

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580019084.2

[51] Int. Cl.

C07D 209/42 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 5 月 16 日

[11] 公开号 CN 1964944A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 401/04 (2006.01)

[22] 申请日 2005.6.8

[21] 申请号 200580019084.2

[30] 优先权

[32] 2004. 6. 11 [33] GB [31] 0413087.8

[86] 国际申请 PCT/EP2005/052631 2005.6.8

[87] 国际公布 WO2006/029912 英 2006.3.23

[85] 进入国家阶段日期 2006.12.11

[71] 申请人 P. 安杰莱蒂分子生物学研究所

地址 意大利波梅齐亚

[72] 发明人 S. 科拉鲁索 I. 康特

J. 哈伯曼 F. 纳耶斯 S. 蓬兹

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 李炳爱

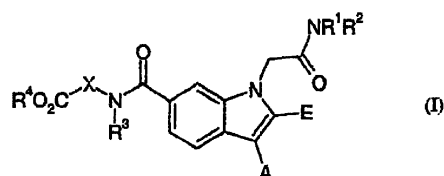
权利要求书 7 页 说明书 39 页

[54] 发明名称

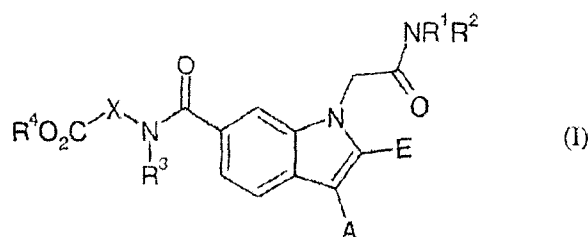
作为抗病毒药的吡啶衍生物

[57] 摘要

本发明涉及可用于预防和治疗丙型肝炎病毒感染的式(I)吡啶化合物及其可药用的盐,其中 R¹、R²、R³、R⁴、A、E 和 X 与文中定义相同。



1. 一种式 (I) 化合物或其可药用盐:



其中:

E 是氢, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-8} 环烷基或是一个含有至少一个芳族环并具有 5、6、9 或 10 个环原子的组成部分, 环原子中可任选地包括独立选自 N、O 和 S 的 1、2 或 3 个杂原子, 且该环可任选地在任何可取代的位置被基团 Q^1 和 Q^2 取代;

Q^1 是卤素, 羟基, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 芳基, 杂芳基, $CONR^aR^b$, $C_nH_{2n}NR^aR^b$, $-O-(CH_2)_{2-4}R^aR^b$, $-O-C_nH_{2n}CONR^aR^b$, $-O-C_nH_{2n}$ 芳基, $-O-C_nH_{2n}$ 杂芳基, $-O-CHR^cR^d$;

R^a 和 R^b 各自独立地选自氢, C_{1-4} 烷基和 $C(O)C_{1-4}$ 烷基;

或者 R^a 和 R^b 与它们连接的氮原子一起形成一个 4 至 7 个环原子的杂脂环, 该环可任选地被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代;

n 是 0、1、2 或 3;

R^c 和 R^d 各自独立地选自氢和 C_{1-4} 烷氧基;

或者 R^c 和 R^d 由选自 N、O 和 S 的杂原子连接, 形成一个 4-7 个环原子的杂脂环, 该环可任选地被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代;

其中该 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和芳基可任选地被卤素或羟基取代;

Q^2 是卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 其中该 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基可任选地被卤素或羟基取代;

或者 Q^1 和 Q^2 可以被一个键或选自 N、O 和 S 的一个杂原子连接, 形成一个 4-7 原子的环, 该环可任选地被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代;

A 是 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基, 该 C_{1-6} 烷基和 C_{2-6} 烯基可任选地被 C_{1-4}

烷氧基或最多达 5 个氟原子取代；或是一个 3-8 个环原子的非芳族环，该环可含有一个双键和/或可含有一个 O、S、SO、SO₂ 或 NH 部分，并可任选地被 1 或 2 个最多 2 个碳原子的烷基或被 1-8 个氟原子取代；或是一个非芳族的 4-8 个环原子的双环部分，该环可任选地被氟或羟基取代；

R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基，C₂₋₆ 烯基，C₁₋₆ 炔基，C₁₋₄ 烷氧基，C₃₋₈ 环烷基 C₁₋₄ 烷基，(CH₂)₀₋₃R⁸；

R^8 是芳基，杂芳基，NR^eR^f 或 Het；

Het 是有 4-7 个环原子的杂脂环，该环可含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子或含有一个基团 S(O)、S(O)₂、NH 或 NC₁₋₄ 烷基；

R^e 和 R^f 各自独立地选自氢，C₁₋₄ 烷基和 C(O)C₁₋₄ 烷基；

或者 R^e 、 R^f 和它们连接的氮原子一起形成一个 4-7 个环原子的杂脂环；

而且 R^1 和 R^2 可任选地被羟基、C₁₋₄ 烷基、=O、C(O)C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₈ 环烷基取代；

或者 R^1 、 R^2 和它们连接的氮原子形成一个有 4-7 个环原子的杂脂环，该环可任选地含有 1、2 或 3 个选自 O 和 S 的另外的杂原子或一个 S(O)、S(O)₂、NH 或 NR^g 基团，其中 R^g 是 C₁₋₄ 烷基或杂芳基，或者该杂脂环与一个 5 或 6 元的含氮杂脂环稠合或被其取代，后者可任选地螺接稠合，并可任选地被羟基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、(CH₂)₀₋₃NR^hR^j、芳基、杂芳基或者 -CH₂- 或 -CH₂CH₂- 亚烷基桥基取代，其中芳基和杂芳基可任选地被羟基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基取代；

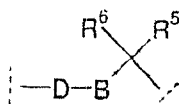
R^h 和 R^i 各自独立地选自氢，C₁₋₄ 烷基和 C(O)C₁₋₄ 烷基，

或者 R^h 、 R^j 和它们连接的氮原子一起形成一个可任选被 C₁₋₄ 烷基取代的有 4-7 个环原子的杂脂基；

R^3 是氢，C₁₋₆ 烷基或 C₂₋₆ 烯基；

R^4 是氢或 C₁₋₆ 烷基；

X 是



其中 R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基和 C_{1-4} 烷氧基；

或者 R^5 和 R^6 连接形成一个 C_{3-8} 环烷基；

B 是芳基，杂芳基， $CONR^7R^8$ ，可任选地被卤素， C_{1-4} 烷基， C_{2-4} 烯基或 C_{1-4} 烷氧基取代；

R^7 是氢或 C_{1-6} 烷基；

或者 R^7 与 R^5 和/或 R^6 连接，形成一个 5-10 元环，该环可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的，且该环可任选地被卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{1-4} 烷氧基取代；

R^8 是芳基或杂芳基；

或者 R^7 、 R^8 和它们连接的氮原子一起形成一个 5-10 元单或双环系，该环可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的，且该环可任选地被卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{1-4} 烷氧基取代；

D 是一个键， C_{1-6} 亚烷基， C_{2-6} 亚烯基， C_{2-6} 亚炔基，芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基可任选地被卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{2-4} 烯基取代。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 E 是一个含有至少一个芳族环并具有 5、6、9 或 10 个环原子的组成部分，环原子任选含有独立选自 N、O 和 S 的 1、2 或 3 个杂原子，该环可任选地被权利要求 1 中定义的基团 Q^1 和 Q^2 在任何可取代的位置上取代。

3. 权利要求 1 或权利要求 2 的化合物，其中 E 是一个 5 或 6 元芳族环，可任选含有选自 N、O 和 S 的 1、2 或 3 个杂原子，该环可任选地在任何可取代的位置上被权利要求 1 中定义的基团 Q^1 和 Q^2 取代。

4. 权利要求 1 至 3 中任一项的一种化合物，其中 A 是 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{3-8} 环烷基，可任选地被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代。

5. 权利要求 1 至 4 中任一项的一种化合物，其中 R^1 是氢、 C_{1-6} 烷基或 $(CH_2)_{0-3}R^8$ ，其中 R^8 同权利要求 1 中的定义。

6. 权利要求 1-5 中任一项的化合物，其中 R^2 是氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基。

7. 权利要求 1-4 中任一项的化合物，其中 R^1 、 R^2 和它们连接的氮原子形成一个 5 或 6 元杂脂环，该环可任选地含有另一个氧原子或基团 NR^6 ，其中 R^6 与权利要求 1 中定义相同，该环可任选地被 (CH_2)

$_{0-3}NR^hR^i$ 取代, 其中 R^h 和 R^i 与权利要求 1 中定义相同。

8. 权利要求 1-7 中任一项的化合物, 其中 R^3 是氢或 C_{1-4} 烷基。

9. 权利要求 1-8 中任一项的化合物, 其中 R^4 是氢或 C_{1-4} 烷基。

10. 权利要求 1-9 中任一项的化合物, 其中 R^5 是氢或 C_{1-4} 烷基。

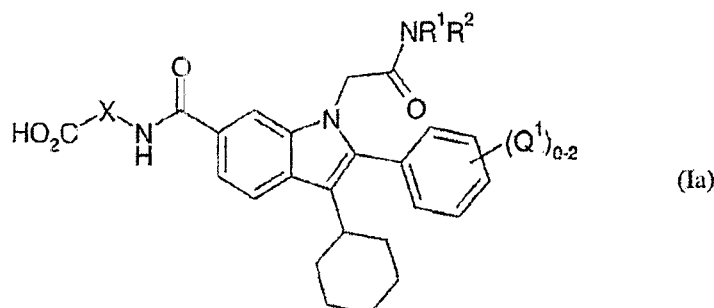
11. 权利要求 1-10 中任一项的化合物, 其中 R^6 是氢或 C_{1-4} 烷基。

12. 权利要求 1-9 中任一项的化合物, 其中 R^5 和 R^6 连接形成环丁基、环戊基或环己基。

13. 权利要求 1-12 中任一项的化合物, 其中 B 是杂芳基, $CONR^7$ 芳基或 $CONR^7$ 杂芳基, 可任选地被卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{1-4} 烷氧基取代。

14. 权利要求 1-13 中任一项的化合物, 其中 D 是一个键、 C_{1-4} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基或杂芳基。

15. 根据权利要求 1 的式 (Ia) 化合物或其可药用盐:



其中 Q^1 、 R^1 、 R^2 和 X 与权利要求中定义相同。

16. 根据权利要求 1 的化合物, 选自:

(2E)-3-{4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基]氨基]环戊基}羰基]氨基]苯基}丙烯酸,

(2E)-3-[4-((1-((3-环己基-1-[2-(吗啉-4-基-2-氧乙基)-2-苯基-1H-吡啶-6-基]羰基)氨基)环戊基]羰基)氨基)苯基]丙烯酸,

(2E)-3-[4-((1-((3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-6-基]羰基)氨基)环戊基]羰基)氨基)苯基]丙烯酸,

(2E)-3-(2-{1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基]氨基]环戊基}-1H-苯并咪唑-5-基)丙烯酸,

(2E)-3-[4-((1-((3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-(6-甲氧

基吡啶-3-基)-1H-吡啶-6-基|羰基}氨基)环戊基|羰基}氨基)苯基|丙烯酸,

(2E)-3-[4-({1-({3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-(1,3-噁唑-5-基)-1H-吡啶-6-基|羰基}氨基)环戊基|羰基}氨基)苯基|丙烯酸,

(2E)-3-{4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-环丙基-1H-吡啶-6-基|羰基}氨基)环戊基|羰基}氨基]苯基}丙烯酸;

(2E)-3-{4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基|羰基}氨基)环戊基|羰基}氨基]苯基}丙烯酸甲酯;

(2E)-3-[4-({1-({3-环己基-1-(2-{甲基[1-甲基哌啶-3-基|甲基}氨基]-2-氧乙基)-2-苯基-1H-吡啶-6-基|羰基}氨基)环戊基|羰基}氨基)苯基}丙烯酸,

(2E)-3-{4-[(1-[(2-(4-氯苯基)-3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-1H-吡啶-6-基|羰基}氨基)环戊基|羰基}氨基]苯基}丙烯酸,

(2E)-3-(4-{[N-({3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基|羰基)-N-甲基甘氨酸]氨基}苯基)丙烯酸,

5-[(1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基|羰基}氨基)环戊基|羰基}氨基]-3-甲基-1-苯并噁吩-2-羧酸,

(2E)-3-{4-[[N-({3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基|羰基)甘氨酸](甲基)氨基]苯基}丙烯酸,

4-{4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基|羰基}氨基)环戊基|羰基}氨基]苯基}-2-糠酸,

(2E)-3-[4-({1-({3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-(3-呋喃基)-1H-吡啶-6-基|羰基}氨基)环戊基|羰基}氨基)苯基|丙烯酸,

(2E)-3-(4-{3-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基|羰基}氨基]-2-氧哌啶-1-基}苯基)丙烯酸,

(2E)-3-{4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基|羰基}氨基)环戊基|羰基}氨基]苯基}丙烯酸,

(2E)-3-{4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(甘氨酸氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基|羰基}氨基)环戊基|羰基}氨基]苯基}丙烯酸,

(2E)-3-[4-({1-({3-环己基-1-(2-氧代-2-[(5-氧吡咯烷-2-基)甲基]氨基)乙基-2-苯基-1H-吡啶-6-基|羰基}氨基)环戊基|羰基}氨基)苯基}丙烯酸,

(2E)-3-(4-{[1-[(3-环己基-1-[2-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2-氧乙

基-2-苯基-1H-吡啶-6-基}羰基)氨基|环戊基}羰基)氨基|苯基}丙烯酸。

(2E)-3-{4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基}羰基)氨基|环戊基}羰基)氨基|苯基}丙烯酸,

(2E)-3-[1-[(1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基}羰基)氨基|环戊基}羰基)-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]丙烯酸,

(2E)-3-(4-[(1-[(3-环己基-1-[2-[(1,4-二噁烷-2-基甲基)氨基]-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基}羰基)氨基|环戊基}羰基)氨基|苯基}丙烯酸,

(2E)-3-{4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基}羰基)氨基|环戊基}羰基)氨基|苯基}丙烯酸,

(2E)-3-[4-[(1-[(3-环己基-1-[2-{2-[(二甲基氨基)甲基]吗啉-4-基}-2-氧乙基)-2-苯基-1H-吡啶-6-基}羰基)氨基|环戊基}羰基)氨基|苯基}丙烯酸,

(2E)-3-{4-[(1-[(3-环戊基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基}羰基)氨基|环戊基}羰基)氨基|苯基}丙烯酸,

(2E)-3-{4-[(1-[(3-环己基-1-[2-氧代-2-(3-吡咯烷-1-基哌啶-1-基)乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基}羰基)氨基|环戊基}羰基)氨基|苯基}丙烯酸,

(2E)-3-{4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-1H-吡啶-6-基}羰基)氨基|环戊基}羰基)氨基|苯基}丙烯酸,

(2E)-3-{4-[3-[3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基}羰基)氨基]-2-氧吡啶-1(2H)基|苯基}丙烯酸,

(2E)-3-{4-[3-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基}羰基)氨基]-4-甲基-2-氧吡啶-1(2H)-基|苯基}丙烯酸,

(2E)-3-[4-[(1-[(2-[(2-(乙酰氨基)乙基)氨基]-2-氧乙基)-3-环己基-2-苯基-1H-吡啶-6-基}羰基)氨基|环戊基}羰基)氨基|苯基}丙烯酸,

(2E)-3-{4-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-甲基-1H-吡啶-6-基}羰基)氨基|环戊基}羰基)氨基|苯基}丙烯酸,

(2E)-3-{4-[(1-[(3-环己基-2-{3-[(二甲基氨基)甲基|苯基]-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]1H-吡啶-6-基}羰基)氨基|环戊基}羰基)氨基|苯基}丙烯酸,

(2E)-3-{6-[(1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基}羰基)氨基|环戊基}羰基)氨基|吡啶-3-}丙烯酸,

(2E)-3-[4-[(3-环己基-2-环丙基-1-(2-吗啉-4-基-2-氧乙基)-1H-吡啶-

6-基}羰基)氨基|环戊基}羰基)氨基|苯基}丙烯酸,

(2E)-3-{4-[(1-[(3-环己基-2-环丙基-1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧乙基]-1H-吡啶-6-基}羰基)氨基|环戊基}羰基)氨基|苯基}丙烯酸;

以及它们的可药用的盐。

17. 权利要求 1-16 中任一项的化合物或其可药用盐用于治疗。

18. 权利要求 1-16 中任一项的化合物或其可药用盐在制造用于治疗或预防丙型肝炎病毒在人和动物中感染的药物方面的应用。

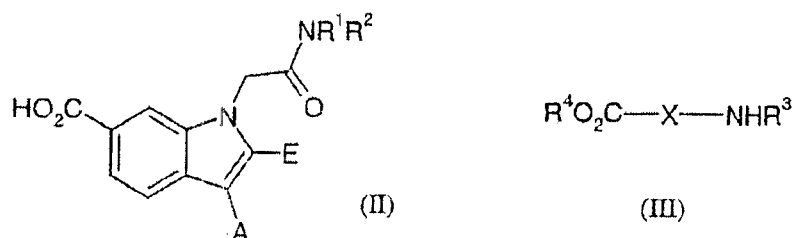
19. 一种药物组合物, 其中含有和一种可药用载体结合的权利要求 1 至 16 中任一项的一种化合物或其可药用盐。

20. 权利要求 19 的药物组合物, 其中还含有一种或多种用于治疗病毒感染的其它药物, 例如如抗病毒剂, 或免疫调节剂, 如 α -、 β -、 γ -干扰素。

21. 一种抑制丙型肝炎病毒聚合酶和/或治疗或预防由丙型肝炎病毒引起的疾病的方法, 该方法包括向患病的人或动物对象施用治疗或预防有效量的权利要求 19 或权利要求 20 中的药物组合物, 或权利要求 1-16 中任一项的一种化合物或其可药用的盐。

22. 一种制备药物组合物的方法, 包括将至少一种权利要求 1-16 中任一项的化合物或其可药用盐, 与一种或多种可药用的辅剂、稀释剂和载体, 以及/或一种或几种其它的治疗或预防活性药物混合。

23. 一种制备权利要求 1-16 中任一项的化合物的方法, 包括式 (II) 化合物与式 (III) 化合物反应:



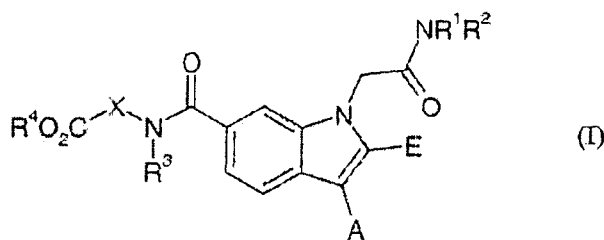
其中 R^1 、 R^2 、A、E、X、 R^3 和 R^4 与权利要求 1 中的定义相同。

作为抗病毒药的吲哚衍生物

本发明涉及吲哚化合物，含有它们的药物组合物，它们在预防和治疗丙型肝炎感染中的应用，以及制备这些化合物和组合物的方法。

丙型肝炎病毒（HCV）是病毒感染的原因。至少还没有治疗 HCV 感染的适当方法，但是认为抑制它在哺乳动物中，特别是人类中的 RNA 聚合酶会有好处。已发表的国际专利申请 WO 03/010140 和 WO 03/010141（Boehringer Ingelheim）提出吲哚衍生物作为 HCV 聚合酶的可能的抑制剂，并列举了几千种可能的化合物。然而，没有一份专利申请描述或建议其中的吲哚氮被烷基酰胺基取代的那类吲哚。

本发明提供了式（I）化合物及其可药用的盐：



其中：

E 是氢，C₁₋₆ 烷基，C₂₋₆ 烯基，C₂₋₆ 炔基，C₃₋₈ 环烷基或是一个含有至少一个芳族环并具有 5、6、9 或 10 个环原子的组成部分，环原子中可任选地包括独立选自 N、O 和 S 的 1、2 或 3 个杂原子，且该环可任选地在任何可取代的位置被基团 Q¹ 和 Q² 取代；

Q¹ 是卤素，羟基，C₁₋₄ 烷基，C₁₋₄ 烷氧基，芳基，杂芳基，CONR^aR^b，C_nH_{2n}NR^aR^b，-O-(CH₂)₂₋₄R^aR^b，-O-C_nH_{2n}CONR^aR^b，-O-C_nH_{2n} 芳基，-O-C_nH_{2n} 杂芳基，-O-CHR^cR^d；

R^a 和 R^b 各自独立地选自氢，C₁₋₄ 烷基和 C(O)C₁₋₄ 烷基；

或者 R^a 和 R^b 与它们连接的氮原子一起形成一个 4 至 7 个环原子的杂脂环，该环可任选地被卤素、羟基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基取代；

n 是 0、1、2 或 3；

R^c 和 R^d 各自独立地选自氢和 C₁₋₄ 烷氧基；

或者 R^c 和 R^d 由选自 N、O 和 S 的杂原子连接，形成一个 4-7 个环原子的杂脂环，该环可任选地被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代；

其中该 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和芳基可任选地被卤素或羟基取代；

Q^2 是卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，其中该 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基可任选地被卤素或羟基取代；

或者 Q^1 和 Q^2 可以被一个键或选自 N、O 和 S 的一个杂原子连接，形成一个 4-7 原子的环，该环可任选地被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代；

A 是 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基，该 C_{1-6} 烷基和 C_{2-6} 烯基可任选地被 C_{1-4} 烷氧基或最多达 5 个氟原子取代；或是一个 3-8 个环原子的非芳族环，该环可含有一个双键和/或可含有一个 O、S、SO、SO₂ 或 NH 部分，并可任选地被 1 或 2 个最多 2 个碳原子的烷基或被 1-8 个氟原子取代；或是一个非芳族的 4-8 个环原子的双环部分，该环可任选地被氟或羟基取代；

R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{1-6} 炔基， C_{1-4} 烷氧基， C_{3-8} 环烷基 C_{1-4} 烷基， $(CH_2)_{0-3}R^8$ ；

R^8 是芳基，杂芳基， NR^eR^f 或 Het；

Het 是有 4-7 个环原子的杂脂环，该环可含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子或含有一个基团 S(O)、S(O)₂、NH 或 NC_{1-4} 烷基；

R^e 和 R^f 各自独立地选自氢， C_{1-4} 烷基和 $C(O)C_{1-4}$ 烷基；

或者 R^e 、 R^f 和它们连接的氮原子一起形成一个 4-7 个环原子的杂脂环；

而且 R^1 和 R^2 可任选地被羟基、 C_{1-4} 烷基、=O、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基或 C_{3-8} 环烷基取代；

或者 R^1 、 R^2 和它们连接的氮原子形成一个有 4-7 个环原子的杂脂环，该环可任选地含有 1、2 或 3 个选自 O 和 S 的另外的杂原子或一个 S(O)、S(O)₂、NH 或 NR^g 基团，其中 R^g 是 C_{1-4} 烷基或杂芳基，或者该杂脂环与一个 5 或 6 元的含氮杂脂环稠合或被其取代，后者可任选地螺接稠合，并可任选地被羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $(CH_2)_{0-3}NR^hR^j$ 、芳基、杂芳基或者 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 亚烷基桥基取代，其中芳基和杂芳基可任选地被羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代；

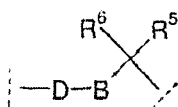
R^h 和 R^i 各自独立地选自氢, C_{1-4} 烷基和 $C(O)C_{1-4}$ 烷基,

或者 R^h 、 R^i 和它们连接的氮原子一起形成一个可任选被 C_{1-4} 烷基取代的有 4-7 个环原子的杂脂基;

R^3 是氢, C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基;

R^4 是氢或 C_{1-6} 烷基;

X 是



其中 R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基和 C_{1-4} 烷氧基;

或者 R^5 和 R^6 连接形成一个 C_{3-8} 环烷基;

B 是芳基, 杂芳基, $CONR^7R^8$, 可任选地被卤素, C_{1-4} 烷基, C_{2-4} 烯基或 C_{1-4} 烷氧基取代;

R^7 是氢或 C_{1-6} 烷基;

或者 R^7 与 R^5 和/或 R^6 连接, 形成一个 5-10 元环, 该环可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的, 且该环可任选地被卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{1-4} 烷氧基取代;

R^8 是芳基或杂芳基;

或者 R^7 、 R^8 和它们连接的氮原子一起形成一个 5-10 元单或双环系, 该环可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的, 且该环可任选地被卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{1-4} 烷氧基取代;

D 是一个键, C_{1-6} 亚烷基, C_{2-6} 亚烯基, C_{2-6} 亚炔基, 芳基或杂芳基, 其中芳基或杂芳基可任选地被卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{2-4} 烯基取代。

在一类优选的式 (I) 化合物中, E 是一个含至少一个芳族环并拥有 5、6、9 或 10 个环原子的组成部分, 环原子中可任选含有 1、2 或 3 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子, 该环可任选地在任何可被取代的位置被先前定义的基团 Q^1 和 Q^2 取代;

在一类更优选的式 (I) 化合物中, E 是一个 5 或 6 元芳族环, 任选地包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子, 该环可任选地在任何可取代的位置被先前定义的基团 Q^1 和 Q^2 取代。

优选 E 是一个 6 元芳族环，任选含有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子，该环可任选地被先前定义的基团 Q^1 和 Q^2 取代。更优选的是，E 是任选含有 1 或 2 个 N 原子的 6 元环，例如苯基、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基，该环可任选地被先前定义的基团 Q^1 和 Q^2 取代。最优选的是，E 是任选被先前定义的基团 Q^1 和 Q^2 取代的苯基、2-吡啶基或 3-吡啶基。特别是，E 代表任选被先前定义的基团 Q^1 和 Q^2 取代的苯基。

还优选 E 是一个任选含有 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元芳族环，该环可任选地被先前定义的基团 Q^1 和 Q^2 取代。更优选 E 是含 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元环，例如 2-咪唑基、3-咪唑基、2-噁吩基、3-噁吩基、吡唑基和咪唑基，该环可任选地被先前定义的基团 Q^1 和 Q^2 取代。最优选的是，E 是可任选被先前定义的基团 Q^1 和 Q^2 取代的 3-咪唑基、2-噁吩基或吡唑基。特别是，E 代表任选被先前定义的 Q^1 和 Q^2 基团取代的 3-咪唑基。

在另一类优选的式 (I) 化合物中，E 是 C_{3-8} 环烷基。优选 E 是 C_{3-6} 环烷基。更优选 E 是环丙基、环丁基或环戊基。最优选的是，E 代表环丙基。

Q^1 优选是卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。更优选的是， Q^1 代表氟、氯、甲基或甲氧基。最优选的是， Q^1 是氯或甲氧基。

在一类优选的式 (I) 化合物中，A 是 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{3-8} 环烷基，其中 A 可任选地被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代。优选 A 是可任选被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{3-8} 环烷基，优选环戊基或环己基，更优选是环己基。

A 优选是未被取代的或是被氟、氯、甲基或甲氧基取代。更优选 A 是未被取代的。

在一类优选的式 (I) 化合物中， R^1 是氢、 C_{1-6} 烷基或 $(CH_2)_{0-3}R^8$ ，其中 R^8 的定义如前。

当 R^1 是 $(CH_2)_{0-3}R^8$ 时，优选 R^1 是 CH_2Het ，其中 Het 的定义如前。优选 Het 是一个 5 或 6 元杂脂环，其中含基团 NC_{1-4} 烷基，优选 NMe。

R^1 优选是 C_{1-6} 烷基，更优选是 C_{1-4} 烷基，最优选是甲基。

在一类优选的式 (I) 化合物中， R^2 是氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基。优选 R^2 是氢或甲基。更优选 R^2 是甲基。

在又一类优选的式(I)化合物中, R^1 、 R^2 和它们连接的N原子形成一个5或6元杂脂环, 该环可任选地含有另一个氧原子或一个基团 NR^g , 其中 R^g 的定义同前, 该环可任选地被 $(CH_2)_{0-3}NR^hR^i$ 取代, 其中 R^h 和 R^i 的定义同前, 优选 NR^hR^i 或者 $CH_2NR^hR^i$ 。

优选 R^h 是 C_{1-4} 烷基, 更优选是甲基。

优选 R^i 是 C_{1-4} 烷基, 更优选是甲基。

优选该杂脂环是吗啉基。

在一类优选的式(I)化合物中, R^3 是氢或 C_{1-4} 烷基。优选 R^3 是氢或甲基。更优选 R^3 是氢。

在一类优选的式(I)化合物中, R^4 是氢或 C_{1-4} 烷基。优选 R^4 是氢或甲基。更优选 R^4 是氢。

在一类优选的式(I)化合物中, R^5 是氢或 C_{1-4} 烷基。优选 R^5 是氢。

在又一类优选的式(I)化合物中, R^6 是氢或 C_{1-4} 烷基。优选 R^6 是氢。

在另一类优选的式(I)化合物中, R^5 和 R^6 连接形成一个环丁基、环戊基或环己基。优选 R^5 和 R^6 连接形成一个环戊基。

在一类优选的式(I)化合物中, B是杂芳基、 $CONR^7$ 芳基或 $CONR^7$ 杂芳基, 可任选地被卤素, C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{1-4} 烷氧基取代。优选杂芳基是吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、咪唑基、苯并噻吩基或苯并咪唑基。

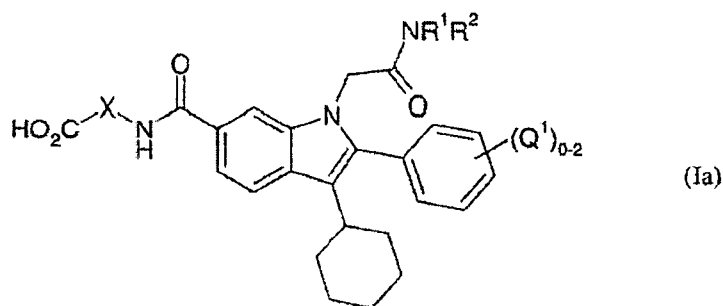
优选B是未被取代的或是被 C_{1-4} 烷基、特别是被甲基取代的。更优选B是未被取代的。

当 R^7 存在时, 优选 R^7 是氢或 C_{1-4} 烷基。更优选 R^7 是氢或甲基。最优选 R^7 是氢。

当 R^7 存在时, 还优选 R^7 与 R^5 连接形成一个5、6或8元环, 该环可任选地被卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{1-4} 烷氧基取代。优选 R^7 与 R^5 连接形成一个6元环。

在一类优选的式(I)化合物中, D是一个键、 C_{1-4} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基或杂芳基。优选D是一个键、 C_2 -亚烯基或呋喃基。更优选D是 C_2 -亚烯基。

本发明的一组优选的化合物是式(Ia)化合物及其可药用的盐:



其中 Q^1 、 R^1 、 R^2 和 X 与对于式 (I) 的定义相同。

优选 Q^1 不存在。

优选 R^1 是 C_{1-6} 烷基，更优选是 C_{1-4} 烷基，最优选是甲基。

优选 R^2 是 C_{1-6} 烷基，更优选是甲基。

优选 R^5 是氢。

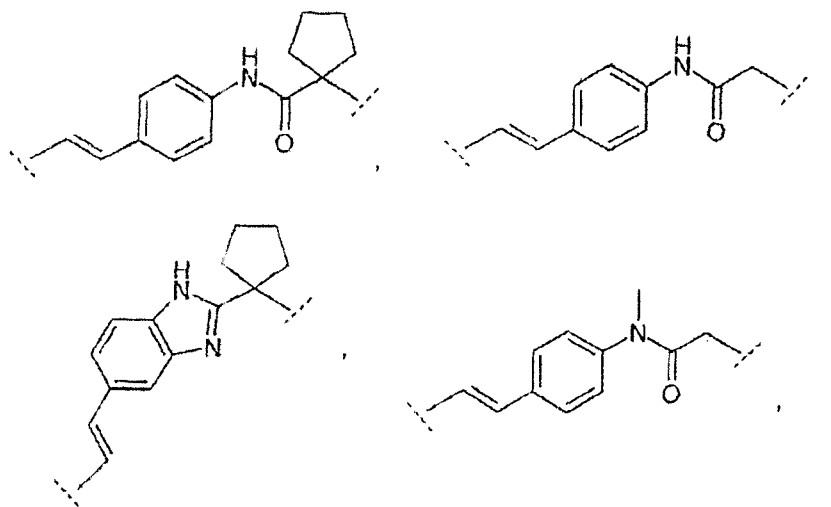
优选 R^6 是氢。

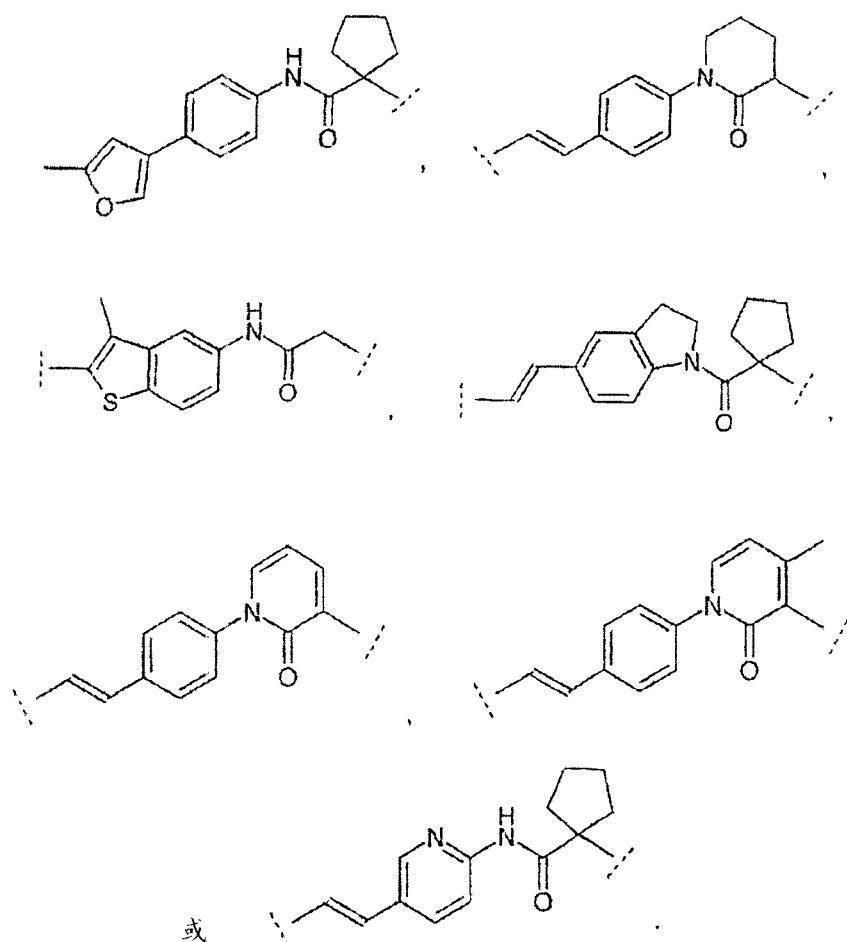
优选 R^5 和 R^6 连接形成一个环丁基、环戊基或环己基，更优选形成环戊基。

优选 B 是 $CONR^7R^8$ ，更优选是 $CONR^7$ 芳基或 $CONR^7$ 杂芳基，最优选是 $CONR^7$ 芳基，特别是 $CONR^7$ 苯基，其中 R^7 和 R^8 与对式 (I) 的定义相同。 R^7 优选是氢。

优选 D 是一个键或 C_2 -亚烯基。

优选 X 是：





当任何变量在式 (I) 中或在任何取代基中出现不止一次时, 其每次出现时的定义与其他各次出现时的定义无关。

在本文中作为基团或基团的一部分使用的术语“烷基”或“烷氧基”意味着该基团是直链或支链的。合适的烷基基团的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基。合适的烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

本文中提到的环烷基可以代表例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。合适的环烷基烷基可以是例如环丙基甲基。

这里作为基团或基团的一部分使用的术语“烯基”和“炔基”意味着该基团是直链或支链。合适的烯基的实例包括乙烯基和烯丙基。合适的炔基是乙炔基和炔丙基。

本文中使用的术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘。优选的卤素是氟和氯。

本文中作为基团或基团的一部分使用的术语“芳基”是指芳族碳环。合适的芳基实例包括苯基和萘基。

本文中作为基团或基团的一部分使用的术语“杂芳基”是指含有1-4个选自N、O和S的杂原子的5-10元杂芳族环系。这些基团的具体实例包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、三嗪基、四唑基、𫏓𫏖基、苯并噻吩基、苯并咪唑基和喹啉基。

在化合物或基团被称作“可任选被取代的”情形，可以存在一个或多个取代基。任选存在的取代基不受特别的限制，例如可以选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₃₋₇环烷基、C₃₋₇杂环烷基、芳基、芳基(C₁₋₆)烷基、杂芳基、杂芳基(C₁₋₆)烷基、C₁₋₆烷氧基、芳氧基、芳基(C₁₋₆)烷氧基、杂芳氧基、杂芳基(C₁₋₆)烷氧基、氨基、硝基、卤素、羟基、羧基、甲酰基、氰基和三卤甲基。另外，任选存在的取代基可以以各式各样的方式，直接地或者经过连接基团附接在它们取代的化合物或基团上，所述连接基团的实例包括：胺、酰胺、酯、醚、硫醚、磺酰胺、硫酰胺、亚砷、脲、硫脲和尿烷。适当时，任选存在的取代基本身可以被另一取代基取代，后者与前者直接连接，或是经过例如以上示例说明的连接基团连接。

在本发明范围内的具体化合物包括：

(2E)-3-[4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-𫏓𫏖-6-基)羰基)氨基]环戊基]羰基)氨基]苯基]丙烯酸，

(2E)-3-[4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(吗啉-4-基-2-氧乙基)-2-苯基-1H-𫏓𫏖-6-基]羰基)氨基)环戊基]羰基)氨基]苯基]丙烯酸，

(2E)-3-[4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-(4-甲氧基苯基)-1H-𫏓𫏖-6-基]羰基)氨基)环戊基]羰基)氨基]苯基]丙烯酸，

(2E)-3-(2-[1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-𫏓𫏖-6-基)羰基)氨基]环戊基]-1H-苯并咪唑-5-基)丙烯酸，

(2E)-3-[4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-𫏓𫏖-6-基]羰基)氨基)环戊基]羰基)氨基]苯基]丙烯酸，

(2E)-3-[4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-(1,3-噁唑-5-基)-1H-𫏓𫏖-6-基]羰基)氨基)环戊基]羰基)氨基]苯基]丙烯酸，

(2E)-3-{4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-环丙基-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]环戊基}羰基)氨基]苯基}丙烯酸;

以及它们的可药用的盐。

属于本发明范围内的其它化合物包括:

(2E)-3-{4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]环戊基}羰基)氨基]苯基}丙烯酸甲酯;

(2E)-3-[4-[(1-[(3-环己基-1-(2-{甲基[1-甲基哌啶-3-基]甲基}氨基)-2-氧乙基)-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]环戊基}羰基)氨基]苯基}丙烯酸,

(2E)-3-{4-[(1-[(2-(4-氯苯基)-3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]环戊基}羰基)氨基]苯基}丙烯酸,

(2E)-3-(4-{[N-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基]-N-甲基甘氨酸]氨基}苯基)丙烯酸,

5-[(1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]环戊基}羰基)氨基]-3-甲基-1-苯并噻吩-2-羧酸,

(2E)-3-{4-[[N-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基]甘氨酸](甲基)氨基]苯基}丙烯酸,

4-{4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]环戊基}羰基)氨基]苯基}-2-糠酸,

(2E)-3-[4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-(3-呋喃基)-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]环戊基}羰基)氨基]苯基}丙烯酸,

(2E)-3-(4-{3-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]-2-氧哌啶-1-基}苯基)丙烯酸,

(2E)-3-{4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]环戊基}羰基)氨基]苯基}丙烯酸,

(2E)-3-{4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(甘氨酸氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]环戊基}羰基)氨基]苯基}丙烯酸,

(2E)-3-[4-[(1-[(3-环己基-1-(2-氧代-2-[(5-氧吡咯烷-2-基)甲基]氨基)乙基)-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]环戊基}羰基)氨基]苯基}丙烯酸,

(2E)-3-(4-{[1-[(3-环己基-1-{2-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]环戊基}羰基)氨基]苯基}丙烯酸。

(2E)-3-{4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]环戊基}羰基)氨基]苯基}丙烯酸,

(2E)-3-[1-[(1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]环戊基}羰基)-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]丙烯酸,

(2E)-3-(4-{[(1-[(3-环己基-1-[2-[(1,4-二噁烷-2-基甲基)氨基]-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]环戊基}羰基)氨基]苯基}丙烯酸,

(2E)-3-{4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]环戊基}羰基)氨基]苯基}丙烯酸,

(2E)-3-[4-[(1-[(3-环己基-1-(2-{[(二甲基氨基)甲基]吗啉-4-基}-2-氧乙基)-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]环戊基}羰基)氨基]苯基}丙烯酸,

(2E)-3-{4-[(1-[(3-环戊基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]环戊基}羰基)氨基]苯基}丙烯酸,

(2E)-3-{4-[(1-[(3-环己基-1-[2-氧代-2-(3-吡咯烷-1-基哌啶-1-基)乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]环戊基}羰基)氨基]苯基}丙烯酸,

(2E)-3-{4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]环戊基}羰基)氨基]苯基}丙烯酸,

(2E)-3-{4-[3-[3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]-2-氧吡啶-1(2H)基]苯基}丙烯酸,

(2E)-3-{4-[3-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]-4-甲基-2-氧吡啶-1(2H)-基]苯基}丙烯酸,

(2E)-3-[4-[(1-[(2-{[2-(乙酰氨基)乙基]氨基}-2-氧乙基)-3-环己基-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]环戊基}羰基)氨基]苯基}丙烯酸,

(2E)-3-{4-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-甲基-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]环戊基}羰基)氨基]苯基}丙烯酸,

(2E)-3-{4-[(1-[(3-环己基-2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]环戊基}羰基)氨基]苯基}丙烯酸,

(2E)-3-{6-[(1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]环戊基}羰基)氨基]吡啶-3-基}丙烯酸,

(2E)-3-[4-[(3-环己基-2-环丙基-1-(2-吗啉-4-基-2-氧乙基)-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]环戊基}羰基)氨基]苯基}丙烯酸,

(2E)-3-{4-[(1-[(13-环己基-2-环丙基-1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧乙基]-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]环戊基}羰基)氨基]苯基}丙烯酸;

以及它们的可药用的盐。

为了用于医药,式(I)化合物的盐应是无毒的可药用盐。然而,其它的盐可能在制备本发明化合物或其无毒的可药用盐中 useful。本发明化合物的合适的可药用盐包括酸加成盐,它们可以例如通过将本发明化合物的溶液与一种可药用的酸的溶液混合来制备,酸的实例包括盐酸、富马酸、对甲苯磺酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸、磷酸或硫酸。胺基的盐还可以包括季铵盐,其中胺基氮原子带有合适的有机基团,例如烷基、烯基、炔基或芳烷基部分。另外,当本发明化合物带有酸性组成部分时,其合适的可药用盐可以包括金属盐,例如碱金属盐,如钠或钾盐;以及碱土金属盐,例如钙或镁盐。

盐可以用常规方法形成,例如使游离碱形式的产物与一当量或多当量的合适酸在该盐于其中不溶解的溶剂或介质中反应,或在溶剂例如水中反应,然后在真空下或利用冷冻干燥将溶剂去除,或者在合适的离子交换柱上将现有的盐的阴离子交换成另一阴离子。

本发明在其范围内包括以上式(I)化合物的前药。一般来说,这些前药应是式(I)化合物的功能性衍生物,它容易在体内转化成所要的式(I)化合物。例如,在 H.Bundgard 主编的“Design of Prodrugs”(Elsevier,1985)中描述了合适的前药衍生物的选择和制备的常规步骤。

前药可以是生物活性物质(“母药”或“母体分子”)的药理上失活的衍生物,它需要在体内转化以便释放出活性药物,并具有比母药分子更好的输运性能。体内转化可以是一些代谢过程的结果,例如羧酸、磷酸或硫酸酯的化学水解或酶促水解,或是敏感官能团的还原或氧化。

本发明在其范围内包括式(I)化合物及其盐的溶剂化物,例如水合物。

本发明在其范围内还包括式(I)化合物的任何对映体、非对映体、几何异构体和互变异构体。应当清楚,所有这些异构体及其混合物均包括在本发明的范围之内。

本发明还提供了式(I)化合物或其可药用盐用于治疗。

在另一方面,本发明提供了以上定义的式(I)化合物或其可药用

盐在制造用于治疗或预防丙肝病毒在人或动物中的感染的药物方面的应用。

本发明的再一方面提供了一种药物组合物，其中含有与可药用的载体结合的以上定义的式(I)化合物或其可药用的盐。该组合的可以是任何合适的形式，这取决于预期的施药方法。例如，可以是用于口服的片剂、胶囊或液体形式，或是用于非肠道给药的溶液剂或混悬剂。

药物组合物还可任选地包含一种或多种用于治疗病毒感染的其它药物，例如抗病毒药，或是一种免疫调节剂，例如 α -、 β -或 γ -干扰素。

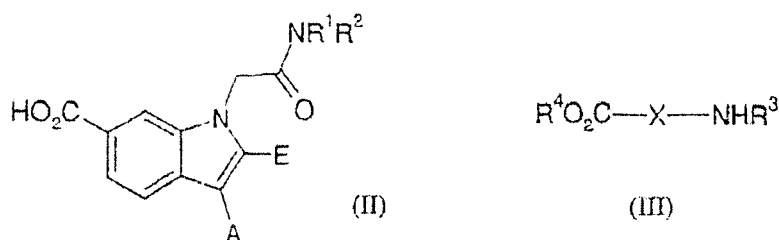
在另一方面，本发明提供了一种抑制丙型肝炎病毒聚合酶和/或治疗或预防由丙型肝炎病毒引起的疾病的方法，该方法包括对患有该病症的人或动物（优选哺乳动物）对象施用治疗或预防有效量的上述药物组合物或上述式(I)化合物，或其可药用的盐。“有效量”是指足以使治疗对象受益或至少引起该对名胜状况改变的某个数量。

化合物施用时的用药速度取决于多种因素，包括所用的具体化合物的活性，该化合物的代谢稳定性和作用时间长短，患者的年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食习惯、用药方式和时间、排泄速度，联合给药情况，具体病症的严重性，以及接受治疗的宿主的特殊情况。合适的用药水平可以是每天大约0.02至5或10g，口服剂量则要高2-5倍。例如每Kg体重每天1-3次用药10-50mg化合物可能适宜。合适的数值可用常规试验选定。化合物可以单独服用，或是与其它治疗药物同时或顺序服用。例如，可以与本领域普通技术人员已知的有效数量的抗病毒药、免疫调节剂、抗感染药或疫苗联合给药。可以用任何合适的方式服药，包括口服、静脉内、皮肤或皮下用药。可以将该化合物直接施用于合适的部位，或者按照以特定部位（例如某类细胞）为靶位的方式给药。合适的靶向方法是早已知道的。

本发明的另一方面提供了一种制备药物组合物的方法，包括将至少一种以上定义的式(I)化合物或其可药用的盐，与一种或多种可药用的辅剂、稀释剂或载体以及/或一种或多种治疗或预防活性药物相混合。

本发明还提供了一种制备式(I)化合物的方法。

根据通用方法(A)，式(I)化合物可通过式(II)化合物与式(III)化合物反应制备：



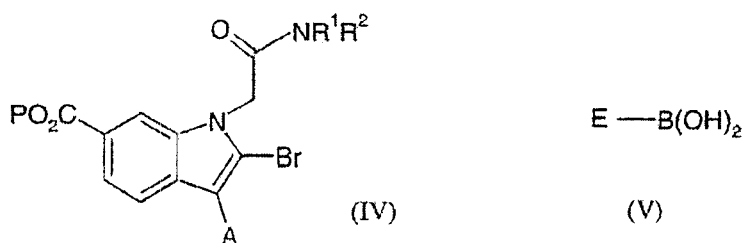
其中 R^1 、 R^2 、 A 、 E 、 X 、 R^3 和 R^4 与对式 (I) 的定义相同。该反应宜在偶联剂，例如六氟磷酸 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓，和碱（例如二异丙基乙胺）存在下于溶剂中进行。

合适的溶剂包括二甲基甲酰胺和二氯甲烷。

在所附的实施例中将会发现合适步骤的进一步细节。例如，式 (I) 化合物可以用本领域已知的合成方法转化成其它的式 (I) 化合物。

式 (II) 和式 (III) 化合物的或是本领域熟知的，或是可以用本领域普通技术人员熟知的常规方法，使用例如所附实施例中叙述的步骤，或显而易见的替代步骤来制备。

例如，式 (III) 化合物可以通过式 (IV) 化合物与式 (V) 化合物反应来制备：

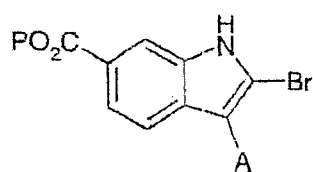


其中 R^1 、 R^2 、 A 和 E 与对式 (I) 的定义相同， P 是合适的保护基团。

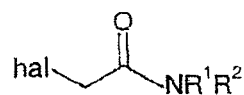
反应在 $Pd(O)$ 催化剂存在下于典型的 Suzuki 反应条件下进行。

其它的取代咪唑可以通过本领域技术人员熟知的 Fisher 咪唑法制备。

式 (IV) 化合物可以通过式 (VI) 化合物与式 (VII) 化合物反应制备：



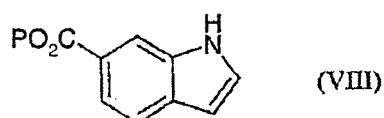
(VI)



(VII)

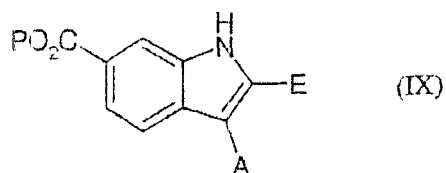
其中 A、 R^1 和 R^2 与对式 (I) 的定义相同，P 是一个合适的保护基团，hal 是一个卤原子，优选氯或溴。该反应通过用去质子剂（例如氢化钠）处理式 (VI) 化合物，随后加入式 (VII) 化合物来进行。

其中 A 是环己基的式 (VI) 化合物可以由式 (VIII) 化合物制备：



(VIII)

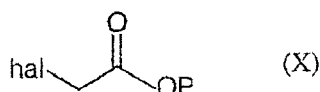
其中 P 是合适的保护基团。用一种去质子剂，例如甲醇钠和环己酮，在合适的溶剂如甲醇中，将式 (VIII) 化合物在 3 位上烷基化。然后将烷基化产物氢化以除去环己烯基团的双键。合适的氢化条件包括在催化剂如 Pearlman 催化剂存在下使用氢。随后将氢化过的产物在咪唑环的 2 位用合适的溴化剂如 NBS 溴化。式 (VI) 化合物随后与以上描述的式 (VII) 化合物，或者可以与式 (V) 化合物，在对于制备式 (II) 化合物所述的条件下反应，制备式 (IX) 化合物：



(IX)

式 (IX) 化合物随后可以与式 (VII) 化合物在对于制备式 (IV) 化合物所述的条件下反应，作为制备式 (II) 化合物的一种替代方法。

作为得到式 (VII) 化合物的另一方法，可以使用式 (X) 化合物：



其中 P 是合适的保护基团, hal 是卤原子, 优选氯或溴。保护基团在合适的条件下除去, 这取决于该基团的性质。合适的去酯化条件可包括酸或碱水解或氢化。然后可以用 HNR^1R^2 将羧酸转化成酰胺。

在以上任何合成序列期间, 可能需要或希望保护有关的任何分子上的敏感或活性基团。这可以利用常规的保护基团完成, 例如在 *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; 和 *T.W.Green & P.G.W.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3rd edition, 1999 中提到的那些。保护基团可以在方便的后继步骤中用本领域已知的方法除去。

以下实施例是本发明的示例说明。

本发明化合物在酶抑制试验 (实施例 i) 和基于细胞的次基因组复制试验 (实施例 ii) 中, 试验对依赖于 HCV RNA 的 RNA 聚合酶 (NS5B) 的抑制活性。本发明化合物在酶试验中 IC_{50} 一般低于 $1\mu\text{m}$, 在基于细胞的试验中几个实施例的 EC_{50} 低于 $0.5\mu\text{m}$ 。

i) 体外 HCV NS5B 酶抑制试验

WO 96/37619 描述了从受编码该酶的重组杆状病毒感染的昆虫细胞产生重组 HCV RdRp 的方法。用 RNA 作为模板, 纯化的酶显示出具有体外 RNA 聚合酶活性。该参考文献描述了一种用 poly(A) 和 oligo(V) 作为引物或杂聚模板的聚合试验法。通过测定酸不溶性放射性定量确定结合的氘化 UTP 或 NTP。本发明采用这种试验筛选了作为 HCV RdRp 的抑制剂的上述各种化合物。

放射性 UMP 的结合测量如下: 标准反应 ($50\mu\text{l}$) 在缓冲液中进行, 其中含有 20mM tris/HCl pH7.5, 5mM MgCl_2 , 1mM DTT, 50mM NaCl, 0.03% N-辛基葡糖苷, $1\mu\text{Ci} [^3\text{H}]\text{-UTP}$ (40 Ci/mmol, NEN), 10 μM UTP 和 10 $\mu\text{g/ml}$ poly(A) 或者 5 μM NTP 和 5 $\mu\text{g/ml}$ 杂聚模板。在用 poly(A) 模板工作的试验中加入 Oligo(U)₁₂ (1 $\mu\text{g/ml}$, Genset) 作为引物。最终的 NS5B 酶浓度为 5nM。组装顺序为: 1) 化合物, 2) 酶, 3) 模板/引物, 4) NTP。在 22 $^{\circ}\text{C}$ 温育 1 小时后, 加入 50 μl 的 20% TCA 使反应停止,

并将样品加在 DE 81 滤器上。用含 1M Na₂HPO₄/NaH₂PO₄ 的 5% TCA (pH7.0) 充分洗滤膜, 用水冲洗, 然后用乙酶洗, 空气干燥, 在内烁计数器上测量滤膜结合的放射性。在不同浓度的上述各化合物存在下进行此试验, 以便能利用下式确定 IC₅₀ 值:

$$\text{残留的活性}\% = 100 / (1 + [I] / IC_{50})^S$$

其中 [I] 是抑制剂浓度, “S” 是抑制曲线的斜率

ii) 基于细胞的 HCV 复制试验

稳定保持次基因组 HCV 复制的细胞克隆用以下方法得到: 用与 Lohmann 等 (1999) 描述的 I₃₇₇ neo/NS3-3'/wt (EMBL-基因库 No.AJ 242652) 相同的 RNA 复制子转染 Huh-7 细胞, 随后用硫酸新霉素进行选择 (G 418)。用 ELISA 试验, 通过测定 NS3 的表达监测病毒复制, 该试验直接在生长于 96 孔微型板中的细胞上进行(细胞-酶联免疫吸附测定法), 使用抗 NS3 单克隆抗体 10E 5/24 (如已公布的国际专利申请 WO 02/59321 所述)。细胞以每孔 10⁴ 个细胞的密度植入 96 孔板中, 最终体积为 0.1ml DMEM/10% FCS。植入后 2 小时, 加入 50μl 的含 3 倍浓度抑制剂的 DMEM/10% FCS, 将细胞温育 96 小时, 然后用冰冷的异丙醇固定 10 分钟。每种条件均有双试验样, 用平均的吸收值进行计算。将细胞用 PBS 洗两次, 用在 PBS 中的 5% 脱脂奶粉+0.1% Triton x-100+0.02% SDS(PBSTS) 封闭, 然后在 4℃ 下与稀释在奶/PBSTS 中的 10 E5/24 单克隆抗体一起温育。用 PBSTS 洗 5 次后, 将细胞与稀释在奶/PBSTS 中的与碱性磷酸酶缀合的 Fc 特异性抗鼠 IgG(Sigma) 一起在室温下温育 3 小时。在象上面一样又洗一次后, 用对硝基苯基磷酸二钠底物 (Sigma) 将反应体系显色, 不时测定在 405/620nm 处的吸收。为了计算, 使用当不加抑制剂下温育时样品吸收值处在 1-1.5 的那些数据组。通过将数据与 Hill 公式拟合, 计算出将 NS3 的表达降低 50% 的抑制剂浓度 (IC₅₀)。

$$\text{抑制分数} = 1 - (A_i - b) / (A_0 - b) = [I]^n / ([I]^n + IC_{50})$$

其中:

A_i=补加了所示抑制剂浓度的 HBI10 细胞的吸收值

A₀=不加抑制剂温育的 HBI10 细胞的吸收值

b=以同一密度值入同一微型板、且不加抑制剂温育的 Huh-7 细胞的吸收值。

n =Hill 系数。

iii) 通用步骤

所有溶剂均由商业来源 (Fluka, puriss) 得到, 使用前未作进一步纯化。除了常规的去保护和偶联步骤外, 反应均在氮气氛下烘箱干燥 (110℃) 的玻璃器皿中进行。有机萃取液用硫酸钠干燥, 并在减压操作的旋转蒸发仪上浓缩 (在滤除干燥剂之后)。按已发表的步骤在硅胶上进行急骤层析 (W.C.Still 等, J.Org.Chem.1978, 43, 2923) 或在半自动急骤层析系统上用预填充柱进行。

试剂通常直接由供应商得到 (并原样使用), 但少数化合物是使用公司自用的藏品。在后一情形, 该试剂容易用科学文献中已报道的或是本领域技术人员已知的常规合成步骤得到。

^1H NMR 谱用在 (报道的) 300-600 MHz 频率下操作的 Bur Ker AM 系列谱仪记录。与不可交换的质子 (和可见场合下的可交换的质子) 相应的信号的化学位移 (δ) 按照相对于四甲基硅烷的 ppm 记录, 并以残余溶剂峰作为参照进行测定。将信号依以下次序列表: 多重性 (s, 单峰; d, 双峰; t, 三峰; q, 四重峰; m, 多重峰; b, 宽峰, 及其组合); 偶合常数, 用 Hz 表示; 质子数目。质谱 (Ms) 数据用以负 (ES^-) 或正 (ES^+) 离子化模式操作的 Perkin Elmer API 100 得到, 结果只用母体离子的质荷比 (m/z) 报道。制备规模的 HPLC 分离在一台装有 Waters 486 吸收检测器的分离型 Waters Delta Prep 4000 上进行, 或在一台 Gilson 制备系统上进行。在所有情形, 均用都含有 0.1% TFA 的线性梯度的水和乙腈洗脱化合物, 流速为 15-25ml/分。

在实施例、示意图和表中使用以下缩写:

DCM: 二氯甲烷; DIEA: 二异丙基乙胺; DME: 二甲氧基乙烷; DMF: 二甲基甲酰胺; DMSO: 二甲基亚砷; eq: 当量; EtOAc: 乙酸乙酯; Et_2O : 乙醚; EtOH: 乙醇; h: 小时; HATU: 六氟磷酸 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓; Me: 甲基; MeCN: 乙腈; MeOH: 甲醇; min: 分; NBS: N-溴代丁二酰亚胺; PE: 石油醚; ph: 苯基; RP-HPLC: 反相高压液体色谱; RT: 室温; TEA: 三氟乙酸; THF: 四氢呋喃; TMS: 三甲基甲硅烷基。

实施例 1: (2E)-3-{4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(2-二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]环戊基}羰基)氨基]苯基}丙

烯酸的制备

步骤 1: 3-环己-1-烯-1-基-1H-吡啶-6-羧酸

向吡啶-6-羧酸甲酯的 MeOH 溶液 (1.7M) 加入环己酮 (3.0 当量), 随后在 20 分钟内分批加入 100mL 的 30% NaOMe/MeOH 溶液 (6.0 当量)。形成的混合物在室温下搅拌 45 分钟, 回流 8 小时。加水, 将混合物在室温下搅拌到所有固体溶解。减压除去有机溶剂, 在 0℃ 下缓慢加入浓盐酸将水相的 pH 调节至 1。过滤分离沉淀, 然后用水洗至水的 pH 达到 6-7。高真空下干燥, 得到标题化合物, 为米黄色固体 (100%)。

¹H
NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 300 K) δ 1.49-1.98 (m, 8H), 6.22 (bs, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.64 (d, *J* 7.6, 1H), 7.75 (d, *J* 7.6, 1H), 8.02 (s, 1H), 11.39 (s, 1H); MS (ES⁺) *m/z* 242 (M+H)⁺.

步骤 2: 3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

将 3-环己烯基-1H-吡啶-6-羧酸 (得自步骤 1) 在 THF/MeOH (1:1, v/v) 中的溶液 (0.5M) 于 Pd(OH)₂/C (0.1 当量, 20%) 上在 60psi 下氢化 14 小时。在硅藻土垫上过滤除去催化剂, 将滤液蒸发至干, 得到 3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸 (90%), 为白色固体。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 300 K) δ 1.20-1.53 (m, 5H), 1.70-1.87 (m, 3H), 1.90-2.02 (m, 2H), 2.69-2.86 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.55-7.65 (m, 2H), 8.0 (s, 1H), 11.40 (s, 1H); MS (ES⁺) *m/z* 244 (M+H)⁺.

将上述化合物在 MeOH 中的溶液 (0.4M) 于 0℃ 下用亚硫酸二氯 (0.5 当量) 处理, 回流 24 小时。减压除去挥发物, 得到标题化合物 (100%) 固体。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 300 K) δ 1.22-1.53 (m, 5H), 1.70-1.86 (m, 3H), 1.90-2.02 (m, 2H), 2.69-2.86 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.55-7.70 (m, 2H), 8.05 (s, 1H); MS (ES⁺) *m/z* 258 (M+H)⁺.

步骤 3: 2-溴-3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

室温下向 3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯 (得自步骤 2) 在 CCl₄ 中

的溶液 (0.4M) 于 1 小时内分批加入刚结晶的 NBS (1.1 当量)。形成的混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后用水洗 3 次, 用硫代硫酸钠饱和水溶液洗 2 次。分相后, 水相用 EtOAc 回洗, 合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥后蒸发。将形成的棕色固体溶在热的 DCM 中, 经硅胶垫快速过滤。用 DCM 作为洗脱剂, 得到标题化合物固体 (49.6%)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 300 K) δ 1.32-1.48 (m, 3H), 1.65-1.99 (m, 7H), 2.69-2.89 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 7.59 (d, J 7.6, 1H), 7.75 (d, J 7.6, 1H), 7.92 (s, 1H), 12.02 (br s, 1H); MS (ES^+) m/z 337 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

步骤 4: 3-环己基-2-苯基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

向 2-溴-3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯 (得自步骤 3) 在 DME 和 EtOH (3:1, v/v) 中的 0.2M 溶液依次加入苯基硼酸 (1.2 当量) 和 2M Na_2CO_3 水溶液 (8.5 当量)。超声 30 分钟将该混合物脱气, 然后加入 $\text{Pd}(\text{pph}_3)_4$ (0.1 当量), 将混合物再超声脱气 30 分钟。在 90°C 和氮气下搅拌反应混合物 6 小时, 然后冷却至室温。加水, 滤出固体。用 Et_2O 洗以得到标题化合物 (49%)。合并的母液和反应溶剂一起用水 (150mL) 洗, 分相后将有机相用 Na_2SO_4 干燥并蒸发至干。残留的固体自沸腾 CHCl_3 中重结晶, 得到更多的标题化合物 (38%, 总产率 87%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 300 K) δ 1.21-1.48 (m, 3H), 1.65-1.80 (m, 5H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.79-2.95 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 7.2-7.34 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.51-7.60 (m, 3H), 7.60 (d, J 7.6, 1H), 7.84 (d, J 7.6, 1H), 8.00 (s, 1H); MS (ES^+) m/z 334 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

步骤 5: 3-环己基-2-苯基-1H-吡啶-6-羧酸叔丁酯

将 3-环己基-2-苯基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯 (步骤 4) 溶于 THF 中 (0.2M), 用 KOH 水溶液 (2 当量, 1M 溶液) 处理。将形成的混合物在 80°C 加热 4 小时, 然后冷却至室温。混合物用水稀释, 用 EtOAc 萃取 2 次。将水相用 1M 盐酸酸化至 pH 2, 然后用 DCM 和 EtOAc 萃取。用 Na_2SO_4 干燥后蒸发, 留下灰色粉末, 将其溶于 DCM 中 (0.3M), 一次加入 $\text{N,N}'$ -二异丙基亚氨基氨基甲酸叔丁酯 (2 当量), 将混合物搅拌过夜。此时加入另一份 2 当量的亚氨基氨基甲酸酯, 将此多相混

合物再搅拌 24 小时。蒸发后得到白色粉末，将其加到装有硅胶的柱子上。用 PE/EtOAc (10:1) 洗脱，得到标题化合物，为灰白色固体。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ 1.30-1.47 (m, 3H), 1.62 (s, 9H), 1.74-1.96 (m, 5H), 1.99-2.16 (m, 2H), 2.95 (t, *J* 12.4, 1H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.49-7.61 (m, 4H), 7.74 (d, *J* 8.6, 1H), 7.84 (d, *J* 8.6, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.11 (bs, 1H). MS (ES⁺) *m/z* 376 (M+H)⁺.

步骤 6: 3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-羧酸

将 3-环己基-2-苯基-1H-吡啶-6-羧酸叔丁酯 (步骤 5) 溶于 DMF 中 (0.18M)。加入 NaH (矿物油中的 60% 悬浮液, 1.5 当量)，将形成的反应物混合物于室温下搅拌 5 分钟，然后在 50℃ 再搅拌 5 分钟。使溶液达到室温，然后逐滴加入纯净的 2-氯-N,N-二甲基乙酰胺 (1.6 当量)。1 小时后分析 RP HPLC 指示起始物已转化完全。用 EtOAc 稀释该混合物，然后用水 (3×) 和盐水洗。用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发，得到无色的固体，将其用急骤层析法在硅胶上纯化，用 PE/EtOAc (3:1, 然后 2:1) 作为洗脱剂。将得到的无色固体立即溶在 DCM 和 TFA 的混合物中 (0.05M, 1:1, v/v)。室温下搅拌 30 分钟后，减压除去溶剂，高真空下干燥后得到标题化合物，为浅黄色泡沫状物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 300 K) δ 1.12-1.31 (m, 3H), 1.60-1.75 (m, 5H), 1.80-1.92 (m, 2H), 2.53-2.59 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 4.84 (s, 2H), 7.31 (d, *J* 6.4, 2H), 7.48-7.53 (m, 3H), 7.64 (d, *J* 8.4, 1H), 7.81 (d, *J* 8.4, 1H), 7.92 (s, 1H); MS (ES⁺) *m/z* 405 (M+H)⁺

步骤 7: (2E)-3-(4-[(1-氨基环戊基)羰基]氨基)苯基)丙烯酸乙酯

将 1-[(苄氧基)羰基]氨基}环戊烷羧酸溶在 DMF 中 (0.2M)。加入 HATU (1 当量) 和三乙胺 (3 当量)，随后加肉桂酸乙酯 (0.95 当量)。将形成的混合物在 40℃ 搅拌 48 小时，蒸发掉 DCM，形成的油状物溶于 EtOAc 中，用 HCl (3×)、水、NaHCO₃ 饱和水溶液 (2×) 和盐水洗。用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发，得到橙色固体，将其用急骤层析法

在硅胶上纯化，用 PE/EtOAc (2.5:1, 含 1% EtOH) 作为洗脱剂。将得到的固体立即溶在 DCM 中 (0.1M)，室温下逐滴加入三氟甲磺酸 (5 当量)。室温下 5 分钟后，将该红色混合物倒入 NaHCO₃ 水溶液中。分离出有机相，水相用 DCM 萃取 4 次，合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥。蒸发后得到标题化合物，为灰白色固体，不作进一步纯化直接使用。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 300 K) δ 1.26 (t, *J* 7.1, 3H), 1.48-1.61 (m, 2H), 1.63-1.87 (m, 4H), 1.96-2.10 (m, 2H), 4.18 (q, *J* 7.1, 2H), 6.53 (d, *J* 16.0, 1H), 6.60-7.30 (bs, 3H), 7.59 (d, *J* 16.0, 1H), 7.67 (d, *J* 8.5, 2H), 7.76 (d, *J* 8.5, 2H); MS (ES⁺) *m/z* 303 (M+H)⁺.

步骤 8: (2E)-3-{4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基]氨基]环戊基}羰基)氨基]苯基}丙烯酸

将 3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-羧酸 (步骤 6) 在 DMF 中的溶液 (0.1M) 用 DIPEA (2 当量)、HATU (1.1 当量) 和 (2E)-3-(4-[(1-氨基环戊基)羰基]氨基)苯基)丙烯酸乙酯 (步骤 7, 1.1 当量) 处理。在 25℃ 搅拌该溶液 12 小时，然后在 50℃ 24 小时。该混合物用 EtOAc 稀释，随后依次用 HCl (2×, 1N)、NaOH (2×, 1N) 和盐水洗。有机层用 Na₂SO₄ 干燥，浓缩得到油状物，将其溶在 THF 和 MeOH 的混合物中 (0.5M, 2:1, v/v)。加入 NaOH (2 当量, 1N)，形成的混合物在 50℃ 搅拌 1 小时。将反应混合物用 EtOAc 稀释，然后用 HCl (2×, 1N) 和盐水洗，用 Na₂SO₄ 干燥。蒸发后得到灰白色泡沫状物，将其用 RP-HPLC 纯化 (柱: Waters X-terra C18, 19×150mm, 5 微米, 流速 20mL/分)，冷冻干燥后得到白色粉状标题化合物 (45%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 300 K) δ 1.11-1.39 (m, 3H), 1.60-1.96 (m, 11H), 2.03-2.17 (m, 2H), 2.28-2.40 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 4.84 (s, 2H), 6.40 (d, *J* 16.0, 1H), 7.32 (d, *J* 6.4, 2H), 7.46-7.55 (m, 4H), 7.59 (d, *J* 8.4, 2H), 7.65 (d, *J* 8.4, 2H), 7.71 (d, *J* 8.2, 1H), 7.80 (d, *J* 8.2, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 12.1 (bs, 1H). MS (ES⁺) *m/z* 661 (M+H)⁺.

作为第二级分，得到 (2E)-3-{4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基]氨基]环戊基}羰基)氨基]苯基}丙烯酸甲酯 (4%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 300 K) δ 1.10-1.40 (m, 3H), 1.60-1.97 (m, 11H), 2.03-2.16 (m, 2H), 2.28-2.40 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.83 (s, 2H), 6.51 (d, J 16.0, 1H), 7.32 (d, J 6.5, 2H), 7.47-7.53 (m, 3H), 7.54 (d, J 16.0, 1H), 7.58-7.69 (m, 4H), 7.71 (d, J 8.4, 1H), 7.80 (d, J 8.4, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.69 (s, 1H). MS (ES+) m/z 675 (M+H) $^+$.

实施例 2: (2E)-3-[4-({[1-({[3-环己基-1-[2-(吗啉-4-基-2-氧乙基)-2-苯基-1H-吡啶-6-基]羰基}氨基)环戊基]羰基}氨基)苯基]丙烯酸的制备

按照实施例 1 中所述步骤,但是在步骤 6 中使用 4-(氯乙酰)吗啉代替 2-氯-N,N-二甲基乙酰胺,在冷冻干燥后得到标题化合物(42%),为无色粉末。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 330 K) δ 1.15-1.39 (m, 3H), 1.61-1.95 (m, 11H), 2.07-2.20 (m, 2H), 2.29-2.42 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 3.33-3.41 (m, 4H), 3.41-3.52 (m, 4H), 4.86 (s, 2H), 6.38 (d, J 16.0, 1H), 7.33 (d, J 7.4, 2H), 7.47-7.56 (m, 4H), 7.58 (d, J 8.7, 2H), 7.63 (d, J 8.7, 2H), 7.67 (d, J 8.4, 1H), 7.79 (d, J 8.4, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 9.56 (s, 1H). MS (ES+) m/z 703 (M+H) $^+$.

实施例 3: (2E)-3-[4-({[1-({[3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-6-基]羰基}氨基)环戊基]羰基}氨基)苯基]丙烯酸的制备

步骤 1: 2-溴-1-(2-叔丁氧基-2-氧乙基)-3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

将 2-溴-3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯在 DMF 中的溶液 (0.1M) 于 0℃ 下用 NaH (1.3 当量) 处理,然后在 25℃ 搅拌 1 小时。该溶液用溴乙酸叔丁酯 (1.2 当量) 处理并在 25℃ 搅拌 12 小时。将混合物用 EtOAc 稀释,依次用 HCl (1N) 和溴洗。将干燥的有机相浓缩,残留物在硅胶上用急骤层析法纯化 (5:95 EtOAc/PE),得到标题化合物 (83%),为无色固体。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ 1.31-1.53 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.64-2.02 (m, 7H), 2.77-2.96 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.68 (dd, J 8.4, 1.2, 1H), 7.84 (d, J 8.4, 1H), 8.16 (d, J 1.2, 1H); MS (ES^+) m/z 452 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

步骤 2: 1-(2-叔丁氧基-2-氧乙基)-3-环己基-2-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

2-溴-1-(2-叔丁氧基-2-氧乙基)-3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯(步骤 1)在 DME 和 EtOH (5:2) 中的溶液 (0.1M) 用 4-甲氧基苯基硼酸 (1.5 当量) 处理。加入 Na_2CO_3 水溶液 (2N, 8.5 当量), 将溶液脱气, 然后用 $\text{Pd}(\text{pph}_3)_4$ (0.1 当量) 处理。将该混合物在 80℃ 加热 2 小时, 然后冷却并用 EtOH 和盐水稀释。分离出有机相, 干燥并减压浓缩。残余物经硅胶过滤纯化 (5:95 的 EtOAc/PE), 得到标题化合物固体 (80%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 300K) δ 1.13-1.38 (m, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.61-1.96 (m, 7H), 2.55-2.67 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.73 (s, 2H), 7.11 (d, J 8.6, 2H), 7.27 (d, J 8.6, 2H), 7.69 (dd, J 8.4, 1.1, 1H), 7.86 (d, J 8.4, 1H), 8.06 (d, J 1.1, 1H).

步骤 3: [3-环己基-6-(甲氧基羰基)-2-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-1-基]乙酸

将 1-(2-叔丁氧基-2-氧乙基)-3-环己基-2-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯(步骤 2)在 1:1 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ 混合物中的 0.4M 溶液于 25℃ 下搅拌 4 小时。将混合物浓缩, 残余物用 Et_2O 研制, 得到固体形式的标题化合物 (95%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 300K) δ 1.13-1.36 (m, 3H), 1.62-1.95 (m, 7H), 2.56-2.67 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 7.12 (d, J 8.6, 2H), 7.28 (d, J 8.6, 2H), 7.69 (dd, J 8.5, 1.2, 1H), 7.86 (d, J 8.5, 1H), 8.02 (d, J 1.2, 1H), 12.98 (bs, 1H).

步骤 4: 3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-6-羧酸

[3-环己基-6-(甲氧基羰基)-2-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-1-基]乙酸(步骤 3)在 CH_2Cl_2 中的溶液 (0.04M) 用 DIPEA (4 当量)、

HATU (2 当量) 和盐酸二甲胺 (1.5 当量) 处理。将溶液在 25℃ 搅拌 12 小时。该混合物用 EtOAc 稀释, 然后依次用 HCl 水溶液 (1N)、NaOH (2N) 和盐水洗。将干燥过的有机相浓缩, 残余物溶在 1:1 的 THF/H₂O 混合物中。形成的溶液 (0.05M) 用 KOH 水溶液 (1N, 4 当量) 处理, 然后在 70℃ 搅拌 16 小时。将混合物减压浓缩, 残余物用 HCl 水溶液 (1N) 处理, 并用 EtOAc 萃取。干燥过的有机相用盐水洗, 干燥后浓缩, 得到标题化合物固体 (91%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 300K) δ 1.14-1.35 (m, 3H), 1.63-1.98 (m, 7H), 2.54-2.65 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 7.09 (d, *J* 8.6, 2H), 7.25 (d, *J* 8.6, 2H), 7.66 (d, *J* 8.4, 1H), 7.82 (d, *J* 8.4, 1H), 7.92 (s, 1H), 12.45 (br s, 1H); MS (ES⁺) *m/z* 435 (M+H)⁺.

步骤 5: (2E)-3-[4-({1-({3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-6-基}羰基)氨基}环戊基)羰基)氨基]苯基]丙烯酸

将 3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-6-羧酸(步骤 4)在 DMF 中的 0.04M 溶液用 DIPEA (3 当量)、HATU (2 当量) 和 (2E)-3-(4-[(1-氨基环戊基)羰基]氨基)苯基]丙烯酸乙酯 (1.1 当量) 处理。将溶液在 25℃ 搅拌 12 小时。混合物用 EtOAc 处理, 然后依次用 HCl 水溶液 (1N)、NaOH (2N) 和盐水洗。将干燥过的有机层浓缩, 残余物溶在 1:1 的 THF/H₂O 溶液中。形成的溶液用 LiOH-水合物 (3 当量) 处理, 在 50℃ 搅拌 5 小时。将混合物减压浓缩, 残余物用 HCl 水溶液 (1N) 处理。用 HPLC 纯化 (固定相: Water Symmetry C18 19×300mm), 得到标题化合物 (11%) 固体。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 300K) δ 1.11-1.40 (m, 3H), 1.62-1.91 (m, 11H), 2.05-2.16 (m, 2H), 2.28-2.44 (m, 2H), 2.50-2.62 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.83 (s, 2H), 6.40 (d, *J* 16.0, 1H), 7.08 (d, *J* 8.6, 2H), 7.24 (d, *J* 8.6, 2H), 7.52 (d, *J* 16.0, 1H), 7.60 (d, *J* 8.3, 2H), 7.66 (d, *J* 8.3, 2H), 7.71 (d, *J* 8.3, 1H), 7.78 (d, *J* 8.3, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 12.40 (br s, 1H); MS (ES⁺) *m/z* 691 (M+H)⁺.

实施例 4: (2E)-3-(2-{1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基}羰基)氨基]环戊基}-1H-苯并咪唑-5-基)丙烯

酸的制备

步骤 1: (2E)-3-(4-氯-3-硝基苯基)丙烯酸甲酯

向 4-氯-3-硝基肉桂酸在甲醇/DCM 混合物 (1:1, v/v) 中的溶液 (0.09M) 缓慢加入三甲基甲硅烷基重氮甲烷在己烷中的 2M 溶液 (4 当量), 直至黄色不再褪去, 表明重氮甲烷过量。将形成的混合物蒸发。向残余物中加入 PE, 滤出形成的沉淀, 真空干燥, 得到标题化合物 (97%) 固体。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz; DMSO- d_6 , 300 K) δ 3.75 (s, 3H), 6.86 (d, J 16, 1H), 7.73 (d, J 16, 1H), 7.84 (d, J 8.4, 1H), 8.08 (d, J 8.4, 1H), 8.48 (s, 1H); MS (ES $^+$) m/z 242 (M+H) $^+$.

步骤 2: (2E)-3-(4-氨基-3-硝基苯基)丙烯酸甲酯的制备

在 140℃ 向 (2E)-3-(4-氯-3-硝基苯基)丙烯酸甲酯 (步骤 1, 1 当量) 在 DMSO 中的溶液 (0.4M) 鼓入氨气 6 小时。将反应混合物冷却至室温, 用氮脱气, 倒入冰冷的水中。滤出形成的沉淀, 用冷水洗, 真空干燥, 得到标题化合物 (89%) 固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO- d_6 , 300 K) δ 3.70 (s, 3H), 6.46 (d, J 16, 1H), 7.04 (d, J 8.8, 1H), 7.60 (d, J 16, 1H), 7.82-7.86 (m, 3H), 8.25 (s, 1H); MS (ES $^-$) m/z 221 (M-H) $^-$.

步骤 3: (2E)-3-(3,4-二氨基苯基)丙烯酸甲酯的制备

向 (2E)-3-(4-氨基-3-硝基苯基)丙烯酸甲酯 (步骤 2, 1 当量) 的乙醇溶液 (0.2M) 加入氯化锡 (II) 二水合物 (5.75 当量)。将反应混合物加热回流 8 小时。此时将其冷却至室温, 浓缩并用 EtOAc 稀释。慢慢加入 NaHCO₃ 饱和水溶液, 将混合物搅拌 20 分钟, 有机层用盐水洗, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤后减压蒸发。残留物用急骤层析法纯化 (SiO₂; 70% 的 EtOAc/PE), 得到标题化合物 (57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO- d_6 , 300 K) δ 3.67 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.08 (d, J 15.6, 1H), 6.5 (d, J 8.0, 1H), 6.74 (d, J 7.6, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.39 (d, J 15.6, 1H); MS (ES $^+$) m/z 193 (M+H) $^+$.

步骤 4: 三氟乙酸 1-[5-[(1E)-3-甲氧基-3-氧丙-1-烯-1-基]-1H-苯并咪

唑-2-基}环戊铵

向 (2E)-3-(3,4-二氨基苯基)丙烯酸甲酯 (步骤 3, 1 当量)、1-[(叔丁氧羰基)氨基]环戊烷羧酸 (1 当量) 在 DMF 中的溶液 (0.02M) 加入 HATU (1 当量) 和 DIPEA (3 当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。形成的混合物分配在 EtOAc 和 HCl (1N) 之中。合并的 EtOAc 层用盐水洗, 将有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 分离, 减压蒸发, 得到 (2E)-3-{4-[(1-[(叔丁氧羰基)氨基]环戊基)羰基)氨基]苯基}丙烯酸甲酯, 使用前不作进一步纯化。MS (ES⁺) m/z 404 (M+H)⁺。将以上产物在乙酸 (0.16M) 存在下于 65℃ 脱水; 反应残余物用 RT-HPLC (Conditions Symmetry (Waters) C18 柱, 7 微米, 19×300mm; 流速: 20mL/分; 梯度: A H₂O+0.1% TFA; B: MeCN+0.1% TFA; 70% A 等度洗脱 2 分钟, 在 16 分钟内线性至 20% A, 等度洗脱 0.5 分钟, 线性至 10% A 2 分钟)。收集含纯产物的级分, 冷冻干燥, 得到 (2E)-3-(2-{1-[(叔丁氧羰基)氨基]环戊基}-1H-苯并咪唑-5-基)丙烯酸甲酯。MS (ES⁻) m/z 384 (M-H)⁻。

室温下向 (2E)-3-(2-{1-[(叔丁氧羰基)氨基]环戊基}-1H-苯并咪唑-5-基)丙烯酸甲酯 (1 当量) 中加入三氟乙酸和 DCM 的混合物 (0.05M, 1:1, v/v)。将反应混合物在室温下放置 30 分钟, 然后减压蒸发溶剂, 得到标题化合物固体 (定量产率)。

¹H NMR

(400MHz; DMSO-*d*₆ + TFA, 300 K) δ 1.94 (bs, 4H), 2.10-2.14 (m, 2H), 2.31-2.35 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 6.65 (d, *J* 16, 1H), 7.63 (d, *J* 8.1, 1H), 7.68 (d, *J* 8.1, 1H), 7.83 (d, *J* 16, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.68 (bs, 3H); MS (ES⁺) m/z 286 (M+H)⁺。

步骤 5: (2E)-3-(2-{1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基}羰基)氨基]环戊基}-1H-苯并咪唑-5-基)丙烯酸的制备

向三氟乙酸 1-[5-[(1E)-3-甲氧基-3-氧丙-1-烯-1-基]-1H 苯并咪唑-2-基]环戊铵 (步骤 4, 1 当量)、3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-羧酸 (实施例 1 步骤 6, 1 当量) 在 DMF 中的溶液 (0.02M) 加入 HATU (1 当量) 和 DIPEA (5 当量)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 分配在 EtOAc 和盐酸之中。合并的 EtOAc

层用 NaCl 饱和水溶液洗，分离，用 Na₂SO₄ 干燥，过滤并减压蒸发，得到 (2E) -3-(2-{1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基]氨基}环戊基)-1H-苯并咪唑-5-基)丙烯酸甲酯，使用前不作进一步纯化。MS (ES⁺) *m/z* 672 (M+H)⁺。

将以上产物溶在 THF:MeOH 混合物中 (0.06M, 1:1, v/v)，然后加入一水合 LiOH (2.5 当量)。将反应混合物在 60℃ 加热 2 小时。向冷却的溶液中加入 HCl (1N)，直至 pH 为酸性，将产物用制备型 HPLC (Conditions X-Terra (Waters) C18 柱, 5 微米, 19×100mm; 流速: 20ml/分; 梯度: A H₂O+0.1% TFA; B: MeCN+0.1% TFA; 70% A 等度洗脱 2 分, 12 分钟内线性至 10% A, 等度洗脱 1 分钟)。收集含纯产物的级分并冷冻干燥，得到标题化合物 (5%)。

¹H-NMR (400MHz; DMSO-d₆, 300 K) δ 1.19-1.31 (m, 3H), 1.65-1.94 (m, 11H), 2.47-2.61 (m, 5H), 2.76 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 6.61 (d, *J* 16, 1H), 7.32-7.49 (m, 2H), 7.50-7.52 (m, 3H), 7.7-7.85 (m, 6H), 7.96 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 12.5 (bs, 1H); MS (ES⁺) *m/z* 658 (M+H)⁺。

实施例 5: (2E) -3-[4-({[3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-6-基]羰基}氨基)环戊基]羰基}氨基)苯基]丙烯酸的制备

步骤 1: 3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯的制备

按照实施例 3 步骤 1 所述，但是在烷基化步骤中使用 2-氯-N,N-二甲基乙酰胺，制备 2-溴-3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-1H-吡啶-6-羧酸甲酯。向其 (1 当量) 在二噁烷中的溶液 (0.06M) 加入二氯化双三苯膦合钨 (0.2 当量)。将反应混合物在室温和氮气氛围下放置 15 分钟，此时加入 Na₂CO₃ 水溶液 (2M, 2.93 当量) 和 2-甲氧基-5-吡啶硼酸 (2.5 当量)。将反应混合物加热回流 2 小时，然后冷却至室温，减压浓缩。将残余物用 DCM 稀释，过滤并用水和盐水洗，用 Na₂SO₄ 干燥，过滤并减压浓缩。得到标题化合物 (85%)。

¹H NMR (400MHz; DMSO-d₆, 300 K) δ 1.20-1.28 (m, 3H), 1.65-1.85 (m, 7H), 2.50-2.54 (m, 1H), 2.8 (s, 3H), 2.9 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 6.97 (d, *J* 8.4, 1H), 7.62 (d, *J* 8.8, 1H), 7.67 (d, *J* 8.8, 1H), 7.85 (d, *J* 8.4, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.11 (s, 1H); MS (ES⁺) *m/z* 450 (M+H)⁺。

步骤 2: 3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-6-羧酸的制备

将 3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯 (步骤 1, 1 当量) 溶于 THF:MeOH 混合物 (0.07M, 1:1, v/v) 中, 然后加入一水合 LiOH (3 当量, 0.21M)。将反应混合物在 60℃ 加热 4 小时, 冷却至室温, 然后加盐酸。过滤收集形成的沉淀, 真空干燥, 得到标题化合物 (90%)。

¹H NMR

(400MHz; DMSO-*d*₆, 300 K) δ 1.17-1.28 (m, 3H), 1.65-1.86 (m, 7H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.8 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 6.97 (d, *J* 8.4, 1H), 7.62 (d, *J* 8.8, 1H), 7.65 (d, *J* 8.8, 1H), 7.82 (d, *J* 8.4, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 12.6 (bs, 1H); MS (ES⁺) *m/z* 436 (M+H)⁺.

步骤 3: (2E)-3-[4-({1-({3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吡啶-6-基}羰基}氨基)环戊基}羰基}氨基)苯基]丙烯酸

按照实施例 1 步骤 8 的步骤, 在冷冻干燥后得到标题化合物, 为无色固体。

¹H NMR (400MHz; DMSO-*d*₆, 300 K) δ 1.24-

1.27 (m, 3H), 1.69-1.83 (m, 11H), 1.86-2.09 (m, 2H), 2.1-2.34 (m, 2H), 2.5-2.54 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 6.39 (d, *J* 16, 1H), 6.96 (d, *J* 8.4, 1H), 7.5 (d, *J* 16, 1H), 7.57-7.65 (m, 5H), 7.71 (d, *J* 8.4, 1H), 7.79 (d, *J* 8.4, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.1-8.11 (d, *J* 4, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.66 (s, 1H); MS (ES⁺) *m/z* 692 (M+H)⁺.

实施例 6: (2E)-3-[4-({1-({3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-(1,3-噁唑-5-基)-1H-吡啶-6-基}羰基}氨基)环戊基}羰基}氨基)苯基]丙烯酸的制备

步骤 1: 3-环己基-2-乙炔基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

向 2-溴-3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯 (实施例 1, 步骤 3) 在二噁烷中的溶液 (0.15M) 依次加入三正丁基乙炔基锡 (1.1 当量) 和氯化双(三苯膦)合钨 (II) (0.1 当量)。将反应混合物在 100℃ 于氮气下搅拌 3 小时, 然后冷却至室温。将该混合物用 EtOAc 稀释, 用盐水洗 3 次。有机相用 Na₂SO₄ 干燥后蒸发至干。残余物用层析法在硅胶上纯化 (PE:EtOAc, 9:1)。将产物级分蒸发, 残余物自 DCM 中用 PE

重结晶，得到黄色晶状的产物（60%）。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ 1.37–1.45 (m, 3H); 1.66–1.90 (2m, 7H); 2.87–2.93 (m, 1H); 3.84 (s, 3H); 5.36 (d, J 11.6, 1H); 5.83 (d, J 17.3, 1H); 6.92–6.99 (dd, J_a 11.6, J_b 17.5, 1H); 7.53 (d, J 8.5, 1H); 7.74 (d, J 8.5, 1H); 7.93 (s, 1H); 11.4 (s, 1H). MS (ES $^+$) m/z 284.5 (M+H) $^+$.

步骤 2: 3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-乙烯基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

向 3-环己基-2-乙烯基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯（步骤 1）在 DMF 中的溶液加入 NaH（1.2 当量，60%，矿物油中）。停止放气后，逐滴加入 N,N-二甲基氯代乙酰胺（1.3 当量）。将混合物搅拌过夜，蒸发掉所有挥发物，残余物溶在 DCM 中。该溶液用 1N HCl（1 $\times$ ）和盐水（2 $\times$ ）洗，然后用 Na₂SO₄ 干燥。蒸发溶剂，残余物自 DCM 中用 PE 重结晶。得到黄色固体状标题产物（68%）。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ 1.36–1.38 (m, 3H); 1.69–1.96 (3m, 7H); 2.85 (s, 3H); 2.91–2.95 (m, 1H); 3.13 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 5.15 (s, 2H); 5.41 (d, J 17.8, 1H); 5.61 (d, J 11.6, 1H); 6.71–6.78 (dd, J_a 11.6, J_b 17.8, 1H); 7.61 (d, J 8.3, 1H); 7.81 (d, J 8.5, 1H); 7.94 (s, 1H). MS (ES $^+$) m/z 369.6 (M+H) $^+$.

步骤 3: 3-环己基-2-(1,2-二羟基乙基)-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

向 3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-乙烯基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯（步骤 2）在 THF/丙酮中的溶液（0.2M，1:1，v/v）加入 N-甲基吗啉 N-氧化物（1.2 当量）。向形成的悬浮液中依次加入水（1 份体积）和四氧化锇的水溶液（0.1 当量，4%溶液）。形成的溶液在室温下搅拌过夜。一夜后，加入亚硫酸钠饱和水溶液，将该混合物搅拌 30 分钟。用水稀释该溶液，用 DCM（3 $\times$ ）和 EtOAc（2 $\times$ ）萃取。合并的有机萃取液用 Na₂SO₄ 干燥，减压蒸发。将残余物溶在 DCM 中，用 PE 沉淀。得到的产物为浅灰色泡沫体（91%）。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ 1.25–1.37 (m, 3H); 1.73–1.89 (m, 7H); 2.86 (s, 3H); 2.92–2.95 (m, 1H); 3.14 (s, 3H); 3.37–3.42 (m, 1H); 3.53–3.58 (m, 1H); 3.83 (s, 3H); 4.78–4.81 (m, 1H); 4.96–4.98 (m, 1H); 5.30 (d, J 17.5, 1H); 5.42 (d, J 17.5, 1H); 5.59 (d, J 3.7, 1H); 7.57 (d, J 8.3, 1H); 7.75 (d, J 8.3, 1H); 7.84 (s, 1H). MS (ES $^+$) m/z 425.6 (M+Na) $^+$.

步骤 4: 3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-甲酰-1H-吡啶-6-

羧酸甲酯

向冷却到 0℃ 的 3-环己基-2-(1,2-二羟乙基)-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-1H-吡啶-6-羧酸甲酯 (步骤 3) 在 THF/水中的溶液 (0.05M, 1:1, v/v) 加入高碘酸钠 (1.2 当量)。将形成的混合物温热至室温, 再搅拌 3 小时。用 EtOAc 和 5% 柠檬酸水溶液稀释该混合物。分离两相, 水相用 EtOAc 萃取。合并的有机相用柠檬酸水溶液 (2% 溶液)、NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水萃取。有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 减压蒸发。残余物自 EtOAc 中用 PE 结晶, 得到灰白色固体产物 (83%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 300 K) δ 1.43–1.48 (m, 3H); 1.65–1.98 (3m, 7H); 2.84 (s, 3H); 3.15 (s, 3H); 3.44–3.50 (m, 1H); 3.88 (s, 3H); 5.51 (s, 2H); 7.66 (d, *J* 8.6, 1H); 8.07 (d, *J* 8.7, 1H); 8.17 (s, 1H); 10.20 (s, 1H). MS (ES⁺) *m/z* 371.6 (M+H)⁺.

步骤 5: 3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-(1,3-噁唑-5-基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

向 3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-甲酰-1H-吡啶-6-羧酸甲酯 (步骤 4) 在 MeOH 中的溶液 (0.05M) 加入 K₂CO₃ (1.05 当量) 和甲苯磺酰甲肼 (1.05 当量)。形成的溶液在氮气下回流 1.5 小时。将混合物用 EtOAc 稀释, 有机相用 HCl (1N) 和盐水萃取。然后将有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 减压蒸发, 得到纯净的产物 (定量产率)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 300 K) δ 1.21–1.38 (m, 3H); 1.65–1.98 (m, 7H); 2.84 (s, 3H); 3.08 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 5.15 (s, 2H); 7.31 (s, 1H); 7.66 (d, *J* 8.6, 1H); 7.91 (d, *J* 8.7, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.6 (s, 1H). MS (ES⁺) *m/z* 410.5 (M+H)⁺.

步骤 6: 3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-(1,3-噁唑-5-基)-1H-吡啶-6-羧酸

向 3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-(1,3-噁唑-5-基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯 (步骤 5) 在 MeOH/THF/H₂O 中的溶液 (0.05M, 1:1:1, v/v) 加入 KOH (5 当量)。形成的溶液在室温搅拌过夜。将反应混合物用 EtOAc 稀释, 然后用盐酸 (1N) 和盐水洗, 用 Na₂SO₄ 干燥。蒸发后得到灰白色泡沫体, 用 RP-HPLC (柱: Waters X-terra C18, 19×150mm, 5 微米, 流速 20mL/分) 纯化, 冷冻干燥后得到白色粉末状标题化合物 (53%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 300 K) δ 1.21–1.38 (m, 3H); 1.65–1.98 (m, 7H); 2.84 (s, 3H); 3.08 (s, 3H); 5.15 (s, 2H); 7.35 (s, 1H); 7.66 (d, *J* 8.6, 1H); 7.91 (d, *J* 8.7, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.6 (s, 1H). MS (ES⁺) *m/z* 396.56 (M+H)⁺.

步骤 7: (2E)-3-[4-({1-({3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-(1,3-噁唑-5-基)-1H-吡啶-6-基}羰基)氨基)环戊基}羰基)氨基)苯基]丙烯酸

将 3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-(1,3-噁唑-5-基)-1H-吡啶-6-羧酸 (步骤 6) 在 DMF 中的溶液 (0.04M) 用 DIPEA (3 当量)、HATU (2 当量) 和 (2E)-3-(4-[(1-氨基环戊基)羰基]氨基)苯基)丙烯酸乙酯 (实施例 1 步骤 7, 1.1 当量) 处理。将该溶液在 25℃ 搅拌 12 小时, 然后减压蒸发。残余物用层析法在硅胶上纯化 (PE:EtOAc, 8:2, 然后 EtOAc:PE, 9:1)。将产物级分蒸发, 得到的物质溶在 THF/MeOH (1:1) 中。形成的溶液用一水合 LiOH (3 当量) 处理, 室温下搅拌过夜。产物用制备型 HPLC 分离 (固定相: Waters X-terra C18, 19×150mm, 5 微米, 流速 20mL/分)。冷冻干燥后得到产物, 为无色的无定形固体 (98%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 300K) δ 1.23-1.34 (m, 3H); 1.68-1.87 (m, 11H); 2.06-2.09 (m, 2H); 2.31-2.33 (m, 2H); 2.80 (m, 4H); 3.05 (s, 3H); 5.08 (s, 2H); 6.38 (d, *J* 15.8, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.49 (d, *J* 15.8, 1H); 7.57 (d, *J* 8.6, 2H); 7.63 (d, *J* 8.6, 2H); 7.70 (d, *J* 8.3, 1H); 7.84 (d, *J* 8.3, 1H); 7.95 (s, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.59 (s, 1H); 9.66 (s, 1H). MS (ES⁺) *m/z* 652.7 (M+H)⁺.

实施例 7: (2E)-3-[4-({1-({3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-环丙基-1H-吡啶-6-基}羰基)氨基)环戊基}羰基)氨基)苯基]丙烯酸的制备

步骤 1: 3-环己基-2-环丙基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

向 2-溴-3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-1H-吡啶-6-羧酸甲酯 (按照已公布的国际专利申请 WO 2004/087714 制备) 在甲苯中的溶液 (0.24M) 依次加入环丙基硼酸 (1.3 当量) 和磷酸钾 (3.5 当量)。将混合物脱气, 然后加入 Pd(OAc)₂ (0.1 当量) 和三环己基膦 (0.2 当量)。将反应混合物在 100℃ 于氮气下搅拌 1.5 小时, 然后冷却至室温。加入 EtOAc, 有机相用水和盐水洗, 用 Na₂SO₄ 干燥, 减压蒸发, 留下的残余物用急骤层析法纯化 (PE/EtOAc, 1:1), 得到标题化合物 (70%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ 0.91-0.98 (m, 2H), 1.21-1.28 (m, 2H), 1.48-1.75 (m, 3H), 1.92-2.25 (m, 9H), 3.23 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 7.90 (m, 2H), 8.05 (s, 1H). MS (ES^+) m/z 383 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

步骤 2: (2E)-3-{4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-2-环丙基-1H-吡啶-6-基)羰基]氨基]环戊基}羰基]氨基]苯基}丙烯酸

将 3-环己基-2-环丙基-1-[2-(二甲基氨基)-2-氧乙基]-1H-吡啶-6-羧酸甲酯(步骤 1)溶于 DCM 中(0.2M)。在 0℃ 下加入三溴化硼(1.0M 的 DCM 溶液, 2.0 当量), 形成的溶液在室温下搅拌 2 小时。减压除去溶剂, 残余物溶在 MeCN 中, 用 HCl (1N) 处理。除去溶剂, 得到白色固体形式的酸, 将其溶在 DMF 中(0.1M), 用 (2E)-3-(4-[(1-氨基环戊基)羰基]氨基]苯基)丙烯酸乙酯(实施例 1 步骤 7, 1.1 当量)、HATU (1.5 当量)和 DIPEA (4 当量)处理, 将溶液在室温下搅拌过夜。用 EtOAc 稀释, 用 HCl (1N)、水和盐水洗, 用 Na_2SO_4 干燥, 减压蒸发, 残留物溶在 THF/MeOH/ H_2O (4:1:1, v/v/v) 中, 用 LiOH 处理过夜。然后减压除去溶剂, 残留物用 HCl (1N) 酸化, 溶在 MeCN 中, 用 RP-HPLC (柱: Waters X-terra C18, 19×150mm, 5 微米; 流速 20mL/分) 纯化, 冷冻干燥后得到白色粉末状的标题化合物 (55%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 300 K) δ 0.56-0.57 (m, 2H), 0.97-0.99 (m, 2H), 1.35-1.41 (m, 3H), 1.65-1.94 (m, 12H), 2.03-2.08 (m, 2H), 2.29-2.35 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 3.02-3.08 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.36-6.40 (d, J 16, 1H), 7.47-7.51 (d, J 16, 1H), 7.56-7.67 (m, 6H), 7.76 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 9.63 (s, 1H); MS (ES^+) m/z 626 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 8: (2E)-3-{4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基]氨基]环戊基}羰基]氨基]苯基}丙烯酸

步骤 1: 3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸叔丁酯

将 3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸 (1 当量, 按实施例 1 步骤 1 制备) 在无水 DCM 中的溶液 (0.19M) 用 $\text{N,N}'$ -二异丙基亚氨基氨基甲酸叔丁酯 (2 当量) 处理。将形成的透明溶液加热回流 36 小时。在 16 小时后需要再加入一当量的异脲以驱使反应完全。冷却后蒸发溶剂, 得到的残留物用硅胶层析法纯化 (Flashmaster Personal, PE:EtOAc, 30:1),

得到 3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸叔丁酯 (75%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ 1.22-1.53 (m, 5H), 1.54 (s, 9H), 1.70-1.86 (m, 3H), 1.95-1.98 (m, 2H), 2.69-2.86 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 11.09 (s, 1H); MS (ES^+) m/z 300 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

步骤 2: 2-溴-3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸叔丁酯

在室温下于 1 小时内向 3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸叔丁酯在 CCl_4 中的溶液 (0.14M) 分批加入 NBS (1.1 当量)。将形成的混合物于室温下搅拌 2 小时, 然后加入硫代硫酸钠饱和水溶液并将反应混合物激烈搅拌 1 小时。加入 EtOAc, 分离出有机层, 用硫代硫酸钠饱和水溶液洗 3 次, 然后用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发。残留物用硅胶层析法纯化 (Flashmaster Personal, 石油醚: 乙酸乙酯, 20:1), 得到标题化合物固体 (68%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ 1.33-1.39 (m, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.65-1.99 (m, 7H), 2.73-2.81 (m, 1H), 7.52 (d, J 7.6, 1H), 7.70 (d, J 7.6, 1H), 7.83 (s, 1H), 11.92 (br s, 1H); MS (ES^+) m/z 379 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

步骤 3: 3-环己基-2-苯基-1H-吡啶-6-羧酸叔丁酯

向 2-溴-3-环己基-1H-吡啶-6-羧酸叔丁酯 (步骤 2) 在 DME 和 EtOH 中的溶液 (0.2M, 3:1, v/v) 依次加入苯基硼酸 (1.2 当量) 和 2M 的 Na_2CO_3 水溶液 (8.5 当量)。将该混合物用氩气脱气, 然后加入 $\text{Pd}(\text{pPh}_3)_4$ (0.1 当量), 在氩气下于 80℃ 搅拌该混合物 1 小时。冷却至室温后, 加入 EtOAc, 有机层用 HCl 溶液 (1N, 2 $\times$) 和盐水洗。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发, 残留物用硅胶层析法纯化 (Flashmaster Personal, PE:EtOAc, 20:1), 得到标题化合物 (90%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 300 K) δ 1.21-1.48 (m, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.65-1.80 (m, 5H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.79-2.95 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 6H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.79 (d, J 7.6, 1H), 7.94 (s, 1H); MS (ES^+) m/z 376 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

步骤 4: 3-环己基-1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-羧酸

将 3-环己基-2-苯基-1H-吡啶-6-羧酸叔丁酯 (步骤 3) 溶于 DMF (0.18M)。加入 NaH (矿物油中 60% 悬浮液, 1.5 当量), 将形成的

混合物在室温下搅拌 30 分。逐滴加入纯净的溴乙酸甲酯 (1.5 当量)。1 小时后,分析型 RP HPLC 指示起始物已完全转化。将混合物用 EtOAc 稀释,然后用水 (3×) 和盐水洗。用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发,得到的残留物溶在 THF/H₂O 中 (0.17M, 4:1, v/v), 用一水合 LiOH (1.3 当量) 在室温下处理 4 小时。反应混合物用盐酸 (1N) 酸化并萃取至 EtOAc 中。有机层用盐水洗,用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发。将该粗物质 (分析 HPLC 表明纯度 >90%) 溶在无水 DMF 中 (0.1M), 用 DIPEA (3 当量)、HATU (2 当量) 和 N-甲基哌嗪 (1.5 当量) 处理,形成的溶液在室温下搅拌过夜。

将反应混合物萃取到 EtOAc 中,该有机层用 HCl (2×, 1N)、NaHCO₃ 饱和水溶液 (×2) 和盐水洗。将有机层干燥和蒸发后得到的残留物用 TFA/DCM (0.05M, 1:1, v/v) 在室温下处理 1.5 小时。蒸除挥发物后得到标题化合物三氟乙酸盐,为黄色泡沫体 (60%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 300K) δ 1.17-1.35 (3H, m), 1.63-1.73 (5H, m), 1.80-1.89 (2H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 2.81 (3H, s), 2.70-2.97 (4H, m), 3.18-3.42 (2H, m), 3.97-4.11 (1H, m), 4.31-4.40 (1H, m), 4.94 (1H, s), 5.02 (1H, s), 7.30 (2H, d, *J* 6.8), 7.50-7.55 (3H, m), 7.66 (1H d, *J* 8.4), 7.83 (1H, d, *J* 8.4), 7.98 (1H, s), 9.88 (1H, bs), 12.50 (1H, bs). MS (ES⁺) *m/z* 460 (M+H)⁺.

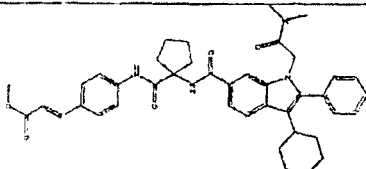
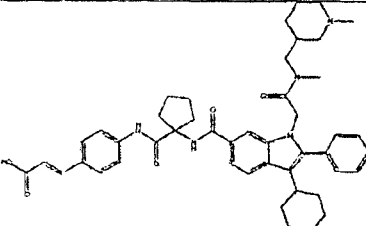
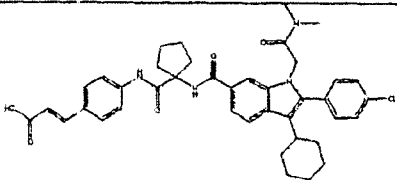
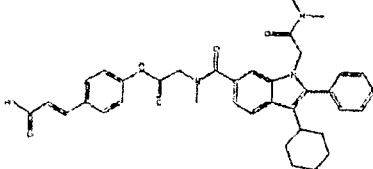
步骤 5: (2E)-3-{4-[(1-[(3-环己基-1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-基)羰基)氨基]环戊基}羰基)氨基]苯基}丙烯酸

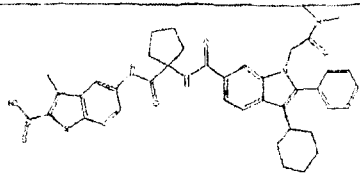
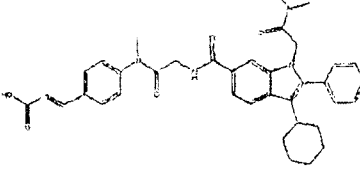
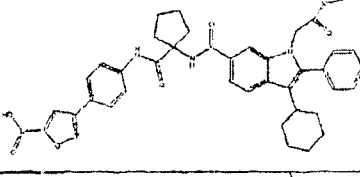
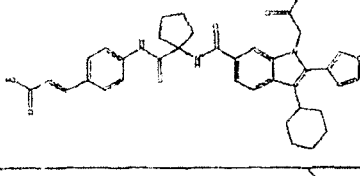
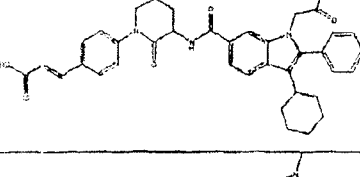
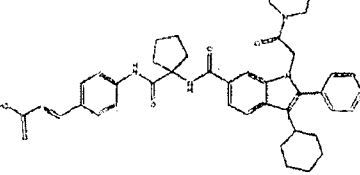
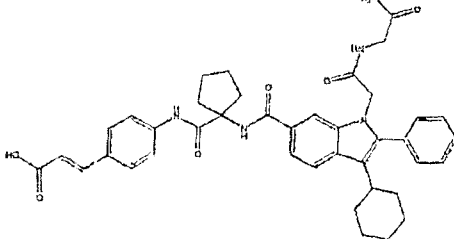
将 3-环己基-1-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧乙基]-2-苯基-1H-吡啶-6-羧酸 (步骤 4) 在 DMF 中的溶液 (0.1M) 用 DIPEA (4 当量)、HATU (1.5 当量) 和 (2E)-3-(4-[(1-氨基环戊基)羰基]氨基)苯基)丙烯酸乙酯 (1.1 当量, 按照实施例 1 步骤 7 中所述制备) 处理。将该溶液在 25℃ 搅拌过夜, 用 EtOAc 稀释, 然后依次用 HCl (2×, 1N)、NaHCO₃ 饱和水溶液 (2×) 和盐水洗。有机层用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩, 得到的油状物溶于 THF/MeOH/H₂O 混合物中 (0.05M, 4:1:1, v/v/v)。加入一水合 LiOH (1.3 当量), 将形成的混合物在 40℃ 搅拌 5 小时。反应混合物用 HCl (1N) 酸化, 用 RP-HPLC 纯化 (柱: Waters X-terra C18, 19×150mm, 5 微米; 流速 17mL/分), 冷冻干燥后得到标题化合物 (20%), 为白色粉末。

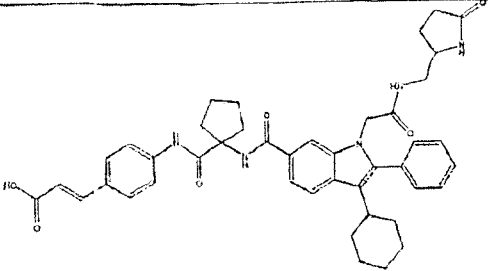
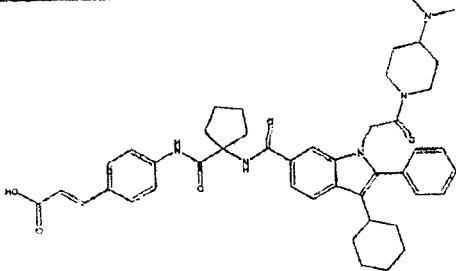
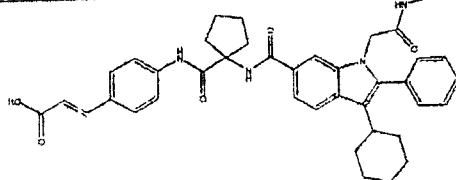
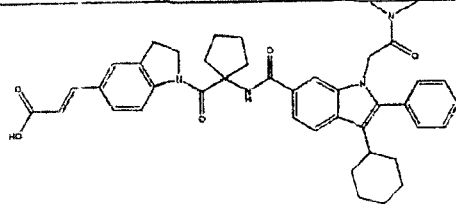
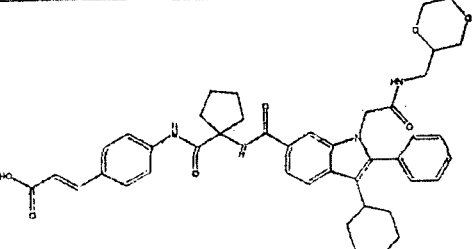
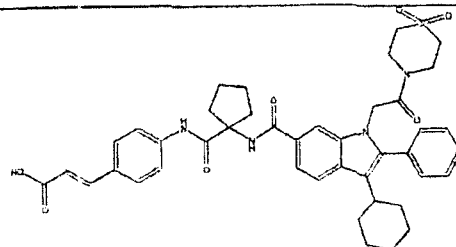
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 340 K) δ 1.11-1.27 (m, 3H), 1.68-1.87 (m, 11H), 2.03-2.16 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 2H), 2.60-2.62 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.90-3.40 (m, 8H, 被水部分屏蔽), 4.94 (s, 2H), 6.37 (d, *J* 16.0, 1H), 7.32 (d, *J* 6.4, 2H), 7.46-7.55 (m, 4H), 7.59 (d, *J* 8.4, 2H), 7.65 (d, *J* 8.4, 2H), 7.71 (d, *J* 8.2, 1H), 7.80 (d, *J* 8.2, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.1 (bs, 1H). MS (ES+) *m/z* 716 (M+H)⁺.

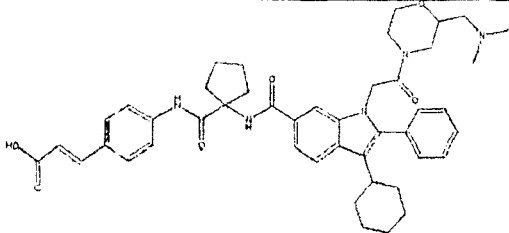
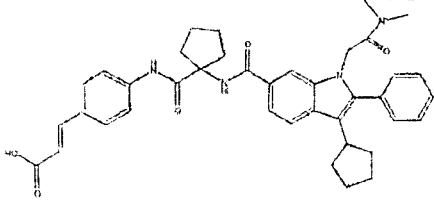
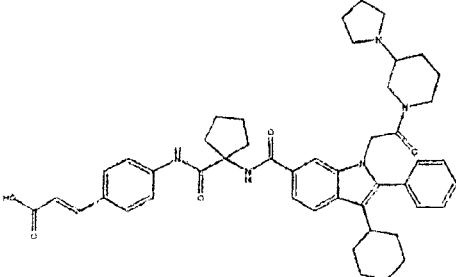
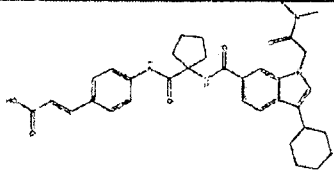
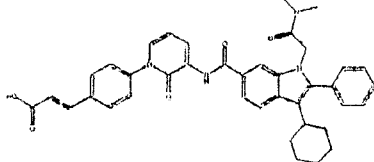
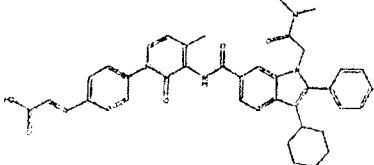
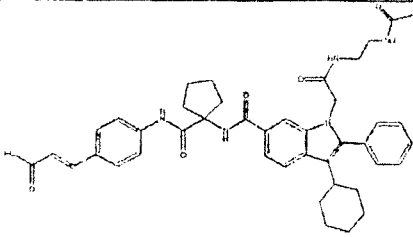
表 1 中包含着其它实施例。

表1

No.	结构	MS (M+H) ⁺
1		675
2		758
3		696
4		621

5		705
6		621
7		701
8		651
9		647
10		716
11		690

12		730
13		744
14		647
15		687
16		733
17		751

18		761
19		647
20		771
21		585
22		643
23		657
24		718

