



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105175408 B

(45)授权公告日 2018.07.17

(21)申请号 201410245448.X

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2014.06.04

C07D 417/12(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

C07D 417/14(2006.01)

申请公布号 CN 105175408 A

A61K 31/428(2006.01)

(43)申请公布日 2015.12.23

A61K 31/4439(2006.01)

A61P 31/14(2006.01)

(73)专利权人 中国人民解放军第二军医大学

审查员 冯伟

地址 200433 上海市杨浦区翔殷路800号

专利权人 上海市公共卫生临床中心

(72)发明人 盛春泉 袁正宏 朱仕平 张小楠

张万年 董国强 缪震元 姚建忠

刘娜

(74)专利代理机构 上海元一成知识产权代理事

务所(普通合伙) 31268

代理人 赵青

权利要求书6页 说明书31页

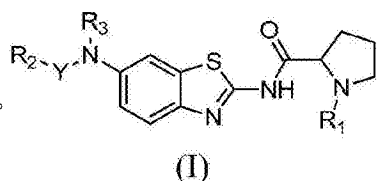
(54)发明名称

苯并噻唑类化合物及其作为药物的用途

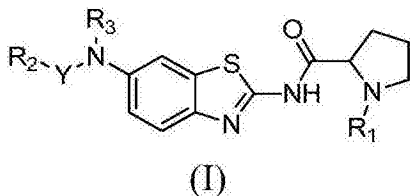
(57)摘要

本发明涉及医药技术领域,本发明提供了一种苯并噻唑类化合物,包括其消旋体、d-型或l-型异构体,该化合物的结构通式如式(I)所示。本发明的化合物经药理实验表明,对HCV具备较好的抑制作用,且作用于HCV的非结构蛋白NS5A靶点,具有较好的体外抗HCV活性。本发明还提供了上述化合物的制备方法,以及在制备抗HCV抑制

剂的应用。



1. 一种苯并噻唑类化合物, 该化合物的结构通式如式 (I) 所示:



式 (I) 中:

R₁表示下列基团: 氢、苄基、3-苯丙酰基、萘甲基、2-噻啉甲基、苄氧羰基;

R₂基团表示下列基团: 氢、卤素、硝基、氰基、苯基、低级烷基、低级环烷基、低级烷氧基、低级卤代烷基、取代或未取代的芳烷基或芳基, 取代可以是单取代或多取代, 其中取代基是卤素、杂环或杂环甲基、苄氧羰基保护的脯氨酰基、低级烷基、低级烷氧基、低级卤代烷基、硝基、氰基;

R₃基团表示下列基团: 氢、卤素、硝基、氰基、苯基、低级烷基、低级环烷基、低级烷氧基、低级卤代烷基、取代或未取代的芳烷基或芳基, 取代可以是单取代或多取代, 其中取代基是卤素、杂环或杂环甲基、苄氧羰基保护的脯氨酰基、低级烷基、低级烷氧基、低级卤代烷基、硝基、氰基;

Y基团表示下列基团: 为砜、羰基、亚甲基;

本文中与烷基、卤代烷基和烷氧基有关的术语“低级”指含1至6个碳原子的直链或支链饱和脂肪烃基团; 环烷基是指含3至7个碳的环; 芳基指单、二或三环烃化合物, 其中至少一个环为芳香环, 每个环含最多7个碳原子。

2. 根据权利要求1所述的一种苯并噻唑类化合物, 其特征在于, 所述的化合物为:

- 2-[6-(环丙基甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- 2-[6-(2-萘基-甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- 2-[6-(4-氟苯甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- 2-[6-(3-吡啶基甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- 2-[6-(2,5-二氟苯甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- 2-[6-(正丁酰氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- 2-[6-(正丙酰氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- 2-[6-(2-呋喃甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- 2-[6-(4-氯苯甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- 2-[6-(环丙基甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- 2-[6-(2-噻吩甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- 2-[6-(苯甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- 2-[6-(3-吡啶乙酰氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- 2-[6-(苯甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- 2-[6-(苄氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- 2-[6-(2-氟苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- 2-[6-(3-氟苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- 2-[6-(4-氟苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯、

- 2-[6-(2-三氟甲基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
2-[6-(3-三氟甲基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
2-[6-(4-三氟甲基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
2-[6-(2-溴苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
2-[6-(4-碘苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
2-[6-(2-甲基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
2-[6-(4-乙基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
2-[6-(4-甲氧基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
2-[6-(4-乙氧基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
2-[6-(3-硝基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
2-[6-(4-氰基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
2-[6-(苄氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
2-[6-(环丙基磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
2-[6-(甲磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
2-[6-(苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
2-[6-(2-氟苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
2-[6-(3-氟苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
2-[6-(4-氟苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
2-[6-(2-三氟甲基苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
2-[6-(3-三氟甲基苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
2-[6-(4-三氟甲基苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
2-[6-(4-氯苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
2-[6-(4-溴苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
2-[6-(4-碘苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
2-[6-(4-乙基苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
2-[6-(2-氰基苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
2-[6-(4-联苯基磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
2-{{6-(N-苯磺酰基)-苯磺酰氨基}-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-酸苄酯、
2-{{6-(2-氟-N-((2-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-
酸苄酯、
2-{{6-(3-氟-N-((3-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-
酸苄酯、
2-{{6-(4-氟-N-((4-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-
酸苄酯、
2-{{6-(2-三氟甲基-N-((2-三氟甲基苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)-苯并噻唑-2-氨甲
酰基}-吡咯-1-酸苄酯、
2-{{6-(3-三氟甲基-N-((3-三氟甲基苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)-苯并噻唑-2-氨甲
酰基}-吡咯-1-酸苄酯、
2-{{6-(4-三氟甲基-N-((4-三氟甲基苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)-苯并噻唑-2-氨甲

酰基}-吡咯-1-酸苄酯、

2- {[6-(4-氯-N-((4-氯苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-酸苄酯、

2- {[6-(4-溴-N-((4-溴苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-酸苄酯

2- {[6-(4-碘-N-((4-碘苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-酸苄酯、

2- {[6-(2-甲基-N-((2-甲基苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-酸苄酯、

2- {[6-(4-乙基-N-((4-乙基苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-酸苄酯、

2- {[6-(2-氰基-N-((2-氰基苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-酸苄酯、

2- {[6-(2-苯基-N-((2-联苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-酸苄酯、

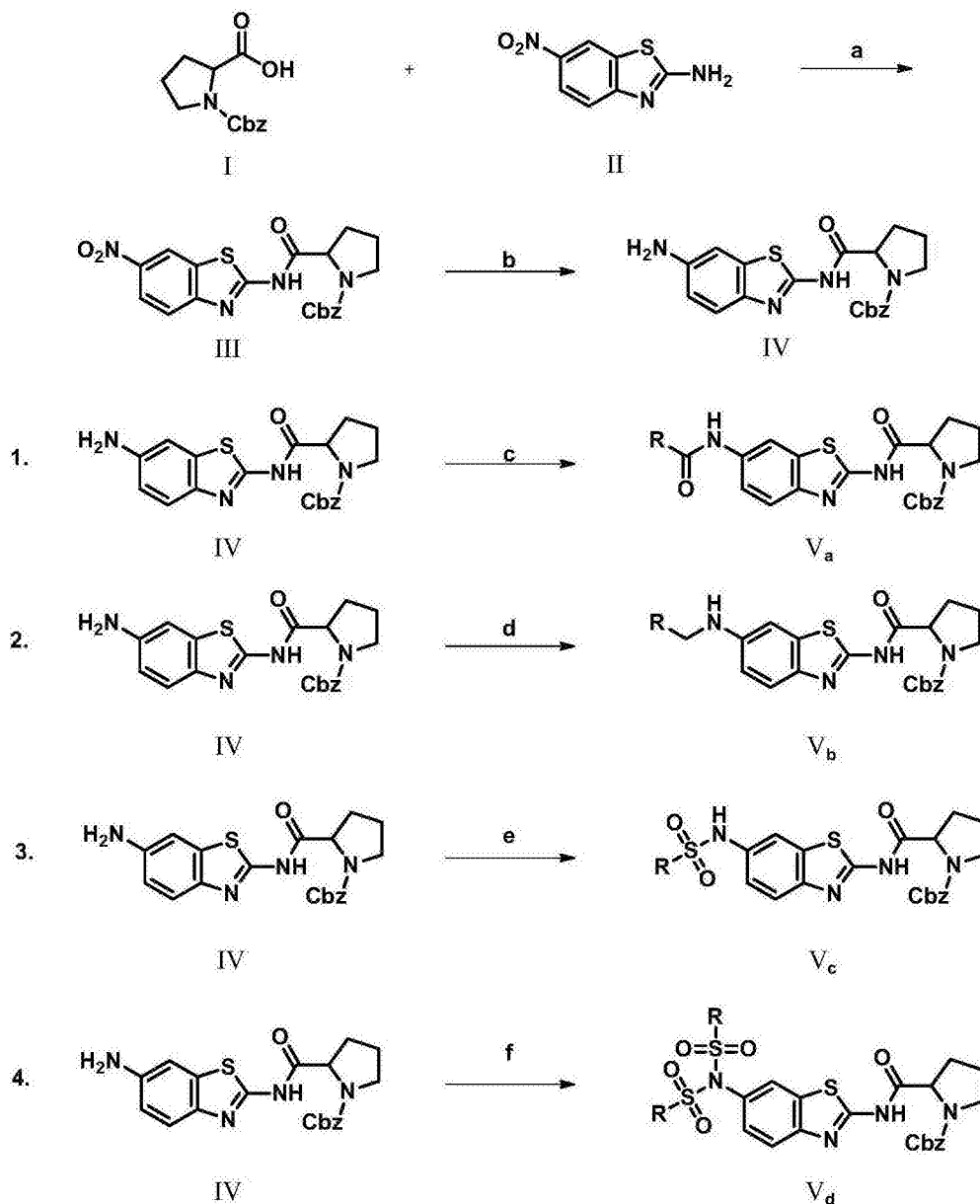
2-喹啉基-N- {[6-(2-氟-N-((2-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]苯并[d]噻唑-2-基}吡咯烷-2-甲酰胺、

1-奈甲基-N- {[6-(2-氟-N-((2-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]苯并[d]噻唑-2-基}吡咯烷-2-甲酰胺,或

2- {[6-(2-氟-N-((2-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-酸苄酯。

3. 一种如权利要求1所述的苯并噻唑类化合物的制备方法,该方法选自反应流程通法一或反应流程通法二:

反应流程通法一:



反应流程通法一的步骤如下：

N-苄氧羰基-L-脯氨酸(I)溶于四氢呋喃(THF)中,加入1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(EDC.HCl)在室温下搅拌30min,再加入2-氨基-6硝基苯并噻唑(II)和催化量4-二甲基吡啶(DMAP)并持续室温搅拌反应,过夜,反应结束后,蒸干溶剂并干法拌样,再柱层析纯化得中间体(III)；

再将中间体(III)溶于乙醇中,并加入铁粉,将反应液加热至78℃,再向其中滴加稀盐酸,维持回流状态,2h后,反应完全并将反应液冷却至室温,透过硅藻土滤掉固态残渣,蒸干乙醇,再用乙酸乙酯溶解并稀释,加入适量水,随后使用饱和碳酸氢钠溶液调解溶液pH至中性,再次透过硅藻土滤掉固态残渣,取有机层,蒸干溶剂后,柱层析纯化得中间体2-[6-氨基苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯(IV)；

步骤1:羧酸类试剂和DEC.HCl溶于二氯甲烷中,室温下搅拌活化30min,加入2-(6-氨基苯并噻唑-2-氨甲酰基)-吡咯-1-酸苄酯(IV)和催化量DMAP,维持室温搅拌并过夜。蒸干溶剂后,柱层析纯化得目标产物(Va)；

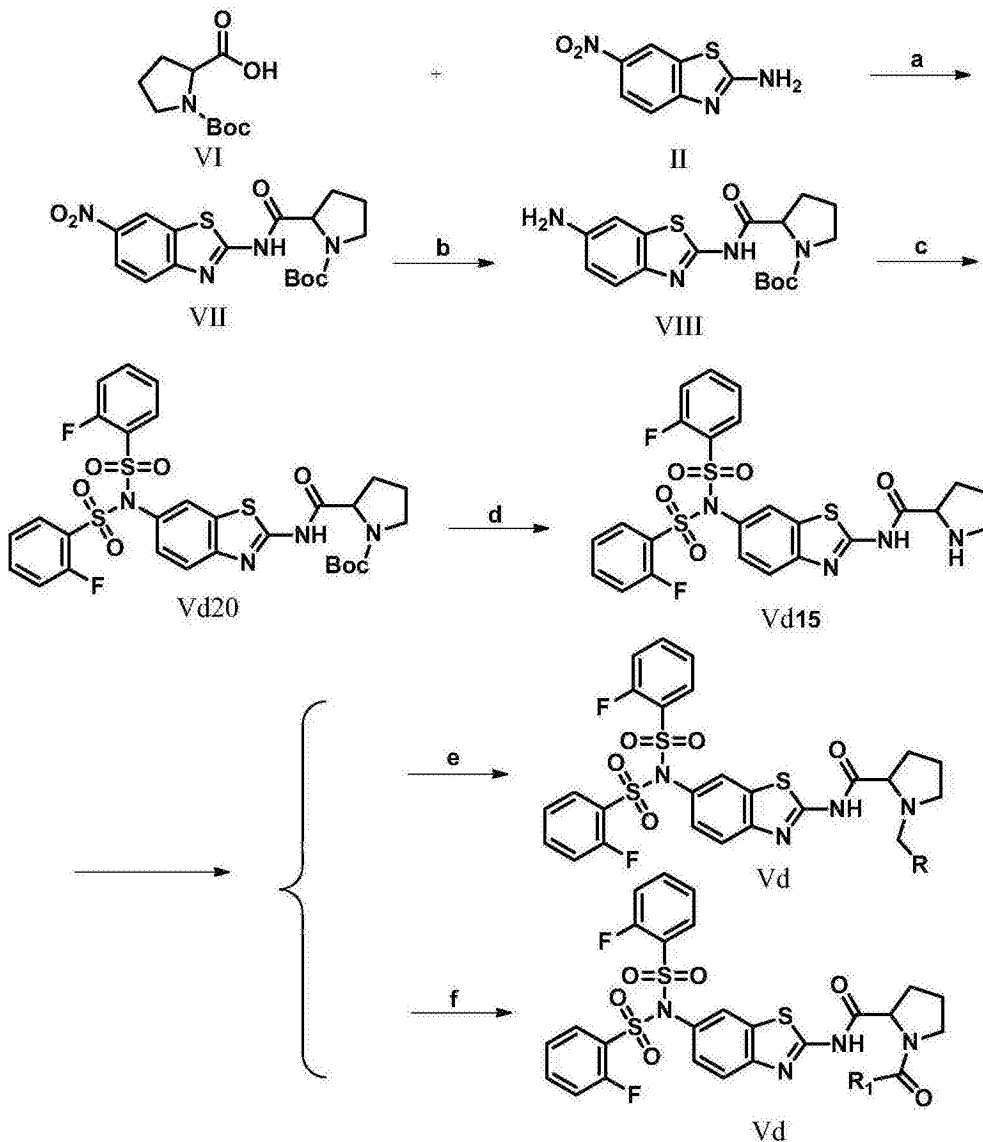
步骤2: 2-(6-氨基苯并噻唑-2-氨甲酰基)-吡咯-1-酸苄酯(IV)和催化量DMAP冰浴下溶于二氯甲烷中,保持反应液维持在0-5℃,随后缓慢向溶液中滴加酰氯类试剂,随后反应液温度渐升至室温,搅拌过夜,再蒸干溶剂,柱层析纯化得目标产物(Va);

将2-(6-氨基苯并噻唑-2-氨甲酰基)-吡咯-1-酸苄酯(IV)和苯甲醛、取代的苯甲醛或其他芳醛试剂溶于甲醇中,并加入2滴乙酸催化,室温下搅拌反应30min,随后加入氰基硼氢化钠,搅拌过夜,随后蒸干溶剂,柱层析纯化得目标产物(Vb);

将2-(6-氨基苯并噻唑-2-氨甲酰基)-吡咯-1-酸苄酯(IV)溶于吡啶中,将溶液温度降至0℃,再向溶液中缓慢添加磺酰氯类试剂,随后溶液温度渐升至室温,搅拌过夜,用1mol/L的稀盐酸洗涤溶液并用二氯甲烷萃取,再用饱和食盐水洗涤2次,取有机层,蒸干溶剂,柱层析目标产物(Vc);

2-(6-氨基苯并噻唑-2-氨甲酰基)-吡咯-1-酸苄酯(IV)溶于二氯甲烷中,并加入催化量DMAP同时将溶液温度降至0℃,再向溶液中缓慢添加苯磺酰氯类试剂,随后溶液温度渐升至室温,搅拌过夜,蒸干溶剂,柱层析纯化得目标产物(Va);

反应流程通法二:



反应流程通法二的步骤如下:

按照中间体(III)的合成方法,用N-叔丁氧羰基-L-脯氨酸(VI)替代N-苄氧羰基-L-脯氨酸(I),反应得中间体(VII);

按照中间体(IV)的合成方法,用中间体(VII)替代中间体(III),反应得中间体(V_{d20});

中间体(V_{d20})溶于2个体积二氯甲烷中,向其中加入1个体积三氟乙酸,室温搅拌2h,蒸干溶剂,柱层析纯化得目标产物(V_{d15})。

4.一种如权利要求1所述的苯并噻唑类化合物在制备丙型肝炎病毒抑制剂中的应用。

5.一种如权利要求1所述的苯并噻唑类化合物在制备HCV NS5A抑制剂中的应用。

6.一种如权利要求1所述的苯并噻唑类化合物在制备抗HCV药物中的应用。

苯并噻唑类化合物及其作为药物的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,具体涉及一类苯并噻唑类化合物及其制备方法,以及作为药物的用途。

背景技术

[0002] 丙型肝炎病毒(Hepatitis C virus,HCV)感染严重危害人类健康,是输血后肝炎的主要病因之一。目前临床上主要使用利巴韦林和聚乙二醇干扰素联合治疗,但是其能发挥效用的基因型有限,效果也不佳,而且容易引起耐药。迄今尚未有安全有效的疫苗可以预防和彻底抑制HCV,尽管Boceprevir,Telaprevir的上市被认为是开创了HCV治疗的新纪元,但是其价格非常昂贵,也依然不能完全治愈HCV患者。

[0003] HCV属于黄病毒属,为一单股正链RNA,有6种基因型和50多种亚型。病毒基因全长约有9600个核苷酸,大致分为5'非编码区、开放读码框架和3'非编码区三个区域。位于5'非编码区的内部核糖体进入位点(internal ribosome entry site,IRES)可启动编译功能,编译开放读码框架的基因,得到约3000个氨基酸组成的多聚蛋白。该蛋白可由宿主细胞信号肽酶和病毒蛋白酶催化裂解为10个成熟的氨基酸肽段。其中氨基末端为结构蛋白,包括核心蛋白、包膜蛋白E1和E2、膜蛋白P7;羧基末端为非结构蛋白,包括NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A和NS5B。

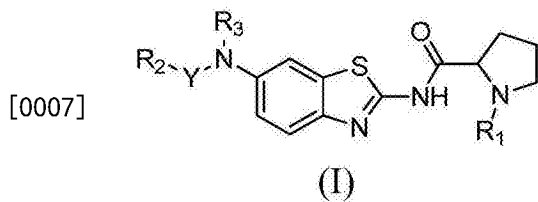
[0004] 其中NS5A(Non-Structural5A protein)是一种高度磷酸化的非结构蛋白(分子量为58kDa),由447个氨基酸组成(AB036521.1),有三个不同的结构域。结构域I(氨基酸序列:1-213)由一个高度保守的两性 α -螺旋和一个疏水的侧链及带电的侧链组成,是NS5A与RNA结合的重要区域。其晶体结构(PDB code:1ZH1)显示它是一个二聚体,有一个包含四个半胱氨酸残基(Cys39,Cys57,Cys59,Cys80)的锌结合区域,此区域对蛋白的稳定性起着重要作用。结构域II(氨基酸序列:250-342)和结构域III(氨基酸序列:356-447)也对病毒的复制和组装有着重要作用,但其具体的晶体结构并没有解析出。目前证实有很多激酶参与了NS5A的磷酸化过程,而且NS5A的磷酸化水平在HCV基因组的复制和翻译过程中也起着调节的作用。NS5A是一个近年来备受关注的抗HCV新靶点,NS5A抑制剂具有良好的成药前景(朱仕平,张万年,盛春泉,抗丙型肝炎病毒药物作用靶标和小分子抑制剂研究进展。中国药物化学杂志,2013:(23)312-320.)。另外,中国专利申请CN200980155930.1,公开号为CN102300461A,发明名称为“HCV NS5A的抑制剂”公开了一种用于抑制丙型肝炎的化合物、药物组合物和组合疗法的HCV NS5A的抑制剂。

发明内容

[0005] 本发明的目的是提供寻找一类高效、低毒的新型苯并噻唑类抗HCVNS5A的化合物;本发明的另一目的是提供该类苯并噻唑类化合物的制备方法;本发明的第三目的是提供该类苯并噻唑类化合物的应用。

[0006] 本发明的第一方面,是提供了一种苯并噻唑类化合物,包括其消旋体、d-型或l-型

异构体,该化合物的结构通式如式(I)所示:



[0008] 式(I)中:

[0009] R₁表示下列基团:氢、苄基、3-苯丙酰基、萘甲基、2-噻啉甲基、苄氧羰基;

[0010] R₂基团表示下列基团:吡啶基、呋喃基、噻吩基、吲哚甲基、苄氧羰基保护的吡咯烷基、甲基、乙基、环丙烷基、正丁基、苯甲基、2-萘基、苯基或取代的苯基,取代可以是单取代也可以是多取代,取代基有卤素、杂环或杂环甲基、苄氧羰基保护的脯氨酸基、低级烷基、低级烷氧基、低级卤代烷基、硝基、氰基;

[0011] R₃基团表示下列基团:氢或苯基或取代的苯基,取代可以是单取代也可以是多取代,取代基有卤素、杂环或杂环甲基、苄氧羰基保护的脯氨酸基、低级烷基、低级烷氧基、低级卤代烷基、硝基、氰基;

[0012] Y基团表示下列基团:为砜、羰基、亚甲基;

[0013] 本文中烷基、卤代烷基和烷氧基有关的术语“低级”指含1至6个碳原子的直链或支链饱和脂肪烃基团;环烷基是指含3至7个碳的环;芳基指单、二或三环烃化合物,其中至少一个环为芳香环,每个环含最多7个碳原子。

[0014] 本发明的苯并噻唑类化合物,包括其消旋体、d-型或l-型异构体,及其药学上可接受的盐,优选化合物如下:

[0015] 2-[6-(环丙基甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、

[0016] 2-[6-(2-萘基-甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、

[0017] 2-[6-(4-氟苯甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、

[0018] 2-[6-(3-吡啶基甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、

[0019] 2-[6-(2,5-二氟苯甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、

[0020] 2-[6-(正丁酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、

[0021] 2-[6-(正丙酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、

[0022] 2-[6-(2-呋喃甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、

[0023] 2-[6-(4-氯苯甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、

[0024] 2-[6-(环丙基甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、

[0025] 2-[6-(2-噻吩甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、

[0026] 2-[6-(苯甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、

[0027] 2-[6-(3-吲哚乙酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、

[0028] 2-[6-(苯甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、

[0029] 2-[6-(苄氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、

[0030] 2-[6-(2-氟苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、

[0031] 2-[6-(3-氟苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、

[0032] 2-[6-(4-氟苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、

- [0033] 2-[6-(2-三氟甲基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- [0034] 2-[6-(3-三氟甲基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- [0035] 2-[6-(4-三氟甲基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- [0036] 2-[6-(2-溴苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- [0037] 2-[6-(4-碘苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- [0038] 2-[6-(2-甲基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- [0039] 2-[6-(4-乙基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- [0040] 2-[6-(4-甲氧基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- [0041] 2-[6-(4-乙氧基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- [0042] 2-[6-(3-硝基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- [0043] 2-[6-(4-氰基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- [0044] 2-[6-(苄氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- [0045] 2-[6-(环丙基磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- [0046] 2-[6-(甲磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- [0047] 2-[6-(苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- [0048] 2-[6-(2-氟苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- [0049] 2-[6-(3-氟苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- [0050] 2-[6-(4-氟苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- [0051] 2-[6-(2-三氟甲基苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- [0052] 2-[6-(3-三氟甲基苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- [0053] 2-[6-(4-三氟甲基苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- [0054] 2-[6-(4-氯苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- [0055] 2-[6-(4-溴苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- [0056] 2-[6-(4-碘苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- [0057] 2-[6-(4-乙基苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- [0058] 2-[6-(2-氰基苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- [0059] 2-[6-(4-联苯基磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯、
- [0060] 2-{{[6-(N-苯磺酰基)-苯磺酰氨基]}-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-酸苄酯、
- [0061] 2-{{[6-(2-氟-N-((2-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-酸苄酯、
- [0062] 2-{{[6-(3-氟-N-((3-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-酸苄酯、
- [0063] 2-{{[6-(4-氟-N-((4-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-酸苄酯、
- [0064] 2-{{[6-(2-三氟甲基-N-((2-三氟甲基苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-酸苄酯、
- [0065] 2-{{[6-(3-三氟甲基-N-((3-三氟甲基苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-酸苄酯、
- [0066] 2-{{[6-(4-三氟甲基-N-((4-三氟甲基苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-

氨甲酰基}-吡咯-1-酸苄酯、

[0067] 2- {[6-(4-氯-N-((4-氯苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-酸苄酯、

[0068] 2- {[6-(4-溴-N-((4-溴苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-酸苄酯

[0069] 2- {[6-(4-碘-N-((4-碘苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-酸苄酯、

[0070] 2- {[6-(2-甲基-N-((2-甲基苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-酸苄酯、

[0071] 2- {[6-(4-乙基-N-((4-乙基苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-酸苄酯、

[0072] 2- {[6-(2-氰基-N-((2-氰基苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-酸苄酯、

[0073] 2- {[6-(2-苯基-N-((2-联苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-酸苄酯、

[0074] 2-喹啉基-N- {[6-(2-氟-N-((2-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]苯并[d]噻唑-2-基}吡咯烷-2-甲酰胺、

[0075] 1-奈甲基-N- {[6-(2-氟-N-((2-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]苯并[d]噻唑-2-基}吡咯烷-2-甲酰胺,或

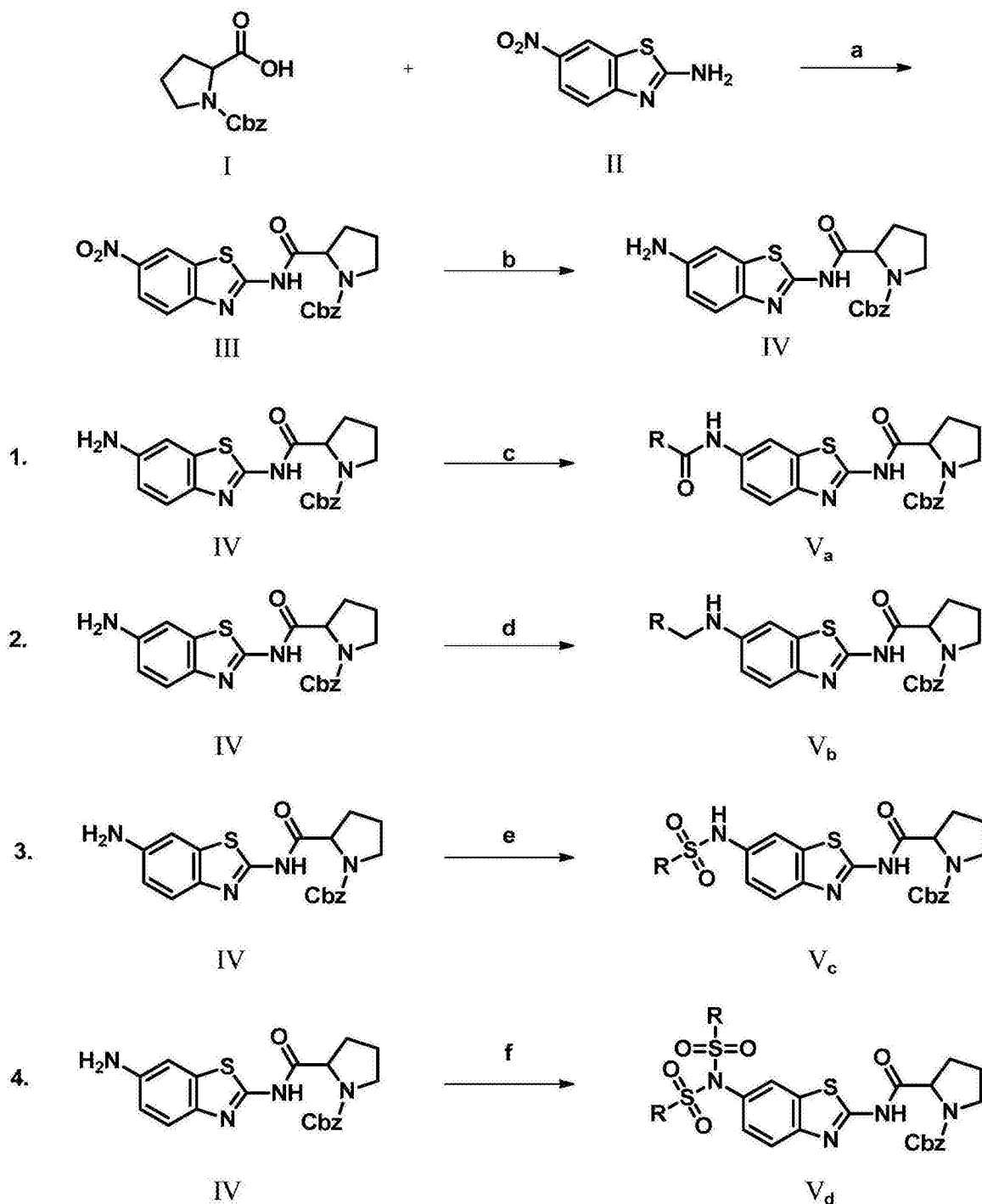
[0076] 2- {[6-(2-氟-N-((2-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-酸苄酯。

[0077] 本发明的第二方面,是提供上述苯并噻唑类化合物,包括其消旋体、d-型或l-型异构体的制备方法。

[0078] 本发明的化合物的反应流程选自反应流程通法一或反应流程通法二:

[0079] 反应流程通法一:

[0080]



[0081] 反应流程通法一中:a.EDC.HCl,DMAP,THF,r.t.,overnight,92%;b.Fe,hydrochloric acid,EtOH,78°C,2h,81.4%;c.R-COOH,EDC.HCl,DMAP,DCM,r.t.,overnight/R-COCl,DMAP,DCM,0°C-r.t.,overnight,36.11%-88.03%;d.RCHO,NaBH₃CN,MeOH,r.t.,overnight,50.93%-95.07%;e.R-SO₂Cl,pydine,r.t.,overnight,39.93%-90.53%;f.R-SO₂Cl,DMAP,r.t.,overnight,14.08%-92.03%.

[0082] 反应步骤如下:

[0083] N-苄氧羰基-L-脯氨酸(I)溶于四氢呋喃(THF)中,加入1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(EDC.HCl)在室温下搅拌30min,再加入2-氨基-6硝基苯并噻唑(II)

和催化量4-二甲基吡啶 (DMAP) 并持续室温搅拌反应, 过夜, 反应结束后, 蒸干溶剂并干法拌样, 再柱层析纯化得中间体 (III)。

[0084] 再将中间体 (III) 溶于乙醇中, 并加入铁粉, 将反应液加热至78℃, 再向其中滴加稀盐酸, 维持回流状态, 2h后, 反应完全并将反应液冷却至室温, 透过硅藻土滤掉固态残渣, 蒸干乙醇, 再用乙酸乙酯溶解并稀释, 加入适量水, 随后使用饱和碳酸氢钠溶液调解溶液pH至中性, 再次透过硅藻土滤掉固态残渣, 取有机层, 蒸干溶剂后, 柱层析纯化得中间体2-[6-氨基苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯 (IV)。

[0085] 步骤1: 羧酸类试剂和DEC.HCl溶于二氯甲烷中, 室温下搅拌活化30min, 加入2-(6-氨基苯并噻唑-2-氨甲酰基)-吡咯-1-酸苄酯 (IV) 和催化量DMAP, 维持室温搅拌并过夜。蒸干溶剂后, 柱层析纯化得目标产物 (Va)

[0086] 步骤2: 2-(6-氨基苯并噻唑-2-氨甲酰基)-吡咯-1-酸苄酯 (IV) 和催化量DMAP冰浴下溶于二氯甲烷中, 保持反应液维持在0-5℃, 随后缓慢向溶液中滴加酰氯类试剂, 随后反应液温度渐升至室温, 搅拌过夜。再蒸干溶剂, 柱层析纯化得目标产物 (Va)

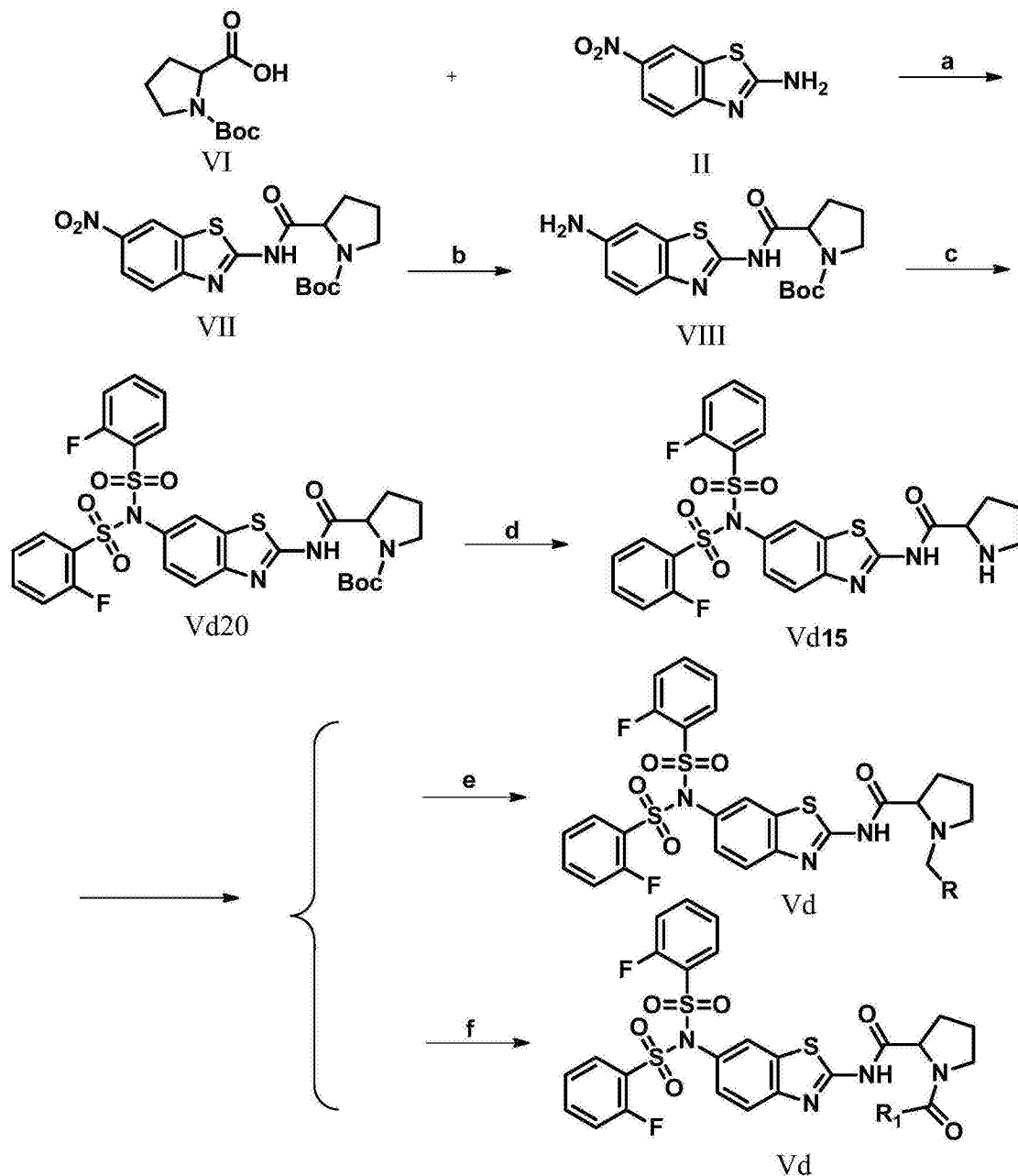
[0087] 将2-(6-氨基苯并噻唑-2-氨甲酰基)-吡咯-1-酸苄酯 (IV) 和苯甲醛、取代的苯甲醛或其他芳醛试剂溶于甲醇中, 并加入2滴乙酸催化, 室温下搅拌反应30min, 随后加入氰基硼氢化钠, 搅拌过夜。随后蒸干溶剂, 柱层析纯化得目标产物 (Vb)

[0088] 将2-(6-氨基苯并噻唑-2-氨甲酰基)-吡咯-1-酸苄酯 (IV) 溶于吡啶中, 将溶液温度降至0℃, 再向溶液中缓慢添加磺酰氯类试剂, 随后溶液温度渐升至室温, 搅拌过夜。用1mol/L的稀盐酸洗涤溶液并用二氯甲烷萃取, 再用饱和食盐水洗涤2次, 取有机层, 蒸干溶剂, 柱层析目标产物 (Vc)

[0089] 2-(6-氨基苯并噻唑-2-氨甲酰基)-吡咯-1-酸苄酯 (IV) 溶于二氯甲烷中, 并加入催化量DMAP同时将溶液温度降至0℃, 再向溶液中缓慢添加苯磺酰氯类试剂, 随后溶液温度渐升至室温, 搅拌过夜。蒸干溶剂, 柱层析纯化得目标产物 (Vd)

[0090] 反应流程通法二:

[0091]



[0092] 反应流程通法二中:a.EDC.HCl,DMAP,THF,r.t.,overnight,80.16%;b.Fe,hydrochloric acid,EtOH,78°C,2h,75.23%;c.R-SO₂Cl,DMAP,r.t.,overnight,60.85%;d.CF₃COOH,DCM,r.t.,2h,81.32%;e.RCHO,NaBH₃CN,MeOH,r.t.,overnight,59.43%;f.R-COOH,EDC.HCl,DMAP,DCM,r.t.,overnight,82.37%.

[0093] 反应步骤如下:

[0094] 按照中间体(III)的合成方法,用N-叔丁氧羰基-L-脯氨酸(VI)替代N-苄氧羰基-L-脯氨酸(I),反应得中间体(VII)。

[0095] 按照中间体(IV)的合成方法,用中间体(VII)替代中间体(III),反应得中间体(Vd₂₀)。

[0096] 中间体(Vd₂₀)溶于2个体积二氯甲烷中,向其中加入1个体积三氟乙酸,室温搅拌2h.蒸干溶剂,柱层析纯化得目标产物(Vd₁₅)

[0097] 本发明的第三方面,是提供上述苯并噻唑类化合物,包括其消旋体、d-型或l-型异构体,在制备丙型肝炎病毒抑制剂,特别是HCV NS5A抑制剂中的应用。

[0098] 本发明还提供了上述苯并噻唑类化合物,包括其消旋体、d-型或l-型异构体,在制备抗HCV药物(或治疗HCV感染药物)中的应用。

[0099] 本发明的化合物经抗HCV活性抑制实验,证明大部分化合物具有较好的抗HCV抑制活性。

[0100] 本发明为深入研究和开发新结构类型抗HCV药物开辟了新的途径。

具体实施方式

[0101] 现结合实施例,对本发明作详细描述,但本发明的实施不仅限于此。本发明所用试剂和原料均市售可得或可按文献方法制备。

[0102] 下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。

[0103] 实施例1:2-[6-(环丙基甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0104] 步骤1:2-(6-硝基苯并噻唑-2-氨甲酰基)-吡咯-1-酸苄酯(III)的合成

[0105] N-苄氧羰基-L-脯氨酸(9.58g,38.4mmol)和EDC.HCl(7.37g,38.4mmol)溶于二氯甲烷中并置于室温下搅拌30min,再向溶液中加入2-氨基-6-硝基苯并噻唑(5.00g,25.6mmol),同时添加催化量DMAP(0.31g,2.54mmol)并持续室温搅拌反应,过夜。反应结束后,蒸干溶剂并干法拌样,再柱层析纯化(hexane:EtOAc=3:1),得黄色固体10.05g,收率92.03%。

[0106] $^1\text{H NMR}$ δ (300MHz,CDCl₃):11.33(brs,1H),8.71(s,1H),8.29(d,J=8.73Hz,1H),7.82(d,J=8.94Hz,1H),7.30-7.48(m,4H),7.00-7.16(m,1H),5.17-5.32(m,2H),4.60-7.77(m,1H),3.43-3.67(m,2H),2.42-2.64(m,1H),2.03-2.05(m,3H).MS(ESI)m/z:427.28(M+1).

[0107] 步骤2:2-(6-氨基苯并噻唑-2-氨甲酰基)-吡咯-1-酸苄酯(IV)的合成

[0108] 2-(6-硝基苯并噻唑-2-氨甲酰基)-吡咯-1-酸苄酯(2.00g,4.69mmol,M03)溶于乙醇(50mL)中,并加入铁粉(1.15g,0.0188mol),将反应液加热至78℃,再向其中滴加稀盐酸(7.50mL,1mol/L),维持回流状态。2h后,反应完全并将反应液冷却至室温,透过硅藻土滤掉固态残渣,蒸干乙醇,再用乙酸乙酯溶解并稀释,加入适量水,随后使用饱和碳酸氢钠溶液调解溶液pH至中性,再次透过硅藻土滤掉固态残渣,取有机层,蒸干溶剂后,柱层析纯化得(DCM:MeOH=100:1)淡黄色固体1.52g,收率81.72%。

[0109] $^1\text{H NMR}$ δ (300MHz,DMSO-d₆):12.21(brs,1H),7.37-7.42(m,3H),7.1-7.19(m,1H),6.99-7.12(m,3H),6.69-6.73(m,1H),5.14-5.26(m,2H),4.91-5.10(m,2H),4.44-4.53(m,1H),3.42-3.55(m,2H),2.16-2.37(m,1H),1.82-1.97(m,3H).MS(ESI)m/z:397.27(M+1).

[0110] 2-[6-(环丙基甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0111] 步骤3a:

[0112] 环丙基甲酸(28.23mg,0.328mmol)和DEC.HCl(62.86mg,0.328mmol)溶于20mL二氯甲烷中,室温下搅拌活化30min,加入2-(6-氨基苯并噻唑-2-氨甲酰基)-吡咯-1-酸苄酯

(100mg, 0.252mmol, M04) 和催化量DMAP (3.08mg, 0.0252mmol), 室温搅拌过夜。蒸干溶剂后, 柱层析纯化得 (DCM:MeOH=100:1) 淡黄色固体90.1mg, 收率76.97%。

[0113] 步骤3b:

[0114] 2-(6-氨基苯并噻唑-2-氨甲酰基)-吡咯-1-酸苄酯(100mg, 0.252mmol, M04) 和催化量DMAP (3.08mg, 0.0252mmol) 冰浴下溶于20mL二氯甲烷中, 保持反应液维持在0-5℃, 再缓慢向溶液中滴加环丙基甲酰氯 (31.64mg, 0.303mmol), 随后反应液温度渐升至室温, 搅拌过夜。再蒸干溶剂, 柱层析纯化得产品 (DCM:MeOH=100:1), 得淡黄色固体82.0mg, 收率69.97%。

[0115] $^1\text{H NMR}\delta$ (600MHz, DMSO-d₆): 12.45-12.48 (br, 1H), 10.33-10.34 (br, 1H), 8.33 (dd, $J_1=1.62\text{Hz}$, $J_2=6.00\text{Hz}$, 1H), 7.67 (dd, $J_1=4.50\text{Hz}$, $J_2=8.70\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.37 (d, $J=4.38\text{Hz}$, 2H), 7.16 (d, $J=7.01\text{Hz}$, 1H), 7.03-7.10 (m, 2H), 4.91-5.11 (m, 2H), 4.49-4.55 (m, 1H), 3.42-3.56 (m, 2H), 2.21-2.32 (m, 1H), 1.84-1.99 (m, 3H), 1.78-1.83 (m, 1H), 0.78-0.82 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 465.26 (M+1).

[0116] 实施例2: 2-[6-(1-萘基-甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0117] 按实施例1步骤3a的方法, 以1-萘甲酸替代环丙基甲酸, 得2-[6-(1-萘基-甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为黄色固体85.8mg, 收率61.77%。

[0118] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.53 (brs, 1H), 10.75 (brs, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.21-8.23 (m, 1H), 8.08 (d, $J=8.19\text{Hz}$, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 7.74-7.79 (m, 3H), 7.58-7.64 (m, 3H), 7.37-7.38 (m, 2H), 7.03-7.19 (m, 3H), 4.90-5.13 (m, 2H), 4.51-4.58 (m, 1H), 3.52-3.54 (m, 2H), 2.25-2.34 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 551.17 (M+1).

[0119] 实施例3: 2-[6-(4-氟苯甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0120] 按实施例1步骤3b的方法, 以对氟苯甲酰氯替代环丙基甲酰氯, 得2-[6-(4-氟苯甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为淡黄色固体90.7mg, 收率69.34%。

[0121] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.54 (brs, 1H), 10.43 (brs, 1H), 8.40-8.54 (m, 1H), 8.06 (t, $J=6.03\text{Hz}$, 2H), 7.68-7.83 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 5H), 7.04-7.18 (m, 3H), 4.90-5.13 (m, 2H), 4.50-4.56 (m, 1H), 3.56-3.58 (m, 2H), 2.27-2.29 (m, 1H), 1.87-1.92 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 519.31 (M+1).

[0122] 实施例4: 2-[6-(3-吡啶基甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0123] 按实施例1步骤3a的方法, 以烟酸替代环丙基甲酸, 得2-[6-(3-吡啶基甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为淡黄色固体70.0mg, 收率46.11%。

[0124] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.56 (brs, 1H), 10.63 (brs, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.76 (d, $J=4.71\text{Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=3.96\text{Hz}$, 1H), 8.31 (dd, $J_1=1.74\text{Hz}$, $J_2=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.89 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.01-7.17 (m, 3H), 4.89-5.12 (m, 2H), 4.49-4.57 (m, 1H), 3.51-3.53 (m, 2H), 2.25-2.33 (m, 1H), 1.84-1.98 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 502.26 (M+1)

[0125] 实施例5: 2-[6-(2,5-二氟苯甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯

的合成

[0126] 按实施例1步骤3b的方法,以2,5-二氟苯甲酰氯替代环丙基甲酰氯,得2-[6-(2,5-二氟苯甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯,为淡黄色固体102.8mg,收率75.98%。

[0127] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.48 (brs, 1H), 10.71 (brs, 1H), 8.41-8.50 (m, 1H), 7.67-7.74 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 1H), 7.40-7.51 (m, 2H), 7.37-7.38 (m, 2H), 7.04-7.18 (m, 3H), 4.89-5.10 (m, 2H), 4.51-4.57 (m, 1H), 3.56-3.58 (m, 2H), 2.27-2.30 (m, 1H), 1.87-1.91 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 537.41 (M+1).

[0128] 实施例6: 2-[6-(正丁酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0129] 按实施例1步骤3b的方法,以正丁酰氯替代环丙基甲酰氯,得2-[6-(正丁酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯,为黄绿色固体42.5mg,收率36.11%。

[0130] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.44-12.46 (br, 1H), 10.01 (brs, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.70Hz, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.37-7.38 (m, 2H), 7.16 (d, J=6.39Hz, 1H), 7.02-7.10 (m, 2H), 4.90-5.13 (m, 2H), 4.49-4.56 (m, 2H), 3.40-3.53 (m, 2H), 2.15-2.33 (m, 3H), 1.85-1.99 (m, 3H), 1.57-1.69 (m, 2H), 0.923 (t, J=7.35Hz, 3H). MS (ESI) m/z: 467.25 (M+1).

[0131] 实施例7: 2-[6-(正丙酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0132] 按实施例1步骤3b的方法,以正丙酰氯替代环丙基甲酰氯,得2-[6-(正丙酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯,为白色固体86.2mg,收率75.55%。

[0133] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 11.96-12.13 (br, 1H), 10.00 (brs, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.65 (dd, J₁=1.83Hz, J₂=8.40Hz, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.37-7.38 (m, 2H), 7.16 (d, J=6.51Hz, 1H), 7.02-7.09 (m, 2H), 4.90-5.13 (m, 2H), 4.49-4.54 (m, 1H), 3.46-3.57 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 2H), 1.87-1.97 (m, 3H), 1.097 (t, J=7.41Hz, 3H). MS (ESI) m/z: 453.32 (M+1).

[0134] 实施例8: 2-[6-(2-呋喃甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0135] 按实施例1步骤3a的方法,以糠酸替代环丙基甲酸,得2-[6-(2-呋喃甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯,为淡黄色固体105.5mg,收率85.29%。

[0136] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.53 (brs, 1H), 10.37 (brs, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.35-7.37 (m, 3H), 7.03-7.16 (m, 3H), 6.63-6.78 (m, 1H), 4.88-5.12 (m, 2H), 4.48-4.54 (m, 1H), 3.58-3.77 (m, 2H), 2.25-2.29 (m, 1H), 1.76-2.03 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 491.22 (M+1).

[0137] 实施例9: 2-[6-(4-氯苯甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0138] 按实施例1步骤3b的方法,以对氯苯甲酰氯替代环丙基甲酰氯,得2-[6-(4-氯苯甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯,为淡黄色固体87.8mg,收率65.04%。

[0139] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.55 (brs, 1H), 10.49 (brs, 1H), 8.46 (d, J=3.84Hz, 1H), 8.00 (dd, J₁=1.8Hz, J₂=8.49Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.61 (d, J=8.31Hz, 2H), 7.37 (d, J=4.29Hz, 2H), 7.01-7.17 (m, 3H), 4.89-5.12 (m, 2H), 4.48-4.56 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 2H),

2.24-2.33 (m, 1H), 1.84-2.00 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 535.26 (M+1).

[0140] 实施例10: 2-[6-(环丙基甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0141] 按实施例1步骤3a的方法, 以N-苄氧羰基-L-脯氨酸替代环丙基甲酸, 得2-[6-(环丙基甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为黄色固体92.5mg, 收率58.36%。

[0142] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.45 (brs, 1H), 10.25 (brs, 1H), 8.31 (d, J=22.39Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.43Hz, 1H), 7.46-7.59 (m, 1H), 7.27-7.45 (m, 5H), 7.05-7.21 (m, 5H), 4.88-5.07 (m, 4H), 4.44-4.62 (m, 1H), 4.28-4.44 (m, 1H), 3.48-3.77 (m, 4H), 2.11-2.40 (m, 2H), 1.78-2.11 (m, 6H). MS (ESI) m/z: 628.29 (M+1).

[0143] 实施例11: 2-[6-(2-噻吩甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0144] 按实施例1步骤3a的方法, 以噻吩-2-羧酸替代环丙基甲酸, 得2-[6-(2-噻吩甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为淡灰色固体112.5mg, 收率88.03%。

[0145] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.55 (brs, 1H), 10.40 (brs, 1H), 8.31-8.47 (m, 1H), 7.96-8.14 (m, 1H), 7.86 (d, J=4.92Hz, 1H), 7.72-7.75 (m, 2H), 7.37-7.38 (m, 2H), 7.23 (t, J=4.71Hz, 1H), 7.01-7.17 (m, 3H), 4.89-5.10 (m, 2H), 4.49-4.55 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 2H), 2.26-2.33 (m, 1H), 1.87-1.91 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 507.21 (M+1).

[0146] 实施例12: 2-[6-(苯甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0147] 按实施例1步骤3a的方法, 以苯甲酸替代环丙基甲酸, 得2-[6-(苯甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为黄色固体71.3mg, 收率60.08%。

[0148] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.55 (brs, 1H), 10.44 (brs, 1H), 8.47-8.49 (m, 1H), 7.97 (dd, J₁=1.38Hz, J₂=6.27Hz, 2H), 7.66-7.82 (m, 2H), 7.51-7.59 (m, 3H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.01-7.18 (m, 2H), 4.89-5.13 (m, 2H), 4.49-4.57 (m, 1H), 3.49-3.60 (m, 2H), 2.24-2.33 (m, 1H), 1.82-2.00 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 501.28 (M+1).

[0149] 实施例13: 2-[6-(3-吡啶乙酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0150] 按实施例1步骤3a的方法, 以3-吡啶乙酸盐替代环丙基甲酸, 得2-[6-(3-吡啶乙酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为淡黄色固体121.5mg, 收率87.03%。

[0151] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.45 (brs, 1H), 10.90 (brs, 1H), 10.24 (brs, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 5H), 7.14-7.17 (m, 1H), 6.99-7.07 (m, 3H), 4.89-5.10 (m, 2H), 4.50-4.55 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.45-3.53 (m, 2H), 2.23-2.34 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 554.30 (M+1).

[0152] 实施例14: 2-[6-(苯甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0153] 按实施例1步骤3b的方法, 以苯乙酰氯替代环丙基甲酰氯, 得2-[6-(苯甲酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为淡黄色固体94.0mg, 收率72.42%。

[0154] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.45-12.48 (br, 1H), 10.32 (brs, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.13Hz, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 7H), 7.25 (d, J=6.42Hz, 1H), 7.16 (d, J=6.75Hz, 1H), 7.03-7.09 (m, 2H), 4.89-5.15 (m, 2H), 4.48-4.60 (m, 1H), 3.66 (s,

2H), 3.45-3.53 (m, 2H), 2.26-2.28 (m, 1H), 1.86-1.91 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 515.21 (M+1).

[0155] 实施例15: 2-[6-(苄氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0156] 将2-(6-氨基苯并噻唑-2-氨甲酰基)-吡咯-1-酸苄酯(100mg, 0.252mmol)和苯甲醛(26.77mg, 0.252mmol)溶于20mL甲醇中, 并加入2滴乙酸催化, 室温下搅拌反应30min, 再加入氰基硼氢化钠(31.7mg, 0.504mmol), 搅拌过夜。随后蒸干溶剂, 柱层析纯化得(DCM: MeOH=100:1)得2-[6-(苄氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为淡灰色固体70.5mg, 收率57.46%。

[0157] $^1\text{H NMR}\delta$ (600MHz, DMSO-d₆): 12.13-12.26 (br, 1H), 7.43 (dd, $J_1=3.60\text{Hz}$, $J_2=8.76\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.39 (m, 4H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.16 (d, $J=7.20\text{Hz}$, 1H), 7.04-7.11 (m, 2H), 7.00-7.03 (m, 1H), 6.77-6.80 (m, 1H), 6.35-6.38 (br, 1H), 4.91-5.10 (m, 2H), 4.44-4.51 (m, 1H), 4.29-4.31 (m, 2H), 3.40-3.52 (m, 2H), 2.18-2.30 (m, 1H), 1.80-1.96 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 487.28 (M+1)

[0158] 实施例16: 2-[6-(2-氟苄甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0159] 按实施例15的方法, 以2-氟苄甲醛替代苯甲醛, 得2-[6-(2-氟苄甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为淡灰色固体70.5mg, 收率57.46%。

[0160] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.23 (brs, 1H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.36 (d, $J=4.41\text{Hz}$, 2H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.05-7.17 (m, 6H), 6.80-6.82 (m, 1H), 6.31 (brs, 1H), 4.89-5.07 (m, 2H), 4.49-4.50 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.49-3.51 (m, 2H), 2.20-2.24 (m, 1H), 1.88-1.90 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 505.36 (M+1)

[0161] 实施例17: 2-[6-(3-氟苄甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0162] 按实施例15的方法, 以3-氟苄甲醛替代苯甲醛, 得2-[6-(3-氟苄甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为黄色固体83.3mg, 收率65.44%。

[0163] $^1\text{H NMR}\delta$ (600MHz, DMSO-d₆): 12.20 (brs, 1H), 7.46 (dd, $J_1=3.90\text{Hz}$, $J_2=8.58\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.38 (m, 3H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.02-7.11 (m, 4H), 6.78-6.81 (m, 1H), 6.42-6.43 (br, 1H), 4.92-5.11 (m, 2H), 4.46-4.52 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.42-3.56 (m, 2H), 2.17-2.31 (m, 1H), 1.83-1.97 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 505.10 (M+1).

[0164] 实施例18: 2-[6-(4-氟苄甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0165] 按实施例15的方法, 以4-氟苄甲醛替代苯甲醛, 得2-[6-(4-氟苄甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为黄色固体83.3mg, 收率65.44%。

[0166] $^1\text{H NMR}\delta$ (600MHz, DMSO-d₆): 12.13-12.25 (br, 1H), 7.40-7.45 (m, 3H), 7.37 (d, $J=4.44\text{Hz}$, 2H), 7.09-7.17 (m, 4H), 7.05 (t, $J=7.50\text{Hz}$, 1H), 7.02 (dd, $J_1=2.22\text{Hz}$, $J_2=16.00\text{Hz}$, 1H), 6.77-6.79 (m, 1H), 6.33-6.36 (br, 1H), 4.91-5.10 (m, 2H), 4.45-4.51 (m, 1H), 4.28 (t, $J=5.16\text{Hz}$, 1H), 3.41-3.54 (m, 2H), 2.18-2.29 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 505.28 (M+1)

[0167] 实施例19: 2-[6-(2-三氟甲基苄甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0168] 按实施例15的方法, 以2-三氟甲基苄甲醛替代苯甲醛, 得2-[6-(2-三氟甲基苄甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为淡黄色固体132.8mg, 收率94.92%。

[0169] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.22 (brs, 1H), 7.74 (d, $J=7.80\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.62

(m, 2H), 7.46 (d, J=8.58Hz, 2H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.16 (d, J=6.81 Hz, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 6.97 (d, J=8.70Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.46Hz, 1H), 6.50 (brs, 1H), 4.89-5.07 (m, 2H), 4.39-4.57 (m, 3H), 3.48-3.50 (m, 2H), 2.24-2.26 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 555.29 (M+1).

[0170] 实施例20: 2-[6-(3-三氟甲基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0171] 按实施例15的方法, 以3-三氟甲基苯甲醛替代苯甲醛, 得2-[6-(3-三氟甲基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为淡黄色固体129.9mg, 收率92.85%。

[0172] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.21 (brs, 1H), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.19Hz, 1H), 7.36-7.37 (m, 2H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.03-7.05 (m, 3H), 6.79 (d, J=7.62Hz, 1H), 6.49 (brs, 1H), 4.88-5.07 (m, 2H), 4.41-4.47 (m, 3H), 3.46-3.48 (m, 2H), 2.23-2.26 (m, 1H), 1.89-1.97 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 555.49 (M+1).

[0173] 实施例21: 2-[6-(4-三氟甲基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0174] 按实施例15的方法, 以4-三氟甲基苯甲醛替代苯甲醛, 得2-[6-(4-三氟甲基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为淡黄色固体71.2mg, 收率50.93%。

[0175] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.22 (brs, 1H), 7.58-7.69 (m, 4H), 7.45 (d, J=8.31Hz, 1H), 7.29-7.40 (m, 2H), 7.16 (d, J=6.06Hz, 1H), 7.01-7.06 (m, 3H), 6.78 (d, J=8.70Hz, 1H), 6.52 (brs, 1H), 4.89-5.11 (m, 2H), 4.42-4.48 (m, 3H), 3.44-3.51 (m, 2H), 2.23-2.25 (m, 1H), 1.88-1.90 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 555.11 (M+1).

[0176] 实施例22: 2-[6-(2-溴苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0177] 按实施例15的方法, 以2-溴苯甲醛替代苯甲醛, 得2-[6-(2-溴苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为白色固体76.0mg, 收率53.30%。

[0178] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.22 (brs, 1H), 7.62 (d, J=7.83Hz, 1H), 6.98-7.48 (m, 10H), 6.68-6.79 (m, 1H), 6.42 (brs, 1H), 4.82-5.12 (m, 2H), 4.40-4.52 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.46-3.51 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 1H), 1.82-1.91 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 567.03 (M+1).

[0179] 实施例23: 2-[6-(4-碘苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0180] 按实施例15的方法, 以4-碘苯甲醛替代苯甲醛, 得2-[6-(4-碘苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为淡黄色固体141.2mg, 收率91.39%。

[0181] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.21 (brs, 1H), 7.66 (d, J=5.82Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.04Hz, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 3H), 6.98-7.07 (m, 3H), 6.77 (d, J=6.51Hz, 1H), 6.41 (brs, 1H), 4.89-5.07 (m, 2H), 4.39-4.60 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.43-3.65 (m, 2H), 2.12-2.36 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 613.14 (M+1).

[0182] 实施例24: 2-[6-(2-甲基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0183] 按实施例15的方法, 以2-甲基苯甲醛替代苯甲醛, 得2-[6-(2-甲基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为淡黄色固体106.2mg, 收率84.09%。

[0184] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.20 (brs, 1H), 7.45 (d, J=8.61Hz, 1H), 7.29-7.37 (m, 3H), 7.02-7.16 (m, 7H), 6.82 (d, J=8.43Hz, 1H), 6.16 (brs, 1H), 4.90-5.12 (m, 2H),

4.46-4.51 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.44-3.51 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.24-2.26 (m, 1H), 1.87-1.97 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 501.64 (M+1).

[0185] 实施例25: 2-[6-(4-乙基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0186] 按实施例15的方法, 以4-乙基苯甲醛替代苯甲醛, 得2-[6-(4-乙基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为淡黄色固体122.6mg, 收率94.44%。

[0187] $^1\text{H NMR}$ (δ (300MHz, DMSO-d₆): 12.16-12.18 (br, 1H), 7.42 (d, J=8.82Hz, 1H), 7.28-7.37 (m, 5H), 7.13-7.16 (m, 3H), 7.00-7.07 (m, 2H), 6.78 (d, J=8.82Hz, 1H), 6.29 (brs, 1H), 4.89-5.11 (m, 2H), 4.44-4.50 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.44-3.51 (m, 2H), 2.52-2.59 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 1H), 1.84-2.00 (m, 3H), 1.11-1.17 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 515.79 (M+1).

[0188] 实施例26: 2-[6-(4-甲氧基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0189] 按实施例15的方法, 以4-甲氧基苯甲醛替代苯甲醛, 得2-[6-(4-甲氧基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为淡黄色固体123.3mg, 收率94.63%。

[0190] $^1\text{H NMR}$ (δ (300MHz, DMSO-d₆): 12.20 (brs, 1H), 7.44 (d, J=8.58Hz, 1H), 7.36-7.37 (m, 2H), 7.30 (d, J=6.63Hz, 2H), 7.17 (d, J=6.54Hz, 1H), 7.01-7.10 (m, 3H), 6.87 (d, J=8.07Hz, 2H), 6.79 (d, J=8.70Hz, 1H), 6.28 (brs, 1H), 4.90-5.08 (m, 2H), 4.46-4.52 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.46-3.51 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 1H), 1.86-1.90 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 517.72 (M+1).

[0191] 实施例27: 2-[6-(4-乙氧基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0192] 按实施例15的方法, 以4-乙氧基苯甲醛替代苯甲醛, 得2-[6-(4-乙氧基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为淡黄色固体127.2mg, 收率95.07%。

[0193] $^1\text{H NMR}$ (δ (300MHz, DMSO-d₆): 12.21 (brs, 1H), 7.44 (d, J=8.61Hz, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.29 (d, J=8.16Hz, 2H), 7.17 (d, J=7.05Hz, 1H), 7.00-7.07 (m, 3H), 6.85 (d, J=8.04Hz, 2H), 6.80 (d, J=8.94Hz, 1H), 6.26 (brs, 1H), 4.90-5.12 (m, 2H), 4.46-4.51 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.92-3.98 (m, 2H), 3.49-3.51 (m, 2H), 2.20-2.25 (m, 1H), 1.86-1.90 (m, 3H), 1.27-1.30 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 531.41 (M+1).

[0194] 实施例28: 2-[6-(3-硝基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0195] 按实施例15的方法, 以3-硝基苯甲醛替代苯甲醛, 得2-[6-(3-硝基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为橘红色固体107.4mg, 收率80.09%。

[0196] $^1\text{H NMR}$ (δ (300MHz, DMSO-d₆): 12.23 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.07Hz, 1H), 7.84 (d, J=6.84Hz, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.46 (dd, J₁=1.59Hz, J₂=8.70Hz, 1H), 7.35-7.36 (m, 2H), 7.15 (d, J=6.12Hz, 1H), 7.01-7.06 (m, 3H), 6.81 (dd, J₁=2.19Hz, J₂=8.67Hz, 1H), 6.60 (brs, 1H), 4.88-5.11 (m, 2H), 4.37-4.58 (m, 3H), 3.43-3.50 (m, 2H), 2.20-2.25 (m, 1H), 1.84-1.90 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 532.07 (M+1).

[0197] 实施例29: 2-[6-(4-氰基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0198] 按实施例15的方法,以4-氰基苯甲醛替代苯甲醛,得2-[6-(4-氰基苯甲氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯,为黄色固体107.9mg,收率83.64%。

[0199] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.20 (brs, 1H), 7.78 (d, J=6.93Hz, 1H), 7.56 (d, J=5.79Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.58Hz, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.12-7.24 (m, 1H), 6.99-7.06 (m, 3H), 6.77 (d, J=8.22Hz, 1H), 6.53 (brs, 1H), 4.89-5.07 (m, 2H), 4.41-4.57 (m, 3H), 3.44-3.76 (m, 2H), 2.23-2.25 (m, 1H), 1.90-1.97 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 512.08 (M+1).

[0200] 实施例30: 2-[6-[4-(1H-咪唑-1-基)苯甲氨基]-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0201] 按实施例15的方法,以4-(1H-咪唑-1-基)苯甲醛替代苯甲醛,得2-[6-[4-(1H-咪唑-1-基)苯甲氨基]-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯,为灰色固体106.8mg,收率76.61%。

[0202] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.22 (brs, 1H), 8.10-8.42 (m, 1H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.45-7.58 (m, 5H), 7.24-7.40 (m, 3H), 7.05-7.15 (m, 4H), 6.81 (d, J=8.25Hz, 1H), 6.45 (brs, 1H), 4.90-5.06 (m, 2H), 4.42-4.61 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.43-3.63 (m, 2H), 2.08-2.37 (m, 1H), 1.87-1.90 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 553.32 (M+1).

[0203] 实施例31: 2-[6-(环丙基磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0204] 按实施例33的方法,以环丙基甲磺酰氯替代苯磺酰氯,得2-[6-(环丙基磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯,为淡黄色固体77.2mg,收率61.12%。

[0205] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.52 (brs, 1H), 9.76 (br, 1H), 7.82 (dd, J₁=1.74Hz, J₂=6.87Hz, 1H), 7.69 (dd, J₁=2.52Hz, J₂=8.58Hz, 1H), 7.37-7.38 (m, 2H), 7.32 (dd, J₁=1.74, J₂=8.61Hz, 1H), 7.16 (d, J=6.39Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 4.90-5.13 (m, 2H), 4.50-4.55 (m, 1H), 3.46-3.53 (m, 2H), 2.60-2.61 (m, 1H), 2.16-2.33 (m, 1H), 1.87-1.97 (m, 3H), 0.89-0.90 (m, 4H). MS (ESI) m/z: 501.16 (M+1).

[0206] 实施例32: 2-[6-(甲磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0207] 按实施例33的方法,以甲磺酰氯替代苯磺酰氯,得2-[6-(甲磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯,为淡灰色固体70.0mg,收率58.48%。

[0208] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.51 (brs, 1H), 9.82 (brs, 1H), 7.80 (dd, J₁=1.59Hz, J₂=6.99Hz, 1H), 7.70 (dd, J₁=2.31Hz, J₂=.58Hz, 1H), 7.36-7.37 (m, 2H), 7.29 (d, J=8.49Hz, 1H), 7.04-7.17 (m, 3H), 4.90-5.12 (m, 2H), 4.50-4.56 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 2H), 2.99-3.00 (m, 3H), 2.26-2.33 (m, 1H), 1.86-1.97 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 475.17 (M+1).

[0209] 实施例33: 2-[6-(苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0210] 将2-(6-氨基苯并噻唑-2-氨甲酰基)-吡咯-1-酸苄酯(100mg, 0.252mmol)溶于20mL吡啶中,将溶液温度降至0℃,再向溶液中缓慢添加苯磺酰氯(53.46mg, 0.303mmol),随后溶液温度渐升至室温,搅拌过夜。用1mol/L的稀盐酸洗涤溶液并用二氯甲烷萃取,再用饱和食盐水洗涤2次,取有机层,蒸干溶剂,柱层析纯化(DCM:MeOH=100:5)得2-[6-(苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯,为黄色固体(98.8mg, 收率54.08%)。 $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.17-12.60 (br, 1H), 10.17-10.54 (br, 1H), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.66-7.68 (m, 1H), 7.49-7.61 (m, 4H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.13-7.15 (m, 2H), 6.98-7.01 (m,

2H), 4.88-5.08 (m, 2H), 4.47-4.52 (m, 1H), 3.47-3.52 (m, 2H), 2.12-2.38 (m, 1H), 1.85-1.99 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 537.19 (M+1).

[0211] 实施例34: 2-[6-(2-氟苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0212] 按实施例33的方法, 以2-氟苯磺酰氯替代苯磺酰氯, 得2-[6-(2-氟苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为黄色固体83.0mg, 收率59.33%。

[0213] $^1\text{H NMR}$ (δ (600MHz, DMSO-d₆): 12.49 (brs, 1H), 10.63 (brs, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 7.70 (dd, $J_1=1.98\text{Hz}$, $J_2=11.82\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.60 (t, $J=8.70\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=9.36\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.38 (m, 2H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.14 (d, $J=6.72\text{Hz}$, 1H), 6.97-7.03 (m, 2H), 4.89-5.11 (m, 2H), 4.48-4.53 (m, 1H), 3.42-3.56 (m, 2H), 2.21-2.31 (m, 1H), 1.83-1.97 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 555.14 (M+1).

[0214] 实施例35: 2-[6-(3-氟苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0215] 按实施例33的方法, 以3-氟苯磺酰氯替代苯磺酰氯, 得2-[6-(3-氟苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为黄色固体85.9mg, 收率61.40%。

[0216] $^1\text{H NMR}$ (δ (600MHz, DMSO-d₆): 12.51 (brs, 1H), 10.41 (brs, 1H), 7.71 (dd, $J_1=1.98\text{Hz}$, $J_2=10.86\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.63 (m, 4H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.37-7.38 (m, 2H), 7.14 (d, $J=6.60\text{Hz}$, 2H), 6.98-7.03 (m, 2H), 4.90-5.11 (m, 2H), 4.48-4.54 (m, 1H), 3.42-3.55 (m, 2H), 2.21-2.32 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 555.35 (M+1).

[0217] 实施例36: 2-[6-(4-氟苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0218] 按实施例33的方法, 以4-氟苯磺酰氯替代苯磺酰氯, 得2-[6-(4-氟苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为黄色固体113.7mg, 收率81.27%。

[0219] $^1\text{H NMR}$ (δ (300MHz, DMSO-d₆): 12.51 (brs, 1H), 10.33 (brs, 1H), 7.74-7.81 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (dd, $J_1=3.51\text{Hz}$, $J_2=8.46\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.37 (m, 4H), 7.12-7.14 (m, 2H), 6.97-6.99 (m, 2H), 4.87-5.11 (m, 2H), 4.49-4.52 (m, 1H), 3.44-3.51 (m, 2H), 2.24-2.26 (m, 1H), 1.85-1.90 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 555.33 (M+1).

[0220] 实施例37: 2-[6-(2-三氟甲基苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0221] 按实施例33的方法, 以2-三氟甲基苯磺酰氯替代苯磺酰氯, 得2-[6-(2-三氟甲基苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为黄色固体100mg, 收率65.60%。

[0222] $^1\text{H NMR}$ (δ (300MHz, DMSO-d₆): 12.52 (brs, 1H), 10.66 (brs, 1H), 8.06-8.10 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 1H), 7.79-7.81 (m, 2H), 7.71 (d, $J=4.17\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.36-7.37 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 2H), 6.97-7.01 (m, 2H), 4.86-5.11 (m, 2H), 4.46-4.51 (m, 1H), 3.44-3.51 (m, 2H), 2.24-2.29 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 605.19 (M+1).

[0223] 实施例38: 2-[6-(3-三氟甲基苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0224] 按实施例33的方法, 以3-三氟甲基苯磺酰氯替代苯磺酰氯, 得2-[6-(3-三氟甲基苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为黄色固体100.2mg, 收率65.70%。

[0225] $^1\text{H NMR}\delta$ (600MHz, DMSO-d₆) : 12.51-12.52 (br, 1H), 10.46 (brs, 1H), 7.97-8.02 (m, 3H), 7.71 (dd, $J_1=2.16\text{Hz}$, $J_2=11.82\text{Hz}$, 1H), 7.62 (t, $J=8.16\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.38 (m, 2H), 7.10-7.14 (m, 2H), 6.97-7.02 (m, 2H), 4.89-5.11 (m, 2H), 4.48-4.53 (m, 1H), 3.42-3.54 (m, 2H), 2.23-2.31 (m, 1H), 1.85-1.98 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 605.15 (M+1).

[0226] 实施例39: 2-[6-(4-三氟甲基苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0227] 按实施例33的方法, 以4-三氟甲基苯磺酰氯替代苯磺酰氯, 得2-[6-(4-三氟甲基苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为黄色固体135.4mg, 收率88.79%。

[0228] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆) : 12.5 (brs, 1H), 10.56 (brs, 1H), 7.91-7.93 (m, 4H), 7.66-7.74 (m, 1H), 7.61 (dd, $J_1=3.84\text{Hz}$, $J_2=8.64\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.36 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 2H), 6.96-6.98 (m, 2H), 4.87-5.11 (m, 2H), 4.47-4.52 (m, 1H), 3.41-3.52 (m, 2H), 2.24-2.27 (m, 1H), 1.84-1.88 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 605.57 (M+1).

[0229] 实施例40: 2-[6-(4-氯苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0230] 按实施例33的方法, 以4-氯苯磺酰氯替代苯磺酰氯, 得2-[6-(4-氯苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为黄色固体57.5mg, 收率39.93%。

[0231] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆) : 12.52 (brs, 1H), 10.40 (brs, 1H), 7.70-7.75 (m, 3H), 7.56-7.62 (m, 3H), 7.35-7.36 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 2H), 6.97-6.99 (m, 2H), 4.87-5.11 (m, 2H), 4.48-4.54 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 2H), 2.24-2.26 (m, 1H), 1.84-2.01 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 571.41 (M+1).

[0232] 实施例41: 2-[6-(4-溴苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0233] 按实施例33的方法, 以4-溴苯磺酰氯替代苯磺酰氯, 得2-[6-(4-溴苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为淡黄色固体138.6mg, 收率89.28%。

[0234] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆) : 12.52 (brs, 1H), 10.40 (brs, 1H), 7.58-7.74 (m, 6H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 2H), 6.97-6.99 (m, 2H), 4.87-5.11 (m, 2H), 4.49-4.52 (m, 1H), 3.46-3.51 (m, 2H), 2.24-2.27 (m, 1H), 1.77-2.07 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 617.16 (M+1).

[0235] 实施例42: 2-[6-(4-碘苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0236] 按实施例33的方法, 以4-碘苯磺酰氯替代苯磺酰氯, 得2-[6-(4-碘苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为淡黄色固体121.4mg, 收率72.65%。

[0237] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆) : 12.52 (brs, 1H), 10.39 (brs, 1H), 7.89 (d, $J=8.43\text{Hz}$, 2H), 7.64-7.73 (m, 1H), 7.60 (dd, $J_1=3.72\text{Hz}$, $J_2=8.67\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.35-7.36 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 2H), 6.97-7.01 (m, 2H), 4.87-5.11 (m, 2H), 4.47-4.54 (m, 1H), 3.41-3.55 (m, 2H), 2.17-2.30 (m, 1H), 1.82-1.97 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 663.22 (M+1).

[0238] 实施例43: 2-[6-(4-乙基苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0239] 按实施例33的方法, 以4-乙基苯磺酰氯替代苯磺酰氯, 得2-[6-(4-乙基苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为黄色固体103.8mg, 收率72.89%。

[0240] $^1\text{H NMR}\delta$ (600MHz, DMSO-d₆) : 12.48 (brs, 1H) , 10.27 (brs, 1H) , 7.64-7.69 (m, 3H) , 7.58-7.61 (m, 1H) , 7.37-7.38 (m, 2H) , 7.35 (d, J=8.28Hz, 2H) , 7.14-7.17 (m, 2H) , 6.98-7.03 (m, 2H) , 4.90-5.11 (m, 2H) , 4.47-4.53 (m, 1H) , 3.42-3.54 (m, 2H) , 2.59-2.64 (m, 2H) , 2.21-2.31 (m, 1H) , 1.83-1.98 (m, 3H) , 1.11-1.15 (m, 3H) .MS (ESI) m/z: 565.08 (M+1) .

[0241] 实施例44: 2-[6-(2-氰基苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0242] 按实施例33的方法, 以2-氰基苯磺酰氯替代苯磺酰氯, 得2-[6-(2-氰基苯磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为黄色固体113.2mg, 收率79.89%。

[0243] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆) : 12.54 (brs, 1H) , 10.78 (brs, 1H) , 7.99-8.04 (m, 2H) , 7.84-7.88 (m, 1H) , 7.79 (d, J=7.50Hz, 1H) , 7.71 (dd, J₁=2.10Hz, J₂=6.66Hz, 1H) , 7.61 (dd, J₁=3.24Hz, J₂=8.64Hz, 1H) , 7.35-7.38 (m, 2H) , 7.09-7.14 (m, 2H) , 6.95-7.03 (m, 2H) , 4.87-5.09 (m, 2H) , 4.46-4.60 (m, 1H) , 3.44-3.52 (m, 2H) , 2.17-2.31 (m, 1H) , 1.85-1.95 (m, 3H) .MS (ESI) m/z: 562.79 (M+1) .

[0244] 实施例45: 2-[6-(4-联苯基磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0245] 按实施例33的方法, 以4-联苯基磺酰氯替代苯磺酰氯, 得2-[6-(4-联苯基磺酰氨基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为淡黄色固体139.9mg, 收率90.53%。

[0246] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆) : 12.51 (brs, 1H) , 10.42 (brs, 1H) , 7.78-7.82 (m, 4H) , 7.74 (s, 1H) , 7.59-7.66 (m, 3H) , 7.35-7.43 (m, 5H) , 7.18-7.23 (m, 1H) , 7.06-7.16 (m, 1H) , 6.95-6.96 (m, 2H) , 4.86-5.11 (m, 2H) , 4.49-4.50 (m, 1H) , 3.42-3.51 (m, 2H) , 2.23-2.25 (m, 1H) , 1.83-1.88 (m, 3H) .MS (ESI) m/z: 613.50 (M+1) .

[0247] 实施例46: 2-[[6-(N-苯磺酰基)-苯磺酰氨基]-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0248] 2-(6-氨基苯并噻唑-2-氨甲酰基)-吡咯-1-酸苄酯(100mg, 0.252mmol) 溶于20mL 二氯甲烷中, 并加入催化量DMAP (3.08mg, 0.0252mmol) 同时将溶液温度降至0℃, 再向溶液中缓慢添加苯磺酰氯 (98.01mg, 0.555mmol) , 随后溶液温度渐升至室温, 搅拌过夜。蒸干溶剂, 柱层析纯化得 (DCM:MeOH=100:5) 得2-[[6-(N-苯磺酰基)-苯磺酰氨基]-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为淡灰色固体120mg, 收率88.63%。

[0249] $^1\text{H NMR}\delta$ (600MHz, DMSO-d₆) : 12.58-12.96 (br, 1H) , 7.79-7.85 (m, 6H) , 7.73-7.77 (m, 1H) , 7.66-7.70 (m, 5H) , 7.37 (d, J=4.38Hz, 2H) , 7.16 (d, J=7.08Hz, 1H) , 7.03-7.10 (m, 2H) , 6.94-6.96 (m, 1H) , 4.91-5.11 (m, 2H) , 4.49-4.54 (m, 1H) , 3.42-3.57 (m, 2H) , 2.22-2.32 (m, 1H) , 1.82-2.00 (m, 3H) .MS (ESI) m/z: 677.32 (M+1) .

[0250] 实施例47: 2-[[6-(2-氟-N-((2-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0251] 按实施例46的方法, 以2-氟苯磺酰氯替代苯磺酰氯, 得2-[[6-(2-氟-N-((2-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为淡黄色固体149.6mg, 收率83.2%。

[0252] $^1\text{H NMR}\delta$ (600MHz, DMSO-d₆) : 12.73-12.76 (br, 1H) , 7.93 (dd, J₁=2.22Hz, J₂=21.54Hz, 1H) , 7.82-7.90 (m, 4H) , 7.74-7.77 (m, 1H) , 7.51-7.54 (m, 2H) , 7.45-7.47 (m, 1H) ,

7.43-7.45 (m, 1H), 7.38 (d, J=4.44Hz, 2H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.14-7.15 (m, 1H), 6.98-7.07 (m, 2H), 4.89-5.12 (m, 2H), 4.51-4.56 (m, 1H), 3.45-3.56 (m, 2H), 2.23-2.34 (m, 1H), 1.84-2.00 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 713.20 (M+1).

[0253] 实施例48: 2-[[6-(3-氟-N-((3-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0254] 按实施例46的方法, 以3-氟苯磺酰氯替代苯磺酰氯, 得2-[[6-(3-氟-N-((3-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为白色固体141.5mg, 收率78.70%。

[0255] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.78 (brs, 1H), 7.93 (dd, J₁=1.95Hz, J₂=7.95Hz, 1H), 7.62-7.75 (m, 9H), 7.36-7.37 (m, 2H), 7.15 (d, J=6.03Hz, 1H), 7.02-7.09 (m, 3H), 4.89-5.13 (m, 2H), 4.52-4.58 (m, 1H), 3.43-3.54 (m, 2H), 2.18-2.34 (m, 1H), 1.87-2.00 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 713.44 (M+1).

[0256] 实施例49: 2-[[6-(4-氟-N-((4-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0257] 按实施例46的方法, 以4-氟苯磺酰氯替代苯磺酰氯, 得2-[[6-(4-氟-N-((4-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为白色固体143.1mg, 收率79.59%。

[0258] $^1\text{H NMR}\delta$ (600MHz, DMSO-d₆): 12.75 (brs, 1H), 7.89-7.94 (m, 4H), 7.85 (dd, J₁=2.04Hz, J₂=19.56Hz, 1H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.54 (t, J=8.46Hz, 4H), 7.38 (d, J=4.26Hz, 2H), 7.17 (d, J=7.26Hz, 1H), 7.02-7.10 (m, 3H), 4.93-5.12 (m, 2H), 4.53-4.58 (m, 1H), 3.44-3.58 (m, 2H), 2.25-2.35 (m, 1H), 1.84-2.03 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 713.01 (M+1).

[0259] 实施例50: 2-[[6-(2-三氟甲基-N-((2-三氟甲基苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0260] 按实施例46的方法, 以2-三氟甲基苯磺酰氯替代苯磺酰氯, 得2-[[6-(2-三氟甲基-N-((2-三氟甲基苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为淡黄色固体60.7mg, 收率29.61%。

[0261] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.77 (brs, 1H), 8.33-8.39 (m, 1H), 7.93-8.03 (m, 7H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.36-7.37 (m, 2H), 6.92-7.13 (m, 4H), 4.85-5.11 (m, 2H), 4.49-4.52 (m, 1H), 3.48-3.61 (m, 2H), 2.25-2.32 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 813.45 (M+1).

[0262] 实施例51: 2-[[6-(3-三氟甲基-N-((3-三氟甲基苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0263] 按实施例46的方法, 以3-三氟甲基苯磺酰氯替代苯磺酰氯, 得2-[[6-(3-三氟甲基-N-((3-三氟甲基苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯, 为黄色固体88.4mg, 收率43.12%。

[0264] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.80 (brs, 1H), 8.28 (d, J=7.47Hz, 2H), 8.11-8.13 (m, 2H), 7.75-8.03 (m, 6H), 7.37-7.38 (m, 2H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.03-7.05 (m, 3H), 4.88-5.08 (m, 2H), 4.48-4.56 (m, 1H), 3.47-3.49 (m, 2H), 2.26-2.34 (m, 1H), 1.85-1.91 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 813.44 (M+1).

[0265] 实施例52:2-[[6-(4-三氟甲基-N-((4-三氟甲基苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0266] 按实施例46的方法,以4-三氟甲基苯磺酰氯替代苯磺酰氯,得2-[[6-(4-三氟甲基-N-((4-三氟甲基苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯,为淡黄色固体96.1mg,收率46.88%。

[0267] $^1\text{H NMR}\delta$ (600MHz, DMSO-d₆): 12.79 (brs, 1H), 8.09-8.12 (m, 8H), 7.96 (dd, $J_1=2.10\text{Hz}$, $J_2=19.38\text{Hz}$, 1H), 7.78-7.81 (m, 1H), 7.38 (d, $J=4.20\text{Hz}$, 2H), 7.18 (d, $J=6.84\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 4.94-5.13 (m, 2H), 4.53-4.59 (m, 1H), 3.45-3.59 (m, 2H), 2.25-2.36 (m, 1H), 1.84-2.03 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 813.01 (M+1).

[0268] 实施例53:2-[[6-(4-氯-N-((4-氯苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0269] 按实施例46的方法,以4-氯苯磺酰氯替代苯磺酰氯,得2-[[6-(4-氯-N-((4-氯苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯,为淡黄色固体158.2mg,收率84.11%。

[0270] $^1\text{H NMR}\delta$ (600MHz, DMSO-d₆): 12.77 (brs, 1H), 7.94-7.91 (m, 5H), 7.76-7.81 (m, 5H), 7.39 (d, $J=4.20\text{Hz}$, 2H), 7.18 (d, $J=7.02\text{Hz}$, 1H), 7.04-7.11 (m, 3H), 4.93-5.13 (m, 2H), 4.53-4.59 (m, 1H), 3.45-3.59 (m, 2H), 2.25-2.39 (m, 1H), 1.85-2.03 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 746.97 (M+1).

[0271] 实施例54:2-[[6-(4-溴-N-((4-溴苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0272] 按实施例46的方法,以4-溴苯磺酰氯替代苯磺酰氯,得2-[[6-(4-溴-N-((4-溴苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯,为淡黄色固体143.6mg,收率68.22%。

[0273] $^1\text{H NMR}\delta$ (600MHz, DMSO-d₆): 12.76 (brs, 1H), 7.93 (d, $J=8.34\text{Hz}$, 4H), 7.89 (dd, $J_1=2.16\text{Hz}$, $J_2=15.60\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.79 (m, 5H), 7.39 (d, $J=4.32\text{Hz}$, 2H), 7.17 (d, $J=6.96\text{Hz}$, 1H), 7.04-7.11 (m, 3H), 4.93-5.13 (m, 2H), 4.53-4.58 (m, 1H), 3.45-3.59 (m, 2H), 2.25-2.36 (m, 1H), 1.84-2.03 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 834.80 (M+1).

[0274] 实施例55:2-[[6-(4-碘-N-((4-碘苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0275] 按实施例46的方法,以4-碘苯磺酰氯替代苯磺酰氯,得2-[[6-(4-碘-N-((4-碘苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯,为白色固体202.9mg,收率86.64%。

[0276] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.78 (brs, 1H), 8.08 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 4H), 7.88 (d, $J=6.09\text{Hz}$, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.56-7.58 (m, 4H), 7.36 (m, 2H), 7.16 (d, $J=6.57\text{Hz}$, 1H), 7.04-7.06 (m, 3H), 4.90-5.08 (m, 2H), 4.46-4.63 (m, 1H), 3.46-3.54 (m, 2H), 2.23-2.30 (m, 1H), 1.89-1.91 (m, 3H). HRMS calcd for C₃₂H₂₇I₂N₄O₇S₃ (M+1) 927.9053, found 928.9112.

[0277] 实施例56:2-[[6-(2-甲基-N-((2-甲基苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨基酰基]-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0278] 按实施例46的方法,以2-甲基苯磺酰氯替代苯磺酰氯,得2-[[6-(2-甲基-N-((2-

甲基苯基)磺酰基)苯磺酰胺基]-苯并噻唑-2-氨基酰基}-吡咯-1-酸苄酯,为淡黄色固体 163.6mg,收率92.03%。

[0279] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.76 (brs, 1H), 7.88-7.90 (m, 2H), 7.61-7.73 (m, 4H), 7.40-7.45 (m, 4H), 7.36-7.37 (m, 2H), 6.95-7.15 (m, 4H), 4.86-5.13 (m, 2H), 4.46-4.61 (m, 1H), 3.45-3.53 (m, 2H), 2.28-2.43 (m, 7H), 1.84-2.00 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 705.54 (M+1).

[0280] 实施例57: 2- {[6-(4-乙基-N-((4-乙基苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨基酰基}-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0281] 按实施例46的方法,以4-乙基苯磺酰氯替代苯磺酰氯,得2- {[6-(4-乙基-N-((4-乙基苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨基酰基}-吡咯-1-酸苄酯,为白色固体 161.0mg,收率87.17%。

[0282] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.77 (brs, 1H), 7.71-7.79 (m, 6H), 7.49 (d, J=7.92Hz, 4H), 7.36-7.37 (m, 2H), 7.16 (d, J=6.51Hz, 1H), 7.00-7.05 (m, 3H), 4.90-5.09 (m, 2H), 4.45-4.64 (m, 1H), 3.46-3.54 (m, 2H), 2.69-2.76 (m, 4H), 2.17-2.40 (m, 1H), 1.88-1.91 (m, 3H), 1.19-1.23 (m, 6H). MS (ESI) m/z: 733.59 (M+1).

[0283] 实施例58: 2- {[6-(2-氰基-N-((2-氰基苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨基酰基}-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0284] 按实施例46的方法,以2-氰基苯磺酰氯替代苯磺酰氯,得2- {[6-(2-氰基-N-((2-氰基苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨基酰基}-吡咯-1-酸苄酯,为黄色固体 25.8mg,收率14.08%。

[0285] $^1\text{H NMR}\delta$ (600MHz, DMSO-d₆): 12.79 (brs, 1H), 8.17-8.26 (m, 4H), 8.04-8.09 (m, 4H), 7.92-7.98 (m, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.39 (d, J=4.44Hz, 2H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.16 (d, J=6.96Hz, 1H), 7.04-7.11 (m, 2H), 4.91-5.13 (m, 2H), 4.53-4.59 (m, 1H), 3.44-3.61 (m, 2H), 2.25-2.35 (m, 1H), 1.86-2.03 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 727.01 (M+1).

[0286] 实施例59: 2- {[6-(2-苯基-N-((2-联苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨基酰基}-吡咯-1-酸苄酯的合成

[0287] 按实施例46的方法,以2-苯基苯磺酰氯替代苯磺酰氯,得2- {[6-(2-苯基-N-((2-联苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨基酰基}-吡咯-1-酸苄酯,为黄色固体 108.3mg,收率51.79%。

[0288] $^1\text{H NMR}\delta$ (600MHz, DMSO-d₆): 12.76 (brs, 1H), 7.99 (d, J=8.16Hz, 4H), 7.91-7.95 (m, 5H), 7.77-7.81 (m, 5H), 7.55 (t, J=7.68Hz, 4H), 7.48 (t, J=7.38 Hz, 2H), 7.37-7.38 (m, 2H), 7.16-7.17 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 4.92-5.12 (m, 2H), 4.53-4.58 (m, 1H), 3.44-3.58 (m, 2H), 2.24-2.34 (m, 1H), 1.83-2.03 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 829.11 (M+1).

[0289] 实施例60: 步骤1: 2-喹啉基-N- {[6-(2-氟-N-((2-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并[d]噻唑-2-基}吡咯烷-2-甲酰胺的合成

[0290] 步骤1: 2-(6-硝基苯并噻唑-2-氨基酰基)-吡咯-1-酸异丁基酯(VII)的合成

[0291] 按实施例1步骤1的方法,以N-叔丁氧羰基-L-脯氨酸替换N-苄氧羰基-L-脯氨酸,得2-(6-硝基苯并噻唑-2-氨基酰基)-吡咯-1-酸异丁基酯

[0292] 步骤2:2-(6-氨基苯并噻唑-2-氨甲酰基)-吡咯-1-酸异丁基酯(VIII)的合成

[0293] 按实施例1步骤2的方法,以2-(6-硝基苯并噻唑-2-氨甲酰基)-吡咯-1-酸异丁基酯替换2-(6-硝基苯并噻唑-2-氨甲酰基)-吡咯-1-酸苄酯,得2-(6-氨基苯并噻唑-2-氨甲酰基)-吡咯-1-酸异丁基酯

[0294] 步骤3:2-{{[6-(2-氟-N-((2-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-酸异丁基酯(V_{d20})的合成

[0295] 按实施例1步骤3b的方法,以2-(6-氨基苯并噻唑-2-氨甲酰基)-吡咯-1-酸异丁基酯替换2-(6-氨基苯并噻唑-2-氨甲酰基)-吡咯-1-酸苄酯,以2-氟苯磺酰氯替换环丙基甲酰氯,得2-{{[6-(2-氟-N-((2-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-酸异丁基酯

[0296] 步骤4:N-{{[6-(2-氟-N-((2-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]苯并[d]噻唑-2-基}吡咯烷-2-甲酰胺(V_{d15})的合成

[0297] 2-{{[6-(2-氟-N-((2-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-酸异丁基酯(M08)溶于20mL二氯甲烷中,向其中加入10mL三氟乙酸,室温搅拌2h.蒸干溶剂,柱层析纯化得(DCM:MeOH=100:1)的产品。

[0298] 步骤5:2-喹啉基-N-{{[6-(2-氟-N-((2-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]苯并[d]噻唑-2-基}吡咯烷-2-甲酰胺的合成

[0299] 按实施例15的方法,以N-{{[6-(2-氟-N-((2-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]苯并[d]噻唑-2-基}吡咯烷-2-甲酰胺替代2-(6-氨基苯并噻唑-2-氨甲酰基)-吡咯-1-酸苄酯,以2-喹啉醛替代苯甲醛,得2-喹啉基-N-{{[6-(2-氟-N-((2-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]苯并[d]噻唑-2-基}吡咯烷-2-甲酰胺,为

[0300] 淡黄色固体62.3mg,收率50.26%。¹H NMRδ(300MHz, DMSO-d₆):12.87(brs, 1H), 8.37(dd, J₁=8.28Hz, J₂=19.60Hz, 1H), 7.80-7.93(m, 6H), 7.73-7.78(m, 1H), 7.62(d, J=8.37Hz, 1H), 7.52-7.57(m, 2H), 7.41-7.49(m, 2H), 7.37(d, J=7.50Hz, 1H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.19(d, J=8.91Hz, 1H), 6.89(d, J=5.22Hz, 1H), 4.29(d, J=14.92Hz, 1H), 4.06(d, J=14.65Hz, 1H), 3.76-3.81(m, 1H), 3.38-3.51(m, 2H), 2.15-2.20(m, 1H), 1.82-2.00(m, 3H)。

[0301] 实施例61:1-奈甲基-N-{{[6-(2-氟-N-((2-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]苯并[d]噻唑-2-基}吡咯烷-2-甲酰胺的合成

[0302] 按实施例15的方法,以N-{{[6-(2-氟-N-((2-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]苯并[d]噻唑-2-基}吡咯烷-2-甲酰胺替代2-(6-氨基苯并噻唑-2-氨甲酰基)-吡咯-1-酸苄酯,以1-萘醛替代苯甲醛,得1-奈甲基-N-{{[6-(2-氟-N-((2-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]苯并[d]噻唑-2-基}吡咯烷-2-甲酰胺,为淡黄色固体77.4mg,收率72.42%。

[0303] ¹H NMRδ(300MHz, DMSO-d₆):12.01(brs, 1H), 8.41(d, J=8.40Hz, 1H), 7.80-7.91(m, 6H), 7.76(d, J=8.25Hz, 1H), 7.70(d, J=8.67Hz, 1H), 7.34-7.56(m, 8H), 7.15(dd, J₁=2.16Hz, J₂=8.46Hz, 1H), 4.29(d, J=12.70Hz, 1H), 3.99(d, J=12.61Hz, 1H), 3.53-3.58(m, 1H), 3.37-3.41(m, 2H), 2.14-2.18(m, 1H), 1.75-1.91(m, 3H)。

[0304] 实施例62:2-{{[6-(2-氟-N-((2-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基}-吡咯-1-酸苄酯(D19)的合成

[0305] 按实施例1步骤3a的方法,以N-[[6-(2-氟-N-((2-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]苯并[d]噻唑-2-基]吡咯烷-2-甲酰胺替代2-(6-氨基苯并噻唑-2-氨甲酰基)-吡咯-1-酸苄酯,以3-苯丙酸替代环丙基甲酸,得2-[[6-(2-氟-N-((2-氟苯基)磺酰基)苯磺酰胺基)]-苯并噻唑-2-氨甲酰基]-吡咯-1-酸苄酯,为淡黄色固体94.0mg,收率72.42%。

[0306] $^1\text{H NMR}\delta$ (300MHz, DMSO-d₆): 12.63 (br, 1H), 7.79-7.90 (m, 5H), 7.75 (d, J=8.67Hz, 1H), 7.41-7.55 (m, 4H), 7.21-7.28 (m, 4H), 7.13-7.18 (m, 2H), 4.53-4.56 (m, 1H), 3.47-3.68 (m, 2H), 2.76-2.81 (m, 2H), 2.59-2.64 (m, 2H), 2.13-2.20 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 3H).

[0307] 目标化合物1-62的结构式如表1所示,以下表1、表2中编号1-62均对应目标化合物1-62和实施例1-62。

[0308] 表1. 本发明部分优选化合物结构式

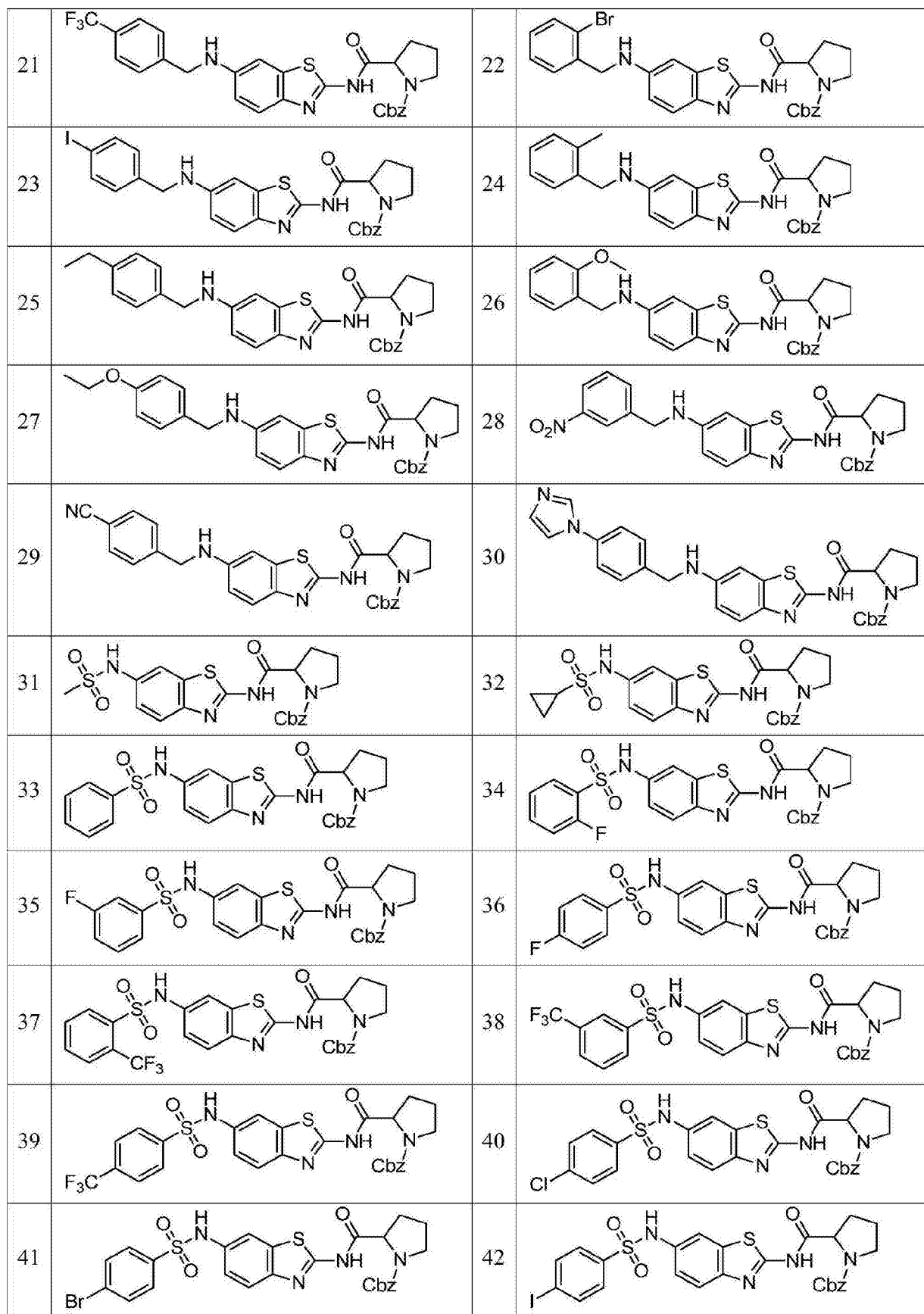
[0309]

实 施	结 构	实 施	结 构

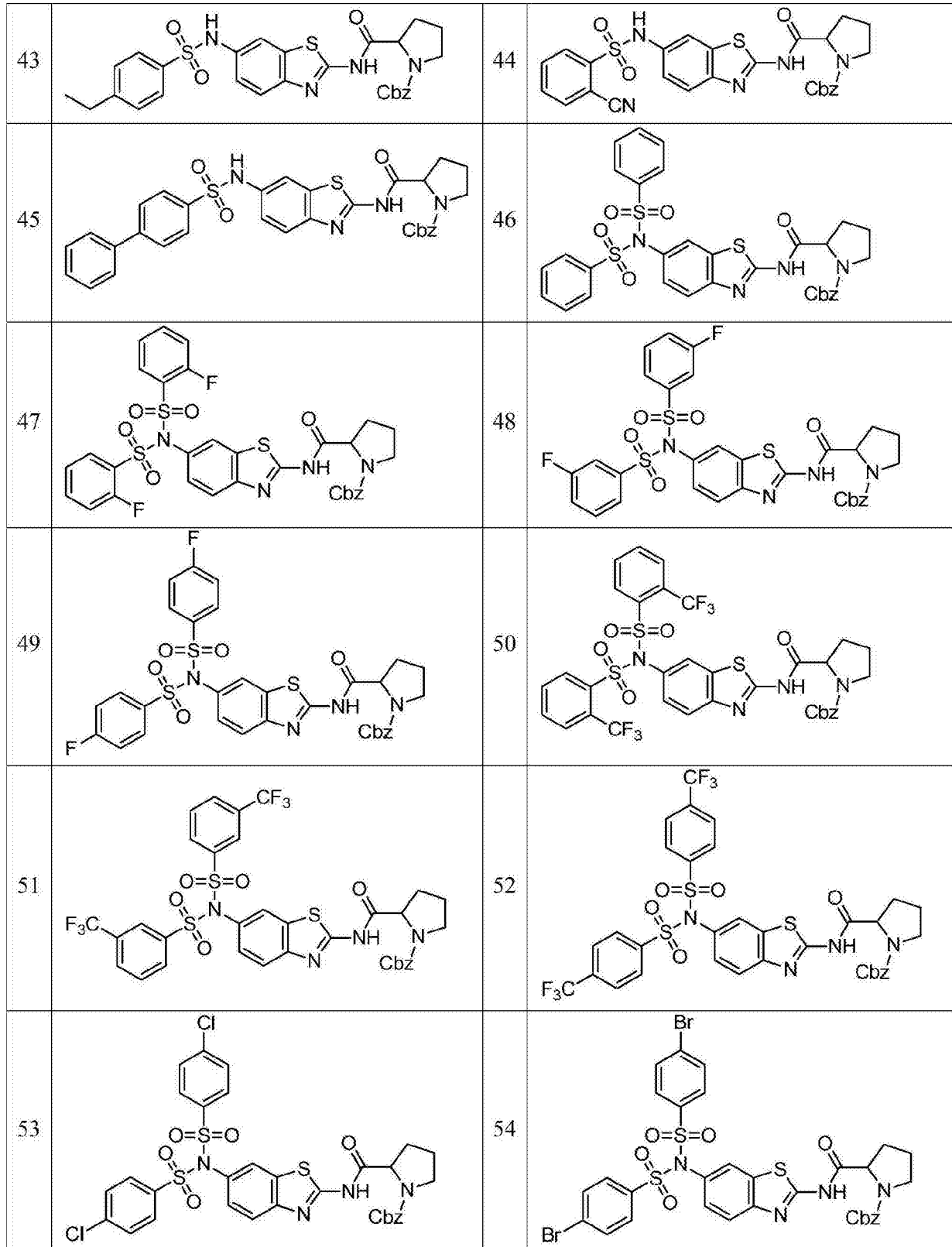
[0310]

例		例	
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

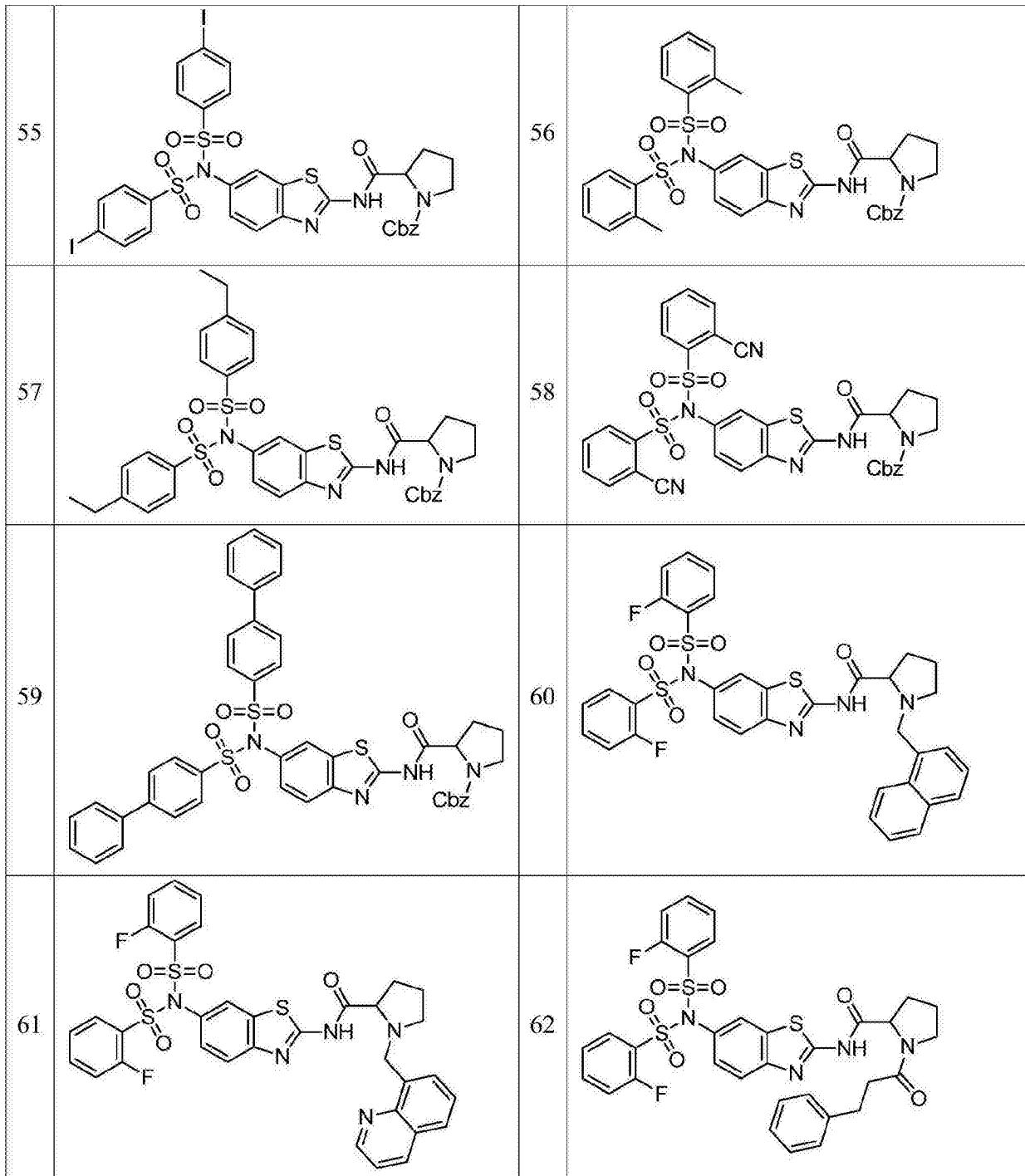
[0311]



[0312]



[0313]



[0314] 实施例63: 药物抗病毒活性及细胞毒性:

[0315] 1) 材料:

[0316] 人肝癌细胞Huh-7.5细胞系(此细胞用于Jc1重组病毒的感染)培养于普通DMEM培养基(含10%胎牛血清、 10^5 U/L青霉素、0.1g/L链霉素,非必需氨基酸),并根据细胞密度每48至72小时传代一次。

[0317] HCV重组病毒:Jc1FLAG2(p7-nsGluc2A)由Rockerfeller大学Charles Rice教授馈赠。此病毒基因组包含可分泌表达的Gaussian luciferase(Gluc)基因(插入于NS2第29位密码子[Leu]之后),因而可以通过生物发光检测对病毒复制情况定量。(Cell culture-

produced hepatitis C virus does not infect peripheral blood mononuclear cells. Marukian S, Jones CT, Andrus L, Evans MJ, Ritola KD, Charles ED, Rice CM, Dustin LB. *Hepatology*. 2008, 48 (6) :1843-1850.)

[0318] CCK-8细胞活性检测试剂盒购自Dojindo Laboratories. Gluc检测试剂盒, (Renilla luciferase assay system E2820) 购自Promega公司。

[0319] 2) 方法:

[0320] 药物的细胞毒性试验:

[0321] 试验前一天, 将Huh-7.5接种于96孔细胞培养板中 (2×10^4 /孔), 次日细胞汇合度达90%以上。试验当天, 将化合物稀释于DMEM完全培养基中 (最高浓度50 μ M或100 μ M), 并做倍比稀释 (共5-6个稀释度), 将仅加DMSO溶剂的完全培养基作为空白对照, 每个稀释度至少三个复孔。将96孔板内细胞培养基吸去, 换为含相应浓度化合物的培养基。将细胞放回培养箱, 继续培养72小时后进行CCK-8细胞活性检测。

[0322] CCK-8细胞活性检测:

[0323] 将CCK-8试剂以1:10比例稀释于DMEM完全培养基中。吸尽细胞培养上清, 换为含CCK-8试剂的培养液, 放回细胞培养箱孵育1-2小时, 观察培养液颜色变化 (变为黄色), 当颜色深度达到要求后, 将96孔板放置于酶标仪中, 检测450nm吸光度。以未加细胞的空白孔作为阴性对照。

[0324] 药物抗病毒活性检测:

[0325] 试验前一天, 将Huh-7.5接种与96孔细胞培养板中 (2×10^4 /孔), 次日细胞汇合度达90%以上。试验当天, 将Jc1FLAG2 (p7-nsGluc2A) 重组病毒上清稀释于DMEM完全培养基中 (5-10倍)。吸去细胞上清, 换为含重组病毒的培养液 (100 μ l/孔) 进行吸附、感染, 将细胞放回培养箱中孵育6-8小时。完成病毒吸附后, 将化合物稀释于DMEM完全培养基中 (最高浓度根据预实验结果调整, 通常为50 μ M, 10 μ M, 2 μ M), 并做倍比稀释 (共5-6个稀释度), 将仅加DMSO溶剂的完全培养基作为空白对照, 每个稀释度至少三个复孔。将96孔板内细胞培养基吸去, 换为含相应浓度化合物的培养基。将细胞放回培养箱, 继续培养72小时后进行Gluc检测。

[0326] Gaussia luciferase (Gluc) 活性检测:

[0327] 使用8联排移液器, 将细胞上清 (20 μ l/孔) 转移至黑色透明底96孔发光检测板中, 使用Renilla luciferase底物 (20 μ l/孔), 在G1omax96孔自动发光检测仪中检测。采用每孔自动加底物后立即检测, 每孔信号采集时间5秒, 以减少信号衰减引入的误差。

[0328] 3) 数据分析:

[0329] 药物CC₅₀及IC₅₀值及其95%置信区间的计算采用Prism5 (Graphpa) 软件的非线性拟合算法 (inhibitor, variable slope) 获得。

[0330] 表2化合物对人肝癌细胞Huh-7.5细胞系的半数抑制浓度IC₅₀和细胞毒性 (单位: μ mol \cdot L⁻¹)

化合物	IC ₅₀ (μmol·L ⁻¹)	CC ₅₀ (μmol·L ⁻¹)	SI (CC ₅₀ /IC ₅₀)
1	26.81	> 50	>1.86
2	> 50	> 50	—
3	> 50	> 50	—
4	> 50	> 50	—
5	> 50	<12.5	—
6	> 50	> 50	—
7	32.98	> 50	>1.52
8	24.04	> 50	>2.08
9	17.27	> 50	>2.90
10	9.45	> 50	>5.29
11	12.90	> 50	>3.88
12	32.82	> 50	>1.52
13	7.37	26.45	3.59
14	10.23	22.34	2.18
15	1.46	>50	>34.25
16	2.42	>50	>20.66
17	2.10	>50	>23.81
18	1.75	>50	>28.57
19	2.42	>50	>20.66
20	6.30	5.37	>0.85
21	2.25	>50	>22.22
22	1.96	>50	>25.51
23	2.65	>50	>18.87
24	2.51	>50	>19.92
25	4.32	>50	>11.57
26	3.10	12.35	>3.98
27	2.97	>50	>16.84

[0331]

	28	2.38	>50	>21.01
	29	4.90	11.99	>2.45
	30	1.84	>50	>27.17
	31	18.31	>50	>2.73
	32	29.04	>50	>1.72
	33	5.76	44.31	7.69
	34	1.91	>50	>26.18
	35	5.19	48.20	9.29
	36	2.03	>50	>24.63
	37	5.76	>50	>8.68
	38	1.92	>50	>26.04
	39	2.22	>50	>22.52
	40	2.51	20.39	8.12
	41	2.86	>50	>17.48
	42	4.65	>50	>10.75
	43	1.24	>50	>40.32
	44	4.75	28.10	5.92
[0332]	45	1.20	>50	>41.67
	46	2.99	>50	>16.72
	47	0.4862	>50	>102.84
	48	>10	>50	—
	49	>10	>50	—
	50	3.18	>50	>15.72
	51	>10	>50	—
	52	>10	>50	—
	53	2.17	>50	>23.04
	54	>10	>50	—
	55	>10	>50	—
	56	1.96	>50	>25.51
	57	>10	>50	—
	58	2.10	>50	>23.81
	59	>10	>50	—
	60	1.00	>50	>50
	61	8.90	>50	>5.62
	62	0.19	>50	>263.16

[0333] 大多数化合物显示了良好的体外HCV抑制活性,且均优于先导化合物GL100953,2个化合物活性达到nM级,尤其是化合物D19的IC₅₀值达到了0.19 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,细胞毒性CC₅₀值大于50 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,是优势化合物物GL110509的141倍。

[0334] 本发明化合物的药理活性使其可以用于制备抗HCV药物。该药物组合 物可以是固体形式或是液体形式。

[0335] 以上已对本发明创造的较佳实施例进行了具体说明,但本发明创造并不限于所述

实施例,熟悉本领域的技术人员在不违背本发明创造精神的前提下还可作出种种的等同的变型或替换,这些等同的变型或替换均包含在本申请权利要求所限定的范围内。