



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103333168 B

(45) 授权公告日 2015. 08. 05

(21) 申请号 201310311172. 6

70 页 [00130] 段, 第 89 页化合物 37 和 38, 第 109 页 [00177] 段和 [00178] 段.

(22) 申请日 2013. 07. 23

审查员 李佳博

(73) 专利权人 清华大学

地址 100084 北京市海淀区 100084 信箱 82 分箱清华大学专利办公室

(72) 发明人 唐叶峰 张林琦 王奂 王永广 卿杰 黄升殿

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

代理人 关畅 王春霞

(51) Int. Cl.

C07D 471/14(2006. 01)

A61K 31/4375(2006. 01)

A61K 31/496(2006. 01)

A61P 31/14(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2013/059559 A2, 2013. 04. 25, 说明书第

权利要求书1页 说明书11页

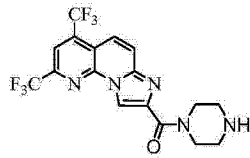
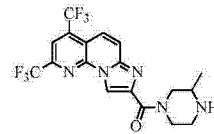
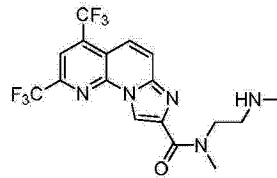
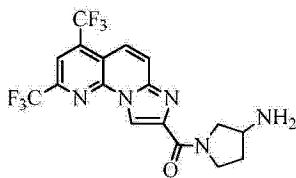
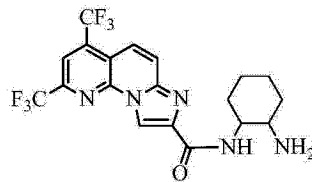
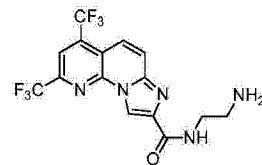
(54) 发明名称

一种酰胺类化合物及其制备方法与应用

(57) 摘要

本发明公开了一种酰胺类化合物及其制备方法与应用。酰胺类化合物的结构式如式 I 或式 II 所示, 式中, R<sub>1</sub>和 R<sub>2</sub>均表示 H、甲基、三氟甲基或卤素, 且 R<sub>1</sub>和 R<sub>2</sub>相同或不同; R<sub>3</sub>表示 H、羟甲基、氨基或 C<sub>1-2</sub>烷基羧酸酯; R<sub>4</sub>表示 H、甲基或异丙基; X 表示 CH、N 或 O, n 为 0~3 之间的整数。本发明还提供了式 I 或式 II 所示酰胺类化合物在药学上可接受的盐。本发明提供的制备方法, 由简单易得的原料出发, 经过 4~5 步反应即得到咪唑 [1, 2-a] [1, 8]- 萘啶酰胺类化合物; 本发明提供的酰胺类化合物具有良好的抑制 HCV 病毒的活性。

1. 一种酰胺类化合物,其特征在于:所述酰胺类化合物为式 I<sub>1</sub>、I<sub>3</sub>、I<sub>5</sub>、I<sub>6</sub>和式 II<sub>1</sub>~II<sub>3</sub>所示化合物中的任一种:

式 I<sub>1</sub>式 I<sub>3</sub>式 I<sub>5</sub>式 I<sub>6</sub>式 II<sub>1</sub>式 II<sub>2</sub>式 II<sub>3</sub>。

2. 权利要求 1 所述酰胺类化合物在药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求 2 所述的药学上可接受的盐,其特征在于:所述盐为无机酸盐或有机酸盐;

所述无机酸盐为盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐或磷酸盐;

所述有机酸盐为草酸盐、马来酸盐、苯甲酸盐或富马酸盐。

4. 权利要求 1 所述酰胺类化合物或权利要求 2 所述药学上可接受的盐在制备治疗丙型肝炎的药物中的应用。

5. 一种治疗丙型肝炎的药物,其活性成分为权利要求 1 所述酰胺类化合物或权利要求 2 所述药学上可接受的盐。

## 一种酰胺类化合物及其制备方法与应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种酰胺类化合物及其制备方法与应用。

### 背景技术

[0002] 丙型肝炎是一类常见的传染性疾病,严重威胁人类健康。目前没有针对丙型肝炎病毒(HCV)有效的预防及治疗疫苗,临床上治疗丙型肝炎主要是利巴韦林和干扰素的联合用药,由于其治疗指数低,其在临床上的应用受到极大限制。蛋白酶抑制剂 telaprevir 和 boceprevir 为美国 FDA 于 2011 年批准的用于治疗丙肝的小分子药物,这两个药物明显改进了丙肝的治疗效果。但是这两类药物仍需与干扰素等联合使用,否则容易出现耐药性,而干扰素存在半衰期短,骨髓抑制及引发造血异常等缺点,因此,研究无干扰素药物及干扰素替代药物具有重要的意义。

### 发明内容

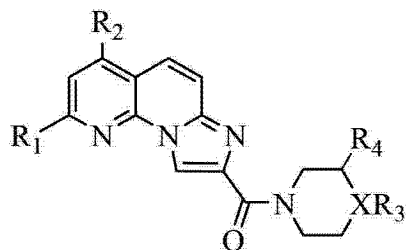
[0003] 本发明的目的是提供一种具有干扰素作用的酰胺类化合物;

[0004] 本发明的另一个目的是提供一种具有干扰素作用的酰胺类化合物的制备方法;

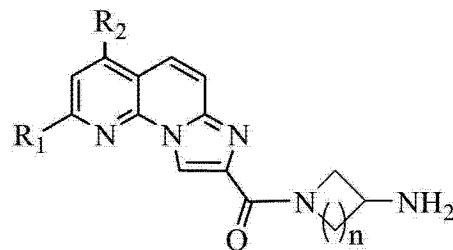
[0005] 本发明的再一个目的是提供一种具有干扰素作用的酰胺类化合物在制备治疗丙型肝炎的药物中的应用。

[0006] 本发明所提供的式 I 或式 II 所示酰胺类化合物;

[0007]



式 I



式 II

[0008]

[0009] 式中,  $R_1$  和  $R_2$  均表示 H、甲基、三氟甲基或卤素,且  $R_1$  和  $R_2$  相同或不同;  $R_3$  表示 H、羟甲基、氨甲基或  $C_{1-2}$  烷基羧酸酯;  $R_4$  表示 H、甲基或异丙基; X 表示 CH、N 或 O, n 为 0 ~ 3 之间的整数。

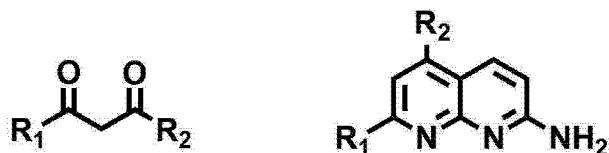
[0010] 式 II 中, n 可为 0 或 2。

[0011] 本发明还提供了式 I 或式 II 所示酰胺类化合物在药学上可接受的盐,如为所述酰胺类化合物上的氨基与无机酸形成的无机酸盐,具体可为盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐或磷酸盐;还可为所述酰胺类化合物上的氨基与有机酸形成的有机酸盐,具体可为草酸盐、马来酸盐、苯甲酸盐或富马酸盐。

[0012] 本发明进一步提供了式 I 或式 II 所示酰胺类化合物的制备方法,包括如下步骤:

[0013] (1) 在磷酸的作用下,2,6-二氨基吡啶与式 III 所示二酮进行反应得到式 IV 所示取代 2-氨基茶啶;

[0014]



[0015]

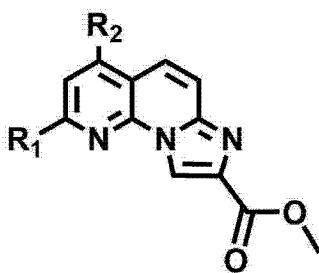
式III

式IV

[0016] 式III和式IV中,  $R_1$ 和 $R_2$ 均表示H、甲基、三氟甲基或卤素,且 $R_1$ 和 $R_2$ 相同或不同;

[0017] (2) 式IV所示取代2-氨基吡啶与溴代丙酮酸甲酯进行反应得到式V所示2,4-二取代咪唑[1,2-a][1,8]萘啶-8-甲酸甲酯;

[0018]

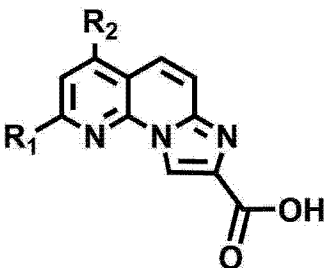


[0019] 式V

[0020] 式V中,  $R_1$ 和 $R_2$ 的定义同式III;

[0021] (3) 式V所示2,4-二取代咪唑[1,2-a][1,8]萘啶-8-甲酸甲酯经水解反应得到式VI所示2,4-二取代咪唑[1,2-a][1,8]萘啶-8-甲酸;

[0022]



[0023] 式VI

[0024] 式VI中,  $R_1$ 和 $R_2$ 的定义同式III;

[0025] (4) 在HATU和DIPEA的作用下,式VI所示2,4-二取代咪唑[1,2-a][1,8]萘啶-8-甲酸与式VII所示胺经反应a即得式I所示酰胺类化合物;

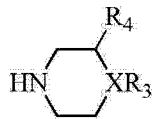
[0026] 式VI所示2,4-二取代咪唑[1,2-a][1,8]萘啶-8-甲酸与式VII所示胺的摩尔比为1:1~2;

[0027] 或者,在HATU和DIPEA的催化作用下,式VI所示2,4-二取代咪唑[1,2-a][1,8]萘啶-8-甲酸与式VIII所示胺经反应b即得式II所示酰胺类化合物;

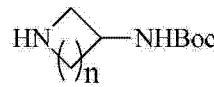
[0028] 式VI所示2,4-二取代咪唑[1,2-a][1,8]萘啶-8-甲酸与式VIII所示胺的摩尔比为1:1~2;

[0029] HATU表示2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯,DIPEA表示N,N-二异丙基乙胺;

[0030]



式VII



式VIII

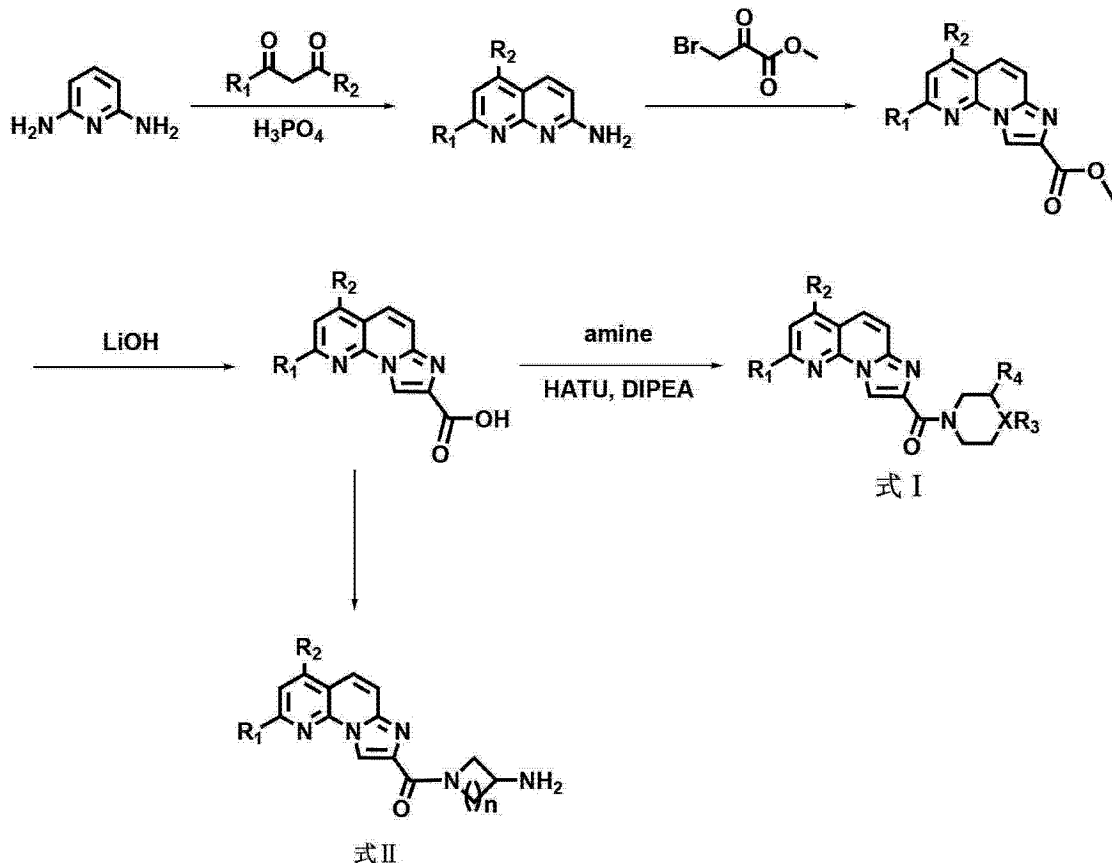
[0031]

[0032] 式VII中,  $R_3$ 表示H、羟甲基、氨基或  $C_{1-2}$ 烷基羧酸酯;  $R_4$ 表示H、甲基或异丙基; X表示CH、N或O;

[0033] 式VIII中, n为0~3之间的整数, Boc表示叔丁氧羰基。

[0034] 本发明提供的制备方法的反应方程式如下所示:

[0035]



[0036] 上述的方法中,步骤(1)中,2,6-二氨基吡啶与式III所示二酮的摩尔比为1:1~2,如1:1.2;所述反应的温度为80℃~100℃,时间为6~12小时,如在90℃下反应12小时;

[0037] 上述的方法中,步骤(2)中,式IV所示取代2-氨基吡啶与溴代丙酮酸甲酯的摩尔比可为1:1~2,如1:2;所述反应的温度可为50℃~70℃,时间可为12~24小时,如在55℃~58℃下反应12小时;

[0038] 步骤(3)中,所述水解反应可在氢氧化锂的催化下进行。

[0039] 上述的方法中,步骤(4)中,所述反应a中,式VI所示2,4-二取代咪唑[1,2-a][1,8]-萘啶-8-甲酸与HATU和DIPEA的添加量的摩尔比分别可为1:1~1.5和1:1~2,如分别可为1:1.5或1:2;

[0040] 所述取代反应a的温度可为20℃~40℃,时间可为2~12小时,如在20℃反应4小时;

[0041] 所述取代反应 b 中, 式 VI 所示 2, 4- 二取代咪唑 [1, 2-a] [1, 8]- 萘啉 -8- 甲酸与 HATU 和 DIPEA 的添加量的摩尔比分别为 1 : 1 ~ 1.5 和 1 : 1 ~ 2, 如分别可为 1 : 1.5 或 1 : 2 ;

[0042] 所述取代反应 b 的温度可为 20℃ ~ 40℃, 时间可为 2 ~ 12 小时, 如在 20℃ 反应 4 小时 ;

[0043] 本发明提供了式 I 或式 II 所示酰胺类化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗丙型肝炎的药物中的应用。

[0044] 本发明还提供了一种制备治疗丙型肝炎的药物, 其活性成分为式 I 或式 II 所示酰胺类化合物或其药学上可接受的盐。

[0045] 本发明具有如下优点 :

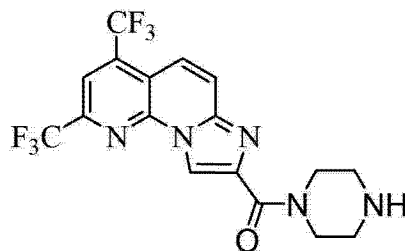
[0046] 本发明提供的制备方法, 由简单易得的原料出发, 经过 4 ~ 5 步反应即得到咪唑 [1, 2-a] [1, 8]- 萘啉酰胺类化合物 ; 本发明提供的酰胺类化合物具有良好的抑制 HCV 病毒的活性。

### 具体实施方式

[0047] 下述实施例中所使用的实验方法如无特殊说明, 均为常规方法。

[0048] 下述实施例中所用的材料、试剂等, 如无特殊说明, 均可从商业途径得到。

[0049] 实施例 1、N-(2, 4- 二三氟甲基吡啶 [1, 2-a] [1, 8]- 萘啉 -8- 甲酰基) 哌嗪的制备  
[0050]



[0051] 式 I<sub>1</sub>

[0052] (1) 5, 7- 二三氟甲基 -1, 8- 萘啉 -2- 胺的制备

[0053] 2, 6- 二氨基吡啶 (1.09g, 10.0mmol) 和 1, 1, 1, 5, 5, 5- 六氟戊基 -2, 4- 二酮 (2.50g, 12.0mmol) 置于磷酸 (20m L) 中, 在 90℃ 反应 12 小时, 停止反应, 将反应液缓慢倾入冰水中, 然后加入氢氧化钠调 PH 至 10, 析出固体, 过滤, 滤饼用水洗涤两次, 干燥得到土色固体。

[0054] (2) 2, 4- 二三氟甲基 - 咪唑 [1, 2-a] [1, 8] 萘啉 -8- 羧酸甲酯的制备

[0055] 5, 7- 二三氟甲基 -1, 8- 萘啉 -2- 胺 (2.81g, 10.0mmol) 和溴代丙酮酸甲酯 (3.62g, 20.0mmol) 溶于 40mL 丙酮中加热回流 12 小时, 停止反应, 浓缩, 柱层析 (展开剂 : MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1/15) 得到类白色固体, 产率 38%。

[0056] (3) 2, 4- 二三氟甲基 - 咪唑 [1, 2-a] [1, 8] 萘啉 -8- 羧酸甲酯的合成

[0057] 5, 7- 二三氟甲基 -1, 8- 萘啉 -2- 胺 (2.81g, 10.0mmol) 和溴代丙酮酸甲酯 (3.62g, 20.0mmol) 溶于 40mL 丙酮中加热回流 12 小时, 停止反应, 浓缩, 柱层析 (展开剂 : MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1/15) 得到类白色固体, 产率 35%。

[0058] (4) 2,4-二(三氟甲基)-咪唑 [1,2-a][1,8]-萘啉-8-羧酸的制备

[0059] 2,4-二(三氟甲基)-咪唑 [1,2-a][1,8]-萘啉-8-羧酸甲酯 (1.09g, 3.0mmol) 溶于 10ml 水 / 四氢呋喃 (1:1, v/v) 加入氢氧化锂 (144mg, 6mmol), 于 40°C 反应 6 小时, 停止反应, 加入稀盐酸 (1N) 调 PH 至 3 左右, 然后加入乙酸乙酯提取 (2×20mL), 有机层干燥, 过滤, 浓缩得到淡黄色固体收率 90%。

[0060] (5) N-(2,4-二(三氟甲基)吡啶 [1,2-a][1,8]-萘啉-8-甲酰基) 哌嗪的制备

[0061] 2,4-二(三氟甲基)-咪唑 [1,2-a][1,8]-萘啉-8-羧酸 (349mg, 1.0mmol) 和哌嗪 (129mg, 1.5mmol) 溶于 DMF (8mL) 中, 室温下加入 DIPEA (258mg, 2mmol) 和 HATU (570mg, 1.5mmol), 并在室温反应 4 小时, 停止反应, 加入饱和食盐水 (10mL) 和乙酸乙酯 (30mL), 水层再用乙酸乙酯提取 (2×20mL), 合并有机层, 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析 (展开剂: MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1/8), 得到类白色固体, 收率 55%。

[0062] 本实施例制备的式 I1 所示化合物的结构表征数据如下:

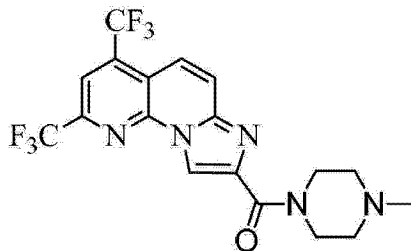
[0063] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 9.04 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.98 (s, 4H). <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 162.20, 145.97-147.15, 143.73, 142.22, 141.43, 121.73-123.40, 122.79, 118.94-120.79, 120.15, 117.39, 117.14, 114.30, 48.31, 46.75, 46.08, 43.90.

[0064] MS (EI<sup>+</sup>) m/z: Calcd (理论值). C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O (M<sup>+</sup>) 417.31, found (实测值) 418.29 (M+1).

[0065] 由上述表征数据可知, 本实施例得到的化合物的结构正确, 为目标化合物。

[0066] 实施例 2: N-甲基-N-(2,4-二(三氟甲基)-咪唑 [1,2-a][1,8]-萘啉-8-甲酰基) 哌嗪的制备

[0067]



[0068] 式 I<sub>2</sub>

[0069] 将实施例 1 中制备的 2,4-二(三氟甲基)-咪唑 [1,2-a][1,8]-萘啉-8-羧酸 (349mg, 1.0mmol) 和 N-甲基哌嗪 (150mg, 1.5mmol) 溶于 DMF (8mL) 中, 室温下加入 DIPEA (258mg, 2mmol) 和 HATU (570mg, 1.5mmol), 并在室温反应 4 小时, 停止反应, 加入饱和食盐水 (10mL) 和乙酸乙酯 (30mL), 水层再用乙酸乙酯提取 (2×20mL), 合并有机层, 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析 (展开剂: MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1/8), 得到类白色固体, 收率 61%。

[0070] 本实施例制备的式 I<sub>2</sub> 所示化合物的结构表征数据如下:

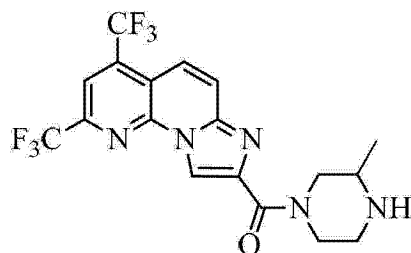
[0071] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) δ : 8.91 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.51 (s, 4H), 2.23 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) δ : 145.00-146.17, 144.20, 141.70, 136.68-137.78, 123.85, 123.08, 122.24, 121.26, 120.45, 119.63, 119.21, 117.60, 116.79, 116.70. 55.45, 54.74, 46.21, 45.30, 42.12.

[0072] MS (EI<sup>+</sup>) m/z: Calcd (理论值) C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O (M<sup>+</sup>) 431.12, found (实测值) 432.38 (M+1).

[0073] 由上述表征数据可知,本实施例得到的化合物的结构正确,为目标化合物。

[0074] 实施例 3、N-(2,4-二氟甲基吡啶 [1,2-a][1,8]-萘啶-8-甲酰基)-3-甲基哌嗪的制备

[0075]



[0076] 式 I<sub>3</sub>

[0077] 将实施例 1 中制备的 2,4-二氟甲基-咪唑 [1,2-a][1,8]-萘啶-8-羧酸 (349mg, 1.0mmol) 和 3-甲基哌嗪 (150mg, 1.5mmol) 溶于 DMF (8mL) 中, 室温下加入 DIPEA (258mg, 2mmol) 和 HATU (570mg, 1.5mmol), 并在室温反应 4 小时, 停止反应, 加入饱和食盐水 (10mL) 和乙酸乙酯 (30mL), 水层再用乙酸乙酯提取 (2×20mL), 合并有机层, 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析 (展开剂: MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1/8), 得到类白色固体, 收率 61%。

[0078] 本实施例制备的式 I<sub>3</sub> 所示化合物的结构表征数据如下:

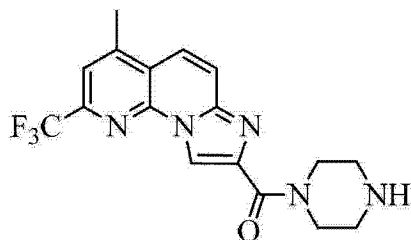
[0079] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, MeOD) δ : 8.93 (s, 1H), 7.95-7.97 (d, J=8Hz, 1H), 7.84-7.87 (d, J=8Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.24-3.26 (m, 3H), 1.33 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, MeOD) δ : 161.35, 143.99-145.02, 142.33, 141.61, 137.57, 135.56-136.48, 120.52-122.17, 120.64, 119.81, 117.78-119.43, 116.02, 115.66, 113.27, 55.44, 49.86, 41.94, 41.45.

[0080] MS (EI<sup>+</sup>) m/z: Calcd (理论值) C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O (M<sup>+</sup>) 431.31, found (实测值) 432.39 (M+1).

[0081] 由上述表征数据可知,本实施例得到的化合物的结构正确,为目标化合物。

[0082] 实施例 4、N-(2-甲基-4-三氟甲基-咪唑 [1,2-a][1,8]-萘啶-8-甲酰基)哌嗪的制备

[0083]



[0084] 式 I<sub>4</sub>

[0085] (1) 2-氨基-5-甲基-7-三氟甲基-1,8-萘啶的制备

[0086] 2,6-二氨基吡啶 (1.09g, 10.0mmol) 和 1,1,1-三氟戊基-2,4-二酮 (1.84g, 12mmol) 置于磷酸 (20mL) 中, 在 90℃ 反应 12 小时, 停止反应, 将反应液缓慢倾入冰水中, 然后加入氢氧化钠调 PH 至 10, 析出固体, 过滤, 滤饼用水洗涤两次, 干燥得到土色固体, 产率 75%。

[0087] (2) 2-甲基-4-三氟甲基-咪唑 [1,2-a][1,8]-萘啶-8-羧酸甲酯的制备



[0088] 5-甲基-7-三氟甲基-1,8-萘啉-2-胺 (2.27g, 10mmol) 和溴代丙酮酸甲酯 (3.62g, 20mmol) 溶于 40mL 丙酮中加热回流 12 小时, 停止反应, 浓缩, 柱层析(展开剂: MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1/15) 得到类白色固体, 产率 45%。

[0089] (3) 2-甲基-4-三氟甲基-咪唑 [1,2-a][1,8] 萘啉-8-羧酸的制备

[0090] 2-甲基-4-三氟甲基-咪唑 [1,2-a][1,8] 萘啉-8-羧酸甲酯 (927mg, 3mmol) 溶于 10ml 水 / 四氢呋喃 (1:1) 加入氢氧化锂 (144mg, 6mmol), 于 40℃ 反应 6 小时, 停止反应, 加入稀盐酸 (1N) 调 PH 至 3 左右, 然后加入乙酸乙酯提取 (2×20mL), 有机层干燥, 过滤, 浓缩得到淡黄色固体收率 92%。

[0091] (4) N-(2-甲基-4-三氟甲基-吡啶 [1,2-a][1,8]-萘啉-8-甲酰基) 哌嗪 (式 I<sub>4</sub>) 的制备

[0092] 2-甲基-4-三氟甲基-咪唑 [1,2-a][1,8] 萘啉-8-羧酸 (295mg, 1.0mmol) 和哌嗪 (129mg, 1.5mmol) 溶于 DMF (8mL) 中, 室温下加入 DIPEA (258mg, 2mmol) 和 HATU (570mg, 1.5mmol), 并在室温反应 4 小时, 停止反应, 加入饱和食盐水 (10mL) 和乙酸乙酯 (30mL), 水层再用乙酸乙酯提取 (2×20mL), 合并有机层, 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析(展开剂: MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1/8), 得到类白色固体, 收率 49%。

[0093] 本实施例制备的式 I<sub>3</sub> 所示化合物的结构表征数据如下:

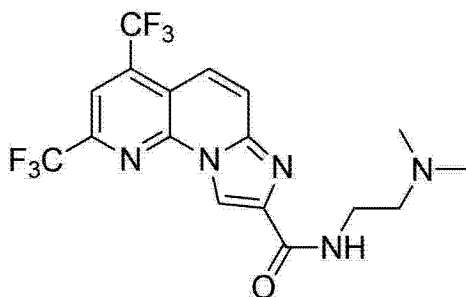
[0094] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, MeOD) δ: 8.93 (s, 1H), 7.95-7.97 (d, J=8Hz, 1H), 7.84-7.87 (d, J=8Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.24-3.26 (m, 3H), 1.33 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, MeOD) δ: 161.35, 143.99-145.02, 142.33, 141.61, 137.57, 135.56-136.48, 120.52-122.17, 120.64, 119.81, 117.78-119.43, 116.02, 115.66, 113.27, 55.44, 49.86, 41.94, 41.45.

[0095] MS (EI<sup>+</sup>) m/z: Calcd (理论值) C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O (M<sup>+</sup>) 431.31, found (实测值) 432.39 (M+1).

[0096] 由上述表征数据可知, 本实施例得到的化合物的结构正确, 为目标化合物。

[0097] 实施例 5、N,N-二甲基-N'-(2,4-二三氟甲基吡啶 [1,2-a][1,8]-萘啉-8-甲酰基)-乙二胺的制备、

[0098]



[0099] 式 I<sub>5</sub>

[0100] 将实施例 1 中制备的 2,4-二三氟甲基-咪唑 [1,2-a][1,8]-萘啉-8-羧酸 (100mg, 0.29mmol) 和 N,N-二甲基乙二胺 (75.8mg, 0.86mmol) 溶于 DMF (5mL) 中, 室温下加入 DIPEA (74.1mg, 0.57mmol) 和 HATU (163.4mg, 0.43mmol), 并在室温反应 4 小时, 停止反应, 加入饱和食盐水 (6mL) 和乙酸乙酯 (20mL), 水层再用乙酸乙酯提取 (2×10mL), 合并有机层, 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析(展开剂: MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1/10), 得到类白色固体, 收率 44%。

[0101] 本实施例制备的式 I<sub>5</sub> 所示化合物的结构表征数据如下:

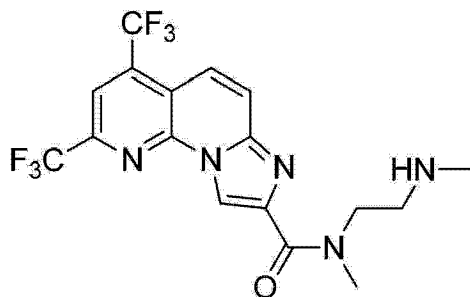
[0102]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, MeOD- $d_6$ )  $\delta$  : 9.02 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 2.75 (s, 6H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz, MeOD- $d_6$ )  $\delta$  : 164.92, 147.63-147.26, 145.34, 144.99, 140.49, 139.24, 138.90, 128.57-120.63, 125.05-118.80, 123.77, 122.65, 116.22, 115.90, 58.66, 44.53, 44.53, 36.35.

[0103] HRMS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$ : Calcd (理论值)  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$  ( $\text{M}^+$ ) 419.12, found (实测值) 420.34 ( $\text{M}+1$ ).

[0104] 由上述表征数据可知, 本实施例得到的化合物的结构正确, 为目标化合物。

[0105] 实施例 6、N-甲基-N'-甲基-N'-(2,4-二三氟甲基吡啶 [1,2-a][1,8]-萘啶-8-甲酰基)-乙二胺的制备

[0106]



[0107] 式 I<sub>6</sub>

[0108] 将实施例 1 中制备的 2,4-二三氟甲基-咪唑 [1,2-a][1,8]-萘啶-8-羧酸 (50mg, 0.143mmol) 和 N,N'-二甲基乙二胺 (38mg, 0.43mmol) 溶于 DMF (2.5mL) 中, 室温下加入 DIPEA (37mg, 0.286mmol) 和 HATU (81.7mg, 0.43mmol), 并在室温反应 4 小时, 停止反应, 加入饱和食盐水 (3mL) 和乙酸乙酯 (10mL), 水层再用乙酸乙酯提取 (2×5mL), 合并有机层, 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析 (展开剂: MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1/10), 得到淡黄色固体, 收率 47%。

[0109] 本实施例制备的式 I<sub>6</sub> 所示化合物的结构表征数据如下:

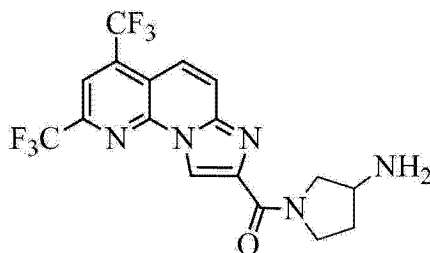
[0110]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, MeOD- $d_6$ )  $\delta$  : 8.95 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.35 (d, 3H), 2.79 (d, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz, MeOD- $d_6$ )  $\delta$  : 166.00, 148.04-147.03, 145.32, 144.58, 140.98, 139.55-138.61, 125.18-118.27, 123.79-118.27, 122.63, 120.62, 118.84, 116.31, 116.26, 47.37, 38.05, 35.39, 34.63.

[0111] HRMS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$ : Calcd (理论值)  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$  ( $\text{M}^+$ ) 419.12, found (实测值) 420.26 ( $\text{M}+1$ ).

[0112] 由上述表征数据可知, 本实施例得到的化合物的结构正确, 为目标化合物。

[0113] 实施例 7、N-(2,4-二三氟甲基吡啶 [1,2-a][1,8]-萘啶-8-甲酰基)-3-氨基-吡咯烷的制备

[0114]



[0115] 式 II<sub>1</sub>

[0116] 将实施例 1 中制备的 2,4-二三氟甲基-咪唑 [1,2-a][1,8-] 萘啉-8-羧酸 (349mg, 1.0mmol) 和 3-Boc 氨基吡咯烷 (279mg, 1.5mmol) 溶于 DMF (8mL) 中, 室温下加入 DIPEA (258mg, 2mmol) 和 HATU (570mg, 1.5mmol), 并在室温反应 4 小时, 停止反应, 加入饱和食盐水 (10mL) 和乙酸乙酯 (30mL), 水层再用乙酸乙酯提取 (2×20mL), 合并有机层, 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析 (展开剂: MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1/15), 得到类白色固体, 然后将固体溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3mL), 室温下加入三氟甲酸 (2mL), 室温反应半小时, 减压出去溶剂, 加入饱和碳酸氢钠调至碱性, 加入乙酸乙酯提取 (2×20mL), 合并有机层, 干燥, 过滤, 柱层析 (展开剂: MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1/8), 得到类白色固体, 收率 52%。

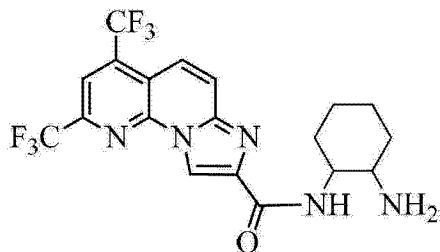
[0117] 本实施例制备的式 II<sub>1</sub> 所示化合物的结构表征数据如下:

[0118] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 4.21-4.41 (m, 1.5H), 3.73-3.97 (m, 3H), 3.52-3.54 (m, 0.5H), 1.88-1.91 (m, 1H), 1.74-1.85 (m, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 161.79, 146.97 (t, J=74Hz), 144.19, 142.60, 141.84, 137.49-138.09 (t, J=60MHz), 121.04-123.53 (s, J=250Hz), 123.02, 119.12-121.04 (s, J=192Hz), 120.09, 117.17, 114.39, 56.95, 55.46, 52.13, 49.48, 47.12, 45.31, 35.39, 32.93.

[0119] MS (EI+) m/z: calcd (预测值): C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+) 417.10, found (实测值): 418.29 (M+1).

[0120] 实施例 8、N-(2,4-二三氟甲基吡啶 [1,2-a][1,8]-萘啉-8-甲酰基)-环己二胺的制备

[0121]



[0122] 式 II<sub>2</sub>

[0123] 将实施例 1 中制备的 2,4-二三氟甲基-咪唑 [1,2-a][1,8-] 萘啉-8-羧酸 (349mg, 1.0mmol) 和环己二胺 (171mg, 1.5mmol) 溶于 DMF (8mL) 中, 室温下加入 DIPEA (258mg, 2mmol) 和 HATU (570mg, 1.5mmol), 并在室温反应 4 小时, 停止反应, 加入饱和食盐水 (10mL) 和乙酸乙酯 (30mL), 水层再用乙酸乙酯提取 (2×20mL), 合并有机层, 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析 (展开剂: MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1/8), 得到类白色固体, 收率 61%。

[0124] 本实施例制备的式 II<sub>2</sub> 所示化合物的结构表征数据如下:

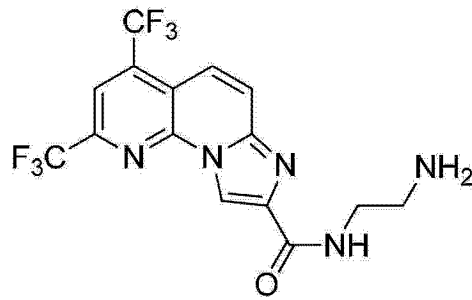
[0125] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.04 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.79-7.89 (m, 2H), 4.77 (d, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 1.52-1.89 (m, 8H); <sup>13</sup>C-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 161.91, 146.37-146.74 (t, J=37Hz), 143.95, 142.66, 140.46, 137.62-137.93 (t, J=31MHz), 121.72-123.45 (s, J=173Hz), 122.70, 119.01-120.65 (s, J=164Hz), 120.35, 119.01, 116.99, 115.21, 114.39, 50.99, 48.78, 29.30, 27.78, 22.57, 20.82.

[0126] MS (EI+) m/z: calcd (预测值): C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O (M+) 445.36, found (实测值): 446.47 (M+1).

[0127] 实施例 9、N-(2,4-二三氟甲基吡啶 [1,2-a][1,8]-萘啉-8-甲酰基)-乙二胺的

制备、

[0128]



[0129] 式 II<sub>3</sub>

[0130] 将实施例 1 中制备的 2,4-二氟甲基-咪唑 [1,2-a] [1,8-] 萘啉-8-羧酸 (50mg, 0.143mmol) 和乙二胺 (26mg, 0.43mmol) 溶于 DMF (2.5mL) 中, 室温下加入 DIPEA (37mg, 0.286mmol) 和 HATU (81.7mg, 0.43mmol), 并在室温反应 4 小时, 停止反应, 加入饱和食盐水 (3mL) 和乙酸乙酯 (10mL), 水层再用乙酸乙酯提取 (2×5mL), 合并有机层, 干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析 (展开剂: MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1/10), 得到淡黄色固体, 收率 36%。

[0131] 本实施例制备的式 II<sub>3</sub> 所示化合物的结构表征数据如下:

[0132] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, MeOD-d<sub>6</sub>) δ : 9.05 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.22 (t, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, MeOD-d<sub>6</sub>) δ : 165.39, 147.67-147.31, 145.35, 145.00, 140.43, 139.56-138.56, 126.44-119.75, 125.04-118.79, 122.31, 120.65, 117.93, 116.21, 116.06, 40.00, 22.57

[0133] HRMS (EI<sup>+</sup>) m/z: Calcd (理论值) C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O (M<sup>+</sup>) 391.09, found (实测值) 392.23 (M+1).

[0134] 由上述表征数据可知, 本实施例得到的化合物的结构正确, 为目标化合物。

[0135] 实施例 10、式 I<sub>1</sub>-I<sub>6</sub> 所示化合物和式 II<sub>1</sub>-II<sub>3</sub> 所示化合物的体外抗丙肝病毒 (HCV) 增殖活性实验

[0136] 以 α-干扰素 (IFNa-2b) 为阳性对照药, 以体外培养的带有 Luciferase 报告基因的 HCV 病毒株 (JFH-1 病毒株, 2a 型) (是在 JFH-1 病毒原始株的基础上改造而来, JFH-1 病毒原始株来自于美国 Apath LLC, Luciferase 报告基因的表达可以代表病毒 JFH-1 的增殖水平) 为材料, 分别考查不同浓度式 I<sub>1</sub>-I<sub>6</sub> 所示化合物和式 II<sub>1</sub>-II<sub>3</sub> 所示化合物以及 IFNa-2b 的体外对抗丙肝病毒 (HCV) 增殖的抑制率, 具体方法如下:

[0137] 1) 将 α-干扰素 (IFNa-2b) 用 PBS 稀释到 1×10<sup>4</sup> 单位/ml 的储液, 将式 I<sub>1</sub>-I<sub>6</sub> 所示化合物和式 II<sub>1</sub>-II<sub>3</sub> 所示化合物分别用纯的 DMSO 配制成 10mM 的储液放于 -30℃ 保存

[0138] 2) 检测药物的体外对抗丙肝病毒 (HCV) 增殖的抑制率

[0139] 提前一天: 在 96 孔板内, 将 Huh7.5.1 按照每孔 1.5×10<sup>4</sup> 细胞铺板, 培养基为含有 10% FBS 的完全培养基 (含有 1 μM 的非必需氨基酸与 10mM 的 HEPES), 体积为 100 μL, 37℃ 细胞培养箱内过夜培养。

[0140] 试验当天: 首先用含有 0.5% DMSO, 10% FBS 的完全培养基将带有 Luciferase 报告基因的 JFH-1 病毒按照 1:10 稀释, 然后将药物用这种含有 JFH-1 病毒的培养基按照 8 倍梯度浓度稀释, 初始药物浓度为 20 μM, 共六个梯度, 药物浓度分别为 20 μM、2.5 μM、0.31 μM、0.039 μM、0.0049 μM 和 0.00061 μM, 将 96 孔板内的培养基吸出, 然后将这种带有药物与病毒的培养基按照每孔 100 μL 的量与 Huh7.5.1 细胞孵育 37℃ 培养 48 小时, 对照细胞加入

0.5%DMSO 的完全培养基,

[0141] 第二天:在药物与病毒共孵育 48 小时后,吸取病毒上清,加入含有 luciferase 化学底物的裂解液,按照 Rellia-Glo™ Luciferase Assay System 说明书,检测 luciferase 读值。

[0142] 3) 将药物在不同浓度处理 JFH-1 感染的 Huh7.5.1 细胞的 luciferase 读值输入 Graphpad Prism5 软件,按照非线性回归方法,计算每个药物的 IC<sub>50</sub> 读值。

[0143] 结果见表 1。其中, IC<sub>50</sub> 为抑制率达到 50% 时使用化合物的浓度(单位: μM)。

[0144] 表 1 化合物抑制丙型肝炎(HCV)的活性

[0145]

化合物	IC <sub>50</sub> ± SEM ( μM)	化合物	IC <sub>50</sub> ± SEM ( μM)
I <sub>1</sub>	0.046 ± 0.024	I <sub>6</sub>	0.0199 ± 0.0127
I <sub>2</sub>	0.158 ± 0.101	II <sub>1</sub>	0.013 ± 0.0085
I <sub>3</sub>	0.066 ± 0.043	II <sub>2</sub>	0.048 ± 0.0316
I <sub>4</sub>	1.83 ± 0.700	II <sub>3</sub>	0.0166 ± 0.0016
I <sub>5</sub>	0.0688 ± 0.0461	IFNa-2b	1.117 ± 0.854IU

[0146] 抑制活性实验表明:所测的 9 个化合物都具有一定的抑制丙肝病毒(HCV)增殖的活性,其中化合物 I<sub>1</sub>、I<sub>3</sub>、I<sub>5</sub>、I<sub>6</sub>和 II<sub>1</sub>-II<sub>3</sub>表现出很强的抗 HCV 病毒活性,其 IC<sub>50</sub>在 0.01 ~ 0.07 μM 范围内。