

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910166725.7

[51] Int. Cl.

C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 403/14 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 403/12 (2006.01)  
C07D 409/14 (2006.01)

[43] 公开日 2010年2月17日

[11] 公开号 CN 101648944A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 471/04 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01)  
A61K 31/497 (2006.01)  
A61K 31/4184 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61K 31/4709 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01)  
A61K 31/496 (2006.01)  
A61P 31/14 (2006.01)

[22] 申请日 2005.2.18

[21] 申请号 200910166725.7

分案原申请号 200580005539.5

[30] 优先权

[32] 2004.2.20 [33] US [31] 60/546,213

[71] 申请人 贝林格尔·英格海姆国际有限公司  
地址 德国英格海姆

[72] 发明人 尤拉·S·桑特里佐斯  
凯瑟琳·沙博特 皮埃尔·博利厄  
克里斯琴·布罗丘 马丁·波伊里尔  
蒂莫西·A·斯坦默斯  
邦克汉姆·撒沃尼克汉姆  
琼·兰库尔特

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所  
代理人 邹宗亮

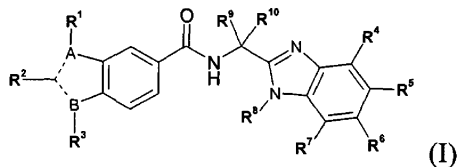
权利要求书 16 页 说明书 122 页

[54] 发明名称

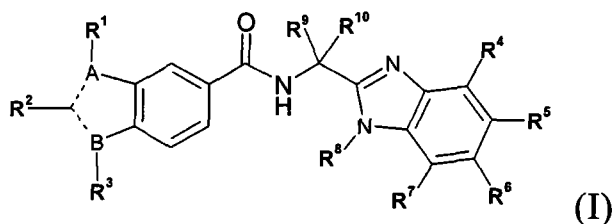
病毒聚合酶抑制剂

[57] 摘要

本发明是关于作为病毒聚合酶抑制剂的如式(I)代表的化合物的对映异构体、非对映异构体或互变异构体,或其盐或酯,式I中A或B是氮并且B或A的另一个是C,基团R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>如本文所定义。所述化合物用作RNA依赖性RNA聚合酶的抑制剂,尤其是那些黄病毒属家族的病毒聚合酶,更尤其是HCV聚合酶。



1. 如式(I)所示的化合物, 或其对映异构体、非对映异构体或互变异构体, 包括其盐或酯:



其中:

A 或 B 为 N 且另一个 B 或 A 为 C, 其中在两个 C-原子之间的-----代表双键并且在 C-原子和 N-原子之间的-----代表单键;

$R^1$  为 H 或  $(C_{1-6})$  烷基;

$R^2$  选自卤素、氰基、 $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{2-6})$  链烯基、 $(C_{2-6})$  炔基、 $(C_{3-7})$  环烷基、芳基和 Het; 该芳基和 Het 任选地被  $R^{21}$  取代;

其中  $R^{21}$  为一、二或三个取代基, 各自独立地选自 -OH、-CN、 $-N(R^{N2})R^{N1}$ 、卤素、 $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  烷氧基、 $(C_{1-6})$  烷硫基、Het 和  $-CO-N(R^{N2})R^{N1}$ ;

其中该  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  烷氧基和  $(C_{1-6})$  烷硫基各自任选地被一、二或三个卤素原子取代;

$R^3$  为  $(C_{5-6})$  环烷基, 任选地被一至四个卤素原子取代;

$R^4$  和  $R^7$  各自独立地选自 H、 $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  烷氧基、 $(C_{1-6})$  烷硫基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6})$  烷基、 $-N((C_{1-6})$  烷基) $_2$  和卤素;

$R^5$  和  $R^6$  之一选自 COOH、 $-CO-N(R^{N2})R^{N1}$ 、芳基、Het 和  $(C_{2-6})$  链烯基, 其中芳基、Het、 $(C_{2-6})$  链烯基和  $R^{N1}$  或任何在  $R^{N2}$  和  $R^{N1}$  之间形成的杂环各自任选地被  $R^{50}$  取代;

其中  $R^{50}$  为一、二或三个取代基, 各自独立地选自  $(C_{1-6})$  烷基、-COOH、-OH、氧代、 $-N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $-CO-N(R^{N2})R^{N1}$  和卤素, 其中  $(C_{1-6})$  烷基任选地被芳基或  $-N(R^{N2})R^{N1}$  取代;

且  $R^5$  和  $R^6$  的另一个选自 H、 $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  烷氧基、 $(C_{1-6})$  烷硫基和  $N(R^{N2})R^{N1}$ ;

$R^8$  为  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{3-7})$  环烷基或  $(C_{3-7})$  环烷基- $(C_{1-6})$  烷基-;

其中该烷基、环烷基和环烷基-烷基各自任选地被一、二或三个各自独

立地选自卤素、(C<sub>1-6</sub>)烷氧基和(C<sub>1-6</sub>)烷硫基的取代基取代;

R<sup>9</sup>和 R<sup>10</sup>各自独立地选自(C<sub>1-6</sub>)烷基; 或 R<sup>9</sup>和 R<sup>10</sup>连接, 并与其相连接的碳原子共同形成(C<sub>3-7</sub>)环烷基、(C<sub>5-7</sub>)环烯基或具有1至3个各自独立地选自O、N和S的杂原子的4-、5-或6-员杂环;  
其中该环烷基、环烯基或杂环基在各种情况下任选地被(C<sub>1-4</sub>)烷基所取代;

R<sup>N1</sup>选自 H、(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>3-7</sub>)环烷基、(C<sub>3-7</sub>)环烷基-(C<sub>1-6</sub>)烷基-、-CO-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-CO-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基和 Het;

其中该(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>3-7</sub>)环烷基、(C<sub>3-7</sub>)环烷基-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-CO-(C<sub>1-6</sub>)烷基和-CO-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基中各烷基和环烷基部分各自任选地被一、二或三个各自独立地选自卤素、(C<sub>1-6</sub>)烷氧基和(C<sub>1-6</sub>)烷硫基的取代基取代; 且

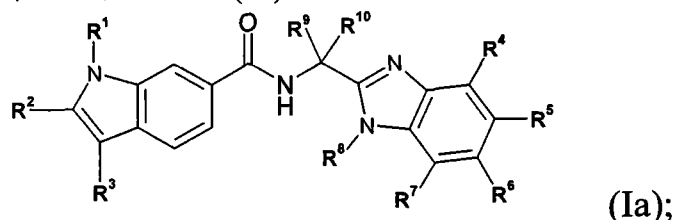
R<sup>N2</sup>为 H 或(C<sub>1-6</sub>)烷基, 或

R<sup>N2</sup>和 R<sup>N1</sup>可以连接, 与它们相连接的氮原子共同形成4-、5-、6-或7-员饱和、不饱和或芳香含N杂环或8-、9-、10-或11-员饱和、不饱和或芳香含N杂双环, 各自任选地还具有1至3个各自独立地选自O、N和S的杂原子;

其中由R<sup>N2</sup>和 R<sup>N1</sup>形成的杂环或杂双环是任选地被一、二或三个各自独立地选自卤素、(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>1-6</sub>)烷氧基和(C<sub>1-6</sub>)烷硫基的取代基所取代;

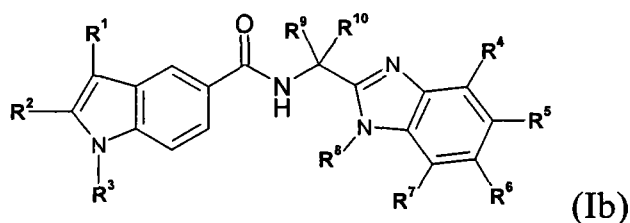
其中 Het 定义为具有1至4个各自独立地选自O、N和S的杂原子的4-、5-、6-或7-员杂环, 该杂环可以为饱和、不饱和或芳香的, 或在可能的位置具有1至5个各自独立地选自O、N和S的杂原子的8-、9-、10-或11员杂双环, 该杂双环可以为饱和、不饱和或芳香的。

2. 如权利要求1所述的式(Ia)化合物:



其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>和 R<sup>21</sup>如权利要求1所定义。

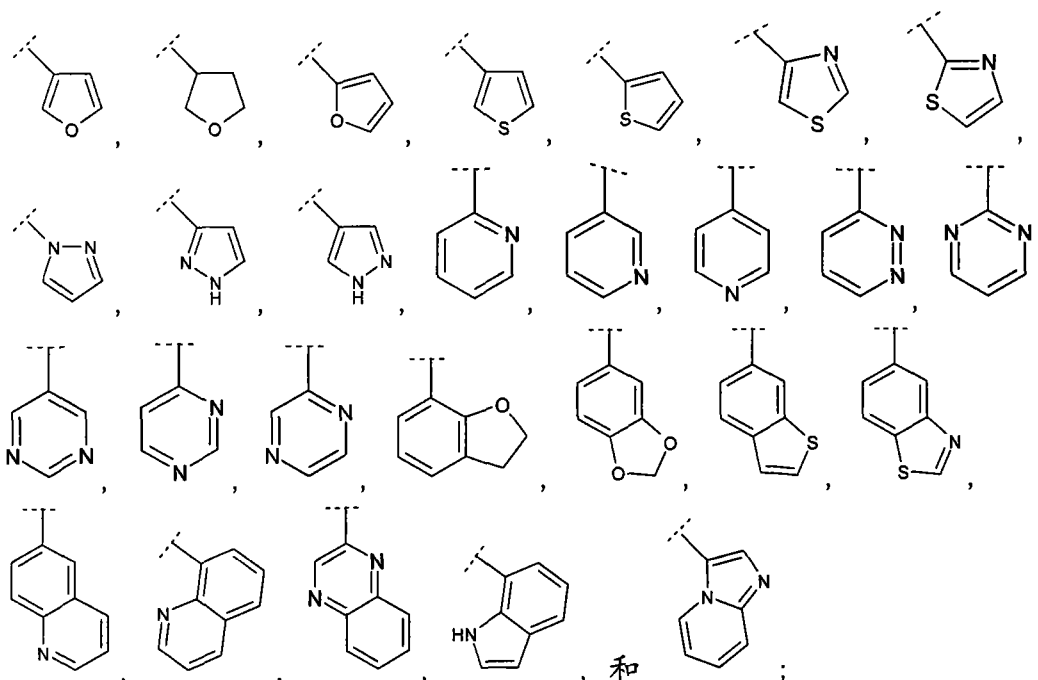
3. 如权利要求1所述的式(Ib)化合物:



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  和  $R^{21}$  如权利要求 1 所定义。

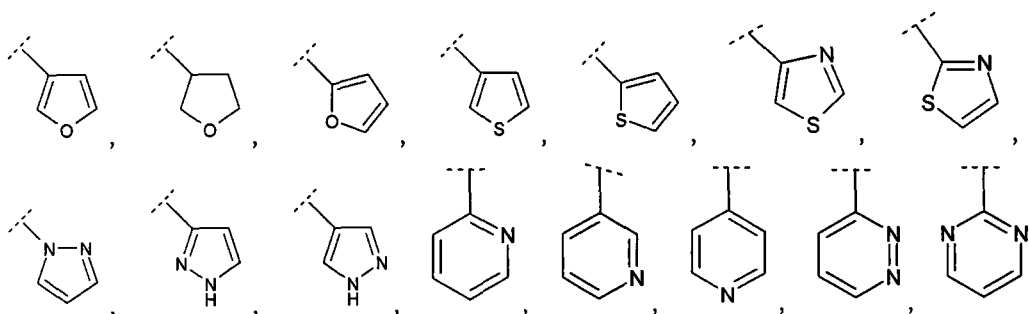
4. 如上述一项或多项权利要求的化合物，其中  $R^1$  选自 H、甲基和乙基。

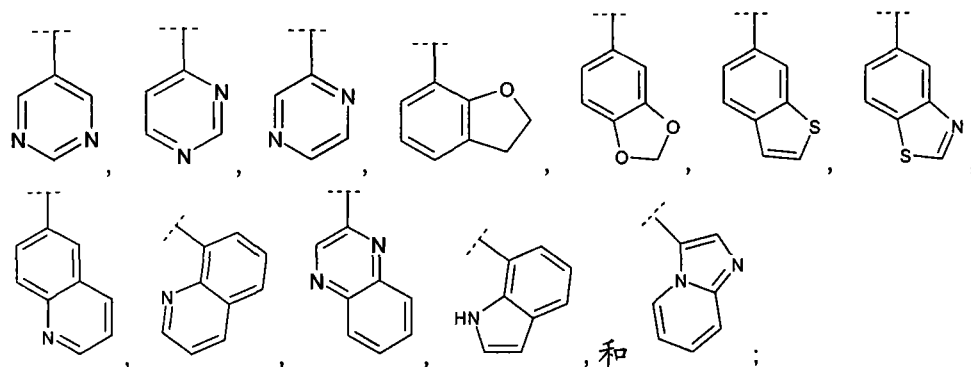
5. 如上述一项或多项权利要求的化合物，其中  $R^2$  选自卤素、氰基、 $(C_{1-4})$  烷基、 $(C_{2-4})$  链烯基、 $(C_{2-4})$  炔基、 $(C_{3-6})$  环烷基、苯基和 Het，Het 选自下列基团：



其中该苯基和 Het 未被取代或被  $R^{21}$  取代，其中  $R^{21}$  如权利要求 1 所定义。

6. 如权利要求 5 的化合物，其中  $R^2$  选自 Br、Cl、氰基、甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、乙烯基、1-甲基乙烯基、乙炔基、环丙基、苯基和 Het，该 Het 选自下列基团：





其中该苯基和 Het 未被取代或被  $R^{21}$  取代。

7. 如上述一项或多项权利要求的化合物, 其中  $R^{21}$  为 1、2 或 3 个取代基, 该取代基各自独立地选自:

- 1 至 3 个取代基, 各自独立地选自卤素; 以及

- 1 至 2 个取代基, 各自独立地选自:

a) 羟基、 $(C_{1-4})$ 烷基或 $(C_{1-4})$ 烷氧基; 其中该烷基及烷氧基各自任选地被一、二或三个卤素原子取代;

b)  $-NR^{N2}R^{N1}$  其中

$R^{N1}$  选自 H、 $(C_{1-3})$ 烷基、 $-CO-(C_{1-3})$ 烷基、 $-CO-O-(C_{1-3})$ 烷基和 Het;

其中所述各  $(C_{1-3})$ 烷基、 $-CO-(C_{1-3})$ 烷基和 $-CO-O-(C_{1-3})$ 烷基中的烷基部分任选地被选自卤素和 $(C_{1-6})$ 烷氧基的一、二或三个取代基所取代; 且其中该 Het 为具有 1 或 2 个各自独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-或 6-员单环饱和、不饱和或芳香杂环; 且

$R^{N2}$  为 H 或 $(C_{1-3})$ 烷基;

c)  $-CONR^{N2}R^{N1}$ , 其中  $R^{N2}$  和  $R^{N1}$  各自独立地选自 H 和 $(C_{1-3})$ 烷基; 以及

d) Het, 其中该 Het 为具有 1、2 或 3 个各自独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-或 6-员单环杂环。

8. 如权利要求 7 的化合物, 其中  $R^{21}$  为 1、2 或 3 个取代基, 该取代基各自独立地选自:

- 1 至 2 个取代基, 各自独立地选自氟、氯和溴; 和

- 1 至 2 个取代基, 各自独立地选自:

a) 羟基、甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或 1-甲基乙氧基; 其中该甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基和 1-甲基乙氧基各自任选地被一、二或三个卤素原子取代;

b)  $-N(CH_3)_2$  或  $-NHR^{N1}$  其中

$R^{N1}$  选自 H、甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、 $-\text{CO}-\text{CH}_3$ 、2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基；

其中该甲基、乙基、丙基和 1-甲基乙基任选地被一、二或三个选自卤素和 $(\text{C}_{1-3})$ 烷氧基的取代基所取代；

c)  $-\text{CONH}_2$ ；及

d) 3-吡啶基、4-吡啶基、5-咪啶基、2-咪喃基、1-吡咯基和 1-吗啉代。

9. 如上述一项或多项权利要求的化合物，其中  $R^3$  为任选地被一或二个氟原子取代的环戊基或环己基。

10. 如上述一项或多项权利要求的化合物，其中  $R^4$  为 H 或卤素且  $R^7$  为 H。

11. 如权利要求 10 的化合物，其中  $R^4$  为 H 或 Cl 且  $R^7$  为 H。

12. 如上述一项或多项权利要求的化合物，其中  $R^5$  和  $R^6$  之一选自：

a) 被  $\text{COOH}$  或  $\text{CONHR}^{N1}$  取代的 $(\text{C}_{2-4})$ 链烯基，其中  $R^{N1}$  选自 H 和 $(\text{C}_{1-3})$ 烷基，该链烯基任选地还被一或二个各自独立地选自 $(\text{C}_{1-3})$ 烷基和卤素的取代基所取代；

b) 苯基或 Het，各自任选地被一或二个各自独立地选自以下的取代基所取代：

i.  $-\text{OH}$ 、氧代、 $\text{COOH}$ ；

ii. 任选地被苯基或 $-\text{N}(\text{R}^{N2})\text{R}^{N1}$ 取代的 $(\text{C}_{1-3})$ 烷基，其中  $R^{N1}$  和  $R^{N2}$  各自独立地选自 H 和 $(\text{C}_{1-3})$ 烷基，或  $R^{N1}$  和  $R^{N2}$  连接，并与其相连接的氮原子共同形成 5-或 6-员单环、饱和、不饱和或芳香含 N 杂环，该杂环任选地还具有一或二个各自独立地选自 N、O 和 S 的杂原子；以及

iii.  $-\text{N}(\text{R}^{N2})\text{R}^{N1}$ ；其中  $R^{N1}$  选自 H、 $(\text{C}_{1-3})$ 烷基和 $-\text{CO}(\text{C}_{1-3})$ 烷基且  $R^{N2}$  为 H 或 $(\text{C}_{1-3})$ 烷基；

其中 Het 为具有 1 至 3 个各自独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-或 6-员单环饱和、不饱和或芳香杂环；及

c)  $\text{COOH}$ ；

且  $R^5$  和  $R^6$  的另一个选自 H、 $\text{NHR}^{N1}$ 、 $(\text{C}_{1-3})$ 烷基和 $(\text{C}_{1-3})$ 烷氧基，其中  $R^{N1}$  选自 H 和 $-\text{CO}-\text{O}-(\text{C}_{1-6})$ 烷基。

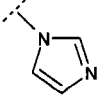
13. 如权利要求 12 的化合物，其中  $R^5$  和  $R^6$  中之一选自：

a) 被  $\text{COOH}$  或 $-\text{CONH}_2$ 取代的 $(\text{C}_{2-4})$ 链烯基，该链烯基任选地还被一或二个

选自(C<sub>1-3</sub>)烷基和卤素的取代基所取代; 以及

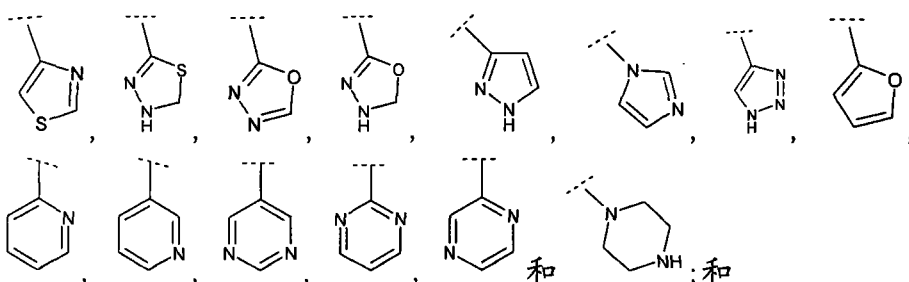
b) 苯基或 Het, 各自任选地还被一或二个各自独立地选自以下的取代基所取代:

i. -OH、氧代、COOH;

ii. 任选地被苯基、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 或  取代的(C<sub>1-3</sub>)烷基; 及

iii. -NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 和 -NHCOCH<sub>3</sub>;

其中 Het 选自下式:



c) COOH;

且 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 的另一个选自 H、甲基、甲氧基、乙氧基、-NH<sub>2</sub> 和 -NHCO-O-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

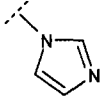
14. 如权利要求 13 的化合物, 其中 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 中之一选自:

a) -CH=CH-COOH 或 -CH=CH-CONH<sub>2</sub>, 各自任选地被一或二个选自甲基、乙基和氟的取代基所取代; 以及

b) 任选地被 NH<sub>2</sub> 取代的苯基, 或

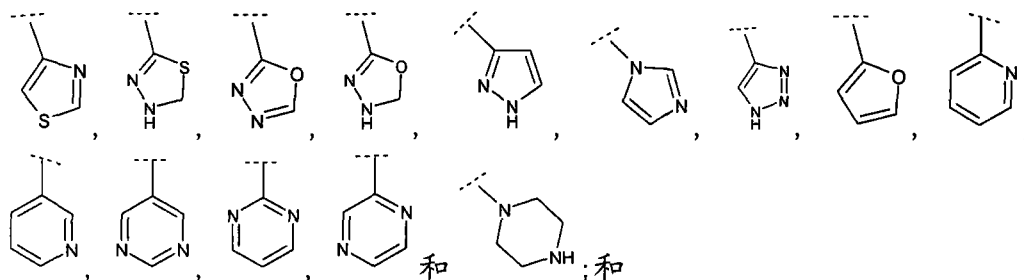
任选地被一或二个各自独立地选自以下的取代基所取代的 Het:

i. -OH、氧代、COOH;

ii. 甲基或乙基, 各自任选地被苯基、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 或  取代; 及

iii. -NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 和 -NHCOCH<sub>3</sub>;

其中 Het 选自下式:



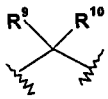
c) COOH;

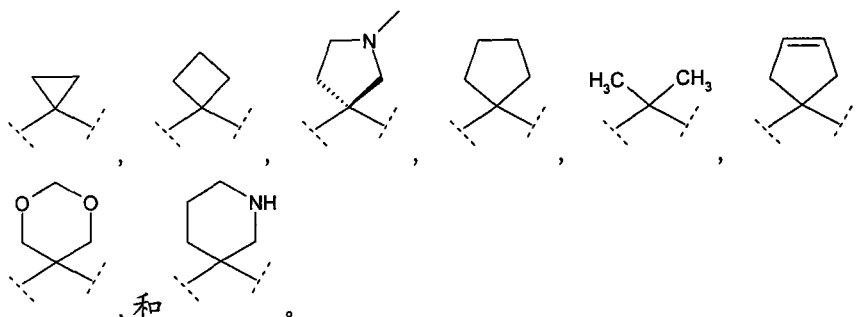
且  $R^5$  和  $R^6$  的另一个选自 H、甲基、甲氧基、乙氧基、 $-NH_2$  和  $-NHCO-O-CH(CH_3)_2$ 。

15. 如上述一项或多项权利要求的化合物, 其中  $R^8$  选自  $(C_{1-5})$  烷基、 $(C_{4-6})$  环烷基和  $(C_{3-4})$  环烷基- $(C_{1-3})$  烷基, 其中该  $(C_{1-5})$  烷基任选地被  $(C_{1-3})$  烷氧基或一至三个氟原子取代。

16. 如权利要求 15 的化合物, 其中  $R^8$  选自甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、2-甲基丙基、3-甲基丁基、环丁基、环丙基甲基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基和 2-甲氧基乙基。

17. 如上述一项或多项权利要求的化合物, 其中  $R^9$  和  $R^{10}$  各自独立地选自  $(C_{1-3})$  烷基, 或  $R^9$  和  $R^{10}$  连接, 并与其相连接的碳原子共同形成  $(C_{3-6})$  环烷基、 $(C_{5-6})$  环烯基或具有 1 至 2 个各自独立地选自 O 和 N 的杂原子的 5-或 6-员单环杂环; 其中该环烷基、环烯基或杂环各自任选地被  $(C_{1-4})$  烷基取代。

18. 如权利要求 17 的化合物, 其中该基团  选自:



19. 如权利要求 1 的式(I)化合物, 其中

A 或 B 为 N 且另一个 B 或 A 为 C, 其中在两个 C-原子之间的-----代表双键并且在 C-原子和 N-原子之间的-----代表单键;

$R^1$  为 H 或  $(C_{1-6})$  烷基;

$R^2$  为卤素、芳基或 Het; 该芳基和 Het 任选地被  $R^{21}$  取代;

其中  $R^{21}$  为一、二或三个取代基, 各自独立地选自  $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{N2})R^{N1}$ 、卤素、 $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  烷氧基、 $(C_{1-6})$  烷硫基、Het 和  $-CO-N(R^{N2})R^{N1}$ ;

其中该烷基、烷氧基和烷硫基各自任选地被一、二或三个卤素原子取代;

$R^3$  为  $(C_{5-6})$  环烷基, 任选地被一至四个卤素原子所取代;



$R^4$  和  $R^7$  各自独立地选自 H、(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>1-6</sub>)烷氧基、(C<sub>1-6</sub>)烷硫基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>)烷基、-N((C<sub>1-6</sub>)烷基)<sub>2</sub> 和卤素；

$R^5$  和  $R^6$  之一选自 COOH、-CO-N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>、Het 和(C<sub>2-6</sub>)链烯基，其中 Het、(C<sub>2-6</sub>)链烯基和 R<sup>N1</sup> 或任何在 R<sup>N2</sup> 和 R<sup>N1</sup> 之间形成的杂环各自任选地被 R<sup>50</sup> 取代；

其中 R<sup>50</sup> 为一、二或三个取代基，各自独立地选自(C<sub>1-6</sub>)烷基、-COOH、-N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>、-CO-N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup> 和卤素；

且  $R^5$  和  $R^6$  的另一个选自 H、(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>1-6</sub>)烷氧基、(C<sub>1-6</sub>)烷硫基和 N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>；

$R^8$  为(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>3-7</sub>)环烷基或(C<sub>3-7</sub>)环烷基-(C<sub>1-6</sub>)烷基-；

其中该烷基、环烷基和环烷基-烷基各自任选地被一、二或三个各自独立地选自卤素、(C<sub>1-6</sub>)烷氧基和(C<sub>1-6</sub>)烷硫基的取代基取代；

$R^9$  和  $R^{10}$  各自独立地选自(C<sub>1-6</sub>)烷基；或  $R^9$  和  $R^{10}$  连接，并与其相连接的碳原子共同形成(C<sub>3-7</sub>)环烷基、(C<sub>5-7</sub>)环烯基或具有 1 至 3 个各自独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 4-、5-或 6-员杂环；

其中该环烷基、环烯基或杂环各自任选地被(C<sub>1-4</sub>)烷基所取代；

$R^{N1}$  选自 H、(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>3-7</sub>)环烷基、(C<sub>3-7</sub>)环烷基-(C<sub>1-6</sub>)烷基-、-CO-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-CO-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基和 Het；

其中所述所有烷基和环烷基任选地被一、二或三个各自独立地选自卤素、(C<sub>1-6</sub>)烷氧基和(C<sub>1-6</sub>)烷硫基的取代基所取代；且

$R^{N2}$  为 H 或(C<sub>1-6</sub>)烷基，或

$R^{N2}$  和  $R^{N1}$  可以连接，并与其相连接的氮原子共同形成 4-、5-、6-或 7-员饱和或不饱和含 N 杂环，或 8-、9-、10-或 11-员含 N 杂双环，各自还具有 1 至 3 个各自独立地选自 O、N 和 S 的杂原子；

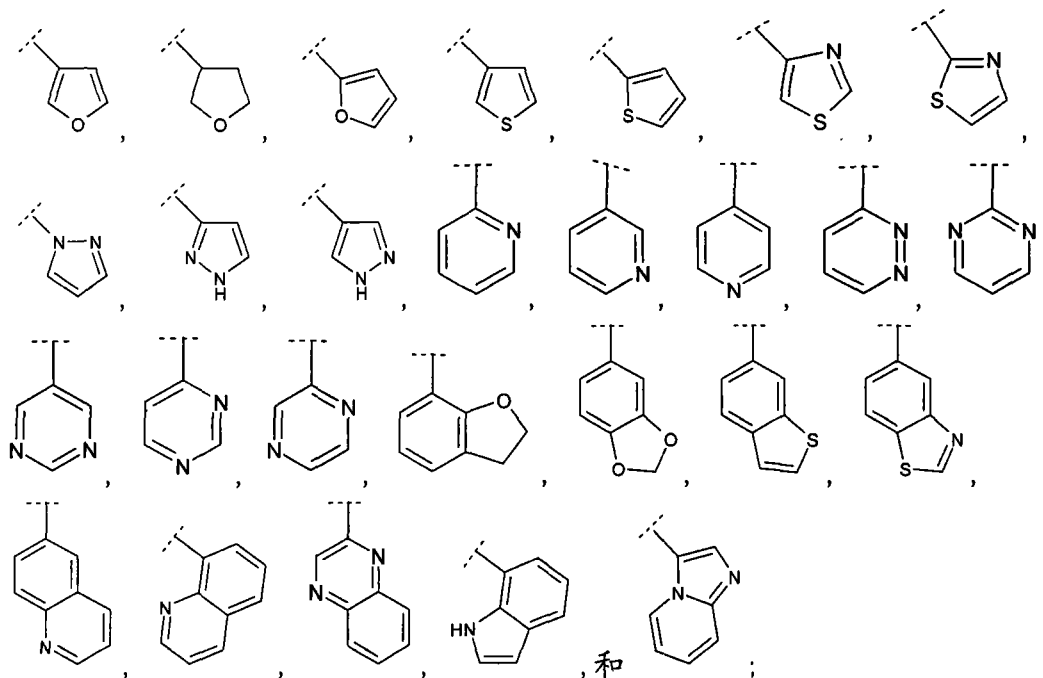
其中由  $R^{N2}$  和  $R^{N1}$  形成的杂环或杂双环是任选地被一、二或三个各自独立地选自卤素、(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>1-6</sub>)烷氧基和(C<sub>1-6</sub>)烷硫基的取代基所取代；

其中 Het 定义为具有 1 至 4 个各自独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 4-、5-、6-或 7-员杂环，该杂环可以为饱和、不饱和或芳香的，或在可能的位置具有 1 至 5 个各自独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 8-、9-、10-或 11 员杂双环，该杂双环可以为饱和、不饱和或芳香的。

20. 如权利要求 1 的式(I)化合物，其中

$R^1$  选自 H、甲基和乙基;

$R^2$  选自卤素、氰基、 $(C_{1-4})$ 烷基、 $(C_{2-4})$ 链烯基、 $(C_{2-4})$ 炔基、 $(C_{3-6})$ 环烷基、苯基和 Het, 该 Het 选自下式基团:



其中该苯基和 Het 未被取代或被  $R^{21}$  取代, 其中  $R^{21}$  为 1, 2 或 3 个取代基, 该取代基各自独立地选自:

- 1, 2 或 3 个取代基, 各自独立地选自卤素; 和

- 1 或 2 个取代基, 各自独立地选自:

a) 羟基、 $(C_{1-4})$ 烷基或 $(C_{1-4})$ 烷氧基; 其中该烷基和烷氧基各自任选地被一、二或三个卤素原子取代;

b)  $-NR^{N2}R^{N1}$  其中

$R^{N1}$  选自 H、 $(C_{1-3})$ 烷基、 $-CO-(C_{1-3})$ 烷基、 $-CO-O-(C_{1-3})$ 烷基和 Het;

其中所述各 $(C_{1-3})$ 烷基、 $-CO-(C_{1-3})$ 烷基和 $-CO-O-(C_{1-3})$ 烷基的烷基部分任选地被一、二或三个选自卤素和 $(C_{1-6})$ 烷氧基的取代基所取代; 且其中该 Het 为具有 1 至 2 个各自独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-或 6-员单环饱和、不饱和或芳香杂环; 且

$R^{N2}$  为 H 或 $(C_{1-3})$ 烷基;

c)  $-CONR^{N2}R^{N1}$ , 其中  $R^{N2}$  及  $R^{N1}$  各自独立选自 H 及 $(C_{1-3})$ 烷基, 以及

d) Het, 其中该 Het 为具有 1, 2 或 3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-或 6-员单环杂环;

$R^3$  为环戊基或环己基, 各自任选地被一至四个氟原子所取代;

$R^4$  为 H 或卤素且  $R^7$  为 H;

$R^5$  和  $R^6$  之一选自:

a) 被  $\text{COOH}$  或  $\text{CONHR}^{\text{N1}}$  取代的  $(\text{C}_{2-4})$  链烯基, 其中  $R^{\text{N1}}$  选自 H 和  $(\text{C}_{1-3})$  烷基, 该链烯基任选地还被一或二个各自独立地选自  $(\text{C}_{1-3})$  烷基和卤素的取代基取代;

b) 苯基或 Het, 各自任选地被一或二个各自独立地选自以下的取代基取代:

i.  $-\text{OH}$ 、氧代、 $\text{COOH}$ ;

ii. 任选地被苯基或  $-\text{N}(\text{R}^{\text{N2}})\text{R}^{\text{N1}}$  取代的  $(\text{C}_{1-3})$  烷基, 其中  $R^{\text{N1}}$  和  $R^{\text{N2}}$  各自独立地选自 H 和  $(\text{C}_{1-3})$  烷基, 或  $R^{\text{N1}}$  和  $R^{\text{N2}}$  连接, 与它们相连接的氮原子共同形成 5-或 6-员单环饱和、不饱和或芳香含 N 杂环, 该杂环任选地还具有一或二个各自独立地选自 N、O 和 S 的杂原子; 和

iii.  $-\text{N}(\text{R}^{\text{N2}})\text{R}^{\text{N1}}$ ; 其中  $R^{\text{N1}}$  选自 H、 $(\text{C}_{1-3})$  烷基和  $-\text{CO}(\text{C}_{1-3})$  烷基且  $R^{\text{N2}}$  为 H 或  $(\text{C}_{1-3})$  烷基;

其中该 Het 为具有 1 至 3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-或 6-员单环饱和、不饱和或芳香杂环; 和

c)  $\text{COOH}$ ;

且  $R^5$  和  $R^6$  的另一个选自 H、 $\text{NHR}^{\text{N1}}$ 、 $(\text{C}_{1-3})$  烷基和  $(\text{C}_{1-3})$  烷氧基,

其中  $R^{\text{N1}}$  选自 H 和  $-\text{CO}-\text{O}-(\text{C}_{1-6})$  烷基;

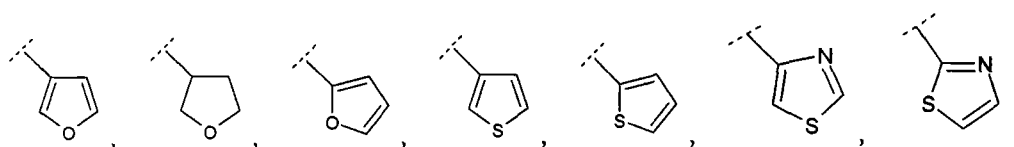
$R^8$  选自  $(\text{C}_{1-5})$  烷基、 $(\text{C}_{4-6})$  环烷基和  $(\text{C}_{3-4})$  环烷基- $(\text{C}_{1-3})$  烷基, 其中该  $(\text{C}_{1-5})$  烷基任选地被  $(\text{C}_{1-3})$  烷氧基或一至三个氟原子所取代; 且

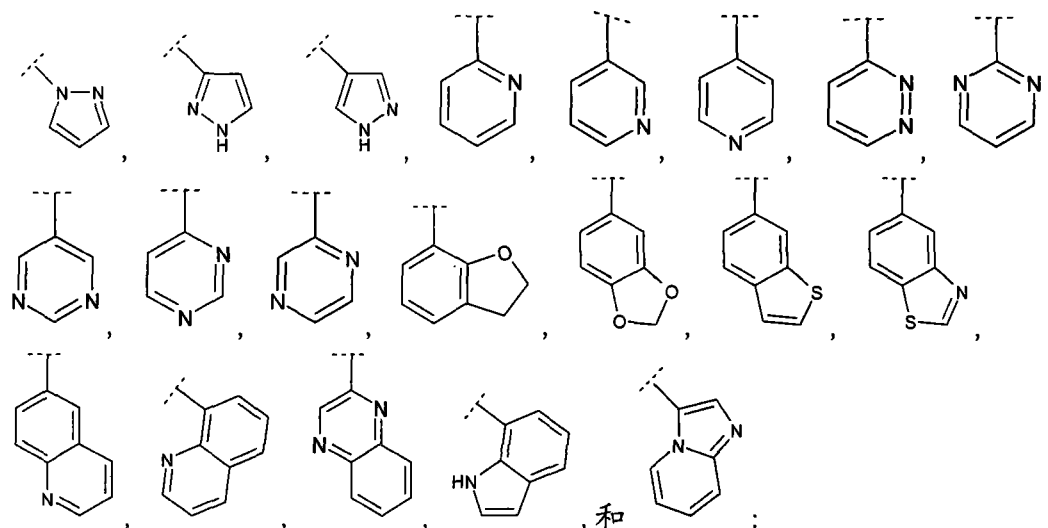
$R^9$  和  $R^{10}$  各自独立地选自  $(\text{C}_{1-3})$  烷基, 或  $R^9$  和  $R^{10}$  连接, 并与其相连接的碳原子共同形成  $(\text{C}_{3-6})$  环烷基、 $(\text{C}_{5-6})$  环烯基或具有 1 至 2 个选自 O 和 N 的杂原子的 5-或 6-员杂环; 其中该环烷基、环烯基或杂环是任选地被  $(\text{C}_{1-4})$  烷基取代。

21. 如权利要求 1 的式(I)化合物, 其中

$R^1$  选自 H、甲基和乙基;

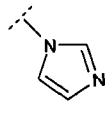
$R^2$  选自 Br、Cl、氰基、甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、乙烯基、1-甲基乙烯基、乙炔基、环丙基、苯基及选自下列基团的 Het:





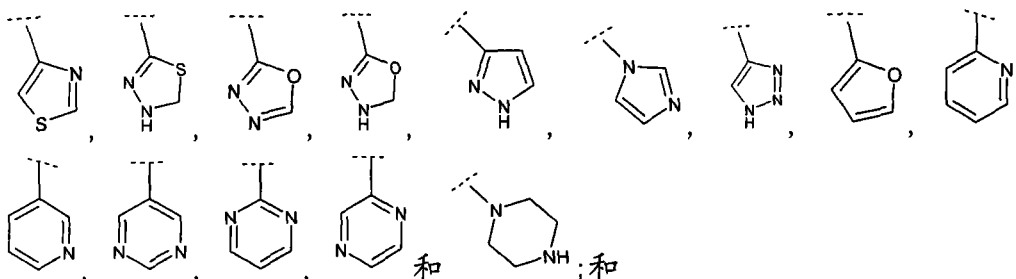
其中该苯基和 Het 未被取代或被  $R^{21}$  取代, 其中  $R^{21}$  为 1, 2 或 3 个取代基, 各自独立地选自:

- 1 至 2 个取代基, 各自独立地选自氟、氯和溴; 和
- 1 至 2 个取代基, 各自独立地选自:
  - a) 羟基、甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或 1-甲基乙氧基; 其中该甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基和 1-甲基乙氧基各自任选地被一、二或三个卤素原子取代;
  - b)  $-N(CH_3)_2$  或  $-NHR^{N1}$ , 其中
    - $R^{N1}$  选自 H、甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、 $-CO-CH_3$ 、2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基;
    - 其中该甲基、乙基、丙基和 1-甲基乙基各自任选地被一、二或三个选自卤素和  $(C_{1-3})$  烷氧基的取代基取代;
  - c)  $-CONH_2$ ; 及
  - d) 3-吡啶基、4-吡啶基、5-嘧啶基、2-咪唑基、1-吡咯基和 1-吗啉代;
- $R^3$  为环戊基或环己基, 各自任选地被一或二个氟原子所取代;
- $R^4$  为 H 或卤素且  $R^7$  为 H;
- $R^5$  和  $R^6$  之一选自:
  - a) 被  $COOH$  或  $-CONH_2$  取代的  $(C_{2-4})$  链烯基, 并且任选地还被一或二个选自  $(C_{1-3})$  烷基和卤素的取代基取代; 和
  - b) 苯基或 Het, 各自任选地还被一或二个各自独立地选自以下的取代基取代:
    - i.  $-OH$ 、氧代、 $COOH$ ;

ii. (C<sub>1-3</sub>)烷基, 任选地被苯基、-N(R<sup>N3</sup>)<sub>2</sub>或  取代; 及

iii. -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 和 -NHCOCH<sub>3</sub>;

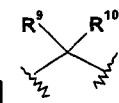
其中 Het 选自下式:

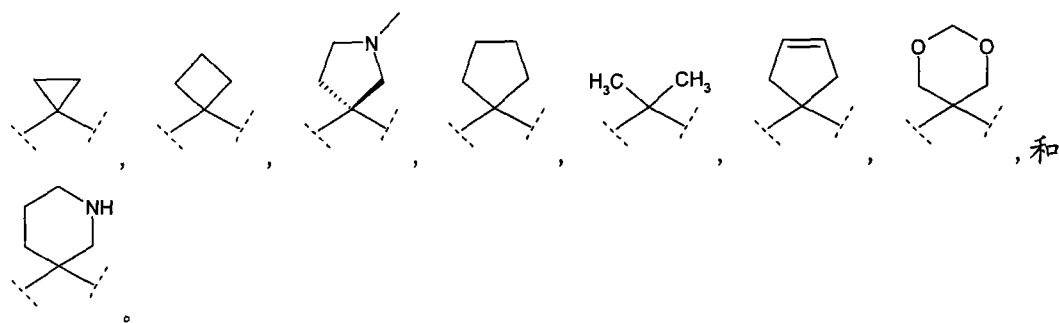


c) COOH;

且 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 的另一个选自 H、甲基、甲氧基、乙氧基、-NH<sub>2</sub> 和 -NHCO-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>8</sup> 选自甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、2-甲基丙基、3-甲基丁基、环丁基、环丙基甲基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基和 2-甲氧基乙基; 且

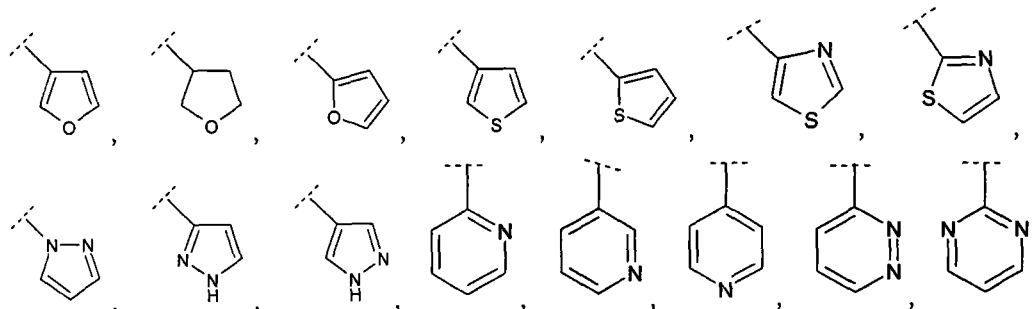
基团  选自:

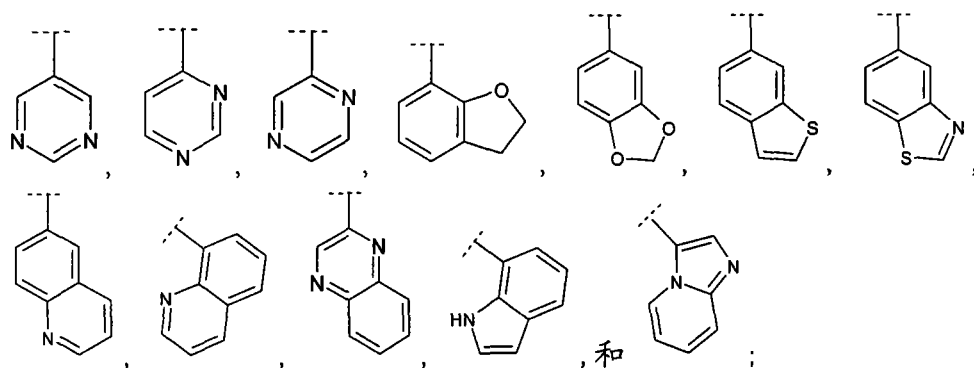


22. 如权利要求 1 的式(I)化合物, 其中

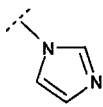
R<sup>1</sup> 选自 H、甲基和乙基;

R<sup>2</sup> 选自 Br、Cl、氰基、甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、乙烯基、1-甲基乙烯基、乙炔基、环丙基、苯基及选自下列基团的 Het:

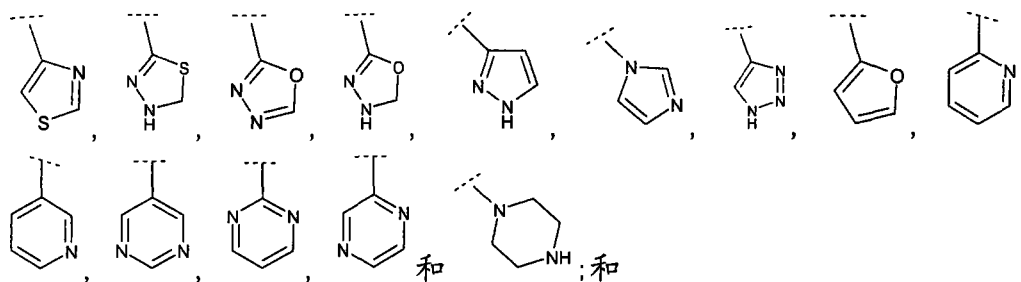




其中该苯基和 Het 未被取代或被  $R^{21}$  取代, 其中  $R^{21}$  为 1, 2 或 3 个取代基, 该取代基各自独立地选自:

- 1 至 2 个取代基, 各自独立地选自氟、氯和溴; 和
- 1 至 2 个取代基, 各自独立地选自:
  - a) 羟基、甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或 1-甲基乙氧基; 其中该甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基和 1-甲基乙氧基各自任选地被一、二或三个卤素原子取代;
  - b)  $-N(CH_3)_2$  或  $-NHR^{N1}$ , 其中
    - $R^{N1}$  选自 H、甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、 $-CO-CH_3$ 、2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基;
    - 其中该甲基、乙基、丙基和 1-甲基乙基各自任选地被一、二或三个选自卤素和  $(C_{1-3})$  烷氧基的取代基取代;
  - c)  $-CONH_2$ ; 及
  - d) 3-吡啶基、4-吡啶基、5-嘧啶基、2-咪唑基、1-吡咯基和 1-吗啉代;
- $R^3$  为环戊基或环己基, 各自任选地被一或二个氟原子所取代;
- $R^4$  为 H 或 Cl 且  $R^7$  为 H;
- $R^5$  和  $R^6$  之一选自:
  - a)  $-CH=CH-COOH$  或  $-CH=CH-CONH_2$ , 各自任选地被一或二个选自甲基、乙基和氟的取代基所取代; 及
  - b) 任选地被  $NH_2$  取代的苯基或
    - 任选地被一或二个各自独立地选自以下的取代基所取代的 Het:
      - i.  $-OH$ 、氧代、 $COOH$ ;
      - ii. 甲基或乙基, 各自任选地被苯基、 $-N(CH_3)_2$  或  取代; 及
      - iii.  $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$  和  $-NHCOCH_3$ ;

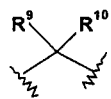
其中 Het 选自下式:



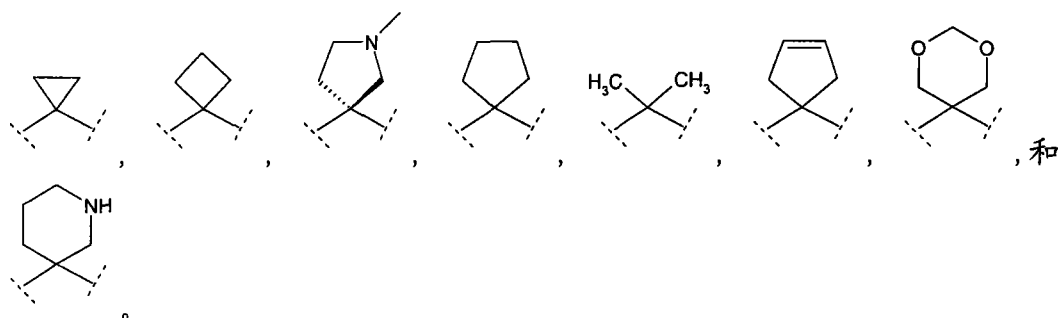
c) COOH;

且  $R^5$  和  $R^6$  的另一个选自 H、甲基、甲氧基、乙氧基、 $-NH_2$  和  $-NHCO-OCH(CH_3)_2$ ;

$R^8$  选自甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、2-甲基丙基、3-甲基丁基、环丁基、环丙基甲基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基和 2-甲氧基乙基; 且



基团选自:



23. 用于治疗或预防 HCV 感染的药物组合物, 其包含有效量的如权利要求 1-22 中的一项或多项权利要求的化合物, 或其药学上可接受的盐或酯, 以及药学上可接受的载体。

24. 如权利要求 23 的组合物, 其还包含治疗有效量的一种或多种抗病毒毒药物。

25. 如权利要求 24 的组合物, 其中该抗病毒毒药物选自: 利巴韦林和金刚烷胺。

26. 如权利要求 24 的组合物, 其中该抗病毒毒药物为其他抗 HCV 药物。

27. 如权利要求 26 的药物组合物, 其中该其他抗-HCV 药物是选自  $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\delta$ -、 $\gamma$ -、 $\tau$ -和  $\omega$ -干扰素及其聚乙二醇化形式的免疫调节剂。

28. 如权利要求 26 的组合物, 其中该其他抗-HCV 药物为另外的 HCV 聚合酶抑制剂。

29. 如权利要求 26 的组合物, 其中该其他抗-HCV 药物为另外的 HCV

NS3 蛋白酶抑制剂。

30. 如权利要求 26 的组合物, 其中该其他抗-HCV 药物为 HCV 生命周期中另外靶标的抑制剂。

31. 如权利要求 30 的组合物, 其中该 HCV 生命周期中另外靶标的抑制剂选自抑制以下靶标的药物以及干扰 MS5A 蛋白质功能的药物, 所述靶标选自 HCV 解旋酶、HCV NS2/3 蛋白酶和 HCV IRES。

32. 如权利要求 1-22 中的一项或多项权利要求的化合物或其药学上可接受的盐或酯, 或其组合物作为 HCV 聚合酶抑制剂的用途。

33. 如权利要求 1-22 中的一项或多项权利要求的化合物或其药学上可接受的盐或酯, 或其组合物作为由 HCV 编码的酶 NS5B 的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶活性抑制剂的用途。

34. 如权利要求 1-22 中的一项或多项权利要求的化合物或其药学上可接受的盐或酯, 或其组合物作为 HCV 复制抑制剂的用途。

35. 如权利要求 1-22 中的一项或多项权利要求的化合物或其药学上可接受的盐或酯, 或其组合物用于治疗或预防哺乳动物的 HCV 感染的用途。

36. 如权利要求 1-22 中的一项或多项权利要求的化合物或其药学上可接受的盐或酯, 或其组合物与另外的抗病毒药物组合用于治疗或预防哺乳动物的 HCV 感染的用途。

37. 抑制由 HCV 编码的酶 NS5B 的 RNA-依赖性 RNA 聚合酶活性的方法, 包括在该酶 NS5B 的 RNA-依赖性 RNA 聚合酶活性被抑制的条件下, 将该酶 NS5B 暴露于有效量的如权利要求 1-22 中的一项或多项权利要求的化合物中。

38. 抑制 HCV 复制的方法, 包括在 HCV 的复制被抑制的条件下, 将被 HCV 感染的细胞暴露于如权利要求 1-22 中的一项或多项权利要求的化合物中。

39. 治疗或预防哺乳动物中 HCV 感染的方法, 包括对哺乳动物给药有效量的如权利要求 1-22 中的一项或多项权利要求的化合物或其药学上可接受的盐或酯, 或其组合物。

40. 治疗或预防哺乳动物中 HCV 感染的方法, 包括对哺乳动物给药有效量的如权利要求 1-22 中的一项或多项权利要求的化合物或其药学上可接受的盐或酯, 或其组合物, 以及另外的抗病毒药。



41. 如权利要求 1-22 中的一项或多项权利要求的化合物或其药学上可接受的盐或酯, 或其组合物, 在制备用于治疗 and/或预防黄病毒属病毒感染的药物中的用途。

42. 如权利要求 1-22 中的一项或多项权利要求的化合物或其药学上可接受的盐或酯, 或其组合物, 在制备用于治疗 and/或预防 HCV 感染的药物中的用途。

43. 制品, 其包含:

有效治疗 HCV 感染或抑制 HCV 的 NS5B 聚合酶的组合物及包括显示该组合物可用于治疗丙型肝炎病毒感染的标示的包装材料, 其中该组合物包含如权利要求 1-22 中的一项或多项权利要求的化合物或其药学上可接受的盐或酯。

## 病毒聚合酶抑制剂

本申请是中国发明申请(发明名称: 病毒聚合酶抑制剂; 申请日: 2005年2月18日; 申请号: 200580005539.5)的分案申请。

### 技术领域

本发明涉及 RNA 依赖性 RNA 聚合酶的抑制剂, 尤其是那些黄病毒属(Flaviviridae)家族的病毒聚合酶, 更具体涉及 HCV 聚合酶。

### 背景技术

在美国估计每年约新出现 30,000 例丙型肝炎病毒(HCV)感染(Kolykhalov, A.A.; Mihalik, K.; Feinstone, S.M.; Rice, C.M.; 2000; J. Virol. 74:2046-2051)。HCV 不易由宿主的免疫防御清除; 感染 HCV 的人口中有 85% 变成慢性感染。许多这些持续感染导致慢性肝病, 包含肝硬化及肝细胞癌(Hoofnagle, J.H.; 1997; Hepatology 26:15S-20S)。估计全球约有 17000 万人为 HCV 携带者, 且与 HCV 相关的末期肝病现为导致肝移植的主要原因。仅在美国, 丙型肝炎每年即有约 8,000 至 10,000 个死亡病例。若没有有效的干预, 在未来 10 至 20 年内预期该数量将变为现在的三倍。并无疫苗可预防 HCV 感染。

以干扰素或干扰素与利巴伟林(ribavirin)的组合治疗慢性感染的患者是目前唯一认可的疗法。最近, PEG 化的干扰素(PEG 化干扰素  $\alpha$ -2a(Pegasys<sup>TM</sup>, Roche)和 PEG 化干扰素  $\alpha$ -2b(PEG-Intro<sup>TM</sup>, Schering))在一些国家被认可上市用于治疗慢性丙型肝炎感染, 两者都可以单独和与利巴伟林组合使用。但据报道这些治疗在少于 60% 的病例中获得了持续反应。

HCV 属于黄病毒属家族、丙型肝炎病毒属(genus *hepacivirus*), 其包括三种小的、有包膜的正链 RNA 病毒属(Rice, C.M.; 1996; "Flaviviridae: the viruses and their replication"; pp. 931-960 in *Fields Virology*; Fields, B.N.; Knipe, D.M.; Howley, P.M. (eds.); Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia Pa.)。HCV 的 9.6kb 基因组是由侧接 5'及 3'非翻译区(NTR)的长可读框(ORF)所构成。该 HCV 5' NTR 长度为 341 个核苷酸, 且作用为用于不依赖于帽的

翻译启动的内部核糖体进入位点(Lemon, S.h.; Honda, M.; 1997; *Semin.Virol.*8:274-288)。该 HCV 多聚蛋白以共翻译及翻译后方式被切割成至少 10 个单独的多肽(Reed, K.E.; Rice, C.M.; 1999; *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 242: 55-84)。该结构蛋白质源自该多聚蛋白 N-末端部分的信号肽酶。两个病毒性蛋白酶介导下游断裂而产生非结构(NS)蛋白质,其作用为 HCV RNA 复制酶的成分。该 NS2-3 蛋白酶跨越 NS2 的 C-端一半及 NS3 的 N-端三分之一,并催化 NS2/3 位点的顺式切割。NS3 的相同部分还编码 NS3-4A 丝氨酸蛋白酶的催化区,所述酶在 4 个下游位点进行切割。NS3 的 C-端三分之二在 HCV 分离株(isolate)中为高度保守的,具有 RNA-结合、RNA-刺激的 NTPase 及 RNA 解链活性。虽然 NS4B 及 NS5A 磷蛋白也可以为复制酶的成分,但其具体作用仍未知。该 C-端多聚蛋白质断裂产物, NS5B, 为具有 RNA-依赖性 RNA 聚合酶(RdRp)活性的 HCV 复制酶的延长亚基(Behrens, S.E.; Tomei, L.; DeFrancesco, R.; 1996; *EMBO J.* 15: 12-22; and Lohmann, V.; Körner, F.; Herian, U.; Bartenschlager, R.; 1997; *J. Virol.* 71: 8416-8428)。近来已证明破坏 NS5B 活性的突变在黑猩猩模型中可消除 RNA 感染性(Kolykhalov, A.A.; Mihalik, K.; Feinstone, S.M.; Rice, C.M.; 2000; *J. Virol.* 74: 2046-2051)。

新的、具体的抗-HCV 治疗的发展为高度优先的,且对复制必须的病毒特异性功能为药物发展最引人注意的目标。哺乳动物中不存在有 RNA 依赖性 RNA 聚合酶,且此酶似乎为病毒复制所必须的事实将提示该 NS5B 聚合酶为抗-HCV 疗法的理想靶。WO 01/47883, WO 02/04425, WO 03/000254, WO 03/0007945, WO 03/010140, WO 03/026587, WO 03/101993, WO 04/005286, WO 2004/064925, WO 2004/065367 和 WO 2004/087714 提出 NS5B 抑制剂可用于 HCV 的治疗。

HCV 的 NS5B 聚合酶的吡啶抑制剂揭示在 WO 03/010141。然而,本发明的抑制剂不同于该等揭示在 WO 03/010141 中的抑制剂,其在细胞-基础 HCV RNA 复制实验中表现出来意想不到的良好活性。

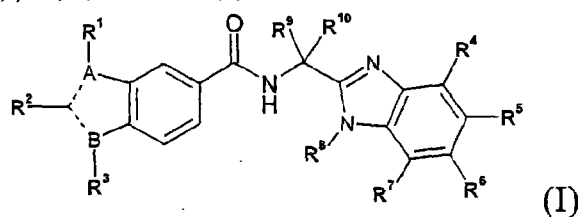
### 发明概述

本发明提供一新系列化合物,其对于 HCV 聚合酶具有好至很好的抑制活性和/或在细胞-基础的 HCV RNA 复制实验中具有意想不到的良好活性。

本发明另一目标对于本领域技术人员来说得自下列描述和实例。

在本发明的第一方面,提供式 I 表示的化合物,或其对映异构体、非

对映异构体或互变异构体，包括其盐或酸类。



其中：

A 或 B 为 N 且另一个 B 或 A 为 C，其中两个 C-原子之间的-----代表双键以及在 C-原子和 N-原子之间的-----代表单键；

R<sup>1</sup> 为 H 或 (C<sub>1-6</sub>) 烷基；

R<sup>2</sup> 选自卤素、氰基、(C<sub>1-6</sub>) 烷基、(C<sub>2-6</sub>) 链烯基、(C<sub>2-6</sub>) 炔基、(C<sub>3-7</sub>) 环烷基、芳基和 Het；该芳基和 Het 是任选地被 R<sup>21</sup> 取代；

其中 R<sup>21</sup> 为一、二或三个取代基，其各自选自 -OH、-CN、-N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>、卤素、(C<sub>1-6</sub>) 烷基、(C<sub>1-6</sub>) 烷氧基、(C<sub>1-6</sub>) 烷硫基、Het 和 -CO-N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>；

其中该 (C<sub>1-6</sub>) 烷基、(C<sub>1-6</sub>) 烷氧基和 (C<sub>1-6</sub>) 烷硫基各自任选地被一、二或三个卤素原子取代；

R<sup>3</sup> 为 (C<sub>5-6</sub>) 环烷基，任选地被一至四个卤素原子取代；

R<sup>4</sup> 和 R<sup>7</sup> 各自独立地选自 H、(C<sub>1-6</sub>) 烷基、(C<sub>1-6</sub>) 烷氧基、(C<sub>1-6</sub>) 烷硫基、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1-6</sub>) 烷基、-N((C<sub>1-6</sub>) 烷基)<sub>2</sub> 和卤素；

R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 之一选自 COOH、-CO-N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>、芳基、Het 和 (C<sub>2-6</sub>) 链烯基，其中芳基、Het、(C<sub>2-6</sub>) 链烯基和 R<sup>N1</sup> 或任何在 R<sup>N2</sup> 和 R<sup>N1</sup> 之间形成的杂环基是各自任选地被 R<sup>50</sup> 取代；

其中 R<sup>50</sup> 为一、二或三个取代基，其各自独立地选自 (C<sub>1-6</sub>) 烷基、-COOH、-OH、氧代、-N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>、-CO-N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup> 和卤素，其中 (C<sub>1-6</sub>) 烷基是任选地被芳基或 -N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup> 取代；

且 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 的另一个选自 H、(C<sub>1-6</sub>) 烷基、(C<sub>1-6</sub>) 烷氧基、(C<sub>1-6</sub>) 烷硫基和 N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>；

R<sup>8</sup> 为 (C<sub>1-6</sub>) 烷基、(C<sub>3-7</sub>) 环烷基或 (C<sub>3-7</sub>) 环烷基-(C<sub>1-6</sub>) 烷基-；

其中该烷基、环烷基和环烷基-烷基各自任选地被一、二或三个各自独立地选自卤素、(C<sub>1-6</sub>) 烷氧基和 (C<sub>1-6</sub>) 烷硫基的取代基取代；

R<sup>9</sup> 和 R<sup>10</sup> 各自独立地选自 (C<sub>1-6</sub>) 烷基；或 R<sup>9</sup> 和 R<sup>10</sup> 连接，并与其相连接的碳原子共同形成 (C<sub>3-7</sub>) 环烷基、(C<sub>3-7</sub>) 环烯基或具有 1 至 3 个各自独立地选自 O，

N 和 S 的杂原子的 4-, 5-或 6-员杂环;

其中该环烷基、环烯基或杂环基是在各自情况下任选地被(C<sub>1-4</sub>)烷基所取代;

R<sup>N1</sup> 选自 H、(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>3-7</sub>)环烷基、(C<sub>3-7</sub>)环烷基-(C<sub>1-6</sub>)烷基-、-CO-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-CO-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基和 Het;

其中该(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>3-7</sub>)环烷基、(C<sub>3-7</sub>)环烷基-(C<sub>1-6</sub>)烷基、-CO-(C<sub>1-6</sub>)烷基和-CO-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基中各烷基和环烷基部分任选地被一、二或三个各自独立地选自卤素、(C<sub>1-6</sub>)烷氧基和(C<sub>1-6</sub>)烷硫基的取代基取代; 且

R<sup>N2</sup> 为 H 或(C<sub>1-6</sub>)烷基, 或

R<sup>N2</sup> 和 R<sup>N1</sup> 可以连接, 并与其相连接的氮原子共同形成 4-、5-、6-或 7-员饱和、不饱和或芳香含 N 杂环基或 8-、9-、10-或 11-员含 N 饱和、不饱和或芳香杂双环, 各自任选地还具有 1 至 3 个各自独立地选自 O、N 和 S 的杂原子;

其中由 R<sup>N2</sup> 和 R<sup>N1</sup> 形成的杂环或杂双环是任选地被一、二或三个各自独立地选自卤素、(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>1-6</sub>)烷氧基和(C<sub>1-6</sub>)烷硫基的取代基所取代; 其中 Het 定义为一 4-、5-、6-或 7-员杂环, 具有 1 至 4 个杂原子, 其各自选自 O、N 和 S, 该杂环可以为饱和、不饱和或芳香的, 或 8-、9-、10-或 11 员杂双环, 在可能的位置具有 1 至 5 个杂原子, 其各自选自 O、N 和 S, 该杂环可以为饱和、不饱和或芳香的。

如前文中所述的式(I)的化合物包括在本发明的范畴内, 其至少连接有“可检测标识”、“亲和标记”和“光活性基团”之一。

根据本发明的化合物普遍显示具有抗 HCV 聚合酶的抑制活性。根据本发明的具体化合物可利用 HCV 的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶抑制 RNA 合成, 特别是利用 HCV 编码的 NS5B 酶。再者, 根据本发明的化合物在细胞基础的 HCV RNA 复制实验中显示意想不到的到的良好活性。本发明提供的化合物的另一好处为它们对其他聚合酶的低至极低或甚至无显著的活性。

在本发明第二方面, 提供根据本发明化合物的式 I 化合物或其药学上可接受的盐或酯或其组合物的用途, 作为 HCV 聚合酶抑制剂, 优选作为由 HCV 编码的酶 NS5B 的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶活性抑制剂。

在本发明第三方面, 提供根据本发明化合物的式 I 化合物或其药学上可接受的盐或酯或其组合物的用途, 作为 HCV 复制的抑制剂。

在本发明第四方面,提供根据本发明化合物的式 I 化合物或其药学上可接受的盐或酯或其组合物的用途,用作治疗或预防哺乳动物 HCV 感染。

在本发明第五方面,提供抑制由 HCV 编码的酶 NS5B 的 RNA-依赖 RNA 聚合酶活性的方法,包括在酶 NS5B 的 RNA-依赖 RNA 聚合酶活性受到抑制的条件下,使酶 NS5B 暴露在有效量的式 I 化合物中。

在本发明第六方面,提供抑制 HCV 复制的方法,包括在 HCV 复制受到抑制的条件下,使受到 HCV 感染的细胞暴露在有效量的式 I 化合物中。

在本发明第七方面,提供治疗或预防哺乳动物 HCV 感染的方法,包括给药于该哺乳动物有效量的根据本发明的式 I 化合物,或其药学上可接受的盐或酯,或其组合物。

在本发明第八方面,提供治疗或预防哺乳动物 HCV 感染的方法,包括给药于该哺乳动物有效量的式 I 化合物,或其药学上可接受的盐或酯,或其组合物,并组合至少一种抗病毒药物。

在本发明第九方面,提供用于治疗或预防 HCV 感染的药物组合物,包含有效量根据本发明的式 I 化合物,或其药学上可接受的盐或酯,以及药学上可接受的载体。

根据具体实施方式,本发明的药物组合物还包含治疗有效量的一种或多种抗病毒药物。抗病毒药物的实例包括(但不限于)利巴韦林和金刚烷胺(amantadine)。

根据另一具体实例,本发明的药物组合物还包含至少一种作为抗病毒药物的其他抗-HCV 剂。

根据另一具体实施方式,本发明的药物组合物包含另外的免疫调节剂作为其他抗-HCV 剂。其他免疫调节剂的实例包括(但不限于) $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\delta$ -、 $\gamma$ -、 $\tau$  和  $\omega$ -干扰素及其聚乙二醇化形式(pegylated forms)。

根据另一具体实施方式,本发明的药物组合物还包含至少一种 HCV 聚合酶的其他抑制剂作为其他抗-HCV 剂。

根据另一具体实施方式,本发明的药物组合物还包含至少一种 HCV NS3 蛋白酶的抑制剂作为其他抗-HCV 剂。

根据另一具体实施方式,本发明的药物组合物还包含至少一种在 HCV 生命周期中其他靶标的抑制剂作为其他抗-HCV 剂。其他靶标的这样的抑制剂实例包括(但不限于)抑制如下靶标的药物,所述靶标选自 HCV 解旋酶、

HCV NS2/3 蛋白酶和 HCV IRES, 以及干扰其他病毒靶标功能的药物, 包括(但不限于) NS5A 蛋白质。

在本发明第十方面, 提供根据本发明式 I 化合物的用途, 或其药学上可接受的盐或酯或其组合物的用途, 用于制备用于治疗 and/或预防黄病毒属病毒感染优选 HCV 感染的药物。

在本发明第十一方面是制品主题, 该制品包含能够有效治疗或预防 HCV 感染或抑制 HCV 的 NS5B 聚合酶的组合物, 以及包装材料, 该包装材料包含显示该组合物可用于治疗丙型肝炎病毒的标识, 标识中写明该组合物包含根据本发明式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或酯。

### 发明详述

除非另有说明否则将使用下列定义:

如本文中所使用, 术语“(C<sub>1-n</sub>)烷基”, 其中 n 为整数, 单独或与其他基团组合, 是分别指包含 1 至 n 个碳原子的非环直链或支链烷基基团。这样的烷基实例包括(但不限于)甲基、乙基、正-丙基、1-甲基乙基(异-丙基)、正-丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、正戊基等。在下述中, 术语 Me 代表甲基。

如果烷基被卤素取代, 优选为被氟单-、二-或三取代或被氯或溴单取代。

如本文中所使用, 术语“(C<sub>2-n</sub>)链烯基”, 其中 n 为整数, 单独或与其他基团组合, 是指包含 2 至 n 个碳原子的不饱和、非环直链或支链基团, 其中至少有两个碳原子通过双键互相键合。这样的链烯基的实例包括(但不限于)乙烯基(乙烯基)、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基等。该术语包括(C<sub>2-n</sub>)链烯基的顺式和反式异构体及其混合物。(C<sub>2-n</sub>)链烯基可在其任何碳原子上被取代, 否则其将带有氢原子。

如本文中所使用, 术语“(C<sub>2-n</sub>)炔基”, 其中 n 为整数, 单独或与其他基团组合, 指包含 2 至 n 个碳原子的非环、直链或支链基团, 其中至少有两个碳原子通过三键键合。这样的炔基的实例包括(但不限于)乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基和 1-丁炔基。(C<sub>2-n</sub>)炔基基团可在其任何碳原子上被取代, 否则其将带有氢原子。

如本文中所使用, 术语“(C<sub>3-n</sub>)环烷基”, 其中 n 为整数, 单独或与其他基团组合, 指包含 3 至 n 个碳原子的环烷基。这样的环烷基的实例为包括(但

不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

如本文中所使用,术语“(C<sub>5-n</sub>)环烯基”,其中n为整数,单独或与其他基团组合,指包含5至n个碳原子的不饱和环状基团。实例包括(但不限于)环戊烯基和环己烯基。

如本文中所使用,术语“(C<sub>3-m</sub>)环烷基-(C<sub>1-n</sub>)烷基-”,其中n和m为整数,单独或与其他基团组合,指含有三至m个碳原子的环烷基共价结合到具有1至n个碳原子的支链或直链烷基。(C<sub>3-7</sub>)环烷基-(C<sub>1-6</sub>)烷基-的实例包括(但不限于)环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、1-环丙基乙基、2-环丙基乙基、1-环丁基乙基、2-环丁基乙基、1-环戊基乙基、2-环戊基乙基、1-环己基乙基、2-环己基乙基等。

如本文中所使用,术语“保护性基团”定义为可用在合成转变期间的保护性基团,这些实例列在Greene,“Protective Groups in Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, New York(1981)及“The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology”, Vol. 3, Academic Press, New York(1981)中。

羧基基团通常被保护成酯,酯可被切断而得到羧酸。可使用的保护性基团包括(但不限于): 1)烷基酯例如甲基、乙基、三甲基硅烷基乙基和叔丁基, 2)芳烷基酯例如苯甲基和被取代苯甲基,或3)可利用弱碱处理或弱还原性方法切断的酯,例如三氯乙基和苯甲酰甲基酯。

如本文中所使用,术语“芳基”,单独或与其他基团组合,指6-或10员芳基,即含有六或十个碳原子的芳基基团。实例包括(但不限于)苯基、1-萘基或2-萘基。

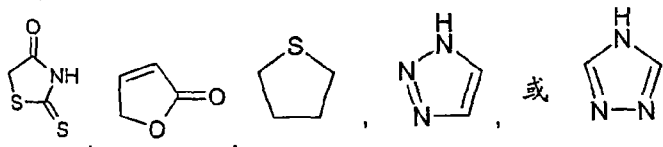
如本文中所使用,术语“Het”定义为具有1至4个各自独立地选自O、N和S的杂原子的4-、5-、6-或7-员杂环基,可以为饱和、不饱和或芳香的,或8-、9-、10-或11员杂双环,在可能的位置具有1至5个各自独立地选自O、N和S的杂原子,除非另有说明否则该环可以为饱和、不饱和或芳香的。

如本文中所使用,术语“杂原子”指O、S或N。

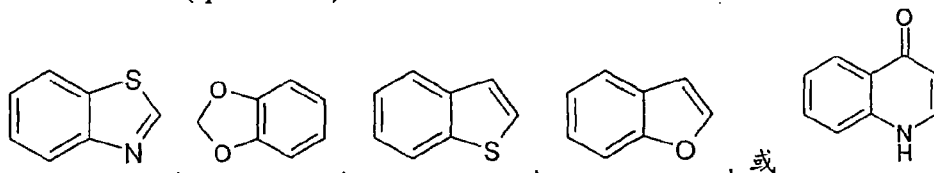
如本文中所使用,术语“杂环”,单独或与其他基团组合,指可利用将氢原子从五-、六-或七-员饱和或不饱和(包括芳香的)的含有一至四个选自氮、氧和硫的杂原子的杂环中除去而衍生出来的单价游离基。该杂环的实例包括(但不限于)吡啶(azetidene)、吡咯烷、四氢呋喃、噻唑烷、吡咯、噻吩



(thiophene)、乙内酰脲(hydantoin)、二氮杂萘(diazepine)、1H-咪唑、异噻唑、噻唑、四唑、哌啶、哌嗪、高哌啶(homopiperidine)、高哌嗪(homopiperazine)、1,4-二噁烷、4-吗啉、4-硫吗啉、吡啶、吡啶-N-氧化物或嘧啶, 或下列杂环:



如本文中所使用, 术语“9-或 10-员杂双环”或“杂双环”, 单独或与其他基团组合, 指如上定义稠合到一个或多个其他环(杂双环基或任何其他环)上的杂环基。该杂双环的实例包括(但不限于)吲哚、苯并咪唑、噻唑并[4,5-b]-吡啶、喹啉(quinoline)或香豆素, 或如下列所示:



如本文中所使用, 术语“卤”或“卤素”指卤素原子并包括氟、氯、溴和碘。

如本文中所使用, 术语“OH”是指羟基基团。本领域技术人员熟知羟基基团可被等价的官能团取代。包括在本发明范畴内的这些价官能团实例包括(但不限于)醚、巯基、硫醚和伯、仲或叔胺。

如本文中所使用, 术语“SH”是指巯基基团。在本发明范畴内, 任何时候出现的“SH”或“SR”基团, 其皆可由任何其他适合的氧化态所取代, 例如 SOR、SO<sub>2</sub>R 或 SO<sub>3</sub>R。

如本文中所使用, 术语“(C<sub>1-n</sub>)烷氧基”是指还键合到 (C<sub>1-n</sub>)烷基基团的氧原子。(C<sub>1-6</sub>)烷氧基的实例包括(但不限于)甲氧基(CH<sub>3</sub>O-)、乙氧基(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-)、正丙氧基(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-)、1-甲基乙氧基(异丙氧基; (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO-)、1,1-二甲基乙氧基(叔丁氧基; (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO-)等。当 (C<sub>1-n</sub>)烷氧基基团被取代时, 理解为在其(C<sub>1-n</sub>)烷基部分被取代。



如本文中所使用, 术语“(C<sub>1-n</sub>)烷硫基”是指还键合到(C<sub>1-n</sub>)烷基基团的硫原子。(C<sub>1-6</sub>)烷硫基的实例包括(但不限于)甲硫基(CH<sub>3</sub>S-)、乙硫基(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>S-)、正丙硫基(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-)、1-甲基乙硫基(异丙硫基; (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHS-)、1,1-二甲基乙硫基(叔丁硫基(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CS-)等。当 (C<sub>1-n</sub>)烷硫基基团被取代时, 理解为在其(C<sub>1-n</sub>)烷基部分取代。

术语“氧代”如本文中所使用，指通过双键作为取代基连接至碳原子的氧原子(=O)。

术语“被取代”在连接具有超过一个部分的基团中被使用，例如(C<sub>3-7</sub>)环烷基-(C<sub>1-6</sub>)烷基-，这样的取代适用于两个部分，即烷基和环烷基部分的其中一部分或两者都能被已定义的取代基取代。

如本文中所使用，术语“COOH”指羧酸基团。本领域技术人员熟知羧酸基团可由官能团等价物代替。本发明所包括的该官能团等价物实例包括(但不限于)酯、酰胺、酰亚胺、硼酸、膦酸(phosphonic acids)、磺酸、四唑类、三唑类、N-酰基磺酰基二酰胺类(RCONHSO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>)和 N-酰基磺酰胺类(RCONHSO<sub>2</sub>R)。

如本文中所使用，术语“官能团等价物”指元素或基团或其被取代的衍生物，其可由具有相似电子、杂化或键合性质的元素或基团所代替。

下列符号  和  可在子式中互换地使用以表示该键，或在螺环基团的情况表示键合到如上定义的该分子其他部分上的原子。

如本文中所使用，术语“可检测标识”指可和聚合酶连接或和本发明化合物连接的任何基团，这样的连接使得当该化合物与该聚合酶靶标联系时，该标识使得该化合物可直接或间接得到识别，从而该化合物可检测、测量和定量。该“标识”的实例包括(但不限于)荧光标识、化学发光标识、比色标识、酶标记、放射性同位素和亲和标记，例如生物素。利用熟知的方法将该标识连接在化合物上或聚合酶上。

如本文中所使用，术语“亲和标记”指(可连接到聚合酶或本发明化合物的)配位体，其对受体的强亲和力可用于从溶液中萃取该配位体所连接的实体。该配位体的实例包括(但不限于)生物素或其衍生物、组胺多肽、聚精氨酸、直链淀粉糖部分或可被具体抗体辨识的已定义表位。利用熟知的方法将该亲和标记连接在化合物上或聚合酶上。

如本文中所使用，术语“光反应基团”指被光活化从惰性基团转变成反应活性物种的基团，例如自由基。该基团可用作例如光亲和性标识。该基团的实例包括(但不限于)二苯酮(benzophenones)、叠氮化合物等。

术语“其盐”指根据本发明化合物的任何酸及/或碱加成盐；优选为其药学上可接受的盐。

术语“药学上可接受的盐”指式(I)的化合物的盐，在可靠的医学判断

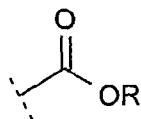
范畴内,适用于和人类或比较低等动物的组织接触而不会有不适当毒性、刺激、过敏反应等问题,符合合理的利益/危险比,一般而言水溶性或油溶性或可分散且对这些预期用途有效。该术语包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。适用盐的实例可在例如 S.M. Birge 等, J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19 中发现。

术语“药学上可接受的酸加成盐”指这些盐保留有生物有效性和游离碱的性质且不是生物上或其他方面所不希望的,其为与无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸、磷酸等所形成,以及与有机酸例如醋酸、三氟醋酸、己二酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、丁酸、樟脑酸、樟脑磺酸(camphorsulfonic acid)、肉桂酸、柠檬酸、二葡萄糖酸、乙烷磺酸、谷氨酸、乙醇酸、甘油磷酸、半硫酸(hemisulfic acid)、己酸、甲酸、富马酸、2-羟基乙磺酸(羟乙基磺酸)、乳酸、羟基马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、均三甲基苯磺酸(mesitylenesulfonic acid)、甲磺酸、萘磺酸、烟酸、2-萘磺酸、草酸、双羟萘酸(pamoic acid)、果胶酯酸、苯基醋酸、3-苯丙酸、特戊酸、丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸(sulfanilic acid)、酒石酸、对-甲苯磺酸、十一烷酸等所形成。

术语“药学上可接受的碱加成盐”指这些盐保留有生物有效性和游离酸的性质且没有生物上或其他方面所不希望的,其为与无机碱例如氨或金属阳离子例如钠、钾、锂、钙、镁、铁、锌、铜、镁、铝等或铵的氢氧化物、碳酸盐或二碳酸盐所形成。尤其优选铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括伯、仲和叔胺类的盐、季胺化合物、被取代的胺类包括天然存在的被取代胺类、环胺类和碱性离子交换树脂,例如甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、乙基胺、二乙基胺、三乙基胺、异丙基胺、三丙基胺、三丁基胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、海巴明(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、亚乙基二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、四甲基铵化合物、四乙基铵化合物、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己基胺、二苯甲基胺、N,N-二苯甲基苯乙基胺、1-二苯羟甲胺(1-ephemamine)、N,N'-二苯甲基亚乙基二胺、聚胺树脂等。尤其优选的有机无毒碱为异丙基胺、二乙基胺、乙醇胺、三甲基胺、二环己基胺、胆碱和咖啡因。

术语“其酯”指化合物的任何酯，其中该分子的任何羧基官能团被烷氧基羰基官能团所代替，包括(但不限于)其药学上可接受酯。

术语“药学上可接受酯”如本文中所使用，可单独或和另一取代基结合，指式(I)化合物的酯，其分子中任何羧基官能团(但优选为羧基端)被烷氧基羰基官能团所代替：



其酯的 R 部分选自烷基(例如甲基、乙基、正丙基、叔丁基、正丁基); 烷氧基烷基(例如甲氧基甲基); 烷氧基酰基(例如乙酰氧基甲基); 芳烷基(例如苯甲基); 芳氧基烷基(例如苯氧基甲基); 芳基(例如苯基), 任选地被卤素、(C<sub>1-4</sub>)烷基或(C<sub>1-4</sub>)烷氧基取代。其他适用的酯可在 Design of prodrugs, Bundgaard, H. Ed. Elsevier(1985)中发现。这些药学上可接受酯注射至哺乳动物体内时, 其通常会在体内水解并转变成式(I)化合物的酸形式。关于上述的这些酯, 除非另有说明否则任何存在的烷基部分有利地含有 1 至 16 个碳原子, 尤其是 1 至 6 个碳原子。存在于该酯的任何芳基部分有利地含有苯基基团。具体而言, 该酯可为 (C<sub>1-16</sub>)烷基酯、未被取代的苯甲酯或被至少一个卤素、(C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>1-6</sub>)烷氧基、硝基或三氟甲基取代的苯甲酯。

术语“抗病毒药物”如本文中所使用, 指能有效抑制哺乳动物体内病毒的形成和/或复制的药物(化合物或生物制品)。该药物包括在哺乳动物体内干扰宿主或干扰病毒形成和/或复制所需病毒机制的药物。抗病毒药物包括(但不限于)利巴韦林、金刚烷胺、VX-497(merimepodib, Vertex Pharmaceuticals)、VX-498(Vertex Pharmaceuticals)、利声显(Levovirin)、韦拉米丁(Viramidine)、赛普林(Ceplene)(二盐酸组胺(maxamine))、XTL-001 和 XTL-002(XTL Biopharmaceuticals)。

术语“其他抗-HCV 药物”如本文中所使用, 指能有效减轻或预防丙型肝炎相关疾病症状的这些药物。该药物可选自: 免疫调节药物、HCV NS3 蛋白酶的抑制剂、HCV 聚合酶的其他抑制剂或在 HCV 生命周期中其他靶标的抑制剂。

术语“免疫调节剂”如本文中所使用, 指能有效强化或加强哺乳动物体内免疫系统反应的这些药物(化合物或生物制品)。这些免疫调节剂包括

(但不限于)第 I 类干扰类(例如  $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\delta$ -和  $\omega$  干扰素、 $\tau$ -干扰素、共有干扰素(consensus interferons)和脱唾液酸(asialo)-干扰素)、第 II 类干扰系(例如  $\gamma$ -干扰素)及其聚乙二醇化形式(pegylated forms)。

术语“HCV NS3 蛋白酶的抑制剂”如本文中所使用,指能有效抑制哺乳动物体内的 HCV NS3 蛋白酶功能的药物(化合物或生物制品)。这些 HCV NS3 蛋白酶抑制剂包括(但不限于)下列所描述的这些化合物: WO 99/07733, WO 99/07734, WO 00/09558, WO 00/09543, WO 00/59929, WO 02/060926, US 2002/0177725, WO 03/053349, WO 03/062265, WO 03/064416, WO 03/064455, WO 03/064456, WO 03/099316, WO 03/099274, WO 2004/032827, WO 2004/037855, WO 2004/043339, WO 2004/072243, WO 2004/093798, WO 2004/094452, WO 2004/101602, WO 2004/101605, WO 2004/103996、经鉴定为 BILN 2061 的 Boehringer Ingelheim 临床候选者以及经鉴定为 VX-950 的 Vertex 临床候选者。

术语“HCV 聚合酶的其他抑制剂”如本文中所使用,指能有效抑制哺乳动物体内 HCV 聚合酶功能的药物(化合物或生物制品),其中该药物具有不同于根据本发明化合物的结构且优选为结合于不同于根据本发明化合物靶标部位的 HCV 聚合酶部位。HCV 聚合酶其他抑制剂包括非核苷类,例如下列所描述的这些化合物: WO 2004/087714(IRBM)、WO 04/005286(Gilead)、WO 04/002977(Pharmacia)、WO 04/002944(Pharmacia)、WO 04/002940(Pharmacia)、WO 03/101993(Neogenesis)、WO 03/099824(Wyeth)、WO 03/099275(Wyeth)、WO 03/099801(GSK)、WO 03/097646(GSK)、WO 03/095441(Pfizer)、WO 03/090674(Viropharma)、WO 03/084953(B&C Biopharm)、WO 03/082265(Fujisawa)、WO 03/082848(Pfizer)、WO 03/062211(Merck)、WO 03/059356(GSK)、EP 1321463(Shire)、WO 03/040112(Rigel)、WO 03/037893(GSK)、WO 03/037894(GSK)、WO 03/037262(GSK)、WO 03/037895(GSK)、WO 03/026587(BMS)、WO 03/002518(Dong Wha)、WO 03/000254(Japan Tobacco)、WO 02/100846 A1(Shire)、WO 02/100851 A2 (Shire)、WO 02/098424 A1(GSK)、WO 02/079187(Dong Wha)、WO 03/02/20497(Shionogi)、WO 02/06246(Merck)、WO 01/47883(Japan Tobacco)、WO 01/85172 A1(GSK)、WO 01/85720(GSK)、WO 01/77091(Tularik)、WO 00/18231(Viropharma)、WO

00/13708(Viropharma)、WO 01/10573 (Viropharma)、WO 00/06529(Merck)、EP 1 256 628 A2(Agouron)、WO 02/04425(Boehringer Ingelheim)、WO 03/007945(Boehringer Ingelheim)、WO 03/010140(Boehringer Ingelheim)、WO 03/010141(Boehringer Ingelheim)、WO 2004/064925(Boehringer Ingelheim)及WO 2004/065367(Boehringer Ingelheim)。HCV 聚合酶的其他抑制剂也包括核苷类似物, 例如下列描述的这些化合物: WO 04/007512(Merck/Isis)、WO 04/003000(Idenix)、WO 04/002999(Idenix)、WO 04/0002422(Idenix)、WO 04/003138(Merck)、WO 03/105770(Merck)、WO 03/105770(Merck)、WO 03/093290(Genelabs)、WO 03/087298(Biocryst)、WO 03/062256(Ribapharm)、WO 03/062255(Ribapharm)、WO 03/061385(Ribapharm)、WO 03/026675(Idenix)、WO 03/026589(Idenix)、WO 03/020222(Merck)、WO 03/000713(Glaxo)、WO 02/100415(Hoffmann-La Roche)、WO 02/1094289(Hoffmann-La Roche)、WO 02/051425(Mitsubishi)、WO 02/18404(Hoffmann-La Roche)、WO 02/069903(Biocryst Pharmaceuticals Inc.)、WO 02/057287(Merck/Isis)、WO 02/057425(Merck/Isis)、WO 01/90121(Idenix)、WO 01/60315(Shire)和WO 01/32153(Shire)。

术语“HCV 生命周期中另外靶标的抑制剂”如本文中所使用, 指能有效抑制哺乳动物体内 HCV 的形成和/或复制而不是利用抑制 HCV 的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶的药物(化合物或生物制品), 该药物包括在哺乳动物体内干扰宿主或干扰病毒形成和/或复制所需病毒机制的药物。HCV 生命周期中另外靶标的抑制剂包括(但不限于)抑制选自 HCV 解旋酶、HCV NS2/3 蛋白酶和 HCV IRES 靶标的药物以及干扰其他病毒靶标功能的药物, 该靶标包括(但不限于)NS5A 蛋白质。

术语“HIV 抑制剂”如本文中所使用, 指能有效抑制哺乳动物体内 HCV 形成和/或复制的药物(化合物或生物制品)。该药物包括在哺乳动物体内干扰宿主或干扰 HIV 病毒形成和/或复制所需病毒机制的药物。HIV 抑制剂包括(但不限于)核苷抑制剂、非-核苷抑制剂、蛋白酶抑制剂、融合抑制剂和整合酶抑制剂。

术语“HAV 抑制剂”如本文中所使用, 指能有效抑制哺乳动物体内 HAV 形成和/或复制的药剂(化合物或生物制品)。该药物包括在哺乳动物体内干扰宿主或干扰 HAV 形成和/或复制所需病毒机制的药物。该 HAV 抑制剂包

括(但不限于)甲型肝炎疫苗,例如 Havrix®(GlaxoSmithKline)、VAQTA®(Merck)和 Avaxim®(Aventis Pasteur)。

术语“HBV 抑制剂”如本文中所使用,指能有效抑制哺乳动物体内 HBV 形成和/或复制的药物(化合物或生物制品)。该药物包括在哺乳动物体内干扰宿主或干扰 HBV 形成和/或复制所需病毒机制的药物。该 HBV 抑制剂包括抑制 HBV 病毒性 DNA 聚合酶的药物或 HBV 疫苗。HBV 抑制剂的具体实例包括(但不限于)拉米夫定 (EpiVir-HBV®)、阿德福韦酯(Adefovir Dipivoxil)、恩替卡韦 (Entecavir)、FTC(Coviracil®)、DAPD(DXG)、L-FMAU(Clevudine®)、AM365(阿墨雷德 (Amrad))、Ldt(泰布韦丁 (Telbivudine))、麦洛维-LdC(monoval-LdC)(弗特西他宾 (Valtorcitabine))、ACH-126,443(L-Fd4C)(阿契里恩(Achillion))、MCC478(礼来(Eli Lilly))、瑞西佛(Racivir)(RCV)、氟(Fluoro)-L 和 D 核苷、罗波斯塔黄酮(Robustaflavone)、ICN 2001-3(ICN)、宾姆(Bam)205(诺维罗丝(Novelos))、XTL-001(XTL)、亚胺糖(Imino-Sugars)(Nonyl-DNJ)(Synergy)、HepBzyme; 以及免疫调节剂产品例如:干扰素  $\alpha$  2b、HE2000(Hollis-Eden)、表位多肽(Theradigm)(Epimmune)、EHT899(Enzo Biochem)、胸腺肽(Thymosin)  $\alpha$  -1(Zadaxin®)、HBV DNA 疫苗 (PowderJect), HBV DNA 疫苗(Jefferson Center)、HBV 抗原(OraGen)、BayHep B®(拜尔(Bayer))、Nabi-HB®(纳比(Nabi))和抗-乙型肝炎(肯基因(Cangene)); 以及 HBV 疫苗产品,例如下列所示:安在时乙肝疫苗(Engerix B)、雷康百维克斯乙肝疫苗(Recombivax HB)、金海韦乙肝疫苗(GenHevac B)、照顾肝疫苗(Hepacare)、生-肝乙肝疫苗(Bio-Hep B)、双雷斯疫苗(TwinRix)、康维克斯(Comvax)、海塞维克(Hexavac)。

术语“第 I 类干扰素”如本文中所使用,指选自所有和第 I 型受体结合的干扰素。这些干扰素包括天然和合成产生的第 I 类干扰素。第 I 类干扰素实例包括(但不限于) $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\delta$ -、 $\omega$ -干扰素、 $\tau$ -干扰素、共有干扰素、脱唾液酸 (asialo)-干扰素及其聚乙二醇化形式(pegylated forms)。

术语“第 II 类干扰素”如本文中所使用,指自所有和第 II 型受体结合干扰素群中选出的干扰素。这些干扰素包括天然和合成产生的第 II 类干扰素。第 II 类干扰素的实例包括(但不限于) $\gamma$ -干扰素及其聚乙二醇化形式(pegylated forms)。

如上所讨论,也包括组合治疗,其中式(I)的化合物或其药学上可接受

的盐或酯是和至少一种选自下列的其他药物共同给药：抗病毒药物、免疫调节剂、HCV NS3 蛋白酶的抑制剂、HCV 聚合酶的其他抑制剂、HCV 生命周期中其他靶标的抑制剂、HIV 抑制剂、HAV 抑制剂和 HBV 抑制剂。这些药物的实例已在上述定义部分中提供。这些药物尤其优选的实例如下所列：

- 抗病毒药物：利巴韦林或金刚烷胺；
- 免疫调节剂：第 I 类干扰素、第 II 干扰素或其聚乙二醇化形式(pegylated forms)；
- HCV NS3 蛋白酶抑制剂；
- HCV 聚合酶的其他抑制剂：核苷或非-核苷抑制剂；
- HCV 生命周期中其他靶标的抑制剂，其抑制选自下列的靶标：NS3 解旋酶、HCV NS2/3 蛋白酶和内部核糖体进入位点(IRES)，或者是干扰 NS5A 蛋白质功能的药物；
- HIV 抑制剂：核苷抑制剂、非-核苷抑制剂、蛋白酶抑制剂、融合抑制剂或整合酶抑制剂；或
- HBV 抑制剂：抑制 HBV 病毒 DNA 聚合酶的药物或是 HBV 疫苗的药物。

这些其他药物可和本发明化合物组合以创造单一药物剂型。或者这些其他药剂可以作为多种剂型的一部分，例如使用试剂盒，而分别给药于病人。这些其他药物可在式(I)化合物或其药学上可接受的盐或酯给药前、给药同时或给药后给药。

如本文中所使用，术语“治疗”指根据本发明化合物或组合物的给药，以减轻或消除丙型肝炎疾病的症状和/或减轻病人的病毒负载。

如本文中所使用，术语“预防”指根据本发明化合物或组合物当个人暴露到该病毒后但在该疾病的症状出现前和/或在达到血液中病毒可检测程度前的给药。

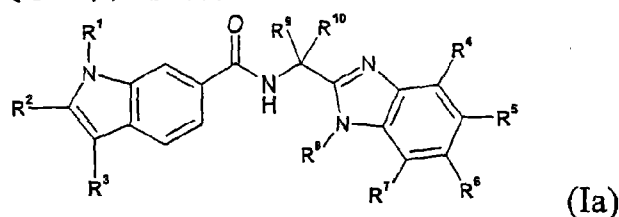
### 优选实施方式

除非另有说明否则，包括(但不限于) $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{50}$ 、 $R^{N1}$ 、 $R^{N2}$ 、A、B 和 Het 的所有基团和取代基具有如前文或本文之后所定义的定义。在下述中，对根据本发明的优选的实施方式、基团和取代基进行描述。

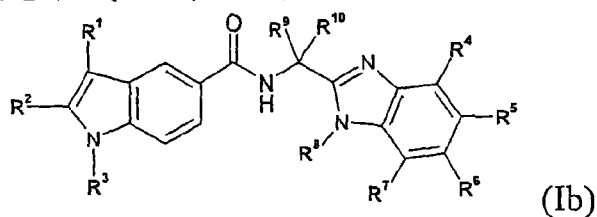


核心:

本发明包含式 Ia 的化合物:



或者, 本发明包含式 Ib 的化合物:

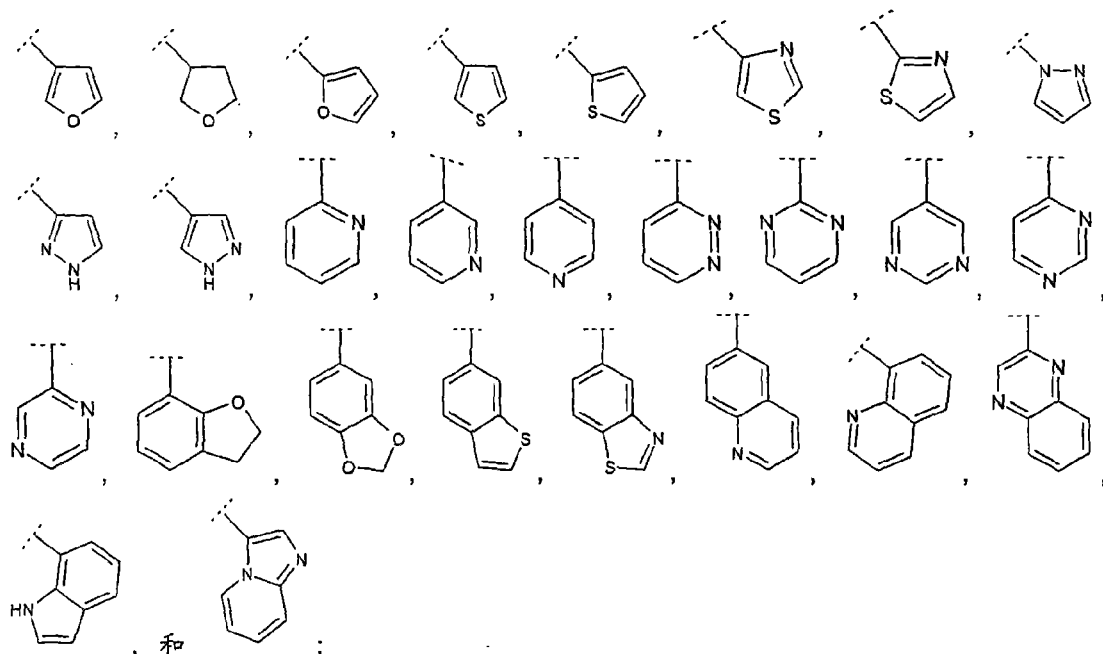
R<sup>1</sup>:

根据本发明优选的实施方式 R<sup>1</sup> 选自 H、甲基和乙基。

更优选地, R<sup>1</sup> 为甲基。

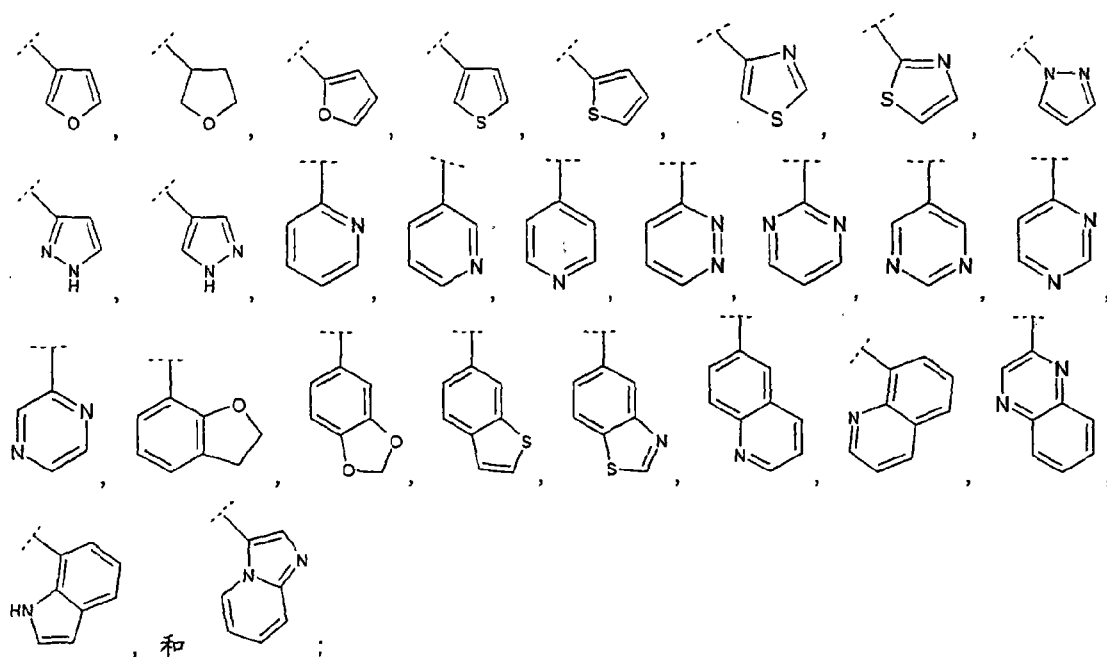
R<sup>2</sup>:

优选地, R<sup>2</sup> 选自卤素、氰基、(C<sub>1-4</sub>)烷基、(C<sub>2-4</sub>)链烯基、(C<sub>2-4</sub>)炔基、(C<sub>3-6</sub>)环烷基、苯基和选自下式的 Het:



其中该苯基和 Het 为未被取代或被 R<sup>21</sup> 取代, 其中 R<sup>21</sup> 如本文中所定义。

更优选地, R<sup>2</sup> 选自 Br、Cl、氰基、甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、乙烯基、1-甲基乙烯基、乙炔基、环丙基、苯基和选自下式的 Het:



其中该苯基和 Het 为未被取代或被  $R^{21}$  取代, 其中  $R^{21}$  如本文中所定义。

$R^{21}$ :

优选地,  $R^{21}$  为 1、2 或 3 取代基, 其各自独立地选自:

- 1 至 3 个取代基, 其各自独立地选自卤素; 和

- 1 至 2 个取代基, 其各自独立地选自:

a) 羟基、 $(C_{1-4})$ 烷基或 $(C_{1-4})$ 烷氧基; 其中该烷基和烷氧基各自任选地被一、二或三个卤素原子取代;

b)  $-NR^{N2}R^{N1}$  其中

$R^{N1}$  选自 H、 $(C_{1-3})$ 烷基、 $-CO-(C_{1-3})$ 烷基、 $-CO-O-(C_{1-3})$ 烷基和 Het;

其中每个该 $(C_{1-3})$ 烷基、 $-CO-(C_{1-3})$ 烷基和 $-CO-O-(C_{1-3})$ 烷基的烷基部分是任选地被一、二或三个选自卤素和 $(C_{1-6})$ 烷氧基的取代基所取代; 且其中该 Het 为 5-或 6-员单环饱和、不饱和或具有 1 至 2 个各自独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的芳香杂环基; 且

$R^{N2}$  为 H 或 $(C_{1-3})$ 烷基;

c)  $-CONR^{N2}R^{N1}$ , 其中  $R^{N2}$  和  $R^{N1}$  各自独立地选自 H 和 $(C_{1-3})$ 烷基; 以及

d) Het, 其中该 Het 为 5-或 6-员单环的杂环基, 其具有 1, 2 或 3 个各自独立地选自 N、O 和 S 的杂原子。

更优选地,  $R^{21}$  为 1, 2 或 3 个取代基, 其各自独立地选自:

- 1 至 2 个取代基, 各自独立地选自氟、氯和溴; 和

-1至2个取代基，其各自独立地选自：

a) 羟基、甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或1-甲基乙氧基；其中该甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基和1-甲基乙氧基任选地被一、二或三个卤素原子取代；

b)  $-N(CH_3)_2$  或  $-NHR^{N1}$  其中

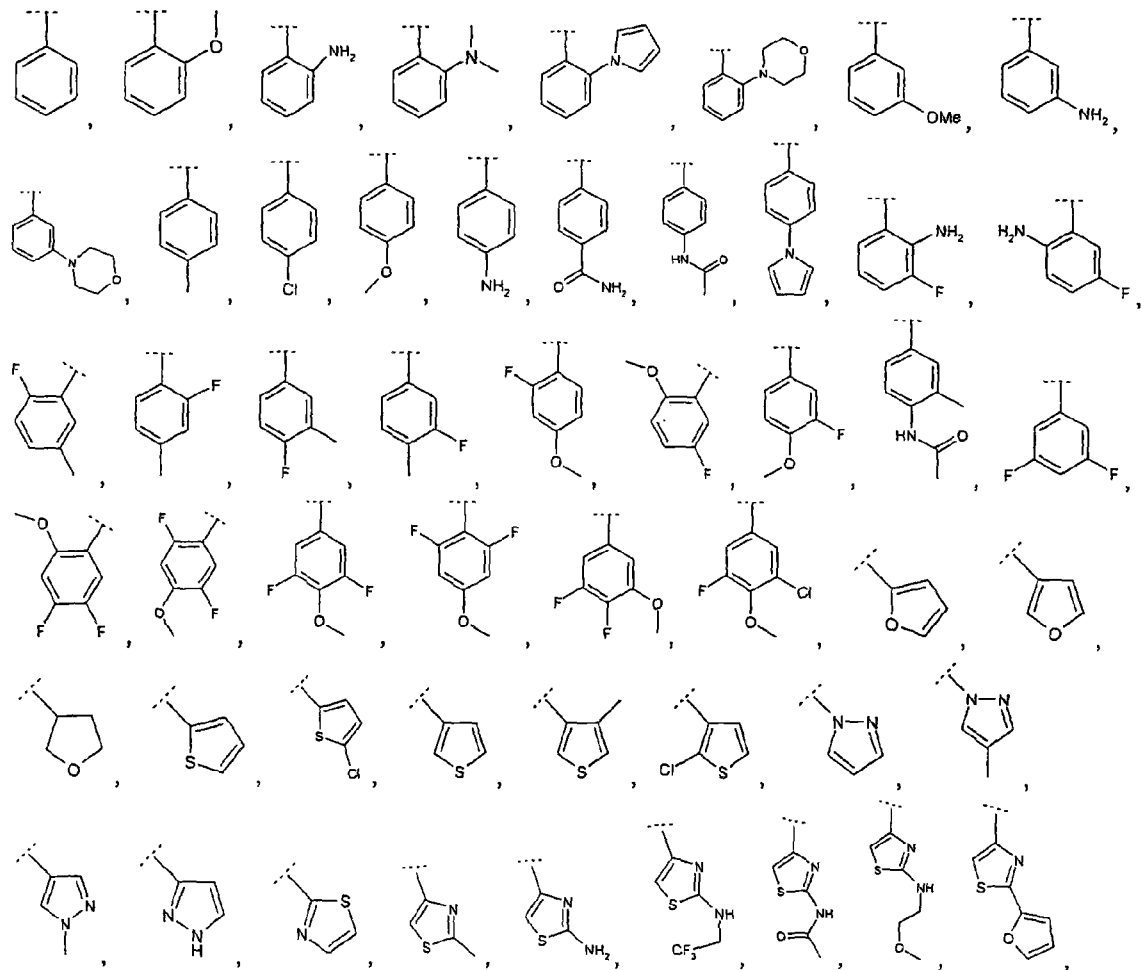
$R^{N1}$  选自 H、甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、 $-CO-CH_3$ 、2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基；

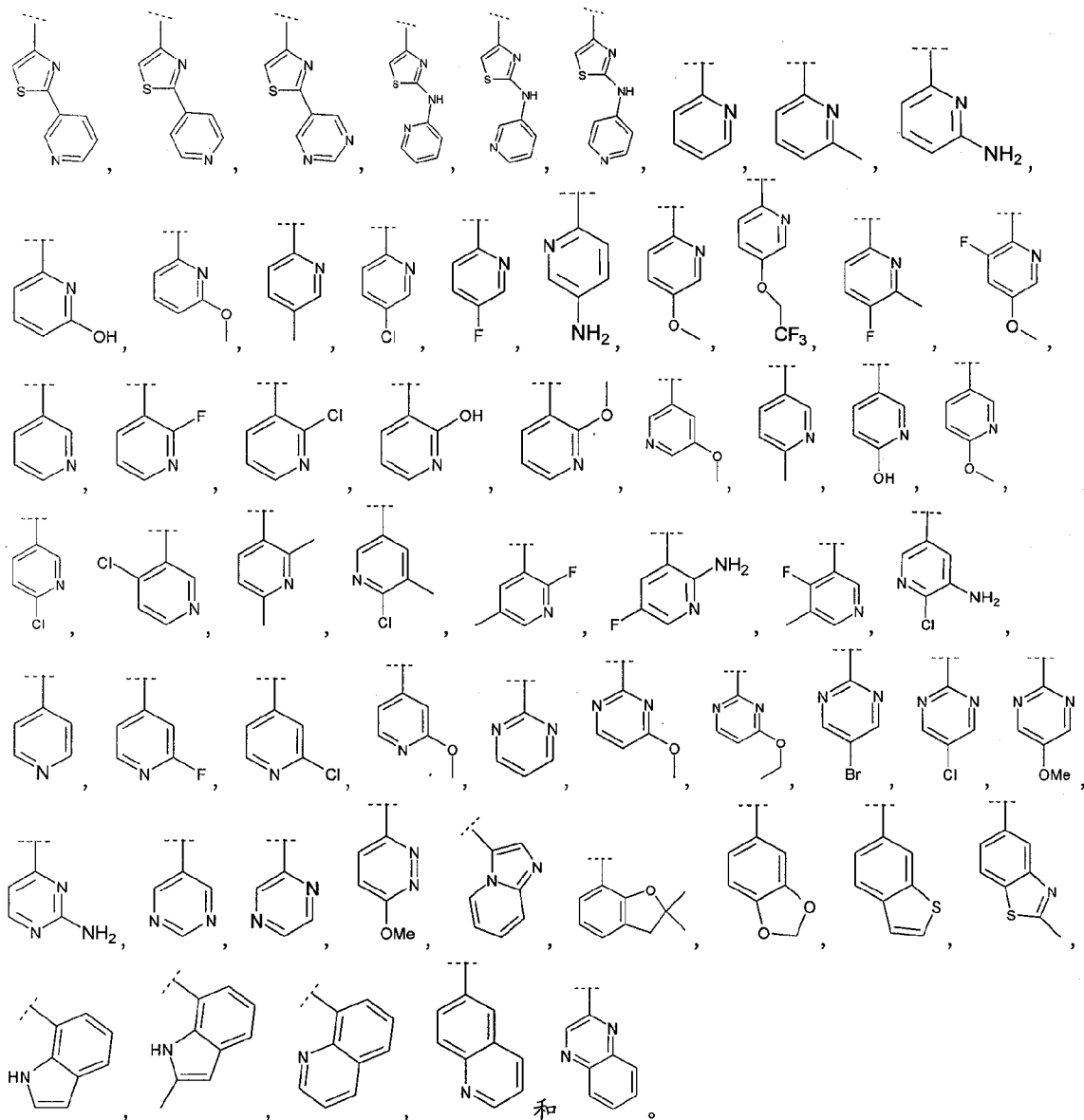
其中所述甲基、乙基、丙基和1-甲基乙基各自任选地被一、二或三个选自卤素和 $(C_{1-3})$ 烷氧基的取代基所取代；

c)  $-CONH_2$ ；以及

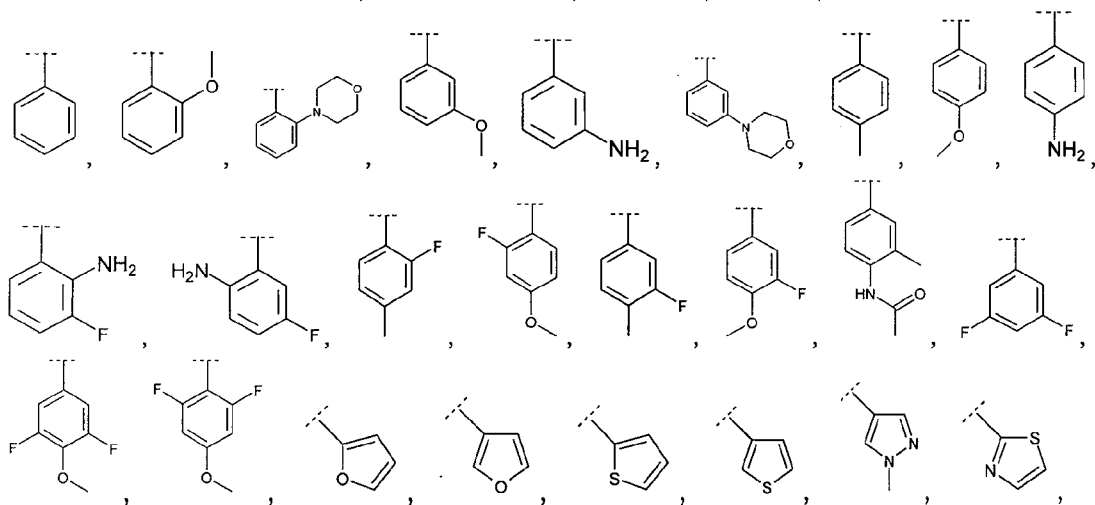
d) 3-吡啶基、4-吡啶基、5-嘧啶基、2-咪喃基、1-吡咯基和1-吗啉代。

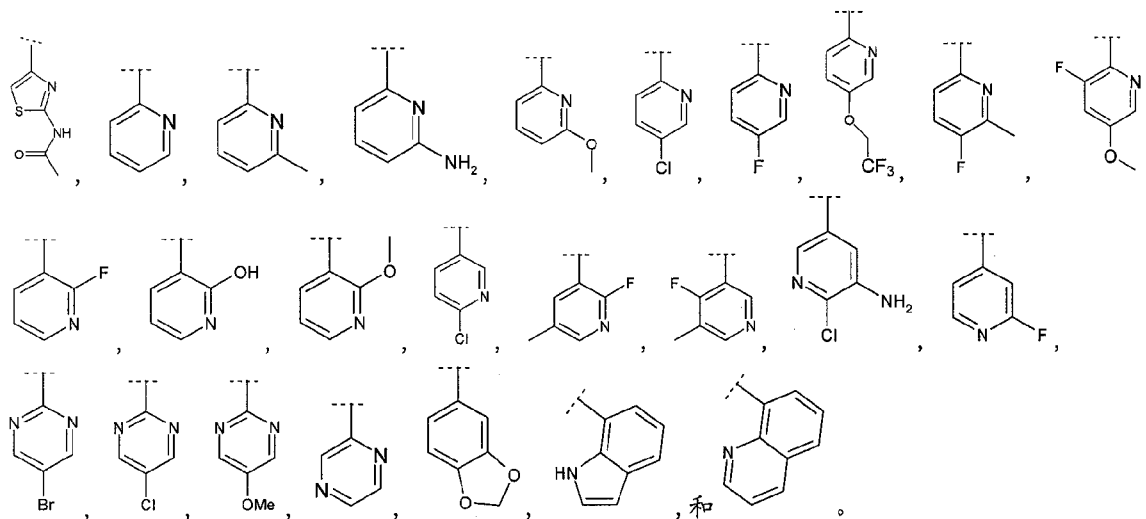
因此优选地， $R^2$  选自 Br、Cl、氰基、甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、环丙基、乙烯基、1-甲基乙烯基、乙炔基、



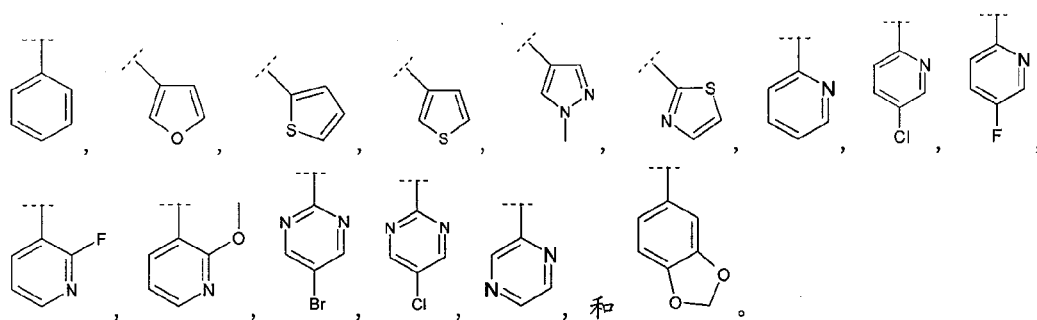


更优选地， $R^2$ 选自环丙基、乙烯基、1-甲基乙烯基、

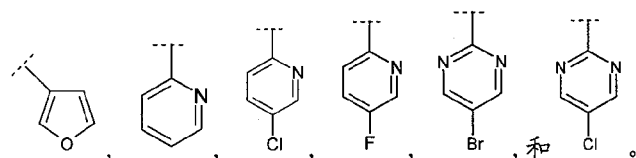




更优选地, R<sup>2</sup>选自:



最优选地, R<sup>2</sup>选自:



R<sup>3</sup>:

优选地, R<sup>3</sup>为环戊基或环己基,各自任选地被一或二个氟原子所取代。

更优选地, R<sup>3</sup>为环戊基或环己基。

R<sup>4</sup>和R<sup>7</sup>:

优选地 R<sup>4</sup>为H或卤素且R<sup>7</sup>为H。

更优选地, R<sup>4</sup>为H或Cl且R<sup>7</sup>为H。

最优选地, R<sup>4</sup>和R<sup>7</sup>皆为H。

R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>:

优选地, R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>之一选自:

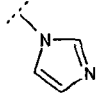
- a) 被COOH或CONHR<sup>N1</sup>取代的(C<sub>2-4</sub>)链烯基, 其中R<sup>N1</sup>选自H和(C<sub>1-3</sub>)烷基, 该链烯基任选地还被一或二个各自独立地选自(C<sub>1-3</sub>)烷基和卤素的取代基所取代;
- b) 苯基或Het, 各自任选地被一或二个各自独立地选自以下的取代基取代:
- i. -OH、氧代、COOH;
  - ii. 任选地被苯基或-N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>所取代的(C<sub>1-3</sub>)烷基, 其中R<sup>N1</sup>和R<sup>N2</sup>各自独立地选自H和(C<sub>1-3</sub>)烷基, 或R<sup>N1</sup>和R<sup>N2</sup>与其相连接的氮原子共同形成5-或6-员单环、饱和、不饱和或芳香含N杂环, 该杂环任选地还具有一或二个各自独立地选自N, O和S的杂原子; 以及
  - iii. -N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>; 其中R<sup>N1</sup>选自H、(C<sub>1-3</sub>)烷基和-CO(C<sub>1-3</sub>)烷基且R<sup>N2</sup>为H或(C<sub>1-3</sub>)烷基;

其中Het为5-或6-员单环、饱和、不饱和或芳香杂环, 具有1至3个各自独立地选自O, N和S的杂原子; 和

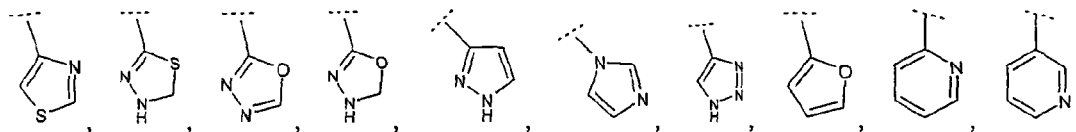
c) COOH;

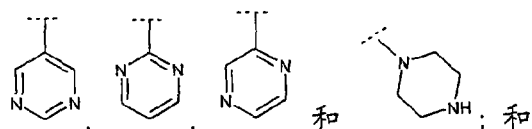
且R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>的另一个选自H、NHR<sup>N1</sup>、(C<sub>1-3</sub>)烷基和(C<sub>1-3</sub>)烷氧基, 其中R<sup>N1</sup>选自H和-CO-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基。

更优选地, R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>之一选自:

- a) 被COOH或-CONH<sub>2</sub>取代的(C<sub>2-4</sub>)链烯基, 并任选地还被一或二个选自(C<sub>1-3</sub>)烷基和卤素的取代基取代; 和
- b) 苯基或Het, 各自任选地被一或二个各自独立地选自以下的取代基取代:
- i. -OH、氧代、COOH;
  - ii. (C<sub>1-3</sub>)烷基, 任选地被苯基、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或取代; 以及
  - iii. -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>和-NHCOCH<sub>3</sub>;

其中Het选自下式:





c) COOH;

且  $R^5$  和  $R^6$  的另一个选自 H、甲基、甲氧基、乙氧基、 $-NH_2$  和  $-NHCO-O-CH(CH_3)_2$ 。

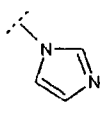
更优选地， $R^5$  和  $R^6$  之一选自：

a)  $-CH=CH-COOH$  或  $-CH=CH-CONH_2$ ，各自任选地被一或二个选自甲基、乙基和氟的取代基取代；和

b) 任选地被  $NH_2$  取代的苯基，或

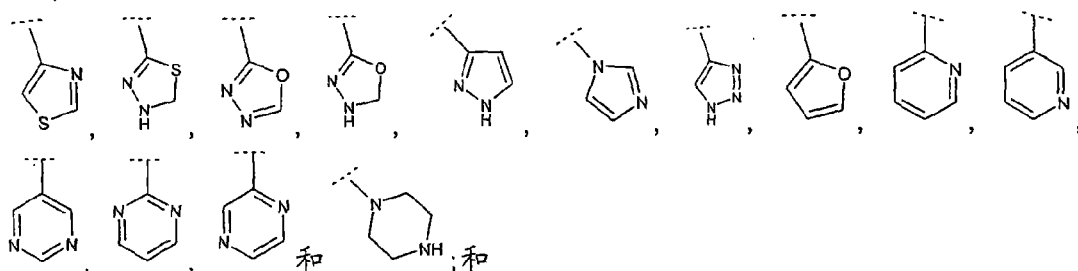
Het，任选地被一或二个各自独立地选自以下的取代基所取代：

i.  $-OH$ 、氧代、COOH；

ii. 甲基或乙基，各自任选地被苯基、 $-N(CH_3)_2$  或  取代；和

iii.  $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$  和  $-NHCOCH_3$ ；

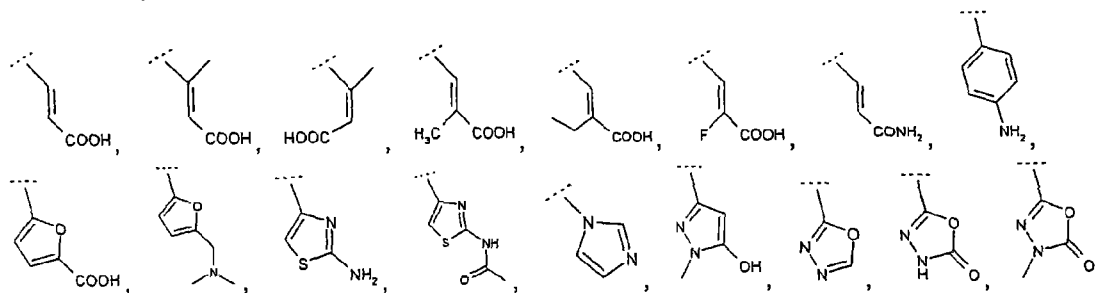
其中 Het 选自下式：

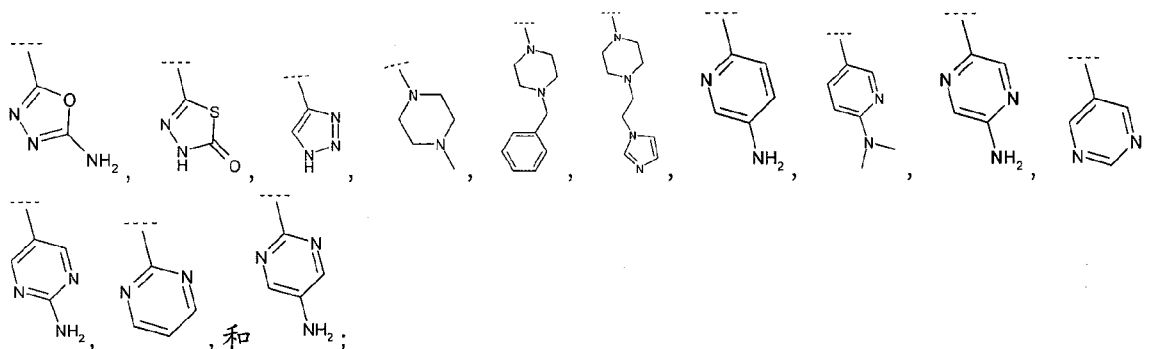


c) COOH;

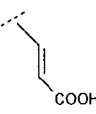
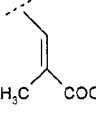
且  $R^5$  和  $R^6$  的另一个选自 H、甲基、甲氧基、乙氧基、 $-NH_2$  和  $-NHCO-O-CH(CH_3)_2$ 。

还更优选地， $R^5$  和  $R^6$  之一选自  $-COOH$ 、

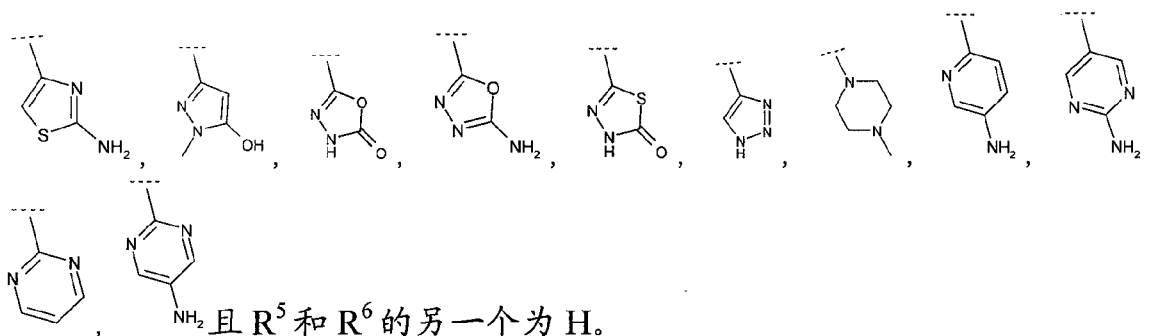




且  $R^5$  和  $R^6$  的另一个选自 H、甲基、甲氧基、乙氧基、 $-NH_2$  和  $-NHCO-O-CH(CH_3)_2$ 。

最优选地,  $R^5$  和  $R^6$  之一为  或  且  $R^5$  和  $R^6$  的另一个为 H。

或者最优选地,  $R^5$  和  $R^6$  之一选自:



### $R^8$ :

优选地,  $R^8$  选自  $(C_{1-5})$  烷基、 $(C_{4-6})$  环烷基和  $(C_{3-4})$  环烷基- $(C_{1-3})$  烷基, 其中该  $(C_{1-5})$  烷基是任选地被  $(C_{1-3})$  烷氧基或被一至三个氟原子所取代。

更优选地,  $R^8$  选自甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、2-甲基丙基、3-甲基丁基、环丁基、环丙基甲基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基和 2-甲氧基乙基。

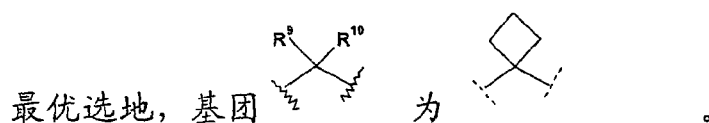
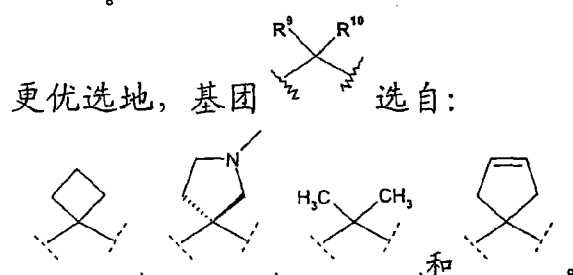
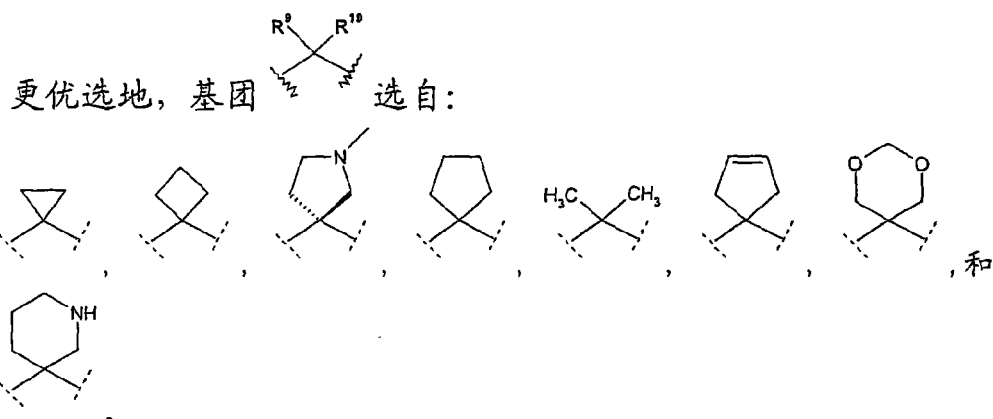
最优选地  $R^8$  为甲基。

### $R^9$ 和 $R^{10}$ :

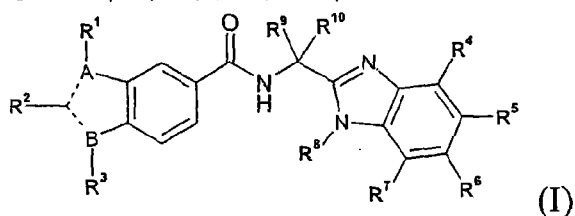
优选地,  $R^9$  和  $R^{10}$  各自独立地选自  $(C_{1-3})$  烷基, 或  $R^9$  和  $R^{10}$  连接, 并与其相连接的碳原子共同形成  $(C_{3-6})$  环烷基、 $(C_{5-6})$  环烯基或具有 1 至 2 个各自独立地选自 O 和 N 的杂原子的 5-或 6-员单环杂环; 其中该环烷基、环烯基



或杂环各自任选地被(C<sub>1-4</sub>)烷基取代。



式 I 的化合物是包括在本发明的范畴内:



其中:

A 或 B 为 N 且 B 或 A 的另一个为 C, 其中在两个 C-原子之间的----代表双键且 C-原子和 N-原子之间的----代表单键;

R<sup>1</sup> 为 H 或 (C<sub>1-6</sub>) 烷基;

R<sup>2</sup> 为卤素、芳基或 Het; 该芳基和 Het 是任选地被 R<sup>21</sup> 取代;

其中 R<sup>21</sup> 为一、二或三个取代基, 其各自独立地选自 -OH, -CN, -N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>、卤素、(C<sub>1-6</sub>) 烷基、(C<sub>1-6</sub>) 烷氧基、(C<sub>1-6</sub>) 烷硫基、Het 和 -CO-N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>;

其中该烷基、烷氧基和烷硫基各自任选地被一、二或三个卤素原

子取代;

$R^3$  为  $(C_{5-6})$  环烷基, 任选地被一至四个卤素原子所取代;

$R^4$  和  $R^7$  各自独立地选自 H、 $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  烷氧基、 $(C_{1-6})$  烷硫基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6})$  烷基、 $-N((C_{1-6})$  烷基) $_2$  和卤素;

$R^5$  和  $R^6$  之一选自  $COOH$ 、 $-CO-N(R^{N2})R^{N1}$ 、Het 和  $(C_{2-6})$  链烯基, 其中 Het、 $(C_{2-6})$  链烯基及  $R^{N1}$  或在  $R^{N2}$  和  $R^{N1}$  之间形成的任何杂环各自任选地被  $R^{50}$  取代;

其中  $R^{50}$  为一、二或三个取代基, 其各自独立地选自  $(C_{1-6})$  烷基、 $-COOH$ 、 $-N(R^{N2})R^{N1}$ 、 $-CO-N(R^{N2})R^{N1}$  和卤素;

且  $R^5$  和  $R^6$  的另一个选自 H、 $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  烷氧基、 $(C_{1-6})$  烷硫基和  $N(R^{N2})R^{N1}$ ;

$R^8$  为  $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{3-7})$  环烷基或  $(C_{3-7})$  环烷基- $(C_{1-6})$  烷基-;

其中该烷基、环烷基和环烷基-烷基各自任选地被一、二或三个各自独立地选自卤素、 $(C_{1-6})$  烷氧基和  $(C_{1-6})$  烷硫基的取代基取代;

$R^9$  和  $R^{10}$  各自独立地选自  $(C_{1-6})$  烷基; 或  $R^9$  和  $R^{10}$  连接, 并与其相连接的碳原子共同形成  $(C_{3-7})$  环烷基、 $(C_{3-7})$  环烯基或具有 1 至 3 个杂原子的 4-、5-或 6-员杂环, 该杂原子各自独立地选自 O、N 和 S;

其中该环烷基、环烯基或杂环基各自任选地被  $(C_{1-4})$  烷基取代;

$R^{N1}$  选自 H、 $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{3-7})$  环烷基、 $(C_{3-7})$  环烷基- $(C_{1-6})$  烷基-、 $-CO-(C_{1-6})$  烷基、 $-CO-O-(C_{1-6})$  烷基和 Het;

其中所有该烷基和环烷基是任选地被一、二或三个各自独立地选自卤素、 $(C_{1-6})$  烷氧基和  $(C_{1-6})$  烷硫基的取代基取代; 且

$R^{N2}$  为 H 或  $(C_{1-6})$  烷基, 或

$R^{N2}$  和  $R^{N1}$  可以连接, 并与其相连接的氮原子共同形成 4-、5-、6-或 7-员饱和或不饱和含 N 杂环, 或 8-、9-、10-或 11-员含 N 杂双环, 各自还具有 1 至 3 个各自独立地选自 O、N 和 S 的杂原子;

其中该由  $R^{N2}$  和  $R^{N1}$  形成的杂环或杂双环是任选地被一、二或三个各自独立地选自卤素、 $(C_{1-6})$  烷基、 $(C_{1-6})$  烷氧基和  $(C_{1-6})$  烷硫基的取代基取代;

其中 Het 定义为具有 1 至 4 个各自独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 4-、5-、6-或 7-员杂环, 可以为饱和、不饱和或芳香的, 或在可能位置具有 1 至 5 个各自独立地选自 O、N 和 S 还原杂原子还原 8-、9-、10-或 11 员杂双环,

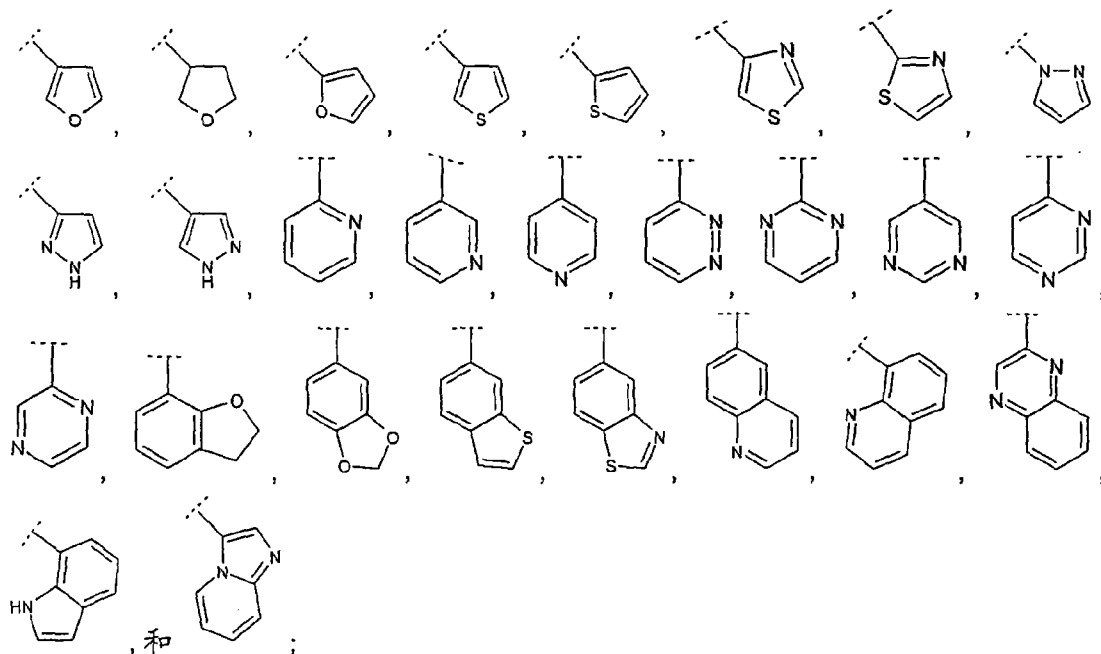
可以为饱和、不饱和或芳香的；

或其盐。

式(I) 尤其是式 Ia 或 Ib 的化合物也包括在本发明范畴内，其中：

$R^1$  选自 H、甲基和乙基；

$R^2$  选自卤素、氰基、 $(C_{1-4})$ 烷基、 $(C_{2-4})$ 链烯基、 $(C_{2-4})$ 炔基、 $(C_{3-6})$ 环烷基、苯基和选自下式的 Het：



其中该苯基和 Het 未被取代或被  $R^{21}$  取代，其中  $R^{21}$  为 1, 2 或 3 个取代基，其各自独立地选自：

- 1, 2 或 3 个取代基，其各自独立地选自卤素；和

- 1 或 2 个取代基，其各自独立地选自：

a) 羟基、 $(C_{1-4})$ 烷基或 $(C_{1-4})$ 烷氧基；其中该烷基和烷氧基是各自任选地被一、二或三个卤素原子取代；

b)  $-NR^{N2}R^{N1}$  其中

$R^{N1}$  选自 H、 $(C_{1-3})$ 烷基、 $-CO-(C_{1-3})$ 烷基、 $-CO-O-(C_{1-3})$ 烷基和 Het；

其中每个该 $(C_{1-3})$ 烷基、 $-CO-(C_{1-3})$ 烷基和 $-CO-O-(C_{1-3})$ 烷基的烷基部分是任选地被一、二或三个选自卤素和 $(C_{1-6})$ 烷氧基的取代基所取代；且其中该 Het 为具有 1 或 2 个各自独立地选自 N, O 和 S 的杂原子的 5-或 6-员单环饱和、不饱和或芳香杂环；且

$R^{N2}$  为 H 或 $(C_{1-3})$ 烷基；

c)  $-CONR^{N2}R^{N1}$ ，其中  $R^{N2}$  和  $R^{N1}$  各自独立地选自 H 和 $(C_{1-3})$ 烷基；和

d) Het, 其中该 Het 为具有 1, 2 或 3 个各自独立地选自 N, O 和 S 的杂原子的 5-或 6-员单环杂环;

$R^3$  为环戊基或环己基, 各自任选地被一至四个氟原子所取代;

$R^4$  为 H 或卤素且  $R^7$  为 H;

$R^5$  和  $R^6$  之一选自:

a) 被 COOH 或 CONHR<sup>N1</sup> 取代的(C<sub>2-4</sub>)链烯基, 其中 R<sup>N1</sup> 选自 H 和(C<sub>1-3</sub>)烷基, 该链烯基任选地还被一或二个各自独立地选自(C<sub>1-3</sub>)烷基和卤素取代基所取代;

b) 苯基或 Het, 各自任选地被一或二个各自独立地选自以下的取代基所取代:

i. -OH、氧代、COOH;

ii. 任选地被苯基或-N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup> 取代的(C<sub>1-3</sub>)烷基, 其中 R<sup>N1</sup> 和 R<sup>N2</sup> 各自独立地选自 H 和(C<sub>1-3</sub>)烷基, 或 R<sup>N1</sup> 和 R<sup>N2</sup> 连接, 并与其相连接的氮原子共同形成 5-或 6-员单环、饱和、不饱和或芳香含 N 杂环, 该杂环任选地还具有一或二个各自独立地选自 N, O 和 S 的杂原子; 和

iii. -N(R<sup>N2</sup>)R<sup>N1</sup>; 其中 R<sup>N1</sup> 选自 H、(C<sub>1-3</sub>)烷基和-CO(C<sub>1-3</sub>)烷基且 R<sup>N2</sup> 为 H 或(C<sub>1-3</sub>)烷基;

其中 Het 为具有 1 至 3 个各自独立地选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-或 6-员单环饱和、不饱和或芳香杂环; 及

c) COOH;

且  $R^5$  和  $R^6$  的另一个选自 H, NHR<sup>N1</sup>、(C<sub>1-3</sub>)烷基和(C<sub>1-3</sub>)烷氧基,

其中 R<sup>N1</sup> 选自 H 和-CO-O-(C<sub>1-6</sub>)烷基;

$R^8$  选自(C<sub>1-5</sub>)烷基、(C<sub>4-6</sub>)环烷基和(C<sub>3-4</sub>)环烷基-(C<sub>1-3</sub>)烷基, 其中该(C<sub>1-5</sub>)烷基是任选地被(C<sub>1-3</sub>)烷氧基或一至三个氟原子所取代; 且

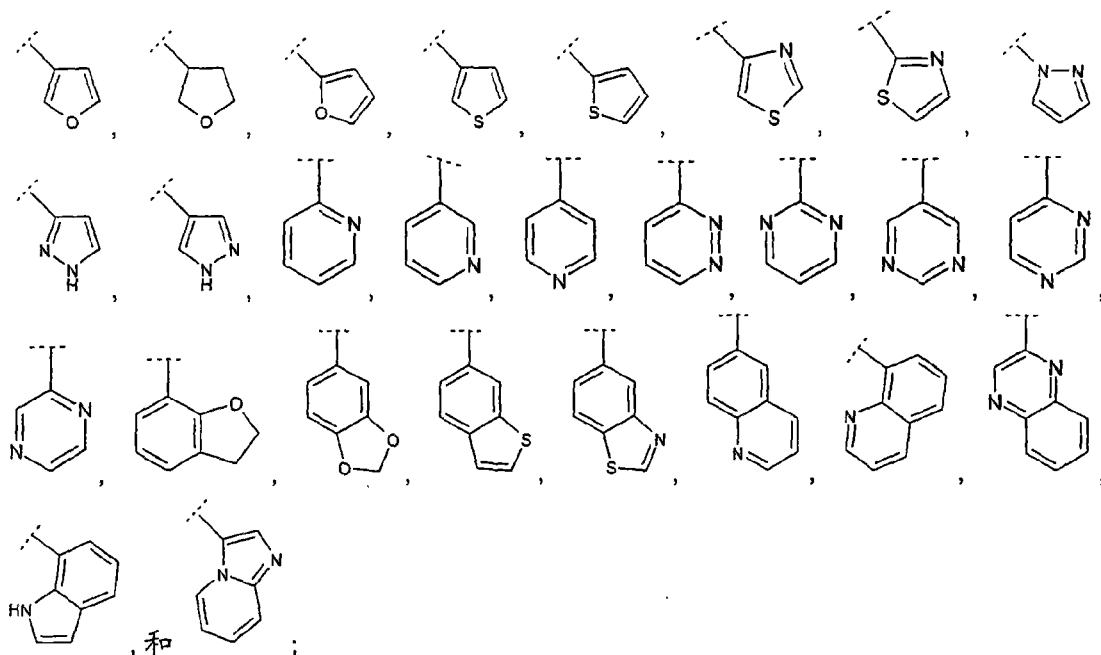
$R^9$  和  $R^{10}$  各自独立地选自(C<sub>1-3</sub>)烷基, 或  $R^9$  和  $R^{10}$  连接, 并与其相连接的碳原子共同形成(C<sub>3-6</sub>)环烷基、(C<sub>5-6</sub>)环烯基或具有 1-2 个选自 O 和 N 的杂原子的 5 或 6 员杂环; 其中该环烷基、环烯基或杂环是任选地被(C<sub>1-4</sub>)烷基取代。

更优选地,

$R^1$  选自 H、甲基和乙基;

$R^2$  选自 Br、Cl、氰基、甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、乙烯基、1-甲基

乙烯基、乙炔基、环丙基、苯基和选自以下的 Het:



其中该苯基和 Het 未被取代或被  $R^{21}$  取代, 其中  $R^{21}$  为 1, 2 或 3 个取代基, 其各自独立地选自:

- 1 至 2 个取代基, 其各自独立地选自氟、氯和溴; 和

- 1 至 2 个取代基, 其各自独立地选自:

a) 羟基、甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或 1-甲基乙氧基; 其中该甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基和 1-甲基乙氧基任选地被一、二或三个卤素原子取代;

b)  $-N(CH_3)_2$  或  $-NHR^{N1}$  其中

$R^{N1}$  选自 H、甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、 $-CO-CH_3$ 、2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基;

其中该甲基、乙基、丙基和 1-甲基乙基各自任选地被一、二或三个选自卤素和  $(C_{1-3})$  烷氧基还原取代基所取代;

c)  $-CONH_2$ ; 以及

d) 3-吡啶基、4-吡啶基、5-嘧啶基、2-咪唑基、1-吡咯基和 1-吗啉代;

$R^3$  为环戊基或环己基, 各自任选地被一或二个氟原子所取代;

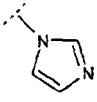
$R^4$  为 H 或卤素且  $R^7$  为 H;

$R^5$  和  $R^6$  之一选自:

a) 被  $COOH$  或  $-CONH_2$  取代的  $(C_{2-4})$  链烯基, 并任选地还被一或二个选自  $(C_{1-3})$  烷基和卤素的取代基所取代; 和

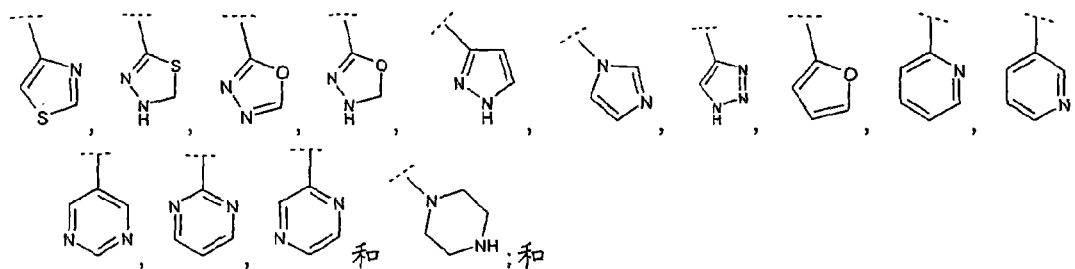
b) 苯基或 Het, 各自任选地被一或二个各自独立地选自以下的取代基所取代:

i. -OH、氧代、COOH;

ii. (C<sub>1-3</sub>)烷基, 任选地被苯基、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或  取代; 及

iii. -NH<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 和 -NHCOCH<sub>3</sub>;

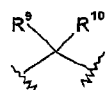
其中 Het 选自下式:

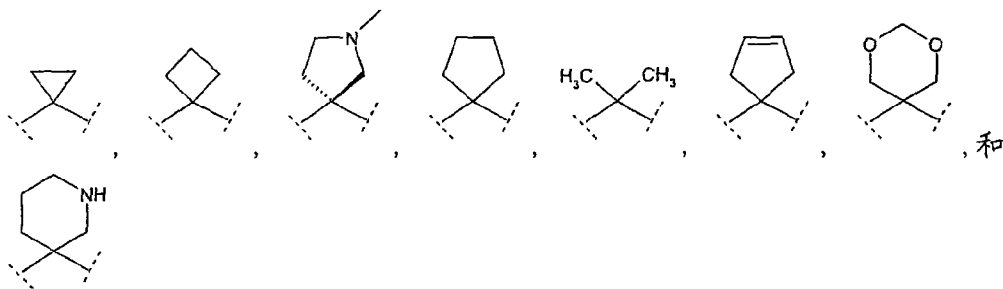


c) COOH;

且 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 的另一个选自 H、甲基、甲氧基、乙氧基、-NH<sub>2</sub> 和 -NHCO-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

R<sup>8</sup> 选自甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、2-甲基丙基、3-甲基丁基、环丁基、环丙基甲基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基和 2-甲氧基乙基; 且

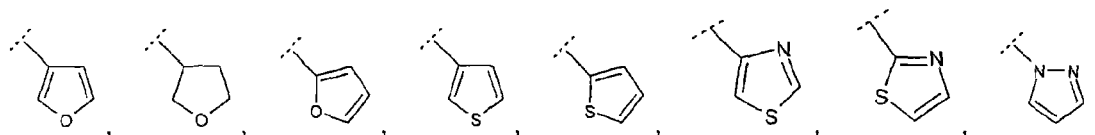
该基团  选自:

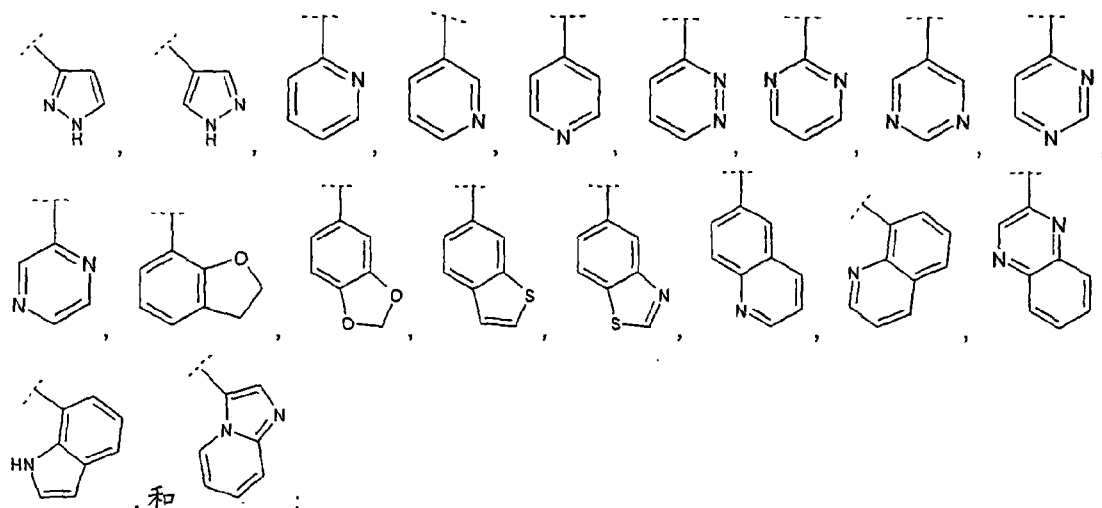


更优选地

R<sup>1</sup> 选自 H、甲基和乙基;

R<sup>2</sup> 选自 Br、Cl、氰基、甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、乙烯基、1-甲基乙烯基、乙炔基、环丙基、苯基和选自下式基团的 Het:





其中该苯基和 Het 为未被取代或被  $R^{21}$  取代, 其中  $R^{21}$  为 1, 2 或 3 个取代基, 其各自独立地选自:

- 1 至 2 个取代基, 其各自独立地选自氟、氯和溴; 及

- 1 至 2 个取代基, 其各自独立地选自:

a) 羟基、甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或 1-甲基乙氧基; 其中该甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基和 1-甲基乙氧基任选地被一、二或三个卤素原子取代;

b)  $-N(CH_3)_2$  或  $-NHR^{N1}$ , 其中

$R^{N1}$  选自 H、甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、 $-CO-CH_3$ 、2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基;

其中该甲基、乙基、丙基和 1-甲基乙基各自任选地被一、二或三个选自卤素和  $(C_{1-3})$  烷氧基的取代基所取代;

c)  $-CONH_2$ ; 及

d) 3-吡啶基、4-吡啶基、5-咪唑基、2-咪唑基、1-吡咯基和 1-吗啉代;

$R^3$  为环戊基或环己基, 其任选地被一或二个氟原子所取代;

$R^4$  为 H 或 Cl 且  $R^7$  为 H;

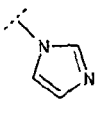
$R^5$  和  $R^6$  之一选自:

a)  $-CH=CH-COOH$  或  $-CH=CH-CONH_2$ , 各自任选地被一或二个选自甲基、乙基和氟的取代基所取代; 及

b) 任选地被  $NH_2$  取代的苯基, 或

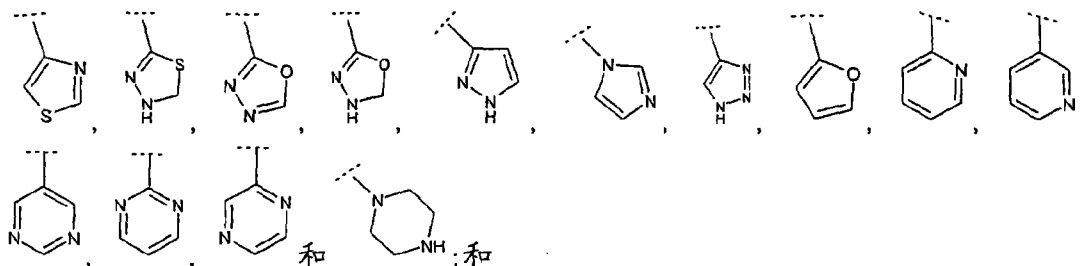
任选地被一或二个各自独立地选自以下的取代基所取代的 Het:

i.  $-OH$ 、氧代、 $COOH$ ;

ii. 甲基或乙基, 各自任选地被苯基、 $-N(CH_3)_2$  或  取代; 和

iii.  $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$  和  $-NHCOCH_3$ ;

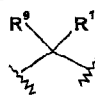
其中 Het 选自下式:

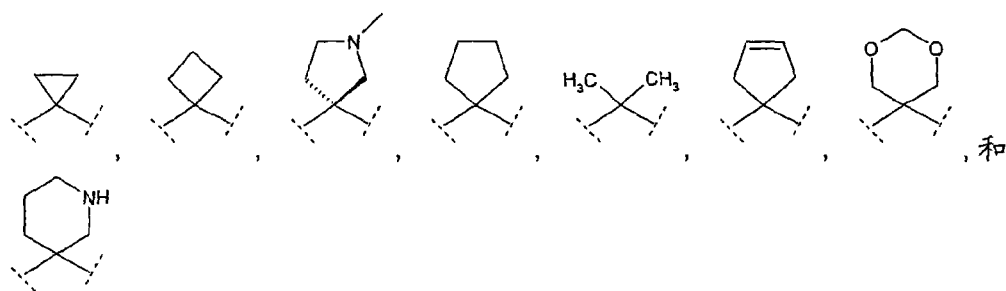


c)  $COOH$ ;

且  $R^5$  和  $R^6$  的另一个选自 H、甲基、甲氧基、乙氧基、 $-NH_2$  和  $-NHCO-OCH(CH_3)_2$ ;

$R^8$  选自甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、2-甲基丙基、3-甲基丁基、环丁基、环丙基甲基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基和 2-甲氧基乙基; 且

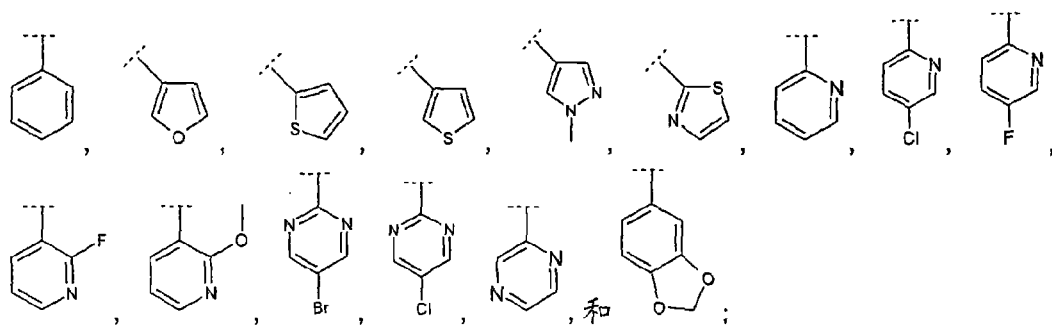
基团  选自:



最优选地,

$R^1$  为甲基;

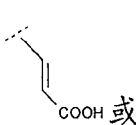
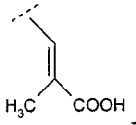
$R^2$  选自:

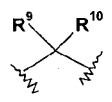
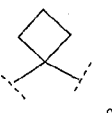


$R^3$  为环戊基或环己基;

$R^4$  和  $R^7$  皆为 H;



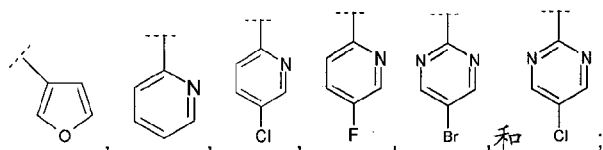
$R^5$  和  $R^6$  之一为  或  且  $R^5$  和  $R^6$  的另一个为 H;  
 $R^8$  为甲基; 且

基团  为 .

或者最优选地,

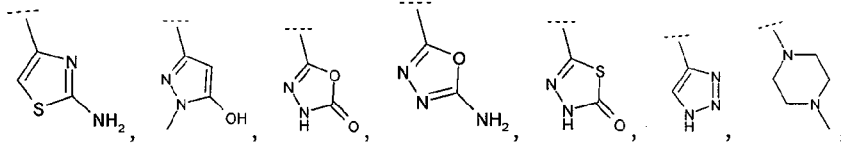
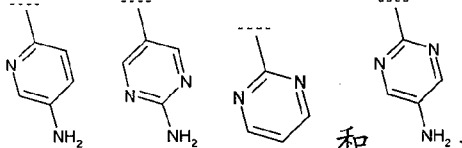
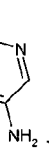
$R^1$  为甲基;

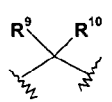
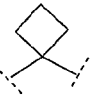
$R^2$  选自:



$R^3$  为环戊基或环己基;

$R^4$  和  $R^7$  皆为 H;

$R^5$  和  $R^6$  之一为 ,  和 ; 且  $R^5$  和  $R^6$  的另一个为 H;

$R^8$  为甲基; 且基团  为 .

存在于表 1 至 4 中式 I 的每个单一化合物也包括在本发明范畴内。

### 聚合酶活性

式(I)化合物利用 HCV 的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶抑制 RNA 合成的能力, 可通过任何能够测量 HCV RNA 依赖性 RNA 聚合酶活性的方法加以证实。适用的实验描述在实施例 1 中。

### RNA 依赖性 RNA 聚合酶活性的特化

为了证实本发明化合物是通过 HCV 聚合酶的特定抑制而起作用, 该化合物可在测量 RNA-依赖性 RNA 聚合酶而非 HCV 聚合酶的活性的实验中,

或是在 DNA 依赖性 RNA 聚合酶实验中，试验其抑制活性。

### 细胞基础的 HCV RNA 复制活性

本发明化合物抑制细胞中 HCV RNA 复制的能力，可通过该化合物在细胞基础的 HCV RNA 复制实验中的抑制性活性而得到证实。适用的实验描述在实施例 1 中。

当式(I)的化合物或其治疗上可接受盐之一用作抗病毒剂时，其可以在介质(vehicle)中经由口服、局部或全身系统性地给药于哺乳动物，包括(但不限于)人类、牛、猪、狗、猫、兔子或小鼠，介质包括一种或多种药学上可接受载体，其中的比例由化合物的溶解度和化学性质、所选的给药途径和标准生物实践来决定。

对于口服给药而言，该化合物或其治疗上可接受的盐可配制成单位剂型，例如胶囊或片剂，各自在药学上可接受载体中含有预定量的活性成份，范围从约 1 至约 500mg。

对于局部给药而言，该化合物可配制于药学上可接受介质中，含有约 0.1% 至约 5%，优选地约 0.5% 至约 5% 的活性剂。这样的制剂可以是溶液、乳膏或洗液的形式。

对于系统性给药而言，式(I)的化合物可组合药学上可接受介质或载体经由静脉内注射、皮下注射或肌肉注射给药。对于注射给药，优选为化合物用在无菌水性介质的溶液中，其可以还含有其他溶质例如缓冲剂或防腐剂，以及足量的药学上可接受的盐或葡萄糖，以便使得溶液等渗。

可用于上述提及的制剂的适用介质或载体描述在医药文献中，例如在“Remington's The Science and Practice of Pharmacy”，第 19 版，Mack Publishing Company, Easton, Penn., 1995 中或在“Pharmaceutical Dosage Forms And Drugs Delivery Systems”，第 6 版，H.C. Ansel 等, Eds., Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1995。

化合物的剂量将随着给药形式以及所选择的具体活性剂而改变。再者，它将随着接受治疗的具体宿主而改变。一般而言，治疗随着小量增加而起始，直到在该情况下达到最适作用为止。一般而言，式 I 的化合物最希望的给药的浓度水平是一一般而言将提供抗病毒效用的结果，而不会引起任何损伤或有害的副作用。

对于口服给药而言, 该化合物或治疗上可接受盐可以范围约每天每公斤体重 0.01 至约 200mg 进行给药, 优选的范围为约每公斤 0.05 至约 100mg。

对于系统性给药, 式(I)的化合物可以剂量为每天每公斤体重约 0.01mg 至约 100mg 进行给药, 尽管前述变化将会发生。每天每公斤体重约 0.05mg 至约 50mg 的范围的剂量水平是为了达到有效结果的最希望的使用剂量。

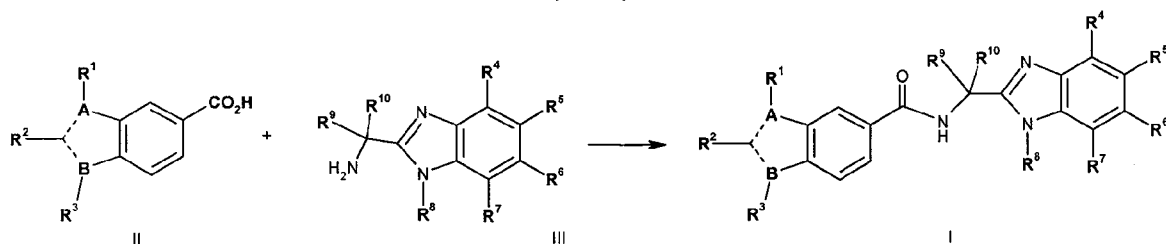
当本发明的组合物包含式 I 化合物与一种或多种其他治疗性或预防性药物的组合时, 该化合物和其他药物以单一治疗方案通常给药都应该以介于约 10% 至 100% 之间的剂量存在, 且更优选介于约 10% 和 80% 的剂量之间。

当这些化合物或它们的药学上可接受的盐与药学上可接受载体共同配制时, 得到的组合物可给药于哺乳动物例如人类的活体内, 以抑制 HCV 聚合酶或以治疗或预防 HCV 病毒感染。该治疗也可利用本发明化合物组合下列药物而达到, 包括(但不限于): 免疫调节剂, 包括(但不限于) $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\delta$ -、 $\gamma$ -、 $\tau$ -和 $\omega$ -干扰素或其聚乙二醇化形式; 其他抗病毒药物, 例如利巴韦林、金刚烷胺; HCV NS5B 聚合酶的其他抑制剂; 在 HCV 生命周期中其他靶标的抑制剂, 包括(但不限于)抑制靶标的药物, 所述靶标包括(但不限于) HCV 解旋酶、HCV NS2/3 蛋白酶、HCV NS3 蛋白酶和 HCV IRES, 以及干扰其他病毒靶标包括(但不限于) NS5A 蛋白质的功能的药物; 或其组合。其他药物可与本发明化合物组合以创造单一剂型。或者这些其他药物可作为多种剂型的一部分分开给药于哺乳动物。

## 方法和合成

根据本发明化合物的合成是优选地由下列描述在图解 1 中的一般步骤来完成。

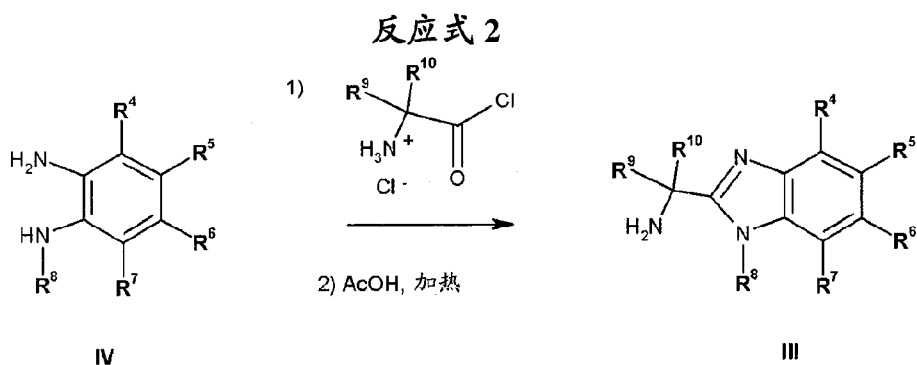
### 反应式 1



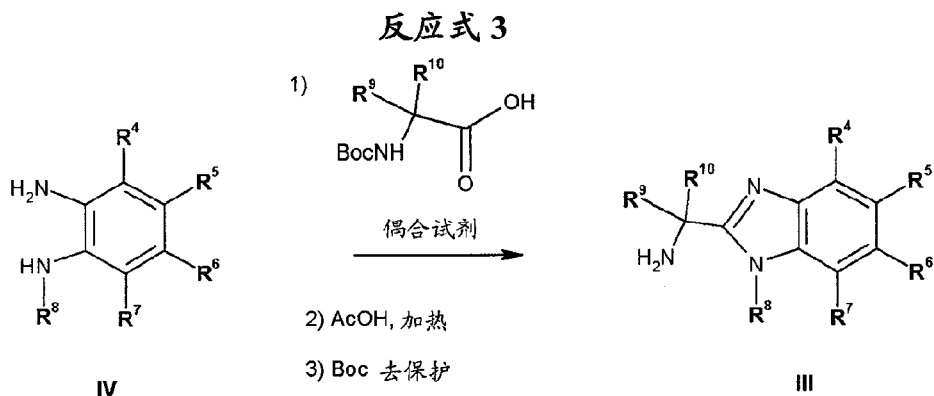
式 I 的化合物, 其中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  和  $R^{10}$  如前文定义, 是优选地利用本领域技术人员熟知的羧基-活化试剂通过通式 II 的

羧酸和通式 III 的胺类偶合而制备, 如上图解 1 所说明。这些试剂包括(但不限于)TBTU、HATU、BOP、BrOP、EDAC、DCC、异丁基氯甲酸酯等。或者, 通式 II 的羧酸可使用标准试剂而转变为相相应的酸氯化物, 之后和通式 III 的胺衍生物偶合。在  $R^5$  或  $R^6$  含有酯-保护的羧酸基团的情况中, 进行皂化反应 (利用本领域技术人员熟知的方案), 以获得游离羧酸的最终抑制剂产物。

式 II 的中间体羧酸可利用描述在 WO 03/010141 的方法或利用下列实例中描述的方法制备。式 III 的中间体胺类可根据下图解 2 和图解 3 中概述的方法制备。



图解 1 中通式 III 的胺中间体可由式 IV 的相应二胺前体通过和适当的  $\alpha, \alpha$ -二取代氨基酸氯化物氢氯化物进行偶合而制备。得自相应  $\alpha, \alpha$ -二取代氨基酸的适当  $\alpha, \alpha$ -二取代氨基酸氯化物氢氯化物的制备可按照 WO 03/007945 或 WO 03/010141 中所描述的进行, 或按照 E. S. Uffelman 等人 (Org. Lett. 1999, 1, 1157) 描述的方法或其改变方式进行。在该偶合反应中形成的酰胺中间体之后利用和醋酸一起加热而环化, 以提供通式 III 的胺类中间体。



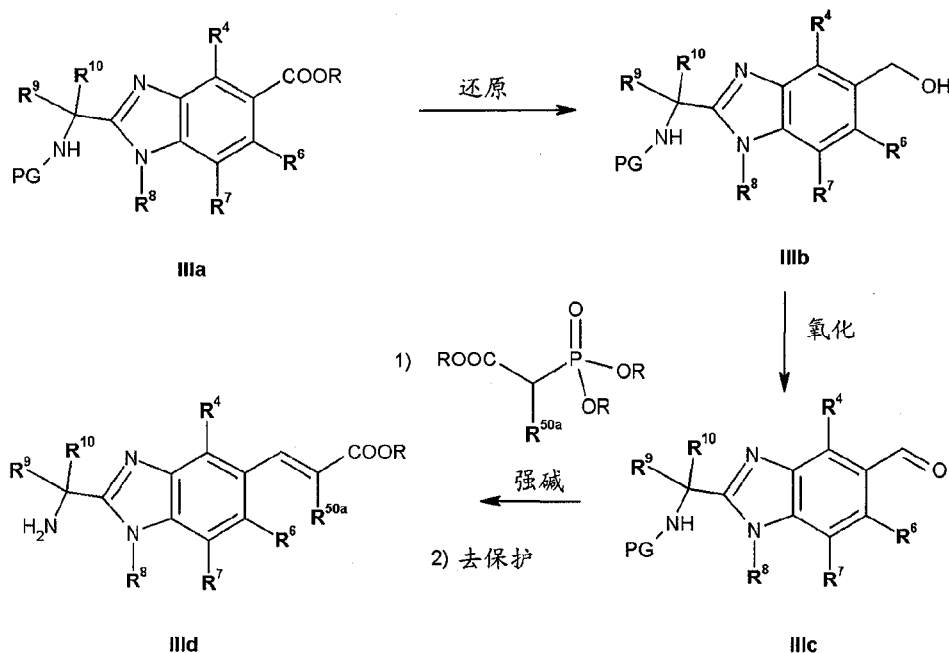
或者, 图解 1 中的通式 III 的胺类中间体可由通式 IV 的相应二胺前体, 通过和适当的 Boc-保护的  $\alpha, \alpha$ -二取代氨基酸偶合而制备, 如图解 3 所说明,

利用本领域技术人员熟知的偶合试剂，例如 TBTU、HATU、BOP、BrOP、EDAC、DCC、异丁基氯甲酸酯等。适当的 Boc-保护的  $\alpha, \alpha$ -二取代氨基酸可由游离  $\alpha, \alpha$ -二取代氨基酸利用本领域技术人员熟知的标准条件而制备，例如和  $\text{Boc}_2\text{O}$  (二-叔丁基二碳酸酯) 在叔胺例如三乙基胺等存在下进行反应。在偶合反应中形成的酰胺中间体之后利用和醋酸一起加热而环化。为了提供图解 1 中通式 III 胺中间体而进行 Boc 基团的去保护作用，可利用本领域技术人员熟知的标准试剂来进行。这样的试剂包括(但不限于)三氟醋酸，HCl 在二噁烷中的溶液等。

图解 2 和 3 中的通式 IV 的二胺前体优选地可利用实施例中描述的方法包括这些方法的任何变通方法来制备，和/或利用本领域技术人员熟知的其他合成步骤来制备。

图解 1 中通式 III 的胺中间体，其中  $\text{R}^5$  和  $\text{R}^6$  之一为  $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{50a})-\text{COOR}$ ，其中  $\text{R}^{50a}$  选自 H、 $(\text{C}_{1-6})$  烷基和卤素且其中 R 为例如甲基或乙基，可由通式 III 的相应胺中间体或其经适合保护的衍生物，其中  $\text{R}^5$  和  $\text{R}^6$  之一为  $-\text{COOR}$ ，其中 R 为例如甲基或乙基，通过下图解 4 的方法而制备。图解 4 特别地说明了通式 III 的胺中间体的制备，其中  $\text{R}^5$  为  $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{50a})-\text{COOR}$ ，本领域技术人员应当了解当  $\text{R}^6$  为  $-\text{COOR}$  时，经图解的方法或其变通方法将得到  $\text{R}^6$  为  $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{50a})-\text{COOR}$  的产物。同时，本领域技术人员应了解，当将上图解 2 和 3 中的通式 IV 的二胺前体或其经适当保护的衍生物或在其制备中适用的中间体，其中  $\text{R}^5$  和  $\text{R}^6$  之一为  $-\text{COOR}$ ，转变成通式 IV 的二胺前体，或其经适当保护的衍生物或在其制备中适用的中间体，其中  $\text{R}^5$  和  $\text{R}^6$  之一为  $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{50a})-\text{COOR}$ ，其中  $\text{R}^{50a}$  和 R 如前述所定义时，也可使用图解 4 的方法或其变通方法。

## 反应式 4



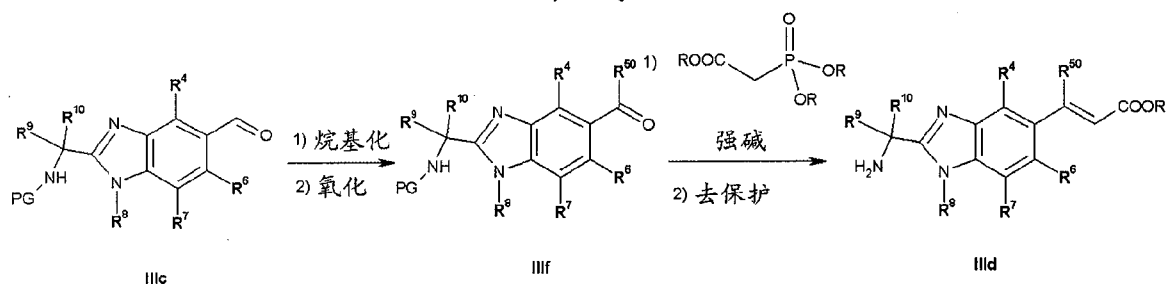
上图解 4 中的通式 IIIa 经适当保护的胺中间体可通过用适合的还原剂例如 DIBAL-H 等处理而转变成通式 IIIb 的醇中间体。适用的保护性基团(PG)包括(但不限于)氨基甲酸酯保护性基团, 例如 Boc(叔丁基氧基羰基)等。由上图解 1 中的通式 III 的胺中间体制备通式 IIIa 的经保护胺中间体, 可通过本领域技术人员熟知的标准方法来制备。醇中间体 IIIb 可利用本领域技术人员熟知的标准氧化剂例如 1,1,1-三(乙酰基氧基-1,1-二氢-1,2-苯并间二氧杂环戊烯(benziodoxol)-3-(1H)-酮(也称为 Dess-Martin Periodinane)等而转变成醛中间体 IIIc。

醛中间体 IIIc 可利用标准 Horner-Emmons 方法或本领域技术人员熟知的相关过程例如 Wittig 方法等, 接着利用熟知的标准方法进行 PG 基团的去保护而转化成通式 IIId 的胺中间体。在 PG 基团为 Boc 的情况下, 这样的方法包括(但不限于)用酸处理, 例如三氟醋酸, 溶解在二噁烷的 HCl 等。

图解 1 中的通式 III 的胺中间体, 其中  $\text{R}^5$  和  $\text{R}^6$  之一为  $-\text{C}(\text{R}^{50})=\text{CH}-\text{COOR}$ , 其中  $\text{R}^{50}$  为  $(\text{C}_{1-6})$  烷基且其中 R 为例如甲基或乙基, 可由上图解 4 中的中间体 IIIc 利用下图解 5 的方法制备。尽管图解 5 特别地说明通式 III 的胺中间体其中  $\text{R}^5$  为  $-\text{C}(\text{R}^{50})=\text{CH}-\text{COOR}$  的制备, 本领域技术人员应了解当  $\text{R}^6$  为  $-\text{CHO}$  时, 该图解说明的方法或其变通方法将得到其中  $\text{R}^6$  为  $-\text{C}(\text{R}^{50})=\text{CH}-\text{COOR}$  的产物。同时, 本领域技术人员应了解图解 5 的方法或其变通方法也可用于当将上图解 2 或 3 中的通式 IV 的二胺前体, 或其经

适当保护的衍生物或其制备中适用的中间体, 其中  $R^5$  和  $R^6$  之一为  $-CHO$ , 转变成通式 IV 的二胺前体, 或其经适当保护的衍生物, 或在其制备中适用的中间体, 其中  $R^5$  和  $R^6$  之一为  $-C(R^{50})=CH-COOR$  的情况, 其中  $R^{50}$  和  $R$  如前文中所定义。

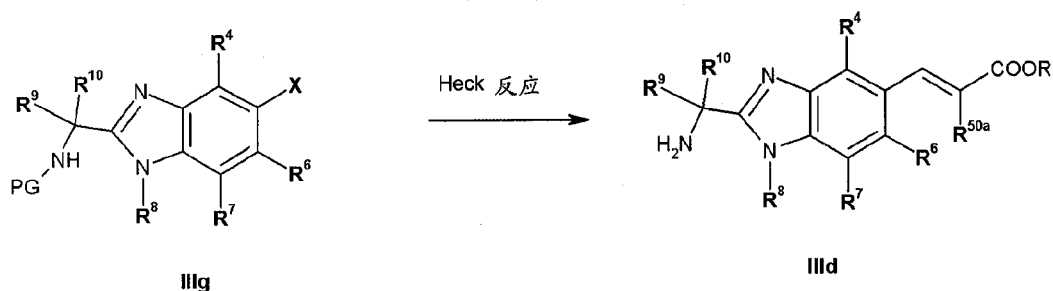
### 反应式 5



醛中间体 IIIc(得自图解 4)可利用本领域技术人员熟知的适合的亲核烷基化剂例如烷基锂等进行烷基化, 然后用本领域技术人员熟知的氧化剂例如 1,1,1-三(乙酰基氧基)-1,1-二氢-1,2-苯并间二氧杂环戊烯-3-(1H)-酮(也称为 Dess-Martin periodinane)等将该中间体仲醇氧化成酮, 从而实现了转化成通式 III f 的酮。该酮 III f 之后可利用标准 Horner-Emmons 方法或本领域技术人员熟知的相关方法例如 Wittig 方法等, 接着利用熟知的标准方法进行 PG 基团的去保护而转化成通式 III d 的胺中间体。在 PG 基团为 Boc 的情况下, 该方法包括(但不限于)用酸处理, 例如三氟醋酸, 溶解在二噁烷中的 HCl 等。

或者, 图解 1 中的通式 III 的胺中间体, 其中  $R^5$  和  $R^6$  之一为  $-CH=C(R^{50a})-COOR$ , 其中  $R^{50a}$  选自 H、 $(C_{1-6})$ 烷基和卤素且其中  $R$  为  $(C_{1-6})$ 烷基, 可由通式 III 的相应胺中间体或其经适当保护的衍生物, 其中  $R^5$  和  $R^6$  之一为 X, 其中 X 为离去基例如卤素原子、磺酸酯等, 利用图解 6 中描述和下列实施例中另外描述的 Heck 反应的典型条件而制备。尽管图解 6 特别地说明通式 III 的胺中间体其中  $R^5$  为  $-C(R^{50})=CH-COOR$  的制备, 本领域技术人员应了解当  $R^6$  为 X 时, 该图解说明的方法或其变通方法将得到其中  $R^6$  为  $-C(R^{50})=CH-COOR$  的产物。同时, 本领域技术人员应了解图解 6 的方法或其变通方法也可用于当将上图解 2 或 3 中的通式 IV 的二胺前体, 或其经适当保护的衍生物或其制备中适用的中间体, 其中  $R^5$  和  $R^6$  之一为 X, 转变成通式 IV 的二胺前体, 或其经适当保护的衍生物, 或在其制备中适用的中间体, 其中  $R^5$  和  $R^6$  之一为  $-C(R^{50})=CH-COOR$  的情况, 其中  $R^{50}$  和  $R$  如前文中所定义。

## 反应式 6



## 实施例

本发明在下列非限制性实施例中将进一步详细说明。如本领域技术人员熟知，当需要保护反应成分免于接触到空气或湿气时反应在氮气或氩气中进行。温度以摄氏度表示。快速色谱法在硅胶上进行。溶液百分比或比值除非另有说明否则代表体积对体积关系。利用电子喷雾质谱仪记录质谱分析结果。分析性 HPLC 在标准条件下进行，采用 Combiscreen ODS-AQ C<sub>18</sub> 反相柱，YMC, 50 × 4.6mm i.d., 5 μM, 120A 于 220nm 进行，用下表中描述的线性梯度(溶剂 A 为 0.1% TFA 于 H<sub>2</sub>O 中；溶剂 B 为 0.1% TFA 于 CH<sub>3</sub>CN 中)进行洗脱：

时间(min)	流速(mL/min)	溶剂 A(%)	溶剂 B(%)
0	3.0	95	5
0.5	3.0	95	5
6.0	3.0	50	50
10.5	3.5	0	100

下列缩写或符号可用于前文中和后文中：

AcOH: 醋酸；

Ac<sub>2</sub>O: 醋酸酐；

BOC 或 Boc: 叔丁基氧基羰基；

BOP: 苯并三唑-1-基氧基-三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐；

BroP: 溴三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐；

Bu: 丁基；

CPS: 每秒计数；

DAST: (二乙基氨基) 硫三氟化物；

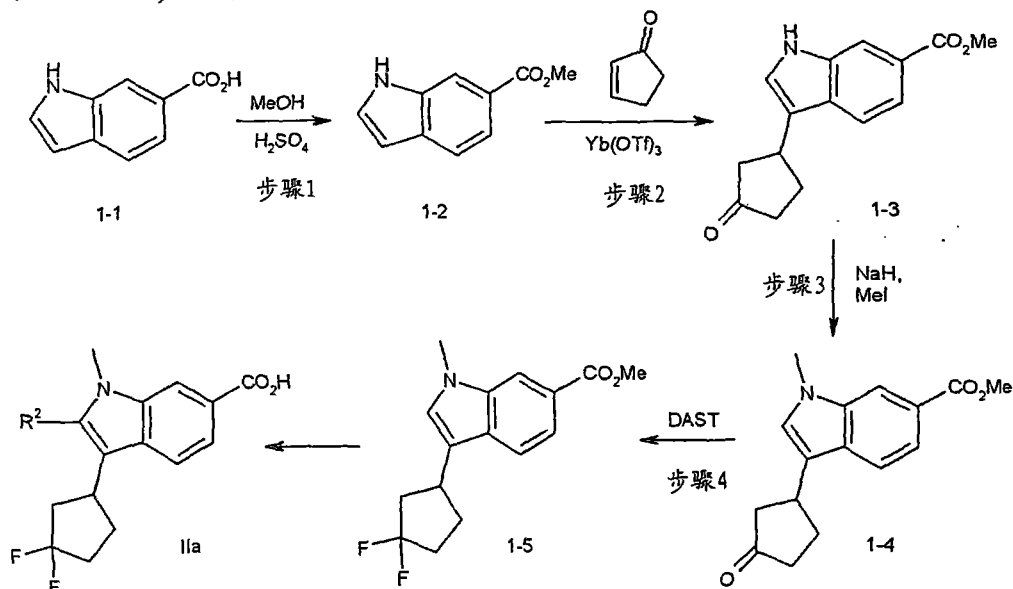


dba: 二亚苯甲基丙酮;  
DCC: 1,3-二环己基碳二亚胺;  
DCM: 二氯甲烷;  
DCMA: 二环己基甲基胺;  
DIBAL-H: 二-异丁基铝氢化物;  
DMEM: 改进的 Earle 培养基;  
DMF: N,N-二甲基甲酰胺;  
DMSO: 二甲基亚砷;  
EC<sub>50</sub>: 50%有效浓度;  
DEAC: 见 EDC;  
EDC: 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸;  
ES<sup>-</sup>: 电子喷雾 (负离子化);  
ES<sup>+</sup>: 电子喷雾(正离子化);  
Et: 乙基;  
Et<sub>2</sub>O: 二乙基醚;  
EtOAc: 乙酸乙酯;  
EtOH: 乙醇;  
FBS: 胎牛血清;  
Fmoc: 9-芴基甲氧基羰基;  
HATU: O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐;  
HBTU: O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐;  
HOAT: 1-羟基-7-氮杂苯并三唑;  
HOBt: 1-羟基苯并三唑;  
HPLC: 高效液相色谱法;  
<sup>i</sup>Pr 或 i-Pr: 异丙基;  
Me: 甲基;  
MeCN: 乙腈;  
MeOH: 甲醇;  
MS(ES): 电子喷雾质谱仪;  
NMR: 核磁共振光谱仪;  
PBS: 磷酸盐缓冲液;

Ph: 苯基;  
 PG: 保护基;  
 PVDF: 聚偏二氟乙烯;  
 RT: 室温(约 25°C);  
 TBME: 叔丁基甲基醚;  
 TBTU: 2-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓四氟硼酸盐;  
 tBu: 叔丁基;  
 Tf: 三氟甲基磺酰基;  
 TfO: 三氟甲基磺酸酯;  
 TFA: 三氟醋酸;  
 THF: 四氢呋喃;  
 TLC: 薄层色谱法;  
 TMS: 三甲基硅烷基;  
 Troc: 三氯乙氧基羰基。

### 实施例 1

#### 3-(3,3-二氟环戊基)-1-甲基-1H-吲哚-6-羧酸甲酯



#### 步骤 1:

将吲哚-6-羧酸 1-1(5.0g, 31.0mmol)溶解在 MeOH(100mL)中, 加入催化量的  $H_2SO_4$ (1.0mL)并在回流下搅拌反应混合物 16 小时。将少量的固体  $K_2CO_3$  加入, 以中和过量的  $H_2SO_4$  并在 RT 持续搅拌 1 h。将反应混合物在

真空下浓缩以除去 MeOH, 用 NaHCO<sub>3</sub> 饱和水溶液 (~ 50mL) 稀释并用 EtOAc (~ 200mL) 萃取。用盐水(100mL)清洗有机层, 在无水 MgSO<sub>4</sub> 中干燥并浓缩至干燥。将得到的残留物利用快速柱色谱法加以纯化, 利用在己烷中的 30% EtOAc 作为洗脱液, 以得到纯的甲酯 1-2(4.78g, 88%收率)。

#### 步骤 2:

将步骤 1 中得到的甲酯 1-2(3.31g, 18.9mmol) 溶解在 MeCN(50mL) 中并加入催化量的 Yb(OTf)<sub>3</sub>(586mg, 0.95mmol)。将 2-环戊烯-1-酮(7.76mL, 94.5mmol) 加入并在回流下搅拌反应混合物 16 小时。在真空下将 MeCN 溶剂除去, 将残留物再溶解在 EtOAc (~ 200mL) 中, 并用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (~ 100mL)、H<sub>2</sub>O(50mL) 和盐水(50mL) 萃取。将有机层用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥并在真空中浓缩至干。利用快速柱色谱法将残留物纯化之后, 利用在己烷中的 40% EtOAc 作为溶液梯度, 将希望的环戊酮加合物 1-3 分离, 得到米色粉末(3.4g, 70%收率)。

#### 步骤 3:

将 NaH(60%油中分散体, 770mg, 19.2mmol) 于 0°C 时缓慢加到步骤 2 得到的环戊酮加合物中间体 1-3(3.81g, 14.8mmol) 的无水 DMF(150mL) 溶液中。将反应混合物于 0°C 下搅拌 5 分钟, 然后滴加入 MeI(1.2mL, 19.2mmol) 并 0°C 下持续搅拌 3 小时。将混合物加温至 RT 并通过加入 NH<sub>4</sub>Cl 饱和水溶液(200mL) 使反应终止。用 EtOAc(2 × 500mL) 萃取混合物并利用 NH<sub>4</sub>Cl 饱和水溶液(2 × 200mL) H<sub>2</sub>O(200mL) 和盐水(200mL) 清洗有机层。将合并的有机层利用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 蒸发至干并利用快速柱色谱法纯化残留物(利用在己烷中的 30% EtOAc 作为洗脱液) 以分离 N-甲基吡啶中间体 1-4 的米色固体(3.1g, 77%收率)。

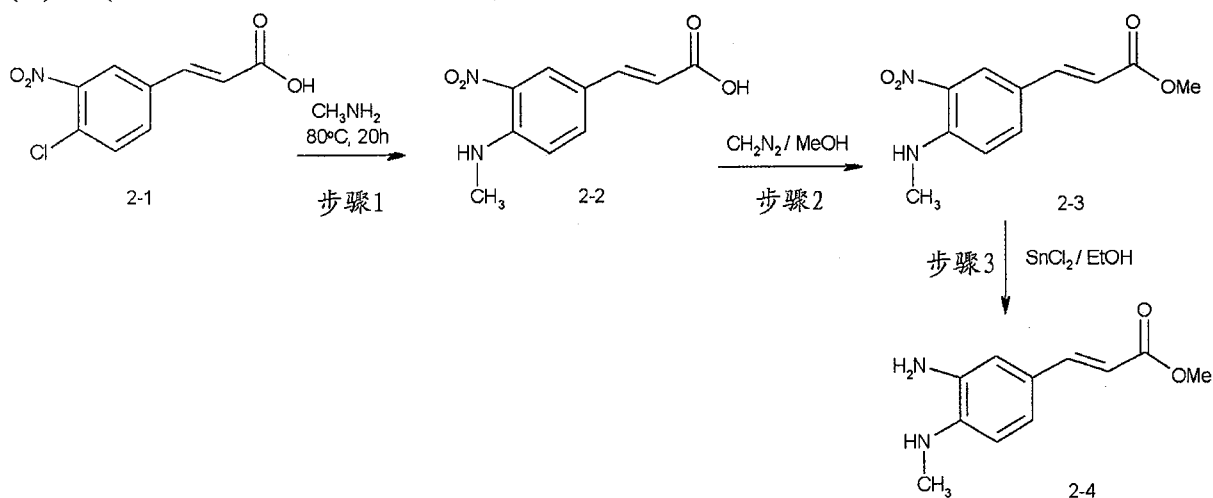
#### 步骤 4:

在密封管中, 将得自步骤 3 的 N-甲基吡啶中间体 1-4(1.4g, 5.16mmol) 和 DAST(2.7mL, 20.6mmol) 溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL) 中并在回流下搅拌 3 天。将混合物缓慢倒入 NaHCO<sub>3</sub> 饱和水溶液 (~ 50mL) 中并当 CO<sub>2</sub> 不再产生时, 利用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 × 100mL) 萃取该混合物。将合并的有机层用盐水(50mL) 清洗, 利用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥并浓缩至干。将残留物利用快速柱色谱法(利用溶剂梯度己烷中的从 10% 至 20% 的 EtOAc) 加以纯化, 以分离出 3-(3,3-二氟环戊基)-1-甲基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯 1-5(750mg, 50 收率)。

利用描述在 WO 03/010141 的方法将 3-(3,3-二氟环戊基)-1-甲基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯 1-5 转化成式 IIa 的羧酸中间体, 其中  $R^2$  如前文中所定义。这些中间体可利用上图解 1 及描述在 WO 03/010141 中的方法转化成通式 I 的化合物。

## 实施例 2

### (E)-3-(3-氨基-4-甲基氨基苯基)丙烯酸甲酯



#### 步骤 1:

将 4-氯-3-硝基肉桂酸 2-1(500mg, 2.2mmol)和甲基胺在 THF (2 M, 8mL, 16mmol)中的溶液的混合物在密封管中于  $80^\circ\text{C}$  下加热 20 小时。之后将混合物冷却至室温并浓缩得到橙色固体 2-2, 其不需进一步纯化在下述步骤中使用。

对于本领域技术人员很显而易见的是, 在上图解 2 和 3 中的通式 IV 的其他二胺中间体, 其中  $R^8$  不是甲基, 可利用适合的  $R^8\text{-NH}_2$  代替上述步骤 1 中的甲基胺( $\text{CH}_3\text{NH}_2$ ) 而制备。

#### 步骤 2:

将从步骤 1 得到的粗 4-甲基氨基-3-硝基肉桂酸中间体 2-2(488mg, 2.2mmol)溶解在甲醇(20mL)中并加入重氮甲烷的乙醚溶液直到 HPLC 分析显示该酸已完全转化成甲酯为止。将该溶液浓缩至干得到 540mg 的甲酯 2-3 的橙色固体, 其不需进一步纯化而使用在步骤 3 中。

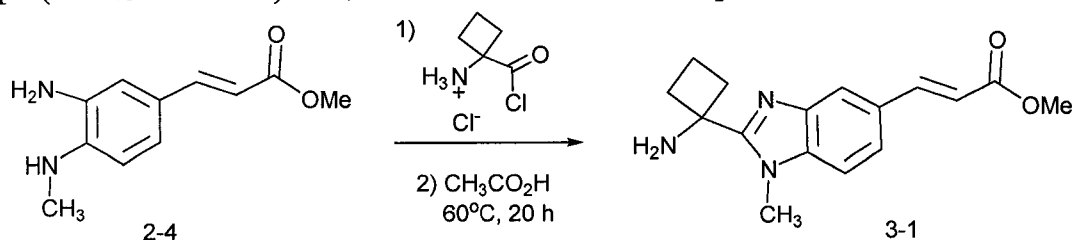
#### 步骤 3:

将从步骤 2 中得到的粗甲酯 2-3(540mg,  $\sim 2.2\text{mmol}$ )和  $\text{SnCl}_2$  二水合物(2.25g, 10mmol)溶解在乙醇(20mL)中并在  $80^\circ\text{C}$  下搅拌混合物 4 小时。经过那段期间之后, 将混合物冷却至室温, 并缓慢加到  $\text{NaHCO}_3$  饱和水溶液中。

利用乙酸乙酯(100mL)萃取反应混合物,将有机层用无水  $\text{MgSO}_4$  干燥并在减压下将溶剂除去。利用快速柱色谱法中使用己烷于乙酸乙酯中的梯度(从 50% 至 30%)将残留物纯化得到(E)-3-(3-氨基-4-甲基氨基苯基)丙烯酸甲酯 2-4 的黄色固体(245mg)。

### 实施例 3

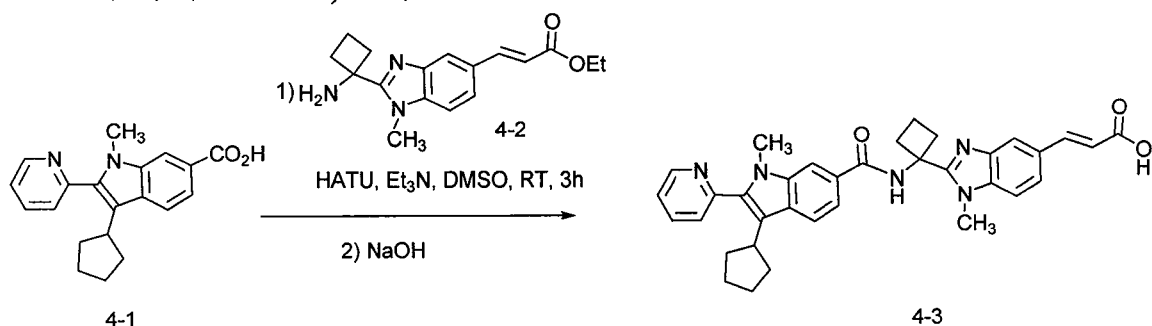
#### (E)-3-[2-(1-氨基环丁基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]丙烯酸甲酯



将从实施例 2 得到的(E)-3-(3-氨基-4-甲基氨基苯基)丙烯酸甲酯 2-4(40mg, 0.194mmol)悬浮在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3mL)中并加入依照 E. S. Uffelman 等人 (Org. Lett. 1999, 1, 1157)描述的适用方法制备得到的 1-氨基环丁烷羧酸氯化物氢氯化物(31mg, 0.18mmol)。在室温下搅拌该反应混合物 2 小时,然后浓缩以得到白色固体。之后将该固体溶解在醋酸(5mL)中并加热至  $60^\circ\text{C}$  20 小时。将反应的粗产物利用  $\text{NaHCO}_3$  饱和水溶液稀释并利用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ( $2 \times 50\text{mL}$ )和盐水萃取,将有机层用无水  $\text{MgSO}_4$  干燥并在减压下将溶剂除去以得到(E)-3-[2-(1-氨基环丁基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]丙烯酸甲酯 3-1 的淡棕色泡沫体(53mg)。

### 实施例 4

#### (E)-3-(2-{1-[3-环戊基-1-甲基-2-吡啶-2-基-1H-咪唑-6-羧基]氨基}环丁基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)丙烯酸



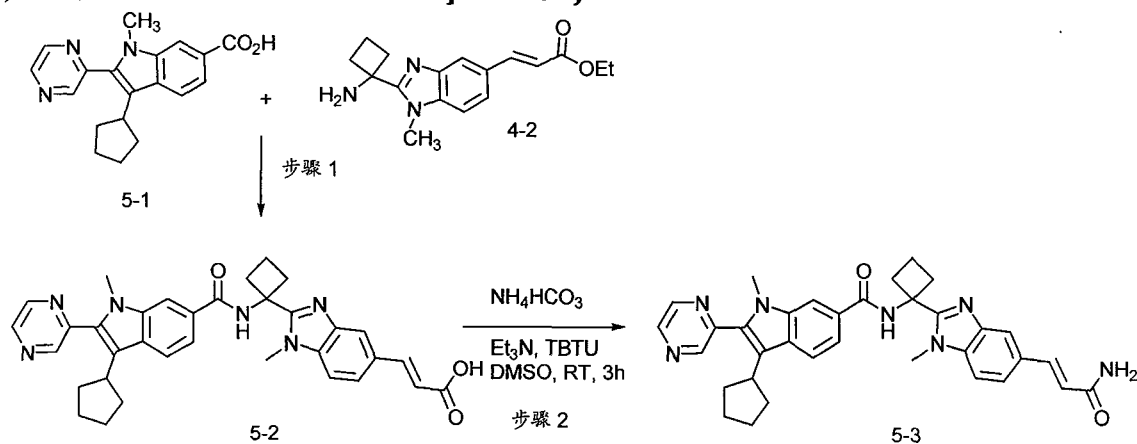
将由描述在 WO 03/010141 的方法制备而得的 3-环戊基-1-甲基-2-吡啶-2-基-1H-咪唑-6-羧酸 4-1(31.1mg, 0.97mmol)、由化合物 2-4 的乙酯类似物利

用描述在实施例 3 中描述的类似的方法制备而得到的(E)-3-[2-(1-氨基环丁基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]丙烯酸甲酯 4-2(27.7mg, 0.97mmol)、HATU(47.9mg, 0.126mmol)和 Et<sub>3</sub>N(58 μL, 0.42mmol)的 DMSO(2mL)溶液在 RT 下搅拌 3 小时。此期间之后, 加入 NaOH(280 μL, 2.5N)并将反应混合物在 RT 下搅拌 16 小时。利用加入几滴醋酸将反应混合物加以中和并在反相 C<sub>18</sub>、半制备型 HPLC 柱(使用溶剂梯度从 5% 至 100% MeCN 于水中(所有溶剂皆含 0.1% 的三氟醋酸))加以纯化, 以分离出最终抑制剂(E)-3-(2-{1-[(3-环戊基-1-甲基-2-吡啶-2-基-1H-咪唑-6-羧基)氨基]环丁基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)丙烯酸 4-3(化合物 4001, 表 4)的白色无水固体, 具有 > 95% 的同质性(homogeneity)(45mg, 78% 收率)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): δ 1.48-1.58 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 6H), 1.85-1.95 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.69-2.76 (m, 2H), 2.98-3.10 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.59 (d, J=16 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=0.8 & 5.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J=16 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.92 (ddd, J=1.6 & 7.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.73 (d, J=4.1 Hz, 1H), 9.45 (s, 1H)。

### 实施例 5

#### 3-环戊基-1-甲基-2-吡啶-2-基-1H-咪唑-6-羧酸{1-[5-((E)-2-氨基甲酰基乙烯基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基]环丁基}酰胺



#### 步骤 1:

将 3-环戊基-1-甲基-2-吡啶-2-基-1H-咪唑-6-羧酸 5-(利用 WO 03/010141 中描述的方法制备)和(E)-3-[2-(1-氨基环丁基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基]丙烯酸乙酯 4-2 偶合, 接着进行乙酯的皂化, 利用实施例 4 中描述的类似方法

得到(E)-3-(2-{1-[(3-环戊基-1-甲基-2-吡嗪-2-基-1H-吡啶-6-羰基)氨基]环丁基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)丙烯酸 5-2(化合物 4003, 表 4)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.50-1.58 (m, 2H), 1.78-1.20 (m, 7H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.97-3.10 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 6.57 (d,  $J=16.0$  Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J=1.0$  & 8.4 Hz, 1H), 7.68 (2d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.75 (d,  $J=16.0$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J=11.0$  Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.68 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 8.78 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 8.82 (dd,  $J=0.8$  & 2.2, 1H), 9.44(brs, 1H)。

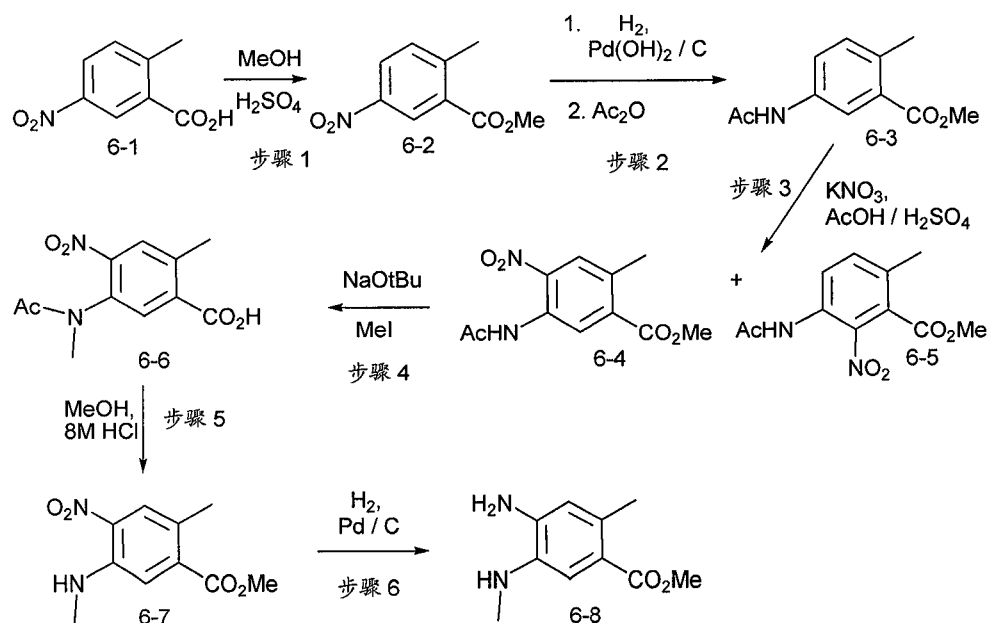
#### 步骤 2:

将(E)-3-(2-{1-[(3-环戊基-1-甲基-2-吡嗪-2-基-1H-吡啶-6-羰基)氨基]环丁基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)丙烯酸 5-2(化合物 4003, 表 4; 60mg, 0.087mmol)、TBTU(68mg, 0.18mmol)、碳酸氢铵(20mg, 0.26mmol)和  $\text{Et}_3\text{N}$ (36  $\mu\text{L}$ , 0.26mmol)的 DMSO(23mL)溶液于 RT 下搅拌 3 h。利用加入几滴醋酸将反应混合物加以中和并在反相  $\text{C}_{18}$ 、半制备型 HPLC 柱(使用溶剂梯度从 5% 至 100% MeCN 于水中(所有溶剂皆含 0.1% 的三氟醋酸))加以纯化, 以分离出抑制剂 3-环戊基-1-甲基-2-吡嗪-2-基-1H-吡啶-6-羧酸{1-[5-((E)-2-氨基甲酰基乙烯基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基]环丁基}酰胺 5-3(化合物 1005, 表 1)的淡黄色无水固体, 具有 >95% 同质性(17mg, 34% 收率)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.65-1.75 (m, 2H), 1.92-2.15 (m, 8H), 2.73-2.82 (m, 2H), 3.04-3.10 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.65 (d,  $J=15.8$  Hz, 1H), 7.06 (brs, 1H), 7.53 (brs, 3H), 7.61 (d,  $J=15.7$  Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J=1.0$  & 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.80 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 8.91 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H), 8.95 (dd,  $J=2.1$  & 3.7, 1H), 9.23 (s, 1H)。

### 实施例 6

#### 4-氨基-2-甲基-5-(甲基氨基)苯甲酸甲酯



### 步骤 1:

将 2-甲基-5-硝基苯甲酸 6-1(10.0g, 55.2mmol)的 MeOH(200mL)和 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(1.0mL)溶液加热至回流并同时搅拌~3天。在真空下蒸发溶剂并将残留物再溶解在 EtOAc(~200mL)中,用冷 H<sub>2</sub>O(~50mL)、冷的 NaHCO<sub>3</sub>饱和水溶液(~50mL)和冷盐水(~50mL)清洗。之后用无水 MgSO<sub>4</sub>将有机层干燥并浓缩至干,得到甲酯 6-2 的白色固体,不须经纯化而使用于步骤 2 中。

### 步骤 2:

向在步骤 1 中得到的粗甲酯 6-2(~55.2mmol)的 MeOH(200mL)溶液中加入 Pearlman 催化剂(在碳上的 20%氢氧化钯, 1.0g)并在 H<sub>2</sub> 的环境下于 RT 下搅拌混合物 20 小时。将混合物经由 Celite 过滤并浓缩至干。将残留物再溶解在 THF(200mL)中,加入 Ac<sub>2</sub>O(6.2mL, 66mmol)并在 RT 下搅拌溶液 3 小时。在真空下将反应混合物浓缩至干并将残留物再溶解在最小体积的 t-Bu 甲基醚(~150mL)中。将该醚悬浮液在 RT 下搅拌 1 小时,加入己烷(~100mL)以沉淀出希望的乙酰基化中间体的白色固体。利用己烷清洗固体并干燥以得到乙酰基化化合物 6-3, 具有高纯度(10.1g, 88%收率)。

### 步骤 3:

将由步骤 2 中得到的乙酰基化酯 6-3(8.42g, 40.6mmol)和硝酸钾(5.0g, 50mmol)的 AcOH:H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(1:1 比率, 200mL)的溶液于 RT 下搅拌 2 小时并于 40℃下再搅拌两小时。之后将粗反应混合物缓慢倒入冰(~1L)上并混合 20 分钟。将形成的沉淀物过滤并用水清洗数次以得到主要为两种产物的混合物,希望的 4-硝基异构体 6-4 与不希望的 6-硝基异构体 6-5(1:2 比率),在快



速柱色谱法中利用 30% EtOAc 在己烷中作为洗脱液而加以分离。将纯 4-硝基异构体 6-4 分离得到黄色固体(2.05g, 20% 收率)。

#### 步骤 4:

将由步骤 3 得到的 4-硝基中间体 6-4(2.05g, 8.13mmol)溶解在 THF(50mL)中, 并在将溶液冷却至 0℃, 然后缓慢加入 MeI(2.51mL, 40.6mmol)和 t-BuONa(4.46g, 46.4mmol)。将反应混合物于 RT 下搅拌 15 小时, 加入 H<sub>2</sub>O(~50mL)并用叔丁基甲基醚(~20mL)清洗水性混合物。用 1 N HCl 将水层酸化至 pH 3, 然后用 EtOAc(~100mL)萃取。用盐水(~50mL)清洗有机层, 以无水 MgSO<sub>4</sub> 进行干燥并浓缩至干得到 N-甲基化化合物 6-6 的胶状泡沫体, 其可直接用于步骤 5 而不须经纯化。

本领域技术人员应了解, 上图解 2 和 3 中通式 IV 的其他二胺中间体, 其中 R<sup>8</sup> 不是甲基, 可在上述步骤 4 中利用适当的 R<sup>8</sup>-X 代替碘化甲基(CH<sub>3</sub>I)制备而得, 其中 X 为离去基, 例如 Cl、Br、I、甲磺酸酯(mesylate)、对甲苯磺酸酯(tosylate)、三氟甲磺酸酯(triflate)等。

#### 步骤 5:

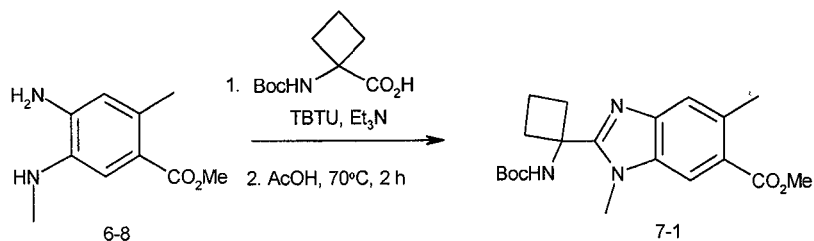
将得自步骤 4 的甲基化衍生物 6-6(~8mmol)的 MeOH(10mL)和 HCl(8 N, 15mL)溶液于 70℃ 下搅拌 20 小时。在真空下蒸发溶剂并将残留物在 NaHCO<sub>3</sub> 饱和水溶液(20mL)和 EtOAc(50mL)之前分配。用盐水清洗有机层, 利用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥并浓缩得到甲酯 6-7 的橙色固体(1.54g), 其可用于步骤 6 中不须经纯化。

#### 步骤 6:

将得自步骤 5 的粗甲酯 6-7(1.54g, 6.7mmol)的 MeOH(30mL)溶液在催化氢化条件下利用 Pd/C(10%, 150mg)于 H<sub>2</sub> 气压下在 RT 下处理 2 小时。将反应混合物利用 Celite 过滤并浓缩得到 4-氨基-2-甲基-5-(甲基氨基)苯甲酸甲酯 6-8 的紫色固体(1.33g), 其已经足够纯化(由 NMR 证实)不需再纯化而使用。

### 实施例 7

2-(1-叔-丁氧基羰基氨基环丁基)-3,6-二甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲酯

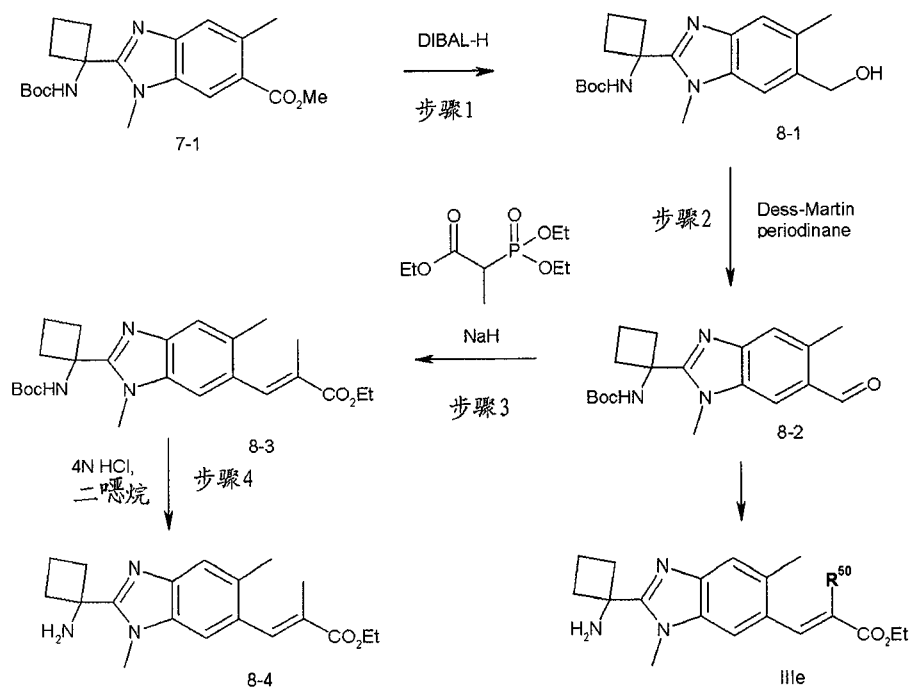


将 1-((1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基)环丁烷羧酸(1.40g, 6.5mmol)溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (45mL)中并和 TBTU 于  $\text{Et}_3\text{N}$  存在下反应 30 分钟以预活化该酸。将得自实施例 6 的 4-氨基-2-甲基-5-(甲基氨基)苯甲酸甲酯 6-8(1.33g, 6.85mmol)的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10mL)溶液于 30 分钟期间缓慢加入并持续搅拌反应混合物 20 小时。将反应混合物浓缩至干并将残留物再溶解在  $\text{AcOH}$ (10.0mL)中并在  $70^\circ\text{C}$  下搅拌 2 小时以达到苯并咪唑环的环化作用。将反应混合物浓缩至干并将残留物溶解在  $\text{EtOAc}$ (~250mL)中,用  $\text{NaHCO}_3$  饱和水溶液( $2 \times 100\text{mL}$ )和盐水(100 ml)萃取。将有机层用无水  $\text{MgSO}_4$  干燥并蒸发至干。利用快速柱色谱法(利用溶剂梯度从 40% 至 50%  $\text{EtOAc}$  于己烷中)纯化残留物,以得到纯的 2-(1-叔-丁氧基羰基氨基环丁基)-3,6-二甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲酯 7-1 的米色固体(1.41g, 55% 收率)并回收未反应的二胺基起始物质。

利用本领域技术人员熟知的标准试剂将 2-(1-叔-丁氧基羰基氨基环丁基)-3,6-二甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲酯 7-1 转化成图解 1 中得通式 III 的胺中间体。该试剂包括(但不限于)三氟醋酸,  $\text{HCl}$  在二噁烷中得溶液等。图解 1 中通式 III 的相应胺中间体利用实施例 4 的方法可再制成图解 1 中通式 I 的抑制剂。

### 实施例 8

(E)-3-[2-(1-氨基-环丁基)-3,6-二甲基-3H-苯并咪唑-5-基]-2-甲基-丙烯酸乙基酯



### 步骤 1:

将得自实施例7的2-(1-叔-丁氧基羰基氨基环丁基)-3,6-二甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸甲酯 7-1(1.41g, 3.8mmol)溶解在 THF(40mL)中并将溶液冷却至 0℃。将 DIBAL-H(18mL, 1 M 溶于 THF 中, 18mmol)溶液缓慢加入并在 0℃ 下将反应混合物搅拌 1 小时, 之后于 50℃ 搅拌 4 小时。将反应混合物冷却至 RT。将酒石酸钾钠(1 M, 50mL)溶液极为缓慢地加入并在 RT 下持续缓慢搅拌 1 小时。在真空中浓缩该溶液以除去大部分的 THF 并用 EtOAc(~200mL)萃取。用 NaHCO<sub>3</sub> 饱和水溶液(50mL)和盐水(50mL)清洗有机层、用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥并浓缩至干。利用快速柱色谱法纯化残留物, 其溶剂梯度从己烷中 50% EtOAc 至纯 EtOAc 然后至 EtOAc 中 3% MeOH, 以得到纯醇 8-1 的黄色固体(1.09g, 84% 收率)。

### 步骤 2:

将得自步骤 1 的醇 8-1(1.09g, 3.16mmol)和 Dess-Martin periodinane(1.70g, 4.0mmol)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40mL)溶液于 RT 下搅拌 2 小时。在真空下将溶剂蒸发并利用快速柱色谱法纯化残留物, 使用 EtOAc: 己烷(1:1 比), 以得到纯的醛 8-2(605mg, 56% 收率)。

### 步骤 3:

将三乙基-2-膦酰基丙酸酯(0.228mL, 1.06mmol)的 THF(5.4mL)溶液冷却至 0℃ 并加入 NaH(42.5mg, 于油中 60%, 1.06mmol)。在 0℃ 下搅拌该混合物 30 分钟, 然后缓慢加入得自步骤 2 的醛 8-2(300mg 溶于 3mL 的 THF,

0.874mmol)溶液,并在 RT 下持续搅拌 20 小时。用 EtOAc(~100 ml)稀释该混合物并用 NaHCO<sub>3</sub> 饱和水溶液(2 × 30mL)和盐水(30mL)清洗。将有机层用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥并浓缩至棕色残留物,接着利用快速柱色谱法加以纯化,使用的溶剂梯度为从 40%至 60% EtOAc 在己烷中,以得到 N-Boc-被保护的酯 8-3 的黄色泡沫体(85mg, 23% 收率)。

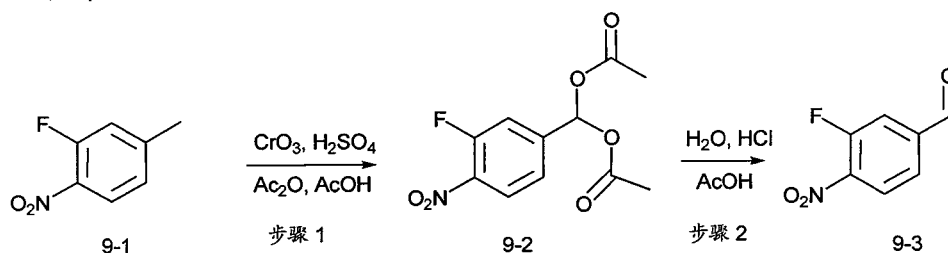
#### 步骤 4:

BOC 保护基的水解可通过加入溶于二噁烷(2mL)的 4 N HCl 并在 RT 中搅拌该溶液 1 小时,定量地完成。在真空下将溶剂蒸发后,分离出纯的 (E)-3-[2-(1-氨基环丁基)-3,6-二甲基-3H-苯并咪唑-5-基]-2-甲基丙烯酸乙酯 8-4 的黄色固体(79mg)。

本领域技术人员应了解,在该方法步骤 3 中使用的三乙基-2-膦酰基丙酸酯可用适当的被取代衍生物代替,以制备上图解中通式 IIIe 的类似物,其中 R<sup>50</sup> 如前文中所定义。此外,甲酯也可利用适当试剂以类似的方法制备。上通式 IIIe 的化合物 8-4 及其类似物可利用实施例 4 的方法再制成图解 1 中通式 I 的抑制剂。

### 实施例 9

#### 3-氟-4-硝基苯甲醛



#### 步骤 1:

在双颈烧瓶(装有内温度计)中于-10℃下加入冰 AcOH(252mL)、醋酸酐(252.0mL)和 2-氟-4-甲基-1-硝基苯 9-1(25.0g, 161mmol)。将浓硫酸(40mL)于 5 分钟期间滴加入该冷溶液中,接着极为缓慢地加入氧化铬(VI)(45g, 450mmol); 加入的速率必须极为缓慢(~1.5 小时)以维持温度在 10℃ 以下。在加入 CrO<sub>3</sub> 时,清澈的无色溶液变成琥珀色,并在添加结束后变成深棕色。在添加完成之后,再搅拌该反应混合物 45 分钟(HPLC 分析显示反应完成~70%)。将类似焦油的部分悬浮液倒入冰中(1.6 L)且用 H<sub>2</sub>O 稀释得到的泥状物,最多不超过总量 3 L,在该点时产物将开始沉淀。在过滤之后,用冷

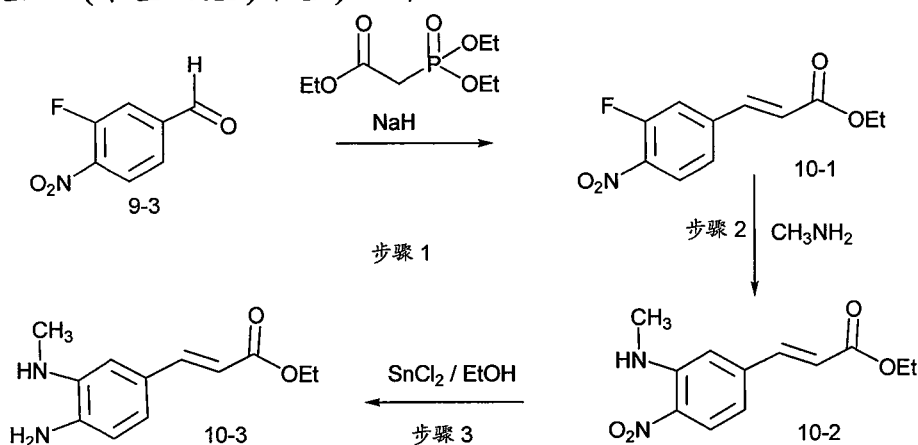
H<sub>2</sub>O 清洗米色固体以得到白色固体。然后将该固体悬浮在冷 2% NaHCO<sub>3</sub>(250mL)溶液中, 过滤并再用冷 H<sub>2</sub>O 清洗, 以得到二乙酸酯 9-2(22g, 含有一些未反应的起始物质)的白色固体, 可用于步骤 2 中。

### 步骤 2:

在螺旋盖样品瓶中, 将得自步骤 1 的二乙酸酯 9-2(1.0g, 3.7mmol)溶解在冰醋酸(10.0mL)中, 接着加入 H<sub>2</sub>O(1.0mL)和浓 HCl(1.0mL)。将得到的部分可溶性混合物于 115℃加热 45 分钟。在真空下除去大部分溶剂以得到胶状残留物, 将剩余酸和 H<sub>2</sub>O 与 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-己烷共沸两次, 以得到期望的半纯 3-氟-4-硝基苯甲醛 9-3 的黄色固体(600mg)。该化合物再利用快速柱色谱法(使用 20% EtOAc 在己烷中作为洗脱液)纯化, 以除去少量未反应的 2-氟-4-甲基-1-硝基苯 9-1(~35% 总收率)。

## 实施例 10

### (E)-3-(4-氨基-3-(甲基氨基)苯基)丙烯酸乙酯



### 步骤 1:

将 NaH(在油中 60% 分散体, 314mg, 7.84mmol)于 0℃下加到三乙基膦酰基乙酯(1.37mL, 6.90mmol)的 THF(13mL)溶液中, 并将混合物搅拌 30 分钟。在该期间之后, 加入得自实施例 9 的 3-氟-4-硝基苯甲醛 9-3(1.06g, 6.27mmol)并在室温下持续搅拌 16 小时。通过加入 H<sub>2</sub>O(20mL)使该反应停止并将产物萃取至 EtOAc(2 × 100mL)中。用盐水清洗合并的有机层, 用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥并浓缩以得到肉桂酸酯 10-1 的浅橙色固体, 以可用于步骤 2 中, 不需经过纯化。

本领域技术人员应了解, 在肉桂酸双键上带有各种取代基的类似物的制备可利用适当的取代基衍生物代替本方法中使用的三乙基膦酰基乙酯或

利用适当酮类代替醛 9-3 而进行。此外，肉桂酸甲酯也可用类似方法使用适当试剂来制备。

### 步骤 2:

将得自步骤 1 的肉桂酸酯 10-1 (~ 6.27mmol) 和甲基胺 (2 M 在 THF 中, 6.3mL, 12.5mmol) 溶解在 DMSO (6mL) 中并在室温下搅拌反应混合物 2 小时。自那段反应期间之后, 用 EtOAc (100mL) 稀释该混合物并用 H<sub>2</sub>O (3 × 30mL) 和盐水 (50mL) 清洗有机层, 用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥并浓缩, 得到粗甲基氨基中间体 10-2 的橙色固体。该产物可用于步骤 3 中, 不须经过纯化。

本领域技术人员应了解, 上图解 2 和 3 中通式 IV 的其他二胺中间体, 其中 R<sup>8</sup> 不是甲基, 可利用适当的 R<sup>8</sup>-NH<sub>2</sub> 代替步骤 2 中的甲基胺 (CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>) 而进行。

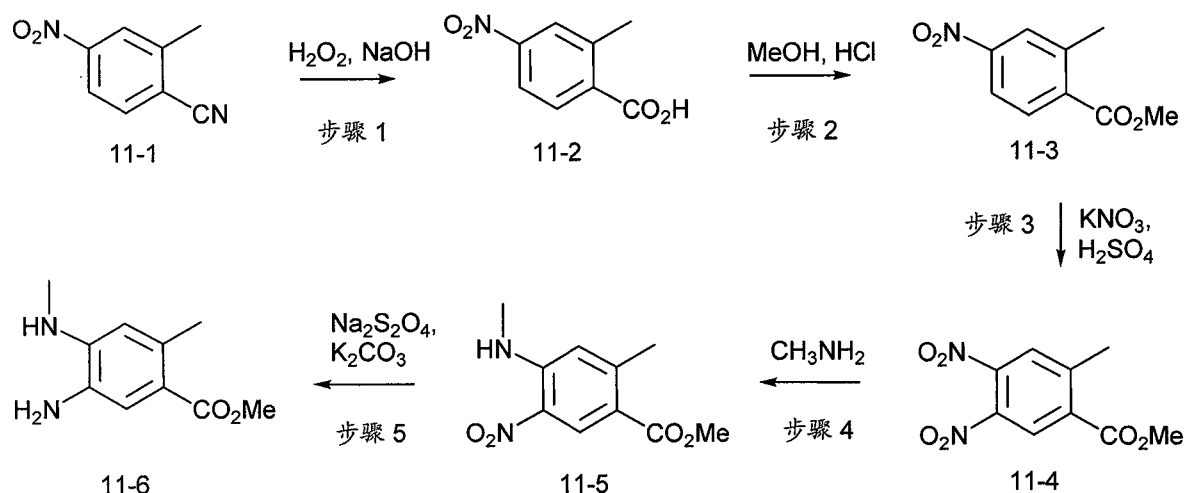
### 步骤 3:

将得自步骤 2 的 3-甲基氨基-4-硝基肉桂酸酯 10-2 (2-2, ~ 150mg) 和 SnCl<sub>2</sub> 二水合物 (950mg, 4.2mmol) 溶解在乙醇 (10mL) 中并在 80°C 下搅拌反应混合物 20 小时。将混合物冷却至室温并浓缩至干。将残留物溶解在乙酸乙酯 (100mL) 中并缓慢加到 NaHCO<sub>3</sub> 饱和水溶液中并搅拌 30 分钟。之后用冰的冷盐水萃取有机层, 用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥并在减压下除去溶剂。利用快速柱色谱法 (使用梯度从 70% 至 60% 的己烷于乙酸乙酯中) 纯化残留物得到 (E)-3-(4-氨基-3-(甲基氨基)苯基)丙烯酸乙酯 10-3 的黄色固体 (100mg)。

(E)-3-(4-氨基-3-(甲基氨基)苯基)丙烯酸乙酯可依照实施例 3 或 7 的方法转化成图解 1 中通式 III 的胺衍生物, 并使用实施例 4 的方法再制成图解 1 中通式 I 的抑制剂。

## 实施例 11

### 5-氨基-2-甲基-4-甲基氨基苯甲酸甲酯

**步骤 1:**

将 2-甲基-4-硝基苄腈 11-1(2.53g, 15.6mmol)于 NaOH 水溶液(10% $m$  31.0mL)和  $H_2O_2$  水溶液(10%, 16mL) 中的溶液于回流下搅拌 2.5 小时。冷凝器中的水循环停止 5-10 分钟(以除去溶解氨)之后并恢复水流并再持续回流 1.5 小时。将反应混合物冷却至 RT, 一滴滴加入 HCl(浓)直到 pH 为  $\sim 3$ , 此时羧酸 11-2 会以橙色固体沉淀出来(3.60g)。该羧酸可用在步骤 2 中, 不须经纯化。

**步骤 2:**

将得自步骤 1 的酸 11-2(3.60g, 15.6mmol)的 MeOH(30mL)和 HCl(4 N HCl 于二噁烷中, 2.0mL)的溶液加热至回流 48 小时。在真空中将溶剂蒸发至干, 并将得到的残留物再溶解在 EtOAc(200mL)中。将该溶液利用  $NaHCO_3$  饱和水溶液(100mL)和盐水(100mL)清洗, 用  $MgSO_4$  干燥并蒸发至干, 得到酯中间体 11-3 的黄色固体(2.38g)。该物质可用在步骤 3 中, 不需经过纯化。

**步骤 3:**

将  $KNO_3$ (760mg, 7.5mmol)非常缓慢地加到得自步骤 2 且经过预冷至  $0^\circ C$  的酯 11-3(1.27g, 6.5mmol)的  $H_2SO_4$ (浓, 13.0mL)溶液中。搅拌几分钟之后, 除去冰浴并在 RT 下搅拌反应混合物 20 小时。之后将反应混合物缓慢倒入冰 ( $\sim 50mL$ )上并搅拌直到冰溶解为止并将期望的二硝基产物 11-4 沉淀出来并过滤( $\sim 1.55g$  的淡黄色且微湿固体)。该化合物可这样用于步骤 4 中。

**步骤 4:**

向得自步骤 3 的二硝基中间体 11-4(1.55g, 6.45mmol)的 THF(15.0mL)溶液中于  $0^\circ C$  下加入甲基胺溶液(2 M 于 THF 中, 15.2mL, 32.3mmol), 将冰浴除去并在 RT 下搅拌反应混合物 1.5 小时。将溶液浓缩以除去一些 THF, 之

后用 EtOAc (~ 100mL) 稀释。利用 H<sub>2</sub>O (~ 50mL) 和盐水 (~ 50mL) 清洗有机层，用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥并浓缩得到甲基氨基中间体 11-5 的橙色固体 (1.26g)。该化合物可用于步骤 5 中不需再纯化。

本领域技术人员应了解，在上图解 2 和 3 中的通式 IV 的其他二胺中间体，其中 R<sup>8</sup> 不是甲基，可利用适合的 R<sup>8</sup>-NH<sub>2</sub> 代替上述步骤 4 中的甲基胺 (CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>) 而制备。

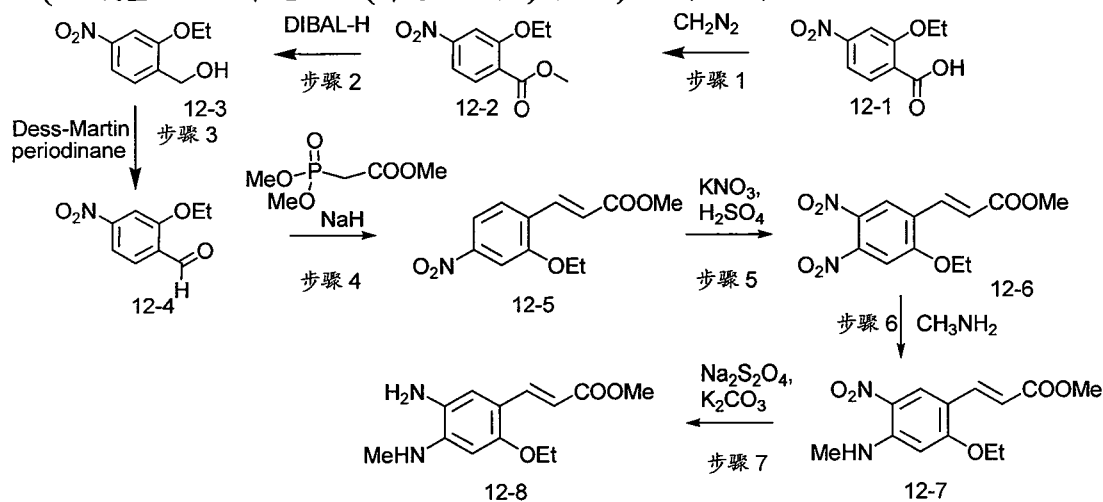
### 步骤 5:

向得自步骤 4 的甲基氨基衍生物 11-5 (1.25g, 5.58mmol) 的 EtOH-H<sub>2</sub>O (110mL, 1:1 比) 溶液中加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.62g, 33.5mmol) 和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>，并在 RT 下将混合物搅拌 3 小时。加入更多 H<sub>2</sub>O (~ 30mL) 并在真空中浓缩混合物以除去大部分 EtOH。之后利用 EtOAc (~ 200mL) 稀释反应混合物并用盐水分离并萃取出有机层。将有机层用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥并在真空中浓缩得到 5-氨基-2-甲基-4-(甲基氨基) 苯甲酸甲酯 11-6 (927mg, 86% 收率) 的棕色固体。

化合物 11-6 可依照实施例 3 或 7 的方法转化为图解 1 中通式 III 相应的胺中间体，其中 R<sup>6</sup> 为 CH<sub>3</sub> 且 R<sup>5</sup> 为 -COOCH<sub>3</sub>。这些胺中间体可依照实施例 8 中方法再转化成图解 1 中通式 III 的胺中间体，其中 R<sup>6</sup> 为 CH<sub>3</sub> 且 R<sup>5</sup> 为 -CH=C(R<sup>50</sup>)-COOR。图解 1 中的通式 III 所有胺中间体可利用实施例 4 的方法再制成图解 1 中通式 I 的抑制剂。

## 实施例 12

### (E)-3-(5-氨基-2-乙氧基-4-(甲基氨基) 苯基) 丙烯酸甲酯



### 步骤 1:

将 2-乙氧基-4-硝基苯甲酸 12-1 (1.56g; 7.38mmol) 溶解在甲醇 (15mL) 中



并将得到的溶液于 0℃ 下搅拌。将叠氮甲烷的乙醚溶液缓慢地加入直到溶液持续呈黄色并再搅拌 20 分钟。将溶剂蒸发得到甲酯 12-2 的灰黄色固体 (1.66g, 定量), 其可用于步骤 2, 不需再纯化。

#### 步骤 2:

将得自步骤 1 的酯 12-2 (1.60g; 7.10mmol) 溶解在无水甲苯中并将溶液在氮气中冷却至 -78℃。将二异丁基铝氢化物的四氢呋喃 (1 M; 8mL; 8mmol) 溶液加入并让反应混合物加温至环境温度。1 小时后以及再 1.5 小时后将另外两份 DIBAL-H 以该方式 (7 及 10mL) 加入。最后一次加入后 0.5 小时, 将反应冷却至 0℃ 并缓慢加入 1 N HCl (25mL) 并强力搅拌该混合物 0.5 小时。之后将有机溶剂蒸发并用乙酸乙酯 (2 × 50mL) 萃取水性残留物并用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 清洗。之后将合并的萃取物利用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并蒸发得到醇 12-3 的灰黄色纤维固体 (1.40g; 定量), 其可这样用于步骤 3 中。

#### 步骤 3:

将 1,1,1-三(乙酰基氧基-1,1-二氢-1,2-苯并间二氧杂环戊烯-3-(1H)-酮 (Dess-Martin periodinane) (2.32g; 5.47mmol) 的二氯甲烷 (40mL + 5mL 清洗) 混浊溶液加到得自步骤 2 的醇 12-3 (0.98g; 4.97mmol) 的 DCM (40mL) 搅拌溶液中并在环境温度下氮气下搅拌该反应。4 小时之后, 加入饱和 NaHCO<sub>3</sub>/10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1:1, 160mL) 并强力搅拌该混合物直到相层清晰 (约 0.5 小时)。将有机相分离, 并用二氯甲烷 (50mL) 萃取水相并用饱和 NaHCO<sub>3</sub> (2 × 150mL) 清洗。之后将合并的有机相用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并蒸发产生醛 12-4 的灰黄色固体 (960mg; 99%), 其可这样用于步骤 4 中。

#### 步骤 4:

将氢化钠 (95% 干粉末; 158mg; 6.25mmol) 悬浮在无水 THF (10mL) 溶液中并于 0℃ 下氮气中加入三甲基膦酰基乙酸酯 (0.945mL; 5.84mmol) 得到无法搅拌的白色固体物质。然后滴加入得自步骤 3 的醛 12-4 (950mg; 4.87mmol) 的 THF (7mL + 3mL 清洗) 溶液, 得到黄色且白色固体缓慢溶解。加完之后, 将反应加温至环境温度。15 小时之后, 将混浊的反应混合物蒸发成淡黄色固体, 其可用乙酸乙酯 (2 × 50mL) 萃取并用饱和 NaHCO<sub>3</sub> (3 × 75mL) 清洗。将合并的萃取物用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并蒸发得到肉桂酸酯 12-5 的淡黄色固体 (1.212g; 99%) 其可用于步骤 5 中, 不需再纯化。

本领域技术人员应了解, 在该方法中所用的三甲基膦酰基乙酸酯可被

适当的取代的衍生物代替，以制备在肉桂酸酯双键上带有各种取代基的类似物。

#### 步骤 5:

将得自步骤 4 的 4-硝基-2-乙氧基肉桂酸酯 12-5(303mg, 1.206mmol)溶解在浓硫酸(3mL)中并将溶液冷却至 0°C。将硝酸钾(128mg, 1.27mmol)加入并将混合物于室温下搅拌 3.5 小时。完成之后将反应混合物倒在冰上并利用过滤将沉淀固体收集起来。用水清洗粗产物 12-6，在真空下干燥并不需纯化而用于步骤 6(390mg)中。

#### 步骤 6:

将得自步骤 5 的二硝基衍生物 12-6(390mg)溶解在 THF(3mL)中并加入甲基胺的 THF 溶液(溶液于 THF 中 2 M, 3.02mL)。搅拌 30 分钟之后，在减压下除去挥发物且橙色固体 12-7 可这样用于步骤 7 中。

本领域技术人员应了解，在上图解 2 和 3 通式 IV 的其他二胺中间体，其中 R<sup>8</sup> 不是甲基，可利用适合的 R<sup>8</sup>-NH<sub>2</sub> 代替上述步骤 6 中的甲基胺(CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>) 而制备。

#### 步骤 7:

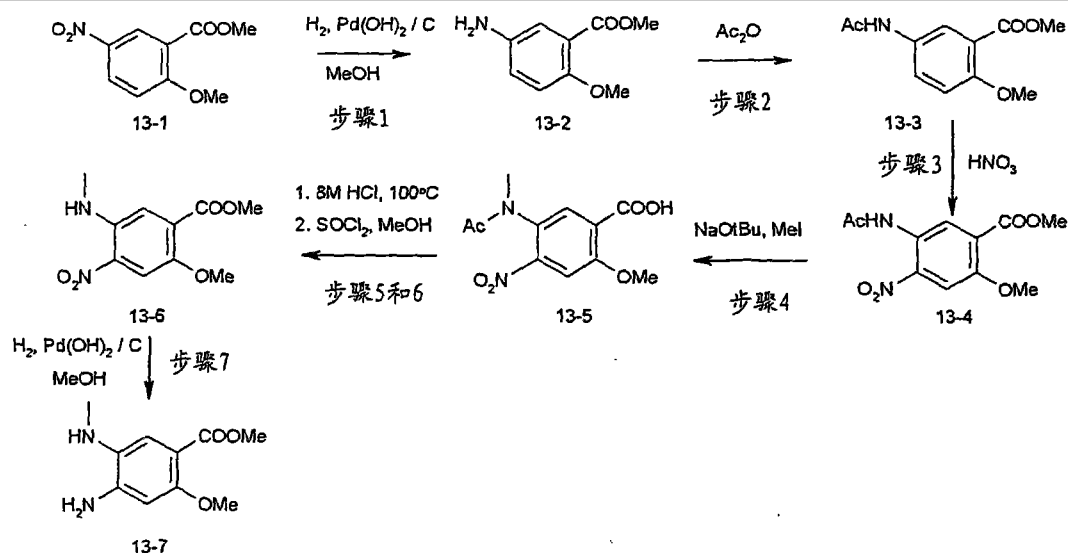
将得自步骤 6 的硝基芳烃 12-7 悬浮在 EtOH(12mL)和水(12mL)的混合物中并加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.00g, 6 当量)，接着加入亚硫酸氢钠(1.26g, 6 当量)。在室温下搅拌该混合物 4 小时并在减压下除去 EtOH。用 EtOAc 萃取残留物并用盐水清洗有机相并干燥(MgSO<sub>4</sub>)。除去溶剂并用快速色谱法纯化残留物(50 至 75% EtOAc 于己烷中)得到(E)-3-(5-氨基-2-乙氧基-4-(甲基氨基)苯基)丙烯酸甲酯 12-8(162mg)。

可利用描述在实施例 3 或 7 的方法将(E)-3-(5-氨基-2-乙氧基-4-(甲基氨基)苯基)丙烯酸甲酯 12-8 转化成实施例 1 中通式 III 的胺中间体并利用实施例 4 的方法再制成图解 1 中通式 1 的抑制剂。

本领域技术人员也应知道，图解 1 中通式 I 的该抑制剂，其中 R<sup>6</sup> 为 -OCH<sub>3</sub> 且 R<sup>5</sup> 为 -CH=C(R<sup>50</sup>)-COOR 可利用实施例 12 的方法制备，用相同于化合物 12-1 的前体开始制备，除了其中该乙氧基被甲氧基代替。

### 实施例 13

#### 4-氨基-2-甲氧基-5-(甲基氨基)苯甲酸甲酯



### 步骤 1:

将 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯 13-1(6.21g, 29.4mmol) 悬浮在 MeOH(100mL)中并加入 20%  $Pd(OH)_2/C$ (500mg)。在氢气下(1atm)搅拌该混合物 18 小时。利用过滤将催化剂除去并在减压下将溶剂蒸发, 得到化合物 13-2(5.256g)的残留物, 其可这样用于步骤 2 中。

### 步骤 2:

将得自步骤 1 的苯胺 13-2(5.23g)溶解在 THF(50mL)中并加入醋酸酐(2.984g)。在室温下搅拌该混合物过夜。在减压下将白色悬浮液浓缩成白色泥浆, 加入叔丁基甲基醚(TBME, 20mL)并在搅拌时缓慢加入己烷(100mL)。之后将悬浮液再搅拌 2 小时并利用过滤将固体收集起来。用己烷清洗产物 13-3 并在空气中干燥(6.372g)。

### 步骤 3:

将 90% 硝酸(9mL)用水(9mL)稀释并冷却至  $0^\circ C$ 。将得自步骤 2 的该酰苯胺(anilide)化合物 13-3(5.905g)一次性加入并在冰水浴中搅拌该混合物 30 分钟。之后将反应混合物滴加到冰水(700mL)中并利用过滤将沉淀的黄色固体收集起来, 用水清洗并在空气中干燥。 $^1H$  NMR 显示出该橙色固体(5.907g)由 2:1 混合物所组成。由上得到的水性滤液利用 EtOAc 萃取, 得到另外的 1g 物质, 并和第一次得到的合并, 接着利用快速色谱法在硅胶上使用 0.1%EtOAc 的  $CHCl_3$  溶液作为洗脱液进行纯化。得到橙色固体 13-4(4.11g)(一种异构体)。

### 步骤 4:

将得自步骤 3 的硝基酰苯胺 13-4(3.580g)溶解在 THF(50mL)种并将溶液

在冰中冷却。碘甲烷(4.155mL, 66.7mmol, 5 当量)和叔丁氧化钠(6.414g, 66.7mmol, 5 当量)分两部分以 3.5 小时间隔加入。在第二次加入后于室温下持续再搅拌 20 小时。在减压下将 THF 蒸发并加入水(100mL)。用 TBME(100mL)清洗深红色溶液。用浓 HCl 酸化水相并用 EtOAc(2 × 100mL)萃取。将合并的有机萃取液干燥并浓缩得到化合物 13-5 的深红色粉末(3.78g), 其可直接用于步骤 5 中。

本领域技术人员应了解, 上图解 2 和 3 中通式 IV 的其他二胺中间体, 其中 R<sup>8</sup> 不是甲基, 可在上述步骤 4 中利用适当的 R<sup>8</sup>-X 代替碘化甲基(CH<sub>3</sub>I)而制备, 其中 X 为离去基, 例如 Cl、Br、I、甲磺酸酯(mesylate)、对甲苯磺酸酯(tosylate)、三氟甲磺酸酯(triflate)等。

#### 步骤 5:

将得自步骤 4 的游离羧酸 13-5(3.75g)悬浮在 8 M HCl(100mL)中并将混合物于 100℃搅拌 8 小时。冷却至室温下, 在真空中蒸发挥发物并将残留物与 MeOH 进行共蒸发三次。

#### 步骤 6:

将得自步骤 5 的残留物再悬浮在 MeOH(100mL)中并在冰水中冷却。将亚硫酸氯(5.10mL, 5 当量)滴加入并在 65℃下搅拌该悬浮液 4 小时。在减压下除去挥发物并将残留物 13-6 和 MeOH(100mL)且之后和甲苯(2 × 100mL)进行共蒸发两次。

#### 步骤 7:

然后将得自步骤 6 的残留物 13-6 溶解在 MeOH(200mL)中, 加入 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C(500mg), 并将混合物在 1atm 氢气下搅拌过夜。之后利用过滤将催化剂除去, 并将溶液蒸发至干。将残留物溶解在 EtOAc 中并用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液清洗该溶液并干燥(MgSO<sub>4</sub>)。将溶剂除去得到固体, 悬浮在 TBME(50mL)中并加热至 60℃30 分钟。然后将等体积的己烷缓慢加入该热溶液中并将沉淀的 4-氨基-2-甲氧基-5-(甲基氨基)苯甲酸甲酯 13-7 利用过滤收集起来, 用 TBME-己烷清洗并干燥(2.00g)。

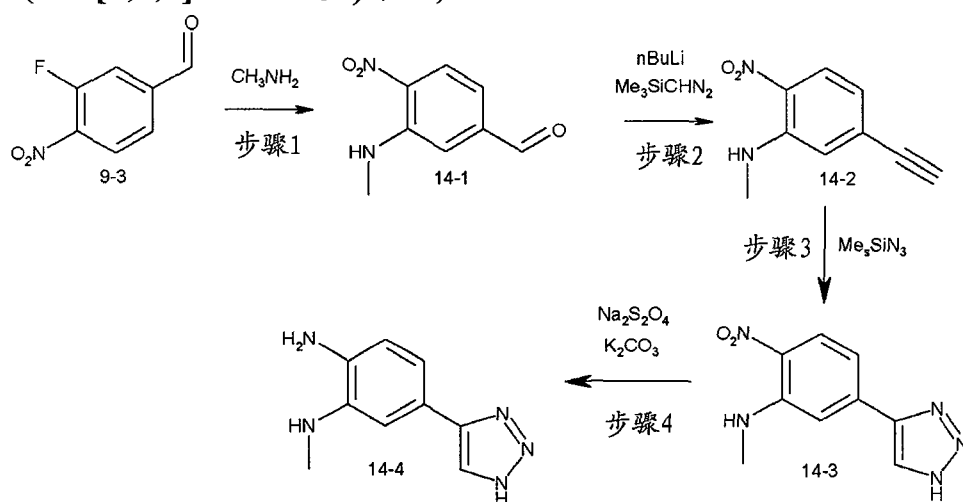
4-氨基-2-甲氧基-5-(甲基氨基)苯甲酸甲酯 13-7 可依照实施例 3 或 7 的方法转化成图解 1 中通式 III 的相应的胺中间体。这些胺中间体可依循实施例 8 的方法再转化成图解 1 中通式 III 的胺中间体, 其中 R<sup>5</sup> 为 -OCH<sub>3</sub> 且 R<sup>6</sup> 为 -CH=C(R<sup>50</sup>)-COOR。图解 1 中通式 III 的所有这些胺中间体, 可利用实施

例 4 的方法再制成图解 1 中通式 I 的抑制剂。

本领域技术人员应了解实施例 13 的方法可用于得自实施例 12 的化合物 12-2 或其类似物，其中该乙氧基被甲氧基代替，以产生图解 2 或 3 中的通式 IV 的二胺前体，其中  $R^6$  为  $OCH_3$  或  $OEt$ 。该二胺前体也可依照实施例 3 或 7 的方法转化成图解 1 中通式 III 的胺中间体，并利用实施例 4 的方法再制成图解 1 中通式 I 的抑制剂。

## 实施例 14

### $N^2$ -甲基-4-(1H-[1,2,3]三唑-4-基)苯-1,2-二胺



#### 步骤 1:

将得自实施例 9 的 3-氟-4-硝基苯甲醛 9-3(2.0g, 11.8mmol)溶解在 THF(30mL)中并将过量的甲基胺(2 M 溶于 THF, ~21mL, 42mmol)加入。将反应混合物于 RT 下搅拌直到由 HPLC 确认完全转化为止(~2-3 小时)。然后将混浊溶液蒸发至橙色固体，用乙酸乙酯( $2 \times 50mL$ )萃取并用 1 N HCl(震荡直到深红勃根地色(burgundy colour)消散为止; 100mL)、水(100mL)和盐水(60mL)清洗。将合并的萃取物利用无水  $MgSO_4$  干燥并蒸发得到甲基氨基中间体 14-1 的橙色粉末，其用于步骤 2 中，不需要纯化。

本领域技术人员应了解，在上图解 2 和 3 种的通式 IV 的其他二胺中间体，其中  $R^8$  不是甲基，可利用适当的  $R^8-NH_2$  代替上述步骤 1 中的甲基胺( $CH_3NH_2$ ) 而制备。

#### 步骤 2:

将  $n-BuLi$ (2.5 M 于 THF 中, 14.4mL, 36.0mmol)于无水 THF(60mL)的溶液于  $-78^\circ C$  缓慢加入到 TMS-叠氮甲烷(10% 于己烷中, 18mL, 36.0mmol)的溶

液中。将该混合物于-78℃搅拌30分钟,之后缓慢加入得自步骤1的甲基氨基中间体14-1(2.16g, 12.0mmol, 溶解在2mL THF中)。将反应混合物于-78℃搅拌1小时,之后加温至RT并再搅拌3小时,之后加入H<sub>2</sub>O使反应停止。将粗混合物在NaHCO<sub>3</sub>饱和水溶液(30mL)和EtOAc(60mL)之间分配,再用EtOAc(2×60mL)萃取水层并用盐水清洗合并的有机层,用无水MgSO<sub>4</sub>干燥并浓缩至干。将残留物利用快速柱色谱法(使用20% EtOAc在己烷中作为洗脱液)纯化得到期望的炔14-2的淡棕色固体(445mg, ~21%收率)。

### 步骤3:

在厚壁压力管中,将得自步骤2的炔14-2(260mg, 1.48mmol)溶解在无水DMSO(6.0mL)中并将TMS-叠氮化物(0.392mL, 2.96mmol)加入。将反应加热至140℃2小时,然后冷却并用EtOAc(50mL)萃取并用盐水(2×50mL)清洗。将有机层用无水MgSO<sub>4</sub>干燥并蒸发获得粗三唑14-3的黄棕色固体,其用于步骤4中不需再纯化。

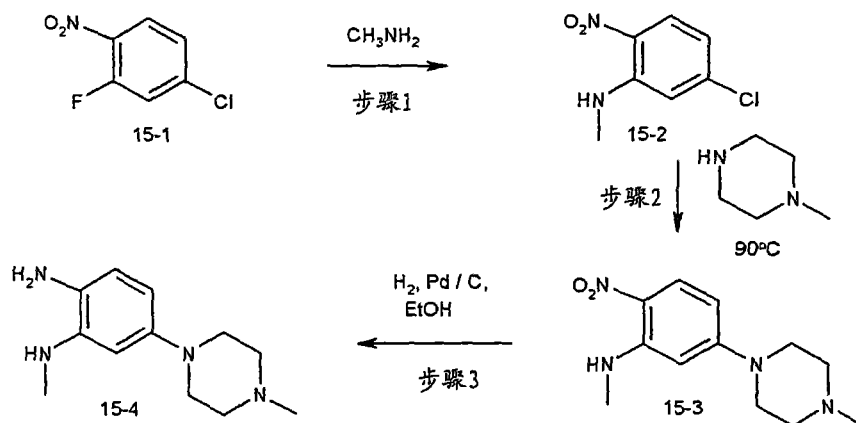
### 步骤4:

将得自步骤3的粗三唑中间体14-3(~1.10mmol)溶解在EtOH(10mL)和H<sub>2</sub>O(6mL)中得到起始物的一些沉淀,将K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.91g, 6.58mmol)和亚硫酸氢钠(1.15g, 6.58mmol)加入并将反应混合物于RT下搅拌2小时。之后用EtOAc(50mL)萃取反应混合物,利用H<sub>2</sub>O(50mL)和盐水(30mL)清洗有机层,用无水MgSO<sub>4</sub>干燥并蒸发得到棕色胶质,其含有N<sup>2</sup>-甲基-4-(1H-[1,2,3]三唑-4-基)苯-1,2-二胺14-4(于其他次要产物之中)。

将粗N<sup>2</sup>-甲基-4-(1H-[1,2,3]三唑-4-基)苯-1,2-二胺不须经纯化而依照实施例3或7的方法转化成图解1中通式III的相应的胺中间体,再利用实施例4的方法进一步制成图解1中通式I的抑制剂。

## 实施例15

### N<sup>2</sup>-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺



### 步骤 1:

向 4-氯-2-氟-1-硝基苯 15-1(1.18g, 6.72mmol)的 DMSO(7mL)溶液中加入甲基胺(2 M 溶于 THF 中, 13.6mL, 26.9mmol)的溶液并在 RT 下搅拌该反应混合物 24 小时。用 EtOAc (~ 300mL)稀释该溶液, 用 H<sub>2</sub>O(3 × 50mL)和盐水(50mL)清洗有机层, 用无水 MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩得到甲基氨基衍生物 15-2 的黄色固体(1.19g)。将粗物质用在步骤 2 中, 不需再纯化。

本领域技术人员应了解, 在上图解 2 和 3 中的通式 IV 的其他的二胺中间体, 其中 R<sup>8</sup> 不是甲基, 可利用适当的 R<sup>8</sup>-NH<sub>2</sub> 代替上述步骤 1 中的甲基胺(CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>) 而制备。

### 步骤 2:

将得自步骤 1 的甲基氨基衍生物 15-2(105mg, 0.56mmol)和 N-甲基哌嗪(0.5mL)的混合物加热至 90°C 并搅拌 3 小时, 之后在 RT 下再搅拌 15 小时。将反应混合物用 EtOAc (~ 50mL)稀释并用 H<sub>2</sub>O(3 × 10mL)和盐水(20mL)清洗有机层, 用无水 MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩得到哌嗪衍生物 15-3 的黄色固体(140mg), 其用在步骤 3 中不用再纯化。

本领域技术人员应了解带有其他取代基的哌嗪衍生物可在上述步骤 2 中用来代替 N-甲基哌嗪, 以制备用于形成式(I)的其他化合物的中间体。

### 步骤 3:

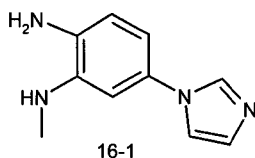
在得自步骤 2 的哌嗪衍生物 15-3(140mg)的 EtOH(6mL)溶液中加入 Pd/C(10%, 25mg)并在 H<sub>2</sub> 气下于 RT 中搅拌该混合物 15 小时。将混合物过滤并将溶液蒸发得到相当纯的期望产物 N<sup>2</sup>-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺 15-4 的紫色油 (133mg)。

将 N<sup>2</sup>-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯-1,2-二胺 15-4 不需再纯化而依照实施例 3 或 7 的方法转化成图解 1 中通式 III 的相应的胺中间体, 并再利用实施

例 4 的方法制成图解 1 中通式 I 的抑制剂 1。

### 实施例 16

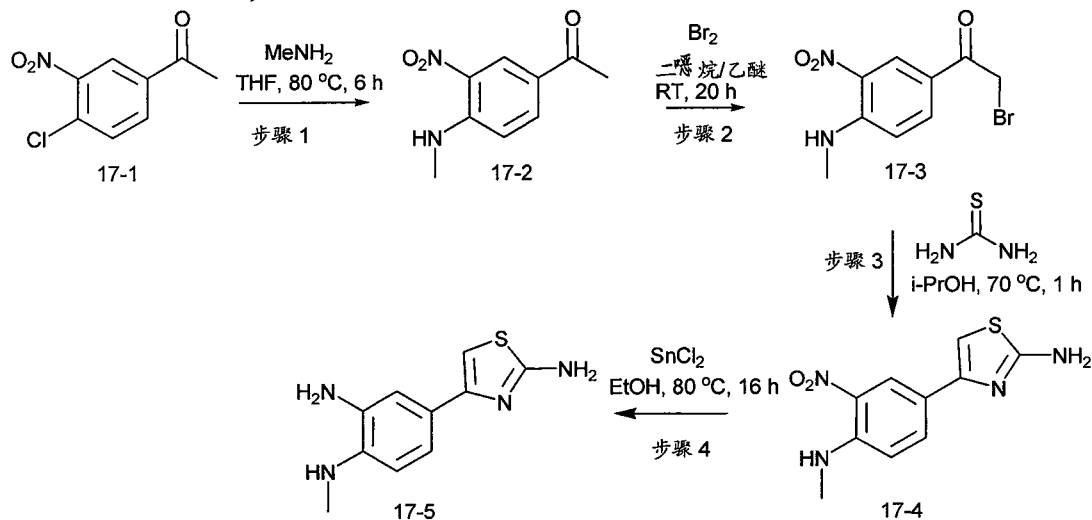
#### 4-咪唑-1-基-N<sup>2</sup>-甲基苯-1,2-二胺



利用实施例 15 的方法制备 4-咪唑-1-基-N<sup>2</sup>-甲基苯-1,2-二胺 16-1, 除了在步骤 2 中用咪唑代替 N-甲基哌嗪。4-咪唑-1-基-N<sup>2</sup>-甲基苯-1,2-二胺 16-1 可依照实施例 3 或 7 的方法转化成图解 1 中通式 III 的相应的胺中间体, 并再利用实施例 4 的方法制成图解 1 中通式 I 的抑制剂。

### 实施例 17

#### 4-(2-氨基噻唑-4-基)-N<sup>1</sup>-甲基苯-1,2-二胺



#### 步骤 1:

将 4-氯-3-硝基苯乙酮 17-1 (3.00g, 15.0mmol) 和甲基胺 (15.0mL, 2 M 溶于 THF, 30.0mmol) 的混合物放在密封压力管中并在 80 °C 下搅拌 6 小时及在 RT 下搅拌 20 小时。将反应混合物浓缩至干, 并利用快速柱色谱法纯化残留物 (使用 20-30% 己烷于 EtOAc 中), 以分离出期望的纯产物 17-2 的橙色固体 (980mg, 34% 收率)。

本领域技术人员应了解, 在上图解 2 和 3 中的通式 IV 的其他二胺中间体, 其中 R<sup>8</sup> 不是甲基, 可利用适当的 R<sup>8</sup>-NH<sub>2</sub> 代替上述步骤 1 中的甲基胺 (CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>) 而制备。



### 步骤 2:

向得自步骤 1 的 4-甲基氨基-3-硝基苯乙酮中间体 17-2(700mg, 3.6mmol) 的二噁烷:乙醚(10mL, 1:1 比)溶液中缓慢加入  $\text{Br}_2$ (0.20mL, 3.96mmol) 并将反应混合物于 RT 下搅拌 20 小时。将该反应混合物浓缩至干并将残留物再溶解在 EtOAc(200mL) 中。用  $\text{NaHCO}_3$  饱和水溶液( $2 \times 100\text{mL}$ ) 和盐水(100mL) 清洗该溶液, 利用无水  $\text{MgSO}_4$  干燥并浓缩至干, 得到粗溴酮中间体 17-3(1.0g), 其用于步骤 3, 不需纯化。

### 步骤 3:

将得自步骤 2 的溴酮中间体 17-3(1.0g) 和硫脲(548mg, 7.2mmol) 的 i-PrOH(30mL) 溶液于  $70^\circ\text{C}$  搅拌 1 小时。将该混合物冷却至 RT 并将形成的沉淀物过滤, 用二乙醚清洗并干燥得到期望的氨基噻唑中间体 17-4 的橙色固体( $\sim 1.0\text{g}$ )。该化合物用于步骤 4 中不用纯化。

### 步骤 4:

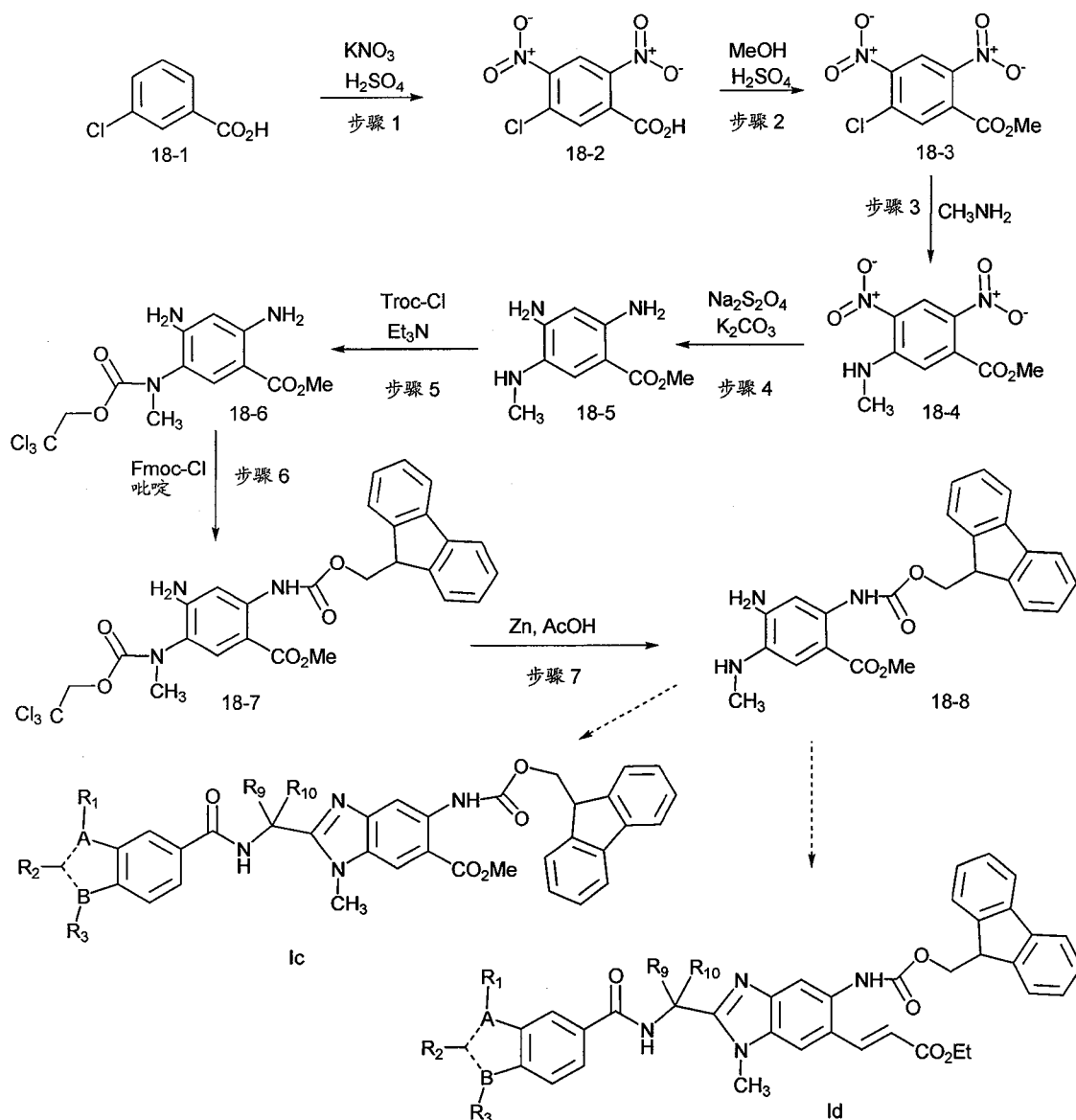
将得自步骤 3 的硝基中间体 17-4(500mg,  $\sim 2\text{mmol}$ ) 和  $\text{SnCl}_2$  二水合物(2.25g, 10mmol) 的 EtOH(15mL) 溶液于  $80^\circ\text{C}$  搅拌 16 小时。将混合物缓慢倒至  $\text{NaHCO}_3$  中并强力搅拌 30 分钟。利用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ( $2 \times 200\text{mL}$ ) 萃取混合物并将合并的有机层利用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并浓缩至干。将残留物利用快速柱色谱法纯化(使用溶剂梯度从 30% 己烷于 EtOAc 中至 100% EtOAc, 然后至 3% MeOH 于 EtOAc 中), 以回收未反应的起始物和纯二胺产物 4-(2-氨基噻唑-4-基)- $\text{N}^1$ -甲基苯-1,2-二胺 17-5(167mg, 38% 收率)。

将 4-(2-氨基噻唑-4-基)- $\text{N}^1$ -甲基苯-1,2-二胺 17-5 依照实施例 3 或 7 的方法转化成图解 1 中通式 III 的相应的胺中间体, 再利用实施例 4 的方法制成图解 1 中通式 I 的抑制剂。

图解 1 中通式 I 的抑制剂或在其制备中的适用中间体, 其氨基噻唑取代基的游离氨基基团, 可利用本领域技术人员已知的方法将其烷基化, 或利用本领域技术人员已知的方法将其乙酰基化, 例如用醋酸酐、乙酰氯等处理。或者在上述步骤 3 中利用适用的 N 被取代的硫脲代替硫脲将得到其中游离氨基基团被取代的中间体。

## 实施例 18

### 4-氨基-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-5-(甲基氨基)苯甲酸甲酯



### 步骤 1:

向间氯苯甲酸 18-1(12.5g, 79.8mmol)的硫酸(100mL)溶液于  $40^\circ\text{C}$  分批缓慢加入硝酸钾(约总量的一半; 22.0g, 218mmol), 同时搅拌(温度维持在低于  $70^\circ\text{C}$ )。之后将溶液缓慢加热至  $105^\circ\text{C}$ , 将剩下的  $\text{KNO}_3$  缓慢加入(将温度维持在低于  $110^\circ\text{C}$ ), 最后将溶液加热至  $130^\circ\text{C}$  15 分钟, 冷却至 RT 并倒到冰上( $\sim 500\text{mL}$ )。将形成的黄色固体过滤, 用水(50mL)清洗、风干 2 小时, 得到期望产物 18-2 和未知副产物以 2:1 混合的混合物 13.25g(67%)。该混合物用于步骤 2 中。

### 步骤 2:

将得自步骤 1 的粗二硝基羧酸 18-2( $\sim 13\text{g}$ )溶解在甲醇(100mL)中并非非常缓慢地加入硫酸(13.0mL), 因为该反应为极放热反应。在回流下搅拌反应混合物 18 小时。将溶液倒至冰上( $\sim 500\text{mL}$ )并用  $\text{EtOAc}$ ( $2 \times 100\text{mL}$ )萃取产

物。将有机层利用 5% NaHCO<sub>3</sub>(3 × 100mL)水溶液清洗,用无水 MgSO<sub>4</sub>干燥并蒸发,得到期望的二硝基甲酯中间体 18-3(9.54g, 69% 收率)。

### 步骤 3:

向上述的二硝基芳基氯化物 18-3(9.5g, 36.5mmol)的 DMF(20mL)溶液于 0℃搅拌加入甲基胺(2 M 溶于 THF, 39.2mL, 74.7mmol)。几分钟之后形成结晶固体,将悬浮液加温至 RT 并持续搅拌 2 小时。将反应混合物于 H<sub>2</sub>O(200mL)和 EtOAc(100mL)之间分配,并用 5% NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100mL)和盐水(3 × 100mL)清洗有机层,用无水 MgSO<sub>4</sub>干燥并将溶剂蒸发至干得到期望产物 18-4 的黄橙色固体(7.09g, 76% 收率)。

本领域技术人员应了解,在上图解 2 和 3 中的通式 IV 的其他二胺中间体,其中 R<sup>8</sup>不是甲基,可利用适当的 R<sup>8</sup>-NH<sub>2</sub>代替上述步骤 3 中的甲基胺(CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>)而制备。

### 步骤 4:

向上面得到的二硝基苯胺中间体 18-4 的 EtOH/H<sub>2</sub>O(100mL, 1:1 比)悬浮液中于强力搅拌下加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10.3g, 74.5mmol),接着分批加入亚硫酸氢钠(13.0g, 74.5mmol)。黄色悬浮液转变成血红色然后黑色,变得更为均质(轻微放热),然后变成双相,并形成白色沉淀。于 RT 下搅拌 30 分钟后,使 EtOH 部分蒸发并用 H<sub>2</sub>O(100mL)稀释残留物。将反应混合物以 EtOAc(2 × 75mL)萃取,将合并的有机层以无水 MgSO<sub>4</sub>干燥并蒸发产生黑色无定形固体 18-5(1.26g, 55%),其这样用于步骤 5 中。

### 步骤 5:

向由上得到的三苯胺 18-5(400mg, 2.05mmol)的乙腈(5mL)的搅拌冰冷溶液在氮气下加入三乙基胺(0.57mL),接着滴加入 TrocCl(0.282mL, 2.05mmol)。将深紫色溶液搅拌并于 2 小时内加温至 RT。将溶剂蒸发,并将残留物加到 EtOAc(30mL)中,用 5% NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2 × 20mL)和盐水(20mL)清洗,用无水 MgSO<sub>4</sub>干燥并将溶剂蒸发至干。利用快速色谱将残留物纯化(利用 TLC 级硅胶和溶剂梯度从 30% 至 60% EtOAc 于己烷中进行洗脱)得到期望产物 18-6 的米色无定形固体(459mg, 60% 收率)。

### 步骤 6:

于以上 Troc 保护的苯胺衍生物 18-6(100mg, 0.27mmol)于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)的搅拌溶液中加入吡啶(0.032mL, 0.4mmol)接着加入 Fmoc-Cl(80mg,

0.31mmol)。将反应混合物于 RT 下搅拌 2 小时。用 EtOAc(30mL)稀释混合物，用 5% 水溶液 NaHCO<sub>3</sub>(2 × 10mL)清洗悬浮液，用无水 MgSO<sub>4</sub>干燥并蒸发至干。利用快速色谱法将残留物纯化(利用 TLC 级硅胶和溶剂梯度从 20% 至 30%EtOAc 于己烷中进行洗脱)得到两种 Fmoc 保护的期望产物 18-7 样品；47mg 极纯产物及 100mg 略低纯度的产物。

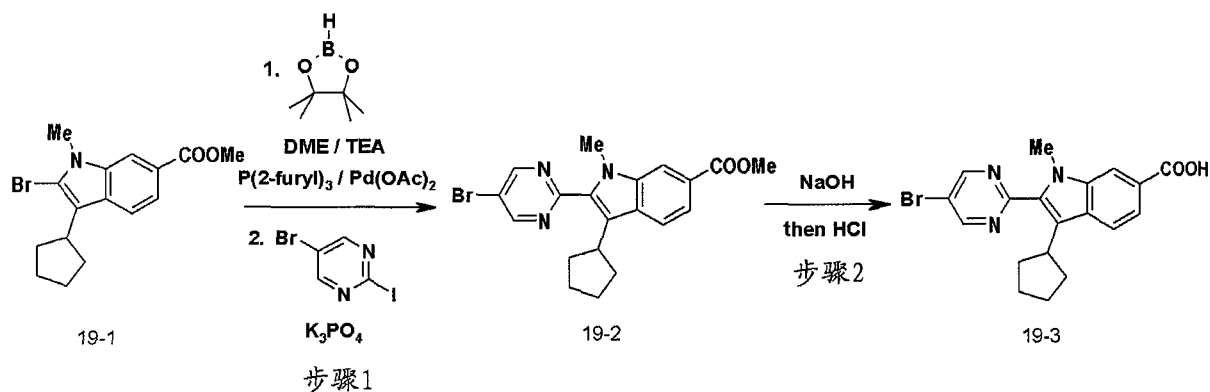
#### 步骤 7:

将双重保护(经 Troc-和 Fmoc-保护)的三苯胺(trianinile)衍生物 18-7(100mg, ~0.17mmol)溶解在 THF(1mL)和醋酸(0.25mL)中，接着加入全新活化锌(20.0mg, 0.31mmol)。将反应混合物在氮气下于 RT 强力搅拌 2 小时。以 HPLC 监测反应的进展并在 2 小时后只观察到~30%的转化，因此再加入锌(15mg)并于 60℃下持续搅拌 4 小时。将反应混合物利用 EtOAc(30mL)稀释，用 Celite 过滤并将滤液在冰浴中冷却并用 5%水溶液 NaHCO<sub>3</sub>(20mL)清洗；必须小心以预防过量压力形成。用盐水清洗有机层，以无水 MgSO<sub>4</sub>干燥并将溶剂蒸发，得到单保护中间体 4-氨基-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-5-(甲基氨基)苯甲酸甲酯 18-8 的白色结晶固体(68mg, 96%收率)。

将化合物 18-8 依照实施例 3 或 7 的方法转化成图解 1 中通式 III 的相应经 Fmoc-保护的胺中间体，再使用实施例 4 的方法制成以上通式 Ic 的经 Fmoc-保护的抑制剂。通式 Ic 的这些经 Fmoc-保护的抑制剂，或在这些合成中适当的经 Fmoc-保护的胺中间体，也可利用实施例 8 中步骤 1, 2 和 3 的方法，转化成以上通式 Id 的经 Fmoc-保护的抑制剂。在这两种情况中，可利用本领域技术人员熟知的利用哌啶来处理而除去 Fmoc 保护基且酯基团的皂化可在碱性条件下发生(本领域技术人员熟知的下列方案)得到抑制剂，例如化合物 1032(表 1)和 3060(表 3)。将这些抑制剂的游离氨基团再和本领域技术人员公知的试剂，例如异丙基氯甲酸酯等，形成抑制剂例如化合物 1033(表 1)。

#### 实施例 19

##### 2-(5-溴嘧啶-2-基)-3-环戊基-1-甲基-1H-吡啶-6-羧酸



### 步骤 1:

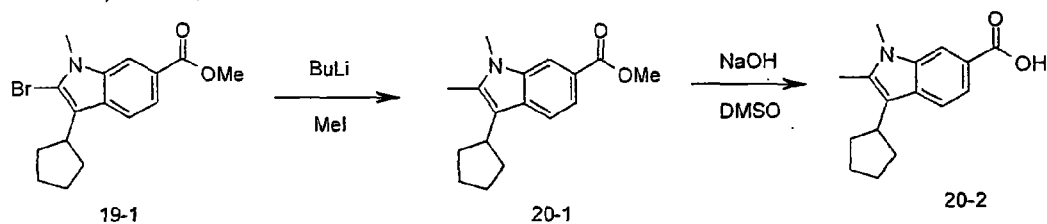
将溴吡啶 19-1(如 WO 03/010141 中实施例 12 所描述的方法而制备)(3.0g, 8.9mmol, 1 当量)溶解在无水的 DME(20mL)中并加入三-(2-呋喃基)膦(260mg, 1.1mmol, 0.12 当量)、三乙基胺(3.0mL, 21.5mmol, 2.4 当量)和 Pd(OAc)<sub>2</sub>(65mg, 0.28mmol, 0.03 当量)。将混合物利用通过其中的起泡 Ar 而清洗 10 分钟, 并将频哪醇硼烷(pinacolborane)(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷(dioborolane); 3.0mL, 20mmol, 2.2 当量)利用注射器加入。将得到的深棕色混合物于 68℃ 下在氩气下搅拌 16 小时。之后将反应混合物冷却至 RT 并将 5-溴-2-碘吡啶(3.0g, 10.5mmol, 1.18 当量) 作为固体加入, 接着小心缓慢地加入 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(10.5g, 47.1mmol, 5.4 当量)于水中(7mL)的冷悬浮液。或者, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 的加入可预先在 5-溴-2-碘吡啶的加入之前加入。之后将深棕色混合物在氩气下加热至 80℃ 24 小时。将反应混合物冷却至 RT 并倒进 10%NaCl 水溶液(100mL)中。将棕色悬浮液利用 EtOAc(150mL)萃取, 用水(2×50mL)和盐水(100mL)清洗萃取液, 并干燥且浓缩至 50mL。在冰箱中冷却 2 小时得到米色沉淀物, 利用过滤收集, 用少量的 EtOAc 清洗并干燥。在真空中将滤液浓缩并将残留物在丙酮(20mL)中浆化, 加热至沸腾并在冰箱中冷却过夜。过滤固体并将合并的固体再利用色谱法加以纯化, 使用 CHCl<sub>3</sub> 作为溶剂, 得到期望的吡啶酯 19-2 的米色固体, 具有 77%收率。

### 步骤 2:

将酯 19-2(300mg, 0.72mmol)悬浮在 DMSO(10mL)中并将悬浮液温和地加热以溶解固体。将微浑的黄色溶液冷却并搅拌加入 2.5N NaOH(2.0mL, 5.0mmol, 8.6 当量), 并于 RT 下持续搅拌 4 小时。将混合物缓慢倒到 0.5N HCl(200mL)中。利用过滤将黄色沉淀收集起来并用水清洗并干燥, 得到化合物 19-3(273mg, 94%收率, 100%同质性)。

## 实施例 20

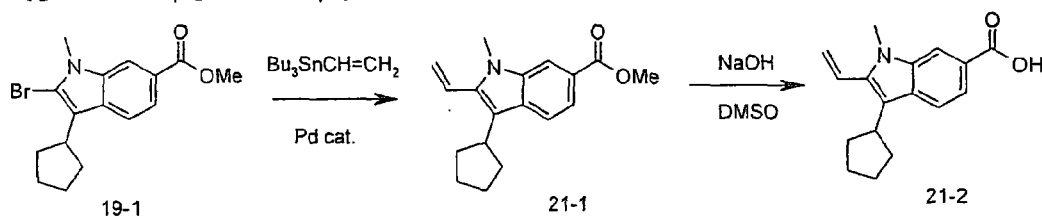
### 3-环戊基-1,2-二甲基-6-吲哚羧酸



将 2-溴吲哚衍生物 19-1(1.009g, 3.00mmol, 如 WO 03/010141 中的实施例 12 描述的方法制备)于氩气下溶解在无水的 THF(25mL)并将溶液冷却至 -78 °C。将 n-BuLi(2.0M 于己烷中, 1.60mL, 3.20mmol)滴加入并将混合物搅拌 15 分钟。将 MeI(0.37mL, 2.00mmol)加入并再持续搅拌 30 分钟。之后将反应混合物加温至 RT 并在减压下除去挥发物。将残留物溶解在 TBME(100mL)中并将溶液用盐水(2×25mL)清洗。将萃取液干燥(MgSO<sub>4</sub>), 在减压下浓缩, 并利用快速色谱法使用 0-15%EtOAc 于己烷中作为洗脱液以纯化残留物。得到期望的 2-甲基吲哚衍生物 20-1 的蜡状固体(0.658g, 80%收率): MS-ES m/z 272.1(MH<sup>+</sup>)。将甲酯 20-1 以一般的方法皂化(NaOH/DMSO)得到相应的羧酸 20-2, 具有 96%收率: MS-ES m/z 258.1(MH<sup>+</sup>)。

## 实施例 21

### 3-环戊基-2-乙烯基-1,2-二甲基-6-吲哚羧酸

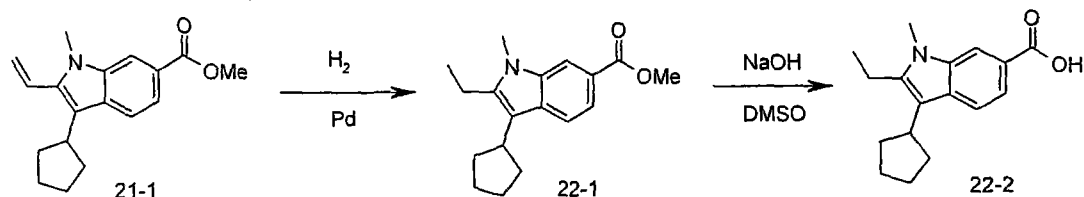


将 2-溴吲哚 19-1(由 WO 03/010141 的实施例 12 描述的方法所制备)(5.000g, 14.87mmol)溶解在无水的二噁烷(50mL)中, 并加入乙烯三丁基锡(4.82mL, 16.50mmol)。将溶液利用打入 N<sub>2</sub> 的气泡 15 分钟而加以脱气。将双(三苯基膦)钯(II)氯化物(0.350g, 0.50mmol)加入并将混合物在氩气下加热至 100 °C 过夜。将其他催化剂(0.350g, 0.50mmol)加入并持续再加热 48 小时, 在该点 TLC 分析显示反应几乎完成。将反应混合物冷却至 RT 并利用小硅胶垫过滤, 用 THF 清洗。将滤液于减压下浓缩并将残留物利用快速色谱法使用 5-15%EtOAc 在己烷中作为洗脱液而加以纯化。得到期望的 2-乙烯基吲

咪酯 21-1 的褐色固体(2.92g, 69%收率): MS-ES  $m/z$  284.1( $MH^+$ )。将甲酯 21-1 以一般方法(NaOH/DMSO)皂化得到相应的羧酸 21-2, 具有 93%收率: MS-ES  $m/z$  270.1( $MH^+$ )。

### 实施例 22

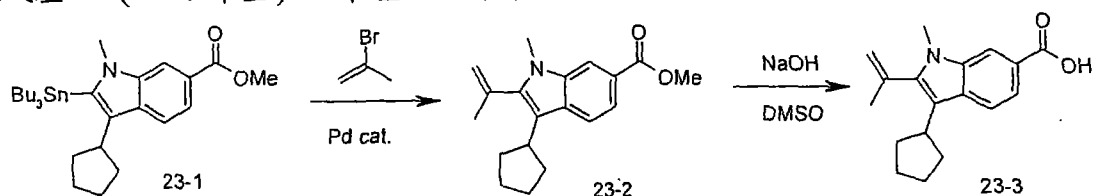
#### 3-环戊基-2-乙基-1-甲基-6-咪唑羧酸



将 2-乙炔基咪唑酯 21-1(实施例 21)(0.250g, 0.88mmol)溶解在 MeOH(15mL)中并将溶液于 10%Pd(OH)<sub>2</sub>/C(50mg)进行氢化(1atm H<sub>2</sub>气)18h。之后利用过滤将催化剂除去并在减压下将滤液蒸发得到粗酯 22-1。将残留物溶解在 DMSO 并用 NaOH 以一般方法进行皂化, 得到期望的 2-乙基咪唑衍生物 22-2 的白色固体(0.211g, 88%收率): MS-ES  $m/z$  272.1( $MH^+$ )。

### 实施例 23

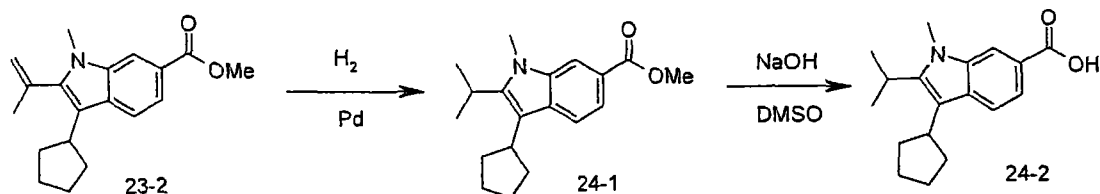
#### 3-环戊基-2-(2-丙烯基)-1-甲基-6-咪唑羧酸



将 2-甲锡烷基咪唑 23-1(1.280g, 2.34mmol; 利用描述在 WO 03/010141 中的方法制备)、三苯基膦(0.065g, 0.25mmol)、CuI(0.045g, 0.24mmol)、LiCl(0.200g, 4.72mmol)和 2-溴丙烯(0.444mL, 5.00mmol)溶解在 DMF(6mL)中并将悬浮液利用通入氩气气泡 20 分钟而脱气。加入 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.035g, 0.034mmol)并再脱气 10 分钟后, 将反应混合物加热至 100℃过夜。之后将悬浮液用 TBME(100mL)稀释并用盐水清洗(2×25mL)。将萃取物干燥(MgSO<sub>4</sub>)并在减压下浓缩得到残留物, 利用快速色谱法纯化, 使用 5-10%EtOAc 在己烷中作为洗脱液。得到期望的 2-(2-丙烯基)咪唑 23-2 的米色固体(0.57g, 81%收率): MS-ES  $m/z$  298.1( $MH^+$ )。将甲酯 23-2 以一般方法皂化(NaOH/DMSO)得到相应的羧酸 23-3, 具有 96%收率: MS-ES  $m/z$  284.1( $MH^+$ )。

### 实施例 24

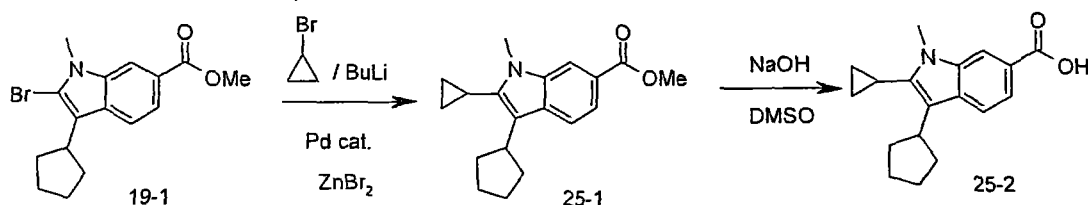
#### 3-环戊基-2-异丙基-1-甲基-6-吲哚羧酸



依照实施例 22 中对于 2-乙基类似物所描述的相似方法, 得到 2-异丙基吲哚衍生物 24-2 的白色固体(88%收率): MS-ES  $m/z$  286.1( $MH^+$ ).

### 实施例 25

#### 3-环戊基-2-环丙基-1-甲基-6-吲哚羧酸

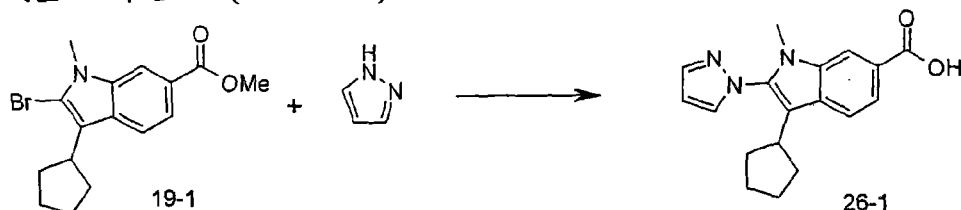


将环丙基溴化物(0.471g, 3.90mmol)溶解在无水 THF(20mL)中并在氩气压下将溶液冷却至 $-78^{\circ}C$ 。将  $nBuLi$ (0.1M 在己烷中, 3.60mL, 3.60mmol)加入并将混合物搅拌 15 分钟。之后加入  $ZnBr_2$ (0.878g, 3.90mmol)的 THF(15mL)溶液, 使混合物最高加温至 RT 并将反应搅拌 15 分钟。将 2-溴吲哚 19-1(如 WO 03/010141 中实施例 12 所描述的方法制备)(1.009g, 3.00mmol)的 THF(15mL)溶液加入, 接着加入四(三苯基膦)钯(0)(0.289g, 0.25mmol)。将混合物于回流中搅拌 24 小时, 在该点时起始物质仍然存在, 但通过加入  $AcOH$ (2mL)使反应停止。将挥发物在减压下除去并将残留物利用 TBME(100mL)提取。用  $NaHCO_3$  饱和水溶液清洗萃取液并干燥( $MgSO_4$ )。在减压下蒸发得到残留物, 可经快速色谱法利用 0-15% $EtOAc$  于己烷中作为洗脱液而加以纯化, 得到期望的 2-环丙基吲哚酯 25-1 的浅绿色固体(0.540g, 60%收率): MS-ES  $m/z$  298.1( $MH^+$ )。甲酯 25-1 可用一般方法皂化( $NaOH/DMSO$ )得到相应的羧酸 25-2, 具有 80%收率: MS-ES  $m/z$  284.1( $MH^+$ )。



### 实施例 26

#### 3-环戊基-1-甲基-2-(1-吡唑基)-6-吲哚羧酸

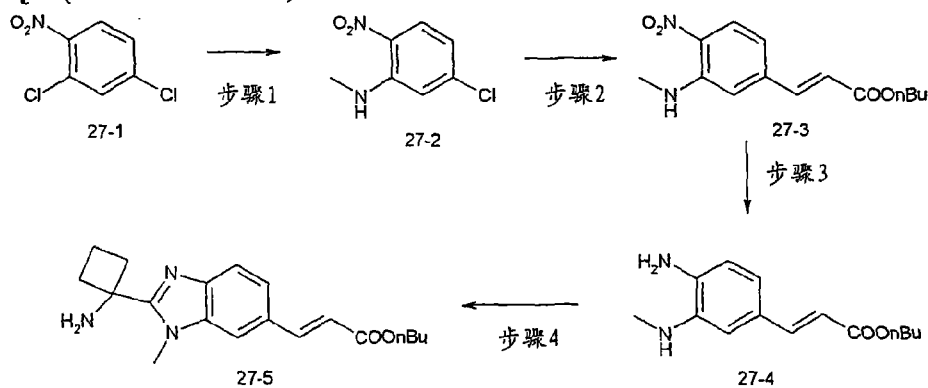


将 2-溴吲哚 19-1(如 WO 03/010141 中实施例 12 所描述的方法制备)(1.00g, 2.97mmol)和吡唑(2.00g, 20.4mmol, 9.9 当量)加到密封管中并将混合物加热至 160℃72 小时。之后将反应混合物冷却至 RT 并加载到快速色谱柱上。利用 40-100%EtOAc 的己烷溶液当成洗脱液, 洗脱该产物。将回收的物质(1.60g), 其中含有吡唑, 溶解在 THF/MeOH/水的混合物中并用 1N NaOH 碱性。之后在减压下使有机层蒸发并将残留物用浓 HCl 处理, 以沉淀出期望的 2-吡唑基吲哚羧酸 26-1(0.400g, 43%收率)。

在吲哚环的 C-2 含有其他 N-联杂环取代基的类似物可利用类似方法制备, 用氮为基础的杂环开始制备, 例如咪唑类和三唑类。

### 实施例 27

#### (E)-3-[2-(1-氨基环丁基)-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-基]丙烯酸甲酯



#### 步骤 1:

将 2,4-二氯硝基苯(27-1)(61g, 0.32mmol), 三乙基胺(68mL, 0.48mol)和 2.0M 甲基胺的 THF(500mL, 1.0mol)溶液在氩气下在装有 Graham 冷凝器的 3-L 圆底烧瓶中混合。之后在 40℃加热搅拌该溶液并有白色固体( $\text{Et}_3\text{NH}^+\text{Cl}^-$ )开始形成。加热~6 小时后, TLC(在 20%乙酸乙酯的己烷中)显示该反应完成约~60%。加入另外二当量的甲基胺的 THF(330mL)溶液, 并在 40℃再搅拌加热该混合物 16 小时。TLC 显示所有起始物全都被消耗。让反应混合物冷

却至室温并利用过滤除去白色固体并用 THF 整个清洗。在减压下使滤液浓缩并再溶解在 800mL 的二氯甲烷中,用水和盐水清洗并用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在真空中将溶剂除去得到化合物 27-2 的橙色固体(59.5g, 定量),其纯度足够可用于下一步骤。

#### 步骤 2:

在干燥压管中于氩气下加入化合物 27-2(2.88g, 15mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (414mg, 0.45mmol)、 $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ (0.1M 溶于二噁烷的溶液, 18mL, 1.8mmol)和 N,N-二环己基甲基胺(3.6mL, 16.5mmol)。将丙烯酸正丁酯(2.4mL, 16.5mmol)利用氩气脱气 35 分钟,然后加到该混合物中。然后将管密封并在  $110^\circ\text{C}$  下搅拌加热该混合物过周末。将反应冷却至环境温度并用乙酸乙酯(200mL)稀释。让混合物经过硅胶垫过滤而除去将固体残留物并用乙酸乙酯(700mL)洗。在真空中浓缩滤液并和己烷共蒸发三次。之后将红色固体用己烷(40mL)于  $60^\circ\text{C}$  搅拌。并将混合物冷却至  $0^\circ\text{C}$  15 分钟并利用过滤收集红色固体并用己烷清洗,接着在高真空下再度进行干燥(3.4g, 81%收率)。由 NMR 得知产物 27-3 约 90%纯度,其他产物可利用快速柱纯化而从滤液中获得。

#### 步骤 3:

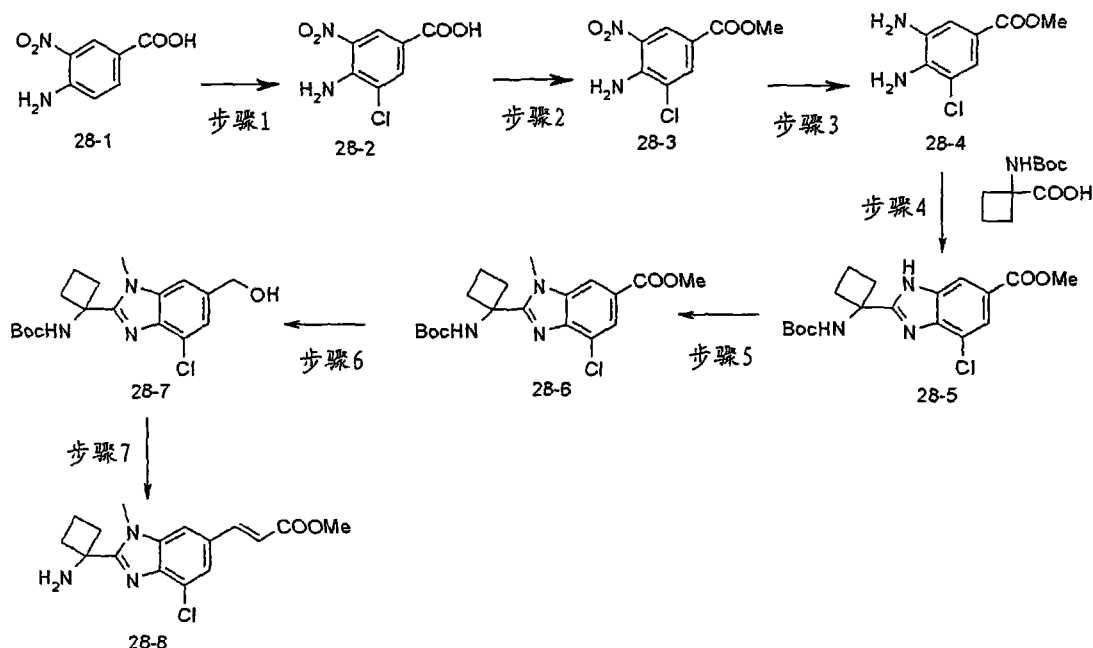
使用实施例 11 步骤 5 的方法将化合物 27-3 转化为化合物 27-4。

#### 步骤 4:

使用实施例 3 的方法将化合物 27-4 转化为化合物 27-5。

### 实施例 28

(E)-3-[2-(1-氨基环丁基)-7-氯-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-基]丙烯酸甲酯



### 步骤 1:

将 4-氨基-3-硝基苯甲酸 28-1(15.00g, 82mmol)溶解在 AcOH(200mL)中并加入磺酰氯(6.62mL, 82mmol)。在 RT 搅拌该混合物 2 小时, 之后再加入另外的磺酰氯(1.5mL)完成反应。在于 RT 下再搅拌 1 小时后, 将该反应混合物倒至冰上并利用过滤收集沉淀。用水清洗产物 28-2, 风干并直接用在下一步骤。

### 步骤 2:

将粗产物 28-2 溶解在 MeOH(300mL)中并加入浓  $H_2SO_4$ (1mL)。让混合物回流 2 天, 在该点之后转换率约~75%完成。在减压下将挥发物除去并在 EtOAc 和水之间分配。利用  $Na_2CO_3$  饱和水溶液的缓慢加入使得混合物碱性化并得以将有机相分离。将萃取物用盐水清洗、干燥( $Na_2SO_4$ )并浓缩得到 28-3 的米色固体(12.32g), 其可直接用于下一步骤。

### 步骤 3:

将硝基苯胺 28-3(11.32g, 49mmol)、亚硫酸氢钠(35.54g, 204mmol)和  $NaHCO_3$ (17.15g, 204mmol)溶解在 3:2 EtOH/水(600mL)中。将橙色混合物于 RT 下搅拌 20 小时。然后在减压下将 EtOH 除去并用 EtOAc 萃取产物。将萃取物用水和盐水清洗、干燥( $Na_2SO_4$ )并蒸发得到化合物 28-4 的棕色固体(4.60g, 46%收率), 其不需经纯化即可用在下一步骤。

### 步骤 4:

将二胺 28-4(1.00g, 5.0mmol)、N-Boc-1-氨基环丁烷羧酸(1.07g,

5.0mmol)、HATU(2.20g, 5.8mmol)和  $\text{Et}_3\text{N}$ (2.10mL, 15.0mmol)溶解在 DMF(30mL)中并于 RT 下搅拌该混合物 2 天。将反应混合物倒至冰上并利用过滤收集沉淀的固体。利用水清洗该物质,并溶解在 EtOAc 中并用盐水萃取。之后将溶液干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并在减压下浓缩。将残留物溶解在 AcOH 中并加热至  $80^\circ\text{C}$  3 小时。HPLC 分析显示完全转化成期望的苯并咪唑衍生物。在减压下除去 AcOH,使残留物用 EtOAc 提取并用  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和盐水清洗该溶液,经过干燥( $\text{MgSO}_4$ )之后,除去溶剂得到化合物 28-5 的橙色固体(563mg),其可直接用于下一步骤中。

#### 步骤 5:

将苯并咪唑 28-5(1.63g, 4.29mmol)和  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (2.96g, 21.45mmol)悬浮在 DMF(10mL)中并加入碘甲烷(0.27mL, 4.30mmol)。于 RT 下搅拌该混合物 3 小时。之后将反应混合物倒至冰上并利用过滤收集沉淀固体。将该物质用水清洗,溶解在 EtOAc 中并将该溶液用 5%柠檬酸水溶液和盐水清洗两次,经过干燥( $\text{MgSO}_4$ )之后在减压下除去挥发物,得到化合物 28-6 的棕色固体(1.44g),其可直接用于下一步骤。

#### 步骤 6:

将甲酯 28-6(1.22g, 3.10mmol)溶解在 THF(30mL)中并在 RT 下分几个小部分加入  $\text{LiBH}_4$ (0.243g, 11.14mmol)。然后于  $40^\circ\text{C}$  下搅拌该混合物 16 小时。由于转化尚未完成,加入另外的  $\text{LiBH}_4$ (0.100g, 4.6mmol),并于  $70^\circ\text{C}$  另外再搅拌该混合物 3 小时。将反应混合物冷却至 RT 并将残留物用 EtOAc 稀释。小心地加入水并使得有机相分离。用水和盐水清洗萃取物并干燥( $\text{MgSO}_4$ )。将粗醇 28-7(961mg)和其他批次的产物合并并利用快速色谱法加以纯化。

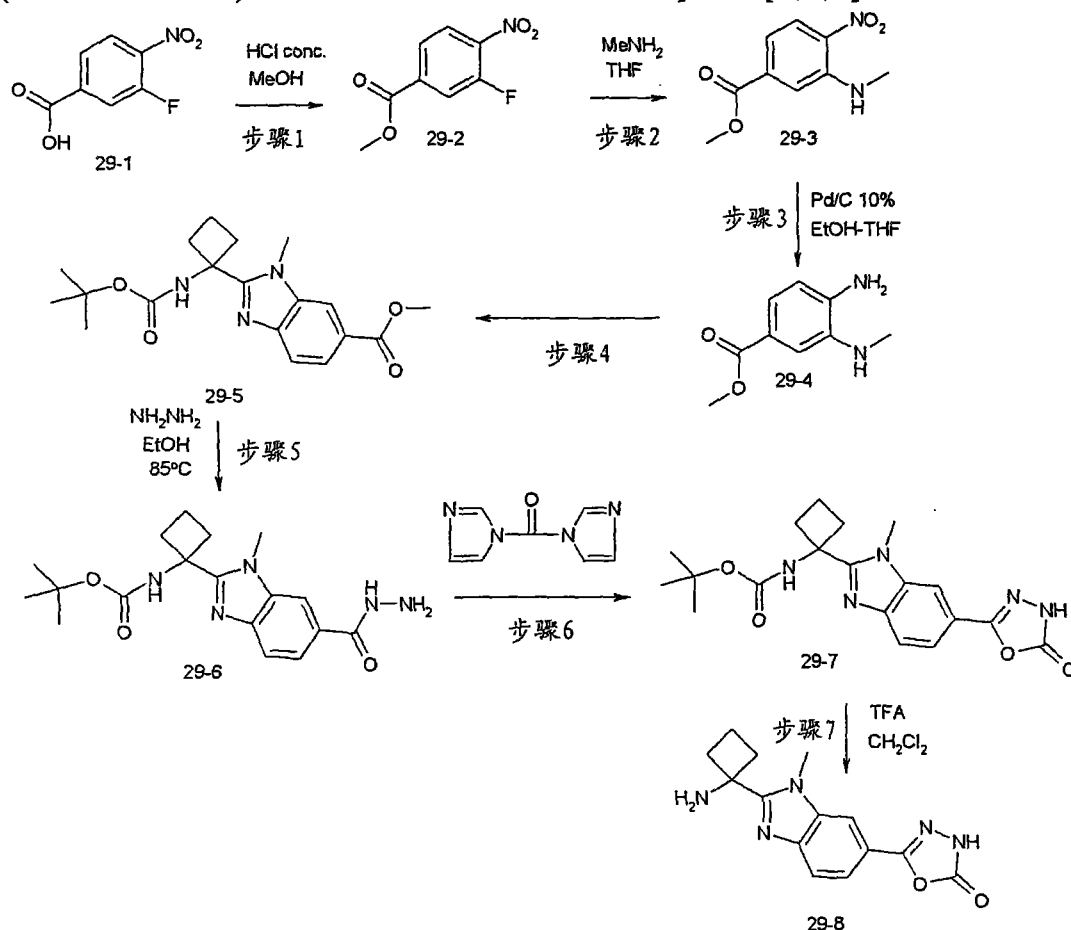
#### 步骤 7:

将得自以上的纯化醇 28-7(0.450g, 1.02mmol)溶解在 DCM(20mL)中并加入 Dess-Martin periodinane(0.551g, 1.30mmol)。于 RT 下搅拌该混合物 2 小时。然后加入(乙酯基亚甲基)三苯基正磷(0.550g, 1.58mmol),并将混合物回流 20 小时。之后在减压下将挥发物除去并将残留物溶解在 1:1 TFA-DCM 中,以便除去 Boc 保护基。于 RT 下搅拌 1 小时后,在减压下除去挥发物并将残余物在 EtOAc 和 1N HCl 之间分配。分离出含有产物的水相,用 2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  中和并用 EtOAc 萃取 2X。将萃取物干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并浓缩得到化合物 28-8 的白色泡沫(212mg),通过快速色谱法中使用 80-100% EtOAc 在己烷中作为洗

脱液而加以纯化。将期望的苯并咪唑片段(fragment)的白色固体(66mg)。

## 实施例 29

### 5-[2-(1-氨基环丁基)-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-基]-3H-[1,3,4]噁二唑-2-酮



#### 步骤 1:

将 10N HCl(2mL)加到 3-氟-4-硝基-苯甲酸(29-1)(10g, 54.0mmol)的 300mL MeOH 溶液中并使溶液回流 15 小时。之后将混合物浓缩, 用 EtOAc 稀释残留物, 并将有机相用 2X 水和 NaHO<sub>3</sub> 饱和水溶液清洗、干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤并蒸发得到 10.45g(97%收率)化合物 29-2 的白色固体。该化合物可用在下一反应中。

#### 步骤 2:

将甲基胺(于 THF 中的 2N 溶液, 80mL)于 0℃滴加到化合物 29-2(10g, 50.2mmol)于 100mL THF 的溶液中。将该混合物于 0℃再搅拌 20 分钟, 之后于室温下再搅拌 15 小时。然后将挥发物蒸发, 并用 EtOAc 稀释残留物并用 2X 水、NaHO<sub>3</sub> 饱和水溶液清洗有机相、干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤并蒸发得到 10.21g(96%收率)29-3 的橙色固体。该化合物可用于下一反应中。

**步骤 3:**

将钨(10%碳上, 1g)加到化合物 29-3(10g, 47.6mmol)于 400mL THF-无水 EtOH 的 1/1 混合溶液中。在氢气下搅拌该混合物 16 小时, 然后将该溶液过滤以除去催化剂并浓缩得到 8.5g(99%收率)化合物 29-4 的灰白色固体。该化合物可用于下一反应中。

**步骤 4:**

使用实施例 7 的方法将化合物 29-4 转化为化合物 29-5。

**步骤 5:**

将化合物 29-5(730g, 2.03mmol)和胍单水合物 (500 $\mu$ L, 10.3mmol)于 5mL 乙醇中的混合物于 85 $^{\circ}$ C 下在具有螺旋帽的小瓶中加热 72 小时。之后将该溶液浓缩、用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释并用水清洗有机层。将有机层干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、过滤并蒸发得到 642mg(88%)化合物 29-6 的灰白色固体。其可用于下一步骤中。

**步骤 6:**

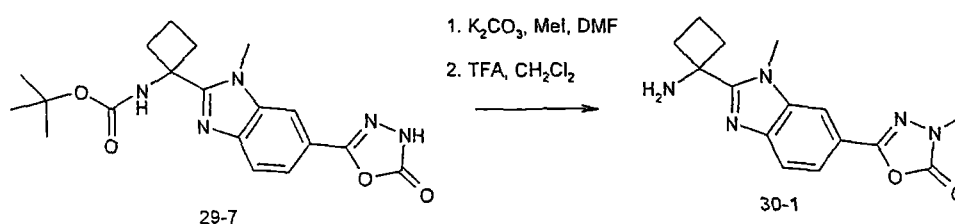
将三乙基胺(190 $\mu$ L, 1.36mmol)加到化合物 29-6(350mg, 0.97mmol)和 1,1'-羰基二咪唑(190mg, 1.17mmol)的 THF(5mL)溶液中。在室温下搅拌该混合物 15 小时。将挥发物除去并用将残留物用 EtOAc 稀释, 用水、盐水清洗, 并将有机层干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、过滤和蒸发得到 318mg(85%收率)化合物 29-7 的蜡状白色固体, 其可用于下一步骤中。

**步骤 7:**

将 TFA(3mL)滴加到化合物 29-7(150mg, 0.39mmol)的二氯甲烷(10mL)的悬浮液中并将得到的溶液搅拌 1 小时。将挥发物蒸发得到 150mg(定量收率)的期望化合物 29-8 的三氟醋酸盐, 其为米色固体。

**实施例 30**

**5-[2-(1-氨基环丁基)-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-基]-3-甲基-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮**

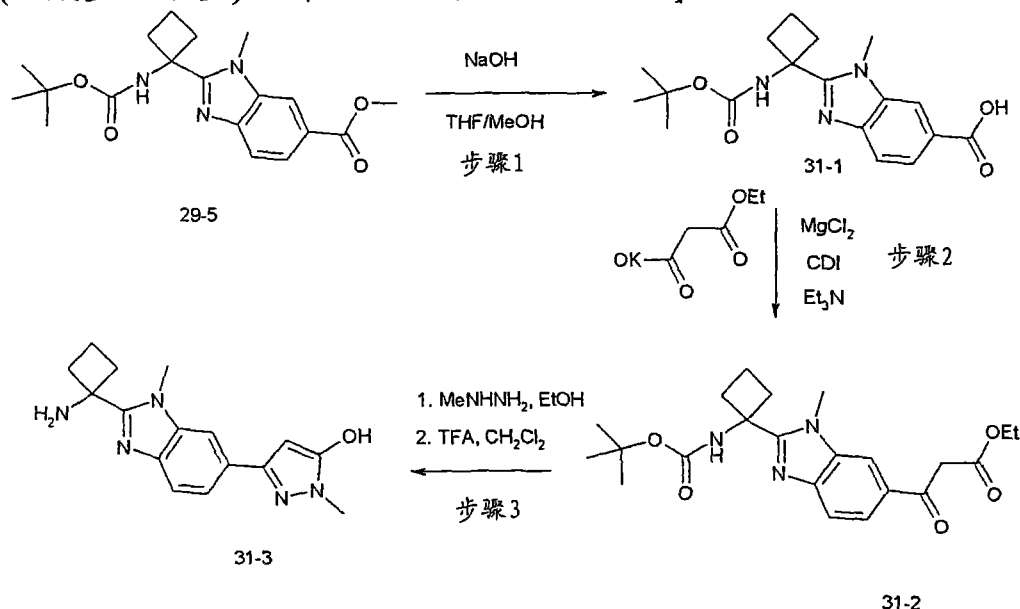


将碳酸钾(32mg, 0.32mmol)加到化合物 29.7(80mg, 0.21mmol)的 DMF(1mL)溶液中。将该悬浮液在室温下搅拌 15 分钟。然后将碘甲烷(12.5 $\mu$ L, 0.2mmol)加入并在室温下搅拌该混合物 3 小时。将混合物用 EtOAc 稀释, 用水(3X)、盐水清洗, 然后将有机相干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤并蒸发得到 67mg(81%收率)的米色固体。使用实施例 29 步骤 7 中描述的 TFA 处理得到 57mg(定量收率)的期望化合物 30-1 的三氟醋酸盐, 其为米色固体。

化合物 30-1 可利用实施例 4 和 34 步骤 1 的方法偶合至通式 II 的吡啶中间体得到式 I 的化合物。

### 实施例 31

#### 5-[2-(1-氨基环丁基)-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-基]-2-甲基-2H-吡啶-3-醇



#### 步骤 1:

将 NaOH(10N, 11mL, 110mmol)加到化合物 29-5(5.0g, 13.9mmol)在 3:2:1 THF、MeOH 和水混合(180mL)的溶液中并将该溶液在室温下搅拌过夜。然后将混合物浓缩, 利用 1N HCl 将 pH 值调整至 4 并用 EtOAc 萃取混合物。将有机层用盐水清洗、干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤并蒸发得到化合物 31-1(3.94g, 82%收率)的白色固体。该化合物可用于下一反应中。

#### 步骤 2:

将 1,1'-羰基二咪唑(702mg, 4.33mmol)加到化合物 31-1(1g, 2.90mmol)的 THF(24mL)溶液中。将该溶液搅拌 15 小时, 然后于 0 $^{\circ}$ C 滴加到丙二酸阴离子(将 Et<sub>3</sub>N(0.81mL, 5.80mmol)和 MgCl<sub>2</sub>(690mg, 7.25mmol)加到丙二酸单乙酯

钾盐(1g, 5.96mmol)的乙腈(10mL)溶液中,接着在室温下搅拌 2.5 小时而制得的)的溶液中。然后将得到的混合物缓慢升温至室温并总共搅拌约 48 小时。将该混合物浓缩并加入甲苯。将该混合物冷却至 10-15℃并通过添加 1MHCl 直到 pH 达到 3-4 而缓慢水解。然后分离相层并用 EtOAc 稀释有机层,用水清洗、干燥并蒸发得到黄色油。利用快速色谱法将产物纯化(洗脱液:己烷:AcOEt 4:6)得到 885mg(74%收率)化合物 31-2 的白色固体。

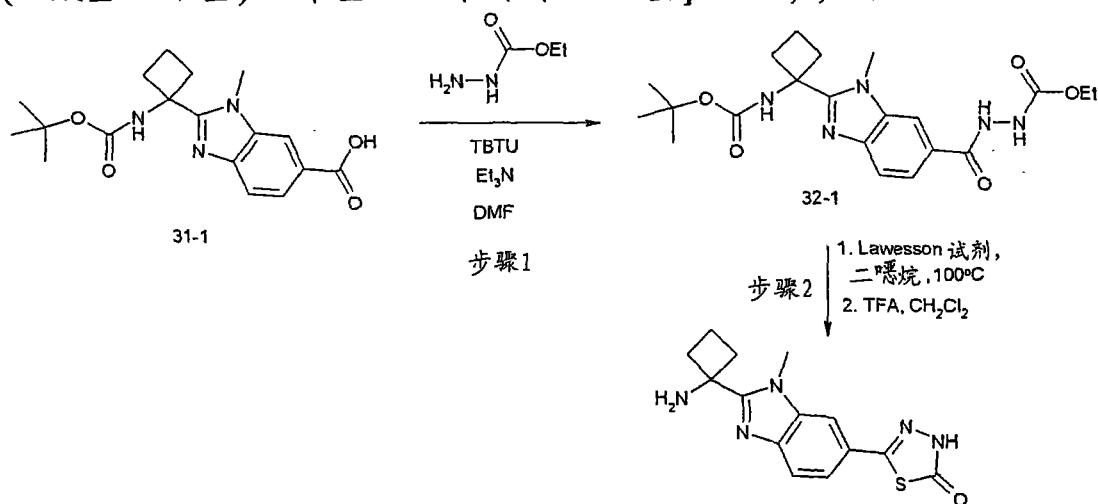
### 步骤 3:

将甲基胍(29μL, 0.55mmol)加到化合物 31-2(100mg, 0.24mmol)的 EtOH(2.5mL)溶液中。于 80℃搅拌该混合物 15 小时。然后将该混合物浓缩并加入水,接着利用 1N HCl 的加入将 pH 值调整至 6-7。用 EtOAc 将水层萃取 3 次并将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>)和浓缩得到 94mg(98%收率)的淡黄色固体。利用实施例 29 步骤 7 描述的方法用 TFA 的二氯甲烷溶液处理,得到 93mg(定量收率)的化合物 31-3 的三氟醋酸盐。

化合物 31-3 可利用实施例 4 和 34 步骤 1 的方法偶合至通式 II 的咪唑中间体得到式 I 的化合物。

## 实施例 32

### 5-[2-(1-氨基环丁基)-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-基]-3H-1,3,4-噻二唑-2-酮



### 步骤 1:

将 TBTU(380mg, 1.18mmol)和三乙基胺(380μL, 2.73mmol)加到化合物 31-1(350mg, 1.01mmol)和胍基甲酸乙酯(ethyl carbazate)(120mg, 1.15mmol)在 DMF(5mL)的溶液中。将该混合物于室温下搅拌 15 小时,然后用 EtOAc 稀释。将得到的有机悬浮液用 2X 水和 1X NaHCO<sub>3</sub> 饱和水溶液清洗。然后将



THF 加到有机层中得到溶液,干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤和浓缩。将残留物用 EtOAc 研磨得到 290mg(66%)化合物 32-1 的米色固体。该化合物可用于下一反应中。

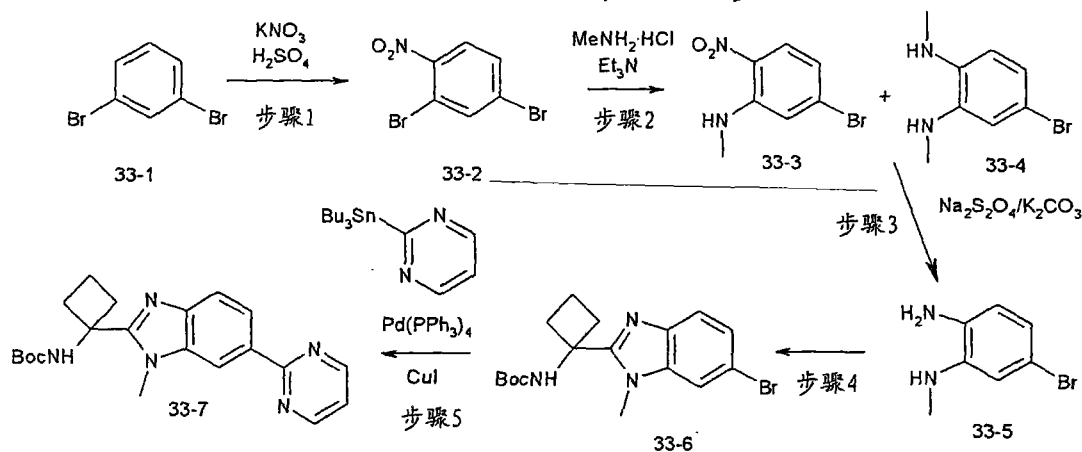
### 步骤 2:

将 Lawesson 试剂(70mg, 0.17mmol)于 100℃加到化合物 32-1(150mg, 0.35mmol)于二噁烷(10mL)的溶液中。将得到的混合物于 100℃下搅拌 8 小时然后在 140℃下搅拌 4 小时。然后将该混合物冷却至 100℃并加入另外部分的 Lawesson 试剂(70mg, 0.17mmol)。然后于 100℃将溶液加热 15 小时。将混合物浓缩至干并利用 EtOAc 研磨固体残余物并过滤。将得到的米色固体(100mg)利用实施例 29 步骤 7 中描述的 TFA 处理得到 93mg 化合物 32-2 的三氟醋酸盐。

化合物 32-2 可利用实施例 4 和 34 步骤 1 的方法偶合至通式 II 的咪唑中间体得到式 I 的化合物。

## 实施例 33

### [1-(1-甲基-6-吡啶-2-基-1H-苯并咪唑-2-基)环丁基]氨基甲酸叔丁基酯



### 步骤 1:

将市售购得的 1,3-二溴苯 33-1(4.1mL, 33.9mmol)溶解在浓硫酸(35mL)中,在冰浴中冷却。将硝酸钾(3.4g, 33.9mmol)缓慢加入(以小量分批)因此可将内反应温度维持在 10℃以下。将反应混合物再搅拌 30 分钟,之后并倒入 1L 冰中。将形成的黄色沉淀物(33-2)过滤并用水清洗。在减压下干燥并可直接用在下述步骤中。

### 步骤 2:

将化合物 33-2(6.3g, 22.4mmol)和甲基胺氢氯化物(3.0g, 44.8mmol)于

DMF(50mL)中的混合物冷却至 0℃。将三乙基胺(9.4mL, 67mmol)加入, 并将混合物于 RT 下搅拌 3.5 小时, 然后加热至 70℃过夜。将混合物倒入水中并将得到的沉淀物过滤。用 EtOAc(3X)萃取滤液并将萃取液用水(3X)和饱和 NaCl 清洗、干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤并浓缩得到化合物 33-3 和 33-4 的混合物, 其为橙色固体(4.8g)并可用于下一步骤中。

### 步骤 3:

利用描述在实施例 11 步骤 5 描述的方法使得进行硝基化合物 33-3 与 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 的还原反应。利用柱色谱法使用溶剂梯度 EtOAc 于己烷中从 17%至 25%, 将化合物 33-5(1.5g, ~20%, 3 个步骤的收率)从反应混合物中分离出来。

### 步骤 4:

使用描述在实施例 7 中的方法将二苯胺 33-5 转化为化合物 33-6。

### 步骤 5:

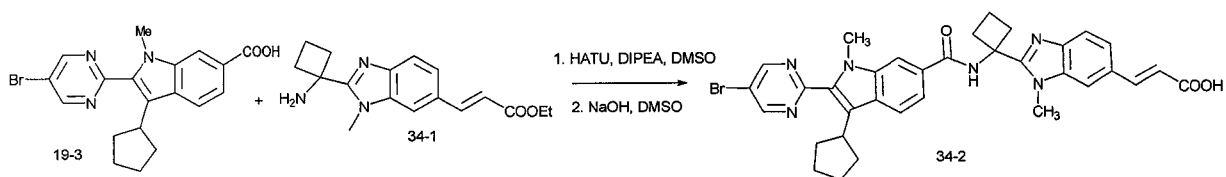
将氩气以气泡方式打入化合物 33-6(300mg, 0.79mmol)、氯化锂(67mg, 1.6mmol), PPh<sub>3</sub>(31mg, 0.12mmol)和 2-三丁基甲锡烷基嘧啶(365mg, 0.99mmol)于 DMF(6.0mL)的混合物中 15 分钟。将 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(91mg, 0.079mmol)和 CuI(15mg, 0.079mmol)加入并将混合物于 100℃加热 24 小时。将混合物用 EtOAc 稀释并将有机相用水和盐水清洗, 然后干燥(MgSO<sub>4</sub>)并浓缩得到黄色油, 其利用快速色谱法纯化(己烷:EtOAc3:7 至 2:8)得到化合物 33-7 的黄色固体(100mg, 24%)。

利用实施例 29 步骤 7 中描述的标准条件可将化合物 33-7 去保护并将得到的胺利用实施例 4 和 34 步骤 1 的方法偶合至通式 II 的吲哚中间体得到式 I 的化合物。

本领域技术人员应了解, 带有相似杂环或芳香基团的类似中间体的制备, 可利用该方法或其变化方法进行。或者, 步骤 5 的偶合反应可利用熟知的 Suzuki 反应中的条件进行(A. Suzuki, Pure Appl. Chem. (1994)66, 213; N. Miyaura and A. Suzuki, Chem. Rev.(1995)95, 2457)。

## 实施例 34

(E)-3-[2-(1-{[2-(5-溴嘧啶-2-基)-3-环戊基-1-甲基-1H-吲哚-6-羰基]-氨基}-环丁基)-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-基]-丙烯酸

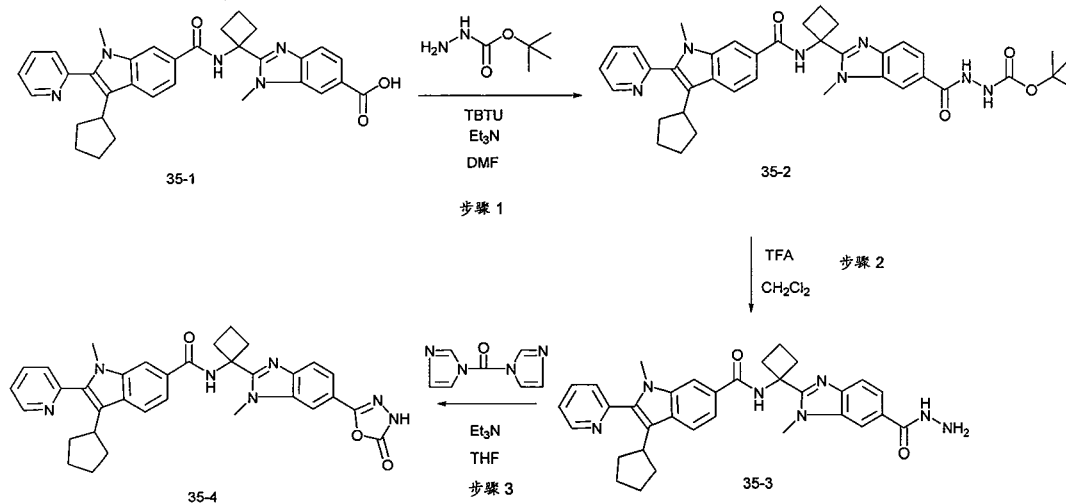


使用实施例 4 的方法将化合物 19-3(实施例 19)和化合物 34-1(使用实施例 3 的方法由化合物 10-2 制备而得)偶合得到化合物 34-2(化合物 3085, 表 3)的深黄色固体(9.3%)。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  1.63(bs, 2H), 1.80-1.95(m, 6H), 1.95-2.10(m, 2H), 2.70(ddd,  $J=9.3\&10.6\text{Hz}$ , 2H), 2.99(m, 2H), 3.65-3.75(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.85(s, 3H), 6.54(d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 7.52(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.59(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.64(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.70(d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H), 7.74(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.86(s, 1H), 8.12(s, 1H), 9.18(s, 2H), 9.20(s, 1H), 12.25(s, 1H)。

### 实施例 35

3-环戊基-1-甲基-2-吡啶-2-基-1H-吲哚-6-羧酸{1-[1-甲基-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-环丁基}-酰胺



#### 步骤 1:

将 TBTU(350mg, 1.09mmol)和三乙基胺(380mL, 2.73mmol)加到化合物 35-1(化合物 1025, 表 1)(487mg, 0.89mmol)和脲基甲酸叔丁基酯 (130mg, 0.98mmol)的 DMF(8mL)溶液中。并将混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后并用 EtOAc 稀释。将得到的有机悬浮液用 2X 水和 1X  $\text{NaHCO}_3$  饱和水溶液清洗。然后将 THF 加到有机层中并将得到的溶液干燥( $\text{MgSO}_4$ )、过滤并浓缩。将残留物用 EtOAc 研磨得到 421mg(72%)化合物 35-2 的米色固体。该化合物可用于下一反应中。

**步骤 2:**

将 TFA(3mL)滴加到化合物 35-2(200mg, 0.3mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中并将得到的溶液搅拌 2 小时。将挥发物蒸发得到 170mg(定量收率) 化合物 35-3 的三氟醋酸盐, 其可直接使用不须再纯化。

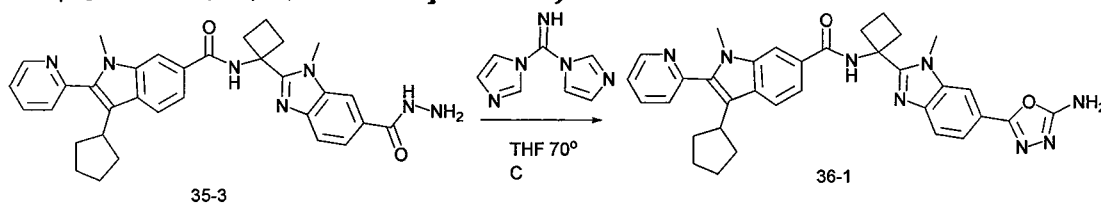
**步骤 3:**

将 1,1'-羰基二咪唑(25mg, 0.15mmol)一次性加到化合物 35-3(100mg, 0.13mmol)和三乙基胺(80 $\mu$ L, 0.57mmol)在 2mL THF 的溶液中并将得到的溶液于室温下搅拌 4 小时。然后将该混合物在减压下浓缩, 用 4mL DMSO 稀释并直接在反相 C<sub>18</sub> 半制备 HPLC 柱(使用溶剂梯度从 5%H<sub>2</sub>O 于 MeCN 中至 100%MeCN)进行纯化, 以分离化合物 35-4(化合物 1128, 表 1)的黄色无定形固体, 其具有>95%同质性(29mg, 39%收率)。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO):  $\delta$  1.54-1.68(m, 2H), 1.79-1.93(m, 6H), 1.94-2.05(m, 1H), 2.09-2.21(m, 1H), 2.75-2.85(m, 2H), 3.05-3.25(m, 3H), 3.69(s, 3H), 3.90(s, 3H), 7.49(m, 1H), 7.57-7.72(m, 3H), 7.82-7.92(m, 2H), 7.94-8.02(m, 1H), 8.06-8.15(m, 2H), 8.78(d, J=3.9Hz, 1H), 9.45(s, 1H), 12.62(s, 1H)。

**实施例 36**

**3-环戊基-1-甲基-2-吡啶-2-基-1H-咪唑-6-羧酸{1-[6-(5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基]环丁基}酰胺**



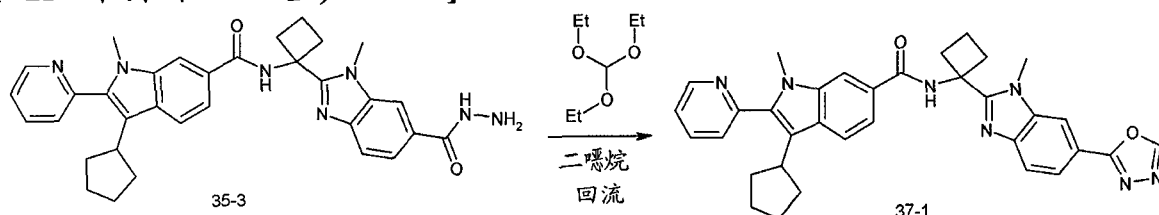
将 C-(二-咪唑-1-基)-亚甲基胺(25mg, 0.16mmol)一次性加到化合物 35-3(实施例 35)(80mg, 0.14mmol)的 THF(4mL)溶液中。将得到的溶液加热至 70°C 16 小时, 之后观察到白色沉淀。然后在减压下将反应物浓缩, 并溶解在 4mL DMSO 中并直接在反相 C<sub>18</sub> 半制备 HPLC 柱(使用溶剂梯度从 5%H<sub>2</sub>O 于 MeCN 中至 100%MeCN)进行纯化, 以分离化合物 36-1(化合物 1129, 表 1)的黄色无定形固体, 其具有>95%同质性(19mg, 23%收率)。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO):  $\delta$  1.54-1.67(m, 2H), 1.79-1.94(m, 6H), 1.95-2.06(m, 1H), 2.11-2.23(m, 1H), 2.74-2.84(m, 2H), 3.19-3.05(m, 3H), 3.69(s, 3H), 3.91(s, 3H), 7.49(dd, J=1.8&5.7Hz, 1H), 7.59-7.71(m, 3H), 7.86-7.92(m,

2H), 7.96-8.01(m, 1H), 8.06-8.10(m, 1H), 8.10(s, 1H), 8.78(d, J=4.3Hz, 1H), 9.51(s, 1H)。

### 实施例 37

#### 3-环戊基-1-甲基-2-吡啶-2-基-1H-吡啶-6-羧酸[1-(1-甲基-6-1,3,4-噁二唑-2-基-1H-苯并咪唑-2-基)环丁基]酰胺

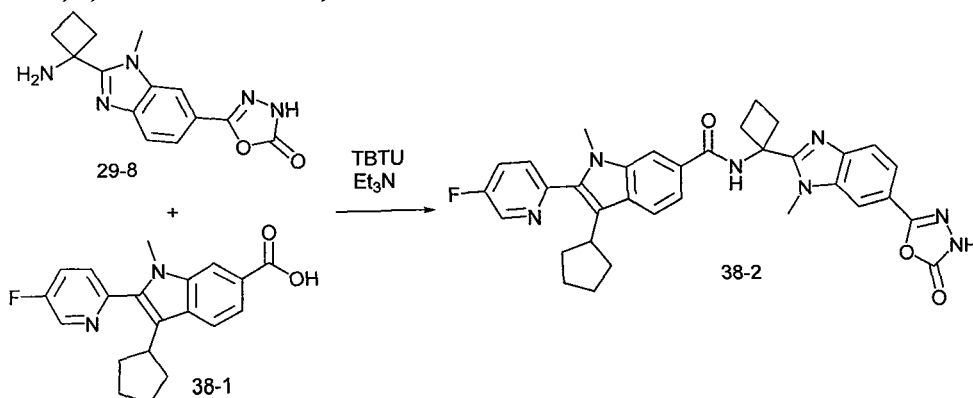


将化合物 35-3(实施例 27)(50mg, 0.09mmol)和原甲酸三乙酯(1mL, 6mmol)的二噁烷(3mL)悬浮液于回流下加热 18 小时。将得到的几乎清澈的溶液蒸发至干并将残留物溶解在 DMSO(1mL)中,并在反相 C<sub>18</sub> 半制备 HPLC 柱(使用溶剂梯度从 5%H<sub>2</sub>O 于 MeCN 中至 100%MeCN)进行纯化,以分离化合物 37-1(化合物 1130, 表 1)的黄色无定形固体,其具有>95%同质性(27mg, 53%收率)。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO): δ 1.55-1.68(m, 2H), 1.79-1.93(m, 6H), 1.95-2.04(m, 1H), 2.12-2.20(m, 1H), 2.82-2.74(m, 2H), 3.15-3.05(m, 3H), 3.69(s, 3H), 3.92(s, 3H), 7.49(dd, J=2.2&5.3Hz, 1H), 7.56-7.73(m, 3H), 7.93-8.05(m, 3H), 8.11(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.79(d, J=4.3Hz, 1H), 9.37(s, 1H), 9.44(s, 1H)。

### 实施例 38

#### 3-环戊基-2-(5-氟-吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-6-羧酸{1-[1-甲基-6-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-环丁基}-酰胺



将 TBTU(45mg, 0.14mmol)和三乙基胺(49mL, 0.35mmol)加到化合物

38-1(利用在 WO 03/010141 中描述的方法制备)(45mg, 0.13mmol)和化合物 29-8(实施例 29)(45mg, 0.11mmol)的 DMF 溶液中。将溶液搅拌 15 小时, 并直接在反相 C<sub>18</sub> 半制备 HPLC 柱(使用溶剂梯度从 5%H<sub>2</sub>O 于 MeCN 中至 100%MeCN)进行纯化, 以分离化合物 38-2(化合物 1143, 表 1)的黄色无定形固体, 其具有>95%同质性(23mg, 34%收率)。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO): $\delta$ 1.54-1.68(m, 2H), 1.79-1.93(m, 6H), 1.93-2.04(m, 1H), 2.07-2.20(m, 1H), 2.72-2.82(m, 2H), 3.00-3.15(m, 3H), 3.67(s, 3H), 3.89(s, 3H), 7.57-7.72(m, 3H), 7.79-7.95(m, 3H), 8.10(s, 2H), 8.80(d, J=2.9Hz, 1H), 9.45(s, 1H), 12.63(s, 1H)。

### 实施例 39

#### NS5B RNA 依赖性 RNA 聚合酶活性的抑制

如 WO 03/010141 中描述的方法, 进行本发明的化合物对丙型肝炎病毒 RNA 依赖性聚合酶(NS5B) 抑制剂活性的试验。

### 实施例 40

#### NS5B RNA 依赖性 RNA 聚合酶抑制的特异性

如 WO 03/010141 中描述的方法, 除了以脊髓灰质病毒聚合酶代替 HCV NS5B 聚合酶外, 按照 HCV 聚合酶描述的形式进行本发明化合物对脊髓灰质病毒 RNA 依赖性 RNA 聚合酶抑制剂活性的试验。该化合物也可以先前描述的实验形式进行对抑制小牛胸腺 DNA 依赖性 RNA 聚合酶 II(McKercher 等, 2004 Nucleic Acids Res. 32: 422-431)的描绘。

### 实施例 41

#### 细胞基础的萤光素酶报道基因 HCV RNA 复制实验

##### 细胞培养:

除了复制子细胞是利用 0.25mg/mL G418 所选择的以外, 如先前所述(Lohman 等, 1999. Science 285:110-113; Vrolijk 等, 2003 J. Virol Methods 110:201-209)建立具有编码经修饰的萤光素酶报道基因(作为萤光素酶-FMDV2A-新霉素磷酸转化酶融合基因表达)的稳定次基因组 HCV 复制子的 Huh-7 细胞。被所选细胞表达的萤光素酶的量直接与 HCV 复制的水平直

接相关。这些细胞,记作 MP-1 细胞,是维持在补充有 10%FBS 和 0.25mg/mL 新霉素的 Dulbecco's Modified Earle Medium(DMEM) (标准培养基)中。这些细胞通过胰蛋白酶消化传代,并在 90%FBS/10%DMSO 中冷冻。实验期间,使用补充有 10%FBS 并含有 0.5%DMSO 并缺乏新霉素的 DMEM 培养基(实验培养基)。实验当天,将 MP-1 细胞胰蛋白酶消化并在实验培养基中稀释成 100 000 细胞/mL。将 100 $\mu$ L 分布到黑色 96-孔 ViewPlate™(Packard)的每个孔中。之后将板放在 37°C 用 5%CO<sub>2</sub> 培养两小时。

#### 试剂与材料:

产品	公司	目录号	储存
DMEM	Wisent Inc.	10013CV	4°C
DMSO	Sigma	D-2650	RT
Dulbecco's PBS	Gibco-BRL	14190-136	RT
胎牛血清	Bio-Whittaker	14-901F	-20°C/4°C
遗传霉素(Geneticin)(G418)	Gibco-BRL	10131-027	-20°C/4°C
胰蛋白酶(Trypsin)-EDTA	Gibco-BRL	25300-054	-20°C/4°C
ViewPlate™-96,黑色	Packard	6005182	RT
背底胶带,黑色	Packard	6005189	RT
PVDF 0.22 $\mu$ m 滤器单元(Filter Unit)	Millipore	SLGV025LS	RT
聚丙烯深孔滴定板(Deep-Well Titer Plate Polypropylene)	Beckman	267007	RT

#### 受试化合物的制备:

将在 100%DMSO 中的受试化合物在实验培养基中进行第一次稀释至最后 DMSO 浓度为 0.5%。将溶液超声波震荡 15 分钟并以 0.22 $\mu$ m Millipore 滤器组过滤到聚丙烯深孔滴定板(Polypropylene Deep-Well Titer Plate)的柱 3,将适当体积转移至实验培养基中以得到供试验的起始浓度(2x)。在柱 2 和 4 至 12 中,加入 200 $\mu$ L 实验培养基(含有 0.5%DMSO)。利用将 200 $\mu$ L 从柱 3 转移至柱 4,然后由柱 4 移至柱 5,系列直到柱 11 而制备出一系列的稀释液(1/2)。柱 2 和 12 为无抑制对照。

#### 试验化合物加入细胞中:

将来自化合物稀释板中每个孔 100 $\mu$ L 体积转移至细胞板(Cell Plate)(使用两个柱作为“无抑制对照”，十个[10]柱用于剂量反应)的相应孔中。将细胞培养板于 37 $^{\circ}$ C 下和 5%CO<sub>2</sub> 培养 72 小时。

#### 荧光素酶实验:

接下来 72 小时培养期间，将培养基从 96-孔实验板中取出并将体积 100 $\mu$ L 且预先加温至室温的 1X Glo 裂解缓冲液(Promega)加到每个孔中。将板放置在室温下培养 10 分钟，并偶尔加以震荡。将黑色胶带贴在板底。将预先加温至室温的 100 $\mu$ L Bright-Glo 荧光素酶底物(Promega)加到每个板中，接着温和混合。在 Packard Topcount 仪器中利用 Data Mode Luminescence(CPS)测定萤光度，该仪器中是 1 分钟的计数延迟和 2 秒钟的计数时间。

产品	公司	目录号	储存
Glo 裂解缓冲液(Glo Lysis Buffer)	Promega	E266A	4 $^{\circ}$ C
明亮 Glo 荧光素酶实验系统(Bright-Glo Luciferase Assay System)	Promega	E2620	-20 $^{\circ}$ C

培养板的每个孔中的萤光度测定(CPS)是测量在各种浓度的抑制剂存在时 HCV RNA 复制量。抑制性%利用下列方程式计算:

$$\text{抑制性}\% = 100 - [\text{CPS}(\text{抑制剂}) / \text{CPS}(\text{对照}) \times 100]$$

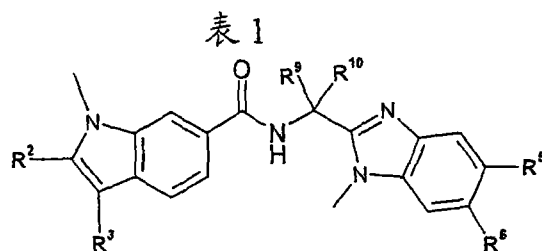
符合 Hill 模式的非线性曲线用在抑制-浓度数据，且 50%有效浓度(EC<sub>50</sub>)可利用 SAS 软体来计算(Statistical Software; SAS Institute, Inc. Cary, N. C.)。

#### 化合物表

列在下表 1 至 4 中的所有化合物被发现在实施例 41 中描述的细胞基础的 HCV RNA 复制实验中具有意想不到的良好活性。

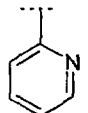
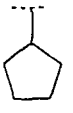
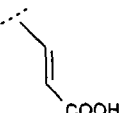

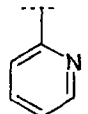
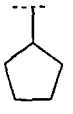
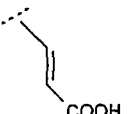

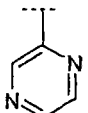
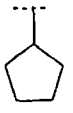
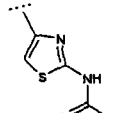

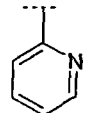
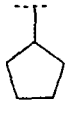
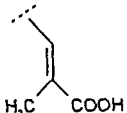

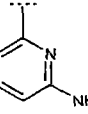
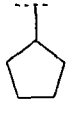
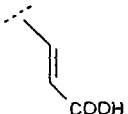

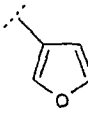
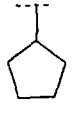
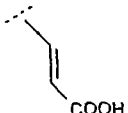
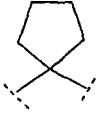
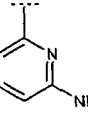

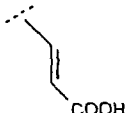
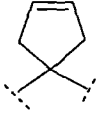
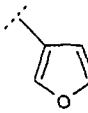
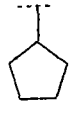
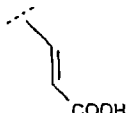

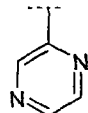
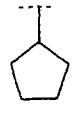
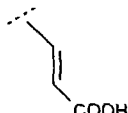

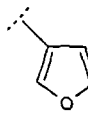
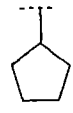
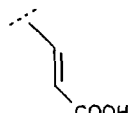
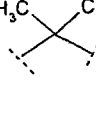
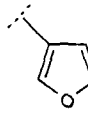
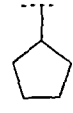
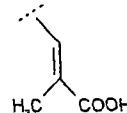

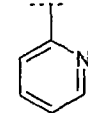
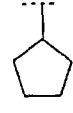
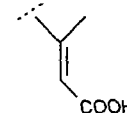

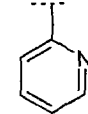
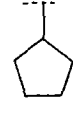
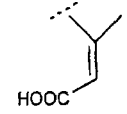

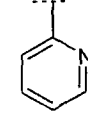
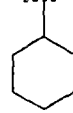
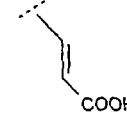
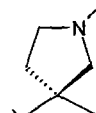
每个化合物的保留时间(t<sub>R</sub>)可利用描述在实施例中的标准分析性 HPLC 条件来测量。如本领域技术人员所熟知，保留时间值对于具体测量条件很敏感。因此，即使使用溶剂、流速、线性梯度等的相同条件，滞留时间值可以在测量时，因为例如使用不同 HPLC 仪器而改变。即使使用相同仪器来测量，该值也可以在测量时，因为例如使用不同的各自 HPLC 柱而改变，或是使用相同仪器和相同各自柱测量时，该值可以因为例如各自测量之间发生不同偶发事件而改变。

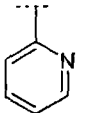
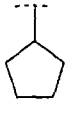
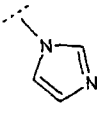

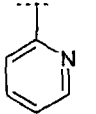


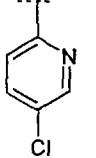

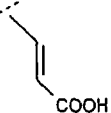

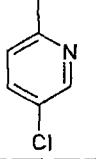
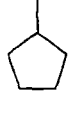
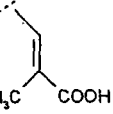

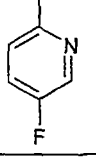

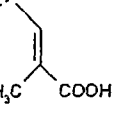

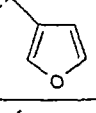

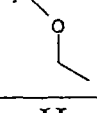

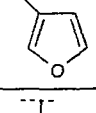

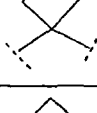
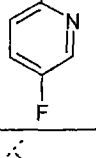
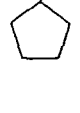

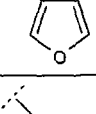


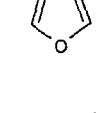
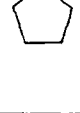
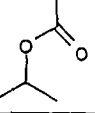
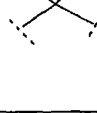
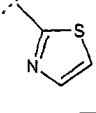
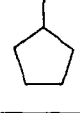
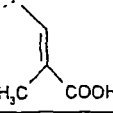

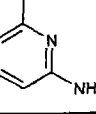

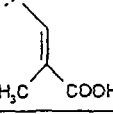

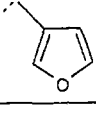




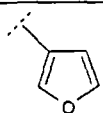
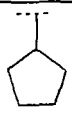

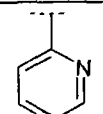
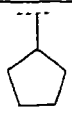
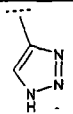

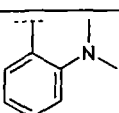
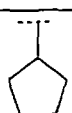
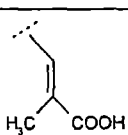
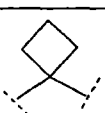
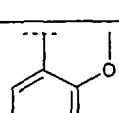
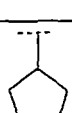
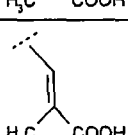
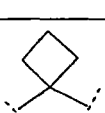
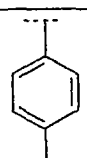
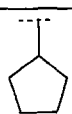
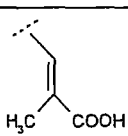

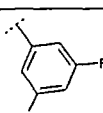
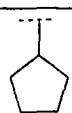
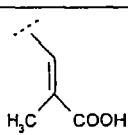
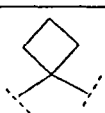
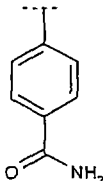
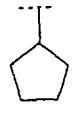
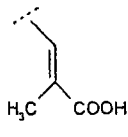

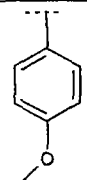

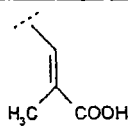
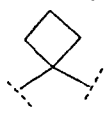
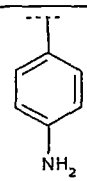

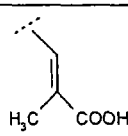

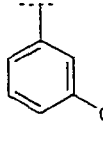
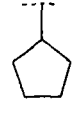
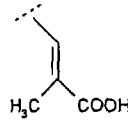

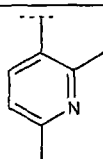
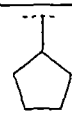
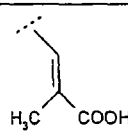

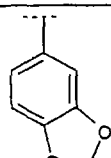
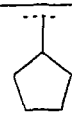
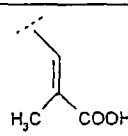



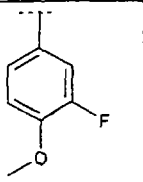
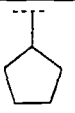
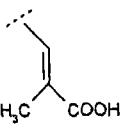

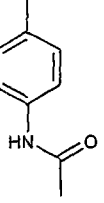
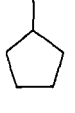
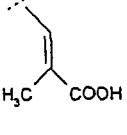

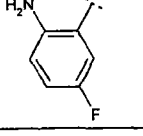
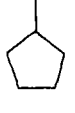
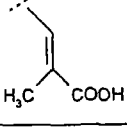

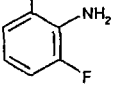

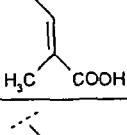
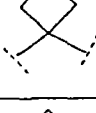
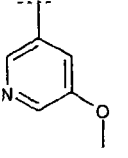
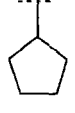
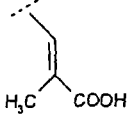

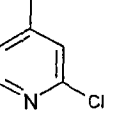

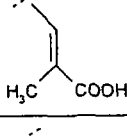

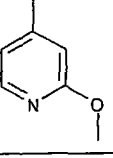
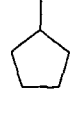
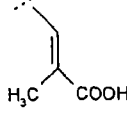

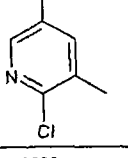

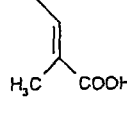

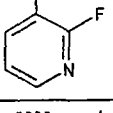

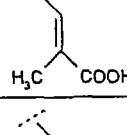
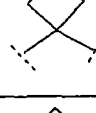
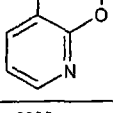
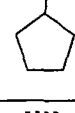
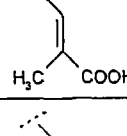
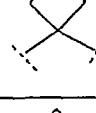
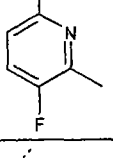
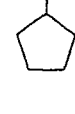
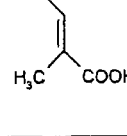

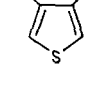
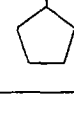
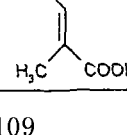
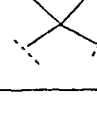
其中  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  如表中所示。

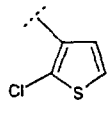
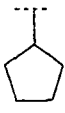
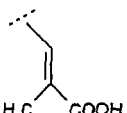

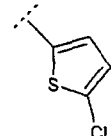
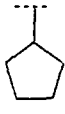
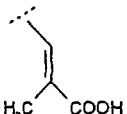

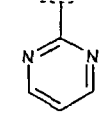
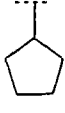
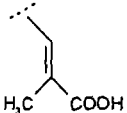

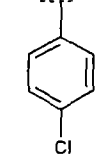
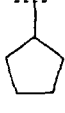
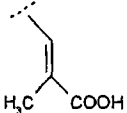

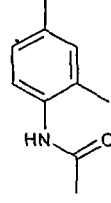

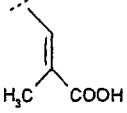

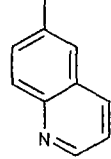

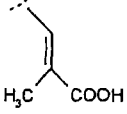

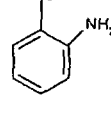
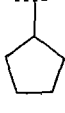
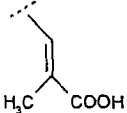

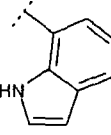
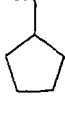
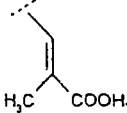

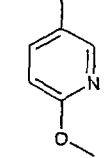
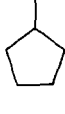
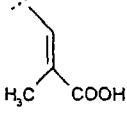

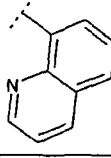
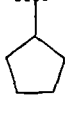
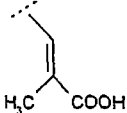

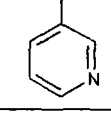

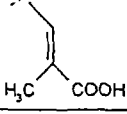

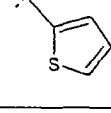

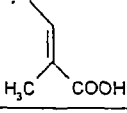

化合物 编号	$R^2$	$R^3$	$R^5$	$R^6$	$R^9$ $R^{10}$	$t_R$ (分钟)	MS (M+H) <sup>+</sup>
1001			H			6.6	640.3
1002			H			5.2	638.2
1003			H			5.3	636.2
1004				H		5.1	617.3
1005				H		5.5	574.3
1006				H		4.6	602.3
1007				H		5.6	590.4
1008				H		5.0	576.3
1009				H		5.1	603.3

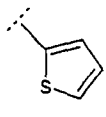
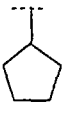
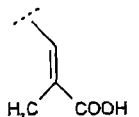
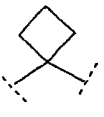
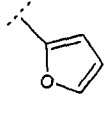
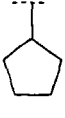
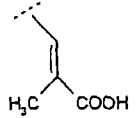

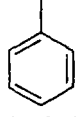

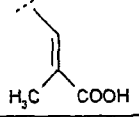

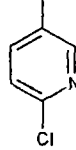

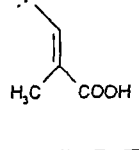

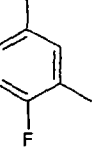

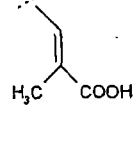

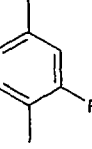
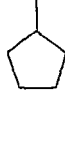
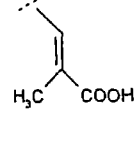

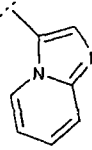
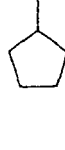
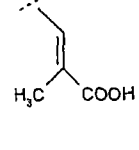

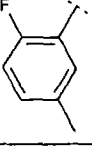

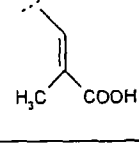

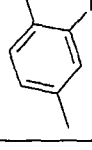
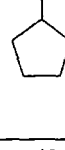
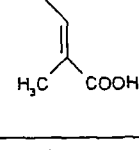

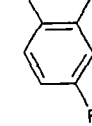

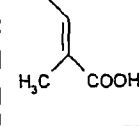

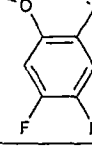

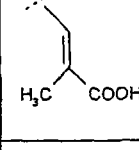

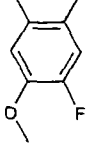

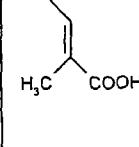

1010				H		4.9	588.3
1011				H		4.8	586.3
1012				H		5.7	645.2
1013			H			4.9	588.3
1014				H		4.6	603.3
1015				H		6.5	577.2
1016				H		4.5	601.3
1017				H		6.4	575.3
1018				H		5.5	587.2
1019				H		6.2	551.2
1020			H			6.0	577.2
1021			H			4.7	588.3
1022			H			4.8	588.3
1023			H			4.7	617.4

1024			H			4.0	570.3
1025			H	COOH		4.4	548.2
1026				H		6.4	621.3
1027			H			6.1	622.3
1028			H			5.8	606.3
1029			COOH			6.0	581.2
1030			COOH	H		5.9	537.3
1031			COOH	H		5.5	566.3
1032			NH <sub>2</sub>	COOH		6.3	552.2
1033				COOH		7.2	638.3
1034			H			5.3	594.2
1035			H			4.2	603.3
1036			COOH	CH <sub>3</sub>		5.9	551.3

1037			-OCH <sub>3</sub>	COOH		6.3	567.3
1038			H			4.4	571.2
1039			H			5.0	630.3
1040			H			6.0	617.2
1041			H			6.4	601.2
1042			H			6.2	623.2
1043			H			4.5	630.3
1044			H			6.0	617.2
1045			H			4.1	602.2
1046			H			6.0	617.2
1047			H			3.6	616.3
1048			H			6.0	631.2

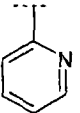
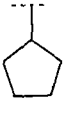
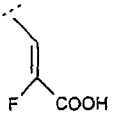
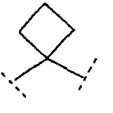
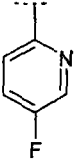
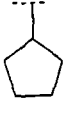
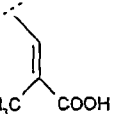
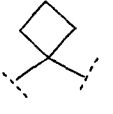
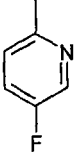
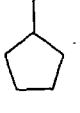
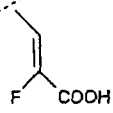
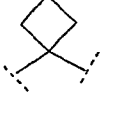
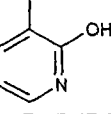
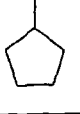
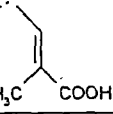

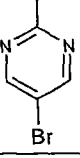

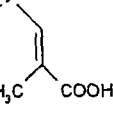
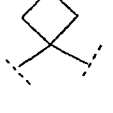
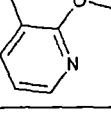

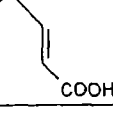



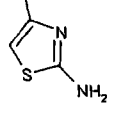



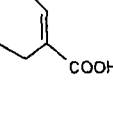

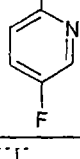
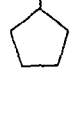
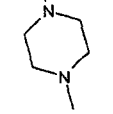

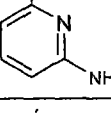
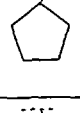
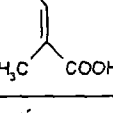
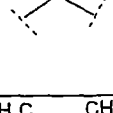
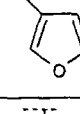

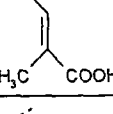
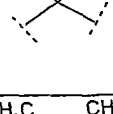
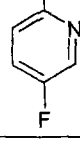
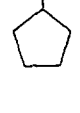
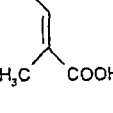
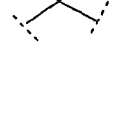
1049			H			6.0	635.2
1050			H			4.9	644.2
1051			H			5.5	620.2
1052			H			5.8	620.2
1053			H			4.2	618.2
1054			H			5.6	622.2
1055			H			5.3	618.2
1056			H			5.9	636.2
1057			H			5.2	606.2
1058			H			5.6	618.2
1059			H			5.6	620.2
1060			H			6.2	607.2

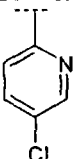
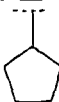
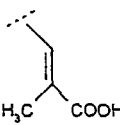
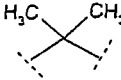
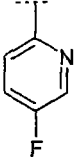
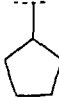


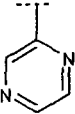
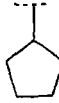
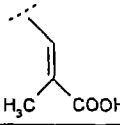
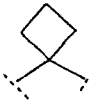
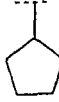
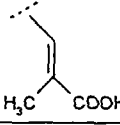


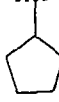
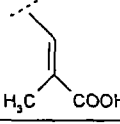


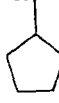
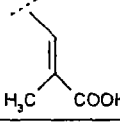

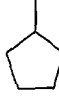
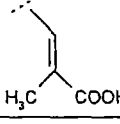

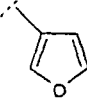
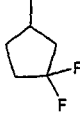
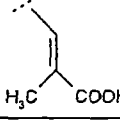

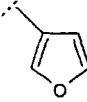
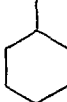
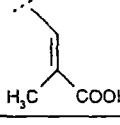

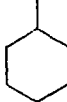
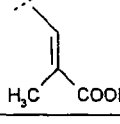

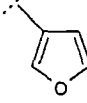
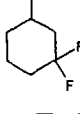
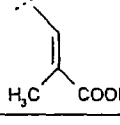

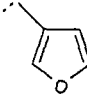
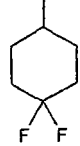
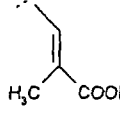

1061			H			6.2	627.2
1062			H			6.6	627.1
1063			H			4.7	589.2
1064			H			6.5	621.2
1065			H			4.9	658.3
1066			H			4.2	638.2
1067			H			5.4	602.2
1068			H			6.2	626.2
1069			H			5.6	618.2
1070			H			4.7	638.2
1071			H			3.8	588.2
1072			H			5.9	593.2

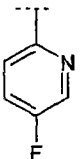
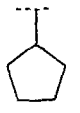
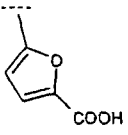

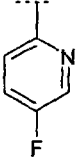
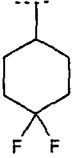
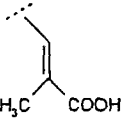

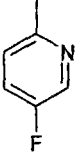
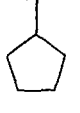
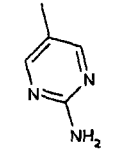

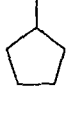
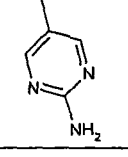

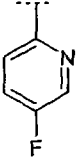

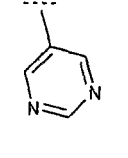

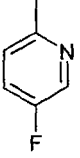
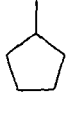
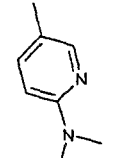

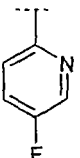
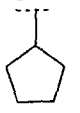
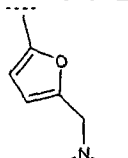

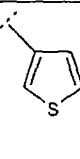
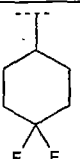
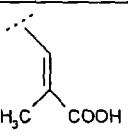

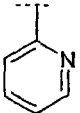
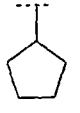
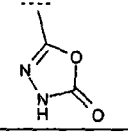

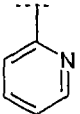
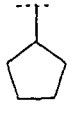
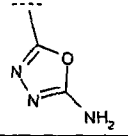

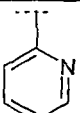
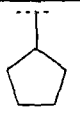
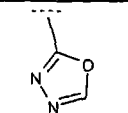

1073			H			6.0	593.2
1074			H			5.7	577.2
1075			H			6.0	587.2
1076			H			5.7	622.2
1077			H			6.5	619.2
1078			H			6.4	619.2
1079			H			3.6	627.2
1080			H			6.3	619.2
1081			H			6.3	619.2
1082			H			6.0	635.2
1083			H			6.2	653.2
1084			H			6.0	653.2

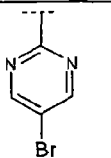
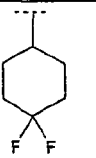
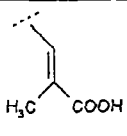

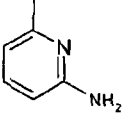
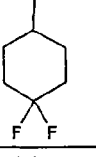
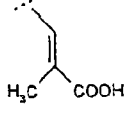

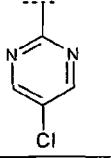
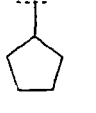
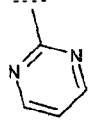

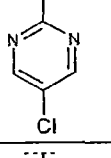
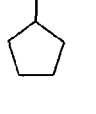
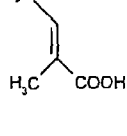

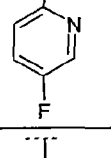
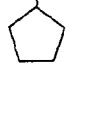
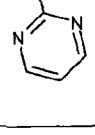

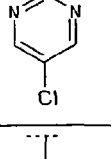
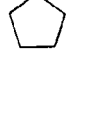
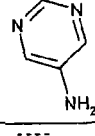
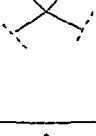
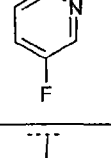

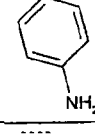

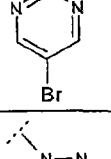

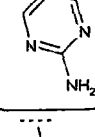

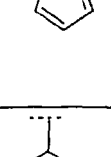
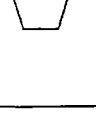
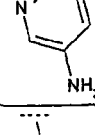
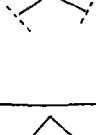
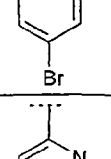

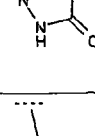
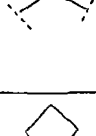
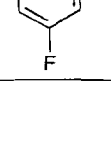

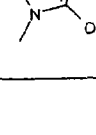

1085			H			6.0	653.2
1086			H			6.1	635.2
1087			H			6.2	653.2
1088			H			6.3	653.2
1089			H			6.5	669.2
1090			COOH	-OCH <sub>3</sub>		5.7	567.1
1091			-OCH <sub>3</sub>			6.3	636.3
1092			H			5.9	620.3
1093			H			3.8	602.3
1094			H			6.2	700.3
1095			H			5.9	589.3

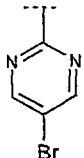

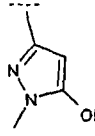

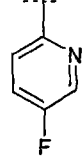

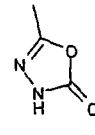
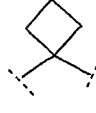
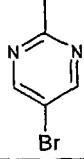

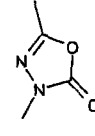

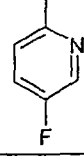

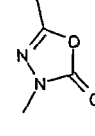





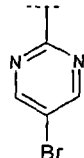

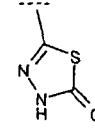



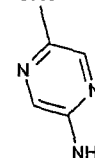



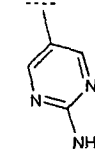

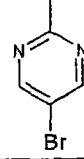
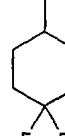
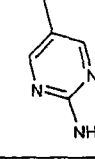

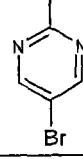

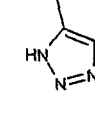



1096			H			4.5	592.3
1097			CH <sub>3</sub>			5.7	620.3
1098			H			6.2	610.3
1099			H			5.4	604.3
1100			H			5.9	667.2
1101			H			5.4	604.3
1102			H			5.9	632.4
1103			H			5.7	620.3
1104			H			4.8	620.2
1105			H			4.3	591.3
1106			H			6.0	565.2
1107			H			5.7	594.3

1108			H			6.0	610.2
1109			H			5.1	696.3
1110			H			5.0	589.2
1111	CH <sub>3</sub>		H			6.1	525.3
1112			H			6.4	539.3
1113			H			6.6	553.3
1114	Br		H			5.8	589.2 591.2
1115			H			5.4	613.3
1116			H			6.0	591.3
1117	Br		H			6.1	605.2 603.2
1118			H			5.6	627.3
1119			H			5.6	627.4

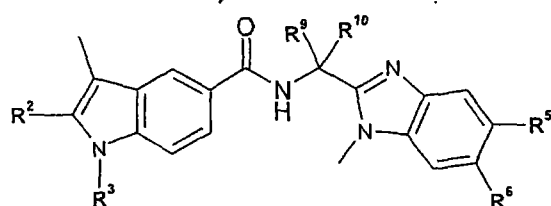
1120			H			5.5	632.3
1121			H			5.3	656.4
1122			H			5.0	615.3
1123	CH <sub>3</sub>		H			5.0	534.3
1124			H			5.4	600.3
1125			H			5.9	642.3
1126			H			4.9	645.3
1127			H			5.7	643.2
1128			H			4.7	588.3
1129			H			4.4	587.3
1130			H			4.6	572.3

1131			H			5.7	719.2
1132			H			4.0	653.3
1133			H			6.6	618.2
1134			H			6.4	623.3
1135			H			6.3	600.4
1136			H			5.2	632.4
1137			H			4.9	613.4
1138			H			5.3 676.3 678.3	
1139			H			5.0	585.5
1140			H			6.3 667.3 669.3	
1141			H			5.7	618.5

1142			H			6.1	679.4 681.4
1143			H			5.8	606.4
1144			H			6.5	681.4 683.4
1145			H			6.1	620.5
1146			H			7.0	607.5
1147			H			6.4	683.3 685.3
1148			H			5.2	586.4
1149			H			5.4	586.4
1150			H			5.8	726.3 728.3
1151			H			6.4	650.0 652.0

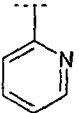
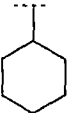
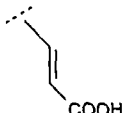
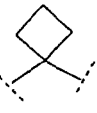
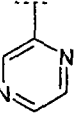
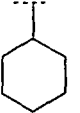
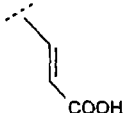

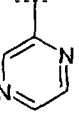
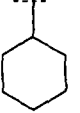
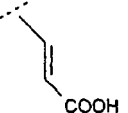

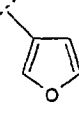
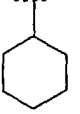
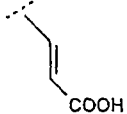

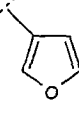
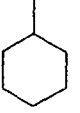
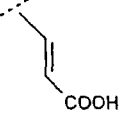

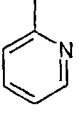
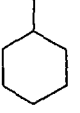
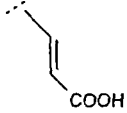

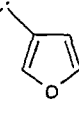
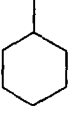
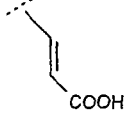

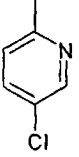
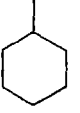
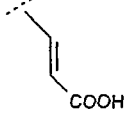

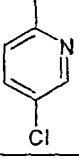
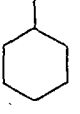
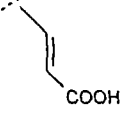

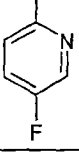
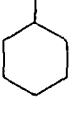
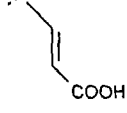


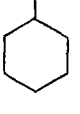
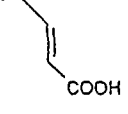



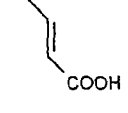

1152			H			4.8	700.2
1153			H			6.1	654.2

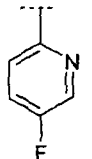

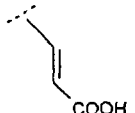
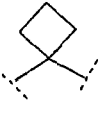
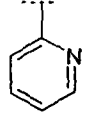
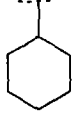
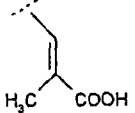

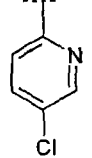
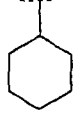
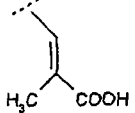

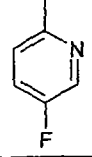
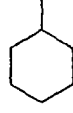
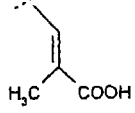


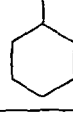
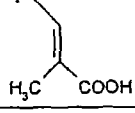

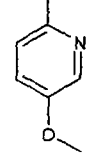
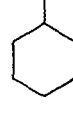
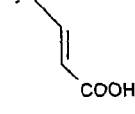

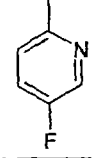
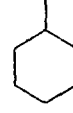
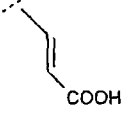

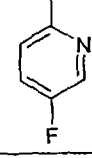
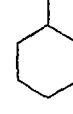


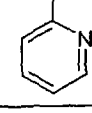
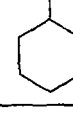
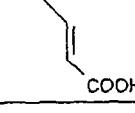

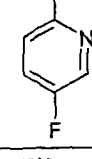
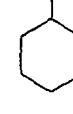
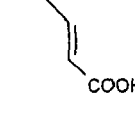

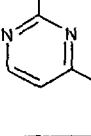
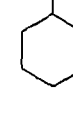
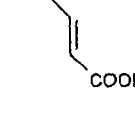

表 2



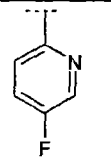
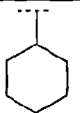
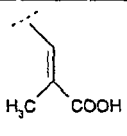

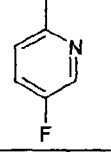
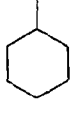
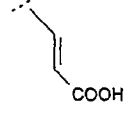

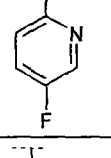
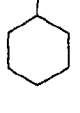
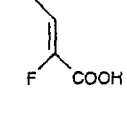

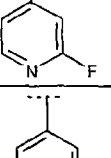
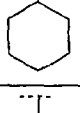
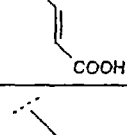
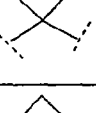
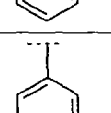
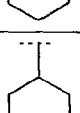
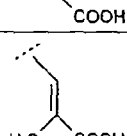
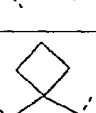
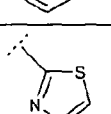
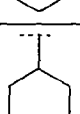
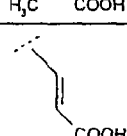

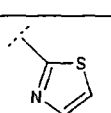
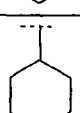
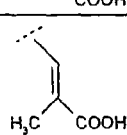

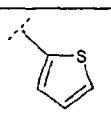
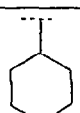
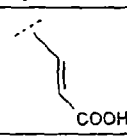
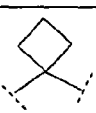
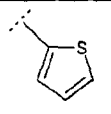
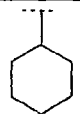
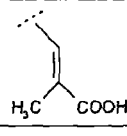

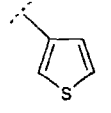
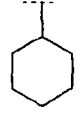
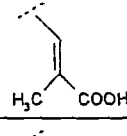

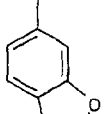
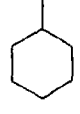
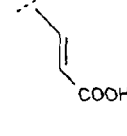

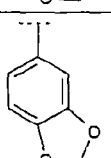
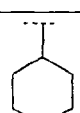
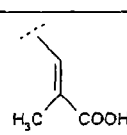



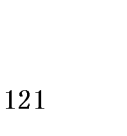

其中  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  如表中所示。

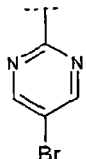
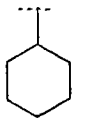
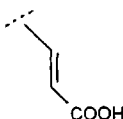

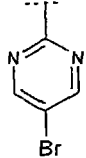
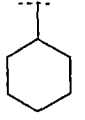
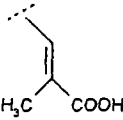
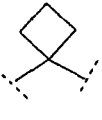
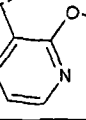
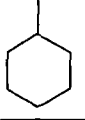
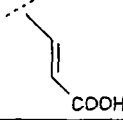

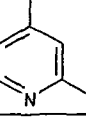
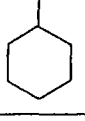
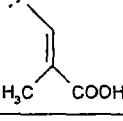

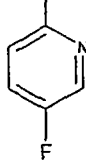
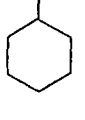
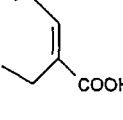

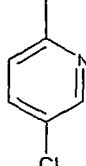
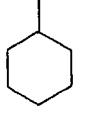
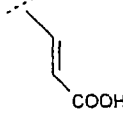

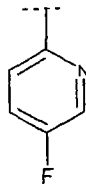
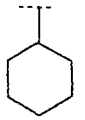
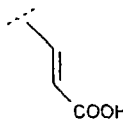
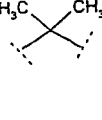
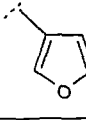
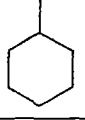
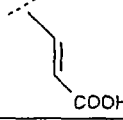

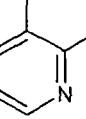
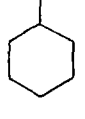
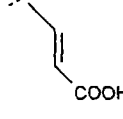

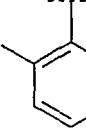
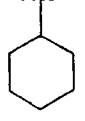
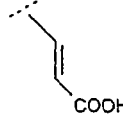

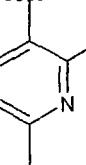
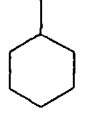
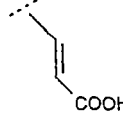

化合物编号	$R^2$	$R^3$	$R^5$	$R^6$	$R^9$ $R^{10}$	$t_R$ (分钟)	MS(M+H) <sup>+</sup>
2001				H		4.3	574.3
2002				H		6.2	563.1
2003			H			6.5	563.2
2004			H			4.2	574.3
2005			H			6.1	575.3
2006				H		6.2	575.3
2007				H		4.5	588.4

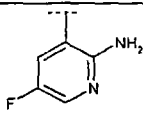
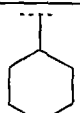


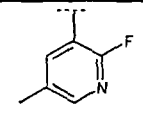
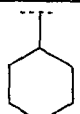
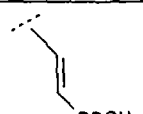

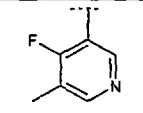
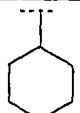
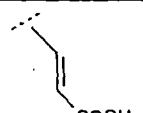

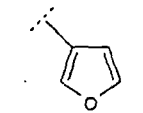
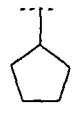
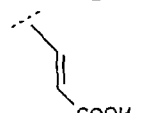
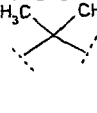
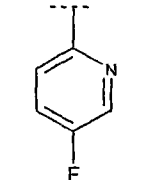
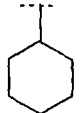
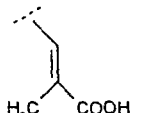
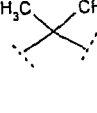
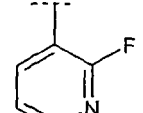
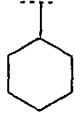
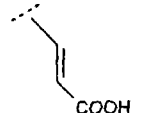

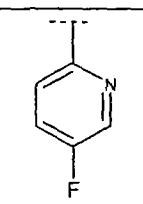
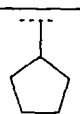
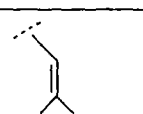

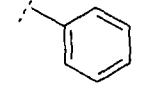
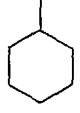
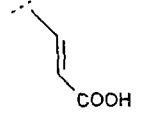

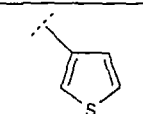
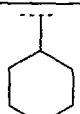

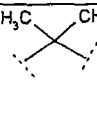
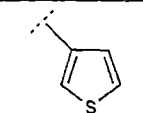
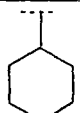


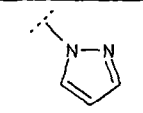
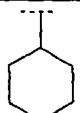
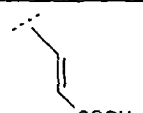


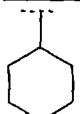
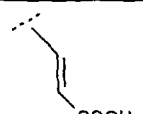


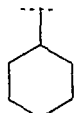
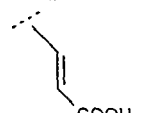
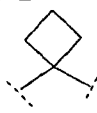
2008			H			4.5	588.4
2009			H			5.3	589.4
2010				H		5.4	589.4
2011			H			6.2	577.4
2012				H		6.2	577.4
2013			H			4.6	600.3
2014			H			6.2	589.3
2015			H			6.4	622.3
2016				H		6.4	622.3
2017			H			5.6	606.3
2018				H		6.0	606.3
2019				H		5.5	592.3

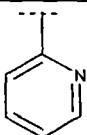
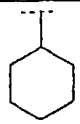
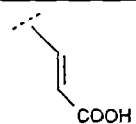

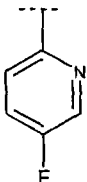
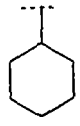
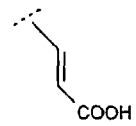

2020			H			5.4	592.3
2021			H			4.5	602.3
2022			H			6.2	636.3
2023			H			5.9	620.3
2024			H			6.1	591.2
2025			H			5.0	618.3
2026				CH <sub>3</sub>		5.9	620.3
2027			H			6.0	603.3
2028			CH <sub>3</sub>			4.5	602.3
2029			CH <sub>3</sub>			5.7	620.3
2030			H			5.8	619.3

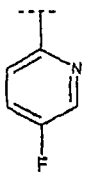
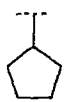
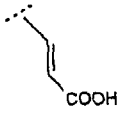

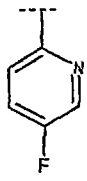
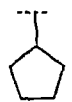
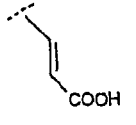

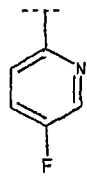
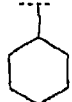
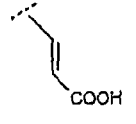

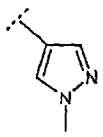
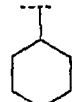
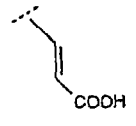

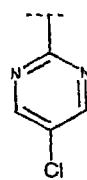
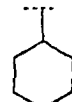
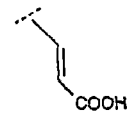



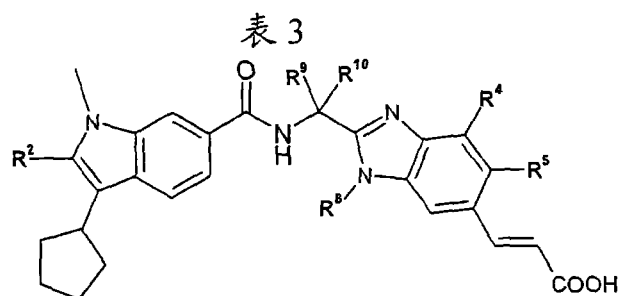
2031			CH <sub>3</sub>			5.8	634.4
2032			H			6.3	618.3
2033			H			6.4	624.4
2034			H			5.2	606.3
2035			H			6.1	587.3
2036			H			6.3	601.3
2037			H			5.2	594.3
2038			H			5.4	608.3
2039			H			6.0	593.3
4040			H			6.2	607.3
2041			H			6.1	607.3
2042			H			5.9	631.3
2043			H			6.1	645.3

2044			H			5.8	667.2
2045			H			6.0	681.2
2046			H			5.5	618.3
2047			H			5.4	620.3
2048			H			5.9	634.3
2049			H			6.2	610.3 612.3
2050			H			5.7	594.3
2051			H			6.0	565.3
2052			H			4.0	622.3
2053			H			3.8	622.3
2054			H			2.8	616.3

2055			H			3.2	621.3
2056			H			4.2	620.4
2057			H			4.0	620.4
2058			H			5.7	551.1
2059			H			5.9	608.3
2060			H			5.2	606.2
2061			H			5.6	606.2
2062			H			6.4	575.3
2063			H			6.3	581.3
2064			H			6.0	593.3
2065			H			5.8	577.3
2066			H			6.4	539.3
2067			H			6.7	553.3

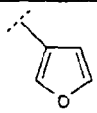
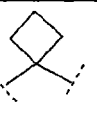
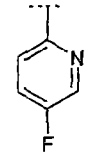

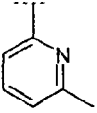

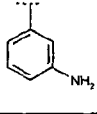

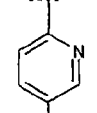

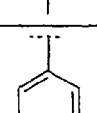
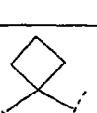
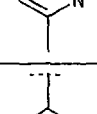

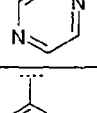
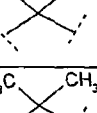
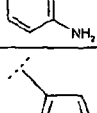
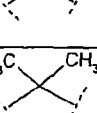
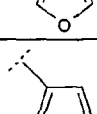
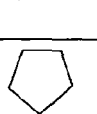
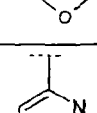
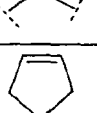
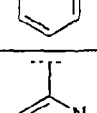

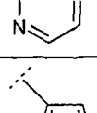

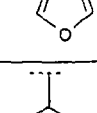
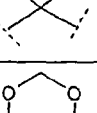
2068			H			4.6	574.3
2069			H			6.2	592.3

化合物 编号	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>9</sup> R <sup>10</sup>	t <sub>R</sub> (分钟)	MS (M+H) <sup>+</sup>	
2070			H			5.9	578.3	
2071			-OCH <sub>3</sub>			6.0	622.3	
2072			-OCH <sub>3</sub>			6.3	636.4	
2073			H			5.6	591.3	16.7
2074			H			6.5	623.4 625.4	12.3

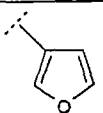
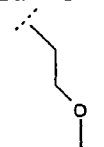
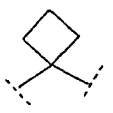
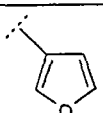
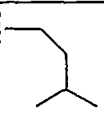

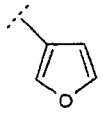

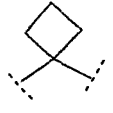
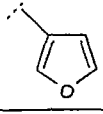


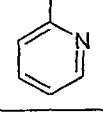
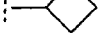

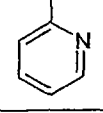
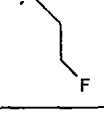

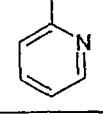


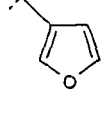
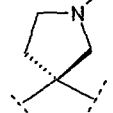
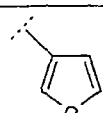

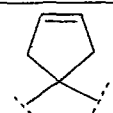
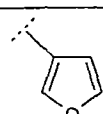
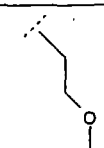

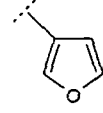
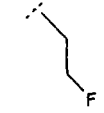

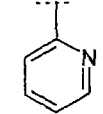
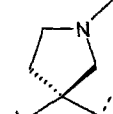
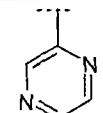
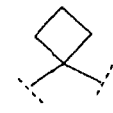


其中  $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  如表中所示。

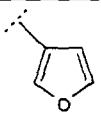
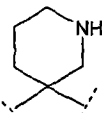
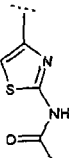

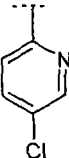

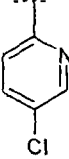


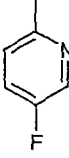

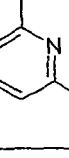

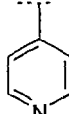

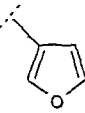

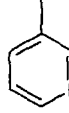

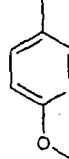

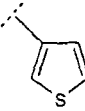

化合物 编号	$R^2$	$R^4$	$R^5$	$R^8$	$R^9 R^{10}$	$t_R$ (分钟)	MS(M+H) <sup>+</sup>
3001		H	H			5.8	629.3
3002		H	H	CH <sub>3</sub>		5.4	625.4
3003		H	H	CH <sub>3</sub>		4.9	574.3
3004		H	H	CH <sub>3</sub>		5.2	575.2
3005		H	H			5.0	588.3
3006		H	H			4.9	602.2
3007		H	H	CH <sub>3</sub>		4.7	562.4
3008		H	H	CH <sub>3</sub>		4.2	589.2
3009		H	H	CH <sub>3</sub>		4.9	588.4
3010		H	H	CH <sub>3</sub>		5.1	580.2

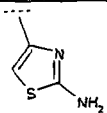
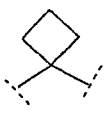
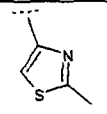
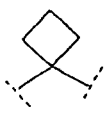
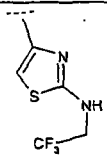

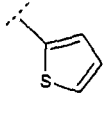
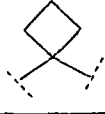
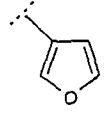
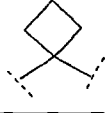
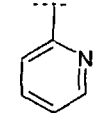

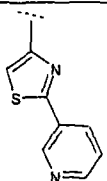

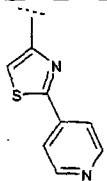

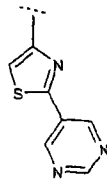
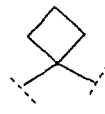
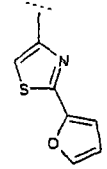

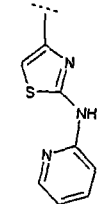
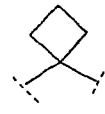
3011		H	H	CH <sub>3</sub>		6.0	563.2
3012		H	H	CH <sub>3</sub>		5.6	592.2
3013		H	H	CH <sub>3</sub>		4.4	588.3
3014		H	H	CH <sub>3</sub>		4.6	588.3
3015		H	H	CH <sub>3</sub>		4.8	588.3
3016		H	H	CH <sub>3</sub>		4.2	588.3
3017		H	H	CH <sub>3</sub>		5.5	589.2
3018		H	H	CH <sub>3</sub>		4.2	577.2
3019		H	H	CH <sub>3</sub>		6.1	551.2
3020		H	H	CH <sub>3</sub>		6.3	577.2
3021		H	H	CH <sub>3</sub>		4.7	586.2
3022		H	H	CH <sub>3</sub>		5.4	587.2
3023		H	H	CH <sub>3</sub>		6.3	575.3
3024		H	H	CH <sub>3</sub>		4.6	606.2

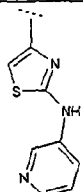

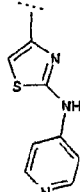
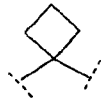
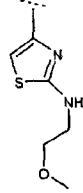
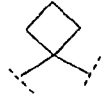
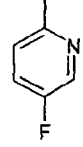
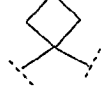
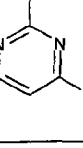
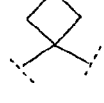


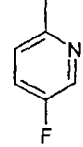

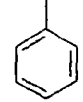

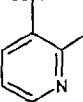

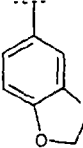

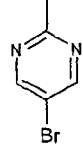

3025		H	H			5.1	614.2
3026		H	H			4.9	606.2
3027		H	H			5.0	618.2
3028		H	H			5.2	614.2
3029		H	H			5.7	615.2
3030		H	H			5.5	603.2
3031		H	H			5.4	589.2
3032		H	H			5.7	615.2
3033		H	H			5.5	603.3
3034		H	H			6.7	603.3
3035		H	H			6.5	591.3
3036		H	H			7.2	631.2
3037		H	H			6.8	605.3
3038		H	H			6.4	595.2

3039		H	H			6.4	607.2
3040		H	H			7.0	619.3
3041		H	H			6.4	577.2
3042		H	H			6.6	603.3
3043		H	H			5.4	628.3
3044		H	H			5.1	620.3
3045		H	H			5.1	602.3
3046		H	H	CH <sub>3</sub>		5.7	592.3
3047		H	H			6.4	589.3
3048		H	H			6.3	619.3
3049		H	H			6.4	607.3
3050		H	H	CH <sub>3</sub>		4.4	603.3
3051		H	-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		5.3	605.3

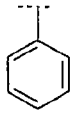
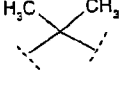
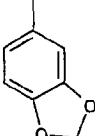
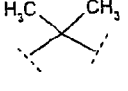
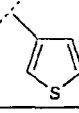
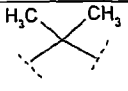

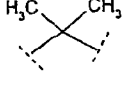
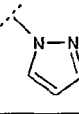

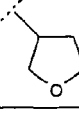

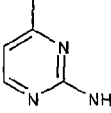

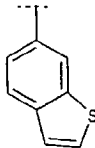

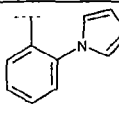

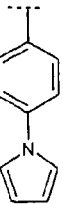

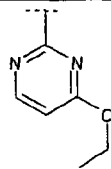

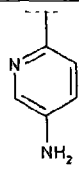





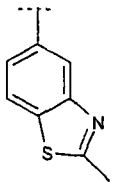

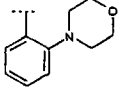

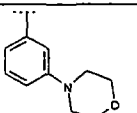

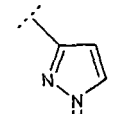



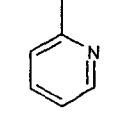

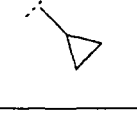

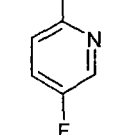
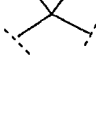
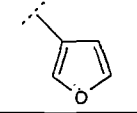

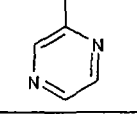

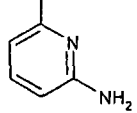
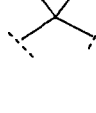
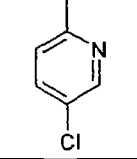
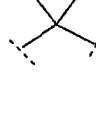
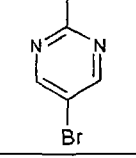

3052		H	H	CH <sub>3</sub>		5.7	592.3
3053		H	H	CH <sub>3</sub>		5.5	637.3
3054		H	H	CH <sub>3</sub>		6.4	620.3
3055		H	H	CH <sub>3</sub>		6.3	608.3
3056	Br	H	H	CH <sub>3</sub>		6.2	577.1
3057		H	H	CH <sub>3</sub>		5.9	604.3
3058		H	H	CH <sub>3</sub>		6.9	604.3
3059		H	H	CH <sub>3</sub>		4.0	574.3
3060		H	-NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>		6.3	578.3
3061		H	H	CH <sub>3</sub>		4.2	574.3
3062		H	H	CH <sub>3</sub>		5.9	604.2
3063		H	H	CH <sub>3</sub>		6.2	579.3

3064		H	H	CH <sub>3</sub>		4.2	595.2
3065		H	H	CH <sub>3</sub>		5.6	594.2
3066		H	H	CH <sub>3</sub>		5.9	677.2
3067		H	H	CH <sub>3</sub>		5.9	579.2
3068		H	-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		6.6	593.3
3069		H	-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		5.0	604.3
3070		H	H	CH <sub>3</sub>		5.1	657.2
3071		H	H	CH <sub>3</sub>		4.7	657.1
3072		H	H	CH <sub>3</sub>		6.1	658.1
3073		H	H	CH <sub>3</sub>		6.5	646.1
3074		H	H	CH <sub>3</sub>		5.2	672.2

3075		H	H	CH <sub>3</sub>		4.8	672.2
3076		H	H	CH <sub>3</sub>		4.7	672.2
3077		H	H	CH <sub>3</sub>		4.6	653.3
3078		H	-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		6.2	622.2
3079		H	H	CH <sub>3</sub>		5.8	605.3
3080		H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		4.6	588.3
3081		H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		5.6	606.3
3082		H	H	CH <sub>3</sub>		6.0	573.3
3083		H	H	CH <sub>3</sub>		5.2	592.3
3084		H	H	CH <sub>3</sub>		5.9	617.3
3085		H	H	CH <sub>3</sub>		5.7	653.2

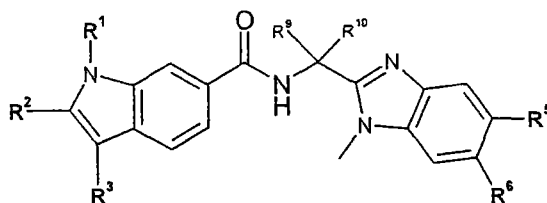
3086		H	H	CH <sub>3</sub>		5.3	605.3
3087		H	H	CH <sub>3</sub>		6.0	596.3
3088		H	H	CH <sub>3</sub>		5.6	580.2
3089	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>		6.0	511.2
3090		H	H	CH <sub>3</sub>		6.3	523.2
3091		H	H	CH <sub>3</sub>		6.4	525.2
3092		H	H	CH <sub>3</sub>		6.6	537.2
3093		H	H	CH <sub>3</sub>		6.6	539.2
3094		H	H	CH <sub>3</sub>		5.0	590.2
3095		H	H	CH <sub>3</sub>		4.8	590.2
3096	Cl	H	H	CH <sub>3</sub>		6.0	531.1 533.1
3097	-C≡CH	H	H	CH <sub>3</sub>		5.8	521.1
3098	-C≡N	H	H	CH <sub>3</sub>		5.5	522.1

3099		H	H	CH <sub>3</sub>		6.3	561.3
3100		H	H	CH <sub>3</sub>		6.2	605.3
3101		H	H	CH <sub>3</sub>		6.2	567.2
3102		H	H	CH <sub>3</sub>		6.3	567.2
3103		H	H	CH <sub>3</sub>		5.6	563.3
3104		H	H	CH <sub>3</sub>		5.4	567.3
3105		H	H	CH <sub>3</sub>		4.5	590.3
3106		H	H	CH <sub>3</sub>		6.2	629.3
3107		H	H	CH <sub>3</sub>		6.2	638.4
3108		H	H	CH <sub>3</sub>		6.4	638.4
3109		H	H	CH <sub>3</sub>		5.4	619.4
3110		H	H	CH <sub>3</sub>		3.4	-
3111		H	H	CH <sub>3</sub>		6.3	643.4

3112		H	H	CH <sub>3</sub>		5.7	644.4
3113		H	H	CH <sub>3</sub>		5.4	658.4
3114		H	H	CH <sub>3</sub>		5.4	658.5
3115		H	H	CH <sub>3</sub>		5.3	563.3
3116		H	H	CH <sub>3</sub>		6.6	539.3
3117		H	H	CH <sub>3</sub>		5.6	560.3
3118		H	H	CH <sub>3</sub>		6.4	537.3
3119		H	H	CH <sub>3</sub>		6.1	578.2
3120		H	H	CH <sub>3</sub>		6.4	549.2
3121		H	H	CH <sub>3</sub>		5.4	561.3
3122		H	H	CH <sub>3</sub>		4.4	575.3
3123		H	H	CH <sub>3</sub>		6.5	594.2 596.2
3124		H	-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		6.6	683.3 685.3

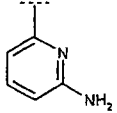
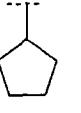
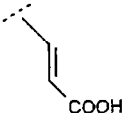
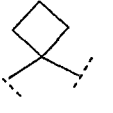
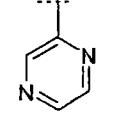
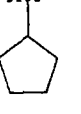
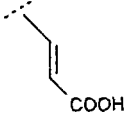
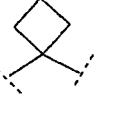
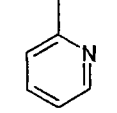
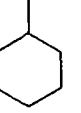
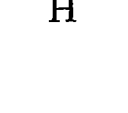

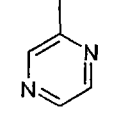
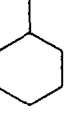

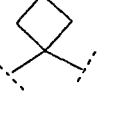
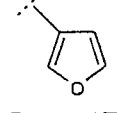
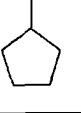
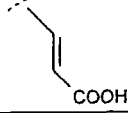

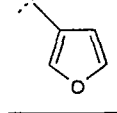
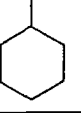
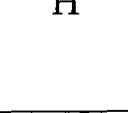

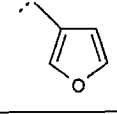
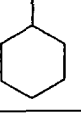
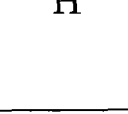

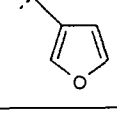

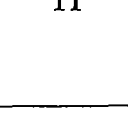

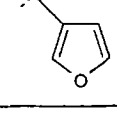
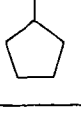
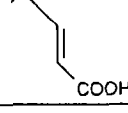
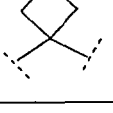
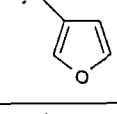
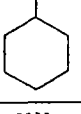
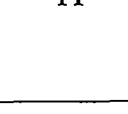

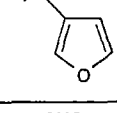
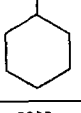
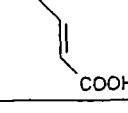

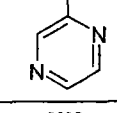

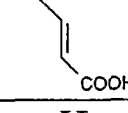

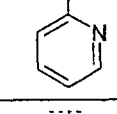
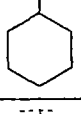
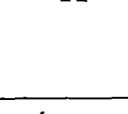

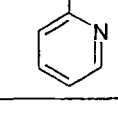
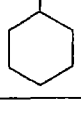
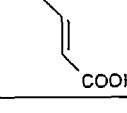

3125		H	H	CH <sub>3</sub>		5.8	577.3
3126		H	H	CH <sub>3</sub>		6.2	609.2
3127		H	-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		6.5	639.3
3128		H	H	CH <sub>3</sub>		5.6	577.3
3129		H	H	CH <sub>3</sub>		5.7	605.4
3130		Cl	H	CH <sub>3</sub>		5.4	608.3 610.3
3131		Cl	H	CH <sub>3</sub>		7.1	689.3 687.6
3132		H	H	CH <sub>3</sub>		5.2	575.3

表 4

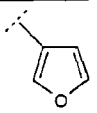
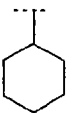
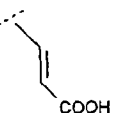

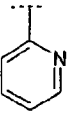
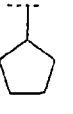
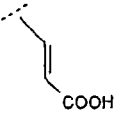

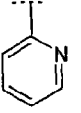
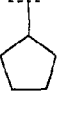
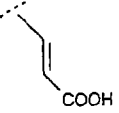

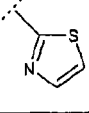
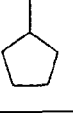
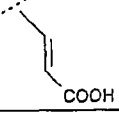

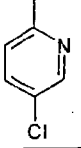

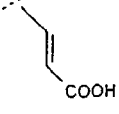

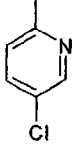
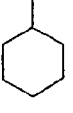
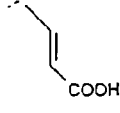

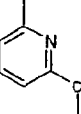

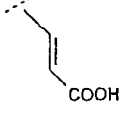

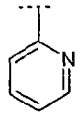
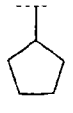
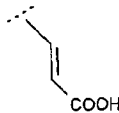
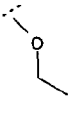

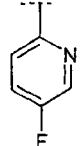
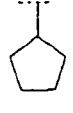
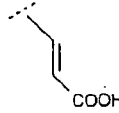
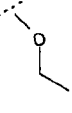

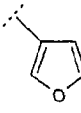
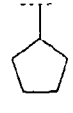
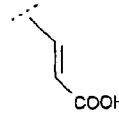
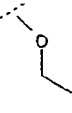

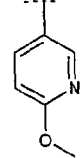
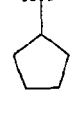
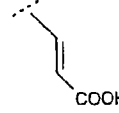

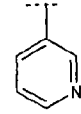
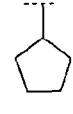
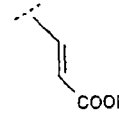

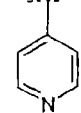
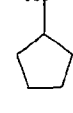
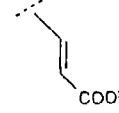



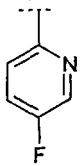
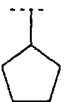
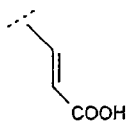
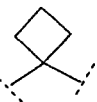
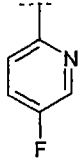
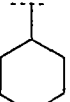
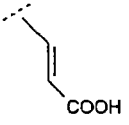
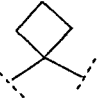
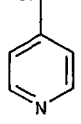
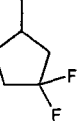
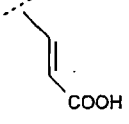
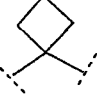
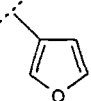
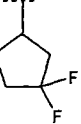
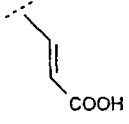

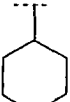
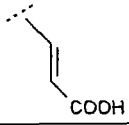

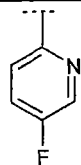
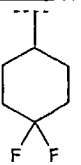
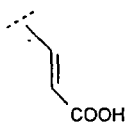

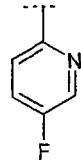
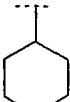
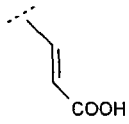
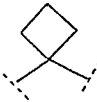
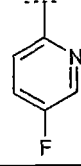
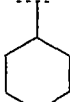
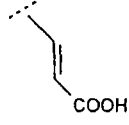

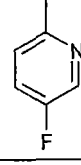
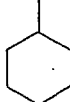
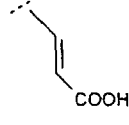

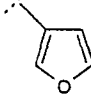
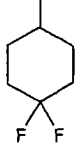
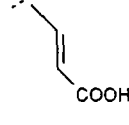
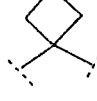
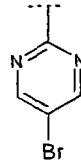
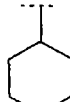
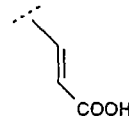
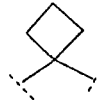
其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>9</sup>和 R<sup>10</sup>如表中所示。

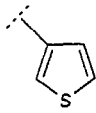
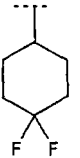
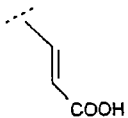

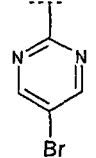
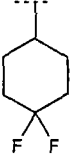
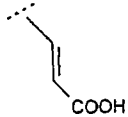

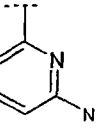
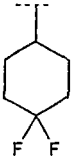
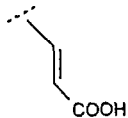
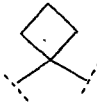
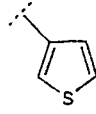
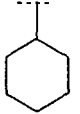
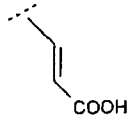

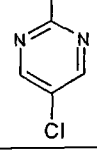

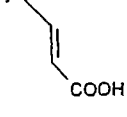

化合物编号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>9</sup> R <sup>10</sup>	t <sub>R</sub> (分钟)	MS(M+H) <sup>+</sup>
4001	CH <sub>3</sub>				H		4.7	574.3

4002	CH <sub>3</sub>				H		4.4	589.4
4003	CH <sub>3</sub>				H		5.4	575.4
4004	CH <sub>3</sub>			H			5.4	588.3
4005	CH <sub>3</sub>			H			5.8	589.3
4006	CH <sub>3</sub>				H		3.3	563.1
4007				H			6.6	591.4
4008	H			H			6.1	563.3
4009	H			H			5.9	549.3
4010	H				H		5.8	549.3
4011	CH <sub>3</sub>			H			6.4	577.4
4012	CH <sub>3</sub>				H		6.5	577.4
4013	CH <sub>3</sub>				OCH <sub>3</sub>		5.4	605.3
4014	H			H			4.8	574.3
4015	H				H		4.9	574.3



4016	H				H		6.2	561.3
4017	H			H			4.4	560.3
4018	H				H		4.5	560.3
4019	CH <sub>3</sub>				H		5.6	580.2
4020	CH <sub>3</sub>				H		6.3	608.2
4021	CH <sub>3</sub>			H			6.5	622.3
4022	CH <sub>3</sub>				H		7.0	604.3
4023	CH <sub>3</sub>						5.1	618.3
4024	CH <sub>3</sub>						6.1	636.3
4025	CH <sub>3</sub>						6.3	607.3
4026	CH <sub>3</sub>				H		6.0	604.3
4027	CH <sub>3</sub>				H		4.2	574.3
4028	CH <sub>3</sub>				H		4.1	574.3

4029	CH <sub>3</sub>				CH <sub>3</sub>		5.8	606.3
4030	CH <sub>3</sub>			H			5.7	606.4
4031	CH <sub>3</sub>			H			3.8	610.3
4032	CH <sub>3</sub>			H			5.4	599.3
4033	H	Br		H			6.1	575.2 577.2
4034	CH <sub>3</sub>			H			5.2	642.3
4035	H			H			6.4	592.3
4036	H			H			6.4	578.2
4037	CH <sub>3</sub>			H			6.3	592.2
4038	CH <sub>3</sub>			H			5.4	613.2
4039	CH <sub>3</sub>			H			6.7	667.2 669.2

4040	CH <sub>3</sub>			H			5.6	629.3
4041	CH <sub>3</sub>			H			6.2	703.3
4042	CH <sub>3</sub>			H			3.9	639.3
4043	CH <sub>3</sub>			H			6.9	593.4
4044	CH <sub>3</sub>			H			6.4	609.4