(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101146811 B
(45)授权公告日 2012.01.11

(21)申请号 200680009660.X

(22)申请日 2006.03.22

(30)优先权数据
60/666,897 2005.03.31 US

(85)PCT申请进入国家阶段日
2007.09.25

(86)PCT申请的申请数据
PCT/GB2006/001062 2006.03.22

(87)PCT申请的公布数据
WO2006/103399 EN 2006.10.05

(73)专利权人 P. 安杰莱蒂分子生物学研究所
地址 意大利波梅齐亚

(72)发明人 G·切切里 M·D·R·R·费雷拉 P·琼斯 P·佩斯 A·彼得罗基 V·萨马

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 段晓玲 邹雪梅

(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
C07D 513/14(2006.01)
C07D 493/20(2006.01)
C07D 513/04(2006.01)
C07D 487/14(2006.01)
C07D 498/04(2006.01)
A61K 31/551(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61P 31/00(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/553(2006.01)
A61K 31/542(2006.01)

(56)对比文件
US 2005/0025774 A1,2005.02.03,权利要求1-33.

审查员 孙丽丽

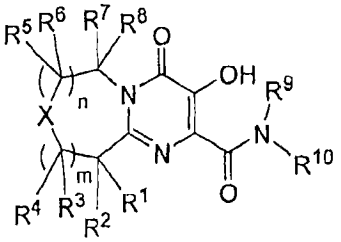
权利要求书 2 页 说明书 107 页

(54)发明名称

HIV整合酶抑制剂

(57)摘要

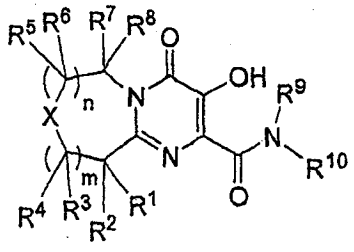
式I的化合物是FHV整合酶的抑制剂和FHV复制体(I)的抑制剂,其中本文限定了m、n、X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9和R^{10}。该化合物可用于预防或治疗HTV感染以及预防、治疗或延迟AIDS的发病。该化合物以化合物本身或药学可接受的盐的形式用于对抗HTV和ADDS感染。该化合物及其盐能够任选地与其它抗病毒药、免疫调节剂、抗生素或疫苗结合用作药物组合物中的成分。



(I)

CN 101146811 B

1. 一种式 I 的化合物或其药学可接受的盐：



(I)

其中：

X 是 O；

m 和 n 各自独立地是等于 1 的整数；

R^1 是：

(1)H，

(6)$N(R^A)-SO_2N(R^D)R^E$，

(8)$N(R^D)R^E$，

(10)$N(R^A)-C(O)R^B$，

(13)$N(R^A)-C(O)-HetA$，或

(15)$N(R^A)-C(O)C(O)-N(R^D)-R^E$；

R^2 是 H；

R^3 是 H 或 C_{1-4} 烷基，且 R^4 是 H 或 C_{1-4} 烷基；

R^5 是 H 或 C_{1-4} 烷基，且 R^6 是 H 或 C_{1-4} 烷基；

R^7 是 H 或 C_{1-4} 烷基；

R^8 是 H 或 C_{1-4} 烷基；

R^9 是 H；

R^{10} 是 CH_2- 苯基，其中苯基任选地被 1 到 3 个取代基取代，其中 1 到 3 个取代基各自独立地是溴、氯、氟、C_{1-4} 烷基、CF_3、$C(O)NH_2$、$C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基$)$、$C(O)N(C_{1-4}$ 烷基$)_2$、$S-C_{1-4}$ 烷基、SO_2-C_{1-4} 烷基或 $SO_2N(C_{1-4}$ 烷基$)_2$；

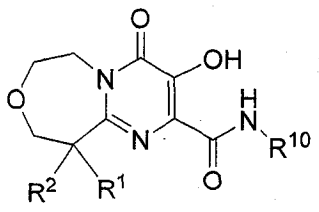
每个 R^A 独立地是 H 或 C_{1-4} 烷基；

每个 R^B 独立地是 H 或 C_{1-4} 烷基；

每个 R^D 和 R^E 独立地是 H 或 C_{1-4} 烷基，或者与它们所共同联结的氮一起形成 5 或 6 元饱和杂环，该饱和杂环中除了与 R^D 和 R^E 联结的 N 之外还任选地含有选自 N、O 和 S 的杂原子，其中 S 任选地氧化成 S(O) 或 $S(O)_2$，且其中饱和杂环任选地被 1 或 2 个取代基取代，该取代基每个均独立地是 C_{1-4} 烷基或 $S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基；

每个 HetA 均独立地是含有 1 到 4 个独立地选自 0 到 4 个 N 原子、0 或 1 个 O 原子、以及 0 或 1 个 S 原子的杂原子的 5 或 6 元杂芳环，其中每个 N 任选地为氧化物的形式，且其中杂芳环任选地被 1 到 3 个取代基取代，该取代基每个均独立地是卤素、C_{1-4} 烷基或 OH。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学可接受的盐，其是下式的化合物：



(VII)。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物或其药学可接受的盐，其中：

R^1 是 $N(R^A)-C(O)C(O)-N(R^D)R^E$。

4. 一种选自下列物质的化合物或其药学可接受的盐

N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢 -4H- 嘧啶并 [1,2-d][1,4] 氧氮杂䓬 -2- 甲酰胺；

10-(二甲氨基)-N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢 -4H- 嘧啶并 [1,2-d][1,4] 氧氮杂䓬 -2- 甲酰胺；

10-[乙酰基 (甲基) 氨基]-N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢 -4H- 嘧啶并 [1,2-d][1,4] 氧氮杂䓬 -2- 甲酰胺；

(+)N-(2-{[(4- 氟苄基) 氨基] 羰基 }-3- 羟基 -4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢 -4H- 嘧啶并 [1,2-d][1,4] 氧氮杂䓬 -10- 基)-N,N′,N′- 三甲基乙二酰胺；

(-)N-(2-{[(4- 氟苄基) 氨基] 羰基 }-3- 羟基 -4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢 -4H- 嘧啶并 [1,2-d][1,4] 氧氮杂䓬 -10- 基)-N,N′,N′- 三甲基乙二酰胺；

10-[[(二甲氨基) 磺酰基](甲基) 氨基]-N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢 -4H- 嘧啶并 [1,2-d][1,4] 氧氮杂䓬 -2- 甲酰胺；

N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -10-{ 甲基 [(5- 甲基 -1,3,4- 噁二唑 -2- 基) 羰基] 氨基 }-4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢 -4H- 嘧啶并 [1,2-d][1,4] 氧氮杂䓬 -2- 甲酰胺；

N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -10-{ 甲基 [(4- 甲基哌嗪 -1- 基)(氧代) 乙酰基] 氨基 }-4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢 -4H- 嘧啶并 [1,2-d][1,4] 氧氮杂䓬 -2- 甲酰胺；以及；

N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -10-{ 甲基 [(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 磺酰基] 氨基 }-4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢 -4H- 嘧啶并 [1,2-d][1,4] 氧氮杂䓬 -2- 甲酰胺。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物或其药学可接受的盐，该化合物选自：

(+)N-(2-{[(4- 氟苄基) 氨基] 羰基 }-3- 羟基 -4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢 -4H- 嘧啶并 [1,2-d][1,4] 氧氮杂䓬 -10- 基)-N,N′,N′- 三甲基乙二酰胺；以及

(-)N-(2-{[(4- 氟苄基) 氨基] 羰基 }-3- 羟基 -4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢 -4H- 嘧啶并 [1,2-d][1,4] 氧氮杂䓬 -10- 基)-N,N′,N′- 三甲基乙二酰胺。

6. 一种药物组合物，其包括有效量的根据权利要求 1-5 中任何一项所述的化合物或其药学可接受的盐，以及药学可接受的载体。

7. 根据权利要求 1-5 中任何一项所述的化合物或其药学可接受的盐在制备在需要其的被试者中用来抑制 HIV 整合酶的药物中的用途。

8. 根据权利要求 1-5 中任何一项所述的化合物或其药学可接受的盐在制备在需要其的被试者中用来治疗或预防 HIV 感染或者治疗、预防或延迟 AIDS 发病的药物中的用途。

HIV 整合酶抑制剂

[0001] 本申请要求于 2005 年 3 月 31 日提交的美国临时申请 No. 60/666,897 的权利，其公开内容在此通过引用的方式整体并入。

技术领域

[0002] 本发明涉及四氢吡嗪并嘧啶甲酰胺和相关化合物及其药学可接受的盐、其合成、以及其作为 HIV 整合酶抑制剂的应用。本发明的化合物及其药学可接受的盐可用于预防或治疗 HIV 感染以及预防、治疗或延迟 AIDS 的发病。

背景技术

[0003] 逆转录病毒指定的人类免疫缺陷性病毒 (HIV)，特别是被称为 HIV1 型病毒 (HIV-1) 和 HIV 2 型 (HIV-2) 病毒的菌株，是包括免疫系统及中枢和周围神经系统的进行性破坏 (获得性免疫缺损综合症 ;AIDS) 的复杂疾病的病原体。该病毒以前被称为 LAV、HTLV-III 或 ARV。逆转录病毒的共同特征是通过 + 前病毒 DNA 的病毒编码的整合酶插入寄主细胞基因组中，人类 T 淋巴及单核细胞样细胞中 HIV 复制中的必要步骤。整合作用被认为是在三个步骤中通过整合酶介导的 :稳定的核蛋白复合体与病毒 DNA 序列的装配 ;二个核苷酸从线性前病毒 DNA 的 3′ 末端的分裂 ;前病毒 DNA 在寄主靶位制造的交错切口的隐藏 3′ OH 末端的共价连接。该过程的第四步骤，所得缺口的修复合成，可以通过细胞酶完成。

[0004] HIV 的核苷酸序列显示，在一个可译框架中存在 pol 基因 [Ratner, L. 等人, Nature,313,277(1985)]。氨基酸序列的同源性提供了 pol 序列编码逆转录酶、整合酶和 HIV 蛋白酶的证据 [Toh, H. 等人, EMBOJ.4,1267(1985) ;Power, M.D. 等人, Science,231, 1567(1986) ;Pearl,L.H. 等人,Nature,329,351(1987)]。所有三种酶都已经显示对 HIV 的复制是不可缺少的。

[0005] 众所周知，一些起 HIV 复制抑制剂作用的抗病毒化合物是治疗 AIDS 和类似疾病的有效药剂，其包括逆转录酶抑制剂如齐多夫啶 (azidothymidine)(AZT) 和依法韦伦 (efavirenz)、以及蛋白酶抑制剂如茚地那韦 (indinavir) 和奈非那韦 (nelfmavir)。本发明的化合物是 HIV 整合酶抑制剂和 HIV 复制抑制剂。在活体外抑制整合酶和在细胞内抑制 HIV 复制是在 HIV 感染的细胞中抑制重组整合酶体外催化的链转移反应的直接后果。本发明的特别优点是对 HIV 整合酶和 HIV 复制的高度特异性抑制。

[0006] 下列参考文件作为背景受到关注 :

[0007] US 6380249、US 6306891 和 US 6262055 公开了 2,4- 二氧杂丁酸和酸酯可用作 HIV 整合酶抑制剂。

[0008] US 2003/0229079(对应于 WO 01/00578) 公开了 1-(芳烃或杂芳烃取代的)-3-(杂芳烃取代的)-1,3- 丙二酮可用作 HIV 整合酶抑制剂。

[0009] US 2003/0055071(对应于 WO 02/30930)、US 2004/0034221(对应于 WO 02/30426)、以及 US 2004/0044207(对应于 WO 02/55079) 各自公开某些 8- 羟基 -1,6- 萘

啶 -7- 甲酰胺 (carboxamide) 作为 HIV 整合酶抑制剂。

[0010] US 2005/010048(对应于 WO 02/036734) 公开了某些氮杂和多氮杂萘基酮是 HIV 整合酶抑制剂。

[0011] US 2004/229909(对应于 WO 2003/016275) 公开了某些具有整合酶抑制活性的化合物。

[0012] WO 03/35076 公开了某些 5,6- 二羟基嘧啶 -4- 甲酰胺作为 HIV 整合酶抑制剂,且 US 2005/025774(对应于 WO 03/3 5077) 公开了某些 N- 取代的 5- 羟基 -6- 氧代 -1,6- 二氢嘧啶 -4- 甲酰胺作为 HIV 整合酶抑制剂。

[0013] WO 03/062204 公开了某些可用作 HIV 整合酶抑制剂的羟基萘啶酮甲酰胺。

[0014] US 2004/204498(对应于 WO 2004/062613) 和 US 2004/229892(对应于 WO 2004/096128) 公开了某些可用作 HIV 整合酶抑制剂的嘧啶甲酰胺。

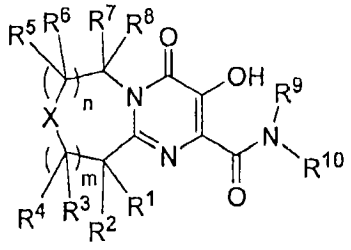
[0015] WO 2005/016927 公开了某些作为 HIV 整合酶抑制剂的含氮稠环化合物。

[0016] WO 2005/061490 公开了某些具有 HIV 整合酶抑制活性的羟基嘧啶酮衍生物。在 WO 2005/115398、WO 2005/118589、WO 2005/118590、WO 2005/118593 和 US 2005/0256109 中,还公开了可用作 HIV 整合酶抑制剂的多种嘧啶酮化合物。

发明内容

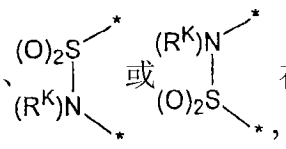
[0017] 本发明涉及四氢吡嗪并嘧啶甲酰胺及相关化合物。这些化合物可用于抑制 HIV 整合酶,预防或治疗 HIV 感染,以及预防、治疗或延迟 AIDS 和 / 或 ARC 的发病,使用时其可以是该化合物本身或其药学可接受的盐或水合物 (当需要时) 或者作为与其它 HIV 抗病毒药、抗感染药、免疫调节剂、抗生素或疫苗结合或不结合的药物组合物成分。更具体的说,本发明包括式 I 的化合物或其药学可接受的盐 :

[0018]



(I)

[0019] 其中 :

[0020] X 是 $N(R^K)$、O、S、S(O)、$S(O)_2$、 或 在这里每个 * 表示联结到分子剩余部分上的点 ;

[0021] R^K 是 :

[0022] (1)H,

[0023] (2)C_{1-6} 烷基,

[0024] (3)T 取代的 C_{1-6} 烷基,其中 T 是 CO_2R^A、CN、SO_2R^A、$N(R^D)R^E$、$C(O)N(R^D)R^E$、$N(R^A)-C(O)C(O)-N(R^D)R^E$、$N(R^A)-C(O)R^B$、$N(R^A)-SO_2R^B$、$N(R^A)-SO_2N(R^D)R^E$ 或 $N(R^A)-CO_2R^B$,

[0025] (4)C_{1-6} 卤代烷基,

[0026] (5)C(O)R^A,

[0027] (6)C(O)-C_{1-6} 卤代烷基,

[0028] (7)CO_2R^A,

[0029] (8)C(O)-U,

[0030] (9)C(O)-C_{1-6} 亚烷基 -U,

[0031] (10)C(O)N(R^D)R^E,

[0032] (11)C(O)-C_{1-6} 亚烷基 -N(R^D)R^E,

[0033] (12)C(O)C(O)-U,

[0034] (13)C(O)C(O)-C_{1-6} 亚烷基 -U,

[0035] (14)C(O)C(O)-N(R^D)R^E,

[0036] (15)C(O)C(O)-C_{1-6} 亚烷基 -N(R^D)R^E,

[0037] (16)SO_2R^A,

[0038] (17)SO_2-U,

[0039] (18)SO_2-C_{1-6} 亚烷基 -U,

[0040] (19)SO_2N(R^D)R^E,

[0041] (20)CycB,

[0042] (21)U 取代的 C_{1-6} 烷基,或者

[0043] (22)C(O)N(R^A)-C_{1-6} 亚烷基 -U 取代的 C_{1-6} 烷基,

[0044] 其中 U 是 CycB、AryB 或 HetB ;

[0045] m 和 n 各自独立地是等于 0、1 或 2 的整数,条件是 m+n 是 0、1 或 2 ;

[0046] R^1 是 :

[0047] (1)H,

[0048] (2)C_{1-6} 烷基,

[0049] (3)C_{1-6} 卤代烷基,

[0050] (4)V 取代的 C_{1-6} 烷基,其中 V 是 OH、O-C_{1-6} 烷基、O-C_{1-6} 卤代烷基、SR^A、S(O)R^A、SO_2R^A、N(R^D)R^E、C(O)N(R^D)R^E、N(R^A)-C(O)C(O)-N(R^D)R^E、N(R^A)-C(O)R^B、N(R^A)-SO_2R^B、N(R^A)-C_{1-6} 亚烷基 -SO_2R^B、N(R^A)C(O)-C_{1-6} 亚烷基 -SO_2R^B、N(R^A)-SO_2N(R^D)R^E、N(R^A)-CO_2R^B 或 N(R^A)-C(O)N(R^D)R^E,

[0051] (5)W 取代的 C_{1-6} 烷基,其中 W 是 CycA、AryA、HetA、O-C_{1-6} 亚烷基 -CycA、O-C_{1-6} 亚烷基 -AryA、O-C_{1-6} 亚烷基 -HetA、S(O)$_j$-C_{1-6} 亚烷基 -CycA、S(O)$_i$-C_{1-6} 亚烷基 -AryA、S(O)$_j$-C_{1-6} 亚烷基 -HetA、N(R^A)-C(O)-AryA 或 N(R^A)-C(O)-HetA,

[0052] (6)N(R^A)-SO_2R^B,

[0053] (7)N(R^A)-SO_2N(R^D)R^E,

[0054] (8)N(R^A)-CO_2R^B,

[0055] (9)N(R^D)R^E,

[0056] (10)N(R^C)R^A,

[0057] (11)N(R^A)-C(O)R^B,

[0058] (12)N(R^C)-C(O)R^A,

[0059] (13)S(O)$_j$$R^F$,

[0060] (14)OR^F,

[0061] (16)CycA,

[0062] (17)AryA,

[0063] (18)HetA,

[0064] (19)$N(R^A)$-C(O)-CycA,

[0065] (20)$N(R^A)$-C(O)-AryA,

[0066] (21)$N(R^A)$-C(O)-HetA,

[0067] (22)$N(R^A)$-C(O)-$N(R^D)R^E$,

[0068] (23)$N(R^C)$-C(O)-CycA,

[0069] (24)$N(R^C)$-C(O)-AryA,

[0070] (25)$N(R^C)$-C(O)-HetA,

[0071] (26)$N(R^C)$-C(O)-$N(R^D)R^E$,

[0072] (27)$N(R^A)$-C(O)C(O)-CycA,

[0073] (28)$N(R^A)$-C(O)C(O)-AryA,

[0074] (29)$N(R^A)$-C(O)C(O)-HetA,

[0075] (30)$N(R^A)$-C(O)C(O)-$N(R^D)R^E$,

[0076] (31)$N(R^C)$-C(O)C(O)-CycA,

[0077] (32)$N(R^C)$-C(O)C(O)-AryA,

[0078] (33)$N(R^C)$-C(O)C(O)-HetA,或者

[0079] (34)$N(R^C)$-C(O)C(O)-$N(R^D)R^E$;

[0080] 每个 j 独立地是等于 0、1 或 2 的整数;

[0081] R^2 是 H 或者 C_{1-6} 烷基;或者 R^1 和 R^2 与它们所共同联结的环碳原子一起形成 (i)3 到 7 元饱和碳环,或者 (ii) 含有 1 或 2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 4 到 7 元饱和杂环,其中每个 N 独立地被 C_{1-6} 取代且每个 S 任选地氧化成 S(O) 或 $S(O)_2$;(注:通过 R^1 和 R^2 的结合形成的环提供螺环系统)

[0082] 每个 R^3 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基,且每个 R^4 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基;或者联结于同一个碳原子上的 R^3 和 R^4 一起形成氧代或硫代;

[0083] 每个 R^5 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基,且每个 R^6 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基;或者联结于同一个碳原子上的 R^5 和 R^6 一起形成氧代或硫代;

[0084] R^7 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

[0085] R^8 是 H 或 C_{1-6} 烷基;或者 R^7 和 R^8 一起形成氧代或硫代;

[0086] R^9 是 H 或烷基;

[0087] R^{10} 是被 CycC、AryC 或 HetC 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0088] 每个 R^A 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基;

[0089] 每个 R^B 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基;

[0090] R^C 是被 CycA、AryA 或 HetA 取代的 C_{1-6} 烷基;或者,当 X 是 $N(R^K)$ 且 R^1 包括 $N(R^C)$ 部分时,R^C 和 R^K 与下述部分一起形成稠合的 5 到 7 元二氮杂环烷基环:(i)R^K 所联结的 N 原子,(ii)R^C 所联结的 N 原子,(iii)R^1 所联结的环碳,以及 (iv) 在 X 和 R^1 所联结的环碳之间的 0、1 或 2 个环碳,其中从 R^C 和 R^K 获得的稠环的一部分是任选地被氧或 C_{1-6} 烷基取代的 1

到 4 元亚甲基链；

[0091] 每个 R^D 和 R^E 各自独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基，或者与它们所共同联结的氮一起形成除了联结于 R^D 和 R^E 的氮之外还任选含有选自 N、O 和 S 的杂原子的 4 到 7 元饱和杂环，在这里 S 任选地氧化成 S(O) 或 $S(O)_2$，且其中饱和杂环任选地被 1 或 2 个取代基所取代，其中每一个取代基均独立地是 C_{1-6} 烷基或 $S(O)_2$-C_{1-6} 烷基；

[0092] R^F 是 C_{1-6} 烷基；或者，当 X 是 $N(R^K)$ 且 R^1 是 SR^F 或 OR^F 时，R^F 和 R^K 与下述部分一起形成稠合的 5 到 7 元氧氮杂环烷基环或硫氮杂环烷基环：(i) R^K 所联结的 N 原子，(ii) R^F 所联结的 S 或 O 原子，(iii) R^1 所联结的环碳，以及 (iv) 在 X 和 R^1 所联结的环碳之间的 0、1 或 2 个环碳，其中从 R^F 和 R^K 获得的稠环的一部分是 1 到 4 元亚甲基链；

[0093] 每个 CycA 独立地是任选地被总共 1 到 6 个取代基取代的 C_{3-8} 环烷基，其中：

[0094] (i) 0 到 6 个取代基各自独立地是：

[0095] (1) 卤素，

[0096] (2) CN，

[0097] (3) C_{1-6} 烷基，

[0098] (4) OH，

[0099] (5) O-C_{1-6} 烷基，

[0100] (6) C_{1-6} 卤代烷基，或者

[0101] (7) O-C_{1-6} 卤代烷基，且

[0102] (ii) 0 到 2 个取代基各自独立地是：

[0103] (1) CycD，

[0104] (2) AryD，

[0105] (3) HetD，或

[0106] (4) CycD、AryD 或 HetD 取代的 C_{1-6} 烷基；

[0107] CycB 和 CycC 各自独立地具有与 CycA 相同的定义；

[0108] 每个 AryA 独立地是任选被总共 1 到 5 个取代基取代的芳基，其中：

[0109] (i) 0 到 5 个取代基各自独立地是：

[0110] (1) C_{1-6} 烷基，

[0111] (2) 被下述基团取代的 C_{1-6} 烷基：OH、O-C_{1-6} 烷基、O-C_{1-6} 卤代烷基、CN、NO_2、$N(R^A)R^B$、$C(O)N(R^A)R^B$、$C(O)R^A$、CO_2R^A、SR^A、$S(O)R^A$、$S(O)_2R^A$、$S(O)_2N(R^A)R^B$、$N(R^A)C(O)R^B$、$N(R^A)CO_2R^B$、$N(RA)S(O_2R^B$、$N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$、$OC(O)N(R^A)R^B$、$N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$ 或 $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$，

[0112] (3) O-C_{1-6} 烷基，

[0113] (4) C_{1-6} 卤代烷基，

[0114] (5) O-C_{1-6} 卤代烷基，

[0115] (6) OH，

[0116] (7) 卤素，

[0117] (8) CN，

[0118] (9) NO_2，

[0119] (10) $N(R^A)R^B$，

[0120] (11) $C(O)N(R^A)R^B$，

[0121] (12)C(O)R^A,

[0122] (13)C(O)-C_{1-6} 卤代烷基,

[0123] (14)C(O)OR^A,

[0124] (15)OC(O)N(R^A)R^B,

[0125] (16)SR^A,

[0126] (17)S(O)R^A,

[0127] (18)$S(O)_2R^A$,

[0128] (19)$S(O)_2N(R^A)R^B$,

[0129] (20)$N(R^A)S(O)_2R^B$,

[0130] (21)$N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$,

[0131] (22)N(R^A)C(O)R^B,

[0132] (23)N(R^A)C(O)N(R^A)R^B,

[0133] (24)N(R^A)C(O)-C(O)N(R^A)R^B,或

[0134] (25)N(R^A)CO_2R^B,且

[0135] (ii)0 到 2 个取代基各自独立地是 :

[0136] (1)CycD,

[0137] (2)AryD,

[0138] (3)HetD,或

[0139] (4)CycD、AryD 或 HetD 取代的 C_{1-6} 烷基 ;

[0140] AryB 和 AryC 各自独立地具有与 AryA 相同的定义 ;

[0141] 每个 HetA 独立地是任选被总共 1 到 5 个取代基取代的杂芳基,其中 :

[0142] (i)0 到 5 个取代基各自独立地是 :

[0143] (1)C_{1-6} 烷基,

[0144] (2) 被下述基团取代的 C_{1-6} 烷基 :OH、O-C_{1-6} 烷基、O-C_{1-6} 卤代烷基、CN、NO_2、$N(R^A)R^B$、$C(O)N(R^A)R^B$、$C(O)R^A$、CO_2R^A、SR^A、$S(O)R^A$、$S(O)_2R^A$、$S(O)_2N(R^A)R^B$、$N(R^A)C(O)R^B$、$N(R^A)S(O)_2R^B$、$N(R^A)S(O)_2R^B$、$N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$、$OC(O)N(R^A)R^B$、$N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$ 或 $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$

[0145] (3)O-C_{1-6} 烷基,

[0146] (4)C_{1-6} 卤代烷基,

[0147] (5)O-C_{1-6} 卤代烷基,

[0148] (6)OH,

[0149] (7) 氧代,

[0150] (8) 卤素,

[0151] (9)CN,

[0152] (10)NO_2,

[0153] (11)$N(R^A)R^B$,

[0154] (12)$C(O)N(R^A)R^B$,

[0155] (13)$C(O)R^A$,

[0156] (14)C(O)-C_{1-6} 卤代烷基,

[0157] (15)C(O)OR^A,

[0158] (16)OC(O)N(R^A)R^B,

[0159] (17)SR^A,

[0160] (18)S(O)R^A,

[0161] (19)S(O)$_2R^A$,

[0162] (20)S(O)$_2$N(R^A)R^B,

[0163] (21)N(R^A)S(O)$_2R^B$,

[0164] (22)N(R^A)S(O)$_2$N(R^A)R^B,

[0165] (23)N(R^A)C(O)R^B,

[0166] (24)N(R^A)C(O)N(R^A)R^B,

[0167] (25)N(R^A)C(O)-C(O)N(R^A)R^B,或

[0168] (26)N(R^A)CO_2R^B,且

[0169] (ii)0 到 2 个取代基各自独立地是：

[0170] (1)CycD,

[0171] (2)AryD,

[0172] (3)HetD 或

[0173] (4) 被 CycD、AryD 或 HetD 取代的 C_{1-6} 烷基；

[0174] HetB 和 HetC 各自独立地具有与 HetA 相同的定义；

[0175] 每个 CycD 独立地是任选被 1 到 4 个取代基取代的 C_{3-8} 环烷基，每个取代基独立地是卤素、C_{1-6} 烷基、OH、O-C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

[0176] 每个 AryD 独立地是苯基或萘基，其中所述苯基或萘基任选被 1 到 5 个取代基取代，每个取代基独立地是以上 AryA 的定义的 (i) 部分中列出的取代基 (1) 到 (25) 中的任何一个；

[0177] 每个 HetD 独立地是含有 1 到 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 或 6 元杂芳环，其中该杂芳环任选被 1 到 4 个取代基取代，每个取代基独立地是卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、O-C_{1-6} 烷基、O-C_{1-6} 卤代烷基或羟基；

[0178] 每个芳基独立地是 (i) 苯基，(ii) 其中至少一个环是芳环的 9 或 10 元二环稠合碳环，或 (iii) 其中至少一个环是芳环的 11 到 14 元三环稠合碳环；

[0179] 每个杂芳基独立地是 (i) 含有 1 到 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 或 6 元杂芳环，其中每个 N 任选地是氧化物的形式，或 (ii) 含有 1 到 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 9 或 10 元二环稠环系统，其中该环中的一个或两个含有一个或多个杂原子，至少一个环是芳环，每个 N 任选地是氧化物的形式，且非芳环中的每个 S 任选地是 S(O) 或 S(O)$_2$；

[0180] 本发明还包括含有式 I 的化合物或其药学可接受的盐的药物组合物。本发明进一步包括治疗 AIDS、延迟 AIDS 的发病、预防 AIDS、预防 HIV 感染和治疗 HIV 感染的方法。

[0181] 本发明的其它实施方式、方面和特征将在后面的说明、实施例和所附权利要求中进一步描述，或者由其可知。

具体实施方式

[0182] 本发明包括上述式 I 的化合物及其药学可接受的盐。这些化合物及其药学可接受的盐是 HIV 整合酶抑制剂（例如，HIV-1 整合酶抑制剂）。

[0183] 本发明的第一实施方式（即，实施方式E1）是式I的化合物或其药学可接受的盐，其中所有的变量如初始所定义（即，如发明内容部分中的式I中所定义），条件是：

[0184] (A)当m是0且X是O时，则R^1不是H或C_{1-6}烷基；

[0185] (B)当m是0，X是O，且$-X[-C(R^5R^6)_nC(R^7R^8)]-$部分是$-OCH_2-$或$-OCH_2CH_2-$或$-OCH_2CH_2CH_2-$时，则$R^1$和$R^2$不会一起形成环；

[0186] (C)当X是$N(R^K)$且R^K是

[0187] (1)H，

[0188] (2)C_{1-6}烷基，

[0189] (3)T取代的C_{1-6}烷基，其中T是CO_2R^A、CN、SO_2R^A、$N(R^D)R^E$、$C(O)N(R^D)R^E$或$N(R^A)-C(O)R^B$，

[0190] (4)C_{1-6}卤代烷基，

[0191] (5)$C(O)R^A$，

[0192] (6)$C(O)-C_{1-6}$卤代烷基，

[0193] (8)C(O)-U，U是AryB或HetB，

[0194] (9)$C(O)-C_{1-6}$亚烷基-U，

[0195] (10)$C(O)N(R^D)R^E$，

[0196] (11)$C(O)-C_{1-6}$亚烷基$-N(R^D)R^E$，

[0197] (14)$C(O)C(O)-N(R^D)R^E$（除了当R^D和R^E与它们所共同联结的N一起形成饱和杂环时）

[0198] (16)SO_2R^A，

[0199] (18)SO_2-C_{1-6}亚烷基-U，或

[0200] (21)U取代的C_{1-6}烷基（除了以下情况：U取代的C_{1-6}烷基是CH_2-HetB，且HetB是含有2到4个独立地选自1到4个氮原子、0或1个O原子、以及0或1个S原子的杂原子的5元杂芳环，其中杂芳环经由环碳原子联结到$-CH_2-$部分，并且任选地被甲基取代，并且m是0且$C(R^5R^6)_nC(R^7R^7)$部分是$-CH_2CH_2-$），

[0201] 则R^1是：

[0202] (4)V取代的C_{1-6}烷基，其中V是$S(O)R^A$、$N(R^A)-C(O)C(O)-N(R^D)R^E$、$N(R^A)-SO_2R^B$、$N(R^A)-C_{1-6}$亚烷基$-SO_2R^B$、$N(R^A)C(O)-C_{1-6}$亚烷基$-SO_2R^B$、$N(R^A)-SO_2N(R^D)R^E$、$N(R^A)-CO_2R^B$、或者当$N(R^A)-C(O)N(R^D)R^E$不是$NH-C(O)NH_2$时是$N(R^A)-C(O)N(R^D)R^E$，

[0203] (5)W取代的C_{1-6}烷基，其中W是$O-C_{1-6}$亚烷基-CycA、$O-C_{1-6}$亚烷基-AryA、$O-C_{1-6}$亚烷基-HetA、$S(O)_j-C_{1-6}$亚烷基-CycA、$S(O)_j-C_{1-6}$亚烷基-AryA、$S(O)_j-C_{1-6}$亚烷基-HetA、$N(R^A)-C(O)-AryA$或$N(R^A)-C(O)-HetA$，

[0204] (7)$N(R^A)-SO_2N(R^D)R^E$，当R^D和R^E与它们所共同联结的N一起形成任选取代的饱和杂环时，

[0205] (10)$N(R^C)R^A$，当R^C和R^K涉及到任选取代的稠合二氮杂环烷基环的形成时，

[0206] (12)$N(R^C)-C(O)R^A$，当R^C和R^K涉及到任选取代的稠合二氮杂环烷基环的形成时，

[0207] (13)$S(O)_jR^F$，当R^F和R^K涉及到稠合硫氮杂环烷基环的形成时，

[0208] (14)OR^F，当R^F和R^K涉及到稠合氧氮杂环烷基环的形成时，

[0209] (16)CycA，

[0210] (21)N(R^A)-C(O)-HetA，

[0211] (22)N(R^A)-C(O)-N(R^D)R^E，当 R^D 和 R^E 与它们所共同联结的 N 一起形成任选取代的饱和杂环时，

[0212] (23)N(R^C)-C(O)-CycA，当 R^C 和 R^K 涉及到任选取代的稠合二氮杂环烷基环的形成时，

[0213] (24)N(R^C)-C(O)-AryA，当 R^C 和 R^K 涉及到任选取代的稠合二氮杂环烷基环的形成时，

[0214] (25)N(R^C)-C(O)-HetA，

[0215] (26)N(R^C)-C(O)-N(R^D)R^E，当 (i)R^D 和 R^E 与它们所共同联结的 N 一起形成任选取代的饱和杂环，或 (ii)R^C 和 R^K 涉及到任选取代的稠合二氮杂环烷基环的形成时，

[0216] (27)N(R^A)-C(O)C(O)-CycA，

[0217] (28)N(R^A)-C(O)C(O)-AryA，

[0218] (29)N(R^A)-C(O)C(O)-HetA，

[0219] (30)N(R^A)-C(O)C(O)-N(R^D)R^E，

[0220] (31)N(R^C)-C(O)C(O)-CycA，

[0221] (32)N(RC)-C(O)C(O)-AryA，

[0222] (33)N(R^C)-C(O)C(O)-HetA，或

[0223] (34)N(R^C)-C(O)C(O)-N(R^D)R^E；或者

[0224] (D) 当 m 是 0，-C(R^5R^6)$_n$C(R^7R^8)- 部分是 -CH_2CH_2-，X 是 N(R^K)，R^K 是 CH_2-HetB，且 HetB 是含有 2 到 4 个独立地选自 1 到 4 个 N 原子、0 或 1 个 O 原子、以及 0 或 1 个 S 原子的杂原子的 5 元杂芳环，其中杂芳环经由环碳原子联结到 -CH_2- 部分，并且任选地被甲基取代时，则：

[0225] (d1)R^1 是如条件 C 所定义，或

[0226] (d2)R^1 和 R^2 都是甲基，R^9 是 H，且 R^{10} 是 4- 氟苄基。

[0227] 本发明的第二实施方式（实施方式 E2）是式 I 的化合物或其药学可接受的盐，其中所有变量如初始所定义，条件是：

[0228] (A) 当 m 是 0 且 X 是 O 时，则 R^1 不是 H 或 C_{1-6} 烷基；

[0229] (B) 当 m 是 0，X 是 O，且 -X[-C(R^5R^6)$_n$C(R^7R^8)]- 部分是 -OCH_2- 或 -OCH_2CH_2- 或 -$OCH_2CH_2CH_2$- 时，则 R^1 和 R^2 不会一起形成环，

[0230] (C) 当 X 是 N(R^K)，且 R^K 是：

[0231] (1)H，

[0232] (2)C_{1-6} 烷基，

[0233] (3)T 取代的 C_{1-6} 烷基，其中 T 是 CO_2R^A、CN、SO_2R^A、N(R^D)R^E、C(O)N(R^D)R^E，

[0234] (4)C_{1-6} 卤代烷基

[0235] (5)C(O)R^A，

[0236] (6)C(O)-C_{1-6} 卤代烷基，

[0237] (8)C(O)-U，且 U 是 AryB 或 HetB，

[0238] (9)C(O)-C_{1-6} 亚烷基 -U，

[0239] (10)C(O)N(R^D)R^E，

[0240] (11)C(O)-C_{1-6} 亚烷基 -N(R^D)R^E,

[0241] (14)C(O)C(O)-N(R^D)R^E(除了当 R^D 和 R^E 与它们所共同联结的 N 一起形成饱和杂环的时候),

[0242] (16)SO_2R^A,

[0243] (18)SO_2-C_{1-6} 亚烷基 -U,或

[0244] (21)U 取代的 C_{1-6} 烷基,

[0245] 则 R^1 是:

[0246] (4)V 取代的 C_{1-6} 烷基,其中 V 是 S(O)R^A、N(R^A)-C(O)C(O)-N(R^D)R^E、N(R^A)-C_{1-6} 亚烷基 -SO_2R^B、N(R^A)C(O)-C_{1-6} 亚烷基 -SO_2R^B、N(R^A)-SO_2N(R^D)R^E、N(R^A)-CO_2R^B、或者是 N(R^A)-C(O)N(R^D)R^E(当 N(R^A)-C(O)N(R^D)R^E 不是 NH-C(O)NH_2 时),

[0247] (5)W 取代的 C_{1-6} 烷基,其中 W 是 O-C_{1-6} 亚烷基 -CycA、O-C_{1-6} 亚烷基 -AryA、O-C_{1-6} 亚烷基 -HetA、S(O)$_j$-C_{1-6} 亚烷基 -CycA、S(O)$_j$-C_{1-6} 亚烷基 -AryA、S(O)$_j$-C_{1-6} 亚烷基 -HetA、N(R^A)-C(O)-AryA 或 N(R^A)-C(O)-HetA,

[0248] (7)N(R^A)-SO_2N(R^D)R^E,当 R^D 和 R^E 以它们所共同联结的 N 一起形成任选取代的饱和杂环时,

[0249] (10)N(R^C)R^A,当 R^C 和 R^K 涉及到任选取代的稠合二氮杂环烷基环的形成时,

[0250] (12)N(R^C)-C(O)R^A,当 R^C 和 R^K 涉及到任选取代的稠合二氮杂环烷基环的形成时,

[0251] (13)S(O)$_j$R,当 R^F 和 R^K 涉及到硫氮杂环烷基环的形成时,

[0252] (14)OR^F,当 R^F 和 R^K 涉及到稠合的氧氮杂环烷基环的形成时,

[0253] (16)CycA,

[0254] (21)N(R^A)-C(O)-HetA,

[0255] (22)N(R^A)-C(O)-N(R^D)R^E,当 R^D 和 R^E 与它们所共同联结的 N 一起形成任选取代的饱和杂环时,

[0256] (23)N(R^C)-C(O)-CycA,当 R^C 和 R^K 涉及到任选取代的稠合二氮杂环烷基环的形成时,

[0257] (24)N(R^C)-C(O)-AryA,当 R^C 和 R^K 涉及到任选取代的稠合二氮杂环烷基环的形成时,

[0258] (25)N(R^C)-C(O)-HetA,

[0259] (26)N(R^C)-C(O)-N(R^D)R^E,当 (i)R^D 和 R^E 与它们所共同联结的 N 一起形成任选取代的饱和杂环时,或 (ii)R^C 和 R^K 涉及到任选取代的稠合二氮杂环烷基环的形成时,

[0260] (27)N(R^A)-C(O)C(O)-CycA,

[0261] (28)N(R^A)-C(O)C(O)-AryA,

[0262] (29)N(R^A)-C(O)C(O)-HetA,

[0263] (30)N(R^A)-C(O)C(O)-N(R^D)R^E,

[0264] (31)N(R^C)-C(O)C(O)-CycA,

[0265] (32)N(R^C)-C(O)C(O)-AryA,

[0266] (33)N(R^C)-C(O)C(O)-HetA,或

[0267] (34)N(R^C)-C(O)C(O)-N(R^D)R^E。

[0268] 本发明的第三实施方式(实施方式 E3)是式 I 的化合物或其药学可接受的盐,其

中所有变量如初始所定义，条件是：

[0269] (A) 当 X 是 O 时，则 R^1 不是 H 或 C_{1-6} 烷基；

[0270] (B) 当 X 是 O，且 -X[-C(R^5R^6)$_n$C(R^7R^8)]- 部分是 $-OCH_2-$ 或 $-OCH_2CH_2-$ 或 $-OCH_2CH_2CH_2-$ 时，则 R^1 和 R^2 不会一起形成环；或

[0271] (C) 当 X 是 N(R^K) 时，则 R^1 是：

[0272] (27)N(R^A)-C(O)C(O)-CycA，

[0273] (28)N(R^A)-C(O)C(O)-AryA，

[0274] (29)N(R^A)-C(O)C(O)-HetA，

[0275] (30)N(R^A)-C(O)C(O)-N(R^D)R^E，

[0276] (31)N(R^C)-C(O)C(O)-CycA，

[0277] (32)N(R^C)-C(O)C(O)-AryA，

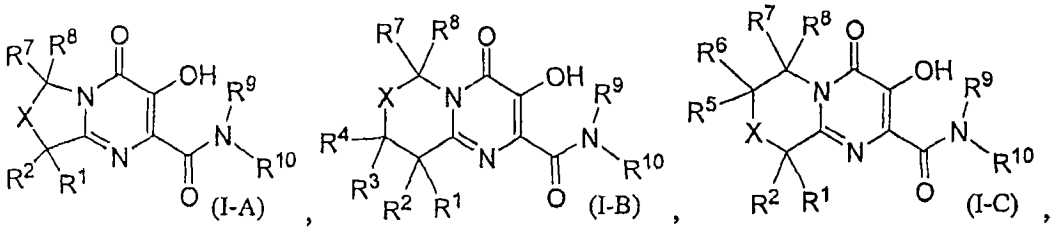
[0278] (33)N(R^C)-C(O)C(O)-HetA，或

[0279] (34)N(R^C)-C(O)C(O)-N(R^D)R^E。

[0280] 本发明的第四实施方式（实施方式 E4）是式 I 的化合物或其药学可接受的盐，其中整数 m 等于 1 且整数 n 等于 1，或者 m 是 0 且 n 是 2，或者 m 是 0 且 n 是 1，或者 m 是 1 且 n 是 0，或者 m 是 0 且 n 是 0；并且，所有其它变量如初始所定义（即，如发明内容部分的式 I 所定义）或者如前述任何实施方式所定义。在本实施方式的一个方面，m = n = 1。在本实施方式的另一方面，m = 0 且 n = 2。在另一方面，m = 0 且 n = 1。在另一方面，m = 1 且 n = 0。在另一方面，m = n = 0。

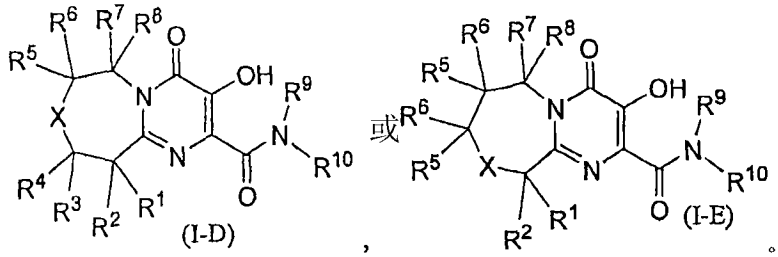
[0281] 应当理解，当 m = 0 时，被 R^1 和 R^2 取代的环碳通过单键直接联结到 X 上，且当 n = 0 时，被 R^7 和 R^8 取代的环碳通过单键直接联结到 X 上。因此，实施方式 E4 中列出的 m 和 n 的值所代表的化合物是式 I-A（即，m = n = 0）、I-B（即，m = 1；n = 0）、I-C(m = 0；n = 1)、I-D(m = n = 1) 或 I-E(m = 0；n = 2) 的化合物。

[0282]



(I-A)，(I-B)，(I-C)，

[0283]



(I-D)，或 (I-E)。

[0284] 本发明的第五实施方式（实施方式 E5）是式 I 的化合物或其药学可接受的盐，其中 X 是 N(R^K) 或 O；并且，所有其它变量如初始所定义或如前述任何实施方式所定义。在本实施方式的一个方面，X 是 N(R^K)。

[0285] 本发明的第六实施方式（实施方式 E6）是式 I 的化合物或其药学可接受盐，其中 R^9 是 H 或 C_{1-4} 烷基；R^{10} 是：

[0286] (1)CH_2- 苯基或 CH_2-HetC，其中苯基任选地被总共 1 到 3 个取代基取代，其中 (i)0 到 3 个取代基各自独立地是溴、氯、氟、C_{1-4} 烷基、CF_3、C(O)NH_2、C(O)NH(C_{1-4} 烷基)、C(O)N(C_{1-4} 烷基)$_2$、S-C_{1-4} 烷基、SO_2-C_{1-4} 烷基或 SO_2N(C_{1-4} 烷基)$_2$，并且 (ii)0 到 1 个取代基是选自咪唑基、三唑基、噁二唑基、吡咯基和吡唑基的杂芳基，其中杂芳环任选地被 1 或 2 个取代基取代，该取代基每个均独立地是 Cl、Br、F、C_{1-4} 烷基、CF_3、O-C_{1-4} 烷基、OCF_3 或 OH，

[0287] (2)CH_2-HetC，其中 HetC 是杂芳基，其是 (i) 含有总共 1 到 4 个独立地选自 1 到 4 个 N 原子、0 到 1 个 O 原子、以及 0 到 1 个 S 原子的杂原子的 5 或 6 元杂芳环，或者 (ii)9 或 10 元二环稠环系统，该稠环系统中的一个环是苯环且其它环是含有 1 到 3 个独立地选自 0 到 3 个 N 原子、0 到 1 个 O 原子、以及 0 到 1 个 S 原子的杂原子的 5 到 6 元杂芳环，其中杂芳基任选地被 1 到 3 个取代基取代，该取代基每个均独立地是 Cl、Br、F 或 C_{1-4} 烷基；

[0288] 所有其它变量均如初始所定义，或者如前述实施方式中的任何一个所定义。在本实施方式的一个方面，R^9 是 H，且 R^{10} 的定义不变。

[0289] 本发明的第七实施方式（实施方式 E7）是式 I 的化合物或其药学可接受的盐，其中 R^9 是 H 或 C_{1-4} 烷基；R^{10} 是

[0290] (1)CH_2- 苯基，其中该苯基任选地被总共 1 到 2 个取代基取代，其中 (i)0 到 2 个取代基各自独立地是溴、氯、氟、CH_3、CF_3、C(O)NH_2、C(O)NH(CH_3)、C(O)N(CH_3)$_2$、SCH_3、SO_2CH_3 或 SO_2N(CH_3)$_2$，且 (ii)0 到 1 个取代基是任选被 CH_3 取代的噁二唑基，或者

[0291] (2)CH_2-HetC，其中 HetC 是杂芳基，其是喹啉基、吲唑基、苯并噁唑基、异喹啉基、噌啉基、喹唑啉基、苯并吡喃基，其中杂芳基任选地被 1 到 3 个取代基取代，该取代基每个均独立地是 Cl、Br、F 或 C_{1-4} 烷基

[0292] 所有其它变量均如初始所定义，或者如前述实施方式中的任何一个所定义。在本实施方式的一个方面，R^9 是 H，且 R^{10} 的定义不变。

[0293] 本发明的第八实施方式（实施方式 E8）是式 I 的化合物或其药学可接受的盐，其中 R^9 是 H；R^{10} 是 4- 氟苄基、3- 氯 -4- 氟苄基、3- 氯 -4- 甲基苄基、4- 氟 -3- 甲基苄基、3- 氯苄基、4- 氟 -2- 甲磺酰基苄基、3- 溴 -4- 氟苄基、4- 氟 -2-[(甲氨基)羰基]苄基、2- 甲硫基苄基、4- 氟 -2-[(3- 甲基)-1,2,4- 噁二唑 -5- 基]苄基或 [(5- 氟)喹啉 -8- 基]甲基；所有其它变量如初始所定义，或者如前述实施方式中的任何一个所定义。

[0294] 本发明的第九实施方式（实施方式 E9）是式 I 的化合物或其药学可接受的盐，其中 R^9 是 H；R^{10} 是 4- 氟苄基；所有其它变量如初始所定义，或者如前述实施方式中的任何一个所定义。

[0295] 本发明的第十实施方式（实施方式 E10）是式 I 的化合物或其药学可接受的盐，其中：

[0296] X 是 N(R^K) 或 O；

[0297] R^K 是：

[0298] (1)H，

[0299] (2)C_{1-4} 烷基，

[0300] (3)T 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 T 是 CO_2R^A、CN、N(R^D)R^E 或 C(O)N(R^D)R^E，

[0301] (4)C(O)R^A，

[0302] (5)C(O)-C_{1-4} 氟烷基，

[0303] (6)CO_2R^A，

[0304] (7)SO_2R^A，

[0305] (8)SO_2-AryB，

[0306] (9)$SO_2N(R^D)R^E$，

[0307] (10)C(O)$N(R^D)R^E$，

[0308] (11)C(O)C(O)-$N(R^D)R^E$，

[0309] (12)C(O)-C_{1-4} 亚烷基 -$N(R^D)R^E$，

[0310] (13)CycB，

[0311] (14)U 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 U 是 CycB、AryB 或 HetB，或

[0312] (15)C(O)$N(R^A)$-C^{1-4} 亚烷基 -HetB 取代的 C_{1-4} 烷基；

[0313] R^1 是：

[0314] (1)H，

[0315] (2)C_{1-4} 烷基，

[0316] (3)V 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 V 是 OH、O-C_{1-4} 烷基、SR^A、S(O)R^A、SO_2R^A、$N(R^D)R^E$、C(O)$N(R^D)R^E$、$N(R^A)$-C(O)C(O)-$N(R^D)R^E$、$N(R^A)$-C(O)R^B、$N(R^A)$-SO_2R^B、$N(R^A)$-C_{1-4} 亚烷基 -SO_2R^B、$N(R^A)$C(O)-C_{1-4} 亚烷基 -SO_2R^B、$N(R^A)$-$SO_2N(R^D)R^E$ 或 $N(R^A)$-CO_2R^B，

[0317] (4)W 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 W 是 CycA、AryA、HetA、O-C_{1-4} 亚烷基 -AryA、O-C_{1-4} 亚烷基 -HetA 或 $N(R^A)$-C(O)-HetA，

[0318] (5)$N(R^A)$-SO_2R^B，

[0319] (6)$N(R^A)$-$SO_2N(R^D)R^E$，

[0320] (7)$N(R^A)$-CO_2R^B，

[0321] (8)$N(R^D)R^E$，

[0322] (9)$N(R^C)R^A$，

[0323] (10)$N(R^A)$-C(O)R^B，

[0324] (11)$N(R^C)$-C(O)R^A，

[0325] (12)SR^F、S(O)R^F 或 $S(O)_2R^F$，

[0326] (13)$N(R^A)$-C(O)-HetA，

[0327] (14)$N(R^C)$-C(O)-$N(R^D)R^E$，或

[0328] (15)$N(R^A)$-C(O)C(O)-$N(R^D)R^E$，或

[0329] (16)$N(R^C)$-C(O)C(O)-$N(R^D)R^E$；

[0330] R^2 是 H 或 C_{1-4} 烷基；或者 R^1 和 R^2 与它们所共同联结的环碳原子一起形成 (i)3 到 6 元饱和碳环，或者 (ii) 含有 1 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 6 元饱和杂环，在这里 N 任选地被 C_{1-4} 烷基取代，且 S 任选地氧化成 S(O) 或 $S(O)_2$；

[0331] 每个 R^3 独立地是 H 或 C_{1-4} 烷基，且每个 R^4 独立地是 H 或 C_{1-4} 烷基；或者联结到相同碳原子的 R^3 和 R^4 一起形成氧代；

[0332] 每个 R^5 独立地是 H 或 C_{1-4} 烷基，且每个 R^6 独立地是 H 或 C_{1-4} 烷基；或者联结到相同碳原子的 R^5 和 R^6 一起形成氧代；

[0333] R^7 是 H 或 C_{1-4} 烷基；

[0334] R^8 是 H 或 C_{1-4} 烷基；或者 R^7 和 R^8 一起形成氧代；

[0335] R^9 是 H 或 C^{1-4} 烷基；

[0336] R^{10} 是被 CycC、AryC 或 HetC 取代的 C_{1-4} 烷基；

[0337] 每个 R^A 独立地是 H 或 C_{1-4} 烷基；

[0338] 每个 R^B 独立地是 H 或 C_{1-4} 烷基；

[0339] R^C 是被 CycA、AryA 或 HetA 取代的 C_{1-4} 烷基；或者，当 X 是 $N(R^K)$ 且 R^1 包括 $N(R^C)$ 部分时，R^C 和 R^K 与下述部分一起形成稠合的 5 或 6 元二氮杂环烷基环：(i)R^K 所联结的 N 原子，(ii)R^C 所联结的 N 原子，(iii)R^1 所联结的环碳，和 (iv)X 和 R^1 所联结的环碳之间的 0、1 或 2 个环碳；其中由 R^C 和 R^K 得到的稠环的部分是任选地被氧代或 C_{1-4} 烷基取代的 1 到 3 元亚甲基链；

[0340] 每个 R^D 和 R^E 独立地是 H 或 C_{1-4} 烷基，或者与它们所共同联结的氮一起形成 5 或 6 元饱和杂环，该饱和杂环中除了与 R^C 和 R^D 联结的 N 之外任选地含有选自 N、O 和 S 的杂原子，其中 S 任选地氧化成 S(O) 或 $S(O)_2$，且其中饱和杂环任选地被 1 或 2 个取代基取代，该取代基每个均独立地是 C_{1-4} 烷基或 $S(O)_2$-C_{1-4} 烷基；

[0341] R^F 是 C_{1-4} 烷基，或者，当 X 是 $N(R^K)$ 且 R^1 是 SR^F 时，R^F 和 R^K 与下述部分一起形成 5 或 6 元硫氮杂环烷基环：(i)R^K 所联结的 N 原子，(ii)R^F 所联结的 S 原子，(iii)R^1 所联结的环碳，以及 (iv)X 和 R^1 所联结的环碳之间的 0、1 或 2 个环碳，其中由 R^F 和 R^K 得到的稠环的部分是 1 到 3 元亚甲基链；

[0342] 每个 CycA 独立地是 C_{3-6} 环烷基，其任选地被 1 或 2 个取代基所取代，该取代基每个均独立地是 C_{1-4} 烷基、OH 或 O-C_{1-4} 烷基；

[0343] CycB 是 C_{3-6} 环烷基，其任选地被 1 或 2 个取代基取代，该取代基每个均独立地是 C_{1-4} 烷基、OH 或 O-C_{1-4} 烷基；

[0344] CycC 是 C_{3-6} 环烷基，其任选地被 1 或 2 个取代基取代，该取代基每个均独立地是 C_{1-4} 烷基、OH 或 O-C_{1-4} 烷基；

[0345] 每个 AryA 均独立地是苯基或萘基，其中所述苯基或萘基任选地被 1 到 3 个取代基取代，该取代基每个均独立地是：

[0346] (1)C_{1-4} 烷基，其任选地被 OH、O-C_{1-4} 烷基、O-C_{1-4} 卤代烷基、CN、$N(R^A)R^B$、$C(O)N(R^A)R^B$、$C(O)R^A$、CO_2R^A、SR^A、$S(O)R^A$、SO_2R^A 或 $SO_2N(R^A)R^B$ 取代；

[0347] (2)O-C_{1-4} 烷基，

[0348] (3)C_{1-4} 卤代烷基，

[0349] (4)O-C_{1-4} 卤代烷基，

[0350] (5)OH，

[0351] (6) 卤素，

[0352] (7)CN，

[0353] (8)NO_2，

[0354] (9)$N(R^A)R^B$，

[0355] (10)$C(O)N(R^A)R^B$，

[0356] (11)$C(O)R^A$，

[0357] (12)C(O)-C_{1-4} 卤代烷基，

[0358] (13)CO_2R^A,

[0359] (14)SR^A,

[0360] (15)$S(O)R^A$

[0361] (16)SO_2R^A,

[0362] (17)$SO_2N(R^A)R^B$,

[0363] AryB 独立地具有与 AryA 相同的定义；

[0364] AryC 是苯基或萘基，其中苯基或萘基：

[0365] (i) 任选地被 1 到 3 个取代基取代，该取代基每个均独立地是在上述 AryA 的定义中列出的取代基 (1) 到 (17) 中的任何一个，以及

[0366] (ii) 任选地被下述取代基取代：

[0367] (1)AryD,

[0368] (2)HetD,

[0369] (3)CycD，或

[0370] (4) 被 CycD、AryD 或 HetD 取代的 C_{1-4} 烷基；

[0371] 每个 HetA 均独立地是含有 1 到 4 个独立地选自 0 到 4 个 N 原子、0 或 1 个 O 原子、以及 0 或 1 个 S 原子的杂原子的 5 或 6 元杂芳环，每个 N 任选地处于氧化物的形式，并且其中杂芳环任选地被 1 到 3 个取代基取代，该取代基每个均独立地是卤素、C_{1-4} 烷基或 OH；

[0372] HetB 是含有 1 到 4 个独立地选自 0 到 4 个 N 原子、0 或 1 个 O 原子、以及 0 或 1 个 S 原子的杂原子的 5 或 6 元杂芳环，其中杂芳环任选地被 1 到 3 个取代基取代，该取代基每个均独立地是卤素、C_{1-4} 烷基或 OH；

[0373] HetC 是含有 1 到 4 个独立地选自 0 到 4 个 N 原子、0 或 1 个 O 原子、以及 0 或 1 个 S 原子的杂原子的 5 或 6 元杂芳环，其中每个 N 任选地是氧化物的形式，且其中该杂芳环：

[0374] (i) 任选地被 1 到 3 个取代基取代，该取代基每个均独立地是是卤素、C_{1-4} 烷基或 OH；并且

[0375] (ii) 任选地被 AryD、HetD、CycD 或 C_{1-4} 烷基取代，该 C_{1-4} 烷基被 AryD、HetD 或 CycD 取代；

[0376] 每个 CycD 均独立地是任选地被 1 或 2 个取代基取代的 C_{3-6} 环烷基，该取代基每个均独立地是 C_{1-4} 烷基、OH 或 O-C_{1-4} 烷基；

[0377] 每个 AryD 独立地是苯基或萘基，其中苯基或萘基任选地被 1 到 3 个取代基取代，该取代基每个均独立地是前述 AryA 的定义中所列出的取代基 (1) 到 (17) 中的任何一个；并且

[0378] 每个 HetD 均独立地是含有 1 到 4 个独立地选自 0 到 4 个 N 原子、0 或 1 个 O 原子、以及 0 或 1 个 S 原子的杂原子的 5 或 6 元杂芳环，其中该杂芳环任选地被 1 到 3 个取代基取代，该取代基每个均独立地是卤素、C_{1-4} 烷基或 OH。

[0379] 本发明的第十一实施方式（实施方式 E11）是式 I 的化合物，其中变量如实施方式 E10 中所定义，条件是：

[0380] (A) 当 m 是 0 且 X 是 O 时，则 R^1 不是 H 或 C_{1-4} 烷基；

[0381] (B) 当 m 是 0，X 是 O，且 $-X[-C(R^5R^6)_nC(R^7R^8)]-$ 部分是 $-OCH_2-$ 或 $-OCH_2CH_2-$ 或 $-OCH_2CH_2CH_2-$ 时，则 R^1 和 R^2 不会一起形成环；

[0382] (C) 当 X 是 $N(R^K)$，且 R^K 是：

[0383] (1)H，

[0384] (2)C_{1-4} 烷基，

[0385] (3)T 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 T 是 CO_2R^A、CN、$N(R^D)R^E$ 或 $C(O)N(R^D)R^E$，

[0386] (4)$C(O)R^A$，

[0387] (5)$C(O)-C_{1-4}$ 氟烷基，

[0388] (7)SO_2R^A，

[0389] (10)$C(O)N(R^D)R^E$，

[0390] (11)$C(O)C(O)-N(R^D)R^E$（除了当 R^D 和 R^E 与它们所共同联结的 N 一起形成饱和杂环时）

[0391] (12)$C(O)-C_{1-4}$ 亚烷基 $-N(R^D)R^E$，或

[0392] (14)U 取代的 C_{1-4} 烷基（除了当 U 取代的 C_{1-4} 烷基是 CH_2-HetB，且 HetB 是含有 2 到 4 个独立地选自 1 到 4 个 N 原子、0 或 1 个 O 原子、以及 0 或 1 个 S 原子的杂原子的杂芳环时，其中该杂芳环经由环碳原子联结到 $-CH_2-$ 部分上，并且任选地被甲基取代，m 是 0 且 $-C(R^5R^6)_nC(R^7R^8)$ 部分是 $-CH_2CH_2-$），

[0393] 则 R^1 是：

[0394] (3)V 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 V 是 $S(O)R^A$、$N(R^A)-C(O)C(O)-N(R^D)R^E$、$N(R^A)-SO_2R^B$、$N(R^A)-C_{1-4}$ 亚烷基 $-SO_2R^B$、$N(R^A)C(O)-C_{1-4}$ 亚烷基 $-SO_2R^B$、$N(R^A)-SO_2N(R^D)R^E$ 或 $N(R^A)-CO_2R^B$，

[0395] (4)W 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 W 是 $O-C_{1-4}$ 亚烷基 -AryA、$O-C_{1-4}$ 亚烷基 -HetA 或 $N(R^A)-C(O)$-HetA，

[0396] (6)$N(R_A)-SO_2N(R^D)R^E$，当 R^D 和 R^E 与它们所共同联结的 N 一起形成任选取代的饱和杂环时；

[0397] (9)$N(R^C)R^A$，当 R^C 和 R^K 涉及到任选取代的稠合二氮杂环烷基环的形成时，

[0398] (11)$N(R^C)-C(O)R^A$，当 R^C 和 R^K 涉及到任选取代的稠合二氮杂环烷基环的形成时，

[0399] (12)SR^F、$S(O)R^F$ 或 $S(O)_2R^F$，当 R^F 和 R^K 涉及到稠合硫氮杂环烷基环的形成时，

[0400] (13)$N(R^A)-C(O)$-HetA，

[0401] (14)$N(R^C)-C(O)-N(R^D)R^E$，当 (i)R^D 和 R^E 与它们所共同联结的 N 一起形成任选取代的饱和杂环，或 (ii)R^C 和 R^K 涉及到任选取代的稠合二氮杂烷基环的形成时，

[0402] (15)$N(R^A)-C(O)C(O)-N(R^D)R^E$，或

[0403] (16)$N(R^C)-C(O)C(O)-N(R^D)R^E$；或

[0404] (D) 当 m 是 0，$-C(R^5R^6)_nC(R^7R^8)-$ 部分是 $-CH_2CH_2-$，X 是 $N(R^K)$，R^K 是 CH_2-HetB，且 HetB 是含有 2 到 4 个独立地选自 1 到 4 个氮原子、0 或 1 个 O 原子、以及 0 或 1 个 S 原子的杂原子的 5 元杂芳环，其中该杂芳环经由环碳原子联结到 $-CH_2-$ 部分上，且任选地被甲基取代时，则或者：

[0405] (d1)R^1 是如条件 C 中所定义，或者

[0406] (d2)R^1 和 R^2 均是甲基，R^9 是 H，且 R^{10} 是 4- 氟苄基。

[0407] 本发明的第十二实施方式（实施方式 E12）是式 I 的化合物或其药学可接受的盐，其中变量如实施方式 E10 中所定义，条件是：

[0408] (A) 当 m 是 0 且 X 是 O 时，则 R^1 不是 H 或 C_{1-4} 烷基；

[0409] （B）当 m 是 0，X 是 O，且 -X[-C(R^5R^6)$_n$C(R^7R^8)]- 部分是 $-OCH_2-$ 或 $-OCH_2CH_2-$ 或 $-OCH_2CH_2CH_2-$，则 R^1 和 R^2 不会一起形成环；

[0410] (C) 当 X 是 N(R^K)，且 R^K 是：

[0411] (1)H，

[0412] (2)C_{1-4} 烷基，

[0413] (3)T 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 T 是 CO_2R^A、CN、N(R^D)R^E 或 C(O)N(R^D)R^E，

[0414] (4)C(O)R^A

[0415] (5)C(O)-C_{1-4} 氟烷基，

[0416] (7)SO_2R^A，

[0417] (10)C(O)N(R^D)R^E，

[0418] (11)C(O)C(O)-N(R^D)R^E（除了当 R^D 和 R^E 与它们所共同联结的 N 一起形成饱和杂环时），

[0419] (12)C(O)-C_{1-4} 亚烷基 -N(R^D)R^E，或

[0420] (14)U 取代的 C_{1-4} 烷基，

[0421] 则 R^1 是：

[0422] (3)V 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 V 是 S(O)R^A、N(R^A)-C(O)C(O)-N(R^D)R^E、N(R^A)-SO_2R^B、N(R^A)-C_{1-4} 亚烷基 -SO_2R^B、N(R^A)C(O)-C_{1-4} 亚烷基 -SO_2R^B、N(R^A)-SO_2N(R^D)R^E 或 N(R^A)-CO_2R^B，

[0423] (4)W 取代的 C_{1-4} 烷基，其中 W 是 O-C_{1-4} 亚烷基 -AryA、O-C_{1-4} 亚烷基 -HetA 或 N(R^A)-C(O)-HetA，

[0424] (6)N(R^A)-SO_2N(R^D)R^E，当 R^D 和 R^E 与它们所共同联结的 N 一起形成任选取代的饱和杂环时，

[0425] (9)N(R^C)R^A，当 R^C 和 R^K 均涉及到任选取代的稠合二氮杂环烷基环的形成时，

[0426] (11)N(R^C)-C(O)R^A，当 R^C 和 R^K 涉及到任选取代的稠合二氮杂环烷基环的形成时，

[0427] (12)S(O)$_j$$R^F$，当 R^F 和 R^K 涉及到稠合的硫氮杂环烷基环的形成时，

[0428] (13)N(R^A)-C(O)-HetA，

[0429] (14)N(R^C)-C(O)-N(R^D)R^E，当 (i)R^D 和 R^E 与它们所联结的 N 一起形成任选取代的饱和杂环时，或 (ii)R^C 和 R^K 涉及到任选取代的稠合二氮杂环烷基环的形成时，

[0430] (15)N(R^A)-C(O)C(O)-N(R^D)R^E，或

[0431] (16)N(R^C)-C(O)C(O)-N(R^D)R^E。

[0432] 本发明的第十三实施方式（实施方式 E13）是式 I 的化合物或其药学可接受的盐，其中所有变量如实施方式 E10 中所定义，条件是：

[0433] (A) 当 X 是 O，则 R^1 不是 H 或 C_{1-4} 烷基；

[0434] （B）当 X 是 O，且 -X[-C(R^5R^6)$_n$C(R^7R^8)]- 部分是 $-OCH_2-$ 或 $-OCH_2CH_2-$ 或 $-OCH_2CH_2CH_2-$ 时，则 R^1 和 R^2 不会一起形成环；或

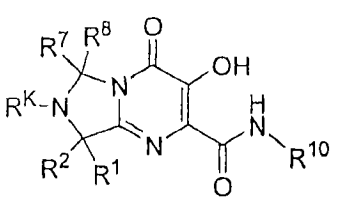
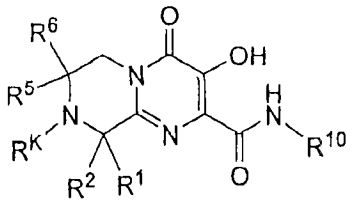
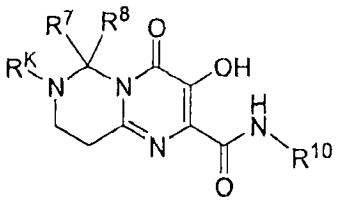
[0435] (C) 当 X 是 N(R^K) 时，则 R^1 是：

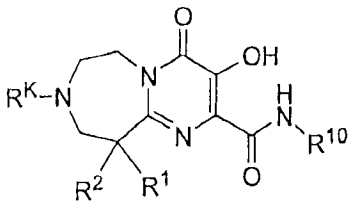
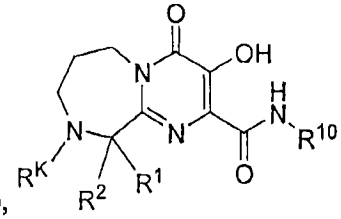
[0436] (15)N(R^A)-C(O)C(O)-N(R^D)R^E，或

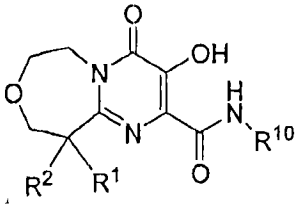
[0437] (16)N(R^C)-C(O)C(O)-N(R^D)R^E。

[0438] 本发明的第十四实施方式（实施方式 E14）是式 I 的化合物或其药学可接受的盐，其是式 II、III、IV、V、VI 或 VII 的化合物：

[0439]


(II),

(III),

(IV),

[0440]

(V),

(VI), 或


(VII);

[0441] 所有其它变量如实施方式 E10、E11、E12 和 E13 中的任何一个所定义。

[0442] 本发明的第十五实施方式（实施方式 E15）是式 II、III、IV、V 和 VI 中任何一个的化合物或其药学可接受的盐，其中：R^1 和 R^2 均是甲基（除了在式 IV 中，其中 R^1 和 R^2 都是 H）；R^5、R^6、R^7 和 R^8 各自是 H；R^{10} 是 4- 氟苄基；R^K 是 CH_2-HetB；且 HetB 是含有 2 到 4 个独立地选自 1 到 4 个 N 原子、0 或 1 个 O 原子、以及 0 或 1 个 S 原子的杂原子的 5 元杂芳环，其中该杂芳环经由环碳原子联结到 $-CH_2-$ 部分，并且任选地被甲基取代。在本实施方式的一个方面，该化合物是式 II 的化合物或其药学可接受的盐。在本实施方式的另一方面，该化合物是式 III 的化合物或其药学可接受的盐。在本实施方式的另一方面，该化合物是式 IV 的化合物或其药学可接受的盐。在本实施方式的另一方面，该化合物是式 V 的化合物或其药学可接受的盐。在本实施方式的另一方面，该化合物是式 VI 的化合物或其药学可接受的盐。

[0443] 本发明的第十六实施方式（实施方式 E16）是式 II、III、V、VI 和 VII 中任何一个的化合物或其药学可接受的盐，其中 R^1 是 $N(R^A)-C(O)C(O)-N(R^D)R^E$ 或 $N(R^C)-C(O)C(O)-N(R^D)R^E$；$R^2$ 是 H；所有其它变量如实施方式 E10 所定义。在本实施方式的一个方面，该化合物是式 II 的化合物或其药学可接受的盐。在本实施方式的另一方面，该化合物是式 III 的化合物或其药学可接受的盐。在本实施方式的另一方面，该化合物是式 V 的化合物或其药学可接受的盐。在本实施方式的另一方面，该化合物是式 VI 的化合物或其药学可接受的盐。在本实施方式的另一方面，该化合物是式 VII 的化合物或其药学可接受的盐。

[0444] 本发明的第十七实施方式（实施方式 E17）是式 I 的化合物或其药学可接受的盐，其中：

[0445] X 是 $N(R^K)$ 或 O；

[0446] R^K 是：

[0447] (1)H，

[0448] (2)C_{1-4} 烷基，

[0449] (3)$(CH_2)_{1-2}$-T，其中 T 是 CO_2R^A、CN、$N(R^D)R^E$ 或 $C(O)N(R^D)R^E$，

[0450] (4)$C(O)R^A$,

[0451] (5)$C(O)-(CH_2)_{0-2}-CF_3$,

[0452] (6)CO_2R^A,

[0453] (7)SO_2R^A,

[0454] (8)SO_2-AryB,

[0455] (9)$SO_2N(R^D)R^E$,

[0456] (10)$C(O)N(R^D)R^E$,

[0457] (11)$C(O)C(O)-N(R^D)R^E$,

[0458] (12)$C(O)-(CH_2)_{1-2}-N(R^D)R^E$,

[0459] (13)CycB,

[0460] (14)$(CH_2)_{1-2}$-U,其中 U 是 CycB、AryB 或 HetB,或

[0461] (15)$(CH_2)_{1-2}C(O)N(R^A)-(CH_2)_{1-2}$-HetB ;

[0462] R^1 是 :

[0463] (1)H,

[0464] (2)C_{1-4} 烷基,

[0465] (3)$(CH_2)_{1-2}$-V,其中 V 是 OH、O-C_{1-4} 烷基、SR^A、$S(O)R^A$、SO_2R^A、$N(R^D)R^E$、$C(O)N(R^D)R^E$、$N(R^A)-C(O)C(O)-N(R^D)R^E$、$N(R^A)-C(O)R^B$、$N(R^A)-SO_2R^B$、$N(R^A)-C_{1-4}$ 亚烷基 $-SO_2R^B$、$N(R^A)C(O)-C_{1-4}$ 亚烷基 $-SO_2R^B$、$N(R^A)-SO_2N(R^D)R^E$ 或 $N(R^A)-CO_2R^B$,

[0466] (4)$(CH_2)_{1-2}$-W,其中 W 是 CycA、AryA、HetA、O-$(CH_2)_{1-2}$-AryA、O-$(CH_2)_{1-2}$-HetA 或 $N(R^A)-C(O)$-HetA,

[0467] (5)$N(R^A)-SO_2R^B$,

[0468] (6)$N(R^A)-SO_2N(R^D)R^E$,

[0469] (7)$N(R^A)-CO_2R^B$,

[0470] (8)$N(R^D)R^E$,

[0471] (9)$N(R^C)R^A$,

[0472] (10)$N(R^A)-C(O)R^B$,

[0473] (11)$N(R^C)-C(O)R^A$,

[0474] (12)SR^F,

[0475] (13)$N(R^A)-C(O)$-HetA,

[0476] (14)$N(R^C)-C(O)-N(R^D)R^E$,

[0477] (15)$N(R^A)-C(O)C(O)-N(R^D)R^E$,或

[0478] (16)$N(R^C)-C(O)C(O)-N(R^D)R^E$;

[0479] R^2 是 H 或 C_{1-4} 烷基 ;或者 R^1 和 R^2 与它们所共同联结的环碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基或氧杂环己基(在本领域中也称为四氢吡喃基);

[0480] 每个 R^3 是 H,且每个 R^4 是 H ;或者联结到同一个碳原子的 R^3 和 R^4 一起形成氧代 ;

[0481] 每个 R^5 是 H,且每个 R^6 是 H ;或者联结到同一个碳原子的 R^5 和 R^6 一起形成氧代 ;

[0482] R^7 是 H ;

[0483] R^8 是 H ;或者 R^7 和 R^8 一起形成氧代 ;

[0484] R^9 是 H ;

[0485] R^{10} 是 CH_2-CycC、CH_2-AryC 或 CH_2-HetC；

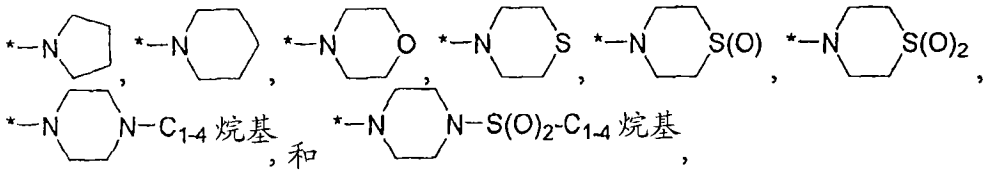
[0486] 每个 R^A 均独立地是 H 或 C_{1-4} 烷基；

[0487] 每个 R^B 均独立地是 H 或 C_{1-4} 烷基；

[0488] R^C 是 $(CH_2)_{1-2}$-CycA、$(CH_2)_{1-2}$-AryA 或 $(CH_2)_{1-2}$-HetA；或者，当 X 是 $N(R^K)$ 时，R^C 和 R^K 一起与下述部分形成稠合的 5 或 6 元二氮杂环烷基环：(i)R^K 所联结的 N 原子，(ii)R^C 所联结的 N 原子，(iii)R^1 所联结的环碳，以及 (iv)X 和 R^1 所联结的环碳之间的 0、1 或 2 个环碳；其中由 R^C 和 R^K 获得的稠环的一部分是任选地被氧代取代的 1 到 3 元亚甲基链；

[0489] 每个 R^D 和 R^E 均独立地是 H 或 C_{1-4} 烷基，或者与它们共同联结的氮一起形成选自下列的 5 或 6 元饱和杂环：

[0490]



[0491] 其中 * 表示联结到分子剩余部分上的点；

[0492] R^F 是 C_{1-4} 烷基，或者当 X 是 $N(R^K)$ 且 R^1 是 SR^F 时，R^F 和 R^K 一起与下列部分形成稠合的 5 或 6 元硫氮杂环烷基环：(i)R^K 所联结的氮原子，(ii)R^F 所联结的硫原子，(iii)R^1 所联结的环碳，以及 (iv)X 和 R^1 所联结的环碳之间的 0、1 或 2 个环碳，其中由 R^F 和 R^K 获得的稠环的一部分是 1 到 3 元亚甲基链；

[0493] 每个 CycA 独立地是 C_{3-6} 环烷基；

[0494] CycB 是 C_{3-6} 环烷基；

[0495] CycC 是 C_{3-6} 环烷基；

[0496] AryA、AryB 和 AryC 每个均独立地是任选地被 1 或 2 个取代基取代的苯基，该取代基每个均独立地是溴、氯、氟、C_{1-4} 烷基、CF_3、$C(O)NH_2$、$C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基$)$、$C(O)N(C_{1-4}$ 烷基$)_2$、S-C_{1-4} 烷基、SO_2-C_{1-4} 烷基或 $SO_2N(C_{1-4}$ 烷基$)_2$；并且

[0497] HetA、HetB 和 HetC 每个均独立地是选自吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡啶基氮氧化物、嘧啶基、哒嗪基和吡嗪基的 5 或 6 元杂芳环，其中该杂芳环任选地被 1 或 2 个取代基取代，每个取代基均独立地是 C_{1-4} 烷基；

[0498] 整数 m 和 n 如初始所定义或如实施方式 E4 所定义。在本实施方式的一个方面，X 是 $N(R^K)$。

[0499] 本发明的第十八实施方式（实施方式 E18）是如实施方式 E17 所定义的式 I 的化合物或其药学可接受的盐，其中应用了实施方式 E11 中列出的条件 A、B、C 和 D。在本实施方式的一个方面，X 是 $N(R^K)$。

[0500] 本发明的第十九实施方式（实施方式 E19）是如实施方式 E17 所定义的式 I 的化合物或其药学可接受的盐，其中应用了实施方式 E12 中列出的条件 A、B 和 C。在本实施方式的一个方面，X 是 $N(R^K)$。

[0501] 本发明的第二十实施方式（实施方式 E20）是如实施方式 E17 所定义的式 I 的化合物或其药学可接受的盐，其中应用了实施方式 E13 中列出的条件 A、B 和 C。在本实施方

式的一个方面，X 是 $N(R^K)$。

[0502] 应当理解，实施方式E11、E12和E13中列出的条件中的变量的定义可以在E18、E19和E20中的条件中进行特别指定（customized），这样其中的定义与实施方式E17中变量的定义相匹配（即，一致）。例如，实施方式E17中 R^K 的定义的第（3）部分描述了“$(CH_2)_{1-2}$-T”。因此，实施方式E11中条件C中 R^K 定义的第（3）部分中“T取代的 C_{1-4} 烷基”在这里可以被改写为表示“$(CH_2)_{1-2}$-T”。

[0503] 本发明的第二十一实施方式（实施方式E21）是式I的化合物或其药学可接受的盐，其中：

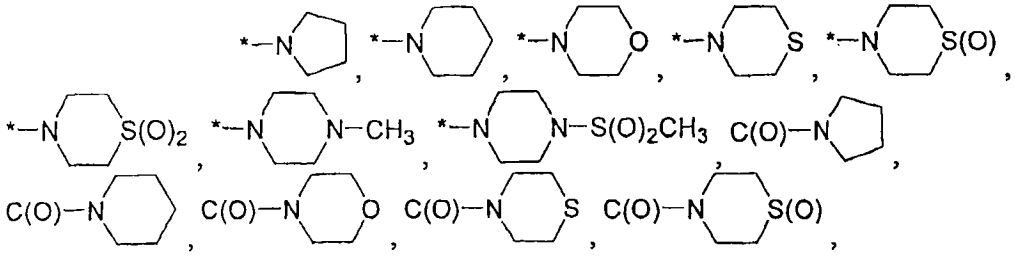
[0504] X 是 $N(R^K)$ 或O；

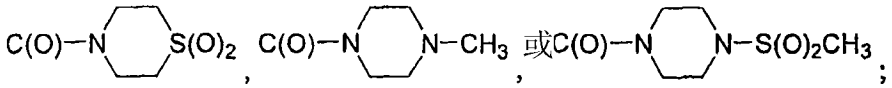
[0505] R^K 是：

[0506] （1）H，

[0507] （2）C_{1-4} 烷基，

[0508] （3）$(CH_2)_{1-2}$-T，其中T是 CO_2H、CO_2CH_3、$CO_2CH_2CH_3$、CN、$N(CH_3)_2$、$N(CH_2CH_3)_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NH(CH_3)$、$C(O)N(CH_3)_2$、$C(O)NH(CH_2CH_3)$、$C(O)N(CH_2CH_3)_2$、

[0509] 

[0510] ；

[0511] （4）$C(O)CH_3$，

[0512] （5）$C(O)CF_3$，

[0513] （6）CO_2CH_3，

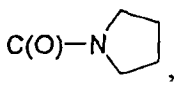
[0514] （7）SO_2CH_3，

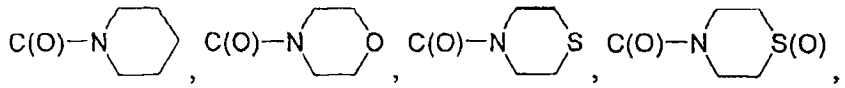
[0515] （8）SO_2- 苯基，其中苯基任选地被甲基取代，

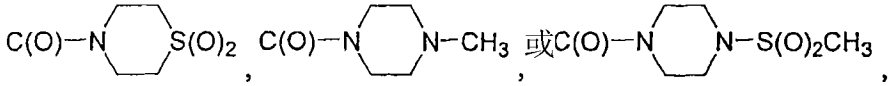
[0516] （9）$SO_2N(CH_3)_2$，

[0517] （10）$C(O)NH(CH_3)$、$C(O)NH(CH_2CH_3)$、$C(O)N(CH_3)$

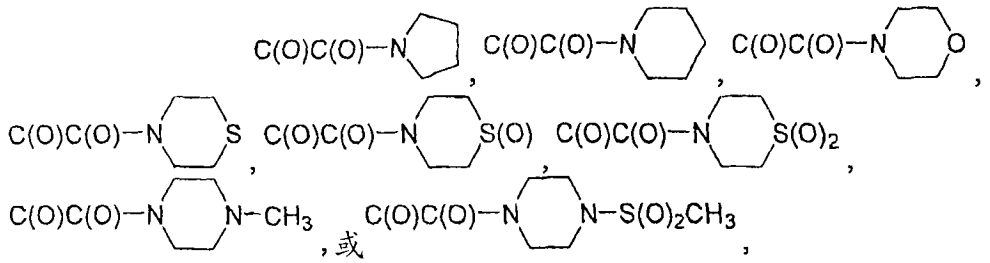
[0518] 2、$C(O)N(CH_2CH_3)_2$，

[0519] 

[0520] 

[0521] 

[0522] （11）$C(O)C(O)-N(CH_3)_2$、

[0523] 

[0524] (12)C(O)-$(CH_2)_{1-2}$-$N(CH_3)_2$,

[0525] (13)环丙基、环丁基、环戊基或环己基,

[0526] (14)$(CH_2)_{1-2}$-U,其中U是环丙基,环戊基,环己基,苯基或选自吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、吡啶基和吡嗪基的杂芳环,其中该杂芳环任选地被甲基取代,

[0527] (15)$(CH_2)_{1-2}$C(O)N(H)-$(CH_2)_{1-2}$-吡啶基,

[0528] (16)$(CH_2)_{1-2}$C(O)N(H)-$(CH_2)_{1-2}$-嘧啶基,

[0529] (17)$(CH_2)_{1-2}$C(O)N(H)-$(CH_2)_{1-2}$-吡嗪基,

[0530] (18)$(CH_2)_{1-2}$C(O)N(CH_3)-$(CH_2)_{1-2}$-吡啶基,

[0531] (19)$(CH_2)_{1-2}$C(O)N(CH_3)-$(CH_2)_{1-2}$-嘧啶基,或

[0532] (20)$(CH_2)_{1-2}$C(O)N(CH_3)-$(CH_2)_{1-2}$-吡嗪基;

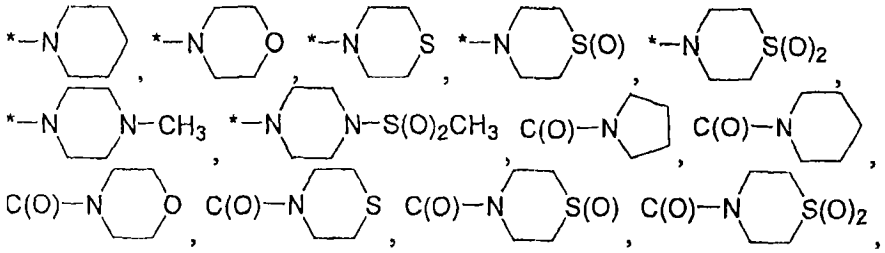
[0533] R^1是:

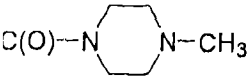
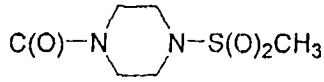
[0534] (1)H,

[0535] (2)C_{1-4}烷基,

[0536] (3)$(CH_2)_{1-2}$-V,其中V是

[0537] OH,OCH_3,SCH_3,SO_2CH_3,$N(CH_3)_2$,C(O)NH_2,C(O)NH(CH_3),C(O)N$(CH_3)_2$,C(O)NH(CH_2CH_3),C(O)N$(CH_2CH_3)_2$,,

[0538] 

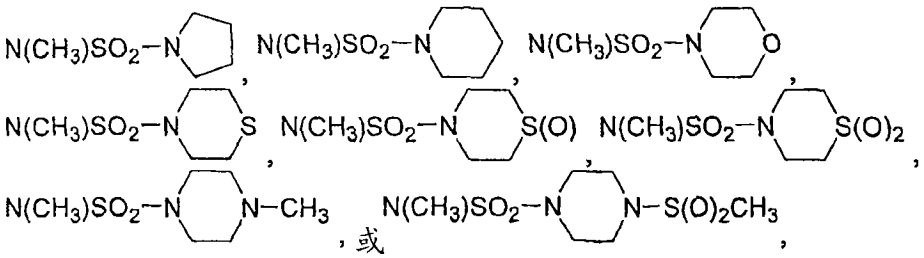
[0539] 或,N(CH_3)-C(O)C(O)-N$(CH_3)_2$,N(CH_3)-C(O)CH_3,N(CH_3)-SO_2CH_3,N$(CH_3)CH_2SO_2CH_3$,N(CH_3)C(O)$CH_2SO_2CH_3$,N(CH_3)-$SO_2N(CH_3)_2$,或N(CH_3)-CO_2CH_3,

[0540] (4)$(CH_2)_{1-2}$-w,其中W是OCH_2-苯基或N(CH_3)-C(O)-HetA,

[0541] (5)N(H)-SO_2CH_3,

[0542] (6)N(CH_3)-SO_2CH_3,

[0543] (7)N(CH_3)-$SO_2N(CH_3)_2$,

[0544] (8) 

[0545] (9) $N(CH_3)-CO_2CH_3$,

[0546] (10) $NH(CH_2CH(CH_3)_2)$,

[0547] (11) $NH(CH_3)$,

[0548] (12) $NH(CH_2CH_3)$,

[0549] (13) $N(CH_3)_2$,

[0550] (14) $N(CH_2CH_3)_2$,

[0551] (15) $N(R^C)CH_3$,

[0552] (16) $NH(R^C)$,

[0553] (17) $NH-C(O)CH_3$,

[0554] (18) $N(CH_3)-C(O)CH_3$,

[0555] (19) $N(CH_2CH_3)-C(O)CH_3$,

[0556] (20) $N(CH_2CH(CH_3)_2)-C(O)CH_3$,

[0557] (2) $N(R^C)-C(O)CH_3$,

[0558] (22) SR^F, $S(O)R^F$, 或 $S(O)_2R^F$,

[0559] (23) $N(CH_3)-C(O)-HetA$,

[0560] (24) $N(R^C)-C(O)-N(R^D)R^E$,

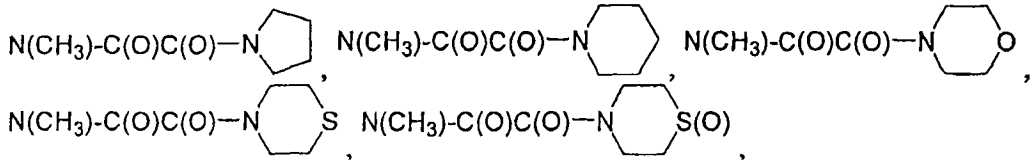
[0561] (25) $N(H)-C(O)C(O)-N(CH_3)_2$,

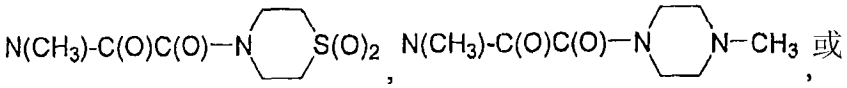
[0562] (26) $N(CH_3)-C(O)C(O)-N(CH_3)_2$,

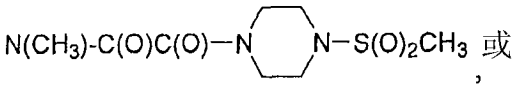
[0563] (27) $N(CH_2CH_3)-C(O)C(O)-N(CH_3)_2$,

[0564] (28) $N[CH(CH_3)_2]-C(O)C(O)-N(CH_3)_2$,

[0565] (29) $N[CH_2CH(CH_3)_2]C(O)C(O)-N(CH_3)_2$,

[0566] (30) 

[0567] 

[0568] 

[0569] (31) $N(R^C)-C(O)C(O)-N(CH_3)_2$;

[0570] R^2 是 H 或 C_{1-4} 烷基;或者 R^1 和 R^2 与它们共同联结的环碳原子一起形成环丙基、环戊基、环己基或四氢吡喃 -4- 基;

[0571] 每个 R^3 均是 H，且每个 R^4 均是 H；或者联结到同一个碳原子的 R^3 和 R^4 一起形成氧代；

[0572] 每个 R^5 均是 H，且每个 R^6 均是 H；或者联结到同一个碳原子的 R^5 和 R^6 一起形成氧代；

[0573] R^7 是 H；

[0574] R^8 是 H；或者 R^7 和 R^8 一起形成氧代；

[0575] R^9 是 H；

[0576] R^{10} 是 CH_2- 苯基，其中苯基任选地被 1 或 2 个取代基取代，每个取代基均独立地是溴、氯、氟、CH_3、CF_3、$C(O)NH_2$、$C(O)NH(CH_3)$、$C(O)N(CH_3)_2$、SCH_3、SO_2CH_3 或 $SO_2N(CH_3)_2$；

[0577] R^C 是 CH_2- 环己基或 CH_2- 苯基，其中苯基任选地被 1 或 2 个取代基取代，每个取代基均独立地是溴、氯、氟、甲基、乙基、CF_3、$C(O)NH_2$、$C(O)NH(CH_3)$、$C(O)NH(CH_2CH_3)_2$、$C(O)N(CH_3)_2$、SCH_3、SO_2CH_3 或 $SO_2N(CH_3)_2$；或者：

[0578] (a) 当 X 是 $N(R^K)$，R^1 是 $N(R^C)$-$C(O)C(O)$-$N(CH_3)_2$，且 m = n = 1 时，则 R^C 和 R^K 与下列部分一起形成稠合的 6 元二氮杂环烷基环：(i)R^K 所联结的氮原子，(ii)R^C 所联结的氮原子，(iii)R^1 所联结的环碳，以及 (iv)X 和 R^1 所联结的环碳之间的环碳；其中从 R^C 和 R^K 得到的稠环的一部分是 $-CH_2CH_2-$，

[0579] (b) 当 X 是 $N(R^K)$，R^1 是 $N(R^C)$-$C(O)CH_3$，m = 0，且 n = 1 时，则 R^C 和 R^K 与下述部分一起形成稠合的 5 元二氮杂环烷基环：(i)R^K 所联结的氮原子，(ii)R^C 所联结的氮原子，以及 (iii)R^1 所联结的环碳；其中从 R^C 和 R^K 得到的稠环的一部分是 $-C(O)CH_2-$ 或 $-CH_2C(O)-$，或者

[0580] (c) 当 X 是 $N(R^K)$，R^1 是 $N(R^C)CH_3$，且 m = n = 1 时，则 R^C 和 R^K 与下列部分一起形成稠合的 6 元二氮杂环烷基环：(i)R^K 所联结的氮原子，(ii)R^C 所联结的氮原子，(iii)R^1 所联结的环碳，以及 (iv)X 和 R^1 所联结的环碳之间的环碳；其中从 R^C 和 R^K 得到的稠环的一部分是 $-C(O)CH_2-$ 或 $-CH_2C(O)$；并且

[0581] R^F 是 CH_3，或者当 X 是 $N(R^K)$，R^1 是 SR^F 且 m = n = 0 时，R^F 和 R^K 与下述部分一起形成稠合的 5 元硫氮杂环烷基环：(i)R^K 所联结的氮原子，(ii)R^F 所联结的硫原子，以及 (iii)R^1 所联结的环碳，其中从 R^F 和 R^K 得到的稠环的一部分是 $-CH_2CH_2-$；

[0582] HetA 是选自吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、吡啶基、吡啶基氮氧化物和吡嗪基的杂芳环，其中该杂芳环任选地被甲基取代；

[0583] 且整数 m 和 n 如初始所定义，或者如实施方式 E4 所定义。在本实施方式的一个方面，X 是 $N(R^K)$。

[0584] 本发明的第二十二实施方式（实施方式 E22）是如实施方式 E21 所定义的式 I 的化合物或其药学可接受的盐，其中应用了实施方式 E11 中列出条件 A、B、C 和 D。在本实施方式的一个方面，X 是 $N(R^K)$。

[0585] 本发明的第二十三实施方式（实施方式 E23）是如实施方式 E21 所定义的式 I 的化合物或其药学可接受的盐，其中应用了实施方式 E12 中列出的条件 A、B、C 和 D。在本实施方式的一个方面，X 是 $N(R^K)$。

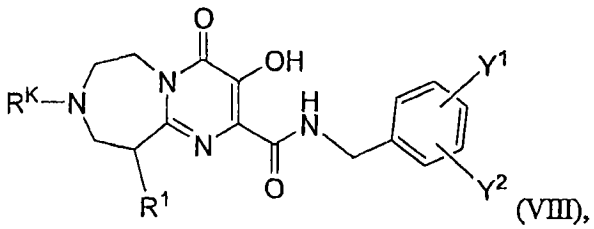
[0586] 本发明的第二十四实施方式（实施方式 E24）是如实施方式 E21 所定义的式 I 的化合物或其药学可接受的盐，其中应用了实施方式 E13 中列出的条件 A、B、C 和 D。在本实

施方式的一个方面，X 是 $N(R^K)$。

[0587] 应当理解，在 E11、E12 和 E13 中列出的条件中的变量的定义能够在实施方式 E22、E23 和 E24 的条件中特别指定，以便使在那里的定义与实施方式 E21 中的定义相匹配。

[0588] 本发明的第一类别包括式 VIII 的化合物及其药学可接受的盐：

[0589]



(VIII),

[0590] 其中：

[0591] R^K 是：

[0592] (1)H，

[0593] (2) 甲基，

[0594] (3) 乙基，

[0595] (4) 异丙基，

[0596] (5)$C(O)CH_3$，

[0597] (6)SO_2CH_3，

[0598] (7)$C(O)C(O)-N(CH_3)_2$，

[0599] (8) 环丙基，

[0600] (9) 环戊基，

[0601] (10)CH_2- 环丙基，

[0602] (11)CH_2- 苯基，或

[0603] (12)CH_2CH_2- 苯基；

[0604] R^1 是：

[0605] (1)H，

[0606] (2) 甲基，

[0607] (3) 乙基，

[0608] (4) 异丙基，

[0609] (5)$N(H)-SO_2CH_3$，

[0610] (6)$N(CH_3)-SO_2CH_3$，

[0611] (7)$N(CH_3)-SO_2N(CH_3)_2$，

[0612] (8)$N(CH_3)-CO_2CH_3$，

[0613] (9)$NH(CH_2CH(CH_3)_2)$，

[0614] (10)$NH(CH_3)$，

[0615] (11)$NH(CH_2CH_3)$，

[0616] (12)$N(CH_3)_2$，

[0617] (13)$N(CH_2CH_3)_2$，

[0618] (14)$N(H)R^C$，

[0619] (15)$N(R^C)CH_3$，

[0620] (16)$NH-C(O)CH_3$，

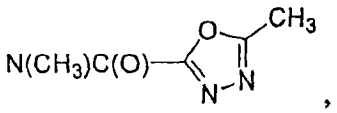
[0621] (17)$N(CH_3)-C(O)CH_3$，

[0622] (18)$N(CH_2CH_3)-C(O)CH_3$，

[0623] (19)$N(CH_2CH(CH_3)_2)-C(O)CH_3$，

[0624] (20)$N(RC)-C(O)CH_3$，

[0625]

(21) ，

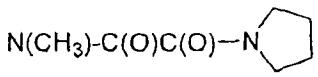
[0626] (22)$N(H)-C(O)C(O)-N(CH_3)_2$，

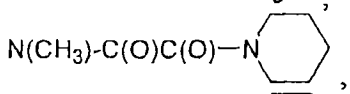
[0627] (23)$N(CH_3)-C(O)C(O)-N(CH_3)_2$，

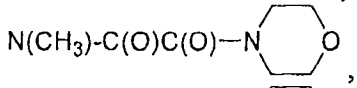
[0628] (24)$N(CH_2CH_3)-C(O)C(O)-N(CH_3)_2$，

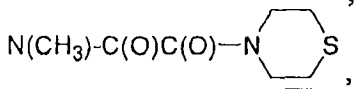
[0629] (25)$N[CH_2CH(CH_3)_2]-C(O)C(O)-N(CH_3$

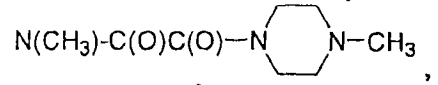
[0630]

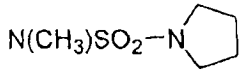
(26) ，

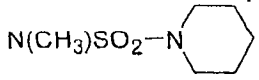
(27) ，

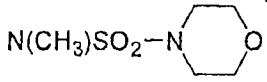
(28) ，

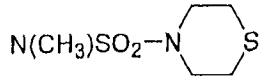
(29) ，

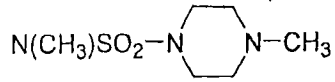
(30) ，

(31) ，

(32) ，

(33) ，

(34) ，

(35) ，或

[0631] (36)$N(R^C)-C(O)C(O)-N(CH_3)_2$；

[0632] R^C 是 CH_2- 环己基、CH_2- 苯基或 CH_2- 对位被氟取代的苯基；并且

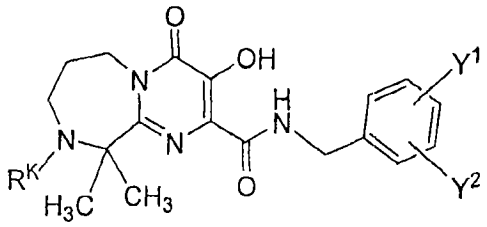
[0633] Y^1 和 Y^2 各自独立地是 H、Br、Cl、F、CH_3、$C(O)NH(CH_3)$、$C(O)N(CH_3)_2$、SCH_3、SO_2CH_3 或 $SO_2N(CH_3)_2$。

[0634] 第一类别的一个子集包括其中所定义的化合物及其药学可接受的盐，其中应用了实施方式 E11 中列出的条件 C。第一类别的另一个子集包括其中所定义的化合物及其药学可接受的盐，其中应用了实施方式 E12 中列出的条件 C。第一类别的另一个子集包括其中所定义的化合物及其药学可接受的盐，其中应用了实施方式 E13 中列出的条件 C。应当理解，

在E11、E12和E13中列出的条件C中的变量的定义能够于这些子集所包括的条件中进行特别指定，以便使在那里的定义与第一类别中列出的定义相匹配。

[0635] 本发明的第二类别包括式IX的化合物及其药学可接受的盐：

[0636]



(IX),

[0637] 其中：

[0638] R^K是H或C_{1-3}烷基、CH_2-苯基或CH_2-吡啶基；并且

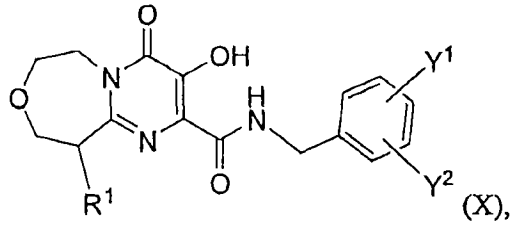
[0639] Y^1和Y^2各自独立地是H、Br、Cl、F、CH_3、$C(O)NH(CH_3)$、$C(O)N(CH_3)_2$、SCH_3、SO_2CH_3或$SO_2N(CH_3)_2$。

[0640] 第二类别的一个子集包括式IX的化合物及其药学可接受的盐，其中R^K是H或C_{1-3}烷基；且其它变量如第二类别中初始所定义。

[0641] 第二类别的另一个子集包括式IX的化合物及其药学可接受的盐，其中R^K是C_{1-3}烷基、CH_2-苯基或CH_2-吡啶基；且其它变量如第二类别中初始所定义。

[0642] 本发明的第三类别包括式X的化合物及其药学可接受的盐：

[0643]



(X),

[0644] 其中：

[0645] R^1是：

[0646] (1)H，

[0647] (2)$N(CH_3)-SO_2N(CH_3)_2$，

[0648] (3)$NH(CH_3)$，

[0649] (4)$NH(CH_2CH_3)$，

[0650] (5)$NH(CH_2CH(CH_3)_2)$，

[0651] (6)$N(CH_3)_2$，

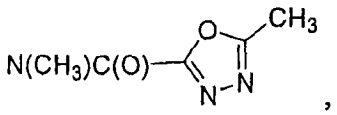
[0652] (7)$N(CB_2CH_3)_2$，

[0653] (8)$N(CH_3)-C(O)CH_3$，

[0654] (9)$N(CH_2CH_3)-C(O)CH_3$，

[0655] (10)$N(CH_2CH(CH_3)_2)-C(O)CH_3$，

[0656]

(11) ，

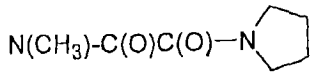
[0657] (12)N(H)-C(O)C(O)-$N(CH_3)_2$,

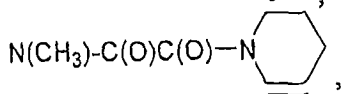
[0658] (13)$N(CH_3)$-C(O)C(O)-$N(CH_3)_2$,

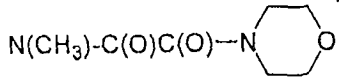
[0659] (14)$N(CH_2CH_3)$-C(O)C(O)-$N((CH_3)_2$,

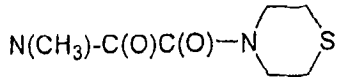
[0660] (15)$N(CH(CH_3)_2)$-C(O)C(O)-$N(CH_3)_2$,

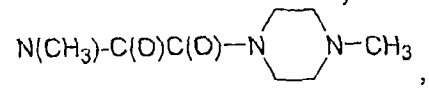
[0661]

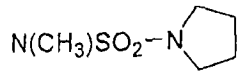
(16) ,

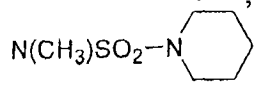
(17) ,

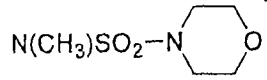
(18) ,

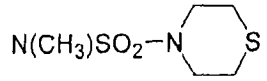
(19) ,

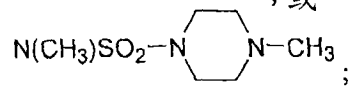
(20) ,

(21) ,

(22) ,

(23) ,

(24) ，或

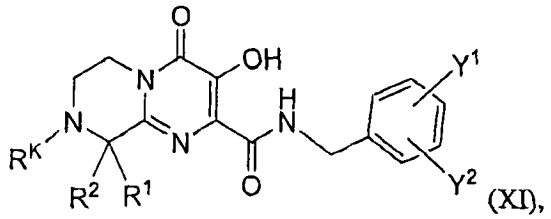
(25) ;

[0662] 并且

[0663] Y^1 和 Y^2 各自独立地是 H、Br、Cl、F、CH_3、C(O)$NH(CH_3)$、C(O)$N(CH_3)_2$、SCH_3、SO_2CH_3 或 $SO_2N(CH_3)_2$。

[0664] 第三类别的一个子集包括式 X 的化合物及其药学可接受的其，其中 R^1 不是 H；即，R^1 是在第三类别中初始所定义的基团 (2) 到 (25) 中的任何一个；所有其它变量如在第三类别中初始所定义。

[0665] 本发明的第四类别包括式 XI 的化合物及其药学可接受的盐：

[0666] 

(XI),

[0667] 其中：

[0668] R^K 是：

[0669] (1)H,

[0670] (2) 甲基,

[0671] (3) 乙基,

[0672] (4) 异丙基，

[0673] (5) CH_2CO_2H，

[0674] (6) CH_2CN，

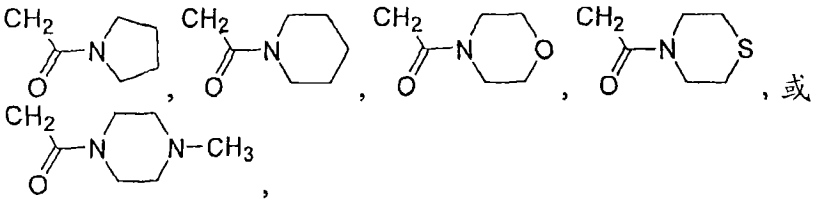
[0675] (7) $CH_2CH_2NH(CH_3)$，$CH_2CH_2NH(CH_2CH_3)$，$CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 或 $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$，

[0676] (8) $CH_2C(O)NH_2$，

[0677] (9) $CH_2C(O)NH(CH_3)$，

[0678] (10) $CH_2C(O)N(CH_3)_2$，

[0679]

(11) 

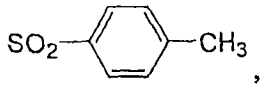
[0680] (12) $C(O)CH_3$，

[0681] (13) $C(O)CF_3$，

[0682] (14) CO_2CH_3，

[0683] (15) SO_2CH_3，

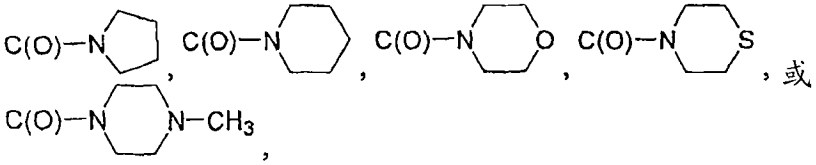
[0684]

(16) 

[0685] (17) $SO_2N(CH_3)_2$，

[0686] (18) $C(O)NH(CH_3)$，$C(O)NH(CH_2CH_3)$，$C(O)N(CH_3)_2$，或 $C(O)N(CH_2CH_3)_2$，

[0687]

(19) 

[0688] (20) $C(O)C(O)-N(CH_3)_2$，

[0689] (21) $C(O)CH_2N(CH_3)_2$，

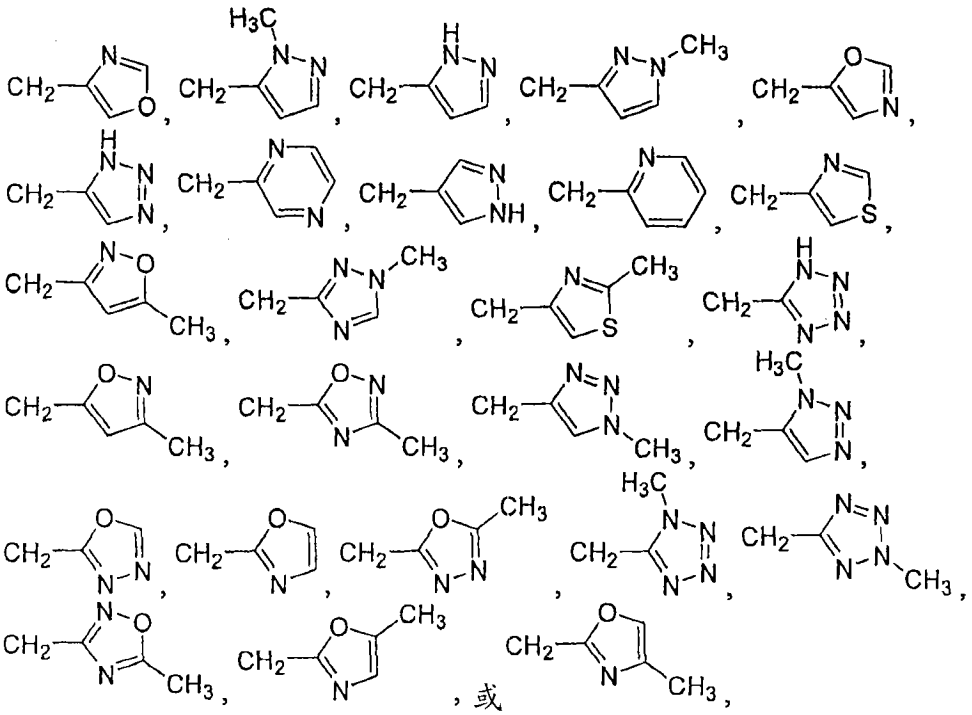
[0690] (22) CH_2- 苯基，

[0691] (23) CH_2- 吡啶基，

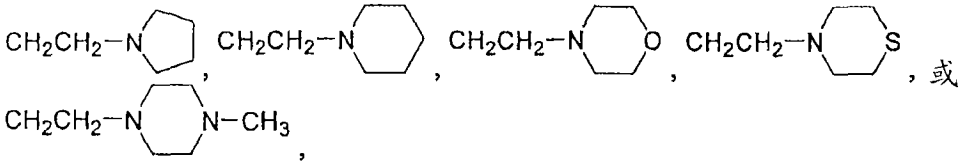
[0692] (24) CH_2CH_2- 吡啶基，

[0693]

(25)



(24)



[0694] (25) $CH_2C(O)N(H)CH_2$- 吡啶基，或

[0695] (26) $CH_2C(O)N(CH_3)CH_2$- 吡啶基；

[0696] R^1 是：

[0697] (1) H，

[0698] (2) 甲基，

[0699] (3) CH_2OH，

[0700] (4) $CH_2N(CH_3)_2$，

[0701] (5) $CH_2N(CH_3)$-C(O)C(O)-$N(CH_3)_2$，

[0702] (6) $CH_2N(CH_3)$-SO_2CH_3，

[0703] (7) $CH_2N(CH_3)C(O)CH_2$-SO_2CH_3，

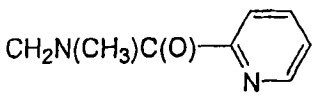
[0704] (8) $CH_2N(CH_3)$-$SO_2N(CH_3)_2$，

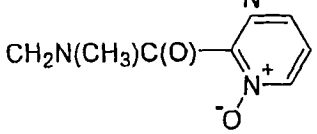
[0705] (9) CH_2SCH_3，

[0706] (10) $CH_2SO_2CH_3$，

[0707] (11) CH_2OCH_2- 苯基，

[0708]

(12) ，或

(13) ；

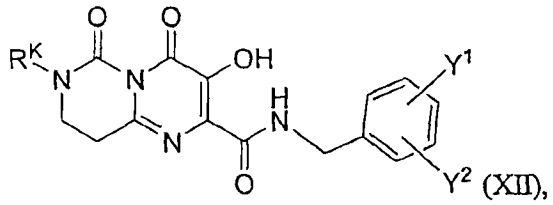
[0709] R^2 是 H 或甲基；或者 R^1 和 R^2 与它们所共同联结的环碳原子一起形成环丙基或四氢呋喃 -4- 基；并且

[0710] Y^1 和 Y^2 各自独立地是 H、Br、Cl、F、CH_3、C(O)NH(CH_3)、C(O)N(CH_3)$_2$、SCH_3、SO_2CH_3 或 $SO_2N(CH_3)_2$。

[0711] 第四类别的一个子集包括其中所定义的化合物及其药学可接受的盐，其中应用了实施方式 E11 中列出的条件 C 和 D。第四类别的另一个子集包括其中所定义的化合物及其药学可接受的盐，其中应用了实施方式 E12 中列出的条件 C。第四类别的另一个子集包括其中所定义的化合物及其药学可接受的盐，其中应用了实施方式 E13 中列出的条件 C。应当理解，在 E11、E12 和 E13 中列出的条件 C 和 D 中的变量的定义能够于这些子集所包括的条件中特别指定，以便使在那里的定义与第四类别中列出的定义相匹配。

[0712] 本发明的第五类别包括式 XII 的化合物及其药学可接受的盐：

[0713]



(XII),

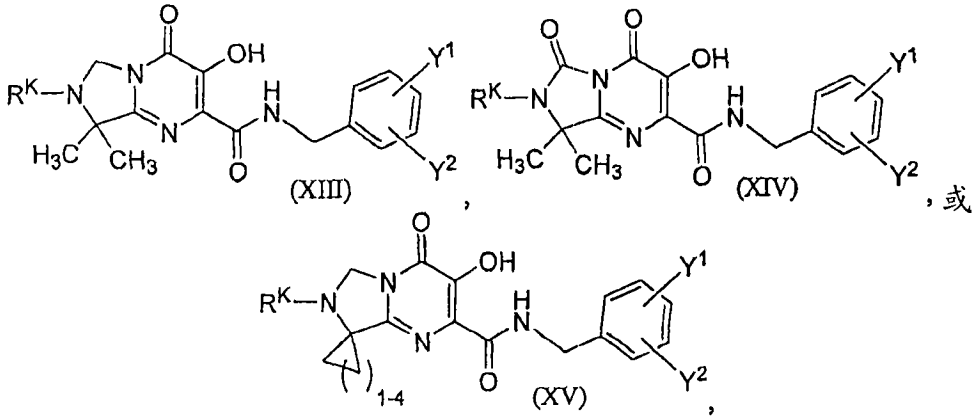
[0714] 其中：

[0715] R^K 是 C_{1-3} 烷基、CH_2- 苯基、CH_2- 吡啶基或 (CO)CH_3；并且

[0716] Y^1 和 Y^2 各自独立地是 H、Br、Cl、F、CH_3、C(O)NH(CH_3)、C(O)N(CH_3)$_2$、SCH_3、SO_2CH_3 或 $SO_2N(CH_3)_2$。

[0717] 本发明的第六类别包括式 XIII、XIV 和 XV 的化合物及其药学可接受的盐：

[0718]



(XIII), (XIV), 或 (XV),

[0719] 其中：

[0720] R^K 是 C_{1-3} 烷基、CH_2- 苯基或 CH_2- 吡啶基；并且

[0721] Y^1 和 Y^2 各自独立地是 H、Br、Cl、F、CH_3、C(O)NH(CH_3)、C(O)N(CH_3)$_2$、SCH_3、SO_2CH_3 或 $SO_2N(CH_3)_2$。第六类别的一个子集包括式 XV 的化合物及其药学可接受的盐。

[0722] 本发明的另一个实施方式是一种选自下表 1 中列出的化合物的化合物或其药学可接受的盐。

[0723] 本发明的另一个实施方式是一种选自化合物 1-4、6、7、9-39 和 41-185 的化合物或其药学可接受的盐。

[0724] 本发明的另一个实施方式是一种选自化合物 60、61、63、64、69、71、72、75、76、82、84、85、86、87、89、91、92、110、113-136、138、142-150、153-157、180 和 181 的化合物或其药学可接受的盐。

[0725] 本发明的另一个实施方式是一种选自化合物 87、116-119、121、123-136、142-150、154-157、180 和 181 的化合物或其药学可接受的盐。本发明的另一个实施方式是一种选自化合物 116-119、121、123-136、142-150、154-157、180 和 181 的化合物或其药学可接受的盐。这两个实施方式中的化合物在整合酶试验（实施例 32）和延展试验（实施例 33）中显示了优秀的效力。相信这些化合物对那些已经与被证明的 HIV 逆转录酶抑制剂和蛋白酶抑制剂一起产生的临床突变株是有活性的。

[0726] 本发明的另一个实施方式是一种如初始所定义或如上述任何实施方式、类别或子集所定义的式 I 的化合物或其药学可接受的盐，其中所述化合物或其盐为基本上纯的形式。如本文所使用的，“基本上纯的”是指含有式 I 的化合物或其盐的产品（例如，从生成该化合物或其盐的反应混合物中分离出来的产品）的适当地至少大约 60wt％，通常至少大约 70wt％，优选至少大约 80wt％，更优选至少大约 90wt％（例如，大约 90wt％到大约 99wt％），更优选至少大约 95wt％（例如，大约 95wt％到大约 99wt％，或者大约 98wt％到 100wt％），最优选至少大约 99wt％（例如，100wt％）由该化合物或其盐组成。化合物及盐的纯度水平可以使用标准分析方法如薄层色谱法、凝胶电泳、高效液相色谱法和／或质谱法来确定。100％纯度的化合物或盐是当通过一种或多种标准分析方法测定时不含可检测出的杂质的化合物或者盐。对于具有一个或多个不对称中心并且可以作为立体异构体的混合物存在的本发明的化合物，基本上纯的化合物可以是基本上纯的立体异构体的混合物或基本上纯的单独的非对映体或对映体。

[0727] (a) 一种药物组合物，其包括有效量的式 I 的化合物和药学可接受的载体。

[0728] (b) 一种药物组合物，其包括通过结合（例如，混合）有效量的式 I 的化合物和药学可接受的载体而制备的产品。

[0729] (c)(a) 或 (b) 的药物组合物，其进一步包括有效量的选自 HIV 抗病毒药、免疫调节剂和抗感染药的抗 HIV 药剂。

[0730] (d)(c) 的药物组合物，其中该抗 HIV 药剂是选自 HIV 蛋白酶抑制剂、非核苷 HIV 逆转录酶抑制剂和核苷 HIV 逆转录酶抑制剂的抗病毒药。

[0731] (e) 一种药物组合，其是 (i) 式 I 的化合物和 (ii) 选自 HIV 抗病毒药、免疫调节剂和抗感染药的抗 HIV 药剂；其中式 I 的化合物和抗 HIV 药剂均以下述量使用：其量使得该组合对于抑制 HIV 整合酶，治疗或预防 HIV 感染，或者治疗、预防或延迟 AIDS 的发病方面有效。

[0732] (f)(e) 的组合，其中该抗 HIV 药剂是选自 HIV 蛋白酶抑制剂、非核苷 HIV 逆转录酶抑制剂和核苷 HIV 逆转录酶抑制剂的抗病毒药。

[0733] (g) 一种在需要其的被试者中抑制 HIV 整合酶的方法，其包括对该被试者给予有效量的式 I 的化合物。

[0734] (h) 一种在需要其的被试者中治疗或预防 HIV 感染的方法，其包括对该被试者给予有效量的式 I 的化合物。

[0735] (i)(h) 的方法，其中式 I 的化合物与有效量的至少一种选自 HIV 蛋白酶抑制剂、非

核苷 HIV 逆转录酶抑制剂和核苷 HIV 逆转录酶抑制剂的抗病毒药结合给药。

[0736] (j) 一种在需要其的被试者中治疗、预防或延迟 AIDS 发病的方法，其包括对该被试者给予有效量的式 I 的化合物。

[0737] (k)(j) 的方法，其中所述化合物与有效量的至少一种选自 HIV 蛋白酶抑制剂、非核苷 HIV 逆转录酶抑制剂和核苷 HIV 逆转录酶抑制剂的抗病毒药结合给药。

[0738] (l) 一种在需要其的被试者中抑制 HIV 整合酶的方法，其包括对该被试者给予 (a)、(b)、(c) 或 (d) 的药物组合物或者 (e) 或 (f) 的组合。

[0739] (m) 一种在需要其的被试者中治疗或预防 HIV 感染的方法，其包括对该被试者给予 (a)、(b)、(c) 或 (d) 的药物组合物或者 (e) 或 (f) 的组合。

[0740] (n) 一种在需要其的被试者中治疗、预防或延迟 AIDS 发病的方法，其包括对该被试者给予 (a)、(b)、(c) 或 (d) 的药物组合物或者 (e) 或 (f) 的组合。

[0741] 本发明还包括：本发明的化合物 (i) 在 (a) 抑制 HIV 整合酶，(b) 治疗或预防 HIV 感染，或 (c) 治疗、预防或延迟 AIDS 发病中的用途；(ii) 作为用于上述方面的药物的用途；或者 (iii) 在制备用于上述方面的药物中的用途。在这些用途中，本发明的化合物可以任选地与一种或多种选自 HIV 抗病毒药、抗感染药和免疫调节剂的抗 HIV 药剂组合使用。

[0742] 本发明的另外的实施方式包括在上述的 (a)-(n) 中列出的药物组合物、组合和方法以及在前段落中列出的用途，其中，其中所用的本发明的化合物是具有上述化合物的实施方式、方面、类别、子集或特征之一的化合物。在所有这些实施方式中，化合物可以任选地以药学可接受的盐的形式使用。

[0743] 本发明还包括式 I 的化合物的前体药物。术语“前体药物”是指在活体内转变成化合物 I 的式 I 的化合物或其药学可接受的盐的衍生物。式 I 的化合物的前体药物可以显示与该化合物本身相比更大的溶解度、吸收和 / 或亲脂性，从而产生提高的生物利用率以及和效力。前体药物的活体内转变可以是酶催化化学反应、新陈代谢的化学反应和 / 或自发化学反应（例如，溶剂分解作用）的结果。前体药物可以是，例如，羟基衍生物，如酯 (-OC(O)R)、碳酸酯 (-OC(O)OR)、磷酸酯 (-O-P(=O)$(OH)_2$) 或醚 (-OR)。其它例子包括下列：当式 I 的化合物含有羧酸基团时，前体药物可以是酯或酰胺，当式 I 的化合物含有伯氨基时，前体药物可以是酰胺、氨基甲酸酯、亚胺或曼尼希碱。化合物 I 中的一个或多个官能团可以衍生以提供其前体药物。选择和制备合适的前体药物衍生物的常规程序如下列文献所述，例如，Design of Prodrugs（前体药物设计），H.Bundgaard，Elsevier 编，1985；C.S.Larsen 和 J.Ostergaard，Textbook of Drug Design and Discovery（药物设计和开发手册）中的"Design and application of prodrugs（前体药物设计和应用）"，第三版，C.S.Larsen 编，2002，pp.410-458；以及 Beaumont 等人，CurrentDrug Metabolism 2003，vol.4，pp.461-458；上述每个的公开内容通过引用的方式全部并入本文。式 I 的化合物的前体药物还可以通过应用 WO 2005/070901 和 WO 2005/117904 的描述来选择和制备，两者通过引用的方式全部并入本文。本文所使用的术语“烷基”是指任何具有在特定范围内的若干碳原子的直链或支链烷基。因此，例如，“C_{1-6} 烷基”（或“C_1-C_6 烷基”）是指所有己烷基和戊烷基异构体，以及正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基，正丙基和异丙基，乙基和甲基。作为例子，“C_{1-4} 烷基”是指正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基，正丙基和异丙基，乙基和甲基。术语“亚烷基”是指任何具有在特定范围内的若干碳原子的二价的直链或支链脂肪烃基（或

者“烷二基”)。因此,例如,“-C_{1-6} 亚烷基 -”是指任何 C_1-C_6 直链或支链亚烷基。本发明特别关注的亚烷基类别是 -$(CH_2)_{1-6}$-,特别关注的子集包括 -$(CH_2)_{1-4}$-、-$(CH_2)_{1-3}$-、-$(CH_2)_{1-2}$- 和 -CH_2-。还关注的是亚烷基 -CH(CH_3)-。

[0744] 术语“环烷基”是指任何具有在特定范围内的若干碳原子的烷烃环基。因此,例如,“C_{3-8} 环烷基”(或“C_3-C_3 环烷基”)是指环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0745] 术语“卤素”(或“卤代”)是指氟、氯、溴和碘(或者称为氟代、氯代、溴代和碘代)。

[0746] 术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子已经替换为卤素(即,F、Cl、Br 和 / 或 I)的如上述所定义的烷基。因此,例如,“C_{1-6} 卤代烷基”(或“C_1-C_6 卤代烷基”)是指具有一个或多个卤素取代基的如上述所定义的 C_1-C_6 直链或支链烷基。术语“氟代烷基”具有类似的含义,不同的是卤素取代基只限于氟代。合适的氟代烷基包括 $(CH_2)_{0-4}CF_3$ 系列(即,三氟甲基、2,2,2- 三氟乙基、3,3,3- 三氟 - 正丙基等等)。

[0747] 术语“二氮杂环烷基”是指由两个氮和一个或多个碳原子组成的饱和环基(例如,咪唑烷基、吡唑烷基或哌嗪基)。

[0748] 术语“氧氮杂环烷基”是指由氧原子、氮原子、以及一个或多个碳原子组成的饱和环基。

[0749] 术语“硫氮杂环烷基”是指由硫原子、氮原子、以及一个或多个碳原子组成的饱和环基。

[0750] 术语“1 到 4 元亚甲基链”是指式 -$(CH_2)_{1-4}$- 的二价基。

[0751] 除非特意声明与此相反,否则本文援引的所有范围都是内含性的。例如,描述为含有“1 到 4 个杂原子”的杂环表示该环可以含有 1、2、3 或 4 个杂原子。还应当理解,本文援引的任何范围均将该范围内部的所有子区间包括在其范围内。因此,例如,描述为含有“1 到 4 个杂原子”的杂环表示在其各方面包括含有 2 到 4 个杂原子、3 或 4 个杂原子、1 到 3 个杂原子、2 或 3 个杂原子、1 或 2 个杂原子、1 个杂原子、2 个杂原子等等的杂环。

[0752] 当任何变量(例如,R^A、R^B 或 AryD)在任何成分或在式 I 或在任何其它描绘和描述本发明的化合物的化学式中出现超过一次时,其定义在每次出现时均独立于所有其他出现时的定义。同样,取代基和 / 或变量的组合只有当这样的组合产生稳定化合物的时候是允许的。

[0753] 当单取代和多取代(包括在同一位置的多取代)在化学上是允许的时候,术语“取代”(例如,在“任选地被 1 到 5 个取代基取代”中)包括被指定取代基单取代和多取代。除非特意声明与此相反,环(例如,芳基、杂芳环或饱和杂环)中的任何原子都允许被指定取代基取代,条件是这样的环上取代作用是化学上允许的并且产生稳定化合物。

[0754] 本文所定义的任何各种碳环和杂环的环和环系统可以在任何环原子(即,任何碳原子或任何杂原子)处联结到该化合物的其余部分上,条件是产生稳定化合物。合适的芳基包括苯基、9 和 10 元二环稠合碳环系统、以及 11 到 14 元三环稠合碳环系统,其中在稠合碳环系统中至少一个环是芳香性的。合适的芳基包括,例如,苯基、萘基、四氢萘基(1,2,3,4- 四氢化萘基)、茚基、蒽基和芴基。合适的杂芳基包括 5 和 6 元杂芳环以及 9 和 10 元二环稠环系统,其中杂芳环或二环稠环系统含有 1 到 4 选自 N、O 和 S 的杂原子。合适的 5 或 6 元杂芳环包括,例如,吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噁三唑基、噻唑基、异噻唑基

和噻二唑基。合适的杂二环稠环系统包括，例如，苯并呋喃基、吲哚基、吲唑基、萘啶基、异苯并呋喃基、苯并哌啶基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、苯并吡喃基、、喹啉基、异喹啉基、噌啉基和喹唑啉基。合适的饱和杂环包括含有 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 4 到 7 元饱和杂环。合适的 4 到 7 元饱和杂环包括，例如，氮杂环丁基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡唑烷基、六氢嘧啶基、噻嗪烷基 (thiazinanyl)、thiazepanyl、氮杂环庚烷基 (azepanyl)、二氮杂环庚烷基 (diazepanyl)、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基和二噁烷基。上述代表了可以由 R^1 和 R^2 与它们共同联结的环碳一起连接形成的饱和杂环。可以由 R^D 和 R^E 与它们共同联结的 N 一起连接形成的饱和杂环包括，例如，氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基和噻嗪烷基。

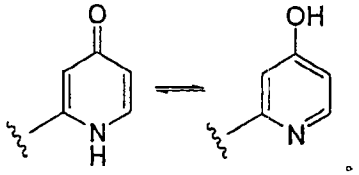
[0755] “稳定的”化合物是这样的化合物：在足以允许将该化合物用于本文所述目的（例如，对被试者的治疗或预防性给药）的时间段内，其可以进行制备和分离，并且其结构和性质能够保持或者能够被致使保持基本不变。

[0756] 由于取代基和取代模式的选择，确信本发明的化合物可以具有不对称中心，并且可以作为立体异构体的混合物存在或作为单独的非对映体或对映体存在。这些化合物的所有同分异构形式，不管是分离的或者在混合物中，均在本发明的范围内。

[0757] 正如本领域普通技术人员将会意识到的，确信本发明的化合物可以作为互变异构体存在。这些化合物的所有互变异构形式，不管是分离的或者在混合物中，均在本发明的范围内。

[0758] 当在杂芳环上允许羟基 (-OH) 取代基并且酮 - 烯醇互变异构是可能的情况下，可以理解，该取代基实际上可以完全或部分以酮式存在，如这里所举例的羟基吡啶基取代基：

[0759]



。

[0760] 在杂芳环的碳原子上具有羟基取代基的本发明的化合物被理解为包括其中仅存在羟基的化合物、其中仅存在互变的酮式（即，氧代取代基）的化合物、以及其中酮式和烯醇式两种都存在的化合物。

[0761] 本发明的化合物可用于抑制HIV整合酶（例如，HIV-1整合酶），预防或治疗HIV感染，以及预防、治疗或延迟随之发生的病理学病症如AIDS的发病。预防AIDS、治疗AIDS、延迟AIDS的发病、预防HIV感染或治疗HIV感染定义为包括但不限于治疗各种各样的HIV感染状态：AIDS，ARC(AIDS相关综合征)，包括有症状的和无症状的，以及实际或可能的与HIV的接触。例如，本发明的化合物可用于在可能通过下述途径与HIV接触之后治疗HIV感染：例如通过输血、体液交换、咬、意外地被针刺到、或者在外科手术过程中与患者血液接触。

[0762] 本发明的化合物可用于抗病毒化合物的制备和筛选试验的执行。例如，本发明的化合物可用于分离酶突变株，其对于更有效的抗病毒化合物来说是优秀的筛选工具。而且，本发明的化合物可用于确定或测定其它抗病毒药与HIV整合酶的结合部位，例如，通过竞

争性抑制。因此本发明的化合物可以是销售来用于这些目的的市售产品。

[0763] 本发明的化合物可以以药学可接受的盐的形式给药。术语“药学可接受的盐”是指具有母体化合物的有效性并且不会在生物学上或其它方面不理想（例如，不是毒性的、也不会在其它方面对其接受者有害）的盐。合适的盐包括酸加成盐，其可以例如通过将本发明的化合物与药学可接受的酸如盐酸、硫酸、乙酸、三氟乙酸或苯甲酸的溶液混合而形成。本发明的某些化合物带有酸性部分，在这样的情况下合适的药学可接受的盐可以包括碱金属盐（例如，钠或钾盐）、碱土金属盐（例如，钙或镁盐）、以及与有机配体形成的盐如季铵盐。同样，在存在酸（-COOH）或醇基情况下药学可接受的酯可以用于改进该化合物的溶解性或水解特征。

[0764] 与本发明的化合物有关的术语“给药”及其变体（例如，“给予”或“施加”）是指为需要治疗或预防的个体提供该化合物或前体药物。当本发明的化合物或其前体药物与一种或多种其它活性试剂（例如，可用于预防或治疗 HIV 感染或 AIDS 的抗病毒药）结合提供时，“给药”及其变体均被理解为包括同时或在不同的时期提供该化合物或前体药物及其他及其他药剂。当同时给予组合药剂时，它们可以在单一组合物中一起给予，或者它们可以分别地给予。

[0765] 如本文所使用的，术语“组合物”包括含有指定成分的产品、以及直接或间接从结合该指定成分而得到的任何产品。

[0766] “药学可接受的”表示药物组合物的成分必须彼此相容，并且不会对其接受者有害。

[0767] 本文所使用的术语“被试者”（或者，“患者”）是指已经是治疗、观察或试验对象的动物，优选哺乳动物，最优选人类。

[0768] 本文所使用的术语“有效量”表示研究人员、兽医、医生或临床医师所探求的在组织、系统、动物或者人类中引出生物学或者医学响应的活性化合物或者药物剂的量。在一个实施方式中，有效量是减轻所治疗的疾病或病症的症状的“治疗有效量”。在另一个实施方式中，有效量是预防所预防的疾病或病症的症状的“预防有效量”。在本文中，该术语还包括足以抑制 HIV 整合酶从而引出所探求的响应的活性化合物的量（即，“抑制有效量”）。当活性化合物（即，活性成分）作为盐给予时，活性成分的量参考该化合物的游离酸或游离碱形式。为了抑制 HIV 整合酶、预防或治疗 HIV 感染、或者预防或治疗或延迟 AIDS 发病，本发明的化合物，任选地以盐的形式，可以通过任何使活性试剂与该剂的作用位置接触的方式给药。它们可以通过任何可用于与药物协同给药的常规方式作为单独的治疗剂或在治疗剂组合中给药。它们可以单独给药，但是通常与根据所选择的给药途径和标准药物惯例来选择的药物载体一起给药。本发明的化合物可以例如通过：口服、肠胃外（包括皮下注射、静脉内、肌内、膜内注射或灌输技术）、通过吸入喷雾、或直肠给药而以单位剂量的含有有效量的该化合物和传统的无毒药学可接受的载体、辅药和媒介物的的药物组合物的形式给药。适于口服给药的液体制剂（例如，悬浮剂、糖浆、酏剂等等）可以根据本领域公知的技术制备，并且可以使用任何常见的介质如水、乙二醇、油、酒精等等。适于口服给药的固体药剂（例如，粉剂、丸剂、胶囊和片剂）可以根据本领域公知的技术制备，并且可以使用这样的固体赋形剂如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂等等。肠胃外组合物可以根据本领域公知的技术制备，并且通常使用无菌水作为载体、以及任选地其它成分如溶解助剂。可

注射溶液可以根据本领域公知的技术制备，其中载体包括盐水溶液、葡萄糖溶液或含有盐水和葡萄糖的混合物的溶液。适用于制备本发明的药物组合物的方法以及适用于所述组合物的成分提供于 Remington′ s Pharmaceutical Sciences，第 18 版，A.R Gennaro 编，MackPublishing Co.，1990；以及 Remington-The Science and Practice ofPharmacy，第 21 版，Lippincott Williams & Wilkins，2005。

[0769] 本发明的化合物可以以每天大约 0.001 到大约 1000mg/kg 哺乳动物（例如，人类）体重以单一剂量或分开的剂量口服给药。一个优选的剂量范围是每天大约 0.01 到大约 500mg/kg 体重，以单一剂量或以分开的剂量。另一个优选的剂量范围是每天大约 0.1 到大约 100mg/kg 体重，以单一剂量或以分开的剂量。对于口服给药，该组合物可以以含有大约 1.0 到大约 500 毫克活性成分的片剂或胶囊形式提供，特别是 1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400 和 500 毫克活性成分，以便根据症状调整对待治疗的患者的剂量。对于任何具体患者的具体剂量水平和给药频率可以改变并取决于多种因素：包括所使用的具体化合物的活性、该化合物的新陈代谢的稳定性和作用长度、年龄、体重、总体健康、性别、饮食、给药的方式和时期、排出速率、药物组合、具体病症的严重性、以及经历治疗的主体。

[0770] 正如所指出的那样，本发明还涉及本发明的 HIV 整合酶抑制剂化合物与一种或多种抗 HIV 药剂用于治疗 HIV 感染或 AIDS 的用途。“抗 HIV 药剂”是任何在抑制 HIV 整合酶或其它 HIV 复制或感染所需要的酶、治疗或预防 HIV 感染、和 / 或治疗、预防或延迟 AIDS 发病方面直接或间接有效的药剂。应当理解，抗 HIV 药剂在治疗、预防或延迟 HIV 感染或 AIDS 的发病和 / 或由其引起或与其相关的疾病或病症方面是有效的。例如，无论是预先接触和 / 或后接触一定时期，本发明的化合物可以与有效量的一种或多种可用于治疗 HIV 感染或 AIDS 的 HIV 抗病毒药、免疫调节剂、抗感染药或者疫苗有效地组合给药，例如 WO 01/38332 的表 1 或 WO 02/30930 的表中公开的那些。适合与本发明的化合物组合使用的适当 HIV 抗病毒药包括，例如，HIV 蛋白酶抑制剂（例如，茚地那韦、阿扎那韦 (atazanavir)、咯匹那韦 (lopinavir) 任选地连同利托那韦 (ritonavir)、沙奎那韦 (saquinavir) 或奈非那韦 (nelfinavir))、核苷 HIV 逆转录酶抑制剂（例如，阿巴卡韦 (abacavir)、拉米夫定 (lamivudine)(3TC)、叠氮胸苷 (AZT)、或泰诺福韦 (tenofovir))、以及非核苷 HIV 抑制剂（例如依法韦伦或奈韦拉平 (nevirapine))。应当理解，本发明的化合物与 HIV 抗病毒药、免疫调节剂、抗感染药或疫苗的组合的范围不限于前述物质或者在上面引入的 WO 01/38332 和 WO 02/30930 中的列表，而是原则上包括与任何可用于治疗 HIV 感染或 AIDS 的药物组合物的任何组合。HIV 抗病毒药及其他药剂通常以本领域所报道的它们的传统剂量范围及方式用于这些组合中，包括例如下述文献中所述：Physicians′ Desk Reference，第 57 版，Thomson PDR，2003，或其第 59 版，2005。本发明的化合物在这些组合中的剂量范围与上述列出的相同。应当理解，本发明的化合物的药学可接受的盐和 / 或其它药剂（例如，硫酸茚地那韦）也可以使用。

[0771] 本文使用的缩写包括下列：AcOH ＝乙酸；Bn ＝苄基；BOC 或 Boc ＝叔丁氧羰基；Bz ＝苯甲酰基；CBZ ＝苄酯基（或者，苄氧基羰基）；CDI ＝羰基二咪唑；DCM ＝二氯甲烷；DDQ ＝ 2,3- 二氯 -5,6- 二氰基 -1,4- 苯醌；DEAD ＝偶氮二羧酸二乙酯；DMAD ＝丁炔二酸二甲酯；DMF ＝ N,N- 二甲基甲酰胺；EDC ＝ 1- 乙基 -3-(3- 二甲氨基丙基）碳二亚胺；ES MS ＝

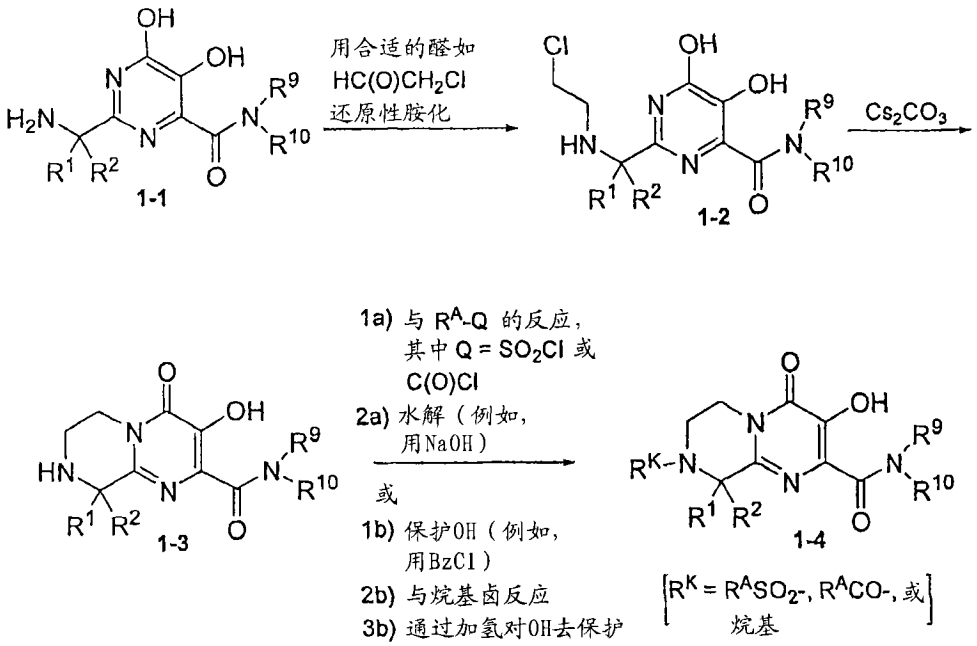
电喷射质谱学；Et＝乙基；EtOAc＝乙酸乙酯；EtOH＝乙醇；HMDO＝六甲基二硅氧烷；HOBT或HOBt＝1-羟基苯并三唑水合物；Me＝甲基；MeOH＝甲醇；MsCl＝甲磺酰氯；NMP＝N-甲基吡咯烷酮；NMR＝核磁共振；Ph＝苯基；Py＝吡啶；RP HPLC＝反相高效液相色谱法；t-Bu＝叔丁基；SFC＝超临界流体色谱法；TBAF＝四丁基氟化铵；TFA＝三氟乙酸；THF＝四氢呋喃；TsOH＝甲苯磺酸。

[0772] 本发明的化合物可以根据下列反应方案及实施例或其变体，使用容易获得的起始原料、试剂和常规合成过程而容易地制备。在这些反应中，还可以使用其自身为本领域普通技术人员所公知、但是没有更详细地提到的变体。此外，根据下列反应方案及实施例，用于制备本发明的化合物的其它方法对本领域普通技术人员来说是显而易见的。除非另有陈述，所有变量如以上所定义。

[0773] 方案A描绘了3-羟基-8,9,9-取代的-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的合成。使用标准化学方法（例如，Jerry March，Advanced Organic Chemistry，第三版，John Wiley & Sons，1985，pp.798-800中所述的那些），用氯乙醛对氨基衍生物1-1进行还原性烷基化，可以得到2-取代的-5,6-二羟基嘧啶-4-甲酰胺1-2。用碳酸铯进行1-2的分子内烷基化提供了四氢吡嗪并嘧啶甲酰胺1-3。对1-3的8位上的氮酰化或磺酰化［参见，例如，Jerry March，Advanced Organic Chemistry，第三版，John Wiley & Sons，1985，370-371页（酰化）和445页（磺酰化）］、然后进行水解（例如，用碱例如NaOH）提供了所需的化合物1-4。或者，用合适的保护基保护3-羟基（例如，苄基氯或苄基溴；对合适的保护基的进一步说明在T.W.Greene & P.G.M Wuts，Protective Groups in Organic Synthesis，第三版，John Wiley & Sons，1985，249-287页中），然后对氮进行烷基化［参见，例如，Jerry March，Advanced OrganicChemistry，第三版，John Wiley & Sons，1985，377-379页］，得到所需的1-4。另一种可选方案是使用标准化学方法通过还原性胺化将1-3烷基化到1-4a。

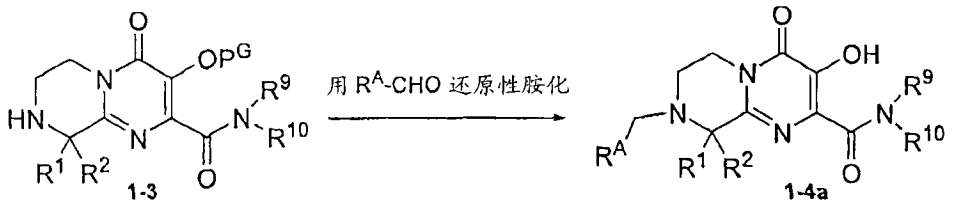
[0774] 方案A：

[0775]



[0776] 或者：

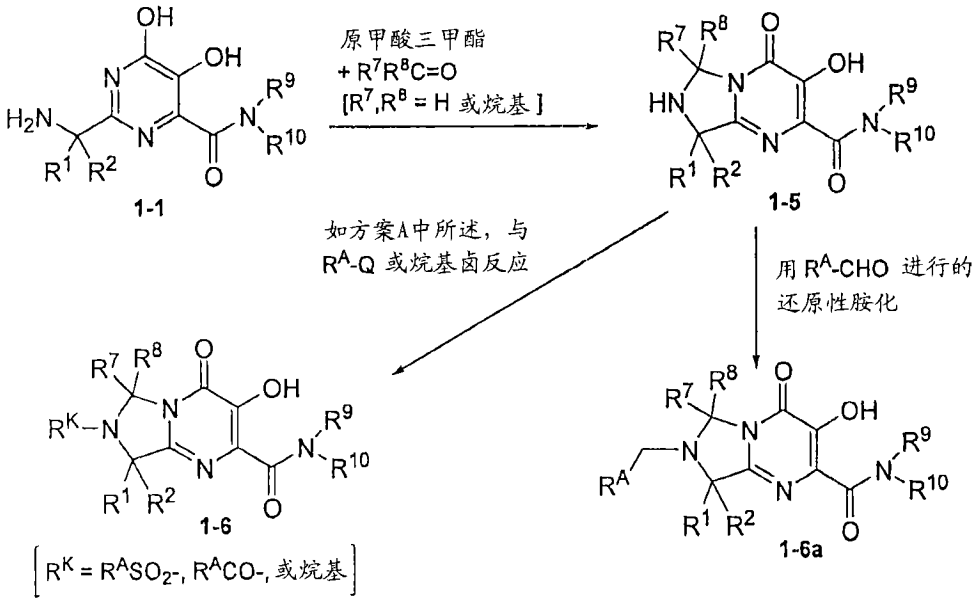
[0777]



[0778] 方案 B 描绘了 3- 羟基 -7,8,8- 取代的 -4- 氧代 -4,6,7,8- 四氢咪唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺。2- 取代的 -5,6- 二羟基嘧啶 -4- 甲酰胺 1-1 可以用原甲酸三甲酯和醛或酮处理以获得化合物 1-5。或者，底物 1-1 可以用原甲酸三甲酯和光气处理以提供其中 R^7 和 R^8 一起形成氧代的化合物 1-5。使用方案 A 中描述的过程对 1-5 的 7 位上的氮酰化、磺酰化或烷基化，可以提供所需的化合物 1-6。或者，将 1-5 通过氮烷基化得到所需的 1-6a 可以通过还原性胺化完成。

[0779] 方案 B：

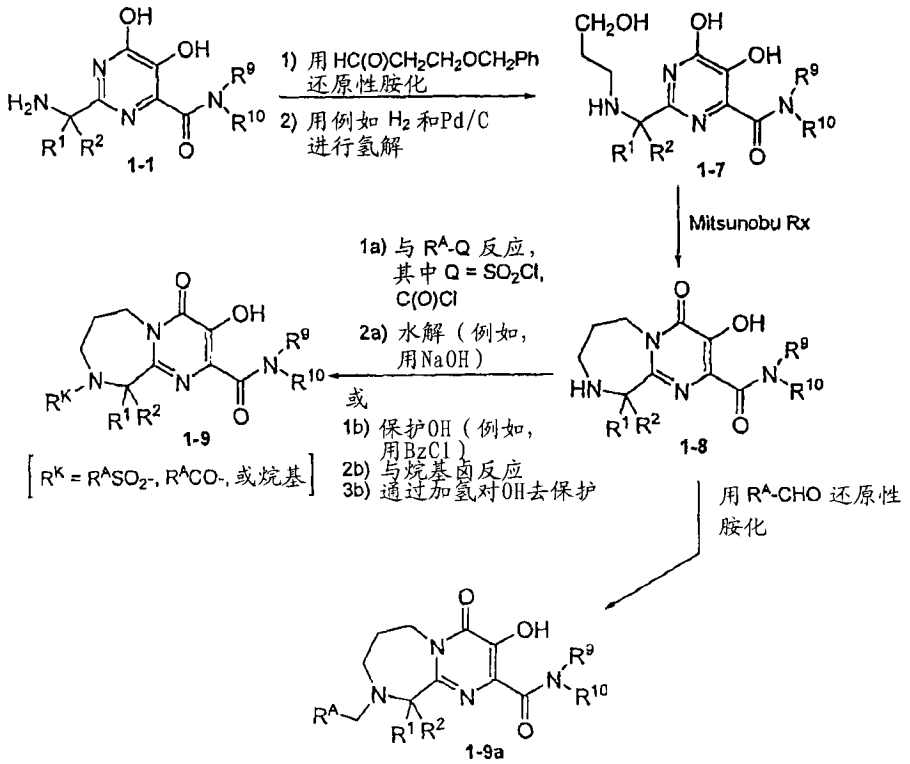
[0780]



[0781] 方案 C 描绘了 3- 羟基 -9,10,10- 取代的 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-a] 二氮杂萘 -2- 甲酰胺的合成。2- 取代的 -5,6- 二羟基嘧啶 -4- 甲酰胺 1-7 可以通过下述方式获得：用苄基保护的羟烷基醛对氨基衍生物 1-1 进行还原性烷基化（如方案 C 中用 3-（苄氧基丙醛）的例子），然后通过例如氢解除去苄基保护基。在 Mitsunobu 条件下的分子内环化作用（例如，在 PPh3 的存在下用 DEAD 处理）提供了 3- 羟基 -10,10- 取代的 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-a][1,4] 二氮杂萘 -2- 甲酰胺 1-8。或者，还原性胺化可以提供所需的化合物 1-9a。

[0782] 方案 C：

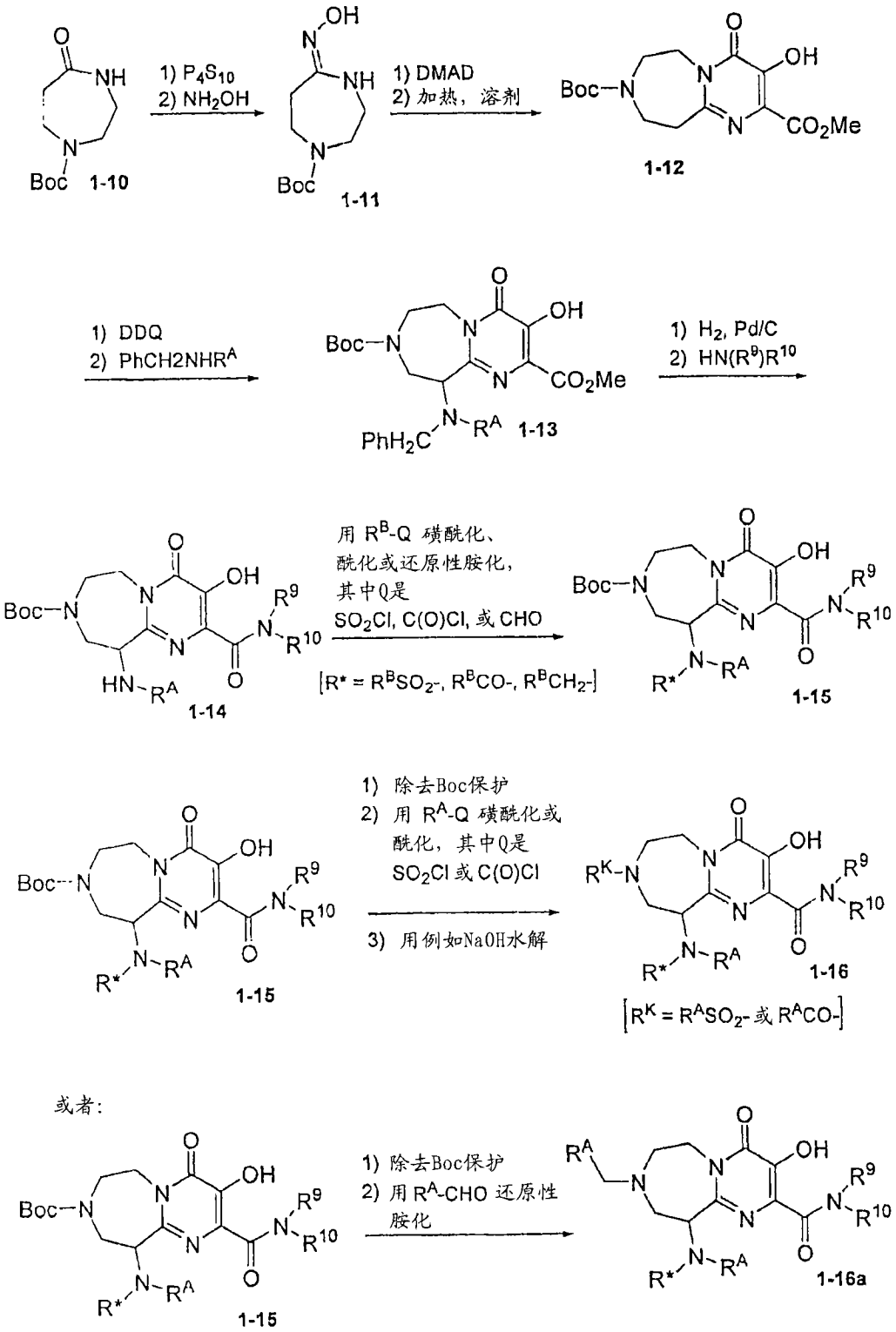
[0783]



[0784] 方案 D 描绘了 10- 取代的 -3- 羟基 -8- 取代的 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂䓬 -2- 甲酰胺的合成。酰胺 1-10 可以依照 WO2001/090082 来制备。偕胺肟 1-11 可以通过用 P_4S_{10} 对酰胺 1-10 进行硫代酰胺化、然后用羟胺处理而获得。偕胺肟 1-11 与丁炔二酸二甲酯反应，然后在高温下在合适的溶剂（例如，甲苯、二甲苯（单独的或混合物）、氯苯或烷基醇如甲醇）中环化，可以提供甲酯 1-12。然后，用 DDQ 处理甲酯 1-12，然后用苄胺或 N- 苄基 -N- 烷胺处理，以获得化合物 1-13。1-13 的苯甲基可以通过氢解除去，之后可以通过用合适的胺处理而将甲酯转化为酰胺 1-14。使用标准化学方法对 1-14 的 10 位上的仲胺酰化、磺酰化或还原性胺化可以提供化合物 1-15。从 1-15 上除去 Boc 保护基（例如，用酸如三氟乙酸处理）、然后酰化或磺酰化、然后水解（例如，用 NaOH）可以提供所需的 1-16。或者，从 1-15 上除去 Boc 保护基，然后还原性胺化可以提供所需的 1-16a。

[0785] 方案 D：

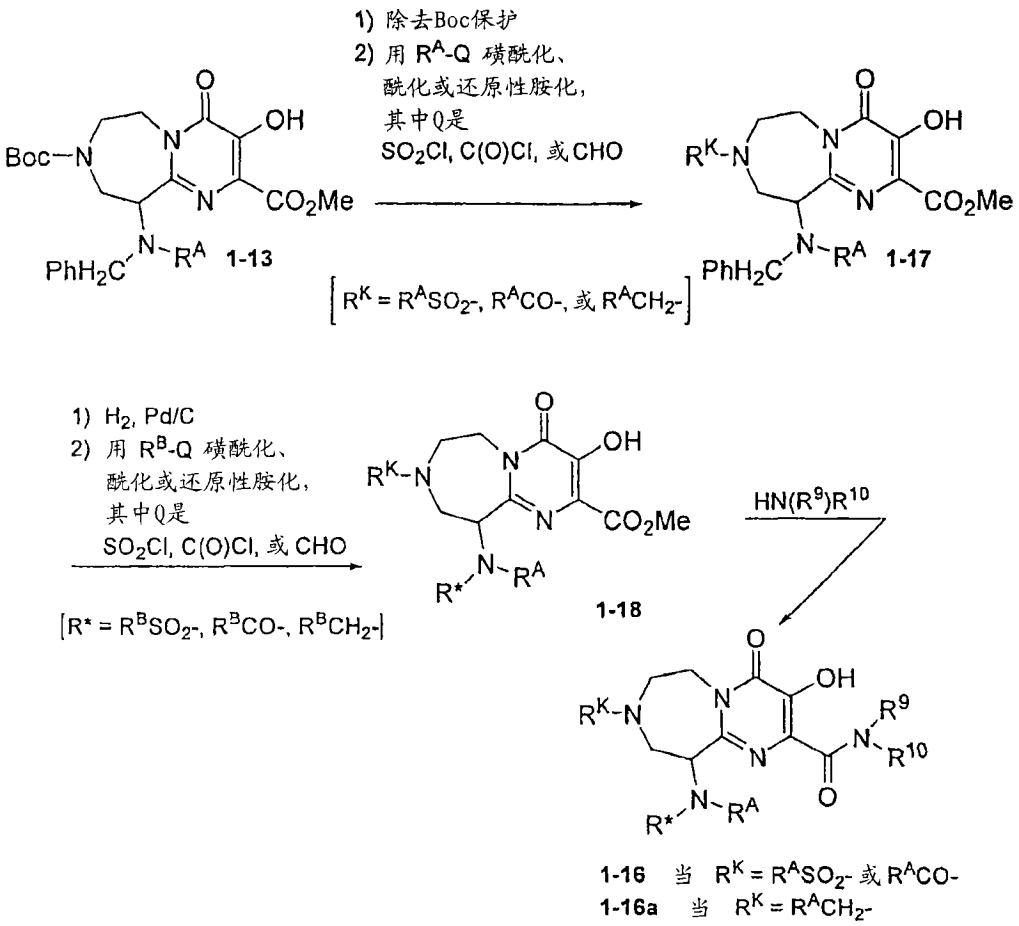
[0786]



[0787] 方案E显示了一种与方案D相近的制备化合物1-16的方法。首先，对中间体化合物1-13去保护，然后使用标准化学方法酰化、磺酰化或还原性胺化，得到1-17。将1-17氢解，然后使用标准化学方法酰化、磺酰化或还原性胺化，得到化合物1-18，然后用合适的胺与1-18偶联，得到所需的化合物1-16或1-16a。

[0788] 方案E：

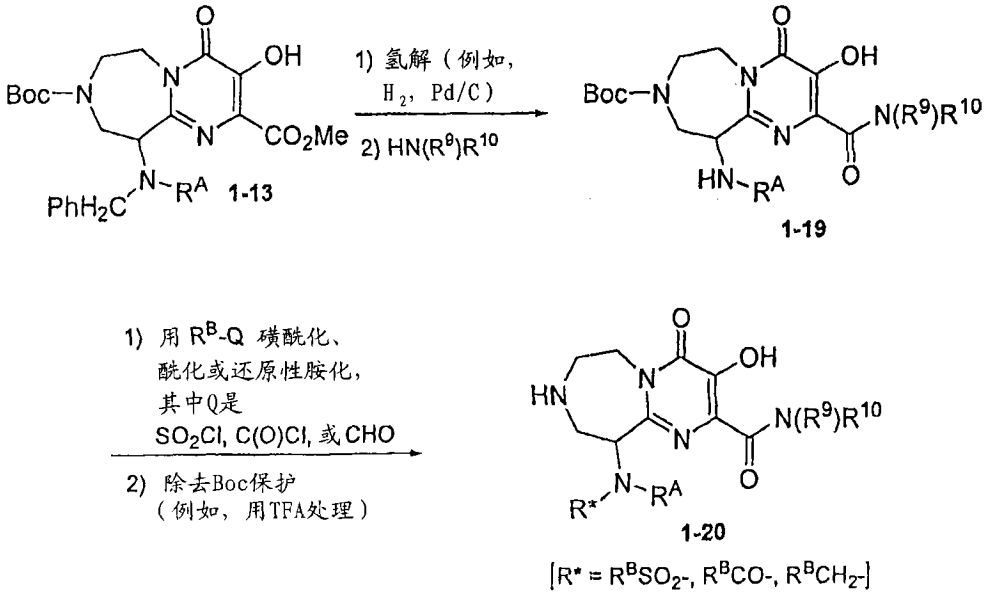
[0789]



[0790] 如方案F所示，方案E的最初两步可以以相反的顺序进行，其中先对中间体化合物1-13进行氢解，然后通过与合适的胺偶联而将甲酯转化为所需的酰胺，得到化合物1-19。使用标准化学方法酰化、磺酰化或还原性胺化，然后进行除去Boc保护的步骤，得到1-20。

[0791] 方案F：

[0792]

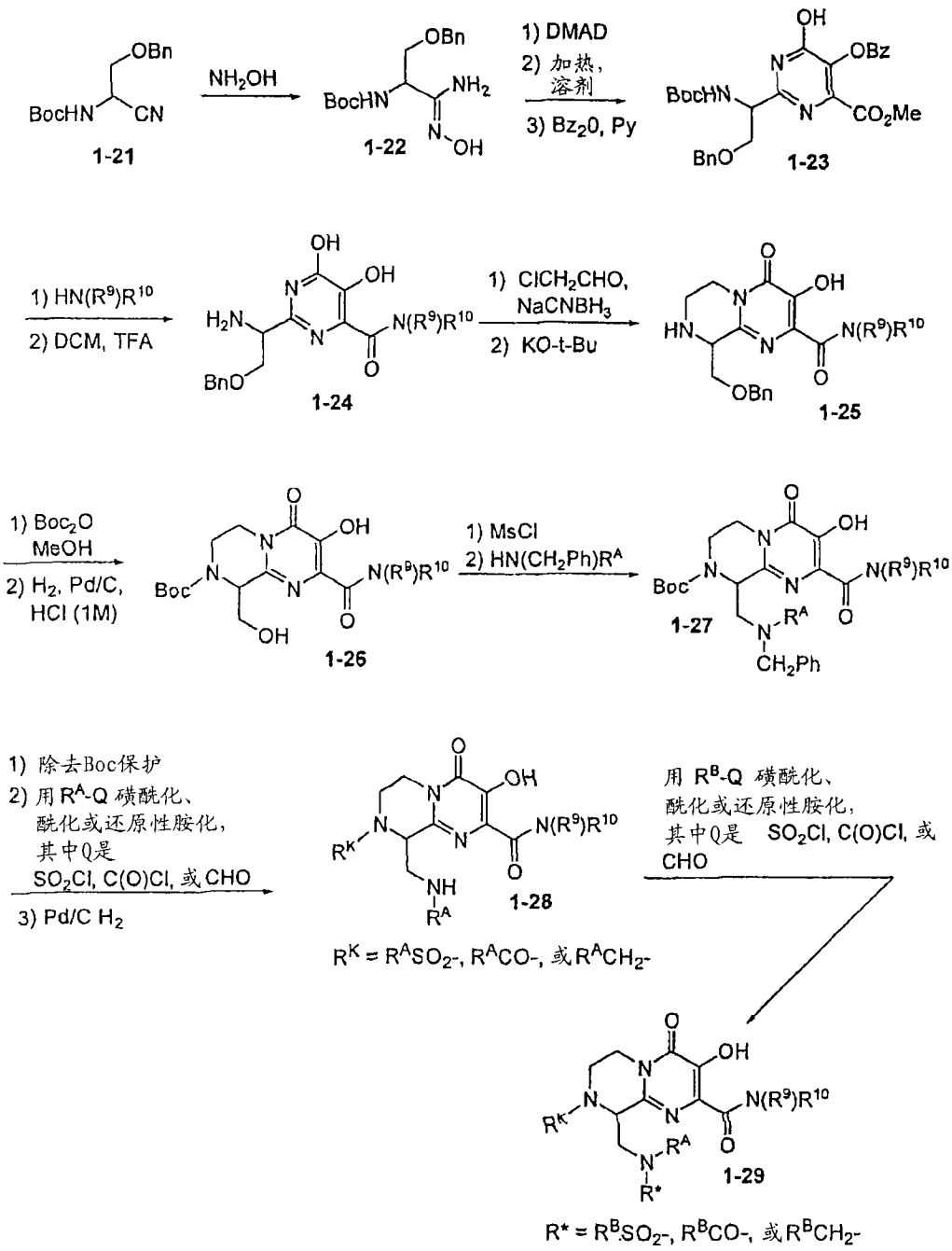


[0793] 方案G描绘了10-取代的-3-羟基-8-取代的-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺的合成。腈1-21（以Eur. J. Org. Chem. 1999,9：

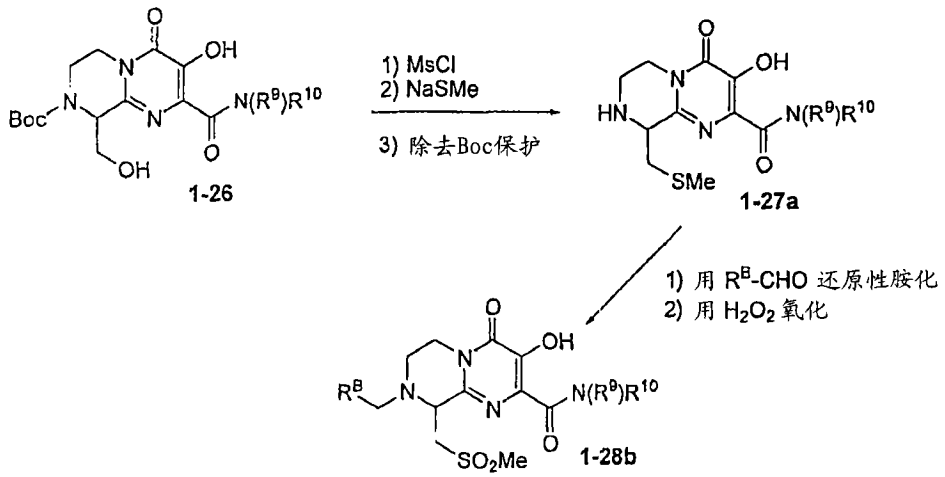
2127-2135 中所述的方式制备）用羟胺处理以获得偕胺肟 1-22，然后用丁炔二酸二甲酯对其进行处理，然后在高温下在合适的溶剂（例如，甲苯、二甲苯（单独的或混合物）、氯苯、或者烷基醇如 MeOH）中环化以获得嘧啶甲酯。然后，使用例如苯甲酸酐保护嘧啶甲酯中间体的 5- 羟基，得到甲酯 1-23。酯 1-23 可以通过与合适的胺偶联而转变为酰胺，然后用合适的酸（例如，TFA）除去 Boc 保护，生成游离的氨基化合物 1-24。用氯乙醛将胺 1-24 还原性胺化，然后用 KO-t-Bu 闭环，这样可以提供环化的化合物 1-25。对 1-25 的 8 位上的 N 进行 Boc 保护，然后通过氢解除去苄基，产生醇 1-26，其可以用 MsCl（例如，在室温下在 TEA 和合适的溶剂如 $CHCl_3$ 的存在下）活化，然后用合适的苄胺置换（例如，在合适的溶剂如乙腈中在较高温度下与胺偶联，然后使反应混合物老化直至反应完成），得到胺化合物 1-27。除去 Boc（例如，用 TFA），然后将二环系统的 8 位上的仲胺磺酰化、酰化或还原性胺化，然后通过氢解除去苄基，得到氨基化合物 1-28。然后，将仲胺磺酰化、酰化或还原性胺化，可以得到所需的化合物 1-29。或者，醇 1-26 在用 MsCl 活化后，可以用硫代甲醇钠置换，在除去 Boc 保护后得到化合物 1-27a。将二环系统的 8 位上的仲胺还原性胺化并且将硫醚氧化，得到化合物 1-28。

[0794] 方案 G：

[0795]


OBn
BocHN
CN
1-21
NH2OH
OBn
BocHN
NH2
N
OH
1-22
1) DMAD
2) 加热，溶剂
3) Bz2O, Py
OH
OBz
BocHN
N
CO2Me
BnO
1-23
1) HN(R9)R10
2) DCM, TFA
OH
OH
H2N
N
N(R9)R10
O
BnO
1-24
1) ClCH2CHO, NaCNBH3
2) KO-t-Bu
O
OH
HN
N
N(R9)R10
O
OBn
1-25
1) Boc2O MeOH
2) H2, Pd/C, HCl (1M)
O
OH
Boc
N
N(R9)R10
O
OH
1-26
1) MsCl
2) HN(CH2Ph)RA
O
OH
Boc
N
N(R9)R10
O
RA
N
CH2Ph
1-27
1) 除去Boc保护
2) 用RA-Q 磺酰化、酰化或还原性胺化，其中Q是 SO2Cl, C(O)Cl, 或 CHO
3) Pd/C H2
O
OH
RK
N
N(R9)R10
O
NH
RA
1-28
RK = RASO2-, RACO-, 或RACH2-
用 RB-Q 磺酰化、酰化或还原性胺化，其中Q是 SO2Cl, C(O)Cl, 或 CHO
O
OH
RK
N
N(R9)R10
O
RA
N
R*
1-29
R* = RBSO2-, RBCO-, 或RBCH2-

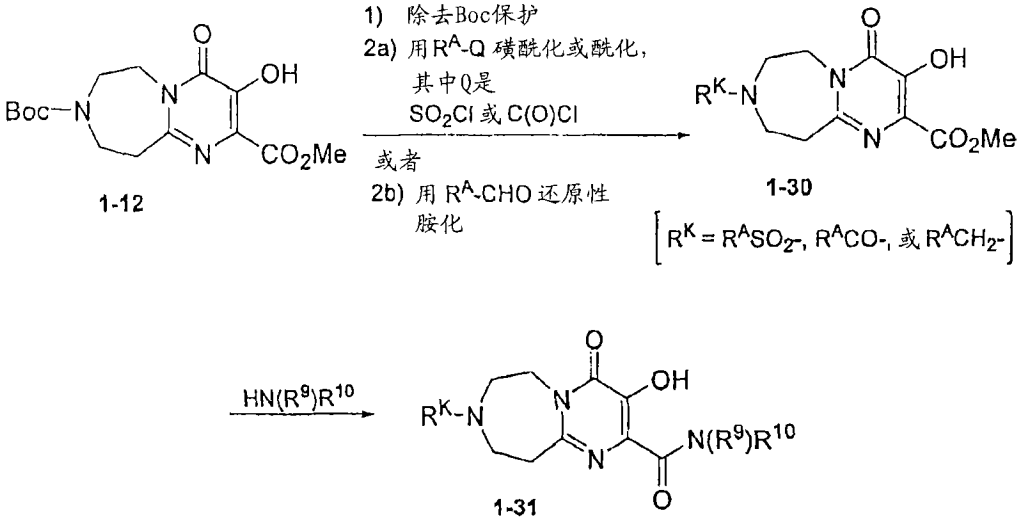
[0796]


O
OH
Boc
N
N(R9)R10
O
OH
1-26
1) MsCl
2) NaSMe
3) 除去Boc保护
O
OH
HN
N
N(R9)R10
O
SMe
1-27a
1) 用 RB-CHO 还原性胺化
2) 用 H2O2 氧化
O
OH
RB
N
N(R9)R10
O
SO2Me
1-28b

[0797] 方案 H 描绘了 8- 取代的 -3- 羟基 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂䓬 -2- 甲酰胺。首先，将中间体化合物 1-1 2 去保护（例如，通过用酸如 TFA 处理），然后使用标准化学方法酰化、磺酰化或还原性胺化，得到 1-30。与合适的胺偶联，得到化合物 1-31。

[0798] 方案 H：

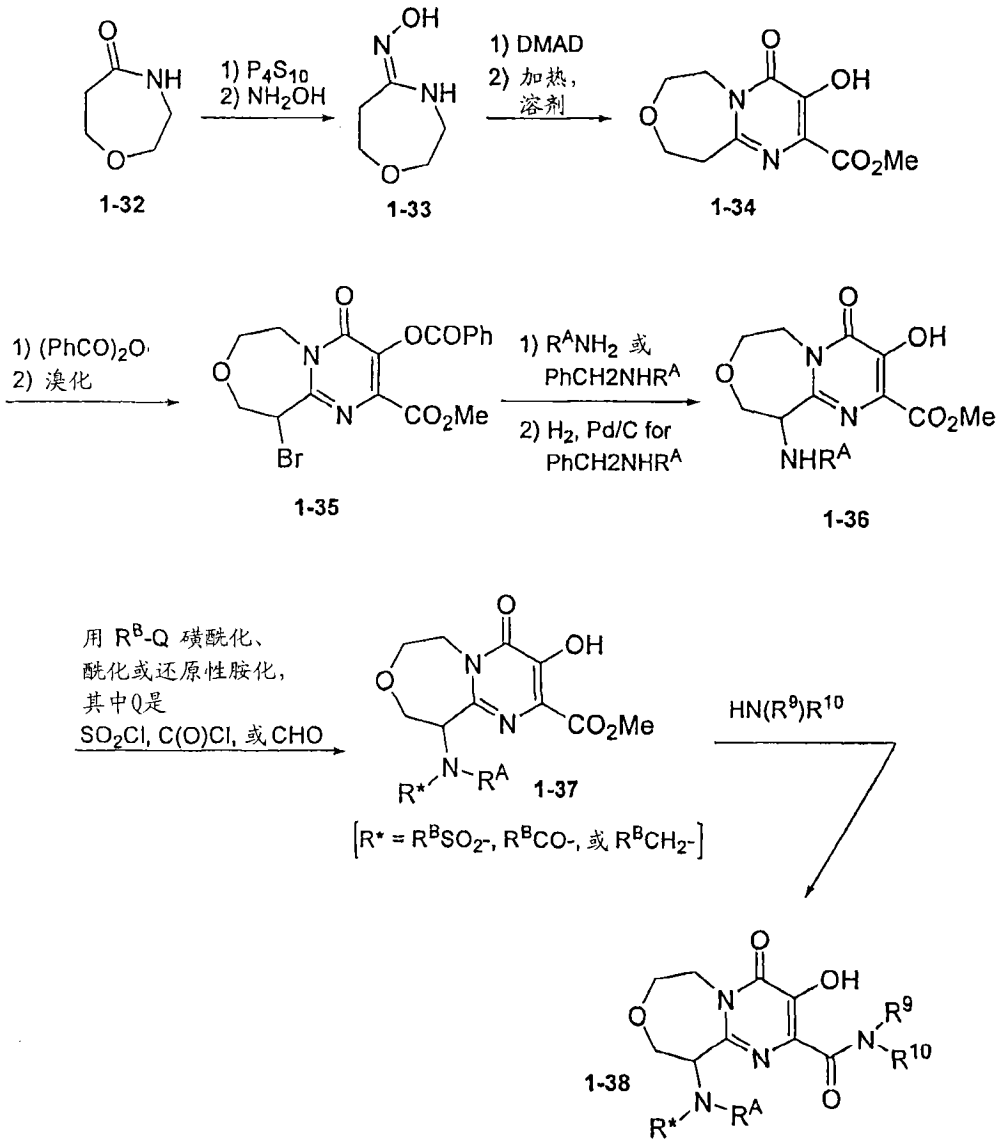
[0799]



[0800] 方案 I 描绘了 10- 取代的 -3- 羟基 -4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢 -4H- 嘧啶并 [1,2-d][1,4] 氧氮杂䓬 -2- 甲酰胺的合成。用 P_4S_{10} 将 4- 氧杂己内酰胺 1-32 硫胺化，然后用羟胺处理，得到偕胺肟 1-33。将偕胺肟 1-33 与丁炔二酸二甲酯反应，然后在高温下在合适的溶剂中环化，得到 1-34，其可以苯甲酰化、然后溴化（例如，用 N- 溴代琥珀酰胺），得到化合物 1-35。然后，可以用苄胺或合适的 N- 苄基 -N- 烷基胺处理溴化衍生物，在氢化除去苄基后得到化合物 1-36。使用标准化学方法，将 1-36 的 10 位上的仲胺酰　化、磺酰化或还原性胺化，得到化合物 1-37。将 1-37 与合适的胺偶联，得到化合物 1-38。

[0801] 方案 I：

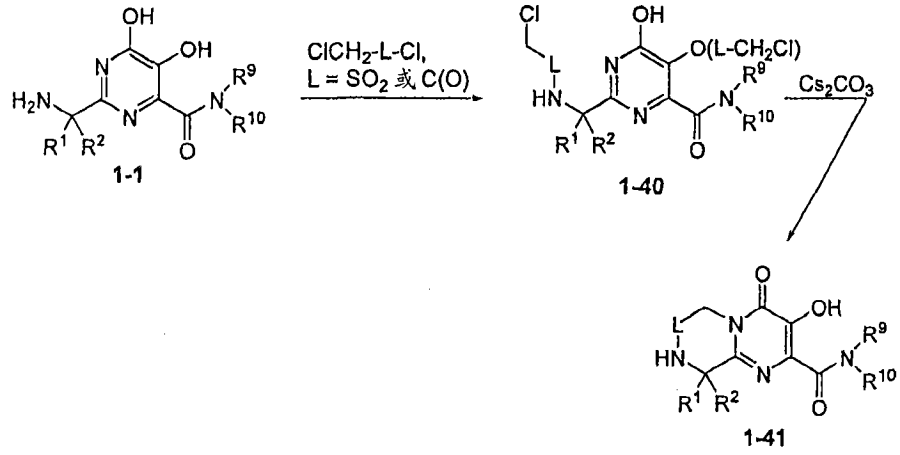
[0802]



[0803] 方案 J 描绘了 3- 羟基 -4,7- 二氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺和 3- 羟基 -4,7,7- 三氧代 -8,9- 二氢 -4H- 嘧啶并 [2,1-d][1,2,5] 噻二嗪 -2- 甲酰胺的制备方法。用卤甲基磺酰基卤 / 卤代乙酰基卤将嘧啶甲酰胺 1-1 的 2 位上的氨基磺酰化 / 酰化，得到磺酰化的 / 酰化的中间体 1-40，然后其可以通过用碳酸铈处理而进行内烷基化，得到所需的二环 1-41。

[0804] 方案 J：

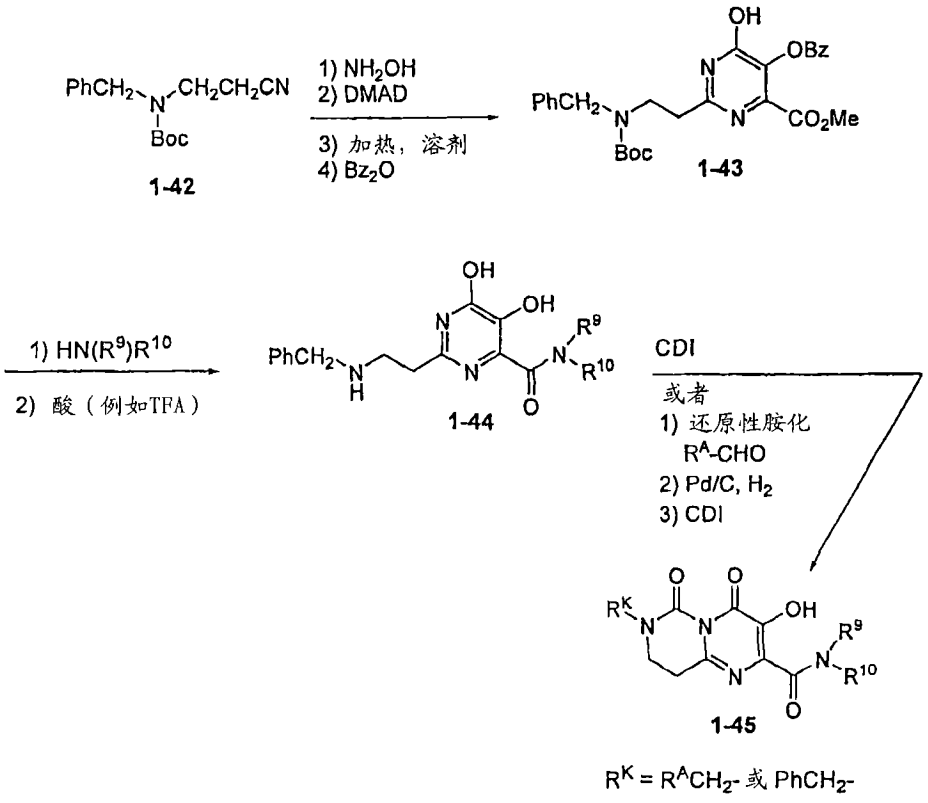
[0805]



[0806] 方案 K 描绘了 3- 羟基 -4,6- 二氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 嘧啶并 [1,6-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺的制备方法。首先，用羟胺处理 Boc 保护的氨基腈 1-42（其可以使用公知的化学方法从市售起始物料制备），得到相应的偕胺肟，然后将其与 DMAD 反应，并将得到的加合物在较高温度下在合适的溶剂中环化为二羟基嘧啶甲酯。然后可以通过用苯甲酸酐处理来保护嘧啶环上的 3- 羟基，得到 1-43。用合适的胺偶联 1-43 同时除去 Bz，然后用酸处理除去 Boc 保护基，得到 1-44，其可以通过下述方式环化形成所需的化合物 1-45：(i) 用 CDI 酰化（得到 7- 苄基衍生物）；或 (ii) 用合适的醛还原性胺化，氢解除去苄基，然后酰化并用 CDI 环化。

[0807] 方案 K：

[0808]

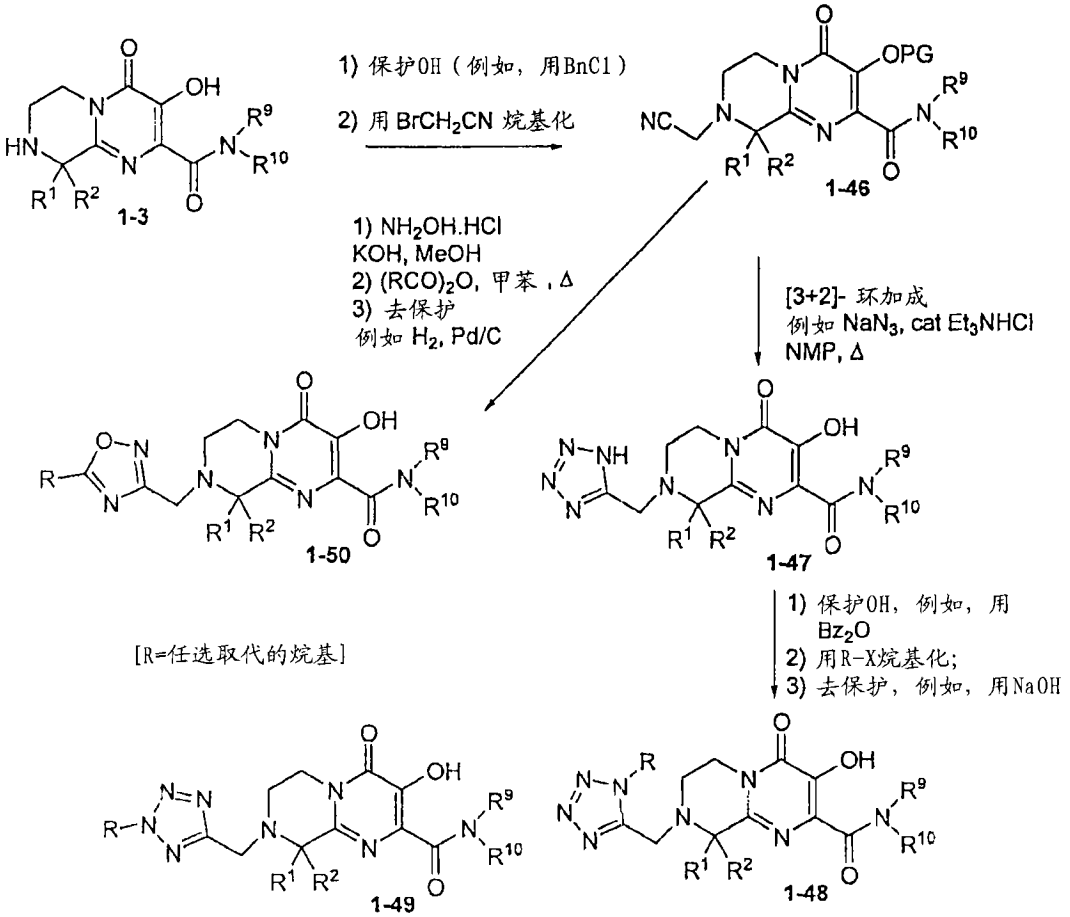


[0809] 方案 L 描绘了制备 3- 羟基 -8,9,9- 取代的 -4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺的另一种可选的合成方法。核心羟基可以容易地进行保护，例如使用苄基保护基，然后用溴乙腈将氮烷基化，得到所需的腈 1-46。然后可以使腈 1-46 经历

[3+2] 环加成，通常同时伴有羟基的去保护，在催化性盐酸三乙胺的存在下在高沸点溶剂如 NMP 中使用叠氮化钠得到四唑 1-47。在暂时性地保护酚羟基之后，可以将四唑烷基化，其在将羟基去保护之后得到异构的四唑 1-48 和 1-49。或者，腈 1-46 可以与羟胺反应，得到酰胺肟，然后其可以与各种醛反应，在去保护之后得到 1,2,4- 噁二唑 1-50。

[0810] 方案 L：

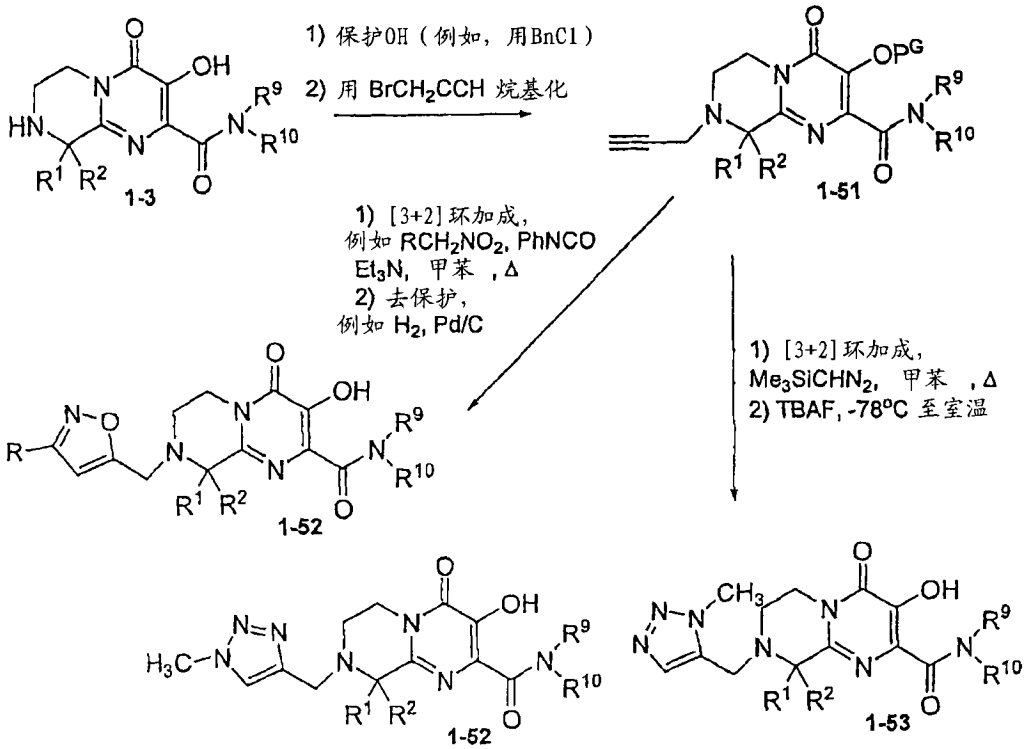
[0811]



[0812] 方案 M 描绘了制备 3- 羟基 -8,9,9- 取代的 -4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺的另外的途径。在对核心羟基进行保护之后，用炔丙基溴将底物 1-3 烷基化，得到炔 1-51。然后，可以使炔 1-51 与在异氰酸酯和碱的存在下由硝基化合物原位生成的腈氧化物进行 [3+2] 环加成，在对羟基去保护之后得到异噁唑 1-52。或者，可以用三甲基甲硅烷基重氮甲烷进行 [3+2] 环加成，在使用例如 TBAF 的试剂除去硅基团之后，得到异构的 [1,2,3]- 三唑 1-52 和 1-53。

[0813] 方案 M：

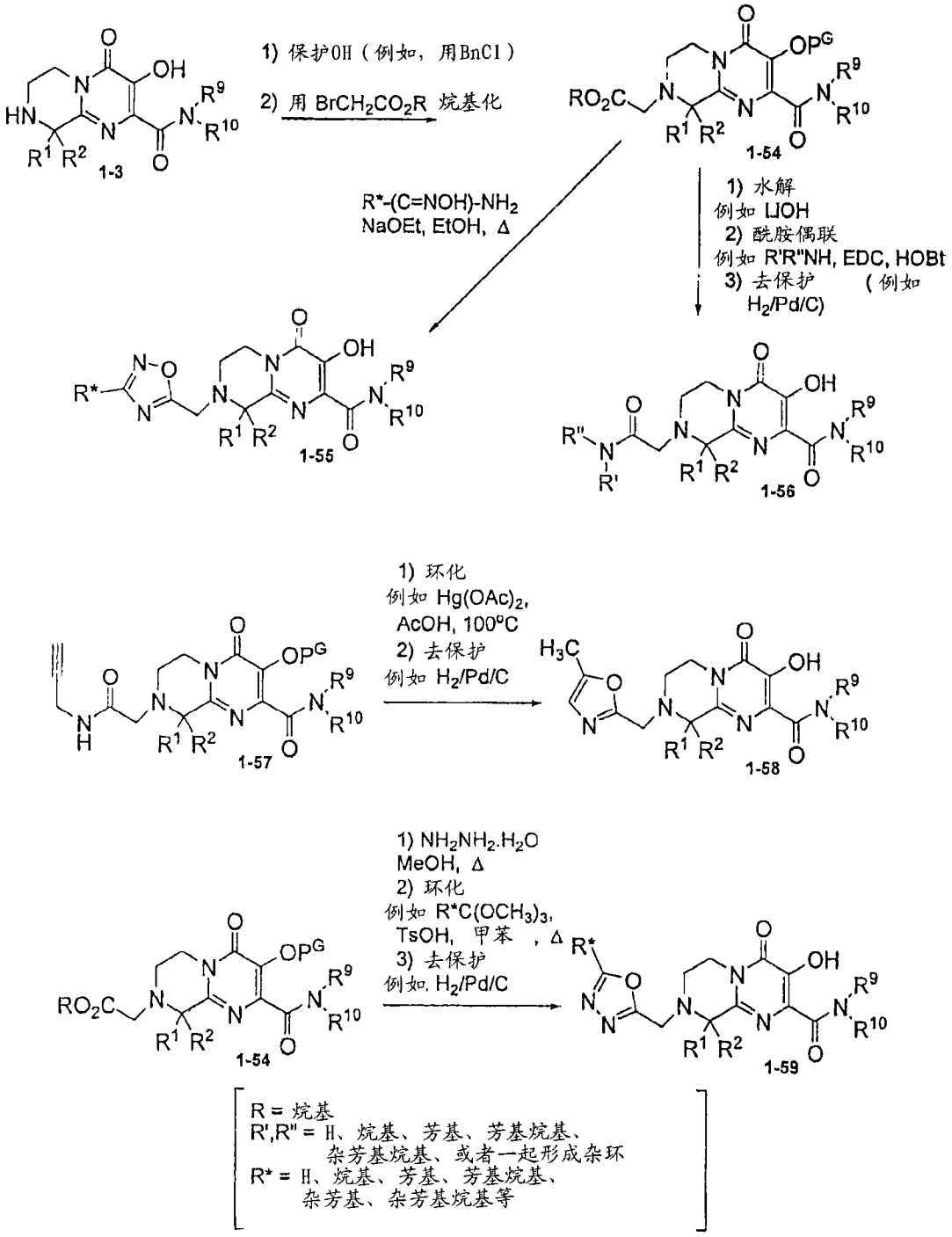
[0814]



[0815] 3-羟基-8,9,9-取代的-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的另一种制备方法如方案N所示，其中，在保护OH之后，用溴乙酸烷基酯进行烷基化，得到中间体1-54，其可以与酰胺肟反应得到相应的1,2,4-噁二唑1-55；或者水解为相应的羧酸，并且与各种胺偶联，在除去羟基的保护之后得到酰胺如1-56。后者的具体例子是与炔丙胺偶联，得到相应的化合物1-57。在这种情况下，可以通过用汞(II)盐如醋酸汞在醋酸中在100℃处理而进一步反应，在除去保护基之后，得到噁唑衍生物1-58。或者，酯中间体1-54可以与水合肼反应，然后用各种原酯环化，在去保护之后得到1,3,4-噁二唑如1-59。

[0816] 方案N：

[0817]



[0818] 在前述方案中列出的制备本发明化合物的方法中，各种部分和取代基中的官能团（除了已经在前述方案中明确指出的那些）在所采用的反应条件下和或在所采用的试剂的存在下可以是敏感的或者反应性的。这种敏感性／反应性可能干扰所需反应的进行，从而减少所需产物的收率，或者甚至可能使其无法生产。因此，可能必须或者希望在所涉及的任何分子中保护敏感或反应性的基团，例如在Protective Groutps inOrganic Chemistry，J.F.W.McOmie 编，Plenum Press，1973，以及 T.W.Greene&P.G.M.Wuts，Protective Groups in Organic Synthesis，John Wiley&Sons，第三版，1999，和第二版，1991 中所描述的那些。保护基可以在方便的后续阶段使用本领域公知的方法除去。或者干扰基团可以在所涉及的反应步骤之后引入分子中。

[0819] 以下实施例仅仅是为了说明本发明及其实践。这些实施例不被视为对本发明范围

或宗旨的限制。

[0820] 实施例 1

[0821] N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -9,9- 二甲基 -4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡喃并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺 (参见表 1 中的 41)

[0822] 步骤 1 :2-{1-[(2- 氯乙基) 氨基]-1- 甲基乙基 }-N-(4- 氟苄基)-5,6- 二羟基嘧啶 -4- 甲酰胺 .

[0823] 向 2-(1- 氨基 -1- 甲基乙基)-N-(4- 氟苄基)-5,6- 二羟基嘧啶 -4- 甲酰胺盐酸化物 (如 WO 2003035076 A1 中所述的制备) 的甲醇溶液中加入 Et_3N(1 当量)、氯乙醛 (2 当量) 和 AcOH(约 1.5 当量), 随后加入 $NaBH_3CN$(1.5 当量)。反应混合物在室温搅拌过夜。加入数滴 TFA 以完成反应, 然后再继续搅拌 1.5 小时。减压除去 MeOH, 得到相应的题述胺粗品。MS(ES)$C_{17}H_{20}ClFN_4O_3$ 目标值 383, 实际值 384(M+H$^+$)。

[0824] 步骤 2 :N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -9,9- 二甲基 -4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡喃并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺

[0825] 将 2-{1-[(2- 氯乙基) 氨基]-1- 甲基乙基 }-N-(4- 氟苄基)-5,6- 二羟基嘧啶 -4- 甲酰胺 (1 当量) 溶解在 1,4- 二氧杂环己烷中, 加入 CS_2CO_3(1 当量)。反应混合物在 100℃搅拌过夜, 然后冷却到室温, 减压除去溶剂。得到的棕色油状物在 MeOH 中悬浮, 过滤并蒸发滤液, 得到的残余物用阳离子交换树脂 (Varian Mega Bond Elute SCX) 纯化。用 MeOH 洗涤后, 收集用 2N 的 NH_3 的甲醇溶液洗脱的产物。将含有所需物质的级分减压浓缩, 用 Et_2O 研磨后得到题述产物, 其是黄色固体。将该粗品的一小部分用 RP HPLC 纯化 (C_{18}, 5μM, 含有 1% TFA 的 H_2O/MeCN 作为洗脱液), 得到纯的化合物, 其是 TFA 盐。

[0826] ^{1}H NMR(400MHz, d_6-DMSO) δ 9.41(bs,1H),7.37(dd, J = 8.6Hz, J = 5.7Hz,2H), 7.17(t, J = 8.6Hz,2H),4.4g(d, J = 6.4Hz,2H),3.74(t, J = 5.5Hz,2H),3.06(t, J = 5.5Hz,2H),1.46(s,6H) ;MS(ES)$C_{17}H_{19}FN_4O_3$ 目标值 :346, 实际值 :347(M+H$^+$).

[0827] 实施例 2

[0828] N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -9,9- 二甲基 -8-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 基) 甲基]-4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡喃并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺 (参见表 1 中的 61)

[0829] 向 N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -9,9- 二甲基 -4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡喃并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺 (如实施例 1 的步骤 1-2 所述制备) 在 MeOH 和 AcOH 中溶液 (5 当量) 中加入 1- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 甲醛 (carbaldehyde)(2 当量), 然后加入 $NaBH_3CN$(1.5 当量)。混合物在室温保持搅拌 48 小时, 其间进一步加入完成反应所必需的醛 (1.5 当量)。减压浓缩后, 粗品残余物通过 RP HPLC(C_{18},5μM, 含有 1% TFA 的 H_2O/MeCN 作为洗脱液) 纯化, 得到题述产物, 其是 TFA 盐。

[0830] ^{1}H-NMR(300MHz, d_6-DMSO) δ 12.32(bs,1H),9.51(t, J = 6.3Hz,1H),7.74(d, J = 1.5Hz,1H),7.38(dd, J = 8.6Hz, J = 5.7Hz,2H),7.18(t, J = 8.6Hz,2H),6.36(d, J = 1.5Hz,1H),4.49(d, J = 6.3Hz,2H),4.14(br.S,2H),3.86(m,5H,3.37(bs,2H),1.77(s, 6H) ;MS(ES)$C_{22}H_{25}FN_6O_3$ 目标值 440, 实际值 :441(M+H$^+$).

[0831] 实施例 3

[0832] N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -9,9- 二甲基 -8-[(5- 甲基异噁唑 -3- 基) 甲基]-4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡喃并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺 (参见表 1 中的 67)

[0833] 步骤1:3-(苄氧基)-N-(4-氟苄基)-9,9-二甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺.

[0834] 向搅拌的N-(4-氟苄基)-3-羟基-9,9--二甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺(参见实施例1)的DMF溶液中加入K_2CO_3(2当量),然后加入BnCl(1.1当量)。混合物在65℃搅拌过夜,然后再加入BnCl(0.3当量),并且将混合物再放置6小时。减压除去溶剂,将棕色的油状物加入到EtOAc中,用1N HCl和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并减压蒸发。残余物通过快速柱色谱纯化,用2% MeOH/DCM洗脱,得到题述产物。

[0835] ^{1}H NMR(300MHz, d_6-DMSO) δ 8.88(t, J = 6.2Hz,1H),7.30-7.44(m,7H),7.06(t, J = 8.8Hz,2H),5.05(s,2H),4.41(d, J = 6.2Hz,2H),3.80(t,j = 5.4Hz,2H),3.09(br.s,2H),1.44(s,6H);MS(ES)$C_{24}H_{25}FN_4O_3$目标值436,实际值:437($M+H^+$).

[0836] 步骤2:N-(4-氟苄基)-3-羟基-9,9-二甲基-8-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺。

[0837] 向搅拌的3-(苄氧基)-N-(4-氟苄基)-9,9-二甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺(如实施例3的步骤1所述制备)(1当量)在2-丁酮/丙酮混合物中的溶液中加入K_2CO_3(3.5当量),然后加入3-(氯甲基)-5-甲基异噁唑(2.5当量)。混合物在70℃搅拌1 5天,其间进一步加入氯化物(20当量)。减压除去挥发物,残余物倒入EtOAc中并用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并减压浓缩。MS(ES)$C_{29}H_{30}FN_5O_4$目标值531,实际值:532($M+H^+$)。得到的粗品直接溶解在MeOH中,在H_2气氛中在10% Pd/C的存在下搅拌过夜。然后用C盐过滤出催化剂,滤液减压浓缩并通过RP HPLC(C_{18},5μM,含有1% TFA的H_2O/MeCN作为洗脱液)纯化,得到题述产物,其是TFA盐。

[0838] ^{1}HNMR(300Mz, d_6-DMSO) δ 12.22(br.S,1H),9.45(br.S,1H),7.38(m,2H),7.17(t, J = 8.7Hz,2H),6.23(s,1H),4.49(d, J = 6.0Hz,2H),3.8-3.65(m,4H),2.90(br.S,2H),2.39(s,3H),1.58(s,6H);MS(ES)$C_{22}H_{24}FN_5O_4$目标值441,实际值:442($M+H^+$).

[0839] 实施例4和5

[0840] N-(4-氟苄基)-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-8-(2H-四唑-5-基甲基)-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺(参见表1中的74)

[0841] 步骤1:3-(苄氧基)-8-(氰基甲基)-N-(4-氟苄基)-9,9-二甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺.

[0842] 3-(苄氧基)-N-(4-氟苄基)-9,9-二甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺(参见实施例3,步骤1)、K_2CO_3(2当量)和溴乙腈(2当量)在DMF中的混合物在70℃中加热过夜,然后冷却到室温。减压除去溶剂,残余物倒入EtOAc中,用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩,得到粗品腈,其无需进一步纯化即用于下一步骤中。

[0843] ^{1}H NMR(300MHz, d_6-DMSO) δ 8.9(t, J = 6.2Hz,1H),7.26-7.41(m,7H),7.06(t, J = 8.8Hz,2H),5.06(s,2H),4.41(d, J = 6.2Hz,2H),3.96(s,2H),3.89(t, J5.2Hz,2H),3.15(t, J = 5.2Hz,2H),1.53(s,6H);MS(ES)$C_{26}H_{26}FN_5O_3$目标值475,实际值:476($M+H^+$).

[0844] 步骤2:N-(4-氟苄基)-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-8-(2H-四唑-5-基甲基)-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺。

[0845] 以上得到的粗有机产物(1当量)、Et_3NHCl(1.5当量)和NaN_3(3当量)溶解在NMP中,反应混合物在N_2下回流加热过夜。然后将混合物冷却至室温,得到的混合物通过RP

HPLC(C_{18},5μM,含有1% TFA的H_2O/MeCN作为洗脱液)纯化,分离出题述四唑,其是TFA盐。

[0846] ^1H NMR(300MHz,d_6-DMSO) δ 12.18(br.s,1H),9.44(br.s,1H),7.37(dd,J=8.6Hz,J=5.5Hz,2H),7.17(t,J=8.6Hz,2H),4.48(d,J=6.4Hz,2H),4.11(s,2H),3.78(br.s,2H),2.92(br.s,2H),1.56(s,6H);MS(ES)$C_{19}H_{21}FN_8O_3$目标值428,实际值:429($M+H^+$).

[0847] 通过RP HPLC还获得和分离出8-(氰基甲基)-N-(4-氟苄基)-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺(参见表1中的73)。

[0848] ^1H NMR(300MHz,d_6-DMSO) δ 12.2(br,s,1H),9.43(br.s,1H),7.37(dd,J=8.5Hz,J=5.0Hz,2H),7.16(t,J=8.5Hz,2H),4.47(d,J=6.4Hz,2H),3.93(s,2H),3.83(t,J=5.3Hz,2H),3.11(t,J=5.3Hz,2H),1.54(s,6H);MS(ES)$C_{19}H_{20}FN_5O_3$目标值385,实际值:386($M+H^+$).

[0849] 实施例6和7

[0850] N-(4-氟苯基)-3-羟基-9,9-二甲基-8-[(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺(参见表1中的87)和N-(4-氟苄基)-3-羟基-9,9-二甲基-8-[(1-甲基-1H-四唑-5-基)甲基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺(参见表1中的86)

[0851] 步骤1:2-{[(4-氟苄基)氨基]羰基}-9,9-二甲基-4-氧代-8-(1H-四唑-5-基甲基)-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-3-基苯甲酸酯。

[0852] 向N-(4-氟苄基)-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-8-(2H-四唑-5-基甲基)-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺(参见实施例4,步骤1-2)和苯甲酸酐(0.9当量)的THF溶液中加入三乙胺(1.1当量)和二乙基氨基吡啶(3mol%)。混合物在室温搅拌过夜,然后减压浓缩。残余物倒入乙酸乙酯中并用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并减压浓缩,得到苯甲酰化物质。MS(ES)$C_{26}H_{25}FN_8O_4$目标值532,实际值:533($M+H^+$)。

[0853] 步骤2:N-(4-氟苄基)-3-羟基-9,9-2二甲基-8-[(1-甲基-1H-四唑-5-基)甲基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺;N-(4-氟苄基)-3-羟基-9,9-二甲基-8-[(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[0854] 如上得到的粗有机产物(1当量)的MeCN溶液用K_2CO_3(3当量)和MeI(3当量)处理,反应在45℃搅拌过夜。减压除去挥发物,加入MeCN,然后加入1N NaOH(4当量)。混合物在30℃搅拌过夜。减压除去溶剂,残余物通过纯化RP HPLC(C18,5μM,含有1% TFA的H_2O/MeCN作为洗脱液),得到题述异构的四唑,其是接近1:1比率的TFA盐。

[0855] N-(4-氟苄基)-3-羟基-9,9-二甲基-8-[(1-甲基-1H-四唑-5-基)甲基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺显示:

[0856] ^1H NMR(600MHz,d_6-DMSO) δ 12.18(br.s,1H),9.46(t,J=6.4Hz,1H),7.37(dd,J=8.6Hz,J=5.7Hz,2H),7.17(t,J=8.6Hz,2H),4.47(d,J=6.4Hz,2H),4.13(s,2H),4.07(s,3H),3.70(t,J=5.3Hz,2H),2.80(t,J=5.3Hz,2H),1.61(s,6H);MS(ES)$C_{20}H_{23}FN_8O_3$目标值442,实际值:443($M+H^+$).

[0857] N-(4-氟苄基)-3-羟基-9,9-二甲基-8-[(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺显示:

[0858] ^1H NMR(600MHz,d_6-DMSO) δ 12.18(br.S,1H),9.45(t,J=6.4Hz,1H),7.37(dd,

J = 8.5Hz, J = 5.8 Hz,2H),7.17(t, J = 8.5Hz,2H),4.48(d, J = 6.4Hz,2H),4.35(s, 3HO,4.07(s,2H),3.70(t, J = 5.4Hz,2H),3.03(t, J = 5.4Hz,2H),1.59(s,6H) ;MS(ES) $C_{20}H_{23}FN_8O_3$ 目标值 442,实际值 :443(M+H$^+$).

[0859] 实施例 8

[0860] N-[4- 氟 -2-(甲磺酰基) 苄基]-3- 羟基 -7,8,8- 三甲基 -4- 氧代 -4,6,7,8- 四氢咪唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺 (参见表 1 中的 2)

[0861] 将 2-(1- 氨基 -1- 甲基乙基)-N-[4- 氟 -2-(甲磺酰基) 苄基]-5,6- 二羟基嘧啶 -4- 甲酰胺 (如 WO 2003035076 A1 所述制备) 加入原甲酸三甲酯中,并且用 1.1 当量的甲醛处理。混合物在室温老化 1 小时,然后再加入等量的甲醛,然后加入 1.5 当量的氰基硼氢化钠和数滴醋酸。继续再搅拌 1 小时,混合物通过 RP HPLC 纯化 (C_{18},5μM,含有 1% TFA 的 H_2O/MeCN 作为洗脱液),得到题述化合物,其是白色固体。

[0862] ^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 12.2(bs,1H).9.32(t, J = 6.4Hz,1H),7.72(d, J = 7.54Hz,1H),7.62-7.58(m,2H),4.87(d, J = 6.5Hz,2H),4.68(s,3H),3.43(s,3H),2.38(s, 3H),1.31(s,3H).MS(ES)$C_{18}H_{21}FN_4O_5S$ 目标值 424,实际值 :425(M+H$^+$).

[0863] 实施例 9

[0864] N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -10,10- 二甲基 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-a][1,4] 二氮杂萘 -2- 甲酰胺 (参见表 1 中的 175)

[0865] 步骤 1 :N-(4- 氟苄基)-5,6- 二羟基 -2-{1-[(3- 羟丙基) 氨基]-1- 甲基乙基 } 嘧啶 -4- 甲酰胺

[0866] 将 2-(1- 氨基 -1- 甲基乙基)-N-(4- 氟苄基)-5,6- 二羟基嘧啶 -4- 甲酰胺 (如 WO 2003035076A1 所述制备) 的甲醇溶液用 3-(苄氧基) 丙醇 (1.5 当量) 和氰基硼氢化钠 (1.5 当量) 处理。混合物在室温搅拌过夜,将溶液施加在阳离子交换树脂上。用甲醇洗涤树脂,并且用 2N 氨的甲醇溶液洗脱所需的产物。蒸发出合适的馏分,然后用 Et_2O 研磨,得到中间体 2-(1-{[3-(苄氧基) 丙基] 氨基 }-1- 甲基乙基)-N-(4- 氟苄基)-5,6- 二羟基嘧啶 -4- 甲酰胺。MS(ES)$C_{25}H_{29}FN_4O_4$ 目标值 468,实际值 :469(M+H$^+$)。将粗有机产物加入甲醇中,用 1 当量的 6N HCl 处理,并且在氢气氛下在催化量的 10% Pd/C 的存在下搅拌。搅拌过夜后,混合物通过 C 盐过滤,滤液减压浓缩并通过阳离子交换树脂纯化。树脂用甲醇洗涤,且所需产物用 2N 的氨的甲醇溶液洗涤。蒸发出合适的馏分,然后用 Et_2O 研磨,得到题述化合物,其是粉色固体。MS(ES)$C_{18}H_{23}FN_4O_4$ 目标值 378,实际值 :379(M+H$^+$).

[0867] 步骤 2 :N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -10,10- 二甲基 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-a][1,4] 二氮杂萘 -2- 甲酰胺

[0868] 将如步骤 1 所述制备的粗品 N-(4- 氟苄基)-5,6- 二羟基 -2-{1-[(3- 羟丙基) 氨基]-1- 甲基乙基 } 嘧啶 -4- 甲酰胺溶解在 THF 中,并且用 (1.5 当量) 和 DEAD(1.5 当量) 处理。混合物在氮气下搅拌,14 小时后必须再加入试剂 (2 当量) 以完成反应。真空蒸发溶剂,并且将残余物装载在阳离子交换树脂上。树脂用甲醇洗涤,且所需产物用 2N 氨的甲醇溶液洗脱。蒸发出合适的馏分,残余物通过 RP HPLC 进一步纯化 (C_{18},5μM,含有 1% TFA 的 H_2O/MeCN 作为洗脱液),冷冻干燥后得到题述化合物,其是白色固体。

[0869] ^{1}H NMR(300MHz,330K, d_6-DMSO) δ 12.38(1H, bs),9.2(1H, bs),9.05(1H, t, J = 5.8Hz),7.38(2H, dd, J = 8.2Hz, J = 5.6Hz),7.16(2H, t, J = 8.8Hz),4.52(2H, d, J =

6.6Hz),4.52-4.42(2H,m),3.40-3.33(2H,m),2.05-1.95(2H,m),1.80(6H,s);MS(ES) $C_{18}H_{21}FN_4O_3$ 目标值 360,实际值:361($M+H^+$).

[0870] 实施例 10

[0871] N-(4-氟苄基)-3-羟基-9,10,10-三甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-a][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺(参见表 1 中的 176)

[0872] 2-{[(4-氟苄基)氨基]羰基}-3-羟基-10,10-二甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-a][1,4]二氮杂䓬-9-鎓三氟乙酸盐(根据实施例,步骤 1-2 所述制备)的甲醇溶液用甲醛(1.5 当量)和氰基硼氢化钠(1.2 当量)处理。混合物在室温搅拌 3 小时,然后直接用 RP HPLC 纯化(C_{18},5μM,含有 1% TFA 的 H_2O/MeCN 作为洗脱液),在将合适的馏分冷冻干燥后,得到题述产物,其是 TFA 盐。

[0873] ^1H NMR(300MHz,330K,d_6-DMSO+TFA)δ.8.95(1H,t,J = 5.8Hz),7.38(2H,dd,J = 8.2Hz,J = 5,6Hz),7.16(2H,t,J = 8.8Hz),5.32-5.18(2H,m),4.52(2H,d,J = 6.6Hz),3.97-3.80(2H,m),2.21-2.05(2H,m),2.8(3H,s),1.9(3H,s),1.85(3H,s);MS(ES) $C_{19}H_{23}FN_4O_3$ 目标值 374,实际值:375($M+H^+$).

[0874] 实施例 11

[0875] N-(2-{[(4-氟-3-甲基苄基)氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基)-N,N′,N′-三甲基乙二酰胺和相应的(+)和(-)对映体(参见表 1 中的 156 和 157)

[0876] 步骤 1:5-硫代-1,4-二氮杂环庚烷(diazepane)-1-羧酸叔丁酯

[0877] 将 5-氧代-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯、P_4S_{10}(0.2 当量)、HMDO(2 当量)和二氯甲烷混合,在室温用磁力搅拌 1 小时。然后将反应混合物冷却到 0℃,加入 K_2CO_3 水溶液(1.26mL,其中含有 5.3M/mmolP_4S_{10})。加入等于反应溶剂的一半体积的丙酮,得到可搅拌的混合物,反应混合物在 0℃剧烈搅拌 30 分钟。蒸发除去挥发物,加入水和乙酸乙酯,分层,用水和盐水洗涤有机相。有机提取物经 Na_2SO_4 干燥,蒸发,得到题述化合物。

[0878] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.7(bs,1H),3.68-3.60(m,4H),3.42-3.38(m,2H),3.15-3.09(m,2H),1.43(s,9H);MS(ES)$C_{10}H_{16}N_2O_2S$ 目标值 230,实际值:231($M+H^+$).

[0879] 步骤 2:5-(羟基酰亚胺基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯

[0880] 将羟胺盐酸化物(2 当量)的甲醇溶液加入到等摩尔的氢氧化钾的甲醇溶液中。过滤除去氯化钾,将滤液加入到上述 5-硫代-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(1 当量)的甲醇溶液中。混合物在 55℃搅拌过夜,然后冷却到室温并减压除去溶剂。残余物加入氯仿中,用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩,用乙醚研磨后得到题述偕胺肟。

[0881] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ6.4-6.1(bs,1H),5.8(宽的三峰,1H),3.6-3.5(m,4H),3.35-3.22(m,2H),2.5-2.4(m,2H),1.45(s,9H);MS(ES)$C_{10}H_{19}N_3O_3$ 目标值 229,实际值:230($M+H^+$).

[0882] 步骤 3:8-叔丁基-2-甲基-3-羟基-4-氧代-6,7,9,10-四氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2,8(4H)-二羧酸酯。

[0883] 向在前述步骤中制备的 5-硫代-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(1 当量)的乙腈悬浮液中一次性加入丁炔二酸二甲酯(1 当量),混合物在室温搅拌 1 小时。减压除去

溶剂，油状残余物加入二甲苯中，并在 145℃搅拌过夜。冷却到室温后，减压蒸发溶剂，残余物加入乙酸乙酯中，用 $NaHCO_3$ 的饱和溶液处理。分离水相，用另外的乙酸乙酯洗涤，然后小心地用 2N HCl 酸化。产物萃取到氯仿中，有机溶液经 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩，得到题述化合物，其是棕色固体。

[0884] ^1H NMR(300MHz，d_6-DMSO) δ 10.43(s，1H)，4.58-4.50(m，2H)，4.03(s，3H)，3.88-3.78(m，4H)3.26-3.18(m，2H)1.50(s，9H)；MS(ES)$C_{15}H_{21}N_3O_6$ 目标值 339，实际值：340(M+H^+)。

[0885] 步骤 4：8- 叔丁基 2- 甲基 10-[苄基（甲基）氨基]-3- 羟基 -4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂萘 -2,8(4H)- 二羧酸酯

[0886] 向 8- 叔丁基 2- 甲基 3- 羟基 -4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂萘 -2,8(4H)- 二羧酸酯在干二氧杂环己烷中的溶液中加入 DDQ(2.2 当量），混合物在 105℃老化 2 天。冷却到室温后，加入 N- 苄基甲胺 (7 当量），混合物在 65℃老化 6 小时。反应混合物真空浓缩，且所得残余物溶解在最少量的 MeOH 中，用冰醋酸小心地酸化。溶液装载在阳离子交换树脂筒上，先用 MeOH、然后用 1M 氨的甲醇溶液洗脱。洗脱液减压浓缩，得到油状残余物，将其加入乙酸乙酯中，用饱和的 $NaHCO_3$ 溶液洗涤三次。将有机层浓缩，得到粗产物，其是棕色的油，其无需进一步纯化即使用。MS(ES)$C_{23}H_{30}N_4O_6$ 目标值 458，实际值：459(M+H^+)。

[0887] 步骤 5：2-{[(4- 氟 -3- 甲基苄基）氨基] 羰基 }-3- 羟基 -10-（甲氨基）-4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂萘 -8(4H)- 羧酸叔丁酯。

[0888] 将如步骤 4 所述制备的 8- 叔丁基 2- 甲基 10-[苄基（甲基）氨基]-3- 羟基 -4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂萘 -2,8(4H)- 二羧酸酯溶解在 MeOH 中，用 1N HCl(1 当量）处理，在 H2 气氛下在 10% Pd/C 的存在下搅拌过夜。用 C 盐过滤除去催化剂，滤液减压浓缩。MS(ES)$C_{16}H_{24}N_4O_6$ 目标值 368，实际值：369(M+H^+)。粗有机产物加入甲醇中，用 1.2 当量的 4- 氟 -3- 甲基 - 苄胺处理，得到的混合物回流过夜。冷却到室温后，减压蒸发除去挥发物，得到题述产物，其直接加入下一步骤。MS(ES)$C_{23}H_{30}FN_5O_5$ 目标值 475，实际值：476(M+H^+)。

[0889] 步骤 6：10-[[（二甲氨基）（氧代）乙酰基]（甲基）氨基]-2-{[(4- 氟 -3- 甲基苄基）氨基] 羰基 }-3- 羟基 -4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂萘 -8(4H)- 羧酸叔丁酯。

[0890] 向 2-{[(4- 氟 -3- 甲基苄基）氨基] 羰基 }-3- 羟基 -10-（甲氨基）-4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂萘 -8(4H)- 羧酸叔丁酯的悬浮液中加入三乙胺 (2.5 当量）和氯（氧代）乙酸甲酯 (2 当量），得到的混合物在室温搅拌 1 小时。挥发物减压蒸发，残余物加入甲醇中，用过量的二甲胺 (2M 的甲醇溶液）处理。反应混合物在室温搅拌过夜，蒸发除去挥发物后，得到题述产物，其在下一步骤中进一步反应。MS(ES)$C_{27}H_{35}FN_6O_7$ 目标值 574，实际值：575(M+H^+)。

[0891] 步骤 7：N-(2-{[(4- 氟 -3- 甲基苄基）氨基] 羰基 }-3- 羟基 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂萘 -10- 基）-N,N′,N′ - 三甲基乙二酰胺。

[0892] 将步骤 6 的化合物在二氯甲烷 / 三氟乙酸 (8/2v/v) 中搅拌 1 小时，然后减压浓缩

并通过 RP HPLC 纯化 (C_{18},5μM,含有 1% TFA 的 H_2O/MeCN 作为洗脱液),得到所需的化合物,其是三氟乙酸盐。

[0893] ^1H NMR(300MHz, CD_3CN) δ 12.68(bs,1H),9.96(bs,1H),7.50(d, J = 7.51Hz,1H),7.45-7.41(m,1H),7.21(t, J = 8.62Hz,1H),5.55-5.46(m,2H),4.75(dd, J = 14.6 Hz, J = 6.8Hz,1H),4.67(dd,J = 14.6Hz,J = 6.3Hz,1H),4.24-4.05(m,3H),3.96-3.92(m,1H),3.39-3.36(m,1H),3.24(s,3H),3.19(s,3H),3.18(s,3H),2.46(s,3h) ;MS(ES)$C_{22}H_{27}FN_6O_5$ 目标值 474,实际值 :475(M+H$^+$).

[0894] N-(2-{[(4-氟-3-甲基苄基)氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基)-N,N′,N′-三甲基乙二酰胺已经通过半制备手性 SFC 使用下述条件拆分为其对映体 :溶剂 :CO_2,改性剂 :MeOH 30%, TFA0.2%。柱 :Chiracel OD-H 250×10mm 以 9.99mL/min,P = 100bar,T = 35℃。

[0895] 第一洗脱液是 (+) 对映体 (EtOH,c = 0.5,25℃)$[\alpha]_D$ = (+)5.3

[0896] 第二洗脱液是 (-) 对映体 (EtOH,c = 0.5,25℃)$[\alpha]_D$ = (-)5.0

[0897] 实施例 12

[0898] N-(8-环丙基-2-{[(4-氟-3-甲基苄基)氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基)-N,N′,N′-三甲基乙二酰胺和对应的 (+) 和 (-) 对映体 (参见表 1 中的 127 和 1 28)

[0899] 将 N-(2-{[(4-氟-3-甲基苄基)氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基)-N,N′,N′-三甲基乙二酰胺 (如实施例 11,步骤 1-7 所述制备) 溶解在甲醇中,用三乙胺 (2 当量)、[(1-乙氧基环丙基)氧基](三甲基)硅烷和乙酸处理, pH = 5.5。然后向混合物中加入 $NaCNBH_3$(4 当量),反应回流过夜。冷却到室温后,混合物减压浓缩并通过制备 RP HPLC 纯化 (C_{18},5μM,含有 1% TFA 的 H_2O/MeCN 作为洗脱液),得到所需的化合物,其是白色固体。

[0900] ^1H NMR(300MHz,CD_3CN) δ 12.67(bs,1H),10.01(bs,1H),7.49(d,J = 7.52Hz,1h),7.45-7.40(m,1H),7.21(t,J = 8.62Hz,1H),5.51-5.41(m,2H),4.76(dd,J = 14.6Hz,J = 6.86Hz,1H),4.66(dd,J = 14.6Hz,J = 6.41Hz,1H),4.27-4.00(m,4H),3.51-3.36(m,2H),3.27(s,3H),3.19(s,3H),3.17(s,3H),2.46(s,3H),1.37-1.31(m,2H),1.19-1.10(m,2H) ;MS(ES)$C_{25}H_{31}FN_6O_5$ 目标值 514,实际值 :515(M+H$^+$).

[0901] N-(8-环丙基-2-{[(4-氟-3-甲基苄基)氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基)-N,N′,N′-三甲基乙二酰胺已经通过半制备手性 SFC 使用下述条件拆分为其对映体 :溶剂 :CO_2,改性剂 :MeOH 30%, TFA 0.2%。柱 :Chiracel OD-H 250×10mm 以 9.99mL/min,P = 100bar,T = 35℃。

[0902] 第一洗脱液是 (+) 对映体 (EtOH,c = 0.7,25℃)$[\alpha]_D$ = (+)32.9

[0903] 第二洗脱液是 (-) 对映体 (EtOH,c = 0.7,25℃)$[\alpha]_D$ = (-)32.5

[0904] 实施例 13

[0905] N-(2-{[(3-氯-4-甲基苄基)氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基)-N,N′,N′-三甲基乙二酰胺和对应的 (+) 和 (-) 对映体 (参见表 1 中的 144 和 145)

[0906] 步骤 1 :2-{[(3- 氯 -4- 甲基苄基) 氨基] 羰基 }-3- 羟基 -10-(甲氨基)-4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂䓬 -8(4H)- 羧酸叔丁酯 .

[0907] 将 8- 叔丁基 2- 甲基 10-[苄基 (甲基) 氨基]-3- 羟基 -4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂䓬 -2,8(4H)- 二羧酸酯 (参见实施例 11,步骤 1-4) 溶解在 MeOH 中,用 1NHCl(1 当量) 处理,在 H_2 气氛下和 10% Pd/C 的存在下搅拌过夜。然后用 C 盐过滤出催化剂,将滤液减压浓缩。MS(ES)$C_{16}H_{24}N_4O_6$ 目标值 368,实际值 :369(M+H$^+$). 粗有机产物加入甲醇中,用 1.2 当量的 3- 氯 -4- 甲基 - 苄胺处理,得到的混合物回流过夜。冷却到室温后,减压蒸发除去挥发物,得到题述产物,其直接加入下一步骤中。MS(ES)$C_{23}H_{30}ClN_5O_5$ 目标值 491,实际值 :492(M+H$^+$).

[0908] 步骤 2 :2-{[(3- 氯 -4- 甲基苄基) 氨基] 羰基 }-10-[[(二甲氨基)(氧代) 乙酰基](甲基) 氨基]-3- 羟基 -4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂䓬 -8(4H)- 羧酸叔丁酯。

[0909] 向如上制备的 2-{[(3- 氯 -4- 甲基苄基) 氨基] 羰基 }-3- 羟基 -10-(甲氨基)-4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂䓬 -8(4H)- 羧酸叔丁酯的悬浮液中加入三乙胺 (2.5 当量) 和氯 (氧代) 乙酸甲酯 (2 当量),得到的化合物在室温搅拌 1 小时。减压蒸发除去挥发物,残余物加入甲醇中,用过量的二甲胺 (2M 的甲醇溶液) 处理。反应混合物在室温搅拌过夜,蒸发出去挥发物后,得到粗产物,其在下一步骤进一步反应。MS(ES)$C_{27}H_{35}ClN_6O_7$ 目标值 590,实际值 :591(M+H$^+$).

[0910] 步骤 3 :N-(2-{[(3- 氯 -4- 甲基苄基) 氨基] 羰基 }-8- 环丙基 -3- 羟基 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂䓬 -10- 基)-N,N′ ,N′ - 三甲基乙二酰胺。

[0911] 步骤 2 的化合物在二氯甲烷 / 三氟乙酸 (8/2v/v) 中搅拌 1 小时,然后减压浓缩,用二乙醚研磨。该物质的一部分用制备 RP HPLC 纯化 (C_{18},5μM,含有 1% TFA 的 H_2O/MeCN 作为洗脱液),得到题述化合物,其是白色固体。

[0912] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3CN) δ 12.40(bs,1H),9.7g(bs,1H),7.43(s,1H),7.28-7.21(m,2H),5.37-5.29(m,2H),4.58(dd, J = 14.6Hz, J = 6.86Hz,1H),4.47(dd, J = 14.6Hz, J = 6.41Hz,1H),4.01-3.3.92(m,3H),3.78-3.69(m,1H),3.22-3.12(m,1H),3.08(s,3H),2.93(s,3H),2.91(s,3H),2.28(s,3H) ;MS(ES)$C_{22}H_{27}ClN_6O_5$ 目标值 490,实际值 :491(M+H$^+$).

[0913] N-(2-{[(3- 氯 -4- 甲基苄基) 氨基] 羰基 }-3- 羟基 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂䓬 -10- 基)-N,N′ ,N′ - 三甲基乙二酰胺已经通过半制备手性 SFC 使用下述条件拆分为其对映体 :

[0914] 溶剂 :CO_2,改性剂 :MeOH 30%,TFA 0.2%。

[0915] 柱 :Chiracel OD-H 250×10mm 以 10mL/min,P = 100bar,T = 35℃。

[0916] 第一洗脱液是 (+) 对映体 (EtOH,c = 0.2,25℃)[α]$_D$ = (+)5.2

[0917] 第二洗脱液是 (-) 对映体 (EtOH,c = 0.2,25℃)[α]$_D$ = (-)5.3

[0918] 实施例 14

[0919] N-(2-{[(3- 氯 -4- 甲基苄基) 氨基] 羰基 }-8- 环丙基 -3- 羟基 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂䓬 -10- 基)-N,N′ ,N′ - 三甲基乙二酰胺和

对应的 (+) 和 (-) 对映体 (参见表 1 中的 115 和 116)。

[0920] 将如实施例 13,步骤 1-3 所述制造的粗有机产物溶解在甲醇中,用三乙胺 (2 当量)、乙酸 (直到 pH = 5.5) 和 [(1- 乙氧基环丙基) 氧基]-(三甲基) 硅烷处理。然后向混合物中加入 $NaCNBH_3$(4 当量),反应回流过夜。冷却到室温后,混合物减压浓缩,并用制备 RP HPLC(C_{18},5μM,含有 1% TFA 的 H_2O/MeCN 作为洗脱液) 纯化,得到所需的化合物,其是白色固体。

[0921] ^1H NMR(300MHz, CD_3CN) δ 12.54(bs,1H),9.98(bs,1H),7.63(s,1H),7.49-7.42(m,2H),5.49-5.40(m,2H),4.76(dd, J = 14.6Hz, J = 6.86Hz,1H),4.67(dd, J = 14.6Hz, J = 6.41Hz,1H),4.12-3.92(m,4H),3.26(s,3H),3.19(s,3H),3.16(s,3H),2.70-2.52(m,2H),1.92(s,3H)1.25-1.01(m,4H) ;MS(ES)$C_{25}H_{31}ClN_6O_5$ 目标值 530,实际值 :531($M+H^+$).

[0922] N-(2-{[(3- 氯 -4- 甲基苄基) 氨基] 羰基 }-8- 环丙基 -3- 羟基 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮化䓬 -10- 基)-N,N′ ,N′ - 三甲基乙二酰胺已经通过半制备手性 SFC 使用下述条件拆分为其对映体 :

[0923] 溶剂 :含有 0.2% TFA 的己烷 /EtOH 的 35 : 65 混合物。柱 :ChiralpackAD- 柱,250×46mm 以 10.0mL/min,检测 300nm 的吸收。

[0924] 第一洗脱液是 (+) 对映体 (EtOH, c = 0.7,25℃)[α]$_D$ = (+)22.1

[0925] 第二洗脱液是 (-) 对映体 (EtOH, c = 0.7,25℃)[α]$_D$ = (-)21.8

[0926] 实施例 15

[0927] N-(2-{[(4- 氟苄基) 氨基] 羰基 }-3- 羟基 -8- 甲基 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂䓬 -10- 基)-N,N′ ,N′ - 三甲基乙二酰胺和对应的 (+) 和 (-) 对映体 (参见表 1 中的 154 和 155)

[0928] 步骤 1 :10-[苄基 (甲基) 氨基]-3- 羟基 -8- 甲基 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂䓬 -2- 羧酸甲酯。

[0929] 将 8- 叔丁基 2- 甲基 10-[苄基 (甲基) 氨基]-3- 羟基 -4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂䓬 -2,8(4H)- 二羧酸酯 (如实施例 11,步骤 1-4 所述制备) 加入 CH_2Cl_2/TFA(8/2 v/v),在室温下搅拌 1 小时。蒸发出去挥发物,残余物用二乙醚研磨。MS(ES)$C_{18}H_{22}N_4O_4$ 目标值 358,实际值 :359($M+H^+$)。粗有机产物溶解在 MeOH 中,用甲醛 (3 当量) 和三乙胺 (3 当量) 处理。加入乙酸,直到 pH = 5.5,然后加入 $NaCNBH_3$(2 当量),得到的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物浓缩,残余物在阳离子交换树脂 (Varian Mega Bond Elute SCX) 上纯化。用 MeOH 洗涤后,收集用 2N NH_3 的甲醇溶液洗脱的产物。含有所需物质的馏分减压浓缩,得到题述化合物,其是黄色油状物。MS(ES)$C_{19}H_{24}N_4O_4$ 目标值 372,实际值 :373($M+H^+$).

[0930] 步骤 2 :10-[[(二甲氨基)(氧代) 乙酰基](甲基) 氨基]-3- 羟基 -8- 甲基 4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂䓬 -2- 羧酸甲酯。

[0931] 将步骤 1 的化合物溶解在甲醇和 6N HCl(2.5 当量) 中,在 H_2 气氛下在 10% Pd/C 的存在下搅拌过夜。然后用 C 盐过滤除去催化剂,滤液减压浓缩,用二乙醚研磨,得到 3- 羟基 -8- 甲基 -10-(甲氨基)-4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂䓬 -2- 羧酸甲酯,其是黄色固体。MS(ES)$C_{12}H_{18}N_4O_4$ 目标值 282,实际值 :283($M+H^+$)。粗产物加

入二氯甲烷中，用三乙胺（2.5 当量）和氯（氧代）乙酸甲酯（1.2 当量）处理。室温搅拌 1 小时后，减压除去溶剂，残余物加入甲醇中，用过量的二甲胺（2M 的甲醇溶液）在室温处理过夜。减压除去挥发物，得到题述化合物。MS(ES)$C_{16}H_{23}N_5O_6$ 目标值 381，实际值：382($M+H^+$).

[0932] 步骤 3：N-(2-{[(4- 氟苄基）氨基］羰基}-3- 羟基 -8- 甲基 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂䓬 -10- 基)-N,N′,N′ - 三甲基乙二酰胺。

[0933] 将如步骤 2 所述制备的 10-[[（二甲氨基）（氧代）乙酰基］（甲基）氨基］-3- 羟基 -8- 甲基 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂䓬 -2- 羧酸甲酯溶解在甲醇中，用 1.2 当量的三乙胺和 1.2 当量的 4- 氟苄胺处理。反应混合物回流过夜，然后冷却至室温，用 RP HPLC 纯化（C_{18}，5μM，含有 1% TFA 的 H_2O/MeCN 作为洗脱液），得到所需的化合物（三氟乙酸盐），其是白色固体。

[0934] ^1H NMR(300MHz, CD_3CN) δ 12.4(bs,1H),10.01(bs,1H),7.63(dd, J = 8.6Hz, J = 5.7Hz,2H),7.29(t, J = 8.6Hz,2H),5.53-5.30(m,2H),4.82-4.68(m,2H),4.25-4.13(m,3H),3.95(bs,1H),3.48-3.42(m,1H),3.25(s,3H),3.20(s,3H),3.19(s,3H),3.13(s,3H)；MS(ES)$C_{22}H_{27}FN_6O_5$ 目标值 474，实际值：475($M+H^+$).

[0935] N-(2-{[(4- 氟苄基）氨基］羰基}-3- 羟基 -8- 甲基 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2d][1,4] 二氮杂䓬 -10- 基)-N,N′,N′ - 三甲基乙二酰胺已经通过半制备手性 SFC 使用下述条件拆分为其对映体：

[0936] 溶剂：CO_2，改性剂：1 ： 1 MeOH ： EtOH 30 %，TFA 0.2 %。柱：Chiracel OD-H 250×10mm 以 9.99mL/min，P = 100bar，T = 35℃。

[0937] 第一洗脱液是 (+) 对映体 (EtOH，c = 0.7,25℃)$[\alpha]_D$ = (+)18.0

[0938] 第二洗脱液是 (-) 对映体 (EtOH，c = 0.7,25℃)$[\alpha]_D$ = (-)18.0

[0939] 实施例 16

[0940] N-(2-{[(4- 氟 -3- 甲基苄基）氨基］羰基}-3- 羟基 -8- 甲基 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂䓬 -10- 基)-N,N′,N′ - 三甲基乙二酰胺和对应的 (+) 和 (-) 对映体（参见表 1 中的 146 和 147）

[0941] 以实施例 15 的步骤 3 所述方式制备题述产物，其中用 3- 甲基 -4- 氟苄胺代替 4- 氟苄胺。

[0942] ^1H NMR(300MHz, CD_3CN) δ 12.76(bs,1H),9.75(bs,1H),7.27(d, J = 7.52Hz,1H),7.23-7.18(m,1H),6.98(t, J = 8.6Hz,1H),5.4-5.25(m,2H),4.57-4.41(m,2H),4.10-3.97(m,3H),3.76-3.72(m,1H),3.19-3.11(m,1H),3.03(s,3H),2.97(s,3H),2.96(s,3H),2.87(s,3H),2.23(s,3H)；MS(ES)$C_{23}H_{29}FN_6O_5$ 目标值 488，实际值：489($M+H^+$).

[0943] N-(2-{[(4- 氟 -3- 甲基苄基）氨基］羰基}-3- 羟基 -8- 甲基 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂䓬 -10- 基)-N,N′,N′ - 三甲基乙二酰胺已经通过半制备手性 HPLC 使用下述条件拆分为其对映体：

[0944] 溶剂：含有 0.2% TFA 的己烷 /EtOH 的 35 ： 65 混合物。柱：ChiralpackAD- 柱，250×46mm 以 10.0mL/min，检测 300nm 的吸收。

[0945] 第一洗脱液是 (+) 对映体 (EtOH，c = 0.5,25℃)$[\alpha]_D$ = (+)16.0

[0946] 第二洗脱液是 (-) 对映体 (EtOH，c = 0.5,25℃)$[\alpha]_D$ = (-)16.0

[0947] 实施例 17

[0948] N-(2-{[(3- 氯 -4- 甲基苄基) 氨基] 羰基 }-3- 羟基 -8- 甲基 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂萘 -10- 基)-N,N′,N′ - 三甲基乙二酰胺及相应的 (+) 和 (-) 对映体 (参见表 1 中的 130 和 131)

[0949] 以实施例 15 的步骤 3 中所述的方式制备题述产物,其中使用 3- 氯 -4- 甲基苄胺代替 4- 氟苄胺。

[0950] ^{1}H NMR(300MHz, CD_3CN) δ 12.38(bs,1H),9.78(bs,1H),7.40(s,1H),7.26-7.20(m,2H),5.40-5.25(m,2H),4.55(dd, J = 14.8Hz, J = 6.7Hz,1H),4.46(dd, J = 14.8Hz, J = 6.2Hz,1H),4.10-3.97(m,3H),3.20-3.11(m,1H),3.03(s,3H),2.97(s,3H),2.96(s,3H),2.87(s,3H),2.33(s,3H) ;MS(ES) $C_{23}H_{29}ClN_6O_5$ 目标值 504,实际值 :505(M+H$^+$).

[0951] N-(2-{[(3- 氯 -4- 甲基苄基) 氨基] 羰基 }-3- 羟基 -8- 甲基 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂萘 -10- 基)-N,N′,N′ - 三甲基乙二酰胺已经通过半制备手性 SFC 使用下述条件拆分为其对映体 :

[0952] 溶剂 :CO_2,改性剂 :1 ∶ 1 的 MeOH ∶ EtOH 30%,TFA 0.2%。

[0953] 柱 :Chiracel OD-H 250×10mm 以 9.99mL/min,P = 100bar,T = 35℃。

[0954] 第一洗脱液是 (+) 对映体 (EtOH,c = 0.3,25℃)[α]$_D$ = (+)6.8

[0955] 第二洗脱液是 (-) 对映体 (EtOH,c = 0.3,25℃)[α]$_D$ = (-)7.0

[0956] 实施例 18

[0957] N-(8- 乙基 -2-{[(4- 氟 -3- 甲基苄基) 氨基] 羰基 }-3- 羟基 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂萘 -10- 基)-N,N′,N′ - 三甲基乙二酰胺及相应的 (+) 和 (-) 对映体 (参见表 1 中的 132 和 133)

[0958] 步骤 1 :10-[苄基 (甲基) 氨基]-8- 乙基 -3- 羟基 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂萘 -2- 羧酸甲酯。

[0959] 将 8- 叔丁基 2- 甲基 10-[苄基 (甲基) 氨基]-3- 羟基 -4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂萘 -2,8(4H)- 二羧酸酯 (如实施例 11,步骤 1-4 所述制备) 加入 CH_2Cl_2/TFA(8/2v/v) 中,在室温搅拌 1 小时。蒸发除去挥发物,残余物用二乙醚研磨。MS(ES) $C_{18}H_{22}N_4O_4$ 目标值 358,实际值 :359(M+H$^+$). 粗有机产物溶解在甲醇中,用乙醛 (3 当量) 和三乙胺 (3 当量) 处理。加入乙酸,直至 pH = 5.5,然后加入 $NaCNBH_3$(2 当量),得到的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物浓缩,残余物在阳离子交换树脂 (Varian Mega Bond Elute SCX) 上纯化。用 MeOH 洗涤后,收集用 2N NH_3 的甲醇溶液洗脱的产物。将含有所需物质的馏分减压浓缩,得到题述化合物,其是棕色油状物。MS(ES) $C_{20}H_{26}N_4O_4$ 目标值 386,实际值 :387(M+H$^+$).

[0960] 步骤 2 :10-[[(二甲氨基)(氧代) 乙酰基](甲基) 氨基]-8- 乙基 -3- 羟基 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂萘 -2- 羧酸甲酯。

[0961] 将步骤 1 的化合物溶解在甲醇和 6N HCl(2.5 当量) 中,在 H_2 气氛下和 10% Pd/C 的存在下搅拌过夜。然后通过 C 盐过滤除去催化剂,滤液减压浓缩,残余物用二乙醚研磨,得到 8- 乙基 -3- 羟基 -10-(甲氨基)-4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂萘 -2- 羧酸甲酯。MS(ES) $C_{13}H_{20}N_4O_4$ 目标值 296,实际值 :297(M+H$^+$)。将后一化合物

加入二氯甲烷中，用三乙胺（2.5 当量）和氯（氧代）乙酸甲酯（1.2 当量）处理。在室温搅拌 1 小时后，减压除去溶剂，残余物加入甲醇中，在室温用过量的二甲胺（2M 的甲醇溶液）处理过夜。加压蒸发除去挥发物，得到题述化合物，其无需纯化即用于下一步骤。MS(ES) $C_{17}H_{25}N_5O_6$ 目标值 395，实际值：396($M+H^+$)。

[0962] 步骤 3：N-(8- 乙基 -2-{[(4- 氟 -3- 甲基苄基）氨基］羰基}-3- 羟基 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂䓬 -10- 基)-N,N′,N′ - 三甲基乙二酰胺。

[0963] 粗 10-[[(二甲氨基）(氧代）乙酰基］(甲基）氨基］-8- 乙基 -3- 羟基 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂䓬 -2- 羧酸甲酯溶解在甲醇中，用 1.2 当量三乙胺和 1.2 当量 4- 氟 -3- 甲基苄胺处理。反应混合物回流过夜，然后冷却到室温，用 RP HPLC 纯化（C_{18}，5 μ M，含有 1% TFA 的 H_2O/MeCN 作为洗脱液），得到所需的化合物，其是白色固体。

[0964] ^1H NMR(300MHz, CD_3CN) δ 12.4(bs,1H),9.74(bs,1H),7.26-7.16(m,2H),6.96(t, J = 8.62Hz,1H),5.40-5.22(m,2H),4.51(dd, J = 14.6Hz, J = 6.86Hz,1H),4.42(dd, J = 14.6Hz, J = 6.41Hz,1H),4.18-3.92(m,3H),3.78-3.73(ms,1H),3.28-3.18(m,3H), 3.01(s,3H),2.95(s,3H),2.93(s,3H),2.21(s,3H),1.30(t, J = 5.97Hz,3H). MS(ES) $C_{24}H_{31}FN_6O_5$ 目标值 502，实际值：503($M+H^+$)。

[0965] N-(8- 乙基 -2-{[(4- 氟 -3- 甲基苄基）氨基］羰基}-3- 羟基 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂䓬 -10- 基)-N,N′,N′ - 三甲基乙二酰胺已经通过半制备手性 SFC 使用下述条件拆分为其对映体：

[0966] 溶剂：CO_2，改性剂：MeOH 30%，二乙胺 0.2%。

[0967] 柱：Chiracel OD-H 250×10mm 以 9.99mL/min，P = 100bar，T = 35℃。

[0968] 第一洗脱液是 (+) 对映体 (EtOH, c = 0.3,25℃)[α]$_D$ = (+)1600

[0969] 第二洗脱液是 (-) 对映体 (EtOH, c = 0.3,25℃)[α]$_D$ = (-)16.0

[0970] 实施例 19

[0971] N-(4- 氟苄基）-3- 羟基 -8- 甲基 -9-{[甲基（甲磺酰基）氨基］甲基}-4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺（参见表 1 中的 21）

[0972] 步骤 1：[(2E)-2- 氨基 -1-[(苄氧基）甲基］-2-(羟基酰亚胺基）乙基］氨基甲酸叔丁酯。

[0973] 将在甲醇中的羟胺盐酸化物加入等摩尔的搅拌的氢氧化钾的甲醇溶液中。混合物搅拌 15 分钟，过滤除去沉淀的氯化钾。滤液加入到等摩尔量的 [2-(苄氧基）-1- 氰乙基］氨基甲酸叔丁酯中，溶液在 45℃搅拌 5 小时，然后在室温搅拌 12 小时。将反应混合物浓缩，并将溶剂换成 $CHCl_3$。过滤除去不溶物，将滤液蒸发，得到题述产物，其是白色固体。

[0974] ^1H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.27-7.38(bs,5H),5.48(d, J = 7.3Hz,1H),5.26(bs, 2H,4.54(s,2H),4.38(bs,1H),3.76(dd,J = 9.5Hz,J = 3.8Hz,1H),3.68(dd,J = 9.5Hz,J = 5.3Hz,1H),1.43(s,9H), MS(ES) $C_{15}H_{23}N_3O_4$ 目标值 309，实际值：310($M+H^+$)。

[0975] 步骤 2：5-(苯甲酰氧基）-2-{2-(苄氧基）-1-[(叔丁氧基羰基）氨基］乙基}-6- 羟基嘧啶 -4- 羧酸甲酯。

[0976] 将如步骤 1 所述制备的 [(2E)-2- 氨基 -1-[(苄氧基）甲基］-2-(羟基酰亚胺基）

乙基]氨基甲酸叔丁酯溶解在氯仿中，用1.2当量的丁炔二酸二甲酯处理，反应回流2.5小时。室温冷却后，将反应混合物浓缩，并将溶剂换成二甲苯。混合物在145℃加热24小时。室温冷却后，过滤除去固体物质，滤液减压浓缩。残余物溶解在干CH_2Cl_2中，然后加入干吡啶，最后加入苯甲酸酐(1.1当量)。混合物在室温搅拌过夜，然后旋转蒸发除去溶液，残余物加入乙酸乙酯中，并用1N HCl、饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤。分离有机层，干燥(Na_2SO_4)，过滤并浓缩。得到的残余物通过快速柱色谱纯化(SiO_2，用60/40v/v石油醚/乙酸乙酯洗脱)，收集并蒸发合适的馏分，得到题述产物。

[0977] ^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ11.05(bs，1H)，8.21(d，J = 7.9Hz，2H)，7.67(t，J = 7.2Hz，1H)，7.52(t，J = 7.7H，2H)，7.23-7.38(m，5H)，5.64(d，J = 6.6Hz，2H)，4.84(bs，1H)，4.56(s，2H)，3.99(m，1H)，3.84(s，3H)，3.77(dd，J = 9.7Hz，J = 5.3Hz，1H)，1.46(s，9H)；MS(ES)$C_{27}H_{29}N_3O_8$目标值523，实际值：524(M+H$^+$).

[0978] 步骤3：2-[1-氨基-2-(苄氧基)乙基]-N-(4-氟苄基)-5，6-二羟基嘧啶-4-甲酰胺。

[0979] 向如步骤2所述制备的5-(苯甲酰氧基)-2-{2-(苄氧基)-1-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基}-6-羟基嘧啶-4-羧酸甲酯的甲醇溶液中加入4-氟苄胺(2.15当量)。得到的溶液回流24小时(LC-MS检测100％转化)。冷却到室温后，粗品减压浓缩，并将溶剂换成CH_2Cl_2。向溶液中加入三氟乙酸，混合物在室温搅拌1.5小时。将反应混合物浓缩，并加入二乙醚(100mL)。得到的浆液在室温搅拌1小时，过滤收集产物。滤饼用冷的二乙醚洗涤，减压干燥，得到题述化合物，其是三氟乙酸盐。MS(ES)$C_{21}H_{21}FN_4O_4$目标值412，实际值：413。

[0980] 步骤4：2-{2-(苄氧基)-1-[(2-氯乙基)氨基]乙基}-N-(4-氟苄基)-5，6-二羟基嘧啶-4-甲酰胺。

[0981] 向搅拌的步骤3的化合物在干的原甲酸三甲酯中的悬浮液中加入三乙胺(1.3当量)和1.1当量α-氯乙醛(1.1当量)。得到的溶液在室温老化2小时，旋转蒸发除去溶剂，得到溶解在甲醇中的残余物，用乙酸(pH = 5)和$NaBH_3CN$(1.1当量)处理。混合物在室温搅拌过夜，然后通过旋转蒸发除去溶剂，得到的残余物加入干甲苯中并浓缩。该物质无需任何纯化而用于下一步骤。MS(ES)$C_{23}H_{24}ClFN_4O_4$目标值474，实际值：475。

[0982] 步骤5：9-[(苄氧基)甲基]-2-{[(4-氟苄基)氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-6，7，8，9-四氢-4H-吡嗪并[1，2-a]嘧啶-8-鎓三氟乙酸盐

[0983] 在氮气氛下向2-{2-(苄氧基)-1-[(2-氯乙基)氨基]乙基}-N-(4-氟苄基)-5，6-二羟基嘧啶-4-甲酰胺在干的1，4-二氧杂环己烷中的溶液一次性加入叔丁醇钾(3当量)。得到的悬浮液在120℃老化2小时。反应混合物冷却到大约15℃，然后用三氟乙酸酸化到pH = 3-4。减压除去溶剂，残余物溶解在最少量的甲醇中，装载在阳离子交换树脂筒上(Varian MEGA BOND ELUTE SCX)，用甲醇洗涤该筒，粗产物用1M氨的甲醇溶液洗脱。汇集的洗脱液减压浓缩至干，得到9-[(苄氧基)甲基]-N-(4-氟苄基)-3-羟基-4-氧代-6，7，8，9-四氢-4H-吡嗪并[1，2-a]嘧啶-2-甲酰胺，其是棕色油状物(85％收率)。粗产物通过RP HPLC纯化(C_{18}，5μM，含有1％ TFA的H_2O/MeCN作为洗脱液)，合适的馏分冷冻干燥后得到产物

[0984] ^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ12.51(bs，1H)，9.46(t，J = 6.5Hz，1H)，7.42-7.32(m，7H)，7.07(t，J = 8.7Hz，2H)，4.76(bs，1H)，4.70(d，J = 12.1Hz，1H)，4.59(d，J = 12.1Hz，

1H),4.58-4.54(m,1H),4.50(dd,J = 15.0Hz,J = 6.3Hz,1H),4.39(dd,J = 10.6Hz,J = 3.4Hz,1H,4.23-4.17(m,2H),4.01(m,1H),3.68(m,1H),3.54(m,1H) ;

[0985] MS(ES)$C_{23}H_{23}FN_4O_4$ 目标值 438,实际值 :439($M+H^+$).

[0986] 步骤 6 :2-{[(4- 氟苄基) 氨基] 羰基 }-3- 羟基 -9-(羟甲基)-4- 氧代 -4,6,7,9- 四氢 -8H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -8- 羧酸叔丁酯。

[0987] 向 9-[(苄氧基) 甲基]-2-{[(4- 氟苄基) 氨基] 羰基 }-3- 羟基 -4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -8- 锍三氟乙酸盐的甲醇溶液中加入 Boc_2O(1.2 当量),混合物在室温老化过夜。加入活性炭,混合物在室温搅拌 30 分钟,然后通过 C 盐过滤并减压浓缩。用乙醚研磨后得到所需的 9-[(苄氧基) 甲基]-2-{[(4- 氟苄基) 氨基] 羰基 }-3- 羟基 -4- 氧代 -4,6,7,9- 四氢 -8H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -8- 羧酸叔丁酯,并进一步反应。MS(ES)$C_{28}H_{31}FN_4O_6$ 目标值 538,实际值 :539($M+H^+$)。粗有机产物溶解在甲醇中,用 1.2 当量的 1N HCl 处理,并将溶液在氢气氛下在 10% Pd/C 催化剂的存在下搅拌过夜。然后通过 C 盐过滤除去催化剂,滤液用 $NaHCO_3$ 中和并减压浓缩。得到的残余物加入 $CHCl_3$ 中,过滤除去不溶物,蒸发滤液,得到题述化合物,其是稍微有色的固体。MS(ES)$C_{21}H_{25}FN_4O_6$ 目标值 448,实际值 :449($M+H^+$).

[0988] 步骤 7 :9-{[苄基 (甲基) 氨基] 甲基 }-2-{[(4- 氟苄基) 氨基] 羰基 }-3- 羟基 -4- 氧代 -4,6,7,9- 四氢 -8H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -8- 羧酸叔丁酯。

[0989] 向 2-{[(4- 氟苄基) 氨基] 羰基 }-3- 羟基 -9-(羟甲基)-4- 氧代 -4,6,7,9- 四氢 -8H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -8- 羧酸叔丁酯在干氯仿中的溶液中加入三乙胺 (2 当量),混合物在室温搅拌 10 分钟。缓慢加入甲磺酰氯 (1.5 当量),得到的混合物在室温老化 1.5 小时,得到 2-{[(4- 氟苄基) 氨基] 羰基 }-3- 羟基 -9-{[(甲磺酰基) 氧基] 甲基 }-4- 氧代 -4,6,7,9- 四氢 -8H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -8- 羧酸叔丁酯,其作为主要产物 (通过 LC-MS 监控)。MS(ES)$C_{22}H_{27}FN_4O_88$ 目标值 526,实际值 :527($M+H^+$)。反应混合物在 30℃真空浓缩,将溶剂换成干乙腈。过滤除去不溶物,向滤液中加入 5 当量的 N- 苄基甲胺。混合物在 110℃用微波辐射保温 30 分钟,然后在室温继续搅拌 36 小时。混合物通过旋转蒸发浓缩,将得到的残余物溶解在最少量 MeOH 中,用数滴冰醋酸小心地酸化,将其施加在阳离子交换树脂上。用 MeOH 洗涤树脂,粗产物用 1M 氨的甲醇溶液洗涤。汇集的洗脱液减压浓缩至干,得到 9-{[苄基 (甲基) 氨基] 甲基 }-2-{[(4- 氟苄基) 氨基] 羰基 }-3- 羟基 -4- 氧代 -4,6,7,9- 四氢 -8H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -8- 羧酸叔丁酯,其是棕色油状物。MS(ES)$C_{29}H_{34}FN_5O_5$ 目标值 551,实际值 :552($M+H^+$)。

[0990] 步骤 8 :N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -9-[(甲氨基) 甲基]-4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺。

[0991] 步骤 7 的化合物在干 CH_2Cl_2/ 三氟乙酸 (8/2 v/v) 中的溶液在室温搅拌 1.5 小时,然后减压蒸发。MS(ES)$C_{24}H_{26}FN_5O_3$ 目标值 451,实际值 :452($M+H^+$)。残余物加入甲醇中,溶液用 3 当量的三乙胺处理并搅拌 10 分钟。混合物用数滴乙酸酸化 (pH = 5),然后用甲醛 (3 当量) 和氰基硼氢化钠处理。室温搅拌过夜后,旋转蒸发除去挥发物,得到的残余物溶解在最少量的 MeOH 中,将其施加在阳离子交换树脂上。树脂用 MeOH 洗涤,且产物用 1M 氨的甲醇溶液洗脱。汇集的馏分减压浓缩至干,得到 9-{[苄基 (甲基) 氨基] 甲基 }-N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -8- 甲基 -4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺,其是

棕色油状物。MS(ES)$C_{25}H_{28}FN_5O_3$ 目标值 465，实际值 :466(M+H$^+$)。粗化合物溶解在甲醇中，用 2.5 当量的 1N HCl 处理，溶液在氢气氛下和在 10% Pd/C 的催化剂存在下搅拌过夜。然后通过 C 盐过滤除去催化剂，滤液减压蒸发，得到题述化合物，其是盐酸盐。MS(ES)$C_{18}H_{22}FN_5O_3$ 目标值 375，实际值 :476(M+H$^+$)。

[0992] 步骤 9 :N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -8- 甲基 -9-{[甲基 (甲磺酰基) 氨基] 甲基 }-4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺。

[0993] N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -9-[(甲氨基) 甲基]-4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺悬浮在干 CH_2Cl_2 和三乙胺 (2.5 当量) 中，在氮气氛下向溶液中缓慢加入甲磺酰氯 (1.3 当量)，反应混合物在室温搅拌过夜。减压除去挥发物，题述化合物用 RP HPLC 纯化 (C_{18}，5μM，含有 1% TFA 的 H_2O/MeCN 作为洗脱液)。将合适的馏分冷冻干燥，得到题述化合物，其是三氟乙酸盐。

[0994] ^{1}H-NMR(300MHz, CD_3CN) δ 8.52(bs,1H),7.43-7.38(m,2H),7.12(t, J = 8.8Hz, 2H),4.67-4.51(m,3H),4.30-4.13(m,2H),4.05(dd, J = 15.7Hz, J = 7.7Hz,1H), 3.96-3.68(m,3H),3.10(s,3H),2.94(s,3H),2.89(s,3H) ;MS(ES)$C_{19}H_{24}FN_5O_5S$ 目标值 453，实际值 :454(M+H$^+$).

[0995] 实施例 20

[0996] 8- 乙酰基 -N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂䓬 -2- 甲酰胺 (参见表 1 中的 174)

[0997] 步骤 1 :8- 乙酰基 -3-(乙酰氧基)-4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂䓬 -2- 羧酸甲酯和 8- 乙酰基 -3- 羟基 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂䓬 -2- 羧酸甲酯。

[0998] 8- 叔丁基 -2- 甲基 -3- 羟基 -4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂䓬 -2,8(4H)- 二羧酸酯 (如实施例 11，步骤 1-3 所述制备) 在二氯甲烷 / 三氟乙酸 (8/2 v/v) 中的溶液在室温搅拌 2 小时。减压蒸发除去挥发物，残余物用二乙醚研磨，然后加入二氯甲烷中，并用 2.5 当量的三乙胺和 2 当量的乙酸酐处理。得到的化合物在室温搅拌过夜。蒸发除去挥发物，残余物含有约为 1 ：1 比率的单和二乙酰化的化合物 (通过 LC/MS 分析证实)，将其加入下一步骤。MS(ES)$C_{14}H_{17}N_3O_6$ 目标值 323，实际值 :324(M+H$^+$) ;MS(ES)$C_{12}H_{15}N_3O_5$ 目标值 281，实际值 :282(M+H$^+$)。

[0999] 步骤 2 :8- 乙酰基 -N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -4- 氧代 -4,6,7,8,9,10- 六氢嘧啶并 [1,2-d][1,4] 二氮杂䓬 -2- 甲酰胺。

[1000] 步骤 1 中获得的产物的混合物加入甲醇中，用 2.5 当量的对氟苄胺处理。得到的混合物回流 24 小时，然后冷却到室温并减压浓缩。粗产物通过 RP HPLC 纯化 (C_{18}，5μM，含有 1% TFA 的 H_2O/MeCN 作为洗脱液)。合适的馏分冷冻干燥，得到题述化合物，其是白色固体。

[1001] ^{1}H-NMR(300MHz, CD_3CN) δ 12.19(bs,1H),8.56(bs,1H),7.47-7.42(m,2H), 7.17(t, J = 5.75Hz,2H),4.60(bd, J = 5.53,2H),4.46-4.37(m,2H),3.86-3.75(m,4H), 3.7-3.05(m,2H),2.17(s,1.5H),2.14(s,1.5H) ;MS(ES)$C_{18}H_{19}FN_4O_4$ 目标值 374，实际值 :375(M+H$^+$).

[1002] 实施例 21

[1003] N-(2-{[(4- 氟苄基) 氨基] 羰基 }-3- 羟基 -4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢 -4H- 嘧啶并 [1,2-d][1,4] 氧氮杂䓬 (oxazepin)-10- 基)-N, N′ , N′ - 三甲基乙二酰胺及相应的 (+) 和 (-) 对映体 (参见表 1 中的 180 和 181)

[1004] 步骤 1 :1,4- 氧氮杂环庚烷 (oxazepane)-5- 硫酮

[1005] 将 1,4- 氧氮杂环庚烷 -5- 酮、P_4S_{10}(0.2 当量)、HMDO(2 当量) 和二氯甲烷合并, 并在室温用磁力搅拌 1 小时。然后将反应混合物冷却到 0℃, 加入 K_2CO_3 水溶液 (1.26mL, 含有 5.3M/mmol 的 P_4S_{10})。加入相当于反应溶液一半体积的丙酮, 获得可搅拌的混合物, 反应混合物在 0℃剧烈搅拌 30 分钟。蒸发除去挥发物, 加入水和乙酸乙酯, 分层, 有机相用水和盐水洗涤。有机萃取液经 Na_2SO_4 干燥并蒸发, 得到定量收率的粗产物。

[1006] ^1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 8.96(bs,1H), 3.84-3.77(m,4H), 3.57-3.54(m,2H), 3.28-3.26(m,2H).

[1007] 步骤 2 :1,4- 氧氮杂环庚烷 -5- 酮肟

[1008] 将 NH_2OH HCl(2 当量) 的甲醇溶液加入等摩尔 KOH 的甲醇溶液中。过滤除去 KCl, 将滤液加入 1,4- 氧氮杂环庚烷 -5- 硫酮 (1 当量) 的甲醇溶液中。混合物在 55℃搅拌过夜, 然后冷却至室温并减压除去溶剂。残余物加入氯仿中, 用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并减压浓缩, 用乙醚研磨后得到题述化合物。

[1009] ^1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ 8.9(bs,1H), 6.15(bs,1H), 3.68-3.51(m,4H), 3.21-3.19(m,2H), 2.38-2.31(m,2H) ;MS(ES)$C_5H_{10}N_2O_2$ 目标值 130, 实际值 :131($M+H^+$).

[1010] 步骤 3 :3- 羟基 -4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢 -4H- 嘧啶并 [1,2-d][1,4] 氧氮杂䓬 -2- 羧酸甲酯。

[1011] 向搅拌的 1,4- 氧氮杂环庚烷 -5- 酮肟在乙腈中的悬浮液中一次性加入丁炔二酸二甲酯 (1 当量), 混合物在室温搅拌 1 小时。减压除去溶剂, 油状残余物加入二甲苯中, 并在 145℃搅拌过夜。冷却到室温后, 减压蒸发除去溶剂, 残余物加入乙酸乙酯中, 并用 $NaHCO_3$ 饱和溶液处理。分离水相, 用另外的乙酸乙酯洗涤, 并用 2N HCl 小心地酸化。产物在氯仿中萃取, 有机溶液经 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩, 得到题述化合物, 其是棕色固体。

[1012] ^1H NMR(300MHz, d_6-DMSO) δ 10.58(bs,1H), 4.57-4.52(m,2H), 4.06(s,3H), 3.91-3.82(m,4H), 3.26-3.18(m,2H) ;MS(ES)$C_{10}H_{12}N_2O_5$ 目标值 240, 实际值 :241($M+H^+$).

[1013] 步骤 4 :10-[苄基 (甲基) 氨基]-3- 羟基 -4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢 -4H- 嘧啶并 [1,2-d][1,4] 氧氮杂䓬 -2- 羧酸甲酯。

[1014] 3- 羟基 -4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢 -4H- 嘧啶并 [1,2-d][1,4] 氧氮杂䓬 -2- 羧酸甲酯加入氯仿中, 用吡啶 (3 当量) 和苯甲酸酐 (1.2 当量) 处理。混合物在室温搅拌过夜, 然后倒入氯仿中并用 1N HCl 和盐水洗涤。干燥有机相 (Na_2SO_4)、过滤并减压浓缩至固体残余物。MS(ES)$C_{17}H_{16}N_2O_6$ 目标值 344, 实际值 :345($M+H^+$)。将该残余物加入 N,N- 二甲基甲酰胺中, 并用 0.5 当量的过氧化苯甲酰和 5 当量 N- 溴代琥珀酰亚胺处理。混合物在 100℃搅拌 1 小时。为使反应进一步进行, 再加入另一批上述两种试剂, 并继续搅拌 1 小时。冷却到室温后, 将混合物倒入 EtOAc 中, 用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并减压浓缩至油状残余物。该残余物在室温用过量的甲基苄胺的 THF 溶液处理 1 小时。混合物施加在阳离子交换

树脂上，并用大量甲醇洗涤树脂，并且用 1N 氨的甲醇溶液洗脱题述化合物。汇集的馏分蒸发至干。MS(ES)$C_{18}H_{21}N_3O_5$ 目标值 359，实际值 :360(M+H$^+$)。

[1015] 步骤 5 :N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -10-(甲氨基)-4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢 -4H- 嘧啶并 [1,2-d][1,4] 氧氮杂䓬 -2- 甲酰胺。

[1016] 将如步骤 4 所述制备的粗有机产物加入甲醇中，在 80℃与对氟苄胺 (2 当量) 反应 2 小时。蒸发除去挥发物，通过用二乙醚研磨来洗涤残余物。MS(ES)$C_{24}H_{25}FN_4O_4$ 目标值 452，实际值 :453(M+H$^+$)。该粗产品的甲醇溶液和 1N HCl 在氢气鼓泡和 10% Pd/C 的存在下搅拌。搅拌过夜后，混合物通过 C 盐过滤并减压浓缩。MS(ES)$C_{17}H_{19}FN_4O_4$ 目标值 362，实际值 :363(M+H$^+$)。

[1017] 步骤 6 :N-(2-{[(4- 氟苄基) 氨基] 羰基 }-3- 羟基 -4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢 -4H- 嘧啶并 [1,2-d][1,4] 氧氮杂䓬 -10- 基)-N,N′ -N′ - 三甲基乙二酰胺。

[1018] 向 N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -10-(甲氨基)-4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢 -4H- 嘧啶并 [1,2-d][1,4] 氧氮杂䓬 -2- 甲酰胺加入三乙胺 (2.5 当量) 和氯 (氧代) 乙酸甲酯 (2 当量)，得到的混合物在室温搅拌 1 小时。减压蒸发除去挥发物，将残余物加入甲醇中并用过量的二甲胺 (2M 的甲醇溶液) 处理。反应混合物在室温搅拌过夜，减压蒸发，并通过 RP HPLC 纯化 (C_{18}，5μM，含有 1% TFA 的 H_2O/MeCN 作为洗脱液)。合适的馏分冷冻干燥，得到题述化合物，其是白色固体。

[1019] ^{1}H NMR(300MHz, CD_3CN) δ 12.2(bs,1H),9.78(bs,1H),7.48-7.39(m,2H),7.07(t, J = 8.7Hz,2H),5.20-5.12(m,1H),5.1,4.9(bs,1H),4.61-4.50(m,2H),4.30-4.22(m,1H), 4.19-4.08(m,2H),3.80-3.70(m,1H),3.60-3.49(m,1H),3.06(s,3H),2.98(s,3H),2.92(s, 3H) ;MS(ES)$C_{21}H_{24}FN_5O_6$ 目标值 461，实际值 :462(M+H$^+$).

[1020] N-(2-{[(4- 氟苄基) 氨基] 羰基 }-3- 羟基 -4- 氧代 -6,7,9,10- 四氢 -4H- 嘧啶并 [1,2-d][1,4] 氧氮杂䓬 -10- 基)-N,N′ -N′ - 三甲基乙二酰胺已经通过半制备手性 SFC 使用下述条件拆分为其对映体 :

[1021] 溶剂 :含有己烷中的 0.2% TFA ： EtOH 中的 0.2% TFA+3% MeOH 的 40 ： 60 混合物。柱 :Chiralpack AD- 柱，250×46mm 以 10.0mL/min，检测 300nm 的吸收。

[1022] 第一洗脱液是 (+) 对映体 (EtOH，c = 0.1,25℃)[α]$_D$ = (+)12.3

[1023] 第二洗脱液是 (-) 对映体 (EtOH，c = 0.1,25℃)[α]$_D$ = (-)12.0

[1024] 实施例 22

[1025] N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -9,9- 二甲基 -4- 氧代 -8,9- 二氢 -4H- 嘧啶并 [2,1-d][1,2,5] 噻二嗪 -2- 甲酰胺 7,7- 二氧化物 (参见表 1 中的 105)

[1026] 步骤 1 :2-(1-{[(氯甲基) 磺酰基] 氨基 }-1- 甲基乙基)-4-{[(4- 氟苄基) 氨基] 羰基 }-6- 羟基嘧啶 -5- 基氯甲烷磺酸酯。

[1027] 向 2-(1- 氨基 -1- 甲基乙基)-N-(4- 氟苄基)-5,6- 二羟基嘧啶 -4- 甲酰胺盐酸化物 (如 WO2003035076 A1 所述制备) 的二氯甲烷溶液中加入三乙胺 (4 当量)，混合物用冰 / 盐浴冷却下来。将氯甲烷磺酰氯的二氯甲烷溶液滴加到混合物中。2 小时后，在 0℃进一步加入三乙胺 (1 当量) 和氯甲烷磺酰氯 (1 当量)，反应混合物在室温老化过夜。为使起始物料完全消耗，，在 0℃再加入 Et_3N(0.5 当量) 和氯甲烷磺酰氯 (0.5 当量)。1 小时后，

将混合物倒入二氯甲烷中，并用 1N HCl 和盐水洗涤，经 Na_2SO_4 洗涤，过滤并减压浓缩，得到题述化合物，其是黄色油状物。

[1028] ^1H NMR(300MHz, d_6-DMSO) δ 13.32(bs,1H),9.19(t, J = 6.0Hz,1H),8.03(s,1H),7.37(dd, J = 8.4Hz, J = 5.7Hz,2H),7.15(t, J = 8.5Hz,2H),5.59(s,2H),4.86(s,2H),4.45(d, J = 6.2Hz,2H),1.64(s,6H) ;MS(ES)$C_{17}H_{19}Cl_2FN_4O_7S_2$ 目标值 545，实际值：546($M+H^+$).

[1029] 步骤 2 :N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -9,9- 二甲基 -4- 氧代 -8,9- 二氢 -4H- 嘧啶并 [2,1-d][1,2,5] 噻二嗪 -2- 甲酰胺 (carboxamide)7,7- 二氧化物。

[1030] 步骤 1 的粗氯化物溶解在 1,4- 二氧杂环己烷中，并加入 CS_2CO_3(2 当量)。反应混合物在 100℃搅拌过夜，然后冷却到室温，加入 EtOAc 中，并用盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥。减压除去溶剂，得到的棕色油状物用 RP HPLC 纯化 (C_{18},5μM，含有 1% TFA 的 H_2O/MeCN 作为洗脱液)。合适的馏分冷冻干燥后，得到题述化合物，其是白色固体。

[1031] ^1H NMR(300MHz, d_6-DMSO) δ 12.47(bs,1H),9.47(t, J = 6.2Hz,1H),8.24(s,1H),7.38(dd, J = 8.5Hz, J = 5.6Hz,2H),7.17(t, J = 8.9Hz,2H),5.28(s,2H),4.49(d, J = 6.4Hz,2H),1.69(s,6H) ;MS(ES)$C_{16}H_{17}FN_4O_5S$ 目标值 396，实际值 :397($M+H^+$).

[1032] 实施例 23

[1033] N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -7- 甲基 -4,6- 二氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 嘧啶并 [1,6-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺 (参见表 1 中的 104)

[1034] 步骤 1 :[3- 氨基 -3-(羟基亚氨基) 丙基] 苄基氨基甲酸叔丁酯

[1035] 将在甲醇中的羟胺盐酸化物加入到等摩尔的搅拌的氢氧化钾的甲醇溶液中。混合物搅拌 15 分钟，过滤除去沉淀的氯化钾。将滤液加入等摩尔量的苄基 (2- 氰乙基) 氨基甲酸叔丁酯中，溶液在 60℃搅拌 2 小时。浓缩反应混合物，将溶剂换成 $CHCl_3$。过滤除去不溶物，蒸发滤液，得到题述产物，其是白色固体。MS(ES)$C_{15}H_{23}N_3O_3$ 目标值 293，实际值：294($M+H^+$)。

[1036] 步骤 2 :2-{2-[苄基 (叔丁氧羰基) 氨基] 乙基 }-5,6- 二羟基嘧啶 -4- 羧酸甲酯

[1037] [3- 氨基 -3-(羟基亚氨基) 丙基] 苄基氨基甲酸叔丁酯 (如步骤 1 所述制备) 的氯仿溶液用丁炔二酸二甲酯 (1 当量) 处理，混合物在 60℃搅拌 2 小时。减压蒸发除去挥发物，残余物加入二甲苯中，并在 150℃搅拌 2 天。冷却到室温后，从二甲苯中沉淀出棕色固体并将其过滤出来，用二乙醚洗涤，得到粗制的题述化合物。MS(ES)$C_{20}H_{25}N_3O_6$ 目标值 403，实际值 :404($M+H^+$)。

[1038] 步骤 3 :苄基 [2-(4-{[(4- 氟苄基) 氨基] 羰基 }-5,6- 二羟基嘧啶 -2- 基) 乙基] 氨基甲酸叔丁酯。

[1039] 粗制的 2-{2-[苄基 (叔丁氧羰基) 氨基] 乙基 }-5,6- 二羟基嘧啶 -4- 羧酸甲酯 (如步骤 2 所述制备) 溶解在甲醇中，在 80℃用对氟苄胺 (2.5 当量) 处理 12 小时。然后将混合物冷却到室温，蒸发除去挥发物，并将残余物倒入 EtOAc 中，用 0.5N HCl 和盐水洗涤。有机相干燥 (Na_2SO_4)、过滤并浓缩为棕色固体残余物。MS(ES)$C_{26}H_{29}FN_4O_5$ 目标值 496，实际值 :497($M+H^+$)。

[1040] 步骤 4 :2-{2-[苄基 (甲基) 氨基] 乙基 }-N-(4- 氟苄基)-5,6- 二羟基嘧啶 -4- 甲酰胺。

[1041] 粗制的苄基[2-(4-{[(4-氟苄基)氨基]羰基}-5,6-二羟基嘧啶-2-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(如步骤3所述制备)加入二氯甲烷/三氟乙酸(8/2v/v)中,混合物在室温搅拌1小时。蒸发除去挥发物后,粗有机产物加入甲醇中,用三乙胺(1当量)、甲醛(2当量)、氰基硼氢化钠(1.2当量)和乙酸(pH=5.5)处理。混合物在室温搅拌1小时。蒸发除去挥发物,产物用RP HPLC纯化(C_{18},5μM,含有1% TFA的H_2O/MeCN作为洗脱液)。合适的馏分冷冻干燥后,得到题述化合物(TFA盐),其是白色固体。

[1042] ^1H NMR(400MHz, d_6-DMSO) δ 12.78(bs,1H),12.32(bs,1H),9.5-9.4(m,2H),7.48(s,5H),7.42-7.32(m,2H),7.12(t, J = 8.7Hz,2H),4.59-4.45(m,3H),4.23(bs,1H),3.75(bs,1H),3.52(bs,1H),3.08-3.00(m,2H),2.72(s,3H);MS(ES)$C_{22}H_{23}FN_4O_3$目标值410,实际值:411($M+H^+$).

[1043] 步骤5:N-(4-氟苄基)-3-羟基-7-甲基-4,6-二氧代-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,6-a]嘧啶-2-甲酰胺。

[1044] 如步骤4所述制备的2-{2-[苄基(甲基)氨基]乙基}-N-(4-氟苄基)-5,6-二羟基嘧啶-4-甲酰胺的甲醇溶液在H_2气氛下在10% Pd/C催化剂的存在下搅拌2小时。反应混合物通过C盐过滤除去催化剂,然后减压浓缩。MS(ES)$C_{17}H_{17}FN_4O_3$目标值320,实际值:321($M+H^+$)。粗有机产物用羰基二咪唑(1.5当量)和叔丁醇钾在回流的二氧杂环己烷中处理1小时。题述混合物用RP HPLC纯化(C_{18},含有1% TFA的H_2O/MeCN作为洗脱液)。合适的馏分冷冻干燥后得到题述化合物,其是白色固体。

[1045] ^1H NMR(400MHz, d_6-DMSO) δ 12.43(bs,1H),9.41(t, J = 6.3Hz,1H),7.38(m,2H),7.17(t, J = 8.7Hz,2H),4.45(d, J = 6.3Hz,2H),3.61(m,2H),3.14(s,3H),3.01(m,2H);MS(ES)$C_{16}H_{15}FN_4O_4$目标值346,实际值:347($M+H^+$).

[1046] 实施例24

[1047] N-(4-氟苄基)-3-羟基-9,9-二甲基-8-[(3-甲基异噁唑基-5-基)甲基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺(参见表1中的71)

[1048] 步骤1:3-(苄氧基)-N-(4-氟苄基)-9,9-二甲基-4-氧代-8-丙-2-炔-1-基-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺

[1049] 3-(苄氧基)-N-(4-氟苄基)-9,9-二甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺(如实施例3,步骤1所述制备)(1当量)、K_2CO_3(2当量)、炔丙基溴(2.5当量)在DMF中的混合物在45℃加热过夜,然后在室温冷却。减压除去溶剂,残余物加入EtOAc中,并用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩,得到题述的乙炔。MS(ES)$C_{27}H_{27}FN_4O_3$目标值474,实际值:475($M+H^+$)。

[1050] 步骤2:N-(4-氟苄基)-3-羟基-9,9-二甲基-8-[(3-甲基异噁唑基-5-基)甲基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺。

[1051] 将$EtNO_2$(6.5当量)和Et_3N(催化量)的甲苯溶液滴加到PhNCO(11当量)和3-(苄氧基)-N-(4-氟苄基)-9,9-二甲基-4-氧代-8-丙-2-炔-1-基-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺(1当量)的甲苯溶液中。反应混合物在室温搅拌1小时,然后回流加热过夜。过滤除去沉淀,滤液减压浓缩,然后直接溶解在MeOH中。混合物在H_2气氛下在10% Pd/C的存在下搅拌1小时。然后通过C盐过滤除去催化剂,滤液减压浓缩,并用RP HPLC纯化(C_{18},5μM,含有1% TFA的H_2O/MeCN作为洗脱液),将所需的馏分冷冻干燥

后得到所需的异噁唑，其是 TFA 盐。

[1052] ^{1}H-NMR(600MHz，d_6-DMSO) δ 12.18(br.s,1H)，9.44(t，J = 6.2Hz,1H)，7.37(dd，J = 7.9Hz，J = 5.9Hz,2H)，7.17(t，J = 8.8Hz,2H)，6.32(s,1H)，4.47(d，J = 6.2Hz,2H)，3.87(s,2H)，3.77(t，J = 5.2Hz,2H)，2.95(t，J = 5.2Hz,2H)，2.21(s,3H)，1.55(s,6H)；MS(ES)$C_{22}H_{24}FN_5O_4$ 目标值 441，实际值：442(M+H$^+$)。

[1053] 实施例 25

[1054] N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -9,9- 二甲基 -8-[(3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基) 甲基]-4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺 (参见表 1 中的 72)

[1055] 步骤 1：(3-(苄氧基)-2-{[(4- 氟苄基) 氨基] 羰基 }-9,9- 二甲基 -4- 氧代 -4,6,7,9- 四氢 -8H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -8- 基) 乙酸叔丁酯。

[1056] 3-(苄氧基)-N-(4- 氟苄基)-9,9- 二甲基 -4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺 (如实施例 3，步骤 1 所述制备)(1 当量)、K_2CO_3(2 当量) 和溴乙酸叔丁酯 (3 当量) 在 DMF 中的混合物在 45℃加热 24 小时，然后冷却到室温。减压除去溶剂，残余物加入 EtOAc 中，用盐水洗涤，干燥 (Na_2SO_4)，过滤并减压浓缩，得到酯。MS(ES)$C_{30}H_{35}FN_4O_5$ 目标值 550，实际值：551(M+H$^+$)。

[1057] 步骤 2：N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -9,9- 二甲基 -8-[(3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基) 甲基]-4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺。

[1058] 3-(苄氧基)-2-{[(4- 氟苄基) 氨基] 羰基 }-9,9- 二甲基 -4- 氧代 -4,6,7,9- 四氢 -8H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -8- 基) 乙酸叔丁酯 (1 当量)、乙酰肟 (6 当量) 和 NaOEt(6 当量) 在 EtOH 中的混合物回流过夜，得到的粗产品直接用 RP HPLC 纯化 (C_{18}，5μM，含有 1% TFA 的 H_2O/MeCN 作为洗脱液)，将所需的馏分冷冻干燥后得到所需的噁二唑，其是 TFA 盐。

[1059] ^{1}H-NMR(400MHz，d_6-DMSO) δ 12.20(br.s,1H)，9.44(t，J = 6.3Hz,1H)，7.38(dd，J = 8.4Hz，J = 5.8Hz,2H)，7.18(t，J = 8.8Hz,2H)，4.49(d，J = 6.3Hz,2H)，4.09(s,2H)，3.77(t，J = 5.3Hz2,2H)，3.07(t，J = 5.3Hz,2H)，2.35(s,3H)，1.55(s,6H)；MS(ES)$C_{21}H_{23}FN_6O_4$ 目标值 442，实际值：443(M+H$^+$)。

[1060] 实施例 26

[1061] N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -9,9- 二甲基 -8-(1,3,4- 噁二唑 -2- 基甲基)-4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺 (参见表 1 中的 82)

[1062] 步骤 1：(3-(苄氧基)-2-{[(4- 氟苄基) 氨基] 羰基 }-9,9- 二甲基 -4- 氧代 -4,6,7,9- 四氢 -8H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -8- 基) 乙酸甲酯。

[1063] 3-(苄氧基)-N-(4- 氟苄基)-9,9- 二甲基 -4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺 (如实施例 3，步骤 1 所述制备)(1 当量)、K_2CO_3(2 当量)、溴乙酸甲酯 (2 当量) 在 DMF 中的混合物在 65℃加热 24 小时，然后冷却到室温。减压除去溶剂，残余物加入 EtOAc 中并用盐水洗涤，干燥 (Na_2SO_4)，过滤并减压浓缩，得到所需的酯，其是棕色油状物。MS(ES)$C_{27}H_{29}FN_4O_5$ 目标值 508，实际值：509(M+H$^+$)。

[1064] 步骤 2：N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -9,9- 二甲基 -8-(1,3,4- 噁二唑 -2- 基甲基)-4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺

[1065] (3-(苄氧基)-2-{[(4- 氟苄基) 氨基] 羰基 }-9,9- 二甲基 -4- 氧代 -4,6,7,9- 四

氢 -8H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -8- 基）乙酸甲酯（1 当量）、NH_2NH_2-H_2O(10 当量）在 MeOH 中的混合物回流过夜。减压蒸发除去挥发物，残余物溶解在甲苯中。加入 TSOH(0.2 当量）和原甲酸三甲酯（约 10 当量），混合物在 110℃加热 1 小时，然后冷却到室温并减压浓缩。得到的残余物通过硅胶快速柱色谱使用 1% MeOH/DCM 作为洗脱液纯化。残余物溶解在甲醇中，混合物在 H_2 气氛下和 10% Pd/C 的存在下搅拌 1 小时。然后使用 C 盐过滤除去催化剂，滤液减压浓缩并用二乙醚研磨，得到所需的噁二唑。

[1066] ^{1}H-NMR(300MHz, d_6-DMSO) δ 12.17(br.s,1H),9.21(s,1H),7.35(dd, J = 8.2Hz, J = 5.8Hz,2H),7.16(t,J = 8.7Hz,2H),4.46(d,J = 6.0Hz,2H),4.05(s,2H),3.75-3.66(m,2H),3.04-2.94(m,2H),1.53(s,6H) ;MS(ES)$C_{20}H_{21}FN_6O_4$ 目标值 428，实际值 :429(M+H$^+$).

[1067] 实施例 27

[1068] N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -9,9- 二甲基 -8-[(5- 甲基 -1,3,4- 噁二唑 -2- 基）甲基]-4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺（参见表 1 中的 85)

[1069] (3-(苄氧基)-2-{[(4- 氟苄基）氨基] 羰基 }-9,9- 二甲基 -4- 氧代 -4,6,7,9- 四氢 -8H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -8- 基）乙酸甲酯（如实施例 26，步骤 1 所述制备）(1 当量）、NH_2NH_2.H_2O(10 当量）在 MeOH 中的混合物回流过夜，然后减压蒸发除去挥发物。残余物溶解在甲苯中，加入 T_SOH(0.2 当量）和原甲酸三甲酯（约 10 当量），混合物在 100℃加热 3 小时，然后用更多甲苯稀释，加入更多 TSOH(0.2 当量）。在 100℃搅拌过夜之后，得到的残余物冷却到室温，减压浓缩并溶解在甲醇中。混合物在 H_2 气氛下和 10% Pd/C 的存在下搅拌 1 小时。然后通过 C 盐过滤除去催化剂，滤液减压浓缩并通过 RP HPLC 纯化 (C_{18},5μM，含有 1% TFA 的 H_2O/MeCN 作为洗脱液），将所需的馏分冷冻干燥后得到所需的噁二唑，其是 TFA 盐。

[1070] ^{1}H-NMR(300MHz, d_6-DMSO) δ 12.17(br.s,1H),9.43(t, J = 6.2Hz,1H),7.37(dd, J = 8.0Hz, J = 5.8Hz,2H),7.17(t, J = 8.7Hz,2H),4.48(d, J = 6.2Hz,2H),3.97(s,2H),3.75-3.66(m,2H),3.06-2.93(m,2H),2.50(s,3h),1.55(s,6H) ;MS(ES)$C_{21}H_{23}FN_6O_4$ 目标值 442，实际值 :443(M+H$^+$).

[1071] 实施例 28

[1072] N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -9,9- 二甲基 -8-[(5- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -3- 基）甲基]-4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺（参见表 1 中的 89)

[1073] 将 KOH(2.2 当量）的 MeOH 溶液加入到 NH_2OH.HCl(2.2 当量）的甲醇溶液中，混合物搅拌 30 分钟，然后过滤到 3-(苄氧基)-8-(氰甲基)-N-(4- 氟苄基)-9,9- 二甲基 -4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺（如实施例 4，步骤 1 所述制备）(1 当量）上。溶液在 60℃加热过夜，然后冷却到室温，减压除去溶剂。向残余物的甲苯溶液中加入 Ac_2O(3 当量），混合物在 65℃加热 30 分钟，然后在 110℃加热 48 小时。减压除去挥发物，将粗产品溶解在 MeOH 中。混合物在 H_2 气氛下和 10% Pd/C 的存在下搅拌 1 小时。然后通过 C 盐过滤除去催化剂，滤液减压浓缩并通过 RP HPLC 纯化 (C_{18},5μM，含有 1% TFA 的 H_2O/MeCN 作为洗脱液），将所需的馏分冷冻干燥后得到所需的噁二唑，其是 TFA 盐。

[1074] ^{1}H-NMR(300MHz, d_6-DMSO) δ 12.17(br.s,1H),9.43(t, J = 6.0Hz,1H),7.37(dd, J = 8.4Hz, J = 5.7Hz,2Hz,7.17(t, J = 8.8Hz,2H),4.48(d, J = 6.2Hz,2H),3.81(s,

2H),3.72(t, J = 4.7Hz,2H),3.01(t, J = 5.0Hz,2H),2.58(s,3H),1.56(s,6H) ;MS(ES) $C_{21}H_{23}FN_6O_4$ 目标值 442,实际值 :443($M+H^+$).

[1075] 实施例 29

[1076] N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -9,9- 二甲基 -8-[(1- 甲基 -1H-1,2,3- 三唑 -4- 基) 甲基]-4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺 (参见表 1 中的 75) 和 N-(4- 氟苄基 -3- 羟基 -9,9- 二甲基 -8-[(1- 甲基 -1H-1,2,3- 三唑 -5- 基) 甲基]- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺 (参见表 1 中的 76)

[1077] 向 3-(苄氧基)-N-(4- 氟苄基)-9,9- 二甲基 -4- 氧代 -8- 丙 -2- 炔 -1- 基 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺 (如实施例 24,步骤 1 所述制备)(1 当量) 的甲苯溶液中加入 Me_3SiCHN_2(3 当量),混合物在 110℃加热过夜。加入另外的 $Me_3SiCH_2N_3$(约 20 当量),加热混合物以进一步确保完成。减压蒸发除去溶剂,残余物在 -78℃用 1M 的 TBAF 的 THF 溶液 (0.6 当量) 处理,混合物回暖至室温。减压蒸发除去挥发物后,观察到两种异构体,它们直接通过 RP HPLC 分离 (C_{18},5μM,含有 1% TFA 的 H_2O/MeCN 作为洗脱液),将所需的馏分冷冻干燥后得到同质异构的三唑,其是 TFA 盐。

[1078] N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -9,9- 二甲基 -8-[(1- 甲基 -1H-1,2,3- 三唑 -4- 基) 甲基]-4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺 (较大极性) :

[1079] ^{1}H-NMR(300MHz, d_6-DMSO) δ 12.19(br.s,1H),9.45(t, J = 5.8Hz,1H),8.00(s,1H),7.37(dd,J = 8.3Hz,J = 5.8Hz,2H),7.17(t,J = 8.8Hz,2H),4.48(d,J = 6.2Hz,2H),4.02(s,2H),3.87(br.t.s,3H),3.79-3.71(m,2H),3.06-2.95(m,2H),1.61(s,6H) ;MS(ES) $C_{21}H_{24}FN_7O_3$ 目标值 441,实际值 :442($M+H^+$).

[1080] N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -9,9- 二甲基 -8-[(1- 甲基 -1H-1,2,3- 三唑 -5- 基) 甲基]-4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺 (较小极性) :

[1081] ^{1}H-NMR(300MHz, d_6-DMSO) δ 12.17(br.s,1H),9.45(y, J = 5.8Hz,1H),7.67(s,1H),7.37(dd,J = 8.3Hz,J = 5.8Hz,2H),7.17(t,J = 8.8Hz,2H),4.49(d,J = 6.2Hz,2H),4.00(s,2H),3.86(br.s,3H),3.77-3.67(m,2H),2.81-2.73(m,2H),1.61(s,6H) ;MS(ES) $C_{21}H_{24}FN_7O_3$ 目标值 441,实际值 :442($M+H^+$).

[1082] 实施例 30

[1083] N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -9,9- 二甲基 -8-[(5- 甲基 -1,3- 噁唑 -2- 基) 甲基]-4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺 (参见表 1 中的 91)

[1084] 步骤 1 :(3-(苄氧基)-2-{[(4- 氟苄基) 氨基] 羰基 }-9,9- 二甲基 -4- 氧代 -4,6,7,9- 四氢 -8H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -8- 基) 乙酸锂

[1085] 向 (3-(苄氧基)-2-{[(4- 氟苄基) 氨基] 羰基 }-9,9- 二甲基 -4- 氧代 -4,6,7,9- 四氢 -8H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -8- 基) 乙酸甲酯 (如实施例 26,步骤 1 所述制备)(1 当量) 在 THF : H_2O(1 : 1) 中的溶液中加入 LiOH(1 当量),混合物在室温搅拌 2 小时。得到的溶液直接冷冻干燥,得到所需的锂盐。MS(ES) $C_{26}H_{27}FN_4O_5$ 目标值 494,实际值 :495($M+H^+$)。

[1086] 步骤 2 :N-(4- 氟苄基)-3- 羟基 -9,9- 二甲基 -8-[(5- 甲基 -1,3- 噁唑 -2- 基) 甲基]-4- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -4H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺

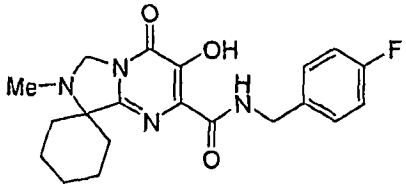
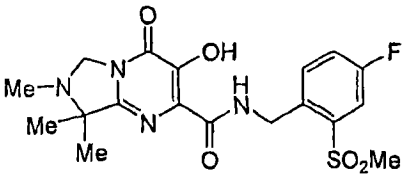
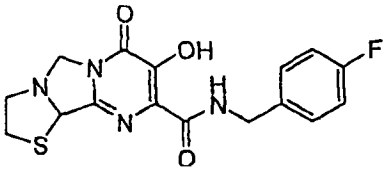
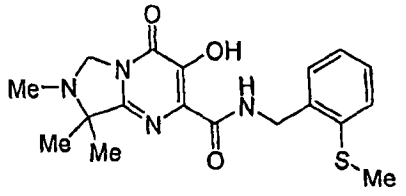
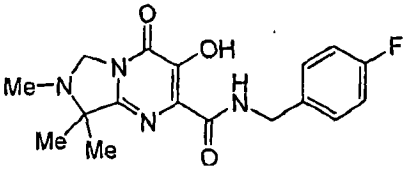
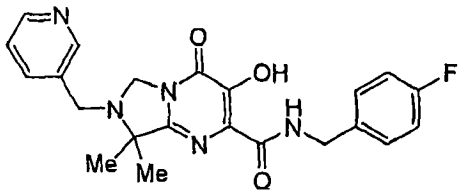
[1087] 向 (3-(苄氧基)-2-{[(4- 氟苄基) 氨基] 羰基 }-9,9- 二甲基 -4- 氧代 -4,6,7,9- 四氢 -8H- 吡嗪并 [1,2-a] 嘧啶 -8- 基) 乙酸锂 (1 当量) 的 $CHCl_3$ 溶液中加入炔丙胺

(1.1)、EDC(2 当量)和 HOBt(2 当量),反应混合物在室温搅拌 3 小时。减压除去溶剂,残余物加入 EtOAc 中,用盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并减压浓缩。得到的粗品直接溶解在乙酸中,并加入 $Hg(OAc)_2$(0.1 当量)。混合物在 100℃加热过夜,然后减压浓缩。残余物直接通过 RP-HPLC 纯化,将所需的馏分冷冻干燥后,将 O- 苄基保护的物质溶解在 MeOH 中,在 H_2 气氛下和 10% Pd/C 的存在下搅拌 1 小时。然后通过 C 盐过滤除去催化剂,滤液减压浓缩,然后将残余物溶解在 MeCN 和 H_2O 中并冷冻干燥,得到题述噁唑。

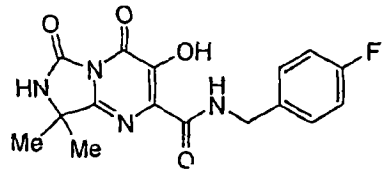
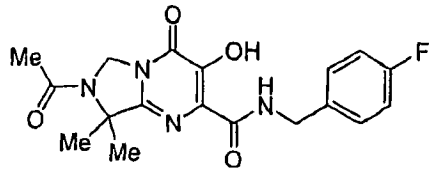
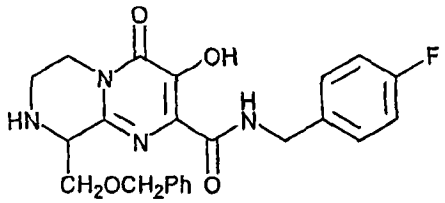
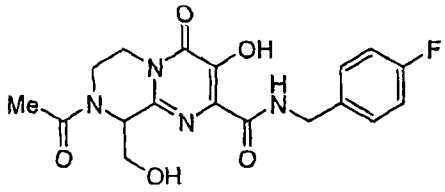
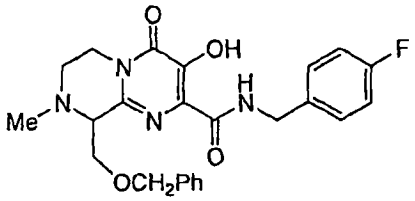
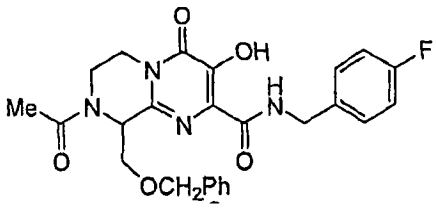
[1088] ^{1}H-NMR(400MHz, d_6-DMSO) δ 12.17(br.s,1H),9.43(t, J = 6.2Hz,1H),7.37(dd, J = 8.1Hz, J = 5.7Hz,2H),7.17(t, J = 8.9Hz,2H),6.77(s,1H),4.47(d, J = 6.2Hz,2H),3.80(s,2H),3.71(t, J = 5.0Hz,2H),3.00(t, J = 5.1Hz,2H),2.27(s,3H),1.53(s,6H);MS(ES)$C_{22}H_{24}FN_5O_4$ 目标值 441,实际值:442($M+H^+$).

[1089] 下表 1 列出了已经制备的本发明的化合物。该表提供了各化合物的结构和名称以及通过 ES-MS 测定的其分子离子加 1(M+1) 的质量。当化合物制备为盐时,盐的识别包含在作为游离碱的化合物名称后的括号里。用于制备化合物的合成方案如化合物名称后的括号内所示。

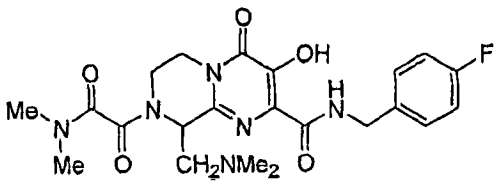
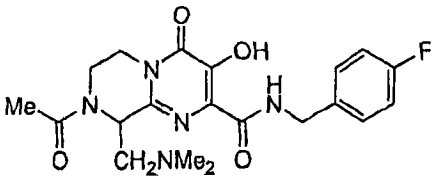
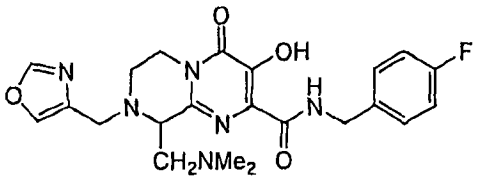
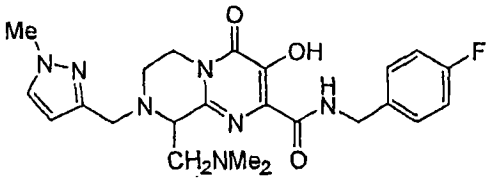
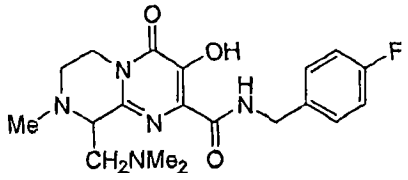
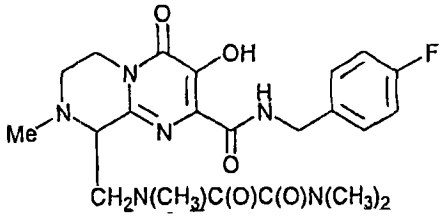
[1090]

化合物（制备方法）	结构	M+1
1. N-（4-氟苄基）-3'-羟基-7'-甲基-4'-氧代-6',7'-二氢-4'H-螺[环己烷-1,8'-咪唑并[1,5-a]嘧啶]-2'-甲酰胺（TFA 盐）（方案 B）		387
2. N-[4-氟-2-(甲磺酰基)苄基]-3-羟基-7,8,8-三甲基-4-氧代-4,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 B）		425
3. N-[4-氟苄基-8-羟基-7-氧代-2,3,7,10b-四氢[1,3]噻唑并[3',2':3,4]咪唑并[1,5-a]嘧啶-9-甲酰胺（方案 B）		363
4. 3-羟基-7,8,8-三甲基-N-[2-（甲硫基）苄基]-4-氧代-4,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺(TFA 盐）（方案 B）		375
5. N-（4-氟苄基）-3-羟基-7,8,8-三甲基-4-氧代-4,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 B）		347
6. N-（4-氟苄基）-3-羟基-8,8-二甲基-4-氧代-7-（吡啶-3-基甲基）-4,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 B）		424

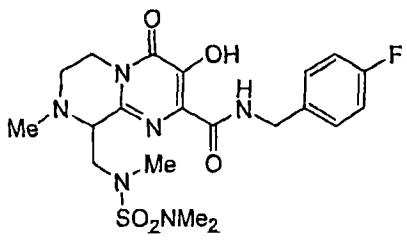
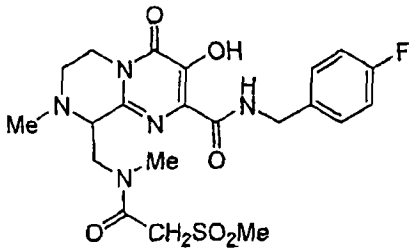
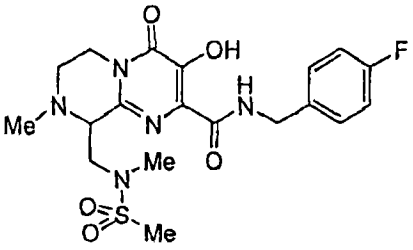
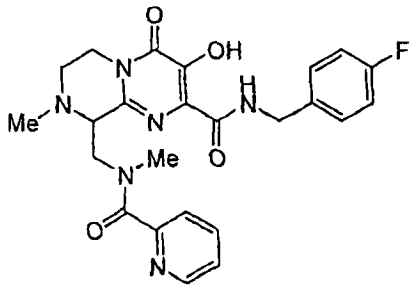
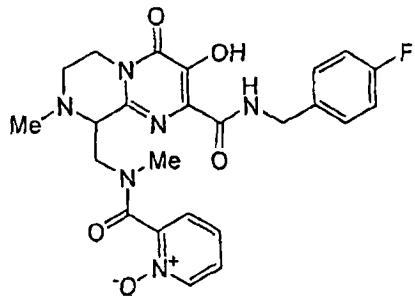
[1091]

7. N-（4-氟苄基）-3-羟基-8,8-二甲基-4,6-二氧代-4,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺（方案B）		347
8. 7-乙酰基-N-（4-氟苄基）-3-羟基-8,8-二甲基-4-氧代-4,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲酰胺（方案B）		375
9. 9-[（苄氧基）甲基]-N-（4-氟苄基)-3-羟基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA盐）（方案G）		439
10. 8-乙酰基-N-（4-氟苄基）-3-羟基-9-（羟甲基）-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA盐）（方案G）		391
11. 9-[（苄氧基）甲基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA盐）（方案G）		453
12. 8-乙酰基9-[(苄氧基)甲基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（方案G）		481

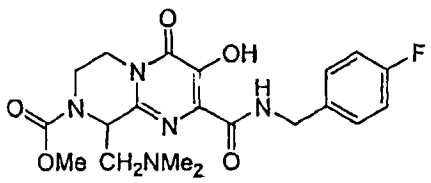
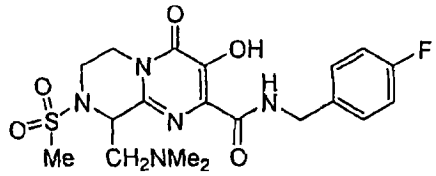
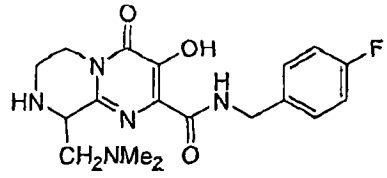
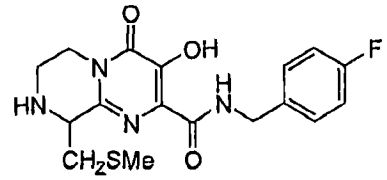
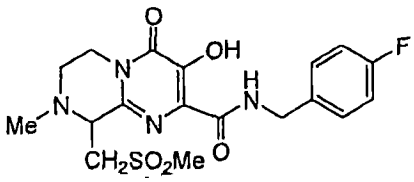
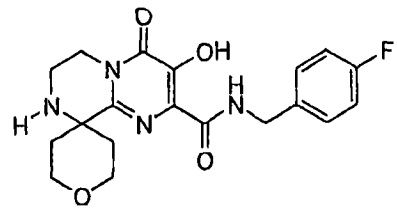
[1092]

13. 9-[（二甲氨基）甲基]-8-[（二甲氨基）（氧代）乙酰基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 G）		475
14. 8-乙酰基-9-[（二甲氨基）甲基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 G）		418
15. 9-[（二甲氨基）甲基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-（1,3-噁唑-4-基甲基）-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 G）		457
16. 9-[（二甲氨基）甲基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-[（1-甲基-1H-吡唑-3-基）甲基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 G）		470
17. 9-[（二甲氨基）甲基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 G）		390
18. N-[（2-{[（4-氟苄基）氨基]羰基}-3-羟基-8-甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-9-基）甲基]-N,N',N'-三甲基乙二胺（TFA 盐）（方案 G）		475

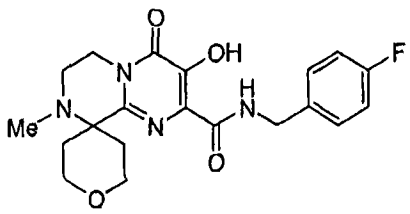
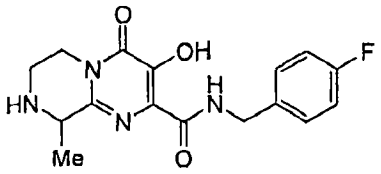
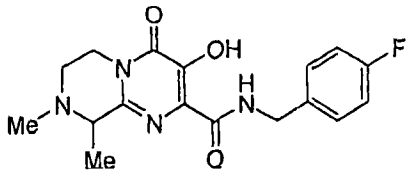
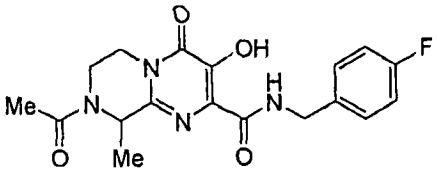
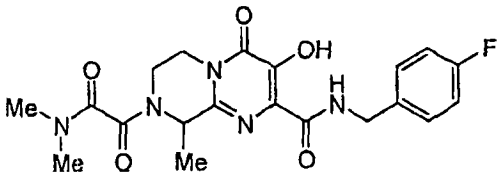
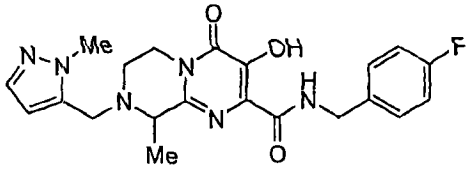
[1093]

19. 9-{[[（二甲氨基）磺酰基]（甲基）}-N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 G）		484
20. N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-甲基-9-（{甲基[（甲磺酰基）乙酰基]氨基}甲基）-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 G）		496
21. N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-甲基-9-{[甲基（甲磺酰基）氨基]甲基}-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 G）		454
22. N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-甲基-9-{[甲基（吡啶-2-基羰基）氨基]甲基}-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 G）		482
23. N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-甲基-9-{[甲基[（1-氧化吡啶-2-基）羰基]氨基]甲基}-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 G）		498

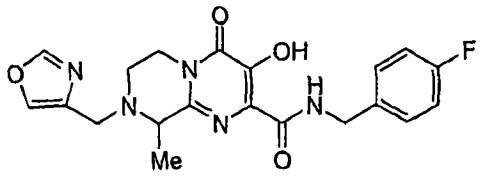
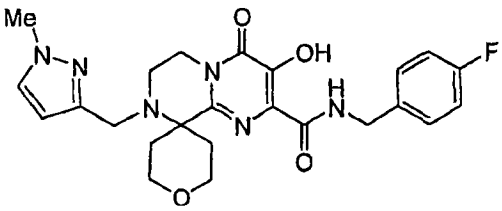
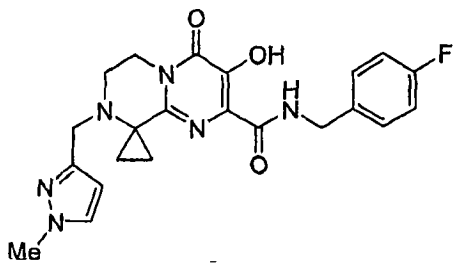
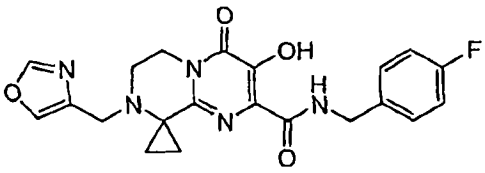
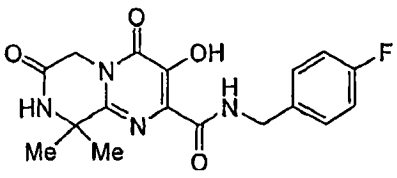
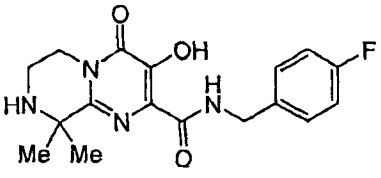
[1094]

24. 9-[（二甲氨基）甲基-2-{[（4-氟苄基）氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-4,6,7,9-四氢-8H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-8-羧酸甲酯（TFA 盐）（方案 G）		434
25. 9-[（二甲氨基）甲基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-（甲磺酰基）-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 G）		454
26. 9-[（二甲氨基）甲基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 G）		376
27. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9-[（甲硫基）甲基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 G）		379
28. N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-甲基-9-[（甲磺酰基）甲基}-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 G）		425
29. N-（4-氟苄基）-3'-羟基-4'-氧代-2,3,5,6,7',8'-六氢-4'H,6'H-螺[吡喃-4,9'-吡嗪并[1,2-a]嘧啶]-2'-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		389

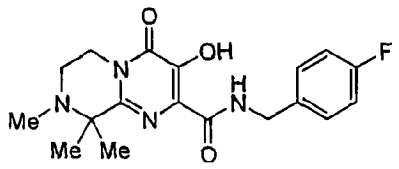
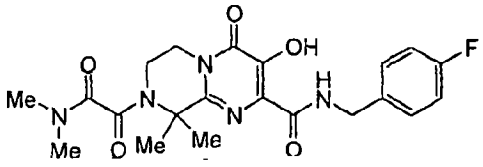
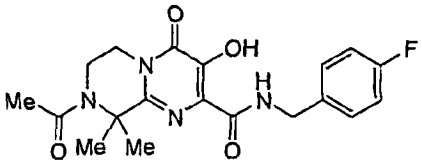
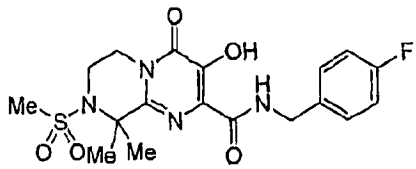
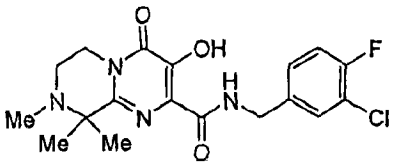
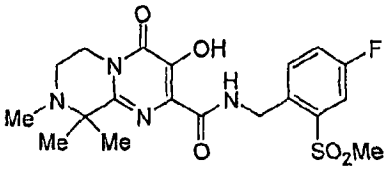
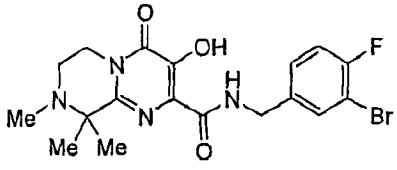
[1095]

30. N-（4-氟苄基）-3'-羟基-8'-甲基-4'-氧代-2,3,5,6,7',8'-六氢-4'H,6'H-螺[吡喃-4,9'-吡嗪并[1,2-a]嘧啶]-2'-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		403
31. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9-甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		333
32. N-（4-氟苄基）-3-羟基-8,9-二甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		347
33. 8-乙酰基-N-（4-氟苄基）-3-羟基-9-甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（方案 A）		375
34. 8-[（二甲氨基）（氧代）乙酰基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-9-甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（方案 A）		432
35. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9-甲基-8-[（1-甲基-1H-吡唑-5-基）甲基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		427

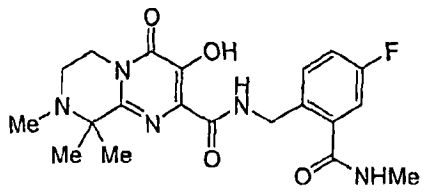
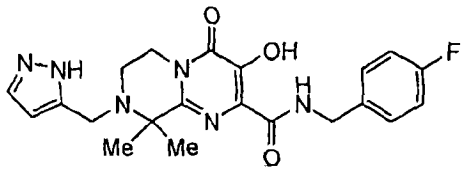
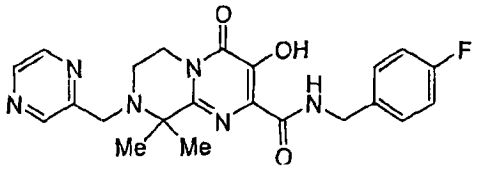
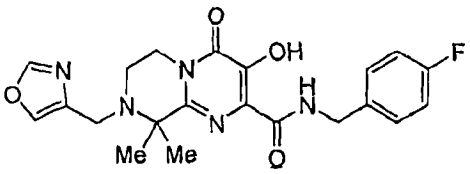
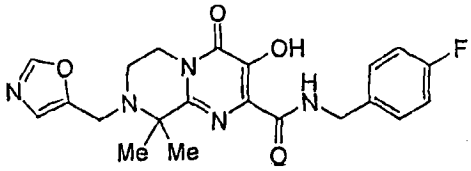
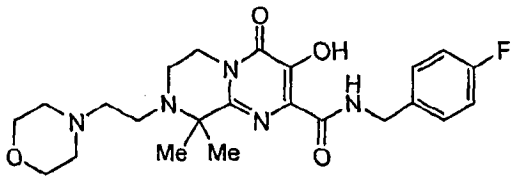
[1096]

36. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9-甲基-8-（1,3-噁唑-4-基甲基）-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		414
37. N-(4-氟苄基)-3'-羟基-8'-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-4'-氧代-2,3,5,6,7',8'-六氢-4'H,6'H-螺[吡喃-4,9'-吡嗪并[1,2-a]嘧啶]-2'-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		484
38. N-(4-氟苄基)-3'-羟基-8'-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-4'-氧代-7',8'-二氢-4'H,6'H-螺[环丙烷-1,9'-吡嗪并[1,2-a]嘧啶]-2'-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		439
39. N-（4-氟苄基）-3'-羟基-8'-（1,3-噁唑-4-基甲基）-4'-氧代-7',8'-二氢-4'H,6'H-螺[环丙烷-1,9'-吡嗪并[1,2-a]嘧啶]-2'-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		426
40. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-4,7-二氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（方案 J）		361
41. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺(TFA 盐）（方案 A）		347

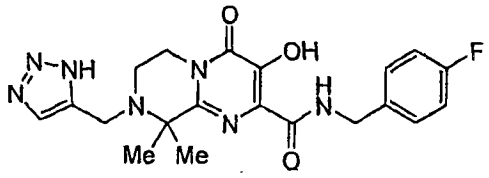
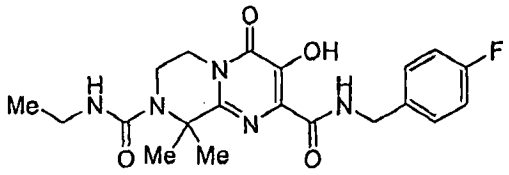
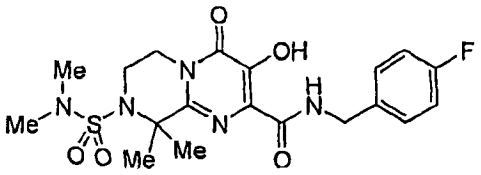
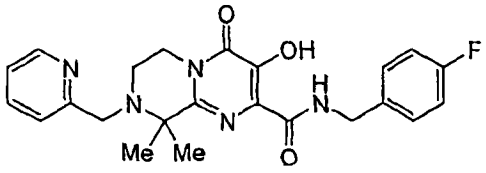
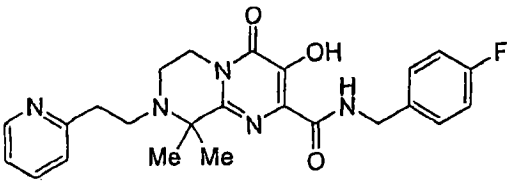
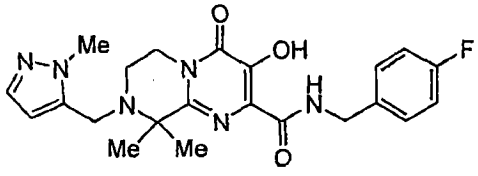
[1097]

42. N-（4-氟苄基）-3-羟基-8,9,9-三甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA盐）（方案A）		361
43. 8-[（二甲氨基）（氧代）乙酰基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（方案A）		446
44. 8-乙酰基-N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（方案A）		389
45. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-8-（甲磺酰基）-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（方案A）		425
46. N-（3-氯-4-氟苄基）-3-羟基-8,9,9-三甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA盐）（方案A）		395
47. N-[4-氟-2-（甲磺酰基）苄基]-3-羟基-8,9,9-三甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA盐）（方案A）		439
48. N-（3-溴-4-氟苄基）-3-羟基-8,9,9-三甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA盐）（方案A）		439

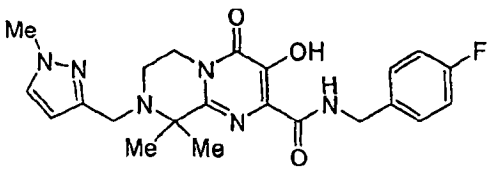
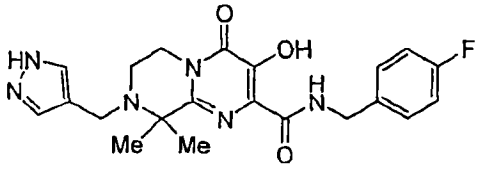
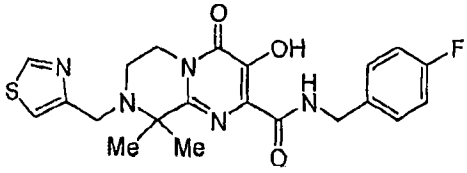
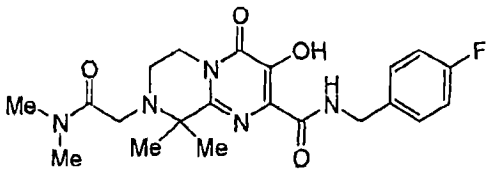
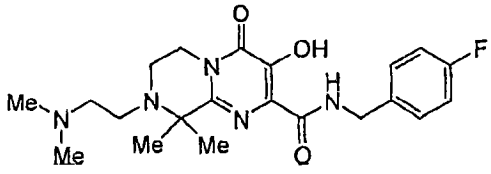
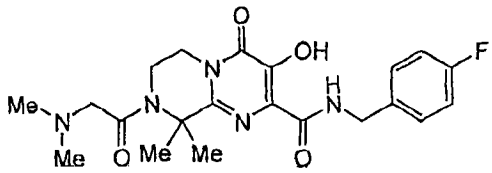
[1098]

49. N-{4-氟-2-[（甲氨基）羰基]苄基}-3-羟基-8,9,9-三甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		418
50. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-8-（1H-吡唑-5-基甲基）-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		427
51. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-8-（吡嗪-2-基甲基）-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		439
52. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-8-（1,3-噁唑-4-基甲基）-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		428
53. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-8-（1,3-噁唑-5-基甲基）-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		428
54. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-8-（2-吗啉-4-基乙基）-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		460

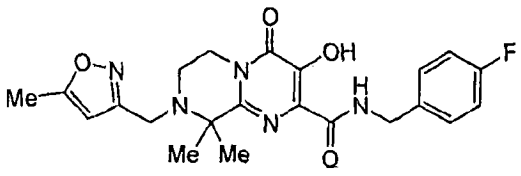
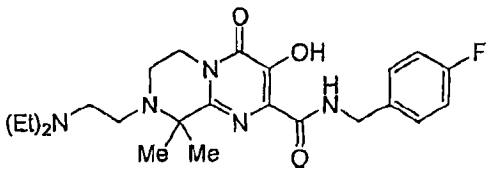
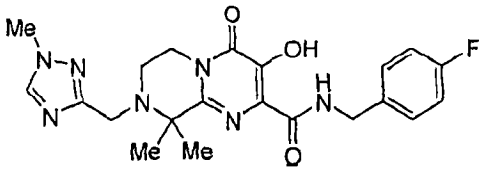
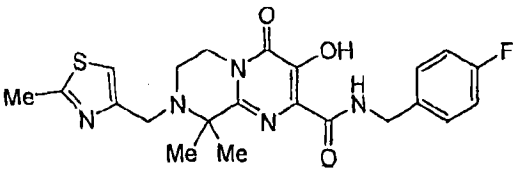
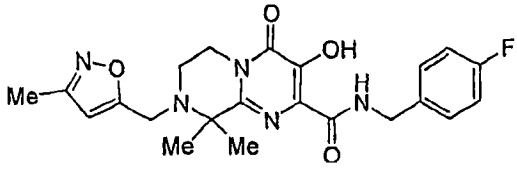
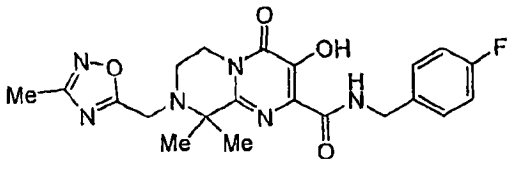
[1099]

55. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-8-（1H-1,2,3-三唑-5-基甲基）-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（方案A）		428
56. N8-乙基-N2-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-4,6,7,9-四氢-8H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2,8-二甲酰胺（方案A）		418
57. 8-[（二甲氨基）磺酰基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（方案A）		454
58. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-8-（吡啶-2-基甲基）-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA盐）（方案A）		438
59. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-8-（2-吡啶-2-基乙基）-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA盐）（方案A）		452
60. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-8-[（1-甲基-1H-吡唑-5-基）甲基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA盐）（方案A）		441

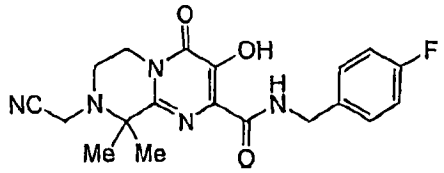
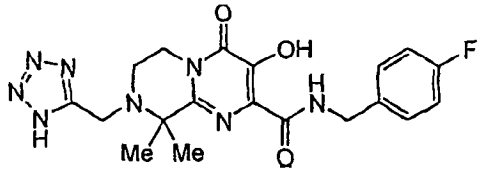
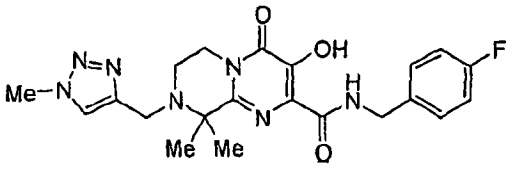
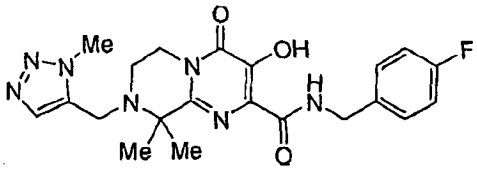
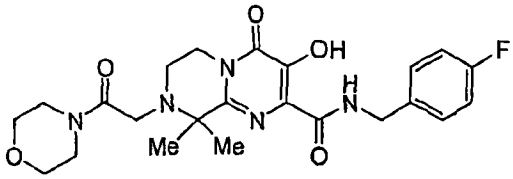
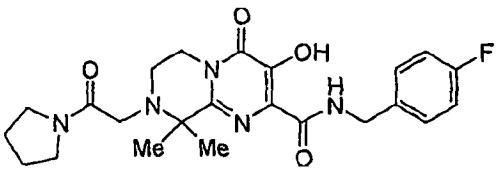
[1100]

61. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-8-[（1-甲基-1H-吡唑-3-基）甲基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		441
62. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-8-（1H-吡唑-4-基甲基）-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		427
63. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-8-（1,3-噻唑-4-基甲基）-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		444
64. 8-[2-（二甲氨基）-2-氧乙基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		432
65. 8-[2-（二甲氨基）乙基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		418
66. 8-[2-（二甲氨基）-1-氧乙基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		432

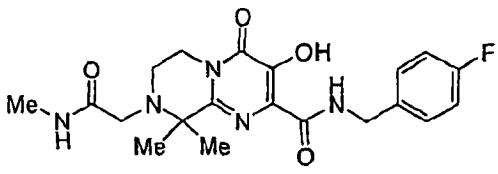
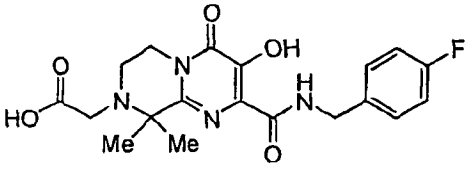
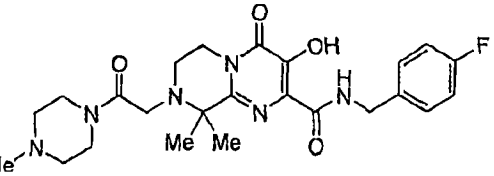
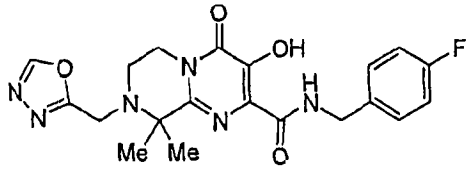
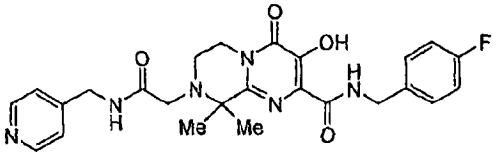
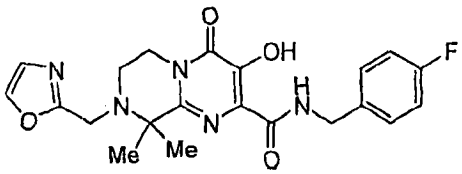
[1101]

67. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-8-[（5-甲基异噁唑-3-基）甲基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		442
68. 8-[2-（二乙氨基）乙基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		446
69. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-8-[（1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基）甲基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		442
70. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-8-[（2-甲基-1,3-噻唑-4-基）甲基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		458
71. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-8-[（3-甲基异噁唑-5-基）甲基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（方案 A 或方案 M）		442
72. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-8-[（3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基）甲基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A 或方案 N）		443

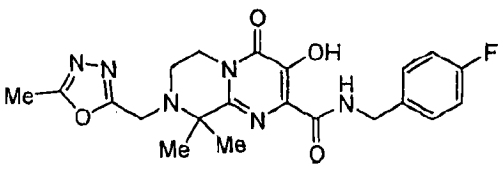
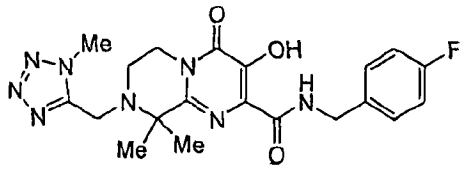
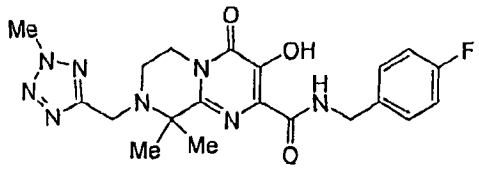
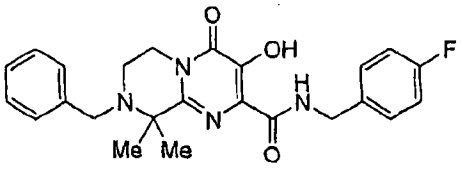
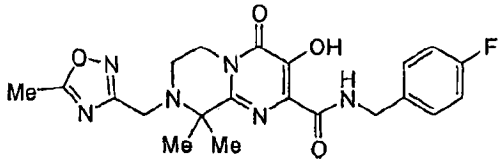
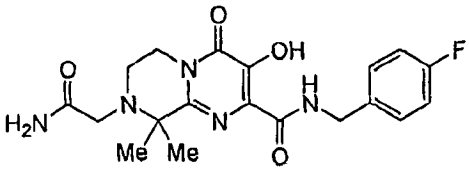
[1102]

73. 8-（氰甲基）-N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A 或方案 L）		386
74. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-8-[1H-四唑-5-基甲基]-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A 或方案 L）		429
75. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-8-[（1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基）甲基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A 或方案 M）		442
76. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-8-[（1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基）甲基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A 或方案 M）		442
77. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-8-（2-吗啉-4-基-2-氧乙基）-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A 或方案 N）		474
78. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-8-（2-氧代-2-吡咯烷-1-基乙基）-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A 或方案 N）		458

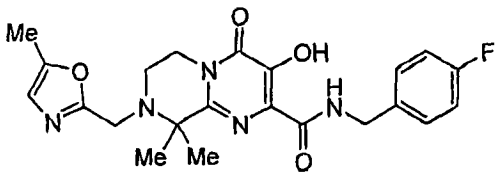
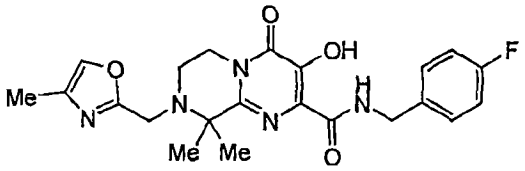
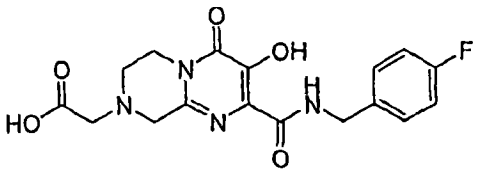
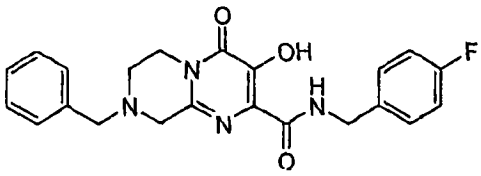
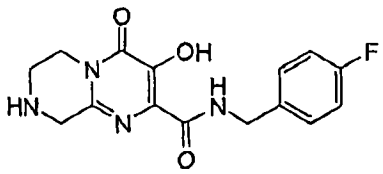
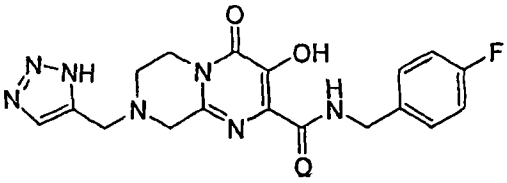
[1103]

79. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-8-[2-（甲氨基）-2-氧乙基）-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A 或方案 N）		418
80.(2-{[(4-氟苄基)氨基]羰基}-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-4,6,7,9-四氢-8H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-8-基）乙酸（TFA 盐）（方案 A 或方案 N）		405
81. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-8-[2-（4-甲基哌嗪-1-基）-2-氧乙基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A 或方案 N）		487
82. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-8-（1,3,4-噁二唑-2-基甲基）-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（方案 A 或方案 N）		429
83. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-8-{2-氧代-2-[吡啶-4-基甲基）氨基]乙基}-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A 或方案 N）		495
84. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-8-（1,3-噁唑-2-基甲基）-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		428

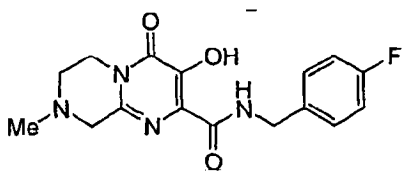
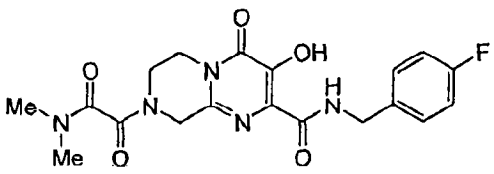
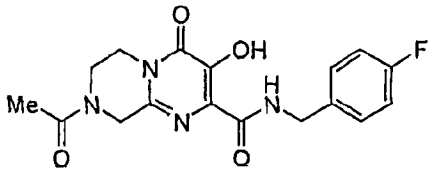
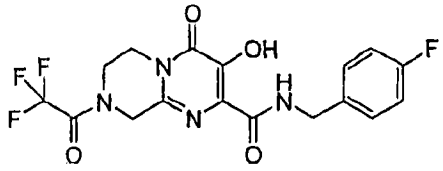
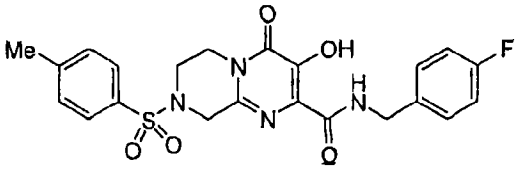
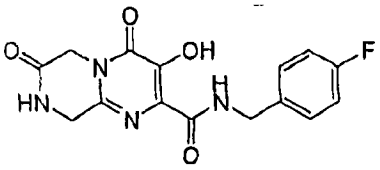
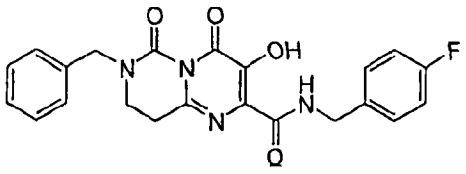
[1104]

85. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-8-[（5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基）甲基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A 或方案 N）		443
86. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-8-[（1-甲基-1H-四唑-5-基)甲基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A 或方案 L）		443
87. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-8-[（2-甲基-1H-四唑-5-基)甲基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A 或方案 L）		443
88. 8-苄基-N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		437
89. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-8-[（5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基）甲基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A 或方案 L）		443
90. 8-（2-氨基-2-氧乙基）-N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A 或方案 N）		404

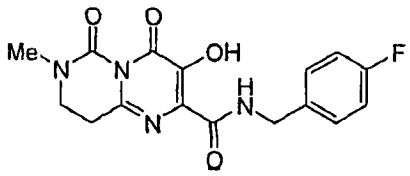
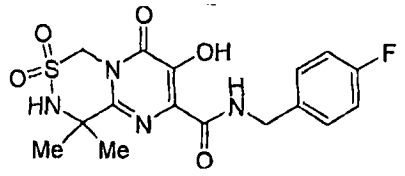
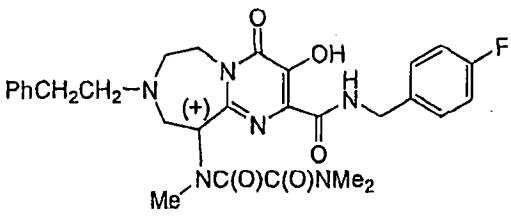
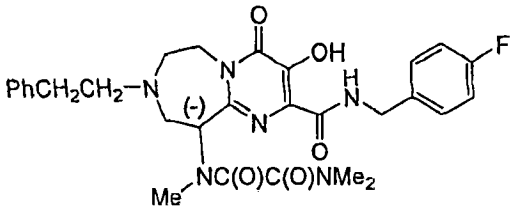
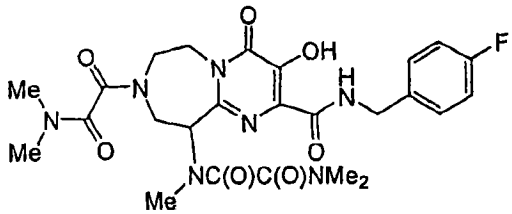
[1105]

91. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-8-[（5-甲基-1,3-噁唑-2-基）甲基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（方案 A 或方案 N）		442
92. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-8-[（4-甲基-1,3-噁唑-2-基）甲基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		442
93.（2-{[（4-氟苄基）氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-4,6,7,9-四氢-8H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-8-基）乙酸（TFA 盐）（方案 A）		377
94. 8-苄基-N-（4-氟苄基）-3-羟基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		409
95. N-（4-氟苄基）-3-羟基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		319
96. N-（4-氟苄基）-3-羟基-4-氧代-8-（1H-1,2,3-三唑-5-基甲基）-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		400

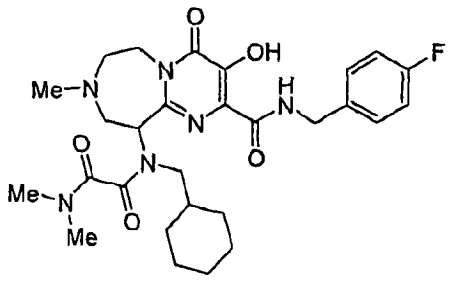
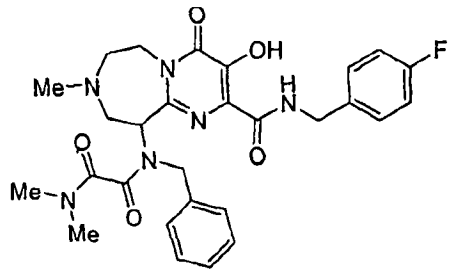
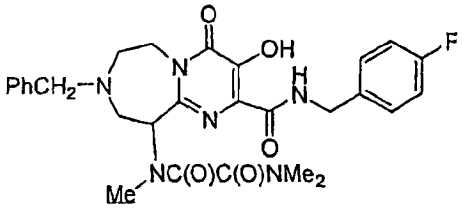
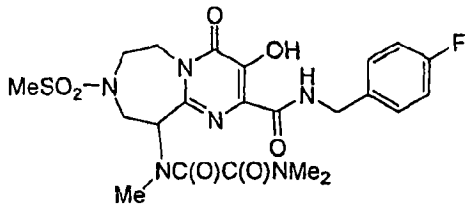
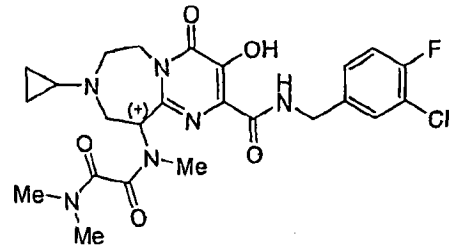
[1106]

97. N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-甲基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 A）		333
98. 8-[（二甲氨基）（氧代）乙酰基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（方案 A）		418
99. 8-乙酰基-N-（4-氟苄基）-3-羟基-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（方案 A）		361
100. N-（4-氟苄基）-3-羟基-4-氧代-8-（三氟乙酰基）-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（方案 A）		415
101. N-(4-氟苄基)-3-羟基-8-[(4-甲基苯基）磺酰基]-4-氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（方案 A）		473
102. N-（4-氟苄基）-3-羟基-4,7-二氧代-6,7,8,9-四氢-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺（方案 J）		333
103. 7-苄基-N-（4-氟苄基）-3-羟基-4,6-二氧代-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,6-a]嘧啶-2-甲酰胺（方案 K）		423

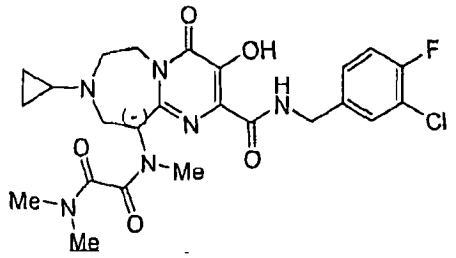
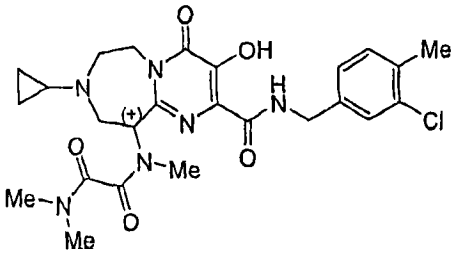
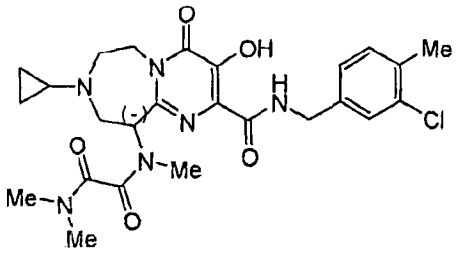
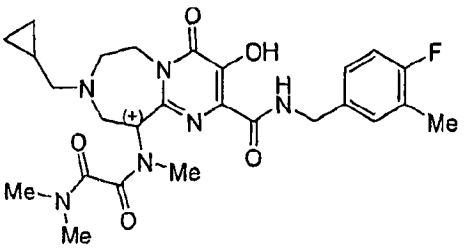
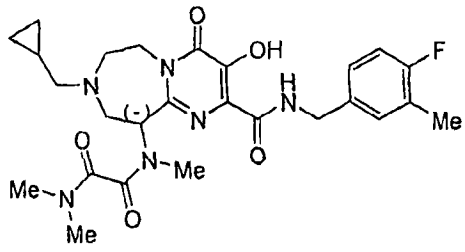
[1107]

104. N-（4-氟苄基）-3-羟基-7-甲基-4,6-二氧代-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,6-a]嘧啶-2-甲酰胺（方案K）		347
105. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,9-二甲基-4-氧代-8,9-二氢-4H-嘧啶并[2,1-d][1,2,5]噻二嗪-2-甲酰胺 7,7-二氧化物（方案J）		397
106.（+）-N-[2-{[（4-氟苄基）氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-8-（2-苯乙基）-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基]-N,N',N'-三甲基乙二酰胺（方案E）		566
107.（-）-N-[2-{[（4-氟苄基）氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-8-（2-苯乙基）-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基]-N,N',N'-三甲基乙二酰胺（方案E）		566
108. N-（8-[（二甲氨基）（氧代）乙酰基-2-{[（4-氟苄基）氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基）-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（方案E）		561

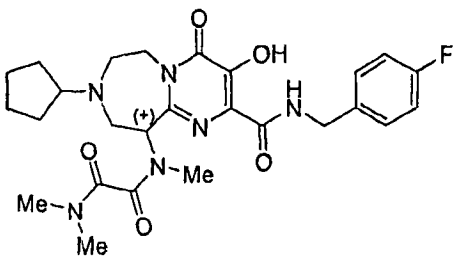
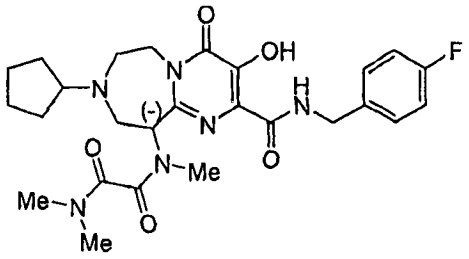
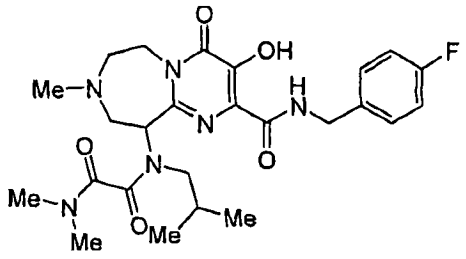
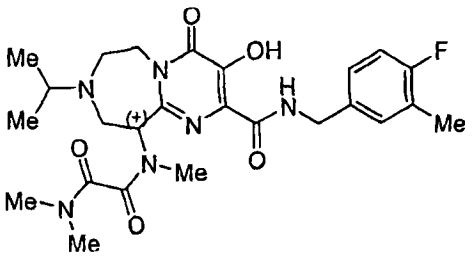
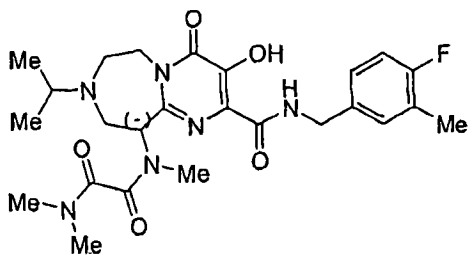
[1108]

109. N-(环己基甲基)-N-(2-{[(4-氟苄基)氨基]羰基}-3-羟基-8-甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基)-N',N'-二甲基乙二酰胺二酰胺(TFA盐)(方案D)		557
110. N-(2-{[(4-氟苄基)氨基]羰基}-3-羟基-8-甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基)-N-苄基-N',N'-二甲基乙二酰胺二酰胺(TFA盐)(方案D)		551
111. N-(8-苄基-2-{[(4-氟苄基)氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基)-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺(TFA盐)(方案E)		552
112. N-[2-{[(4-氟苄基)氨基]羰基}-3-羟基-8-(甲磺酰基)-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基)-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺(方案E)		540
113.(+)N-(2-{[(3-氯-4-氟苄基)氨基]羰基}-8-环丙基-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基)-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺(TFA盐)(方案D)		535

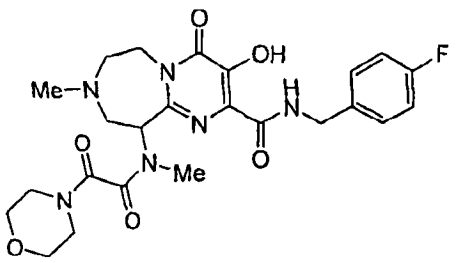
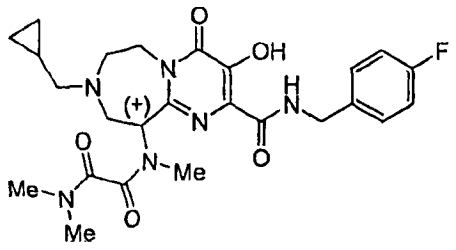
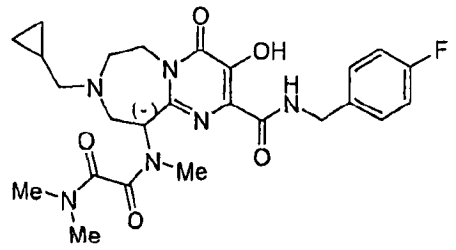
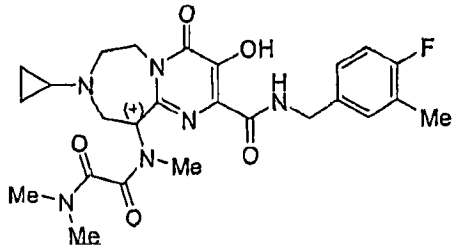
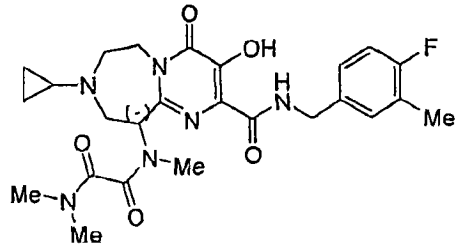
[1109]

114.（-）N-{[（3-氯-4-氟苄基）氨基]羰基}-8-环丙基-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基）-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（TFA盐）（方案D）		535
115.（+）N-（2-{[（3-氯-4-氟苄基）氨基]羰基}-8-环丙基-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基）-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（TFA盐）（方案D）		531
116.（-）N-（2-{[（3-氯-4-氟苄基）氨基]羰基}-8-环丙基-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基）-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（TFA盐）（方案D）		531
117.（+）N-（8-环丙基甲基）-2-{[（4-氟-3-甲基苄基）氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基)-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（方案E）		530
118.（-）N-（8-环丙基甲基）-2-{[（4-氟-3-甲基苄基）氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基)-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（方案E）		530

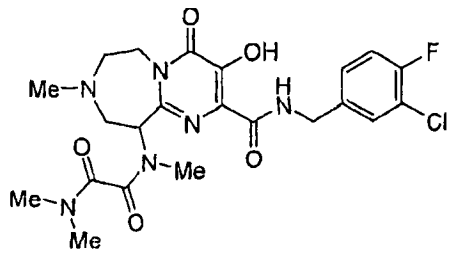
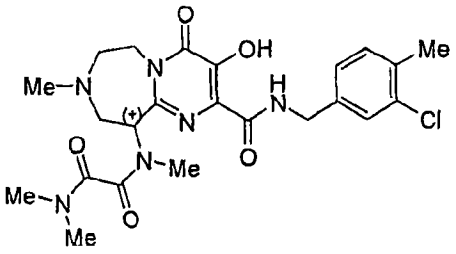
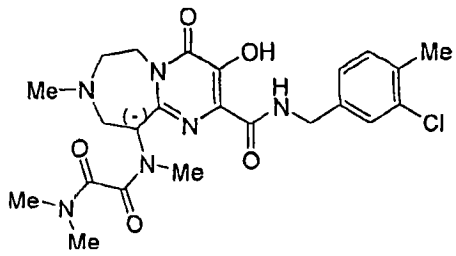
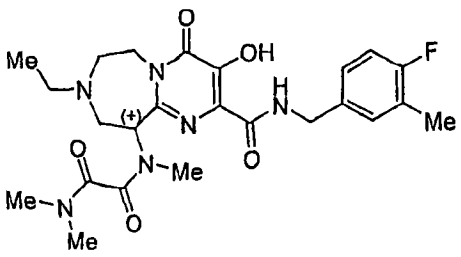
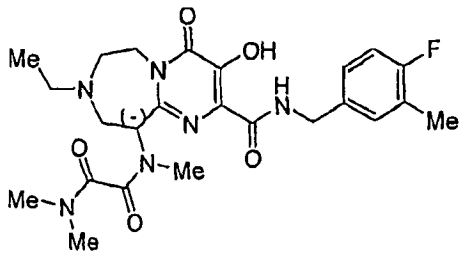
[1110]

119.（+）N-（8-环戊基）-2-{[（4-氟苄基）氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基）-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（方案E）		530
120.（-）N-（8-环戊基）-2-{[（4-氟苄基）氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基）-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（方案E）		530
121. N-（2-{[（4-氟苄基）氨基]羰基}-3-羟基-8-甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基)-N-异丁基-N',N'-二甲基乙二酰胺二酰胺（TFA）（方案D）		518
122.（+）N-（2-{[（4-氟-3-甲基苄基）氨基]羰基}-3-羟基-8-异丙基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基）-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（TFA盐）（方案E）		518
123.（-）N-（2-{[（4-氟-3-甲基苄基）氨基]羰基}-3-羟基-8-异丙基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基）-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（TFA盐）（方案E）		518

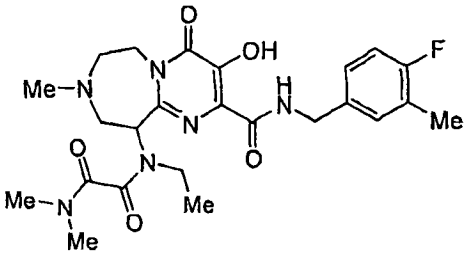
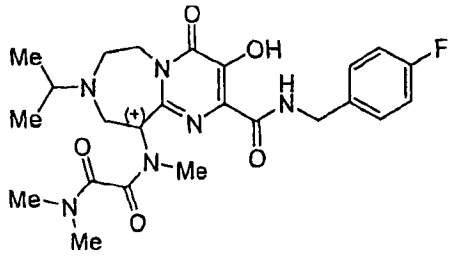
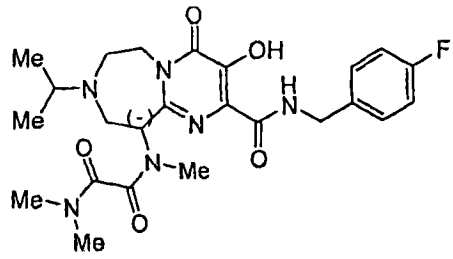
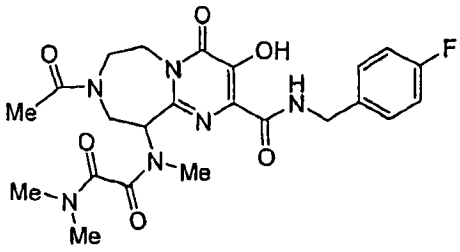
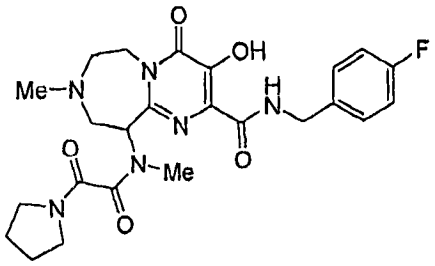
[1111]

124. N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-甲基-10-{甲基[吗啉-4-基（氧代）乙酰基]氨基}-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲甲基乙二酰胺酰胺（TFA 盐）（方案 E）		517
125.（+）N-（8-（环丙基甲基）-2-{[（4-氟苄基）氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基）-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（方案 E）		516
126.（-）N-（8-（环丙基甲基）-2-{[（4-氟苄基）氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基）-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（方案 E）		516
127.（+）N-（8-环丙基-2-{[（4-氟-3-甲基苄基）氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基）-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（TFA 盐）（方案 E）		515
128.（-）N-（8-环丙基-2-{[（4-氟-3-甲基苄基）氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基）-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（TFA 盐）（方案 E）		515

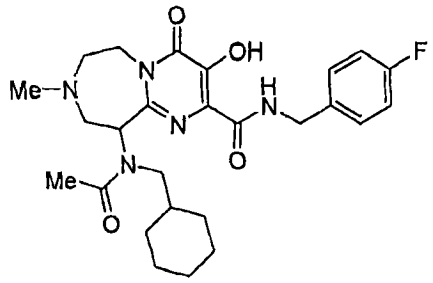
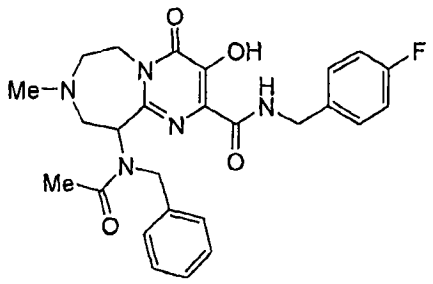
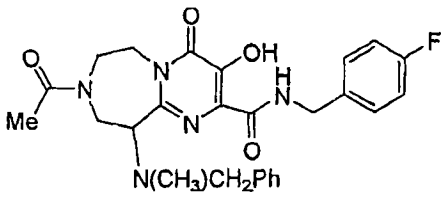
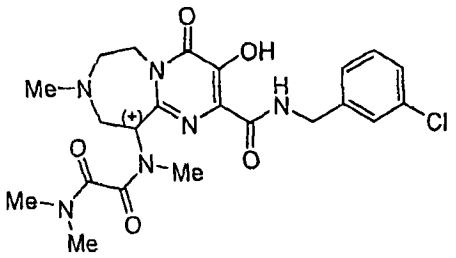
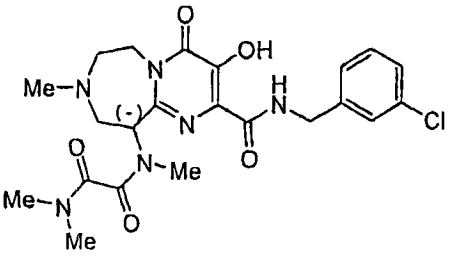
[1112]

129. N-（2-{[（3-氯-4-氟苄基）氨基]羰基}-3-羟基-8-甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（TFA 盐）（方案 E）		510
130.（+）N-（2-{[（3-氯-4-甲基苄基）氨基]羰基}-3-羟基-8-甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（TFA 盐）（方案 E）		505
131.（-）N-（2-{[（3-氯-4-甲基苄基）氨基]羰基}-3-羟基-8-甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（TFA 盐）（方案 E）		505
132.（+）N-（8-乙基-2-{[（4-氟-3-甲基苄基）氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（方案 E）		503
133.（-）N-（8-乙基-2-{[（4-氟-3-甲基苄基）氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（方案 E）		503

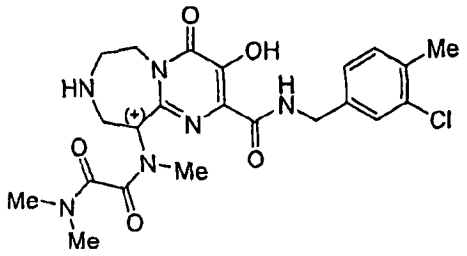
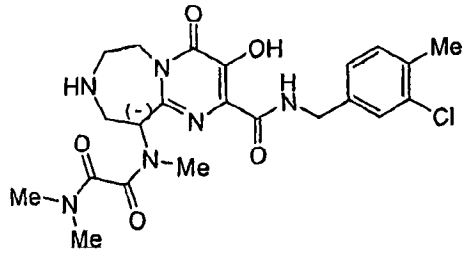
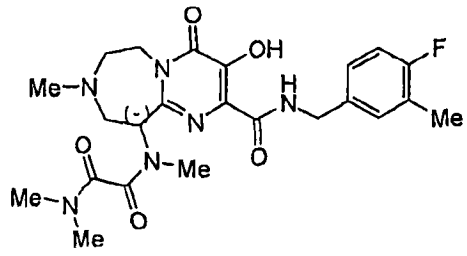
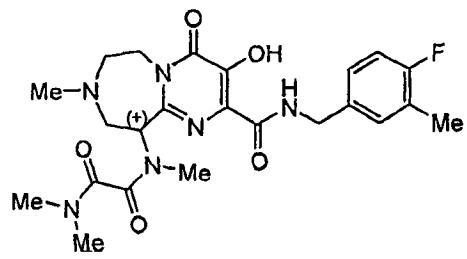
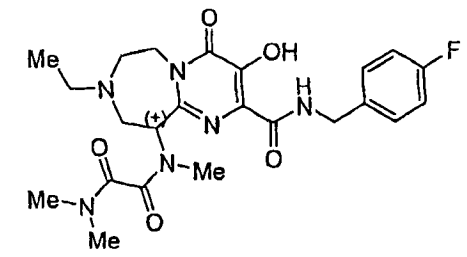
[1113]

134. N-乙基-N-（2-{[（4-氟-3-甲基苄基）氨基]羰基}-3-羟基-8-甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基-N',N'-二甲基乙二酰胺二酰胺（HCl 盐）（方案 E）		504
135.（+）N-（2-{[（4-氟苄基）氨基]羰基}-3-羟基-8-异丙基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（TFA 盐）（方案 E）		504
136.（-）N-（2-{[（4-氟苄基）氨基]羰基}-3-羟基-8-异丙基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（TFA 盐）（方案 E）		504
137. N-（8-乙酰基-2-{[（4-氟苄基）氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基）-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（方案 E）		503
138. N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-甲基-10-{甲基[氧代（吡咯烷-1-基）乙酰基]氨基}-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 D）		502

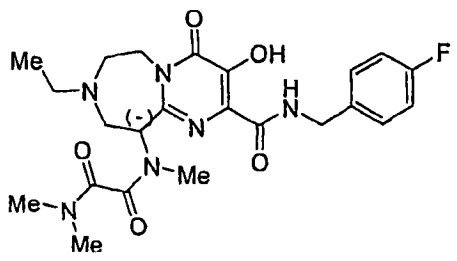
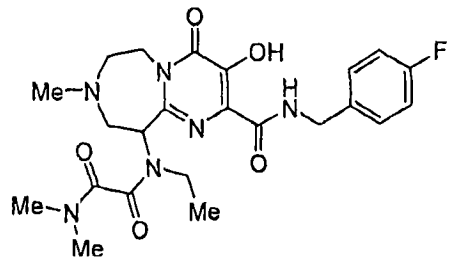
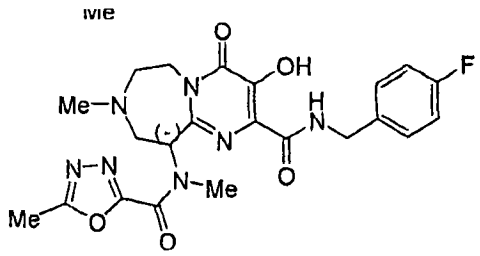
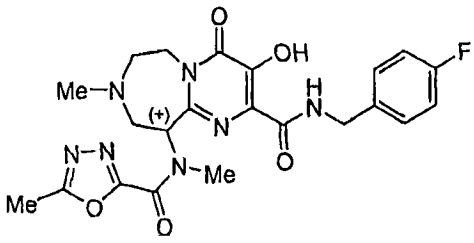
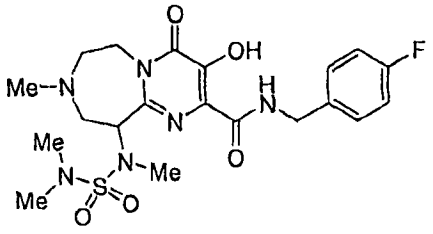
[1114]

139. 10-[乙酰基（环己基甲基）氨基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 D）		501
140. 10-[乙酰基（苄基）氨基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 D）		494
141. 8-乙酰基-10-[苄基（甲基）氨基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 D）		494
142.（+）N-（2-{[（3-氯苄基）氨基]羰基}-3-羟基-8-甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基）-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（TFA 盐）（方案 E）		491
143.（-）N-（2-{[（3-氯苄基）氨基]羰基}-3-羟基-8-甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基）-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（TFA 盐）（方案 E）		491

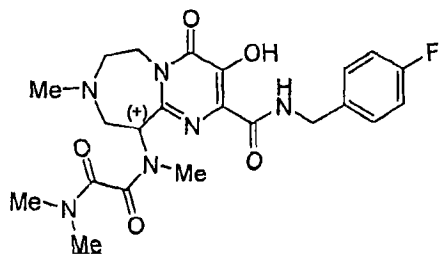
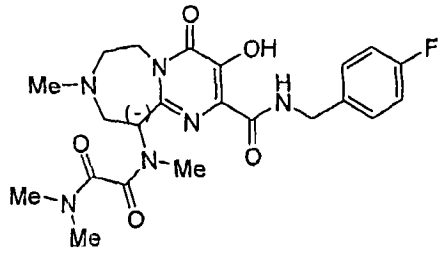
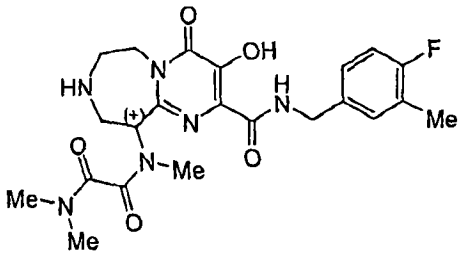
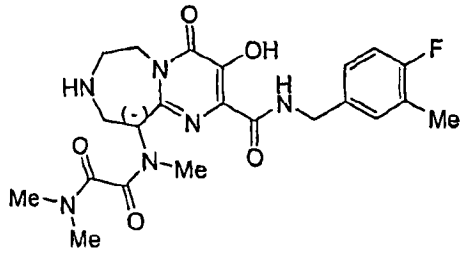
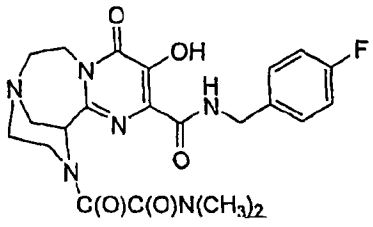
[1115]

144.（+）N-（2-{[（3-氯-4-甲基苄基）氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基）-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（TFA盐）（方案F）		490
145.（-）N-（2-{[（3-氯-4-甲基苄基）氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基）-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（TFA盐）（方案F）		490
146.（-）N-（2-{[（4-氟-3-甲基苄基）氨基]羰基}-3-羟基-8-甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基）-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（TFA盐）（方案E）		489
147.（+）N-（2-{[（4-氟-3-甲基苄基）氨基]羰基}-3-羟基-8-甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基）-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（TFA盐）（方案E）		489
148.（+）N-（8-乙基-2-{[（4-氟苄基）氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基）-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（TFA盐）（方案E）		490

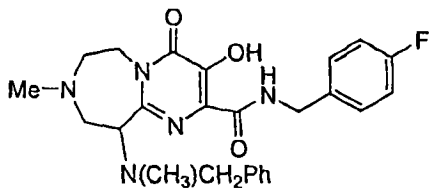
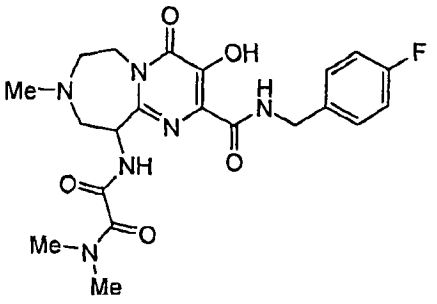
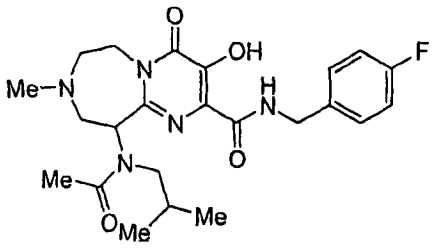
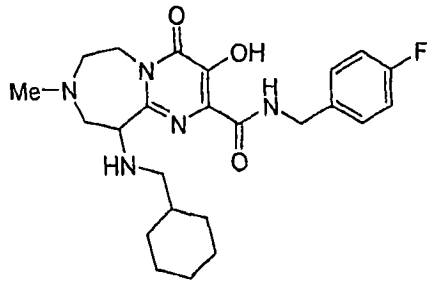
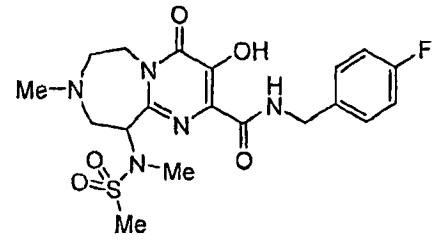
[1116]

149.（-）N-（8-乙基-2-{[（4-氟苄基）氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基）-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（TFA 盐）（方案 E）		490
150. N-乙基-N-（2-{[（4-氟苄基）氨基]羰基}-3-羟基-8-甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基）-N',N'-二甲基乙二酰胺二酰胺（TFA 盐）（方案 E）		490
151.（-）N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-甲基-10-{甲基[（5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基）羰基]氨基}-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 E）		486
152.（+）N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-甲基-10-{甲基[（5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基）羰基]氨基}-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 E）		486
153. 10-[[二甲氨基）磺酰基]（甲基）氨基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 D）		484

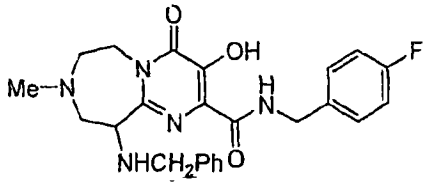
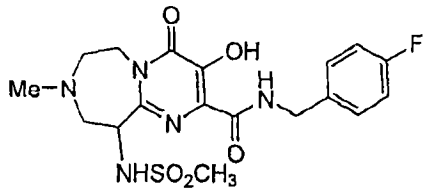
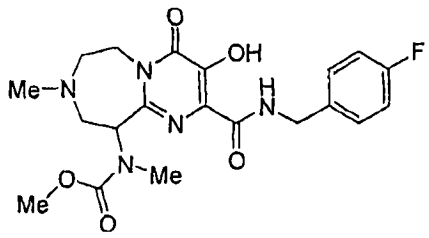
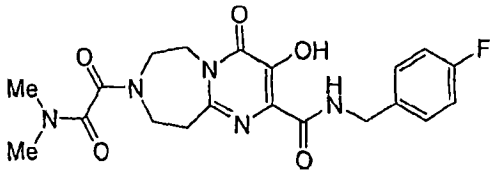
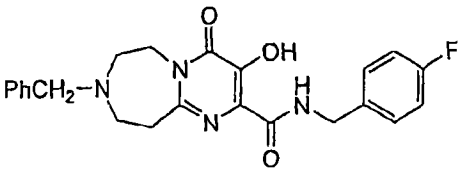
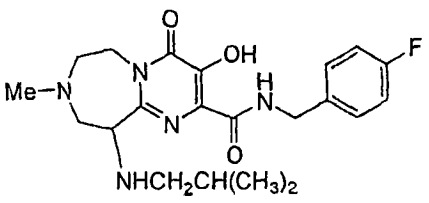
[1117]

154.（+）N-（2-{[（4-氟苄基）氨基]羰基}-3-羟基-8-甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基）-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（TFA盐）（方案E）		475
155.（-）N-（2-{[（4-氟苄基）氨基]羰基}-3-羟基-8-甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基）-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（TFA盐）（方案E）		475
156.（+）N-（2-{[（4-氟-3-甲基苄基）氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基）-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（TFA盐）（方案F）		475
157.（-）N-（2-{[（4-氟-3-甲基苄基）氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基）-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（TFA盐）（方案F）		475
158. 11-[（二甲氨基）（氧代）乙酰基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-4-氧代-6,7,9,10,11,12-六氢-4H-8,12-甲烷嘧啶并[1,2-d][1,4,7]䓬三偶氮宁（triazonine）-2-甲酰胺（TFA盐）（方案E）		473

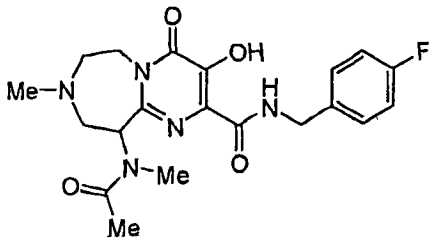
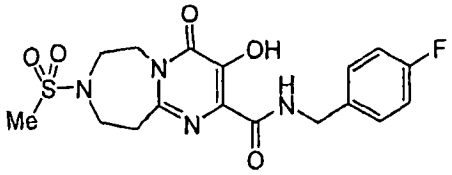
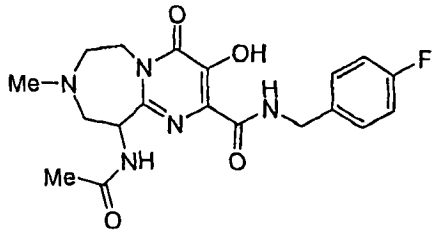
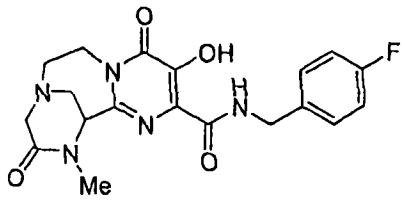
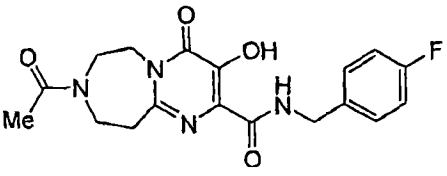
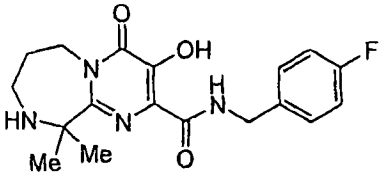
[1118]

159. 10-[苄基（甲基）氨基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺（TFA盐）（方案D）		467
160. N'-（2-{[（4-氟苄基）氨基]羰基}-3-羟基-8-甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-基）-N,N-二甲基乙二酰胺二酰胺（TFA盐）（方案D）		461
161. 10-[乙酰基（异丁基）氨基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺（TFA盐）（方案D）		461
162. 10-[（环己基甲基）氨基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺（TFA盐）（方案D）		459
163. N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-甲基-10-[甲基（甲磺酰基）氨基]-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺（TFA盐）（方案D）		454

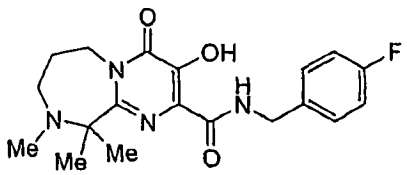
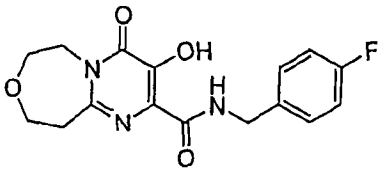
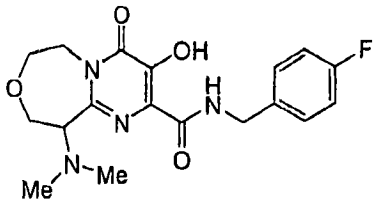
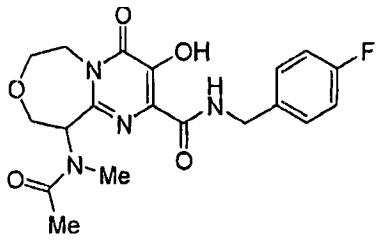
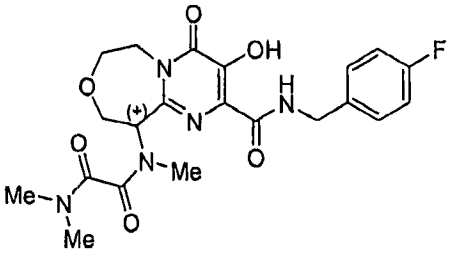
[1119]

164. 10-（苄基氨基）-N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺（TFA盐）（方案D）		452
165. N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-甲基-10-[（甲磺酰基）氨基]-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺（TFA盐）（方案D）		440
166.（2-{[（4-氟苄基）氨基]羰基}-3-羟基-8-甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-甲基氨基甲酸甲酯（TFA盐）（方案D）		434
167. 8-[（二甲氨基）（氧代）乙酰基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺(方案H)		432
168. 8-苄基-N-（4-氟苄基）-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺（TFA盐）（方案H）		423
169. N-（4-氟苄基）-3-羟基-10-（异丁氨基）-8-甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺（TFA盐）（方案D）		418

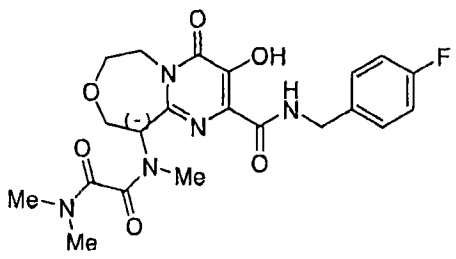
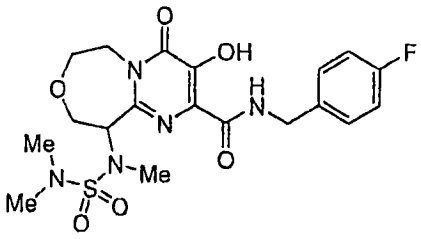
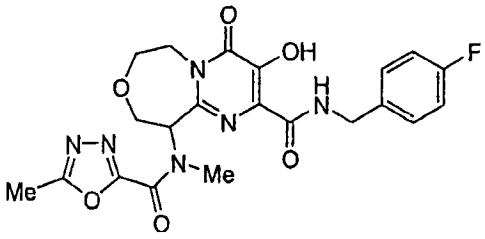
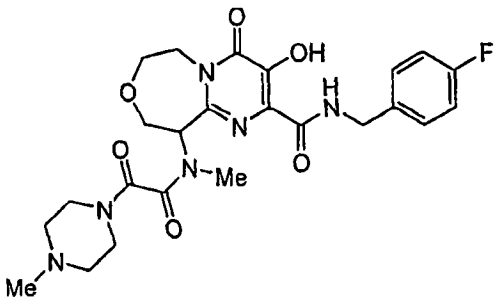
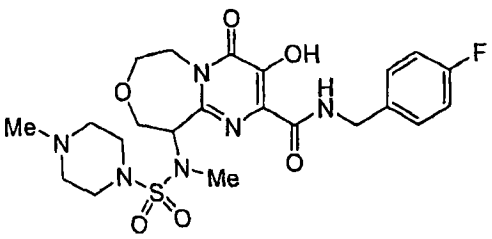
[1120]

170. 10-[乙酰基（甲基）氨基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺（TFA盐）（方案D）		418
171. N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-（甲磺酰基）-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺（方案H）		411
172. 10-（乙酰氨基）-N-（4-氟苄基）-3-羟基-8-甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺（TFA盐）（方案D）		404
173. N-（4-氟苄基）-3-羟基-11-甲基-4,10-二氧代-6,7,9,10,11,12-六氢-4H-8,12-亚甲基嘧啶并[1,2-a][1,4,7]三偶氮宁-2-甲酰胺（TFA盐）（方案D）		402
174. 8-乙酰基-N-（4-氟苄基）-3-羟基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺（方案H）		375
175. N-(4-氟苄基)-3-羟基-10,10-二甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺（TFA盐）（方案C）		361

[1121]

176. N-（4-氟苄基）-3-羟基-9,10,10-三甲基-4-氧代-4,6,7,8,9,10-六氢嘧啶并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺（TFA盐）（方案C）		375
177. N-（4-氟苄基）-3-羟基-4-氧代-6,7,9,10-四氢-4H-嘧啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-2-甲酰胺（方案I）		334
178. 10-（二甲氨基）-N-（4-氟苄基）-3-羟基-4-氧代-6,7,9,10-四氢-4H-嘧啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-2-甲酰胺（TFA盐）（方案I）		377
179. 10-[乙酰基（甲基）氨基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-4-氧代-6,7,9,10-四氢-4H-嘧啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-2-甲酰胺（方案I）		405
180.（+）N-（2-{[（4-氟苄基）氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-6,7,9,10-四氢-4H-嘧啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-基）-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（方案I）		462

[1122]

181.（-）N-（2-{[（4-氟苄基）氨基]羰基}-3-羟基-4-氧代-6,7,9,10-四氢-4H-嘧啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-基）-N,N',N'-三甲基乙二酰胺二酰胺（方案 I）		462
182. 10-[[（二甲氨基）磺酰基]（甲基）氨基]-N-（4-氟苄基）-3-羟基-4-氧代-6,7,9,10-四氢-4H-嘧啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-2-甲基乙二酰胺甲酰胺（方案 I）		470
183. N-（4-氟苄基）-3-羟基-10-{甲基[5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基）羰基]氨基}-4-氧代-6,7,9,10-四氢-4H-嘧啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-2-甲酰胺（方案 I）		473
184. N-（4-氟苄基）-3-羟基-10-{甲基[（4-甲基哌嗪-1-基）（氧代）乙酰基]氨基}-4-氧代-6,7,9,10-四氢-4H-嘧啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 I）		518
185. N-（4-氟苄基）-3-羟基-10-{甲基[（4-甲基哌嗪-1-基）磺酰基]氨基}-4-氧代-6,7,9,10-四氢-4H-嘧啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-2-甲酰胺（TFA 盐）（方案 I）		526

[1123] 实施例 31

[1124] 口服组合物

[1125] 作为本发明化合物的口服组合物的一个具体实施方式，50mg 实施例 1 的化合物与足够的精细磨碎的乳糖一起配制成 580 到 590mg 的总量，以填充尺寸为 0 级的硬胶囊。可

以类似地制备表 1 中任何一种化合物的胶囊装口服组合物。

[1126] 实施例 32

[1127] HIV 整合酶实验 :重组整合酶催化的链转移

[1128] 根据 WO 02/30930,对重组整合酶进行整合酶链转移活性的实验。本发明的代表性化合物在本实验中显示抑制链转移活性。例如,在整合酶实验中测试了表 1 中的化合物,并且发现 IC_{50} 值小于 10 微摩尔。

[1129] 可以在下述文献中找到使用预装配配合物进行实验的进一步说明 :Wolfe, A.L. 等, J.Virol.1996,70 :1424-1432, Hazuda 等, J.Virol.1997,71 :7005-7011 ;Hazuda 等, Drug Design and Discovery 1997,15 :17-24 ;以及 Hazuda 等, Science 2000,287 : 646-650。

[1130] 实施例 33

[1131] 抑制 HIV 复制的实验

[1132] 根据 Vacca, J.P 等, Proc.Natl.Acad.Sci USA 1994,91.4096,进行抑制 T- 淋巴细胞的急性 HIV 感染的实验。本发明的代表性化合物在本实验中显示抑制 HIV 的复制。例如,发现表 1 中的化合物 1、2、5、6、9、27、29、30、32、3 5-39、42-63、65-92、106-157、160、161、163、166、170、175、176 和 179-185 的 CIC_{95} 值小于 1 微摩尔,发现化合物 11、12、15-19、21-23、28、64、105、159、169 的 CIC_{95} 值为 1 到 10 微摩尔。表 1 中的其它化合物在涂布实验 (spread assay) 中测试至多 1 微摩尔,但是具体的 IC_{95} 值未获得,即, IC_{95} 值大于 1 微摩尔。然而,相信这些化合物的 IC_{95} 小于大约 50 微摩尔。

[1133] 实施例 34

[1134] 细胞毒性

[1135] 在涂布实验中,通过对各孔中的细胞进行显微检测来测定细胞毒性,其中经训练的分析员对各培养基相对于对照培养基发生以下任何形态变化进行观察 :pH 不平衡、细胞异常、细胞抑制、细胞病变或结晶 (即,化合物不溶或者在孔中形成晶体)。赋予指定化合物的毒性值是观察到上述变化之一的化合物的最低浓度。检测在涂布实验 (参见实施例 33) 中测试的本发明的代表性化合物的细胞毒性。例如,表 1 中的化合物 11、12、15-19、21-23、28、64、105、159、169 经测试高达 10 微摩尔并且显示无毒性,表 1 中的其它化合物经测试高达 1 微摩尔并且显示无毒性。

[1136] 尽管前述说明教导了本发明的原理,并且为了说明的目的提供了实施例,本发明实际上包括所有在以下权利要求的范围内的常见变化、该编和 / 或修改。