

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 02811197.4

[51] Int. Cl.

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 231/18 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 4 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 1249052C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

[22] 申请日 2002.5.29 [21] 申请号 02811197.4

[30] 优先权

[32] 2001. 6. 4 [33] GB [31] 0113524.3

[86] 国际申请 PCT/EP2002/005898 2002.5.29

[87] 国际公布 WO2002/100853 英 2002.12.19

[85] 进入国家阶段日期 2003.12.3

[71] 专利权人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 布莱恩·威廉姆·迪莫克

阿德里安·利亚姆·吉尔

菲利普·斯蒂芬·琼斯

凯文·爱德华·博丹·帕克斯

马丁·约翰·帕拉特

审查员 张 锐

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公
司

代理人 程金山

权利要求书 6 页 说明书 49 页

[54] 发明名称

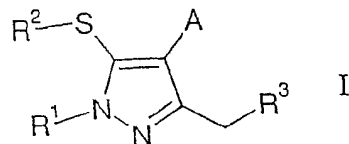
作为 HIV 逆转录酶抑制剂的吡啶衍生物

[57] 摘要

本发明涉及新吡啶衍生物、其制备方法、药物组合物和这类化合物在药物中的应用。特别地，通式 I 的化合物是参与病毒复制的人免疫缺陷病毒逆转录酶的抑制剂。因此，本发明的化合物可以有利地用作 HIV 介导的过程的治疗剂。本发明描述了通式 I 的新化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 A 如本说明书中所定义；通式 I 化合物的醚类和上述化合物的药物可接受的盐。

1. 通式 I 的化合物、通式 I 化合物的醚类和上述化合物的药物上可接受的盐，其中通式 I 化合物的结构式如下：

5



10 其中

R^1 是烷基或取代的烷基；

R^2 是芳基或取代的芳基；

R^3 是羟基、氨基、叠氮基、羟基- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-磺酰基-氨基或式 -X-C(=O)-Z 的基团，

15 其中 X 代表 NR'''' 、O 或单键；其中 R'''' 是氢或 C_{1-4} -烷基，且

其中 Z 是 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧或 $NR''R'''$ ；其中 R'' 、 R''' 彼此独立为氢或 C_{1-4} -烷基；

A 表示烷基、取代的烷基、芳基-甲基、取代的芳基-甲基、芳基-甲氧基-甲基、取代的芳基-甲氧基-甲基、杂环基-甲基、取代的杂环基-甲基、杂环基-甲氧基

20 -甲基或取代的杂环基-甲氧基-甲基，

其中的“烷基”表示任选取代的含有 1—12 个碳原子的直链或支链烃残基，而“烷基的取代基”彼此独立地是 1-6 个氟取代基或 1-3 个羟基取代基，并且就一个以上取代基与烷基连接的情况而言，这些取代基可以彼此相同或不同；

25 其中的“芳基”表示任选取代的苯基和萘基，两者均可以任选苯并稠合到任选取代的饱和、部分不饱和或芳香单环、二环或三环杂环或碳环，而芳基的取代基选自 1-5 个取代基，这些取代基彼此独立地选自 C_{1-4} -烷基、取代的 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -烷硫基、氟、氯、溴和氰基，其中取代的 C_{1-4} -

烷基指的是被 1-3 个选自羟基、C₁₋₄-烷氧基、CONH₂、NRR'的取代基取代的 C₁₋₄-烷基且其中 R 和 R'彼此独立为氢、C₁₋₄-烷基或-C(=O)CH₃，并且就一个以上取代基与芳基连接的情况而言，这些取代基可以彼此相同或不同；

其中的"杂环基"表示含有 1、2、3 或 4 个选自氮、氧和硫的杂原子的芳香或非芳香单环或二环杂环系，而杂环基的取代基彼此独立地选自 1、2、3、或 4 个选自 C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-烷硫基、C₁₋₄-烷氨基、羟基、氰基、氨基、巯基、氟、氯和溴的取代基，并且就一个以上取代基与杂环基连接的情况而言，这些取代基可以彼此相同或不同。

2. 如权利要求 1 中所述的化合物，其中：

R¹ 是 C₁₋₁₂-烷基或被 1-6 个氟取代的 C₁₋₁₂-烷基；

R² 是芳基或取代的芳基，

其中取代的芳基指的是被 1-5 个选自 C₁₋₄-烷基、取代的 C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-烷硫基、氟、氯、溴和氰基的取代基取代的芳基；且其中取代的 C₁₋₄-烷基指的是被 1-3 个选自羟基、C₁₋₄-烷氧基、CONH₂ 和 NRR'的取代基取代的 C₁₋₄-烷基，

其中 R 和 R'彼此独立为氢、C₁₋₄-烷基或-C(=O)CH₃；

R³ 是羟基、氨基、叠氮基、羟基-C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷基-磺酰基-氨基或式 -X-C(=O)-Z 的基团，

其中 X 代表 NR^{'''}、O 或单键；其中 R^{'''}是氢或 C₁₋₄-烷基，且

其中 Z 是 C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷氧基或 NR^{''}R^{'''}；其中 R^{''}、R^{'''}彼此独立为氢或 C₁₋₄-烷基；

A 表示 C₁₋₁₂-烷基、羟基-甲基、芳基-甲基、取代的芳基-甲基、芳基-甲氧基-甲基、取代的芳基-甲氧基-甲基、杂环基-甲基、取代的杂环基-甲基、杂环基甲氧基-甲基或取代的杂环基-甲氧基-甲基，

其中取代的芳基-甲基指的是被 1-5 个选自 C₁₋₄-烷氧基、氟、氯和溴的取代基取代的芳基，且

其中取代的芳基-甲氧基-甲基指的是被 1-5 个取代基取代的芳基，取代的

杂环基-甲基或取代的杂环基-甲氧基-甲基指的是被 1-4 个取代基取代的杂环基, 所述的取代基选自 C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-烷硫基、C₁₋₄-烷氨基、羟基、氰基、氨基、巯基、氟、氯和溴,

其中的“芳基”和“杂环基”如权利要求 1 所定义。

5

3. 如权利要求 1 或权利要求 2 中所述的化合物, 其中:

R¹ 是 C₁₋₁₂-烷基;

R² 是苯基或取代的苯基,

其中取代的苯基指的是被 1-5 个选自 C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-烷硫基、

10

氟、氯、溴和氰基的取代基取代的苯基;

R³ 是羟基、氨基、叠氨基、C₁₋₄-烷基-磺酰基-氨基或式-X-C(=O)-Z 的基团,

其中 X 代表 NR^{'''}或 O; 其中 R^{'''}是氢或 C₁₋₄-烷基, 且

其中 Z 是 C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷氧基或 NR^{''}R^{'''}; 其中 R^{''}、R^{'''}彼此独立为氢或 C₁₋₄-烷基;

15

A 表示杂环基-甲基、取代的杂环基-甲基或杂环基-甲氧基-甲基,

其中取代的杂环基-甲基指的是被 1-4 个选自 C₁₋₄-烷基、氟、氯和溴的取代基取代的杂环基,

其中的“杂环基”如权利要求 1 所定义。

20

4. 如权利要求 1—3 中任意一项所述的化合物, 其中:

R¹ 是 C₁₋₇-烷基;

R² 是取代的苯基,

其中取代的苯基指的是被 1-5 个选自氟、氯、溴和氰基的取代基取代的苯基;

25

R³ 是羟基或式-X-C(=O)-Z 的基团,

其中 X 代表 NR^{'''}或 O; 其中 R^{'''}是氢或 C₁₋₄-烷基, 且

其中 Z 是 NR^{''}R^{'''}; 其中 R^{''}、R^{'''}彼此独立为氢或 C₁₋₄-烷基;

A 表示杂环基-甲基、取代的杂环基-甲基或杂环基-甲氧基-甲基,

其中取代的杂环基-甲基指的是被 1-2 个选自 C₁₋₄-烷基和溴的取代基取代的杂环基，
其中的“杂环基”如权利要求 1 所定义。

5 5. 如权利要求 1—4 中任意一项所述的化合物，其中：

R¹ 是 C₁₋₄-烷基；

R² 是取代的苯基，

其中取代的苯基指的是被 1-3 个选自氟、氯、溴和氰基的取代基取代的苯基；

10 R³ 是式-X-C(=O)-Z 的基团，

其中 X 代表 NR^{'''}或 O；其中 R^{'''}是氢或 C₁₋₄-烷基，且

其中 Z 是 NR^{''}R^{'''}；其中 R^{''}、R^{'''}彼此独立为氢或 C₁₋₄-烷基；

A 表示杂环基-甲基，

其中的“杂环基”如权利要求 1 所定义。

15

6. 如权利要求 1—5 中任意一项所述的化合物，其中：

R¹ 是异丙基；

R² 是取代的苯基，

其中取代的苯基指的是被 1-3 个选自氯和氰基的取代基取代的苯基；

20 R³ 是式-X-C(=O)-Z 的基团，

其中 X 代表 O，且

其中 Z 是 NR^{''}R^{'''}；其中 R^{''}、R^{'''}彼此独立为氢或 C₁₋₄-烷基；

A 表示吡啶基-甲基。

25 7. 如权利要求 1 中所述的化合物，该化合物是：

5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-甲醇；

氨基甲酸[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-基]甲酯；

- 甲基氨基甲酸[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡啶-3-基]甲酯;
- 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡啶-3-甲胺;
- 1-[[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡啶-3-基]甲基]脲;
- 5 N-[[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡啶-3-基]甲基]甲磺酰胺;
- [[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡啶-3-基]甲基]氨基甲酸甲酯;
- 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲氧基甲基]-1H-吡啶-3-甲醇;
- 10 氨基甲酸[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲氧基甲基]-1H-吡啶-3-基]甲酯;
- 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-乙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡啶-3-甲醇;
- 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-(2-噻吩基)-1H-吡啶-3-甲醇;
- 5-(3,5-二氟苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡啶-3-甲醇;
- 15 氨基甲酸[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-(2-噻吩基)-1H-吡啶-3-基]甲酯;
- 氨基甲酸[5-(3,5-二氟苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡啶-3-基]甲酯;
- 5-(3-溴-5-氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡啶-3-甲醇;
- 4-[(5-溴-2-甲基-4-嘧啶基)甲基]-5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-1H-吡啶-3-甲
- 20 醇;
- 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-(3-甲氧基苄基)-1H-吡啶-3-甲醇;
- 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-(3,4-二氟苄基)-1-异丙基-1H-吡啶-3-甲醇;
- 氨基甲酸[5-(3,5-二氯苯硫基)-4-乙基-1-异丙基-1H-吡啶-3-基]甲酯;
- 3-[[5-(3,5-二氯苯硫基)-3-(羟基甲基)-1-异丙基-1H-吡啶-4-基]甲氧基甲基]苄
- 25 腓;
- 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-[(2-糠基氧基)甲基]-1-异丙基-1H-吡啶-3-甲醇;
- 氨基甲酸[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-(3-甲氧基苄基)-1H-吡啶-3-基]甲酯;
- 氨基甲酸[5-(3-氯-5-氰基苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡啶-3-基]

甲酯。

8. 如权利要求 1—7 中任意一项所述的通式 I 的化合物、其醚或其药物上可接受的盐或含有通式 I 化合物的组合物在制备用于治疗由人免疫缺陷病毒(HIV)介导的疾病的药物中的应用。
9. 药物组合物，包括药物有效量的如权利要求 1—7 中任意一项所述的通式 I 的化合物、其醚或其药物上可接受的盐和如果需要，药物惰性载体。
10. 药物的制备方法，该方法包括将如权利要求 1—7 中任意一项所述的通式 I 的化合物、其醚或其药物上可接受的盐与药物惰性载体制成格林给药剂型的步骤。

作为 HIV 逆转录酶抑制剂的吡唑衍生物

5 吡唑衍生物 II

本发明涉及新吡唑衍生物、其制备方法、药物组合物和这类化合物在药物中的应用、尤其是在治疗病毒性疾病中的应用。特别地,所述的化合物是参与病毒复制的人免疫缺陷病毒逆转录酶的抑制剂。因此,本发明的化合物可以有利地用作人免疫缺陷病毒(HIV)介导的疾病的治疗剂。

10 获得性免疫缺陷综合征(AIDS)疾病是由不同反转录病毒、人免疫缺陷病毒 1 型(HIV-1)或 2 型(HIV-2)感染的最终结果。已经将病毒生命周期中的几个关键点鉴定为治疗性干预的可能靶物。抑制它们中之一、即抑制病毒 RNA 转录成 DNA(由逆转录酶 RT 控制)提供了治疗 AIDS 中所用的大量目前的治疗法。抑制逆转录酶为用 3'-叠氮基-3'-脱氧胸苷(AZT)治疗 HIV 感染提供了第一种形式。
15 式。从此以后开始使用几种抑制剂,广泛形成两类:核苷类似物和非核苷。作为后者的实例,已经发现某些苯并噁嗪酮、例如依法韦仑用于抑制 HIV RT。然而,耐受目前 RT 抑制剂的病毒株的出现是一个持久的难题。因此,开发有效抗耐受性株的化合物是重要目标。

文献中已经描述了吡唑衍生物具有不同的应用(例如农业化学或治疗应
20 激相关性疾病)。

EP 0 627 423 中描述了吡唑衍生物及其作为农业园艺杀菌剂的应用。

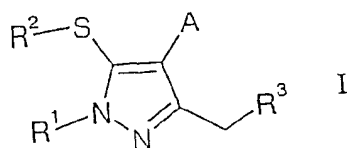
US 6,005,109 中描述了吡唑衍生物及其在治疗应激相关性疾病中的应用。

US 5,786,302 中描述了吡唑衍生物及其作为除草剂的应用。

25 本发明的目的是提供属于参与病毒复制的人免疫缺陷病毒逆转录酶(HIV RT)的有效抑制剂且由此表现出能够有效地作为抗病毒药的潜力的吡唑化合物。

该目的可以使用通式 I 的化合物、通式 I 化合物的醚类和上述化合物的药

物上可接受的盐来实现, 其中通式 I 化合物的结构式如下:



5

其中

R^1 是烷基或取代的烷基;

R^2 是芳基或取代的芳基;

- 10 R^3 是羟基、氨基、叠氮基、羟基- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-磺酰基-氨基或式-X- $C(=O)$ -Z 的基团,

其中 X 代表 NR''' 、O 或单键; 其中 R''' 是氢或 C_{1-4} -烷基, 且

其中 Z 是 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧或 $NR''R'''$; 其中 R'' 、 R''' 彼此独立为氢或 C_{1-4} -烷基;

- 15 A 表示烷基、取代的烷基、芳基-甲基、取代的芳基-甲基、芳基-甲氧基-甲基、取代的芳基-甲氧基-甲基、杂环基甲基、取代的杂环基-甲基、杂环基-甲氧基-甲基或取代的杂环基-甲氧基-甲基。

本文所用的术语"烷基"且如果对碳原子数没有具体指定则表示任选取代的含有 1—12 个碳原子的直链或支链烃残基, 诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一基、十二基, 包括它们的不同异构体。术语" C_{1-12} -烷基"表示如上述所定义的含有 1—12 个碳原子的直链或支链烃残基。术语" C_{1-7} -烷基"表示含有 1—7 个碳原子的直链或支链烃残基。使用" C_{1-4} -烷基"表示含有 1—4 个碳原子的直链或支链烃残基。

- 25 烷基的合适取代基是 1-6 个氟取代基或 1-3 个羟基取代基、优选 1-3 个氟取代基或 1-2 个羟基取代基且最优选 3 个氟取代基或 1 个羟基取代基。就一个以上取代基与烷基连接的情况而言, 这些取代基可以彼此相同或不同。

R^1 上的烷基优选是如上述所定义的含有 1—12 个碳原子的直链或支链

烃残基。更优选 R^1 上的烷基是含有 1—7 个碳原子的直链或支链烃残基。在另一个优选的实施方案中, R^1 上的烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。最优选 R^1 上的烷基是异丙基。

R^1 上取代的烷基优选是如上述所定义的被 1-6 个氟取代基取代的含有 1—12 个碳原子的直链或支链烃残基, 最优选三氟甲基。

取代基 A 上的烷基优选是如上述所定义的含有 1—12 个碳原子的直链或支链烃残基。 R^1 上更优选的烷基是含有 1—7 个碳原子的直链或支链烃残基。 R^1 上最优选的烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

取代基 A 上的取代的烷基优选是如上述所定义的被 1-3 个羟基取代的含有 1—12 个碳原子的直链或支链烃残基, 最优选羟基-甲基。

本文所用的术语"羟基- C_{1-4} -烷基"表示如上述所定义的被羟基取代的 C_{1-4} -烷基、优选 C_{1-2} -烷基。实例是羟基甲基、1-羟基乙基、2-羟基乙基、1-羟基丙基、2-羟基丙基、3-羟基丙基、1-羟基丁基、2-羟基丁基、3-羟基丁基、4-羟基丁基。

本文对取代基 R^3 所用的术语" C_{1-4} -烷基-磺酰基-氨基"表示例如甲磺酰胺、乙磺酰胺、丙磺酰胺或丁磺酰胺。 C_{1-4} -烷基-磺酰基-氨基的 NH-官能基也可被如上述所定义的 C_{1-4} -烷基、优选甲基或乙基烷基化。

本文所用的术语"烷氧基"表示直链或支链烷基-氧基, 其中"烷基"部分如上述所定义, 诸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基。本发明中更优选的烷氧基是甲氧基或乙氧基。

本文所用的式" $-X-C(=O)-Z$ "表示化学基团, 其中 X 代表 NR'''' 、O 或单键(其中 R'''' 是氢或 C_{1-4} -烷基); 且其中 Z 是 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基或 $NR''R'''$ (其中 R'' 、 R''' 彼此独立为氢或 C_{1-4} -烷基)。优选本文所用的式" $-X-C(=O)-Z$ "表示化学基团, 其中 X 代表 NR'''' 或 O(其中 R'''' 是氢或 C_{1-4} -烷基); 且其中 Z 是 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基或 $NR''R'''$ (其中 R'' 、 R''' 彼此独立为氢或 C_{1-4} -烷基)。更优选本文所用的式" $-X-C(=O)-Z$ "表示化学基团, 其中 X 代表 NR'''' 或 O(其中 R'''' 是氢或 C_{1-4} -烷基); 且其中 Z 是 $NR''R'''$ (其中 R'' 、 R''' 彼此独立为氢或 C_{1-4} -烷

基)。最优选本文所用的式"-X-C(=O)-Z"表示化学基团,其中X代表O(其中R'"是氢或C₁₋₄-烷基);且其中Z是NR"R'"(其中R"、R'"彼此独立为氢或C₁₋₄-烷基)。式"-X-C(=O)-Z"的化学基团的实例是氨基-羰基-氧基、甲基-氨基-羰基-氧基、二-甲基-氨基-羰基-氧基、氨基-羰基-氨基、甲基-氨基-羰基-氨基、二-甲基-氨基-羰基-氨基、氨基-羰基-(甲基)-氨基、甲基-氨基-羰基-(甲基)-氨基、二甲基-氨基-羰基-(甲基)-氨基、甲氧基-羰基-氨基、甲氧基-羰基(甲基)-氨基、乙氧基-羰基-氨基或乙氧基-羰基-(甲基)-氨基。

本文所用的术语"芳基"表示任选取代的苯基和萘基,两者均可以任选苯并稠合到任选取代的饱和、部分不饱和或芳香单环、二环或三环杂环或碳环、例如稠合到环己基或环戊基。优选本文所用的术语"芳基"表示任选取代的苯基。

芳基(优选苯基)的合适的取代基可以选自1-5个取代基,这些取代基选自C₁₋₄-烷基、取代的C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-烷硫基、氟、氯、溴和氰基;其中取代的C₁₋₄-烷基指的是被1-3个选自羟基、C₁₋₄-烷氧基、CONH₂、NRR'的取代基取代的C₁₋₄-烷基且其中R和R'彼此独立为氢、C₁₋₄-烷基或-C(=O)CH₃。

就一个以上取代基与芳基连接的情况而言,这些取代基可以彼此相同或不同。

R²上的芳基是未被取代或被合适的取代基取代的苯基或萘基(优选苯基),所述的取代基选自1-5个取代基,优选1-4个取代基,更优选1-3个取代基,这些取代基选自C₁₋₄-烷基(优选C₁₋₂-烷基)、取代的C₁₋₄-烷基(优选取代的C₁₋₂-烷基)、C₁₋₄-烷氧基(优选C₁₋₂-烷氧基)、C₁₋₄-烷硫基(优选C₁₋₂-烷硫基)、氟、氯、溴和氰基;其中取代的C₁₋₄-烷基(优选取代的C₁₋₂-烷基)指的是被1-3个取代基(优选1-2个取代基、更优选1个取代基)取代的C₁₋₄-烷基(优选C₁₋₂-烷基),所述的取代基选自羟基、C₁₋₄-烷氧基(优选C₁₋₂-烷氧基)、CONH₂和NRR';且其中R和R'彼此独立为氢、C₁₋₄-烷基(优选C₁₋₂-烷基)或-C(=O)CH₃。就一个以上取代基与芳基连接的情况而言,这些取代基可以彼此相同或不同。苯基的优选取代基是1-5个取代基(更优选1-3个取代基),这些取代基选自C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-烷硫基、氟、氯、溴和氰基(更优选氟、氯、溴和氰基)。

苯基的最优选的取代基是 1-5 个取代基(更优选 1-3 个取代基), 这些取代基选自氯和氰基。取代的芳基的实例是 2-甲基-苯基、3-甲基-苯基、4-甲基-苯基、2-乙基-苯基、3-乙基-苯基、4-乙基-苯基、2,3-二甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2,5-二甲基苯基、2,6-二甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、3,6-二甲基苯基、2,4,6-三甲基苯基、3,4,5-三甲基苯基、2,3,4-三甲基苯基、2,4,5-三甲基苯基、2-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、2,3-二甲氧基-苯基、2,4-二甲氧基-苯基、2,5-二甲氧基-苯基、2,6-二甲氧基-苯基、3,4-二甲氧基-苯基、3,5-二甲氧基-苯基、3,6-二甲氧基-苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,3-二氟苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2,6-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,6-二氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、2,6-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、3,6-二氯苯基、2,4,6-三氯苯基、3,4,5-三氯苯基、2,3,4-三氯苯基、2,4,5-三氯苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、2,3-二溴苯基、2,4-二溴苯基、2,5-二溴苯基、2,6-二溴苯基、3,4-二溴苯基、3,5-二溴苯基、3,6-二溴苯基、2-氰基-苯基、3-氰基-苯基、4-氰基-苯基、2,3-二-氰基-苯基、2,4-二-氰基-苯基、2,5-二-氰基-苯基、2,6-二-氰基-苯基、3,4-二-氰基-苯基、3,5-二-氰基-苯基、3,6-二-氰基-苯基、2-(羟基甲基)苯基、3-(羟基甲基)苯基、4-(羟基甲基)苯基、2-氯-4-氟苯基、2-氯-6-甲基-苯基、3-氯-5-溴-苯基、3-氯-5-丙基-苯基、3-氯-5-甲基-苯基、3-氯-5-乙基-苯基、3-氯-5-(羟基甲基)苯基、3-氯-5-氰基-苯基、3-氯-5-(1,2-丙二醇)-苯基或 2-萘基。 R^2 上芳基的优选实例是 2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、2,6-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、3,6-二氯苯基、2,4,6-三氯苯基、3,4,5-三氯苯基、2,3,4-三氯苯基、2,4,5-三氯苯基。 R^2 上芳基的更优选实例是 3,5-二氯苯基。

25 取代基 A 的芳基-甲基上的芳基如上述所定义, 优选苯基。

取代基 A 的取代的芳基-甲基上取代的芳基如上述所定义, 其中合适的取代基选自 1-5 个取代基, 优选 1-4 个取代基, 更优选 1-3 个取代基, 这些取代基选自 C_{1-4} -烷氧基(优选 C_{1-2} -烷基)、氟、氯和溴。就一个以上取代基与芳基

连接的情况而言,这些取代基可以彼此相同或不同。取代的芳基-甲基上取代的芳基的实例优选是2-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、2,3-二甲氧基-苯基、2,4-二甲氧基-苯基、2,5-二甲氧基-苯基、2,6-二甲氧基-苯基、3,4-二甲氧基-苯基、3,5-二甲氧基-苯基、3,6-二甲氧基-苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,3-二氟苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2,6-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基或3,6-二氟苯基。

取代基A的芳基-甲氧基-甲基上的芳基如上述所定义,优选苯基。

取代基A的取代的芳基-甲氧基-甲基上取代的芳基如上述所定义,其中合适的取代基选自1—5个取代基、优选1-4个取代基,更优选1-3个取代基,这些取代基选自C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-烷硫基、C₁₋₄-烷基氨基、羟基、氰基、氨基、巯基、氟、氯和溴。就一个以上取代基与芳基连接的情况而言,这些取代基可以彼此相同或不同。取代的取代的芳基-甲氧基-甲基上取代的芳基的实例是2-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、2,3-二甲氧基-苯基、2,4-二甲氧基-苯基、2,5-二甲氧基-苯基、2,6-二甲氧基-苯基、3,4-二甲氧基-苯基、3,5-二甲氧基-苯基、3,6-二甲氧基-苯基、2-氰基-苯基、3-氰基-苯基、4-氰基-苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,3-二氟苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2,6-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基或3,6-二氟苯基。

本文所用的术语"杂环基"表示含有1、2、3或4个、优选1、2或3个选自氮、氧和硫的杂原子的芳香或非芳香单环或二环杂环系。杂环基的实例是2-呋喃基、3-呋喃基、1-吡咯基、2-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、1-咪唑基、2-咪唑基或3-咪唑基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、2-噻吩基、3-噻吩基、[1,3,4]噻二唑-2-基、[1,3,4]噻二唑-5-基或四氢-吡喃-4-基、哌啶-2-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、吡咯烷-3-基、吡咯烷-4-基、吡咯烷-5-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基或嘧啶-6-基。

杂环基合适的取代基可以选自1、2、3、或4个(如果是化学上可能的)、优选1或2个选自C₁₋₄-烷基(优选C₁₋₂-烷基)、C₁₋₄-烷氧基(优选C₁₋₂-烷氧基)、C₁₋₄-烷硫基(优选C₁₋₂-烷硫基)、C₁₋₄-烷基氨基(优选C₁₋₂-烷基氨基)、

羟基、氰基、氨基、巯基、氟、氯和溴的取代基。

就一个以上取代基与芳基连接的情况而言, 这些取代基可以彼此相同或不同。

取代基 A 的杂环基-甲基或杂环基-甲氧基-甲基上的杂环基如上述所定义, 优选 1-呋喃基、2-呋喃基、1-吡咯基、2-吡咯基、1-噻吩基、2-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基, 更优选 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基或嘧啶-6-基。杂环基-甲基或杂环基-甲氧基-甲基上优选的杂环基是吡啶基, 最优选 4-吡啶基。

取代基 A 的取代的杂环基-甲基或取代的杂环基-甲氧基-甲基上的取代的杂环基如上述所定义。杂环基的合适的取代基选自 1、2、3、或 4 个取代基, 优选 1、2、或 3 个取代基, 更优选 1 或 2 个取代基, 且最优选 1 个取代基, 其中这些取代基选自 C₁₋₄-烷基 (优选 C₁₋₂-烷基)、C₁₋₄-烷氧基 (优选 C₁₋₂-烷氧基)、C₁₋₄-烷硫基 (优选 C₁₋₂-烷硫基)、C₁₋₄-烷基氨基 (优选 C₁₋₂-烷基氨基)、羟基、氰基、氨基、巯基、氟、氯和溴。杂环基的优选取代基选自 1、2、3、或 4 个取代基, 优选 1、2、或 3 个取代基, 更优选 1 或 2 个取代基, 且最优选 1 个取代基, 其中这些取代基选自 1-4 个选自 C₁₋₄-烷基、氟、氯和溴的取代基。杂环基更优选的取代基选自 1、2、3、或 4 个取代基, 优选 1、2、或 3 个取代基, 更优选 1 或 2 个取代基, 且最优选 1 个取代基, 其中这些取代基选自 C₁₋₄-烷基和溴。取代的杂环基的实例是 2-甲基-吡啶基、3-甲基-吡啶基、4-甲基-吡啶基、2,3-二甲基吡啶基、2,4-二甲基吡啶基、2,5-二甲基吡啶基、2,6-二甲基吡啶基、3,4-二甲基吡啶基、3,5-二甲基吡啶基、3,6-二甲基吡啶基、2-甲氧基-吡啶基、3-甲氧基-吡啶基、4-甲氧基-吡啶基、2,3-二甲氧基-吡啶基、2,4-二甲氧基-吡啶基、2,5-二甲氧基-吡啶基、2,6-二甲氧基-吡啶基、3,4-二甲氧基-吡啶基、3,5-二甲氧基-吡啶基、3,6-二甲氧基-吡啶基、2-氟-吡啶基、3-氟-吡啶基、4-氟-吡啶基、2,3-二氟-吡啶基、2,4-二氟-吡啶基、2,5-二氟-吡啶基、2,6-二氟-吡啶基、3,4-二氟-吡啶基、3,5-二氟-吡啶基、3,6-二氟-吡啶基、2-氯-吡啶基、3-氯-吡啶基、4-氯-吡啶基、2,3-二氯-吡啶基、2,4-二氯-吡啶基、2,5-二氯-吡啶基、2,6-二氯-吡啶基、3,4-二氯-吡啶基、3,5-二氯-吡啶基、3,6-

二氯-吡啶基、2-溴-吡啶基、3-溴-吡啶基、4-溴-吡啶基、2,3-二溴-吡啶基、2,4-二溴-吡啶基、2,5-二溴-吡啶基、2,6-二溴-吡啶基、3,4-二溴-吡啶基、3,5-二溴-吡啶基、3,6-二溴-吡啶基、5-溴-2-甲基-嘧啶-4-基、2-溴-5-甲基-嘧啶-4-基、5-溴-6-甲基-嘧啶-4-基、6-溴-2-甲基-嘧啶-4-基、6-溴-5-甲基-嘧啶-4-基、5-溴-嘧啶-4-基、5-甲基-嘧啶-4-基、2-溴-嘧啶-4-基、2-甲基-嘧啶-4-基、6-溴-嘧啶-4-基或6-甲基-嘧啶-4-基。就对“取代的杂环基”提及的全部实例而言，这些取代基可以位于任意化学上可能的位置上。例如甲基吡啶基指的是该甲基取代基可以连接在2-吡啶基的3、4、5或6位上或位于3-吡啶基的2、4、5或6位上或4-吡啶基的2、3、5或6位上。

可以用本身已知的保护基保护侧链上存在的任意官能（即活性）基，所述的保护基例如描述在《有机合成中的保护基》（Protective Groups in Organic Synthesis）第2版，T.W.Greene 和 P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, Ny, 1991 中。例如，可以用叔丁氧基羰基（BOC）或苄氧基羰基（Z）保护氨基。

酸性的通式 I 化合物可以与诸如碱金属氢氧化物、例如氢氧化钠和氢氧化钾、碱土金属氢氧化物、例如氢氧化钙、氢氧化钡和氢氧化镁等这样的碱形成药物上可接受的盐；酸性的通式 I 化合物可以与例如 N-乙基哌啶、二苄胺等这样的有机碱形成药物上可接受的盐。碱性的那些通式(I)化合物可以与无机酸、例如与诸如盐酸和氢溴酸这样的氢卤酸、硫酸、硝酸和磷酸等且与有机酸、例如乙酸、酒石酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、苹果酸、水杨酸、柠檬酸、甲磺酸和对甲苯磺酸等形成药物上可接受的盐。可以按照本领域中公知的方法形成和分离这类盐。

本发明的优选实施方案是通式 I 的新化合物、通式 I 化合物的醚类和上述化合物的药物上可接受的盐，其中

R^1 是 C_{1-12} -烷基或被 1-6 个氟取代的 C_{1-12} -烷基；

优选其中：

R^1 是 C_{1-12} -烷基；

更优选其中：

R^1 是 C_{1-7} -烷基;

最优选其中:

R^1 是 C_{1-4} -烷基;

R^2 是芳基或取代的芳基,

- 5 其中取代的芳基指的是被 1-5 个选自 C_{1-4} -烷基、取代的 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -烷硫基、氟、氯、溴和氰基的取代基取代的芳基; 且其中取代的 C_{1-4} -烷基指的是被 1-3 个选自羟基、 C_{1-4} -烷氧基、 $CONH_2$ 和 NRR' 的取代基取代的 C_{1-4} -烷基,

其中 R 和 R' 彼此独立为氢、 C_{1-4} -烷基或 $-C(=O)CH_3$;

- 9) 优选其中:

R^2 是苯基或取代的苯基,

其中取代的苯基指的是被 1-5 个选自 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -烷硫基、氟、氯、溴和氰基的取代基取代的苯基;

更优选其中:

- 15 R^2 是取代的苯基,

其中取代的苯基指的是被 1-5 个选自氟、氯、溴和氰基的取代基取代的苯基;

最优选其中:

R^2 是取代的苯基,

- 9) 其中取代的苯基指的是被 1-3 个选自氟、氯、溴和氰基的取代基取代的苯基;

R^3 是羟基、氨基、叠氮基、羟基- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-磺酰基-氨基或式- $X-C(=O)-Z$ 的基团,

其中 X 代表 NR''' 、 O 或单键; 其中 R''' 是氢或 C_{1-4} -烷基, 且

- 25 其中 Z 是 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基或 $NR''R'''$; 其中 R'' 、 R''' 彼此独立为氢或 C_{1-4} -烷基;

优选其中:

R^3 是羟基、氨基、叠氮基、 C_{1-4} -烷基-磺酰基-氨基或式- $X-C(=O)-Z$ 的基团,

其中 X 代表 NR^{'''}、或 O; 其中 R^{'''}是氢或 C₁₋₄-烷基, 且

其中 Z 是 C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷氧基或 NR^{''}R^{'''}; 其中 R^{''}、R^{'''}彼此独立为氢或 C₁₋₄-烷基;

更优选其中:

- 5 R³ 是羟基或式-X-C(=O)-Z 的基团,

其中 X 代表 NR^{'''}、或 O; 其中 R^{'''}是氢或 C₁₋₄-烷基, 且

其中 Z 是 NR^{''}R^{'''}; 其中 R^{''}、R^{'''}彼此独立为氢或 C₁₋₄-烷基;

最优选其中:

R³ 是式-X-C(=O)-Z 的基团,

- 10 其中 X 代表 NR^{'''}、O 或单键; 其中 R^{'''}是氢或 C₁₋₄-烷基, 且

其中 Z 是 NR^{''}R^{'''}; 其中 R^{''}、R^{'''}彼此独立为氢或 C₁₋₄-烷基;

A 表示 C₁₋₁₂-烷基、羟基-甲基、芳基-甲基、取代的芳基甲基、芳基-甲氧基-甲基、取代的芳基-甲氧基-甲基、杂环基-甲基、取代的杂环基-甲基、杂环基甲氧基-甲基或取代的杂环基-甲氧基-甲基,

- 15 其中取代的芳基-甲基指的是被 1-5 个选自 C₁₋₄-烷氧基、氟、氯和溴的取代基取代的芳基, 且

其中取代的芳基-甲氧基-甲基指的是被 1-5 个取代基取代的芳基, 取代的杂环基-甲基或取代的杂环基-甲氧基-甲基指的是被 1-4 个取代基取代的杂环基, 所述的取代基选自 C₁₋₄-烷基、C₁₋₄-烷氧基、C₁₋₄-烷硫基、C₁₋₄-烷氨基、羟基、氰基、氨基、巯基、氟、氯和溴;

- 20 基、氰基、氨基、巯基、氟、氯和溴;

优选其中:

A 表示杂环基-甲基、取代的杂环基-甲基或杂环基-甲氧基-甲基,

其中取代的杂环基-甲基指的是被 1-4 个选自 C₁₋₄-烷基、氟、氯和溴的取代基取代的杂环基;

- 25 更优选其中:

A 表示杂环基-甲基、取代的杂环基-甲基或杂环基-甲氧基-甲基,

其中取代的杂环基-甲基指的是被 1-2 个选自 C₁₋₄-烷基和溴的取代基取代的杂环基;

最优选其中：

A 表示杂环基-甲基。

本发明另一个优选的实施方案是通式 I 的新化合物、通式 I 化合物的醚类和上述化合物的药物上可接受的盐，其中：

5 R^1 是异丙基；

R^2 是取代的苯基；

其中取代的苯基指的是被 1-3 个选自氯和氰基的取代基取代的苯基；

R^3 是式-X-C(=O)-Z 的基团，

其中 X 代表 O；且

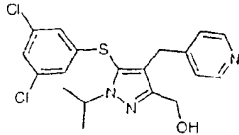
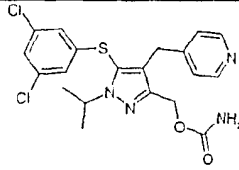
10 其中 Z 是 $NR''R'''$ ；其中 R'' 、 R''' 彼此独立为氢或 C_{1-4} -烷基；

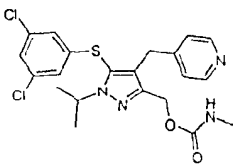
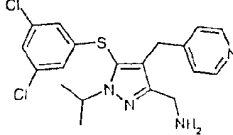
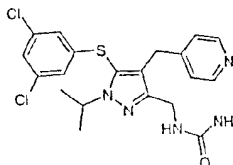
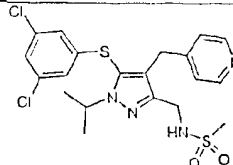
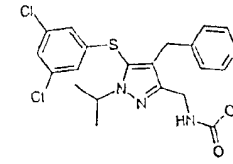
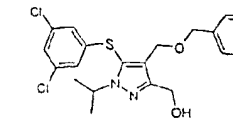
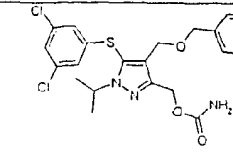
A 表示吡啶基-甲基。

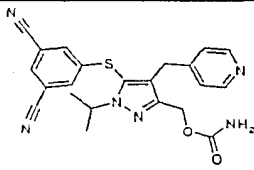
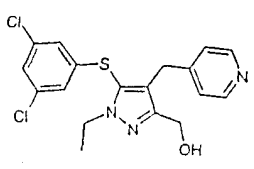
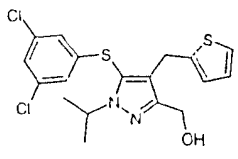
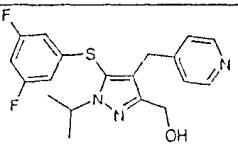
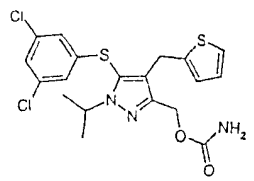
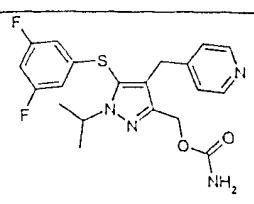
本发明的具体实施方案是表 1 中所列的通式 I 化合物及其醚类及其药物上可接受的盐：

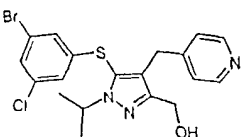
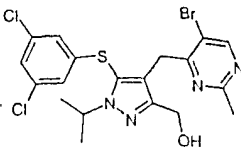
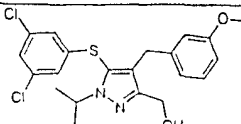
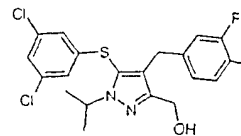
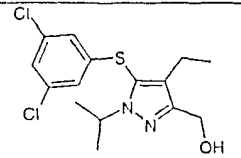
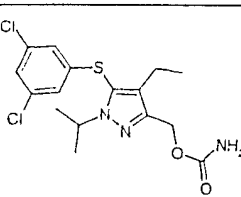
15

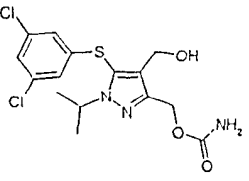
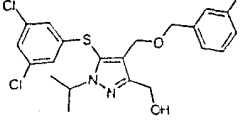
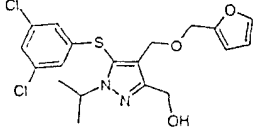
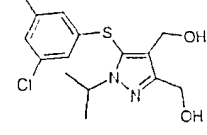
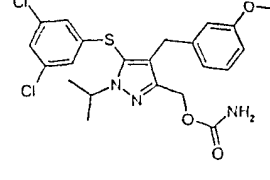
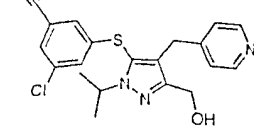
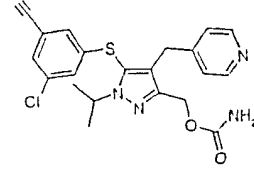
表 1

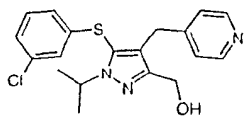
结构	系统名
	5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-甲醇
	氨基甲酸[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-基]甲酯

	甲基氨基甲酸[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-基]甲酯
	5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-甲胺
	1-[[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-基]甲基]脲
	N-[[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-基]甲基]甲磺酰胺
	[[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-基]甲基]氨基甲酸甲酯
	5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲氧基甲基]-1H-吡唑-3-甲醇
	氨基甲酸[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲氧基甲基]-1H-吡唑-3-基]甲酯

	氨基甲酸[5-(3,5-二氰基苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-基]甲酯
	5-(3,5-二氯苯硫基)-1-乙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-甲醇
	5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-(2-噻吩基)-1H-吡唑-3-甲醇
	5-(3,5-二氟苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-甲醇
	氨基甲酸[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-(2-噻吩基)-1H-吡唑-3-基]甲酯
	氨基甲酸[5-(3,5-二氟苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-基]甲酯

	5-(3-溴-5-氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-甲醇
	4-[(5-溴-2-甲基-4-嘧啶基)甲基]-5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-甲醇
	5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-(3-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-甲醇
	5-(3,5-二氯苯硫基)-4-(3,4-二氟苄基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-甲醇
	5-(3,5-二氯苯硫基)-4-乙基-1-异丙基-1H-吡唑-3-甲醇
	氨基甲酸[5-(3,5-二氯苯硫基)-4-乙基-1-异丙基-1H-吡唑-3-基]甲酯

	氨基甲酸[5-(3,5-二氯苯硫基)-4-(羟基甲基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-基]甲酯
	3-[[5-(3,5-二氯苯硫基)-3-(羟基甲基)-1-异丙基-1H-吡唑-4-基]甲氧基]苄腈
	5-(3,5-二氯苯硫基)-4-[(2-糠基氧基)甲基]-1-异丙基-1H-吡唑-3-甲醇
	5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-1H-吡唑-3,4-二甲醇
	氨基甲酸[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-(3-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-基]甲酯
	3-氯-5-[5-(羟基甲基)-2-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-2H-吡唑-3-基硫]苄腈
	氨基甲酸[5-(3-氯-5-氰基苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-基]甲酯



5-(3-氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-甲醇

可以通过下列试验方法证实通式I化合物在治疗由人免疫缺陷病毒(HIV)介导的疾病中的有用活性。

HIV-1 逆转录酶试验: 抑制剂 IC₅₀ 测定

- 5 使用总体积为 50 μ L 的纯化重组酶和聚(rA)/寡(dT)₁₆ 模板-引物在 96-孔微孔 filtermat NOB50 平板上进行 HIV-1 RT 试验。试验成分为 50 mM Tris/HCl、50 mM NaCl、1 mM EDTA、6mM MgCl₂、5uM dTTP、0.1 μ Ci[³H] dTTP、预退火至 2.5 μ g/ml 寡(dT)₁₆ 的 5 μ g/ml 聚(rA)和终浓度为 10% DMSO 的一系列浓度的抑制剂。通过添加 5 nM HIV-1 RT 启动反应并在 37 $^{\circ}$ C 下保温 30 分钟后通过添加 50 μ l 冰冷 20% TCA 使反应终止且使该体系在 4 $^{\circ}$ C 下沉淀 30 分钟。通过
- 10 对平板施加真空收集沉淀并因此用 2 x 200 μ l 的 10% TCA 和 2 x 200 μ l 70% 乙醇洗涤。最终干燥平板并在添加 15 μ l 闪烁液/孔后在 Wallac Microbeta 1450 上对放射性计数。通过将抑制%对 log₁₀ 抑制剂浓度绘图计算 IC₅₀。

15 抗病毒试验方法

- 使用对 Pauwels 等方法的改进方法评价抗-HIV 抗病毒活性{Pauwels 等, 1988,《病毒学方法杂志》(J Virol Methods) 20:309-321}。该方法基于化合物防止 HIV-感染的 T 类淋巴母细胞(MT4 细胞)发生由感染介导的细胞死亡的能力。将本试验的终点计算为化合物浓度, 在该浓度下培养物中细胞的存活
- 20 被保护了 50%(‘50%抑制浓度’,IC₅₀)。通过可溶性黄色 3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基四氮唑溴化物(MTT)及其还原成紫色的不溶性甲腈盐的摄取量来确定培养物中细胞的存活率。在增溶后, 使用分光光度法测定甲腈产物的量。

- 制备 MT4 细胞以使其以对数期生长且用 HIV 的 HXB2-株以总体积 200-
- 25 500 毫升、 0.0001 病毒感染单位/孔细胞的感染复数感染总计 2 x 10⁶ 个细胞。将细胞在 37 $^{\circ}$ C 下与病毒一起保温 1 小时, 此后除去病毒。然后用 pH 7.2 的 0.01 M 磷酸缓冲盐水洗涤细胞, 随后将其重新悬浮于培养基中以便与连续稀释的测试化合物一起在培养基中保温。所用的培养基为不含酚红、但补充了青霉

素、链霉素、L-谷氨酰胺和 10%胎牛血清(GM10)的 RPMI 1640。

将测试化合物制备成 2 mM 的二甲亚砜溶液(DMSO)。然后制备一式四份的连续稀释 2 倍的 GM10 并将 50 微升的量放置在 96 孔平板上, 最终纳摩尔浓度范围在 625-1.22。然后向各孔中加入 50 微升 GM10 和 3.5×10^4 感染细胞。

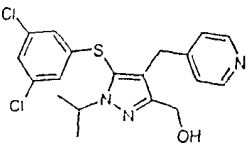
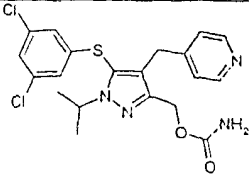
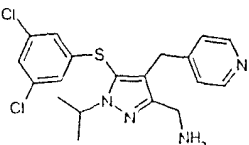
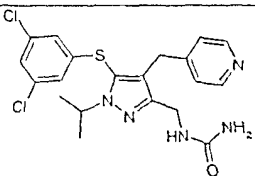
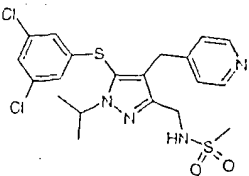
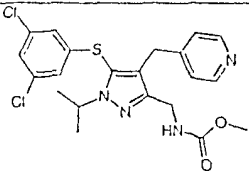
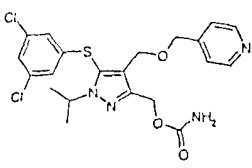
- 5 还制备了不含细胞(空白)、未感染细胞(100%存活率; 一式四份)和感染细胞但不含化合物(总体上为病毒介导的细胞死亡; 一式四份)的对照培养物。然后将培养物在 37°C 下和 5%CO₂ 加湿气中保温 5 天。

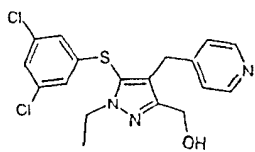
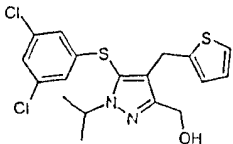
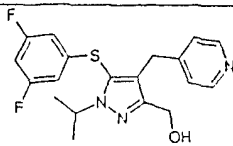
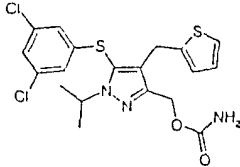
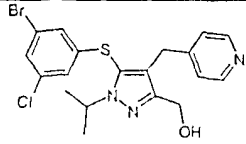
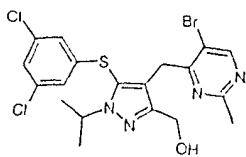
- 9 用 pH 7.2 的 0.01 M 磷酸缓冲盐水制备 5 mg/mL MTT 的新鲜溶液并向培养物中各加入 20 微升。此后进一步将培养物保温 2 小时。然后通过用移液管上下吸取并加入 170 微升的 Triton X-100 酸化异丙醇溶液(10% v/v Triton X-100 溶于浓 HCl 与异丙醇 1: 250 混合物所得到的溶液)使之混合。当通过进一步混合使甲臆沉淀完全溶解时, 在 540nm 和 690nm 波长处测定培养物逐滴吸收度(OD) (将 690nm 读数用作孔间假象的空白)。可以根据等式计算各处理的培养物的保护百分比:

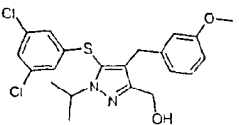
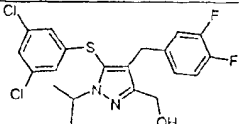
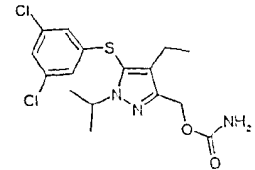
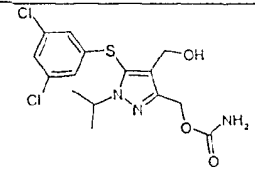
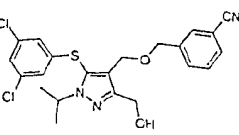
- 15 保护% =

$$\frac{(\text{OD 药物-处理的培养物}) - (\text{OD 未处理的病毒对照培养物})}{(\text{OD 未感染的培养物}) - (\text{OD 未处理的病毒对照培养物})} \times 100\%$$

- 9 在本试验中, 通式 I 化合物的 IC₅₀ 活性约为 0.5—约 5000 nM, 其中优选化合物具有的范围为约 0.5—约 750 nM、更优选约 0.5—300 nM 且最优选约 0.5—50 nM。

结构	RT IC ₅₀ /nM	HIV IC ₅₀ /nM
	62	1.3
	32	1
	714	7
	44	1
	7921	-
	525	-
	99	13

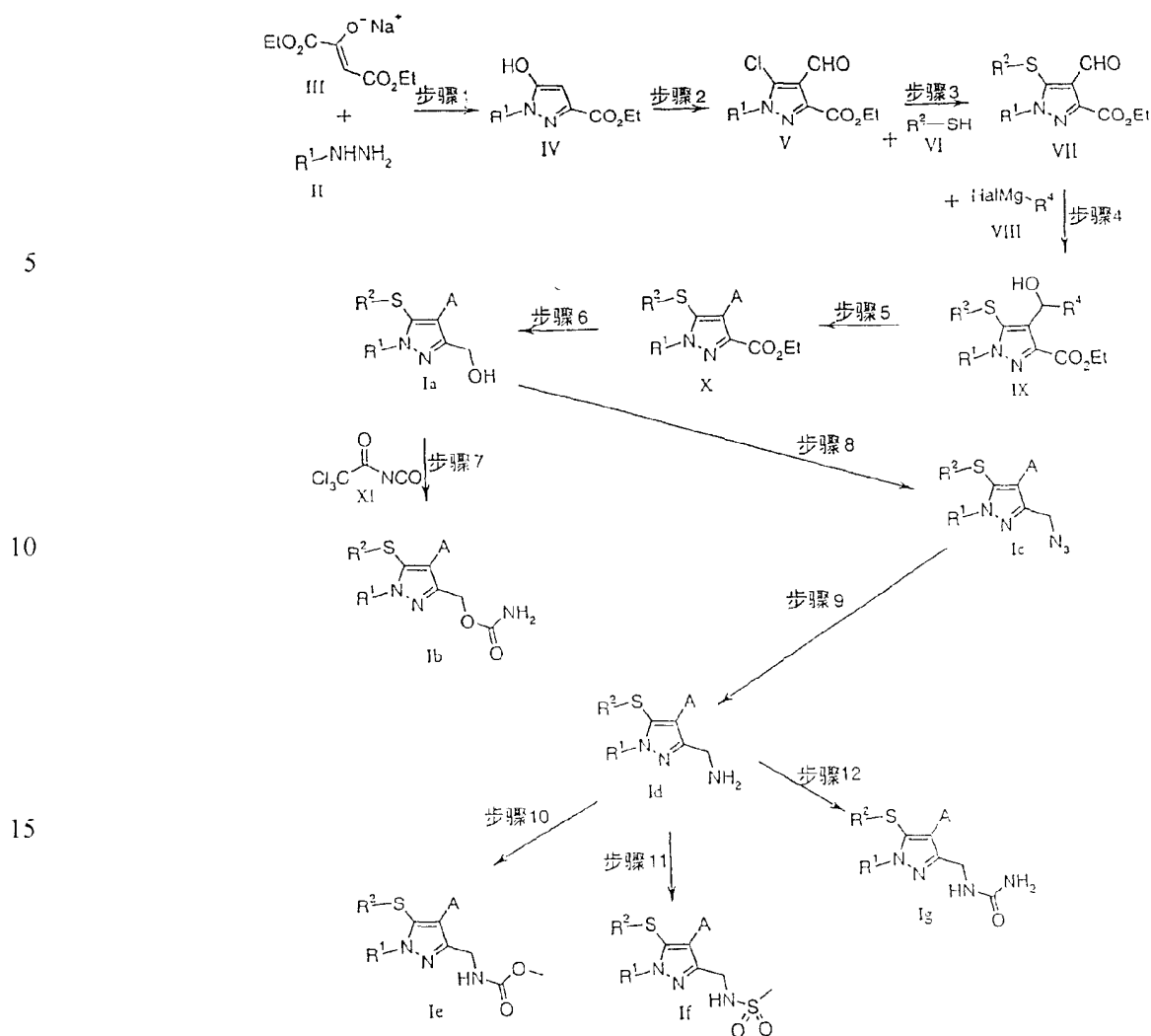
	183	30
	434	93
	206	6
	211	30
	31	3
	518	-

	51	38
	123	-
	61	-
	6304	-
	250	-

通式 I 化合物、其醚类及其药物上可接受的盐的制备方法和无论何时由这些方法制备的化合物也属于本发明的目的。

可以按照已知方法、例如下列反应流程中所示的方法制备本发明的化合物:

反应流程 1:



其中 R^1 和 R^2 如通式 I 中所述, A 表示如通式 I 中所述的芳基-甲基、取代的芳基-甲基、芳基-甲氧基-甲基、取代的芳基-甲氧基-甲基、杂环基-甲基或取代的杂环基-甲基, R^4 是如对通式 I 化合物所定义的杂环基或取代的杂环基且 Hal 代表氯、溴或碘。

在反应流程 1 中, 进行步骤 1, 即使通式 II 的肼衍生物与通式 III 的化合物(商购自 Aldrich 或 Fluka)反应而得到通式 IV 的吡唑衍生物。该反应易于在有例如乙酸这样的羧酸存在的适宜溶剂、诸如卤代烃(例如二氯甲烷或三氯甲烷)或烃(例如环己烷、甲基环己烷、萘烷、苯、甲苯、邻二甲苯、间二甲苯或对二甲苯)、优选甲苯中进行。此外, 该反应在室温—该反应混合物的沸腾温

度下、优选在约 50℃—约 150℃的反应温度下进行。

在该反应流程的步骤 2 中,用适宜的试剂使通式 IV 吡唑衍生物的 5-位羟基氯化 and 甲酰化。合适的试剂例如是(COCl)₂、SOCl₂或 POCl₃与 N,N-二甲基甲酰胺或 N-甲基甲酰胺的组合,从而得到通式 V 的 5-氯-4-甲酰基吡唑衍生物。该反应易于在诸如氮气或氩气这样的惰性气体环境中 and 室温—该反应混合物的沸腾温度下进行。优选该反应在有 POCl₃和 N,N-二甲基甲酰胺存在情况下的约 50℃—约 120℃的反应温度、更优选在约 90℃—约 110℃的反应温度下进行。

在该反应流程的步骤 3 中,使通式 V 的化合物与通式 VI 的硫醇衍生物(商购或可以按照从关于有机化学的教科书中得知的方法、例如来自 J. March (1992)《高级有机化学:反应、机理和结构》("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure")第 4 版 John Wiley & Sons 中的方法合成的试剂)反应而得到通式 VII 的吡唑衍生物。该反应在有碱、诸如 n-BuLi、氢化钠、三烷基胺(例如三甲胺或三乙胺)、碳酸钾、碳酸钠、碳酸镁、碳酸钙、优选碳酸钾存在的适宜溶剂中进行。此外,该反应易于在诸如氮气或氩气这样的惰性气体环境中 and 0℃—该反应混合物的沸腾温度的反应温度、优选在约 10℃—约 180℃的反应温度、更优选在 70℃—130℃的反应混合物的反应温度下进行。用于该反应的适宜溶剂是 THF 或极性溶剂,诸如二甲亚砜(DMSO)、二甲基乙酰胺或 N,N-二甲基甲酰胺(DMF),优选 DMF。

例如也可以按照下列方式衍生通式 VI 的硫醇衍生物:按照本领域中公知的方法、例如来自 J. March (1992)《高级有机化学:反应、机理和结构》("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure")第 4 版 John Wiley & Sons 中的方法将通式 VI 的商购溴-取代的硫醇衍生物转化成相应的氰基-取代的硫醇衍生物。

在该反应流程的步骤 4 中,用通式 VIII 的格氏试剂 R⁴MgHal 衍生通式 VII 的吡唑,其中 R⁴是如对通式 I 化合物定义的杂环基或取代的杂环基且 Hal 代表氯、溴或碘,优选氯(商购或按照关于有机化学的教科书、例如来自 J. March (1992)《高级有机化学:反应、机理和结构》("Advanced Organic

Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure") 第4版 John Wiley & Sons 中的方法合成), 从而得到通式 IX 的相应取代的羟基-甲基-吡唑衍生物。该衍生反应易于在惰性溶剂和约 10°C—约 60°C 的反应温度、优选 0°C—约 40°C 的反应温度、更优选在室温下进行, 其中所述惰性溶剂例如有: 醚类, 诸如四氢呋喃、乙醚、二丁醚、二噁烷、二甘醇二甲醚或所述溶剂的混合物, 优选四氢呋喃。一般来说, 该衍生反应也可以如关于有机化学的教科书、例如来自 J. March (1992)《高级有机化学: 反应、机理和结构》("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure") 第4版 John Wiley & Sons 中的方法进行。

9 在该反应流程的步骤 5 中, 将通式 IX 化合物的取代的羟基-甲基还原成相应的亚甲基而得到通式 X 的化合物。该反应用于在有溶于无机酸、诸如三氟乙酸(TFA)或路易斯酸、诸如 SnCl_4 的三烷基硅烷、诸如三甲基硅烷、三乙基硅烷或三丙基硅烷、优选三乙基硅烷存在的情况下进行(D. L. Comins 等在《四面体通讯》(Tet. Lett.), 1986,27,1869 中所述)。此外, 该反应在 0°C—15 80°C 的反应温度下、优选在约 5°C—约 50°C 的反应温度下进行。

该还原反应还可以在有 EP 0627423 中所述的 P_2I_4 存在的情况下进行。

还可以在有 NaI、 $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ 和 HBr 存在的情况下和如关于有机化学的教科书、例如来自 J. March (1992)《高级有机化学: 反应、机理和结构》("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure")第4版 John Wiley & Sons 中所述的方法使通式 IX 化合物上取代的羟基甲基发生还原反应。如果将羟基转化成离去基、诸如甲磺酸酯或磺酸酯、优选甲磺酸酯, 那么该反应可以在有 Zn 和乙酸存在的情况下进行(J. E. Lynch 等在《有机化学杂志》(J. Org. Chem.), 1997,62,9223-9228 中所述)。

在该反应流程的步骤 6 中, 将通式 X 化合物的羧酸酯基还原成羟基-甲基而得到相应的通式 Ia 的化合物。该反应在有还原剂、诸如氢化铝锂存在的情况下进行。优选通过在 0°C—室温的反应温度下和氮气环境中用还原剂在惰性溶剂中处理通式 X 的化合物来进行该反应, 其中所述的还原剂例如有 LiAlH_4 、 LiBH_4 、 $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ 、异- Bu_2AlH 或 Vitride[®], 所述的惰性溶剂诸如

有醚类，例如无水乙醚、THF 或二噁烷。更优选使用 LiAlH_4 和醚类进行该反应。

在该反应流程的步骤 7 中，例如使用通式 XI 的异氰酸三氯乙酯将通式 Ia 的吡唑衍生物的羟基-甲基官能基衍生成通式 Ib 的伯氨基甲酸酯。合适的是将通式 Ia 的吡唑衍生物溶于诸如二氯甲烷或氯仿这样的适宜有机溶剂并在 -10°C - 5°C 的反应温度下加入通式 XI 的异氰酸三氯乙酯试剂。该操作中包括使用碱、诸如碳酸钠或碳酸钾，随后使用步骤步骤进行纯化。本领域中其它已知的方法可以实现这种转化，诸如使用异氰酸氯磺酰酯或异氰酸三甲代甲硅烷基酯。

通式 Ib 化合物的氨基-官能基还可以被一或二烷基化而得到相应的 C_{1-4} -烷基取代的氨基官能基。按照关于有机化学的教科书、例如来自 J. March (1992) 《高级有机化学：反应、机理和结构》("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure") 第 4 版 John Wiley & Sons 中已知的方法进行该反应。

在该反应流程的步骤 8 中，例如使用标准步骤中的叠氮化钠或二苯基磷酰基氮化物、按照关于有机化学的教科书、例如来自 J. March (1992) 《高级有机化学：反应、机理和结构》("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure") 第 4 版 John Wiley & Sons 中已知的方法将通式 Ia 的吡唑衍生物的羟基-甲基官能基衍生成相应的通式 Ic 的叠氮基。

在该反应流程的步骤 9 中，将化合物 Ic 还原成相应的通式 Id 的伯胺。通过在适宜溶剂、诸如乙酸乙酯、甲醇或乙醇中用标准催化剂、诸如 10% 钨/碳或使用三烷基膦或芳基膦(例如三甲膦、三乙膦或三苯膦)进行氢化进行获得通式 Id 的伯胺的还原反应。

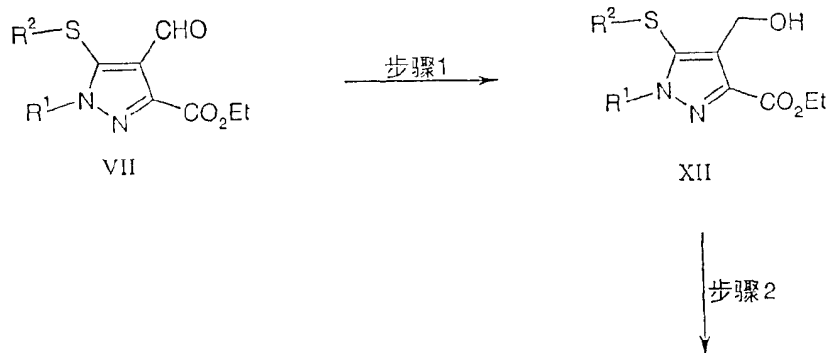
在该反应流程的步骤 10、11 和 12 中，按照关于有机化学的教科书、例如来自 J. March (1992) 《高级有机化学：反应、机理和结构》("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure") 第 4 版 John Wiley & Sons 中已知的方法使通式 Id 化合物上的伯胺官能基酰化、磺酰化或使之与异氰酸酯反应而得到相应的通式 Ie、If 和 Ig 的化合物。这些反应属于使用许多试剂

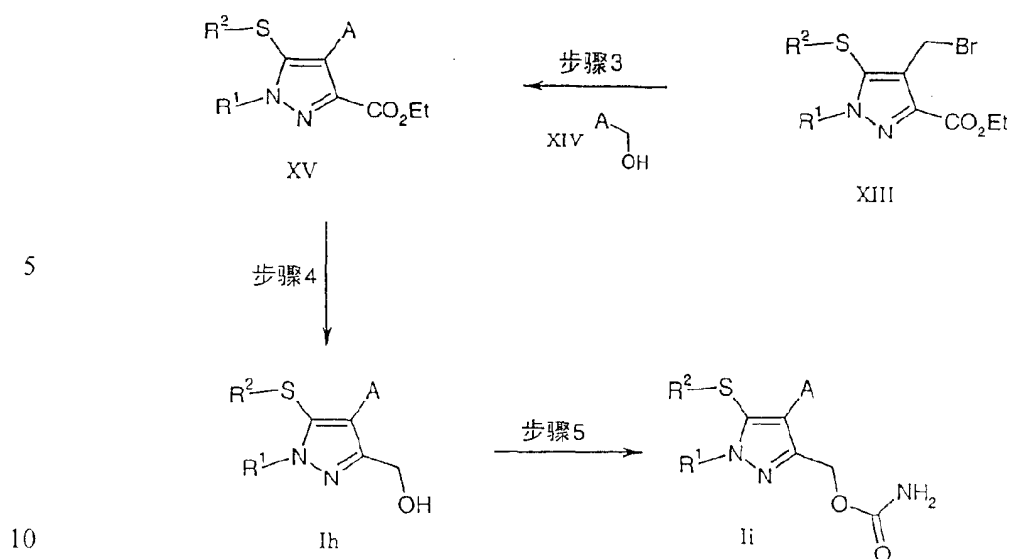
组合的标准反应。在室温下和有胺(例如三甲胺或三乙胺, 优选三乙胺)和作为溶剂的二氯甲烷存在的情况下使用酰基氯或其它活化的羰基化合物、诸如活化的羧酸、例如使用氯原酸 C_{1-4} -烷基酯(例如氯原酸甲酯)进行酰化(步骤 10)。在室温下使用磺酰氯(例如 C_{1-4} -烷基磺酰氯, 诸如甲磺酰氯)和碱、诸如三乙胺、N-甲基吗啉或 N-乙基吗啉和作为溶剂的二氯甲烷进行磺酰化反应(步骤 11)。进行与异氰酸酯的反应(步骤 12), 即如步骤 7 所述使通式 Id 的化合物与通式 XI 的异氰酸三氯乙酰酯反应而得到通式 Ig 的化合物。还可以使通式 Ig 化合物上的氨基-官能基一或二烷基化而得到相应的 C_{1-4} -烷基取代的氨基官能基。按照关于有机化学的教科书、例如来自 J. March (1992)《高级有机化学: 反应、机理和结构》("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure") 第 4 版 John Wiley & Sons 中已知的方法进行该反应。

可以在本领域技术人员所公知的适宜溶剂、例如二氯甲烷、氯仿、二噁烷、二甲基甲酰胺或四氢呋喃中进行步骤 10、11 和 12 的反应。

可以用 C_{1-4} -烷基、优选甲基或乙基使通式 Ie、If 或 Ig 化合物上的 NH-官能基烷基化。按照关于有机化学的教科书、例如来自 J. March (1992)《高级有机化学: 反应、机理和结构》("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure") 第 4 版 John Wiley & Sons 中已知的方法进行该烷基化反应。

反应流程 2:





其中 R^1 和 R^2 如通式 I 中所述且其中 A 表示如通式 I 中所述的芳基-甲基、取代的芳基-甲基、芳基-甲氧基-甲基、取代的芳基甲氧基-甲基、杂环基-甲氧基-甲基或取代的杂环基-甲氧基-甲基。

在反应流程 2 中, 进行步骤 1, 即在有还原剂存在的情况下还原通式 VII 的醛而得到相应的通式 XII 的羟基-甲基衍生物。该反应中常用的还原剂优选是硼氢化钠或其它还原剂、诸如硼氢化锂、三乙酰氧基硼氢化钠、氢/催化剂或本领域中公知按照关于有机化学的教科书、例如来自 J. March (1992)《高级有机化学: 反应、机理和结构》("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure")第 4 版 John Wiley & Sons 中所述的方法使用的还原剂。该还原反应易于在有机溶剂中进行, 例如醇溶剂, 诸如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、辛醇或环己醇, 优选甲醇或乙醇; 或醚类, 诸如四氢呋喃、乙醚、二丁醚、二噁烷或二甘醇二甲醚或诸如甲醇和四氢呋喃或乙醇和四氢呋喃这样所述溶剂的混合物。该反应在约 -10°C 一约 60°C 的反应温度、优选在室温下进行。还可以如关于有机化学的教科书、例如来自 J. March (1992)《高级有机化学: 反应、机理和结构》("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure")第 4 版 John Wiley & Sons 中所述进行该还原反应。

在该反应流程的步骤 2 中, 按照从关于有机化学的教科书中得知方法的

标准步骤、例如来自 J. March (1992)《高级有机化学：反应、机理和结构》
("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure") 第 4
版 John Wiley & Sons 中所述的方法将通式 XII 化合物上的羟基-甲基官能基转
化成相应的通式 XIII 的溴-甲基衍生物。通式 XIII 的溴化物衍生物的可能的制
备方法通过在室温下和有三苯膦存在的二氯甲烷中使用四溴甲烷来进行。

在该反应流程的步骤 3 中，使通式 XIII 的溴化物与通式 XIV 的杂环基-
甲醇化合物反应而得到相应的通式 XV 的吡唑衍生物。该反应易于按照从关于有机化学的教科书中得知的方法、例如来自 J. March (1992)《高级有机化
学：反应、机理和结构》("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms,
and Structure") 第 4 版 John Wiley & Sons 中所述的方法进行。例如在约-10℃
—约 60℃的反应温度下、优选在室温下和有碱存在的的适宜溶剂中进行该反
应，其中所述的碱诸如有氢化钠、氢化锂、碳酸钾或三乙胺，所述的适宜溶
剂诸如有四氢呋喃(THF)或极性溶剂，如二甲亚砜(DMSO)、N,N-二甲基乙酰胺
或 N,N-二甲基甲酰胺(DMF),优选 DMF 或 THF。

在该反应流程的步骤 4 中，用适宜还原剂还原通式 XV 化合物上的羧乙
基官能基而得到相应的通式 Ih 的羟基-甲基衍生物。易于在 0℃—室温的反应
温度下和氮气环境中用还原剂在惰性溶剂中进行该反应，其中所述的还原剂
例如有 LiAlH_4 、 LiBH_4 、 $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ 、异- Bu_2AlH 或 Vitride[®]，所述的惰性
溶剂诸如有醚类，例如无水乙醚、THF 或二噁烷。优选在诸如 THF 这样的醚
中使用 LiAlH_4 进行该反应。随后加入氯化铵的溶液而得到通式 Ih 的化合物。
在该反应后，按照本领域中公知的方式处理该产物，例如用乙酸乙酯提取、用
无水硫酸镁干燥且最终蒸发有机溶剂。

在该反应流程的步骤 5 中，将通式 Ih 的羟基-甲基衍生物衍生成通式 Ii
的伯氨基甲酸酯。使用通式 XI 的异氰酸三氯乙酯如对反应流程 1 所述(步
骤 7)进行该反应。

还可以使通式 Ih 化合物的羟基官能基酰化而得到相应的通式 I 的化合
物，其中 $m=0$ ， $X=\text{O}$ 且 $Z=\text{C}_{1-4}$ -烷基。按照从关于有机化学的教科书中得知
的方法、例如来自 J. March (1992)《高级有机化学：反应、机理和结构》("Advanced

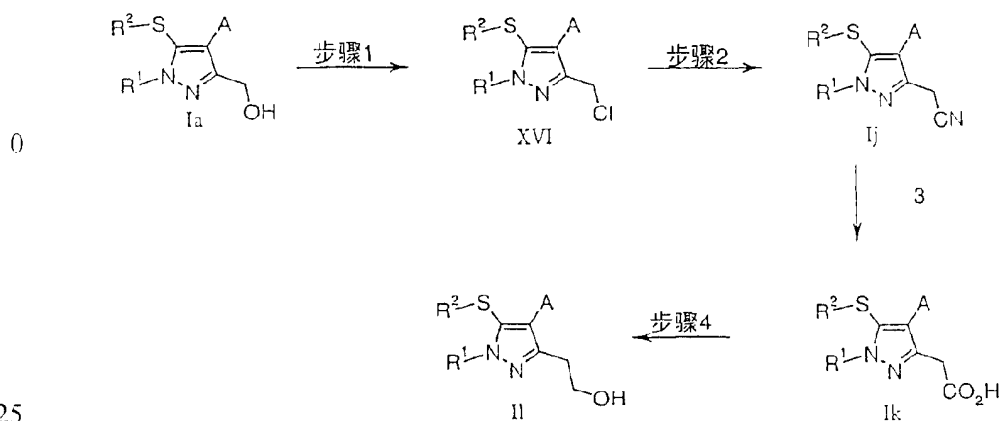
Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure")第4版 John Wiley & Sons 中所述的方法进行该反应。

还可以将通式 Ih 化合物的羟基官能基转化成相应的通式 I 的化合物, 其中 $m=0$, $X=O$ 且 $Z=C_{1-4}$ -烷氧基。按照从关于有机化学的教科书中得知的方法、
 5 例如来自 J. March (1992) 《高级有机化学: 反应、机理和结构》 ("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure")第4版 John Wiley & Sons 中所述的方法进行该反应。还可以使通式 Ii 化合物上的氨基-官能基一或二烷基化而得到相应的 C_{1-4} -烷基取代的氨基官能基。按照从关于有机化学的教科书中得知的方法、例如来自 J. March (1992) 《高级有机化学: 反应、机理
 10 和结构》 ("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure")第4版 John Wiley & Sons 中所述的方法进行该反应。

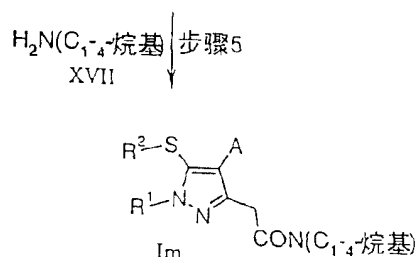
按照反应流程 1(步骤 8-12)中所述的方法使通式 Ih 的化合物反应且由此得到相应的吡唑衍生物, 其中 A 表示如通式 I 中所述的杂环基-甲氧基-甲基或取代的杂环基-甲氧基甲基。

15

反应流程 3:



5



其中 R^1 、 R^2 和 A 如对通式 I 中所述。

在反应流程 3 中, 进行步骤 1, 即按照从关于有机化学的教科书中得知的方法、例如来自 J. March (1992)《高级有机化学: 反应、机理和结构》("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure")第 4 版 John Wiley & Sons 中所述的方法使通式 Ia 的羟基甲基衍生物氯化而得到相应的通式 XVI 的氯甲基衍生物。该反应例如在有 SOCl_2 作为氯化剂存在的情况下进行。还可以按照从关于有机化学的教科书中得知的方法、例如来自 J. March (1992)《高级有机化学: 反应、机理和结构》("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure")第 4 版 John Wiley & Sons 中所述的方法将通式 Ia 的羟基甲基衍生物转化成相应的碘化物、溴化物、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯。

在该反应流程的步骤 2 中, 在有碘化钾和 DMF 存在的情况下按照从关于有机化学的教科书中得知的方法、例如来自 J. March (1992)《高级有机化学: 反应、机理和结构》("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure")第 4 版 John Wiley & Sons 中所述的方法使通式 XVI 的氯甲基衍生物与氰化钾反应而得到相应的通式 Ij 的氰基甲基衍生物。该反应也可以使用可选的溶剂、诸如 DMSO、丙酮、乙腈、乙醇(和其它醇类)/水混合物进行。可选的添加剂是 18-冠-6。

在该反应流程的步骤 3 中, 按照从关于有机化学的教科书中得知的方法、例如来自 J. March (1992)《高级有机化学: 反应、机理和结构》("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure")第 4 版 John Wiley & Sons 中所述的方法使通式 Ij 化合物上的氰基水解成相应的通式 Ik 的羧酸。该反应例如在有氢氧化钾和 1-甲氧基-2-羟基-乙烷存在的情况下进行。该反应也

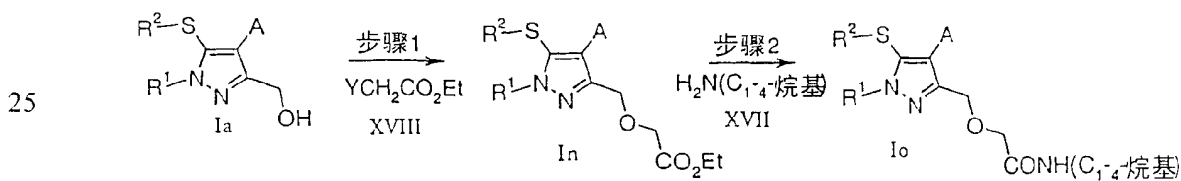
可以在氢氧化钠或无机酸中进行，而可选的溶剂有甲醇、乙醇、水或其混合物。

在该反应流程的步骤 4 中，使通式 Ik 的羧酸部分还原成相应的通式 II 的醇。在 0°C—室温的反应温度下按照从关于有机化学的教科书中得知的方法、
 5 例如来自 J. March (1992) 《高级有机化学：反应、机理和结构》 ("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure") 第 4 版 John Wiley & Sons 中所述的方法在有还原剂存在的惰性溶剂中进行该反应，其中所述的还原剂诸如有 BH_3 、 $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ 或 LiAlH_4 (均为商购)，所述的惰性溶剂诸如有醚类，例如无水乙醚、THF 或二噁烷。更优选该反应在有醚类存在的情况下
 10 使用 BH_3 进行。

在该反应流程的步骤 5 中，按照从关于有机化学的教科书中得知的方法、
 例如来自 J. March (1992) 《高级有机化学：反应、机理和结构》 ("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure") 第 4 版 John Wiley & Sons 中所述的方法用通式 XVII 的胺衍生通式 Ik 的羧酸而得到相应的通式 Im
 15 的酰胺。

式 Im 的酰胺的氨基-官能团也可以烷基化获得相应的 C_{1-4} 烷基取代的氨基官能团。按照从关于有机化学的教科书中得知的方法、例如来自 J. March (1992) 《高级有机化学：反应、机理和结构》 ("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure") 第 4 版 John Wiley & Sons 中所述的方法
 20 进行该反应。

反应流程 4:

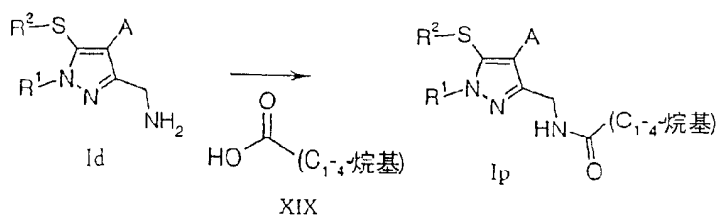


其中 R^1 、 R^2 和 A 如通式 I 中所述且 Y 表示离去基。

在反应流程 4 中, 进行步骤 1, 即按照从关于有机化学的教科书中得知的方法、例如来自 J. March (1992)《高级有机化学: 反应、机理和结构》("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure")第 4 版 John Wiley & Sons 中所述的方法用通式 XVIII 的化合物使通式 Ia 的羟基甲基衍生物烷基化, 其中 Y 表示离去基, 从而得到相应的通式 In 的醚。离去基例如是氯、溴、碘或甲磺酸酯(优选溴)。例如在有诸如氢化钠或碳酸钾这样的碱存在的情况下与通式 XVIII 的化合物进行该反应。

在该反应流程的步骤 2 中, 按照从关于有机化学的教科书中得知的方法、例如来自 J. March (1992)《高级有机化学: 反应、机理和结构》("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure")第 4 版 John Wiley & Sons 中所述的方法使通式 In 的酯水解成相应的羧酸且随后衍生而得到相应的通式 Io 的酰胺。例如可以与通式 XVII 或与氨进行该衍生反应。还可以使通式 Io 化合物上的氨基-官能基烷基化而得到相应的 C_{1-4} -烷基取代的氨基官能基。按照从关于有机化学的教科书中得知的方法、例如来自 J. March (1992)《高级有机化学: 反应、机理和结构》("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure")第 4 版 John Wiley & Sons 中所述的方法进行该反应。

0 反应流程 5:



25

其中 R^1 、 R^2 和 A 如通式 I 中所述。

在反应流程 5 中, 进行该反应, 即用通式 XIX 的羧酸(商购或按照本领域

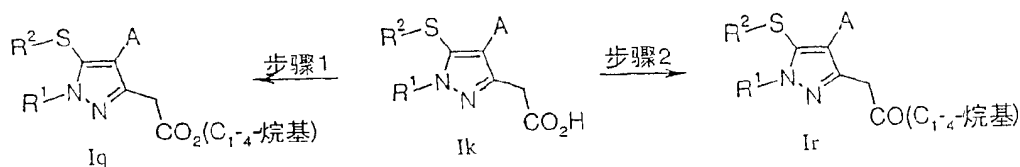
中公知的方法制备)衍生通式 Id 的伯胺而得到相应的通式 Ip 的酰胺。按照从关于有机化学的教科书中得知的方法、例如来自 J. March (1992)《高级有机化学: 反应、机理和结构》("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure") 第 4 版 John Wiley & Sons 中所述的方法进行该反应。

- 5 还可以用 C₁₋₄-烷基、优选甲基或乙基使通式 Ip 化合物上的 NH-官能基烷基化。按照从关于有机化学的教科书中得知的方法、例如来自 J. March (1992)《高级有机化学: 反应、机理和结构》("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure") 第 4 版 John Wiley & Sons 中所述的方法进行该烷基化反应。

10

反应流程 6:

15



其中 R¹、R² 和 A 如通式 I 中所述。

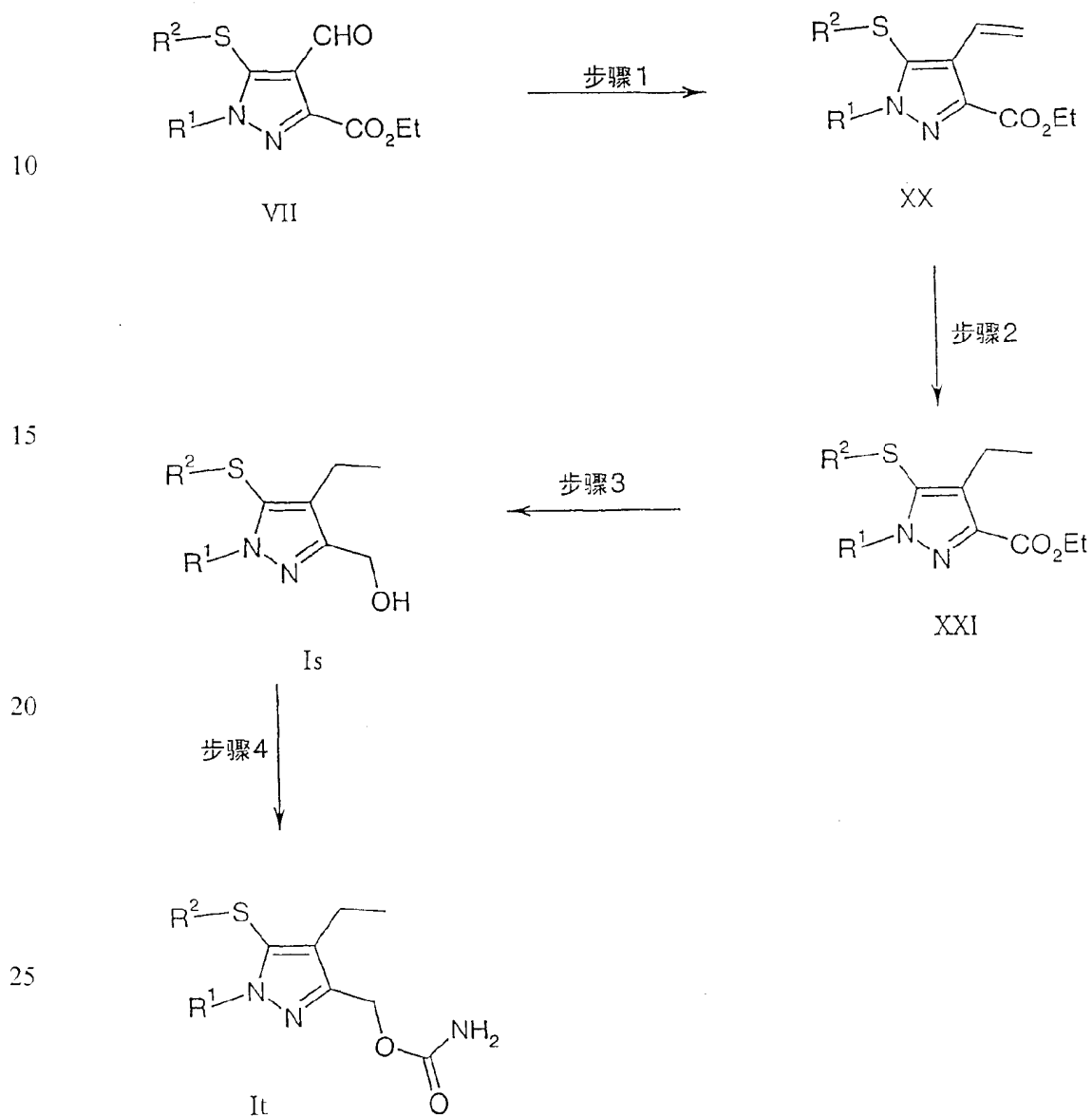
- 20 在反应流程 6 中, 进行步骤 1, 即使用 C₁₋₄-烷基、优选甲基或乙基使通式 Ik 化合物上的羧酸部分烷基化而得到通式 Iq 的化合物。按照从关于有机化学的教科书中得知的方法、例如来自 J. March (1992)《高级有机化学: 反应、机理和结构》("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure") 第 4 版 John Wiley & Sons 中所述的方法进行该反应。在一种更为优选的方式中, 使用活化的酸衍生物(例如酰基氯)和醇进行该酯化反应。

- 25 在该反应流程的步骤 2 中, 使用 C₁₋₄-烷基、优选甲基或乙基使通式 Ik 化合物上的羧酸部分烷基化而得到相应的通式 Ir 的 C₁₋₄-烷基-羰基-甲基取代的吡唑化合物。按照从关于有机化学的教科书中得知的方法、例如来自 J. March (1992)《高级有机化学: 反应、机理和结构》("Advanced Organic Chemistry:

Reactions, Mechanisms, and Structure") 第4版 John Wiley & Sons 中所述的方法进行该反应。

5

反应流程 7:



其中 R^1 和 R^2 如通式 I 中所述。

在反应流程 7 中, 进行步骤 1, 即通过 Wittig-Horner 反应使通式 VII 化合物上的醛官能基与通式 $(EtO)_2P(=O)(CH_3)$ 的磷酸二烷基酯反应。按照与文献中所述类似的方法在 $0^\circ\text{C} - 80^\circ\text{C}$ 的反应温度、优选在约 5°C 一约 50°C 的反应温度下和诸如氮气或氩气这样的惰性气体环境中和有强碱存在的有机溶剂中进行该反应, 其中所述的强碱诸如有 $n\text{-BuLi}$ 或优选氢化钠, 所述的有机溶剂例如有无水醚类, 诸如乙醚、二丁醚、二噁烷, 优选无水四氢呋喃。可以任选通过其它偶合反应、例如维悌希反应得到通式 Ic 的烯属化合物。

还可以与通式 $(EtO)_2P(=O)-C_{1-11}$ (烷基) 的磷酸二烷基酯(商购或按照本领域中公知的方法合成)进行 Wittig-Horner 反应。

在该反应的第二个步骤中, 使通式 XX 化合物的烯基氢化成相应的通式 XXI 化合物。按照与文献中所述类似的方法、例如在 $0^\circ\text{C} - 80^\circ\text{C}$ 的反应温度、优选在约 5°C 一约 50°C 的反应温度下和氢气环境中以及有氢化催化剂存在的适宜溶剂中进行该反应。氢气压力可以约为 0atm 一约 100atm 、优选约 0atm 一约 50atm 且最优选约 0atm 一约 20atm 。用于该反应的氢化催化剂可以是已知常用的催化剂之一、诸如贵金属(例如 Pt、Pd 或 Rh)/支持物、诸如活性炭或 Al_2O_3 或一般如关于有机化学的教科书 J. March (1992) 《高级有机化学: 反应、机理和结构》("Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure") 第 4 版 John Wiley & Sons 中所述。优选的氢化催化剂是 Pd/活性炭或阮内镍。用于氢化反应的适宜溶剂是有机溶剂, 诸如醇类(例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、辛醇或环己醇)、醚类(例如四氢呋喃、乙醚、二丁醚或二噁烷)、酮类(例如丙酮、丁酮或环己酮)、极性质子惰性溶剂、诸如二甲亚砜(DMSO)或二甲基乙酰胺、N, 酯类(例如乙酸乙酯)、卤代烃(例如二氯甲烷或三氯甲烷)、烃(例如环己烷、甲基环己烷、萘烷、苯、甲苯、邻二甲苯、间二甲苯或对二甲苯)或所述溶剂的混合物。优选的溶剂是酯, 最优选的溶剂是乙酸乙酯。

在该反应流程的步骤 3 中, 将通式 XXI 化合物上的羧酸酯基还原成羟基-甲基而得到相应的通式 Is 的化合物。该反应在有诸如氢化铝锂这样的还原剂

存在的情况下进行。优选通过在 0°C—室温的反应温度下和氮气环境中用还原剂在惰性溶剂中处理通式 XXI 的化合物来进行该反应，其中所述的还原剂例如有 LiAlH_4 、 LiBH_4 、 $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ 、异- Bu_2AlH 或 Vitride[®]，所述的惰性溶剂诸如有醚类，例如无水乙醚、THF 或二噁烷。更优选使用 LiAlH_4 和醚类进行该反应。

在该反应流程的步骤 4 中，例如使用通式 XI 的异氰酸三氯乙酰酯将通式 Is 吡唑衍生物上的羟基-甲基功能基衍生成通式 It 的伯氨基甲酸酯。适于将通式 Ia 的吡唑衍生物溶于诸如二氯甲烷或氯仿这样的适宜溶剂并在 -10°C—5°C 的反应温度下加入通式 XI 的异氰酸三氯乙酰酯试剂。该操作包括使用诸如碳酸钠或碳酸钾这样的碱、随后使用标准步骤纯化。本领域中公知的其它方法可以实现转化，诸如使用异氰酸氯磺酰酯或异氰酸三甲代甲硅烷基酯。

本发明的化合物和含有它们的药物组合物用作化疗剂、病毒复制抑制剂和免疫系统调节剂且可以用于治疗由人免疫缺陷病毒(HIV)介导的疾病、其它病毒性疾病、诸如反转录病毒感染(单独或与其它抗病毒与其它抗病毒药、诸如干扰素或其衍生物联用，诸如与聚乙二醇的缀合物 (conjugates))。

可以单独使用它们或将它们与其它治疗活性剂、例如免疫抑制剂、化疗剂、抗病毒药、抗生素、抗寄生虫药、消炎药、抗真菌药和/或抗血管过度增生药联用。

应理解本文涉及的治疗可以扩展至预防和治疗现存的疾病。本文所用的对疾病或疾患的治疗还包括预防、抑制、疾病或疾患或其临床症状、使其退化、逆转、减轻或缓解它们。本文所用的术语"受治疗者"指的是动物、包括人和其它哺乳动物。

在本说明书中"含有 (comprise)"指的是"包括 (include)"且"包含 (comprising)"指的是"包括 (including)"。

上述说明书，或下面的权利要求，或者附图中以具体形式或履行所公开的功能的手段或为获得所公开结果的方法或工艺表示的所公开的特征，如果合适，可以单独或以这类特征的组合方式利用以便以不同形式实施本发明。

本发明提供的吡唑衍生物可以与治疗惰性载体一起用作药物制剂形式的

药物。可以经肠道、诸如通过口服以片剂、包衣片、糖锭、硬胶囊和软胶囊、溶液、乳剂或混悬剂形式或经鼻部、例如以鼻部喷雾剂形式给予所述的药物制剂。还可以通过直肠、例如以栓剂形式或通过非肠道(例如经肌内、静脉内或皮下)、例如以注射液形式给予所述的药物制剂。

- 5 为了制备药物制剂，可以用治疗惰性的无机或有机载体配制所述的吡唑衍生物。因此，本发明还涉及药物的制备方法，该方法包括将本发明的通式 I 的化合物、其醚或其药物上可接受的盐与药物惰性载体制成格林给药剂型的步骤。

10 例如，可以将乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐用作这类片剂、包衣片、糖锭和硬胶囊用载体。

用于软胶囊的适宜载体例如是植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等。

15 用于制备注射液的适宜载体例如是水、盐水、醇类、多元醇、甘油、植物油等。天然或硬化油、蜡、脂肪、半固体或液体多元醇等是用于制备栓剂的适宜载体。还可以将本发明的药物制剂制成缓释制剂或其它合适的制剂。

所述的药物制剂还可以含有防腐剂、加溶剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、增甜剂、着色剂、调味剂、用于调节渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。

所述的药物制剂还可以含有其它诸如如上所述的那些治疗活性剂。

20 本发明提供的吡唑衍生物可以治疗免疫介导的疾患或疾病、病毒性疾病、细菌性疾病、寄生虫性疾病、炎症疾病、过度增生性血管疾病、肿瘤或癌症。

剂量可以在宽限内改变且当然在每种情况中需根据个体需要进行调节。

25 通常在单一疗法和/或联合疗法中给予约 0.01—约 100 mg/kg 体重/天的剂量水平，每天约 1—5 次。典型制剂含有约 5%—95%的活性化合物(w/w)。可以将每日剂量作为单剂量或分次剂量给药。

本发明提供的吡唑衍生物或其药物可以用于单一疗法和/或联合疗法，即该疗法可以与给予一种或多种其它治疗活性物质一起进行。当该疗法是联合疗法时，就给予本发明的吡唑衍生物而言，这类给药可以同时或依次进行。

因此, 本文所用的同时给药包括以组合或联合方式、共同或彼此前后的方式给予所述活性剂。

就属于已知化合物的原料而言, 它们中的某些可以商购自商品供应商。其它已知原料及其类似物可以通过本领域中众所周知的方法制备。下面提供了商购自商品供应商的化合物实例和合成其它化合物及其类似物的引用文献:

使用设定在 300 K 的探头温度在 Bruker DRX 400 MHz 分光计上记录描述的 NMR 光谱。

在使用 200°C 的源温度的 THERMOQUEST MAT95 S 上和电子撞击条件 (EI) 下记录由 "(M⁺; EI)" 表示的质谱。在下列机器之一上的电雾化电离光谱 (ESI) 条件下记录其它质谱:

a) THERMOQUEST SSQ 7000 [溶剂 0.085% TFA 的 90% 乙腈/水溶液; 流速 100 微升/分钟; 毛细管 250°C; 喷雾电压 5KV; 护套气 80 psi]; 或

b) LC-MS 系统(与质谱连接的液相色谱仪)

THERMOQUEST TSQ 7000 ELECTROSPRAY 或 MICROMASS PLATFORMELECTROSPRAY [溶剂 0.1% TFA 的水或 0.085% TFA 的 90% 乙腈/水或 0.085% TFA 的乙腈溶液]。

在下列实施例中, 所用的缩写具有下列含义:

min	分钟
h	小时
d	天
Vitride [®]	双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠 (Fluka)

下面的实施例用来举例说明本发明:

实施例 1

5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-甲醇

在 0℃下和氮气环境中用 154mg 5-(3,5-二氯-苯基硫烷基)-1-异丙基-4-吡啶-4-基甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯溶于 2ml 无水四氢呋喃所得到的溶液逐滴处理在 2ml 无水四氢呋喃中含有 0.4ml 氢化铝锂的溶液(1M 的 THF 溶液)。将该混合物在 0℃下搅拌 0.5 h, 然后用 0.012ml 水、0.012ml 的 2N 氢氧化钠溶液和 0.018ml 水处理。将该混合物在 0℃下搅拌 0.5 h; 过滤该混合物且然后除去溶剂。通过使用二氯甲烷/甲醇(1: 19)进行洗脱的硅胶急骤层析法纯化残余物而得到 90mg 的 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-甲醇、为白色树脂。质谱(ESI) m/z 408 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (DMSO) 1.30 (d, 6H), 3.90 (s, 2H), 4.55 (d, 2H), 4.72 (m, 1H), 5.30 (t, 1H), 6.85 (s, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 8.30 (d, 2H)。

如下制备原料 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯:

(A) 在 60℃下将在 80ml 丙酮中含有 15.01g 的胍基甲酸叔丁酯的溶液搅拌 2h。在减压条件下蒸发该混合物而得到 19.25g 的 N'-亚异丙基-胍甲酸叔丁酯、为白色固体, 将其不经进一步纯化而使用。

(B) 用 12g 的 5% Pt/C 催化剂处理在 100ml 甲醇中含有 19.25g 的 N'-亚异丙基-胍甲酸叔丁酯的溶液。然后在大气压下使该混合物氢化 15 h。随后通过 hyflo 过滤该混合物并除去溶剂而得到 16.77g 的 N'-异丙基胍甲酸叔丁酯、为无色油状物, 将其不经进一步纯化而使用。

(C) 在室温下将在 100ml 4N HCl 的乙酸乙酯溶液中含有 15.6g N'-异丙基-胍甲酸叔丁酯的溶液搅拌 15 h。然后蒸发该混合物而得到 13g 的异丙胍二盐酸盐, 将其不经进一步纯化而使用。

(D) 将在 150ml 水中含有 29g 异丙基胍二盐酸盐的溶液逐滴加入到搅拌的 41.7g 二乙基草乙酸钠盐溶于 300ml 乙酸和 150ml 甲苯所得到的溶液中。将该混合物在 140℃下加热 5 h。使该混合物冷却至室温且然后在减压条件下蒸发溶剂并将残余物与甲苯一起共沸。使残余物分配在二氯甲烷与水之间。用盐水洗涤二氯甲烷提取物、用无水硫酸镁干燥、过滤并在减压条件下蒸发。将残余物与乙醚一起研磨而得到白色固体, 然后将其过滤并用冷乙醚洗涤三

次且干燥至得到 11.1g 的 5-羟基-1-异丙基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯、为白色固体，将其不经进一步纯化而使用。

(E) 在 0℃下和氮气环境中将 8g 的 5-羟基-1-异丙基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯分次加入到 3.44ml 二甲基甲酰胺与 94ml 磷酰氯形成的混合物中。然后将该混合物在 100℃下加热 20 h。在减压条件下蒸发该混合物，将残余物倾入冰冷的饱和碳酸氢钠且然后用二氯甲烷提取三次。将合并的提取物用盐水洗涤、然后用无水硫酸镁干燥、过滤并蒸发至得到 9.1g 的 5-氯-4-甲酰基-异丙基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯、为淡棕色固体，将其不经进一步纯化而使用。质谱(ESI) m/z 245[M+H]⁺。

(F) 在室温下用 5.28g 3,5-二氯苯硫酚和 4.07g 碳酸钾处理在 10ml 无水二甲基甲酰胺含有 6g 5-氯-4-甲酰基-1-异丙基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯的溶液。然后将该混合物在 60℃下加热 1h，此后使该体系冷却至室温。在减压条件下除去溶剂并使残余物分配在二氯甲烷与水之间。用盐水洗涤有机提取物，然后用无水硫酸镁干燥、过滤并蒸发。通过使用乙醚/石油醚(1: 4—1: 3)洗脱的硅胶急骤层析法纯化残余物而得到 8.53g 的 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-甲酰基-1-异丙基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯、为黄色油状物。质谱(ESI) m/z 387 [M+H]⁺。

(G) 用 5%碳酸钠溶液处理 582mg 的 4-溴吡啶盐酸盐，然后用无水乙醚提取三次。随后用无水硫酸镁干燥合并的提取物、过滤并蒸发至得到无色油状物。在室温下和氮气环境中将该无色油状物溶于 3 ml 无水四氢呋喃且然后用 1.5ml 异丙基氯化镁(2M 的四氢呋喃溶液)处理。将该混合物在室温下搅拌 1.5 h 且然后用 5-(3,5-二氯苯基硫烷基)-4-甲酰基-1-异丙基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯溶于 3ml 无水四氢呋喃所得到的溶液处理。然后将该混合物搅拌 1 h。随后用水处理该混合物并用二氯甲烷提取三次。用盐水洗涤合并的提取物且然后用无水硫酸镁干燥、过滤并蒸发。通过使用乙醚/石油醚(1:1—2:1)洗脱的硅胶急骤层析法纯化残余物而得到 690mg 的 5-(3,5-二氯苯基硫烷基)-4-[(4-吡啶基)羟基甲基]-1-异丙基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯、为淡黄色油状物。质谱(ESI) m/z 466 [M+H]⁺。

(H) 在 80℃黑暗中的氮气环境下将在 5ml 无水甲苯中含有 660mg 四碘化

- 二磷的溶液加热 20 min。然后用 674mg 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-[(4-吡啶基)羟基甲基]-1-异丙基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯溶于 5ml 无水甲苯所得到的溶液逐滴处理该混合物。将该混合物在 80℃下搅拌 1 h 且然后使该体系冷却至室温。将该混合物用 10ml 的 10%亚硫酸氢钠溶液处理且然后在室温下搅拌 1 h。使该
- 5 混合物分配在乙酸乙酯与水之间、然后提取三次。用盐水洗涤合并的提取物、然后用无水硫酸镁干燥、过滤并蒸发。通过使用乙酸乙酯/石油醚(1:1—2: 1)洗脱的硅胶急骤层析法纯化残余物而得到 483mg 的 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯、为淡黄色树脂。质谱(ESI) m/z 450 $[M+H]^+$ 。

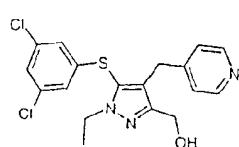
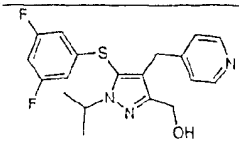
10

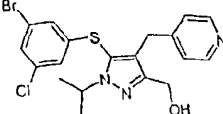
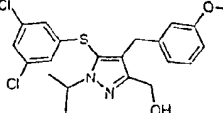
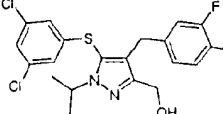
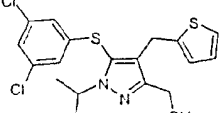
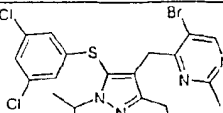
实施例 1a-1e

按照与实施例 1 中所述类似的方式制备表 2 中所示的化合物。

15

表 2

实施例	结构	MS (ES) (M+H) ⁺
1a		394.35
1b		376.36

1c		454.27
1d		437.22
1e		443 (M ⁺)
1f		413.27
1g		501.16

实施例 2

氨基甲酸[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-基]甲酯

- 在 0°C 下的氮气环境中搅拌在 3ml 无水二氯甲烷中含有 100mg 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-甲醇的溶液，同时逐滴加入 35μl 异氰酸三氯乙酰酯。将该混合物在 0°C 下搅拌 2 h。在减压条件下蒸发该混合物且然后在 0°C 下的氮气环境中用 2ml 甲醇、1ml 水和 100mg 碳酸钾

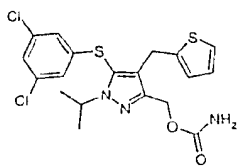
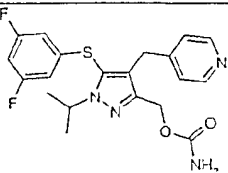
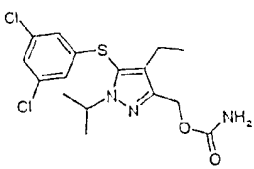
处理残余物。然后在室温下将该混合物搅拌 1 h。使该混合物分配在乙酸乙酯与水之间、然后用乙酸乙酯提取三次。将合并的提取物用盐水洗涤、然后用无水硫酸镁干燥、过滤并蒸发。通过使用甲醇/二氯甲烷(1: 49)洗脱的硅胶急骤层析法纯化残余物而得到 67mg 的氨基甲酸[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-基]甲酯、为白色固体。质谱(ESI) m/z 451 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (DMSO) 1.30 (d, 6H), 3.91 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.55 (br s, 1H), 6.78 (br s, 1H), 6.79 (s, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 8.30 (d, 2H)。

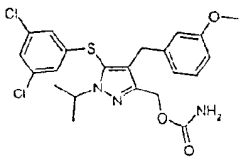
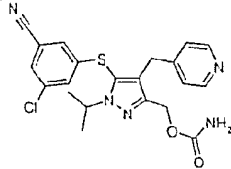
10

实施例 2a-2e

按照与实施例 2 中所述类似的方式制备表 3 中所示的化合物。

表 3

实施例	结构	MS (ES) (M+H) ⁺
2a		456.27
2b		419
2c		333 (M ⁺)

2d		480.40
2e		442.31

实施例 3

甲基氨基甲酸[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-基]甲酯

- 5 在室温下和氮气环境中用 0.017ml 三乙胺和 0.007ml 异氰酸甲酯处理在 4ml 无水二氯甲烷中含有 45mg 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-基甲酯的溶液。将该混合物在室温下搅拌 1 h。使该混合物分配在乙酸乙酯与水之间，然后用二氯甲烷提取三次。将合并的提取物用盐水洗涤、然后用无水硫酸镁干燥、过滤并蒸发。通过使用甲醇/二氯甲烷(0: 1—1: 49)
- 10 洗脱的硅胶急骤层析法纯化残余物而得到 36 mg 的甲基氨基甲酸[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-基]甲酯、为黄色树脂。质谱 (ESI) m/z 465 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (DMSO) 1.30 (d, 6H), 2.55 (d, 3H), 3.90 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.77 (s, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 8.30 (d, 2H)。

15 实施例 4

5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-基甲胺

- 用 20mg 的 10%钯/活性炭处理在 5ml 乙酸乙酯中含有 120mg 4-[3-叠氮基甲基-5-(3,5-二氯-苯基硫烷基)-1-异丙基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶的溶液且然后在大气压下氢化 2.0 h。过滤该混合物且然后在减压条件下除去溶剂。通过
- 20 使用甲醇/二氯甲烷(1: 9)洗脱的硅胶急骤层析法纯化残余物而得到 61 mg 的

5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡啶-3-甲胺、为淡黄色油状物。质谱(ESI) m/z 407 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (DMSO) 1.30 (d, 6H), 3.72 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 6.78 (s, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.37 (s, 1H), 8.30(d, 2H)。

如下制备原料 4-[3-叠氮基甲基-5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-1H-吡啶-4-基甲基]吡啶:

(A) 在-78℃下和氮气环境中用 45 μ l 亚硫酸氯处理在 5ml 无水二氯甲烷中含有 108mg 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡啶-3-甲醇的溶液。将该混合物搅拌 1 h 并将该体系温至室温。在减压条件下除去溶剂并将残余物与甲苯一起共沸而得到 120mg 的 4-[3-氯甲基-5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-1H-吡啶-4-基甲基]吡啶盐酸盐、为白色固体, 将其不经进一步纯化而使用。质谱(ESI) m/z 426 $[M+H]^+$ 。

(B) 在室温下向搅拌的 120mg 4-[3-氯甲基-5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-1H-吡啶-4-基甲基]吡啶盐酸盐溶于 1ml 无水二甲基甲酰胺所得到的溶液中加入 85mg 叠氮化钠。将该混合物搅拌 1 h。使该混合物分配在乙醚与水之间, 然后提取三次。在减压条件下还原合并的提取物而得到 120mg 的 4-[3-叠氮基甲基-5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-1H-吡啶-4-基甲基]吡啶、为黄色油状物, 将其不经任何进一步纯化而使用。质谱(ESI) m/z 433 $[M+H]^+$ 。

实施例 5

20 1-[[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡啶-3-基]甲基] 脲

在 0℃下和氮气环境中用 0.014ml 异氰酸三氯乙酯处理在 2ml 无水二氯甲烷含有 41mg 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡啶-3-甲胺的溶液。将该混合物搅拌 1.5 h。在减压条件下除去溶剂且然后在 0℃下用 2ml 甲醇、1ml 水和 100mg 碳酸钾处理残余物。将该混合物搅拌 0.33 h 且然后再加入 100mg 碳酸钾。将该混合物搅拌 1.5 h。使该混合物分配在乙酸乙酯与水之间, 然后用乙酸乙酯提取三次。用盐水洗涤合并的提取物、然后用无水硫酸镁干燥、过滤并蒸发。通过使用甲醇/二氯甲烷(1: 9)洗脱的硅胶急骤层析法纯化残余物而得到 20mg 的 1-[[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡

啉基)甲基]-1H-吡唑-3-基]甲基]脲、为白色固体。质谱(ESI) m/z 450 $[M+H]^+$ 。
 1H NMR (DMSO) 1.30 (d, 6H), 3.90 (s, 2H), 4.25 (d, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.50 (br s, 1H), 6.40 (t, 1H), 6.75 (s, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.36 (s, 1H), 8.30 (d, 2H)。

5 实施例 6

N-[[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-基]甲基]甲磺酰胺

在室温下和氮气环境中用 0.024ml 三乙胺和 0.007ml 甲磺酰氯处理在 3ml 无水二氯甲烷含有 35mg 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-甲胺的溶液。将该混合物在室温下搅拌 0.5 h。使该混合物分配在二氯甲烷与饱和碳酸氢钠之间，然后提取三次。用盐水洗涤合并的提取物、然后用无水硫酸镁干燥、过滤并蒸发。通过使用甲醇/二氯甲烷(1:19)洗脱的硅胶急骤层析法纯化残余物而得到 21mg 的 N-[[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-基]甲基]甲磺酰胺、为棕色固体。质谱(ESI) m/z 485 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (DMSO) 1.30 (d, 6H), 2.90 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 4.20 (d, 2H), 4.73 (m, 1H), 6.89 (s, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.56 (t, 1H), 8.30 (d, 2H)。

实施例 7

[[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-基]甲基]氨基甲酸甲酯

在室温下和氮气环境中用 0.014ml 三乙胺和 0.004ml 氯原酸甲酯处理在 2ml 无水二氯甲烷含有 21mg 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-甲胺的溶液。将该混合物搅拌 1 h。使该混合物分配在二氯甲烷与碳酸氢钠之间，然后提取三次。用盐水洗涤合并的提取物、然后用无水硫酸镁干燥、过滤并蒸发。通过使用甲醇/二氯甲烷(1:19)洗脱的硅胶急骤层析法纯化残余物而得到 15mg 的[[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑-3-基]甲基]氨基甲酸甲酯、为黄色固体。质谱(ESI) m/z

485[M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO) 1.30 (d, 6H), 3.45 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.28 (d, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.80 (s, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.65 (br t, 1H), 8.30 (d, 2H)。

5

实施例 8

5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲氧基甲基]-1H-吡唑-3-甲醇

在 0℃下向氢化铝锂溶于四氢呋喃所得到的溶液(0.2ml 的 1M 四氢呋喃溶液)中逐滴加入 80mg 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲氧基甲基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯溶液。将该混合物在 0℃下搅拌 0.5h, 此后加入水
10 (0.007ml)、2M 氢氧化钠溶液(0.007ml)、随后再加入水(0.011ml)。过滤该混合物并除去溶剂。通过使用甲醇/二氯甲烷洗脱的硅胶急骤层析法纯化残余物而得到 33mg 的 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲氧基甲基]-1H-吡唑-3-甲醇、为无色树胶。质谱(ES) m/z 438[M]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆) 1.30 (d, 6H), 4.50 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.58 (br s, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.18 (br s, 1H), 7.08 (m,
15 2H), 7.18 (d, 2H), 7.45 (m, 1H), 8.45 (d, 2H)。

如下制备原料 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲氧基甲基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯:

(A) 在 0℃下向 530mg 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-甲酰基-1-异丙基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯溶于甲醇(5ml)所得到的溶液中加入 52mg 硼氢化钠并将该混合物在
20 0℃下搅拌 15 min。加入水并用乙酸乙酯提取该混合物(x3)。用硫酸镁干燥合并的提取物、过滤并蒸发至得到 504mg 的 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-羟基甲基-1-异丙基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯、为无色油状物。质谱(ES) m/z 389[M+H]⁺。

(B) 向 504mg 5-(3,5-二氯苯硫基)-4-羟基甲基-1-异丙基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯溶于 5 ml 二氯甲烷所得到的溶液中加入 375mg 三苯膦和 474mg 四溴化
25 碳。将该反应混合物搅拌过夜。除去溶剂并通过使用乙醚/异己烷洗脱的硅胶急骤层析法纯化残余物而得到 367m 的 4-溴甲基-5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯、为无色树胶。质谱(ES) m/z 451[M+H]⁺。

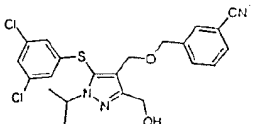
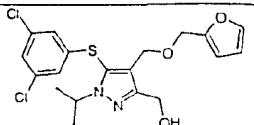
在 0℃下向 55mg 4-(羟基甲基)吡啶溶于 DMF 所得到的溶液中加入 20mg

氢化钠(60%油溶液)。向该混合物中逐滴加入 229mg 4-溴甲基-5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯溶于 2ml N,N-二甲基甲酰胺所得到的溶液。15 min 后加入水并用二氯甲烷提取该混合物(x3)。用硫酸镁干燥合并的提取物、过滤并蒸发。通过使用乙酸乙酯/异己烷洗脱的硅胶急骤层析法纯化残余物而得到 80mg 的 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(吡啶基)甲氧基甲基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯、为无色树脂。质谱(ES) m/z 480 $[M]^+$ 。

实施例 8a

按照与实施例 8 中所述的类似的方式制备表 5 中所示的化合物。

表 5

实施例	结构	MS (ES) $(M+H)^+$
8a		462(M^+)
8b		427.35

实施例 9

氨基甲酸[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲氧基甲基]-1H-吡啶-3-基]甲酯

在 0℃下向 20mg 5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲氧基甲基]-1H-吡啶-3-基]甲酯溶于 1ml 二氯甲烷所得到的溶液中加入 11mg 的异氰酸三氯乙酯。将该混合物在 0℃下搅拌 2h，然后除去溶剂。将残余物溶于 2ml 5 甲醇和 1ml 水，加入 100mg 碳酸钾并将该混合物在室温下搅拌 1h。使该混合物分配在乙酸乙酯与水之间。用硫酸镁干燥合并的提取物、过滤并蒸发。通过使用甲醇/二氯甲烷洗脱的急骤层析法纯化残余物而得到 12mg 的氨基甲酸 [5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-4-[(4-吡啶基)甲氧基甲基]-1H-吡啶-3-基]甲酯、 0 为白色固体。质谱(ES) m/z 481[M]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆) 1.25 (d, 6H), 4.50 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.55 (br s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.16 (d, 2H) 7.45 (m, 1H), 8.43 (d, 2H)。