



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104936949 A

(43) 申请公布日 2015. 09. 23

(21) 申请号 201480005994. 4 (51) Int. Cl.  
(22) 申请日 2014. 01. 23 C07D 251/52(2006. 01)  
(30) 优先权数据 A61P 31/12(2006. 01)  
61/756557 2013. 01. 25 US A61K 31/53(2006. 01)  
(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2015. 07. 24  
(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2014/012650 2014. 01. 23  
(87) PCT国际申请的公布数据  
W02014/116772 EN 2014. 07. 31  
(71) 申请人 百时美施贵宝公司  
地址 美国新泽西州  
(72) 发明人 汪涛 张钟兴 P. M. 斯科拉  
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公  
司 72001  
代理人 邹雪梅 万雪松

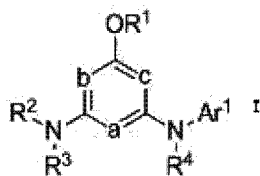
权利要求书9页 说明书49页

(54) 发明名称

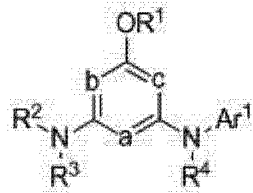
用于治疗丙型肝炎的 SQUARIC 衍生物

(57) 摘要

公开了式 I 化合物, 包括其药学上可接受的盐, 以及使用这些化合物的组合物和方法。所述化合物具有对抗丙型肝炎病毒 (HCV) 的活性, 并可以用于治疗被 HCV 感染的那些。



1. 式 I 化合物，包括其药学上可接受的盐：



I

其中

a, b 和 c 为氮；

或 a 和 b 为氮，同时 c 为 -CH；

或 b 和 c 为氮，同时 a 为 -CH；

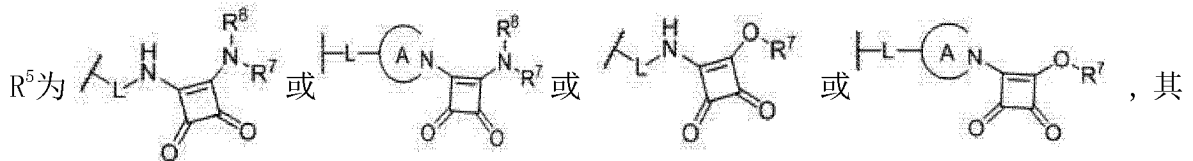
或 a 和 c 为氮，同时 b 为 -CH；

R<sup>1</sup>选自烷基，羟基烷基，烷氧基烷基，卤代烷基，环烷基，羟基环烷基，烷氧基环烷基，卤代环烷基，环烯基，茛满基，烷基羰基，和苄基，其中苄基被 0-3 个选自卤素，烷基，卤代烷基，烷氧基，和卤代烷氧基的取代基取代；

R<sup>2</sup>选自烷基，(Ar<sup>2</sup>) 烷基，(Ar<sup>2</sup>) 环烷基，((Ar<sup>2</sup>) 环烷基) 烷基，((Ar<sup>2</sup>) 烷基) 环烷基，和(((Ar<sup>2</sup>) 烷基) 环烷基) 烷基；

R<sup>3</sup>为氢或烷基；

R<sup>4</sup>为氢或烷基；



中环 A 为被 L 取代的 4 至 7 元亚烷基环；

R<sup>6</sup>为氢或烷基；

R<sup>7</sup>选自烷基，环烷基，(环烷基) 烷基，(烷基) 环烷基，((烷基)) 环烷基) 烷基，和桥连二环烷基，并被 0-4 个选自如下的取代基取代：卤素，烷基，环烷基，羟基烷基，烷氧基烷基，羟基，烷氧基，苄氧基，CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)，四氢呋喃基，四氢吡喃基，和 Ar<sup>4</sup>；

或 R<sup>7</sup>为氢，N- 烷氧基羰基哌啶基，哌啶酮基，或 Ar<sup>3</sup>；

R<sup>8</sup>为氢或烷基；

或 R<sup>7</sup>和 R<sup>8</sup>和与它们连接的氮一起为氮杂环丁烷基，吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，或吗啉基，并被 0-2 个选自如下的取代基取代：烷基，烷基羰基，和烷氧基羰基；

R<sup>9</sup>选自氢，烷基，羟基烷基，烷氧基烷基，((羟基烷基) 烷氧基) 烷氧基，和((烷氧基) 烷氧基) 烷氧基；

R<sup>10</sup>选自氢，烷基，环烷基，烷基羰基，和烷氧基羰基；

R<sup>11</sup>为氢或烷基；

或 R<sup>10</sup>和 R<sup>11</sup>和与它们连接的氮一起为氮杂环丁烷基，吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，或吗啉基，并被 0-2 个选自如下的取代基取代：烷基，烷基羰基，和烷氧基羰基；

R<sup>12</sup>为氢或烷基；

$R^{13}$ 选自氢，烷基，环烷基，烷基羰基，和烷氧基羰基；

$R^{14}$ 为氢或烷基；

或  $R^{13}$ 和  $R^{14}$ 和与它们连接的氮一起为氮杂环丁烷基，吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，或吗啉基，并被 0-2 个选自如下的取代基取代：烷基，烷基羰基，和烷氧基羰基；

L 为亚烷基，亚环烷基，（环烷基）烷基，（烷基）环烷基，或烷基（环烷基）烷基，并被 0-1 个  $\text{CO}_2R^{12}$ 或  $\text{CONR}^{13}R^{14}$ 取代；

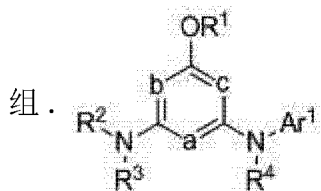
$\text{Ar}^1$ 为苯基或吡啶基或嘧啶基，被 1 个  $\text{CON}(R^5)(R^6)$ ， $\text{OR}^5$ ， $\text{N}(R^5)(R^6)$  取代或被 0-3 个选自如下的取代基取代：卤素，烷基，卤代烷基，烷氧基，和卤代烷氧基；

$\text{Ar}^2$ 为被 0-3 个选自如下的取代基取代的苯基：卤素，烷基，卤代烷基，烷氧基，和卤代烷氧基；

$\text{Ar}^3$ 选自苯基，茚满基，芴基，联二苯基，联三苯基，吡啶基，吡啶基，异噁唑基，咪唑基，噻唑基，三唑基，苯并噁唑基，吡啶基，和二苯并呋喃基，并被 0-3 个选自如下的取代基取代：氰基，卤素，烷基，烯基，卤代烷基，环烷基， $(\text{CO}_2R^{12})$  烷基， $(\text{CO}_2R^{12})$  烯基， $(\text{CON}(R^{13})(R^{14}))$  烷基，苯基，羟基，烷氧基，卤代烷氧基，烷基羰基， $\text{CO}_2R^{12}$ ， $\text{CON}(R^{13})(R^{14})$ ，和  $\text{PhCONHSO}_2$ ；

或  $\text{Ar}^3$ 为被 1 个选自如下的取代基取代的苯基：苄基，四唑基氧基，噻唑基，苯基吡啶基，甲基噁二唑基，噻二唑基，三唑基，甲基三唑基，四唑基，吡啶基，和二甲基嘧啶基的组；和

$\text{Ar}^4$ 选自苯基，茚满基，四氢化萘基，异色满基，苯并二氧杂环戊烯基，吡啶基，吡啶基，咪唑基，和三唑基的组，并被 0-3 个选自如下的取代基取代：氰基，卤素，烷基，烯基，卤代烷基，烷氧基，卤代烷氧基， $\text{N}(R^{13})(R^{14})$ ，和烷基 CO 的



I

其中

a, b 和 c 为氮；

或 a 和 b 为氮，同时 c 为 -CH；

或 b 和 c 为氮，同时 a 为 -CH；

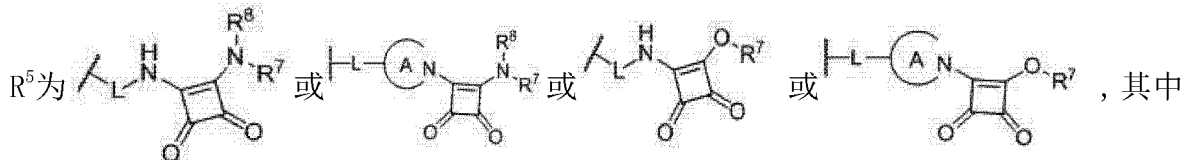
或 a 和 c 为氮，同时 b 为 -CH；

$R^1$ 选自烷基，羟基烷基，烷氧基烷基，卤代烷基，环烷基，羟基环烷基，烷氧基环烷基，卤代环烷基，环烯基，茚满基，烷基羰基，和苄基，其中苄基被 0-3 个选自如下的取代基取代：卤素，烷基，环烷基，烯基，炔基，羟基，氰基，卤代烷基，烷氧基，和卤代烷氧基；

$R^2$ 选自烷基，环烷基， $(\text{Ar}^2)$  烷基， $(\text{Ar}^2)$  环烷基， $((\text{Ar}^2)$  环烷基) 烷基， $((\text{Ar}^2)$  烷基) 环烷基，和  $((\text{Ar}^2)$  烷基) 环烷基) 烷基；

$R^3$ 为氢，烷基或环烷基；

$R^4$ 为氢，烷基或环烷基；



环 A 为被 L 取代的 4 至 7 元亚烷基环；

$R^6$  选自氢，卤素，烷基，环烷基，卤代烷基，卤代环烷基，烷氧基，和卤代烷氧基；

$R^7$  为羟基，烷氧基，苯氧基， $SO_2R^9$ ， $SO_2N(R^{10})(R^{11})$ ，CN，烷基，环烷基，苯并环烷基，二环烷基，(环烷基)烷基，(烷基)环烷基，((烷基))环烷基)烷基，或桥连二环烷基，并被 0-4 个选自如下的取代基取代：卤素，烷基，环烷基，苯并环烷基，二环烷基，羟基烷基，烷氧基烷基，羟基，烷氧基，苄氧基，醚，环醚，苯并环醚，二环醚， $CO_2R^9$ ， $NR^9CO_2R^{11}$ ， $N(R^{10})(R^{11})$ ， $CON(R^{10})(R^{11})$ ， $NR^9CON(R^{10})(R^{11})$ ， $SO_2N(R^{10})(R^{11})$ ，四氢吡喃基，四氢吡喃基， $Ar^3$ ， $OAr^3$ ， $NR^{13}Ar^3$ ， $N(R^{13})COAr^3$ ， $N(R^{13})COAr^3$ ，和  $N(R^{13})SO_2Ar^3$ ；

或  $R^7$  为氢，N- 烷氧基羰基哌啶基，哌啶酮基，或  $Ar^4$ ；

$R^8$  为氢，烷基，或环烷基，并且烷基或环烷基被 0-4 个选自如下的取代基取代：卤素，烷基，环烷基，稠合二环烷基，桥连二环烷基，螺二环烷基，羟基烷基，烷氧基烷基，羟基，烷氧基，苄氧基， $CO_2R^9$ ， $N(R^{10})(R^{11})$ ，四氢吡喃基，四氢吡喃基， $Ar^3$ ， $OAr^3$ ， $NR^{13}Ar^3$ ， $N(R^{13})COAr^3$ ，和  $N(R^{13})SO_2Ar^3$ ；

或  $R^7$  和  $R^8$  和与它们连接的氮一起为氮杂环丁烷基，吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，吗啉基，硫代吗啉基，硫代吗啉 1,1- 二氧化物，四氢喹啉基，四氢异喹啉基，吡啶基或异吡啶基，并被 0-2 个选自如下的取代基取代：烷基，(芳基)烷基，烷基羰基，和烷氧基羰基；

$R^9$  为氢， $Ar^3$ ，烷基，环烷基，羟基烷基，烷氧基烷基，((羟基烷基)烷氧基)烷氧基，或((烷氧基)烷氧基)烷氧基；

$R^{10}$  为氢，烷基，环烷基，烷基羰基，烷氧基羰基，或  $Ar^6$ ；

$R^{11}$  为氢，烷基，环烷基，或  $Ar^6$ ；

或  $R^{10}$  和  $R^{11}$  和与它们连接的氮一起为氮杂环丁烷基，吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，吗啉基，硫代吗啉基，硫代吗啉 1,1- 二氧化物，四氢喹啉基，四氢异喹啉基，吡啶基或异吡啶基，并被 0-2 个选自如下的取代基取代：烷基，(芳基)烷基，烷基羰基，和烷氧基羰基；

$R^{12}$  为氢，烷基，环烷基，或  $Ar^6$ ；

$R^{13}$  为氢，烷基，环烷基，烷基羰基，烷氧基羰基，或  $Ar^6$ ，并被 0-3 个选自如下的取代基取代：氰基，卤素，烷基，烯基，卤代烷基，烷氧基，和卤代烷氧基， $N(R^{15})(R^{16})$ ，和烷基 CO；

$R^{14}$  为氢，烷基，环烷基，或  $Ar^6$ ；

或  $R^{13}$  和  $R^{14}$  和与它们连接的氮一起为氮杂环丁烷基，吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，吗啉基，硫代吗啉基，硫代吗啉 1,1- 二氧化物，四氢喹啉基，四氢异喹啉基，吡啶基，或异吡啶基，并被 0-2 个选自如下的取代基取代：烷基，(芳基)烷基，烷基羰基，和烷氧基羰基；



R<sup>15</sup>为氢，烷基，环烷基，烷基羰基，或烷氧基羰基；

R<sup>16</sup>为氢，烷基，或环烷基；

或 R<sup>15</sup>和 R<sup>16</sup>和与它们连接的氮一起为氮杂环丁烷基，吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，吗啉基，硫代吗啉基，硫代吗啉 1,1-二氧化物，四氢喹啉基，四氢异喹啉基，吡啶基，或异吡啶基，并被 0-2 个选自如下的取代基取代：烷基，（芳基）烷基，烷基羰基，和烷氧基羰基；

L 选自亚烷基，亚环烷基，（环烷基）烷基，（烷基）环烷基，和烷基（环烷基）烷基，并被 0-1 个 CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>或 CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>取代；

Ar<sup>1</sup>为苯基或吡啶基或嘧啶基或吡啶基，被 1 个 CON(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)，OR<sup>5</sup>，N(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)或 R<sup>5</sup>取代，或被 0-3 个选自如下的取代基取代：卤素，烷基，卤代烷基，烷氧基，和卤代烷氧基；

Ar<sup>2</sup>为被 0-3 个选自如下的取代基取代的苯基：卤素，羟基，氰基，烷基，环烷基，烯基，炔基，卤代烷基，烷氧基，和卤代烷氧基；

Ar<sup>3</sup>为苯基，联二苯基，联三苯基，萘基，呋喃基，苯并呋喃基，茚基，茚酮基，噻吩基，苯并噻吩基，吡咯基，吡啶基，茚满基，吡啶基，喹啉基，氮杂喹啉基，异喹啉基，氮杂异喹啉基，喹啉基，氮杂喹啉基，嘧啶基，喹啶基，氮杂喹啶基，吡啶基，吡啶基，氮杂吡啶基，噁唑基，苯并噁唑基，氮杂苯并噁唑基，异噁唑基，苯并异噁唑基，氮杂苯并异噁唑基，咪唑基，苯并咪唑基，氮杂苯并咪唑基，噻唑基，苯并噻唑基，氮杂苯并噻唑基，异噻唑基，苯并异噻唑基，氮杂苯并异噻唑基，噁二唑基，噻二唑基，三唑基，苯并三唑基，氮杂苯并三唑基，四唑基，吡啶基，色烯酮基，或二苯并呋喃基，并被 0-5 个选自如下的取代基取代：氰基，卤素，烷基，环烷基，烯基，炔基，卤代烷基，环烷基，(CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>)烷基，(CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>)烯基，(CON(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>))烷基，苯基，羟基，烷氧基，Ar<sup>5</sup>，OAr<sup>5</sup>，NR<sup>13</sup>Ar<sup>5</sup>，N(R<sup>13</sup>)COAr<sup>5</sup>，N(R<sup>13</sup>)SO<sub>2</sub>Ar<sup>5</sup>，烷硫基，卤代烷氧基，卤代烷硫基，烷基羰基，CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>，COR<sup>12</sup>，SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>，CON(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)，SO<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)，N(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)，脒，脲，酮，砜，磺酰胺，和 PhCONHSO<sub>2</sub>；所述烷基，烯基，环烷基，炔基或 Ar<sup>5</sup>进一步被 0-5 个选自如下的取代基取代：氰基，卤素，烷基，环烷基，烯基，炔基，卤代烷基，环烷基，(CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>)烷基，(CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>)烯基，(CON(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>))烷基，苯基，羟基，烷氧基，芳氧基，烷硫基，卤代烷氧基，卤代烷硫基，烷基羰基，CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>，COR<sup>12</sup>，SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>，CON(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)，SO<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)，N(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)，脒，脲，酮，砜，磺酰胺，PhCONHSO<sub>2</sub>和 Ar<sup>6</sup>；

或 Ar<sup>3</sup>为被 1 个选自如下的取代基取代的苯基：苄基，苯氧基，吡啶基氧基，嘧啶基氧基，四唑基氧基，噻唑基，苯基吡啶基，甲基噁二唑基，噻二唑基，三唑基，甲基三唑基，四唑基，吡啶基，二甲氧基嘧啶基，吡啶基，吡啶基，和异吡啶基；

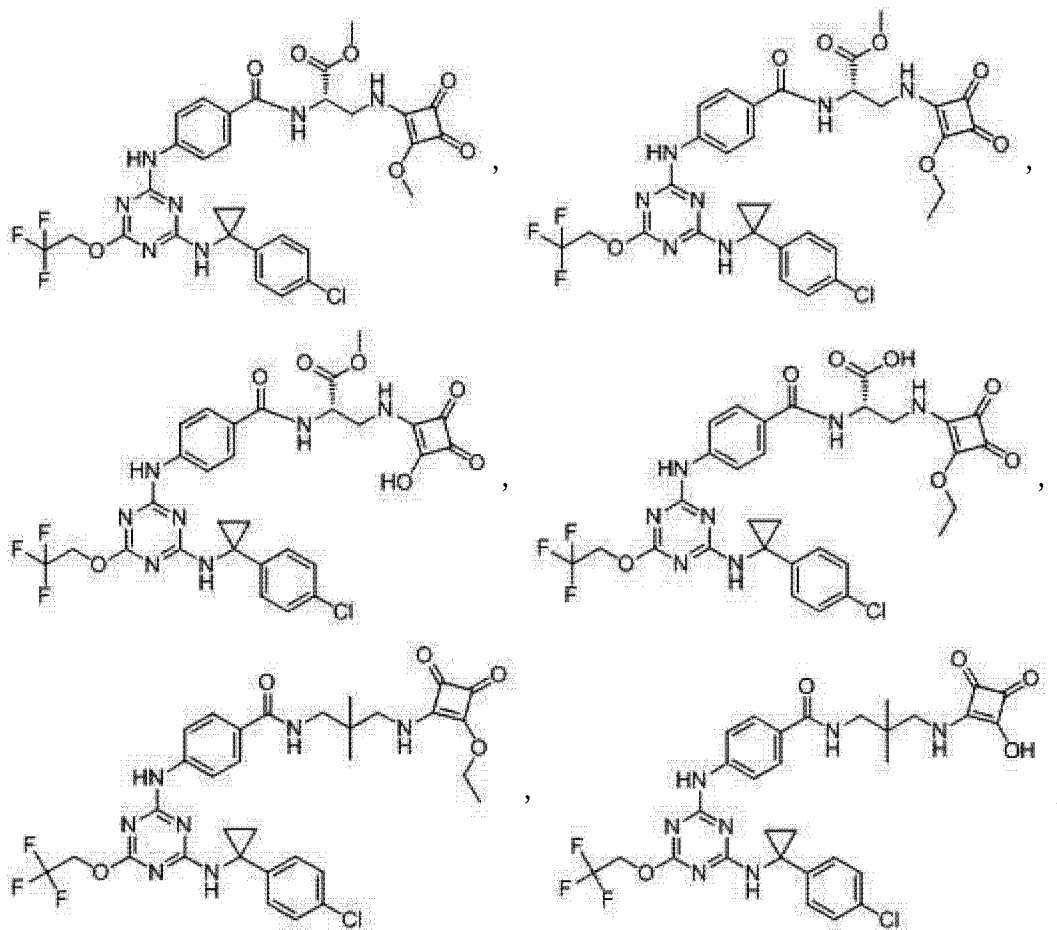
Ar<sup>4</sup>为苯基，茚满基，四氢化萘基，异色满基，苯并二氧杂环戊烯基，吡啶基，吡啶基，咪唑基，或三唑基，并被 0-3 个选自如下的取代基取代：氰基，卤素，烷基，烯基，炔基，卤代烷基，烷氧基，和卤代烷氧基，N(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)，和烷基 CO；

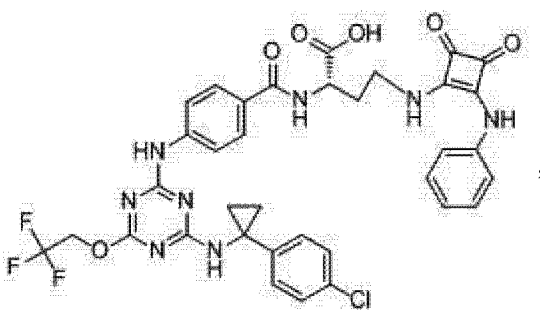
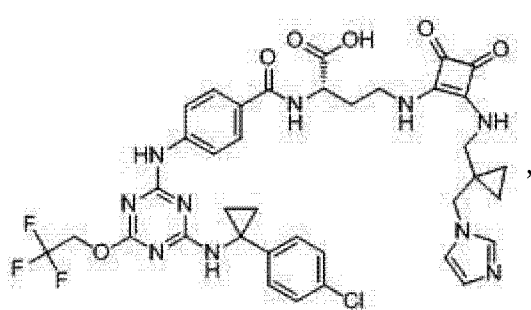
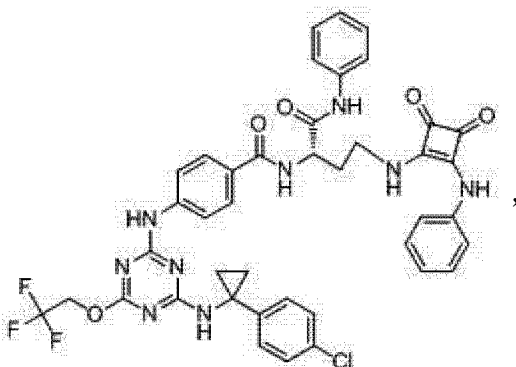
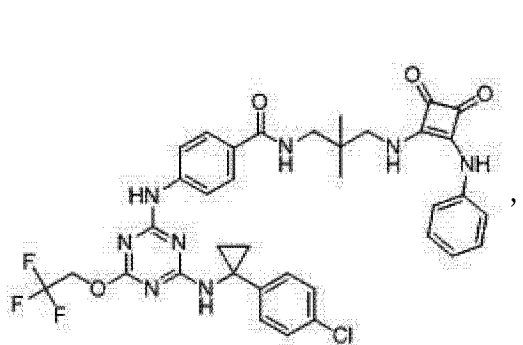
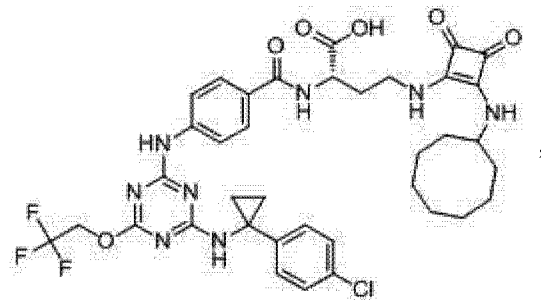
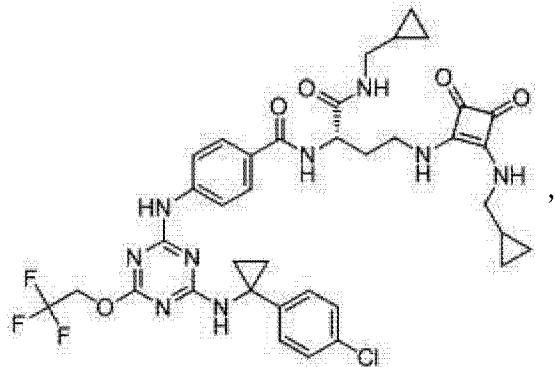
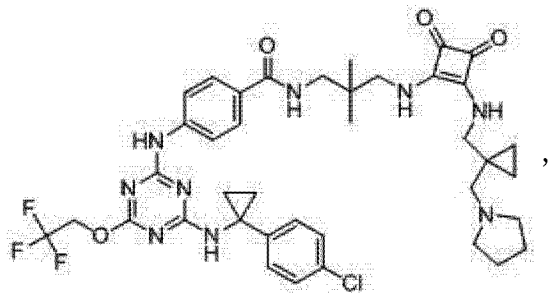
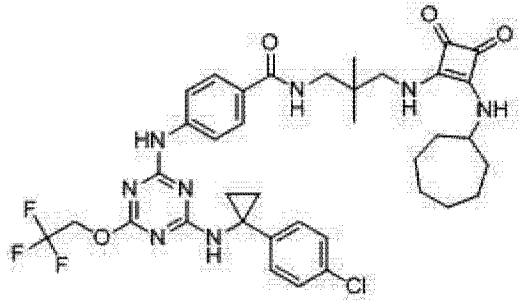
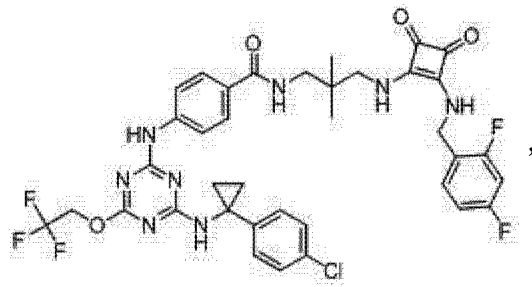
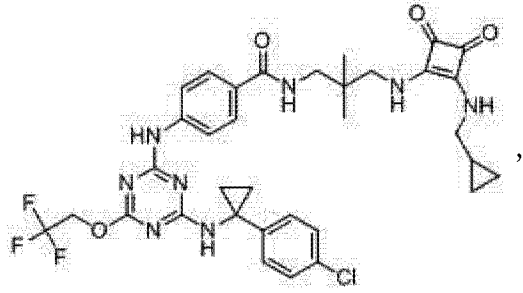
Ar<sup>5</sup>为苯基，萘基，呋喃基，苯并呋喃基，氮杂苯并呋喃基，噻吩基，苯并噻吩基，氮杂苯并噻吩基，吡咯基，吡啶基，氮杂吡啶基，茚满基，吡啶基，喹啉基，氮杂喹啉基，异喹啉基，氮杂异喹啉基，喹啉基，氮杂喹啉基，嘧啶基，喹啶基，氮

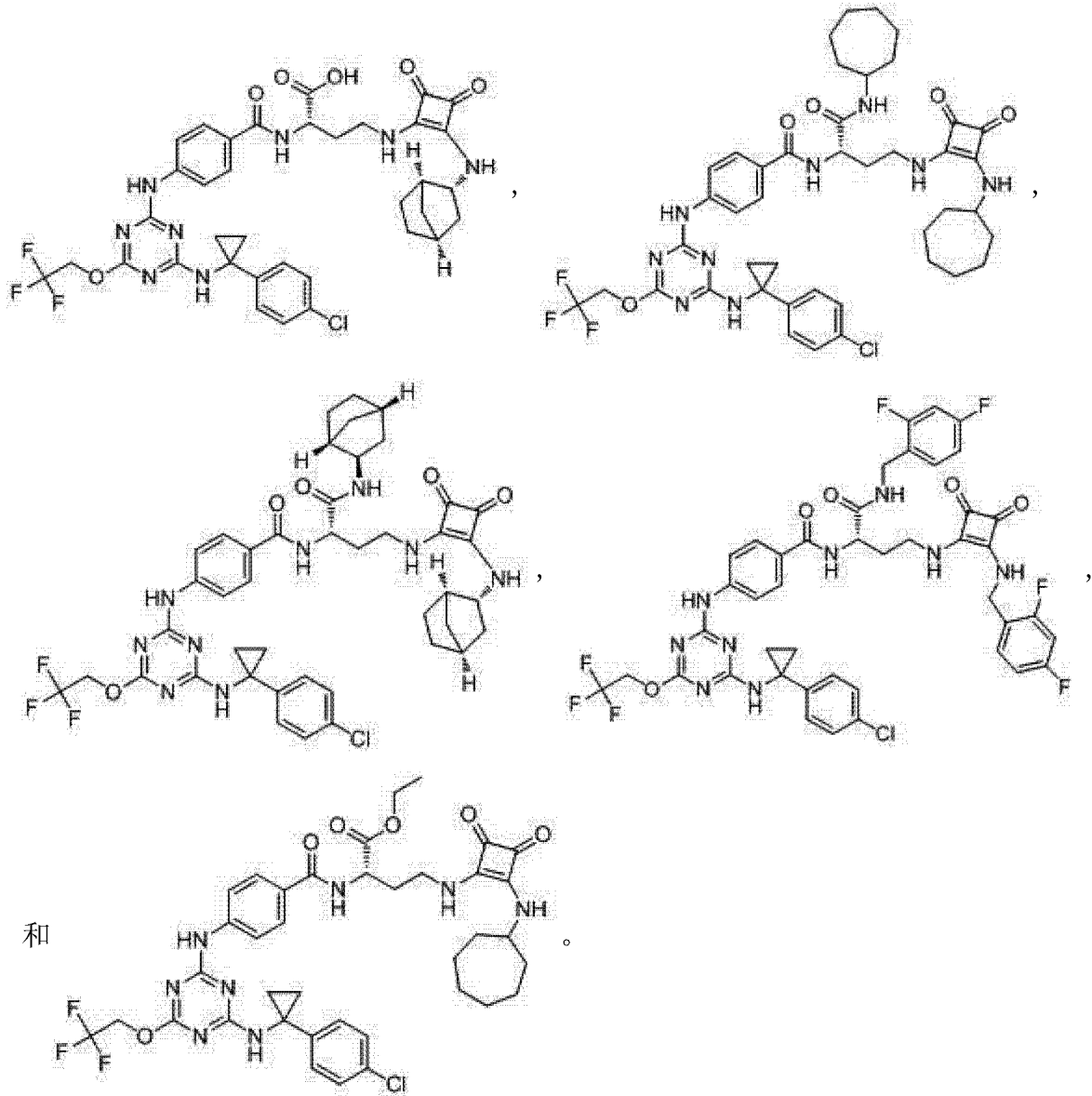
杂喹啉基，吡唑基，吡啶基，氮杂吡啶基，噁唑基，苯并噁唑基，氮杂苯并噁唑基，异噁唑基，苯并异噁唑基，氮杂苯并异噁唑基，咪唑基，苯并咪唑基，氮杂苯并咪唑基，噻唑基，苯并噻唑基，氮杂苯并噻唑基，异噻唑基，苯并异噻唑基，氮杂苯并噻唑基，噁二唑基，噻二唑基，三唑基，苯并三唑基，氮杂苯并三唑基，四唑基，或吡啶基，并被 0-5 个选自如下的取代基取代：氰基，卤素，烷基，环烷基，烯基，炔基，卤代烷基，环烷基， $(CO_2R^{12})$  烷基， $(CO_2R^{12})$  烯基， $(CON(R^{13})(R^{14}))$  烷基，苯基，羟基，烷氧基， $OAr^6$ ， $NR^{13}Ar^6$ ，烷硫基，卤代烷氧基，卤代烷硫基，烷基羰基， $CO_2R^{12}$ ， $COR^{12}$ ， $SO_2R^{12}$ ， $CON(R^{13})(R^{14})$ ， $SO_2N(R^{13})(R^{14})$ ， $N(R^{13})(R^{14})$ ，脒，脲，酮，砜和磺酰胺；

$Ar^6$  为苯基，萘基，呋喃基，苯并呋喃基，氮杂苯并呋喃基，噻吩基，苯并噻吩基，氮杂苯并噻吩基，吡咯基，吡啶基，氮杂吡啶基，茚满基，吡啶基，喹啉基，氮杂喹啉基，异喹啉基，氮杂异喹啉基，喹啉基，氮杂喹啉基，咪唑基，喹唑啉基，氮杂喹唑啉基，吡唑基，吡啶基，氮杂吡啶基，噁唑基，苯并噁唑基，氮杂苯并噁唑基，异噁唑基，苯并异噁唑基，氮杂苯并异噁唑基，咪唑基，苯并咪唑基，氮杂苯并咪唑基，噻唑基，苯并噻唑基，氮杂苯并噻唑基，异噻唑基，苯并异噻唑基，氮杂苯并噻唑基，噁二唑基，噻二唑基，三唑基，苯并三唑基，氮杂苯并三唑基，四唑基，或吡啶基，并被 0-5 个选自如下的取代基取代：氰基，卤素，烷基，环烷基，烯基，炔基，卤代烷基，环烷基，苯基，羟基，烷氧基，芳氧基，烷硫基，卤代烷氧基，卤代烷硫基，烷基羰基，酯，酮，脒，脲，酮，砜和磺酰胺。

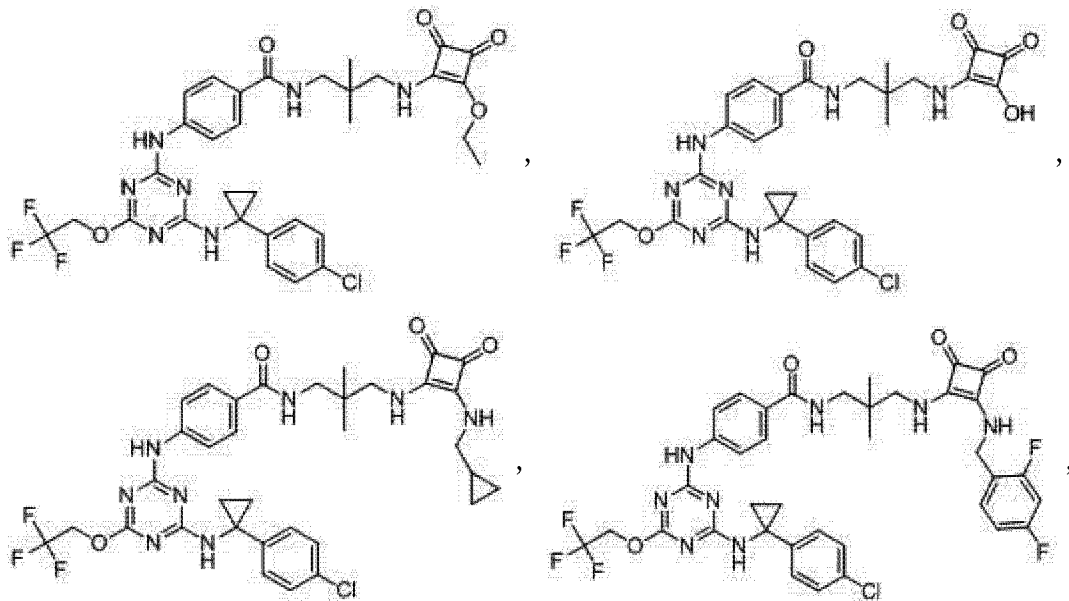
2. 化合物，包括其药学上可接受的盐，其选自

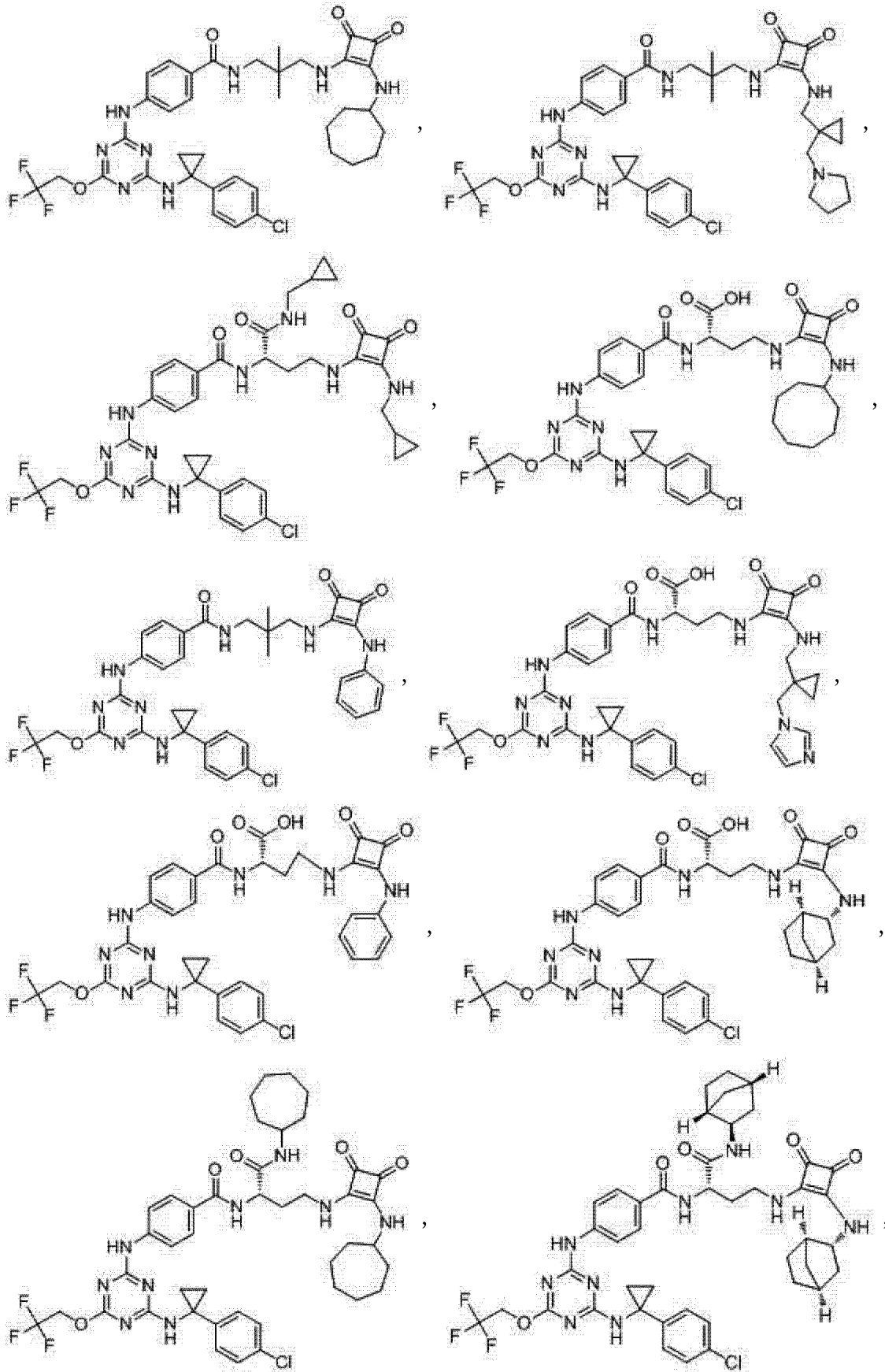


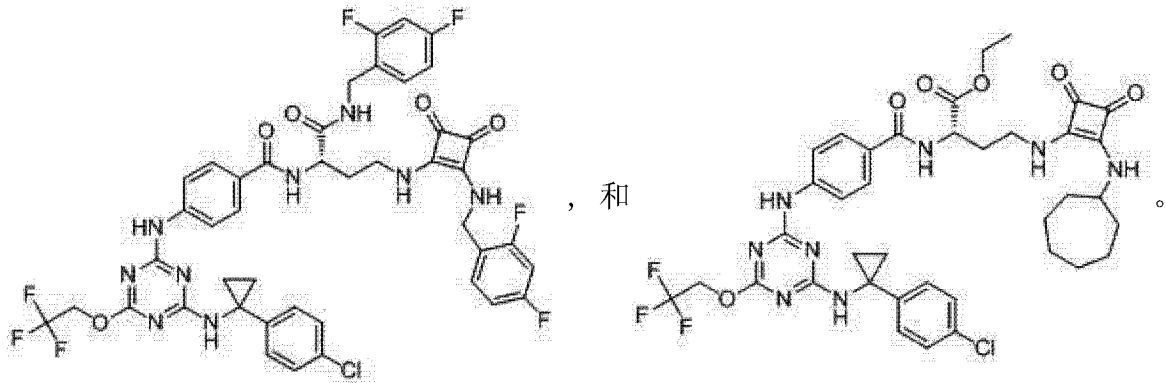




3. 化合物，包括其药学上可接受的盐，其选自







4. 包含权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体的组合物。

5. 包含权利要求 2 的化合物和药学上可接受的载体的组合物。

6. 包含权利要求 3 的化合物和药学上可接受的载体的组合物。

7. 权利要求 4 的组合物,其进一步包含至少一种对 HCV 具有治疗益处的附加化合物,其中该化合物选自干扰素,环孢菌素,白介素,HCV 金属蛋白酶抑制剂,HCV 丝氨酸蛋白酶抑制剂,HCV 聚合酶抑制剂,HCV 解旋酶抑制剂,HCV NS4B 蛋白抑制剂,HCV 进入抑制剂,HCV 组装抑制剂,HCV 排出抑制剂,HCV NS5A 蛋白抑制剂,HCV NS5B 蛋白抑制剂,和 HCV 复制子抑制剂。

8. 治疗丙型肝炎感染的方法,其包括对患者给予治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

9. 权利要求 8 的方法,其进一步包括给予至少一种对 HCV 具有治疗益处的附加化合物,其中所述化合物选自干扰素,环孢菌素,白介素,HCV 金属蛋白酶抑制剂,HCV 丝氨酸蛋白酶抑制剂,HCV 聚合酶抑制剂,HCV 解旋酶抑制剂,HCV NS4B 蛋白抑制剂,HCV 进入抑制剂,HCV 组装抑制剂,HCV 排出抑制剂,HCV NS5A 蛋白抑制剂,HCV NS5B 蛋白抑制剂,和 HCV 复制子抑制剂。

## 用于治疗丙型肝炎的 SQUARIC 衍生物

### [0001] 相关申请的交叉引用

本申请要求 2013 年 1 月 25 日提交的美国临时申请序列号 61/756, 557 的优先权, 其被并入本文中作为参考。

### 发明领域

[0002] 本发明涉及式 I 的新型化合物, 包括其药学上可接受的盐, 其具有对抗丙型肝炎病毒 (HCV) 的活性, 并可用于治疗被 HCV 感染的那些。本发明还涉及使用这些化合物的组合和方法。

### [0003] 发明背景

在全世界范围内, 丙型肝炎病毒 (HCV) 慢性感染预估 1 亿 7 千万人, 其中单独在美国就有 3 至 4 百万感染的个体 (Boyer, N. and Marcellin, P. *J. Hepatology*. 2000, 32:98-112; Alter, M. J., 等人. *Engl. J. Med.* 1999, 341:556-562)。在 20 世纪 90 年代中期之前, 采用感染血液样品的输血是 HCV 传播的主要途径。在引入血液筛查方法之后, 通过注射药物的使用的传播成为主要的危险因素。慢性感染通常导致形成严重的肝脏并发症, 包括纤维化、硬化、和肝细胞癌。HCV 感染也是美国原位肝移植的主要诱因。尚未完全理解疾病发展与病毒和细胞因子相关的程度。

[0004] 在 HCV 基因组的核苷酸和编码的氨基酸序列内发现相当大的异质性 (Simmonds, P. *J. Gen. Virology*. 2004, 85:3173-3188)。基于该序列差异, 记载了六种主要的基因型和多个相关亚型。HCV 基因型其在全世界范围内的分布不同, 并且 HCV 的基因异质性的临床显著性一直很难懂, 即使进行了对发病机理和疗法的基因型的可能效果的大量研究。

[0005] 缺少特定靶向病毒的疫苗或核准疗法限制 HCV 的医学治疗。近期, 患者经历采用肠胃外给药的聚乙二醇  $\alpha$ -干扰素和口服病毒唑的组合的治疗。基因型 1 HCV 是最难治疗的并且仅对约 50% 患者实现了实现了病毒的消除 (持续病毒学响应) (Fried, M. W. 等人. *N. Engl. J. Med.* 2002, 347:975-982; Zeumzem, S. *Nature Clinical Practice*. 2008, 5:610-622)。这种差的治疗响应, 通常伴随由治疗诱发的严重的副作用, 高度需要具有更好的功效和安全特征的改进的抗病毒药物。

[0006] HCV 是具有单链正义 RNA 基因组的病毒的黄病毒科家族的成员。在宿主细胞的感染之后, 将 9.6 Kb 基因组翻译成约 3,000 个氨基酸的多蛋白前体 (在 Lindenbach, B. D. and Rice, C. M. *Nature*. 2005, 436:933-938; Moradpour, D, Penin, F., and Rice, C. M. *Nature Reviews*. 2007, 5:453-463 中评论)。由细胞和病毒蛋白酶进行的翻译后加工导致形成至少 10 个单独的病毒蛋白。结构蛋白 (其按照定义存在于成熟病毒体中) 包括芯, E1, E2, 和可能的 p7, 并源于多蛋白的氨基末端区域。芯蛋白组装成病毒核壳体。E1 和 E2 糖蛋白形成在病毒粒子周围的脂质包膜内存在的异二聚体, 并介导宿主细胞受体结合和病毒进入细胞。如果 p7 是结构蛋白, 则是不清楚的, 并且其在复制方面的作用有待定义。然而, 据信 p7 在细胞膜中形成离子通道, 防止病毒体在其中组装的细胞内隔室的酸化, 并且其示出对病毒复制和组装是必不可少的。通过多蛋白的羧基末端区域的成熟裂

解产生非结构蛋白 NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, 和 NS5B。NS2 以及 NS3 的氨基末端形成 NS2-3 金属蛋白酶, 其在 NS2-NS3 接合点裂解。另外, NS2 参与初生病毒体的组装和排出 (egress)。NS3 蛋白含有在其氨基末端区域中的丝氨酸蛋白酶和在其羧基 - 末端区域中的核苷酸依赖性 RNA 解旋酶。NS3 形成具有 NS4A 蛋白的异质二聚体, 构成活性蛋白酶, 其介导 NS3 下游的多蛋白裂解, 在 NS3-NS4A 裂解位点的顺式和对于其余 NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B 位点的反式。NS3 蛋白与 NS4A 的复合形成似乎对于加工事件是必要的, 提高了全部位点的解蛋白效果。NS3 蛋白还表现出核苷三磷酸酶和 RNA 解旋酶活性。已经示出 NS4B 蛋白对于在细胞内变化的膜结构中将 HCV 蛋白定位于复制复合物中是重要的。NS5B 编码参与 HCV 复制的 RNA- 依赖性 RNA 聚合酶。

[0007] 次基因组 HCV 复制子, 含有未翻译成融合成非结构蛋白或全长多蛋白的编码序列的区域 5' 和 3', 对于培养细胞中的翻译、病毒蛋白表达和复制是感受态的 (competent) (Lohmann, V. 等人. *Science*. 1999, 285:110-113; Moradpour, D, Penin, F., and Rice, C. M. *Nature Reviews*. 2007, 5:453-463)。已经证明复制子系统对于靶向与这些功能相关的非结构蛋白的抑制剂的识别是有价值的。然而, 已经将唯一限制的 HCV 基因型亚组用于形成功能复制子。

[0008] 已经使用其他系统研究介导进入宿主细胞的 HCV 结构蛋白的生物学。例如, 在具有 HCV 芯、E1 和 E2 蛋白的重组体杆状病毒感染的细胞中产生的病毒样粒子已经用于研究 HCV E1 和 E2 蛋白的功能 (Barth, H., 等人. *J. Biol. Chem.* 2003, 278:41003-41012)。另外, 已经开发了其中 E1 和 E2 糖蛋白用于功能性代替逆转录酶病毒的糖蛋白的假型系统 (Bartosch, B., Dubuisson, J. and Cosset, F.-L. *J. Exp. Med.* 2003, 197:633-642; Hsu, M. 等人. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003, 100:7271-7276)。这些系统以据信类似于天然病毒的方式获得结合至并进入宿主细胞的 HCV 假型粒子, 从而使它们成为研究病毒进入阶段以及鉴定抑制剂阻断该过程的方便的工具。

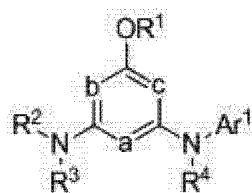
[0009] 近期, 分离全长基因型 2a HCV 克隆, JFH1, 并证明体外复制的能力。通过细胞培养中的重复通过和适应, 产生增加的感染病毒的滴定度 (Lindenbach, B. D., 等人. *Science*. 2005, 309:623-626; Wakita, T. 等人. *Nature Med.* 2005, 11:791-796)。相比于 HCV 复制子或假型系统, 感染性病毒可用于研究完整的 HCV 复制周期, 包括识别不只是复制蛋白的抑制剂, 还有参与在病毒感染 (进入和未包衣) 和产生子代病毒 (基因组包装、核壳体组装、病毒体包封和排出) 早期阶段的那些。

[0010] 已经公开了三嗪类。参见 WO 2009/091388 和 US 2009/0286778。

[0011] 本发明提供技术优势, 例如所述化合物是新颖的并且有效对抗丙型肝炎。另外, 所述化合物提供药物使用的优势, 例如在一种或多种它们的作用机制、结合、抑制功效、靶选择性、溶解性、安全特征、或生物利用度方面。

[0012] 发明概述

本发明的一个方面是式 I 化合物, 包括其药学上可接受的盐:





I

其中

a, b 和 c 为氮；

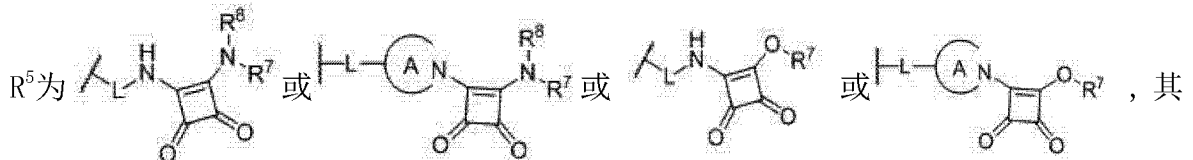
或 a 和 b 为氮，同时 c 为 -CH；

或 b 和 c 为氮，同时 a 为 -CH；

或 a 和 c 为氮，同时 b 为 -CH；

R<sup>1</sup>选自烷基，羟基烷基，烷氧基烷基，卤代烷基，环烷基，羟基环烷基，烷氧基环烷基，卤代环烷基，环烯基，茛满基，烷基羰基，和苄基，其中苄基被 0-3 个选自如下的取代基取代：卤素，烷基，环烷基，烯基，炔基，羟基，氰基，卤代烷基，烷氧基，和卤代烷氧基；

R<sup>2</sup>选自烷基，环烷基，(Ar<sup>2</sup>) 烷基，(Ar<sup>2</sup>) 环烷基，((Ar<sup>2</sup>) 环烷基) 烷基，((Ar<sup>2</sup>) 烷基) 环烷基，和(((Ar<sup>2</sup>) 烷基) 环烷基) 烷基；

R<sup>3</sup>为氢，烷基或环烷基；R<sup>4</sup>为氢，烷基或环烷基；

中环 A 为被 L 取代的 4 至 7 元亚烷基环；

R<sup>6</sup>选自氢，卤素，烷基，环烷基，卤代烷基，卤代环烷基，烷氧基，和卤代烷氧基；

R<sup>7</sup>为羟基，烷氧基，苯氧基，SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>，SO<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)，CN，烷基，环烷基，苯并环烷基，二环烷基，(环烷基) 烷基，(烷基) 环烷基，((烷基)) 环烷基) 烷基，或桥连二环烷基，并被 0-4 个选自如下的取代基取代：卤素，烷基，环烷基，苯并环烷基，二环烷基，羟基烷基，烷氧基烷基，羟基，烷氧基，苄氧基，醚，环醚，苯并环醚，二环醚，CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>，NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>，N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)，CON(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)，NR<sup>9</sup>CON(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)，SO<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)，四氢呋喃基，四氢吡喃基，Ar<sup>3</sup>，OAr<sup>3</sup>，NR<sup>13</sup>Ar<sup>3</sup>，N(R<sup>13</sup>)COAr<sup>3</sup>，N(R<sup>13</sup>)COAr<sup>3</sup>，和 N(R<sup>13</sup>)SO<sub>2</sub>Ar<sup>3</sup>；

或 R<sup>7</sup>为氢，N- 烷氧基羰基哌啶基，哌啶酮基，或 Ar<sup>4</sup>；

R<sup>8</sup>为氢，烷基，或环烷基，和烷基或环烷基被 0-4 个选自如下的取代基取代：卤素，烷基，环烷基，稠合

二环烷基，桥连二环烷基，螺二环烷基，羟基烷基，烷氧基烷基，羟基，烷氧基，苄氧基，CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>，N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)，四氢呋喃基，四氢吡喃基，Ar<sup>3</sup>，OAr<sup>3</sup>，NR<sup>13</sup>Ar<sup>3</sup>，N(R<sup>13</sup>)COAr<sup>3</sup>，和 N(R<sup>13</sup>)SO<sub>2</sub>Ar<sup>3</sup>；

或 R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup>和与它们连接的氮一起为氮杂环丁烷基，吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，吗啉基，硫代吗啉基，硫代吗啉 1,1- 二氧化物，四氢喹啉基，四氢异喹啉基，吡啶基或异吡啶基，并被 0-2 个选自如下的取代基取代：烷基，(芳基) 烷基，烷基羰基，和烷氧基羰基；

R<sup>9</sup>为氢，Ar<sup>3</sup>，烷基，环烷基，羟基烷基，烷氧基烷基，((羟基烷基) 烷氧基) 烷氧基，或((烷氧基) 烷氧基) 烷氧基；

$R^{10}$ 为氢, 烷基, 环烷基, 烷基羰基, 烷氧基羰基, 或  $Ar^6$ ;

$R^{11}$ 为氢, 烷基, 环烷基, 或  $Ar^6$ ;

或  $R^{10}$  和  $R^{11}$ 和与它们连接的氮一起为氮杂环丁烷基, 吡咯烷基, 哌啶基, 哌嗪基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 硫代吗啉 1,1-二氧化物, 四氢喹啉基, 四氢异喹啉基, 吡啶基或异吡啶基, 并被 0-2 个选自如下的取代基取代: 烷基, (芳基)烷基, 烷基羰基, 和烷氧基羰基;

$R^{12}$ 为氢, 烷基, 环烷基, 或  $Ar^6$ ;

$R^{13}$ 为氢, 烷基, 环烷基, 烷基羰基, 烷氧基羰基, 或  $Ar^6$ , 并被 0-3 个选自如下的取代基取代: 氰基, 卤素, 烷基, 烯基, 卤代烷基, 烷氧基, 和卤代烷氧基,  $N(R^{15})(R^{16})$ , 和烷基 CO;

$R^{14}$ 为氢, 烷基, 环烷基, 或  $Ar^6$ ;

或  $R^{13}$  和  $R^{14}$ 和与它们连接的氮一起为氮杂环丁烷基, 吡咯烷基, 哌啶基, 哌嗪基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 硫代吗啉 1,1-二氧化物, 四氢喹啉基, 四氢异喹啉基, 吡啶基, 或异吡啶基, 并被 0-2 个选自如下的取代基取代: 烷基, (芳基)烷基, 烷基羰基, 和烷氧基羰基;

$R^{15}$ 为氢, 烷基, 环烷基, 烷基羰基, 或烷氧基羰基;

$R^{16}$ 为氢, 烷基, 或环烷基;

或  $R^{15}$  和  $R^{16}$ 和与它们连接的氮一起为氮杂环丁烷基, 吡咯烷基, 哌啶基, 哌嗪基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 硫代吗啉 1,1-二氧化物, 四氢喹啉基, 四氢异喹啉基, 吡啶基, 或异吡啶基, 并被 0-2 个选自如下的取代基取代: 烷基, (芳基)烷基, 烷基羰基, 和烷氧基羰基;

L 选自亚烷基, 亚环烷基, (环烷基)烷基, (烷基)环烷基, 和烷基(环烷基)烷基, 并被 0-1 个  $CO_2R^{12}$ 或  $CONR^{13}R^{14}$ 取代;

$Ar^1$ 为苯基或吡啶基或噻啶基或吡啶基, 被 1 个  $CON(R^5)(R^6)$ ,  $OR^5$ ,  $N(R^5)(R^6)$  或  $R^5$ 取代, 或被 0-3 个选自如下的取代基取代: 卤素, 烷基, 卤代烷基, 烷氧基, 和卤代烷氧基;

$Ar^2$ 为被 0-3 个选自如下的取代基取代的苯基: 卤素, 羟基, 氰基, 烷基, 环烷基, 烯基, 炔基, 卤代烷基, 烷氧基, 和卤代烷氧基;

$Ar^3$ 为苯基, 联二苯基, 联三苯基, 萘基, 呋喃基, 苯并呋喃基, 茱萸基, 茱萸酮基, 噻吩基, 苯并噻吩基, 吡咯基, 吡啶基, 茛菪基, 吡啶基, 喹啉基, 氮杂喹啉基, 异喹啉基, 氮杂异喹啉基, 喹啉基, 氮杂喹啉基, 噻啶基, 喹啉基, 氮杂喹啉基, 吡啶基, 吡啶基, 氮杂吡啶基, 噁唑基, 苯并噁唑基, 氮杂苯并噁唑基, 异噁唑基, 苯并异噁唑基, 氮杂苯并异噁唑基, 咪唑基, 苯并咪唑基, 氮杂苯并咪唑基, 噻唑基, 苯并噻唑基, 氮杂苯并噻唑基, 异噻唑基, 苯并异噻唑基, 氮杂苯并异噻唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 三唑基, 苯并三唑基, 氮杂苯并三唑基, 四唑基, 吡啶基, 色烯酮基(chromenonyl), 或二苯并呋喃基, 并被 0-5 个选自如下的取代基取代: 氰基, 卤素, 烷基, 环烷基, 烯基, 炔基, 卤代烷基, 环烷基,  $(CO_2R^{12})$ 烷基,  $(CO_2R^{12})$ 烯基,  $(CON(R^{13})(R^{14}))$ 烷基, 苯基, 羟基, 烷氧基,  $Ar^5$ ,  $OAr^5$ ,  $NR^{13}Ar^5$ ,  $N(R^{13})COAr^5$ ,  $N(R^{13})SO_2Ar^5$ , 烷硫基, 卤代烷氧基, 卤代烷硫基, 烷基羰基,  $CO_2R^{12}$ ,  $COR^{12}$ ,  $SO_2R^{12}$ ,

CON(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>), SO<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>), N(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>), 脒, 脲, 酮, 砜, 磺酰胺, 和 PhCONHSO<sub>2</sub>; 所述烷基, 烯基, 环烷基, 炔基或 Ar<sup>5</sup>进一步被 0-5 个选自如下的取代基取代: 氰基, 卤素, 烷基, 环烷基, 烯基, 炔基, 卤代烷基, 环烷基, (CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>) 烷基, (CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>) 烯基, (CON(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)) 烷基, 苯基, 羟基, 烷氧基, 芳氧基, 烷硫基, 卤代烷氧基, 卤代烷硫基, 烷基羰基, CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, COR<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, CON(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>), SO<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>), N(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>), 脒, 脲, 酮, 砜, 磺酰胺, PhCONHSO<sub>2</sub> 和 Ar<sup>6</sup>;

或 Ar<sup>3</sup>为被 1 个选自如下的取代基取代的苯基: 苄基, 苯氧基, 吡啶基氧基, 嘧啶基氧基, 四唑基氧基, 噻唑基, 苯基吡唑基, 甲基噁二唑基, 噻二唑基, 三唑基, 甲基三唑基, 四唑基, 吡啶基, 二甲氧基嘧啶基, 吡啶基, 吡啶基, 和异吡啶基;

Ar<sup>4</sup>为苯基, 茚满基, 四氢化萘基, 异色满基, 苯并二氧杂环戊烯基, 吡啶基, 吡唑基, 咪唑基, 或三唑基, 并被 0-3 个选自如下的取代基取代: 氰基, 卤素, 烷基, 烯基, 炔基, 卤代烷基, 烷氧基, 和卤代烷氧基, N(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>), 和烷基 CO;

Ar<sup>5</sup>为苯基, 萘基, 呋喃基, 苯并呋喃基, 氮杂苯并呋喃基, 噻吩基, 苯并噻吩基, 氮杂苯并噻吩基, 吡咯基, 吡啶基, 氮杂吡啶基, 茚满基, 吡啶基, 喹啉基, 氮杂喹啉基, 异喹啉基, 氮杂异喹啉基, 喹啉基, 氮杂喹啉基, 嘧啶基, 喹唑啉基, 氮杂喹唑啉基, 吡唑基, 吡啶基, 氮杂吡啶基, 噁唑基, 苯并噁唑基, 氮杂苯并噁唑基, 异噁唑基, 苯并异噁唑基, 氮杂苯并异噁唑基, 咪唑基, 苯并咪唑基, 氮杂苯并咪唑基, 噻唑基, 苯并噻唑基, 氮杂苯并噻唑基, 异噻唑基, 苯并异噻唑基, 氮杂苯并噻唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 三唑基, 苯并三唑基, 氮杂苯并三唑基, 四唑基, 或吡啶基, 并被 0-5 个选自如下的取代基取代: 氰基, 卤素, 烷基, 环烷基, 烯基, 炔基, 卤代烷基, 环烷基, (CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>) 烷基, (CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>) 烯基, (CON(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)) 烷基, 苯基, 羟基, 烷氧基, OAr<sup>6</sup>, NR<sup>13</sup>Ar<sup>6</sup>, 烷硫基, 卤代烷氧基, 卤代烷硫基, 烷基羰基, CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, COR<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, CON(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>), SO<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>), N(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>), 脒, 脲, 酮, 砜和磺酰胺;

Ar<sup>6</sup>为苯基, 萘基, 呋喃基, 苯并呋喃基, 氮杂苯并呋喃基, 噻吩基, 苯并噻吩基, 氮杂苯并噻吩基, 吡咯基, 吡啶基, 氮杂吡啶基, 茚满基, 吡啶基, 喹啉基, 氮杂喹啉基, 异喹啉基, 氮杂异喹啉基, 喹啉基, 氮杂喹啉基, 嘧啶基, 喹唑啉基, 氮杂喹唑啉基, 吡唑基, 吡啶基, 氮杂吡啶基, 噁唑基, 苯并噁唑基, 氮杂苯并噁唑基, 异噁唑基, 苯并异噁唑基, 氮杂苯并异噁唑基, 咪唑基, 苯并咪唑基, 氮杂苯并咪唑基, 噻唑基, 苯并噻唑基, 氮杂苯并噻唑基, 异噻唑基, 苯并异噻唑基, 氮杂苯并噻唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 三唑基, 苯并三唑基, 氮杂苯并三唑基, 四唑基, 或吡啶基, 并被 0-5 个选自如下的取代基取代: 氰基, 卤素, 烷基, 环烷基, 烯基, 炔基, 卤代烷基, 环烷基, 苯基, 羟基, 烷氧基, 芳氧基, 烷硫基, 卤代烷氧基, 卤代烷硫基, 烷基羰基, 酯, 酮, 脒, 脲, 酮, 砜和磺酰胺;

本发明还涉及药物组合物, 其包含式 I 化合物(包括其药学上可接受的盐)和药学上可接受的载体。

[0013] 另外, 本发明提供一种或多种治疗丙型肝炎感染的方法, 其包括对患者给予治疗有效量的式 I 化合物。

[0014] 作为本发明的一部分还提供一种或多种用于制备式 I 化合物的方法。

[0015] 本发明涉及这些, 和后文叙述的其他重要标的。

**[0016] 实施方案详述**

除非本申请中其他地方以其它方式具体叙述,否则这些术语具有以下含义。“H”是指氢,包括其同位素,例如氘。“卤素”是指氟、氯、溴、或碘。“烷基”是指包含 1 至 6 个碳的直链或支链烷基。“烯基”是指包含 2 至 6 个碳的具有至少一个双键的直链或支链烷基。“环烷基”是指包含 3 至 8 个碳的单环环系。“亚烷基”是指直链或支链二价烷基。“亚烯基”是指具有至少一个双键的直链或支链二价烷基。“亚环烷基”是指包含 3 至 7 个碳的二价环烷基并包括偕取二价(例如 1,1-环丙二基)以及非偕取二价(例如 1,4-环己二基)。“烷叉基”是指二价烯取代基,其中二价在烯的同一碳上。“羟基烷基,”“烷氧基”和具有取代烷基的其他形式包括对于烷基包含 1 至 6 个碳的直链和支链异构体。“卤代烷基”和“卤代烷氧基”包括全部卤化异构体,从单卤素取代的烷基到多卤素取代的烷基。“芳基”包括碳环和杂环芳族取代基。亚苯基是二价苯环。针对二价基团区域选择性化学,“1,4-亚苯基”是指 1,4-苯二基。括号和多重括号术语意在为本领域技术人员阐述键关系。例如,术语例如((R)烷基)是指进一步被取代基 R 取代的烷基取代基。

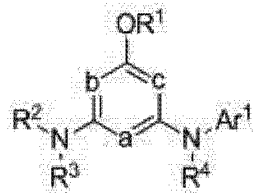
**[0017]** 除非另外指明,否则可以在连接的任何合适的位点连接上述取代基。然而,理解为本发明包括的化合物为本领域技术人员理解的化学上稳定的那些。另外,本公开包括的化合物为适合稳定地用作药物试剂的那些。

**[0018]** 如上所述,本发明包括所述化合物的全部药学上可接受的盐形式。药学上可接受的盐是其中反荷离子没有显著贡献于所述化合物的生理活性或毒性并因此充当药理学上等同物的那些。这些盐可以根据使用可商用试剂的常规有机技术制备。一些阴离子盐形式包括乙酸盐、醋硬脂酸盐、苯磺酸盐、溴化物、右旋樟脑磺酸盐(camsylate)、氯化物、柠檬酸盐、延胡索酸盐、葡萄糖醛酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、碘化物、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、和 xinofoate。一些阳离子盐形式包括铵、铝、benzathine、铋、钙、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、锂、镁、葡甲胺、4-苯基环己胺、哌嗪、钾、钠、氨丁三醇、和锌。

**[0019]** 本发明的一些化合物具有不对称碳原子(参见例如下面的结构)。本发明包括全部立体异构体形式,包括对映体和非对映体以及立体异构体的混合物例如外消旋体。一些立体异构体可以使用本领域已知的方法制备。化合物和相关中间体的立体异构混合物可以根据本领域常规已知的方法分离成单个异构体。在以下方案和表中的分子结构的叙述中使用的楔形或虚线(hashes)仅意在表示相对立体化学,并应该不解释为暗示绝对立体化学构型。

**[0020]** 本发明意在包括在本发明化合物中存在的原子的全部同位素。同位素包括具有相同原子数但具有不同质量数的那些原子。以一般实施例而非限制的方式,氢同位素包括氘和氚。碳同位素包括<sup>13</sup>C和<sup>14</sup>C。本发明的同位素标记化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于本文中所述那些的方法使用合适的同位素标记试剂代替以其它方式使用的非标记试剂制备。此类化合物可以具有多种潜在应用,例如作为测定生物活性的标准和试剂。在稳定同位素的情况下,此类化合物可以具有有利改变生物、药理学、或药代动力学性质的潜力。

**[0021]** 如上所述,本发明涉及式 I 化合物,包括其药学上可接受的盐:



I

其中

a, b 和 c 为氮；

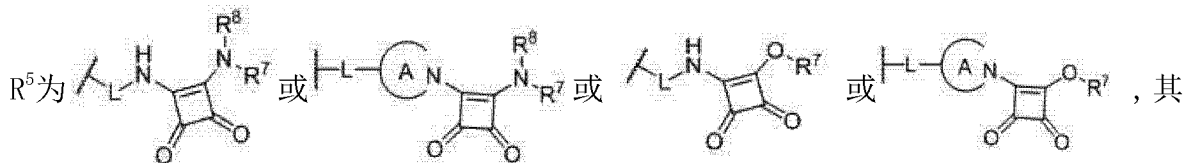
或 a 和 b 为氮，同时 c 为 -CH；

或 b 和 c 为氮，同时 a 为 -CH；

或 a 和 c 为氮，同时 b 为 -CH；

R<sup>1</sup>选自烷基，羟基烷基，烷氧基烷基，卤代烷基，环烷基，羟基环烷基，烷氧基环烷基，卤代环烷基，环烯基，茛满基，烷基羰基，和苄基，其中苄基被 0-3 个选自如下的取代基取代：卤素，烷基，环烷基，烯基，炔基，羟基，氰基，卤代烷基，烷氧基，和卤代烷氧基；

R<sup>2</sup>选自烷基，环烷基，(Ar<sup>2</sup>) 烷基，(Ar<sup>2</sup>) 环烷基，((Ar<sup>2</sup>) 环烷基) 烷基，((Ar<sup>2</sup>) 烷基) 环烷基，和(((Ar<sup>2</sup>) 烷基) 环烷基) 烷基；

R<sup>3</sup>为氢，烷基或环烷基；R<sup>4</sup>为氢，烷基或环烷基；

中环 A 为被 L 取代的 4 至 7 元亚烷基环；

R<sup>6</sup>选自氢，卤素，烷基，环烷基，卤代烷基，卤代环烷基，烷氧基，和卤代烷氧基；

R<sup>7</sup>为羟基，烷氧基，苯氧基，SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>，SO<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)，CN，烷基，环烷基，苯并环烷基，二环烷基，(环烷基)烷基，(烷基)环烷基，((烷基))环烷基)烷基，或桥连二环烷基，并被 0-4 个选自如下的取代基取代：卤素，烷基，环烷基，苯并环烷基，二环烷基，羟基烷基，烷氧基烷基，羟基，烷氧基，苄氧基，醚，环醚，苯并环醚，二环醚，CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>，NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>，N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)，CON(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)，NR<sup>9</sup>CON(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)，SO<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)，四氢呋喃基，四氢吡喃基，Ar<sup>3</sup>，OAr<sup>3</sup>，NR<sup>13</sup>Ar<sup>3</sup>，N(R<sup>13</sup>)COAr<sup>3</sup>，N(R<sup>13</sup>)COAr<sup>3</sup>，和 N(R<sup>13</sup>)SO<sub>2</sub>Ar<sup>3</sup>；

或 R<sup>7</sup>为氢，N-烷氧基羰基哌啶基，哌啶酮基，或 Ar<sup>4</sup>；

R<sup>8</sup>为氢，烷基，或环烷基，和烷基或环烷基被 0-4 个选自如下的取代基取代：卤素，烷基，环烷基，稠合

二环烷基，桥连二环烷基，螺二环烷基，羟基烷基，烷氧基烷基，羟基，烷氧基，苄氧基，CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>，N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)，四氢呋喃基，四氢吡喃基，Ar<sup>3</sup>，OAr<sup>3</sup>，NR<sup>13</sup>Ar<sup>3</sup>，N(R<sup>13</sup>)COAr<sup>3</sup>，和 N(R<sup>13</sup>)SO<sub>2</sub>Ar<sup>3</sup>；

或 R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 和与它们连接的氮一起为氮杂环丁烷基，吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，吗啉基，硫代吗啉基，硫代吗啉 1,1-二氧化物，四氢喹啉基，四氢异喹啉基，吡啶基

基或异吡啶基，并被 0-2 个选自如下的取代基取代：烷基，（芳基）烷基，烷基羰基，和烷氧基羰基；

$R^9$ 为氢， $Ar^3$ ，烷基，环烷基，羟基烷基，烷氧基烷基，（（羟基烷基）烷氧基）烷氧基，或（（烷氧基）烷氧基）烷氧基；

$R^{10}$ 为氢，烷基，环烷基，烷基羰基，烷氧基羰基，或  $Ar^6$ ；

$R^{11}$ 为氢，烷基，环烷基，或  $Ar^6$ ；

或  $R^{10}$  和  $R^{11}$ 和与它们连接的氮一起为氮杂环丁烷基，吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，吗啉基，硫代吗啉基，硫代吗啉 1,1-二氧化物，四氢喹啉基，四氢异喹啉基，吡啶基或异吡啶基，并被 0-2 个选自如下的取代基取代：烷基，（芳基）烷基，烷基羰基，和烷氧基羰基；

$R^{12}$ 为氢，烷基，环烷基，或  $Ar^6$ ；

$R^{13}$ 为氢，烷基，环烷基，烷基羰基，烷氧基羰基，或  $Ar^6$ ，并被 0-3 个选自如下的取代基取代：氰基，卤素，烷基，烯基，卤代烷基，烷氧基，和卤代烷氧基， $N(R^{15})(R^{16})$ ，和烷基 CO；

$R^{14}$ 为氢，烷基，环烷基，或  $Ar^6$ ；

或  $R^{13}$  和  $R^{14}$ 和与它们连接的氮一起为氮杂环丁烷基，吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，吗啉基，硫代吗啉基，硫代吗啉 1,1-二氧化物，四氢喹啉基，四氢异喹啉基，吡啶基，或异吡啶基，并被 0-2 个选自如下的取代基取代：烷基，（芳基）烷基，烷基羰基，和烷氧基羰基；

$R^{15}$ 为氢，烷基，环烷基，烷基羰基，或烷氧基羰基；

$R^{16}$ 为氢，烷基，或环烷基；

或  $R^{15}$  和  $R^{16}$ 和与它们连接的氮一起为氮杂环丁烷基，吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，吗啉基，硫代吗啉基，硫代吗啉 1,1-二氧化物，四氢喹啉基，四氢异喹啉基，吡啶基，或异吡啶基，并被 0-2 个选自如下的取代基取代：烷基，（芳基）烷基，烷基羰基，和烷氧基羰基；

L 选自亚烷基，亚环烷基，（环烷基）烷基，（烷基）环烷基，和烷基（环烷基）烷基，并被 0-1 个  $CO_2R^{12}$ 或  $CONR^{13}R^{14}$ 取代；

$Ar^1$ 为苯基或吡啶基或嘧啶基或吡啶基，被 1 个  $CON(R^5)(R^6)$ ， $OR^5$ ， $N(R^5)(R^6)$  或  $R^5$  取代，或被 0-3 个选自如下的取代基取代：卤素，烷基，卤代烷基，烷氧基，和卤代烷氧基；

$Ar^2$ 为被 0-3 个选自如下的取代基取代的苯基：卤素，羟基，氰基，烷基，环烷基，烯基，炔基，卤代烷基，烷氧基，和卤代烷氧基；

$Ar^3$ 为苯基，联二苯基，联三苯基，萘基，呋喃基，苯并呋喃基，茚基，茚酮基，噻吩基，苯并噻吩基，吡咯基，吡啶基，茚满基，吡啶基，喹啉基，氮杂喹啉基，异喹啉基，氮杂异喹啉基，喹啉基，氮杂喹啉基，嘧啶基，喹啉基，氮杂喹啉基，吡啶基，吡啶基，氮杂吡啶基，噁唑基，苯并噁唑基，氮杂苯并噁唑基，异噁唑基，苯并异噁唑基，氮杂苯并异噁唑基，咪唑基，苯并咪唑基，氮杂苯并咪唑基，噻唑基，苯并噻唑基，氮杂苯并噻唑基，异噻唑基，苯并异噻唑基，氮杂苯并异噻唑基，噁二唑基，噻二唑基，三唑基，苯并三唑基，氮杂苯并三唑基，四唑基，吡啶基，色烯

酮基，或二苯并呋喃基，并被 0-5 个选自如下的取代基取代：氰基，卤素，烷基，环烷基，烯基，炔基，卤代烷基，环烷基， $(\text{CO}_2\text{R}^{12})$  烷基， $(\text{CO}_2\text{R}^{12})$  烯基， $(\text{CON}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14}))$  烷基，苯基，羟基，烷氧基， $\text{Ar}^5$ ， $\text{OAr}^5$ ， $\text{NR}^{13}\text{Ar}^5$ ， $\text{N}(\text{R}^{13})\text{COAr}^5$ ， $\text{N}(\text{R}^{13})\text{SO}_2\text{Ar}^5$ ，烷硫基，卤代烷氧基，卤代烷硫基，烷基羰基， $\text{CO}_2\text{R}^{12}$ ， $\text{COR}^{12}$ ， $\text{SO}_2\text{R}^{12}$ ， $\text{CON}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$ ， $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$ ， $\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$ ，脒，脲，酮，砜，磺酰胺，和  $\text{PhCONHSO}_2$ ；所述烷基，烯基，环烷基，炔基或  $\text{Ar}^5$  进一步被 0-5 个选自如下的取代基取代：氰基，卤素，烷基，环烷基，烯基，炔基，卤代烷基，环烷基， $(\text{CO}_2\text{R}^{12})$  烷基， $(\text{CO}_2\text{R}^{12})$  烯基， $(\text{CON}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14}))$  烷基，苯基，羟基，烷氧基，芳氧基，烷硫基，卤代烷氧基，卤代烷硫基，烷基羰基， $\text{CO}_2\text{R}^{12}$ ， $\text{COR}^{12}$ ， $\text{SO}_2\text{R}^{12}$ ， $\text{CON}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$ ， $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$ ， $\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$ ，脒，脲，酮，砜，磺酰胺， $\text{PhCONHSO}_2$  和  $\text{Ar}^6$ ；

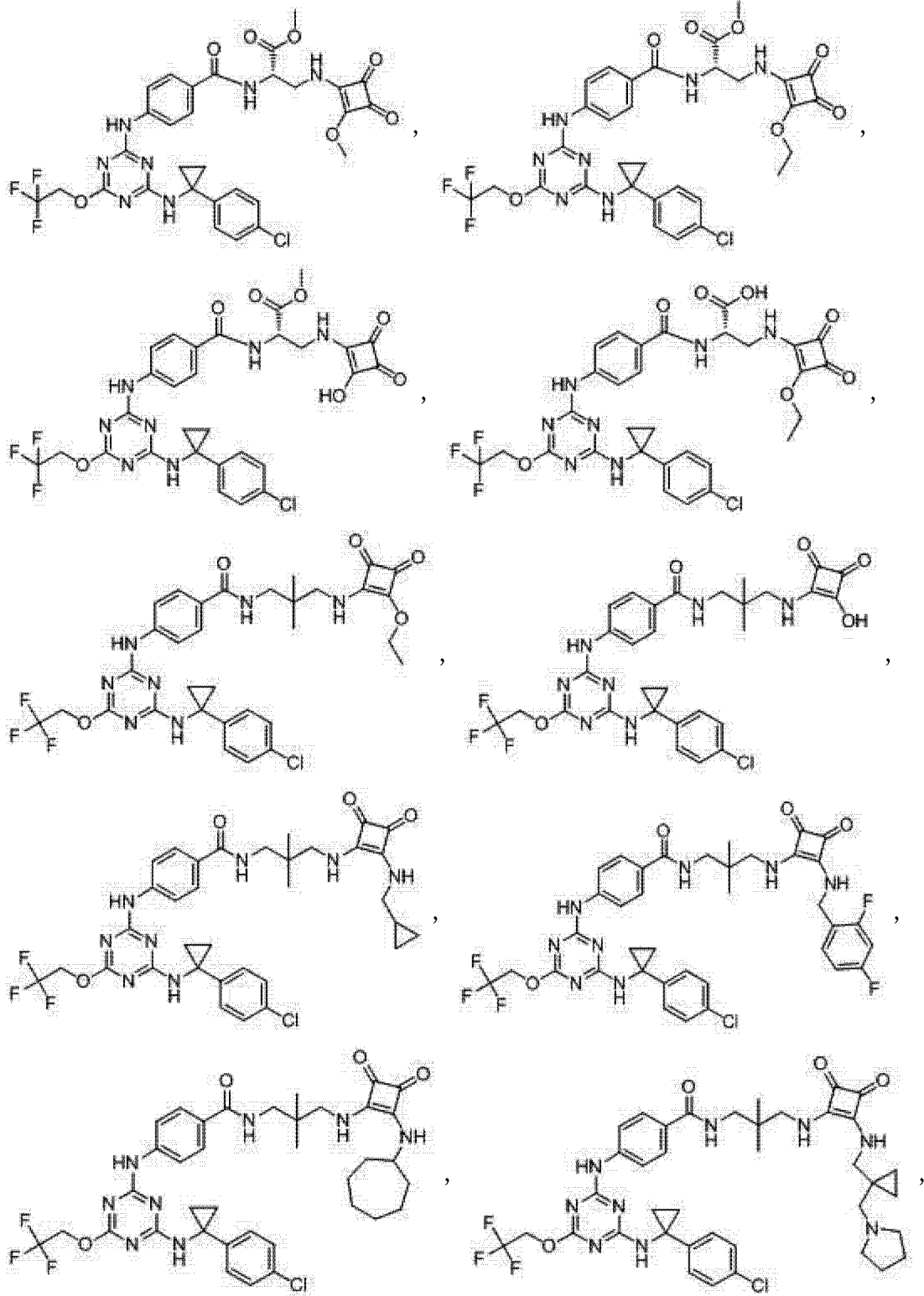
或  $\text{Ar}^3$  为被 1 个选自如下的取代基取代的苯基：苄基，苯氧基，吡啶基氧基，嘧啶基氧基，四唑基氧基，噻唑基，苯基吡唑基，甲基噁二唑基，噻二唑基，三唑基，甲基三唑基，四唑基，吡啶基，二甲氧基嘧啶基，吡啶基，吡啶啉基，和异吡啶啉基；

$\text{Ar}^4$  为苯基，茚满基，四氢化萘基，异色满基，苯并二氧杂环戊烯基，吡啶基，吡唑基，咪唑基，或三唑基，并被 0-3 个选自如下的取代基取代：氰基，卤素，烷基，烯基，炔基，卤代烷基，烷氧基，和卤代烷氧基， $\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$ ，和烷基  $\text{CO}$ ；

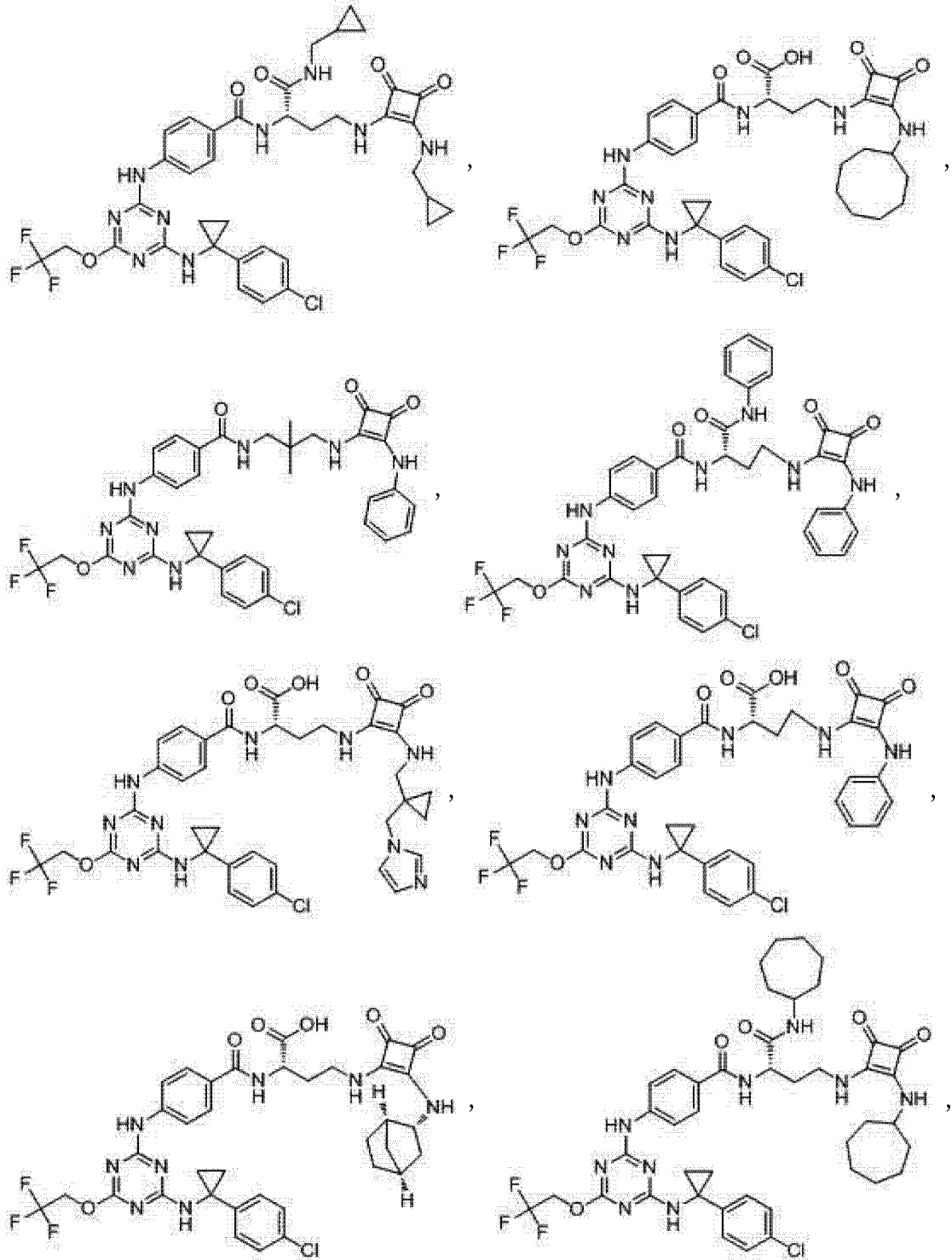
$\text{Ar}^5$  为苯基，萘基，呋喃基，苯并呋喃基，氮杂苯并呋喃基，噻吩基，苯并噻吩基，氮杂苯并噻吩基，吡咯基，吡啶基，氮杂吡啶基，茚满基，吡啶基，喹啉基，氮杂喹啉基，异喹啉基，氮杂异喹啉基，喹啉基，氮杂喹啉基，嘧啶基，喹唑啉基，氮杂喹唑啉基，吡唑基，吡啶基，氮杂吡啶基，噁唑基，苯并噁唑基，氮杂苯并噁唑基，异噁唑基，苯并异噁唑基，氮杂苯并异噁唑基，咪唑基，苯并咪唑基，氮杂苯并咪唑基，噻唑基，苯并噻唑基，氮杂苯并噻唑基，异噻唑基，苯并异噻唑基，氮杂苯并噻唑基，噁二唑基，噻二唑基，三唑基，苯并三唑基，氮杂苯并三唑基，四唑基，或吡啶啉基，并被 0-5 个选自如下的取代基取代：氰基，卤素，烷基，环烷基，烯基，炔基，卤代烷基，环烷基， $(\text{CO}_2\text{R}^{12})$  烷基， $(\text{CO}_2\text{R}^{12})$  烯基， $(\text{CON}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14}))$  烷基，苯基，羟基，烷氧基， $\text{OAr}^6$ ， $\text{NR}^{13}\text{Ar}^6$ ，烷硫基，卤代烷氧基，卤代烷硫基，烷基羰基， $\text{CO}_2\text{R}^{12}$ ， $\text{COR}^{12}$ ， $\text{SO}_2\text{R}^{12}$ ， $\text{CON}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$ ， $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$ ， $\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$ ，脒，脲，酮，砜和磺酰胺；

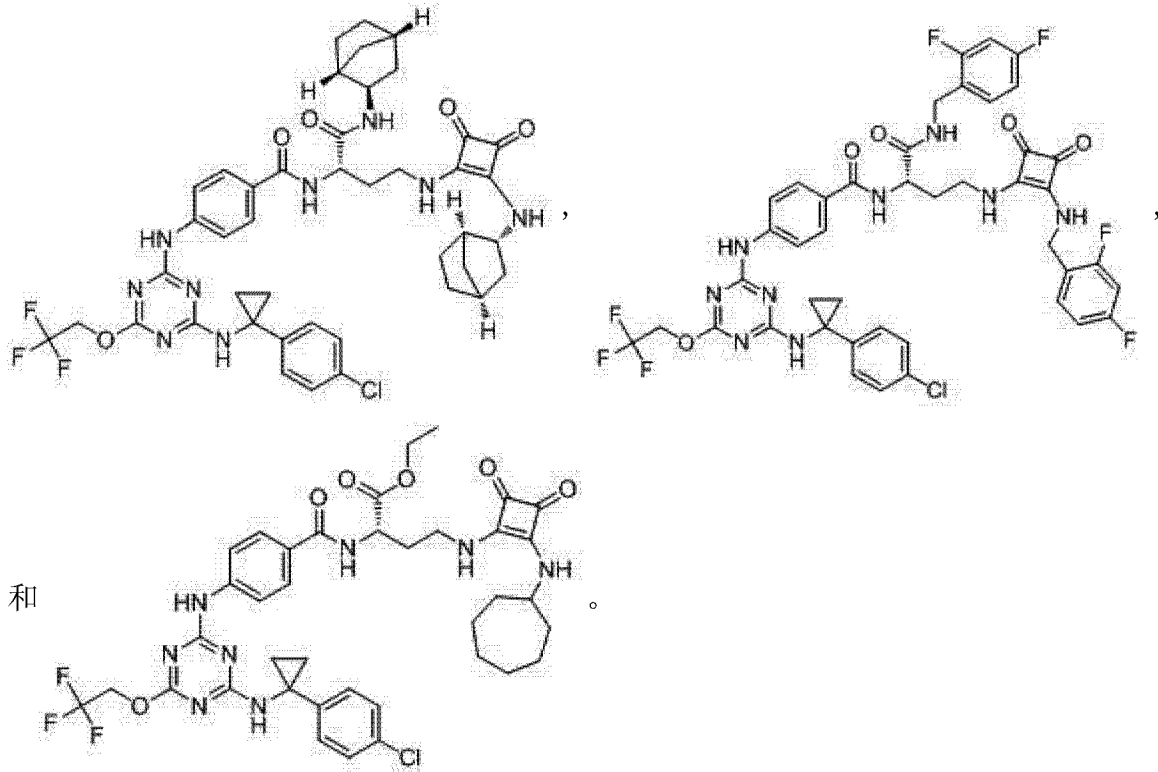
$\text{Ar}^6$  为苯基，萘基，呋喃基，苯并呋喃基，氮杂苯并呋喃基，噻吩基，苯并噻吩基，氮杂苯并噻吩基，吡咯基，吡啶基，氮杂吡啶基，茚满基，吡啶基，喹啉基，氮杂喹啉基，异喹啉基，氮杂异喹啉基，喹啉基，氮杂喹啉基，嘧啶基，喹唑啉基，氮杂喹唑啉基，吡唑基，吡啶基，氮杂吡啶基，噁唑基，苯并噁唑基，氮杂苯并噁唑基，异噁唑基，苯并异噁唑基，氮杂苯并异噁唑基，咪唑基，苯并咪唑基，氮杂苯并咪唑基，噻唑基，苯并噻唑基，氮杂苯并噻唑基，异噻唑基，苯并异噻唑基，氮杂苯并噻唑基，噁二唑基，噻二唑基，三唑基，苯并三唑基，氮杂苯并三唑基，四唑基，或吡啶啉基，并被 0-5 个选自如下的取代基取代：氰基，卤素，烷基，环烷基，烯基，炔基，卤代烷基，环烷基，苯基，羟基，烷氧基，芳氧基，烷硫基，卤代烷氧基，卤代烷硫基，烷基羰基，酯，酮，脒，脲，酮，砜和磺酰胺；

更优选的化合物，包括其药理学上可接受的盐，选自

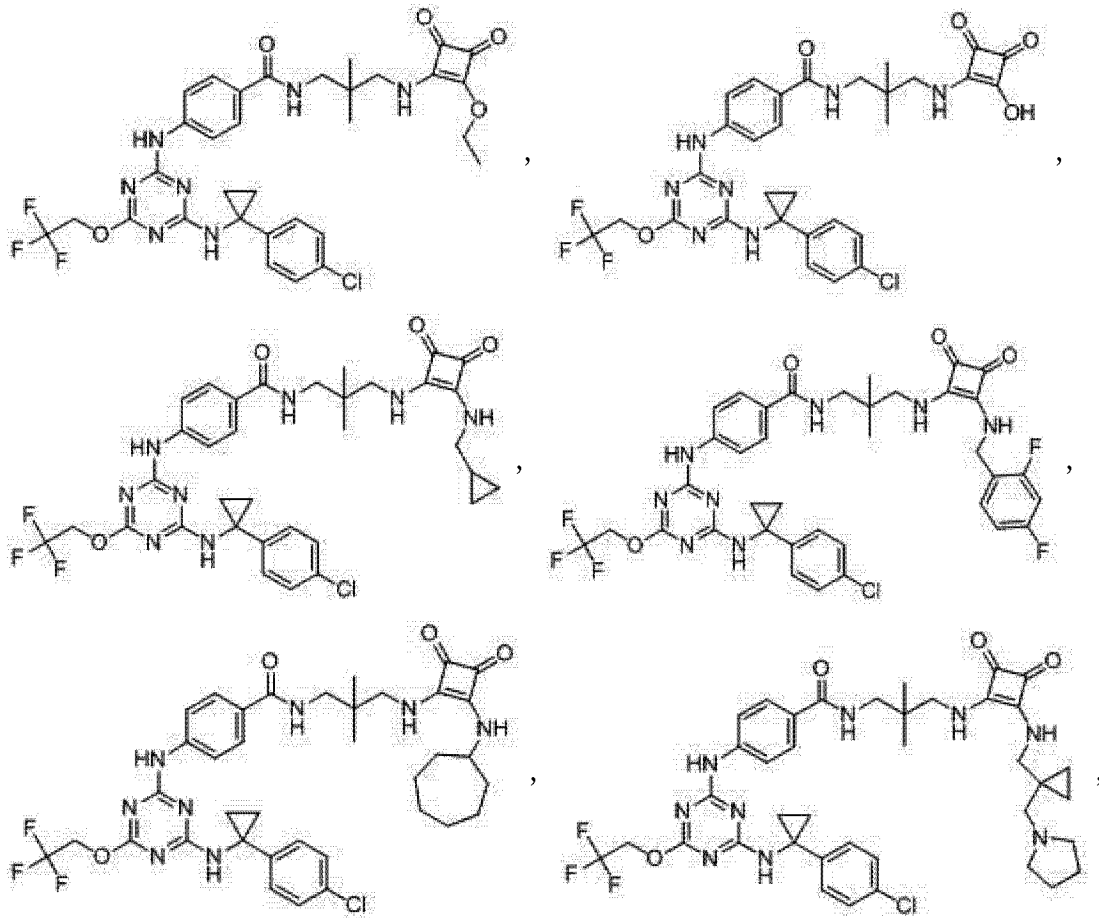


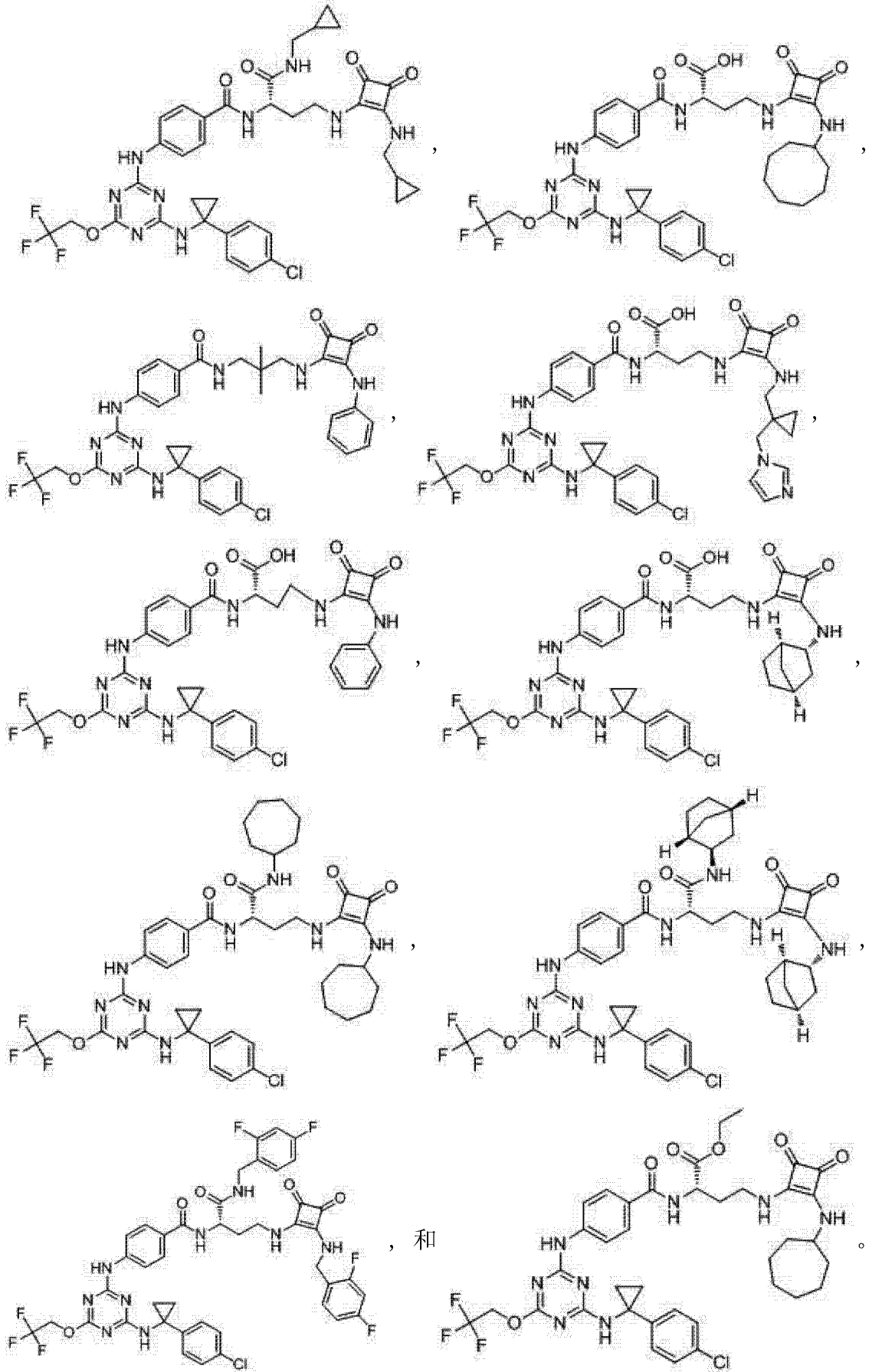






[0022] 另外，其他优选的化合物，包括其药学上可接受的盐，选自





[0023] 药物组合物 and 治疗方法

所述化合物证明对抗 HCV NS5B 的活性并可以用于治疗 HCV 和 HCV 感染。因此,本发明的另一方面为包含化合物、或其药学上可接受的盐、和药学上可接受的载体的组合物。

[0024] 本发明的另一方面为进一步包含具有抗 -HCV 活性的化合物的组合物。

[0025] 本发明的另一方面为其中具有抗 -HCV 活性的化合物为干扰素或病毒唑的组合物。本发明的另一方面为其中干扰素选自干扰素  $\alpha$  2B, 聚乙二醇干扰素  $\alpha$ , 复合干扰素, 干扰素  $\alpha$  2A, 干扰素  $\lambda$ , 和类淋巴母细胞干扰素  $\tau$ 。

[0026] 本发明的另一方面为其中具有抗 -HCV 活性的化合物为环孢菌素的组合物。本发明的另一方面为所述环孢菌素为环孢菌素 A 的情况。

[0027] 本发明的另一方面为其中具有抗 -HCV 活性的化合物选自白介素 2、白介素 6、白介素 12、提高 1 型辅助 T 细胞响应的形成的化合物、干扰 RNA、反义 RNA、Imiqimod、病毒唑、肌苷 5'-单磷酸脱氢酶抑制剂、金刚烷胺和金刚烷乙胺的组合物。

[0028] 本发明的另一方面为其中具有抗 -HCV 活性的化合物有效抑制靶功能的组合物, 所述靶选自 HCV 金属蛋白酶、HCV 丝氨酸蛋白酶、HCV 聚合酶、HCV 解旋酶、HCV NS4B 蛋白、HCV 进入、HCV 组装、HCV 排出、HCV NS5A 蛋白、IMPDH 和用于治疗 HCV 感染的核苷类似物。

[0029] 本发明的另一方面为包含化合物、或其药学上可接受的盐、药学上可接受的载体、干扰素和病毒唑的组合物。

[0030] 本发明的另一方面为抑制 HCV 复制子功能的方法, 包括使 HCV 复制子与化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0031] 本发明的另一方面为抑制 HCV NS5B 蛋白功能的方法, 包括使 HCV NS5B 蛋白与化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0032] 本发明的另一方面为治疗患者的 HCV 感染的方法, 包括对该患者给予治疗有效量的化合物或其药学上可接受的盐。在另一实施方案中, 所述化合物有效抑制 HCV 复制子的功能。在另一实施方案中, 所述化合物有效抑制 HCV NS5B 蛋白的功能。

[0033] 本发明的另一方面为治疗患者 HCV 感染的方法, 包括对该患者给予治疗有效量的化合物、或其药学上可接受的盐、以及具有抗 -HCV 活性的另一化合物(之前、之后或同时)。

[0034] 本发明的另一方面为其中具有抗 -HCV 活性的其他化合物为干扰素或病毒唑的方法。

[0035] 本发明的另一方面为其中干扰素选自干扰素  $\alpha$  2B、聚乙二醇干扰素  $\alpha$ 、复合干扰素、干扰素  $\alpha$  2A、干扰素  $\lambda$  和类淋巴母细胞干扰素  $\tau$  的方法。

[0036] 本发明的另一方面为其中具有抗 -HCV 活性的其他化合物为环孢菌素的方法。

[0037] 本发明的另一方面为其中环孢菌素为环孢菌素 A 的方法。

[0038] 本发明的另一方面为其中具有抗 -HCV 活性的其他化合物选自白介素 2、白介素 6、白介素 12、提高形成 1 型辅助 T 细胞响应的化合物、干扰 RNA、反义 RNA、Imiqimod、病毒唑、肌苷 5'-单磷酸脱氢酶抑制剂、金刚烷胺、和金刚烷乙胺的方法。

[0039] 本发明的另一方面为其中具有抗 -HCV 活性的其他化合物有效抑制靶功能的方法, 所述靶选自 HCV 金属蛋白酶、HCV 丝氨酸蛋白酶、HCV 聚合酶、HCV 解旋酶、HCV NS4B 蛋白、HCV 进入、HCV 组装、HCV 排出、HCV NS5A 蛋白、IMPDH、和用于治疗 HCV 感染的核苷类似物。

[0040] 本发明的另一方面为其中具有抗 -HCV 活性的其他化合物有效抑制 HCV 寿命周期

中的靶功能而非 HCV NS5B 蛋白的方法。

[0041] “治疗有效”是指提供肝炎和 HCV 感染领域中实践者所理解的有意义的患者益处所需要的试剂的量。

[0042] “患者”是指被肝炎和 HCV 感染领域中实践者所理解的 HCV 病毒感染和适合治疗的人。

[0043] 如肝炎和 HCV 感染领域中实践者所理解地使用“治疗”、“疗法”、“方案”、“HCV 感染”和相关术语。

[0044] 本发明的化合物通常作为药物组合物提供,该药物组合物包含治疗有效量的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体,并可以含有常规赋形剂。药学上可接受的载体是具有可接受安全特征的通常已知的载体的那些。组合物包括全部常规固体和液体形式,包括例如胶囊剂、片剂、锭剂、和粉剂以及液体混悬剂、糖浆剂、酏剂和溶液剂。使用常规配制技术制备组合物,常规赋形剂(例如结合剂和润湿剂)和媒介物(例如水和醇)通常用于组合物。参见例如, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA, 第 17 版, 1985。

[0045] 固体组合物通常以剂量单位配制,并且优选的是每剂量提供约 1 至 1000 mg 活性成分的组合物。剂量的一些实例为 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 和 1000 mg。通常,其他试剂以类似于临床使用的类型的试剂的单位范围存在。通常,其为 0.25-1000 mg/单位。

[0046] 液体组合物通常为剂量单位范围。通常,液体组合物为约 1-100 mg/mL 的单位剂量范围。一些剂量的实例为 1 mg/mL, 10 mg/mL, 25 mg/mL, 50 mg/mL, 和 100 mg/mL。通常,其他试剂以类似于临床使用的类型的试剂的单位范围存在。通常,其为 1-100 mg/单位。

[0047] 本发明包括所有常规模式的给药;优选口服和肠胃外方法。通常,剂量方案与临床上使用的其他试剂类似。通常,日剂量为约 1-100 mg/kg 体重每日。通常,口服需要较多的化合物,肠胃外需要较少的化合物。然而,通过医师使用合理的医学判断确定具体的剂量方案。

[0048] 本发明还包括其中以联合治疗方式提供所述化合物的方法。即,所述化合物可以与可用于治疗肝炎和 HCV 感染的其他试剂联合但单独地使用。在这些联合方法中,所述化合物通常以约 1-100 mg/kg 体重每日的日剂量与其他试剂联合提供。所述其他试剂通常以治疗使用的量提供。然而,通过医师使用合理的医学判断确定具体的剂量方案。

[0049] 在表 1 中列出适合组合物和方法的化合物的一些实例。

[0050] 表 1.

商标名称	生理学类型	抑制剂或靶类型	公司源
NIM811		亲环素抑制剂	Novartis
Zadaxin		免疫调节剂	Sciclone
Suvus		亚甲蓝	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		TLR9 激动剂	Coley
Batabulin (T67)	抗癌	$\beta$ -微管蛋白抑制剂	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	抗病毒	反义	ISIS Pharmaceuticals Inc., Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY
Summetrel	抗病毒	抗病毒	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH- 806)	抗病毒	HCV 抑制剂	Achillion / Gilead
吡唑并嘧啶化合物 和盐来自 2005 年 5 月 26 日的 WO- 2005047288	抗病毒	HCV 抑制剂	Arrow Therapeutics Ltd.
左旋韦林	抗病毒	IMPDH 抑制剂	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Merimepodib (VX-497)	抗病毒	IMPDH 抑制剂	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL- 002)	抗病毒	单克隆抗体	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Isreal
特拉匹韦 (VX-950, LY- 570310)	抗病毒	NS3 丝氨酸蛋白酶抑 制剂	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
HCV-796	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Wyeth / Viropharma
NM-283	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Idenix / Novartis

商标名称	生理学类型	抑制剂或靶类型	公司源
GL-59728	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Gene Labs / Novartis
GL-60667	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Gilead
PSI 6130	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Roche
R1626	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Roche
2'C 甲基腺苷	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Merck
JTK-003	抗病毒	RdRp 抑制剂	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan
左旋韦林	抗病毒	病毒唑	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
病毒唑	抗病毒	病毒唑	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidine	抗病毒	病毒唑前药	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	抗病毒	核糖酶	核糖酶 Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
SCH 503034	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Schering Plough
Zadazim	免疫调节剂	免疫调节剂	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	免疫调节剂	免疫调节剂	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CellCept	免疫抑制剂	HCV IgG 免疫抑制剂	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Civacir	免疫抑制剂	HCV IgG 免疫抑制剂	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferon - $\alpha$	干扰素	白蛋白 IFN- $\alpha$ 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	干扰素	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	干扰素	IFN- $\omega$	Intarcia Therapeutics
IFN- $\beta$ 和 EMZ701	干扰素	IFN- $\beta$ 和 EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
Rebif	干扰素	IFN- $\beta$ 1a	Serono, Geneva, Switzerland
Roferon A	干扰素	IFN- $\alpha$ 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland

商标名称	生理学类型	抑制剂或靶类型	公司源
Intron A	干扰素	IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Intron A 和 Zadaxin	干扰素	IFN- $\alpha$ 2b/ $\alpha$ 1-胸腺素	RegeneRx Biopharma, Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	干扰素	IFN- $\alpha$ 2b/病毒唑	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	干扰素	INF- $\gamma$	InterMune Inc., Brisbane, CA
干扰素- $\beta$	干扰素	干扰素- $\beta$ -1a	Serono
Multiferon	干扰素	持久 IFN	Viragen/ Valentis
Wellferon	干扰素	类淋巴母细胞 IFN- $\alpha$ 1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
Omniferon	干扰素	天然 FN- $\alpha$	Viragen Inc., Plantation, FL
聚乙二醇干扰素	干扰素	聚乙二醇干扰素- $\alpha$ 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
聚乙二醇干扰素和 Ceplene	干扰素	聚乙二醇干扰素- $\alpha$ 2a/ 免疫调节剂	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
聚乙二醇干扰素和病毒唑	干扰素	聚乙二醇干扰素- $\alpha$ 2a/病毒唑	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
PEG-Intron	干扰素	聚乙二醇干扰素- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron / 病毒唑	干扰素	聚乙二醇干扰素- $\alpha$ 2b/病毒唑	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	肝脏保护	抗纤维化	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	肝脏保护	半胱天冬酶抑制剂	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Genelabs
ANA-971	抗病毒	TLR-7 激动剂	Anadys
Boceprevir	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Schering Plough
TMS-435	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Tibotec BVBA, Mechelen, Belgium



商标名称	生理学类型	抑制剂或靶类型	公司源
BI-201335	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
MK-7009	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Merck
PF-00868554	抗病毒	复制酶抑制剂	Pfizer
ANA598	抗病毒	非核苷 NS5B 聚合酶抑制剂	Anadys Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA
IDX375	抗病毒	非核苷复制酶抑制剂	Idenix Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA
BILB 1941	抗病毒	NS5B 聚合酶抑制剂	Boehringer Ingelheim Canada Ltd R&D, Laval, QC, Canada
PSI-7851	抗病毒	核苷聚合酶抑制剂	Pharmasset, Princeton, NJ, USA
PSI-7977	抗病毒	核苷酸 NS5B 聚合酶抑制剂	Pharmasset, Princeton, NJ, USA
VCH-759	抗病毒	NS5B 聚合酶抑制剂	ViroChem Pharma
VCH-916	抗病毒	NS5B 聚合酶抑制剂	ViroChem Pharma
GS-9190	抗病毒	NS5B 聚合酶抑制剂	Gilead
Peg-干扰素 A	抗病毒	干扰素	ZymoGenetics/Bristol-Myers Squibb

#### [0051] 合成方法

可以通过本领域可获得的方法以及下述那些并包括本领域技术内变体制备所述化合物。一些试剂和中间体是本领域已知的。其他试剂和中间体可以通过本领域已知方法使用容易获得的材料制备。用于描述合成所述化合物的变体(例如编号的“R”取代基)仅意在示例如何制备化合物,并非与权利要求书或说明书其他部分中使用的变体混淆。以下方法用于示例目的,并非意在限制本发明的范围。

[0052] 方案中使用的缩写通常跟随本领域中使用的常规用法。在说明书和实施例中使用的化学缩写定义如下:“NaHMDS”双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠;“DMF”N,N-二甲基甲酰胺;“MeOH”甲醇;“NBS”N-溴代琥珀酰亚胺;“Ar”芳基;“TFA”三氟乙酸;“LAH”氢化铝锂;“BOC”,“DMSO”二甲亚砜;“h”小时;“rt”室温或保留时间(视情况而定);“min”分钟;“EtOAc”乙酸乙酯;“THF”四氢呋喃;“EDTA”乙二胺四乙酸;“Et<sub>2</sub>O”二乙醚;“DMAP”4-二甲基氨基吡啶;“DCE”1,2-二氯乙烷;“ACN”乙腈;“DME”1,2-二甲氧基乙烷;“HOBt”1-羟基苯并三唑水合物;“DIEA”二异丙基乙胺,“Nf”CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-;和“TMOF”原甲酸三甲酯。

[0053] 缩写定义如下:“1 x”一次,“2 x”两次,“3 x”三次,“°C”摄氏度,“eq”一或多当量,“g”一克或多克,“mg”一毫克或多毫克,“L”一升或多升,“mL”一毫升或多毫升,“μL”一微升或多微升,“N”标称,“M”摩尔,“mmol”一或多毫摩尔,“min”一分钟或多分钟,“h”一小时或多小时,“rt”室温,“RT”保留时间,“atm”标准大气压,“psi”每平方英寸磅数,“conc.”浓缩,“sat”或“sat'd”饱和,“MW”分子量,“mp”熔点,“ee”对映体过量,“MS”或“Mass Spec”质谱分析法,“ESI”电

喷雾离子化质谱分析法, “HR” 高分辨率, “HRMS” 高分辨质谱分析法, “LCMS” 液相色谱质谱分析法, “HPLC” 高压液相色谱法, “RP HPLC” 反相 HPLC, “TLC” 或 “tlc” 薄层色谱法, “NMR” 核磁共振波谱法, “<sup>1</sup>H” 质子, “ $\delta$ ” delta, “s” 单峰, “d” 双峰, “t” 三峰, “q” 四峰, “m” 多峰, “br” 宽峰, “Hz” 赫兹, 和 “ $\alpha$ ”, “ $\beta$ ”, “R”, “S”, “E”, 和 “Z” 是本领域技术人员熟悉的立体化学命名。

[0054] 化学实验

LC/MS方法 (即, 化合物鉴定)

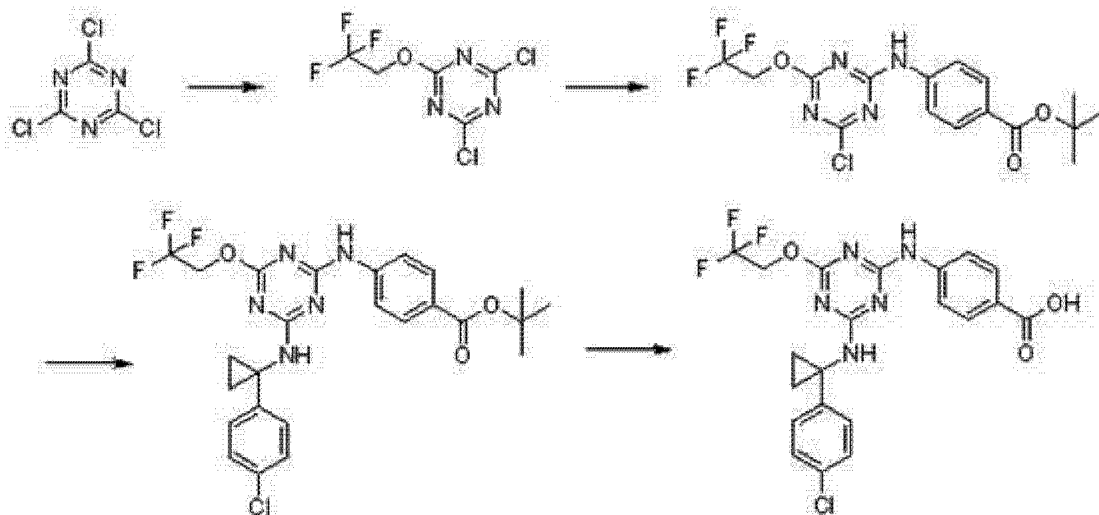
在 Shimadzu LC-10AS 或 LC-20AS 液相色谱上使用 SPD-10AV 或 SPD-20A UV-Vis 检测器记录全部液相色谱 (LC) 数据, 并采用电喷雾模式的针对 LC 的 Micromass 平台测定质谱分析 (MS) 数据。

[0055] HPLC方法 (即, 化合物分离)

通过制备型 HPLC 纯化的化合物在甲醇 (1.2 mL) 中稀释并使用 Shimadzu LC-8A 或 LC-10A 自动化制备型 HPLC 系统纯化。

[0056] 中间体合成:

4-(4-(1-(4-氯苯基)环丙基氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯甲酸的制备



**步骤 1:** 向 2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪 (15 g) 在 THF (300 mL) 中的溶液中加入 2,2,2-三氟乙醇 (8.14 g) 和 Hunig 氏碱 (15.63 mL)。将所得混合物搅拌 16 小时。在通过用 THF 洗涤的塞除去大部分 THF 沉淀物之后, 将滤液浓缩以提供原样使用的粗产物。

[0057] **步骤 2:** 向上述步骤 1 中的产物 (10 g) 在 THF (100 mL) 中的溶液中加入 4-氨基苯甲酸叔丁酯 (7.79 g) 和 Hunig 氏碱 (7.04 mL)。搅拌所得混合物 16 小时。过滤沉淀物并用 Et<sub>2</sub>O 洗涤, 干燥, 然后用水洗涤并干燥以提供 10.6 g 固体形式的 4-(4-氯-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯甲酸叔丁酯。

<b>4-(4-氯-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯甲酸叔丁酯</b>	
MS (M+H) <sup>+</sup> 计算值	405.1
MS (M+H) <sup>+</sup> 观察值	405.0
LC 条件	
溶剂 A	100% 水 - 0.1% TFA
溶剂 B	100% ACN - 0.1% TFA
起始% B	2
最终% B	98
梯度时间	1.6 min
停止时间	1.8 min
流速	0.8 mL/min
波长	220
溶剂对	ACN -H <sub>2</sub> O - 0.1% TFA
柱	Aquity UPLC BEH C18 1.7 um

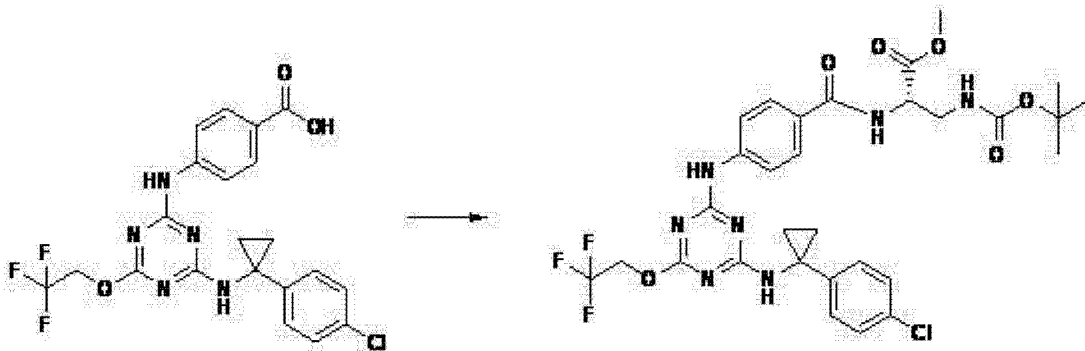
[0058] 步骤3: 在80°C下将4-(4-氯-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯甲酸叔丁酯 (3.6 g) 和1-(4-氯苯基)环丙胺 (1.49 g) 在THF (50 mL) 中的浆液搅拌5小时。通过用THF洗涤的塞过滤沉淀物以提供通过Biotage纯化的粗产物, 其用4/1-己烷/乙酸乙酯洗脱以提供1.8 g 固体形式的4-(4-(1-(4-氯苯基)环丙基氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯甲酸叔丁酯。

<b>4-(4-(1-(4-氯苯基)环丙基氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯甲酸叔丁酯</b>	
MS (M+H) <sup>+</sup> 计算值	536.2
MS (M+H) <sup>+</sup> 观察值	536.0
LC 条件	
溶剂 A	100% 水 - 0.1% TFA
溶剂 B	100% ACN - 0.1% TFA
起始% B	2
最终% B	98
梯度时间	1.6 min
停止时间	1.8 min
流速	0.8 mL/min
波长	220
溶剂对	ACN -H <sub>2</sub> O - 0.1% TFA
柱	Aquity UPLC BEH C18 1.7 um

[0059] 步骤4: 将上述4-(4-(1-(4-氯苯基)环丙基氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯甲酸叔丁酯 (4 g) 和HCl 在二氧六环 (7.46 ml, 4M) 中的溶液搅拌4小时。浓缩提供3.58 g 固体形式的4-(4-(1-(4-氯苯基)环丙基氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯甲酸。

4-(4-(1-(4-氯苯基)环丙基氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯甲酸	
MS (M+H) <sup>+</sup> 计算值	480.1
MS (M+H) <sup>+</sup> 观察值	480.1
LC 条件	
溶剂 A	100% 水 - 0.1% TFA
溶剂 B	100% ACN - 0.1% TFA
起始% B	2
最终% B	98
梯度时间	1.6 min
停止时间	1.8 min
流速	0.8 mL/min
波长	220
溶剂对	ACN - H <sub>2</sub> O - 0.1% TFA
柱	Aquity UPLC BEH C18 1.7 um

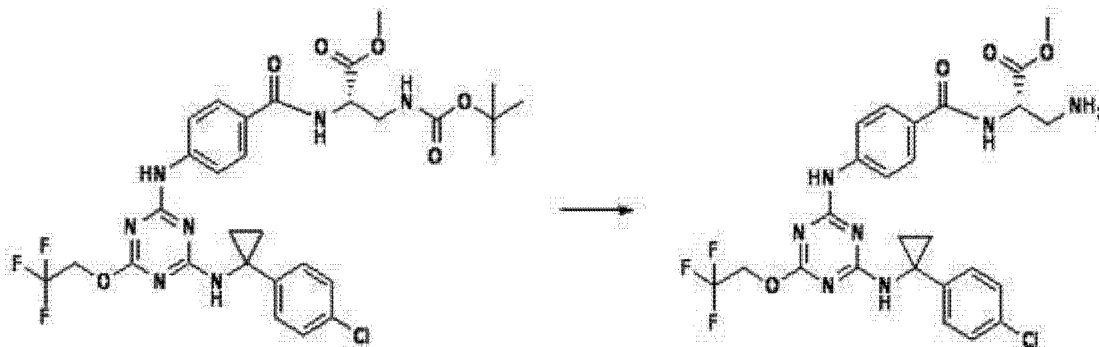
[0060] (S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-(4-(1-(4-氯苯基)环丙基氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯甲酰胺基)丙酸甲酯的制备:



向4-(4-(1-(4-氯苯基)环丙基氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯甲酸 (50 mg) 在 DMF (2 mL) 中的溶液中加入 O-(苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (23.82 mg) 和 (S)-2-氨基-3-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸甲酯盐酸盐 (18.90 mg) 和  $iPr_2NEt$  (0.052 mL)。在室温下搅拌 4 小时之后,通过制备型 HPLC 纯化该混合物以提供 (S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-(4-(1-(4-氯苯基)环丙基氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯甲酰胺基)丙酸甲酯。

<b>(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-(4-(1-(4-氯苯基)环丙基氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯甲酰胺基)丙酸甲酯</b>	
MS (M+H) <sup>+</sup> 计算值	680.2
MS (M+H) <sup>+</sup> 观察值	680.3
保留时间	3.44 min
LC 条件	
溶剂 A	5 % ACN: 95% 水 : 10mM 乙酸铵
溶剂 B	95 % ACN: 5% 水 : 10mM 乙酸铵
起始% B	0
最终% B	100
梯度时间	4 min
流速	0.8 mL/min
波长	220
溶剂对	ACN: 水: 乙酸铵
柱	Phenomenex Luna C18, 50 x 2, 3u

[0061] (S)-3-氨基-2-(4-(4-(1-(4-氯苯基)环丙基氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯甲酰胺基)丙酸甲酯的制备:

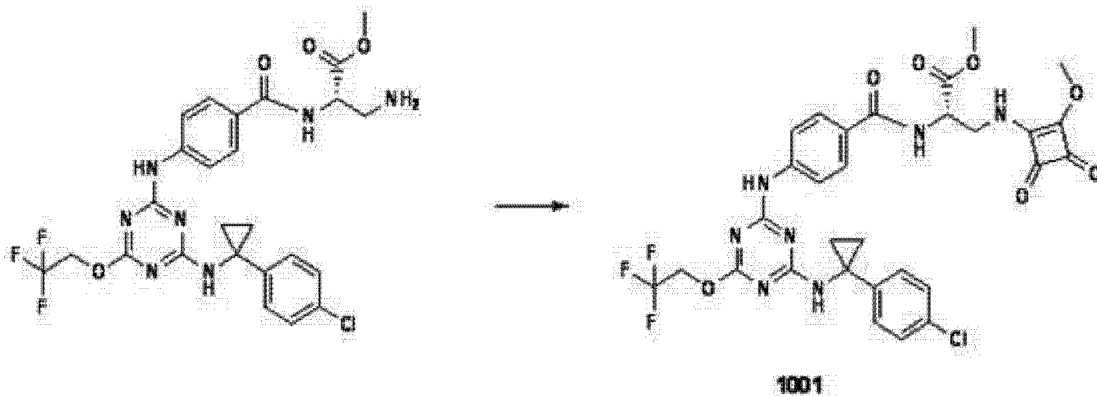


向(S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(4-(4-(1-(4-氯苯基)环丙基氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯甲酰胺基)丙酸甲酯(1 g)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)的溶液中加入TFA(3 mL)。在室温下搅拌该混合物16小时。在真空下除去全部溶剂以提供(S)-3-氨基-2-(4-(4-(1-(4-氯苯基)环丙基氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯甲酰胺基)丙酸甲酯(0.8 g)。

(S)-3-氨基-2-(4-(4-(1-(4-氯苯基)环丙基氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯甲酰胺基)丙酸甲酯	
MS (M+H) <sup>+</sup> 计算值	580.2
MS (M+H) <sup>+</sup> 观察值	580.0
保留时间	1.35 min
LC 条件	
溶剂 A	90%水 -10%甲醇-0.1% TFA
溶剂 B	10%水 -90%甲醇-0.1% TFA
起始% B	50
最终% B	100
梯度时间	2 min
流速	1 mL/min
波长	220
溶剂对	水 - 甲醇 - TFA
柱	PHENOMENEX-LUNA 2.0 x 30mm 3um

## [0062] 权利要求 I 的合成：

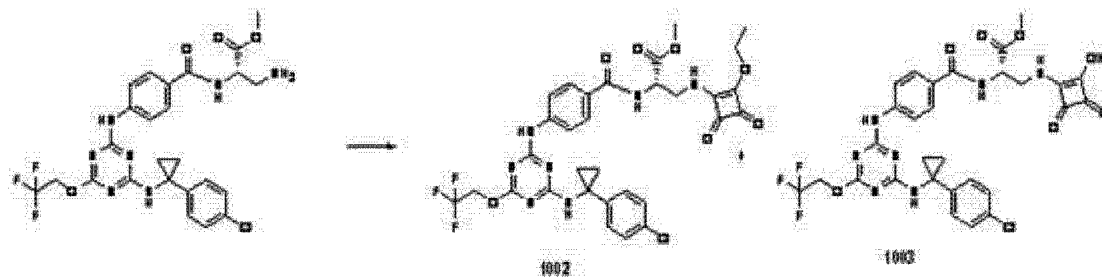
化合物 1001, (S)-2-(4-(4-(1-(4-氯苯基)环丙基氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯甲酰胺基)-3-(2-甲氧基-3,4-二氧代环丁-1-烯基氨基)丙酸甲酯的合成：



将 (S)-3-氨基-2-(4-(4-(1-(4-氯苯基)环丙基氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯甲酰胺基)丙酸甲酯 (20 mg) 和 3,4-二乙氧基环丁-3-烯-1,2-二酮 (7.35 mg) 在甲醇 (2 mL) 中的混合物在 100 °C 下加热 16 小时。在冷却到室温之后,通过制备型 HPLC 纯化该混合物以提供 (S)-2-(4-(4-(1-(4-氯苯基)环丙基氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯甲酰胺基)-3-(2-甲氧基-3,4-二氧代环丁-1-烯基氨基)丙酸甲酯 (4 mg)。

化合物 1001	
MS (M+H) <sup>+</sup> 计算值	690.2
MS (M+H) <sup>+</sup> 观察值	690.1
保留时间	3.01 min
LC 条件	
溶剂 A	90%水 -10%甲醇-0.1% TFA
溶剂 B	10%水 -90%甲醇-0.1% TFA
起始% B	50
最终% B	100
梯度时间	4 min
流速	0.8 mL/min
波长	220
溶剂对	水 - 甲醇- TFA
柱	PHENOMENEX-LUNA 2.0 x 50mm 3um

[0063] 化合物 1002, (S)-2-(4-(4-(1-(4-氯苯基)环丙基氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯甲酰胺基)-3-(2-乙氧基-3,4-二氧代环丁-1-烯基氨基)丙酸甲酯和化合物 1003, (S)-2-(4-(4-(1-(4-氯苯基)环丙基氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯甲酰胺基)-3-(2-羟基-3,4-二氧代环丁-1-烯基氨基)丙酸甲酯的合成:

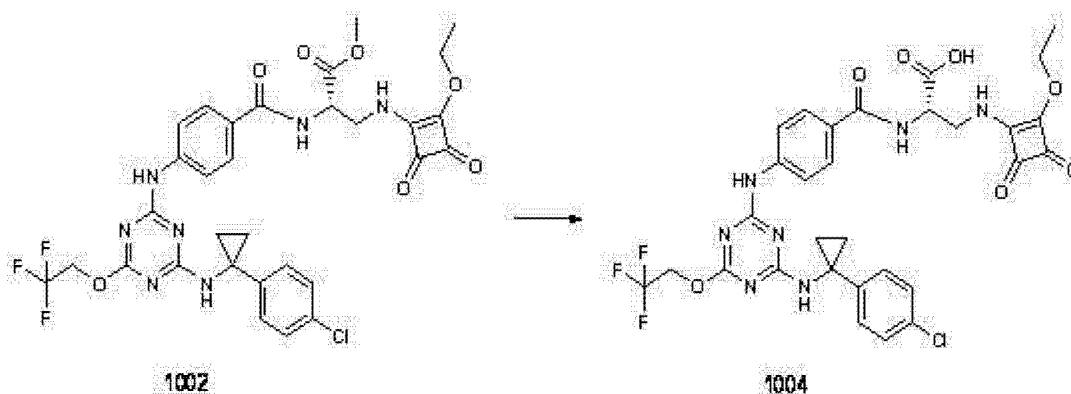


将 (S)-3-氨基-2-(4-(4-(1-(4-氯苯基)环丙基氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯甲酰胺基)丙酸甲酯 (50 mg) 和 3,4-二乙氧基环丁-3-烯-1,2-二酮 (22.01 mg) 在乙醇 (2 mL) 中的混合物在 100 °C 下加热 16 小时。在冷却至室温之后,通过制备型 HPLC 纯化该混合物以提供 (S)-2-(4-(4-(1-(4-氯苯基)环丙基氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯甲酰胺基)-3-(2-羟基-3,4-二氧代环丁-1-烯基氨基)丙酸甲酯 (8 mg) 和 (S)-2-(4-(4-(1-(4-氯苯基)环丙基氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯甲酰胺基)-3-(2-乙氧基-3,4-二氧代环丁-1-烯基氨基)丙酸甲酯 (12 mg)。

化合物 1002	
MS (M+H) <sup>+</sup> 计算值	704.2
MS (M+H) <sup>+</sup> 观察值	704.1
保留时间	3.15 min
LC 条件	
溶剂 A	90%水 -10%甲醇-0.1% TFA
溶剂 B	10%水 -90%甲醇-0.1% TFA
起始% B	50
最终% B	100
梯度时间	4 min
流速	0.8 mL/min
波长	220
溶剂对	水 - 甲醇- TFA
柱	PHENOMENEX-LUNA 2.0 x 50mm 3um

化合物 1003	
MS (M+H) <sup>+</sup> 计算值	676.2
MS (M+H) <sup>+</sup> 观察值	676.1
保留时间	2.90 min
LC 条件	
溶剂 A	90%水 -10%甲醇-0.1% TFA
溶剂 B	10%水 -90%甲醇-0.1% TFA
起始% B	50
最终% B	100
梯度时间	4 min
流速	0.8 mL/min
波长	220
溶剂对	水 - 甲醇- TFA
柱	PHENOMENEX-LUNA 2.0 x 50mm 3um

[0064] 化合物 1004, (S)-2-(4-(4-(1-(4-氯苯基)环丙基氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯甲酰胺基)-3-(2-乙氧基-3,4-二氧代环丁-1-烯基)丙酸的合成:



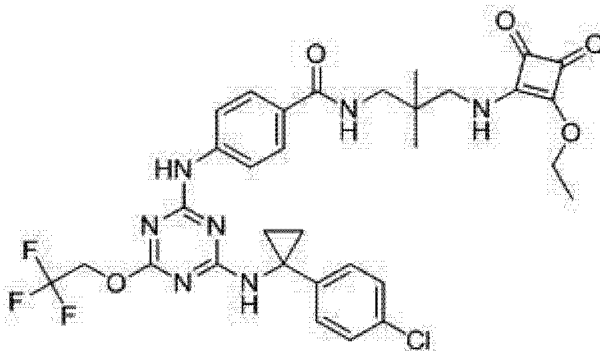
将 (S)-2-(4-(4-(1-(4-氯苯基)环丙基氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三



嗪-2-基氨基)苯甲酰胺基)-3-(2-乙氧基-3,4-二氧代环丁-1-烯基氨基)丙酸甲酯(10 mg)和 $K_2CO_3$  (7.85 mg, 0.057 mmol)在丙酮-水(2 mL, 1:1按体积计)中的混合物在100 °C下加热3小时。在真空下除去全部溶剂并通过制备型HPLC纯化残余物以提供(S)-2-(4-(4-(1-(4-氯苯基)环丙基氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基氨基)苯甲酰胺基)-3-(2-乙氧基-3,4-二氧代环丁-1-烯基氨基)丙酸(3.8 mg)。

化合物 1004	
MS (M+H) <sup>+</sup> 计算值	690.2
MS (M+H) <sup>+</sup> 观察值	690.1
保留时间	3.60 min
LC 条件	
溶剂 A	90%水-10%甲醇-0.1% TFA
溶剂 B	10%水-90%甲醇-0.1% TFA
起始% B	30
最终% B	100
梯度时间	4 min
流速	0.8 mL/min
波长	220
溶剂对	水-甲醇-TFA
柱	PHENOMENEX-LUNA 2.0 x 50mm 3um

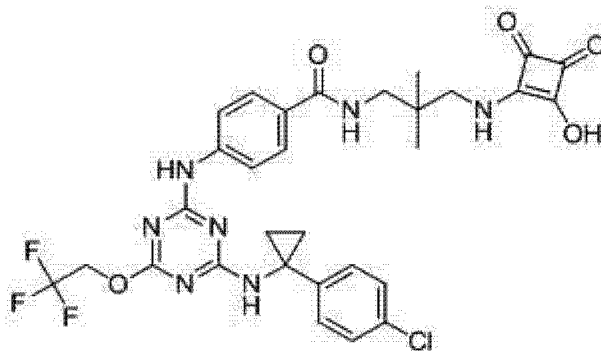
[0065] 化合物 1005, 4-((4-((1-(4-氯苯基)环丙基)氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)-N-(3-((2-乙氧基-3,4-二氧代环丁-1-烯-1-基)氨基)-2,2-二甲基丙基)苯甲酰胺的合成:



使用与制备化合物 1002 相同的步骤,使用 N-(3-氨基-2,2-二甲基丙基)-4-((4-((1-(4-氯苯基)环丙基)氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)苯甲酰胺作为起始原料制备化合物 1005。

化合物 1005	
MS (M+H) <sup>+</sup> 计算值	688.2
MS (M+H) <sup>+</sup> 观察值	688.4
保留时间	1.87 min
LC 条件	
溶剂 A	5 % ACN: 95% 水 : 10mM 乙酸铵
溶剂 B	95 % ACN: 5% 水 : 10mM 乙酸铵
起始% B	30
最终% B	100
梯度时间	2 min
流速	1 mL/min
波长	220
溶剂对	ACN: 水: 乙酸铵
柱	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

[0066] 化合物 1006, 4-((4-((1-(4-氯苯基)环丙基)氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)-N-(3-((2-羟基-3,4-二氧代环丁-1-烯-1-基)氨基)-2,2-二甲基丙基)苯甲酰胺的合成:

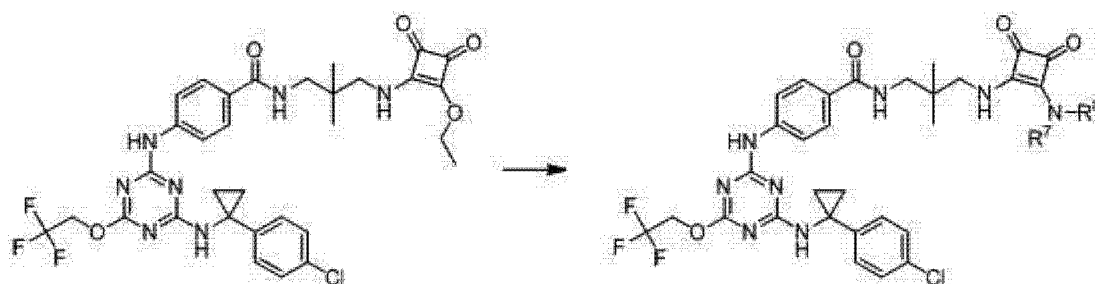


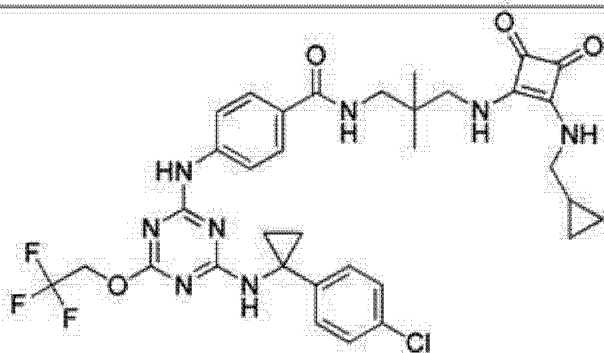
将 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.2 mg) 添加至化合物 1005 (25 mg) 在 EtOH (2 mL) 和水 (2 mL) 中的溶液中。在室温下进行该反应 16 小时。在真空下除去全部溶剂并通过制备型 HPLC 纯化残余物以提供化合物 1006。

化合物 1006	
MS (M+H) <sup>+</sup> 计算值	660.2
MS (M+H) <sup>+</sup> 观察值	660.2
保留时间	2.28 min
LC 条件	
溶剂 A	90%水 -10%甲醇-0.1% TFA
溶剂 B	10%水 -90%甲醇-0.1% TFA
起始% B	0
最终% B	100
梯度时间	2 min
流速	1 mL/min
波长	220
溶剂对	水 - 甲醇- TFA
柱	PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 30mm 3um

[0067] 从化合物 1005 制备权利要求 I 的一般步骤：

将  $iPr_2NEt$  或  $Et_3N$  (1 - 20 eq.) 和胺添加至化合物 1005 混合在 MeOH, EtOH, THF 或 DMF 的溶液中。室温或 115°C 下搅拌该混合物 17 小时。在减压下通过蒸发除去溶剂并通过制备型 HPLC 系统纯化残余物。



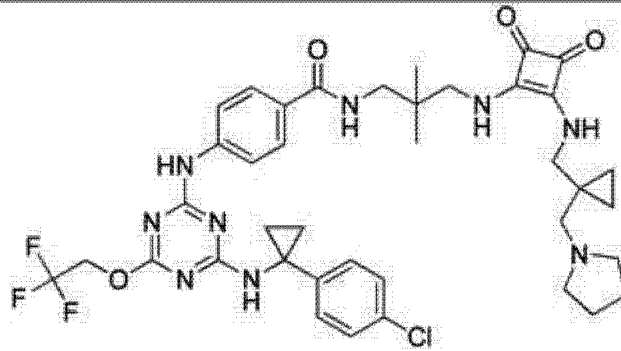


化合物 1007

MS (M+H) <sup>+</sup> 计算值	713.2
MS (M+H) <sup>+</sup> 观察值	713.3
保留时间	2.37 min
<b>LC 条件</b>	
溶剂 A	90%水 -10%甲醇-0.1% TFA
溶剂 B	10%水 -90%甲醇-0.1% TFA
起始% B	0
最终% B	100
梯度时间	2 min
流速	1 mL/min
波长	220
溶剂对	水 - 甲醇- TFA
柱	PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 30mm 3um

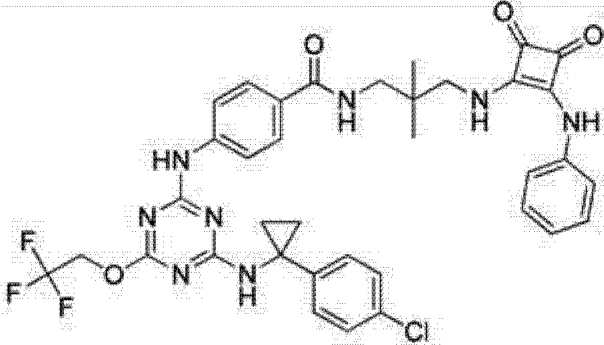




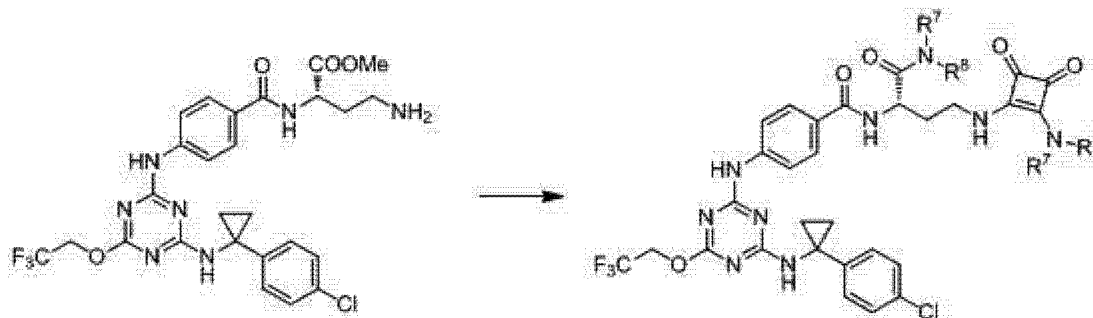


化合物 1010

MS (M+H) <sup>+</sup> 计算值	796.3
MS (M+H) <sup>+</sup> 观察值	796.5
保留时间	2.11 min
LC 条件	
溶剂 A	90%水 -10%甲醇-0.1% TFA
溶剂 B	10%水 -90%甲醇-0.1% TFA
起始% B	0
最终% B	100
梯度时间	2 min
流速	1 mL/min
波长	220
溶剂对	水 - 甲醇- TFA
柱	PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 30mm 3um

 化合物 1013	
MS (M+H) <sup>+</sup> 计算值	735.2
MS (M+H) <sup>+</sup> 观察值	735.3
保留时间	2.43 min
LC 条件	
溶剂 A	90%水 -10%甲醇-0.1% TFA
溶剂 B	10%水 -90%甲醇-0.1% TFA
起始% B	0
最终% B	100
梯度时间	2 min
流速	1 mL/min
波长	220
溶剂对	水 - 甲醇- TFA
柱	PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 30mm 3um

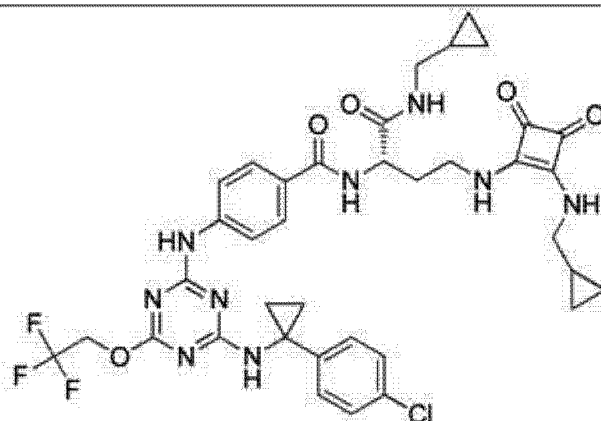
[0068] 从 (S)-4-氨基-2-(4-((4-((1-(4-氯苯基)环丙基)氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)苯甲酰胺基)丁酸甲酯制备权利要求 I 的一般步骤:



将 (S)-4-氨基-2-(4-((4-((1-(4-氯苯基)环丙基)氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)苯甲酰胺基)丁酸甲酯 (1 eq.) 和 3,4-二乙氧基环丁-3-烯-1,2-二酮或 3,4-二甲氧基环丁-3-烯-1,2-二酮 (1 - 2 eq.) 在乙醇中的混

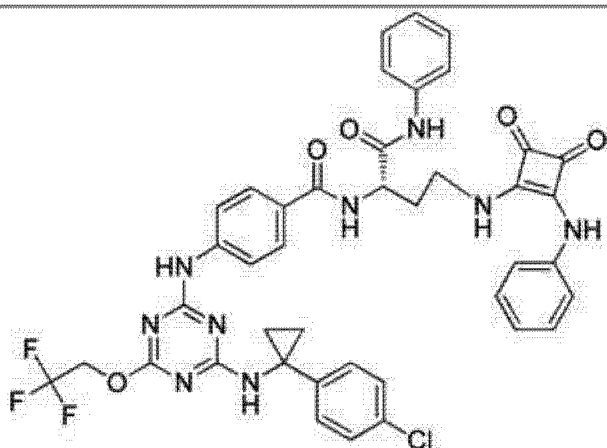


合物在 100℃ 至 130℃ 下加热 16 小时。然后,添加胺 (10 - 20 eq.) 和  $iPr_2NEt$  (20 eq.) 并将所得混合物加热至 100℃ 至 130℃,持续 1 - 16 小时。通过制备型 HPLC 系统纯化该混合物。



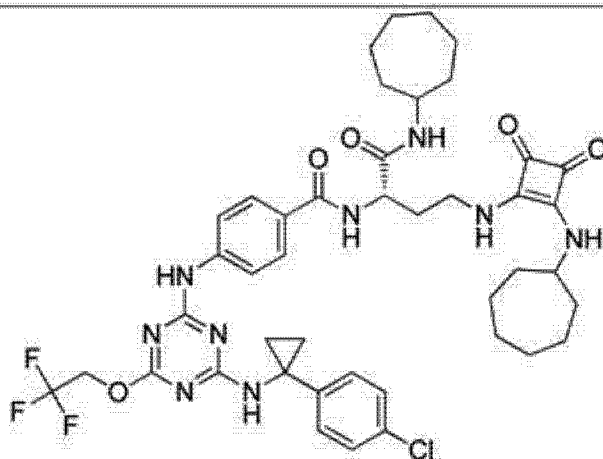
化合物 1011

MS (M+H) <sup>+</sup> 计算值	782.3
MS (M+H) <sup>+</sup> 观察值	782.4
保留时间	2.29 min
<b>LC 条件</b>	
溶剂 A	90%水 -10%甲醇-0.1% TFA
溶剂 B	10%水 -90%甲醇-0.1% TFA
起始% B	0
最终% B	100
梯度时间	2 min
流速	1 mL/min
波长	220
溶剂对	水 - 甲醇- TFA
柱	PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 30mm 3um



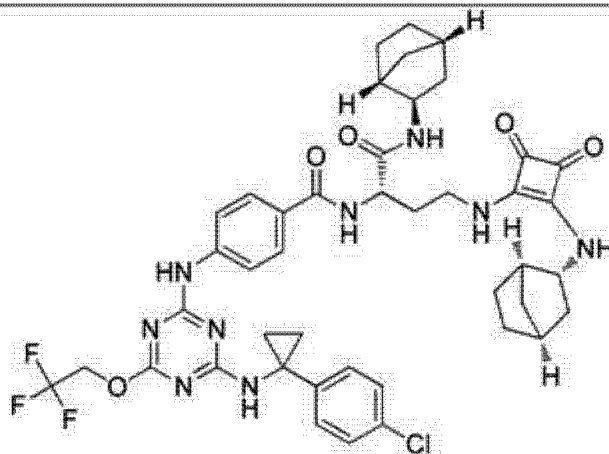
化合物 1014

MS (M+H) <sup>+</sup> 计算值	826.2
MS (M+H) <sup>+</sup> 观察值	826.4
保留时间	2.56 min
LC 条件	
溶剂 A	90%水 -10%甲醇-0.1% TFA
溶剂 B	10%水 -90%甲醇-0.1% TFA
起始% B	0
最终% B	100
梯度时间	2 min
流速	1 mL/min
波长	220
溶剂对	水 - 甲醇- TFA
柱	PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 30mm 3um



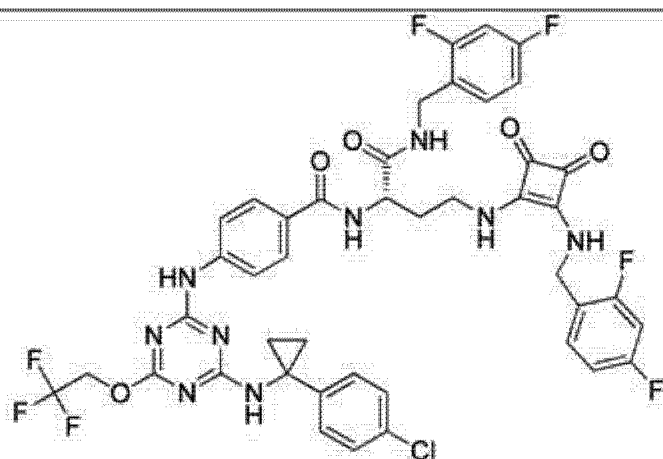
化合物 1018

MS (M+H) <sup>+</sup> 计算值	866.4
MS (M+H) <sup>+</sup> 观察值	866.5
保留时间	2.57 min
LC 条件	
溶剂 A	90%水 -10%甲醇-0.1% TFA
溶剂 B	10%水 -90%甲醇-0.1% TFA
起始% B	0
最终% B	100
梯度时间	2 min
流速	1 mL/min
波长	220
溶剂对	水 - 甲醇- TFA
柱	PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 30mm 3um



化合物 1019

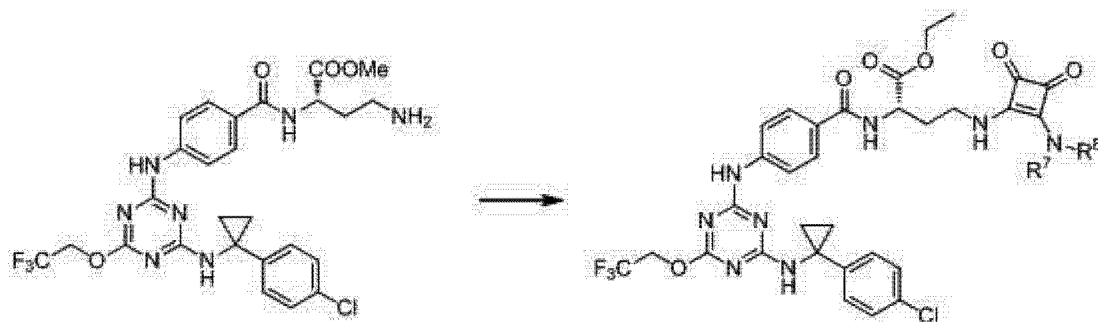
MS (M+H) <sup>+</sup> 计算值	862.3
MS (M+H) <sup>+</sup> 观察值	862.5
保留时间	2.51 min
LC 条件	
溶剂 A	90%水 -10%甲醇-0.1% TFA
溶剂 B	10%水 -90%甲醇-0.1% TFA
起始% B	0
最终% B	100
梯度时间	2 min
流速	1 mL/min
波长	220
溶剂对	水 - 甲醇- TFA
柱	PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 30mm 3um



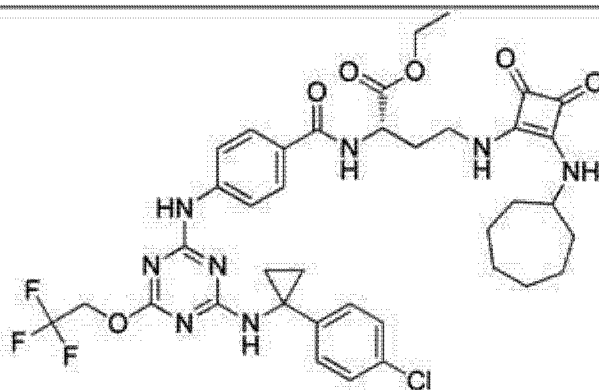
化合物 1020

MS (M+H) <sup>+</sup> 计算值	926.2
MS (M+H) <sup>+</sup> 观察值	926.6
保留时间	1.91 min
LC 条件	
溶剂 A	5 % ACN: 95% 水 : 10mM 乙酸铵
溶剂 B	95 % ACN: 5% 水 : 10mM 乙酸铵
起始% B	0
最终% B	100
梯度时间	2 min
流速	1 mL/min
波长	220
溶剂对	ACN: 水: 乙酸铵
柱	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

[0069] 从 (S)-4-氨基-2-(4-((4-((1-(4-氯苯基)环丙基)氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)苯甲酰胺基)丁酸甲酯制备权利要求 I 的一般步骤:



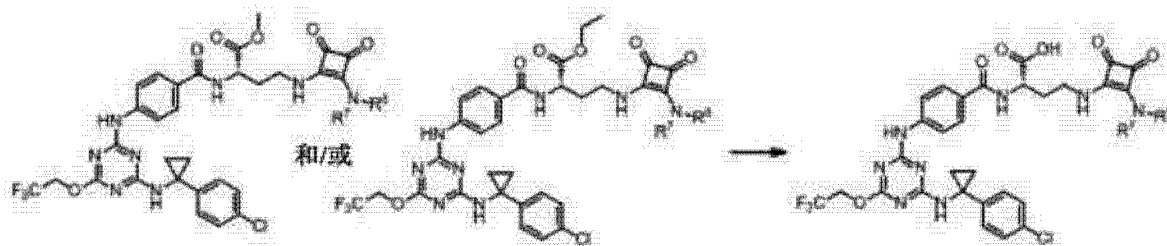
将 (S)-4-氨基-2-(4-((4-((1-(4-氯苯基)环丙基)氨基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)苯甲酰胺基)丁酸甲酯 (1 eq.) 和 3,4-二乙氧基环丁-3-烯-1,2-二酮或 3,4-二甲氧基环丁-3-烯-1,2-二酮 (1 - 2 eq.) 在乙醇中的混合物在 100°C 至 130°C 下加热 16 小时。然后添加胺 (10 - 20 eq.) 和  $iPr_2NEt$  (20 eq.) 并在室温下将所得混合物搅拌 16 - 72 小时。通过制备型 HPLC 系统纯化该混合物。



化合物 1022

MS (M+H) <sup>+</sup> 计算值	799.3
MS (M+H) <sup>+</sup> 观察值	799.4
保留时间	2.43 min
LC 条件	
溶剂 A	90%水 -10%甲醇-0.1% TFA
溶剂 B	10%水 -90%甲醇-0.1% TFA
起始% B	0
最终% B	100
梯度时间	2 min
流速	1 mL/min
波长	220
溶剂对	水 - 甲醇- TFA
柱	PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 30mm 3um

[0070] 从酯制备权利要求 I 的一般步骤：

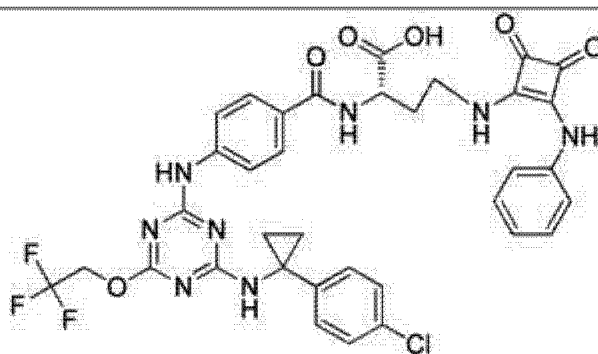


将  $K_2CO_3$  (2 eq.) 添加至甲酯衍生物和 / 或乙酯衍生物 (1 eq.) 在 EtOH 和水中的溶液中。在通过过滤除去固体之前在室温下搅拌该反应 16 小时。通过制备型 HPLC 系统纯化滤液。

 化合物 1012	
MS (M+H) <sup>+</sup> 计算值	785.3
MS (M+H) <sup>+</sup> 观察值	785.3
保留时间	2.45 min
LC 条件	
溶剂 A	90%水 -10%甲醇-0.1% TFA
溶剂 B	10%水 -90%甲醇-0.1% TFA
起始% B	0
最终% B	100
梯度时间	2 min
流速	1 mL/min
波长	220
溶剂对	水 - 甲醇- TFA
柱	PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 30mm 3um

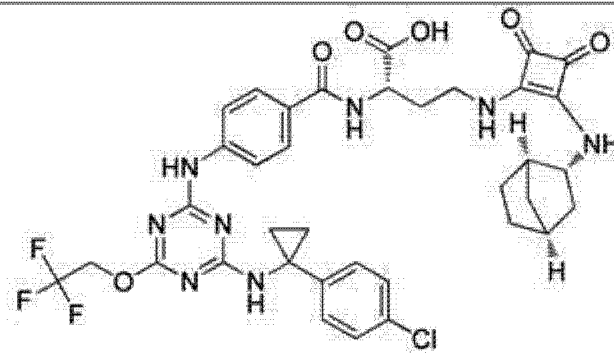






化合物 1016

MS (M+H) <sup>+</sup> 计算值	751.2
MS (M+H) <sup>+</sup> 观察值	751.3
保留时间	2.29 min
LC 条件	
溶剂 A	90%水 -10%甲醇-0.1% TFA
溶剂 B	10%水 -90%甲醇-0.1% TFA
起始% B	0
最终% B	100
梯度时间	2 min
流速	1 mL/min
波长	220
溶剂对	水 - 甲醇- TFA
柱	PHENOMENEX-LUNA 2.0 X 30mm 3um



化合物 1017

MS (M+H) <sup>+</sup> 计算值	769.2
MS (M+H) <sup>+</sup> 观察值	769.5
保留时间	1.53 min
<b>LC 条件</b>	
溶剂 A	5 % ACN: 95%水: 10mM乙酸铵
溶剂 B	95 % ACN: 5%水: 10mM乙酸铵
起始% B	0
最终% B	100
梯度时间	2 min
流速	1 mL/min
波长	220
溶剂对	ACN: 水: 乙酸铵
柱	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

## [0071] 生物方法

**感染分析.** 通过具有表达鼠白血病病毒衣壳和聚合酶蛋白的质粒、编码荧光素酶报告基因的 MLV 基因组和来自 HCV 或水疱性口炎病毒 (VSV) 的包膜糖蛋白的 293T 细胞的脂质体基转染程序进行 HCV 假型粒子, 其使用标准化方法制备 (Bartosch, B., Dubuisson, J. and Cosset, F.-L. *J. Exp. Med.* 2003, 197:633-642)。基因型 1a HCV E1 和 E2 包膜编码序列源自 H77C 隔离物 (GenBank accession number AF009606)。转染后 3 天收集含假型粒子的介质, 过滤, 并储存在 -20°C 下作为病毒储液。通过在存在或不存在测试抑制剂的情况下混合假型病毒和  $1 \times 10^4$  Huh7 个细胞 / 孔在 384- 孔板中进行感染, 然后在 37°C 下孵育。在感染之后 2 天测试荧光素酶活性——反映假型粒子进入宿主细胞的程度。通过评价 VSV 假型粒子感染的抑制测定抑制 HCV 的化合物的特异性。

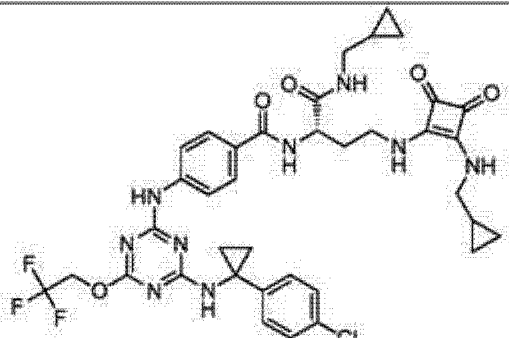
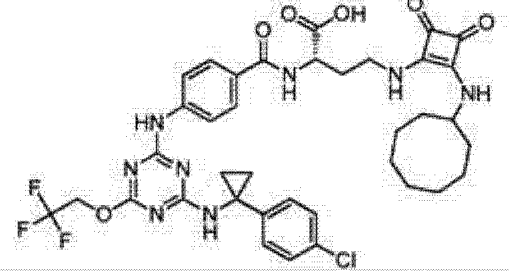
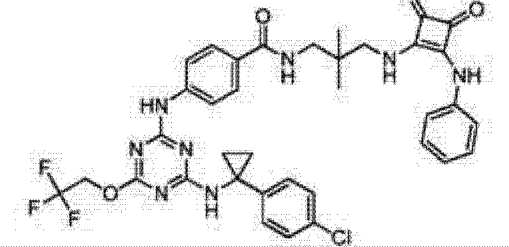
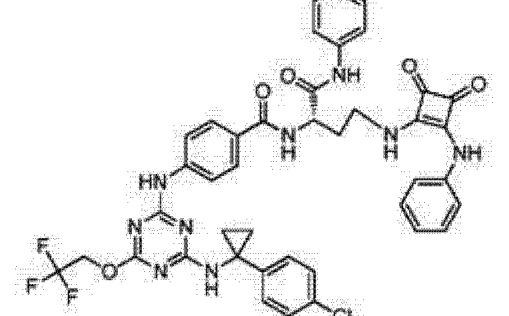
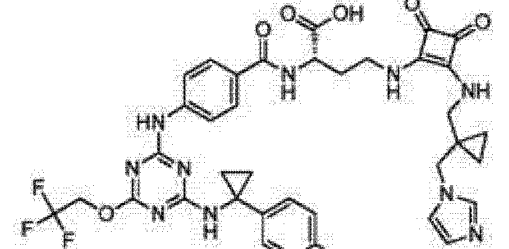
[0072] **化合物和数据分析.** 在二甲亚砜 (DMSO) 中连续稀释测试化合物 3 倍以提供分析中 50.0  $\mu$ M 至 0.04  $\mu$ M 的最终浓度范围。最大活性 (对照的 100%) 和背景分别源自含有

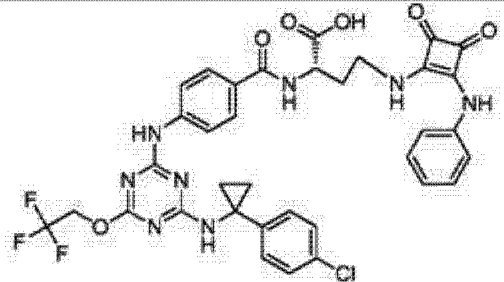
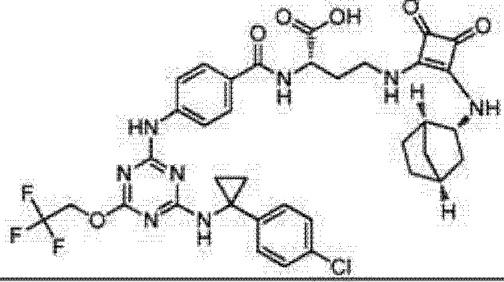
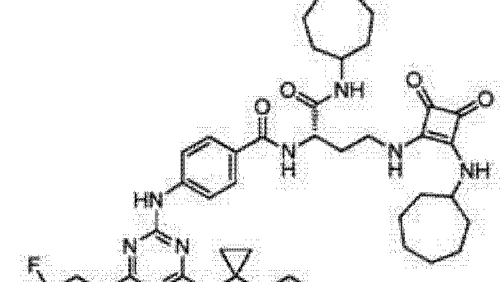
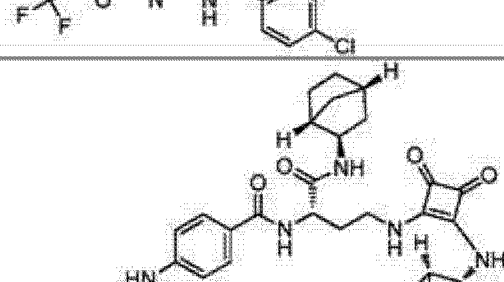
DMSO 但没有抑制剂的对照孔或源自未感染孔。每个化合物测试孔中的单个信号然后除以减去背景之后的平均化的对照值并乘以 100% 来确定百分比活性。重复进行分析并计算平均  $EC_{50}$  值 (反映实现病毒复制的 50% 抑制的浓度)。化合物  $EC_{50}$  数据表示成  $A = 0.01 \leq 10$  nM;  $B = 10-1000$  nM。在表 2 中报告化合物的代表数据。

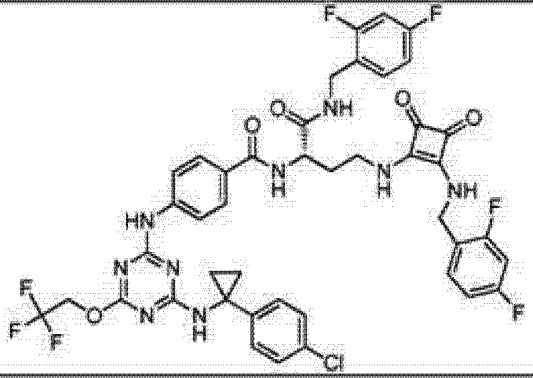
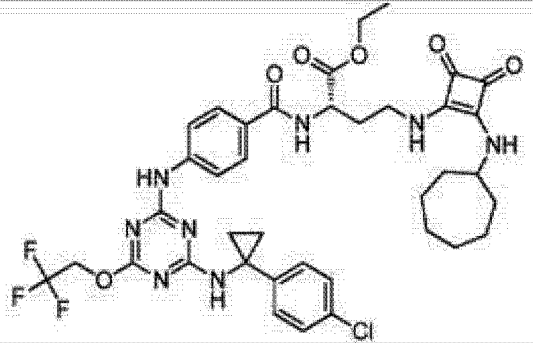
表2.

化合物#	结构	$EC_{50}$ (1a, nM)	$EC_{50}$ (1a, nM)
1001		117.20	B
1002			B
1003		47.00	B
1004			B
1005			A

化合物#	结构	EC <sub>50</sub> (1a, nM)	EC <sub>50</sub> (1a, nM)
1006		0.52	A
1007			A
1008		0.050	A
1009			A
1010			A

化合物#	结构	EC <sub>50</sub> (1a, nM)	EC <sub>50</sub> (1a, nM)
1011		5.98	A
1012			A
1013			A
1014			B
1015		6.55	A

化合物#	结构	EC <sub>50</sub> (1a, nM)	EC <sub>50</sub> (1a, nM)
1016			A
1017			A
1018			A
1019			B

化合物#	结构	EC <sub>50</sub> (1a, nM)	EC <sub>50</sub> (1a, nM)
1020	 <p>The structure of compound 1020 is a complex molecule. It features a central chain of amide bonds. On the left, there is a 4-(trifluoromethoxy)phenyl group attached to a pyrimidine ring. This pyrimidine ring is also substituted with a chlorine atom and a cyclopropyl group. The central chain continues through a secondary amide to a 4-(2,4-difluorophenyl)phenyl group. On the right, the chain passes through another secondary amide to a 5-membered imidazole ring, which is further substituted with a 2,4-difluorophenyl group and a 2,4-difluorophenylmethyl group.</p>		A
1021	 <p>The structure of compound 1021 is similar to 1020 but with a different right-hand side. It features the same left-hand side (4-(trifluoromethoxy)phenyl-pyrimidine-chloro-cyclopropyl) and the same central amide chain. However, instead of the 5-membered imidazole ring, it has a 7-membered azepane ring system. The right-hand side of the chain is terminated by a methyl ester group.</p>	1.24	A

[0073] 对于本领域技术人员很明显的是本公开不限于前文的示例性实施例,并且其可以其他特定形式实施而不脱离其实质属性。因此,期望认为实施例在所有方面作为示例而非限制,所附的权利要求(而非前述实施例)和在权利要求等同物的含义和范围内的全部变化因此意在包含在其中。