



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105530933 B

(45)授权公告日 2018.12.11

(21)申请号 201480050800.2

(22)申请日 2014.07.15

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 105530933 A

(43)申请公布日 2016.04.27

(30)优先权数据  
61/847,440 2013.07.17 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2016.03.15

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2014/046733 2014.07.15

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02015/009744 EN 2015.01.22

(73)专利权人 百时美施贵宝公司  
地址 美国新泽西州

(72)发明人 M·G·索尔尼尔 D·B·弗伦内松  
M·贝莱玛

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494  
代理人 陈桢

(51)Int.Cl.  
A61K 31/4164(2006.01)  
A61K 31/4178(2006.01)  
A61K 31/421(2006.01)  
A61K 31/496(2006.01)  
A61K 31/5377(2006.01)  
C07D 233/00(2006.01)  
C07D 261/02(2006.01)  
C07D 295/00(2006.01)  
A61P 31/14(2006.01)

(56)对比文件  
WO 2012009394 A2,2012.01.19,  
CN 102655873 A,2012.09.05,  
WO 2013106520 A1,2013.07.18,  
审查员 洪梦实

权利要求书9页 说明书54页

(54)发明名称

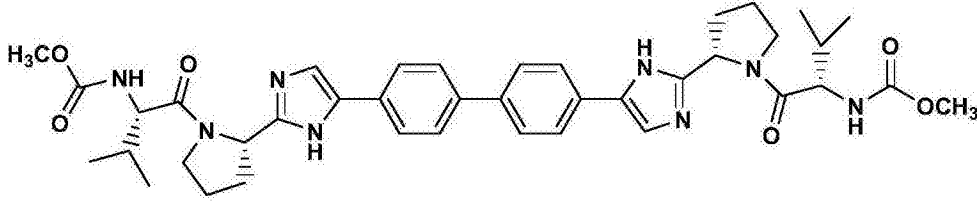
用于治疗HCV的包含联苯衍生物的组合产品

(57)摘要

本公开大体上涉及抗病毒化合物,且更具体地涉及可抑制由丙型肝炎病毒(HCV)所编码的NS5A蛋白功能的化合物的组合产品、包含所述组合产品的组合物和抑制NS5A蛋白功能的方法。

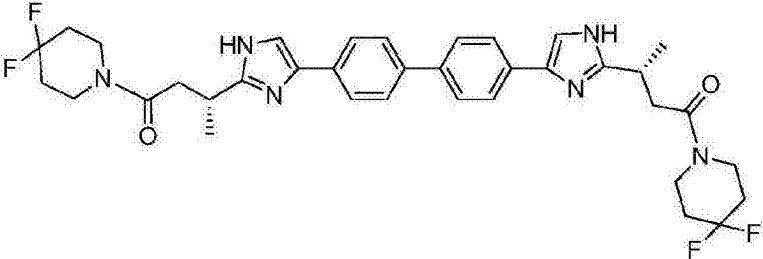
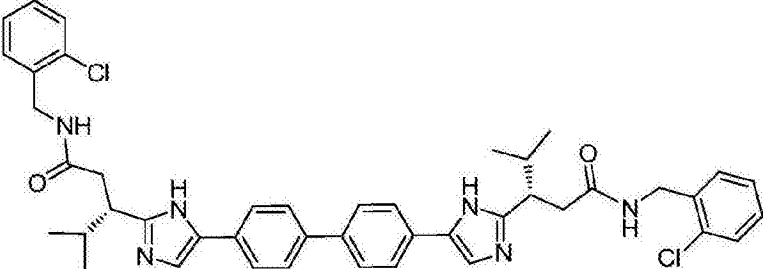
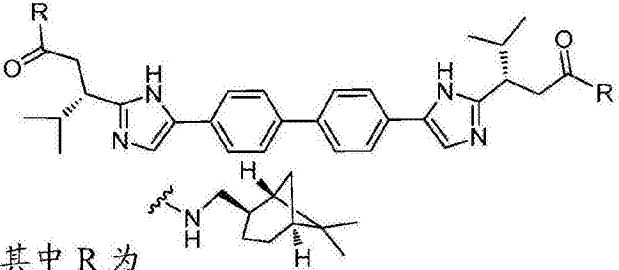
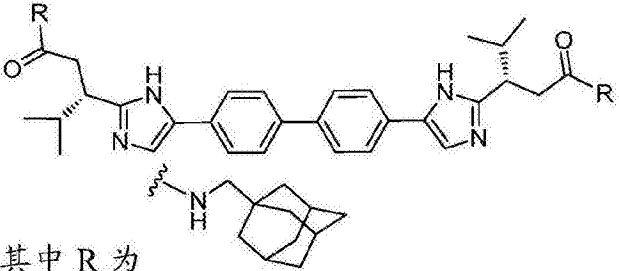
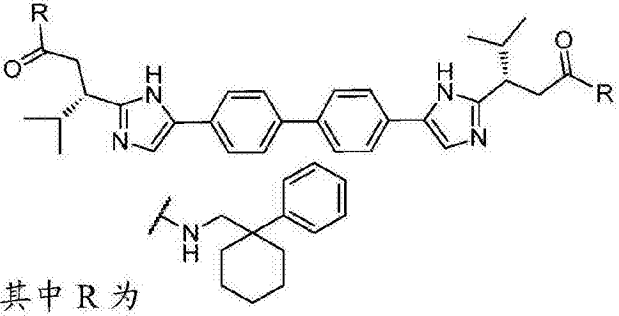
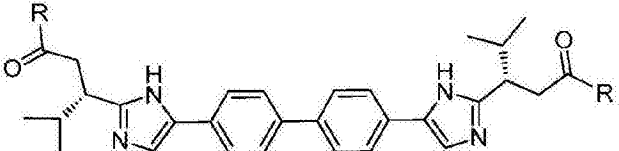
1. 包含NS5A靶向化合物和NS5A增效剂的用于治疗HCV的组合产品,所述组合产品当给药时,对含有单独给药NS5A靶向化合物时产生抗性的突变的变异体产生协同抗HCV活性,其中

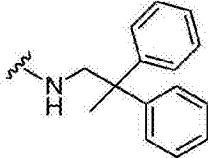
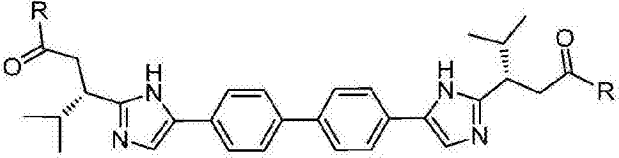
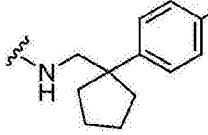
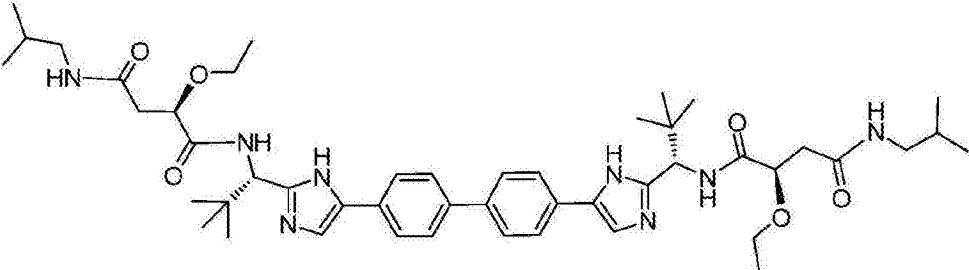
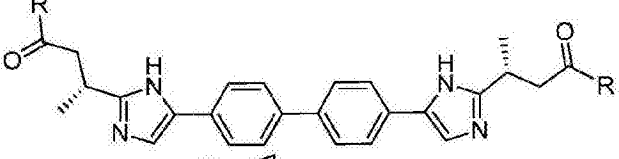
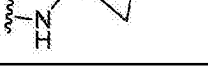
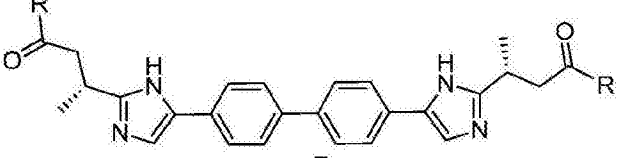
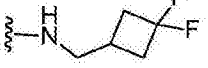
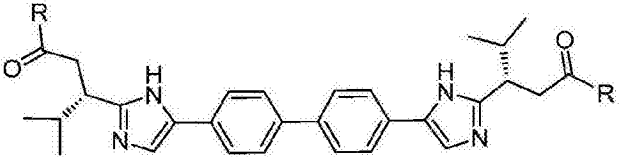
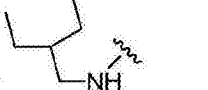
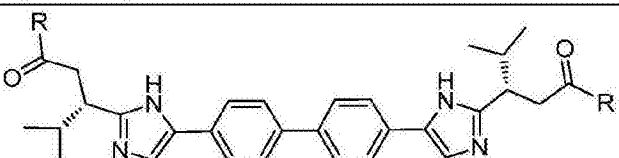
所述NS5A靶向化合物为以下化合物或其药用盐:

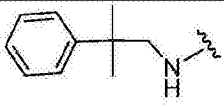
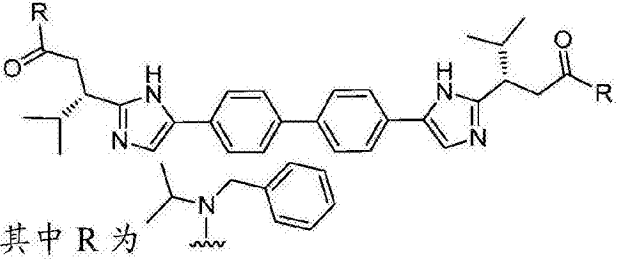
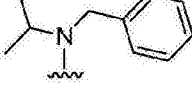
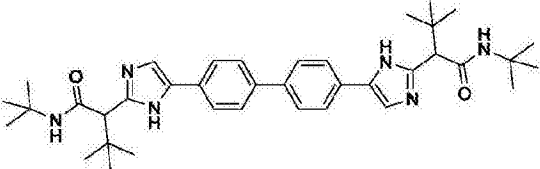
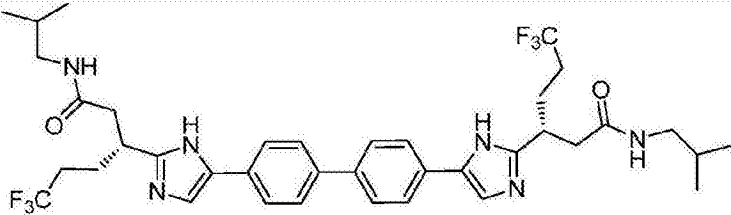
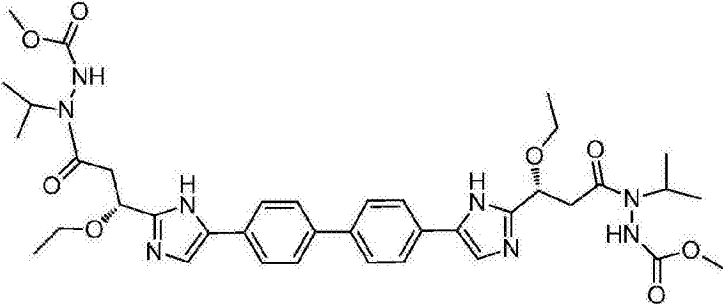
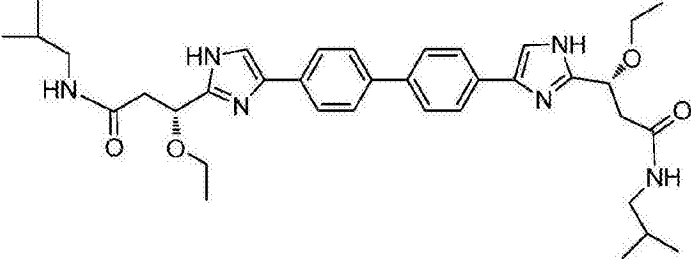
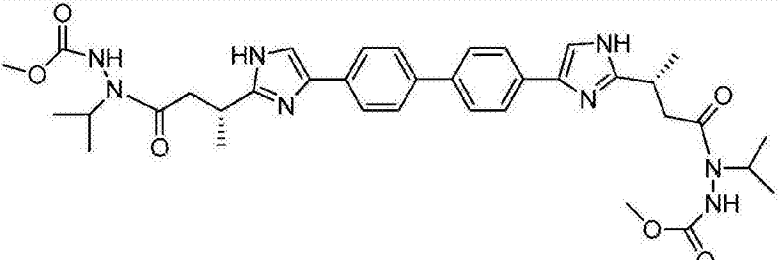


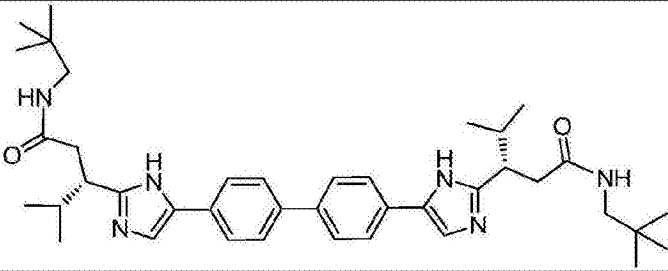
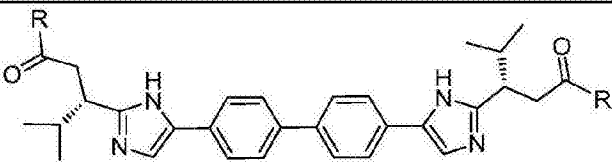

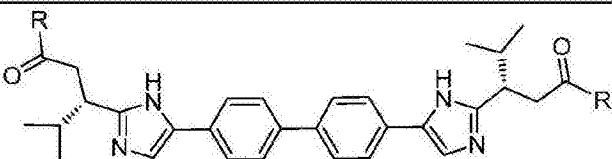
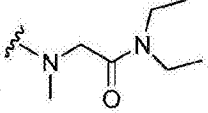
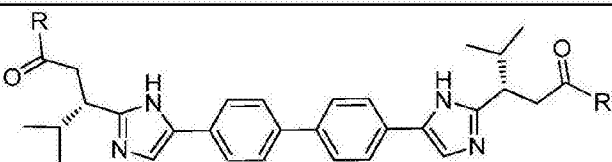
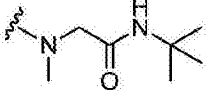
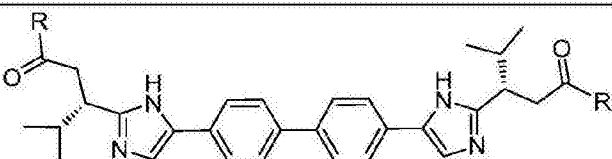
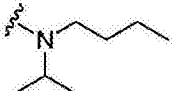
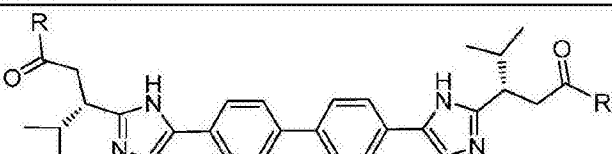
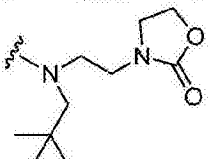
所述NS5A增效剂选自以下的化合物或其药用盐:

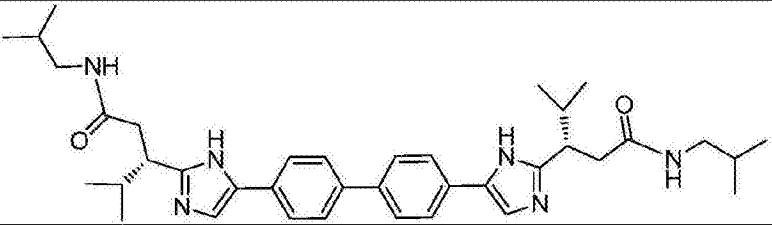
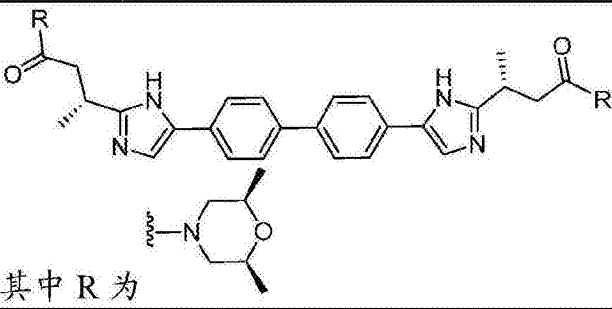
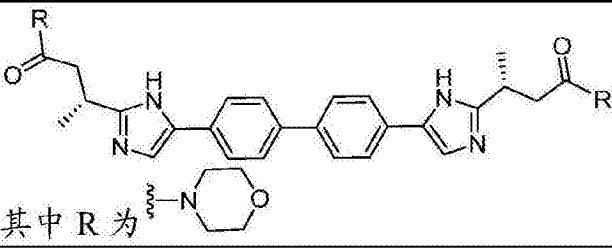
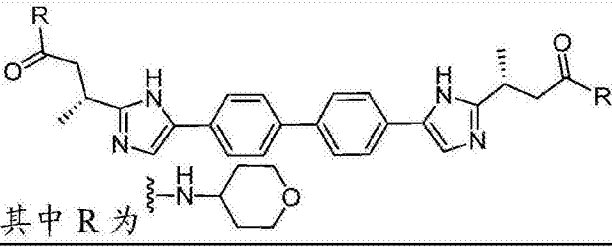
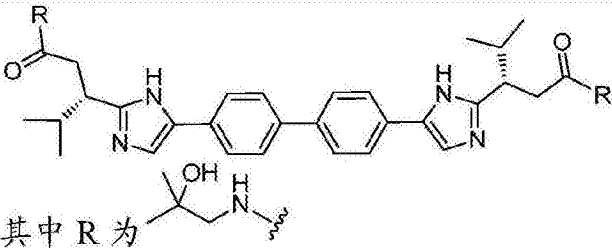
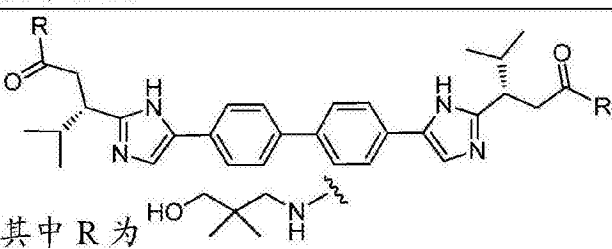
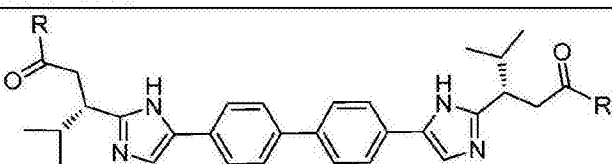
MD-1	
MD-1 步骤 b	
MD-2	
MD-11	

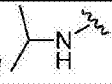
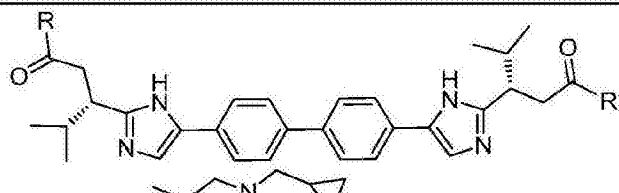
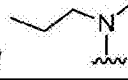
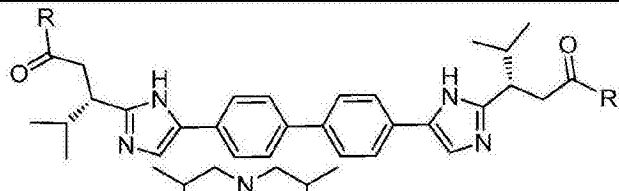
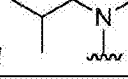
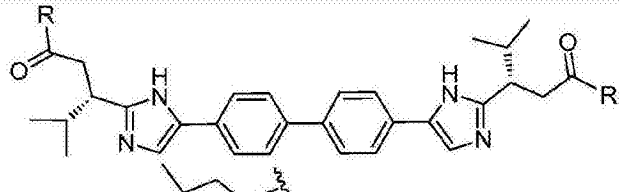

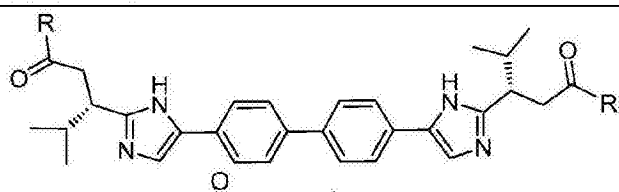
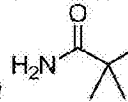
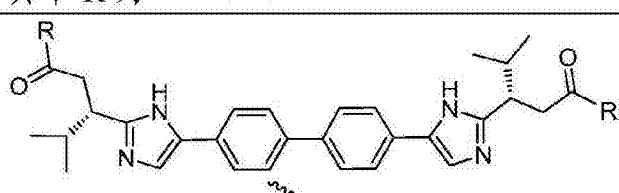

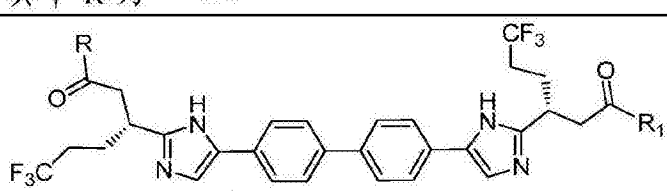
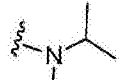
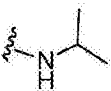
MD-13	
MD-19	
MD-21	 <p>其中 R 为</p>
MD-22	 <p>其中 R 为</p>
MD-23	 <p>其中 R 为</p>
MD-28	

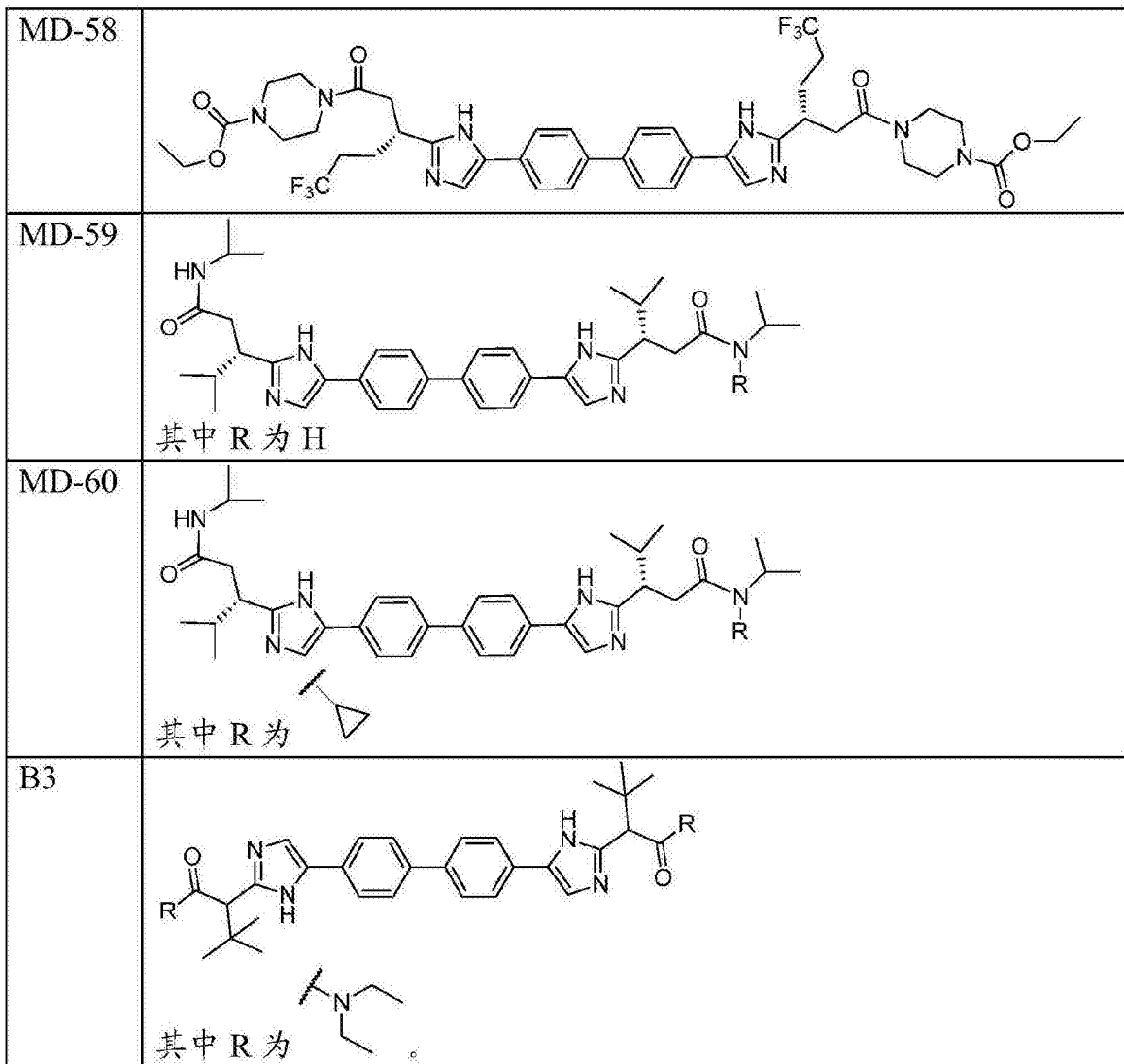
	 <p>其中 R 为</p>
MD-32	 <p>其中 R 为</p> 
MD-34	
MD-38	 <p>其中 R 为</p> 
MD-40	 <p>其中 R 为</p> 
MD-45	 <p>其中 R 为</p> 
MD-47	

	<p>其中 R 为 </p>
<p>MD-52</p>	 <p>其中 R 为 </p>
<p>B1</p>	
<p>MD-3</p>	
<p>MD-5</p>	
<p>MD-6</p>	
<p>MD-12</p>	

MD-18	
MD-20	 <p>其中 R 为 </p>
MD-24	 <p>其中 R 为 </p>
MD-25	 <p>其中 R 为 </p>
MD-26	 <p>其中 R 为 </p>
MD-27	 <p>其中 R 为 </p>

MD-35	
MD-36	 <p>其中 R 为</p>
MD-37	 <p>其中 R 为</p>
MD-39	 <p>其中 R 为</p>
MD-41	 <p>其中 R 为</p>
MD-42	 <p>其中 R 为</p>
MD-43	

	<p>其中 R 为 </p>
MD-44	<p></p> <p>其中 R 为 </p>
MD-46	<p></p> <p>其中 R 为 </p>
MD-49	<p></p> <p>其中 R 为 </p>
MD-51	<p></p> <p>其中 R 为 </p>
MD-54	<p></p> <p>其中 R 为 </p>
MD-57	<p></p> <p>其中 R 为  且 R<sub>1</sub> 为 </p>



2. 用于治疗HCV的组合物,其包含权利要求1的用于治疗HCV的组合产品和一种或多种药用载体。

3. 权利要求2的用于治疗HCV的组合物,其还包含一种或两种具有抗HCV活性的其它化合物。

4. 权利要求3的用于治疗HCV的组合物,其中所述其它化合物中的至少一种为干扰素或利巴韦林。

5. 权利要求4的用于治疗HCV的组合物,其中所述干扰素选自干扰素 $\alpha$ 2B、聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ 、聚乙二醇化干扰素 $\lambda$ 、复合干扰素、干扰素 $\alpha$ 2A和成淋巴细胞样干扰素 $\tau$ 。

6. 权利要求3的用于治疗HCV的组合物,其中所述其它化合物中的至少一种有效抑制选自以下的靶标的功能以治疗HCV感染:HCV蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解螺旋酶、HCV NS4B蛋白、HCV进入、HCV组装、HCV释出、HCV NS5A蛋白和IMPDPH。

7. 权利要求1的用于治疗HCV的组合产品在制备用于治疗患者的HCV感染药物中的用途,其包括向所述患者给予治疗有效量的权利要求1的用于治疗HCV的组合产品。

8. 权利要求7的用途,其还包括在所述组合产品之前、之后或同时给予一种或两种具有抗HCV活性的其它化合物。

9. 权利要求8的用途,其中所述其它化合物中的至少一种为干扰素或利巴韦林。

10. 权利要求9的用途,其中所述干扰素选自干扰素 $\alpha$ 2B、聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ 、聚乙二醇化干扰素 $\lambda$ 、复合干扰素、干扰素 $\alpha$ 2A和成淋巴细胞样干扰素 $\tau$ 。

11. 权利要求8的用途,其中所述其它化合物中的至少一种有效抑制选自以下的靶标的功能以治疗HCV感染:HCV蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解螺旋酶、HCV NS4B蛋白、HCV进入、HCV组装、HCV释出、HCV NS5A蛋白和IMPDH。

## 用于治疗HCV的包含联苯衍生物的组合产品

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2013年7月17日提交的美国临时申请61/847,440的权益,将其全部内容通过引用的方式并入本申请。

### 技术领域

[0003] 本公开大体上涉及抗病毒化合物,且更具体地涉及可抑制由丙型肝炎病毒(HCV)所编码的NS5A蛋白功能的化合物的组合产品、包含所述组合产品的组合物和抑制NS5A蛋白功能的方法。

### 背景技术

[0004] HCV是主要的人类病原体,其在全球范围内感染约1.7亿人—约为1型人类免疫缺陷病毒感染数量的5倍。这些感染有HCV的个体中相当大的部分发展成严重的进行性肝脏疾病,其包括肝硬化(cirrhosis)和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma)。

[0005] 在过去十年中,慢性HCV的治疗的护理标准采用聚乙二醇化干扰素(pegylated-interferon)与利巴韦林(ribavirin)的组合。所述治疗在获得针对六种主要HCV基因型的持续病毒应答(SVR)方面具有非最佳成功率,其中针对基因型1的成功率尤其低,且引起许多副作用。最近批准的靶向HCV NS3/4A蛋白酶的抑制剂(PIs) (Victrelis®和Incivek®)与聚乙二醇化干扰素和利巴韦林一起给药,且在经历SVR的患者百分比及获得SVR所需的治疗持续期间方面提供主要改善。然而,明确且迫切地需要开发其它疗法来对抗蛋白酶抑制剂抗性,改善在所有HCV基因型中的效能,及使抗病毒疗法向无干扰素治愈的最终目标推进。

[0006] HCV是长度为约9500个核苷酸的正链RNA病毒且具有单一的开放阅读框(ORF),其编码具有约3000个氨基酸的单一的大多聚蛋白。在被感染的细胞中,该多聚蛋白在多个位点被细胞蛋白酶和病毒蛋白酶所裂解,从而产生结构蛋白和非结构(NS)蛋白。就HCV而言,成熟的非结构蛋白(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A和NS5B)的产生受到两种病毒蛋白酶的影响。第一种病毒蛋白酶据信为金属蛋白酶且在NS2-NS3接合处进行裂解;第二种病毒蛋白酶是包含在NS3的N-端区域内的丝氨酸蛋白酶(本文中也称为NS3蛋白酶)且介导NS3下游的所有后续裂解,既在NS3-NS4A裂解位点以顺式进行裂解,又在其余的NS4A-NS4B、NS4B-NS5A、NS5A-NS5B位点以反式进行裂解。NS4A蛋白为NS3蛋白酶的辅因子。NS3-NS4A复合物的形成是适当蛋白水解所必需的。NS3蛋白还展现出三磷酸核苷酶和RNA解螺旋酶活性。NS5A为病毒RNA复制和病毒颗粒装配所必需的多功能蛋白。NS5B(本文中也称为HCV聚合酶)为负责病毒RNA合成的RNA依赖性RNA聚合酶。

[0007] 由于所编码的缺乏校正能力的RNA依赖性RNA聚合酶的高错误率,因此在整个HCV基因组中,在核苷酸及所编码的氨基酸序列中发现相当大的异质性。HCV遗传异质性的临床意义在于在单一疗法治疗期间发生突变的倾向,由此需要使用具有泛基因型覆盖范围且经由独立机制起作用的HCV抑制剂的组合疗法。

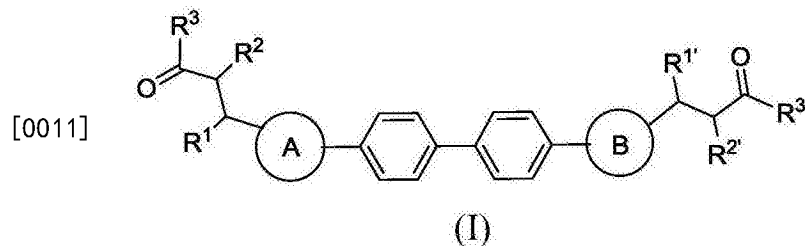
[0008] 需要选择性抑制HCV病毒复制且适用于治疗HCV感染患者的化合物。具体地,需要

有效抑制NS5A蛋白功能的化合物。NS5A蛋白对HCV复制的功能及基本作用描述于例如以下参考文献中：S.L.Tan, et al., *Virology*, 284:1-12 (2001)；K.-J.Park, et al., *J.Biol.Chem.*, 307:11-30718 (2003)；T.L.Tellinghuisen, et al., *Nature*, 435, 374 (2005)；R.A.Love, et al., *J.Virol*, 83, 4395 (2009)；N.Appel, et al., *J.Biol.Chem.*, 281, 9833 (2006)；L.Huang, *J.Biol.Chem.*, 280, 36417 (2005)；M.Gao, et al., *Nature* (2010)；C.Rice, et al., WO2006093867。

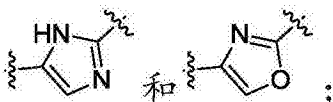
[0009] 已描述一种鉴别与HCV NS5A抑制剂(诸如BMS-790052 (PCT/US2011/043785, 2011年7月13日提交))组合时对HCV复制子活性展示协同抑制的化合物的方法。简言之,各化合物单独针对一些NS5A抗性变异体测试时基本上无活性或活性极小,且仅当与NS5A靶向化合物组合测试时才具有协同抑制活性。在固定浓度的HCV NS5A抑制剂(诸如BMS-790052)存在下使用测试化合物的滴定来鉴别协同化合物。

### 发明内容

[0010] 在第一方面中,本公开提供一种包含NS5A靶向化合物和NS5A增效剂的组合产品,所述组合产品当给药时,对含有单独给药NS5A靶向化合物时产生抗性的突变的变异体产生协同抗HCV活性,其中所述NS5A增效剂为式(I)化合物:



[0012] 或其药用盐,其中

[0013] A和B独立地选自  ;

[0014]  $R^1$  选自烷氧基、烷基、卤代烷基和羟基;

[0015]  $R^2$  为氢;或可选择地,

[0016]  $R^1$  和  $R^2$  与它们所连接的碳原子一起形成二氧杂环戊基环,其中所述二氧杂环戊基环任选取代有一或两个甲基;

[0017]  $R^{1'}$  选自烷氧基、烷基、卤代烷基和羟基;

[0018]  $R^{2'}$  为氢;或可选择地,

[0019]  $R^{1'}$  和  $R^{2'}$  与它们所连接的碳原子一起形成二氧杂环戊基环,其中所述二氧杂环戊基环任选取代有两个甲基;且

[0020]  $R^3$  和  $R^{3'}$  独立地选自烷氧基、羟基和  $-NR^aR^b$ ;

[0021]  $R^a$  和  $R^b$  独立地选自氢、烷氧基羰基烷基、烷基、多环烷基、(多环烷基)烷基、环烷基、(环烷基)烷基、羟基烷基、 $-NR^cR^d$ 、 $(NR^cR^d)$ 烷基、 $(NR^cR^d)$ 羰基烷基、苯基烷基和吡喃基,其中所述环烷基、所述(环烷基)烷基的环烷基部分和所述苯基烷基的苯基部分任选取代有一或两个独立选自以下的基团:烷氧基、烷氧基烷基、氨基羰基、氰基、卤素、羟基和苯基;且其中所述  $(NR^cR^d)$  烷基的烷基部分任选取代有羟基;或可选择地,

[0022]  $R^a$ 和 $R^b$ 与它们所连接的氮原子一起形成选自以下的环:吗啉、哌啶和哌嗪,其中每个环任选取代有一或两个选自以下的基团:烷氧基羰基、烷基、卤素、氧代和苯基;且

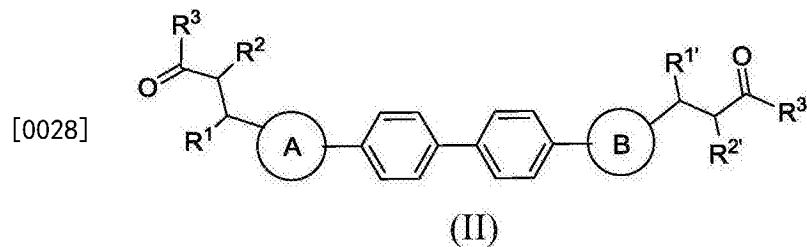
[0023]  $R^c$ 和 $R^d$ 中的一个选自氢和烷基且另一个选自氢、烷氧基羰基和烷基;或可选择地,

[0024]  $R^c$ 和 $R^d$ 与它们所连接的氮原子一起形成噁唑烷酮环。

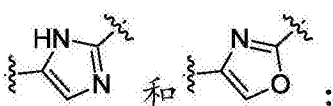
[0025] 在第一方面的第一个实施方案中,本公开提供一种组合物,其包含所述组合产品和一种或多种药用载体。在第二个实施方案中,所述组合物还包含一种或两种具有抗HCV活性的其它化合物。在第三个实施方案中,所述其它化合物中的至少一种为干扰素或利巴韦林。在第四个实施方案中,所述干扰素选自干扰素 $\alpha$ 2B、聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ 、聚乙二醇化干扰素 $\lambda$ 、复合干扰素、干扰素 $\alpha$ 2A和成淋巴细胞样干扰素 $\tau$ 。在第五个实施方案中,所述组合物还包含一种或两种具有抗HCV活性的其它化合物,其中所述其它化合物中的至少一种有效抑制选自以下的靶标的功能以治疗HCV感染:HCV蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解螺旋酶、HCV NS4B蛋白、HCV进入、HCV组装、HCV释出、HCV NS5A蛋白和IMPDH。

[0026] 在第二方面中,本公开提供了治疗患者的HCV感染的方法,其包括向所述患者给予治疗有效量的所述组合或其药用盐。在第二方面的第一个实施方案中,所述方法还包括在所述组合或其药用盐之前、之后或同时给予一种或两种具有抗HCV活性的其它化合物。在第二个实施方案中,所述其它化合物中的至少一种为干扰素或利巴韦林。在第三个实施方案中,所述干扰素选自干扰素 $\alpha$ 2B、聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ 、聚乙二醇化干扰素 $\lambda$ 、复合干扰素、干扰素 $\alpha$ 2A和成淋巴细胞样干扰素 $\tau$ 。在第四个实施方案中,所述其它化合物中的至少一种有效抑制选自以下的靶标的功能以治疗HCV感染:HCV蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解螺旋酶、HCV NS4B蛋白、HCV进入、HCV组装、HCV释出、HCV NS5A蛋白和IMPDH。

[0027] 在另一方面,本公开提供一种包含NS5A靶向化合物和NS5A增效剂的组合产品,所述组合产品当给药时,对含有单独给药NS5A靶向化合物时产生抗性的突变的变异体产生协同抗HCV活性,其中所述NS5A增效剂为式(II)化合物:



[0029] 或其药用盐,其中

[0030] A和B独立地选自  ;

[0031]  $R^1$ 选自烷氧基、烷基、卤代烷基和羟基;

[0032]  $R^2$ 为氢;或可选择地,

[0033]  $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所连接的碳原子一起形成二氧杂环戊基环,其中所述二氧杂环戊基环任选取代有两个甲基;

[0034]  $R^{1'}$ 选自烷氧基、烷基、卤代烷基和羟基;

[0035]  $R^{2'}$ 为氢;或可选择地,

[0036]  $R^{1'}$ 和 $R^{2'}$ 与它们所连接的碳原子一起形成二氧杂环戊基环,其中所述二氧杂环戊

基环任选取代有两个甲基;且

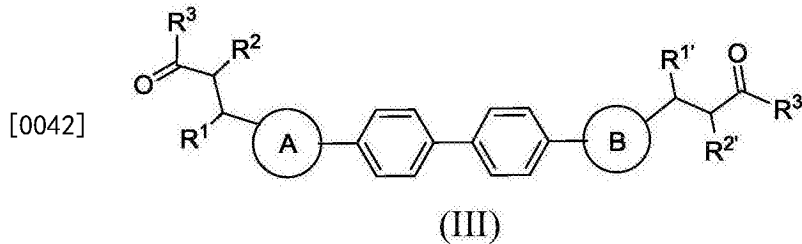
[0037]  $R^3$ 和 $R^3'$ 独立地选自烷氧基和 $-NR^aR^b$ ;

[0038]  $R^a$ 和 $R^b$ 独立地选自氢、烷氧基羰基烷基、烷基、 $-NR^cR^d$ ;或可选择地,

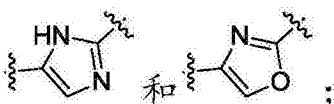
[0039]  $R^a$ 和 $R^b$ 与它们所连接的氮原子一起形成哌啶环,其中所述环任选取代有一或两个卤素基团;且

[0040]  $R^c$ 和 $R^d$ 中的一个为氢且另一个为烷氧基羰基。

[0041] 在另一方面,本公开提供一种包含NS5A靶向化合物和NS5A增效剂的组合产品,所述组合产品当给药时,对含有单独给药NS5A靶向化合物时产生抗性的突变的变异体产生协同抗HCV活性,其中所述NS5A增效剂为式(III)化合物:



[0043] 或其药用盐,其中

[0044] A和B独立地选自  ;

[0045]  $R^1$ 选自烷氧基、烷基、卤代烷基和羟基;

[0046]  $R^2$ 为氢;或可选择地,

[0047]  $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所连接的碳原子一起形成二氧杂环戊基环,其中所述二氧杂环戊基环任选取代有一或两个甲基;

[0048]  $R^1$ 选自烷氧基、烷基、卤代烷基和羟基;

[0049]  $R^2$ 为氢;或可选择地,

[0050]  $R^1$ 和 $R^2$ 与它们所连接的碳原子一起形成二氧杂环戊基环,其中所述二氧杂环戊基环任选取代有两个甲基;且

[0051]  $R^3$ 和 $R^3'$ 独立地选自烷氧基和 $-NR^aR^b$ ;

[0052]  $R^a$ 和 $R^b$ 独立地选自氢、烷氧基羰基烷基、烷基、环烷基、(环烷基)烷基、羟基烷基、 $-NR^cR^d$ 、 $-(NR^cR^d)$ 羰基烷基、苯基烷基和吡喃基,其中所述环烷基和所述(环烷基)烷基的环烷基部分任选取代有一或两个独立选自以下的基团:氰基、卤素和羟基;或可选择地,

[0053]  $R^a$ 和 $R^b$ 与它们所连接的氮原子一起形成选自以下的环:吗啉、哌啶和哌嗪,其中每个环任选取代有一或两个选自以下的基团:烷氧基羰基、烷基、卤素、氧代和苯基;且

[0054]  $R^c$ 和 $R^d$ 中的一个选自氢和烷基且另一个选自氢、烷氧基羰基和烷基。

[0055] 本公开的其它方面可包括本文公开的实施方案的合适组合。

[0056] 其它方面和实施方案可参见本文提供的描述书。

[0057] 在本文中,本公开的说明书应当被解释为符合化学成键规则和原理。在一些情况下可能需要在任何给定位置除去氢原子以容纳取代基。

[0058] 在一些情况下,在任何具体基团的叙述之前示出所述基团中的碳原子数。举例而言,术语“ $C_{2-6}$ 烯基”表示含有二至六个碳原子的烯基。当这类指定名称存在时,其取代本文

所含的所有其它定义。

[0059] 应当理解的是,本公开涵盖的化合物是就用作药物而言合适稳定的那些化合物。

[0060] 预期位于分子中具体位置的任何取代基或变量的定义独立于其在该分子中其它位置的定义。

[0061] 将本文说明书引用的所有专利、专利申请和参考文献全文引入到本申请中作为参考。在不一致的情况下,以本申请(包括定义)为准。

[0062] 本说明书中使用的以下术语具有所指示的含义:

[0063] 除非上下文另有明确说明,本文使用的单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数含义。

[0064] 除非另有规定,否则本公开的所有芳基、环烷基和杂环基均可如其各自定义中的每一者所述被取代。举例而言,芳基烷基的芳基部分可如术语“芳基”的定义中所述被取代。

[0065] 如本文所用的术语“NS5A增效剂”是指如下分子:其针对HCV野生型单独所展示的活性弱于NS5A靶向化合物,但当与NS5A靶向化合物组合时所展示的EC<sub>50</sub>效力增至单独NS5A靶向化合物的效力的三倍以上。

[0066] 如本文所用的术语“协同抗HCV活性”是指EC<sub>50</sub>效力增至单独NS5A靶向化合物的效力的三倍以上。

[0067] 如本文所用的术语“NS5A靶向化合物”是指抑制HCV复制的分子,针对该复制的至少一个抗性取代定位于NS5A蛋白且最通常(但不限于)定位于NS5A的前100个残基内。

[0068] 如本文所用的术语“烷氧基”是指经氧原子连接于母体分子基团的烷基。

[0069] 如本文所用的术语“烷氧基羰基”是指经羰基连接于母分子部分的烷氧基。

[0070] 如本文所用的术语“烷氧基羰基烷基”是指取代有一或两个烷氧基羰基的烷基。

[0071] 如本文所用的术语“烷基”是指自含有一至七个碳原子的直链或支链饱和烃衍生的基团。

[0072] 如本文所用的术语“氨基羰基”是指-C(O)NH<sub>2</sub>。

[0073] 如本文所用的术语“氰基”是指-CN。

[0074] 如本文所用的术语“环烷基”是指三至七元单环饱和碳环。

[0075] 如本文所用的术语“(环烷基)烷基”是指取代有一个、两个或三个环烷基的烷基。

[0076] 如本文所用的术语“卤素”是指Cl、Br、F或I。

[0077] 如本文所用的术语“卤代烷基”是指取代有一个、两个、三个或四个卤素原子的烷基。

[0078] 如本文所用的术语“羟基”是指-OH。

[0079] 如本文所用的术语“羟基烷基”是指取代有一个、两个或三个羟基的烷基。

[0080] 如本文所用的术语“(NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)烷基”是指取代有一个、两个或三个-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>基团的烷基。

[0081] 如本文所用的术语“(NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)羰基”是指经羰基连接于母分子部分的-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>基团。

[0082] 如本文所用的术语“(NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)羰基烷基”是指取代有一个、两个或三个(NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>)羰基的烷基。

[0083] 如本文所用的术语“氧代”是指=O。

[0084] 如本文所用的术语“苯基烷基”是指取代有一个、两个或三个苯基的烷基。

[0085] 如本文所用的术语“多环烷基”是指具有五至十二个碳原子以及零个杂原子的多环饱和的稠合、桥接或螺环烃环系。

[0086] 如本文所用的术语“(多环烷基)烷基”是指取代有一个、两个或三个多环烷基的烷基。

[0087] 本公开化合物中存在不对称中心。取决于手性碳原子周围的取代基的构型,这类中心由符号“R”或“S”命名。应当理解的是,本公开涵盖具有抑制NS5A的能力的所有立体化学异构形式或其混合物。化合物的单个立体异构体可自含有手性中心的市售起始物质以合成方式制备;或通过制备对映异构产物的混合物、继而进行分离,诸如转化成非对映异构体的混合物,随后进行分离或重结晶、色谱技术或在手性色谱柱上直接分离对映异构体来制备。具有特定立体化学的起始化合物可市售购得或可由本领域中已知的技术制备和拆分。

[0088] 某些本公开化合物也可以可分离的不同稳定构象形式存在。因围绕不对称单键的旋转受限制(例如由于位阻或环应力)而产生的扭转不对称可允许分离不同构象异构体。本公开包括此类化合物的各构象异构体及其混合物。

[0089] 本公开化合物还以互变异构体形式存在;因此,本公开也涵盖所有互变异构形式。

[0090] 术语“本公开化合物”及等效表述欲涵盖构成本公开组合的化合物及其可药用的对映异构体、非对映异构体和盐。类似地,若上下文许可,则提及中间体欲涵盖其盐。

[0091] 本公开欲包括本发明化合物中所存在的原子的所有同位素。同位素包括原子序数相同但质量数不同的那些原子。作为一般实例且并非限制,氢的同位素包括氕和氘。碳的同位素包括<sup>13</sup>C和<sup>14</sup>C。经同位素标记的本发明化合物一般可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过本文所述的那些类似的方法,使用适当的经同位素标记的试剂替代另外采用的未经标记的试剂来制备。所述化合物可具有多种潜在用途,例如在测定生物活性时作为标准物和试剂。在稳定同位素的情况下,此类化合物可具有有利改善生物学、药理学或药物动力学特性的潜力。

[0092] 本公开化合物可以药用盐的形式存在。如本文所用的术语“药用盐”表示本公开化合物的可溶于或可分散于水或油中的盐或两性离子形式,其在合理医学判断的范畴内适于与患者组织接触使用,而不具有过度毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症,与合理效益/风险比相匹配且有效用于其预期用途。盐可在最终分离和纯化化合物期间制备,或通过使适合的氮原子与适合的酸反应而分别制备。代表性酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、甲酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来盐、均三甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。可用于形成可药用的加成盐的酸的实例包括无机酸,诸如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸;及有机酸,诸如草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸。

[0093] 碱加成盐可在最终分离和纯化化合物期间通过使羧基与适合的碱(诸如金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐)或与氨或有机伯胺、仲胺或叔胺反应来制备。药用盐的阳离子包括锂、钠、钾、钙、镁和铝;以及无毒胺阳离子,诸如铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基

吗啉、二环己胺、普鲁卡因 (procaine)、二苄胺、N,N-二苄基苯乙胺和N,N'-二苄基乙二胺。可用于形成碱加成盐的其它代表性有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶和哌嗪。

[0094] 对于在疗法中使用,当治疗有效量的组合产品的各化合物以及其药用盐可能以化学原料形式给药时,可使活性成分以药物组合物形式呈现。因此,本公开还提供药物组合物,其包括治疗有效量的构成组合产品的化合物或其药用盐,及一种或多种药用载体、稀释剂或赋形剂。如本文所用的术语“治疗有效量”是指足以显示有意义的患者益处(例如,病毒载量持续降低)的各活性组分的总量。当应用于单独给药的单个活性成分时,该术语是指该单独成分。当应用于组合产品时,该术语是指产生治疗作用的活性成分的组合量,无论其是组合、连续或同时给药。组合的化合物及其药用盐如上文所述。一种或多种载体、稀释剂或赋形剂在与制剂的其它成分兼容且对其接受者无害的意义上必须为可接受的。根据本公开的另一方面,还提供一种制备药物制剂的方法,其包括将组合的化合物或其药用盐与一种或多种药用载体、稀释剂或赋形剂混合。如本文所用的术语“可药用的”是指在合理医学判断的范畴内适于与患者组织接触使用,而无过度毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症,与合理效益/风险比相匹配且有效用于其预期用途的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

[0095] 药物制剂可呈每单位剂量含有预定量的活性成分的单位剂型。在用于预防和治疗HCV介导的疾病的单一疗法中,通常使用剂量水平为每天约0.01毫克至约250毫克/千克(“mg/kg”)体重、优选每天约0.05至约100mg/kg体重的本公开化合物。通常,本公开的药物组合物将每天给药约1次至约5次,或者以连续输注形式给药。所述给药可用作慢性疗法或急性疗法。可与载体物质组合产生单一剂型的活性成分的量将取决于所治疗的病症、病症严重程度、给药时间、给药途径、所采用化合物的排泄速率、治疗持续时间以及患者的年龄、性别、体重和状况而变化。优选的单位剂量制剂为含有如上文所述的每日剂量或亚剂量或其适当分数的活性成分的制剂。一般而言,治疗以基本上小于化合物最佳剂量的小剂量起始。此后,剂量以小增量增加直至达到在此类情况下最佳的效果为止。一般而言,化合物最理想地以一般将得到有效抗病毒结果而不会导致任何有害或不利副作用的浓度水平给药。

[0096] 当本公开组合物包含本公开化合物与一种或多种其它治疗剂或预防剂的组合时,该化合物与其它药剂的剂量水平通常为在单一疗法方案中通常给予的剂量的约10%至150%且更优选约10%至80%。

[0097] 药物制剂可适于由任何适当途径给药,例如口服(包括含服或舌下)、经直肠、经鼻、局部(包括含服、舌下或经皮)、经阴道或肠胃外(包括皮下、皮内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内、静脉内或真皮内注射或输注)途径。所述制剂可由制药领域中已知的任何方法制备,例如通过使活性成分与一种或多种载体或赋形剂结合。优选经口给药或注射给药。

[0098] 适于经口给药的药物制剂可呈分立单元,诸如胶囊或片剂;粉末或颗粒;于水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液;可食用发泡体或发泡剂(whips);或水包油液体乳液或油包水乳液。

[0099] 举例而言,对于以片剂或胶囊形式经口给药,活性药物组分可与可药用的口服无毒惰性载体(诸如乙醇、甘油、水等)组合。通过将化合物粉碎至适合的精细尺寸且与以类似方式粉碎的药物载体(诸如可食用碳水化合物,例如淀粉或甘露糖醇)混合来制备粉末。也

可存在调味剂、防腐剂、分散剂和着色剂。

[0100] 通过如上文所述制备粉末混合物且填充已成形的明胶外壳来制备胶囊。在填充操作之前可向粉末混合物中添加助流剂和润滑剂,诸如胶态二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固态聚乙二醇。也可添加诸如琼脂、碳酸钙或碳酸钠的崩解剂或增溶剂以在摄取胶囊时改进药物的利用性。

[0101] 此外,需要或必要时,也可将适合的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂并入混合物中。适合的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖(诸如葡萄糖或 $\beta$ -乳糖)、玉米增甜剂、天然和合成胶(诸如阿拉伯胶、黄蓍胶)或海藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇等。这类剂型中所用的润滑剂包括油酸钠、氯化钠等。崩解剂包括,但不限于,淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶(xanthan gum)等。通过例如制备粉末混合物,粒化或干压(slugging),添加润滑剂和崩解剂且压成片剂来配制片剂。通过将适当粉碎的化合物与以下物质混合来制备粉末混合物:如上文所述的稀释剂或碱;及任选的粘合剂,诸如羧甲基纤维素、海藻酸盐、胶凝剂或聚乙烯吡咯烷酮;溶解延迟剂(solution retardant),诸如石蜡;再吸收促进剂,诸如季盐(quaternary salt);和/或吸收剂,诸如膨润土、高岭土或磷酸二钙。可通过用粘合剂(诸如糖浆、淀粉糊、阿卡迪亚胶浆(acadia mucilage),或纤维素物质或聚合物的溶液)润湿且迫使通过筛子来粒化粉末混合物。作为粒化的替代方案,可使粉末混合物通过压片机,结果使得未完全成形的干压物(slug)破碎成颗粒。可借助于添加硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油对颗粒进行润滑以防止粘着于片剂成形模具。然后将经润滑的混合物压制成片剂。也可将本公开化合物与自由流动的惰性载体组合,且在未进行粒化或干压步骤下直接压制成片剂。可提供由虫胶的密封包衣、糖或聚合物的包衣和蜡的抛光包衣组成的透明或不透明保护包衣。可向此类包衣中添加染料以区分不同单位剂量。

[0102] 可将诸如溶液、糖浆和酞剂的口服液制备成单位剂型,使得既定量含有预定量的化合物。可通过将化合物溶解于经适当调味的水溶液中来制备糖浆,而经由使用无毒媒介物来制备酞剂。也可添加增溶剂和乳化剂,诸如乙氧基化异硬脂醇和聚氧乙烯山梨糖醇醚;防腐剂;调味添加剂,诸如薄荷油或天然甜味剂,或糖精或其它人工增甜剂;等。

[0103] 适当时,可对经口给药的剂量单位制剂进行微囊封。也可例如通过将颗粒物质包覆或包埋于聚合物、蜡等中来制备制剂以延长或持续释放。

[0104] 式(I)化合物及其药用盐也可以诸如单层小囊泡、单层大囊泡和多层囊泡的脂质体递送系统的形式给药。脂质体可由诸如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱的多种磷脂形成。

[0105] 组合的化合物及其药用盐也可通过使用与化合物分子偶合的单克隆抗体作为单个载体来递送。化合物也可与作为可靶向药物载体的可溶性聚合物偶合。所述聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟基丙基甲基丙烯酸酰胺苯酚、聚羟基乙基天冬酰胺苯酚或取代有棕榈酰基残基的聚氧化乙烯聚赖氨酸。此外,化合物可与一类适用于实现药物控制释放的生物可降解聚合物偶合,例如聚乳酸、聚( $\epsilon$ -己内酯)(*polyepsilon caprolactone*)、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯,及水凝胶的交联或两性嵌段共聚物。

[0106] 适于经皮给药的药物制剂可呈欲与接受者的表皮长期保持密切接触的分立贴片形式。举例而言,活性成分可通过如Pharmaceutical Research 1986,3(6),318中一般描述的离子电渗疗法(iontophoresis)自贴片递送。

[0107] 适于局部给药的药物制剂可配制成软膏、乳膏、悬浮液、洗剂、粉末、溶液、糊剂、凝胶、喷雾剂、气雾剂或油剂。

[0108] 对于治疗眼睛或其它外部组织(例如口及皮肤),制剂优选以局部软膏或乳膏形式施用。当配制成软膏时,活性成分可与石蜡基质或水可混溶性软膏基质一起采用。或者,活性成分可与水包油乳膏基质或油包水基质一起配制成乳膏。

[0109] 适于局部给予眼睛的药物制剂包括其中活性成分溶解或悬浮于适合载体、尤其水性溶剂中的滴眼剂。

[0110] 适于局部给予口腔的药物制剂包括糖锭(lozenges)、锭剂(pastilles)和漱口剂。

[0111] 适于直肠给药的药物制剂可呈栓剂或灌肠剂形式。

[0112] 其中载体为固体的适于经鼻给药的药物制剂包括粒度例如在20至500微米范围内的粗粉末,该粗粉末以用鼻吸气的方式给药,即自保持贴近鼻子的粉末容器经鼻道迅速吸入。其中载体为液体的适于以鼻用喷雾或滴鼻剂形式给药的制剂包括活性成分的水性或油性溶液。

[0113] 适于通过吸入给药的药物制剂包括可借助于各种类型的定剂量加压气雾剂、喷雾器或吸入器产生的细粒粉剂或雾剂。

[0114] 适于阴道给药的药物制剂可呈子宫托、棉塞、乳膏、凝胶、糊剂、发泡体或喷雾制剂形式。

[0115] 适于肠胃外给药的药物制剂包括水性和非水性无菌注射溶液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;以及水性和非水性无菌悬浮液,其可包括悬浮剂和增稠剂。制剂可存在于单位剂量容器或多剂量容器(例如密封安瓿和小瓶)中,且可在冷冻干燥(冻干)条件下储存,仅需要在临用前添加无菌液体载体(例如注射用水)。可由无菌粉末、颗粒和片剂制备即用型注射溶液和悬浮液。

[0116] 应当理解的是,除上文特定提及的成分以外,虑及所述制剂的类型,市售制剂也可包括本领域中习用的其它试剂,例如适于经口给药的制剂可包括调味剂。

[0117] 术语“患者”包括人类与其它哺乳动物。

[0118] 术语“治疗”是指:(i)预防疾病、障碍或病症在可能易患所述疾病、障碍和/或病症,但尚未诊断出患上所述疾病、障碍和/或病症的患者中出现;(ii)抑制疾病、障碍或病症,即遏止其发展;和(iii)减轻疾病、障碍或病症,即使疾病、障碍和/或病症消退。

[0119] 本公开化合物也可与环孢菌素(cyclosporin)(例如环孢菌素A)一起给药。在临床试验中,环孢菌素A已显示对HCV具有活性(Hepatology 2003,38,1282; Biochem.Biophys.Res.Commun.2004,313,42;J.Gastroenterol.2003,38,567)。

[0120] 下表A列出可与本公开化合物一起给药的化合物的一些说明性实例。本公开化合物可与其它抗HCV活性化合物在组合疗法中共同或分别地给药,或藉由将此类化合物组合成组合物来给药。

[0121] 表A

[0122]

商品名	生理学种类	抑制剂或靶标的类型	来源公司
NIM811		亲环素(Cyclophilin)抑制剂	Novartis
Zadaxin		免疫调节剂	Sciclone
Suvus		亚甲基蓝	Bioenvision

[0123]

商品名	生理学种类	抑制剂或靶标的类型	来源公司
Actilon (CPG10101)		TLR9 激动剂	Coley
Batabulin (T67)	抗癌	$\beta$ -微管蛋白抑制剂	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	抗病毒	反义	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY
Summetrel	抗病毒	抗病毒	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	抗病毒	HCV 抑制剂	Achillion / Gilead
吡唑并嘧啶化合物及盐 来自 WO2005047288 2005年5月26日	抗病毒	HCV 抑制剂	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirin	抗病毒	IMPDH 抑制剂	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Merimepodib (VX-497)	抗病毒	IMPDH 抑制剂	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	抗病毒	单克隆抗体	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Isreal
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	抗病毒	NS3 丝氨酸蛋白酶抑制剂	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
HCV-796	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Wyeth / Viropharma
NM-283	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Idenix / Novartis

[0124]

商品名	生理学种类	抑制剂或靶标的类型	来源公司
GL-59728	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Gene Labs / Novartis
GL-60667	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Gilead
PSI 6130	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Roche
R1626	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Roche
2'C 甲基腺苷	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Merck
JTK-003	抗病毒	RdRp 抑制剂	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan
Levovirin	抗病毒	利巴韦林	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
Ribavirin	抗病毒	利巴韦林	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidine	抗病毒	利巴韦林前药	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	抗病毒	核酶	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
SCH 503034	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Schering Plough
Zadazim	免疫调节剂	免疫调节剂	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	免疫调节剂	免疫调节剂	Maxim Pharmaccuticals Inc., San Diego, CA
CellCept	免疫抑制剂	HCV IgG 免疫抑制剂	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland

[0125]

商品名	生理学种类	抑制剂或靶标的类型	来源公司
Civacir	免疫抑制剂	HCV IgG 免疫抑制剂	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferon - $\alpha$	干扰素	白蛋白 IFN- $\alpha$ 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	干扰素	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	干扰素	IFN- $\alpha$	Intarcia Therapeutics
IFN- $\beta$ 和 EMZ701	干扰素	IFN- $\beta$ 和 EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
Rcbif	干扰素	IFN- $\beta$ 1a	Serono, Geneva, Switzerland
Roferon A	干扰素	IFN- $\alpha$ 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Intron A	干扰素	IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Intron A 和 Zadaxin	干扰素	IFN- $\alpha$ 2b/ $\alpha$ 1-胸腺素	RegeneRx Biopharma. Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	干扰素	IFN- $\alpha$ 2b/利巴韦林	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	干扰素	INF- $\gamma$	InterMune Inc., Brisbane, CA
Interferon- $\beta$	干扰素	干扰素- $\beta$ -1a	Serono
Multiferon	干扰素	长效 IFN	Viragen/ Valentis

[0126]

商品名	生理学种类	抑制剂或靶标的类型	来源公司
Wellferon	干扰素	成淋巴细胞样 IFN- $\alpha$ n1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
Omniferon	干扰素	天然 IFN- $\alpha$	Viragen Inc., Plantation, FL
Pegasys	干扰素	聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Pegasys 和 Ceplene	干扰素	聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2a/免 疫调节剂	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Pegasys 和 Ribavirin	干扰素	聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2a/利 巴韦林	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
PEG-Intron	干扰素	聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron / Ribavirin	干扰素	聚乙二醇化 IFN- $\alpha$ 2b/利 巴韦林	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	肝保护	抗纤维化	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	肝保护	半胱天冬酶(caspase)抑 制剂	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Genelabs
ANA-971	抗病毒	TLR-7 激动剂	Anadys
Boceprevir	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Schering Plough
TMS-435	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Tibotec BVBA, Mechelen, Belgium

[0127]

商品名	生理学种类	抑制剂或靶标的类型	来源公司
BI-201335	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
MK-7009	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Merck
PF-00868554	抗病毒	复制酶抑制剂	Pfizer
ANA598	抗病毒	非核苷 NS5B 聚合酶抑制剂	Anadys Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA
IDX375	抗病毒	非核苷复制酶抑制剂	Idenix Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA
BILB 1941	抗病毒	NS5B 聚合酶抑制剂	Boehringer Ingelheim Canada Ltd R&D, Laval, QC, Canada
PSI-7851	抗病毒	核苷聚合酶抑制剂	Gilead
sofosbuvir	抗病毒	核苷 NS5B 聚合酶抑制剂	Gilead
VCH-759	抗病毒	NS5B 聚合酶抑制剂	ViroChem Pharma
VCH-916	抗病毒	NS5B 聚合酶抑制剂	ViroChem Pharma
GS-9190	抗病毒	NS5B 聚合酶抑制剂	Gilead
Peg-interferon lamda	抗病毒	干扰素	ZymoGenetics/Bristol-My ers Squibb
daclatasvir	抗病毒	NS5A 抑制剂	Bristol-Myers Squibb
BMS-791325	抗病毒	NS5B 聚合酶抑制剂	Bristol-Myers Squibb
ACH-3102	抗病毒	NS5A 抑制剂	Bristol-Myers Squibb
asunaprevir	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Bristol-Myers Squibb
IDX-719	抗病毒	NS5A 抑制剂	Idenix
Ledipasvir	抗病毒	NS5A 抑制剂	Gilead
GS-5816	抗病毒	NS5A 抑制剂	Gilead
Ombitasvir	抗病毒	NS5A 抑制剂	Abbvie
GSK-2336805	抗病毒	NS5A 抑制剂	GlaxoSmithKline

[0128]

商品名	生理学种类	抑制剂或靶标的类型	来源公司
PPI-461	抗病毒	NS5A 抑制剂	Presidio
EDP-239	抗病毒	NS5A 抑制剂	Enanta
Elbasvir	抗病毒	NS5A 抑制剂	Merck
IDX-21437	抗病毒	核苷聚合酶抑制剂	Idenix
Samatasvir	抗病毒	NS5A 抑制剂	Idenix

[0129] 本公开化合物也可用作实验室试剂。化合物可有助于提供用于设计病毒复制测定、验证动物测定系统和结构生物学研究的研究工具以进一步增进HCV疾病机制的认知。此外,本公开化合物可用于建立或确定其它抗病毒化合物的结合位点,例如通过竞争性抑制。

[0130] 本公开化合物也可用于治疗或预防材料的病毒污染,且由此降低与此类材料(例如血液、组织、手术器具及服装、实验室器具及服装,和血液收集或输血装置及材料)接触的实验室或医务人员或患者的病毒感染风险。

[0131] 本公开欲涵盖由合成方法或由代谢过程(包括在人类或动物体内(体内)进行的代谢过程或体外进行的过程)制备的式(I)化合物。

[0132] 本领域技术人员熟知本申请(尤其包括下文的说明性方案和实施例)中所用的缩写。一些所用缩写如下:RT或rt表示室温或保留时间(上下文有指示);R<sub>t</sub>表示保留时间;TFA表示三氟乙酸;min或mins表示分钟;ACN或MeCN表示乙腈;DIEA表示二异丙基乙胺;h或hr或hrs表示小时;EtOAc表示乙酸乙酯;HOAT表示1-羟基-7-氮杂苯并三唑;EDC表示1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐;DMAP表示4-(二甲基氨基)吡啶;DMF表示N,N-二甲基甲酰胺;HATU表示O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐;THF表示四氢呋喃(注意:所有THF均在钠/二苯甲酮羰自由基上新鲜蒸馏);MeOH表示甲醇;DCM表示二氯甲烷;且NMP表示1-甲基-2吡咯烷酮。

[0133] 现将结合某些实施方案来描述本公开,所述实施方案不欲限制本公开的范围。相反,本公开涵盖可包括于权利要求的范围内的所有替代物、修改和等效物。因此,包括特定实施方案的以下实施例将说明本公开的一种实施方式,应当理解的是,这些实施例用于说明某些实施方案的目的,且呈现这些实施例以提供据信为本发明的程序和概念性方面最适用且最容易理解描述。

[0134] 起始物质可自商业来源获得或由本领域普通技术人员已知的公认文献方法制备。

[0135] LC/MS条件MD-1:

[0136] 柱=Phenomenex-Luna, 2.0X50mm, 3 $\mu$ m

[0137] 溶剂A=0.1%TFA/10%甲醇/90%水

[0138] 溶剂B=0.1%TFA/90%甲醇/10%水

[0139] 起始%B=0;最终%B=100

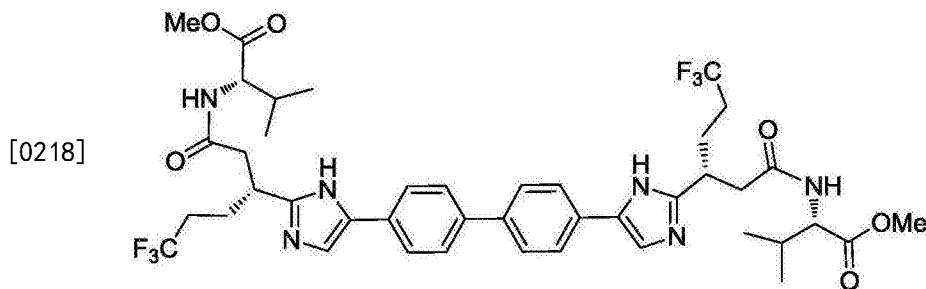
[0140] 梯度时间=4min

[0141] 流速=0.8mL/min

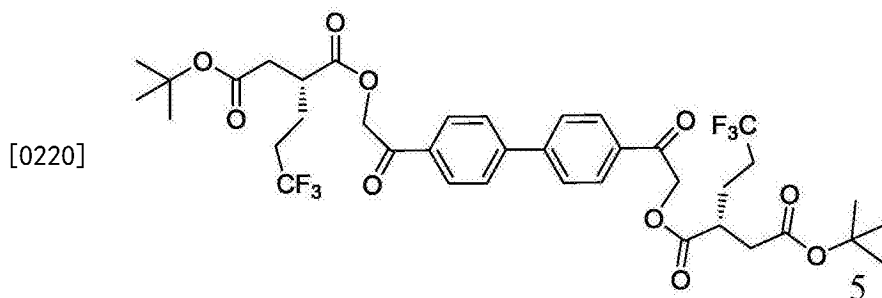
[0142] 波长=220nm或254nm

- [0143] 烘箱温度=40℃
- [0144] LC/MS条件MD-2:
- [0145] 柱=Phenomenex-Luna C18,2.0X50mm,3μm
- [0146] 溶剂A=10mM乙酸铵/5%乙腈/95%水
- [0147] 溶剂B=10mM乙酸铵/90%乙腈/5%水
- [0148] 起始%B=0;最终%B=100
- [0149] 梯度时间=4min
- [0150] 流速=0.8mL/min
- [0151] 波长=220nm或254nm
- [0152] 烘箱温度=40℃
- [0153] LC/MS条件B-12:
- [0154] 柱=Ascentis Express C18,2.1X50mm,2.7μm
- [0155] 溶剂A=CH<sub>3</sub>CN(2%)+10mM甲酸铵/H<sub>2</sub>O(98%)
- [0156] 溶剂B=CH<sub>3</sub>CN(98%)+10mM甲酸铵/H<sub>2</sub>O(2%)
- [0157] 起始%B=0;最终%B=100
- [0158] 梯度时间=1.4min
- [0159] 流速=1mL/min;波长=220nm
- [0160] LC/MS条件B-32:
- [0161] 柱=Sunfire C18,4.6X150mm,3.5μm
- [0162] 溶剂A=缓冲剂:CH<sub>3</sub>CN(95:5)
- [0163] 溶剂B=缓冲剂:CH<sub>3</sub>CN(5:95)
- [0164] 缓冲剂=0.05%TFA/H<sub>2</sub>O(pH 2.5,用稀氨水调节)
- [0165] 起始%B=10;最终%B=100
- [0166] 梯度时间=12min
- [0167] 流速=1mL/min
- [0168] 波长=220&254nm
- [0169] LC/MS条件B-35:
- [0170] 柱=Xbridge Phenyl,4.6X150mm,3.5μm
- [0171] 溶剂A=缓冲剂:CH<sub>3</sub>CN(95:5)
- [0172] 溶剂B=缓冲剂:CH<sub>3</sub>CN(5:95)
- [0173] 缓冲剂=0.05%TFA/H<sub>2</sub>O(pH 2.5,用稀氨水调节)
- [0174] 起始%B=10;最终%B=100
- [0175] 梯度时间=12min
- [0176] 流速=1mL/min
- [0177] 波长=220&254nm
- [0178] 反相制备性HPLC条件MD-1:
- [0179] 除非另作说明,否则用于纯化实施例MD-1至MD-61的所有反相制备性HPLC条件如下:
- [0180] 柱=Phenomenex Luna Axia C-18,30x100mm,10μm

- [0181] 溶剂A=0.1%TFA/10%甲醇/90%水
- [0182] 溶剂B=0.1%TFA/90%甲醇/10%水
- [0183] 梯度:线性梯度,针对每个实施例是特定的
- [0184] 梯度时间:针对每个实施例是特定的
- [0185] 流速=40mL/min
- [0186] 波长=254nm
- [0187] 分析性HPLC条件:
- [0188] MD-A:
- [0189] 柱=Xbridge C18,3.0x150mm,3.5 $\mu$ m
- [0190] 溶剂A=10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/5%甲醇/95%水
- [0191] 溶剂B=10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/95%甲醇/5%水
- [0192] 起始%B=0;最终%B=100
- [0193] 梯度时间=30min
- [0194] 流速=1.0mL/min
- [0195] 波长=220nm或254nm
- [0196] MD-B:
- [0197] 柱=Xbridge Phenyl,3.0x150mm,3.5 $\mu$ m
- [0198] 起始%B=0;最终%B=100
- [0199] 梯度时间=30min
- [0200] 流速=1.0mL/min;波长=220nm或254nm
- [0201] 溶剂A=10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/5%甲醇/95%水
- [0202] 溶剂B=10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/95%甲醇/5%水
- [0203] MD-C:
- [0204] 柱=Sunfire C18,3.0x150mm,3.5 $\mu$ m
- [0205] 起始%B=0;最终%B=100
- [0206] 梯度时间=30min
- [0207] 流速=1.0mL/min;波长=220nm或254nm
- [0208] 溶剂A=0.05%TFA/5%ACN/95%水
- [0209] 溶剂B=0.05%TFA/95%ACN/5%水
- [0210] MD-D:
- [0211] 柱=Xbridge Phenyl,3.0x150mm,3.5 $\mu$ m
- [0212] 起始%B=0;最终%B=100
- [0213] 梯度时间=30min
- [0214] 流速=1.0mL/min;波长=220nm或254nm
- [0215] 溶剂A=0.05%TFA/5%ACN/95%水
- [0216] 溶剂B=0.05%TFA/95%ACN/5%水
- [0217] 实施例MD-1

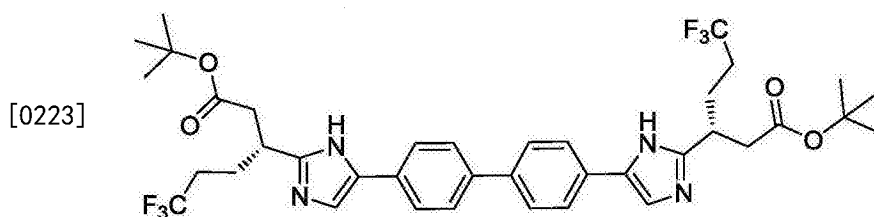


[0219] 实施例MD-1, 步骤a



[0221] 在0℃向1,1'-([1,1'-联苯]-4,4'-二基)二(2-溴乙酮) (500mg, 1.262mmol) 和 (R)-2-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)-5,5,5-三氟戊酸 (700mg, 2.052mmol) (根据在W02012129353-A1中所述的操作制备) 在无水ACN (15mL) 中的混悬液中缓慢加入DIEA (485μL, 2.78mmol)。将反应混合物用氮气冲洗, 小心地封盖并搅拌18h, 同时缓慢温热至室温。将溶剂真空除去并将粗产物经快速柱色谱法纯化 (80g Teledyne Isco硅胶柱, 100% 己烷至60% 乙酸乙酯/己烷, 经10倍柱体积), 得到标题化合物 (880mg), 其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (500MHZ, CDCl<sub>3</sub>) δ8.04 (d, J=8.4Hz, 4H), 7.76 (d, J=8.4Hz, 4H), 5.53 (d, J=16.4Hz, 2H), 5.34 (d, J=16.3Hz, 2H), 3.16-2.99 (m, 2H), 2.83 (dd, J=16.4, 8.2Hz, 2H), 2.58-2.22 (m, 6H), 2.14-1.86 (m, 4H), 1.48 (s, 18H)。

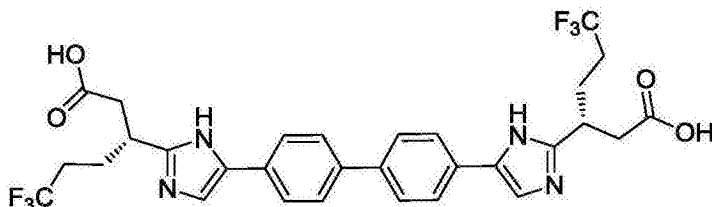
[0222] 实施例MD-1, 步骤b



[0224] 在氮气下向48mL压力瓶中加入来自实施例MD-1, 步骤a的物质 (880mg, 1.136mmol)、乙酸铵 (2.65g, 34.4mmol)、咪唑 (462mg, 6.79mmol) 和无水甲苯 (18mL)。将反应混合物用氮气冲洗, 封盖并在110℃加热18h。将反应混合物用EtOAc (300mL) 稀释并将有机层用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (70mL)、水 (2x50mL)、盐水 (1x50mL) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 滤过并真空浓缩干燥。将粗产物经快速柱色谱法纯化 (80g Teledyne Isco硅胶柱, 100% 二氯甲烷至100% 乙酸乙酯, 经12倍柱体积), 得到标题化合物 (510mg), 其为白色固体。LC/MS条件MD-1: [M+H]<sup>+</sup>735, R<sub>t</sub>=3.401min; <sup>1</sup>H NMR (500MHZ, CDCl<sub>3</sub>) δ7.73 (br. s., 2H), 7.60 (br. s., 4H), 7.32-7.15 (m, 4H), 3.33-3.23 (m, 2H), 2.78-2.50 (m, 4H), 2.18-1.75 (m, 8H), 1.43-1.24 (m, 18H)。

[0225] 实施例MD-1, 步骤c

[0226]



[0227] 在剧烈涡旋下向来自实施例MD-1,步骤b的物质(508mg,0.691mmol)在无水二氯甲烷(8mL)中的混悬液中加入TFA(10.0mL,130mmol)。将反应混合物在室温静置125min,然后将挥发物在温和的氮气流下除去。将残留物混悬于甲苯(30mL)并将溶剂真空除去得到标题化合物(785mg),其为三TFA盐,其为褐色固体。LC/MS条件MD-1:  $[M+H]^+623$ ,  $R_t=3.02$ min;  $^1\text{H NMR}$ (500MHZ,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 14.6(m,3H),12.5(m,1H),8.19(s,2H),8.00-7.96(m,4H),7.96-7.87(m,4H),3.62-3.52(m,2H),3.05-2.90(m,4H),2.42-2.20(m,4H),2.09-1.96(m,4H);  $^{19}\text{F NMR}$ (470MHZ,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ -64.84(s,6F),-74.51(s,9F)。

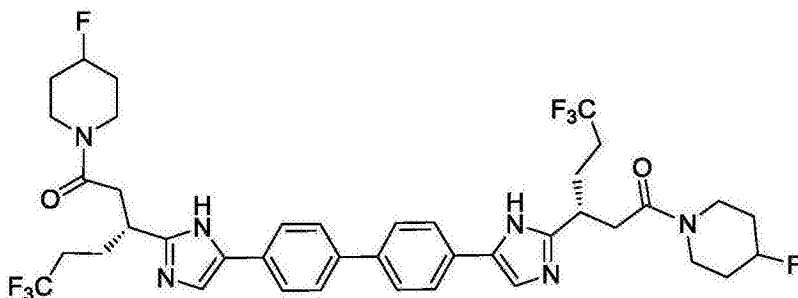
[0228] 实施例MD-1

[0229] 在氮气下向来自实施例MD-1,步骤c的物质(44.3mg,0.046mmol)、(S)-2-氨基-3-甲基丁酸甲酯HCl(67.8mg,0.44mmol)和HOAT(18.7mg,0.137mmol)在无水二氯甲烷(3mL)中的混合物中加入EDC(62.4mg,0.326mmol)和DIEA(130 $\mu$ L,0.744mmol)。将反应混合物用氮气冲洗,小心地封盖并在室温搅拌18h。加入DMAP(23.4mg,0.192mmol)并将反应混合物在室温搅拌4天。将溶剂在温和氮气流下蒸发,并将粗产物经反相制备性HPLC纯化(条件MD-1,使用20%溶剂B/80%溶剂A至100%溶剂B的梯度,历时11min),得到标题化合物(16.8mg),其为二TFA盐,其为白色固体。LC/MS条件MD-1:  $[M+H]^+849$ ,  $R_t=3.31$ min;  $^1\text{H NMR}$ (500MHZ,CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ 7.90(s,2H),7.90-7.85(m,8H),4.29(d,J=6.0Hz,2H),3.72(s,6H),3.71-3.66(m,2H),3.03-2.97(m,2H),2.97-2.90(m,2H),2.42-2.31(m,2H),2.24-2.09(m,8H),0.91(d,J=6.9Hz,6H),0.89(d,J=6.9Hz,6H)。

[0230] 分析性HPLC MD-A:  $R_t=27.37$ min,  $\lambda=220$ nm[0231] 分析性HPLC MD-B:  $R_t=27.12$ min,  $\lambda=220$ nm[0232] 分析性HPLC MD-C:  $R_t=5.65$ min,  $\lambda=254$ nm[0233] 分析性HPLC MD-D:  $R_t=6.29$ min,  $\lambda=254$ nm

[0234] 实施例MD-2

[0235]

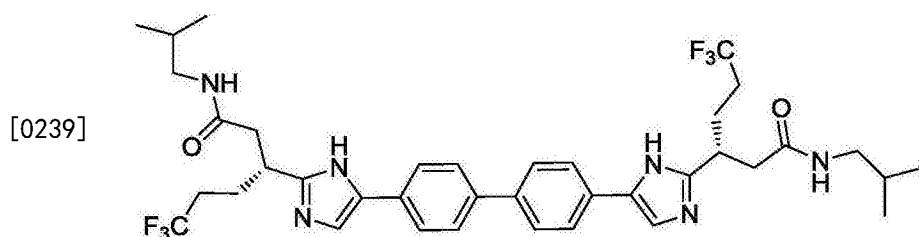


[0236] 向来自实施例MD-1,步骤c的物质(47mg,0.049mmol)、4-氟哌啶,HCl(76mg,0.544mmol)和HOAT(19.6mg,0.144mmol)在无水二氯甲烷(4mL)中的混合物中在氮气下加入EDC(83mg,0.433mmol)和DIEA(160 $\mu$ L,0.916mmol)。将反应混合物用氮气冲洗,小心地封盖并在室温搅拌18h。加入咪唑(150mg,2.203mmol)和额外的EDC(190mg,0.991mmol)并将反应混合物在室温搅拌18h。将溶剂在温和氮气流下蒸发,并将粗产物经反相制备性HPLC纯化

(条件MD-1,使用30%溶剂B/70%溶剂A至100%溶剂B的梯度,历时11min),得到不纯的标题化合物,其为三TFA盐,其为白色固体。

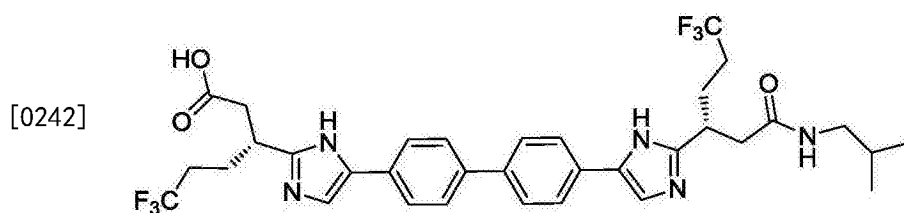
[0237] LC/MS条件MD-1:  $[M+H]^+$ 793,  $R_t=3.2\text{min}$ 。将不纯的标题化合物进一步经制备性LC/MS纯化,采用以下条件:柱:XBridge C18, 19xmm, 5- $\mu\text{m}$ 颗粒;流动相A:含有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:含有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:30-70%B,历时25min,然后5-min保持在100%B;流速:20mL/min。得到纯的标题化合物(11.4mg)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHZ, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 7.81 (br. s., 4H), 7.69 (br. s., 4H), 7.55 (br. s., 2H), 4.95-4.78 (m, 2H), 3.67-3.42 (m, 10H), 2.96 (dd,  $J=16.0, 7.3\text{Hz}$ , 2H), 2.69 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 2H), 2.32-2.23 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 7H), 1.76-1.52 (m, 5H)。

[0238] 实施例MD-3



[0240] 向来自实施例MD-1,步骤c的物质(70mg, 0.073mmol), 2-甲基丙-1-胺(65.7mg, 0.898mmol)和HOAT(14mg, 0.103mmol)在无水DMF(4mL)中的混合物中加入EDC(90mg, 0.469mmol)。将反应混合物用氮气冲洗,小心地封盖并在55 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌18h。将挥发物在温和的氮气流下蒸出并将粗产物经反相制备性HPLC纯化(条件MD-1,使用25%溶剂B/75%溶剂A至100%溶剂B的梯度,历时10min),得到标题化合物的TFA盐(9.0mg),其为白色固体。LC/MS条件MD-1:  $[M+H]^+$ 733,  $R_t=3.38\text{min}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHZ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 7.90 (s, 2H), 7.90-7.85 (m, 8H), 3.76-3.59 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.91-2.81 (m, 4H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.26-2.10 (m, 6H), 1.73 (m,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2H), 0.88 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 6H), 0.87 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 6H);  $^{19}\text{F}$ NMR (470MHZ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ -67.89 (s, 6F), -77.10 (s, 6F)。

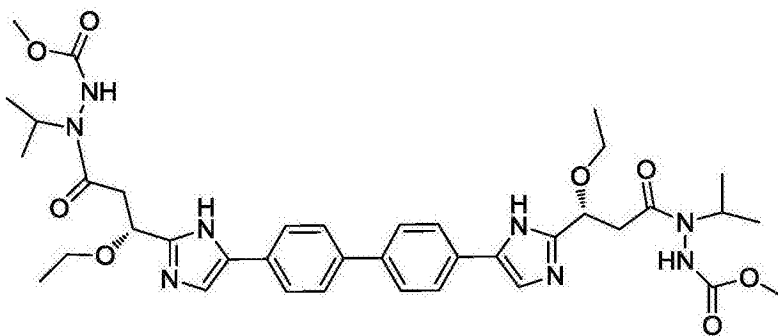
[0241] 实施例MD-4



[0243] 由如在实施例MD-3中所述的反应混合物还分离出如上显示的标题化合物的TFA盐(16.9mg),其为白色固体。LC/MS条件MD-1:  $[M+H]^+$ 678,  $R_t=3.17\text{min}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500MHZ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 7.91 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.89-7.86 (m, 8H), 3.74-3.63 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 3H), 2.98-2.86 (m, 3H), 2.39-2.30 (m, 2H), 2.23-2.12 (m, 6H), 1.72 (dquart,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 0.87 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H), 0.86 (dd,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H);  $^{19}\text{F}$  NMR (470MHZ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ -67.33 (s, 3F), -68.74 (s, 3F), -77.07 (s, 6F)。

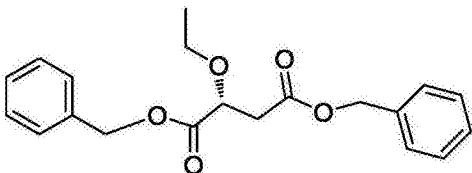
[0244] 实施例MD-5

[0245]



[0246] 实施例MD-5, 步骤a

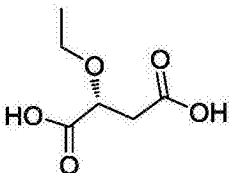
[0247]



[0248] 向(R)-2-羟基琥珀酸二苄酯(根据在J.Chem.Soc.,Perkin Trans.1:Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999),1995,#22,p.2877-2882中所述的操作制备)(1.0g, 3.18mmol)在碘乙烷(60mL)中的快速搅拌的溶液中加入氧化银(I)(3.90g,16.83mmol)。将反应混合物用氮气冲洗并加热至80℃且保持48h。将固体滤出,将溶剂真空除去并将粗产物经快速柱色谱法纯化(80g Teledyne Isco硅胶柱,100%己烷至35%乙酸乙酯/65%己烷,经10倍柱体积),得到标题化合物(682mg),其为无色油状物。LC/MS条件MD-2: [M+H]<sup>+</sup>343, R<sub>t</sub> = 3.36min; <sup>1</sup>H NMR (500MHZ, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42-7.30 (m, 10H), 5.21-5.10 (m, 4H), 4.37 (dd, J = 8.2, 4.9Hz, 1H), 3.74 (dq, J = 9.0, 7.0Hz, 1H), 3.50 (dq, J = 9.1, 7.0Hz, 1H), 2.91-2.78 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.0Hz, 3H)。

[0249] 实施例MD-5, 步骤b

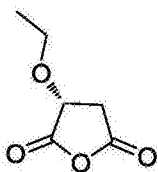
[0250]



[0251] 向来自MD-5, 步骤a的物质(682mg, 1.992mmol)在甲醇(40mL)中的快速搅拌的溶液中加入30%Pd/C(385mg)。将所得的黑色混悬液用氮气冲洗,小心地封盖,用氢气充分净化并在室温在氢气下搅拌过夜。将反应混合物用氮气冲洗,将催化剂将小的硅藻土填料滤出并将溶剂真空除去得到标题化合物(323mg),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (500MHZ, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.31 (dd, J = 7.0, 4.7Hz, 1H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.72-3.59 (m, 1H), 3.02-2.84 (m, 2H), 1.27 (t, J = 6.9Hz, 3H)。

[0252] 实施例MD-5, 步骤c

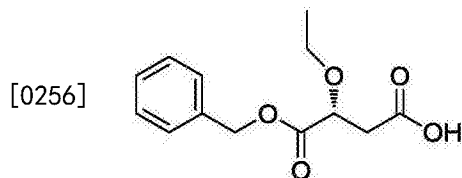
[0253]



[0254] 向来自MD-5, 步骤b的物质(273mg, 1.684mmol)在无水二氯甲烷(15mL)中的快速搅拌的溶液中加入三氟乙酸酐(20mL, 142mmol)。将所得的淡黄色溶液在室温搅拌20min,然后

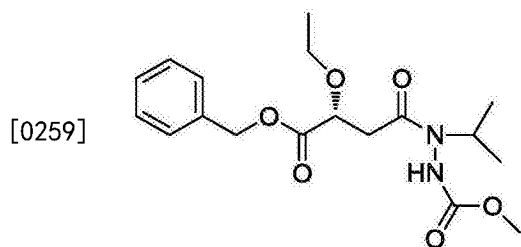
将溶剂真空除去。将残留物再溶于无水二氯甲烷 (7mL) 并蒸发干燥, 得到标题化合物 (243mg), 其为TFA盐。<sup>1</sup>H NMR (400MHZ, CDCl<sub>3</sub>) δ4.51 (dd, J=8.5, 5.5Hz, 1H), 4.04 (dq, J=9.3, 7.0Hz, 1H), 3.70 (dq, J=9.0, 7.0Hz, 1H), 3.26 (dd, J=18.7, 8.7Hz, 1H), 2.96 (dd, J=18.7, 5.6Hz, 1H), 1.27 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0255] 实施例MD-5, 步骤d



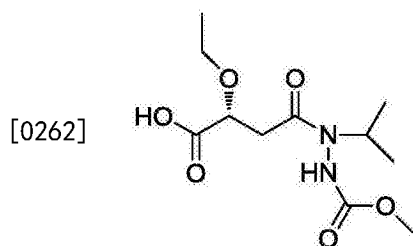
[0257] 向来自MD-5, 步骤c的物质 (243mg, 1.684mmol) 在THF (1.5mL) 中的快速搅拌的溶液中加入苯甲醇 (185μL, 1.78mmol)。将反应混合物用氮气冲洗, 小心地封盖并置于60℃沙浴中保持24h。将溶剂真空除去, 将残留物再溶于二氯甲烷 (10mL) 并将溶剂再次真空除去得到标题化合物 (425mg)。<sup>1</sup>H NMR (500MHZ, CDCl<sub>3</sub>) δ7.48-7.31 (m, 5H), 5.29-5.17 (m, 2H), 4.34 (dd, J=8.2, 4.7Hz, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.56 (dq, J=9.1, 7.0Hz, 1H), 2.92-2.77 (m, 2H), 1.23 (t, J=6.9Hz, 3H)。

[0258] 实施例MD-5, 步骤e



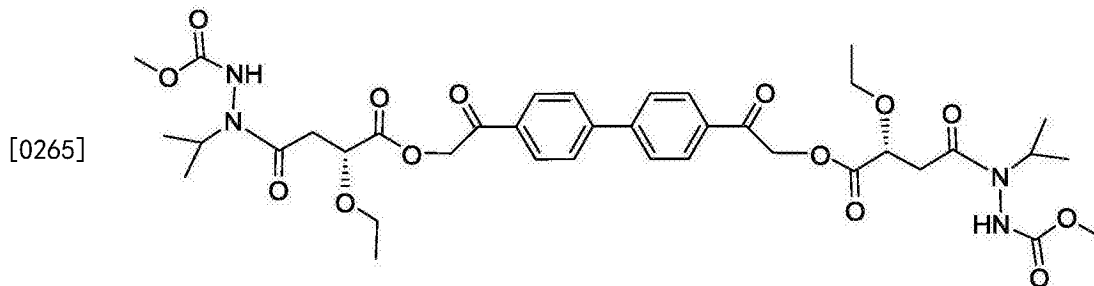
[0260] 向来自MD-5, 步骤d的物质 (212mg, 0.842mmol)、2-异丙基脒羧酸甲酯 (117mg, 0.885mmol) 和1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (10mg, 0.073mmol) 在无水二氯甲烷 (1.5mL) 中的溶液中加入EDC (200mg, 1.043mmol), 随后立即加入DIEA (190μL, 1.088mmol)。将反应混合物用氮气短暂冲洗, 封盖并在室温搅拌18h。将反应混合物用二氯甲烷 (200mL) 稀释并将有机层用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (50mL)、水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 滤过并真空蒸发干燥。将粗产物经快速柱色谱法纯化 (40g Teledyne Isco硅胶柱, 100%二氯甲烷至75%乙酸乙酯/二氯甲烷, 经12倍柱体积), 得到标题化合物 (161mg), 其为无色薄膜状物。LC/MS条件MD-1: [M+H]<sup>+</sup>367; [M+Na]<sup>+</sup>389, R<sub>t</sub>=3.32min; LC/MS条件MD-2: [M+H]<sup>+</sup>367; [M-H]<sup>-</sup>365, R<sub>t</sub>=2.62min; <sup>1</sup>H NMR (500MHZ, CDCl<sub>3</sub>) δ7.48-7.31 (m, 5H), 5.21 (s, 2H), 4.80 (ddd, J=19.6, 13.2, 6.6Hz, 1H), 4.57-4.32 (m, 1H), 3.64-3.40 (m, 1H), 3.09-2.83 (m, 1H), 2.74-2.50 (m, 1H), 1.28-0.95 (m, 10H)。

[0261] 实施例MD-5, 步骤f



[0263] 历时40min向来自MD-5,步骤e的物质(161mg,0.439mmol)在二噁烷(2.15mL)和水(1.3mL)的混合物中的溶液中加入氢氧化钠(21.0mg,0.91mmol)。加入完成后,将所得的溶液在室温搅拌95min,短暂冷却,并用1.0M aq. HCl(1mL,1.0mmol)淬灭。将反应混合物用二氯甲烷(60mL)稀释并将水层用二氯甲烷(3x25mL)反萃取。合并有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>和MgSO<sub>4</sub>干燥,滤过并真空蒸发干燥,得到标题化合物(190mg),其为无色油状物。LC/MS条件MD-1: [M+H]<sup>+</sup> 277; [M+Na]<sup>+</sup> 299, R<sub>t</sub>=2.39min.

[0264] 实施例MD-5,步骤g



[0266] 在0℃向来自MD-5,步骤f的物质(121mg,0.438mmol)、1,1'-(1,1'-联苯)-4,4'-二基)二(2-溴乙酮)(77mg,0.194mmol)在无水ACN(5mL)中的溶液中缓慢加入DIEA(120μL,0.687mmol)。将反应混合物用氮气冲洗,小心地封盖并搅拌18h,同时缓慢温热至室温。将溶剂真空除去并将粗产物经快速柱色谱法纯化(24g Teledyne Isco硅胶柱,100%二氯甲烷至100%EtOAc,经12倍柱体积),得到标题化合物(133.2mg),其为无色油状物。LC/MS条件MD-1: [M+H]<sup>+</sup> 787, R<sub>t</sub>=3.91min; <sup>1</sup>H NMR(500MHZ, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04(t, J=8.9Hz, 4H), 7.77(d, J=6.3Hz, 4H), 5.72-5.33(m, 4H), 4.95-4.74(m, 2H), 4.69-4.52(m, 2H), 3.97-3.74(m, 8H), 3.71-3.48(m, 2H), 3.26(dd, J=14.5, 9.5Hz, 1H), 3.04(d, J=9.6Hz, 1H), 2.87-2.64(m, 2H), 1.34-0.98(m, 18H).

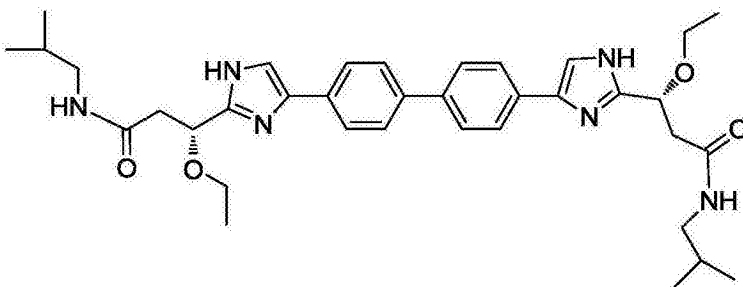
[0267] 实施例MD-5

[0268] 向来自MD-5,步骤g的物质(67.3mg,0.086mmol)在无水甲苯(3.1mL)中的溶液中加入乙酸铵(268.7mg,3.49mmol)和咪唑(37.8mg,0.555mmol)。将反应混合物用氮气冲洗,小心地封盖并置于90℃油浴中保持2h 45min。加热后,将反应混合物在室温搅拌18h,加热至100℃且保持75min.,然后加入DIEA(150μL,0.859mmol)并继续在100℃加热另外的3h 45min。将溶剂在温和氮气流下蒸出并将残留物经反相制备性HPLC纯化(条件MD-1,使用20%溶剂B/80%溶剂A至100%溶剂B的梯度,历时12min),得到不纯的标题化合物(9.2mg),其为TFA盐。LC/MS条件MD-1: [M+H]<sup>+</sup> 747, R<sub>t</sub>=3.06min.

[0269] 将不纯的标题化合物进一步经制备性LC/MS纯化,采用以下条件:柱:XBridge C18,19xmm,5-μm颗粒;流动相A:含有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:含有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:20-60%B,历时20min,然后5-min保持在100%B;流速:20mL/min。得到纯的标题化合物(2.6mg)。<sup>1</sup>H NMR(500MHZ, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.45-12.12(m, 2H), 9.71(br. s., 2H), 7.97-7.43(m, 10H), 4.86(d, J=6.7Hz, 2H), 4.68-4.42(m, 2H), 3.75-3.64(m, 14H), 1.09-0.89(m, 18H).

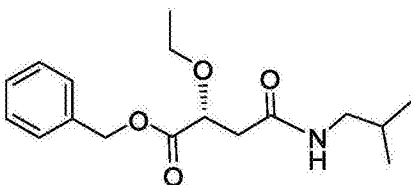
[0270] 实施例MD-6

[0271]



[0272] 实施例MD-6, 步骤a

[0273]

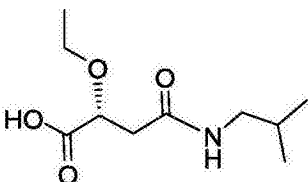


[0274] 向来自MD-5, 步骤d的物质 (212mg, 0.842mmol)、异丁基胺 (115 $\mu$ L, 1.148mmol) 和 HOAT (20mg, 0.147mmol) 在无水二氯甲烷 (1.6mL) 中的溶液中加入EDC (200mg, 1.043mmol), 随后立即加入DIEA (200 $\mu$ L, 1.145mmol)。将反应混合物用氮气短暂冲洗, 封盖并在室温搅拌 1h, 然后将溶剂在温和的氮气流下过夜除去。将粗产物溶于二氯甲烷 (5mL) 并经快速柱色谱法纯化 (24g Teledyne Isco硅胶柱, 100%二氯甲烷至100%乙酸乙酯, 经12倍柱体积), 得到标题化合物 (161mg), 其为无色薄膜状物。

[0275] LC/MS条件MD-1:  $[M+H]^+308$ ;  $[M+Na]^+330$ ,  $R_t=3.50\text{min}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500MHZ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50-7.32 (m, 5H), 6.08 (br. s., 1H), 5.29-5.13 (m, 2H), 4.32 (dd,  $J=8.6, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 3.76 (dd,  $J=9.2, 7.0\text{Hz}$ , 1H), 3.62-3.44 (m, 1H), 3.13 (dt,  $J=13.2, 6.5\text{Hz}$ , 1H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 1H), 1.76 (dt,  $J=13.4, 6.7\text{Hz}$ , 1H), 1.24 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 0.92 (dd,  $J=6.6, 0.4\text{Hz}$ , 6H)。

[0276] 实施例MD-6, 步骤b

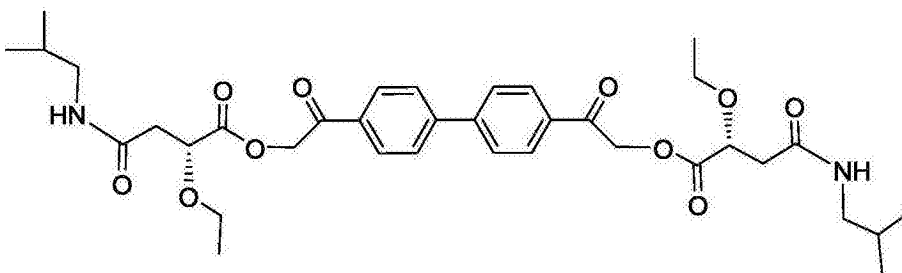
[0277]



[0278] 向来自MD-6, 步骤a的物质 (177mg, 0.576mmol) 在甲醇 (75mL) 中的溶液中加入30% 钯/炭 (78mg)。将反应混合物用氮气冲洗, 小心地封盖, 然后用氢气充分净化并在室温在氢气气氛下搅拌 18h。将反应混合物经45 $\mu$ 玻璃料滤过并将溶剂真空除去得到标题化合物 (126.9mg), 其为无色油状物。LC/MS条件MD-1:  $[M+Na]^+240$ ,  $R_t=2.39\text{min}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500MHZ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88-7.43 (brs, 1H), 6.45 (t,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 4.26 (dd,  $J=7.1, 4.8\text{Hz}$ , 1H), 3.87-3.73 (m, 1H), 3.64-3.48 (m, 1H), 3.23-3.02 (m, 2H), 2.80 (dd,  $J=15.2, 4.8\text{Hz}$ , 1H), 2.67 (dd,  $J=15.3, 7.2\text{Hz}$ , 1H), 1.80 (dt,  $J=13.4, 6.7\text{Hz}$ , 1H), 1.25 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 0.93 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 6H)。

[0279] 实施例MD-6, 步骤c

[0280]



[0281] 在0℃向1,1'-([1,1'-联苯]-4,4'-二基)二(2-溴乙酮) (51mg, 0.129mmol) 和来自MD-6, 步骤b的物质 (62.1mg, 0.286mmol) 在无水ACN (3.5mL) 中的混悬液中缓慢加入DIEA (80 μL, 0.458mmol)。将所得的灰白色混悬液用氮气冲洗, 小心地封盖并搅拌18h, 同时缓慢温热至室温。将溶剂真空除去并将粗产物经快速柱色谱法纯化 (80g Teledyne Isco硅胶柱, 100%二氯甲烷至100%乙酸乙酯, 历时11倍柱体积), 得到标题化合物 (79.7mg), 其为白色固体。LC/MS条件MD-1:  $[M+Na]^+$  669,  $R_t=3.93\text{min}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500MHZ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12-7.98 (m, 4H), 7.84-7.69 (m, 4H), 6.18 (t,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H), 5.58-5.38 (m, 4H), 4.51 (dd,  $J=8.4, 4.1\text{Hz}$ , 2H), 3.93-3.82 (m, 2H), 3.62 (dq,  $J=9.0, 7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.24-3.06 (m, 4H), 2.89 (dd,  $J=14.8, 4.1\text{Hz}$ , 2H), 2.72 (dd,  $J=14.9, 8.3\text{Hz}$ , 2H), 1.80 (dt,  $J=13.4, 6.7\text{Hz}$ , 2H), 1.29 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 6H), 0.95 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 12H)。

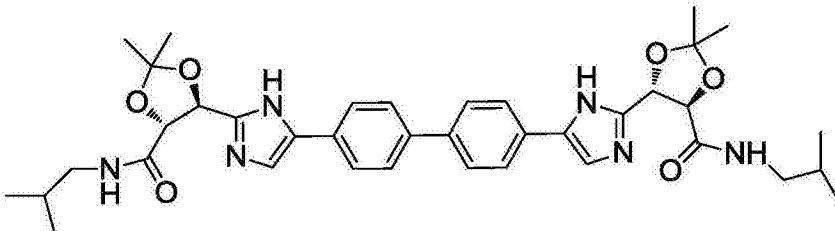
[0282] 实施例MD-6

[0283] 在氮气下向48mL压力瓶中加入来自实施例MD-6, 步骤c的物质 (42.3mg, 0.063mmol)、乙酸铵 (170mg, 2.205mmol)、咪唑 (25mg, 0.367mmol) 和无水甲苯 (3mL)。将反应混合物用氮气冲洗, 小心地封盖并在100℃加热6h。将溶剂在温和的氮气流下蒸出并将粗产物经反相制备性HPLC纯化 (条件MD-1, 使用30%溶剂B/70%溶剂A至100%溶剂B的梯度, 历时10min), 得到标题化合物的TFA盐 (8.3mg), 其为白色固体。LC/MS条件MD-1:  $[M+H]^+$  629,  $R_t=3.21\text{min}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500MHZ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.94 (s, 2H), 7.89 (s, 8H), 5.18 (t,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 3.71-3.61 (m, 4H), 3.05-3.01 (m, 4H), 2.95 (dd,  $J=8.2, 6.6\text{Hz}$ , 4H), 1.78 (dt,  $J=13.5, 6.7\text{Hz}$ , 2H), 1.27 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 6H), 0.92 (dd,  $J=6.6, 0.7\text{Hz}$ , 12H)。

[0284] 分析性HPLC MD-A:  $R_t=25.67\text{min}$ ,  $\lambda=220\text{nm}$ [0285] 分析性HPLC MD-B:  $R_t=25.32\text{min}$ ,  $\lambda=220\text{nm}$ [0286] 分析性HPLC MD-C:  $R_t=8.90\text{min}$ ,  $\lambda=254\text{nm}$ 

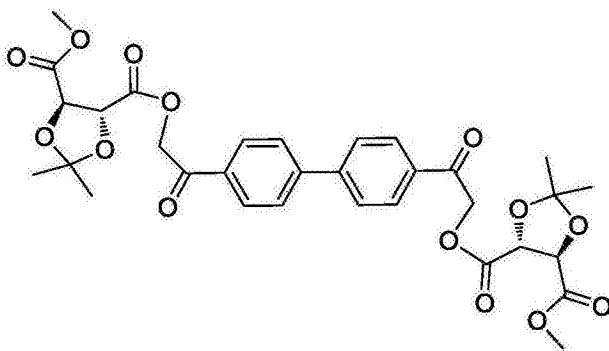
[0287] 实施例MD-7

[0288]



[0289] 实施例MD-7, 步骤a

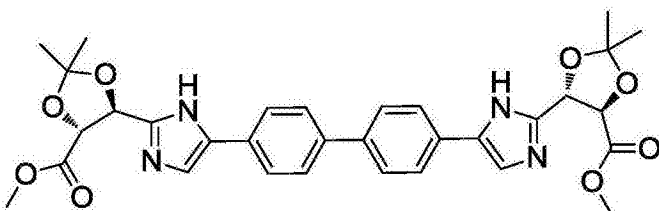
[0290]



[0291] 在0℃向1,1'-([1,1'-联苯]-4,4'-二基)二(2-溴乙酮) (800mg, 2.02mmol) 和 (4R, 5R)-5-(甲氧基羰基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-羧酸 (BMCL, 2003, vol. 13, No. 10p. 1713-1716) (950mg, 4.65mmol) 在无水ACN (25mL) 中的混悬液中缓慢加入DIEA (850μL, 4.87mmol)。将所得的灰白色混悬液用氮气冲洗, 小心地封盖并搅拌18h, 同时缓慢温热至室温。将溶剂真空除去并将粗产物经快速柱色谱法纯化 (80g Teledyne Isco硅胶柱, 100% 己烷至70% 乙酸乙酯/己烷, 历时11倍柱体积), 得到标题化合物 (1.11g), 其为白色固体。LC/MS条件MD-1:  $[M+Na]^+$  665,  $R_t=3.79\text{min}$ 。 $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 4H), 7.77 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 4H), 5.61 (d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 2H), 5.44 (d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 2H), 5.12 (d, 2H,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 5.07 (d, 2H,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 3.88 (s, 6H), 1.60 (s, 6H), 1.56 (s, 6H)。

[0292] 实施例MD-7, 步骤b

[0293]



[0294] 在氮气下向微波小瓶中加入来自实施例MD-7, 步骤a的物质 (108.1mg, 0.168mmol)、乙酸铵 (330mg, 4.28mmol) 和无水甲苯 (4mL)。将反应混合物用氮气冲洗, 小心地封盖并在110℃加热45min。然后将反应混合物在106℃加热5h, 随后在60℃加热18h。将溶剂在温和氮气流下蒸出, 并将残留物在EtOAc和饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液之间分配。将水层用EtOAc反萃取, 合并有机层, 用盐水洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 滤过并蒸发干燥。将粗产物经反相制备性HPLC纯化 (条件MD-1, 使用25%溶剂B/75%溶剂A至100%溶剂B的梯度, 历时11min), 得到标题化合物 (26.8mg), 其为TFA盐, 其为白色固体。LC/MS条件MD-1:  $[M+H]^+$  603,  $R_t=2.88\text{min}$ 。 $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.00 (s, 2H), 7.93-7.86 (m, 8H), 5.67 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2H), 4.98 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2H), 3.87 (s, 6H), 1.64 (s, 6H), 1.55 (s, 6H)。

[0295] 实施例MD-7

[0296] 在氮气下向2-5mL微波小瓶中加入来自实施例MD-7, 步骤b的物质 (18mg, 0.022mmol)、2-甲基丙-1-胺 (100mg, 1.367mmol) 和无水MeOH (2mL)。将反应混合物用氮气冲洗, 小心地封盖并在微波加热元件中在155℃在高功率下加热90min, 随后在130℃在高功率下再加热16h。将挥发物在温和的氮气流下除去并将粗产物经反相制备性HPLC纯化 (条件MD-1, 使用20%溶剂B/80%溶剂A至100%溶剂B的梯度, 历时10min) 得到标题化合物 (7.8mg), 其为TFA盐, 其为白色固体。LC/MS条件MD-1:  $[M+H]^+$  685,  $R_t=3.31\text{min}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.00 (s, 2H), 7.89 (s, 8H), 5.45 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 4.79 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H),

3.22-3.14 (m, 2H) , 3.12-3.06 (m, 2H) , 1.89 (m, 2H) , 1.67 (s, 6H) , 1.61 (s, 6H) , 0.98-0.93 (m, 12H) .

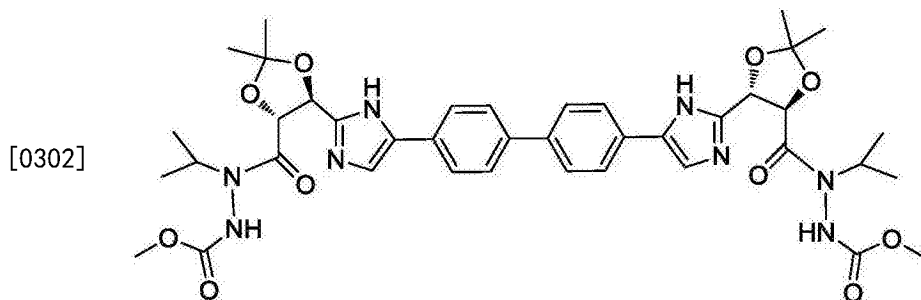
[0297] 分析性HPLC MD-A:  $R_t = 25.18\text{min}$ ,  $\lambda = 220\text{nm}$

[0298] 分析性HPLC MD-B:  $R_t = 25.07\text{min}$ ,  $\lambda = 220\text{nm}$

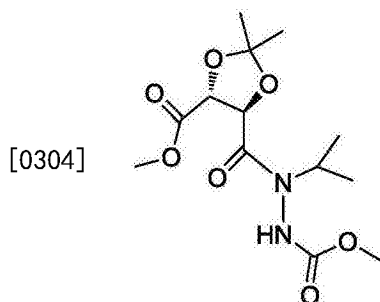
[0299] 分析性HPLC MD-C:  $R_t = 10.66\text{min}$ ,  $\lambda = 254\text{nm}$

[0300] 分析性HPLC MD-D:  $R_t = 11.83\text{min}$ ,  $\lambda = 254\text{nm}$

[0301] 实施例MD8



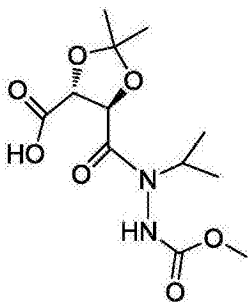
[0303] 实施例MD-8, 步骤a



[0305] 向(4R,5R)-5-(甲氧基羰基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-羧酸(BMCL, 2003, vol.13, #10p.1713-1716) (610mg, 2.99mmol)、2-异丙基胍羧酸甲酯(375.5mg, 2.84mmol)和HOAT(62mg, 3.19mmol)在无水二氯甲烷(5mL)中的混悬液中加入EDC(612mg, 3.19mmol),随后立即加入DIEA(600 $\mu$ l, 1.209mmol)。将反应混合物用氮气短暂冲洗,封盖并在室温搅拌18h。将反应混合物用二氯甲烷(50mL)稀释并将有机层用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(1x50mL)、水(1x25mL)、盐水(1x50mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,滤过并将溶剂真空除去。将粗产物溶于二氯甲烷(10mL)并经快速柱色谱法纯化(120g Teledyne Isco硅胶柱,100%二氯甲烷至80%乙酸乙酯/二氯甲烷,经10倍柱体积),得到标题化合物(320mg),其为白色固体。LC/MS条件MD-1: [M+H]<sup>+</sup>319,  $R_t = 2.71\text{min}$ ; LC/MS条件MD-2: [M+H]<sup>+</sup>319; [M-H]<sup>-</sup>317,  $R_t = 2.09\text{min}$ ; <sup>1</sup>H NMR(500MHZ, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 5.30-5.20 (m, 1H) , 5.02-4.67 (m, 2H) , 3.87-3.76 (m, 6H) , 1.55-1.41 (m, 6H) , 1.29-1.10 (m, 6H) .

[0306] 实施例MD-8, 步骤b

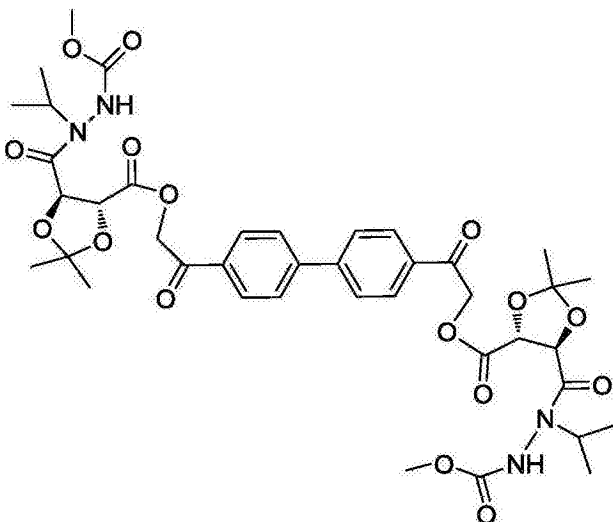
[0307]



[0308] 历时30min向来自MD-8,步骤a的物质(315mg,0.990mmol)在二噁烷(5mL)和水(3mL)的混合物中的溶液中缓慢加入氢氧化钠(47.4mg,2.06mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h,在-20℃致冷机中短暂冷却并用1.0NHCl(1.4mL)淬灭。将反应混合物用二氯甲烷(80mL)和水(4mL)稀释,分离有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/MgSO<sub>4</sub>干燥,滤过并将溶剂真空除去得到标题化合物(255mg),其为白色固体。LC/MS条件MD-1:[M+Na]<sup>+</sup>327,R<sub>t</sub>=2.38min.

[0309] 实施例MD-8,步骤c

[0310]



[0311] 在0℃向1,1'-([1,1'-联苯]-4,4'-二基)二(2-溴乙酮)(130mg,0.328mmol)和来自MD-8,步骤b的物质(250mg,0.822mmol)在无水ACN(15mL)中的混悬液中缓慢加入DIEA(200μL,1.145mmol)。将反应混合物用氮气冲洗,小心地封盖并搅拌18h,同时缓慢温热至室温。将反应混合物用二氯甲烷(10mL)稀释,冷却至-20℃且保持1h并将白色析出物滤出得到标题化合物(184mg),其为白色固体。LC/MS条件MD-1:[M+Na]<sup>+</sup>865,R<sub>t</sub>=3.708min.

[0312] 实施例MD-8

[0313] 在氮气下向干燥的5-10mL微波小瓶中加入来自MD-8,步骤c的物质(82mg,0.097mmol)、乙酸铵(280mg,3.63mmol)、咪唑(40mg,0.588mmol)和无水甲苯(3.5mL)。将所得的混悬液用氮气冲洗,小心地封盖,在室温搅拌5min,然后加热至100℃且保持3.5h,然后在室温搅拌18h。将所得的粗固体用甲苯(3x2mL)洗涤,将溶剂在温和的氮气流下除去并将所得的粗固体经反相制备性HPLC纯化(条件MD-1,使用20%溶剂B/80%溶剂A至100%溶剂B的梯度,历时11min)得到标题化合物(10.8mg),其为TFA盐,其为白色固体。LC/MS条件MD-1:[M+H]<sup>+</sup>803,R<sub>t</sub>=3.32min。<sup>1</sup>H NMR(500MHZ,CD<sub>3</sub>OD)δ7.97(s,2H),7.89(s,8H),5.84(d,J=6.7Hz,2H),4.96(d,J=6.7Hz,2H),4.73(m,2H),3.64(s,6H),1.61(s,6H),1.56(s,6H),1.17(d,J=6.7Hz,6H),1.12(d,J=6.7Hz,6H)

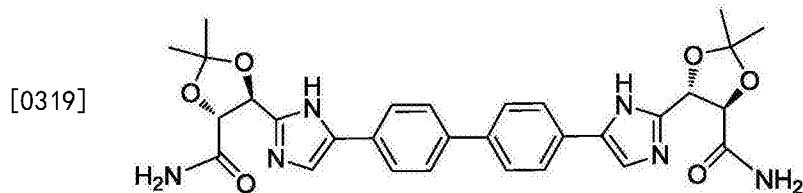
[0314] 分析性HPLC MD-A:  $R_t = 23.35\text{min}$ ,  $\lambda = 220\text{nm}$

[0315] 分析性HPLC MD-B:  $R_t = 23.79\text{min}$ ,  $\lambda = 220\text{nm}$

[0316] 分析性HPLC MD-C:  $R_t = 9.31\text{min}$ ,  $\lambda = 254\text{nm}$

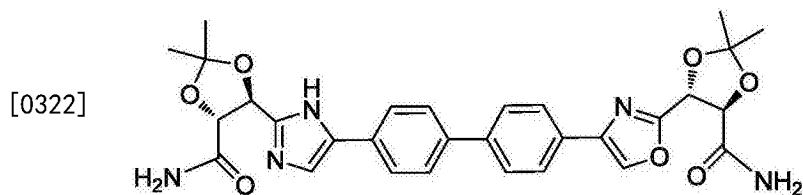
[0317] 分析性HPLC MD-D:  $R_t = 10.05\text{min}$ ,  $\lambda = 254\text{nm}$

[0318] 实施例MD-9



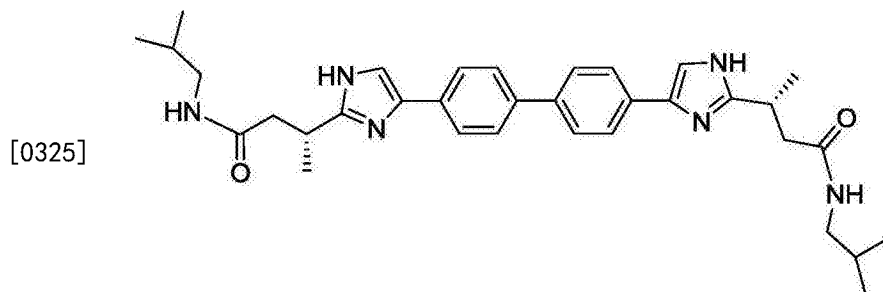
[0320] 在氮气下向48mL压力瓶中加入来自MD-7, 步骤a的物质(226mg, 0.352mmol)、乙酸铵(850mg, 11.03mmol)和无水甲苯(8mL)。将反应混合物用氮气冲洗, 小心地封盖并在110°C加热18h。除去上清液并将所得的粗固体经制备性LC/MS纯化, 采用以下条件: 柱: XBridge C18, 19xmm, 5- $\mu\text{m}$ 颗粒; 流动相A: 含有10-mM乙酸铵的5:95甲醇:水; 流动相B: 含有10-mM乙酸铵的95:5甲醇:水; 梯度: 30-80%B, 历时25min, 然后5-min保持在100%B; 流速: 20mL/min得到标题化合物(13.1mg)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHZ, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.86 (br. s., 3H), 7.71 (br. s., 5H), 7.57-7.41 (m, 4H), 5.13 (d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 2H), 4.87 (br. s., 2H), 2.55 (s, 4H), 1.47 (br. s., 12H)。

[0321] 实施例MD-10

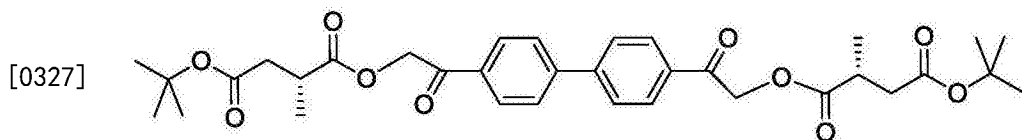


[0323] 由如在实施例MD-9中所述的反应混合物还分离出如上显示的化合物(7.4mg)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHZ, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.84 (d,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 4H), 7.71 (d,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 4H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (br. s., 1H), 7.47 (br. s., 1H), 5.13 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 5.12-5.10 (d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 4.89 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 4.81 (d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 2.55 (s, 2H), 2.51 (br. s., 2H), 1.47 (br. s., 6H), 1.43 (d, 6H)。

[0324] 实施例MD-11

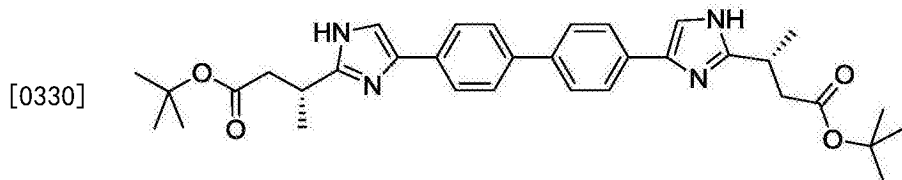


[0326] 实施例MD-11, 步骤a



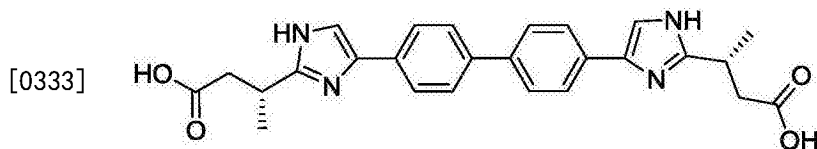
[0328] 向1,1'-([1,1'-联苯]-4,4'-二基)二(2-溴乙酮) (1.2g, 3.03mmol)、(R)-4-(叔丁氧基)-2-甲基-4-氧代丁酸(根据在J.Org.Chem., V.64 (1999), issue 17, p.6411-6417中所述的操作制备) (1.72g, 9.14mmol) 在无水乙腈 (30mL) 中的冰冷的混悬液中缓慢加入DIEA (1.6mL, 9.16mmol)。将反应混合物用氮气冲洗, 小心地封盖并搅拌18h, 同时缓慢温热至室温。将溶剂真空除去并将粗产物经快速柱色谱法纯化 (120g Teledyne Isco硅胶柱, 100% 己烷至100% 乙酸乙酯, 历时11倍柱体积), 得到标题化合物 (980mg), 其为白色固体。LC/MS条件MD-1:  $[M+Na]^+ 633$ ,  $R_t = 4.42\text{min}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400MHZ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 4H), 7.75 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 4H), 5.57-5.39 (m, 2H), 5.37-5.25 (m, 2H), 3.19-2.98 (m, 2H), 2.79 (dd,  $J = 16.4, 7.7\text{Hz}$ , 2H), 2.43 (dd,  $J = 16.3, 6.5\text{Hz}$ , 2H), 1.51-1.45 (m, 18H), 1.35 (d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 6H)。

[0329] 实施例MD-11, 步骤b



[0331] 在氮气下向干燥的48mL压力瓶中加入来自MD-11, 步骤a的物质 (807mg, 1.321mmol)、乙酸铵 (3.06g, 39.7mmol)、咪唑 (540mg, 7.93mmol) 和无水甲苯 (20mL)。将反应混合物用氮气冲洗, 小心地封盖并在室温搅拌5min, 然后在110°C油浴中加热18h。在温和的氮气流下蒸出溶剂, 同时温热至60°C且保持7h。将残留物溶于乙酸乙酯 (425mL) 和水 (50mL) 的混合物并将有机层用水 (5x50mL)、盐水 (1x50mL) 萃取, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 滤过并将溶剂真空除去。将粗产物经快速柱色谱法纯化 (24g Teledyne Isco硅胶柱 (用1% 三乙胺/二氯甲烷平衡), 100% 二氯甲烷至100% 乙酸乙酯, 经10倍柱体积), 得到标题化合物 (448mg), 其为黄色固体。LC/MS条件MD-1:  $[M+H]^+ 571$ ,  $R_t = 3.15\text{min}$ 。  $^1\text{H NMR}$  (500MHZ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.15 (br. s., 1H), 9.91-9.71 (m, 1H), 7.85 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 3H), 7.72-7.45 (m, 6H), 7.25 (br. s., 1H), 3.55-3.34 (m, 2H), 2.82-2.61 (m, 4H), 1.55-1.41 (m, 24H)。

[0332] 实施例MD-11, 步骤c



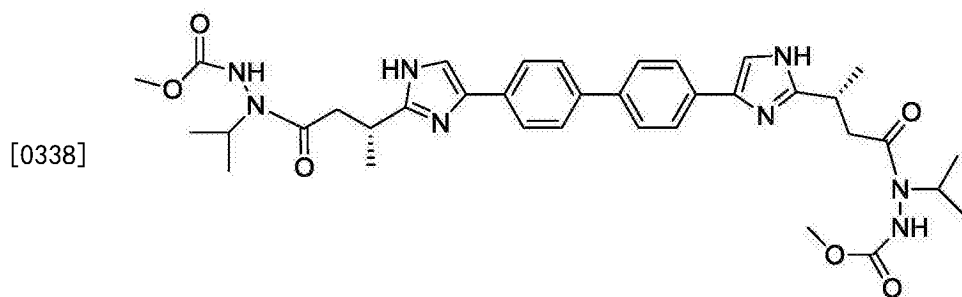
[0334] 向来自MD-11, 步骤b的物质 (141.6mg, 0.248mmol) 在无水二氯甲烷 (5mL) 中的快速涡旋的溶液中加入TFA (8mL, 104mmol)。将所得的红色/橙色溶液在室温静置90min, 然后将挥发物在温和的氮气流下除去。将残留物混悬于二氯甲烷 (20mL) 并将溶剂在温和的氮气流下除去。将残留物混悬于甲苯 (25mL), 短暂超声并将溶剂真空除去得到标题化合物 (182.7mg), 其为褐色固体, 其为TFA盐。LC/MS条件MD-1:  $[M+H]^+ 4591$ ,  $R_t = 2.35\text{min}$ ;  $^1\text{HNMR}$  (500MHZ,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.17 (s, 2H), 8.03-7.87 (m, 8H), 3.71-3.53 (m, 2H), 2.95 (dd,  $J = 17.1$ ,

8.4Hz, 2H), 2.87-2.77 (m, 2H), 1.41 (d, J=7.0Hz, 6H).

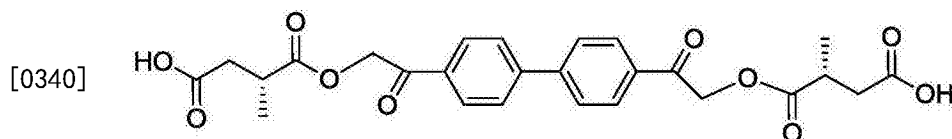
[0335] 实施例MD-11

[0336] 向来自MD-11, 步骤c的物质 (15mg, 0.022mmol) 在无水的DMF (600 $\mu$ L) 中的混悬液中加入异丁基胺 (25 $\mu$ L, 0.250mmol)、DIEA (40 $\mu$ L, 0.229mmol) 和HATU (85mg, 0.224mmol)。将所得的溶液用氮气冲洗, 小心地封盖并在室温搅拌80min。将反应混合物用DMF (1.4mL) 稀释, 经45 $\mu$ 玻璃料滤过, 并经反相制备性HPLC纯化 (条件MD-1, 使用20%溶剂B/80%溶剂A至100%溶剂B的梯度, 历时10min) 得到标题化合物 (8.5mg), 其为TFA盐, 其为白色固体。LC/MS条件MD-1: [M+H]<sup>+</sup>569, R<sub>t</sub>=3.02min。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ 7.94-7.78 (m, 10H), 3.77-3.65 (m, 2H), 3.07-2.94 (m, 4H), 2.88-2.77 (m, 4H), 1.76 (dt, J=13.5, 6.8Hz, 2H), 1.52 (d, J=7.2Hz, 6H), 0.90 (dd, J=6.7, 1.8Hz, 12H)。

[0337] 实施例MD-12

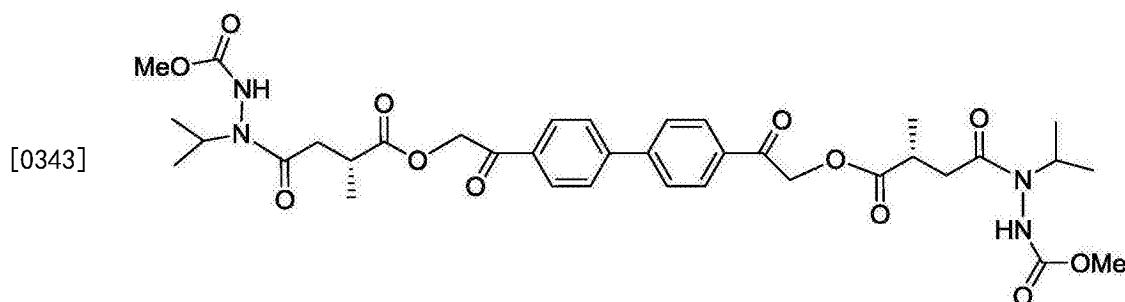


[0339] 实施例MD-12, 步骤a



[0341] 向来自MD-11, 步骤a的物质 (103mg, 0.169mmol) 在无水的二氯甲烷 (4mL) 中的快速涡旋的溶液中加入TFA (5.5mL, 71.4mmol)。将所得的澄清无色溶液在室温静置1h, 然后将溶剂真空除去。将残留物溶于二氯甲烷并将溶剂真空除去。将残留物溶于甲苯并将溶剂真空除去得到标题化合物 (84.7mg), 其为白色固体。LC/MS条件MD-1: [M+Na]<sup>+</sup>521, R<sub>t</sub>=3.43min。

[0342] 实施例MD-12, 步骤b



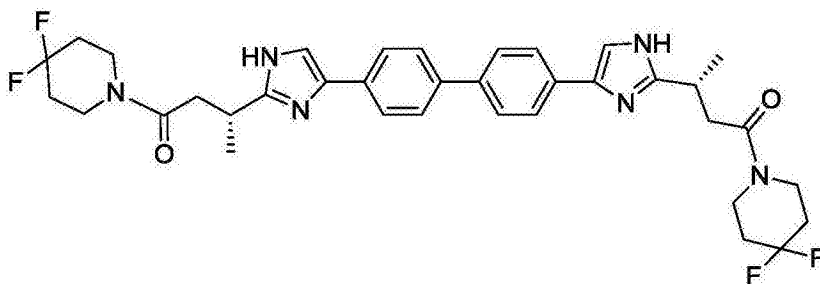
[0344] 向来自MD-12, 步骤a的物质 (84.7mg, 0.170mmol)、2-异丙基脒羧酸甲酯 (60mg, 0.454mmol) 和HOAT (10mg, 0.073mmol) 在二氯甲烷 (2mL) 中的溶液中加入EDC (51mg, 0.266mmol) 和DIEA (150 $\mu$ L, 0.037mmol)。将反应混合物用氮气冲洗, 小心地封盖并在室温搅拌18h。将溶剂真空除去并将残留物经快速柱色谱法纯化 (24g Teledyne Isco硅胶柱, 100%二氯甲烷至100%乙酸乙酯, 历时11倍柱体积), 得到标题化合物 (136.5mg), 其为无色薄膜状物。LC/MS条件MD-1: [M+H]<sup>+</sup>727, R<sub>t</sub>=3.85min。

## [0345] 实施例MD-12

[0346] 在氮气下向干燥的10-20mL微波小瓶中加入来自MD-12,步骤b的物质(136.5mg, 0.188mmol)、乙酸铵(455mg, 5.90mmol)、咪唑(83mg, 1.219mmol)和无水甲苯(3.0mL)。将反应混合物用氮气冲洗,小心地封盖并置于110℃油浴中保持18h。将粗的反应混合物经反相制备性HPLC纯化(条件MD-1,使用25%溶剂B/75%溶剂A至100%溶剂B的梯度,历时10min),得到不纯的标题化合物(15.3mg),其为TFA盐,其为淡黄色固体。LC/MS条件MD-1:  $[M+H]^+$  687,  $R_t=2.83\text{min}$ 。

[0347] 然后将不纯的标题化合物进一步经制备性LC/MS纯化,采用以下条件:柱:XBridge C18, 19xmm, 5- $\mu\text{m}$ 颗粒;流动相A:含有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:含有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:20-60%B,历时25min,然后5-min保持在100%B;流速:20mL/min得到纯的标题化合物(3.1mg),其为白色薄膜状物。 $^1\text{H}$  NMR (500MHZ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 7.89-7.56 (m, 8H), 7.32 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 4.80-4.61 (m, 2H), 3.80 (d,  $J=19.8\text{Hz}$ , 6H), 3.54 (dt,  $J=14.0$ , 6.8Hz, 2H), 3.00 (dd,  $J=16.3$ , 7.9Hz, 1H), 2.88 (dd,  $J=16.4$ , 8.3Hz, 1H), 2.67 (dd,  $J=16.4$ , 5.9Hz, 1H), 2.54 (dd,  $J=16.2$ , 6.7Hz, 1H), 1.38 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 6H), 1.19-0.96 (m, 12H)。

## [0348] 实施例MD-13

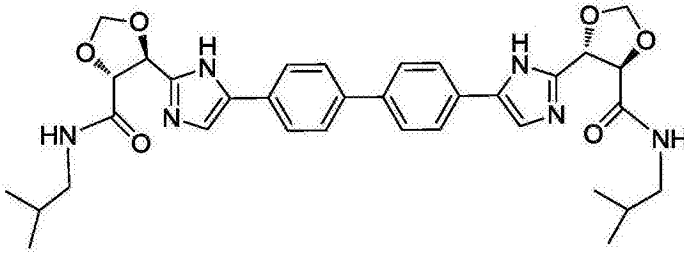


[0350] 在氮气下向干燥的小瓶中加入来自MD-11,步骤c的物质(25mg, 0.036mmol)、4,4-二氟哌啶, 1.00HCl (50mg, 0.317mmol)、HOAT (15mg, 0.110mmol)、无水二氯甲烷(2.5mL)、EDC (50mg, 0.261mmol)和DIEA (105 $\mu\text{L}$ , 0.601mmol)。将反应混合物用氮气短暂冲洗,封盖,在室温搅拌80min,然后用DMAP (19mg, 0.156mmol)处理并在室温搅拌70h。然后将反应混合物用额外的EDC (56mg, 0.292mmol)和DIEA (105 $\mu\text{L}$ , 0.601mmol)处理,用氮气冲洗并在室温搅拌24h。将溶剂在温和的氮气流下除去并将残留物用DMF (1.4mL)稀释,经45 $\mu\text{m}$ 玻璃料滤过,并经反相制备性HPLC纯化(条件MD-1,使用20%溶剂B/80%溶剂A至100%溶剂B的梯度,历时11min),得到标题化合物的不纯的TFA盐(18mg),其为无色薄膜状物。LC/MS条件MD-1:  $[M+H]^+$  665,  $R_t=3.03\text{min}$ 。

[0351] 将不纯的标题化合物进一步经制备性LC/MS纯化,采用以下条件:柱:XBridge C18, 19x200mm, 5- $\mu\text{m}$ 颗粒;流动相A:含有10-mM乙酸铵的5:95甲醇:水;流动相B:含有10-mM乙酸铵的95:5甲醇:水;梯度:50-90%B,历时30min,然后7-min保持在100%B;流速:20mL/min。得到纯的标题化合物(6.0mg)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHZ,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 12.13 (br. s., 1H), 11.86 (br. s., 1H), 8.00-7.40 (m, 10H), 3.62 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 10H), 2.99 (dd,  $J=15.1$ , 6.9Hz, 2H), 2.62 (dd,  $J=15.4$ , 6.9Hz, 2H), 2.09-1.81 (m, 8H), 1.29 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 6H)。

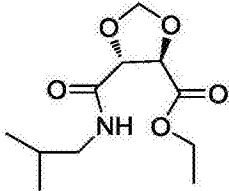
## [0352] 实施例MD-14

[0353]



[0354] 实施例MD-14, 步骤a

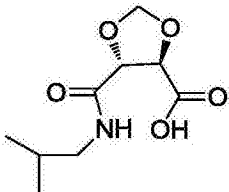
[0355]



[0356] 向(4R,5R)-5-(乙氧基羰基)-1,3-二氧杂环戊烷-4-羧酸(根据在BOMCL,2002, vol.10,#5,1567-1580中所述的操作制备)(200mg,1.052mmol)、2-甲基丙-1-胺(100mg, 1.367mmol)、HOAT(40mg,0.294mmol)在二氯甲烷(8mL)中的溶液中加入EDC(250mg, 1.304mmol)和DIEA(220 $\mu$ L,1.260mmol)。将反应混合物用氮气冲洗,小心地封盖并在室温搅拌18h。将反应混合物用水洗涤一次,用盐水洗涤一次,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,滤过并将溶剂真空除去得到标题化合物(240mg),其为无色油状物。LC/MS条件MD-1:[M+H]<sup>+</sup>246,R<sub>t</sub>=2.99min.

[0357] 实施例MD-14, 步骤b

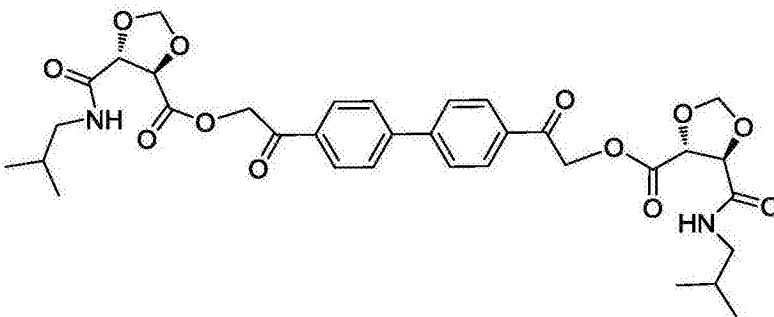
[0358]



[0359] 向来自MD-14,步骤a的物质(240mg,0.979mmol)在二噁烷(5mL)和水(3mL)的混合物中的溶液中缓慢加入氢氧化钠(45mg,1.125mmol)。将反应混合物在室温搅拌80min,冷却至-20 $^{\circ}$ C并用aq.1N HCl(1.5mL,1.50mmol)淬灭。将反应混合物用二氯甲烷(80mL)稀释并将有机层用水(3mL)洗涤。将水层用额外的二氯甲烷(30mL)反萃取,合并有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/MgSO<sub>4</sub>干燥,滤过并将溶剂真空除去得到标题化合物(152mg),其为白色固体。LC/MS条件MD-1:[M+H]<sup>+</sup>218,R<sub>t</sub>=2.33min。<sup>1</sup>H NMR(500MHZ,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 6.84(br.s.,1H),5.26(s,1H),5.24(s,1H),4.62(d,J=6.7Hz,1H),4.56(d,J=6.7Hz,1H),3.26-3.16(m,2H),1.87(m,1H),0.97(d,J=6.7Hz,6H)。

[0360] 实施例MD-14, 步骤c

[0361]



[0362] 向1,1'-([1,1'-联苯]-4,4'-二基)二(2-溴乙酮) (125mg, 0.316mmol)、来自MD-14, 步骤b的物质 (152mg, 0.700mmol) 在无水乙腈 (7mL) 中的冰冷的混悬液中缓慢加入DIEA (180 $\mu$ L, 1.031mmol)。将反应混合物用氮气冲洗, 小心地封盖并搅拌60h, 同时缓慢温热至室温。将溶剂真空除去并将粗产物经快速柱色谱法纯化 (40g Teledyne Isco硅胶柱, 100%二氯甲烷至100%乙酸乙酯, 经9倍柱体积), 得到标题化合物 (173mg), 其为白色固体。LC/MS条件MD-1:  $[M+H]^+$  669,  $R_t=3.72\text{min}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 4H), 7.77 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 4H), 6.68 (t,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 5.66 (d,  $J=16.3\text{Hz}$ , 2H), 5.43 (d,  $J=16.3\text{Hz}$ , 2H), 5.35 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.08 (d,  $J=3.5\text{Hz}$ , 2H), 5.02 (d,  $J=3.5\text{Hz}$ , 2H), 3.18 (m, 4H), 1.84 (m, 2H), 0.96 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 12H)。

[0363] 实施例MD-14

[0364] 在氮气下向48mL压力瓶中加入来自MD-14, 步骤c的物质 (88mg, 0.132mmol)、乙酸铵 (350mg, 4.54mmol)、咪唑 (50.8mg, 0.746mmol) 和无水甲苯 (4mL)。将反应混合物用氮气冲洗, 小心地封盖并在110 $^{\circ}\text{C}$ 加热10h。将溶剂真空除去并将粗产物经反相制备性HPLC纯化 (条件MD-1, 使用30%溶剂B/70%溶剂A至100%溶剂B的梯度, 历时11min), 得到标题化合物的TFA盐 (6.9mg), 其为白色固体。

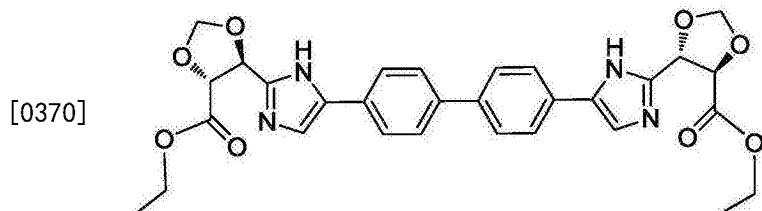
[0365] LC/MS条件MD-1:  $[M+H]^+$  629,  $R_t=3.14\text{min}$ 。  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.95 (s, 2H), 7.89 (m, 8H), 5.54 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 2H), 5.50 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.89 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 2H), 3.14 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 4H), 2.67 (s, 2H), 1.94-1.86 (m, 2H), 0.96 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 12H)。分析性HPLC MD-A:  $R_t=23.22\text{min}$ ,  $\lambda=220\text{nm}$

[0366] 分析性HPLC MD-B:  $R_t=23.62\text{min}$ ,  $\lambda=220\text{nm}$ 。

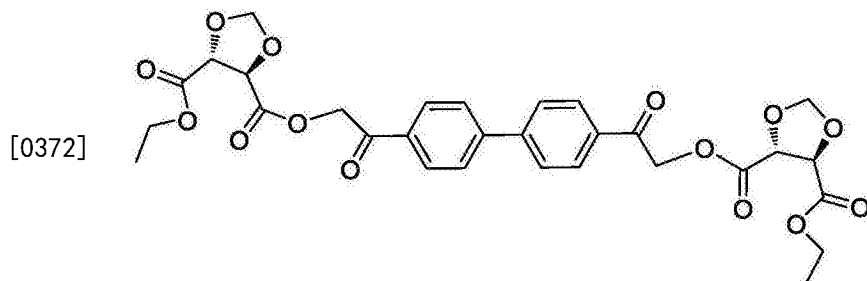
[0367] 分析性HPLC MD-C:  $R_t=8.49\text{min}$ ,  $\lambda=254\text{nm}$

[0368] 分析性HPLC MD-D:  $R_t=9.42\text{min}$ ,  $\lambda=254\text{nm}$

[0369] 实施例MD-15



[0371] 实施例MD-15, 步骤a



[0373] 向1,1'-([1,1'-联苯]-4,4'-二基)二(2-溴乙酮) (870mg, 2.197mmol)、(4R,5R)-5-(乙氧基羰基)-1,3-二氧杂环戊烷-4-羧酸 (根据在BOMC, 2002, vol.10, No.#5, 1567-1580中所述的操作制备) (1.25g, 6.57mmol) 在无水乙腈 (25mL) 中的冰冷的混悬液中缓慢加入DIEA (1.3mL, 7.44mmol)。将反应混合物用氮气冲洗, 小心地封盖并搅拌18h, 同时缓慢温热

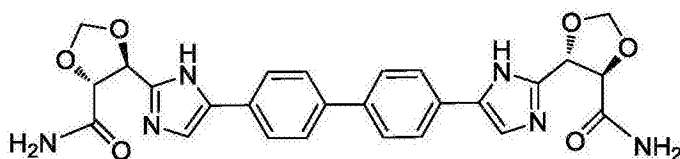
至室温。将溶剂真空除去并将粗产物经快速柱色谱法纯化(80g Teledyne Isco硅胶柱, 100%己烷至70%乙酸乙酯/己烷, 历时11倍柱体积), 得到标题化合物(865mg), 其为白色固体。LC/MS条件MD-1:  $[M+Na]^+$  637,  $R_t=3.65\text{min}$ 。 $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 4H), 7.78 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 4H), 5.62 (d,  $J=16.3\text{Hz}$ , 2H), 5.46 (d,  $J=16.3\text{Hz}$ , 2H), 5.37 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 5.11 (d,  $J=3.4\text{Hz}$ , 2H), 5.00 (d,  $J=3.4\text{Hz}$ , 2H), 4.33 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H), 1.37 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 6H)。

[0374] 实施例MD-15

[0375] 在氮气下向干燥的10-20mL微波小瓶中加入来自实施例MD-15, 步骤a的物质(100mg, 0.163mmol)、乙酸铵(365mg, 4.74mmol)和无水甲苯(4mL)。将反应混合物用氮气冲洗, 小心地封盖并在60°C加热18h。将反应混合物在80°C进一步加热3h, 然后在90°C加热2.5h。将溶剂在温和的氮气流下除去并将粗产物经反相制备性HPLC纯化(条件MD-1, 使用20%溶剂B/80%溶剂A至100%溶剂B的梯度, 历时11min), 得到不纯的标题化合物的TFA盐(18mg), 其为灰白色固体。将不纯的标题化合物进一步经制备性LC/MS纯化, 采用以下条件: 柱: XBridge C18, 19x200mm, 5- $\mu\text{m}$ 颗粒; 流动相A: 含有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B: 含有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 梯度: 20-60%B, 历时20min, 然后5-min保持在100%B; 流速: 20mL/min。得到纯的标题化合物(5.4mg)。LC/MS条件MD-1:  $[M+H]^+$  575,  $R_t=2.76\text{min}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.86 (br. s., 1H), 12.53 (br. s., 1H), 8.09-7.56 (m, 10H), 5.33-5.02 (m, 8H), 4.21 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 4H), 1.23 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 6H)。

[0376] 实施例MD-16

[0377]

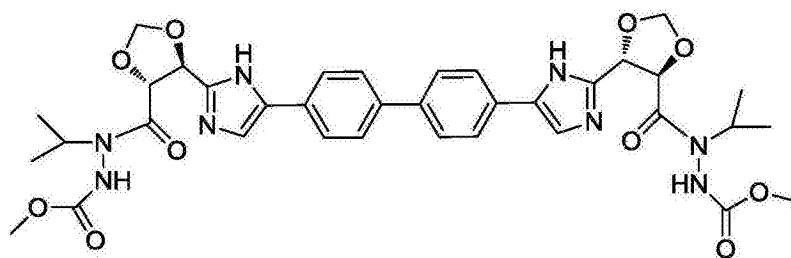


[0378] 在氮气下向干燥的10-20mL微波小瓶中加入来自实施例MD-15, 步骤a的物质(100mg, 0.163mmol)、乙酸铵(330mg, 4.74mmol)和无水甲苯(4mL)。将反应混合物用氮气冲洗, 小心地封盖, 在室温搅拌10min, 然后置于110°C油浴且保持4.5h。将反应混合物在EtOAc和饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液之间分配, 除去有机层并蒸发干燥。LC/MS条件MD-2:  $[M+H]^+$  575,  $[M-H]^-$  573;  $R_t=2.58\text{min}$ 。

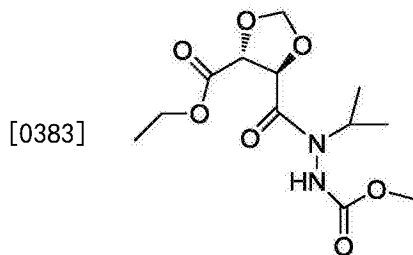
[0379] 将所得的残留物经制备性LC/MS纯化, 采用以下条件: 柱: XBridge C18, 19x200mm, 5- $\mu\text{m}$ 颗粒; 流动相A: 含有10-mM乙酸铵的5:95甲醇:水; 流动相B: 含有10-mM乙酸铵的95:5甲醇:水; 梯度: 30-70%B, 历时20min, 然后5-min保持在100%B; 流速: 20mL/min得到标题化合物(1.0mg);  $^1\text{HNMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.86 (br. s., 1H), 12.53 (br. s., 1H), 8.09-7.56 (m, 10H), 5.33-5.02 (m, 8H), 4.21 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 4H), 1.23 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 6H)。

[0380] 实施例MD-17

[0381]

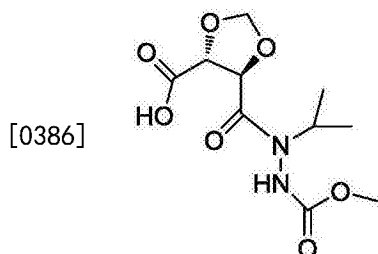


[0382] 实施例MD-17, 步骤a



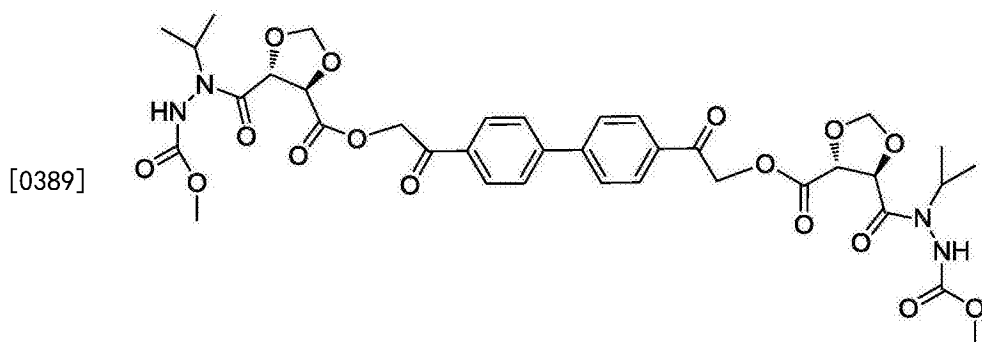
[0384] 向(4R,5R)-5-(乙氧基羰基)-1,3-二氧杂环戊烷-4-羧酸(根据在BOMC,2002,vol.10,No.5,1567-1580中所述的操作制备)(490mg,2.58mmol)、2-异丙基肼羧酸甲酯(388mg,1.139mmol)、HOAT(80mg,0.588mmol)在二氯甲烷(6mL)中的溶液中加入EDC(600mg,3.13mmol)和DIEA(600μL,3.44mmol)。将反应混合物用氮气冲洗,小心地封盖并在室温搅拌18h。将溶剂在温和的氮气流下蒸出并将粗产物经快速柱色谱法纯化(120g Teledyne Isco 硅胶柱,100%二氯甲烷至80%乙酸乙酯/己烷,历时11倍柱体积),得到标题化合物(60mg),其为白色固体。LC/MS条件MD-1:[M+Na]<sup>+</sup>327,R<sub>t</sub>=2.54min.

[0385] 实施例MD-17, 步骤b



[0387] 向来自MD-17,步骤a的物质(60mg,0.197mmol)在二噁烷(3mL)和水(1mL)的混合物中的溶液中加入氢氧化钠(11mg,0.275mmol)。将反应混合物小心地封盖,在室温搅拌1h,冷却至-20℃并用1N HCl(400μL)淬灭。将反应混合物用二氯甲烷(70mL)和水(3mL)稀释,除去有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/MgSO<sub>4</sub>干燥,滤过并将溶剂真空除去得到标题化合物(52mg),其为无色固体。LC/MS条件MD-1:[M+H]<sup>+</sup>277,[M+Na]<sup>+</sup>299;R<sub>t</sub>=1.96min.

[0388] 实施例MD-17, 步骤c



[0390] 向1,1'-([1,1'-联苯]-4,4'-二基)二(2-溴乙酮)(37mg,0.093mmol)、来自MD-17,步骤b的物质(52mg,0.188mmol)在无水乙腈(3mL)中的冰冷的混悬液中缓慢加入DIEA(60μL,0.344mmol)。将反应混合物用氮气冲洗,小心地封盖并搅拌18h,同时缓慢温热至室温。将溶剂真空除去并将粗产物经快速柱色谱法纯化(12g Teledyne Isco 硅胶柱,100%己烷至70%乙酸乙酯/己烷,经10倍柱体积),得到标题化合物(35mg),其为白色固体。LC/MS条件

MD-1:  $[M+H]^+787$ ,  $[M+Na]^+809$ ;  $R_t=3.42\text{min}$ .

[0391] 实施例MD-17

[0392] 在氮气下向15mL压力瓶中加入来自MD-17,步骤c的物质(35mg,0.044mmol)、乙酸铵(115mg,1.492mmol)和无水甲苯(4mL)。将反应混合物用氮气冲洗并立即置于79℃油浴,其快速升温至101℃。将反应混合物在101℃加热5h。将溶剂在温和的氮气流下除去并将粗产物经反相制备性HPLC纯化(条件MD-1,使用30%溶剂B/70%溶剂A至100%溶剂B的梯度,历时11min),得到标题化合物的TFA盐(7.0mg),其为白色固体。LC/MS条件MD-1:  $[M+H]^+747$ ,  $R_t=2.94\text{min}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500MHZ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 8.03-7.76 (m, 10H), 5.77-5.08 (m, 8H), 4.77-4.66 (m, 2H), 3.81-3.53 (m, 6H), 1.29-1.07 (m, 12H)。

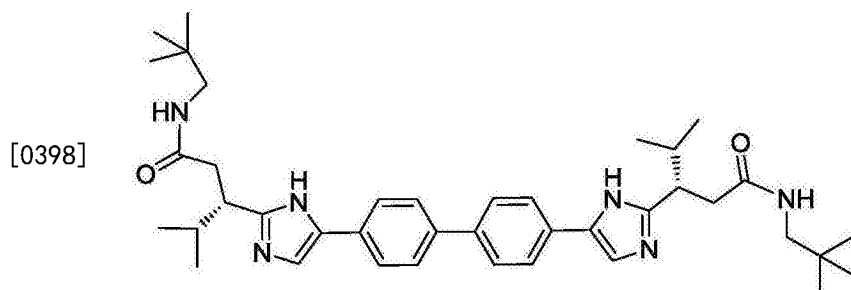
[0393] 分析性HPLC MD-A:  $R_t=20.63\text{min}$ ,  $\lambda=220\text{nm}$

[0394] 分析性HPLC MD-B:  $R_t=21.73\text{min}$ ,  $\lambda=220\text{nm}$

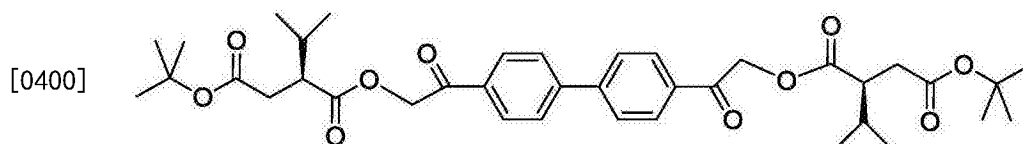
[0395] 分析性HPLC MD-C:  $R_t=7.04\text{min}$ ,  $\lambda=254\text{nm}$

[0396] 分析性HPLC MD-D:  $R_t=7.50\text{min}$ ,  $\lambda=254\text{nm}$

[0397] 实施例MD-18



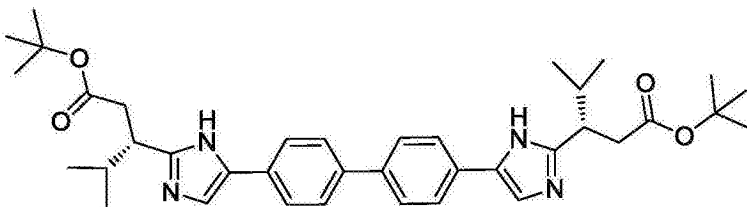
[0399] 实施例MD-18,步骤a



[0401] 向1,1'-([1,1'-联苯]-4,4'-二基)二(2-溴乙酮)(750mg,1.894mmol)、(S)-4-(叔丁氧基)-2-异丙基-4-氧代丁酸(根据在J.Org.Chem,1999,64,6411-6417中所述的操作制备)(859mg,3.97mmol)在无水乙腈(20mL)中的冰冷的混悬液中缓慢加入DIEA(1.1mL,6.30mmol)。将反应混合物用氮气冲洗,小心地封盖并搅拌18h,同时缓慢温热至室温。将溶剂真空除去并将粗产物经快速柱色谱法纯化(80g Teledyne Isco硅胶柱,100%己烷至60%乙酸乙酯/己烷,经10倍柱体积),得到标题化合物(1.23g),其为白色固体。LC/MS条件MD-1:  $[M+Na]^+666$ ;  $R_t=4.76\text{min}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500MHZ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.04 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 4H), 7.75 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 4H), 5.51 (d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 2H), 5.30 (d,  $J=16.3\text{Hz}$ , 2H), 2.94-2.87 (m, 2H), 2.75 (dd,  $J=16.6, 10.5\text{Hz}$ , 2H), 2.43 (dd,  $J=16.6, 4.1\text{Hz}$ , 2H), 2.24-2.14 (m, 2H), 1.47 (s, 18H), 1.08/1.06两个重叠的二重峰,  $J=6.8, 7.0\text{Hz}$ , 12H)。

[0402] 实施例MD-18,步骤b

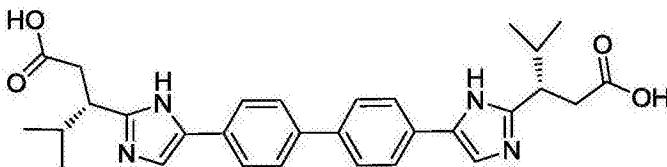
[0403]



[0404] 在氮气下向15mL压力瓶中加入来自MD-18,步骤a的物质(232mg,0.348mmol)、乙酸铵(812mg,10.53mmol)、咪唑(141mg,2.071mmol)和无水甲苯(5.5mL)。将反应混合物用氮气冲洗并立即置于78℃油浴,其快速升温至120℃。将反应混合物在120℃加热18h。将溶剂在温和的氮气流下除去并将粗产物经快速柱色谱法纯化(24g Teledyne Isco硅胶柱,100%二氯甲烷至100%乙酸乙酯,经12倍柱体积),得到标题化合物(80.2mg),其为黄色固体。LC/MS条件MD-1:[M+H]<sup>+</sup>627;R<sub>t</sub>=3.42min;<sup>1</sup>H NMR(500MHZ,CD<sub>3</sub>OD) δ7.89-7.63(m,8H),7.34(br.s.,2H),3.07(ddd,J=10.3,7.8,5.5Hz,2H),2.87-2.69(m,4H),2.61-2.46(m,2H),1.99(dd,J=14.2,6.9Hz,2H),1.32(s,18H),1.04(d,J=6.7Hz,6H),0.88(d,J=6.9Hz,6H)。

[0405] 实施例MD-18,步骤c

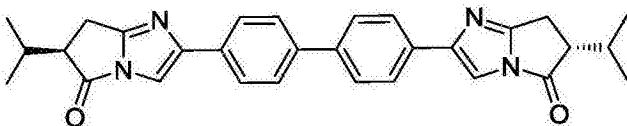
[0406]



[0407] 在剧烈涡旋下向来自MD-18,步骤b的物质(80.2mg,0.128mmol)在无水二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入TFA(8mL)。将所得的溶液在室温静置70min,然后将挥发物在温和的氮气流下除去得到标题化合物(134.8mg),其为TFA盐,其为黄色薄膜状物。LC/MS条件MD-1:[M+H]<sup>+</sup>515;R<sub>t</sub>=2.97min。

[0408] 实施例MD-18,步骤d

[0409]



未确定咪唑上的环化的区域化学

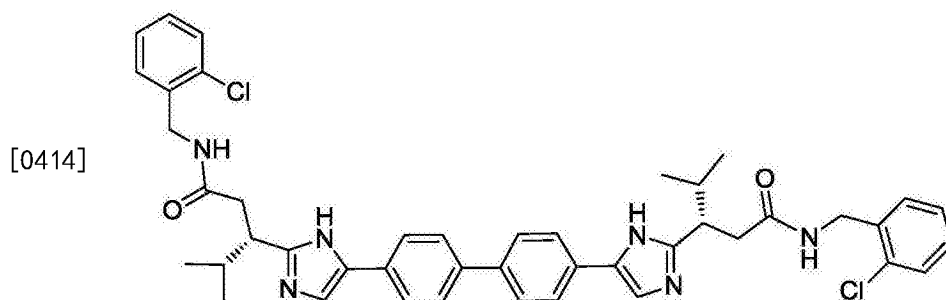
[0410] 向来自MD-18,步骤c的物质(460mg,0.537mmol)在二氯甲烷(14mL)中的混悬液中加入DIEA(540μL,3.09mmol),随后立即加入HATU(877mg,2.306mmol)。将所得的混悬液用氮气短暂冲洗,封盖,短暂超声并在室温搅拌1.5h。将反应混合物经45μ玻璃料滤过并经快速柱色谱法纯化(80gTeledyne Isco硅胶柱,100%二氯甲烷至50%二氯甲烷:50%乙酸乙酯,经5倍柱体积),得到标题化合物(170mg),其为淡黄色固体。LC/MS条件MD-1:[M+H]<sup>+</sup>479;R<sub>t</sub>=4.23min;<sup>1</sup>H NMR(400MHZ,CDCl<sub>3</sub>) δ7.97-7.88(m,4H),7.78-7.66(m,4H),7.55(s,2H),3.39(ddd,J=8.2,5.3,3.1Hz,2H),3.29-3.19(m,2H),2.92(dd,J=18.6,3.3Hz,2H),2.38-2.24(m,2H),1.13(d,J=6.8Hz,6H),1.03(d,J=6.8Hz,6H)。

[0411] 实施例MD-18

[0412] 在氮气下向干燥的0.5-2.0mL微波小瓶中加入来自MD-18,步骤d的物质(20.2mg,0.042mmol)、特戊酸(44μL,0.378mmol)、2,2-二甲基丙-1-胺(29.2mg,0.355mmol)和无水

NMP (700 $\mu$ L)。将反应混合物用氮气短暂冲洗,小心地封盖并置于75 $^{\circ}$ C沙浴10min。然后将反应混合物在微波加热元件中在110 $^{\circ}$ C在高功率下加热1min。LC/MS条件MD-1: [M+H]<sup>+</sup>653; R<sub>t</sub>=3.52min。将反应混合物用DMF (700 $\mu$ L) 稀释并经制备性LC/MS纯化,采用以下条件:柱: XBridge C18, 19x200mm, 5- $\mu$ m颗粒;流动相A: 含有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B: 含有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:40-100%B, 历时15min, 然后10-min保持在100%B;流速:20mL/min。得到标题化合物 (22.8mg)。<sup>1</sup>H NMR (500MHZ, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 12.32-11.66 (m, 2H), 7.98-7.57 (m, 10H), 7.49 (br. s., 2H), 3.21-3.09 (m, 2H), 2.88 (dd, J=13.4, 6.7Hz, 2H), 2.82-2.67 (m, 4H), 2.56 (br. s., 2H), 2.00-1.88 (m, 2H), 0.87 (dd, J=14.2, 6.6Hz, 12H), 0.74 (s, 18H)。

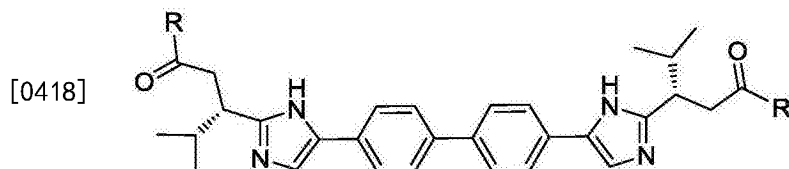
[0413] 实施例MD-19




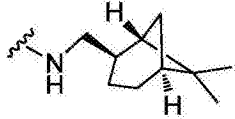
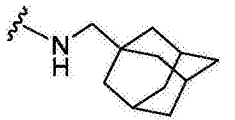
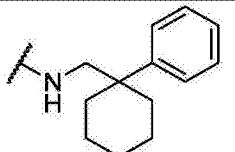
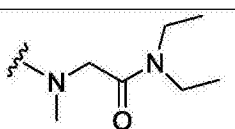
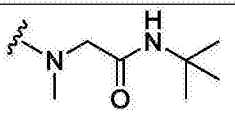
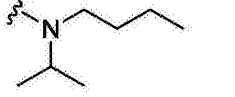
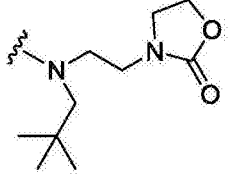
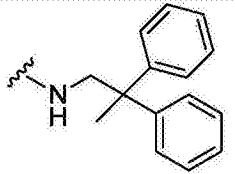
[0415] 向来自实施例MD-18, 步骤d的物质 (24mg, 0.050mmol) 和特戊酸 (52 $\mu$ L, 0.450mmol) 在无水的NMP (600 $\mu$ L) 中的溶液中加入 (2-氯苯基) 甲胺 (54mg, 0.381mmol)。将反应混合物用氮气短暂冲洗,小心地封盖并加热至85 $^{\circ}$ C且保持3.25h。将粗物质经制备性LC/MS纯化,采用以下条件:柱: XBridge C18, 19x200mm, 5- $\mu$ m颗粒;流动相A: 含有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B: 含有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:40-80%B, 历时15min, 然后5-min保持在100%B;流速:20mL/min。得到纯的标题化合物 (28mg)。LC/MS条件MD-2: [M+H]<sup>+</sup>761, 763, [M-H]<sup>-</sup>759, 761; R<sub>t</sub>=3.62min。<sup>1</sup>H NMR (400MHZ, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 12.12 (br. s., 1H), 11.82 (br. s., 1H), 8.45 (t, J=5.8Hz, 2H), 7.84 (d, J=8.3Hz, 3H), 7.78-7.56 (m, 5H), 7.50 (s, 1H), 7.41-7.24 (m, 2H), 7.19-6.98 (m, 2H), 6.96-6.77 (m, 3H), 4.46-4.21 (m, 2H), 4.06 (dd, J=16.7, 4.9Hz, 2H), 3.21-3.00 (m, 2H), 2.93-2.69 (m, 2H), 2.55 (dd, J=14.7, 4.9Hz, 2H), 2.02-1.78 (m, 2H), 0.87/0.83 (两个重叠的二重峰, J=6.8, 6.8Hz, 12H)。

[0416] 实施例MD-20至MD-32

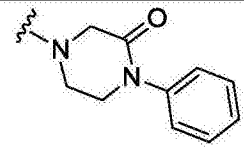
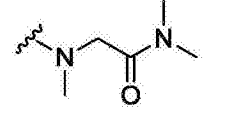

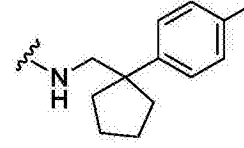
[0417] 实施例MD-20至MD-32使用如在实施例MD-19中阐述的一般操作制备。在如下实施例中,在LC/MS条件MD-2下获得所有LC/MS数据。



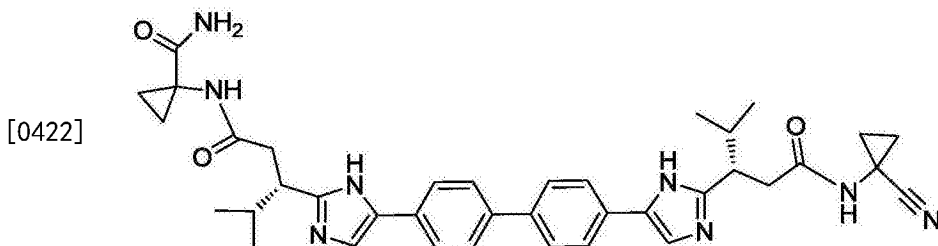
[0419]

实施例	R	RT (min)	观测的质量离子 (M+H) <sup>+</sup>	观测的质量离子 (M-H) <sup>-</sup>
MD-20		2.81	737.8	735.9
MD-21		4.2	785.8	783.9
MD-22		4.03	809.7	807.8
MD-23		4.05	857.8	855.8
MD-24		2.96	767.7	765.7
MD-25		2.85	767.8	--
MD-26		3.7	709.8	707.9
MD-27		3.18	879.7	877.8
MD-28		3.89	901.7	899.8

[0420]

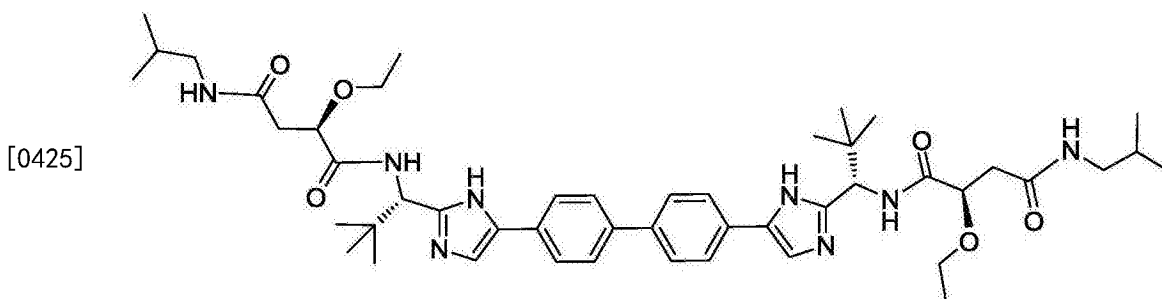
MD-29		2.93	831.6	829.7
MD-30		2.7	711.6	709.7
MD-31		2.81	643.5	641.6
MD-32		3.97	865.6	863.8

[0421] 实施例MD-33



[0423] 向实施例MD-19, 步骤a (17.0mg, 0.036mmol) 和特戊酸 (36.4μL, 0.313mmol) 在无水NMP中的溶液中加入1-氨基环丙烷甲腈/1.0HCl (35mg, 0.295mmol), 随后加入DIEA (52μL, 0.298mmol)。将反应混合物用氮气冲洗, 小心地封盖, 并置于75°C沙浴保持2h 45min。将反应混合物进一步在微波反应器中在100°C在高功率下加热1h。将粗物质经制备性HPLC纯化, 采用以下条件: 柱: XBridge C18, 19x200mm, 5-μm颗粒; 流动相A: 含有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水; 流动相B: 含有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水; 梯度: 20-60%B, 历时15min, 然后5-min保持在100%B; 流速: 20mL/min。得到纯的标题化合物 (3.4mg)。LC/MS条件MD-2: [M+H]<sup>+</sup>661, [M-H]<sup>-</sup>659; R<sub>t</sub>=2.71min。

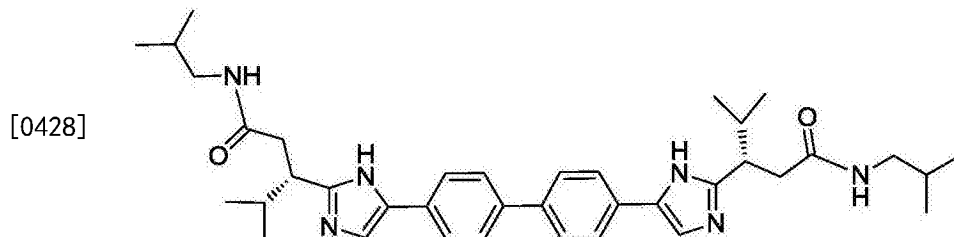
[0424] 实施例MD-34



[0426] 向 (1S, 1'S)-1, 1'-(5, 5'-([1, 1'-联苯]-4, 4'-二基) 二(1H-咪唑-5, 2-二基) 二(2, 2-二甲基丙-1-胺)/4.0HCl (参见专利申请W02013106520; 110mg, 0.183mmol)、来自实施例MD-6, 步骤b的物质 (32.4mg, 0.149mmol) 和HATU (70mg, 0.184mmol) 在无水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3mL) 中

的溶液中加入DIEA (100 $\mu$ L, 0.573mmol)。将反应混合物用氩气短暂冲洗,小心地封盖并在室温搅拌18h。将粗物质经制备性LC/MS纯化,采用以下条件:柱:XBridge C18, 19x200mm, 5- $\mu$ m颗粒;流动相A:含有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:含有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:40-80%B,历时15min,然后5-min保持在100%B;流速:20mL/min。得到纯的标题化合物(26.4mg)。LC/MS条件MD-1:  $[M+H]^+$ 855,  $R_t=3.79$ min。 $^1H$  NMR (600MHZ, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.12 (br. s., 2H), 7.94-7.50 (m, 12H), 4.89 (d,  $J=9.5$ Hz, 2H), 4.23 (d,  $J=6.6$ Hz, 2H), 3.64-3.48 (m, 4H), 3.03-2.77 (m, 4H), 2.50-2.29 (m, 4H), 1.66 (dt,  $J=13.3, 6.6$ Hz, 2H), 1.18 (t,  $J=6.6$ Hz, 6H), 0.95 (s, 18H), 0.83 (d,  $J=6.6$ Hz, 12H)。

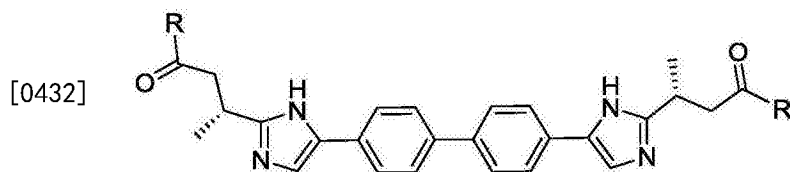
[0427] 实施例MD-35

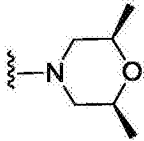
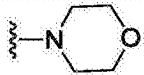

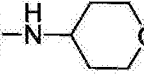



[0429] 向来自实施例MD-18,步骤c的物质(64mg, 0.066mmol)在二氯甲烷(4mL)中的混悬液中加入HOAT (50mg, 0.367mmol)、异丁基胺(65.2 $\mu$ L, 0.656mmol)、EDC (95mg, 0.496mmol)和DIEA (115 $\mu$ L, 0.658mmol)。将所得的溶液用氮气短暂冲洗,封盖并在室温搅拌18h。加入额外的EDC (60mg, 0.313mmol)、DIEA (70 $\mu$ L, 0.401mmol)和异丁基胺(200 $\mu$ L, 2.01mmol),将反应混合物用氮气短暂冲洗,小心地封盖并在室温搅拌18h。将溶剂在温和的氮气流下除去并将粗产物经制备性LC/MS纯化,采用以下条件:柱:XBridge C18, 19x200mm, 5- $\mu$ m颗粒;流动相A:含有10-mM乙酸铵的5:95甲醇:水;流动相B:含有10-mM乙酸铵的95:5甲醇:水;梯度:60-100%B,历时30min,然后5-min保持在100%B;流速:20mL/min。得到标题化合物(4.5mg)。LC/MS条件MD-1:  $[M+H]^+$ 625;  $R_t=3.32$ min。

[0430] 实施例MD-36至MD-40

[0431] 实施例MD-36至MD-40使用在实施例MD-13中阐述的一般操作制备,除了使用来自实施例MD-11,步骤c的物质。注意:在实施例MD-38和实施例MD-40中,将THF替代二氯甲烷用作溶剂。对于以下实施例,在条件MD-1下获得所有LC/MS数据。



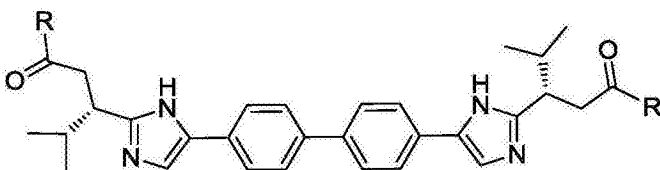
实施例	R	R <sub>t</sub> (min)	观测的质量离子 (M+H) <sup>+</sup>
MD-36		2.82	653.4
MD-37		2.58	597.4
MD-38		2.90	565.4
MD-39		2.65	625.4
MD-40		2.96	665.4

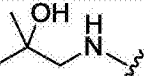
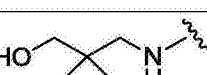
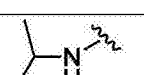
[0433]

[0434] 实施例MD-41至MD-54

[0435] 实施例MD-41至MD-54使用在实施例MD-19中阐述的操作制备,除了使用来自实施例MD-18,步骤d的物质。注意:在其中试剂为盐的实施例中,将DIEA (8.3mole当量)加入至反应混合物中。对于以下实施例,使用条件MD-1获得所有LC/MS数据。

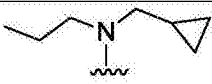
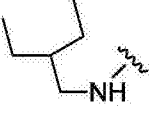
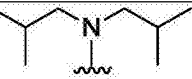
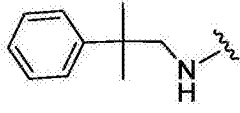
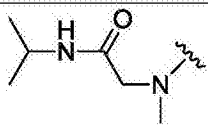
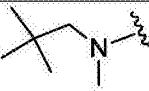
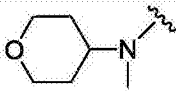
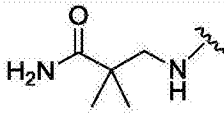
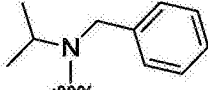
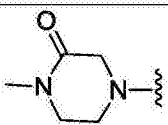
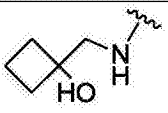
[0436]



实施例	R	R <sub>t</sub> (min)	观测的质量离子(M+H) <sup>+</sup>
MD-41		3.03	657.6
MD-42		3.12	685.6
MD-43		3.20	625.5

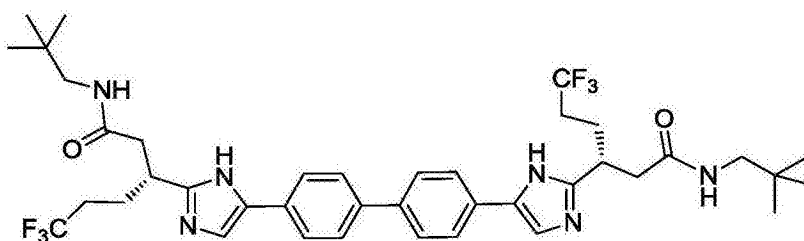
[0437]

[0438]

MD-44		3.61	705.6
MD-45		3.71	681.5
MD-46		3.81	738.6
MD-47		3.75	777.6
MD-48		3.25	739.6
MD-49		3.55	681.6
MD-50		2.83	709.6
MD-51		3.00	711.5
MD-52		3.69	777.6
MD-53		2.90	707.5
MD-54		3.14	681.5

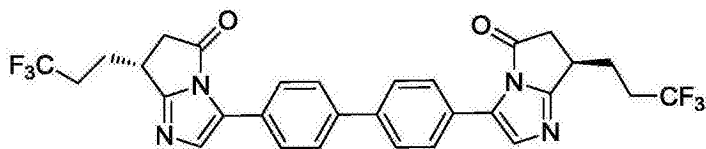
[0439] 实施例MD-55

[0440]



[0441] 实施例MD-55, 步骤a

[0442]



未确定咪唑上的环化的区域化学

[0443] 按照在实施例MD-18,步骤d中所述的一般操作,除了使用来自实施例MD-1,步骤C的物质(290mg,0.301mmol),获得标题化合物,其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) δ8.02-7.84(m,4H),7.81-7.65(m,4H),7.57(s,2H),3.60-3.37(m,4H),2.86(dd,J=17.9,2.9Hz,2H),2.80-2.64(m,2H),2.54-2.35(m,2H),2.24-2.08(m,4H)。LC/MS条件MD-1;[M+H]<sup>+</sup>651.4,R<sub>t</sub>=3.18min.

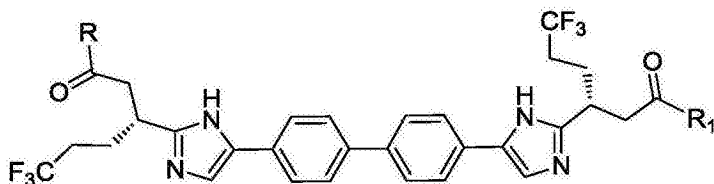
[0444] 实施例55

[0445] 实施例MD-55使用在实施例MD-19中阐述的一般操作制备。LC/MS条件MD-1;[M+H]<sup>+</sup>761.6,R<sub>t</sub>=3.3.60min.

[0446] 实施例MD-56至MD-57

[0447] 实施例MD-56使用在实施例MD-19中阐述的一般操作制备,除了使用来自实施例MD-55,步骤a的物质和N-异丙基环丙胺。应注意由于在胺前体中存在异丙基胺污染,因此还分离了实施例MD-57。对于以下实施例,使用LC/MS条件MD-1获得R<sub>t</sub>。

[0448]

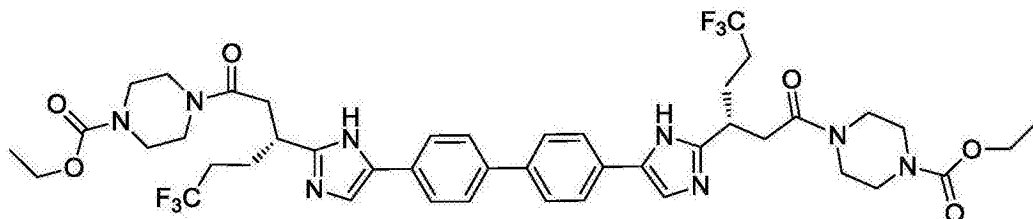


[0449]

实施例	R	R <sub>1</sub>	R <sub>t</sub> (min)	观测的质量离子 (M+H) <sup>+</sup>
MD-56			3.50	785.6
MD-57			3.40	745.5

[0450] 实施例MD-58

[0451]

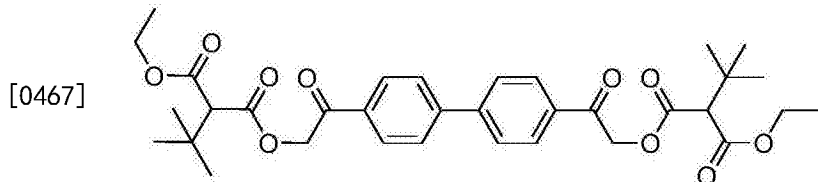


[0452] 标题化合物按照在实施例MD-3中所述的一般操作制备。注意:在该实施例中,将DIEA(200μL,1.15mmol)加入至反应混合物中。LC/MS条件MD-1:[M+H]<sup>+</sup>903.5,R<sub>t</sub>=3.22min.



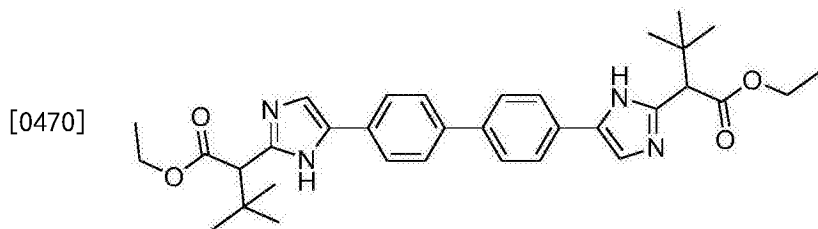
真空除去。将残留物用水稀释,用己烷萃取以除去杂质。将水层用1.5N HCl酸化并用乙酸乙酯(25mLx2)萃取,用水(15mL)和盐水(20mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,滤过并真空浓缩得到标题化合物(0.9g),其为无色胶状物质。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, δ=7.26ppm, 400MHz): δ4.26 (q, J=4.80Hz, 2H), 3.26 (s, 1H), 1.31 (t, J=7.20Hz, 3H), 1.14 (s, 9H)。

[0466] 实施例B1, 步骤b



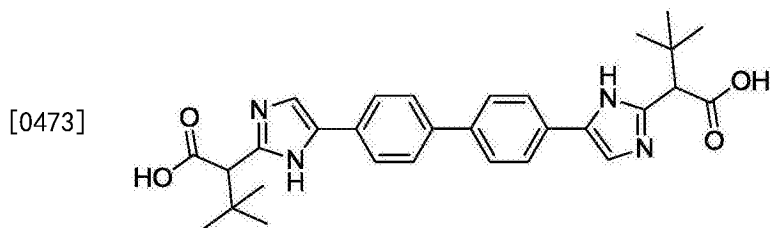
[0468] 向1,1'-([1,1'-联苯]-4,4'-二基)二(2-溴乙酮)(1.052g, 2.66mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入实施例B1, 步骤a(1g, 5.31mmol)和DIEA(5.57mL, 31.9mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h。将易挥发组分真空除去并将残留物用水稀释并用DCM(10mLx2)萃取,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空浓缩。将粗反应混合物经ISCO纯化(40g Redisepp硅胶柱, 34%乙酸乙酯/己烷),得到实施例B1, 步骤b(1.6g),其为无色胶状物质。<sup>1</sup>HNMR (MeOD, δ=3.34ppm, 400MHz): δ8.09 (dd, J=1.6, 4.8Hz, 4H), 7.87 (dd, J=2.00, 6.80Hz, 4H), 5.43-5.56 (m, 4H), 4.20 (q, J=7.20Hz, 4H), 3.47 (s, 2H), 1.28 (t, J=7.20Hz, 6H), 1.19 (s, 18H)。

[0469] 实施例B1, 步骤c



[0471] 向实施例B1, 步骤b(1.6gm, 1.637mmol)在二甲苯(20mL)中的溶液中加入乙酸铵(2.52g, 32.7mmol)和咪唑(0.669g, 9.82mmol)。将反应混合物用氩气净化30min并在密封管中在130℃搅拌过夜。将易挥发组分真空除去,用水稀释并用DCM萃取,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空浓缩。将粗物质经ISCO纯化(40g Redisepp硅胶柱, 48%乙酸乙酯/己烷),得到二乙基实施例B1, 步骤c(0.49g),其为黄色固体。LC/MS条件B-12:R<sub>t</sub>=2.54min, <sup>1</sup>H NMR (MeOD, δ=3.34ppm, 400MHz): δ7.81 (dd, J=2.00, 6.60Hz, 4H), 7.70 (dd, J=2.00, 6.60Hz, 4H), 7.44 (s, 2H), 4.33-4.16 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 1.37-1.21 (m, 6H), 1.11 (s, 18H), LC/MS: [M+2H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>的分析计算值:570.3;实测值571.0 (M+1)。

[0472] 实施例B1, 步骤d



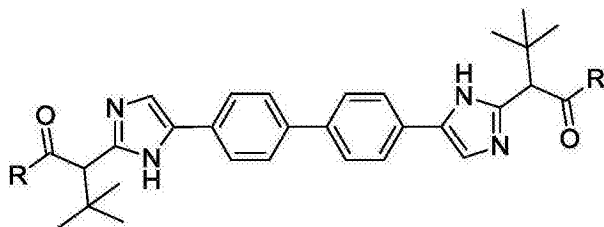
[0474] 向二乙基实施例B1, 步骤c(0.49g, 0.859mmol)在THF(5mL)和甲醇(5mL)混合物中的溶液中加入KOH(0.482g, 8.59mmol)在水(5mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌2天。

将易挥发组分真空除去,将水层用1.5N HCl酸化,用乙酸乙酯(10mLx2)萃取,用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空浓缩得到实施例B1,步骤d(0.35g),其为黄色固体。LC/MS(条件B-12): R<sub>t</sub>=1.637min, <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ=2.50ppm, 400MHz): δ7.88-7.52(m, 8H), 7.47-7.26(m, 2H), 3.28-3.14(m, 2H), 1.09-0.89(m, 18H)。LC/MS: [M+2H]<sup>+</sup>C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>的分析计算值: 514.2; 实测值515.2(M+1)。

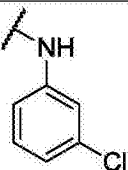
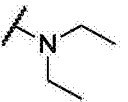
[0475] 实施例B1

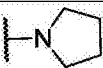
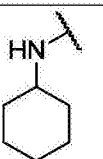
[0476] 向实施例B1,步骤d(0.04g, 0.063mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入2-甲基丙-2-胺(0.023g, 0.315mmol)、DIEA(0.088mL, 0.504mmol)和HATU(0.050g, 0.132mmol)。在室温搅拌过夜后,将易挥发组分真空除去并将残留物溶于DCM(5mLx2),用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空浓缩。将粗物质经反相HPLC纯化得到实施例B1,其为游离碱的形式,作为立体异构体的混合物(5.9mg)。LC(条件32和35): >98%均质性指数。LC/MS(条件12): R<sub>t</sub>=2.717min。LC/MS: [M+H]<sup>+</sup>C<sub>42</sub>H<sub>54</sub>N<sub>10</sub>O<sub>6</sub>S的分析计算值: 624.4; 实测值625.4。<sup>1</sup>H NMR(MeOD, δ=3.34ppm, 400MHz): δ7.81(d, J=8.0Hz, 4H), 7.71(d, J=8.5Hz, 4H), 7.42(s, 2H), 3.50(s, 2H), 1.37(br.s., 18H), 1.13(br.s., 18H)。

[0477]



[0478]

实施例	形式	R	LC & LC/MS 数据
B2	游离碱		<p>LC (条件 B-32 和 B-35): &gt;99% 均质性指数。LC/MS (条件 B-12): <math>R_t = 3.01</math> min.</p> <p>LC/MS: <math>[M+H]^+</math> <math>C_{42}H_{54}N_{10}O_6S</math> 的分析计算值: 732.2; 实测值 733.2。<math>^1H</math> NMR (MeOD, <math>\delta = 3.34</math> ppm, 400 MHz): <math>\delta</math> 7.91 - 7.79 (m, 6 H), 7.72 (d, <math>J = 8.5</math> Hz, 4 H), 7.52 - 7.43 (m, 4 H), 7.33 (t, <math>J = 8.3</math> Hz, 2 H), 7.13 (ddd, <math>J = 1.0, 2.0, 8.0</math> Hz, 2 H), 3.77 (s, 2 H), 1.16 (s, 18 H).</p>
B3	游离碱		<p>LC (条件 B-32 和 B-35): &gt;99% 均质性指数。LC/MS (条件 B-12): <math>R_t = 2.49</math> min.</p> <p>LC/MS: <math>[M+H]^+</math> <math>C_{42}H_{54}N_{10}O_6S</math> 的分析计算值: 624.4; 实测值 625.4。<math>^1H</math> NMR (DMSO-<math>d_6</math>, <math>\delta = 2.50</math> ppm, 400 MHz): <math>\delta</math> 11.50 (br. s., 2 H), 7.84 (s, 4 H), 7.72 - 7.59 (m, 4 H), 7.47 (s, 2 H), 4.03 (s, 2 H), 3.70 - 3.44 (m, 5 H), 3.26 - 3.20 (m, 2 H), 3.13 (m, 2 H), 1.14 (br. s., 30 H).</p>

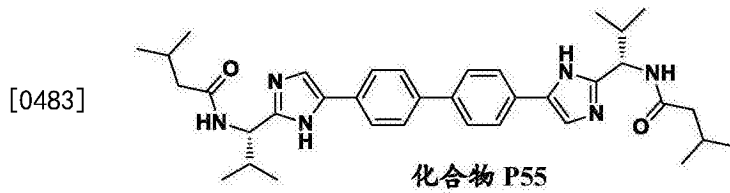
B4	游离碱		<p>LC (条件B-32 和B-35): &gt;99% 均质性指数。LC/MS (条件12): <math>R_t = 2.35</math> min.</p> <p>LC/MS: <math>[M+H]^+</math> <math>C_{42}H_{54}N_{10}O_6S</math> 的分析计算值: 620.4; 实测值 621.5。<math>^1H</math> NMR (MeOD, <math>\delta = 3.34</math> ppm, 400 MHz): <math>\delta</math> 7.86 - 7.78 (m, 4 H), 7.76 - 7.66 (m, 4 H), 7.45 (s, 2 H), 4.10 (s, 2 H), 3.78 - 3.63 (m, 4 H), 3.50 (dt, <math>J = 3.0, 6.8</math> Hz, 4 H), 2.12 - 1.84 (m, 8 H), 1.14 (s, 18 H).</p>
B5	游离碱		<p>LC (条件B-32 和B-35): &gt;99% 均质性指数。LC/MS (条件12): <math>R_t = 2.81</math> min.</p> <p>LC/MS: <math>[M+H]^+</math> <math>C_{42}H_{54}N_{10}O_6S</math> 的分析计算值: 676.4; 实测值 677.4。<math>^1H</math> NMR (MeOD, <math>\delta = 3.34</math> ppm, 400 MHz): <math>\delta</math> 7.81 (d, <math>J = 8.0</math> Hz, 4 H), 7.70 (d, <math>J = 8.5</math> Hz, 4 H), 7.42 (s, 2 H), 3.82 - 3.67 (m, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 2.01 - 1.72 (m, 8 H), 1.66 (d, <math>J = 12.5</math> Hz, 2 H), 1.49 - 1.18 (m, 12 H), 1.10 (s, 18 H).</p>

[0480] 生物学活性

[0481] 伴随滴定相关第二化合物,使用不同量的NS5A靶向化合物可确定测试化合物的NS5A协同抑制作用。据了解,NS5A靶向化合物与相关第二化合物当针对HCV变异体单独测试时,基本上无活性或活性较弱,且仅当针对HCV变异体以组合产品形式测试时才恢复3倍或3倍以上抑制的协同抑制效能。在一个实施方案中,可保持作为NS5A靶向化合物的化合物BMS-790052恒定处于200nM的固定浓度,随后针对HCV变异体滴定测试化合物。在一个实施方案中,HCV基因型株系可为基因型1a,其在NS5A蛋白的氨基酸30处含有由谷氨酰胺至谷氨酸组成的变化。测试化合物可选自上文所列的化合物或选自文献中所呈现的其它化合物。本领域技术人员可容易地在如本领域中先前已展示的基于HCV复制子细胞的测定中测试化合物,且可容易地测定特定化合物的50%抑制的有效浓度( $EC_{50}$ )。

[0482] 为作说明,可在由NS5A蛋白中谷氨酰胺30变为谷氨酸的基因型-1a变异体组成的基于HCV复制子细胞的测定中滴定化合物P-55。单独滴定BMS-790052将得到约200nM的 $EC_{50}$ 值,而单独滴定P-55将得到>200nM的 $EC_{50}$ 值。在固定量的200nM BMS-790052存在下滴定P-55所得到的P-55的 $EC_{50}$ 值为约2nM,展示组合产品的协同抑制作用>100倍。类似地,在固定量的200nM P-55存在下滴定BMS-790052所得到的BMS-790052的 $EC_{50}$ 值为约2nM,展示组合产品的

相互协同抑制作用为约100倍 (PCT/US2011/043785, 2011年7月13日提交, 表3)。可以类似方式测试另外的化合物且确定增效剂活性的等级; 下表中展示所选化合物针对基因型1aQ→E 变异体的该等级。



[0484] 应当理解的是, 基因型并不限于基因型1a变异体, 而可涵盖HCV的所有基因型变异体, 包括但不限于如W02012/009394中所展示的1b、2a、3a、4a、5a、6a的HCV变异体。还应当理解的, 协同作用并不限于BMS-790052或P-55组合产品, 而可来源于本身对HCV变异体具有较低效能或无效能的NS5A靶向化合物的其它组合产品。

实施例编号	协同倍数(1a-QE)
MD-1	>10
MD-1, 步骤 b	>100
MD-1, 步骤 c	<10
MD-2	>100
MD-3	>10
MD-4	<10
MD-5	>10
MD-6	>10
MD-7	<10
MD-7, 步骤 b	<10
MD-8	<10
MD-9	<10
MD-10	<10

[0485]

[0486]

实施例编号	协同倍数(1a-QE)
MD-11	>100
MD-12	>10
MD-13	>100
MD-14	<10
MD-15	<10
MD-16	<10
MD-17	<10
MD-18	>10
MD-19	>100
MD-20	>10
MD-21	>100
MD-22	>100
MD-23	>100
MD-24	>10
MD-25	>10
MD-26	>10
MD-27	>10
MD-28	>100
MD-29	<10
MD-30	<10
MD-31	<10
MD-32	>100
MD-33	<10
MD-34	>100
MD-35	>10
MD-36	>10
MD-37	>10
MD-38	>100
MD-39	>10
MD-40	>100
MD-41	>10
MD-42	>10

实施例编号	协同倍数(1a-QE)
MD-43	>10
MD-44	>10
MD-45	>100
MD-46	>10
MD-47	>100
MD-48	<10
MD-49	>10
MD-50	<10
MD-51	>10
MD-52	>100
MD-53	<10
[0487] MD-54	>10
MD-55	<10
MD-56	<10
MD-57	>10
MD-58	>10
MD-59	>10
MD-60	>10
MD-61	<10
B1	>100
B2	<10
B3	>10
B4	<10
B5	<10

[0488] 本领域技术人员显而易见的是本公开并不限于前述说明性实施例,且其可在不脱离其基本属性的情况下以其它特定形式实施。因此,需要在所有方面中将实施例视为说明性而非限制性的,应参考所附权利要求而非前述实施例,且因此在权利要求的等效物的含义和范围内的所有变化均欲包涵于其中。