mg/mL产物或25mg(相对于理论值0.4%)。产物产量5.22g(88.9%), 纯度99.2% PA。碘尿嘧啶在结晶化中去除。样品呈固态以进行分析和Pd测定分析。NMR没有表明任何残余溶剂。

[0958] 实施例1. 制备(E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺(化合物IA-L1-1.9)。

[0959]



[0960] 部分A. 制备3-叔丁基-2-羟基-5-硝基苯甲酸甲酯。

[0961] 3,5-二叔丁基-2-羟基苯甲酸甲酯 (28.66g, 108.4mmol) 搅拌下溶解在 430mL 冰乙酸中, 得到的混合物用滴加的发烟硝酸 (90%, 179.26mL) 处理。加入完成时, 得到的混合物搅拌 2.5h。反应混合物倒进 2.0L 碎冰中, 并放置 30min。然后, 加入 1.0L 水, 使冰水混合物融化。然后, 过滤混合物, 用水洗涤, 干燥, 提供标题化合物 (24.57g, 89%)。

[0962] 部分 B. 制备 3-叔丁基-2-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯。

[0963] 一起加入 3-叔丁基-2-羟基-5-硝基苯甲酸甲酯 (11.41g, 45.0mmol)、碳酸钾 (9.34g, 67.6mmol)、丙酮 (200mL) 和二硫酸甲酯 (6.46g, 67.6mmol)。然后, 得到的混合物加热回流 16h。然后, 过滤混合物, 固体用乙酸乙酯洗涤。然后, 将得到的有机液体真空浓缩成油, 再次溶解在乙酸乙酯 (600mL) 中。然后, 有机溶液用水洗涤, 干燥, 过滤, 真空浓缩成油, 然后通过柱色谱纯化 (5%~40% EtOAc/己烷梯度), 得到标题化合物, 油 (10.42, 87%)。

[0964] 部分 C. 制备 5-氨基-3-叔丁基-2-甲氧基苯甲酸甲酯。

[0965] 一起加入 3-叔丁基-2-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯 (10.42g, 39.0mmol)、铁粉 (325 目, 10.89g, 195mmol)、氯化铵 (3.13g, 58.5mmol)、水 (30mL) 和甲醇 (150mL)。然后, 得到的混合物回流 1h。然后, 混合物冷却到室温, 通过 Celite 过滤, 用甲醇洗涤 Celite。然后, 真空浓缩滤液, 溶解在乙酸乙酯 (600mL) 中。然后, 得到的溶液用水和盐水洗涤。然后, 干燥有机萃取物, 过滤, 真空浓缩, 得到标题化合物, 为油 (9.25g, 100%)。

[0966] 部分 D. 制备 3-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(甲氧基羰基)苯基氨基)丙酸。

[0967] 部分 C 的产物 (16.44g, 69.3mmol) 溶解在甲苯 (200mL) 中。该混合物加热到回流, 分次加入丙烯酸 (每隔 3h 加入 1mL 丙烯酸, 总共 5.23mL, 76.2mmol)。然后, 混合物回流 24h。然后, 冷却混合物, 真空浓缩至干, 得到油, 粗标题化合物, 直接用于下一反应中。

[0968] 部分 E. 制备 3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯。

[0969] 一起加入部分 D 的产物 (21.43g, 69.3mmol)、脲 (10.4g, 173mmol) 和乙酸 (冰, 200mL)。然后, 混合物在 120℃ 下加热 18.5h, 然后真空浓缩, 得到油。向该油中加入甲醇 (13mL) 和乙酸乙酯 (350mL)。得到的混合物放置 24-48h, 形成沉淀。过滤出得到的固体, 用少量的甲醇 (10mL) 洗涤, 然后, 风干, 得到标题化合物, 固体 (15.26g, 66%)。

[0970] 部分 F. 制备 3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸。

[0971] 一起加入部分 D 的产物 (4.52g, 13.52mmol)、甲醇 (70mL) 和四氢呋喃 (70mL)。然后, 剧烈搅拌混合物, 直到形成均匀溶液。均匀后, 加入氢氧化钠水溶液 (1.0M, 68mL)。然后, 混合物搅拌 12h, 然后, 真空浓缩混合物, 除去有机溶剂, 然后加入盐酸水溶液 (1.0M, 80mL), 导致固体形成。然后, 真空浓缩混合物。向该物质中加入盐酸 (12M, 100mL), 得到的物质在 100℃ 下加热 1.5h。然后, 反应冷却, 加入水。过滤得到的固体, 用水洗涤, 干燥, 得到标题化合物, 为固体 (3.55g, 82%)。

[0972] 部分 G. 制备 3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-苯甲醛。

[0973] 将部分 F 中得到的产物 (4.07g, 12.71mmol) 和亚硫酰氯 (40.82mL, 559mmol) 混合, 混合物回流 2h, 然后真空浓缩, 提供浅黄色固体产物。固体溶解在四氢呋喃 (125mL) 中, 溶液冷却到 -78℃, 10min 内缓慢加入 $\text{LiAlH}(\text{OtBu})_3$ (1M, 14mL), 同时保持温度在 -78℃。在 -78℃ 下搅拌混合物 2h, 反应在 -78℃ 下用盐酸 (水溶液, 1M, 25mL) 猝灭。混合物升至室

温,加入乙酸乙酯。分离各层,水层用乙酸乙酯洗涤。合并有机萃取物,用半饱和碳酸氢钠溶液洗涤。干燥有机层,过滤,真空浓缩,得到标题化合物,固体(3.73g,96%)。

[0974] 部分 H. 制备 1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(4-硝基苯乙烯基)苯基)二氢-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[0975] 将部分 G 中制备的产物(1.00g,3.29mmol)和二乙基 4-硝基苄基-膦酸酯(0.853g,3.12mmol)溶解在二氯甲烷(50mL)中。在室温下分次加入固体叔丁醇钾(0.737g,6.57mmol)。得到的深红色溶液在室温下搅拌 1.5h。加入 1N HCl(50mL)水溶液,搅拌混合物 30min,然后,用二氯甲烷稀释(50mL)。分离得到的有机层,干燥。物质通过硅胶柱色谱纯化,使用 99/1 二氯甲烷/甲醇作为洗脱剂,得到标题化合物,为固体(1.12g,80%)。

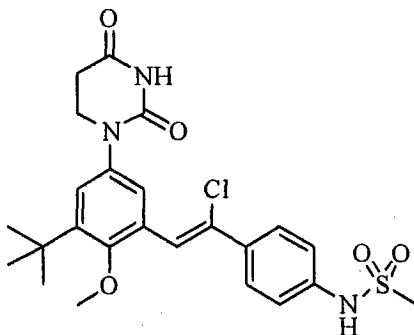
[0976] 部分 I. 制备 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢-嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺。

[0977] 将部分 H 中得到的产物(1.1g,2.60mmol)、铁(0.725g,12.99mmol)和氯化铵(0.208g,3.90mmol)加到四氢呋喃(40mL)、乙醇(40mL)和水(12mL)的混合物中。浆液在 90℃下加热 45min,然后冷却到环境温度。溶液通过 Celite 垫(10g)过滤,用乙醇(20mL)洗涤,滤液真空浓缩成固体。得到的固体溶解在乙酸乙酯中(100mL),溶液用水(50mL)洗涤,用 Na₂SO₄干燥。过滤出干燥剂,真空下除去溶剂,得到苯胺产物,为黄色固体(830mg)。

[0978] 固体(830mg,2.109mmol)溶解在二氯甲烷(50mL)中,加入吡啶(0.512mL,6.33mmol)和甲烷磺酰氯(0.181mL,2.32mmol),得到的溶液在室温下搅拌 16h。加入二氯甲烷(100mL),然后用 1N HCl 水溶液(2×50mL)萃取。干燥有机层,真空浓缩,通过硅胶柱色谱纯化,使用 98/2CH₂Cl₂/MeOH,提供标题化合物,固体(480mg,39%,两步)。m.p. = 260-261℃(反式异构体);¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.37(s,9H),2.71(t, J = 6.7Hz,2H),3.01(s,3H),3.75(s,3H),3.79(t, J = 6.6Hz,2H),7.13(d, J = 16.5Hz,1H),7.15(d, J = 2.4Hz,2H),7.23(d, J = 8.5Hz,2H),7.25(d, J = 16.5Hz,1H),7.51(d, J = 2.4Hz,1H),7.61(d, J = 8.6Hz,2H),9.80(bs,1H),10.30(s,1H)(反式异构体)。

[0979] 实施例 2. 制备 (Z)-N-(4-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1-氯乙烯基)苯基)甲烷磺胺(化合物 IA-L1-1.3)。

[0980]



[0981] 部分 A. 制备羟基(4-硝基苄基)甲基膦酸二乙酯。

[0982] 根据 Taylor, WP 等人, Bioorg. Med. Chem. 4:1515-1520(1996) 所述制备标题化合物。将 4-硝基苯甲醛(3.0g,19.85mmol)和二乙基膦酸酯(2.74g,19.85mmol)混合,用 0.5N 的甲醇钠的甲醇(0.993mL,0.496mmol)溶液处理。得到的红-橙色溶液在室温下搅拌 12h。反应混合物用二氯甲烷(20mL)萃取,然后用半饱和的氯化铵(20mL)萃取。分离有机层,干

燥,真空浓缩,提供标题化合物,半固体(5.1g,89%)。

[0983] 部分 B. 制备二乙基氯(4-硝基苯基)甲基膦酸酯。

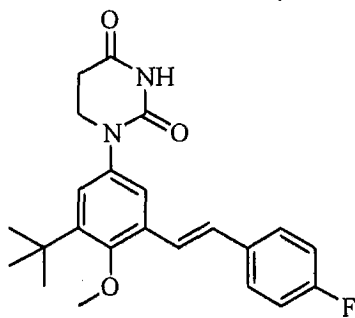
[0984] 将部分 A 中制备的产物(500mg,1.729mmol)溶解在二氯甲烷(10mL)中,用三苯基膦(998mg,3.80mmol)处理,然后用 N-氯琥珀酰亚胺(462mg,3.46mmol)处理。混合物在室温下搅拌 18h。真空浓缩溶液,残余物通过硅胶柱色谱纯化,用己烷/乙酸乙酯的 1/1 混合物洗脱,提供标题化合物,油(262mg,49%)。

[0985] 部分 C. 制备 (Z)-N-(4-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1-氯乙烯基)苯基)甲烷磺胺。

[0986] 使用实施例 1,部分 H 和实施例 1,部分 I 中所述的过程,用部分 B 得到的产物处理实施例 1,部分 G 中制备的产物(100mg,0.329mmole),提供 39mg 标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.36(s,9H),2.71(t, J = 6.8Hz,2H),3.06(s,3H),3.71(s,3H),3.78(t, J = 6.8Hz,2H),7.23(d, J = 2.6Hz,1H),7.27(s,1H),7.28(d, J = 8.6Hz,2H),7.48(d, J = 2.6Hz,1H),7.78d, J = 8.8Hz,1H),10.05(s,1H),10.34(s,1H)。

[0987] 实施例 3. 制备 (E)-1-(3-叔丁基-5-(4-氟苯乙烯基)-4-甲氧基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物 IA-L1-1.12)。

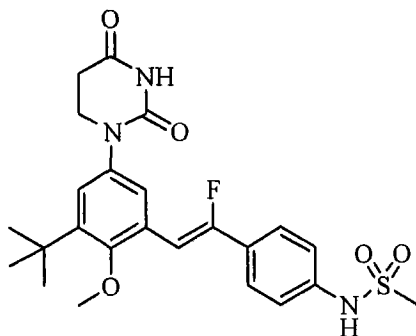
[0988]



[0989] 根据实施例 1,部分 H 和实施例 1,部分 I 中所述的过程,使用实施例 1,部分 G 中得到的产物(50mg,0.164mmol)和 4-氟苄基膦酸二乙酯(40.5mg,0.164mmol)制备标题化合物。得到标题化合物,为固体(30mg,46%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.37(s,9H),2.72(t, J = 6.6Hz,2H),3.76(s,3H),3.79(t, J = 6.6Hz,2H),7.21(m,4H),7.30(d, J = 16.3Hz,1H),7.53(d, J = 2.6Hz,1H),7.73(m,2H),10.35(s,1H)。

[0990] 实施例 4. 制备 (Z)-N-(4-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1-氟乙烯基)苯基)甲烷磺胺(化合物 IA-L1-1.4)。

[0991]



[0992] 部分 A. 制备氟(4-硝基苯基)甲基膦酸二乙酯。

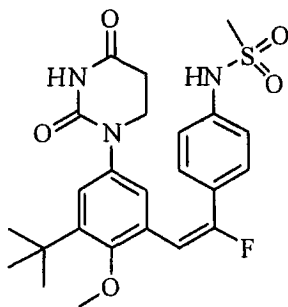
[0993] 根据 Taylor, WP 等人, Bioorg. Med. Chem. 4 :1515-1520 (1996) 所述制备标题化合物。将实施例 2, 部分 A 的产物 (500mg, 1.729mmol) 溶解在二氯甲烷 (10mL) 中, 通过滴加 (二乙基氨基) 三氟化硫 (DAST) (2.5mL, 18.9mmol) 处理。混合物在室温下搅拌 18h。加入半饱和的磷酸二氢钠 (20mL) 溶液, 然后加入二氯甲烷 (20mL), 分离得到的有机相。干燥有机溶液, 真空浓缩, 然后, 使用硅胶进行柱色谱, 用己烷 / 乙酸乙酯的 1/1 混合物洗脱, 提供标题化合物, 油 (215mg, 43%)。

[0994] 部分 B. 制备 (Z)-N-(4-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1-氟乙烯基)苯基)甲烷磺胺。

[0995] 根据实施例 1, 部分 H 和实施例 1, 部分 I 中所述的过程, 用实施例 1, 部分 G 中制备的产物 (96mg, 0.329mmole) 处理部分 A 中制备的产物 (100mg, 0.329mmole), 提供 53mg 标题化合物, 为顺 / 反异构体的 1/1 混合物。使用 40-100% 梯度的 0.1% 三氟乙酸水溶液中的乙腈进行逆相 HPLC 色谱分离, 提供标题化合物, 为固体 (20mg)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 1.37 (s, 9H), 2.71 (t, J = 6.8Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 6.62 (d, J = 40.4Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.55 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.8Hz, 2H), 10.08 (s, 1H), 10.33 (s, 1H)。

[0996] 实施例 5. 制备 (E)-N-(4-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1-氟乙烯基)苯基)甲烷磺胺 (化合物 IA-L1-1.5)。

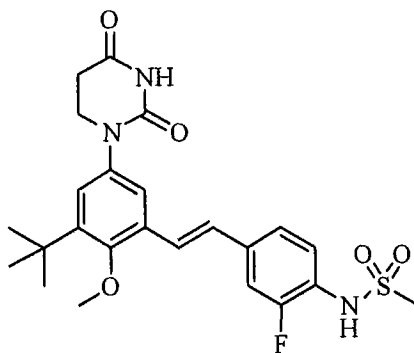
[0997]



[0998] 使用 40-100% 梯度的 0.1% 三氟乙酸水溶液中的乙腈, 逆相 HPLC 色谱分离实施例 4, 部分 A 的顺 / 反异构体的 1/1 混合物 (53mg), 提供标题化合物, 为固体 (16.5mg)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 1.33 (s, 9H), 2.60 (t, J = 6.6Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.57 (t, J = 6.6Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.46 (d, J = 21.3Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.14 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.8Hz, 2H), 10.02 (s, 1H), 10.24 (s, 1H)。

[0999] 实施例 6. 制备 (E)-N-(4-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1-氟乙烯基)苯基)甲烷磺胺 (化合物 IA-L1-1.26)

[1000]



[1001] 部分 A. 制备 4-(溴甲基)-2-氟-1-硝基苯。

[1002] 将 (3-氟-4-硝基苯基) 甲醇 (1.24g, 7.25mmol) 溶解在二氯甲烷 (25mL) 中, 用三苯基膦 (2.281g, 8.70mmol) 处理, 然后用 N-溴琥珀酰亚胺 (1.548g, 8.70mmol) 处理。混合物在室温下搅拌 2h。加入水 (50mL) 和二氯甲烷 (40mL), 分离有机层, 干燥。真空浓缩溶液, 通过使用硅胶柱色谱纯化, 用己烷 / 乙酸乙酯的 5/1 混合物洗脱, 提供标题化合物, 为固体 (1.27g, 75%)。

[1003] 部分 B. 制备 3-氟-4-硝基苄基膦酸二乙酯。

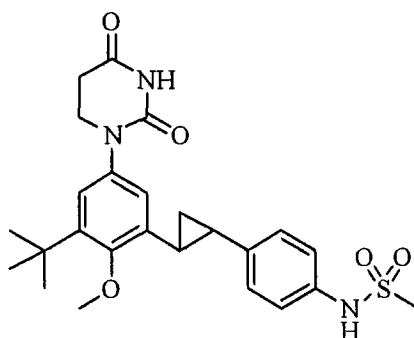
[1004] 将部分 A 中制备的产物 (1.27g, 5.43mmol) 加到亚磷酸三乙酯 (8mL, 54.3mmol) 中, 溶液在 120°C 下加热 1hr。冷却后, 通过真空下加热除去过量的亚磷酸三乙酯, 残余物进行硅胶柱色谱, 使用 99/1 二氯甲烷 / 甲醇作为洗脱剂, 得到粗标题化合物, 为油 (800mg)。

[1005] 部分 C. 制备 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-2-氟苯基) 甲烷磺胺。

[1006] 根据实施例 1, 部分 H 和实施例 1, 部分 I 中所述的过程, 用部分 B 中所述的产物 (510mg, 1.751mmol) 处理实施例 1, 部分 G 中所述的产物 (533mg, 1.751mmol), 提供 80mg 标题化合物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.37 (s, 9H), 2.71 (t, J = 6.5Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.79 (t, J = 6.6Hz, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.36 (d, J = 16.5Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.52 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 9.65 (s, 1H), 10.35 (s, 1H)。

[1007] 实施例 7. 制备 N-(4-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)环丙基)苯基) 甲烷磺胺 (化合物 IA-L8-1.1)。

[1008]

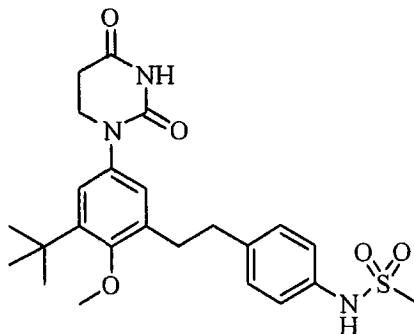


[1009] 将实施例 1, 部分 I 中得到的产物 (30mg, 0.064mmol) 溶解在四氢呋喃 (2mL) 中, 用 0.95mL 0.67M 的重氮甲烷 (0.636mmol) 醚溶液处理, 然后用醋酸钯 (0.7mg, 0.0031mmol) 处理。在室温下搅拌混合物 30min, 然后过滤除去固体, 浓缩滤液。滤液通过硅胶柱色谱纯化, 使用 98/2 二氯甲烷 / 甲醇作为洗脱剂, 得到标题化合物, 为固体 (21.6mg, 70%)。

m. p. 265–266 °C。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 1.33 (s, 9H) 1.50 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.69 (t, J = 6.6Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.74 (t, J = 6.6Hz, 2H), 6.84 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.8Hz, 2H), 9.60 (s, 1H), 10.29 (s, 1H)。

[1010] 实施例 8. 制备 N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙基)苯基)甲烷磺胺(化合物 IA-L5-2-1.1)。

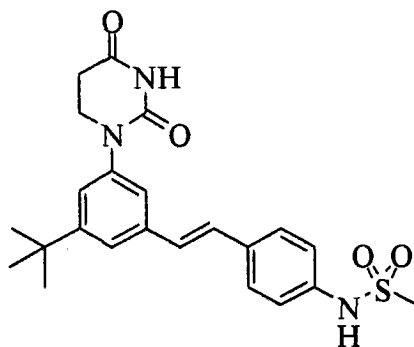
[1011]



[1012] 将实施例 1, 部分 I 中得到的产物 (415mg, 0.88mmol) 溶解在甲醇 (30mL) 中, 用 50mg 10% 炭载钯处理。浆液在室温下在 1 大气压氢气中搅拌 48h。反应混合物通过 Celite 过滤, 真空浓缩, 提供标题化合物, 固体 (230mg, 55%)。m. p. 233–234 °C。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 1.34 (s, 9H), 2.68 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.86 (s, 4H), 2.93 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 7.11 (m, 4H), 7.23 (m, 2H), 9.59 (s, 1H), 10.29 (s, 1H)。

[1013] 实施例 9. 制备 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯乙基)苯基)甲烷磺胺(化合物 IA-L1-1.16)

[1014]



[1015] 部分 A. 制备 3-叔丁基-5-(氯羰基)苯甲酸甲酯。

[1016] 将 3-叔丁基-5-(甲氧基羰基)苯甲酸 (9.18g, 38.9mmol, 根据 Carter 等人, WO2005021500A1 的方法制备)、亚硫酸氯 (75mL) 和 1 滴 DMF 的甲苯 (200mL) 混合物回流下加热 2h, 冷却, 浓缩。残余物与甲苯 (3×50mL) 共沸, 高真空干燥, 得到标题化合物, 为灰白色蜡状固体 (9.9g, 定量产率)。

[1017] 部分 B. 制备 3-(叠氮基羰基)-5-叔丁基苯甲酸甲酯。

[1018] 向部分 A 的产物 (9.9g, 38.9mmol) 的丙酮 (200mL) 溶液中快速滴加溶解在水 (20mL) 中的叠氮化钠 (10.12g, 156mmol) 溶液。混合物搅拌 2h, 用 EtOAc 稀释。有机层用 H₂O、饱和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 浓缩, 得到标题化合物, 白色固体 (9.9g, 97%)。

[1019] 部分 C. 制备 3-氨基-5-叔丁基苯甲酸甲酯。

[1020] 将部分 B 的产物 (9.9g, 37.9mmol) 的甲苯 (100mL) 溶液回流下加热 1h, 浓缩, 得到中间体异氰酸酯, 溶解在 DME (60mL) 中, 用 8% HCl (150mL) 处理, 搅拌 16h。浓缩混合物, 残余物溶解在水中, 用固体碳酸氢钠中和, 用 3×100mL EtOAc 萃取。合并有机物, 用饱和 NaCl 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 浓缩。粗产物在硅胶上色谱分离, 用 2 : 1 己烷 /EtOAc 洗脱, 得到标题化合物, 油 (2.7g, 35%)。

[1021] 部分 D. 制备 3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯。

[1022] 将部分 C 的产物 (2.34g, 11.29mmol) 和丙烯酸 (2.32mL, 33.9mmol) 的甲苯 (60mL) 混合物在氮气中回流加热 24h, 冷却, 浓缩。然后, 得到的残余物用乙酸 (35mL) 中的脲 (2.03g, 33.9mmol) 处理, 在 120℃ 下加热 24h, 冷却, 浓缩。残余物与 3×50mL 甲苯共沸, 溶解在 100mL EtOAc 中。有机层用稀 NaHCO₃ 水溶液、H₂O、饱和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 浓缩, 得到标题化合物, 为白色固体 (2.1g, 61%)。

[1023] 部分 E. 制备 3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基) 苯甲酸。

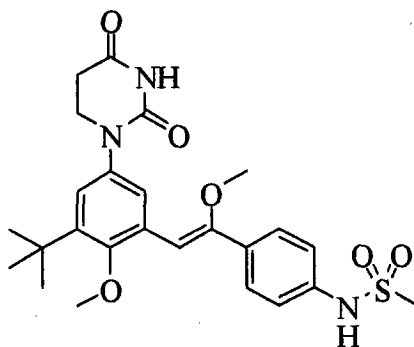
[1024] 将部分 D 的产物 (1.8g, 5.91mmol) 和 1M NaOH (29.6mL, 29.6mmol) 的 MeOH (15mL) 和 THF (15mL) 混合物搅拌 24h, 浓缩。残余物用 50mL 1M HCl 处理, 萃取进 EtOAc 中。EtOAc 层用 H₂O、饱和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 浓缩, 得到白色固体。中间体脲与 20mL 浓 HCl 混合, 在 100℃ 下加热 1h, 冷却, 用 75mL 冰水稀释, 得到白色粉末, 过滤收集, 干燥至恒重, 得到标题化合物 (1.6g, 93%)。

[1025] 部分 F. 制备 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基) 苯乙炔基) 苯基) 甲烷磺胺。

[1026] 根据实施例 1, 部分 G 中所述的过程, 用亚硫酰氯和三叔丁氧基氢化铝锂处理部分 E 中所述的产物, 生成 3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基) 苯甲醛。根据实施例 1, 部分 H 和实施例 1, 部分 I 中所述的过程, 用 4-硝基苄基膦酸二乙酯处理醛, 提供标题化合物 (85mg)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.32 (s, 9H) 2.72 (t, J = 6.43Hz, 2H) 3.01 (s, 3H) 3.82 (t, J = 6.62Hz, 2H) 7.18-7.25 (m, 5H) 7.39 (s, 1H) 7.46 (s, 1H) 7.58 (d, J = 8.46Hz, 2H) 9.84 (s, 1H) 10.37 (s, 1H)。

[1027] 实施例 10. 制备 (Z)-N-(4-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1-甲氧基乙烯基) 苯基) 甲烷磺胺 (化合物 IA-L1-1.17)。

[1028]



[1029] 部分 A. 制备 1-(二甲氧基甲基)-4-硝基苯。

[1030] 向安装有磁力搅拌棒和韦氏分馏柱的烧瓶中加入 4-硝基-苯甲醛 (5.0g, 33.1mmol)、p-甲苯磺酸吡啶盐 (1.66g, 6.62mmol)、三甲氧基甲烷 (3.51g, 33.1mmol) 和甲

醇 (100mL)。混合物在 50℃ 下加热 12h, 真空浓缩。残余物再溶解在 EtOAc 中, 用 NaOH(1M) 水溶液、H₂O 和盐水洗涤。混合物干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 真空浓缩, 得到标题化合物, 透明的浅黄色油状产物 (6.36g, 97%)。

[1031] 部分 B. 制备二乙基甲氧基 (4-硝基苯基) 甲基膦酸酯。

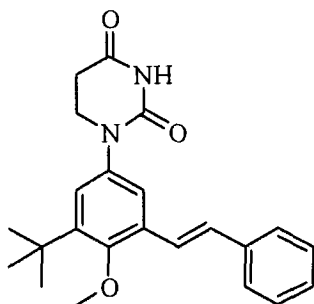
[1032] 将部分 A 的产物 (3.0g, 15.2mmol) 和亚磷酸三乙酯 (2.53g, 15.2mmol) 在氮气气氛中溶解在中二氯甲烷 (30mL) 中, 冷却到 -20℃, 用滴加的三氟化硼醚化物 (2.27g, 16mmol) 处理。混合物搅拌下缓慢升到室温过夜。加入水, 得到的混合物搅拌 5min, 分离和干燥有机层 (Na₂SO₄), 过滤, 真空浓缩成固体残余物。残余物在硅胶上纯化 (100% EtOAc 至 3% CH₃OH/EtOAc), 得到标题化合物, 浅黄色油状产物 (3.78g, 82%)。

[1033] 部分 C. 制备 (Z)-N-(4-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1-甲氧基乙烯基) 苯基) 甲烷磺胺。

[1034] 根据实施例 1, 部分 H 和实施例 1, 部分 I 中所述的过程, 用部分 B 中得到的产物 (399mg, 1.314mmol) 处理根据实施例 1, 部分 G 中所述的过程得到的产物 (400mg, 1.314mmol), 提供标题化合物 (17mg, 6%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.36 (s, 9H) 2.71 (t, J = 6.62Hz, 2H) 3.05 (s, 3H) 3.58 (s, 3H) 3.75 (s, 3H) 3.76-3.81 (m, 2H) 6.25 (s, 1H) 7.11 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.27 (d, J = 8.46Hz, 2H) 7.60 (d, J = 8.82Hz, 2H) 7.67 (d, J = 2.57Hz, 1H) 9.96 (s, 1H) 10.32 (s, 1H)。

[1035] 实施例 11. 制备 (E)-1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-苯乙烯基苯基) 二氢-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (化合物 IA-L1-1.18)。

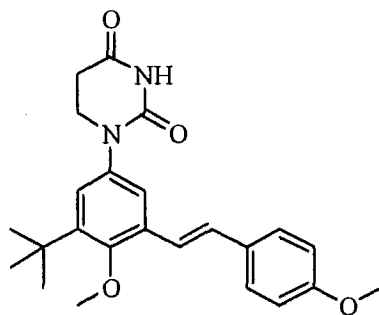
[1036]



[1037] 根据实施例 1, 部分 H 中所述的过程, 用苄基膦酸二乙酯 (0.034ml, 0.164mmol) 处理根据实施例 1, 部分 G 中所述的过程得到的产物 (50mg, 0.164mmol), 提供标题化合物 (13mg, 19%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.37 (s, 9H) 2.72 (t, J = 6.62Hz, 2H) 3.76 (s, 3H) 3.80 (t, J = 6.80Hz, 2H) 7.16-7.18 (m, 1H) 7.21-7.23 (m, 1H) 7.29-7.33 (m, 2H) 7.36-7.43 (m, 2H) 7.54 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.64 (d, J = 7.35Hz, 2H) 10.35 (s, 1H)。

[1038] 实施例 12. 制备 (E)-1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(4-甲氧基苯乙烯基) 苯基) 二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (化合物 IA-L1-1.14)。

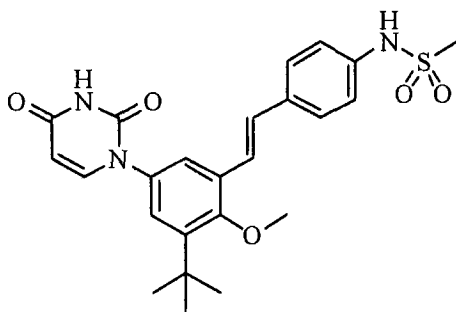
[1039]



[1040] 根据实施例 1, 部分 H 中所述的过程, 用 4- 甲氧基苄基膦酸二乙酯 (0.028ml, 0.164mmole) 处理根据实施例 1, 部分 G 中所述的过程得到的产物 (50mg, 0.164mmole), 提供标题化合物 (4mg, 4%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 1.37 (s, 9H) 2.71 (t, J = 6.62Hz, 2H) 3.70-3.81 (m, 8H) 6.96 (d, J = 8.82Hz, 2H) 7.13 (d, J = 2.21Hz, 1H) 7.15 (d, J = 2.57Hz, 2H) 7.50 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.58 (d, J = 8.46Hz, 2H) 10.34 (s, 1H)。

[1041] 实施例 13A. 制备 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L1-1.1)。

[1042]



[1043] 部分 A. 制备 (E)-3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯。

[1044] 将实施例 1, 部分 C 中得到的产物 (2.0g, 8.43mmol) 溶解在 30mL N,N-二甲基乙酰胺中, 冷却到 -25℃。滴加 0.5M 的 E-3-甲氧基丙烯酰基异氰酸酯的苯 (21.9mL, 10.96mmol) 溶液, 得到的溶液在环境温度下搅拌 4h, 然后, 倒进水中。产物萃取进二氯甲烷中, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空下蒸发, 得到标题化合物。

[1045] 部分 B. 制备 3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯。

[1046] 将部分 A 的产物 (3.1g, 8.51mmol) 溶解在乙醇 (60mL) 中。向该溶液中加入浓硫酸 (6mL) 和水 (60mL) 的混合物。不均匀混合物在 100℃ 下加热 3h。真空除去乙醇, 然后, 水溶液用二氯甲烷萃取, 蒸发至干。残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用 1% 甲醇 / 二氯甲烷洗脱, 得到标题化合物 (1.23g, 44%)。

[1047] 部分 C. 制备 3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸。

[1048] 在乙醇 (5mL) 和 1M 氢氧化钠溶液 (10mL) 中处理部分 B 的产物 (1.23g, 3.7mmol), 在环境温度下搅拌 18h。溶液用 1M HCl 酸化, 过滤得到的固体, 干燥, 得到标题化合物 (0.945g, 80%)。

[1049] 部分 D. 制备 3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基

苯甲醛。

[1050] 在亚硫酸酐 (4.5mL) 中处理部分 C 的产物 (0.945g, 2.97mmol), 混合物在 80℃ 下加热 40min。蒸发至干后, 酐溶解在干 THF (8mL) 中, 冷却到 -78℃。滴加 1M 的三叔丁氧基氢化铝锂的 THF (3.0mL, 3.0mmol) 溶液。45min 后, 冷反应用 1M HCl (5mL) 猝灭, 萃取进乙酸乙酯中, 通过硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷洗脱, 然后用 1% 甲醇 / 二氯甲烷洗脱, 得到标题化合物 (0.635g, 71%)。

[1051] 部分 E. 制备 (E)-1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(4-硝基苯乙烯基) 苯基) 嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[1052] 在环境温度下, 在二氯甲烷 (25mL) 中混合部分 D 的产物 (0.634g, 2.1mmol) 和 4-硝基苄基膦酸二乙酯 (0.573g, 2.1mmol)。分次加入叔丁醇钾 (0.494g, 4.4mmol), 得到的红色 / 棕色不均匀混合物搅拌 1.5h。该混合物用 1M HCl (15mL) 猝灭, 倒进水中, 萃取进乙酸乙酯中, 粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 1% 甲醇 / 二氯甲烷洗脱, 得到标题化合物 (0.735g, 83%)。

[1053] 部分 F. 制备 (E)-1-(3-(4-氨基苯乙烯基)-5-叔丁基-4-甲氧基苯基) 嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

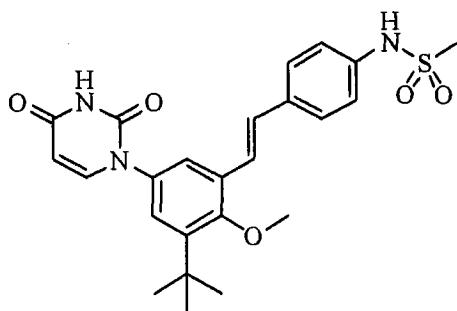
[1054] 在乙醇 (10mL)、水 (5mL) 和 THF (10mL) 的溶液中混合部分 E 的产物 (0.735g, 1.74mmol)、氯化铵 (0.14g, 2.62mmol) 和铁 (0.487g, 8.72mmol), 在 75℃ 下加热 1h。通过硅藻土过滤混合物, 用 THF 充分淋洗, 浓缩, 得到标题化合物。

[1055] 部分 G. 制备 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基) 苯基) 甲烷磺胺。

[1056] 在环境温度下, 在二氯甲烷 (15mL) 中混合部分 F 的产物 (0.683g, 1.75mmol) 和吡啶 (0.564mL, 6.98mmol)。滴加甲烷磺酐 (0.163mL, 2.1mmol), 溶液搅拌 18h。混合物倒进 1M HCl 中, 萃取进二氯甲烷中, 浓缩, 通过硅胶柱色谱纯化, 用 1%, 2% 甲醇 / 二氯甲烷洗脱。用二氯甲烷研磨, 提供固体, 过滤, 干燥, 得到标题化合物, 为无色粉末 (0.465g, 57%)。
¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.38 (s, 9H), 3.01 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.65 (d, J = 7.72Hz, 1H), 7.17-7.28 (m, 5H), 7.58-7.70 (m, 3H), 7.75 (d, J = 7.72Hz, 1H), 9.86 (s, 1H), 11.42 (s, 1H)。

[1057] 实施例 13B. 制备 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基) 苯基) 甲烷磺胺 (化合物 IB-L1-1.1)。

[1058]



[1059] 部分 A. 制备 N-(4-乙炔基苯基) 甲烷磺胺。

[1060] 在安装有顶置搅拌器的 2 升 3-颈圆底烧瓶中加入 4-乙炔基苯胺 (30g, 256mmol) 和吡啶 (42.5mL, 525mmol) 的二氯甲烷 (512mL) 溶液, 得到橙色溶液。混合物冷却到 5℃,

15min 内滴加甲烷磺酰氯 (19.96ml, 256mmol)。反应溶液在 5℃ 下搅拌 2h, 用 1M 水性 HCl (3×250mL) 洗涤。然后, 二氯甲烷层相继用饱和 NaHCO₃ 水溶液、水和饱和 NaCl 水溶液洗涤。二氯甲烷层用硫酸钠干燥, 同时用脱色木炭处理 30min, 然后, 通过 Celite 过滤溶液, 浓缩滤液。粉红色 / 橙色固体溶解在微量的热乙酸乙酯 (50–75mL) 中, 用己烷 (500–600mL) 缓慢稀释, 得到橙色晶体, 过滤收集和干燥, 提供标题化合物 (40.0g, 80%)。

[1061] 部分 B. 制备 (E)-4-(甲基磺酰氨基) 苯乙烯基硼酸。

[1062] (参考: Org. Prep. Proc. Int., 2004, 36, 573–579) 向烧瓶中加入硼烷-甲基硫化物络合物 (8.03mL, 85mmol), 然后加入四氢呋喃 (16mL), 然后, 混合物冷却到 0℃。然后, 将 (1R)-(+)- α -蒎烯 (26.2mL, 169mmol) 滴加到 (10min 内) 冰冷却的溶液中。然后, 混合物在 0℃ 下搅拌 1h, 然后在室温下搅拌 2h。得到的稠白色浆液在干冰 / 丙酮浴中冷却到 -40℃, 然后 30min 内滴加溶解在 60mL THF 中的部分 A 的产物 (15.0g, 77mmol)。加入完成后, 混合物在 -35℃ 下再搅拌 1h, 然后在室温下搅拌 1h。然后, 将浅黄色溶液冷却到 0℃, 加入乙醛 (61.4mL, 1088mmol), 然后混合物在 50℃ 下回流 18h。然后, 真空除去溶剂, 提供橙色浆液, 向其中加入水 (115mL), 不均匀混合物在室温下搅拌 3h。收集生成的浅黄色固体, 用水洗涤 (250mL), 然后在真空烘箱中干燥过夜。然后, 得到的物质溶解在沸腾丙酮 (190mL) 中, 提供均匀的黄色溶液, 然后加热除去溶液, 5min 内加入己烷 (365mL)。在溶液中形成白色固体, 搅拌混合物, 直到溶液冷却到室温, 然后收集白色固体, 在真空烘箱中干燥 1hr, 提供标题化合物 (12.1g, 85%)。

[1063] 部分 C. 制备 2-叔丁基-4-硝基苯酚。

[1064] 向 2-叔丁基苯酚 (10g, 66.6mmol) 的庚烷 (67mL) 的剧烈搅拌的溶液中快速滴加用水 (4.25mL) 稀释的 70% 硝酸 (4.25mL, 66.6mmol) 溶液。得到的深红色 / 棕色混合物剧烈搅拌 2h。过滤收集悬浮的固体, 用己烷 (300mL)、水 (200mL) 洗涤, 并再次用己烷 (200mL) 洗涤, 得到可可色粉末, 干燥至恒重 (4.65g, 35.6%)。

[1065] 部分 D. 制备 2-溴-6-叔丁基-4-硝基苯酚。

[1066] 分次用三溴化吡啶鎓 (1.80g, 5.63mmol) 处理部分 C 的产物 (1.0g, 5.12mmol) 的冰乙酸 (10.25mL) 溶液, 然后在室温下搅拌 2h。分两次加入额外的三溴化吡啶鎓 (3.6g), 再搅拌 3h 后, 反应完成。混合物倒进冰水中, 用少量的亚硫酸钠处理混合物。过滤得到的固体, 真空干燥, 得到标题化合物, 为棕色固体 (1.40g, 100%)。

[1067] 部分 E. 制备 1-溴-3-叔丁基-2-甲氧基-5-硝基苯。

[1068] 用 2.0M 三甲基甲硅烷基重氮甲烷的醚 (5.1mL, 10.21mmol) 溶液处理部分 D 的产物 (1.40g, 5.11mmol) 的 10 : 1 叔丁基甲基醚-甲醇 (25.5mL) 溶液, 然后在室温下搅拌 18h。真空浓缩混合物, 提供黄色油, 通过硅胶柱色谱纯化, 用 EtOAc / 己烷洗脱, 得到标题化合物, 为黄色油 (1.36g, 92%)。

[1069] 部分 F. 制备 3-溴-5-叔丁基-4-甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯。

[1070] 用 5% 硫化碳载铂 (100mg) 处理部分 E 的产物 (960mg, 3.33mmol) 的甲醇 (17mL) 溶液, 然后在气囊压力下氢化 3h, 然后, 通过 Celite 过滤, 真空浓缩, 提供 3-溴-5-叔丁基-4-甲氧基苯胺, 为黄色油 (860mg, 3.33mmol, 100%)。用二碳酸二叔丁酯 (800mg, 3.66mmol) 处理该物质的 THF (17mL) 溶液, 然后在回流下加热 2h。真空浓缩提供米色固体, 通过硅胶柱色谱纯化, 用 EtOAc / 己烷洗脱。固体用己烷研磨, 过滤收集, 真空干燥, 得到标

题化合物,为接近白色的固体(890mg,75%)。

[1071] 部分 G. 制备 (E)-N-(3-溴-5-叔丁基-4-甲氧基苯基氨基甲酰基)-3-甲氧基丙烯酰胺。

[1072] 将部分 F 的产物 (2.0g, 5.58mmol) 溶解在二氯甲烷 (10mL) 中, 加入三氟乙酸 (5mL)。溶液在室温下搅拌 1h, 然后真空浓缩, 加入 10% 碳酸氢钠水溶液 (50mL)、然后用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。合并有机萃取物, 干燥和浓缩, 提供残余物, 溶解到 10mL N, N-二甲基乙酰胺中, 冷却到 -25℃。滴加 0.5M 的 E-3-甲氧基丙烯酰基异氰酸酯的苯 (20.3mL, 11.16mmol) 溶液, 得到的溶液在环境温度下搅拌 4h, 然后, 倒进水中。产物萃取进二氯甲烷中, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空下蒸发, 得到标题化合物。

[1073] 部分 H. 制备 1-(3-溴-5-叔丁基-4-甲氧基苯基) 嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

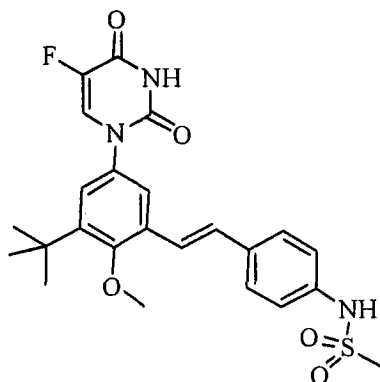
[1074] 将部分 G 的产物 (2.15g, 5.58mmol) 溶解在乙醇 (10mL) 中。向该溶液中加入浓硫酸 (1mL) 和水 (10mL) 的混合物。不均匀混合物在 100℃ 下加热 2h。真空除去乙醇, 然后, 水溶液用二氯甲烷萃取, 蒸发至干。残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用 1% 甲醇 / 二氯甲烷洗脱, 得到标题化合物 (1.35g, 69%)。

[1075] 部分 I. 制备 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基) 苯基) 甲烷磺胺。

[1076] 将部分 H 的产物 (8.0g, 22.65mmol)、部分 B 的产物 (5.90g, 24.46mmol)、1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁钨二氯化物 (0.738g, 1.132mmol) 和磷酸钾 (9.62g, 45.3mmol) 溶解在四氢呋喃 (128mL) 和水 (32mL) 的混合物中。氮气鼓泡通过得到的混合物 10min, 然后在黑暗中在 50℃ 下加热溶液 5h。反应冷却到室温, 然后加入饱和氯化铵水溶液 (50mL)、水 (200mL), 溶液用二氯甲烷 (600mL) 萃取。向有机萃取物中加入硫酸镁, 3-巯基丙基-官能化的硅胶 (20g), 得到的溶液在黑暗中搅拌 18h。然后, 通过过滤除去固体, 真空浓缩滤液, 使用 99/1 ~ 99/2 二氯甲烷 / 甲醇梯度进行硅胶柱色谱, 提供标题化合物 (7.4g, 70%)。¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.38 (s, 9H), 3.01 (s, 3H), 3.79 (s, 3H) 5.65 (d, J = 7.72Hz, 1H), 7.17-7.28 (m, 5H), 7.58-7.70 (m, 3H), 7.75 (d, J = 7.72Hz, 1H), 9.86 (s, 1H), 11.42 (s, 1H)。

[1077] 实施例 14. 制备 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢-嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基) 苯基) 甲烷磺胺 (化合物 IB-L1-1.2)。

[1078]



[1079] 部分 A. 制备 3-叔丁基-5-(5-氟-6-甲氧基-2,4-二氧代四氢-嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯。

[1080] 根据 Lal, GS 等人, J. Org Chem., 60 :7340-7342(1995) 中的所述进行氟化过程。在乙腈 (8mL) 和甲醇 (1mL) 的混合物中混合实施例 13A, 部分 B 的产物 (0.42g, 1.26mmol) 和 Selectfluor™ (0.672g, 1.9mmol), 在氮气中在 90℃ 下加热 5h。溶液用水稀释, 萃取进乙酸乙酯中, 用碳酸氢钠溶液洗涤, 浓缩, 通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (0.138g, 29%)。

[1081] 部分 B. 制备 3-叔丁基-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯。

[1082] 在甲醇 (4mL) 中混合部分 A 的产物 (0.134g, 0.35mmol) 和三乙胺 (1mL), 在环境温度下搅拌 18h。用 1M HCl 猝灭溶液, 萃取进二氯甲烷中, 浓缩, 得到标题化合物 (0.113g, 92%)。

[1083] 部分 C. 制备 3-叔丁基-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲酸。

[1084] 根据实施例 13A, 部分 C 所述处理部分 B 的产物 (0.113g, 0.32mmol), 得到标题化合物 (0.088g, 81%)。

[1085] 部分 D. 制备 3-叔丁基-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯甲醛。

[1086] 根据实施例 13A, 部分 D 所述处理部分 C 的产物 (0.088g, 0.26mmol), 得到标题化合物 (0.075g, 90%)。

[1087] 部分 E. 制备 (E)-1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(4-硝基苯乙烯基)苯基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[1088] 根据实施例 13A, 部分 E 所述处理部分 D 的产物 (0.075g, 0.23mmol), 得到 0.077g (75%)。

[1089] 部分 F. 制备 (E)-1-(3-(4-氨基苯乙烯基)-5-叔丁基-4-甲氧基苯基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

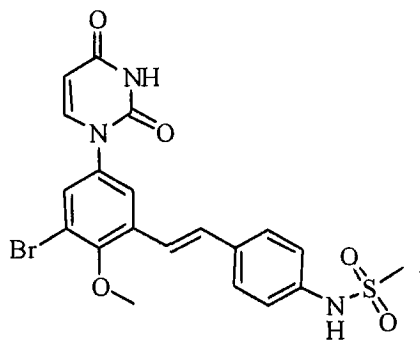
[1090] 根据实施例 13A, 部分 F 所述处理部分 E 的产物 (0.077g, 0.18mmol), 得到标题化合物 (0.071g, 94%)。

[1091] 部分 G. 制备 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺。

[1092] 根据实施例 13A, 部分 G 所述处理部分 F 的产物 (0.071g, 0.17mmol), 得到标题化合物 (0.048g, 57%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.38(s, 9H), 3.01(s, 3H), 3.79(s, 3H) 7.19-7.27(m, 5H), 7.62(d, J = 8.82Hz, 2H), 7.66(d, J = 2.57Hz, 1H), 8.25(d, J = 6.99Hz, 1H)。

[1093] 实施例 15. 制备 (E)-N-(4-(3-溴-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L1-1.52)。

[1094]



[1095] 部分 A. 制备 2-溴-4,6-二碘苯酚。

[1096] 向 1L 圆底烧瓶中加入 2-溴苯酚 (8.65g, 50mmol) 和甲醇 (100mL), 得到无色溶液。加入氢氧化钠 (2.40g, 60.0mmol), 搅拌直到氢氧化钠小球已经溶解。在冰水浴中冷却溶液, 加入碘化钠 (5.6g, 37.4mmol), 然后滴加次氯酸钠 (17mL, 27.5mmol), 得到透明的棕色 / 红色溶液, 逐渐析出粘稠的白色固体。重复 3 次加入碘化钠和漂白剂, 得到橙色混合物, 搅拌 2h, 用硫代硫酸钠的水 (20g, 100mL) 溶液处理, 搅拌 15min, 用滴加的浓 HCl 处理到恒定的 pH 值 1。混合物搅拌 15min, 过滤收集白色固体, 用水重复洗涤, 干燥至恒重 (14.7g, 69%)。

[1097] 部分 B. 制备 1-溴-3,5-二碘-2-甲氧基苯。

[1098] 向 500mL 圆底烧瓶中加入部分 A 的产物 (14.7g, 34.6mmol)、碘甲烷 (2.70mL, 43.3mmol) 和氢氧化钠 (2.101mL, 39.8mmol) 的丙酮 (96mL) 溶液, 得到褐色溶液。混合物搅拌 24h, 浓缩。残余物溶解在乙酸乙酯中, 用水和饱和氯化钠洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到白色固体。固体用热己烷重结晶, 得到白色固体, 过滤收集 (12.3g, 81%)。

[1099] 部分 C. 制备 1-(3-溴-5-碘-4-甲氧基苯基) 嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

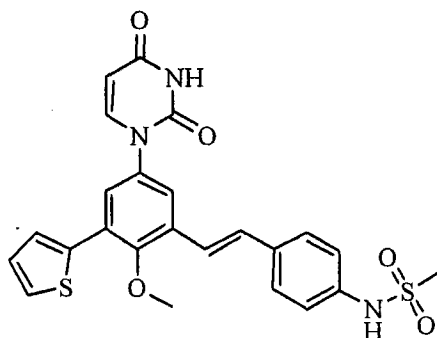
[1100] 向 250mL 圆底烧瓶中加入部分 B 的产物 (8.09g, 18.44mmol)、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (2.273g, 20.28mmol)、N-(2-氰基苯基) 吡啶酰胺 (0.823g, 3.69mmol)、碘化亚铜 (I) (0.351g, 1.844mmol) 和磷酸钾 (8.22g, 38.7mmol) 的 DMSO (70mL) 溶液。密封混合物, 用氮气喷射 15min, 在 60℃ 下加热 16h。混合物用乙酸乙酯和水分配。有机层用 1M HCl、水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤。滤液用 3-巯基丙基官能化的硅胶 (Aldrich catalog#538086) 处理, 通过 Celite 过滤, 蒸发, 得到灰白色固体 (3.92g, 50%)。

[1101] 部分 D. 制备 (E)-N-(4-(3-溴-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基) 苯基) 甲烷磺胺。

[1102] 向 100mL 圆底烧瓶中加入部分 C 的产物 (846mg, 2.0mmol)、实施例 13B, 部分 B 的产物 (482mg, 2.000mmol)、磷酸钾 (892mg, 4.20mmol)、1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷 (PA-Ph) (CAS 97739-46-3) (17.54mg, 0.060mmol) 和三(二苄叉丙酮) 二钯 (0) (18.31mg, 0.020mmol) 的 THF (12.0mL) 和水 (4.0mL) 溶液。密封烧瓶, 混合物用氮气喷射 5min, 在环境温度下搅拌 72h。混合物用乙酸乙酯和 1M HCl 分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤。滤液用 3-巯基丙基官能化的硅胶处理, 过滤, 蒸发。残余物用最少量的甲醇 / CH₂Cl₂ 研磨, 得到标题化合物, 为白色固体 (595mg, 60%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.03 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 5.69 (dd, J = 7.72, 1.50Hz, 1H) 7.24 (d, J = 8.46Hz, 2H) 7.35 (m, 2H) 7.61 (d, J = 8.46Hz, 2H) 7.69 (d, J = 2.21Hz, 1H) 7.78 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.87 (d, J = 2.21Hz, 1H) 9.90 (s, 1H) 11.50 (s, 1H)。MS (ESI-) m/z 490, 492 (M-H)⁺。

[1103] 实施例 16. 制备 (E)-N-(4-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(噻吩-2-基)苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺(化合物 IB-L1-1.48)。

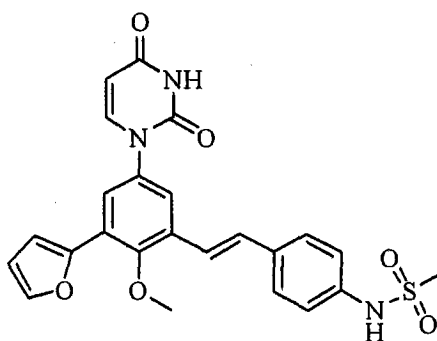
[1104]



[1105] 向 5mL 微波管中加入实施例 15, 部分 D 的产物 (40mg, 0.081mmol)、噻吩-2-基硼酸 (10.40mg, 0.081mmol)、1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁钾二氯化物 (2.65mg, 4.06 μ mol) 和磷酸钾 (34.5mg, 0.162mmol) 的 THF (3.0ml) 和水 (1.0ml) 溶液。密封容器, 混合物用氮气喷射 5min, 在 50℃ 下加热 3h。混合物用乙酸乙酯和 1M HCl 分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤。滤液用 3-巯基丙基官能化的硅胶处理, 通过 Celite 过滤, 蒸发。残余物通过逆相色谱纯化, 得到标题化合物, 为白色固体 (20mg, 50%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.03 (s, 3H) 3.70 (s, 3H) 5.70 (dd, J = 7.72, 2.21Hz, 1H) 7.18 (dd, J = 5.43, 4.05Hz, 1H) 7.25 (d, J = 8.82Hz, 2H) 7.35 (s, 2H) 7.63 (d, J = 8.82Hz, 2H) 7.68 (m, 2H) 7.77 (m, 2H) 7.83 (d, J = 7.72Hz, 1H) 9.89 (s, 1H) 11.49 (d, J = 2.21Hz, 1H)。MS (ESI+) m/z 496 (M+H)⁺。

[1106] 实施例 17. 制备 (E)-N-(4-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-(呋喃-2-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺(化合物 IB-L1-1.46)。

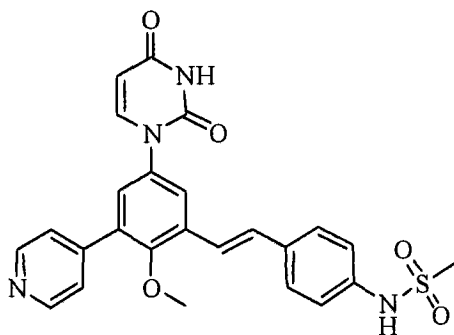
[1107]



[1108] 根据实施例 16 的过程制备标题化合物, 用呋喃-2-基硼酸代替噻吩-2-基硼酸, 得到白色固体 (22mg, 56%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.03 (s, 3H) 3.76 (s, 3H) 5.69 (d, J = 7.72Hz, 1H) 6.69 (dd, J = 3.31, 1.84Hz, 1H) 7.08 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.25 (d, J = 8.46Hz, 2H) 7.36 (m, 2H) 7.63 (d, J = 8.82Hz, 2H) 7.67 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.77 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.82 (m, J = 7.72Hz, 2H) 9.88 (s, 1H) 11.48 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 497 (M+NH₄)⁺。

[1109] 实施例 18. 制备 (E)-N-(4-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(吡啶-4-基)苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺(化合物 IB-L1-1.55)。

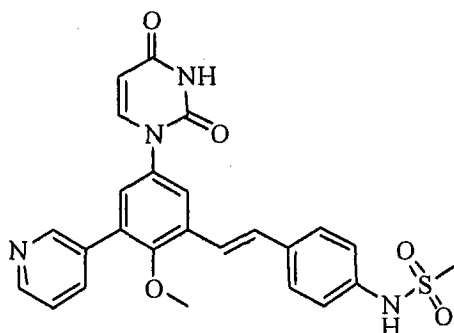
[1110]



[1111] 根据实施例 16 的过程制备标题化合物,用 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)吡啶代替噻吩-2-基硼酸,得到白色固体(15mg,38%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.03(s,3H)3.49(s,3H)5.72(dd, J = 7.72,2.21Hz,1H)7.25(d, J = 8.46Hz,2H)7.38(d, J = 4.41Hz,2H)7.51(d, J = 2.57Hz,1H)7.63(d, J = 8.82Hz, 2H)7.80(d, J = 5.88Hz,2H)7.85(d, J = 7.72Hz,1H)7.97(d, J = 2.57Hz,1H)8.77(d, J = 6.25Hz,2H)9.90(s,1H)11.51(d, J = 2.21Hz,1H)。MS(ESI+)m/z 491(M+H)⁺。

[1112] 实施例 19. 制备(E)-N-(4-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(吡啶-3-基)苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺(化合物 IB-L1-1.53)。

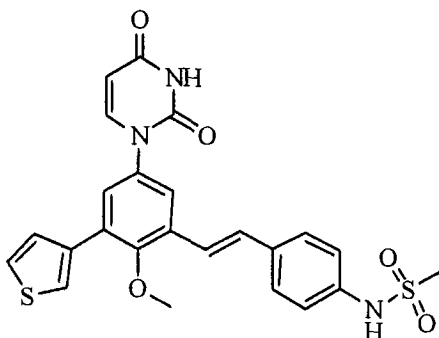
[1113]



[1114] 根据实施例 16 的过程制备标题化合物,用 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)吡啶代替噻吩-2-基硼酸,得到白色固体(19mg,48%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.02(s,3H)3.45(s,3H)5.71(dd, J = 8.09,2.21Hz,1H)7.24(d, J = 8.46Hz,2H)7.37(d, J = 2.94Hz,2H)7.47(d, J = 2.57Hz,1H)7.63(m,3H)7.85(d, J = 7.72Hz,1H)7.93(d, J = 2.57Hz,1H)8.15(m,1H)8.68(dd, J = 4.80Hz,1.47Hz,1H)8.86(d, J = 1.84Hz,1H)9.89(s,1H)11.50(d, J = 2.21Hz,1H)。MS(ESI+)m/z 491(M+H)⁺。

[1115] 实施例 20. 制备(E)-N-(4-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(噻吩-3-基)苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺(化合物 IB-L1-1.47)。

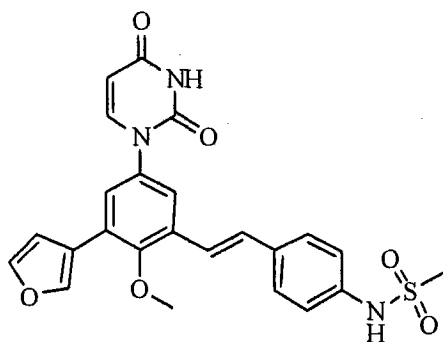
[1116]



[1117] 根据实施例 16 的过程制备标题化合物,用噻吩-3-基硼酸代替噻吩-2-基硼酸,得到白色固体(19mg,38%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.02(s, 3H) 3.55(s, 3H) 5.69(d, J = 8.09Hz, 1H) 7.24(d, J = 8.46Hz, 2H) 7.36(s, 2H) 7.55(m, 2H) 7.61(d, J = 8.46Hz, 2H) 7.67(dd, J = 5.15, 2.94Hz, 1H) 7.78(d, J = 2.57Hz, 1H) 7.83(d, J = 7.72Hz, 1H) 7.93(dd, J = 2.57, 0.96Hz, 1H) 9.88(s, 1H) 11.48(s, 1H)。MS(ESI-) m/z 494(M-H)⁺。

[1118] 实施例 21. 制备(E)-N-(4-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-(呋喃-3-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺(化合物 IB-L1-1.50)。

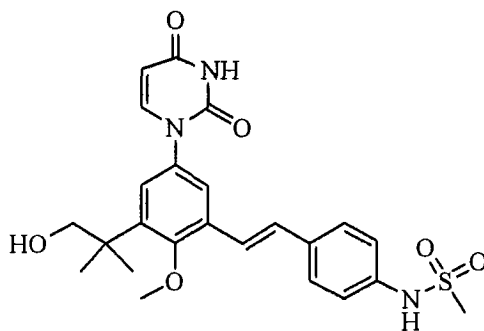
[1119]



[1120] 根据实施例 16 的过程制备标题化合物,用呋喃-3-基硼酸代替噻吩-2-基硼酸,得到白色固体(14mg,29%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.02(s, 3H) 3.69(s, 3H) 5.69(d, J = 8.09Hz, 1H) 7.05(dd, J = 2.57, 0.90Hz, 1H) 7.24(d, J = 8.82Hz, 2H) 7.34(s, 2H) 7.61(m, 3H) 7.74(d, J = 2.57Hz, 1H) 7.80(m, 2H) 8.25(s, 1H) 9.88(s, 1H) 11.49(s, 1H)。MS(ESI-) m/z 478(M-H)⁺。

[1121] 实施例 22. 制备(E)-N-(4-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺(化合物 IB-L1-1.45)。

[1122]



[1123] 部分 A. 制备 2-(2-羟基-3,5-二碘苯基)乙酸。

[1124] 向 250mL 圆底烧瓶中加入 2-(2-羟基苯基)乙酸(Aldrich, 3.04g, 20mmol) 的乙腈(50mL) 溶液,得到无色溶液。15min 内分次加入 N-碘琥珀酰亚胺(9.00g, 40.0mmol),得到红色/棕色透明溶液,搅拌 16h。浓缩混合物,得到的固体在 75mL 水中研磨,过滤收集橙色固体,真空干燥。粗固体用甲苯重结晶,得到浅橙色粉末(6.0g, 74%)。

[1125] 部分 B. 制备 2-(3,5-二碘-2-甲氧基苯基)乙酸甲酯。

[1126] 向 250mL 圆底烧瓶中加入部分 A 的产物(6g, 14.85mmol)、碳酸钾(6.16g, 44.6mmol) 和二硫酸甲酯(4.12g, 32.7mmol) 的丙酮(49.5mL) 溶液,得到棕色悬浮液。悬浮液回流下加热 16h,冷却,浓缩,残余物在 EtOAc 和水之间分配。EtOAc 层用盐水洗涤,干燥

(Na_2SO_4), 浓缩成棕色油, 在 40g 硅胶柱上色谱分离, 用 3 : 1 己烷 /EtOAc 洗脱, 得到黄色油 (6.0g, 94%)。

[1127] 部分 C. 制备 2-(3,5-二碘-2-甲氧基苯基)-2-甲基丙酸甲酯。

[1128] 在氮气中向 100mL 圆底烧瓶中加入部分 B 的产物 (1.728g, 4mmol) 的无水 THF (20mL) 和 HMPA (2mL) 溶液, 得到无色溶液。加入碘甲烷 (1.251mL, 20.00mmol), 溶液冷却到 -40°C 。滴加叔丁醇钾 (12.00mL, 12.00mmol), 在 $-40 \sim -20^\circ\text{C}$ 下搅拌混合物 30min, 用 1M HCl 猝灭到 pH 为 1。混合物用 $3 \times 40\text{mL}$ EtOAc 萃取。合并萃取物, 用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 浓缩。粗产物在 40g ISCO 硅胶柱上快速色谱分离, 用 9 : 1 己烷 /EtOAc 洗脱, 得到双-甲基化的产物, 为黄色油 (1.63g, 89%)。

[1129] 部分 D. 制备 2-(3,5-二碘-2-甲氧基苯基)-2-甲基丙酸。

[1130] 用 4.0M 氢氧化钠 (28mL, 112mmol) 处理部分 C 的产物 (2.63g, 5.72mmol) 的 MeOH (40mL) 和 THF (40mL) 悬浮液, 在 80°C 下加热 48h。蒸发有机溶剂, 用 1M HCl 酸化剩余的水溶液, 产生固体, 过滤收集, 用水洗涤, 干燥, 得到目标羧酸 (2.46g, 96%)。

[1131] 部分 E. 制备 2-(3,5-二碘-2-甲氧基苯基)-2-甲基丙-1-醇。

[1132] 用滴加的硼烷 THF 络合物 1.0M (20mL, 20mmol) 处理部分 D 的产物 (1.00g, 2.242mmol) 的 THF (40mL) 溶液, 然后, 在 50°C 下加热 24h。混合物用甲醇 (20mL) 处理, 回流 30min, 浓缩。得到的残余物用水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发。残余物在硅胶上色谱分离, 用己烷 /EtOAc (4 : 1) 洗脱, 得到目标产物 (810mg, 84%)。

[1133] 部分 F. 制备叔丁基 (2-(3,5-二碘-2-甲氧基苯基)-2-甲基丙氧基)-二甲基硅烷。

[1134] 用叔丁基二甲基氯硅烷 (301mg, 2.000mmol) 和咪唑 (204mg, 3.00mmol) 处理部分 E 的产物 (432mg, 1.000mmol) 的 DMF (5mL) 溶液, 搅拌 2h。混合物在 1M HCl 和乙酸乙酯之间分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发。残余物在硅胶上色谱分离, 用己烷 /EtOAc (9 : 1) 洗脱, 得到目标产物 (522mg, 96%)。

[1135] 部分 G. 制备 1-(3-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-甲基丙-2-基)-5-碘-4-甲氧基苯基) 嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[1136] 向 50mL 圆底烧瓶中加入部分 F 的产物 (520mg, 0.952mmol)、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (117mg, 1.047mmol)、N-(2-氰基苯基) 吡啶酰胺 (42.5mg, 0.190mmol)、碘化亚铜 (I) (18.13mg, 0.095mmol) 和磷酸钾 (424mg, 1.999mmol) 的 DMSO (5mL) 溶液。密封容器, 用氮气喷射, 然后, 在 60°C 下加热 24h。混合物在 1M HCl 和乙酸乙酯之间分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤。滤液用 3-巯基丙基官能化的硅胶处理, 过滤, 蒸发。残余物在硅胶上色谱分离, 用己烷 /EtOAc (3 : 2) 洗脱, 得到产物, 为固体 (285mg, 65%)。

[1137] 部分 H. 制备 (E)-N-(4-(3-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-2-甲基丙-2-基)-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基) 苯基) 甲烷磺胺。

[1138] 向 5mL 微波管中加入部分 G 的产物 (53mg, 0.1mmol)、实施例 13B, 部分 B 的产物 (24mg, 0.1mmol)、磷酸钾 (44.0mg, 0.2mmol)、PA-Ph (CAS 97739-46-3) (0.87mg, $3.0 \mu\text{mol}$) 和三(二苄叉丙酮) 钯 (0) (0.9mg, $1 \mu\text{mol}$) 的 THF (3.0mL) 和水 (1.0mL) 的溶液。密封容器, 混合物用氮气喷射 5min, 然后, 在 50°C 下加热 2h。混合物在 1M HCl 和乙酸乙酯之间分

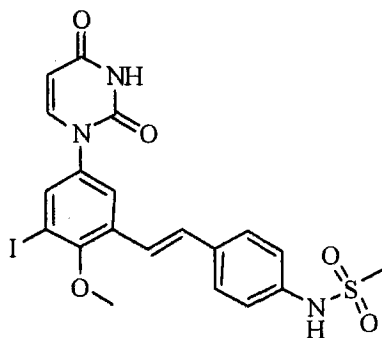
配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤。滤液用 3-巯基丙基官能化的硅胶处理,过滤,蒸发。残余物在硅胶上色谱分离,用己烷/EtOAc(1 : 1)洗脱,得到固体(50mg,83%)。

[1139] 部分 I. 制备 (E)-N-(4-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺。

[1140] 用 1M TBAF(0.800ml,0.800mmol) 的 THF 溶液处理部分 H 的产物(120mg,0.20mmol) 的 THF(5.0ml) 溶液,搅拌 16h。混合物用水和乙酸乙酯分配。有机层用 3×盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,蒸发。残余物在硅胶上色谱分离,用 4% 的 CH₂Cl₂ 中的甲醇洗脱,得到固体(85mg,88%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.30(s,6H) 3.01(s,3H) 3.62(d, J = 5.52Hz,2H) 3.77(s,3H) 4.67(t, J = 5.33Hz,1H) 5.66(d, J = 8.09Hz,1H) 7.21(m,5H) 7.62(m,3H) 7.72(d, J = 8.09Hz,1H) 9.85(s,1H) 11.42(s,1H)。MS(ESI+)m/z 503(M+NH₄)⁺。

[1141] 实施例 23. 制备 (E)-N-(4-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-碘-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺(化合物 IB-L1-1.51)。

[1142]



[1143] 部分 A. 制备 1,3,5-三碘-2-甲氧基苯。

[1144] 在 250mL 加压容器中加入 2,4,6-三碘苯酚(5g,10.60mmol) 的 MTBE(60mL) 溶液,得到黄色溶液。溶液在冰浴中冷却,快速滴加 2.0M 三甲基甲硅烷基重氮甲烷(7.95ml,15.90mmol),然后滴加甲醇(6mL),使气泡平静。密封容器,在室温下搅拌 4h。反应溶液在 EtOAc 和水之间分配,有机层用 1M HCl、饱和 NaHCO₃ 和饱和 NaCl 洗涤。干燥 EtOAc(MgSO₄),过滤,浓缩,得到褐色固体,未经纯化使用(4.8g,94%)。

[1145] 部分 B. 制备 1-(3,5-二碘-4-甲氧基苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[1146] 向 100mL 圆底烧瓶中在氮气中加入部分 A 的产物(3.5g,7.2mmol)、1H-嘧啶-2,4-二酮(0.97g,8.64mmol) 和磷酸三钾(3.2g,15.0mmol) 的 DMSO(50mL) 溶液,得到无色悬浮液。加入 N-(2-氰基苯基)吡啶酰胺(320mg,1.44mmol),混合物用氮气喷射 5min。加入碘化亚铜(I)(137mg,0.72mmol),混合物再次喷射 10min,置于氮气中,在 60℃ 下加热 18h。冷却混合物,在 EtOAc 和水之间分配,用 HCl 调节 pH 为 1。水层用 2×EtOAc 萃取。合并有机物,用水、饱和 NaHCO₃ 和饱和 NaCl 洗涤,干燥(Na₂SO₄),用 3-巯基丙基官能化的硅胶处理,过滤,浓缩。得到的固体在 2 : 1 己烷/EtOAc 中研磨,得到灰白色粉末(2.2g,62%)。

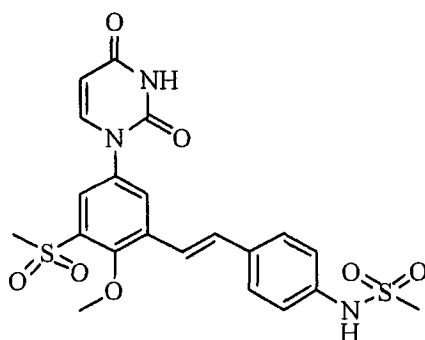
[1147] 部分 C. 制备 (E)-N-(4-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-碘-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺。

[1148] 在 5mL 微波管中混合部分 B 的产物(141mg,0.30mmol)、实施例 13B,部分 B 的产

物 (72.3mg, 0.300mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)CH₂Cl₂络合物 (12.25mg, 0.015mmol) 和磷酸钾 (70.0mg, 0.330mmol) 的 THF (3.0ml) 和水 (1.0ml) 溶液。混合物用氮气喷射 5min, 在 50℃ 下加热 2h。混合物用乙酸乙酯和 1M HCl 分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤。滤液用 3-巯基丙基官能化的硅胶处理, 过滤, 蒸发。残余物在硅胶上色谱分离, 用 CH₂Cl₂ 中的 5% 甲醇洗脱, 得到固体 (47mg, 29%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.02 (s, 3H) 3.77 (s, 3H) 5.67 (d, J = 7.72Hz, 1H) 7.28 (m, 4H) 7.60 (d, J = 8.82Hz, 2H) 7.76 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.81 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.86 (d, J = 2.21Hz, 1H) 9.90 (s, 1H) 11.48 (s, 1H)。MS (ESI-) m/z 538 (M-H)⁺。

[1149] 实施例 24. 制备 (E)-N-(4-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L1-1.49)。

[1150]



[1151] 部分 A. 制备 4-硝基苯-2-重氮基-1-氧化物。

[1152] 向 250mL 圆底烧瓶中加入 2-氨基-4-硝基苯酚 (6.165g, 40.0mmol) 的 48% 四氟硼酸 (15mL) 溶液。在 0℃ 下滴加亚硝酸钠 (2.76g, 40.0mmol) 的水 (6mL) 溶液, 混合物在室温下搅拌 30min。过滤收集固体, 用四氟硼酸和水洗涤。固体悬浮在丙酮 (50mL) 中, 过滤, 干燥, 得到固体 (3.31g, 50%)。

[1153] 部分 B. 制备 2-(甲基硫代)-4-硝基苯酚。

[1154] 向 1 升烧杯中加入部分 A 的产物 (2.70g, 16.35mmol) 的冰水 (250g) 溶液, 得到棕色悬浮液。加入铜 (0.520g, 8.18mmol), 然后缓慢加入硫代甲醇钠 (2.292g, 32.7mmol) 的水 (50mL) 溶液。混合物在室温下搅拌 24h。过滤混合物, 用 1M HCl 酸化滤液, 生成固体, 过滤收集, 干燥 (2.53g, 84%)。

[1155] 部分 C. 制备 2-(甲基磺酰基)-4-硝基苯酚。

[1156] 向 250mL 圆底烧瓶中加入部分 B 的产物 (1.111g, 6.00mmol) 的 MeOH (20mL) 溶液, 得到棕色悬浮液。在 0℃ 下缓慢加入过硫酸氢钾制剂 (7.746g, 12.60mmol) 的水 (20mL) 溶液。混合物升至室温, 搅拌 1h, 用乙酸乙酯和 1M HCl 分配。有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发。残余物在硅胶上色谱分离, 用 CH₂Cl₂ 中的 1%~5% 甲醇洗脱, 得到固体 (0.472g, 36%)。

[1157] 部分 D. 制备 2-碘-6-(甲基磺酰基)-4-硝基苯酚。

[1158] 向 50mL 圆底烧瓶中加入部分 C 的产物 (470mg, 2.164mmol) 的 MeOH (10mL) 和水 (2.5mL) 溶液。滴加碘单氯化物 (0.130mL, 2.60mmol) 的 CH₂Cl₂ (2.0mL) 溶液, 在室温下搅拌混合物, 倒进水 (200mL) 中, 搅拌 10min。过滤收集得到的固体, 干燥 (636mg, 86%)。

[1159] 部分 E. 制备 1-碘-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)-5-硝基苯。

[1160] 向 50mL 加压容器中加入部分 D 的产物 (630mg, 1.836mmol) 的 MTBE (6mL) 溶液, 得到黄色溶液。混合物在冰浴中冷却, 快速滴加 2M 三甲基甲硅烷基-重氮甲烷 (1.377mL, 2.75mmol), 然后滴加 MeOH (0.4mL), 使气泡平静。密封容器, 在室温下搅拌 1h。混合物用乙酸乙酯和 1M HCl 分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发, 得到灰白色固体 (655mg, 100%)。

[1161] 部分 F. 制备 3-碘-4-甲氧基-5-(甲基磺酰基)苯胺。

[1162] 向 250mL 圆底烧瓶中加入部分 E 的产物 (0.650g, 1.820mmol)、氯化铵 (0.146g, 2.73mmol) 和铁 (0.508g, 9.10mmol) 的 THF/MeOH/水 (50mL, 2/2/1) 溶液。混合物回流 2h, 冷却, 过滤。蒸发滤液, 残余物用乙酸乙酯和水分配。有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发, 得到固体 (590mg, 99%)。

[1163] 部分 G. 制备 (E)-N-(3-碘-4-甲氧基-5-(甲基磺酰基)苯基氨基甲酰基)-3-甲氧基丙烯酰胺。

[1164] 向 100mL 圆底烧瓶中加入部分 F 的产物 (500mg, 1.528mmol) 的 DMF (15.0mL) 溶液。溶液在氮气中冷却到 -20℃, 滴加 (E)-3-甲氧基丙烯酰基异氰酸酯 (15.28mL, 6.11mmol; 根据 Santana, L. 等人, J. Heterocyclic Chem. 1999, 36, 293-295 制备)。在该温度下搅拌混合物 15min, 然后升至室温, 搅拌 45min。混合物用乙酸乙酯稀释, 用水 (3×50mL)、盐水 (3×50mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发。残余物用乙酸乙酯/己烷研磨, 得到固体 (425mg, 61%)。

[1165] 部分 H. 制备 1-(3-碘-4-甲氧基-5-(甲基磺酰基)苯基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[1166] 向 100mL 圆底烧瓶中加入部分 G 的产物 (420mg, 0.925mmol) 的乙醇 (10mL) 溶液, 得到悬浮液。加入浓硫酸 (1mL, 18.76mmol) 的水 (10mL) 溶液, 混合物在 110℃下加热 2h。冷却反应混合物, 用水稀释 (50mL), 搅拌 10min。过滤收集固体物质, 用水洗涤, 干燥, 得到白色固体 (325mg, 83%)。

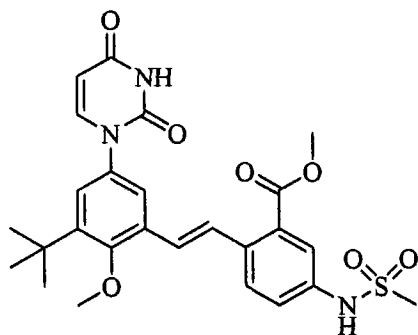
[1167] 部分 I. 制备 (E)-N-(4-(5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基-3-(甲基磺酰基)苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺。

[1168] 在 5mL 微波管中加入部分 H 的产物 (63.3mg, 0.15mmol)、实施例 13B, 部分 B 的产物 (36.2mg, 0.150mmol)、磷酸钾 (66.9mg, 0.315mmol)、PA-Ph (CAS 97739-46-3) (1.315mg, 4.50 μmol) 和三(二苯叉丙酮)二钯 (0) (1.374mg, 1.500 μmol) 的 THF (3.0mL) 和水 (1.0mL) 溶液。密封容器, 混合物用氮气喷射 5min, 在 50℃下加热 2h。混合物用乙酸乙酯和 1M HCl 分配。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤。滤液用 3-巯基丙基官能化的硅胶处理, 过滤, 蒸发。残余物用甲醇/CH₂Cl₂研磨, 得到固体 (62mg, 84%)。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.03 (s, 3H) 3.37 (s, 3H) 3.94 (s, 3H) 5.72 (d, J = 7.72Hz, 1H) 7.26 (m, 3H) 7.45 (m, 1H) 7.65 (d, J = 8.46Hz, 2H) 7.77 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.81 (d, J = 8.09Hz, 1H) 8.21 (d, J = 2.57Hz, 1H) 9.93 (s, 1H) 11.52 (s, 1H)。MS (ESI+) m/z 509 (M+NH₄)⁺。

[1169] 实施例 25. 制备 (E)-甲基 2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-5-(甲基磺酰氨基)苯甲酸酯 (化合物 IB-L1-1.7)。

[1170]



[1171] 部分 A. 制备 2-((二乙氧基磷酰基)甲基)-5-硝基苯甲酸甲酯。

[1172] 向 2-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯 (0.40g, 2.05mmol) 的 CCl_4 (20ml) 溶液中加入 N-溴琥珀酰亚胺 (365mg, 2.05mmol) 和 2,2'-偶氮二异丁腈 (34mg, 0.21mmol)。得到的混合物回流下搅拌 18h, 冷却到室温, 在 EtOAc (50ml) 和 H_2O (50ml) 之间分配。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物使用 1 : 3 EtOAc : 己烷作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 得到溴化物, 为油 (345mg, 61%)。将该油置于亚磷酸三乙酯 (5ml) 中, 搅拌下在 120℃ 加热 3h。混合物冷却到室温, 粗产物使用 CH_2Cl_2 中的 5% MeOH 作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化。得到标题化合物, 为油 (313mg, 75%)。

[1173] 部分 B. 制备 (E)-甲基 2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-5-硝基苯甲酸酯。

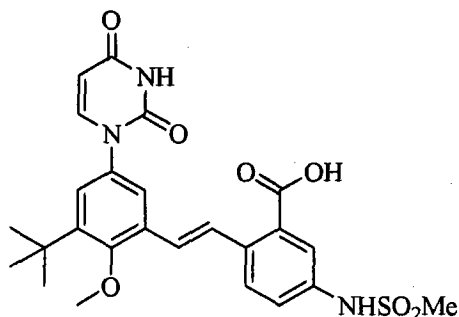
[1174] 向部分 A 的产物 (360mg, 1.09mmol) 和实施例 13A, 部分 D 的产物 (329mg, 1.09mmol) 的无水 CH_2Cl_2 (10ml) 溶液中加入叔丁醇钾 (305mg, 2.72mmol)。得到的深红色溶液在室温下搅拌 1h, 然后, 倒进 1N HCl 水溶液 (10ml) 中。得到的混合物用 CH_2Cl_2 (10mL) 萃取, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到固体。固体的亚硫酸氯 (2.3ml) 溶液在 85℃ 下加热 30min, 真空除去亚硫酸氯。残余物在 CH_2Cl_2 和 MeOH (3ml) 的 2 : 1 混合物中搅拌 30min, 真空蒸发至干。粗产物使用 CH_2Cl_2 中的 3% MeOH 作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (350mg, 69%)。

[1175] 部分 C. 制备 (E)-甲基 2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-5-(甲基磺酰氨基)苯甲酸酯。

[1176] 向部分 B 的产物 (465mg, 0.97mmol) 的 THF : MeOH : H_2O (10ml) 的 2 : 2 : 1 混合物的溶液中加入铁粉 (271mg, 4.85mmol) 和氯化铵 (78mg, 1.46mmol)。混合物在 80℃ 下加热 45min, 通过 Celite 过滤, 真空浓缩至干。残余物与甲烷磺酰氯 (0.16ml, 2.0mmol) 和三乙胺 (0.392ml, 4.85mmol) 的无水 CH_2Cl_2 (10ml) 溶液混合, 得到的混合物在室温下搅拌 3h。混合物在 1N HCl (20ml) 和 CH_2Cl_2 (20mL) 之间分配, 有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物使用 CH_2Cl_2 中的 3% MeOH 作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (270mg, 53%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.42 (s, 1H) 10.07 (s, 1H) 7.90 (d, $J = 8.82\text{Hz}$, 1H) 7.66-7.79 (m, 3H) 7.52 (d, $J = 2.57\text{Hz}$, 1H) 7.44 (dd, $J = 8.64, 2.39\text{Hz}$, 1H) 7.14-7.26 (m, 2H) 5.65 (dd, $J = 7.72, 1.84\text{Hz}$, 1H) 3.86 (s, 3H) 3.79 (s, 3H) 3.04 (s, 3H) 1.38 (s, 9H)。

[1177] 实施例 26. 制备 (E)-2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-5-(甲基磺酰氨基)苯甲酸 (化合物 IB-L1-1.4)。

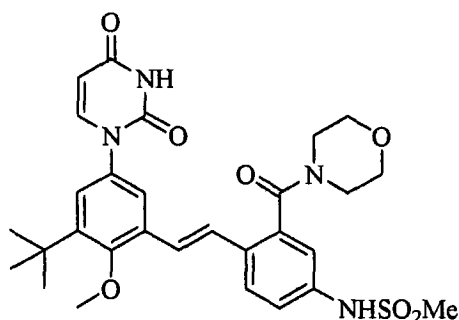
[1178]



[1179] 将实施例 25 的产物 (55mg, 0.104mmol) 的 THF (1ml) 和 1N 水溶液 NaOH (1ml) 溶液在黑暗中在室温下搅拌 1.5h。加入 1N HCl 水溶液, 直到 pH 为 3, 得到的混合物用 EtOAc (2×2ml) 萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 (53mg, 99 %)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 13.22 (br s, 1H) 11.40 (d, J = 2.21Hz, 1H) 10.02 (s, 1H) 7.72-7.91 (m, 3H) 7.68 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.49 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.42 (dd, J = 8.64, 2.39Hz, 1H) 7.21 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.16 (d, J = 16.18Hz, 1H) 5.64 (dd, J = 7.72, 2.21Hz, 1H) 3.79 (s, 3H) 3.04 (s, 3H) 1.38 (s, 9H)。

[1180] 实施例 27. 制备 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-3-(吗啉-4-羰基)苯基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L1-1.23)。

[1181]



[1182] 部分 A. 制备 (E)-2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-5-(甲基磺酰氨基)苯甲酰氯。

[1183] 将实施例 26 的产物 (257mg, 0.50mmol) 的亚硫酰氯 (1.5ml) 溶液在 85℃ 下加热 40min, 然后, 浓缩, 真空干燥, 得到标题化合物, 为固体 (0.27g)。

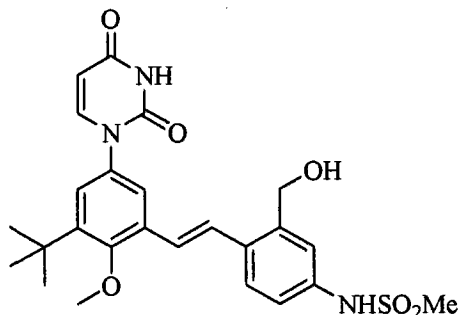
[1184] 部分 B. 制备 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-3-(吗啉-4-羰基)苯基)甲烷磺胺。

[1185] 向部分 A 的产物 (24mg, 0.045mmol) 的无水 CH₂Cl₂ (1ml) 溶液中加入吗啉 (0.02ml, 0.226mmol)。混合物在室温下搅拌 2h, 然后, 在 1N HCl 水溶液 (5ml) 和 EtOAc (2×5ml) 之间分配。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物使用 CH₂Cl₂ 中的 4% MeOH 作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (19mg, 71%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.41 (d, J = 1.84Hz, 1H) 10.04 (s, 1H) 7.85 (d, J = 8.46Hz, 1H) 7.75 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.52 (d, J = 2.57Hz, 1H) 6.99-7.34 (m, 5H) 5.65 (dd, J = 7.72, 1.84Hz, 1H) 3.76 (s, 3H) 3.56-3.71 (m, 4H) 3.40-3.51 (m, 2H) 3.11-3.22 (m, 2H) 3.06 (s, 3H) 1.38 (s, 9H)。

[1186] 实施例 28. 制备 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧

啉-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-3-(羟基甲基)苯基)甲烷磺胺(化合物 IB-L1-1.10)。

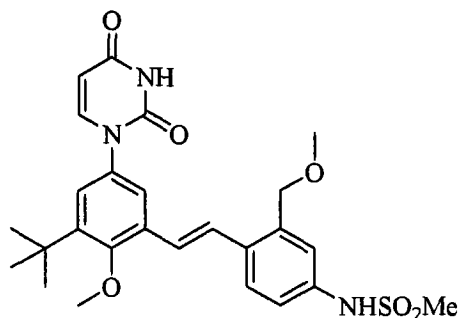
[1187]



[1188] 在 0℃ 下在氮气中向实施例 27, 部分 A 的产物 (375mg, 0.705mmol) 的无水 THF (5ml) 溶液中滴加 1.0M 叔丁氧基氢化铝锂溶液 (1.8ml, 1.8mmol)。得到的混合物在 0℃ 下搅拌 30min, 然后, 升到室温, 搅拌 1h。混合物在 1N HCl 水溶液 (10ml) 和 EtOAc (2×10ml) 之间分配。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物使用 CH₂Cl₂ 中的 3% MeOH 作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (220mg, 63%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.41 (s, 1H) 9.82 (s, 1H) 7.73 (t, J = 8.27Hz, 2H) 7.66 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.31-7.39 (m, 2H) 7.20 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.12-7.19 (m, 2H) 5.65 (d, J = 8.09Hz, 1H) 5.28 (t, J = 5.52Hz, 1H) 4.65 (d, J = 5.52Hz, 2H) 3.79 (s, 3H) 3.00 (s, 3H) 1.38 (s, 9H)。

[1189] 实施例 29. 制备 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-3-(甲氧基甲基)苯基)甲烷磺胺(化合物 IB-L1-1.13)。

[1190]

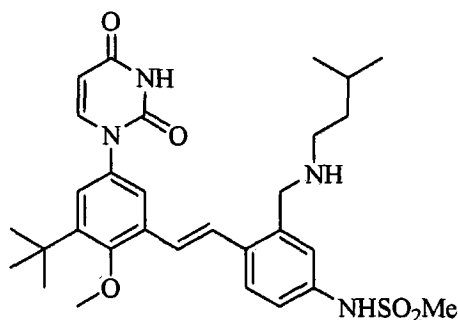


[1191] 向实施例 28 的产物 (32mg, 0.064mmol) 的无水 CH₂Cl₂ (1ml) 溶液中加入亚硫酰氯 (23 μL, 0.32mmol), 得到的混合物在室温下搅拌 30min。混合物在饱和 NaHCO₃ 水溶液 (5ml) 和 CH₂Cl₂ (5ml) 之间分配, 有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。残余物溶解在 MeOH (1mL) 中, 加入 25% NaOMe 的 MeOH (58 μL, 0.254mmol) 溶液。得到的混合物在 50℃ 下搅拌 2h。混合物在 1N HCl 水溶液 (10ml) 和 EtOAc (2×10ml) 之间分配。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物使用 CH₂Cl₂ 中的 3% MeOH 作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (15mg, 46%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.43 (s, 1H) 9.86 (s, 1H) 7.62-7.87 (m, 3H) 7.12-7.39 (m, 5H) 5.66 (d, J = 7.72Hz, 1H) 4.58 (s, 2H) 3.78 (s, 3H) 3.35 (s, 3H) 3.00 (s, 3H) 1.38 (s, 9H)。

[1192] 实施例 30. 制备 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-3-((异戊基氨基)甲基)苯基)甲烷磺胺(化合物

IB-L1-1.31)。

[1193]



[1194] 部分 A. 制备 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-3-甲酰基苯基)甲烷磺胺。

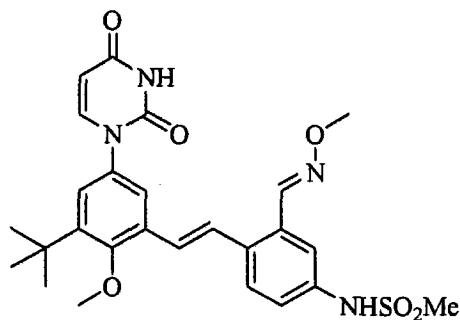
[1195] 向实施例 28 的产物 (0.60g, 1.20mmol) 的无水 DMA (15ml) 溶液中加入 2-碘氧基苯甲酸 (336mg, 1.20mmol)。混合物在室温下搅拌 1h, 然后, 在 EtOAc (20ml) 和 H₂O (2×20ml) 之间分配。有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物使用 CH₂Cl₂ 中的 2% MeOH 作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物, 为无色固体 (395mg, 66%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.43 (d, J = 2.21Hz, 1H) 10.45 (s, 1H) 10.15 (s, 1H) 8.06 (d, J = 16.18Hz, 1H) 7.97 (d, J = 8.82Hz, 1H) 7.73-7.78 (m, 2H) 7.69 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.51 (dd, J = 8.64, 2.39Hz, 1H) 7.30 (d, J = 16.18Hz, 1H) 7.26 (d, J = 2.57Hz, 1H) 5.66 (dd, J = 7.72, 2.21Hz, 1H) 3.81 (s, 3H) 3.07 (s, 3H) 1.39 (s, 9H)。

[1196] 部分 B. 制备 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-3-((异戊基氨基)甲基)苯基)甲烷磺胺。

[1197] 向部分 A 的产物 (50mg, 0.10mmol) 和 3-甲基丁-1-胺 (12 μL, 0.10mmol) 的无水 THF (3ml) 溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (32mg, 0.15mmol) 和 AcOH (9 μL, 0.15mmol)。得到的混合物在室温下搅拌 4h, 然后, 在 H₂O (10ml) 和 EtOAc (2×10ml) 之间分配。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物使用 CH₂Cl₂ 中的 3% MeOH 作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (37mg, 65%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.45 (d, J = 1.84Hz, 1H) 10.04 (s, 1H) 8.80-8.87 (m, 1H) 7.88 (d, J = 8.46Hz, 1H) 7.71-7.77 (m, 2H) 7.41-7.48 (m, 1H) 7.37 (d, J = 2.21Hz, 1H) 7.21-7.29 (m, 3H) 5.67 (dd, J = 7.91, 2.02Hz, 1H) 4.30-4.38 (m, 2H) 3.80 (s, 3H) 3.10 (s, 3H) 2.95-3.04 (m, 2H) 1.49-1.67 (m, 3H) 1.38 (s, 9H) 0.86 (d, J = 6.25Hz, 6H)。

[1198] 实施例 31. 制备 N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-3-((E)-(甲氧基亚氨基)甲基)苯基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L1-1.19)。

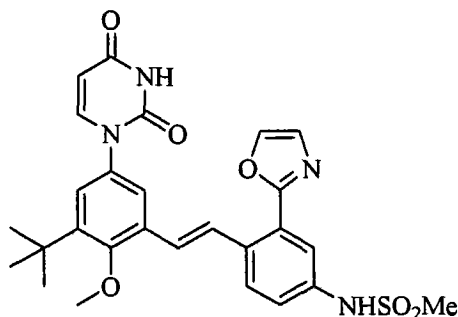
[1199]



[1200] 向实施例 30, 部分 A 的产物 (35mg, 0.070mmol) 的 EtOH(2ml) 溶液中加入 O- 甲氧基胺盐酸盐 (29mg, 0.35mmol) 和碳酸氢钠 (30mg, 0.35mmol)。得到的混合物在 70℃ 下搅拌 2h。向混合物中加入 1N HCl 水溶液 (1mL), 得到无色沉淀, 过滤, 干燥, 得到标题化合物, 为无色固体 (24mg, 64%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.43(d, J = 2.21Hz, 1H) 9.94(s, 1H) 8.74(s, 1H) 7.79-7.85(m, 2H) 7.76(d, J = 7.72Hz, 1H) 7.57-7.65(m, 2H) 7.32(dd, J = 8.64, 2.39Hz, 1H) 7.23(d, J = 2.57Hz, 1H) 7.18(d, J = 16.18Hz, 1H) 5.66(dd, J = 7.72, 2.21Hz, 1H) 3.93(s, 3H) 3.79(s, 3H) 3.03(s, 3H) 1.38(s, 9H)。

[1201] 实施例 32. 制备 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-3-(噁唑-2-基)苯基)甲烷磺胺(化合物 IB-L1-1.26)。

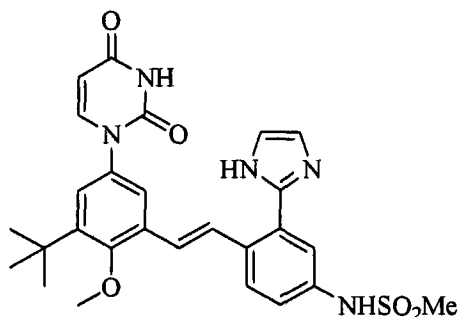
[1202]



[1203] 向实施例 27, 部分 A 的产物 (80mg, 0.15mmol) 的四亚甲基砷 (1.5ml) 溶液中加入 1H-1,2,3-三唑 (10 μL, 0.17mmol) 和碳酸钾 (73mg, 0.53mmol)。混合物在微波反应器中于 130℃ 下加热 35min。冷却到室温后, 混合物在 1N HCl 水溶液 (10ml) 和 EtOAc (2×10ml) 之间分配。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物使用 CH₂Cl₂ 中的 3% MeOH 作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (37mg, 46%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 11.41(d, J = 1.84Hz, 1H) 10.10(s, 1H) 8.29(d, J = 1.10Hz, 1H) 8.05(d, J = 16.18Hz, 1H) 7.95(d, J = 8.82Hz, 1H) 7.82(d, J = 2.21Hz, 1H) 7.74(d, J = 8.09Hz, 1H) 7.51(d, J = 2.57Hz, 1H) 7.46(d, J = 0.74Hz, 1H) 7.39(dd, J = 8.64, 2.39Hz, 1H) 7.20-7.30(m, 2H) 5.65(dd, J = 7.91, 2.02Hz, 1H) 3.80(s, 3H) 3.07(s, 3H) 1.38(s, 9H)。

[1204] 实施例 33. 制备 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-3-(1H-咪唑-2-基)苯基)甲烷磺胺(化合物 IB-L1-1.16)。

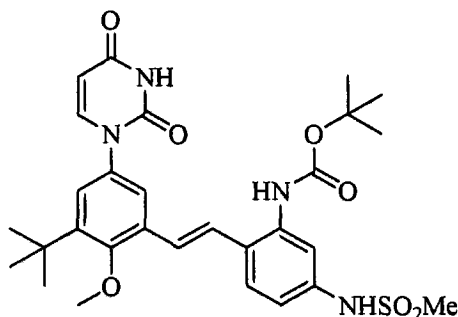
[1205]



[1206] 向实施例 30, 部分 A 的产物 (50mg, 0.10mmol) 的 EtOH(2ml) 溶液中加入乙二醛 (57 μ L, 0.50mmol) 和浓 NH_4OH 水溶液 (70 μ L, 0.50mmol)。得到的混合物在室温下搅拌 16h。向混合物中加入 1N HCl 水溶液, 直到 pH = 7, 混合物在 H_2O (10ml) 和 EtOAc (2 $\times$ 10ml) 之间分配。合并有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物使用 CH_2Cl_2 中的 5% MeOH 作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (27mg, 50%)。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.39(s, 1H) 11.40(d, J = 1.84Hz, 1H) 9.98(s, 1H) 7.89(d, J = 8.82Hz, 1H) 7.66-7.76(m, 2H) 7.38(t, J = 2.21Hz, 2H) 7.23-7.31(m, 2H) 7.06-7.21(m, 3H) 5.63(dd, J = 8.09, 1.84Hz, 1H) 3.78(s, 3H) 3.07(s, 3H) 1.37(s, 9H)。

[1207] 实施例 34. 制备 (E)-叔丁基 2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-5-(甲基磺酰氨基)苯基氨基甲酸酯 (化合物 IB-L1-1.32)。

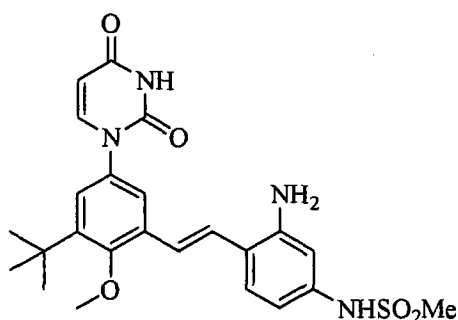
[1208]



[1209] 向实施例 26 的产物 (75mg, 0.146mmol) 的叔丁醇 (4ml) 溶液中加入二苯基磷酰基叠氮化物 (47 μ L, 0.219mmol) 和三乙胺 (31 μ L, 0.219mmol)。得到的混合物在 80 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 18h。冷却混合物在 H_2O (10ml) 和 EtOAc (2 $\times$ 10ml) 之间分配。合并有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物使用 CH_2Cl_2 中的 3% MeOH 作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (16mg, 19%)。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.45(d, J = 1.84Hz, 1H) 9.86(s, 1H) 9.03(s, 1H) 7.75(d, J = 7.72Hz, 2H) 7.55(d, J = 2.57Hz, 1H) 7.10-7.33(m, 4H) 7.04(dd, J = 8.64, 2.39Hz, 1H) 5.66(dd, J = 7.91, 2.02Hz, 1H) 3.78(s, 3H) 3.02(s, 3H) 1.45(s, 9H) 1.38(s, 9H)。

[1210] 实施例 35. 制备 (E)-N-(3-氨基-4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺 (化合物 IB-L1-1.28)。

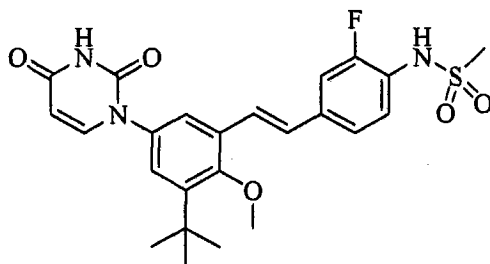
[1211]



[1212] 用于制备实施例 34 所述的过程提供标题化合物,其使用 CH_2Cl_2 中的 5% 甲醇作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化 (6mg, 9%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.44 (d, $J = 2.21\text{Hz}$, 1H) 9.55 (s, 1H) 7.77 (d, $J = 2.57\text{Hz}$, 1H) 7.75 (d, $J = 8.09\text{Hz}$, 1H) 7.45 (d, $J = 8.46\text{Hz}$, 1H) 7.33 (d, $J = 15.81\text{Hz}$, 1H) 7.15 (d, $J = 2.57\text{Hz}$, 1H) 7.00 (d, $J = 16.18\text{Hz}$, 1H) 6.56 (d, $J = 2.21\text{Hz}$, 1H) 6.44 (dd, $J = 8.46, 2.21\text{Hz}$, 1H) 5.66 (dd, $J = 7.91, 2.02\text{Hz}$, 1H) 5.56 (s, 2H) 3.78 (s, 3H) 2.97 (s, 3H) 1.37 (s, 9H)。

[1213] 实施例 36. 制备 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-2-氟苯基) 甲烷磺胺 (化合物 IB-L1-1.5)。

[1214]



[1215] 部分 A. 制备 (3-氟-4-硝基苯基) 甲醇。

[1216] 在 0°C 下向 3-氟-4-硝基苯甲酸 (2.0g, 10.8mmol) 的 THF (50ml) 溶液中滴加 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ 络合物 (2.215ml, 22.15mmol)。在 0°C 下搅拌混合物 3h, 然后在 65°C 下搅拌 18h。向冷却混合物中加入冰 (50g), 然后加入 1N HCl 水溶液 (100mL), 得到的混合物用 EtOAc (200ml) 萃取。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩, 提供标题化合物, 为白色固体 (1.79g, 97%)。

[1217] 部分 B. 制备 4-(溴甲基)-2-氟-1-硝基苯。

[1218] 将部分 A 的产物 (1.79g, 10.46mmol)、N-溴琥珀酰亚胺 (2.234g, 12.55mmol) 和三苯基膦 (3.29g, 12.55mmol) 的 CH_2Cl_2 (100ml) 和 THF (50ml) 溶液在室温下搅拌 3h。混合物在 H_2O (200ml) 和 EtOAc (400mL) 之间分配, 有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物使用 1 : 1EtOAc : 己烷作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (1.14g, 47%)。

[1219] 部分 C. 制备二乙基 3-氟-4-硝基苄基膦酸酯。

[1220] 使部分 B 的产物 (1.25g, 5.34mmol) 经历实施例 6, 部分 B 的条件, 提供标题产物 (0.75g, 48%)。

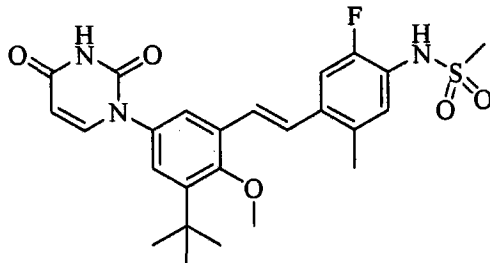
[1221] 部分 D. 制备 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-2-氟苯基) 甲烷磺胺。

[1222] 使部分 C 的产物 (0.193g, 0.662mmol) 经历实施例 13A, 部分 E, 部分 F 和部分 G 的条件, 提供标题产物, 为无色固体 (15mg, 5%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.43 (s, 1H),

9.67 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 5.66 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.38 (s, 9H)。

[1223] 实施例 37. 制备 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-2-氟-5-甲基苯基) 甲烷磺胺 (化合物 IB-L1-1.15)。

[1224]



[1225] 部分 A. 制备 N-(4-溴-2-氟-5-甲基苯基) 甲烷磺胺。

[1226] 向 4-溴-2-氟-5-甲基苯胺 (2.04g, 10.0mmol) 的无水 CH_2Cl_2 (20ml) 和吡啶 (3.23ml, 40.0mmol) 的溶液中加入甲烷磺酰氯 (0.86ml, 11.0mmol), 得到的混合物在室温下搅拌 2h。真空除去溶剂, 残余物在 EtOAc 和 1M HCl 水溶液之间分配。有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液、盐水洗涤, 然后, 用 Na_2SO_4 干燥。过滤出干燥剂, 浓缩滤液, 得到标题化合物, 为固体 (2.80g, 99%)。

[1227] 部分 B. 制备 N-(4-乙炔基-2-氟-5-甲基苯基) 甲烷磺胺。

[1228] 将部分 A 的产物 (3.0g, 10.63mmol)、三苯基膦 (0.279g, 1.06mmol)、三甲基甲硅烷基乙酸酯 (6.0ml, 42.5mmol) 和醋酸钨 (II) (0.12g, 0.53mmol) 的三乙胺 (30ml) 和甲苯 (15ml) 的混合物在氮气中在 80°C 下加热 5h。混合物冷却到室温, 在 EtOAc 和 1M HCl 水溶液之间分配。有机层用饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩。粗产物使用己烷中的 10%~35% EtOAc 溶剂梯度通过硅胶柱色谱纯化, 得到油 (3.0g, 94%)。向该油 (3.0g, 10.0mmol) 的 MeOH (50ml) 溶液中加入 1M NaOH 水溶液 (21ml, 21.0mmol), 得到的混合物在室温下搅拌 45min。混合物在 EtOAc 和 1M HCl 水溶液之间分配, 有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥。过滤出干燥剂, 真空浓缩滤液, 得到标题化合物, 固体 (2.3g, 定量的)。

[1229] 部分 C. 制备 (E)-5-氟-2-甲基-4-(甲基磺酰氨基) 苯乙烯基硼酸。

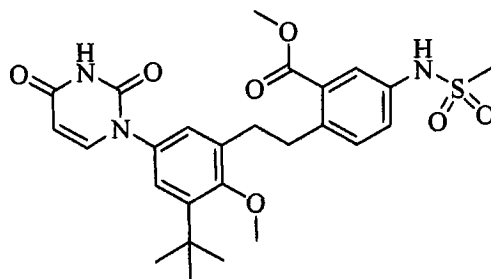
[1230] 使部分 B 的产物 (0.20g, 0.88mmol) 经历用于制备实施例 13B, 部分 B 的条件, 得到标题化合物 (42mg, 17%)。

[1231] 部分 D. 制备 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)-2-氟-5-甲基苯基) 甲烷磺胺。

[1232] 使部分 C 的产物 (40mg, 0.15mmol) 经历用于制备实施例 13B, 部分 I 的条件, 得到标题化合物 (51mg, 83%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.42 (d, $J = 2.21$ Hz, 1H) 9.59 (s, 1H) 7.70-7.78 (m, 2H) 7.66 (d, $J = 11.77$ Hz, 1H) 7.20-7.32 (m, 3H) 5.65 (dd, $J = 7.72, 2.21$ Hz, 1H) 3.79 (s, 3H) 3.05 (s, 3H) 2.38 (s, 3H) 1.38 (s, 9H)。

[1233] 实施例 38. 制备 2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙基)-5-(甲基磺酰氨基) 苯甲酸甲酯 (化合物 IB-L5-2-1.1)。

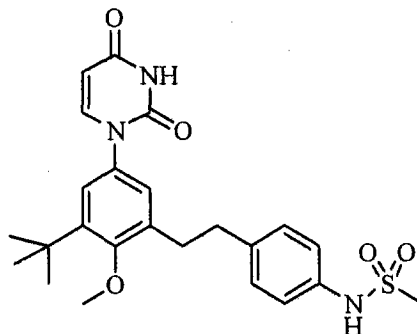
[1234]



[1235] 向实施例 25 的产物 (40mg, 0.076mmol) 的 MeOH(2ml) 和 THF(2ml) 溶液中加入 10% Pd/C(20mg), 得到的混合物在室温下在 1 大气压 H_2 中搅拌 16h。混合物通过 Celite 过滤, 真空浓缩, 得到固体 (27.5mg, 68%)。 1H NMR(300MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.39(s, 1H) 9.88(s, 1H) 7.61-7.71(m, 2H) 7.28-7.36(m, 2H) 7.20(d, $J = 2.57Hz$, 1H) 7.13(d, $J = 2.94Hz$, 1H) 5.64(d, $J = 7.72Hz$, 1H) 3.83(s, 3H) 3.75(s, 3H) 3.14(dd, $J = 10.30, 5.88Hz$, 2H) 2.96(s, 3H) 2.83-2.92(m, 2H) 1.34(s, 9H)。

[1236] 实施例 39. 制备 N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙基)苯基)甲烷磺胺(化合物 IB-L5-2-1.2)。

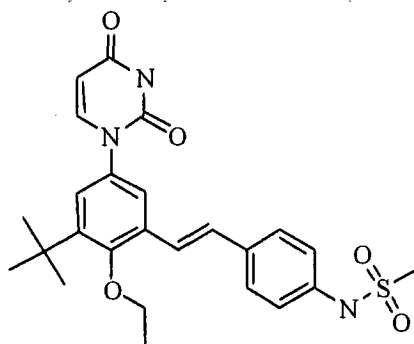
[1237]



[1238] 实施例 13B, 部分 M 的产物 (200mg, 0.426mmol) 溶解在 MeOH(10ml) 中, 然后加入 10% 的活性炭上的钯 (50mg)。抽空得到的混合物, 连上氢气囊, 然后在室温下搅拌 48h。然后, 通过 Celite 过滤混合物, 真空浓缩滤液成油, 将其溶解到乙醇 (4ml) 中, 然后加入 1N 氢氧化钠水溶液 (3.8ml, 3.8mmol), 溶液在室温下搅拌 18h。然后浓缩除去乙醇, 加入 1N 盐酸水溶液 (4ml) 酸化混合物, 然后用 EtOAc (2×10mL) 萃取。合并有机萃取物, 干燥, 使用 CH_2Cl_2 中的 5% MeOH 作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 提供标题化合物, 为无色固体 (82mg, 41%)。 1H NMR(300MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.39(s, 1H), 9.60(s, 1H), 7.65(d, $J = 8.1Hz$, 1H), 7.23(m, 3H), 7.17(m, 3H), 5.64(d, $J = 7.7Hz$, 1H), 3.77(s, 3H), 2.93(s, 3H), 2.88(br s, 4H), 1.35(s, 9H)。

[1239] 实施例 40. 制备 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-乙氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺(化合物 IB-L1-1.30)。

[1240]



[1241] 部分 A. 制备 2-叔丁基-4-碘苯酚。

[1242] 向 250mL 圆底烧瓶中加入 2-叔丁基苯酚 (3.76g, 25mmol) 的 MeOH (50.0mL) 溶液, 得到无色溶液。加入氢氧化钠 (1.200g, 30.0mmol), 搅拌混合物, 直到氢氧化物完全溶解。溶液冷却到 0℃, 用碘化钠 (1.75g, 11.6mmol) 处理, 然后滴加 10% 次氯酸钠溶液 (7.2mL, 11.6mmol)。加入碘化钠, 然后加入次氯酸钠, 重复两次, 在 0℃ 下搅拌混合物 30min。混合物用 10% w/w 硫代硫酸钠溶液处理, 搅拌 30min, 用滴加的浓 HCl 处理到恒定 pH 为 1。混合物用 3×EtOAc 萃取。合并萃取物, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 浓缩。粗油在 ISCO 80g 硅胶柱上快速色谱分离, 用己烷—>4:1 己烷/EtOAc 洗脱, 得到黄色油 (5.2g, 75%)。

[1243] 部分 B. 制备 2-溴-6-叔丁基-4-碘苯酚。

[1244] 向 250mL 圆底烧瓶中加入部分 A 的产物 (4.8g, 17.38mmol) 和 1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (2.61g, 9.13mmol) 的氯仿 (87mL) 溶液, 得到橙色溶液。反应混合物搅拌 2h, 得到黑色溶液, 用水、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 浓缩。黑色油在 120g Isco 硅胶柱上快速色谱分离, 用己烷洗脱, 得到粉红色固体 (4.84g, 78%)。

[1245] 部分 C. 制备 1-溴-3-叔丁基-2-乙氧基-5-碘苯。

[1246] 向 50mL 圆底烧瓶中加入部分 B 的产物 (888mg, 2.5mmol)、碘乙烷 (409mg, 2.63mmol) 和碳酸钾 (415mg, 3.00mmol) 的丙酮 (12mL) 溶液, 得到绿色悬浮液。混合物回流下加热 16h, 冷却, 浓缩。残余物在水和 EtOAc 之间分配。有机层用盐水洗涤两次, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩成红色油。将该油在 Isco 40g 硅胶柱上快速色谱分离, 用己烷洗脱, 得到透明油 (820mg, 86%)。

[1247] 部分 D. 制备 1-(3-溴-5-叔丁基-4-乙氧基苯基) 嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[1248] 在氮气冲洗中在 20mL 微波管中加入部分 C 的产物 (0.4g, 1.044mmol)、1H-嘧啶-2,4-二酮 (0.140g, 1.253mmol) 和磷酸三钾 (0.465g, 2.193mmol) 的 DMSO (5mL) 溶液, 得到无色悬浮液。加入 N-(2-氰基苯基) 吡啶酰胺 (0.047g, 0.209mmol), 混合物用氮气喷射 10min。加入碘化亚铜 (I) (0.020g, 0.104mmol), 混合物再次喷射 10min, 置于氮气中, 在 60℃ 下加热 18h。冷却混合物, 在 EtOAc 和水之间分配, 用 HCl 调节 pH 为 1。水层用 2×EtOAc 萃取。合并有机物, 用水、饱和 NaHCO₃ 和饱和 NaCl 洗涤。干燥有机层 (Na₂SO₄), 与 3-巯基丙基官能化的氧化硅搅拌 1h, 过滤, 浓缩。粗产物通过在 ISCO 12g 硅胶柱上色谱纯化, 用 CH₂Cl₂ 中的 2% MeOH 洗脱, 得到白色粉末 (266mg, 69%)。

[1249] 部分 E. 制备 (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-乙氧基苯乙烯基) 苯基) 甲烷磺胺。

[1250] 部分 D 的产物 (55.1mg, 0.15mmol)、实施例 13B, 部分 B 的产物 (36.2mg,

0.150mmol)、磷酸三钾 (63.7mg, 0.300mmol) 和 1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁钾二氯化物 (4.89mg, 7.50 μ mol) 的 THF (3ml) 水 (1ml) 混合物用氮气喷射 10min, 然后, 密封, 在 50℃ 下加热 4h。混合物冷却到室温, 并稀释到 EtOAc 中。EtOAc 层用 1M HCl、饱和 NaHCO₃、饱和 NaCl 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 同时用巯基丙基硅胶处理, 过滤, 浓缩。粗产物使用 CH₂Cl₂ 中的 2% MeOH 作为洗脱剂通过硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物, 为固体 (40mg, 55%) m. p. 265-266℃。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.42 (s, 1H) 9.87 (s, 1H) 7.76 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.55-7.66 (m, 3H) 7.17-7.27 (m, 5H) 5.65 (dd, J = 7.72, 1.47Hz, 1H) 3.89 (q, J = 6.74Hz, 2H) 3.02 (s, 3H) 1.45 (t, J = 6.99Hz, 3H) 1.39 (s, 9H)。

[1251] 使用上述讨论制备以下化合物:

[1252] (E)-N-(4-(1-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)丙-1-烯-2-基)苯基)甲烷磺胺 (化合物 IA-L1-1.6)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 2.14 (s, 3H) 2.70 (t, J = 6.62Hz, 2H) 3.01 (s, 3H) 3.68 (s, 3H) 3.78 (t, J = 6.62Hz, 2H) 6.82 (s, 1H) 7.10-7.17 (m, 2H) 7.23 (d, J = 8.46Hz, 2H) 7.59 (d, J = 8.46Hz, 2H) 9.78 (s, 1H) 10.32 (s, 1H)。(Z)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺 (化合物 IA-L1-1.10)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.23 (s, 1H) 9.74 (s, 1H) 7.23 (d, J = 8.46Hz, 2H) 7.13 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.06 (d, J = 8.82Hz, 2H) 6.92 (d, J = 2.57Hz, 1H) 6.54-6.67 (m, 2H) 3.78 (s, 3H) 3.57 (t, J = 6.62Hz, 2H) 2.96 (s, 3H) 2.60 (t, J = 6.80Hz, 2H) 1.34 (s, 9H)。

[1253] (E)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)-N-(甲基磺酰基)乙酰胺 (化合物 IA-L1-1.11)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.36 (s, 1H) 7.77 (d, J = 8.46Hz, 2H) 7.56 (d, J = 2.21Hz, 1H) 7.39-7.50 (m, 3H) 7.25 (d, J = 16.55Hz, 1H) 7.19 (d, J = 2.57Hz, 1H) 3.74-3.85 (m, 5H) 3.54 (s, 3H) 2.72 (t, J = 6.62Hz, 2H) 1.94 (s, 3H) 1.38 (s, 9H)。

[1254] (E)-1-(3-(4-氨基苯乙烯基)-5-叔丁基-4-甲氧基苯基)二氢嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮 (化合物 IA-L1-1.13)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.36 (s, 9H) 2.70 (t, J = 6.62Hz, 2H) 3.74 (s, 3H) 3.77 (t, J = 6.62Hz, 2H) 5.34 (s, 1H) 6.57 (d, J = 8.46Hz, 2H) 6.98 (s, 1H) 7.07 (d, J = 2.21Hz, 1H) 7.17 (s, 2H) 7.30 (d, J = 8.09Hz, 2H) 7.45 (d, J = 2.21Hz, 1H) 10.32 (s, 1H)。

[1255] (Z)-N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙烯基)苯基)甲烷磺胺 (化合物 IA-L1-1.20)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1.37 (s, 9H), 2.71 (t, J = 6.7Hz, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.79 (t, J = 6.6Hz, 2H), 7.13 (d, J = 16.5Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.25 (d, J = 16.5Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.6Hz, 2H), 9.80 (bs, 1H), 10.30 (s, 1H)。

[1256] N-(4-(2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯基)-1-氟乙烯基)苯基)甲烷磺胺 (化合物 IA-L1-1.21)。(化合物 IA-L1-1.4 和 IA-L1-1.5 的外消旋混合物 (1 : 1))。

[1257] (E)-1-(3-叔丁基-4-甲氧基-5-(4-硝基苯乙烯基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮 (化合物 IA-L1-1.22)。

[1258] 1-{3-叔丁基-5-[(Z)-2-氯-2-(4-硝基-苯基)-乙烯基]-4-甲氧基-苯基}-二

氢-嘧啶-2,4-二酮(化合物 IA-L1-1.23)。

[1259] 1-{3-叔丁基-4-甲氧基-5-[(E)-2-(4-硝基-苯基)-丙烯基]-苯基}-二氢-嘧啶-2,4-二酮(化合物 IA-L1-1.24)。

[1260] 1-{3-叔丁基-5-[(E)-2-(4-硝基-苯基)-乙烯基]-苯基}-二氢-嘧啶-2,4-二酮(化合物 IA-L1-1.25)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33(s, 9H) 2.70-2.77(m, 2H) 3.84(t, J = 6.80Hz, 2H) 7.33(s, 1H) 7.49(d, J = 4.04Hz, 2H) 7.56(d, J = 5.88Hz, 2H) 7.89(d, J = 8.82Hz, 2H) 8.25(d, J = 8.82Hz, 2H) 10.40(s, 1H)。

[1261] N-(4-{(E)-2-[3-叔丁基-5-(二氧代-四氢-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-3-甲氧基-苯基)-甲烷磺胺(化合物 IA-L1-1.27)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.33(s, 1H) 9.86(s, 1H) 7.64(d, J = 8.46Hz, 1H) 7.45(d, J = 2.21Hz, 1H) 7.26(s, 2H) 7.12(d, J = 2.21Hz, 1H) 6.89(s, 1H) 6.85(dd, J = 8.46, 1.84Hz, 1H) 3.84(s, 3H) 3.78(t, J = 6.80Hz, 2H) 3.74(s, 3H) 3.04(s, 3H) 2.71(t, J = 6.62Hz, 2H) 1.37(s, 9H)。

[1262] N-(4-{(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-3-甲酰基-苯基)-甲烷磺胺(化合物 IB-L1-1.6)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.39(s, 9H) 3.07(s, 3H) 3.81(s, 3H) 5.66(dd, J = 7.72, 2.21Hz, 1H) 7.26(d, J = 2.57Hz, 1H) 7.30(d, J = 16.18Hz, 1H) 7.51(dd, J = 8.64, 2.39Hz, 1H) 7.69(d, J = 2.57Hz, 1H) 7.73-7.78(m, 2H) 7.97(d, J = 8.82Hz, 1H) 8.06(d, J = 16.18Hz, 1H) 10.15(s, 1H) 10.45(s, 1H) 11.43(d, J = 2.21Hz, 1H)。

[1263] N-[4-{(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-3-(羟基亚氨基-甲基)-苯基]-甲烷磺胺(化合物 IB-L1-1.8)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1.38(s, 9H) 3.03(s, 3H) 3.79(s, 3H) 5.66(dd, J = 7.91, 2.02Hz, 1H) 7.16(d, J = 15.81Hz, 1H) 7.22(d, J = 2.57Hz, 1H) 7.26(dd, J = 8.64, 2.39Hz, 1H) 7.59(d, J = 16.18Hz, 1H) 7.63(d, J = 2.21Hz, 1H) 7.73-7.83(m, 3H) 8.64(s, 1H) 9.96(s, 1H) 11.42(d, J = 2.21Hz, 1H) 11.50(s, 1H)。

[1264] 2-{(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-5-甲烷磺酰基氨基-N-(2-甲氧基-乙基)-苯甲酰胺(化合物 IB-L1-1.9)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1.38(s, 9H) 3.05(s, 3H) 3.20(s, 3H) 3.37-3.49(m, 4H) 3.78(s, 3H) 5.64(d, J = 7.72Hz, 1H) 7.15(d, J = 2.57Hz, 1H) 7.20(d, J = 2.57Hz, 1H) 7.24(s, 2H) 7.28(dd, J = 8.46, 2.21Hz, 1H) 7.42(d, J = 2.57Hz, 1H) 7.73(d, J = 7.72Hz, 1H) 7.87(d, J = 8.82Hz, 1H) 8.49(t, J = 5.15Hz, 1H) 9.99(s, 1H) 11.42(s, 1H)。

[1265] 2-{(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-5-甲烷磺酰基氨基-苯甲酸乙酯(化合物 IB-L1-1.11)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1.31(t, J = 7.17Hz, 3H) 1.38(s, 9H) 3.05(s, 3H) 3.79(s, 3H) 4.33(q, J = 7.23Hz, 2H) 5.65(dd, J = 7.72, 2.21Hz, 1H) 7.15-7.25(m, 2H) 7.46(dd, J = 8.64, 2.39Hz, 1H) 7.52(d, J = 2.57Hz, 1H) 7.68(d, J = 2.57Hz, 1H) 7.71-7.81(m, 2H) 7.90(d, J = 8.46Hz, 1H) 10.06(s, 1H) 11.42(d, J = 1.84Hz, 1H)。

[1266] N-(4-{(E)-2-[3-叔丁基-2-氯-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-苯基]-乙烯基}-苯基)-甲烷磺胺(化合物 IB-L1-1.12)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.49(s, 9H) 3.02(s, 3H) 5.69(d, J = 7.72Hz, 1H) 7.22(m, 3H) 7.41(d, J = 2.21Hz,

1H) 7.51 (d, J = 16.18Hz, 1H) 7.59 (d, J = 8.82Hz, 2H) 7.78 (d, J = 2.21Hz, 1H) 7.80 (d, J = 8.09Hz, 1H) 9.90 (s, 1H) 11.47 (s, 1H)。

[1267] 2-{(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)]-2-甲氧基-苯基}-乙烯基}-5-甲磺酰基氨基-N,N-二甲基-苯甲酰胺(化合物 IB-L1-1.14)。

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1.37 (s, 9H) 2.76 (s, 3H) 3.03 (s, 3H) 3.05 (s, 3H) 3.76 (s, 3H) 5.64 (dd, J = 7.91, 1.65Hz, 1H) 6.95 (d, J = 16.55Hz, 1H) 7.02 (d, J = 2.21Hz, 1H) 7.17-7.25 (m, 2H) 7.27 (dd, J = 8.64, 2.39Hz, 1H) 7.48 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.74 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.82 (d, J = 8.82Hz, 1H) 10.03 (s, 1H) 11.39-11.43 (m, 1H)。

[1268] 2-{(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)]-2-甲氧基-苯基}-乙烯基}-5-甲磺酰基氨基-N-甲基-苯甲酰胺(化合物 IB-L1-1.17)。

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1.38 (s, 9H) 2.77 (d, J = 4.41Hz, 3H) 3.06 (s, 3H) 3.77 (s, 3H) 5.64 (dd, J = 7.72, 1.84Hz, 1H) 7.16-7.33 (m, 5H) 7.43 (d, J = 2.21Hz, 1H) 7.73 (d, J = 7.72Hz, 1H) 7.84 (d, J = 8.46Hz, 1H) 8.37 (q, J = 4.41Hz, 1H) 10.00 (s, 1H) 11.40 (d, J = 1.84Hz, 1H)。

[1269] 2-{(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)]-2-甲氧基-苯基}-乙烯基}-N-(1,1-二氧代-四氢-1λ⁶-噻吩-3-基)-5-甲磺酰基氨基-N-甲基-苯甲酰胺(化合物 IB-L1-1.18)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1.37 (s, 9H) 2.17-2.47 (m, 2H) 2.70 (s, 3H) 3.06 (s, 3H) 3.15-3.31 (m, 2H) 3.36-3.51 (m, 2H) 3.77 (s, 3H) 5.37 (dt, J = 17.74, 8.96Hz, 1H) 5.65 (dd, J = 7.91, 2.02Hz, 1H) 6.93 (d, J = 16.18Hz, 1H) 7.05 (d, J = 2.21Hz, 1H) 7.19-7.35 (m, 3H) 7.50 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.76 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.87 (d, J = 8.82Hz, 1H) 10.04 (s, 1H) 11.38 (d, J = 2.21Hz, 1H)。

[1270] N-(4-{(E)-2-[3-叔丁基-5-(5-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)]-2-甲氧基-苯基}-乙烯基)-苯基)-甲磺胺(化合物 IB-L1-1.20)。

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.31 (s, 1H) 9.77 (s, 1H) 7.53 (d, J = 8.09Hz, 1H) 7.23 (d, J = 8.46Hz, 2H) 7.17 (d, J = 2.57Hz, 1H) 7.06 (d, J = 8.82Hz, 2H) 7.01 (d, J = 2.57Hz, 1H) 6.53-6.71 (m, 2H) 5.56 (d, J = 7.72Hz, 1H) 3.81 (s, 3H) 2.96 (s, 3H) 1.35 (s, 9H)。

[1271] 2-{(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)]-2-甲氧基-苯基}-乙烯基}-5-甲磺酰基氨基-苯甲酰胺(化合物 IB-L1-1.21)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1.38 (s, 9H) 3.07 (s, 3H) 3.78 (s, 3H) 5.64 (d, J = 7.72Hz, 1H) 7.18-7.34 (m, 5H) 7.43 (d, J = 2.21Hz, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.73 (d, J = 7.72Hz, 1H) 7.84 (d, J = 8.46Hz, 1H) 7.93 (s, 1H)。

[1272] N-(3-(吡啶-1-羰基)-4-{(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)]-2-甲氧基-苯基}-乙烯基)-苯基)-甲磺胺(化合物(化合物 IB-L1-1.22))。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1.38 (s, 9H) 3.07 (s, 3H) 3.78 (s, 3H) 5.64 (d, J = 7.72Hz, 1H) 7.18-7.34 (m, 5H) 7.43 (d, J = 2.21Hz, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.73 (d, J = 7.72Hz, 1H) 7.84 (d, J = 8.46Hz, 1H) 7.93 (s, 1H)。

[1273] 2-{(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)]-2-甲氧基-苯基}-乙烯基}-5-甲磺酰基氨基-N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-苯甲酰胺(化合物 IB-L1-1.24)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1.40 (s, 9H) 2.81 (s, 3H) 3.07 (s, 3H) 3.23 (s,

3H) 3.29(t, J = 5.33Hz, 1H) 3.39(t, J = 4.96Hz, 1H) 3.62(t, J = 4.78Hz, 2H) 3.82(s, 3H) 5.68(d, J = 8.09Hz, 1H) 6.96-7.07(m, 1H) 7.09-7.17(m, 1H) 7.23-7.38(m, 3H) 7.49(dd, J = 16.55, 2.57Hz, 1H) 7.71-7.76(m, 1H) 7.83-7.94(m, 1H)。

[1274] N-(4-{(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-3-异丙氧基甲基-苯基)-甲烷磺胺(化合物 IB-L1-1.25)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1.16(d, J = 5.88Hz, 6H) 1.38(s, 9H) 3.01(s, 3H) 3.69(dt, J = 12.13, 6.07Hz, 1H) 3.79(s, 3H) 4.59(s, 2H) 5.65(dd, J = 7.91, 2.02Hz, 1H) 7.13-7.29(m, 4H) 7.32-7.40(m, 1H) 7.59(d, J = 2.57Hz, 1H) 7.75(d, J = 8.09Hz, 2H) 9.86(s, 1H) 11.43(d, J = 1.84Hz, 1H)。

[1275] N-[4-{(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-3-(吡咯烷-1-羰基)-苯基]-甲烷磺胺(化合物 IB-L1-1.27)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1.37(s, 9H) 1.73-1.89(m, 4H) 3.03-3.12(m, 5H) 3.51(t, J = 6.80Hz, 2H) 3.76(s, 3H) 5.64(dd, J = 7.91, 2.02Hz, 1H) 6.99-7.06(m, 1H) 7.08(d, J = 2.21Hz, 1H) 7.19-7.31(m, 3H) 7.46(d, J = 2.57Hz, 1H) 7.75(d, J = 8.09Hz, 1H) 7.82(d, J = 8.82Hz, 1H) 10.01(s, 1H) 11.41(d, J = 2.21Hz, 1H)。

[1276] N-[4-{(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-3-(3-羟基-吡啶-1-基甲基)-苯基]-甲烷磺胺(化合物 IB-L1-1.29)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1.38(s, 9H) 2.78-2.85(m, 2H) 2.99(s, 3H) 3.50-3.58(m, 2H) 3.71(s, 2H) 3.79(s, 3H) 4.19(td, J = 12.41, 6.07Hz, 1H) 5.29(d, J = 6.25Hz, 1H) 5.66(d, J = 8.09Hz, 1H) 7.10-7.18(m, 2H) 7.20(t, J = 2.21Hz, 2H) 7.35-7.42(m, 1H) 7.63(d, J = 2.57Hz, 1H) 7.69(d, J = 8.46Hz, 1H) 7.76(d, J = 7.72Hz, 1H) 9.78(s, 1H) 11.42(s, 1H)。

[1277] N-(4-{(E)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-3-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-甲烷磺胺(化合物 IB-L1-1.33)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 1.40(s, 9H) 1.72-1.95(m, 4H) 2.84(s, 2H) 2.88-2.98(m, 2H) 3.01(s, 3H) 3.81(s, 3H) 3.86-4.23(m, 2H) 5.63(d, J = 7.81Hz, 1H) 7.17(d, J = 15.63Hz, 1H) 7.21-7.28(m, 2H) 7.32-7.38(m, 1H) 7.47(d, J = 16.11Hz, 1H) 7.53-7.59(m, 1H) 7.61(d, J = 7.81Hz, 1H) 7.70(d, J = 6.35Hz, 1H) 9.42(s, 1H) 10.88(s, 1H)。

[1278] N-(4-{(Z)-2-[3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-2-甲氧基-苯基]-乙烯基}-苯基)-甲烷磺胺(化合物 IB-L1-1.34)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.31(s, 1H) 9.77(s, 1H) 7.53(d, J = 8.09Hz, 1H) 7.23(d, J = 8.46Hz, 2H) 7.17(d, J = 2.57Hz, 1H) 7.06(d, J = 8.82Hz, 2H) 7.01(d, J = 2.57Hz, 1H) 6.53-6.71(m, 2H) 5.56(d, J = 7.72Hz, 1H) 3.81(s, 3H) 2.96(s, 3H) 1.35(s, 9H)。

[1279] N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)-苯乙基)-苯基)-甲烷磺胺(化合物 IA-L5-2-1.2)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1.25(s, 9H) 2.69(t, J = 6.62Hz, 2H) 2.83(s, 4H) 2.91(s, 3H) 3.75(t, J = 6.62Hz, 2H) 6.99-7.21(m, 7H) 9.60(s, 1H) 10.31(s, 1H)。

[1280] 2-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙基)-5-(甲基磺酰氨基)-苯甲酸甲酯(化合物 IB-L5-2-1.1)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆)

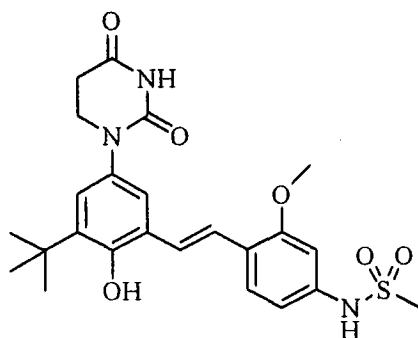
δ 1.34 (s, 9H) 2.83-2.92 (m, 2H) 2.96 (s, 3H) 3.14 (dd, $J = 10.30, 5.88\text{Hz}$, 2H) 3.75 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 5.64 (d, $J = 7.72\text{Hz}$, 1H) 7.13 (d, $J = 2.94\text{Hz}$, 1H) 7.20 (d, $J = 2.57\text{Hz}$, 1H) 7.28-7.36 (m, 2H) 7.61-7.71 (m, 2H) 9.88 (s, 1H) 11.39 (s, 1H)。

[1281] N-(4-(3-叔丁基-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基苯乙基)苯基)甲烷磺胺(化合物 IB-L5-2-1.2)。 ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6): δ 11.39 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.17 (m, 3H), 5.64 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.88 (bs, 4H), 1.35 (s, 9H)。

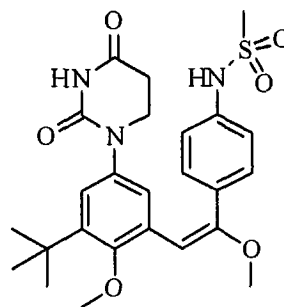
[1282] 使用上述讨论制备以下化合物:

[1283] 表 A

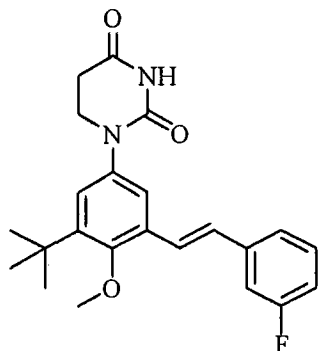
[1284]



IA-L1-1.2



IA-L1-1.7



IA-L1-1.15

[1285] HCV 聚合酶抑制分析

[1286] 在室温下用 20mM Tris-Cl pH 7.4、2mM MnCl_2 、1mM 二硫代苏糖醇、1mM 乙二胺四乙酸 (EDTA)、60 ~ 125 μM GTP 和 20 ~ 50nM $\Delta 21\text{NS5B}$ (HCV Strain 1B(BK, Genbank 登录号 M58335, 或 H77, Genbank 登录号 AF011751)) 培养跨越抑制剂中的抑制剂的 IC_{50} 的两倍系列稀释液 (分数抑制试验) 或更窄范围的稀释液 (紧密结合分析) 15min。通过加入 20 μM CTP、20 μM ATP、1 μM ^3H -UTP (10mCi/ μmol)、5nM 模板 RNA 和 0.1U/ μl RNase 抑制剂 (RNasin, Promega) 启动反应, 室温下进行 2 ~ 4h。反应体积为 50 μl 。通过加入 10mM Tris-Cl pH 8.0、1mM EDTA 中的 1 体积 4mM 精胺终止反应。在室温下培养至少 15min 后, 通过 96 孔形式的 GF/B 过滤器 (Millipore) 过滤, 捕集析出的 RNA。用每种 200 μl 的 2mM 精胺、10mM Tris-Cl pH 8.0、1mM EDTA 洗涤滤板三次, 用乙醇洗涤两次。风干后, 将 30 μl 的 Microscint 20 闪烁鸡尾酒 (Packard) 加到每个孔中, 通过闪烁计数测定留存的 cpm (每分

钟的计数)。使用未控制的对照和完全抑制的对照样品确定曲线的最小值和最大值,通过两个变量的非线性回归方程计算 IC_{50} 值。对在分数抑制分析中表现出 IC_{50} 值小于 $0.005 \mu M$ 的那些化合物进行紧密结合分析,以便更精确地测量 IC_{50} 值。相对于抑制剂浓度绘制留存的 cpm,使用非线性回归(参考 1)来拟合成方程 1,以得到 IC_{50} 值:

[1287] 留存的 cpm = $A[\sqrt{(IC_{50}+I_t-E_t)^2+4*IC_{50}*E_t}-(IC_{50}+I_t-E_t)]$ (方程 1)

[1288] 其中 $A = V_{max}[S]/2(K_m+[S])$; I_t = 总抑制剂浓度,和 E_t = 酶的总活性浓度。

[1289] 参考, Morrison, J. F. 和 S. R. Stone, 1985。通过缓慢和紧密结合抑制剂来研究和分析酶抑制的方法。Comments Mol. Cell. Biophys. 2 :347-368。

[1290] 使用的模板 RNA 序列为: 5' -GGGCGAAUUG GGCCUCUAGAUGCAUGCUC GAGCGGCCGC CAGUGUGAUG GAUAUCUGCAGAAUUCGCCC UUGGUGGCUC CAUCUUAGCC CUAGUCACGGCUAGCUGUGA AAGGUCCGUG AGCCGCUUGA CUGCAGAGAGUGCUGAUACU GGCCUCUCUG CAGAUCAAGUC-3'。

[1291] 当使用上述方法测试时,本发明的化合物抑制 HCV 聚合酶 1A 和 / 或 1B。下表中的说明如下: A-- $IC_{50} \leq 0.01 \mu M$; B-- $0.1 \mu M \geq IC_{50} > 0.01 \mu M$; C-- $1 \mu M \geq IC_{50} > 0.1 \mu M$; 和 D-- $IC_{50} > 1 \mu M$; ND- 未测定。

[1292] 表 IC_{50}

[1293]

化合物	1a	1b	化合物	1a	1b
IA-L1-1.3	A	A	IA-L1-1.4	A	A
IA-L1-1.5	A	B	IA-L1-1.6	A	B
IA-L1-1.9	A	B	IA-L1-1.10	B	B
IA-L1-1.11	B	B	IA-L1-1.12	C	C
IA-L1-1.13	C	C	IA-L1-1.14	D	D
IA-L1-1.16	A	A	IA-L1-1.17	B	B
IA-L1-1.18	C	C	IA-L1-1.20	A	B
IA-L1-1.21	B	B	IA-L1-1.22	C	C
IA-L1-1.23	C	C	IA-L1-1.24	D	D
IA-L1-1.25	D	D	IA-L1-1.26	B	B
IA-L1-1.27	A	B	IB-L1-1.1	A	A
IB-L1-1.2	B	B	IB-L1-1.4	A	A

[1294]

IB-L1-1. 5	A	A	IB-L1-1. 6	A	B
IB-L1-1. 7	A	B	IB-L1-1. 8	A	B
IB-L1-1. 9	A	B	IB-L1-1. 10	A	B
IB-L1-1. 11	A	B	IB-L1-1. 12	A	B
IB-L1-1. 13	A	B	IB-L1-1. 14	A	B
IB-L1-1. 15	A	B	IB-L1-1. 16	A	B
IB-L1-1. 17	A	B	IB-L1-1. 18	A	B
IB-L1-1. 19	A	B	IB-L1-1. 20	A	B
IB-L1-1. 21	A	B	IB-L1-1. 22	B	B
IB-L1-1. 23	B	B	IB-L1-1. 24	B	B
IB-L1-1. 25	B	B	IB-L1-1. 26	B	B
IB-L1-1. 27	B	B	IB-L1-1. 28	B	B
IB-L1-1. 29	B	B	IB-L1-1. 30	B	B
IB-L1-1. 31	B	C	IB-L1-1. 32	C	C
IB-L1-1. 33	C	C	IB-L1-1. 34	D	D
IB-L1-1. 45	A	B	IB-L1-1. 46	B	B
IB-L1-1. 47	B	B	IB-L1-1. 48	B	B
IB-L1-1. 49	B	C	IB-L1-1. 50	B	B
IB-L1-1. 51	B	B	IB-L1-1. 52	C	C
IB-L1-1. 53	D	D	IB-L1-1. 55	D	D
IA-L5-2-1. 1	B	B	IB-L5-2-1. 2	B	B
IB-L5-2-1. 1	A	B	IB-L5-1. 2	B	B
IA-L8-1. 1	C	C			

[1295] HCV 聚合酶复制分析

[1296] 在细胞培养中使用两个稳定的亚基因复制子细胞系来进行化合物表征：一个细胞

系来源于基因型 1a-H77, 一个细胞系来源于基因型 1b-Con1 (从 Apath, LLC, St. Louis, MO 获得)。所有的复制子结构是双顺反子亚基因复制子, 与 Bartenschlager 及合作者 (Lohmann 等人, Replication of Subgenomic Hepatitis C RNAs in a Hepatoma Cell Line, SCIENCE 285:110-3(1999)) 的相似。基因型 1a 复制子结构含有来源于 HCV 的 H77 株 (1a-H77) 的 NS3-NS5B 编码区 (Blight 等人, Efficient Replication of Hepatitis C Virus Genotype 1a RNAs in Cell Culture, J. VIROL. 77:3181-90(2003))。复制子还具有萤火虫荧光素酶报告子和新霉素磷酸转移酶 (Neo) 选择性标记。这两个编码区由 FMDV 2a 蛋白酶分离, 包括双顺反子复制子结构的第一顺反子与加入适应性突变 E1202G、K1691R、K2040R 和 S2204I 的含有 NS3-NS5B 编码区的第二顺反子。1b-Con1 复制子结构与 1a-H77 复制子相同, 除了 NS3-NS5B 编码区来源于 1b-Con1 株, 适应性突变是 E1202G、T1280I 和 S2204I。复制子细胞系保持在含有 10% (v/v) 胎牛血清 (FBS)、100IU/ml 青霉素、100mg/ml 链霉素 (Invitrogen) 和 200mg/ml G418 (Invitrogen) 的 Dulbecco 的改进 Eagles 培养基 (DMEM) 中。

[1297] 通过测量荧光素酶报告子基因的活性, 来测定化合物对 HCV 复制的抑制效果。简言之, 含有复制子的细胞被种入 100 μ l 含有 5% FBS 的 DMEM 的 96 孔板, 密度为 5000 个细胞 / 孔。16-24 小时后, 化合物在二甲亚砜 (DMSO) 中稀释, 生成一系列 8.5-log 稀释的 200 倍储液。然后, 稀释系列在含有 5% FBS 的培养基中再稀释 100 倍。将含有抑制剂的培养基加到已经含有 100 μ l 含有 5% FBS 的 DMEM 的过夜细胞培养板中。在测量在人血浆存在下的抑制活性的分析中, 用含有 40% 人血浆和 5% FBS 的 DMEM 替换来自过夜细胞培养板的培养基。细胞在组织培养孵化器中培养 3 天, 然后裂解进行 RNA 提取。为进行荧光素酶检测, 将 30 μ l 的被动裂解缓冲液 (Promega) 加到每个孔中, 然后, 将板摇晃下培养 15min, 以使细胞裂解。将荧光素溶液 (50 ~ 100 μ l, Promega) 加到每个孔中, 使用 Victor II 光度计 (Perkin-Elmer) 测定荧光素酶的活性。对于每个化合物浓度计算 HCV RNA 复制的抑制百分比, 使用拟合成 4 参数对数方程的非线性回归曲线和 GraphPad Prism 4 软件计算 EC_{50} 值。

[1298] 当使用上述方法测试时, 本发明的化合物抑制 HCV 聚合酶 1A 和 / 或 1B。下表中的说明如下: A-- $EC_{50} \leq 0.01 \mu M$; B-- $0.1 \mu M \geq EC_{50} > 0.01 \mu M$; C-- $1 \mu M \geq EC_{50} > 0.1 \mu M$; 和 D-- $EC_{50} > 1 \mu M$; ND- 未测定。

[1299] 表 EC_{50}

[1300]

化合物	1a	1b	化合物	1a	1b
IA-L1-1.3	B	A	IA-L1-1.4	A	A
IA-L1-1.5	B	A	IA-L1-1.6	B	B
IA-L1-1.9	B	A	IA-L1-1.10	B	B
IA-L1-1.11	A	A	IA-L1-1.12	C	C
IA-L1-1.13	D	C	IA-L1-1.14	D	D

IA-L1-1. 16	B	B	IA-L1-1. 17	B	B
IA-L1-1. 18	C	C	IA-L1-1. 20	B	B
IA-L1-1. 21	A	A	IA-L1-1. 22	D	C
IA-L1-1. 23	D	D	IA-L1-1. 24	D	D
IA-L1-1. 25	ND	ND	IA-L1-1. 26	B	B
IA-L1-1. 27	B	A	IB-L1-1. 1	A	A
IB-L1-1. 2	ND	B	IB-L1-1. 4	B	A
IB-L1-1. 5	B	A	IB-L1-1. 6	A	A
IB-L1-1. 7	A	A	IB-L1-1. 8	B	A
IB-L1-1. 9	B	A	IB-L1-1. 10	A	A
IB-L1-1. 11	B	A	IB-L1-1. 12	B	B
IB-L1-1. 13	B	A	IB-L1-1. 14	B	A
IB-L1-1. 15	A	A	IB-L1-1. 16	C	B
IB-L1-1. 17	B	A	IB-L1-1. 18	B	B
IB-L1-1. 19	B	A	IB-L1-1. 20	B	A
IB-L1-1. 21	B	A	IB-L1-1. 22	B	A
IB-L1-1. 23	C	A	IB-L1-1. 24	B	A
IB-L1-1. 25	B	A	IB-L1-1. 26	B	A
IB-L1-1. 27	B	A	IB-L1-1. 28	A	A
IB-L1-1. 29	C	C	IB-L1-1. 30	C	B
IB-L1-1. 31	D	D	IB-L1-1. 32	C	B
IB-L1-1. 33	C	B	IB-L1-1. 34	B	A
IB-L1-1. 45	B	A	IB-L1-1. 46	C	A
IB-L1-1. 47	C	B	IB-L1-1. 48	C	A

[1301]

IB-L1-1. 49	D	D	IB-L1-1. 50	C	B
IB-L1-1. 51	D	B	IB-L1-1. 52	D	C
IB-L1-1. 53	ND	ND	IB-L1-1. 55	ND	ND
IA-L5-2-1. 1	C	B	IA-L5-2-1. 2	C	C
IB-L5-2-1. 1	B	A	IB-L5-2-1. 2	C	B
IA-L6-1. 1	C	B	IA-L8-1. 1	C	C

[1302] *****

[1303] 上文所引用的所有参考文件（专利和非专利）均通过引用合并入本专利申请。对这些参考文件的讨论只是为了概述其作者的断言，并不承认任何参考文件（或任何参考文件的部分）是相关的现有技术（或根本不是现有技术）。申请人有权对所引用参考文件的准确性和针对性提出质疑。

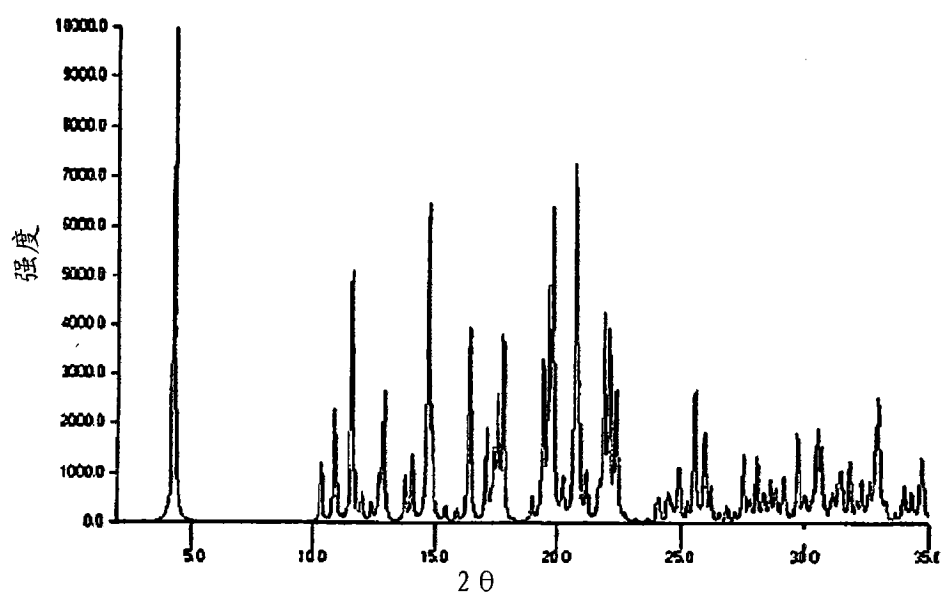


图 1

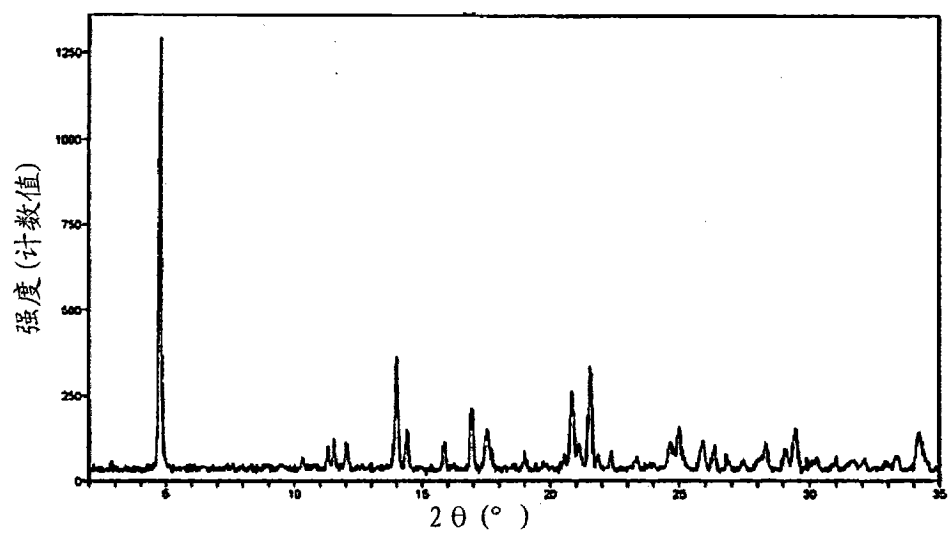


图 2

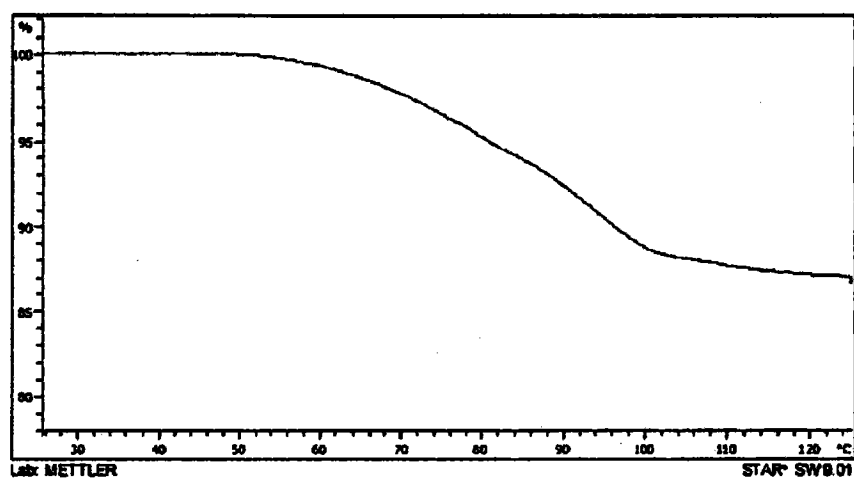


图 3

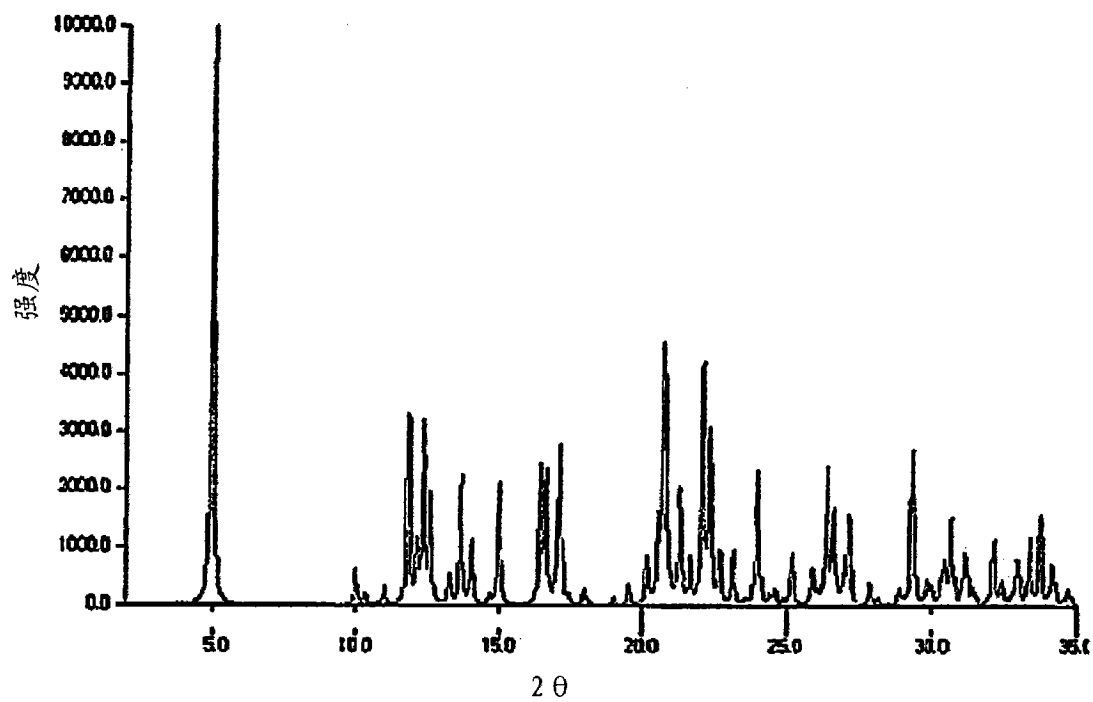


图 4

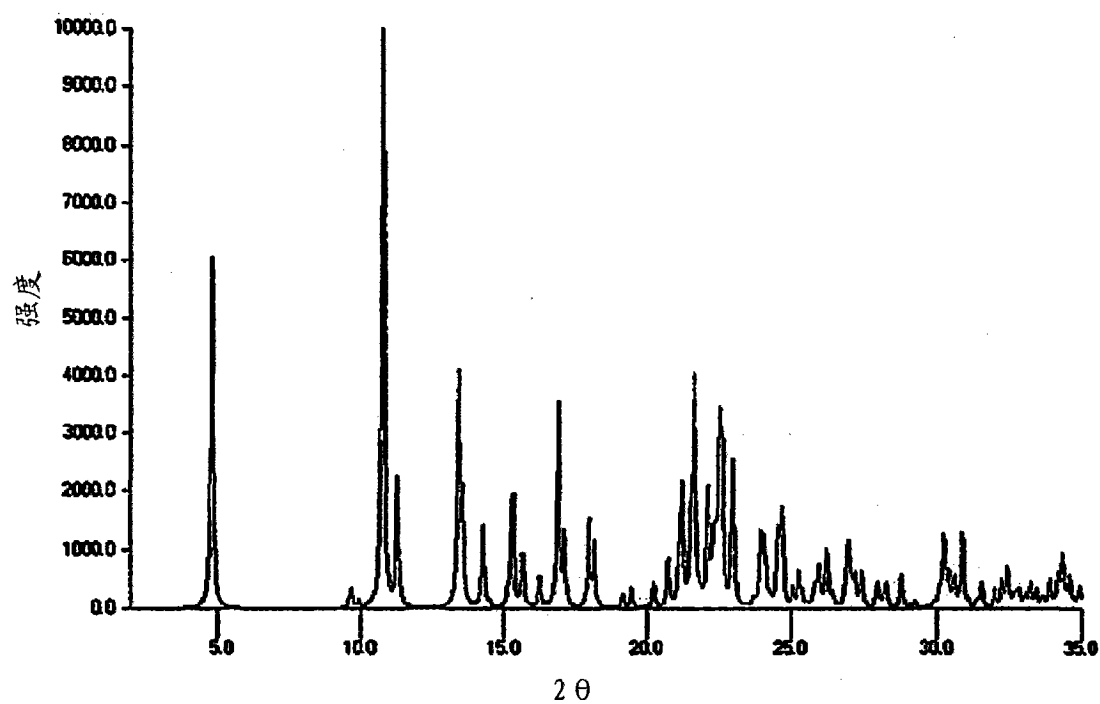


图 5

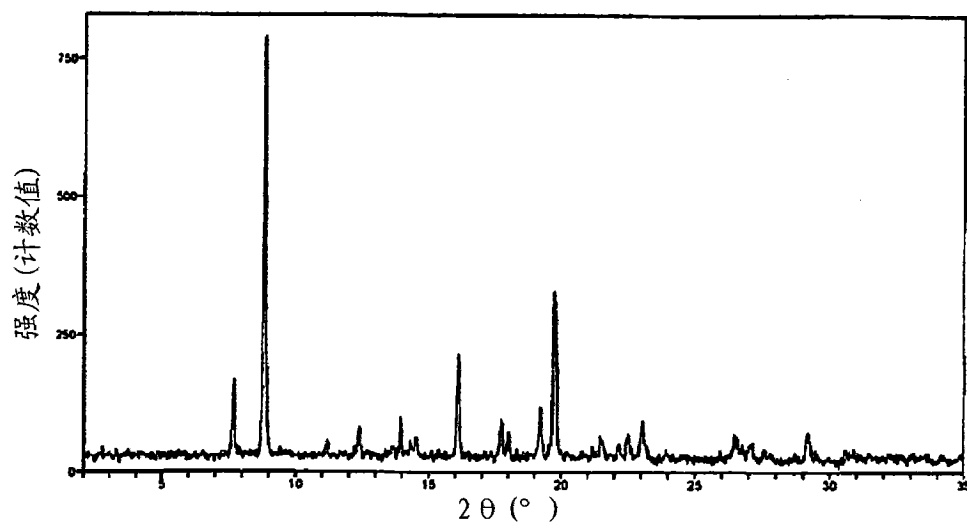


图 6

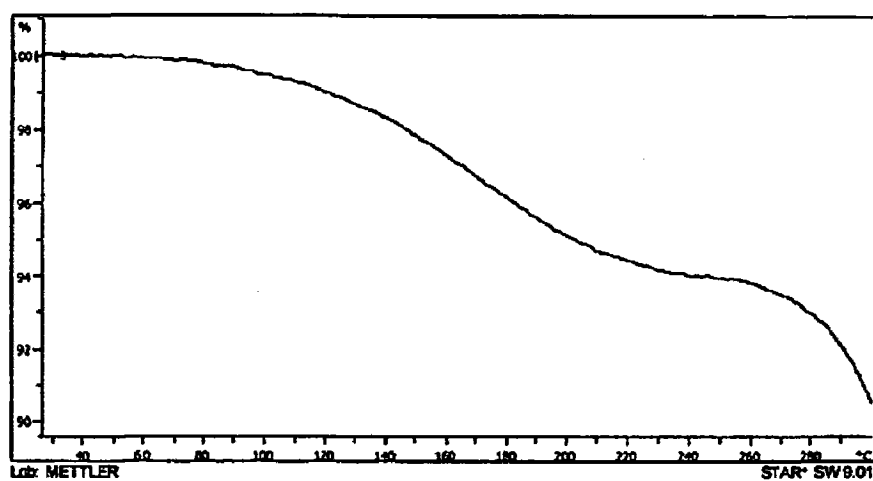


图 7

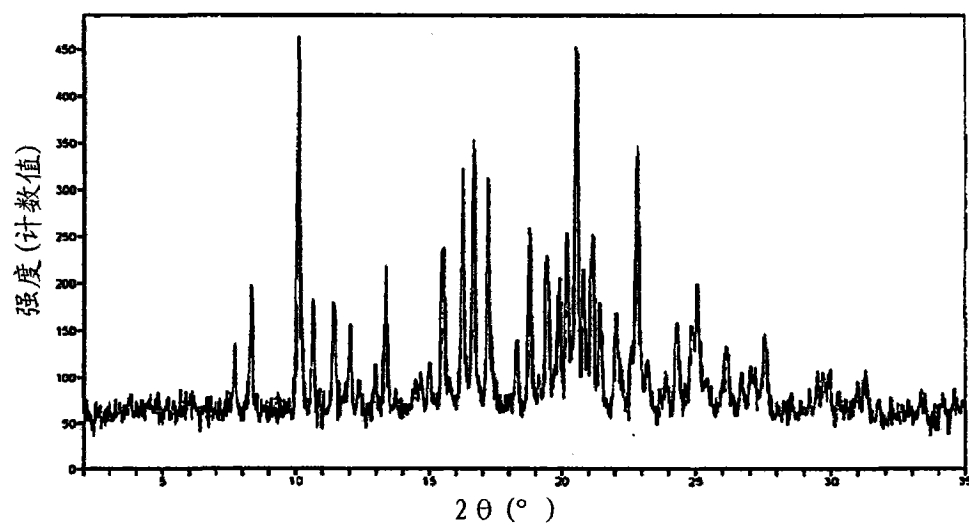


图 8

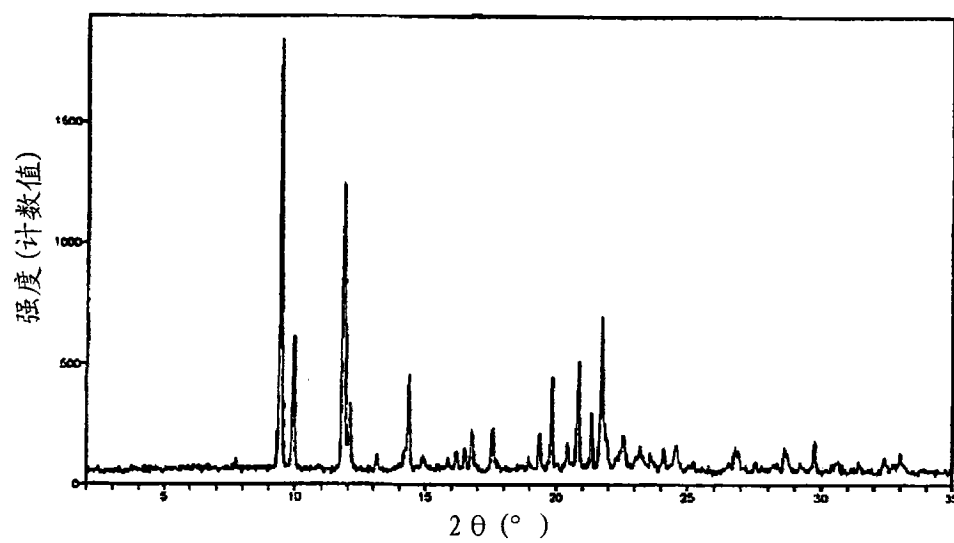


图 9

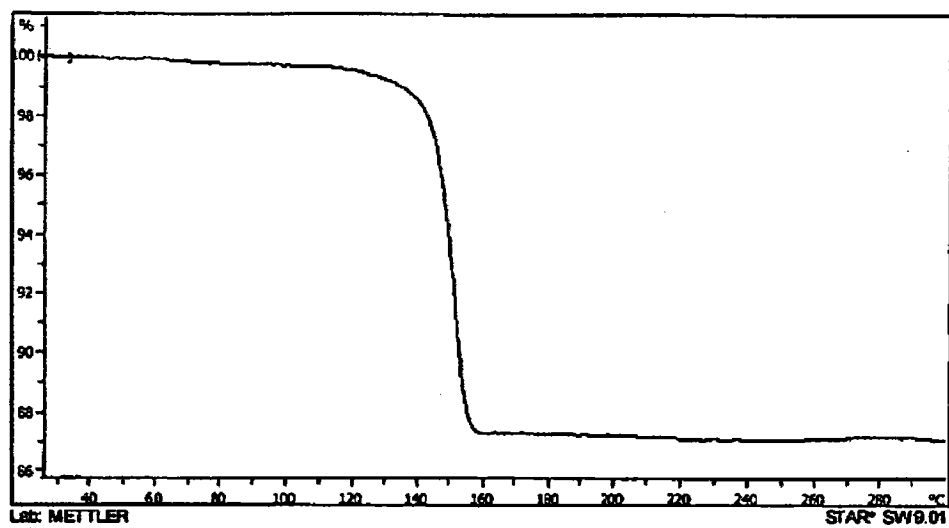


图 10

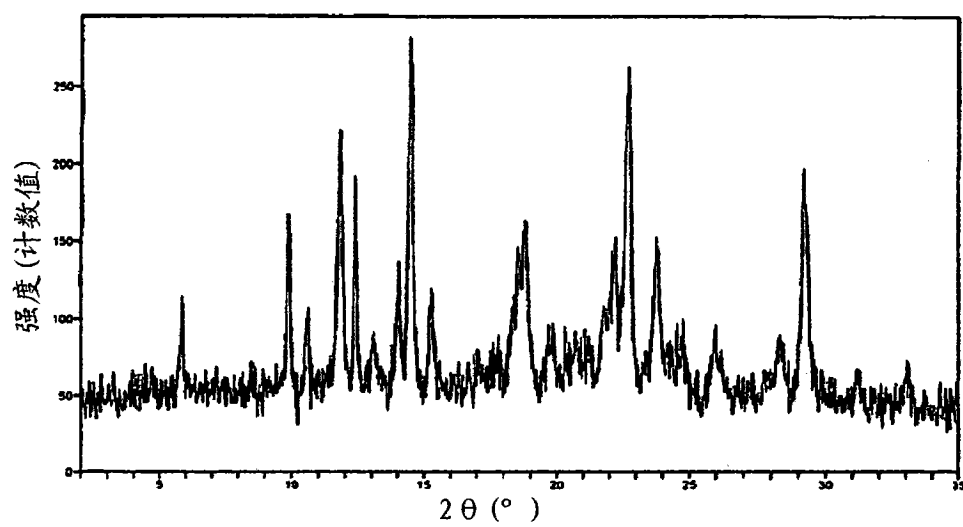


图 11

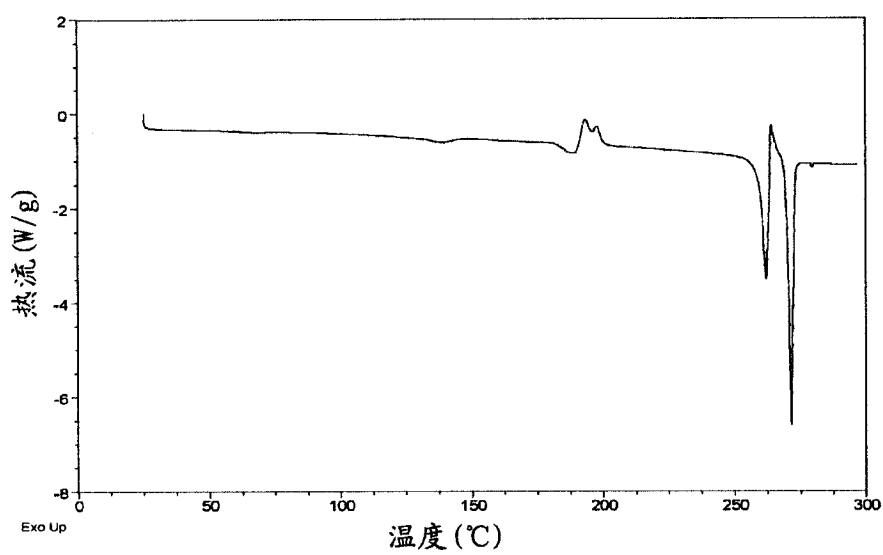


图 12

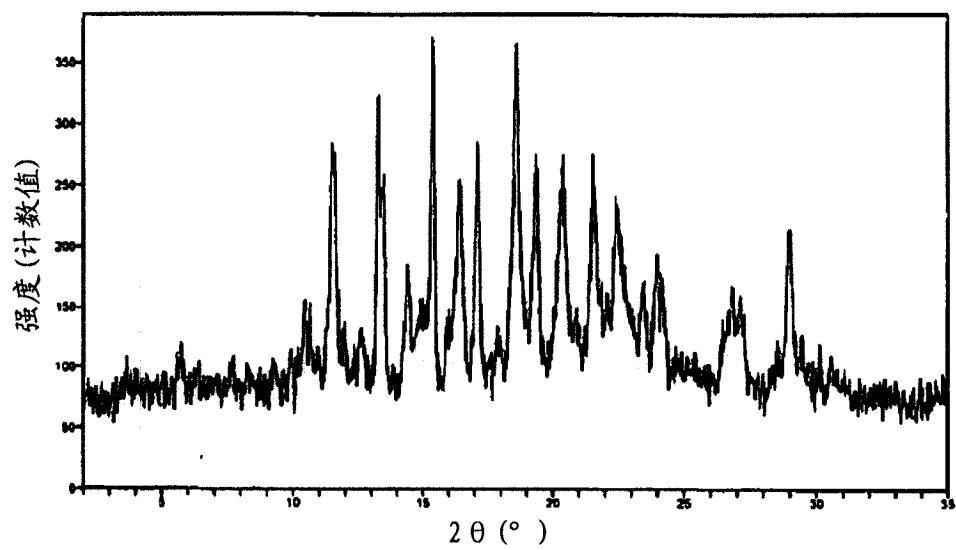


图 13

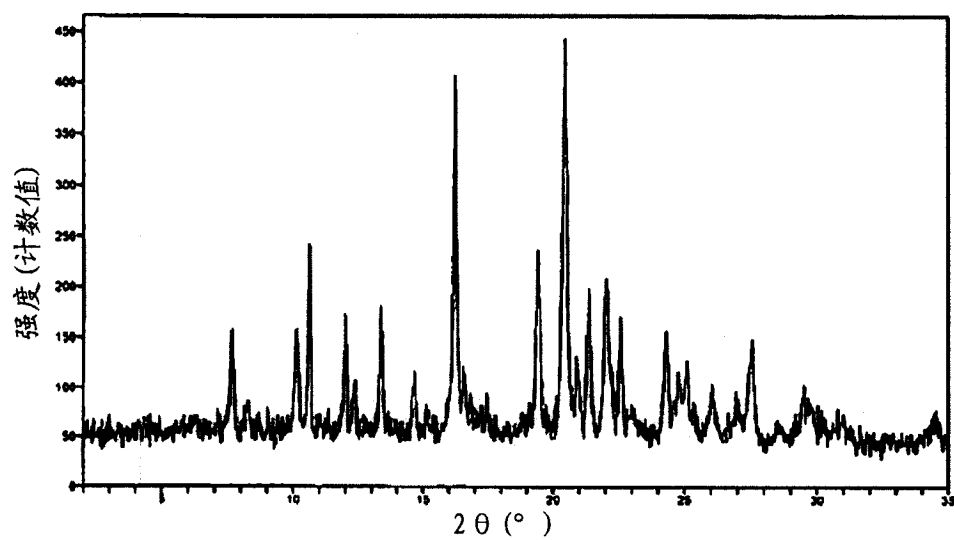


图 14

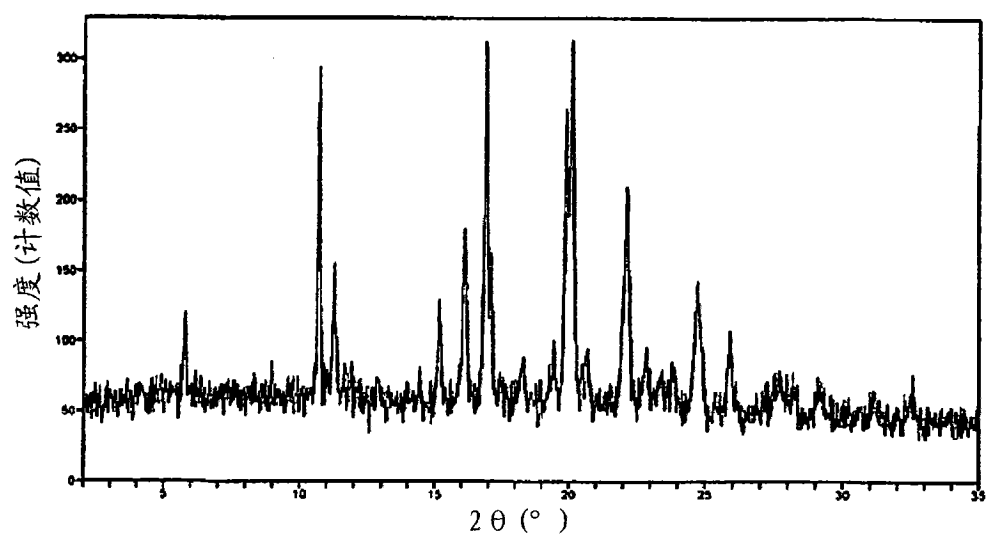


图 15

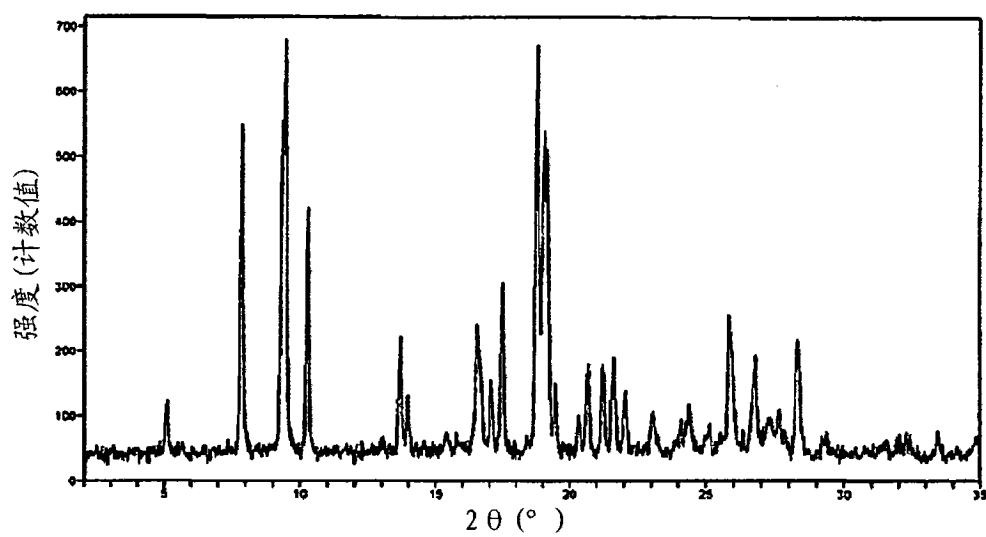


图 16

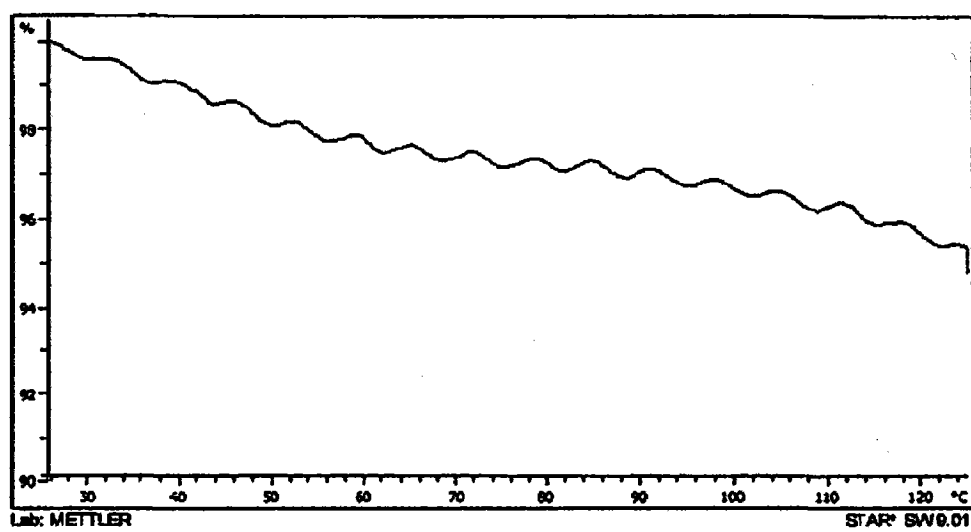


图 17

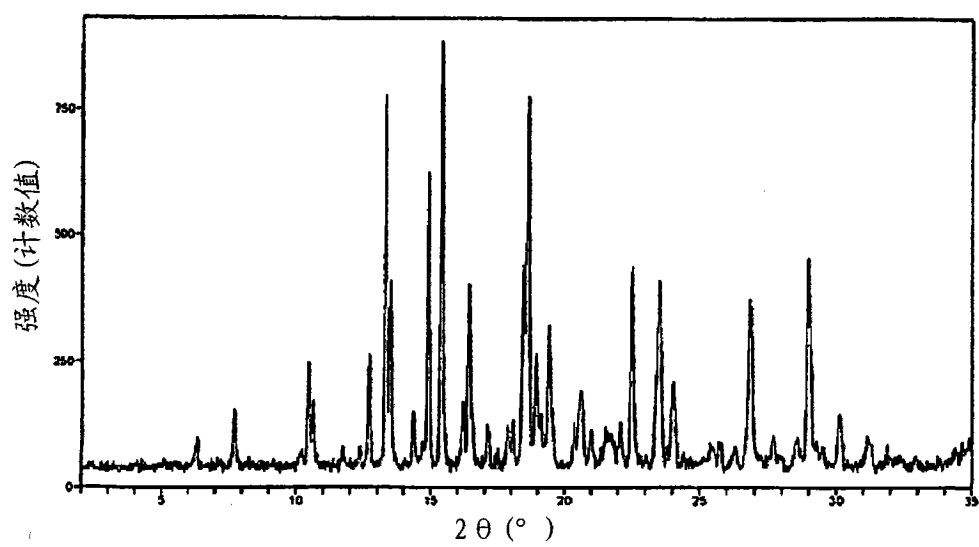


图 18

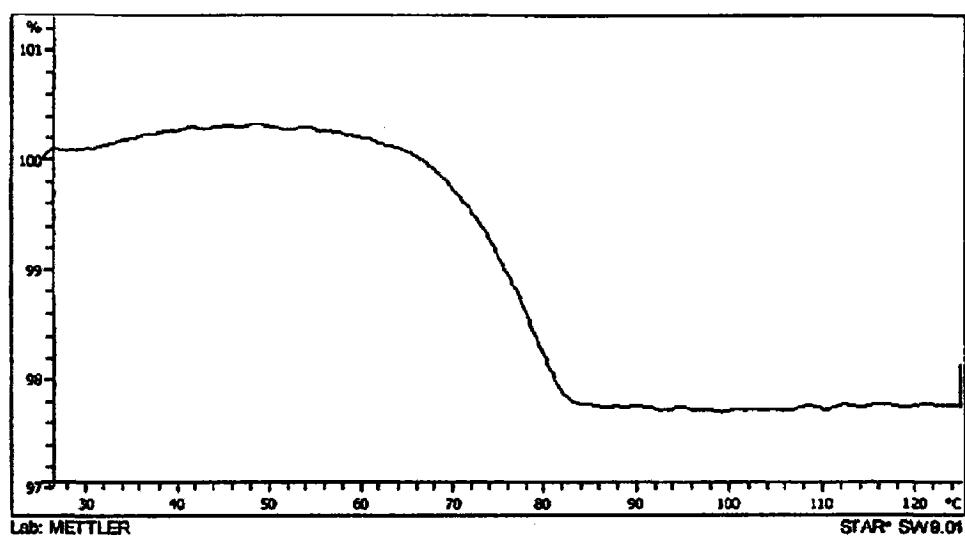


图 19

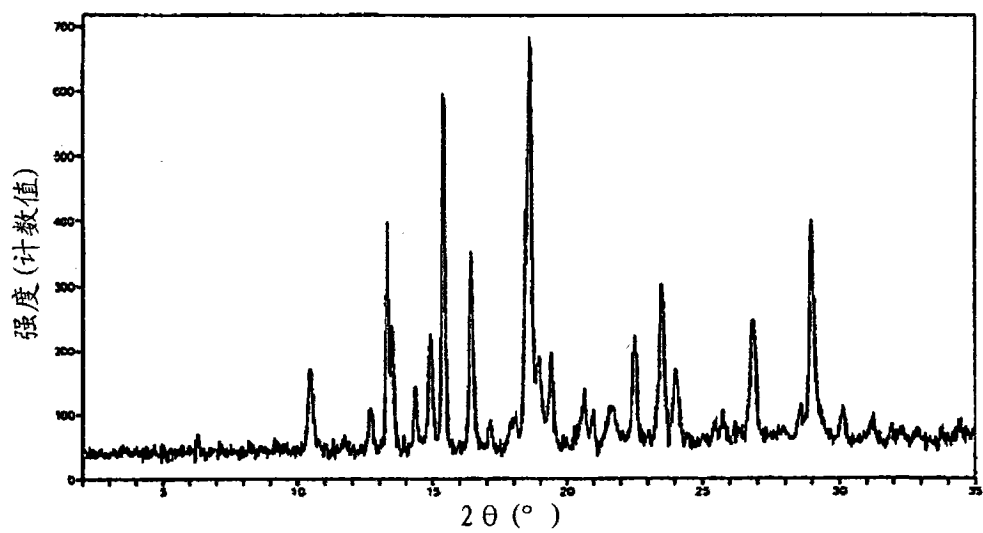


图 20

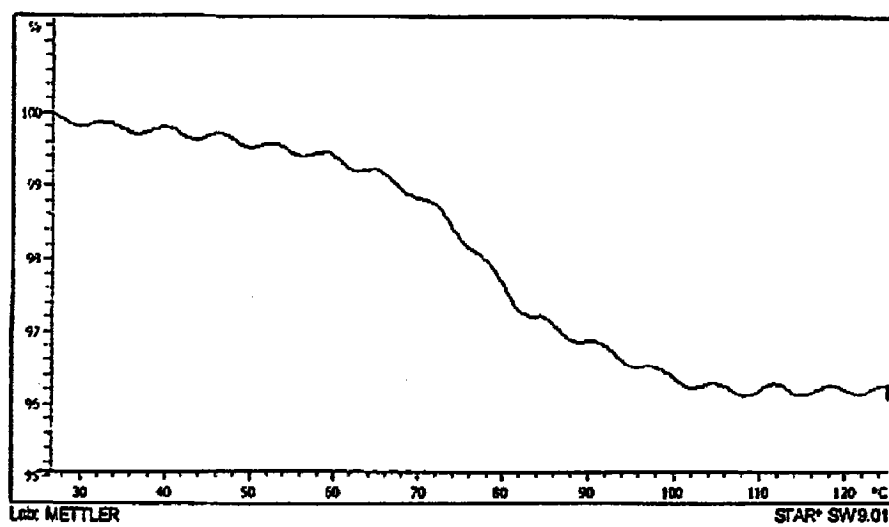


图 21

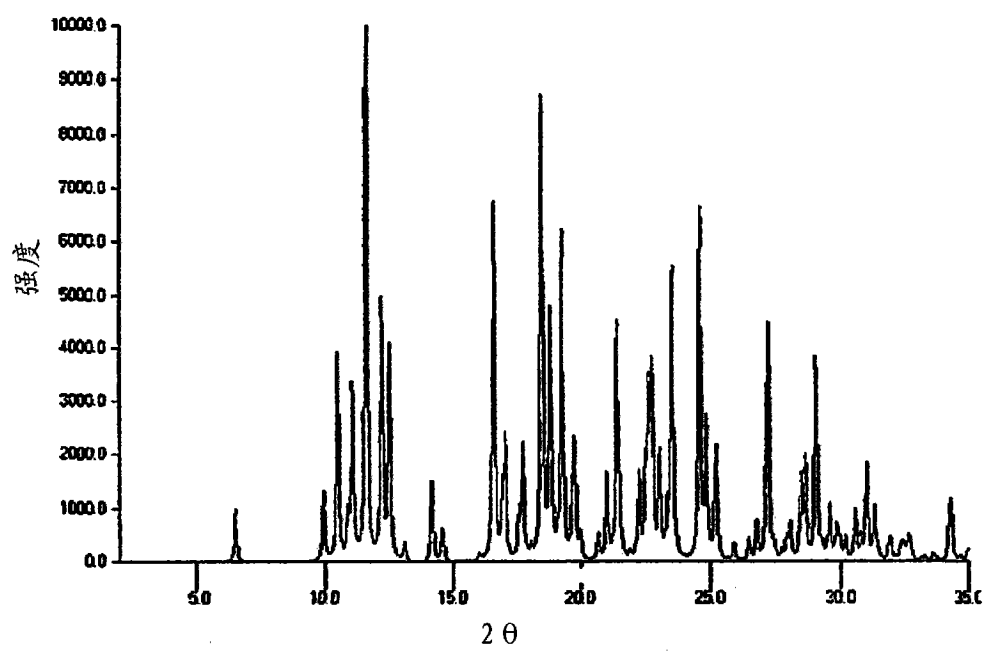


图 22

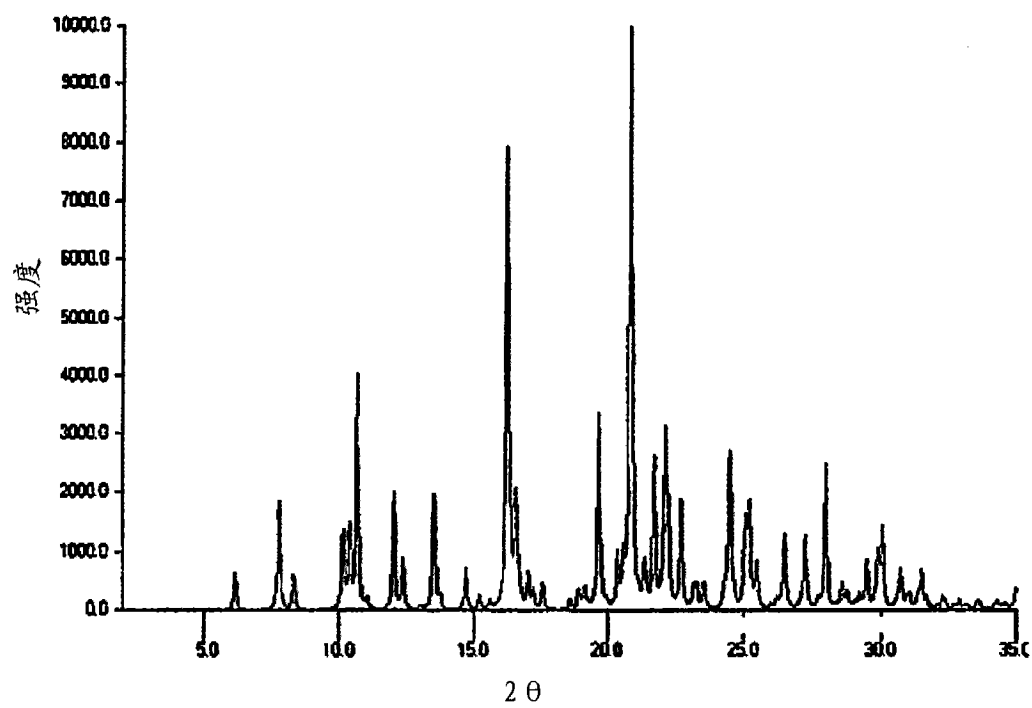


图 23