



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102076686 B

(45) 授权公告日 2013. 03. 06

(21) 申请号 200980133234. 0

A61P 31/18 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 06. 24

C07D 519/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/519 (2006. 01)

61/075, 376 2008. 06. 25 US

A61K 31/437 (2006. 01)

A61K 31/4375 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2011. 02. 25

CN 1671697 A, 2005. 09. 21, 权利要求

(86) PCT申请的申请数据

1, 53-58, 表 2.

PCT/US2009/048430 2009. 06. 24

W0 2007/127635 A2, 2007. 11. 08, 权利要求

(87) PCT申请的公布数据

1, 35-41.

W02009/158396 EN 2009. 12. 30

审查员 邱晓伟

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 艾丽西亚·雷古艾罗-伦

雅各布·斯威多斯基 刘铮 汪涛

张钟兴 劳伦斯·G. 哈曼

尼古拉斯·A. 米恩韦尔

戴维·J. 卡里尼 李文颖

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006. 01)

权利要求书 8 页 说明书 76 页

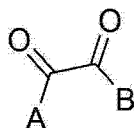
(54) 发明名称

作为 HIV 附着抑制剂的二酮哌啶衍生物

(57) 摘要

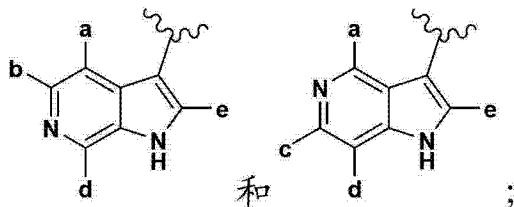
本发明阐述了具有药物和生物作用的性质的化合物、它们的药物组合物以及使用方法。具体地, 本发明提供了具有独特抗病毒活性的二酮哌啶衍生物。这些化合物有效用于治疗 HIV 和 AIDS。

1. 式 I 化合物, 包括其药用盐:

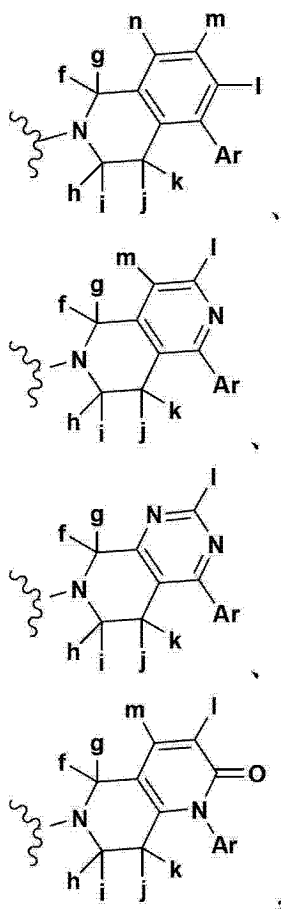


I

其中 A 选自:



其中 B 选自:



并且, 其中

a 选自 H、卤素和甲氧基;

b 和 c 选自 H 和卤素;

d 选自 H、卤素、甲氧基和基团 C;

e 为 H;

f 和 g 为 H;

h 和 i 为 H;

j 和 k 选自 H 和 F;

1、m 和 n 选自 H、OH、CN 和卤素（仅与碳连接）；

Ar 选自苯基和杂芳基；杂芳基选自吡啶基、吡嗪基、哒嗪基和嘧啶基；

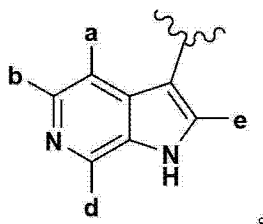
基团 C 选自 CONR_1R_2 和基团 D；

基团 D 为杂芳基；其中所述杂芳基独立任选取代有一至三个相同或者不同的卤素或者选自基团 E 的一至三个相同或者不同的取代基；杂芳基选自噻唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、四唑基和三唑基；

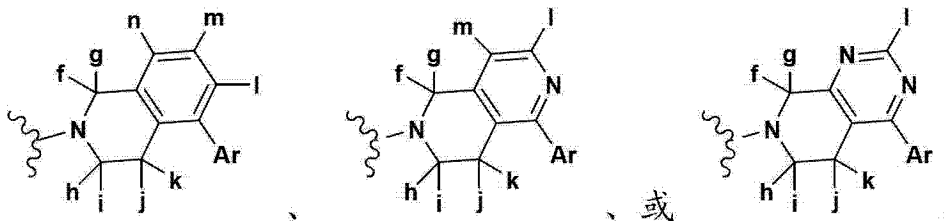
基团 E 选自 OH、OR、CN、COOR、 CONR_1R_2 和 (C_1-C_4) 烷基，且其中所述烷基任选取代有选自下述的一至三个取代基：F、OH、OR 和 NR_1R_2 ；

R、 R_1 和 R_2 独立为 H 或 (C_1-C_4) 烷基。

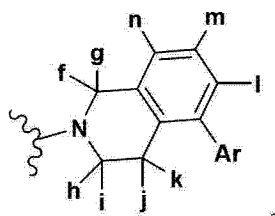
2. 权利要求 1 的化合物，其中 A 为



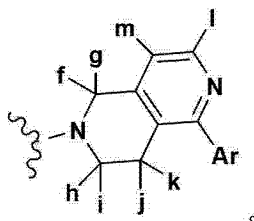
3. 权利要求 1 的化合物，其中 B 选自：



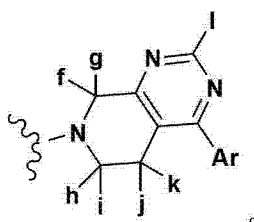
4. 权利要求 3 的化合物，其中 B 为



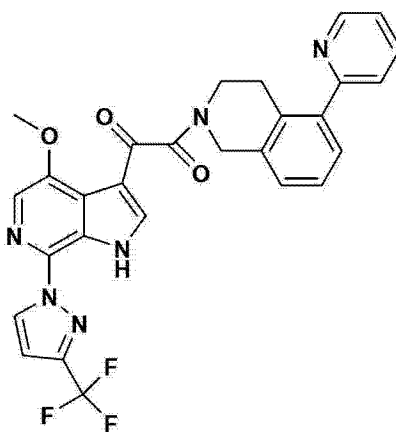
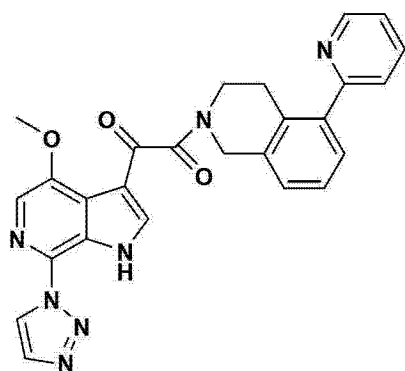
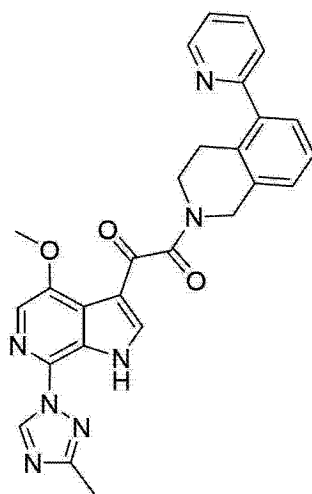
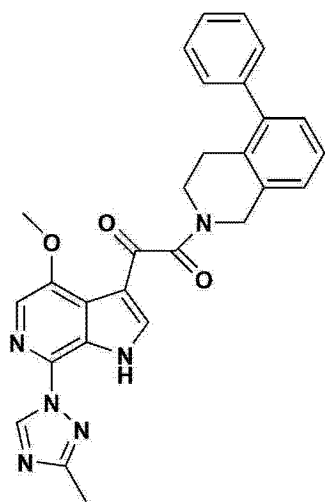
5. 权利要求 3 的化合物，其中 B 为

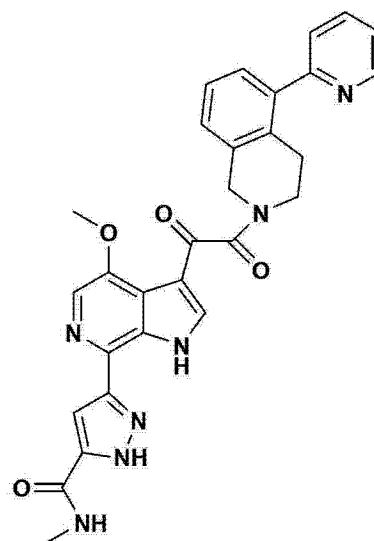
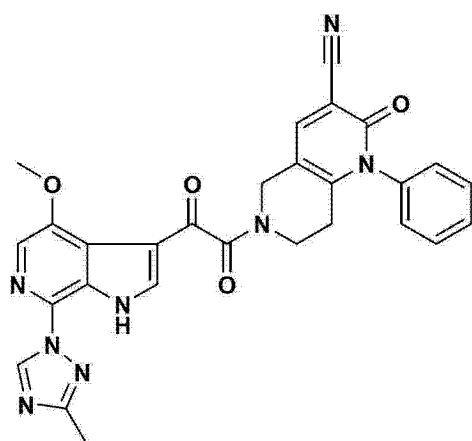
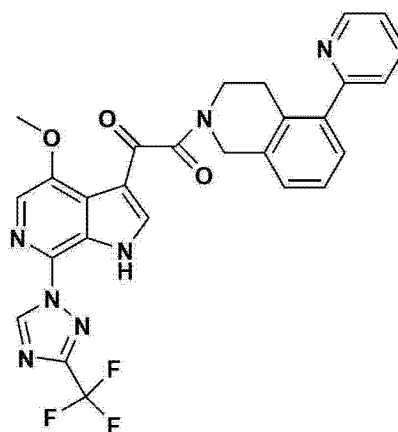
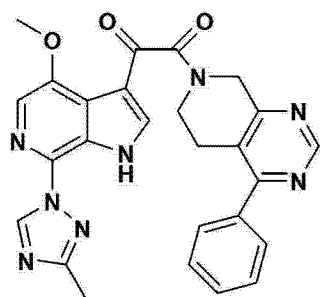
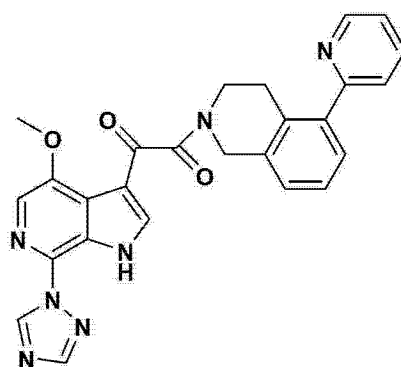
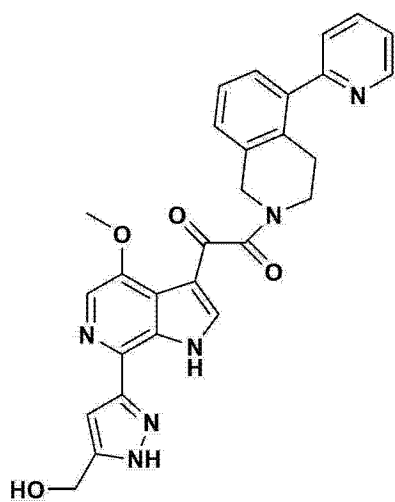


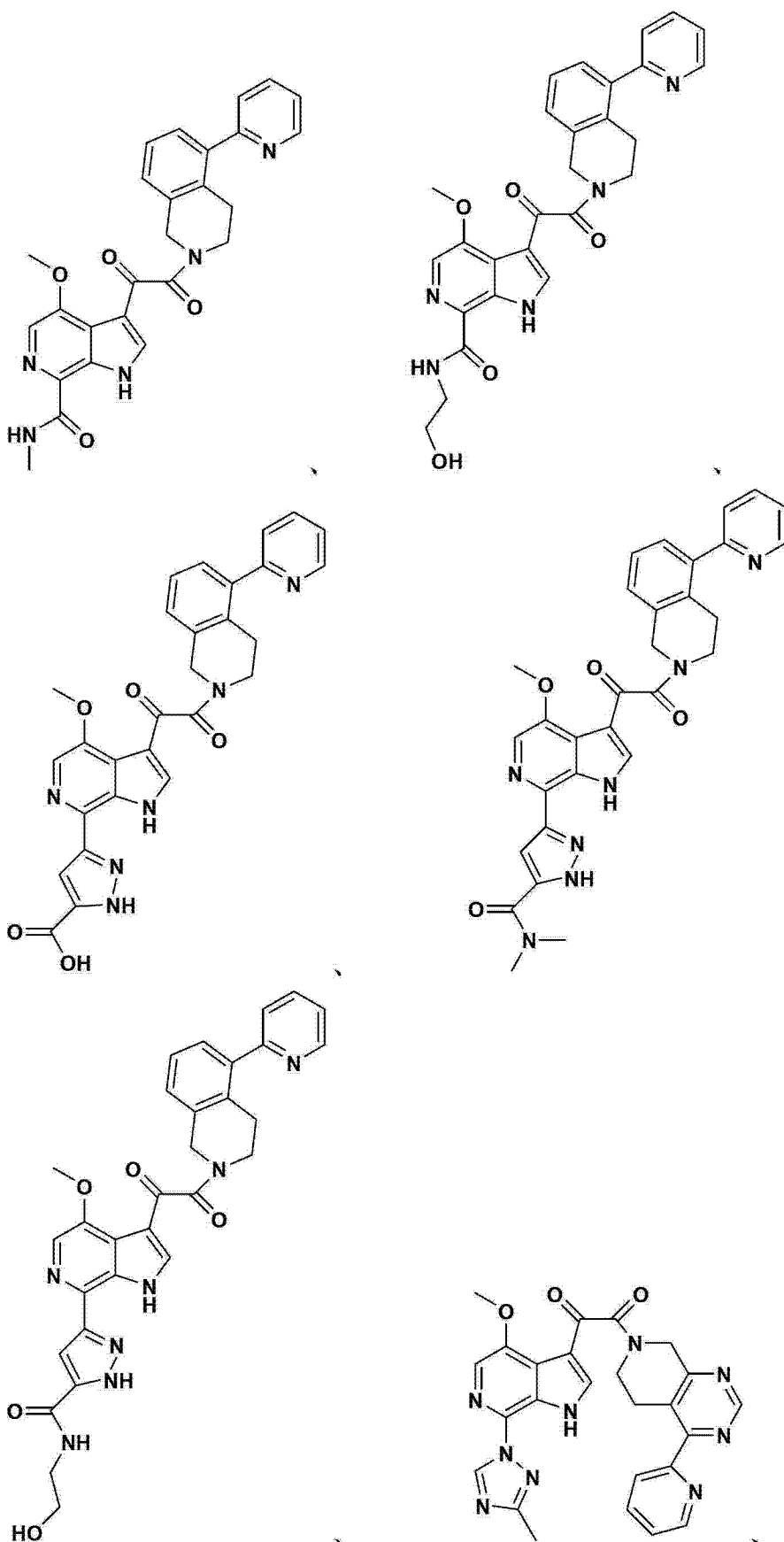
6. 权利要求 3 的化合物，其中 B 为

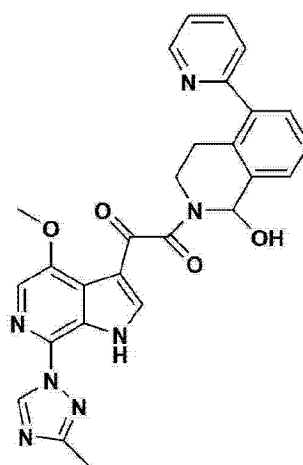
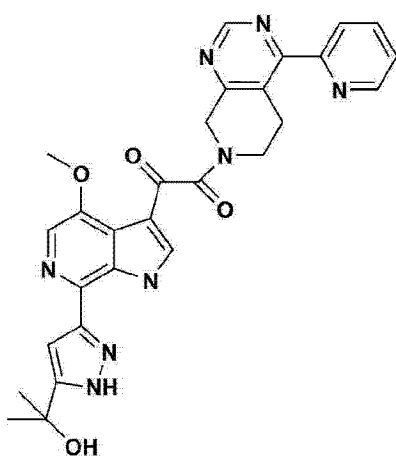
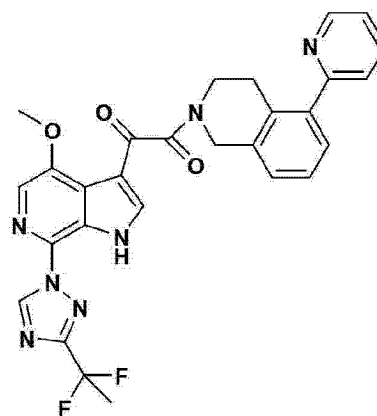
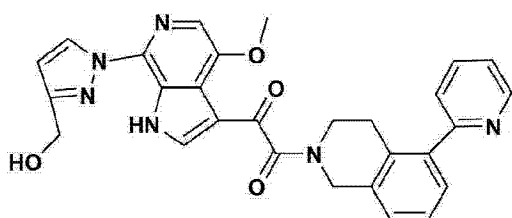
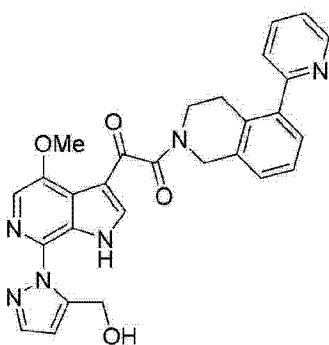
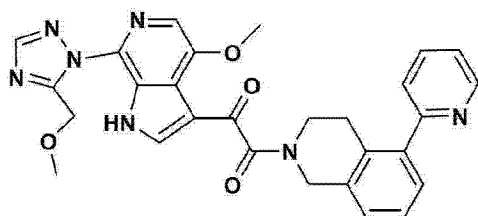
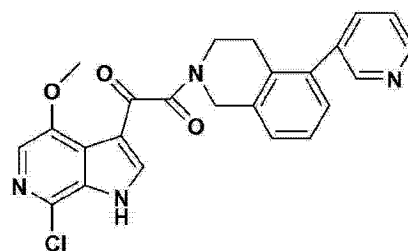
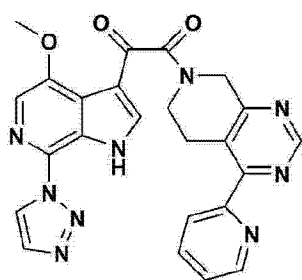


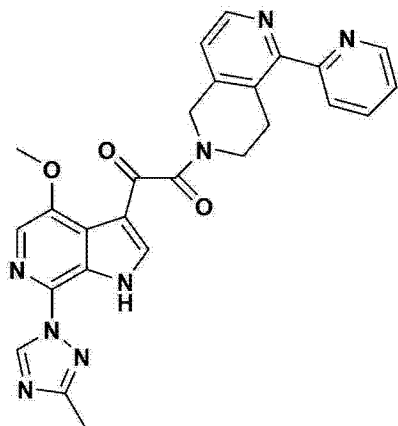
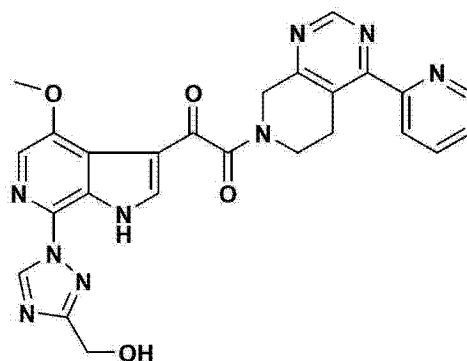
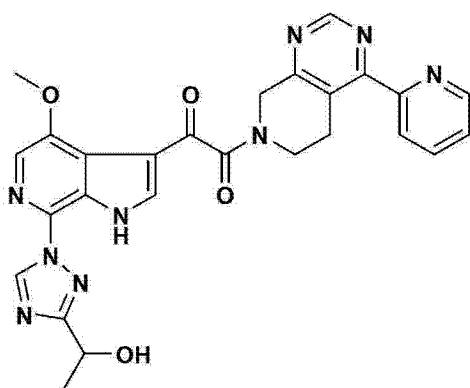
7. 化合物，其选自：











和

8. 一种药物组合物,其包含抗病毒有效量的一种或者多种如在权利要求 1 中要求的式 I 化合物,以及一种或者多种药用载体或赋形剂。

9. 一种药物组合物,其包含抗病毒有效量的一种或者多种如在权利要求 2 中要求的式 I 化合物,以及一种或者多种药用载体或赋形剂。

10. 一种药物组合物,其包含抗病毒有效量的一种或者多种如在权利要求 3 中要求的式 I 化合物,以及一种或者多种药用载体或赋形剂。

11. 一种药物组合物,其包含抗病毒有效量的一种或者多种如在权利要求 4 中要求的式 I 化合物,以及一种或者多种药用载体或赋形剂。

12. 一种药物组合物,其包含抗病毒有效量的一种或者多种如在权利要求 5 中要求的式 I 化合物,以及一种或者多种药用载体或赋形剂。

13. 一种药物组合物,其包含抗病毒有效量的一种或者多种如在权利要求 6 中要求的式 I 化合物,以及一种或者多种药用载体或赋形剂。

14. 一种药物组合物,其包含抗病毒有效量的一种或者多种如在权利要求 7 中要求的化合物,以及一种或者多种药用载体或赋形剂。

15. 权利要求 14 的药物组合物,其用于治疗 HIV 感染,该药物组合物还包含抗病毒有效量的 AIDS 治疗剂,所述治疗剂选自:

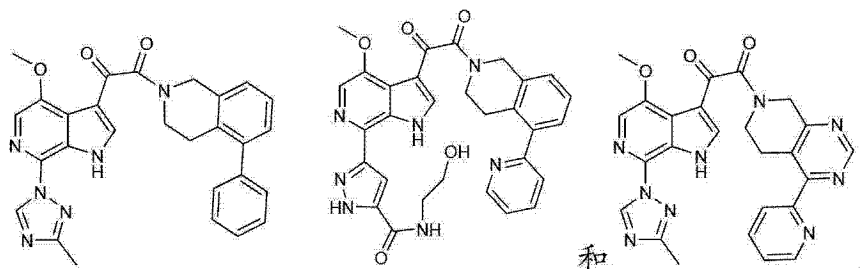
- (a) AIDS 抗病毒剂;
- (b) 抗感染剂;
- (c) 免疫调节剂;和
- (d) 其它 HIV 侵入抑制剂。

16. 权利要求 1 中要求的式 I 化合物在制备用于治疗感染有 HIV 病毒的哺乳动物的药

物中的用途。

17. 权利要求 16 的用途,其中所述药物与抗病毒有效量的 AIDS 治疗剂组合,所述 AIDS 治疗剂选自 AIDS 抗病毒剂;抗感染剂;免疫调节剂;和其它 HIV 侵入抑制剂。

18. 化合物,包括其药用盐,所述化合物选自:



19. 一种药物组合物,其包含抗病毒有效量的一种或者多种如在权利要求 18 中要求的化合物,以及一种或者多种药用载体或赋形剂。

20. 权利要求 19 的药物组合物,其用于治疗 HIV 感染,该药物组合物还包含抗病毒有效量的 AIDS 治疗剂,所述治疗剂选自:

- (a) AIDS 抗病毒剂;
- (b) 抗感染剂;
- (c) 免疫调节剂;和
- (d) 其它 HIV 侵入抑制剂。

作为 HIV 附着抑制剂的二酮哌啶衍生物

技术领域

[0001] 本发明提供了具有药物和生物作用的性质的化合物、它们的药物组合物以及使用方法。具体地,本发明涉及具有独特抗病毒活性的二酮哌啶衍生物。更具体地,本发明涉及有效用于治疗 HIV 和 AIDS 的化合物。

背景技术

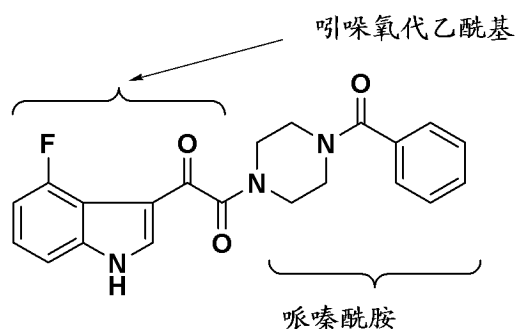
[0002] HIV-1(人免疫缺陷病毒-1(human immunodeficiency virus-1))感染仍然是一个主要的医学问题,在 2007 年末在世界范围内估计有 4500 万人感染。HIV 和 AIDS(获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome))案例的数量剧增。2005 年,报道有约 500 万新感染患者,且 310 万人死于 AIDS。目前用于治疗 HIV 的有效药物包括核苷逆转录酶(RT)抑制剂或者批准的单一丸剂组合:齐多夫定(或者 AZT 或者 Retrovir®)、去羟肌苷(或者 VIDEX®)、司他夫定(或者 ZERIT®)、拉米夫定(或者 3TC 或者 EPIVIR®)、扎西他滨(或者 DDC 或者 HIVID®)、琥珀酸阿巴卡韦(或者 Ziagen®)、富马酸泰诺福韦酯(Tenofovir Disoproxil Fumarate Salt)(或者 Viread®)、恩曲他滨(或者 FTC- Emtriva®)、COMBIVIR®(含有 3TC 和 AZT)、Trizivir®(含有阿巴卡韦、拉米夫定和齐多夫定)、Epzicom(含有阿巴卡韦和拉米夫定)、Truvada®(含有 Viread®和 Emtriva®);非核苷逆转录酶抑制剂:奈韦拉平(或者 VIRAMUNE®)、地拉韦啶(或者 RESCRIPTOR®)、依曲韦林和依法韦仑(或者 SUSTIVA®)、Atripla(Truvada® + SUSTIVA®),和拟肽蛋白酶抑制剂(peptidomimetic protease inhibitor)或者批准的制剂:沙奎那韦、茚地那韦、利托那韦、那非那韦、安泼那韦、洛匹那韦、Kaletra®(洛匹那韦和利托那韦)、阿扎那韦(Reyataz®)、地瑞那韦和替拉那韦,以及整合酶抑制剂雷特格韦和侵入抑制剂恩夫韦地(Fuzeon®或者 T-20)和马拉维若(Selzentry)。

[0003] 如果单独使用,这些药物中的每个仅可短暂地抑制病毒复制。然而,当组合使用时,这些药物对病毒血症和疾病进展具有意义深远的作用。事实上,作为组合疗法的广泛应用的结果,最近已有文件证实在 AIDS 患者中的死亡率的显著减少。然而,尽管有这些重大的结果,30 至 50% 的患者最终在组合药物治疗中治疗失败。对敏感病毒的不完全抑制可解释为药物效能不足、不顺应、有限的组织穿透力和在一些细胞类型中的药物特异性限制(例如,大多数核苷类似物不能在静止细胞中磷酸化)。此外,当存在亚适药物浓度时,与突变的频繁并入组合的 HIV-1 的高复制率和快速翻转导致出现耐药变异体和治疗失败。因此,需要表现有独特的耐药性结构和良好药动学以及安全分布的新颖的抗 HIV 剂以提供更多的治疗选择。改善的 HIV 融合抑制剂和 HIV 进入复合受体拮抗剂为新类别的抗 HIV 剂的两个实例,其正在进一步经众多研究者研究。

[0004] HIV 附着抑制剂(HIV attachment inhibitor)为抗病毒化合物的新颖的亚类,其与 HIV 表面糖蛋白 gp120 结合,并干扰表面蛋白 gp120 和宿主细胞受体 CD4 之间的相互作用。因此,它们阻止 HIV 附着于人 CD4T 细胞上,并阻断在 HIV 生存周期的第一阶段中的 HIV

复制。HIV 附着抑制剂的性质已经改善以致力于得到作为抗病毒剂的具有最大效用和效能的化合物。已经披露了描述有代表性的 BMS-705 的如下显示的吲哚结构的公开（抗病毒吲哚氧代乙酰基哌嗪衍生物）。

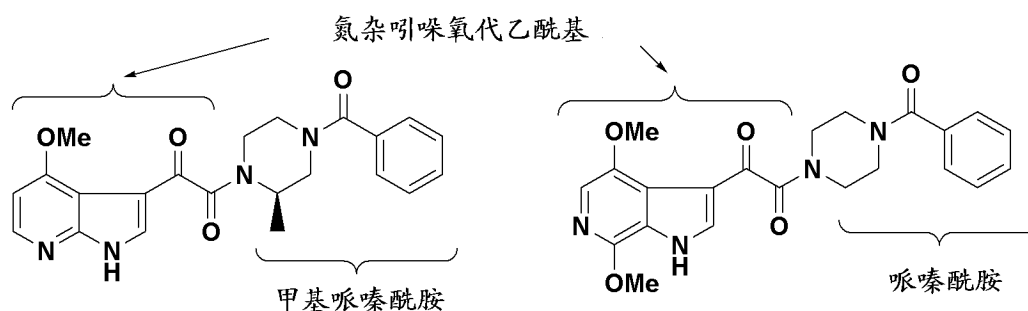
[0005]



BMS-705

[0006] 其它两个化合物是指在文献中的 BMS-806 和 BMS-043, 其已经在学术和专利领域中有述：

[0007]



BMS-806

BMS-043

[0008] 在人临床试验中对它们的性质的某种描述已经在文献中披露。

[0009] 应该注意的是在所有三种这些结构中, 存在哌嗪酰胺（在这些三种结构中, 哌嗪苯基酰胺）且该基团直接与氧代乙酰基部分连接。氧代乙酰基在 BMS-705 中的 4- 氟吲哚的 3 位连接且连接至在 BMS-806 和 BMS-043 中的经取代的氮杂吲哚的 3 位上。

[0010] 为致力于得到改善的抗 HIV 化合物, 最近的公开部分描述了在吲哚和氮杂吲哚上的经修饰的取代结构。这些努力的实例包括：(1) 新颖的经取代的吲哚氧代乙酰基哌嗪衍生物, (2) 经取代的哌嗪基氧代乙酰基吲哚衍生物, 和 (3) 经取代的氮杂吲哚氧代乙酰哌嗪衍生物。

[0011] 这些基团被其它杂芳烃或者经取代的杂芳烃或者二环烃置换也显示为可行的。实例包括：(1) 吲哚、氮杂吲哚和相关的杂环酰氨基哌嗪衍生物；(2) 二环 4.4.0 抗病毒衍生物；和 (3) 二氮杂吲哚衍生物。

[0012] 所述分子的哌嗪酰胺部分的一些置换的选择也已经在本领域中有述, 这些实例包括 (1) 一些哌啶烯烃；(2) 一些吡咯烷酰胺；(3) 一些 N- 芳基或者杂芳基哌嗪；(4) 一些哌嗪基脒；和 (5) 一些含有咪啉的化合物。

[0013] 制备该类化合物的前药的方法在 Prodrugs of Piperazine and Substituted Piperidine Antiviral Agents (Ueda 等, 美国非临时申请 11/066, 745, 2005 年 2 月 25 日提交或者美国公开 2005/0209246A1 或者 WO 2005/090367 A1) 中披露。

[0014] 公开的 PCT 专利申请 W02003103607A1 (2003 年 6 月 11 日) 披露了用于测定一些 HIV 抑制剂的测定。

[0015] 几个公开的专利申请描述了哌嗪苯甲酰胺抑制剂的组合研究, 例如美国公开 2005/0215543 (W0 2005/102328A1)、美国公开 2005/0215544 (W02005/102391A1) 和美国公开 2005/0215545 (W0 2005/102392A2)。

[0016] 对在该类附着抑制剂中的新颖的化合物的公开 (Wang, J. 等, Org. Biol. Chem., 3 : 1781-1786 (2005).) 和对一些较不紧密相关的化合物的专利申请已出现在 2005 年 2 月 24 日公开的 W0 2005/016344 中。

[0017] 公开的专利申请 W0 2005/016344 和 W0 2005/121094 也描述了作为 HIV 抑制剂的哌嗪衍生物。在 HIV 附着区域的其它参考文献包括美国公开 2007/0155702、2007/0078141 和 2007/0287712、W0 2007/103456, 以及美国专利 7, 348, 337 和 7, 354, 924。文献参考为 J. Med. Chem., 50 : 6535 (2007)。

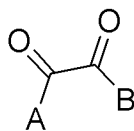
[0018] 因此在本领域中需要的是新颖的 HIV 附着抑制剂化合物及其组合物, 其有效地抗 HIV 感染。在前述参考文献中描述的化合物与在本申请下文描述的化合物在结构上不同。

发明内容

[0019] 本发明提供了下述式 I 化合物、其药用盐和 / 或者其溶剂化物 (例如水合物)、它们的药物制剂以及它们在患有或者易感于病毒诸如 HIV 的患者中的用途。式 I 化合物、它们的药用盐和 / 或者溶剂化物为有效的抗病毒剂, 特别是作为 HIV 抑制剂。它们有效用于治疗 HIV 和 AIDS。

[0020] 本发明的一个实施方案涉及式 I 化合物, 包括其药用盐 :

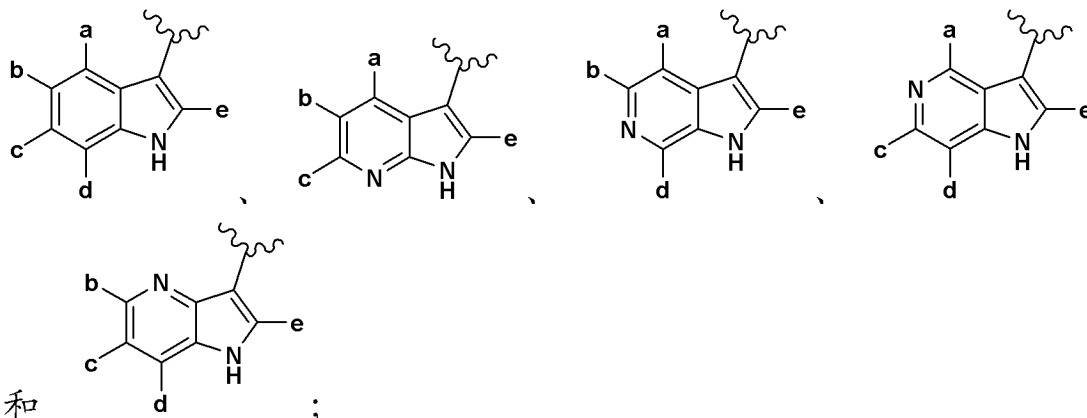
[0021]



I

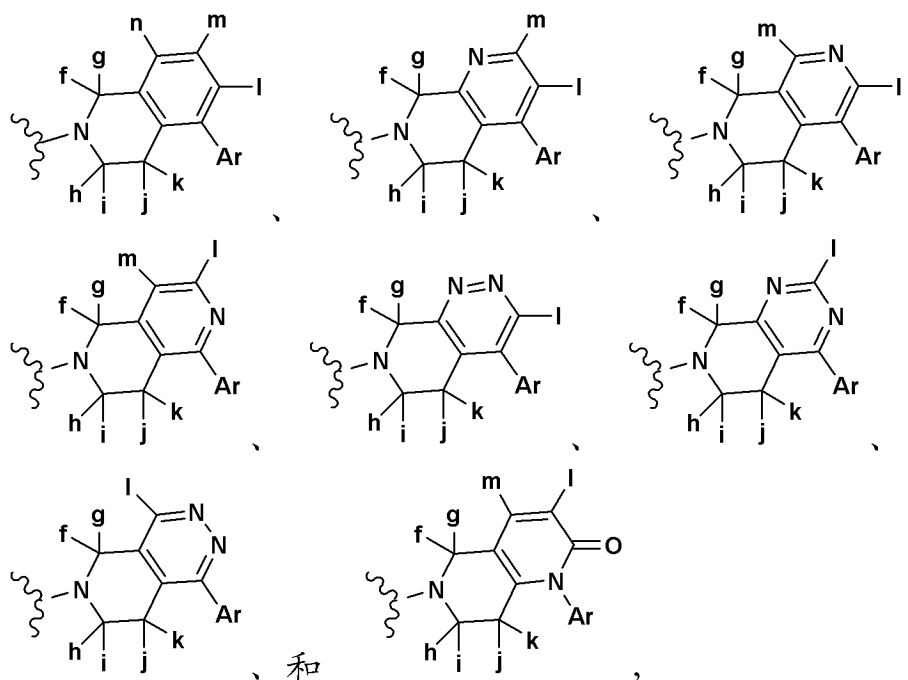
[0022] 其中 A 选自 :

[0023]



[0024] 其中 B 选自 :

[0025]



[0026] 并且, 其中

[0027] a 选自 H、卤素和甲氧基;

[0028] b 和 c 选自 H 和卤素;

[0029] d 选自 H、卤素、甲氧基和基团 C;

[0030] e 为 H;

[0031] f 和 g 选自 H、(C₁-C₄) 烷基和 (C₃-C₆) 环烷基, 且其中所述烷基或者环烷基任选取代有选自下述的一至三个取代基: F、OH、OR、NR₁R₂、COOR 和 CONR₁R₂;

[0032] 且其中 f 和 g 可经碳、氧、氮或者硫原子连接以形成环;

[0033] h 和 i 选自 H、(C₁-C₄) 烷基和 (C₃-C₆) 环烷基, 其中所述烷基或者环烷基任选取代有选自下述的一至三个取代基: F、OH、OR、NR₁R₂、COOR 和 CONR₁R₂;

[0034] 且其中 h 和 i 可经碳、氧、氮或者硫原子连接以形成环;

[0035] j 和 k 选自 H、F、(C₁-C₄) 烷基和 (C₃-C₆) 环烷基, 且其中所述烷基或者环烷基任选取代有选自下述的一至三个取代基: F、OH、OR、NR₁R₂、COOR 和 CONR₁R₂;

[0036] 且其中 j 和 k 可经碳、氧、氮或者硫原子连接以形成环;

[0037] 此外, 其中 j+k 为与环连接的 = 0;

[0038] l、m 和 n 选自 H、OH、CN、(C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基、OR、卤素 (仅与碳连接)、NR₁R₂、COOR、CONR₁R₂ 和基团 D, 所述 (C₁-C₄) 烷基任选取代有选自下述的一至三个取代基: F、OH、OR、NR₁R₂、COOR、CONR₁R₂, 所述 (C₃-C₆) 环烷基任选取代有选自下述的一至三个取代基: F、OH、OR、NR₁R₂、COOR、CONR₁R₂;

[0039] Ar 选自苯基和杂芳基; 其中所述苯基和杂芳基独立任选取代有一至三个相同或者不同的卤素或者选自基团 E 的一至三个相同或者不同的取代基; 杂芳基选自吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、四唑基和三唑基;

[0040] 基团 C 选自 COOR、CONR₁R₂ 和基团 D;

[0041] 基团 D 选自苯基和杂芳基; 其中所述苯基和杂芳基独立任选取代有一至三个相同

或者不同的卤素或者选自基团 E 的一至三个相同或者不同的取代基；杂芳基选自吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、四唑基和三唑基；

[0042] 基团 E 选自 OH、OR、CN、COOR、CONR₁R₂、(C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基，且其中所述烷基或者环烷基任选取代有选自下述的一至三个取代基：F、OH、OR、NR₁R₂、COOR 和 CONR₁R₂；

[0043] R、R₁ 和 R₂ 独立为 H、(C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基；且其中 R₁ 和 R₂ 可经碳、氧、氮或者硫原子连接以形成环。

[0044] 本发明的另一个实施方案涉及治疗感染有病毒（特别是其中所述病毒为 HIV）的哺乳动物的方法，其包括对所述哺乳动物给予抗病毒有效量的上述式 I 化合物和一种或者多种药用载体、赋形剂或者稀释剂。任选地，式 I 化合物可与抗病毒有效量的 AIDS 治疗剂组合给予，所述 AIDS 治疗剂选自：(a) AIDS 抗病毒剂；(b) 抗感染剂；(c) 免疫调节剂；和 (d) 其它 HIV 侵入抑制剂。

[0045] 本发明的另一个实施方案为药物组合物，其包含抗病毒有效量的式 I 化合物和一种或者多种药用载体、赋形剂、稀释剂以及任选的抗病毒有效量的 AIDS 治疗剂，所述 AIDS 治疗剂选自：(a) AIDS 抗病毒剂；(b) 抗感染剂；(c) 免疫调节剂；和 (d) 其它 HIV 侵入抑制剂。

[0046] 本发明的另一个实施方案提供了一种或者多种制备式 I 化合物的方法。

[0047] 本发明涉及这些以及其它在下文描述的重要的目标。

具体实施方式

[0048] 由于本发明的化合物可具有不对称中心且因此出现非对映异构体和对映异构体的混合物，所以本发明包括式 I 化合物的单独的非对映异构体形式和对映异构体形式，也包括它们的混合物。

[0049] 定义

[0050] 除非在本申请的其它地方另作特别阐述，本申请可使用一种或者多种下述术语，且这些术语应具有下述意义：

[0051] 如在本申请和权利要求中使用的术语“C₁₋₆ 烷基”（除非另作说明）表示直链或者支链的烷基，诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等。

[0052] “C₁-C₄ 氟烷基”是指 F 取代的 C₁-C₄ 烷基，其中至少一个 H 原子取代有 F 原子，且每个 H 原子可独立被 F 原子取代；

[0053] “卤素”是指氟、氯、溴或者碘。

[0054] “芳基”或者“Ar”基团是指具有完全共轭的 π 电子系统的所有碳单环或者稠合环多环（即共享相邻的碳原子对的环）基团。芳基的非限制性实例为苯基、萘基和蒽基。芳基可为取代的或者未取代的。当取代时，取代基优选为选自下述的一种或者多种：烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、烷氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、杂脂环氧基、巯基、硫代芳基氧基、硫代杂芳基氧基、硫代杂脂环氧基、氰基、卤素、硝基、羰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、C-羧基、O-羧基、亚硫酰基、磺酰基、亚磺酰氨基、三卤代甲基、脲基、氨基和 -NR^xR^y，其中 R^x 和 R^y 独立选自氢、烷基、环烷基、芳基、羰基、C-羧基、磺酰基、三卤代甲基以及合并的五元或者六元杂脂环。

[0055] 如在本申请使用,“杂芳基”是指在环中具有选自氮、氧和硫的一个或者多个原子且还具有完全共轭的 π 电子系统的单环或者稠合环(即共享相邻的原子对的环)基团。除非另作说明,杂芳基可在杂芳基中的碳或者氮原子连接。应该注意的是术语杂芳基意在涵盖母体杂芳基的 N-氧化物,如果所述 N-氧化物在本领域中已知为化学上可行的。杂芳基的非限制性实例为呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、噻唑基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、苯并噻唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡咯基、吡喃基、四氢吡喃基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、嘌呤基、咪唑基、苯丙咪唑基、苯并咪唑基、吡嗪基、二嗪基、吡嗪基、三嗪基、四嗪基和四唑基。当取代时,取代基优选为选自下述的一种或者多种:烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、烷氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、杂脂环氧基、硫代烷氧基、巯基、硫代芳基氧基、硫代杂芳基氧基、硫代杂脂环氧基、氰基、卤素、硝基、羰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、C-羧基、O-羧基、亚硫酰基、磺酰基、亚磺酰氨基、三卤代甲基、脲基、氨基和 $-NR^xR^y$, 其中 R^x 和 R^y 如上定义。

[0056] 如在本申请使用,“杂脂环基”是指在环中具有选自氮、氧和硫的一个或者多个原子的单环或者稠合环基团。环选自那些提供化学键的稳定排列的环且不意在涵盖可能不存在的系统。该环也可具有一个或者多个双键。然而,该环不具有完全共轭的 π 电子系统。杂脂环基的非限制性实例为氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基、咪唑啉基、噻唑啉基、3-吡咯烷-1-基、吗啉基、硫吗啉基和四氢吡喃基。当取代时,取代基优选为选自下述的一种或者多种:烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、烷氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、杂脂环氧基、巯基、硫代烷氧基、硫代芳基氧基、硫代杂芳基氧基、硫代杂脂环氧基、氰基、卤素、硝基、羰基、硫代羰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、C-硫代酰氨基、N-酰氨基、C-羧基、O-羧基、亚硫酰基、磺酰基、亚磺酰氨基、三卤代甲基亚磺酰氨基、三卤代甲磺酰基、甲硅烷基、胍基、脲基、脲基、膦酰基、氨基和 $-NR^xR^y$, 其中 R^x 和 R^y 如上定义。

[0057] “烷基”是指包括直链和支链基团的饱和的脂肪族烃基。优选地,烷基具有 1 至 20 个碳原子(任意数值范围;例如,在本申请所述的“1-20”表示这样的基团,在此情况下烷基可含有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子等直至包括 20 个碳原子)。更优选地,其为具有 1 至 10 个碳原子的中等大小的烷基。最优选地,其为具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基。烷基可为取代的或者未取代的。当取代时,取代基优选为独立选自下述的一种或者多种:三卤代烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、烷氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、杂脂环氧基、巯基、硫代烷氧基、硫代芳基氧基、硫代杂芳基氧基、硫代杂脂环氧基、氰基、卤素、硝基、羰基、硫代羰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、C-硫代酰氨基、N-酰氨基、C-羧基、O-羧基、亚硫酰基、磺酰基、亚磺酰氨基、三卤代甲基亚磺酰氨基、三卤代甲磺酰基以及合并的五元或者六元杂脂环。

[0058] “环烷基”是指所有碳单环或者稠合环(即共享相邻的碳原子对的环)基团,其中一个或者多个环不具有完全共轭的 π 电子系统。环烷基的非限制性实例为环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环庚烯基和金刚烷基。环烷基可为取代的或者未取代的。当取代时,取代基优选为独立选自下述的一种或者多种:烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、烷氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、杂脂环氧基、巯基、硫代烷氧基、硫代

芳基氧基、硫代杂芳基氧基、硫代杂脂环氧基、氰基、卤素、硝基、羰基、硫代羰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、C-硫代酰氨基、N-酰氨基、C-羧基、O-羧基、亚硫酰基、磺酰基、亚磺酰氨基、三卤代甲基亚磺酰氨基、三卤代甲磺酰基、甲硅烷基、胍基、胍基、脒基、脒基、脒基、氨基和 $-NR^xR^y$ ，其中 R^x 和 R^y 如上定义。

[0059] “烯基”是指具有至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键的如上定义的烷基。

[0060] “炔基”是指具有至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键的如上定义的烷基。

[0061] “羟基”是指 $-OH$ 基团。

[0062] “烷氧基”是指如上定义的 $-O-$ 烷基和 $-O-$ 环烷基。

[0063] “芳基氧基”是指如上定义的 $-O-$ 芳基和 $-O-$ 杂芳基。

[0064] “杂芳基氧基”是指杂芳基 $-O-$ 基团，其中杂芳基如上定义。

[0065] “杂脂环氧基”是指杂脂环基 $-O-$ 基团，其中杂脂环基如上定义。

[0066] “巯基”是指 $-SH$ 基团。

[0067] “硫代烷氧基”是指如上定义的 $-S-$ 烷基和 $-S-$ 环烷基。

[0068] “硫代芳基氧基”是指如上定义的 $-S-$ 芳基和 $-S-$ 杂芳基。

[0069] “硫代杂芳基氧基”是指杂芳基 $-S-$ 基团，其中杂芳基如上定义。

[0070] “硫代杂脂环氧基”是指杂脂环基 $-S-$ 基团，其中杂脂环基如上定义。

[0071] “羰基”是指 $-C(=O)-R$ 基团，其中 R 选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基（经环碳键合）和杂脂环基（经环碳键合），其各自如上定义。

[0072] “醛”是指羰基，其中 R 为氢。

[0073] “硫代羰基”是指 $-C(=S)-R$ 基团，其中 R 如上定义。

[0074] “酮”是指 $-CC(=O)C-$ 基团，其中在 $C=O$ 的一侧或者两侧的碳可为烷基、环烷基、芳基、杂芳基的碳、或者杂脂环基的碳。

[0075] “三卤代甲基羰基”是指 $Z_3CC(=O)-$ 基团，其中所述 Z 为卤素。

[0076] “C-羧基”是指 $-C(=O)O-R$ 基团，其中 R 如上定义。

[0077] “O-羧基”是指 $R-C(=O)O-$ 基团，其中 R 如上定义。

[0078] “羧酸”基团是指 C-羧基，其中 R 为氢。

[0079] “三卤代甲基”是指 $-CZ_3$ 基团，其中 Z 为如上定义的卤素。

[0080] “三卤代甲磺酰基”是指 $Z_3CS(=O)_2-$ 基团，其中 Z 如上定义。

[0081] “三卤代甲基亚磺酰氨基”是指 $Z_3CS(=O)_2NR^x-$ 基团，其中 Z 如上定义且 R^x 为 H 或者 (C_{1-6}) 烷基。

[0082] “亚硫酰基”是指 $-S(=O)-R$ 基团，其中 R 为 (C_{1-6}) 烷基。

[0083] “磺酰基”是指 $-S(=O)_2R$ 基团，其中 R 为 (C_{1-6}) 烷基。

[0084] “S-亚磺酰氨基”是指 $-S(=O)_2NR^xR^y$ 基团，其中 R^x 和 R^y 独立为 H 或者 (C_{1-6}) 烷基。

[0085] “N-亚磺酰氨基”是指 $R^xS(=O)_2NR^y-$ 基团，其中 R^x 为 H 或者 (C_{1-6}) 烷基。

[0086] “O-氨基甲酰基”是指 $-OC(=O)NR^xR^y$ 基团，其中 R^x 和 R^y 独立为 H 或者 (C_{1-6}) 烷基。

[0087] “N-氨基甲酰基”是指 $R^xOC(=O)NR^y$ 基团，其中 R^x 和 R^y 独立为 H 或者 (C_{1-6}) 烷基。

[0088] “O-硫代氨基甲酰基”是指 $-OC(=S)NR^xR^y$ 基团，其中 R^x 和 R^y 独立为 H 或者 (C_{1-6})

烷基。

[0089] “N-硫代氨基甲酰基”是指 $R^xOC(=S)NR^y-$ 基团, 其中 R^x 和 R^y 独立为 H 或者 (C_{1-6}) 烷基。

[0090] “氨基”是指 $-NH_2$ 基团。

[0091] “C-酰氨基”是指 $-C(=O)NR^xR^y$ 基团, 其中 R^x 和 R^y 独立为 H 或者 (C_{1-6}) 烷基。

[0092] “C-硫代酰氨基”是指 $-C(=S)NR^xR^y$ 基团, 其中 R^x 和 R^y 独立为 H 或者 (C_{1-6}) 烷基。

[0093] “N-酰氨基”是指 $R^xC(=O)NR^y-$ 基团, 其中 R^x 和 R^y 独立为 H 或者 (C_{1-6}) 烷基。

[0094] “脲基”是指 $-NR^xC(=O)NR^yR^{y2}$ 基团, 其中 R^x 、 R^y 和 R^{y2} 独立为 H 或者 (C_{1-6}) 烷基。

[0095] “胍基”是指 $-R^xNC(=N)NR^yR^{y2}$ 基团, 其中 R^x 、 R^y 和 R^{y2} 独立为 H 或者 (C_{1-6}) 烷基。

[0096] “脒基”是指 $R^xR^yNC(=N)-$ 基团, 其中 R^x 和 R^y 独立为 H 或者 (C_{1-6}) 烷基。

[0097] “氰基”是指 $-CN$ 基团。

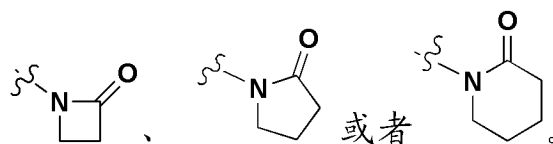
[0098] “甲硅烷基”是指 $-Si(R'')_3$, 其中 R'' 为 (C_{1-6}) 烷基或者苯基。

[0099] “膦酰基”是指 $P(=O)(OR^x)_2$, 其中 R^x 为 (C_{1-6}) 烷基。

[0100] “胼基”是指 $-NR^xNR^yR^{y2}$ 基团, 其中 R^x 、 R^y 和 R^{y2} 独立为 H 或者 (C_{1-6}) 烷基。

[0101] “4、5 或者 6 元环环状 N-内酰胺”是指

[0102]



[0103] 任意两个邻近的 R 基团可结合以形成与最初含有那些 R 基团的环稠合的额外的芳基、环烷基、杂芳基或者杂环。

[0104] 在本领域中已知的是在杂芳基系统中的氮原子可“参与杂芳基环双键中”, 且其是指在包含五元环杂芳基的两个互变异构体结构中双键的形式。这描述了氮原子是否可如本领域的化学家所理解的进行取代。本发明的公开和权利要求是基于已知的化学键合的一般原则。可理解的是权利要求不涵盖基于文献已知为不稳定的或者不能存在的结构。

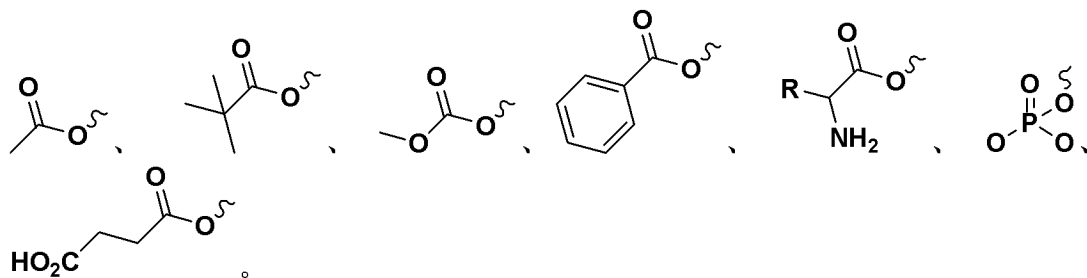
[0105] 本申请披露的化合物的药用盐和前药在本公开的范围。如在本申请和权利要求中使用的术语“药用盐”意在包括无毒的碱加成盐。适当的盐包括那些衍生自有机酸和无机酸的盐, 所述的酸的非限制性实例有盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、甲磺酸、乙酸、酒石酸、乳酸、亚磺酸、枸橼酸、马来酸、富马酸、山梨酸、乌头酸、水杨酸、酞酸等。如在本申请使用的术语“药用盐”也包括抗衡离子 (诸如铵) 与酸性基团的盐 (诸如羧酸盐), 碱金属盐 (具体是钠盐或者钾盐), 碱土金属盐 (具体是钙盐或者镁盐), 以及与适当的有机碱 (诸如低级烷基胺 (甲基胺、乙基胺、环己基胺等) 或者取代的低级烷基胺 (例如羟基取代的烷基胺诸如二乙醇胺、三乙醇胺或者三 (羟基甲基)-氨基甲烷)), 或者与诸如哌啶或者吗啉的碱) 的盐。

[0106] 如上所述, 本发明的化合物也包括“前药”。如在本申请使用的术语“前药”涵盖术语“前药酯”和术语“前药醚”。如在本申请使用的术语“前药酯”包括如下形成的酯和碳酸酯: 使用本领域技术人员已知的方法将式 I 化合物的一个或者多个羟基与烷基、烷氧基或者芳基取代的酰化剂或者磷酸化剂反应以产生乙酸酯、特戊酸酯、甲基碳酸酯、苯甲酸酯、氨基酸酯、磷酸酯、半酸酯诸如丙二酸酯、琥珀酸酯或者戊二酸酯等。在一些实施方案中, 氨

基酸酯可为特别优选的。

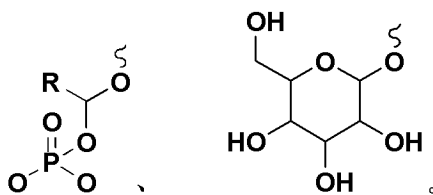
[0107] 所述前药酯的实例包括

[0108]



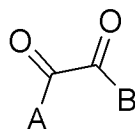
[0109] 术语“前药醚”包括磷酸缩醛和 O-葡萄糖苷。所述前药醚的代表性实例包括

[0110]



[0111] 如上所阐述,本发明涉及式 I 化合物,包括其药用盐:

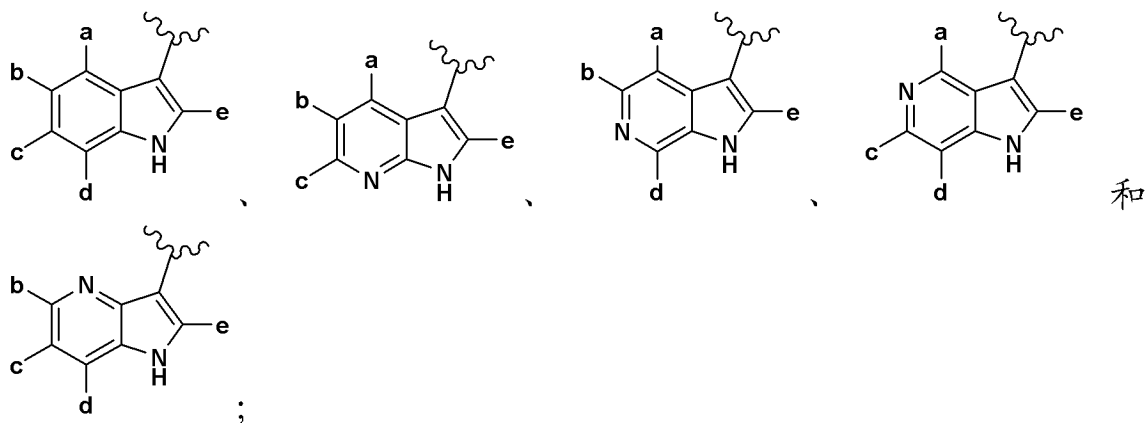
[0112]



I

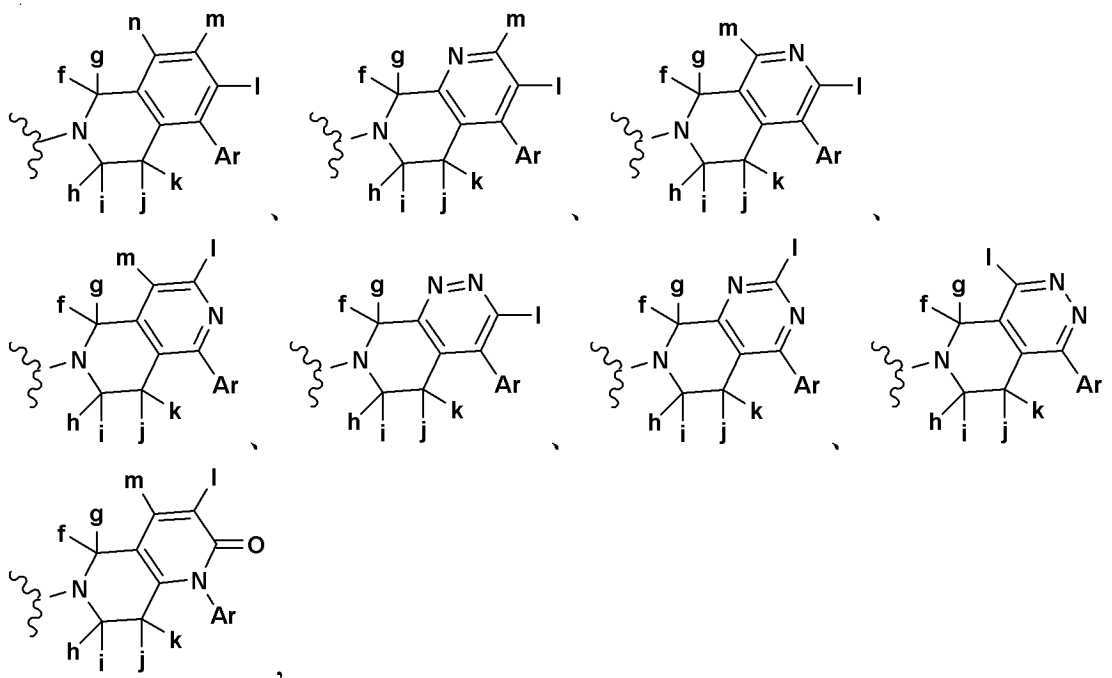
[0113] 其中 A 选自:

[0114]



[0115] 其中 B 选自:

[0116]



[0117] 并且,其中

[0118] a 选自 H、卤素和甲氧基;

[0119] b 和 c 选自 H 和卤素;

[0120] d 选自 H、卤素、甲氧基和基团 C;

[0121] e 为 H;

[0122] f 和 g 选自 H、(C₁-C₄) 烷基和 (C₃-C₆) 环烷基,且其中所述烷基或者环烷基任选取代有选自下述的一至三个取代基:F、OH、OR、NR₁R₂、COOR 和 CONR₁R₂;

[0123] 且其中 f 和 g 可经碳、氧、氮或者硫原子连接以形成环;

[0124] h 和 i 选自 H、(C₁-C₄) 烷基和 (C₃-C₆) 环烷基,其中所述烷基或者环烷基任选取代有选自下述的一至三个取代基:F、OH、OR、NR₁R₂、COOR 和 CONR₁R₂;

[0125] 且其中 h 和 i 可经碳、氧、氮或者硫原子连接以形成环;

[0126] j 和 k 选自 H、F、(C₁-C₄) 烷基和 (C₃-C₆) 环烷基,且其中所述烷基或者环烷基任选取代有选自下述的一至三个取代基:F、OH、OR、NR₁R₂、COOR 和 CONR₁R₂;

[0127] 且其中 j 和 k 可经碳、氧、氮或者硫原子连接以形成环;

[0128] 此外,其中 j+k 为与环连接的=0;

[0129] l、m 和 n 选自 H、OH、CN、(C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基、OR、卤素(仅与碳连接)、NR₁R₂、COOR、CONR₁R₂ 和基团 D,所述(C₁-C₄) 烷基任选取代有选自下述的一至三个取代基:F、OH、OR、NR₁R₂、COOR、CONR₁R₂,所述(C₃-C₆) 环烷基任选取代有选自下述的一至三个取代基:F、OH、OR、NR₁R₂、COOR、CONR₁R₂;

[0130] Ar 选自苯基和杂芳基;其中所述苯基和杂芳基独立任选取代有一至三个相同或者不同的卤素或者选自基团 E 的一至三个相同或者不同的取代基;杂芳基选自吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、四唑基和三唑基;

[0131] 基团 C 选自 COOR、CONR₁R₂ 和基团 D;

[0132] 基团 D 选自苯基和杂芳基;其中所述苯基和杂芳基独立任选取代有一至三个相同

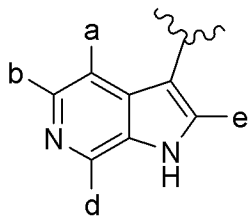
或者不同的卤素或者选自基团 E 的一至三个相同或者不同的取代基；杂芳基选自吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、四唑基和三唑基；

[0133] 基团 E 选自 OH、OR、CN、COOR、CONR₁R₂、(C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基，且其中所述烷基或者环烷基任选取代有选自下述的一至三个取代基：F、OH、OR、NR₁R₂、COOR 和 CONR₁R₂；

[0134] R、R₁ 和 R₂ 独立为 H、(C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基；且其中 R₁ 和 R₂ 可经碳、氧、氮或者硫原子连接以形成环。

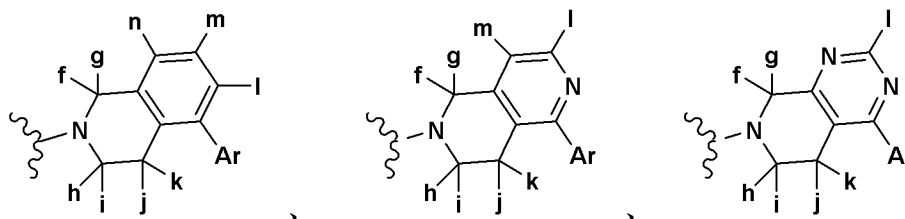
[0135] 更优选的式 I 化合物包括那些化合物，其中 A =

[0136]



[0137] 优选的式 I 化合物也包括那些化合物，其中 B 选自：

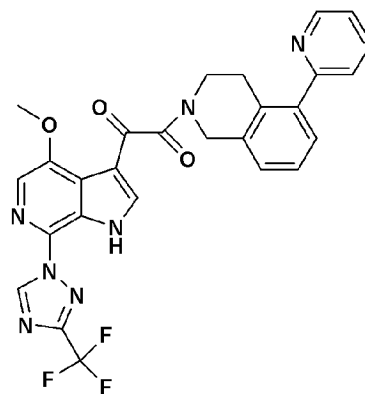
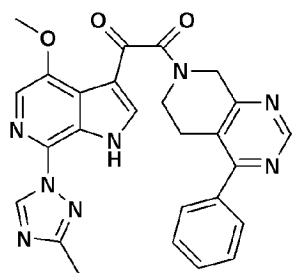
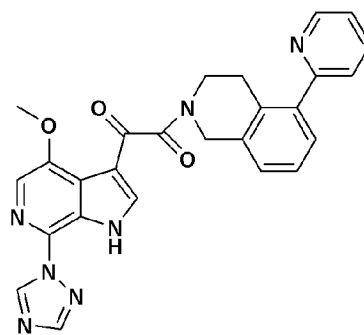
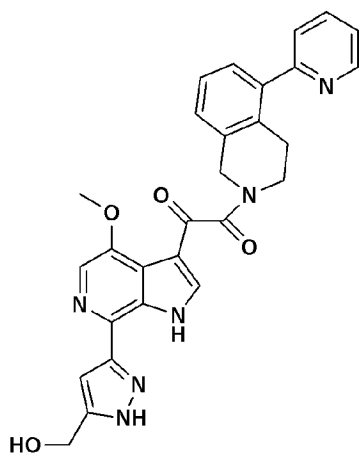
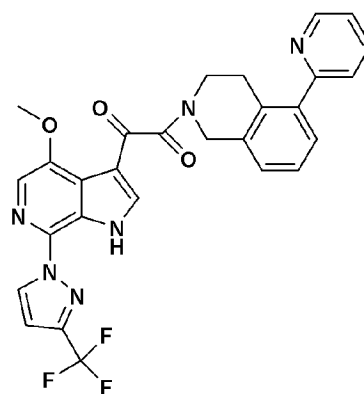
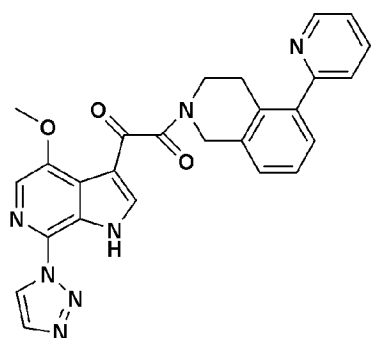
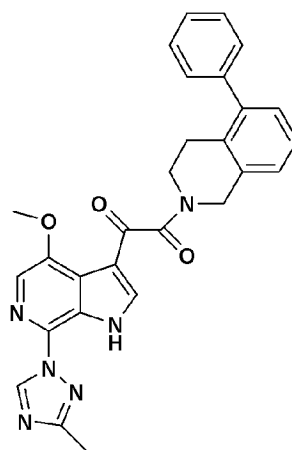
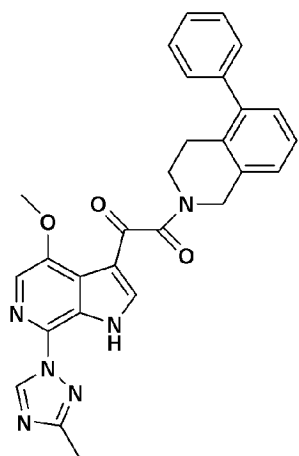
[0138]



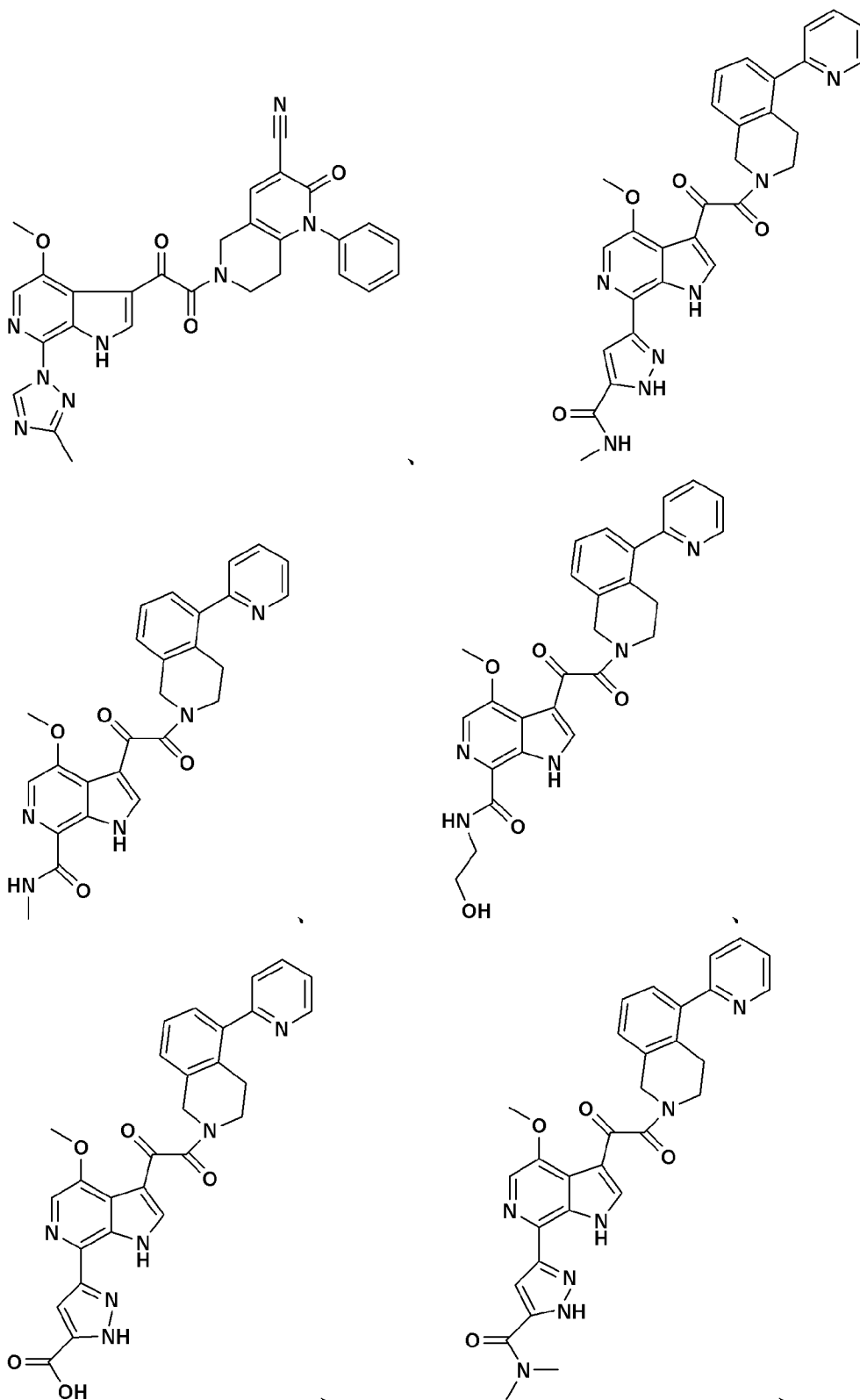
[0139] 在另一个实施方案中，式 I 化合物的 A 和 B 的优选形式如上阐述。

[0140] 作为式 I 的部分的特别优选的本发明的化合物包括下述：

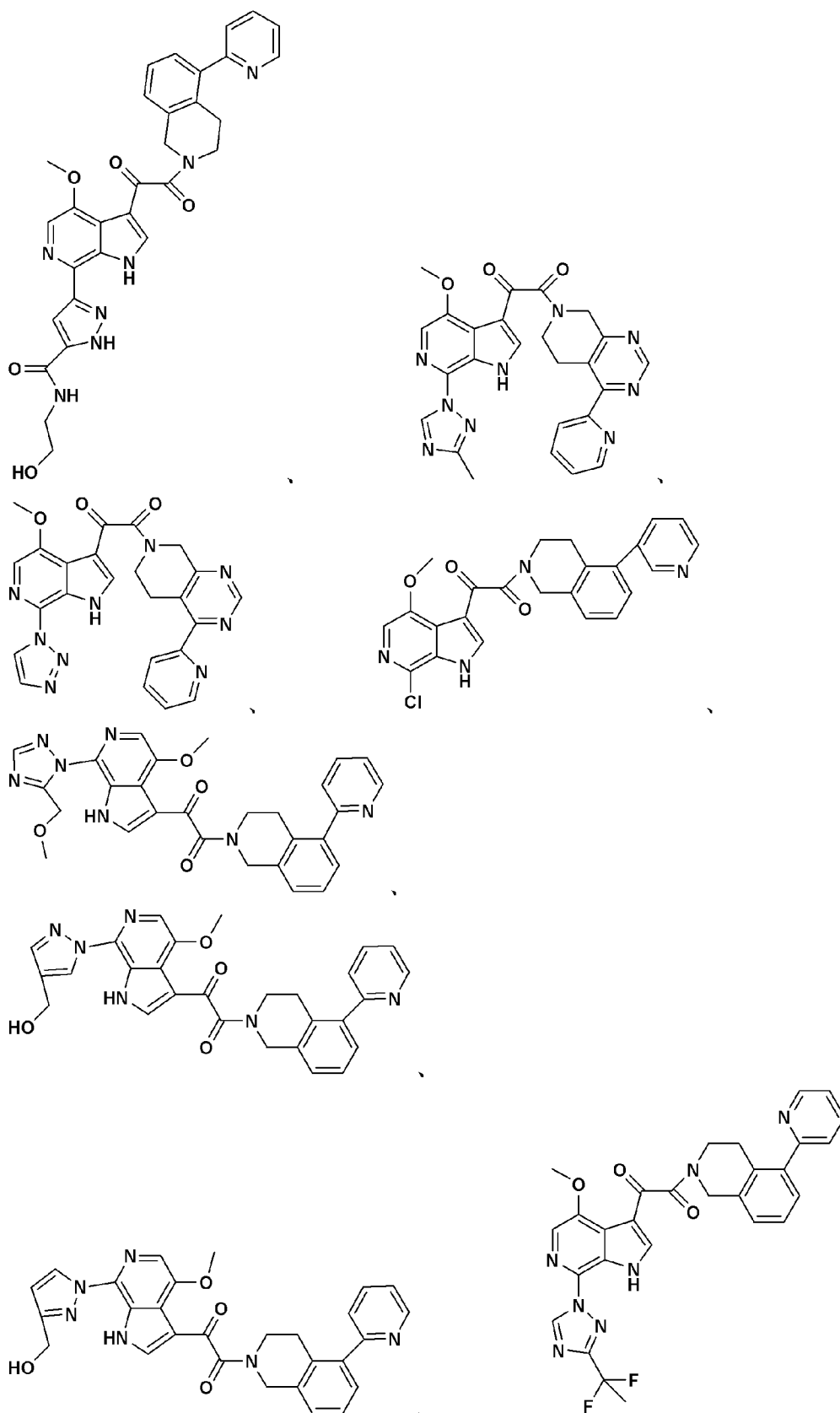
[0141]



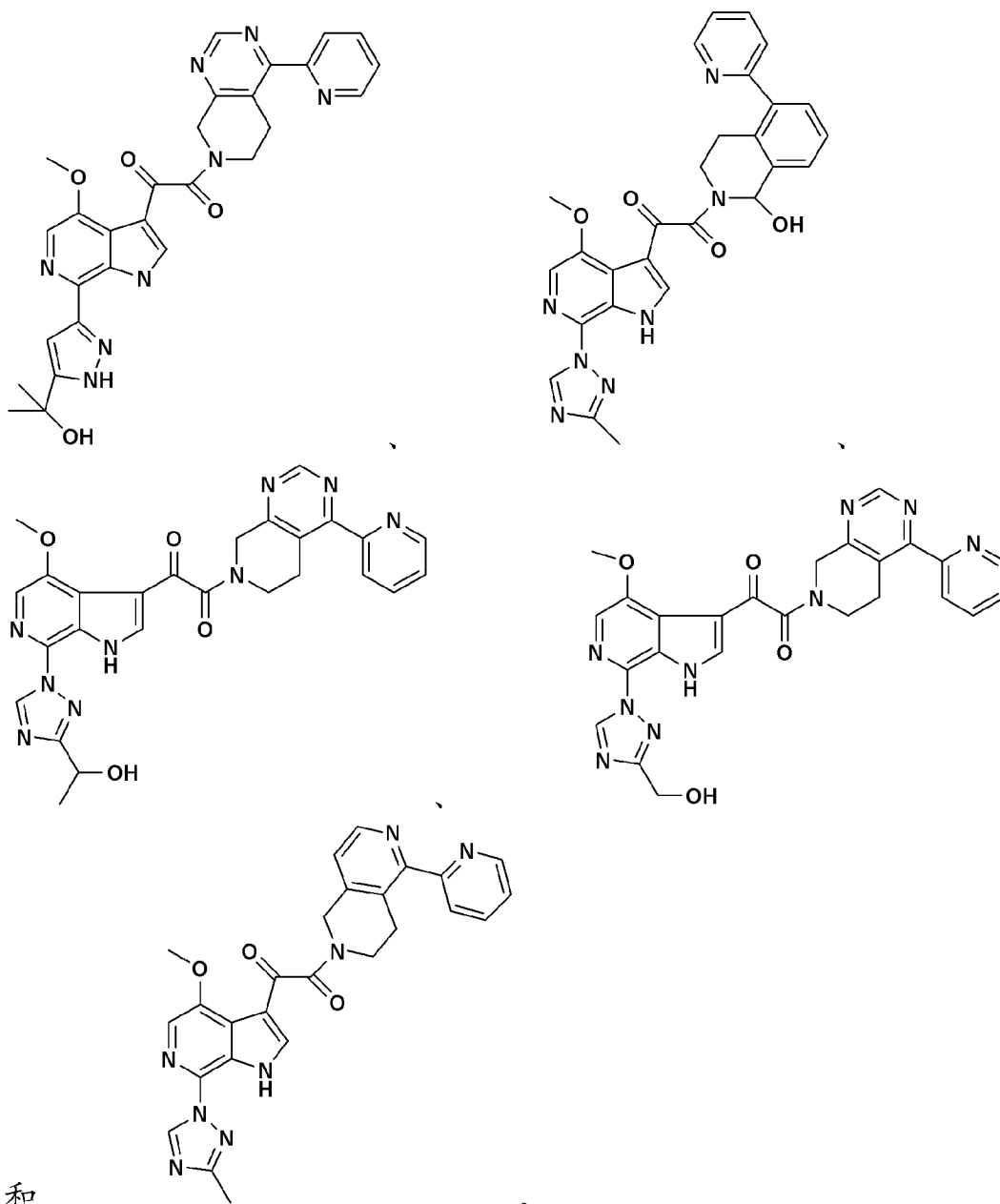
[0142]



[0143]



[0144]



[0145] 根据所有上述的各个实施方案的本发明化合物可如下给药：口服、肠胃外（包括皮下注射、静脉内、肌内、胸骨内注射或者输注技术），通过吸入喷雾或者经直肠和其它方式，以含有技术人员可用的无毒的药用载体、赋形剂和稀释剂的剂量单位制剂的形式给药。也可包括一种或者多种辅料。

[0146] 因此，根据本公开，进一步提供了用于治疗病毒感染诸如 HIV 感染和 AIDS 的治疗方法和药物组合物。所述治疗包括对需要所述治疗的患者给予药物组合物，所述药物组合物含有抗病毒有效量的一种或者多种式 I 化合物以及一种或者多种药用载体、赋形剂或者稀释剂。如本申请使用，术语“抗病毒有效量”表示组合物和方法中每个活性成分的总量足以显示显著的患者益处（即抑制、改善或者治疗急性病症，其特征在于抑制 HIV 感染）。当应用单独的活性成分单独给药时，该术语是指该单独的成分。当应用组合时，该术语是指产生治疗作用各活性成分的总量，无论以组合、连续还是同时给药的形式给药。如在本申请和权利要求中使用的术语“治疗（treat, treating, treatment）”表示预防、改善或者治疗

与 HIV 感染相关的疾病。

[0147] 本发明的药物组合物可为如下形式：口服给药混悬液或者片剂；以及鼻腔喷雾、无菌注射剂，例如无菌注射用水性或者油性混悬液或者栓剂。药用载体、赋形剂或者稀释剂可应用于药物组合物中，并且为在药物制剂领域中使用的那些。

[0148] 当作为混悬液口服给药时，这些组合物根据在药物组合物领域中已知的典型技术制备，且可含有用于递送填料的微晶纤维素、作为助悬剂的海藻酸或者海藻酸钠、作为粘度强化剂的甲基纤维素、以及本领域已知的增甜剂 / 调味剂。作为立即释放的片剂，这些组合物可含有微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁和乳糖和 / 或者本领域已知的其它赋形剂、粘合剂、填充剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂。

[0149] 注射用溶液或者混悬液可根据已知技术配制，其使用适当的无毒肠胃外可用的稀释剂或者溶剂（诸如甘露醇、1,3-丁二醇、水、Ringer 溶液或者等渗氯化钠溶液）或者适当的分散剂或者润湿剂和助悬剂（诸如无菌温和的不挥发油（包括合成的甘油一酯或者甘油二酯）以及脂肪酸（包括油酸））。

[0150] 本公开的化合物可以分开的剂量以每千克体重 1 至 100 毫克的剂量范围对患者口服给药，通常历时延长的周期诸如天、周、月甚至年。一个优选的剂量范围为以分开的剂量口服给药的每千克体重 1 至 10 毫克。另一个优选的剂量范围为以分开的剂量每千克体重 1 至 20 毫克。然而可理解的是对于任何具体患者的特定剂量水平和给药频率可改变且将取决于各种因素（包括所用的特定化合物的活性、化合物的代谢稳定性和作用时长、患者的年龄、体重、一般健康、性别、饮食、给药方式和时间、排泄速率、药物组合、具体病症的严重性和宿主经历的治疗）改变。

[0151] 本申请也包括本申请阐述的式 I 化合物与一种或者多种有效治疗 AIDS 的药物的组合。例如，本公开的化合物可与有效量的如在下述非限制性表中所述的那些 AIDS 抗病毒剂、免疫调节剂、抗感染剂或者疫苗有效地组合给药，无论在暴露前和 / 或者暴露后的阶段：

[0152] 抗病毒剂

[0153]

药物名	厂商	适应症
097	Hoechst/Bayer	HIV 感染、AIDS、ARC (非核苷逆转录酶(RT) 抑制剂)
安泼那韦 141 W94 GW 141	GlaxoWellcome	HIV 感染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制剂)
阿巴卡韦 (1592U89) GW 1592	GlaxoWellcome	HIV 感染、AIDS、ARC (RT 抑制剂)
醋孟南	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
阿昔洛韦	Burroughs Wellcome	HIV 感染、AIDS、ARC、 与 AZT 组合
AD-439	Tanox Biosystems	HIV 感染、AIDS、ARC
AD-519	Tanox Biosystems	HIV 感染、AIDS、ARC
阿德福韦二匹伏酯 AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	HIV 感染、ARC、PGL、 HIV 阳性、AIDS
α 干扰素	GlaxoWellcome	卡波西肉瘤、HIV 与 RETROVIR®组合
安沙霉素 LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
中和 pH 不稳定的 α 异常干扰 素的抗体	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	AIDS、ARC
AR177	Aronex Pharm	HIV 感染、AIDS、ARC
β -氟-ddA	Nat'l Cancer Institute	AIDS 相关疾病

[0154]

药物名	厂商	适应症
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb / Novartis	HIV 感染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制剂)
CI-1012	Warner-Lambert	HIV-1 感染
西多福韦	Gilead Science	CMV 视网膜炎、疱 疹、乳头瘤病毒
硫酸凝胶多糖	AJI Pharma USA	HIV 感染
巨细胞病毒免疫球蛋白	MedImmune	CMV 视网膜炎
赛美维	Syntex	视力危险
更昔洛韦		CMV 外周 CMV 视网膜炎
地瑞那韦 (Prezista)	Tibotec – J & J	HIV 感染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制剂)
地拉韦定	Pharmacia-Upjohn	HIV 感染、AIDS、ARC (RT 抑制剂)
硫酸葡聚糖	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	AIDS、ARC、HIV 阳性 无症状
ddC 双脱氧胞苷	Hoffman-La Roche	HIV 感染、AIDS、ARC
ddI 双脱氧肌苷	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染、AIDS、 ARC; 与 AZT/d4T 组合
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	HIV 感染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制剂)
依法韦仑 (DMP 266, SUSTIVA®) (-)-6-氯 -4-(S)-环丙基乙炔基-4(S)-三氟 -甲基-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁 嗪 2-酮, 施多宁	Bristol Myers Squibb	HIV 感染、AIDS、ARC (非核苷 RT 抑制剂)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV 感染

[0155]

药物名	厂商	适应症
依曲韦林	Tibotec – J & J	HIV 感染、AIDS、ARC (非核苷逆转录酶抑制剂)
泛昔洛韦	SmithKline	带状疱疹、单纯疱疹
GS 840	Gilead	HIV 感染、AIDS、ARC (逆转录酶抑制剂)
HBV097	Hoechst Marion Roussel	HIV 感染、AIDS、ARC (非核苷逆转录酶抑制剂)
金丝桃素	VIMRx Pharm.	HIV 感染、AIDS、ARC
重组体人干扰素 β	Triton Biosciences (Alameda, CA)	AIDS、卡波西肉瘤、 ARC
干扰素 α -n3	Interferon Sciences	ARC、AIDS
茚地那韦	Merck	HIV 感染、AIDS、 ARC、无症状 HIV 阳性 以及与 AZT/ddI/ddC 组 合
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV 视网膜炎
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	HIV 相关疾病
拉米夫定, 3TC	GlaxoWellcome	HIV 感染、AIDS、ARC (逆转录酶抑制剂); 以 及 AZT
洛布卡韦	Bristol-Myers Squibb	CMV 感染
那非那韦	Agouron Pharmaceuticals	HIV 感染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制剂)
奈韦拉平	Boeheringer Ingleheim	HIV 感染、AIDS、ARC (RT 抑制剂)
安乃近	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV 抑制剂

[0156]

药物名	厂商	适应症
多肽引辛肽化合物 序列	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS
磷酸甲酸三钠	Astra Pharm. Products, Inc.	CMV 视网膜炎、HIV 感染以及其它 CMV 感 染
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	HIV 感染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制剂)
普罗布考	Vyrex	HIV 感染、AIDS
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	HIV 感染、AIDS、ARC
利托那韦	Abbott	HIV 感染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制剂)
沙奎那韦	Hoffmann-LaRoche	HIV 感染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制剂)
司他夫定; d4T 二脱氢二脱氧胸苷	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染、AIDS、ARC
替拉那韦	Boehringer Ingelheim	HIV 感染、AIDS、ARC (蛋白酶抑制剂)
伐昔洛韦	GlaxoWellcome	生殖性 HSV 和 CMV 感 染
VIRAZOLE® (利巴韦林)	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	无症状 HIV 阳性、LAS、 ARC
VX-478	Vertex	HIV 感染、AIDS、ARC
扎西他滨	Hoffmann-LaRoche	HIV 感染、AIDS、ARC 以及 AZT
齐多夫定; AZT	GlaxoWellcome	HIV 感染、AIDS、 ARC、卡波西肉瘤与其 它治疗的组合

[0157]

药物名	厂商	适应症
富马酸泰诺福韦酯 (VIREAD®)	Gilead	HIV 感染、AIDS、(逆转录酶抑制剂)
EMTRIVA® (恩曲他滨) FTC	Gilead	HIV 感染、AIDS、(逆转录酶抑制剂)
COMBIVIR®	GSK	HIV 感染、AIDS、(逆转录酶抑制剂)
琥珀酸阿巴卡韦(或者 ZIAGEN®)	GSK	HIV 感染、AIDS、(逆转录酶抑制剂)
REYATAZ® (或者阿扎那韦)	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染、AIDS、蛋白酶抑制剂
FUZEON® (恩夫韦地或者 T-20)	Roche/Trimeris	HIV 感染、AIDS、病毒融合抑制剂
LEXIVA® (或者福沙那韦钙)	GSK/Vertex	HIV 感染、AIDS、病毒蛋白酶抑制剂
Selzentry (马拉维若) (UK 427857)	Pfizer	HIV 感染、AIDS、 (CCR5 拮抗剂, 发展中)
TRIZIVIR®	GSK	HIV 感染、AIDS、(三个药物组合)
Bevirimat	Panacos	HIV 感染、AIDS、(成熟抑制剂, 发展中)
Sch-417690 (vicriviroc)	Schering-Plough	HIV 感染、AIDS、 (CCR5 拮抗剂, 发展中)
TAK-652	Takeda	HIV 感染、AIDS、 (CCR5 拮抗剂, 发展中)
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	HIV 感染、AIDS、 (CCR5 拮抗剂, 发展中)
整合酶抑制剂 MK-0518 雷特格韦	Merck	HIV 感染、AIDS

[0158]

药物名	厂商	适应症
TRUVADA®	Gilead	富马酸泰诺福韦酯 (VIREAD®)和 EMTRIVA® (恩曲他滨)的组合
整合酶抑制剂 GS917/JTK-303 Elvitegravir	Gilead / Japan Tobacco	HIV 感染、AIDS、病毒整合酶抑制剂，发展中
三个药物组合 Atripla	Gilead / Bristol-Myers Squibb	富马酸泰诺福韦酯 (VIREAD®)、EMTRIVA® (恩曲他滨)和 SUSTIVA® (依法韦仑)的组合

[0159] 免疫调节剂

[0160]

药物名	厂商	适应症
AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS
溴匹立明	Pharmacia Upjohn	晚期 AIDS
醋孟南	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	AIDS、ARC
CL246,738	Wyeth Lederle Labs	AIDS、卡波西肉瘤
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	阻断 HIV 与 CD4+细胞融合
γ 干扰素	Genentech	ARC 与 TNF (肿瘤坏死因子)组合
粒细胞巨噬细胞集落刺激因子	Genetics Institute Sandoz	AIDS
粒细胞巨噬细胞集落刺激因子	Hoechst-Roussel Immunex	AIDS
粒细胞巨噬细胞集落刺激因子	Schering-Plough	AIDS 与 AZT 组合

[0161]

药物名	厂商	适应症
HIV 核心颗粒 免疫促进剂	Rorer	血清阳性的 HIV
IL-2 白细胞介素-2	Cetus	AIDS 与 AZT 组合
IL-2 白细胞介素-2	Hoffman-LaRoche Immunex	AIDS、ARC、HIV 与 AZT 组合
IL-2 白细胞介素-2 (aldeslakin)	Chiron	AIDS、CD4 细胞计数增 加
免疫球蛋白 静脉内 (人)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	婴幼儿 AIDS 与 AZT 组合
伊姆雷-1	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS、卡波西肉瘤、ARC、 PGL
伊姆雷-2	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS、卡波西肉瘤、ARC、 PGL
依木疏, 二乙基二硫基氨基 甲酸盐	Merieux Institute	AIDS、ARC
α -2 干扰素	Schering-Plough	卡波西肉瘤与 AZT、AIDS
甲硫脑啡肽	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	AIDS、ARC
MTP-PE 胞壁酰三肽	Ciba-Geigy Corp.	卡波西肉瘤
粒细胞集落刺激因子	Amgen	AIDS 与 AZT 组合
Remune	Immune Response Corp.	免疫疗法
rCD4 重组体可溶人 CD4	Genentech	AIDS、ARC
rCD4-IgG 混合物		AIDS、ARC
重组体可溶人 CD4	Biogen	AIDS、ARC

[0162]

药物名	厂商	适应症
干扰素 α -2a	Hoffman-La Roche	卡波西肉瘤 AIDS、ARC 与 AZT 组合
SK&F106528 可溶 T4	SmithKline	HIV 感染
胸腺喷丁	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	HIV 感染
肿瘤坏死因子; TNF	Genentech	ARC 与 γ 干扰素组合

[0163] 抗感染药

[0164]

药物名	厂商	适应症
克林霉素与伯氨喹	Pharmacia Upjohn	PCP
氟康唑	Pfizer	隐球菌性脑膜炎、念珠菌病
錠剂制霉菌素	Squibb Corp.	预防口腔念珠菌病
盐酸依氟鸟氨酸	Merrell Dow	PCP
羟乙磺酸戊氧苯脒(IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	PCP 治疗
甲氧苄啶		抗菌剂
甲氧苄啶/磺胺类药剂		抗菌剂
吡曲克辛	Burroughs Wellcome	PCP 治疗
吸入用羟乙磺酸戊氧苯脒	Fisons Corporation	PCP 预防
螺旋霉素	Rhone-Poulenc	隐孢子原虫性腹泻
Intraconazole-R51211	Janssen Pharm.	组织胞浆菌病；隐球菌性脑膜炎
曲美沙特	Warner-Lambert	PCP
柔红霉素	NeXstar, Sequus	卡波西肉瘤

[0165]

药物名	厂商	适应症
重组体人红细胞生成素	Ortho Pharm. Corp.	与 AZT 治疗相关的严重贫血
重组体人生长激素	Serono	AIDS 相关的消瘦, 恶病质
乙酸甲地孕酮	Bristol-Myers Squibb	治疗与 AIDS 相关的厌食症
睾酮	ALZA®, SmithKline	AIDS 相关的消瘦
完全胃肠内营养	Norwich Eaton Pharmaceuticals	腹泻和与 AIDS 相关的吸收不良

[0166] 此外,在本申请阐述的公开的化合物可与其它 HIV 侵入抑制剂组合使用。所述 HIV 侵入抑制剂的实例在以下讨论:Drugs of the Future,24(12):1355-1362(1999); Cell,9:243-246(Oct. 29,1999);和 Drug Discovery Today,5(5):183-194(May 2000) 和 Meanwell, N.A. 等,“Inhibitors of the entry of HIV into host cells”, Curr. Op. Drug Dis. Dev.,6(4):451-461(2003)。具体地,化合物可与其它附着抑制剂、融合抑制剂以及针对 CCR5 或者 CXCR4 复合受体的趋化因子受体拮抗剂。

[0167] 应该理解的是本公开的化合物与 AIDS 抗病毒剂、免疫调节剂、抗感染剂、HIV 侵入抑制剂或者疫苗的组分的范围不限于上述表中的名单,而原则上包括与用于治疗 AIDS 的任意药物组合物的任意组合。

[0168] 优选的组合为用本公开的化合物和 HIV 蛋白酶抑制剂和 / 或者 HIV 逆转录酶非核苷抑制剂同时或者交替治疗。在组合中任选的第四组分为 HIV 逆转录酶核苷抑制剂,诸如 AZT、3TC、ddC 或者 ddI。优选的 HIV 蛋白酶抑制剂为 **Reyataz®** (有效成分阿扎那韦)。典型地,将 300 至 600mg 的剂量每日给药一次。其可与较低剂量的利托那韦 (50 至 500mg) 共同给药。另一种优选的 HIV 蛋白酶抑制剂为 **Kaletra®**。另一种有效的 HIV 蛋白酶抑制剂为茚地那韦,其为 N-(2(R)-羟基-1-(S)-茚满基)-2(R)-苯基甲基-4-(S)-羟基-5-(1-(4-(3-吡啶基-甲基)-2(S)-N'-(叔丁基酰氨基)-哌嗪基))-戊酰胺乙醇化物的硫酸盐,且其根据美国 5,413,999 合成。茚地那韦通常以 800mg 的剂量每日给药三次。其它优选的蛋白酶抑制剂为那非那韦和利托那韦。另一种优选的 HIV 蛋白酶抑制剂为沙奎那韦,将其以 600 或者 1200mg 的剂量每日给药三次。优选的 HIV 逆转录酶非核苷抑制剂包括依法韦仑。这些组合可在限制 HIV 感染的广度和程度中具有预料不到的作用。优选的组合包括下述的那些:(1) 茚地那韦与依法韦仑,以及任选的, AZT 和 / 或 3TC 和 / 或 ddI 和 / 或 ddC;(2) 茚地那韦和任意的 AZT 和 / 或 ddI 和 / 或 ddC 和 / 或 3TC,特别是茚地那韦和 AZT 和 3TC;(3) 司他夫定和 3TC 和 / 或齐多夫定;(4) 齐多夫定和拉米夫定和 141W94 和 1592U89;(5) 齐多夫定和拉米夫定。(ddC、ddI 和 AZT 的制备也在 EP 0 484 071 中描述。)

[0169] 在所述组合中,本公开的化合物和其它活性成分可分开给药或者联合给药。此外,一种组分的给药可在其它药物给药之前、共同或者之后进行。

[0170] 一般化学方法(合成方法)

[0171] 本发明包含式 I 化合物、它们的药物组合物以及它们在治疗患有或者易感于 HIV 感染的患者中的用途。式 I 化合物包括其药用盐。构建式 I 化合物和用于合成它们的中间体的一般方法在下述方案中描述(在缩写后)。

[0172] 缩写

[0173] 大多数为本领域技术人员已知的常规缩写的一种或者多种下述缩写可在本公开的内容和实施例中通篇使用:

[0174] h = 小时

[0175] rt = 室温

[0176] mol = 摩尔

[0177] mmol = 毫摩尔

[0178] g = 克

[0179] mg = 毫克

[0180] mL = 毫升

[0181] TFA = 三氟乙酸

[0182] DCE = 1,2- 二氯乙烷

[0183] CH₂Cl₂ = 二氯甲烷

[0184] TPAP = 四丙基铵过钨酸盐

[0185] THF = 四氢呋喃

[0186] DEPBT = 3-(二乙氧基磷酰基氧基)-1,2,3- 苯并三嗪-4(3H)- 酮

[0187] DMAP = 4- 二甲基氨基吡啶

[0188] P-EDC = 聚合物支持的 1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺

[0189] EDC = 1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺

[0190] DMF = N, N- 二甲基甲酰胺

[0191] Hunig 碱 = N, N- 二异丙基乙基胺

[0192] MCPBA = 间氯过苯甲酸

[0193] 氮杂吡啶(azaindole) = 1H- 吡咯并吡啶

[0194] 4- 氮杂吡啶 = 1H- 吡咯并 [3,2-b] 吡啶

[0195] 5- 氮杂吡啶 = 1H- 吡咯并 [3,2-c] 吡啶

[0196] 6- 氮杂吡啶 = 1H- 吡咯并 [2,3-c] 吡啶

[0197] 7- 氮杂吡啶 = 1H- 吡咯并 [2,3-b] 吡啶

[0198] PMB = 4- 甲氧基苄基

[0199] DDQ = 2,3- 二氯 -5,6- 二氰基 -1,4- 苯醌

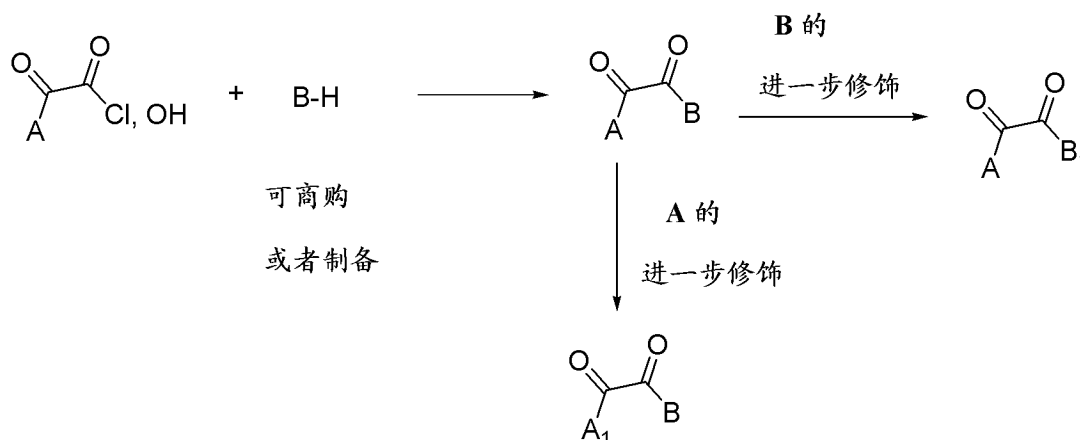
[0200] OTf = 三氟甲磺酰氧基

[0201] NMM = 4- 甲基吗啉

[0202] PIP-COPh = 1- 苯甲酰基哌嗪

[0203] NaHMDS = 六甲基二硅氮化钠 (sodium hexamethyldisilazide)

- [0204] EDAC = 1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺
- [0205] TMS = 三甲基甲硅烷基
- [0206] DCM = 二氯甲烷
- [0207] DCE = 二氯乙烷
- [0208] MeOH = 甲醇
- [0209] THF = 四氢呋喃
- [0210] EtOAc = 乙酸乙酯
- [0211] LDA = 二异丙基氨基锂
- [0212] TMP-Li = 2,2,6,6- 四甲基哌啶基锂
- [0213] DME = 二甲氧基乙烷
- [0214] DIBALH = 二异丁基氢化铝
- [0215] HOBT = 1- 羟基苯并三唑
- [0216] CBZ = 苄基氧基羰基
- [0217] PCC = 氯铬酸吡啶
- [0218] TBTU = O-(苯并三唑 -1- 基)-N, N, N' , N' - 四甲基脒鎓四氟硼酸盐
- [0219] DEBPT = 3-(二乙氧基磷酰基氧基)-1,2,3- 苯并三嗪 -4(3H)- 酮
- [0220] BOP = 苯并三唑 -1- 基 - 氧基 - 三 -(二甲基氨基)- 磷六氟磷酸盐
- [0221] 制备式 I 化合物, 化学方案 :
- [0222] 一般反应方案如下阐述 :
- [0223]

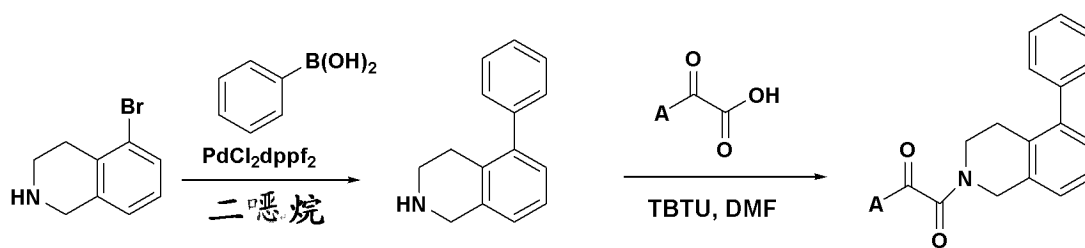


[0224] 对于制备上述的取代基“A”，在美国专利 6,476,034、6,573,262、6,469,006 和 7,354,924 以及 WO 2004/04337 中阐述的方法是有效的，且将其全部内容通过引用的方式并入本申请。

[0225] 其它具体的方法如下所示：

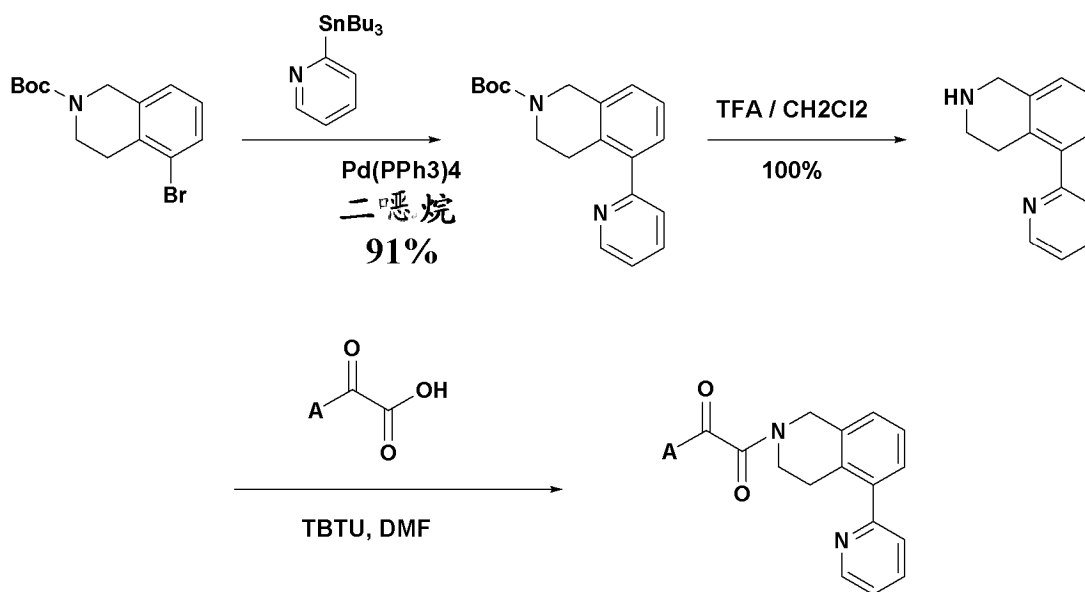
[0226] 对于化合物 1：

[0227]



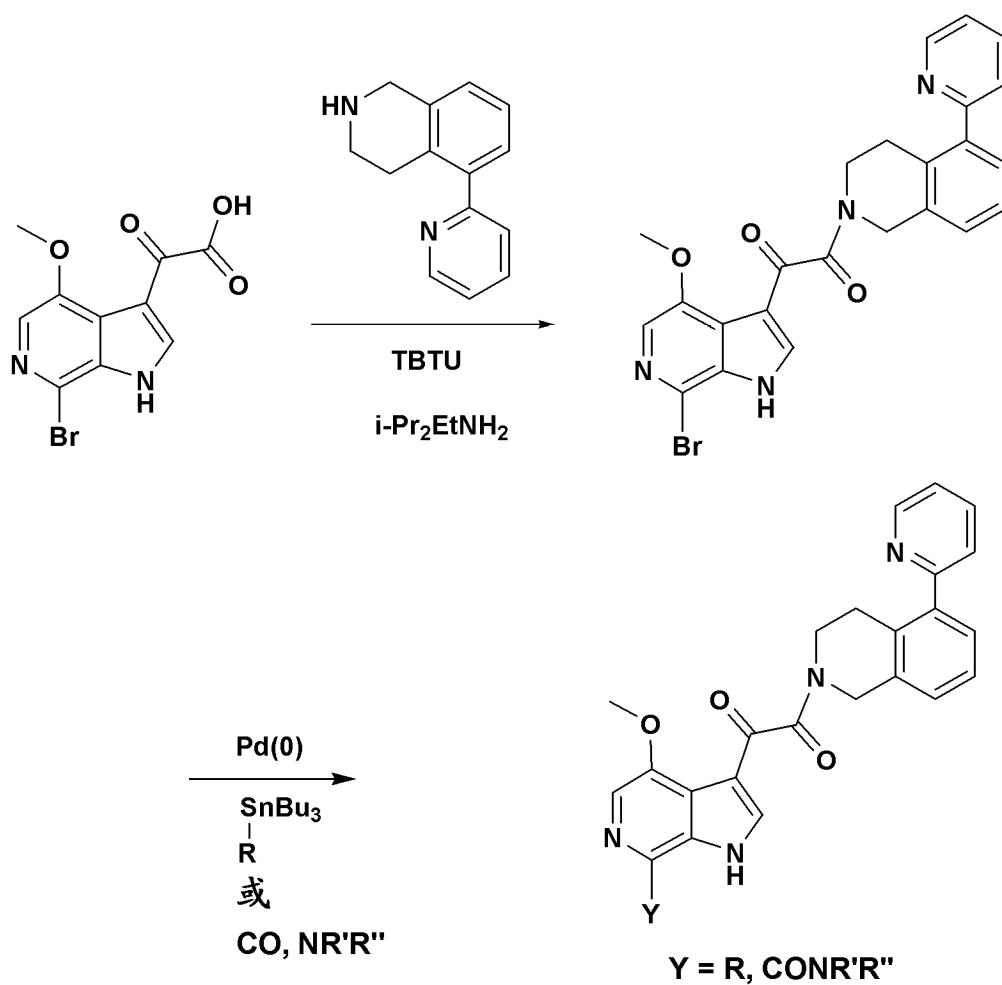
[0228] 化合物 2、3：

[0229]



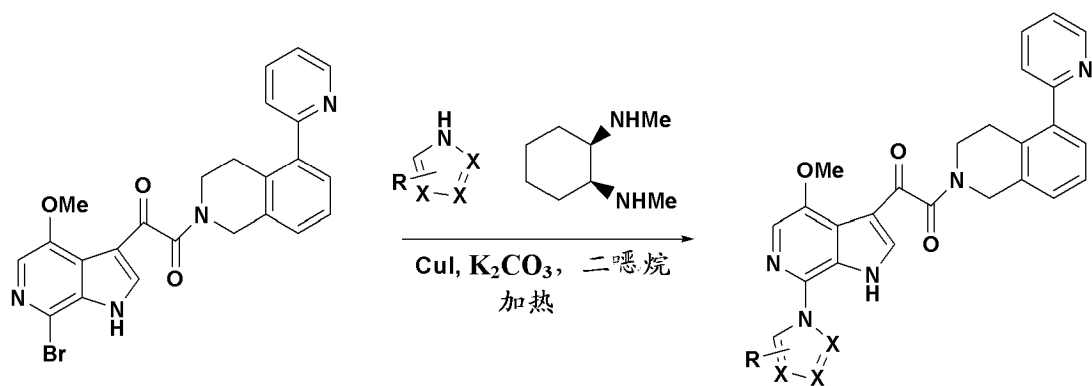
[0230] 化合物 4-9：

[0231]



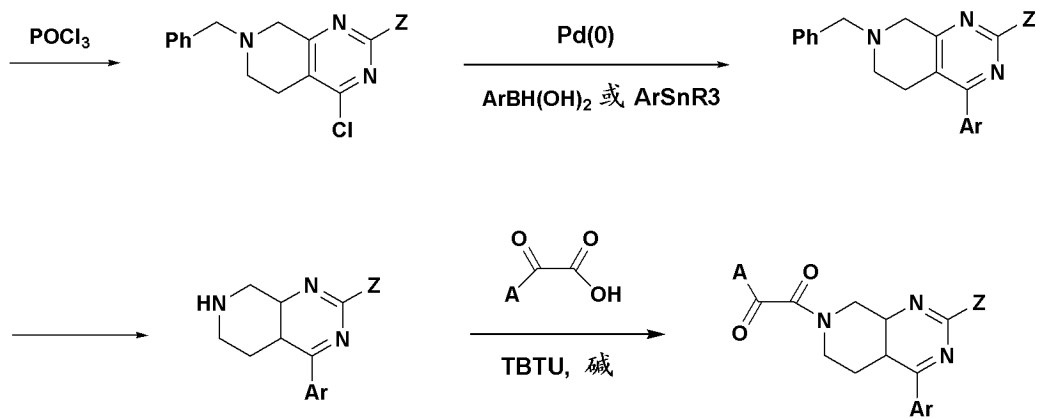
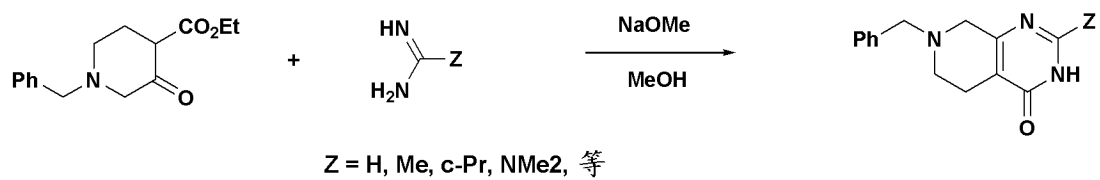
[0232] 化合物 10-17 :

[0233]



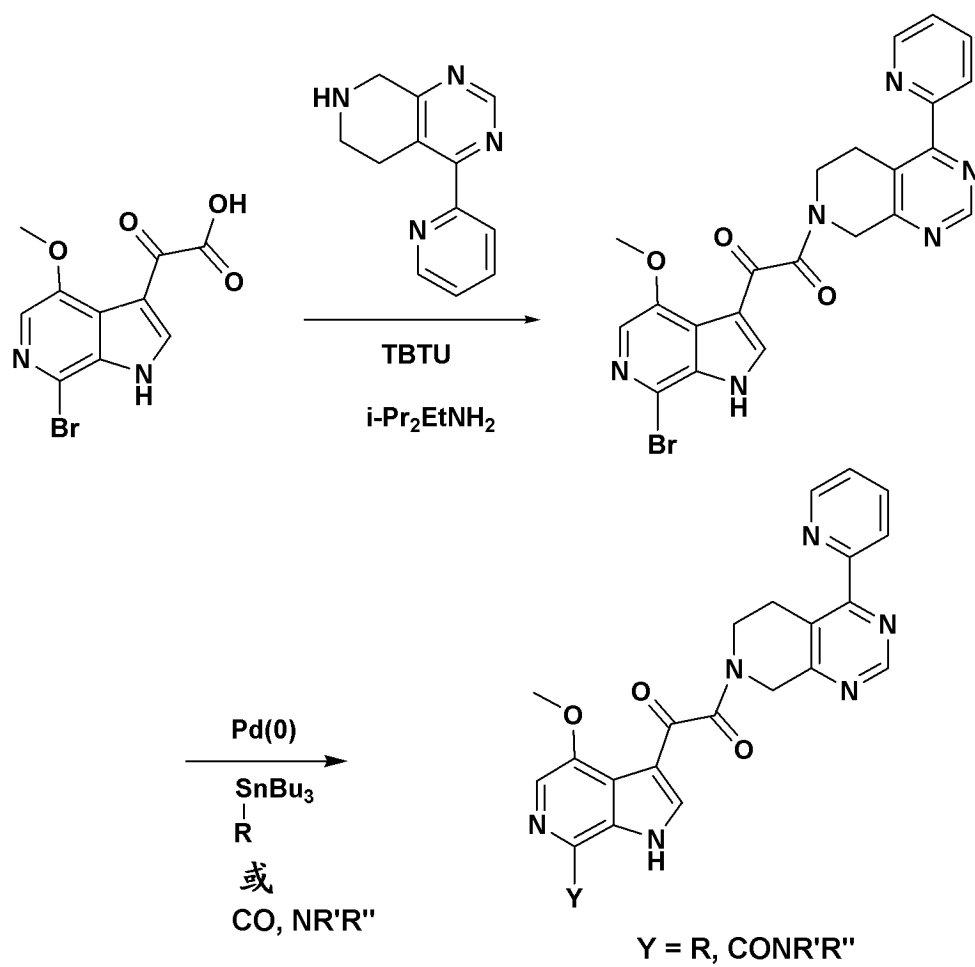
[0234] 化合物 18-20 :

[0235]



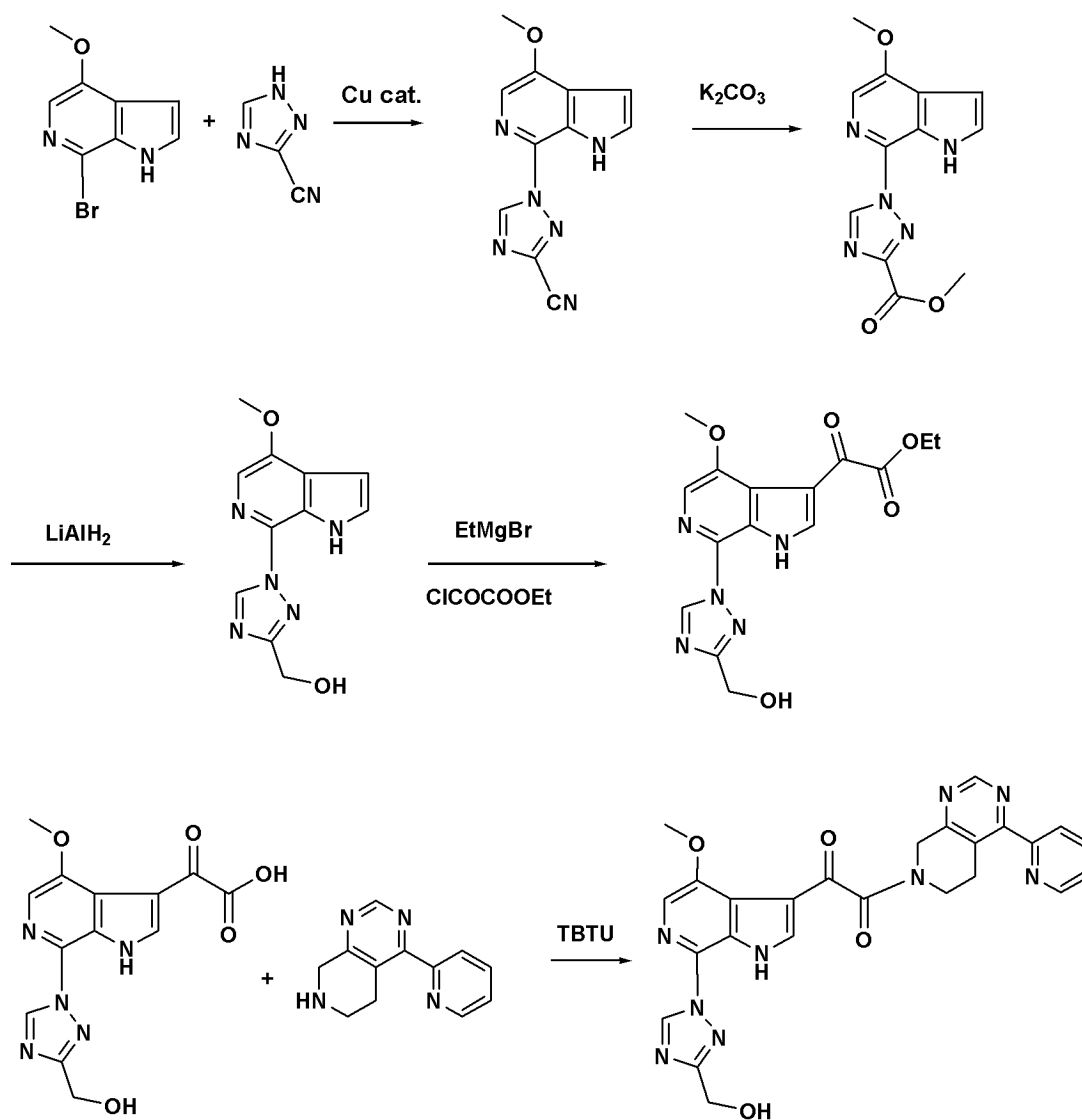
[0236] 化合物 21 和 22 :

[0237]



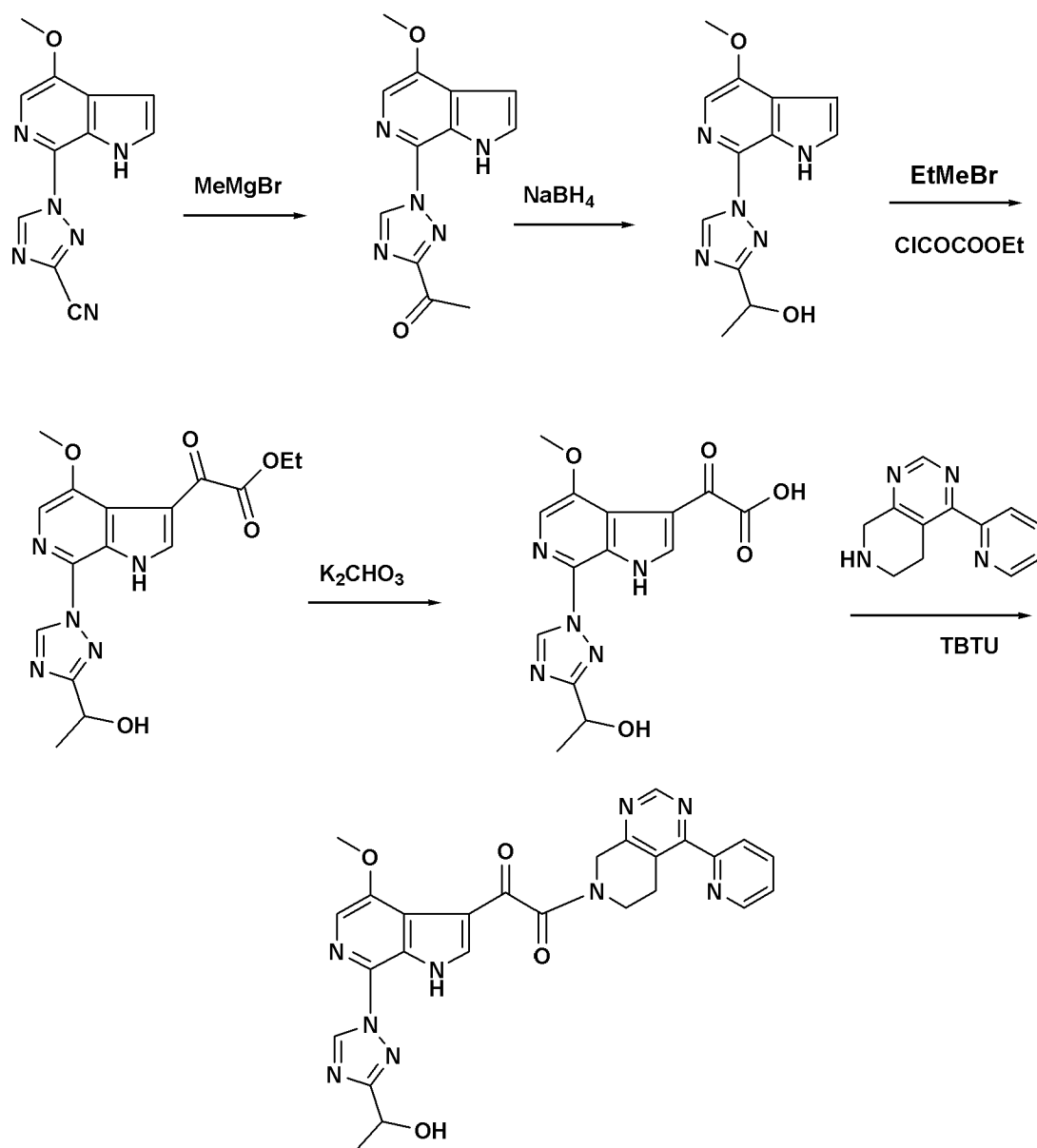
[0238] 化合物 23 :

[0239]



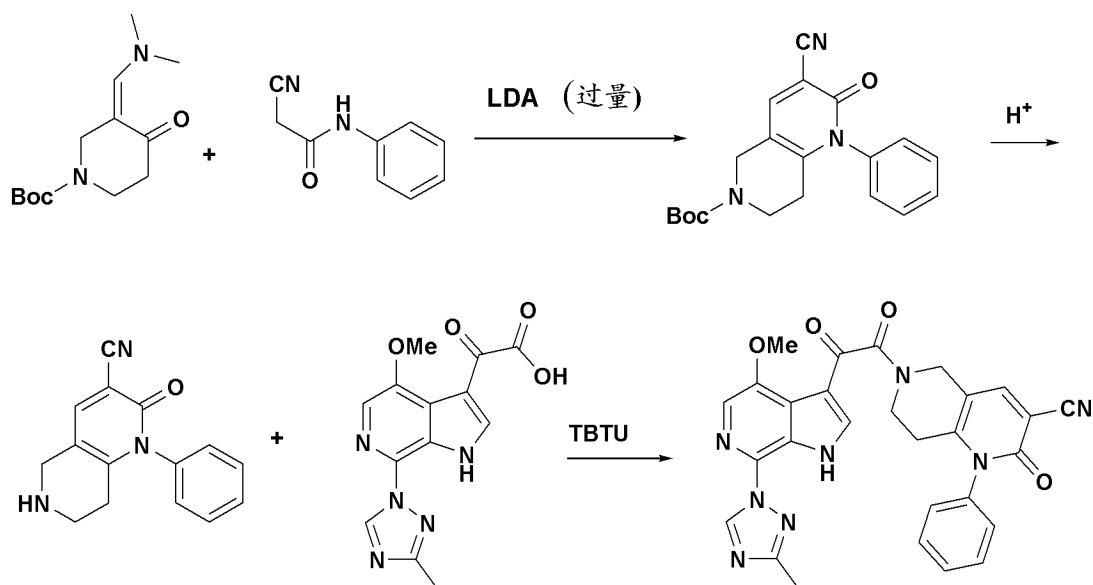
[0240] 化合物 24：

[0241]



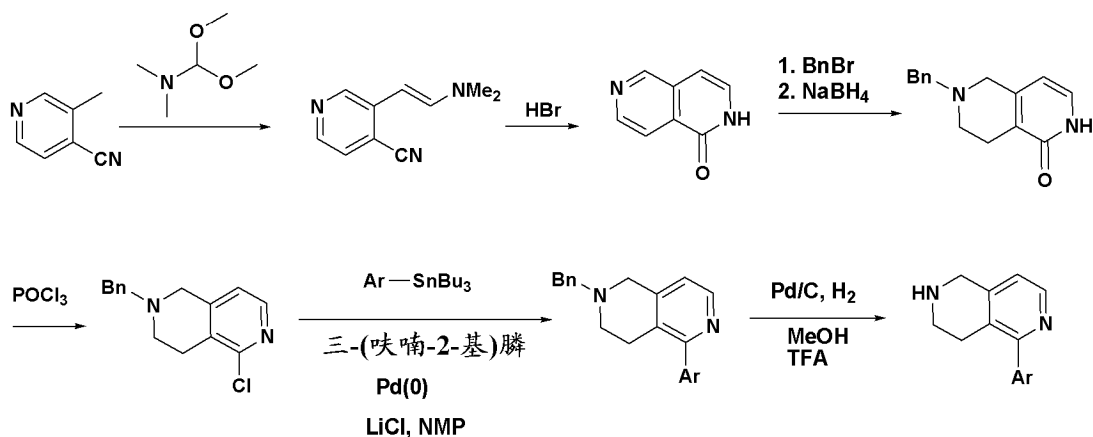
[0242] 化合物 25：

[0243]



[0244] 化合物 26 和 27 :

[0245]



[0246] 实施例

[0247] 下述实施例示例说明了大体上如上所述的式 I 化合物的典型合成。这些实施例仅示例说明而不意在以任何方式限制本公开。试剂和起始物质对本领域的技术人员来说容易获得。

[0248] 化学方法

[0249] 所选实施例的典型方法和表征：

[0250] 除非另作说明，溶剂和试剂由商购资源获得直接使用，且反应在氮气气氛下进行。快速色谱法在硅胶 60 (0.040-0.063 粒度；EM Science 提供) 上进行。¹H NMR 光谱在 Bruker DRX-500f 上在 500MHz (或者 Bruker DPX-300B 或者 Varian Gemini 300 在 300MHz, 按照说明) 记录。化学位移以 ppm 在相对于 $\delta_{TMS} = 0$ 的 δ 等级记录。下述内标用于下述溶剂中的残留质子：CDCl₃ (δ_H 7.26)、CD₃OD (δ_H 3.30) 和 DMSO-d₆ (δ_H 2.50)。使用标准首字母缩略词以描述多重性图谱：s (单峰)、d (二重峰)、t (三重峰)、q (四重峰)、m (多重峰)、b (宽的)、app (明显的)。耦合常数 (J) 以赫兹表示。所有液相色谱 (LC) 数据在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱上记录，使用 SPD-10AV 紫外-可见光检测器，其中质谱 (MS) 数据使用以电喷雾模式的 LC 的 MICROMASS® Platform 确定。

[0251] 除非另作说明,模板 A-CO-CO-C1 和 A-CO-CO-OH 的制备已经在以下详细描述:美国专利 6,469,006B1、6,573,262B2 和 6,900,323B2、美国公开 2005/0090522A1、美国专利 6,825,201、美国公开 2005/0261296A1、2004/0186292A1 和 2005/0267130A1、美国专利 6,900,206B2、美国公开 2004/0063746、WO 00/076521、WO 00/162255、WO 00/204440、W002/062423、WO 02/085301、WO 03/068221 或者美国公开 2004/0063744,将其各自的全部内容通过引用的方式并入本申请。

[0252] LC/MS 方法(即化合物鉴定)

[0253] LC/MS 方法:

[0254] 方法 1:

[0255] 起始% B = 0,最终% B = 100,历时 3 分钟梯度(运行后收集 1 分钟)

[0256] 流速 = 4mL/ 分钟

[0257] 溶剂 A = 5% ACN-95% H₂O-10mm 乙酸铵

[0258] 溶剂 B = 95% ACN-5% H₂O-10mm 乙酸铵

[0259] 柱:PHENOMENEX® Luna 4.6 x 50mm S10

[0260] 方法 2:

[0261] 起始% B = 0,最终% B = 100,历时 3 分钟梯度(运行后收集 1 分钟)

[0262] 流速 = 4mL/ 分钟

[0263] 溶剂 A = 10% ACN-90% H₂O-0.1% TFA

[0264] 溶剂 B = 90% ACN-10% H₂O-0.1% TFA

[0265] 柱:Sunfire C18 4.6 x 50mm 5μ

[0266] 方法 3:

[0267] 起始% B = 0,最终% B = 100,历时 3 分钟梯度(运行后收集 1 分钟)

[0268] 流速 = 4mL/ 分钟

[0269] 溶剂 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA

[0270] 溶剂 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA

[0271] 柱:PHENOMENEX® Luna 3.0 x 50mm S10

[0272] 方法 4:

[0273] 起始% B = 0,最终% B = 100,历时 3 分钟梯度

[0274] 流速 = 4mL/ 分钟

[0275] 溶剂 A = 5% ACN-95% H₂O-10mm 乙酸铵

[0276] 溶剂 B = 95% ACN-5% H₂O-10mm 乙酸铵

[0277] 柱:PHENOMENEX® Luna 4.6 x 50mm S10

[0278] 方法 5:

[0279] 起始% B = 0,最终% B = 100,历时 3 分钟梯度

[0280] 流速 = 4mL/ 分钟

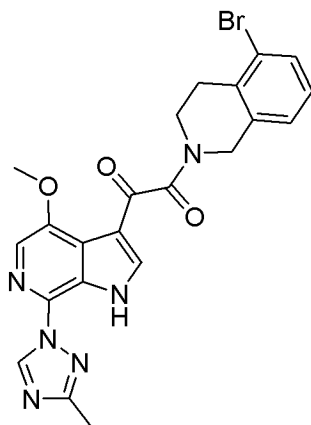
[0281] 溶剂 A = 10% ACN-90% H₂O-0.1% TFA

[0282] 溶剂 B = 90% ACN-10% H₂O-0.1% TFA

[0283] 柱:Sunfire C18 4.6 x 50mm 5μ

[0284] 方法 6:

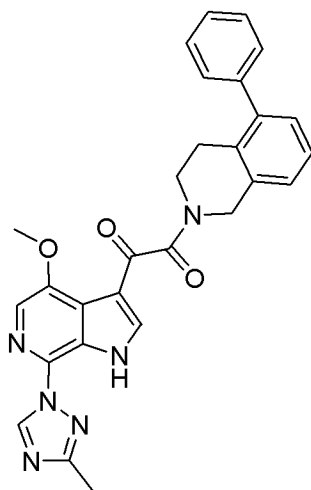
- [0285] 起始% B = 0, 最终% B = 100, 历时 2 分钟梯度 (运行后收集 1 分钟)
- [0286] 流速 = 4mL/ 分钟
- [0287] 溶剂 A = 10% ACN-90% H₂O-0.1% TFA
- [0288] 溶剂 B = 90% ACN-10% H₂O-0.1% TFA
- [0289] 柱: Sunfire C18 4.6 x 50mm 5 μ
- [0290] 方法 7:
- [0291] 起始% B = 0, 最终% B = 100, 历时 2 分钟梯度 (运行后收集 1 分钟)
- [0292] 流速 = 4mL/ 分钟
- [0293] 溶剂 A = 5% ACN-95% H₂O-10mm 乙酸铵
- [0294] 溶剂 B = 95% ACN-5% H₂O-10mm 乙酸铵
- [0295] 柱: PHENOMENEX® Luna 4.6 x 50mm S10
- [0296] 方法 8:
- [0297] 起始% B = 0, 最终% B = 100, 历时 2 分钟梯度 (运行后收集 1 分钟)
- [0298] 流速 = 4mL/ 分钟
- [0299] 溶剂 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA
- [0300] 溶剂 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA
- [0301] 柱: PHENOMENEX® Luna 3.0 x 50mm S10
- [0302] 方法 9:
- [0303] 起始% B = 0, 最终% B = 100, 历时 3 分钟梯度 (运行后收集 1 分钟)
- [0304] 流速 = 4mL/ 分钟
- [0305] 溶剂 A = 5% ACN-95% H₂O-10mm 乙酸铵
- [0306] 溶剂 B = 95% ACN-5% H₂O-10mm 乙酸铵
- [0307] 柱: Xbridge C18 4.6 x 50mm S5
- [0308] 方法 10:
- [0309] 起始% B = 0, 最终% B = 100, 历时 3 分钟梯度 (运行后收集 1 分钟)
- [0310] 流速 = 4mL/ 分钟
- [0311] 溶剂 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA
- [0312] 溶剂 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA
- [0313] 柱: PHENOMENEX® 10 μ 3.0X 50mm
- [0314]



[0315] 1-(5-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(4-甲氧基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)乙-1,2-二酮的制备

[0316] 向20mL管形瓶中加入2-(4-甲氧基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-氧代乙酸(0.1g,0.332mmol)、5-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉(0.083g,0.332mmol)、o-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(0.133g,0.415mmol)、Hunig碱(0.580mL,3.32mmol)和DMF(3mL)。将管形瓶密封并在室温搅拌。将混合物搅拌70.5小时后,将反应混合物用水淬灭。将形成的固体经过滤收集。将母液减压浓缩,并通过在MeOH和水中重结晶收集第二批固体。预期产物1-(5-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(4-甲氧基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)乙-1,2-二酮(0.145g,0.293mmol,88%的收率)分离为灰白色固体。LC/MS:m/z 495(M+H)⁺,497.02(M+3H)⁺1.935分钟(方法1)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 12.42(s,1H)9.22-9.27(m,1H)8.18-8.31(m,1H)7.84(s,1H)7.09-7.59(m,3H)4.59-4.87(m,2H)3.67-3.95(m,5H)2.73-2.96(m,2H)2.47-2.52(m,3H)。

[0317]

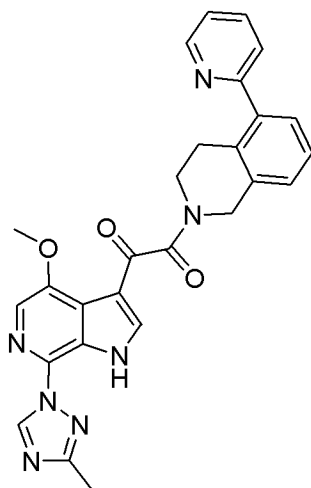


[0318] 1-(4-甲氧基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-苯基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮,化合物1的制备

[0319] 向可密封的含有1-(5-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(4-甲氧基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)乙-1,2-二酮(0.05g,0.101mmol)的管形瓶中加入苯基硼酸(0.018g,0.151mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.016g,0.020mmol)、K₂CO₃(0.06g,0.434mmol)、1,4-二噁烷(2mL)和水(0.5mL)。将容器用氮气冲洗,然后将管形瓶密封并加热至85℃。2小时后,将混合物冷却至室温,并减压浓缩。将残留物用水(30mL)稀释并用二氯甲烷(3x 30mL)萃取。将有机溶液用Na₂SO₄干燥,将干燥剂经滤过除去,并将有机溶液减压浓缩。将残留物经制备性HPLC纯化。经LC/MS鉴定仍存在一些杂质,因此将混合物进一步经快速色谱法纯化(使用0-5% MeOH在二氯甲烷中的溶液梯度洗脱)。预期产物1-(4-甲氧基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-苯基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮(0.024g,0.049mmol,48.3%的收率)分离为灰白色固体。LC/MS:m/z 493.25(M+H)⁺,2.12分钟(方法1)。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ ppm 11.01(宽单峰,1H)9.14(s,1H)8.19-8.27(m,1H)7.67-7.72(m,1H)7.01-7.50(m,8H)4.74-5.00(m,2H)3.67-3.87(m,5H)2.79-2.98(m,

2H) 2.55–2.61 (m, 3H)。

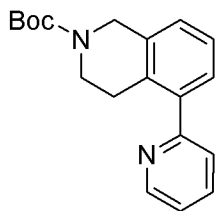
[0320]



[0321] 1-(4-甲氧基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮 TFA 盐, 化合物 2 的制备

[0322] 向可密封的含有 1-(5-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(4-甲氧基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)乙-1,2-二酮 (0.15g, 0.303mmol) 的烧瓶中加入 2-三(正丁基)甲锡烷基吡啶 (0.116mL, 0.363mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0) (0.035g, 0.030mmol)。将混合物用 1,4-二噁烷 (3mL) 稀释, 并用氮气冲洗。将烧瓶密封并加热至 100℃ 过夜。经 LC/MS 鉴定反应混合物显示几乎完全为起始物质。向混合物中加入 0.07g Pd(PPh₃)₄ 和 0.116mL 2-三(正丁基)甲锡烷基吡啶。将混合物用氮气冲洗, 将烧瓶密封并在 100℃ 加热 71 小时。将混合物冷却至室温并用 MeOH 和二氯甲烷稀释然后经 CELITE® 垫滤过以除去固体。将有机溶液减压浓缩并经 BIOTAGE® 快速色谱法纯化 (使用 0–7% MeOH 在二氯甲烷中的溶液梯度洗脱)。预期产物仍然含有杂质, 因此将混合物进一步经制备性 HPLC 纯化。预期产物 1-(4-甲氧基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮 TFA 盐 (0.048g, 0.079mmol, 26.1% 的收率) 分离为灰白色固体。LC/MS: m/z 492.35 (M+H)⁺, 1.635 分钟 (方法 1)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.40–12.46 (m, 1H) 9.24 (s, 1H) 8.69–8.81 (m, 1H) 8.24–8.30 (m, 1H) 8.03–8.16 (m, 1H) 7.83–7.87 (m, 1H) 7.64–7.77 (m, 1H) 7.51–7.62 (m, 1H) 7.26–7.50 (m, 3H) 4.65–4.93 (m, 2H) 3.78–3.84 (m, 3H) 3.57–3.78 (m, 2H) 2.82–3.01 (m, 2H) 2.48–2.53 (m, J = 6.10Hz, 3H)。

[0323]

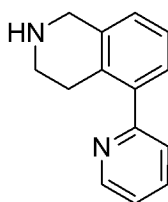


[0324] 5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯的制备

[0325] 向 350mL 可密封的烧瓶中加入 5-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯

(3.67g, 11.77mmol) 和三-正丁基(2-吡啶基)锡(5.2g, 14.12mmol)。将混合物在二噁烷(100mL)中溶解并加入四(三苯基膦)钯(0)(2.72g, 2.354mmol)。将混合物用氮气冲洗并将烧瓶密封并加热至 110℃。在将混合物加热 65 小时后,将混合物冷却至室温并经 CELITE® 垫滤过以除去固体。将 CELITE® 用 MeOH 洗涤并将有机溶液减压浓缩。将残留物使用 BIOTAGE® 经快速色谱法纯化并用 10-50% EtOAc 在己烷中的溶液梯度洗脱。预期产物 5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(3.33g, 10.72mmol, 91% 的收率)分离为稠的黄色油状物。LC/MS :m/z 311.02(M+H)⁺, 2.257 分钟(方法 1)。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.70(d, J = 4.88Hz, 1H) 7.77(t, J = 7.32Hz, 1H) 7.40(d, J = 7.93Hz, 1H) 7.23-7.32(m, 3H) 7.19(宽单峰, 1H) 4.64(宽单峰, 2H) 3.55(宽单峰, 2H) 2.86(t, J = 5.95Hz, 2H) 1.48(宽单峰, 9H)。

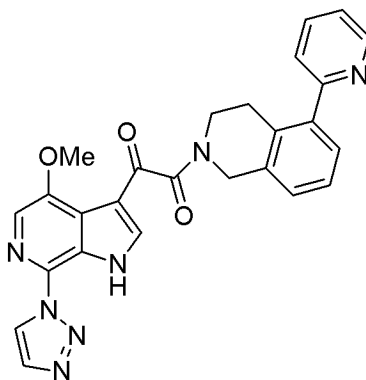
[0326]



[0327] 5-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 TFA 盐的制备

[0328] 向 5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(3.32g, 10.70mmol) 在 CH₂Cl₂(40mL) 中的溶液中加入 TFA(10mL, 130mmol)。在室温搅拌 6 小时后,将溶剂减压除去得到预期产物,其为浅红色油状物(10.70mmol, 3.29g, 100% 的收率)。产物无需额外纯化即可直接在下一步中使用。LC/MS :m/z 211.09(M+H)⁺, 1.485 分钟(方法 1)。

[0329]

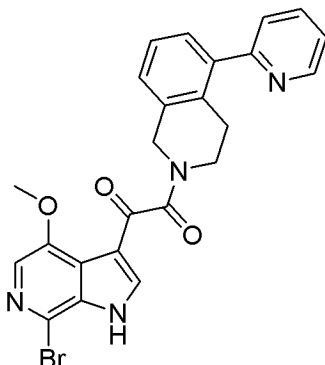


[0330] 1-(4-甲氧基-7-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮,化合物 3 的制备

[0331] 将 5-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(81mg, 0.383mmol)、2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐(134mg, 0.418mmol) 和 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(225mg, 1.741mmol) 在 DMF(2mL) 中的混合物在室温搅拌 1 小时, LCMS 表明形成预期产物。将反应混合物滤过并将澄清的溶液经制备性 HPLC 纯化得到 1-(4-甲氧基-7-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮,其为白色固体(29mg, 16%)。

LCMS :m/e 480.11 (M+H)⁺, 1.63 分钟 (方法 9)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.79-3.08 (m, 2H) 3.54-3.80 (m, 2H) 3.81-3.92 (m, 3H) 4.65-4.97 (m, 2H) 7.23-7.56 (m, 4H) 7.59-7.75 (m, 1H) 7.91-8.15 (m, 3H) 8.21-8.33 (m, 1H) 8.63-8.83 (m, 1H) 8.94 (s, 1H) 12.79 (s, 1H)。

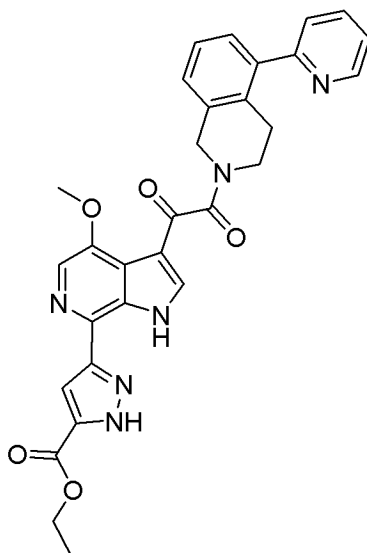
[0332]



[0333] 1-(7-溴-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮的制备

[0334] 向 250mL 烧瓶中加入 5-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉 (2.250g, 10.7mmol) 和 2-(7-溴-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-氧代乙酸 (2.75g, 9.19mmol)。将混合物用 DMF (100mL) 稀释, 并将 Hunig 碱 (16.6mL, 95mmol) 和 o-苯并三唑-1-基-N, N', N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (4g, 12.46mmol) 加入至混合物中。将混合物在室温搅拌 70 小时, 用水 (50mL) 淬灭并将溶剂减压除去。将残留物用水 (100mL) 稀释并用二氯甲烷 (3x100mL) 萃取。将合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥。将干燥剂经滤过除去并将残留物经 BIOTAGE®快速色谱法纯化 (使用 0-5% MeOH 在二氯甲烷中的溶液梯度洗脱)。经 ¹H NMR 鉴定残留物仍然具有杂质, 因此将其在二氯甲烷 (150mL) 中溶解并用饱和 NaHCO₃ (100mL) 洗涤, 然后用饱和氯化铵 (150mL) 洗涤。将有机溶液用 Na₂SO₄ 干燥, 将干燥剂经滤过除去, 并将溶液减压浓缩得到 1-(7-溴-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮 (3.40g, 6.92mmol, 75% 的收率), 其为蓝色固体。经 ¹H NMR 鉴定产物仍然具有一些杂质, 但未额外纯化即在下一步中使用。LC/MS :m/z 489.14 (M+H)⁺, 1.169 分钟 (方法 1)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 10.89 (宽单峰, 1H) 8.62-8.80 (m, 1H) 7.64-7.95 (m, 3H) 6.98-7.49 (m, 5H) 4.66-4.99 (m, 2H) 3.60-3.87 (m, 5H) 2.87-3.12 (m, 2H)。

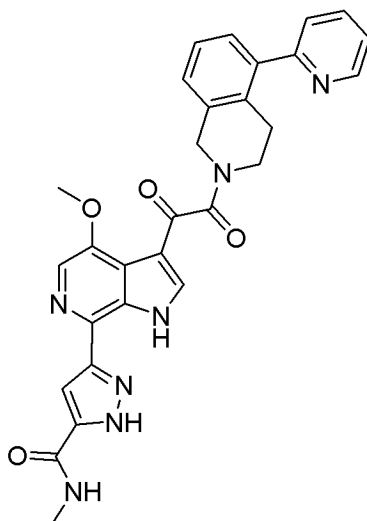
[0335]



[0336] 3-(4-甲氧基-3-(2-氧代-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯的制备

[0337] 向可密封的含有1-(7-溴-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮(0.5g, 1.018mmol)和3-(三丁基甲锡烷基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(0.480g, 1.119mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的溶液的圆底烧瓶中加入四(三苯基膦)钯(0)(0.235g, 0.204mmol)。将烧瓶用氮气冲洗,密封,并加热至110℃。在将混合物加热17小时后,将混合物冷却至室温。粗LC/MS显示无起始物质残留并存在预期产物的质谱峰。将粗混合物用MeOH稀释并经过CELITE®垫以除去固体。将CELITE®用MeOH洗涤,并将有机溶液减压浓缩。将残留物用MeOH稀释并将乙醚缓慢加入至混合物中。将形成的产物经过滤收集并用MeOH洗涤。将母液减压浓缩。使用热的MeOH和Et₂O进行第二次重结晶。预期产物3-(4-甲氧基-3-(2-氧代-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(0.17g, 0.309mmol, 30.3%的收率)分离为浅棕色固体,且经¹H NMR鉴定尽管仍明显存在杂质,产物可在下一步中使用。LC/MS :m/z 551.18(M+H)⁺, 1.778分钟(方法1)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.04-14.50(m, 1H) 11.90-12.88(m, 1H) 8.58-8.76(m, 1H) 7.81-8.28(m, 3H) 7.14-7.67(m, 6H) 4.29-4.96(m, 4H) 3.53-3.89(m, 5H) 2.79-3.06(m, 2H) 1.36(t, J = 7.02Hz, 3H)。

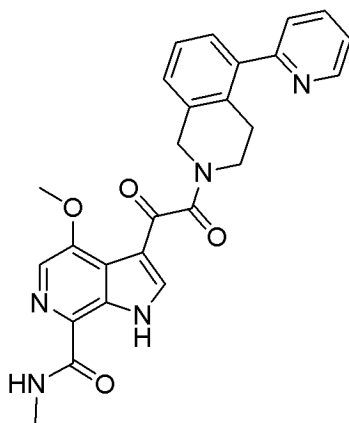
[0338]



[0339] 3-(4-甲氧基-3-(2-氧代-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-N-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺 TFA 盐, 化合物 4 的制备

[0340] 向可密封的含有 3-(4-甲氧基-3-(2-氧代-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (0.051g, 0.093mmol) 的管形瓶中加入甲胺 (1.5mL, 3.00mmol)。将管形瓶密封并加热至 40℃ 且保持 15 小时。将混合物冷却至室温并加入甲胺 (1.5mL, 3.00mmol)。将烧瓶密封并加热至 60℃。在将混合物加热 22 小时后, 将混合物冷却至室温。向混合物中加入甲胺 (1.5mL, 3.00mmol)。将管形瓶密封并将混合物加热至 60℃ 且保持 118 小时。将混合物冷却至室温并将溶剂减压除去。将残留物在 DMF 中溶解并经过玻璃棉垫。将 DMF 溶液经制备性 HPLC 纯化。将含有产物的级分减压除去溶剂。将残留物在 DMF 中溶解并进一步经制备性 HPLC 纯化。预期产物 3-(4-甲氧基-3-(2-氧代-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-N-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺 TFA 盐 (0.016g, 0.023mmol, 25.3% 的收率) 分离为浅黄色固体。LC/MS :m/z 536.05 (M+H)⁺, 0.830 分钟 (方法 2)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.27 (宽单峰, 1H) 8.67-8.79 (m, 1H) 8.59 (宽单峰, 1H) 8.24-8.33 (m, 1H) 7.97-8.14 (m, 2H) 7.22-7.73 (m, 6H) 4.66-4.91 (m, 2H) 3.80-3.88 (m, 3H) 3.54-3.79 (m, 2H) 2.78-3.03 (m, 5H)。

[0341]

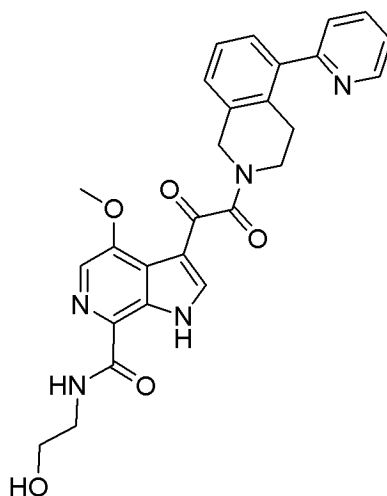


[0342] 4-甲氧基-N-甲基-3-(2-氧代-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹

啉-2(1H)-基)乙酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺,化合物5的制备

[0343] 向含有1-(7-溴-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮(0.2g,0.407mmol)的不锈钢高压容器中加入1,4-二噁烷(5mL)、水(0.037mL,2.035mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.071g,0.061mmol)、三乙胺(0.567mL,4.07mmol)和甲胺(2M在THF中)(2.035mL,4.07mmol)。将容器密封并用氮气净化3次。将容器用一氧化碳填充至50psi,并净化2次,然后最终用一氧化碳填充至80psi。将容器加热至80℃且保持16小时然后冷却至室温。将混合物转移至圆底烧瓶中并将溶剂减压除去。将残留物在DMF中溶解并经CELITE®垫以除去固体。将DMF溶液经制备性HPLC纯化。将含有预期产物的级分减压浓缩。将残留物在二氯甲烷中溶解并用饱和NaHCO₃水溶液分配。收集有机层,并用MgSO₄干燥。将干燥剂经滤过除去并将有机溶液减压浓缩。将残留物经BIOTAGE®快速色谱法纯化(使用0-5% MeOH在二氯甲烷中的溶液梯度洗脱,使用BIOTAGE®快速色谱法)。预期产物4-甲氧基-N-甲基-3-(2-氧代-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺(0.065g,0.133mmol,32.7%的收率)分离为灰白色固体。LC/MS:m/z470.24(M+H)⁺,1.582分钟(方法1)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm11.13(宽单峰,1H)8.60-8.77(m,1H)8.14-8.26(m,1H)7.70-7.94(m,3H)7.02-7.47(m,5H)4.73-5.01(m,2H)3.88-3.97(m,3H)3.66-3.88(m,2H)2.92-3.11(m,5H)。

[0344]

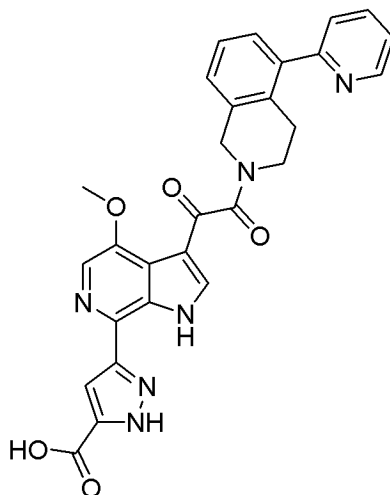


[0345] N-(2-羟基乙基)-4-甲氧基-3-(2-氧代-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺 TFA 盐,化合物6的制备

[0346] 向含有1-(7-溴-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮(0.2g,0.407mmol)的不锈钢高压容器中加入1,4-二噁烷(5mL)、水(0.037mL,2.035mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.071g,0.061mmol)、三乙胺(0.567mL,4.07mmol)和乙醇胺(0.074mL,1.221mmol)。将容器密封并用氮气净化三次。将容器用一氧化碳填充至50psi,并净化2次,然后最终用一氧化碳填充至80psi。将容器加热至80℃且保持16小时然后冷却至室温。将混合物转移至圆底烧瓶中并将溶剂减压除去。将残留物用5mL 1N HCl 稀释并加热至60℃且保持1.5小时。将混合物经CELITE®垫滤过并用MeOH洗涤,然后减压除去溶剂。将残留物在DMF中溶解并经制备性HPLC纯化。将含有预期产物的级分减压浓缩。将残留物用饱和NaHCO₃(10mL)稀

释并用二氯甲烷 (3x10mL) 萃取。将合并的有机层用 MgSO_4 干燥, 将干燥剂经滤过除去, 并将溶液减压浓缩得到 N-(2-羟基乙基)-4-甲氧基-3-(2-氧代-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-甲酰胺 TFA 盐 (0.05g, 0.077mmol, 19.02% 的收率), 其为灰白色固体。LC/MS :m/z 500.05 (M+H)⁺, 0.837 分钟 (方法 2)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.45-12.58 (m, 1H) 8.58-8.74 (m, 2H) 7.84-8.19 (m, 3H) 7.17-7.61 (m, 5H) 4.61-4.92 (m, 2H) 3.81-3.94 (m, 3H) 3.37-3.77 (m, 7H) 2.78-3.03 (m, 2H)。

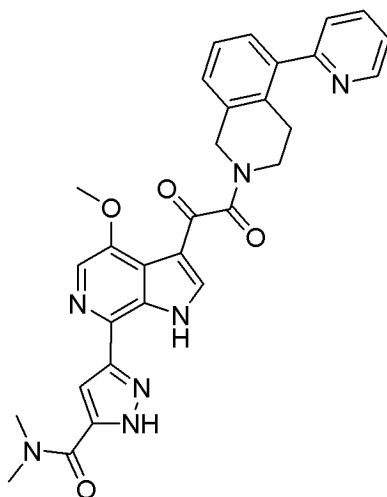
[0347]



[0348] 3-(4-甲氧基-3-(2-氧代-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-羧酸 TFA 盐, 化合物 7 的制备

[0349] 向含有 3-(4-甲氧基-3-(2-氧代-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-羧酸乙酯 (0.623g, 1.132mmol) 的圆底烧瓶中加入甲醇 (7mL) 和水 (7mL), 接着加入 K_2CO_3 (0.782g, 5.66mmol)。将混合物加热至 60℃。在加热 2 小时后, 将混合物冷却至室温, 并通过加入 1N HCl 酸化至 pH = 1。将溶剂减压除去, 并将粗残留物分为 4 等份级分。这些级分中的三份无需进一步纯化继续进行接下来的合成步骤。将最终的级分用温的 DMF 稀释并经玻璃棉垫以除去固体。将 DMF 溶液经制备性 HPLC 纯化。55mg 预期产物 3-(4-甲氧基-3-(2-氧代-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-羧酸 TFA 盐分离为白色固体。LC/MS :m/z 523.03 (M+H)⁺, 0.830 分钟 (方法 2)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.44 (宽单峰, 1H) 8.65-8.80 (m, 1H) 8.31-8.40 (m, 1H) 7.98-8.13 (m, 2H) 7.22-7.74 (m, 6H) 4.66-4.95 (m, 2H) 3.81-3.89 (m, 3H) 3.56-3.79 (m, 2H) 2.81-3.04 (m, 2H)。

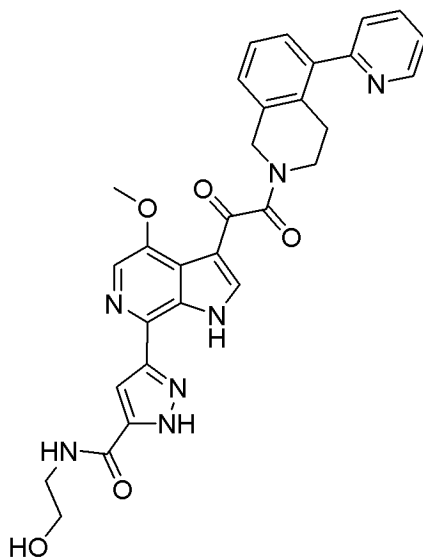
[0350]



[0351] 3-(4-甲氧基-3-(2-氧代-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺 TFA 盐, 化合物 8 的制备

[0352] 向 3-(4-甲氧基-3-(2-氧代-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-羧酸 (146mg, 0.28mmol) 在 DMF (5mL) 中的混悬液中加入 Hunig 碱 (0.489mL, 2.80mmol), 接着加入 TBTU (117mg, 0.364mmol), 并最后加入二甲胺 (2M 在 THF 中) (0.420mL, 0.840mmol)。将混合物在密封的管形瓶中室温搅拌 6 小时。将混合物用水 (3mL) 淬灭并将溶剂减压除去。将残留物用水稀释并将形成的固体经过滤收集并用水和 Et₂O 洗涤。将固体在 DMF 中溶解并经过玻璃棉垫。将 DMF 溶液经制备性 HPLC 纯化。将含有预期产物的级分减压浓缩, 然后进一步经制备性 HPLC 纯化。产物 3-(4-甲氧基-3-(2-氧代-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-N,N-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺 TFA 盐 (65.9mg, 0.094mmol, 33.7% 的收率) 分离为灰白色固体。LC/MS :m/z 550.17 (M+H)⁺, 1.565 分钟 (方法 1)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.36 (宽单峰, 1H) 8.68 (宽单峰, 1H) 8.34 (s, 1H) 7.92-8.11 (m, 2H) 7.20-7.71 (m, 7H) 4.64-4.93 (m, 2H) 3.80-3.89 (m, 3H) 3.57-3.79 (m, 2H) 3.29 (s, 3H) 3.07 (s, 3H) 2.81-3.03 (m, 2H)。

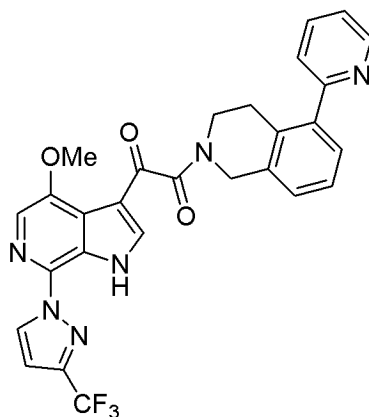
[0353]



[0354] N-(2-羟基乙基)-3-(4-甲氧基-3-(2-氧代-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺 TFA 盐, 化合物 9 的制备

[0355] 向 3-(4-甲氧基-3-(2-氧代-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-羧酸 (146mg, 0.28mmol) 在 DMF (5mL) 中的混悬液中加入 Hunig 碱 (0.489mL, 2.80mmol), 接着加入 TBTU (117mg, 0.364mmol), 并最后加入乙醇胺 (0.025mL, 0.420mmol)。将混合物在密封的管形瓶中在室温搅拌 6 小时。将混合物用水 (3mL) 淬灭并将溶剂减压除去。将残留物用水稀释并将形成的固体经过滤收集并用水和 Et₂O 洗涤。将固体在 DMF 中溶解并经过玻璃棉垫。将 DMF 溶液经制备性 HPLC 纯化。将含有预期产物的级分合并并减压浓缩。将残留物进一步经制备性 HPLC 纯化。预期产物 N-(2-羟基乙基)-3-(4-甲氧基-3-(2-氧代-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙酰基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺 TFA 盐 (50.4mg, 0.070mmol, 25.2% 的收率) 分离为灰白色固体。LC/MS :m/z 566.14 (M+H)⁺, 1.427 分钟 (方法 1)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.25 (宽单峰, 1H) 8.65-8.78 (m, 1H) 8.56 (宽单峰, 1H) 8.24-8.33 (m, 1H) 7.94-8.11 (m, 2H) 7.22-7.73 (m, 6H) 4.63-4.95 (m, 2H) 3.80-3.87 (m, 3H) 3.30-3.79 (m, 6H) 2.79-3.05 (m, 2H)。

[0356]

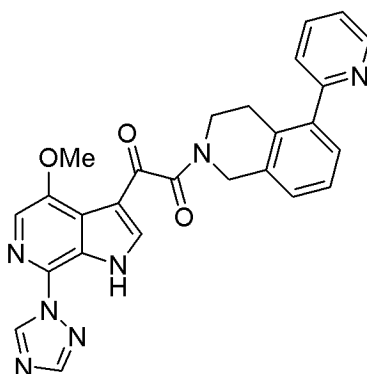


[0357] 1-(4-甲氧基-7-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)-1H-吡啶并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮, 化合物 10 的制备

[0358] 将 1-(7-溴-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮 (100mg, 0.204mmol)、3-(三氟甲基)-1H-吡啶 (55.4mg, 0.407mmol)、(1R,2S)-N1,N2-二甲基环己-1,2-二胺 (5.79mg, 0.041mmol)、碘化亚铜 (I) (19.38mg, 0.102mmol) 和碳酸钾 (84mg, 0.611mmol) 在二噁烷 (1mL) 中的混合物在 100℃ 加热 36 小时。LCMS 表明形成预期产物。将反应混合物滤过并将澄清的溶液在甲醇中溶解并经制备性 HPLC 纯化得到 1-(4-甲氧基-7-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)-1H-吡啶并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮, 其为白色固体 (37mg, 32%)。LCMS :m/e 547.05 (M+H)⁺, 2.17 分钟 (方法 9)。¹H NMR (500MHz, MeOD) δ ppm 2.85-3.09 (m, 2H) 3.74-3.99 (m, 5H) 4.84 (s, 1H) 5.04 (s, 1H) 6.94 (d, J = 2.44Hz, 1H) 7.36-7.67 (m, 3H) 7.80-7.88 (m, 1H) 7.97-8.16 (m,

2H) 8.31-8.40 (m, 1H) 8.52-8.67 (m, 1H) 8.79 (s, 1H) 8.84-8.96 (m, 1H)。

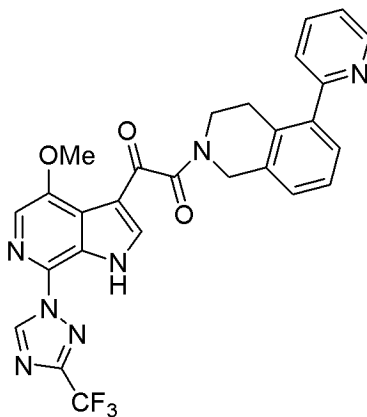
[0359]



[0360] 1-(4-甲氧基-7-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮,化合物11的制备

[0361] 将1-(7-溴-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮(80mg, 0.163mmol)、1H-1,2,4-三唑(45.0mg, 0.651mmol)和铜(20.69mg, 0.326mmol)在吡啶(1mL)中的混合物在145℃加热10小时, LCMS表明形成预期产物。将反应混合物滤过并将澄清的溶液经制备性HPLC纯化得到1-(4-甲氧基-7-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮,其为淡黄色固体(28mg, 35%)。LCMS: m/e 480.11 (M+H)⁺, 1.52分钟(方法9)。¹H NMR(500MHz, MeOD) δ ppm 2.81-3.10 (m, 2H) 3.70-4.04 (m, 5H) 4.76-5.10 (m, 2H) 7.37-7.72 (m, 3H) 7.80-7.93 (m, 1H) 8.00-8.22 (m, 2H) 8.30-8.42 (m, 2H) 8.55-8.75 (m, 1H) 8.83-8.99 (m, 1H) 9.39 (s, 1H)。

[0362]

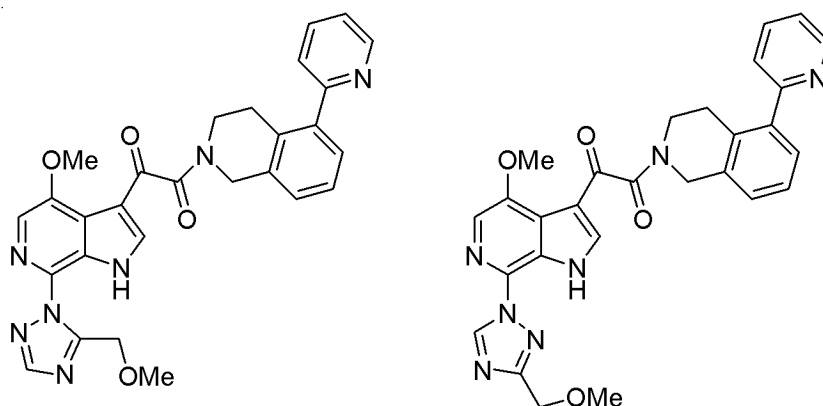


[0363] 1-(4-甲氧基-7-(3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮,化合物12的制备

[0364] 将1-(7-溴-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮(100mg, 0.204mmol)、3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑(55.8mg, 0.407mmol)、(1R,2S)-N1,N2-二甲基环己-1,2-二胺(5.79mg, 0.041mmol)、碘化亚铜(I)(19.38mg, 0.102mmol)和碳酸钾(84mg, 0.611mmol)在二噁

烷 (1mL) 中的混合物在 100℃ 加热 4 小时。LCMS 表明形成预期产物。将反应混合物滤过并将澄清的溶液经制备性 HPLC 纯化得到 1-(4-甲氧基-7-(3-(三氟甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮, 其为白色固体 (35mg, 30%)。LCMS :m/e 548.18 (M+H)⁺, 2.50 分钟 (方法 10)。¹H NMR (500MHz, MeOD) δ ppm 2.85-3.08 (m, 2H) 3.74-4.04 (m, 5H) 4.81-5.09 (m, 2H) 7.37-7.71 (m, 3H) 7.88-7.96 (m, 1H) 7.97-8.18 (m, 2H) 8.33-8.43 (m, 1H) 8.52-8.70 (m, 1H) 8.82-8.96 (m, 1H) 9.51 (s, 1H)。

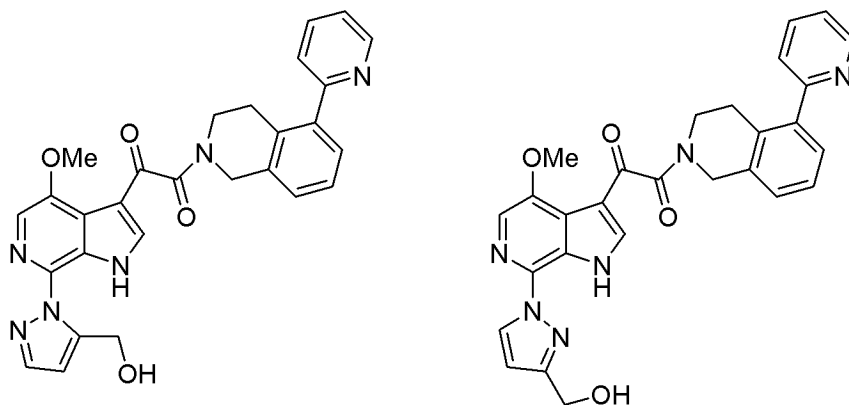
[0365]



[0366] 1-(4-甲氧基-7-(5-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮, 化合物 13 和 1-(4-甲氧基-7-(3-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮, 化合物 14 的制备

[0367] 将 1-(7-溴-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮 (150mg, 0.305mmol)、3-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑 (69.1mg, 0.611mmol) 和铜 (38.8mg, 0.611mmol) 在吡啶 (1mL) 中的混合物在 145℃ 加热 4 小时。LCMS 表明形成预期产物。将反应混合物滤过并将澄清的溶液经制备性 HPLC 纯化得到 1-(4-甲氧基-7-(5-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮, 其为白色固体 (24.2mg, 14%)。LCMS :m/e 524.09 (M+H)⁺, 1.31 分钟 (方法 2)。¹H NMR (500MHz, MeOD) δ ppm 2.82-3.08 (m, 2H) 3.48 (s, 3H) 3.72-4.03 (m, 5H) 4.80-5.06 (m, 2H) 5.11 (s, 2H) 7.36-7.69 (m, 3H) 7.88-7.96 (m, 1H) 7.98-8.19 (m, 2H) 8.25-8.39 (m, J = 4.27Hz, 2H) 8.55-8.69 (m, 1H) 8.84-8.95 (m, 1H) 以及 1-(4-甲氧基-7-(3-(甲氧基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮, 其为白色固体 (34.7mg, 21%)。LCMS :m/e 524.04 (M+H)⁺, 1.63 分钟 (方法 9)。¹H NMR (500MHz, MeOD) δ ppm 2.85-3.10 (m, 2H) 3.47-3.63 (m, 3H) 3.70-4.05 (m, 5H) 4.69-5.10 (m, 4H) 7.29-7.68 (m, 3H) 7.81-8.05 (m, 3H) 8.32-8.53 (m, 2H) 8.74-8.92 (m, 1H) 9.31-9.42 (m, 1H)。

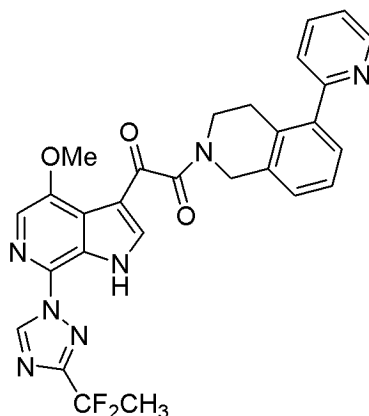
[0368]



[0369] 1-(7-(5-(羟基甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮, 化合物 15 和 1-(7-(3-(羟基甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮, 化合物 16 的制备

[0370] 将 1-(7-溴-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮 (50mg, 0.102mmol)、(1H-吡唑-3-基)甲醇 (19.97mg, 0.204mmol)、(1R,2S)-N1,N2-二甲基环己-1,2-二胺 (2.89mg, 0.020mmol)、碘化亚铜 (I) (9.69mg, 0.051mmol) 和碳酸钾 (42.2mg, 0.305mmol) 在二噁烷 (1mL) 中的混合物在 100℃ 加热 18 小时。LCMS 表明形成预期产物。将反应混合物滤过并将澄清的溶液经制备性 HPLC 纯化得到 1-(7-(5-(羟基甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮, 其为无色油状物 (3.1mg, 6%)。LCMS :m/e 509.04 (M+H)⁺, 1.13 分钟 (方法 2)。¹H NMR (500MHz, MeOD) δ ppm 2.82-3.05 (m, 2H) 3.70-3.97 (m, 5H) 4.74-5.07 (m, 4H) 6.53-6.64 (m, 1H) 7.31-7.66 (m, 3H) 7.74-7.90 (m, 2H) 7.92-8.14 (m, 2H) 8.26-8.37 (m, 1H) 8.49-8.64 (m, 1H) 8.80-8.94 (m, 1H) 以及 1-(7-(3-(羟基甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮, 其为无色油状物 (3.7mg, 7%)。LCMS :m/e 509.04 (M+H)⁺, 1.13 分钟 (方法 2)。¹H NMR (500MHz, MeOD) δ ppm 2.83-3.05 (m, 2H) 3.68-3.95 (m, 5H) 4.71-5.11 (m, 4H) 6.55 (d, J = 2.75Hz, 1H) 7.49 (d, J = 36.66Hz, 3H) 7.73-7.81 (m, 1H) 8.00 (s, 2H) 8.29-8.38 (m, 1H) 8.57 (t, J = 2.64Hz, 2H) 8.77-8.90 (m, 1H)。

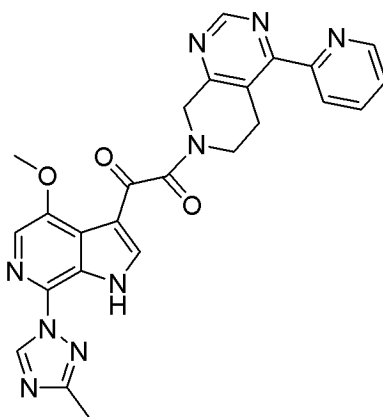
[0371]



[0372] 1-(7-(3-(1,1-二氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮,化合物 17 的制备

[0373] 将 1-(7-溴-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮 (100mg, 0.204mmol)、3-(1,1-二氟乙基)-1H-1,2,4-三唑 (54.2mg, 0.407mmol)、(1R,2S)-N1,N2-二甲基环己-1,2-二胺 (5.79mg, 0.041mmol)、 K_2CO_3 (84mg, 0.611mmol) 和碘化亚铜 (I) (19.38mg, 0.102mmol) 在二噁烷 (1mL) 中的混合物在 100℃ 加热 8 小时。LCMS 表明形成预期产物。将反应混合物滤过并将澄清的溶液经制备性 HPLC 纯化得到 1-(7-(3-(1,1-二氟乙基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮, 其为白色固体 (53.4mg, 47%)。LCMS :m/e 543.97 (M+H)⁺, 1.56 分钟 (方法 2)。¹H NMR (500MHz, MeOD) δ ppm 2.13-2.33 (m, 3H) 2.85-3.09 (m, 2H) 3.72-4.04 (m, 5H) 4.93-5.11 (m, 2H) 7.30-7.67 (m, 3H) 7.82-8.08 (m, 3H) 8.33-8.57 (m, 2H) 8.75-8.93 (m, 1H) 9.43 (s, 1H)。

[0374]



[0375] 1-(4-甲氧基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(4-(吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)乙-1,2-二酮,化合物 18 的制备

[0376] 部分 A: 在 25℃ 向甲醇钠 (25wt% 在甲醇中) (67.6mL, 296mmol) 和甲醇 (70mL) 的溶液中加入甲脒乙酸盐 (11.00g, 106mmol) 然后加入 N-苄基-3-氧代-1-哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐 (25.16g, 84mmol)。将所得的混合物在 25℃ 搅拌 20 小时。将混合物冷却至 0℃。

加入水 (90mL),接着逐滴加入乙酸 (6.05mL,106mmol),并将反应混合物在 25℃再搅拌 3 小时。将混合物在真空减小体积直到已经除去大部分甲醇。将混悬液滤过。将固体用水洗涤然后真空干燥得到 7-苄基-5,6,7,8-四氢吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4(3H)-酮 (16.10g,79%),其为灰白色固体;质谱:m/e:242.06(M+H)⁺[计算值:242.12];¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 12.61(宽单峰,1H),7.99(s,1H),7.38-7.26(m,5H),3.73(m,2H),3.50(m,2H),2.74(m,2H),2.66(m,2H)。

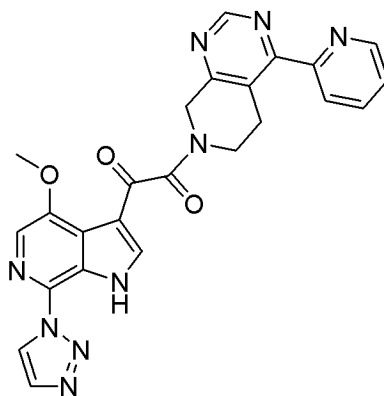
[0377] 部分 B:在 25℃向 7-苄基-5,6,7,8-四氢吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4(3H)-酮 4.83g,20.0mmol 在甲苯 (80mL) 中的混合物中加入 N,N-二异丙基乙基胺 (3.48mL,20.0mmol),接着加入三氯化磷 (2.24mL,24.0mmol)。将反应混合物回流加热 2.00 小时。在冷却至室温后,将混合物用水和乙酸乙酯稀释。使用饱和碳酸氢钠水溶液将水相调节至约 pH 7。分离各相。将有机相用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,滤过,并浓缩。将残留物在 1-氯丁烷中溶解,并将所得的混合物滤过。将滤液真空浓缩得到 7-苄基-4-氯-5,6,7,8-四氢吡啶并 [3,4-d] 嘧啶 (4.75g,91%),其为橙红色油状物;质谱:m/e:260.10/262.05(M+H)⁺[计算值:260.09/262.08]。

[0378] 部分 C:在 25℃向 7-苄基-4-氯-5,6,7,8-四氢吡啶并 [3,4-d] 嘧啶 (4.75g,18.3mmol) 在 1,4-二噁烷 (80mL) 中的溶液中先后加入 2-(三丁基甲锡烷基)吡啶 (98%,5.95mL,18.3mmol)、三-(呋喃-2-基)膦 (0.85g,3.66mmol) 和乙酸钼 (II) (0.205g,0.914mmol)。历时~0.25 小时将所得的混合物缓慢加热至回流然后回流搅拌 5.0 小时。在冷却至室温后,将混合物用水和乙酸乙酯稀释,并将混合物滤过。分离各相,并将有机相用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,滤过,并浓缩。经柱色谱法纯化(洗脱:0-5% 2M 氨水在甲醇/氯仿中的溶液)得到 7-苄基-4-(吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并 [3,4-d] 嘧啶 (2.15g,39%),其为红色油状物;质谱:m/e:303.15(M+H)⁺[计算值:303.15];¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 9.02(s,1H),8.68(m,1H),8.01(m,1H),7.83(m,1H),7.42-7.27(m,6H),3.80(m,4H),3.31(m,2H),2.80(m,2H)。

[0379] 部分 D:在 0℃历时几分钟向 7-苄基-4-(吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并 [3,4-d] 嘧啶 (2.15g,7.1mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (2.48mL,14.2mmol) 在二氯甲烷 (30mL) 中的溶液中加入氯甲酸 1-氯乙酯 (1.15mL,10.7mmol)。将所得的溶液在 0℃搅拌 1.0 小时然后在 25℃搅拌 20 小时。向该溶液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL),并将所得的二相混合物在 25℃搅拌 1.0 小时。分离各相,并将水相用二氯甲烷洗涤。将合并的有机相经无水硫酸钠干燥,滤过,并浓缩。将残留物在甲醇中溶解,并将溶液回流加热 1.0 小时。在冷却至室温后,将混合物真空浓缩。将残留物用乙酸乙酯研磨,并将所得的固体经滤过回收并真空干燥得到紫色固体。将这些固体在浓的碳酸钠水溶液和氯仿的混合物中溶解。分离各相,并将水相用氯仿洗涤两次。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,滤过,并浓缩。将残留物在高真空保持过夜然后在甲醇中溶解。将该溶液滤过除去深色固体然后真空浓缩。最后,在 25℃将该残留物在 1,4-二噁烷中溶解。向该溶液中逐滴加入过量的 (~1mL) 4N HCl 在 1,4-二噁烷中的溶液。将所得的沉淀物经滤过回收并真空干燥得到 4-(吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并 [3,4-d] 嘧啶盐酸盐 (0.93g,53%),其为砖红色固体;质谱:m/e:213.05(M+H)⁺[计算值:213.11];¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.81(宽单峰,2H),9.17(s,1H),8.76(m,1H),8.15(m,1H),7.59(m,1H),4.49(m,2H),3.41(m,4H)。

[0380] 部分 E: 在 25℃ 向 4-(吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶盐酸盐(0.137g, 0.55mmol) 在 DMF(15mL) 中的溶液中先后加入 2-(4-甲氧基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-氧代乙酸(0.151g, 0.50mmol)、N-甲基吗啉(0.220mL, 2.00mmol) 和 TBTU(0.177g, 0.55mmol), 并将混合物在 25℃ 搅拌 18 小时。将反应混合物真空浓缩, 并将残留物在热的甲醇中溶解。将溶液缓慢冷却至室温。将沉淀物经滤过回收, 用甲醇洗涤, 并真空干燥得到 1-(4-甲氧基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(4-(吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)乙-1,2-二酮(0.122g, 49%), 其为灰白色固体; HRMS: 496.1835(M+H)⁺[计算值: 496.1840]; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.44(宽单峰, 1H), 9.24(m, 1H), 9.17(s, 2/3H), 9.08(s, 1/3H), 8.77(m, 1/3H), 8.67(m, 2/3H), 8.34(s, 2/3H), 8.26(s, 1/3H), 8.12-8.00(m, 2H), 7.87(m, 1H), 7.58(m, 1/3H), 7.53(m, 2/3H), 4.92(s, 4/3H), 4.72(s, 2/3H), 3.93(m, 1/3H), 3.91(s, 1H), 3.85(s, 2H), 3.70(m, 2/3H), 3.32(m, 1/3H), 3.18(m, 2/3H), 2.50(s, 2H), 2.49(s, 1H)。

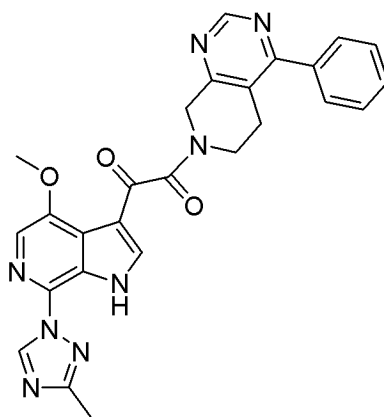
[0381]



[0382] 1-(4-甲氧基-7-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(4-(吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)乙-1,2-二酮, 化合物 19 的制备

[0383] 使用在上述制备化合物 18 的部分 E 中所述的方法将 4-(吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶盐酸盐与 2-(4-甲氧基-7-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-氧代乙酸偶联得到 1-(4-甲氧基-7-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(4-(吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)乙-1,2-二酮; HRMS: 486.1677(M+H)⁺[计算值: 486.1684]; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.82(宽单峰, 1H), 9.18(s, 2/3H), 9.09(s, 1/3H), 8.95(s, 1H), 8.78(m, 1/3H), 8.68(m, 2/3H), 8.34(s, 2/3H), 8.26(s, 1/3H), 8.12-8.01(m, 3H), 7.97(s, 1H), 7.58(m, 1/3H), 7.53(m, 2/3H), 4.93(s, 4/3H), 4.73(s, 2/3H), 3.96(s, 1H), 3.93(m, 2/3H), 3.90(s, 2H), 3.70(m, 4/3H), 3.32(m, 2/3), 3.18(m, 4/3H)。

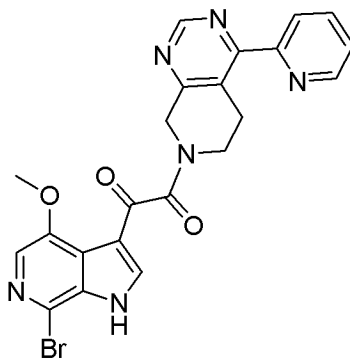
[0384]



[0385] 1-(4-甲氧基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(4-苯基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)乙-1,2-二酮,化合物 20 的制备

[0386] 使用在上述制备化合物 18 的部分 C、D 和 E 中所述的方法用苯基硼酸代替 2-(三丁基甲锡烷基)吡啶制备 1-(4-甲氧基-7-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(4-苯基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)乙-1,2-二酮;HRMS: 495.1879(M+H)⁺[计算值:495.1888];¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.45(宽单峰, 1H), 9.25(s, 1H), 9.14(s, 2/3H), 9.05(s, 1/3H), 8.34(s, 2/3H), 8.29(s, 1/3H), 7.88(m, 1H), 7.72(m, 2/3H), 7.64(m, 4/3H), 7.57(m, 1H), 7.52(m, 2H), 4.89(s, 4/3H), 4.70(s, 2/3H), 3.94(s, 1H), 3.90(m, 2/3H), 3.87(s, 2H), 3.67(m, 4/3H), 3.04(m, 2/3H), 2.89(m, 4/3H), 2.50(s, 3H)。

[0387]

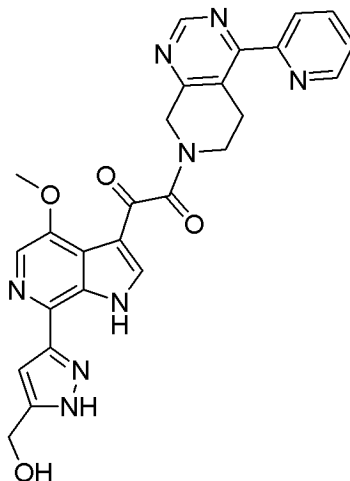


[0388] 1-(7-溴-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(4-(吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)乙-1,2-二酮的制备

[0389] 向含有 2-(7-溴-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-氧代乙酸(0.264g, 0.884mmol) 的烧瓶中加入 4-(吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶 TFA 盐(0.5g, 1.149mmol) 在 DMF(8mL) 中的溶液,接着加入 Hunig 碱(0.772mL, 4.42mmol), 并最后加入 TBTU(0.369g, 1.149mmol)。在将混合物在室温搅拌 4 小时后,将其用 10mL 水淬灭并减压浓缩。将残留物用水(25mL) 稀释并将饱和氯化铵水溶液(25mL) 加入至混合物中。将混合物用二氯甲烷(3x40mL) 萃取。将合并的有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 滤过并减压浓缩。将残留物经BIOTAGE®快速色谱法纯化(使用 0-6% MeOH 在二氯甲烷中的溶液梯度洗脱)。预期产物 1-(7-溴-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(4-(吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)

乙-1,2-二酮 (0.333g, 0.675mmol, 76% 的收率) 分离为棕色固体。LC/MS :m/z 493(M+H)⁺, 495.13(M+3H)⁺, 2.177 分钟 (方法 3)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.11 (宽单峰, 1H) 9.05-9.19 (m, 1H) 8.66-8.78 (m, 1H) 8.33-8.44 (m, 1H) 7.99-8.12 (m, 2H) 7.82 (s, 1H) 7.50-7.60 (m, 1H) 4.66-4.91 (m, 2H) 3.63-3.92 (m, 5H) 3.11-3.32 (m, 2H)。

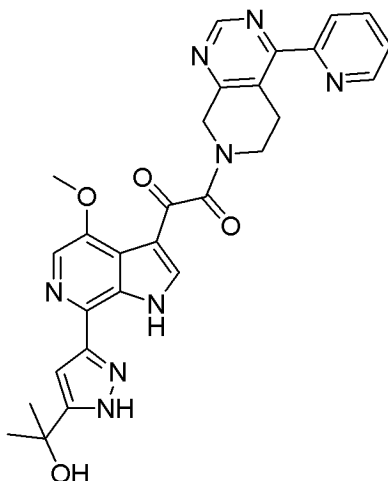
[0390]



[0391] 1-(7-(5-(羟基甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(4-(吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)乙-1,2-二酮 TFA 盐, 化合物 21 的制备

[0392] 向可密封的含有 1-(7-溴-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(4-(吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)乙-1,2-二酮 (0.14g, 0.284mmol) 和 (3-(三丁基甲锡烷基)-1H-吡唑-5-基) 甲醇 (0.132g, 0.341mmol) 的管形瓶中加入四(三苯基膦)钯 (0) (0.066g, 0.057mmol), 接着加入二噁烷 (4mL)。将混合物用氮气冲洗, 并将管形瓶密封并加热至 110℃。在加热 3.5 小时后, 将混合物冷却至室温。将溶剂减压除去。将残留物用 DMF 稀释并经过玻璃棉垫除去任何固体。将 DMF 溶液经制备性 HPLC 纯化。将含有预期产物的级分合并并减压浓缩得到 1-(7-(5-(羟基甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(4-(吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)乙-1,2-二酮 TFA 盐 (86.4mg, 0.136mmol, 47.8% 的收率), 其为灰白色固体。LC/MS :m/z 511.17 (M+H)⁺, 1.212 分钟 (方法 1)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.75 (宽单峰, 1H) 9.06-9.20 (m, 1H) 8.65-8.80 (m, 1H) 8.46-8.55 (m, 1H) 7.97-8.16 (m, 3H) 7.50-7.62 (m, 1H) 7.08 (s, 1H) 4.93 (s, 2H) 4.74 (s, 1H) 4.64 (s, 2H) 3.67-4.00 (m, 5H) 3.15-3.36 (m, 2H)。

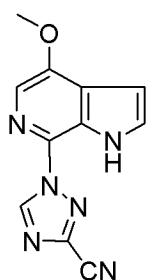
[0393]



[0394] 1-(7-(5-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(4-(吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)乙-1,2-二酮 TFA 盐,化合物 22 的制备

[0395] 向可密封的含有 1-(7-溴-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(4-(吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)乙-1,2-二酮 (0.14g, 0.284mmol) 和 2-(3-(三丁基甲锡烷基)-1H-吡唑-5-基)丙-2-醇 (0.141g, 0.341mmol) 的管形瓶中加入四(三苯基膦)钯 (0) (0.066g, 0.057mmol), 接着加入 1,4-二噁烷 (4mL)。将混合物用氮气冲洗, 并将管形瓶密封并加热至 110℃。3.5 小时后, 将混合物冷却至室温并减压除去溶剂。将残留物用 DMF 稀释并经过玻璃棉垫除去任何固体。将 DMF 溶液经制备性 HPLC 纯化。将含有产物的级分合并并减压浓缩。预期产物 1-(7-(5-(2-羟基丙-2-基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(4-(吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)乙-1,2-二酮 TFA 盐 (72.2mg, 0.110mmol, 38.6% 的收率) 分离为浅黄色固体。LC/MS :m/z 539.20 (M+H)⁺, 1.312 分钟 (方法 1)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.70 (宽单峰, 1H) 9.07-9.20 (m, 1H) 8.65-8.79 (m, 1H) 8.49-8.58 (m, 1H) 8.00-8.14 (m, 3H) 7.50-7.61 (m, 1H) 7.02 (s, 1H) 4.72-4.96 (m, 2H) 3.68-3.99 (m, 5H) 3.16-3.35 (m, 2H) 1.57 (s, 6H)。

[0396]

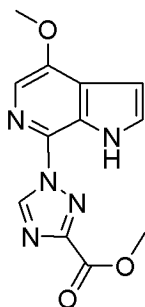


[0397] 1-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-1H-1,2,4-三唑-3-腈的制备

[0398] 在密封管中将 7-氯-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶 (4g, 21.90mmol)、1H-1,2,4-三唑-3-腈 (6.18g, 65.7mmol) 和碘化亚铜 (I) (1.252g, 6.57mmol) 在吡啶 (6mL) 中合并。将混合物加热至 150℃ 且保持 6 小时。在冷却至室温后, 将混合物用 EtOAc (300mL) 稀释, 用 5% NaHCO₃ (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤并浓缩。将残留物经硅胶柱纯化 (使用 30% EtOAc 在己烷混合物中的溶液洗脱) 得到 1-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-1H-1,

2,4-三唑-3-腈 (2g, 8.33mmol, 38.0%的收率)。LCMS :m/z 241.1 (M+H)⁺, 1.67 分钟 (方法 8)。

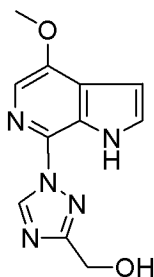
[0399]



[0400] 1-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸甲酯的制备

[0401] 将 1-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-1H-1,2,4-三唑-3-腈 (1g, 4.16mmol) 和 K₂CO₃ (0.863g, 6.24mmol) 在 MeOH (20mL) 和水 (20mL) 中合并。将混合物在室温搅拌过夜。将混合物用 1N HCl 中和至 pH = 3。将沉淀物经过滤收集得到 1-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸甲酯 (1.03g, 3.77mmol, 91% 的收率)。LCMS :m/z 274.2 (M+H)⁺, 1.63 分钟 (方法 8)。¹H NMR (500MHz, MeOD) δ ppm 9.22 (s, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.39 (d, J = 3.05Hz, 1H) 6.62 (d, J = 3.05Hz, 1H) 4.03 (s, 3H) 4.00 (s, 3H)。

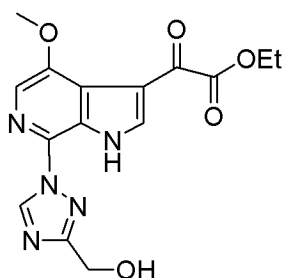
[0402]



[0403] (1-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇的制备

[0404] 历时 5 分钟在室温向 1-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸甲酯 (220mg, 0.805mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液中逐滴加入 LiAlH₄ (1.208mL, 2.415mmol)。将溶液回流 1 小时然后在冰浴中冷却。将反应混合物用水淬灭并用 EtOAc (3x 100ml) 萃取。合并有机层, 用盐水 (30ml) 洗涤, 经 MgSO₄ 干燥并浓缩。将残留物经制备性 HPLC 纯化得到 (1-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇 (100mg, 0.408mmol, 50.6% 的收率)。LCMS :m/z 246.2 (M+H)⁺, 1.36 分钟 (方法 8)。¹H NMR (500MHz, MeOD) δ ppm 9.24 (s, 1H) 7.53 (s, 1H) 7.47 (d, J = 3.05Hz, 1H) 6.68 (d, J = 2.75Hz, 1H) 4.84 (s, 2H) 4.03 (s, 3H)。

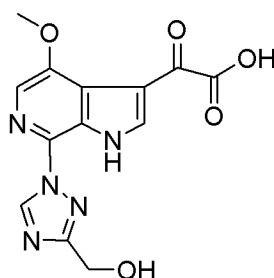
[0405]



[0406] 2-(7-(3-(羟基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-氧代乙酸乙酯的制备

[0407] 在-40℃向(1-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇(70mg, 0.285mmol)在THF(5mL)中的溶液中加入溴化乙基镁(1.284mL, 1.284mmol)。在-5℃搅拌1小时后,快速加入吡啶(0.012mL, 0.143mmol)。将混合物冷却至-40℃并加入2-氯-2-氧代乙酸乙酯(0.130mL, 1.142mmol)。在-40℃搅拌30分钟后,通过加入i-PrOH和水将反应混合物淬灭。将混合物用EtOAc(2x40mL)萃取。合并有机层,用盐水(30mL)洗涤,经MgSO₄干燥并真空浓缩得到粗产物2-(7-(3-(羟基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-氧代乙酸乙酯(70mg, 0.203mmol, 71.0%的收率)。LCMS :m/z 346.1(M+H)⁺, 1.42分钟(方法8)。

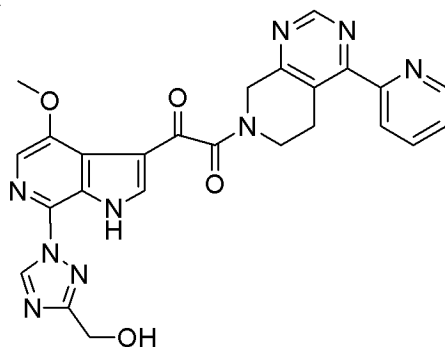
[0408]



[0409] 2-(7-(3-(羟基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-氧代乙酸的制备

[0410] 将2-(7-(3-(羟基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-氧代乙酸乙酯(70mg, 0.203mmol)和K₂CO₃(56.0mg, 0.405mmol)在MeOH(2mL)和水(2.000mL)中溶解。将混合物在室温搅拌过夜,并用1NHCl中和至pH 3。真空除去所有溶剂得到2-(7-(3-(羟基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-氧代乙酸。LCMS :m/z 318.2(M+H)⁺, 1.04分钟(方法8)。

[0411]

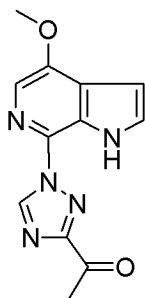


[0412] 1-(7-(3-(羟基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡

啉-3-基)-2-(4-(吡啉-2-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)乙-1,2-二酮,化合物23的制备

[0413] 向2-(7-(3-(羟基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-氧代乙酸(23mg,0.072mmol)、4-(吡啉-2-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(15.39mg,0.072mmol)和2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(27.9mg,0.087mmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺(0.127mL,0.725mmol)。将混合物在室温搅拌2小时,用MeOH稀释并经制备性HPLC纯化得到1-(7-(3-(羟基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(4-(吡啉-2-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)乙-1,2-二酮(9mg,0.016mmol,22%的收率)。LCMS:m/z 512.2(M+H)⁺,1.34分钟(方法8)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 12.39-12.48(m,1H)9.30-9.33(m,1H)9.06-9.16(m,1H)8.64-8.76(m,1H)8.29-8.39(m,1H)7.98-8.10(m,2H)7.87(s,1H)7.49-7.58(m,1H)4.70-4.92(m,2H)4.65-4.67(m,2H)3.83-3.90(m,3H)3.68(t,J=5.80Hz,2H)3.16(t,J=5.65Hz,2H)。

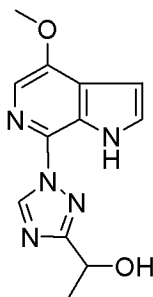
[0414]



[0415] 1-(1-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)乙酮的制备

[0416] 在0℃向1-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-1H-1,2,4-三唑-3-腈(500mg,2.081mmol)在THF(50mL)中的溶液中逐滴加入溴化甲基镁(2.081mL,6.24mmol)。在室温搅拌3小时后,将反应混合物用0.5N H₂SO₄(10mL)淬灭并用EtOAc(2x100mL)萃取。合并有机层,用盐水(30mL)洗涤,干燥并浓缩。将残留物经硅胶快速色谱法纯化(使用75% EtOAc在己烷中的溶液洗脱)得到1-(1-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)乙酮(280mg,1.088mmol,52.3%的收率)。LCMS:m/z 258.1(M+H)⁺,1.63分钟(方法8)。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ ppm 10.45(s,1H)9.26(s,1H)7.58(s,1H)7.41(t,J=2.59Hz,1H)6.72-6.73(m,1H)4.05(s,3H)2.78(s,3H)。

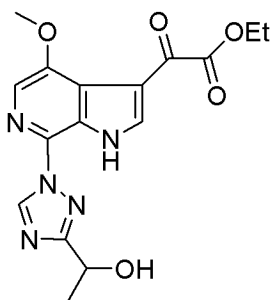
[0417]



[0418] 1-(1-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)乙醇的制备

[0419] 在 0℃ 向 1-(1-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)乙醇 (50mg, 0.194mmol) 在 MeOH(3mL) 中的溶液中加入硼氢化钠 (14.71mg, 0.389mmol)。在室温搅拌 3 小时后, 将反应混合物用 5% NaHCO₃(5mL) 稀释并用 EtOAc(2x30mL) 萃取。合并有机层并浓缩。将残留物经制备性 HPLC 纯化得到 1-(1-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)乙醇 (29mg, 0.112mmol, 57.5% 的收率)。LCMS :m/z 260.2 (M+H)⁺, 1.47 分钟 (方法 8)。¹H NMR(500MHz, MeOD) δ ppm 9.17(s, 1H) 7.51(s, 1H) 7.45(d, J = 3.05Hz, 1H) 6.67(d, J = 3.05Hz, 1H) 5.09(q, J = 6.51Hz, 1H) 4.02(s, 3H) 1.63(d, J = 6.41Hz, 3H)。

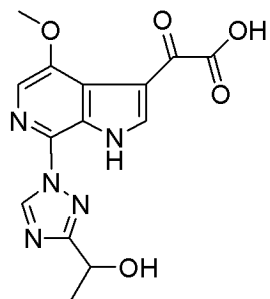
[0420]



[0421] 2-(7-(3-(1-羟基乙基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-氧代乙酸乙酯的制备

[0422] 在 -40℃ 向 1-(1-(4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)乙醇 (100mg, 0.386mmol) 在 THF(8mL) 中的溶液中加入溴化乙基镁 (1.736mL, 1.736mmol)。在 -5℃ 搅拌 1 小时后, 快速加入吡啶 (0.016mL, 0.193mmol)。将混合物冷却至 -40℃ 并加入 2-氯-2-氧代乙酸乙酯 (0.176mL, 1.543mmol)。在 -40℃ 搅拌 30 分钟后, 通过加入 i-PrOH 和水将反应混合物淬灭。将混合物用 EtOAc(2x50mL) 萃取。合并有机层, 用盐水 (30mL) 洗涤, 经 MgSO₄ 干燥并真空浓缩得到粗产物 2-(7-(3-(1-羟基乙基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-氧代乙酸乙酯 (100mg, 0.278mmol, 72.2% 的收率)。LCMS :m/z 360.1 (M+H)⁺, 1.53 分钟 (方法 8)。

[0423]

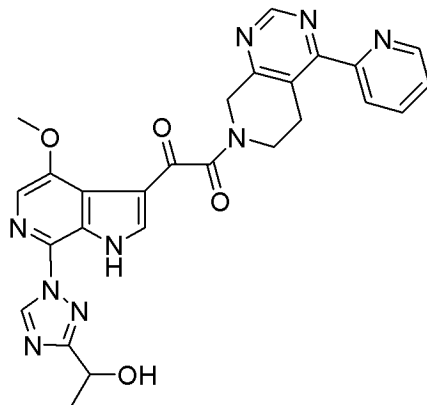


[0424] 2-(7-(3-(1-羟基乙基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-氧代乙酸的制备

[0425] 将 2-(7-(3-(1-羟基乙基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-氧代乙酸乙酯 (100mg, 0.278mmol) 和 K₂CO₃(77mg, 0.557mmol) 在

MeOH(2mL) 和水 (2mL) 中溶解。将混合物在室温搅拌过夜,并用 1N HCl 中和至 pH 3,除去所有溶剂并将残留物经制备性 HPLC 纯化得到 2-(7-(3-(1-羟基乙基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-氧代乙酸(46mg,0.139mmol, 49.9%的收率)。LCMS :m/z 332.1(M+H)⁺, 1.17 分钟(方法 8)。

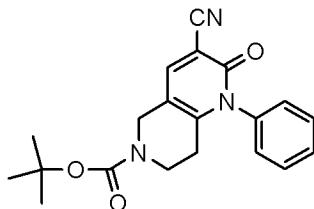
[0426]



[0427] 1-(7-(3-(1-羟基乙基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(4-(吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)乙-1,2-二酮,化合物 24 的制备

[0428] 向 2-(7-(3-(1-羟基乙基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-氧代乙酸(18mg,0.054mmol)、4-(吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(11.53mg,0.054mmol)和 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(20.93mg,0.065mmol)在 DMF(1mL)中的溶液中加入 N,N-二异丙基乙基胺(0.095mL,0.543mmol)。将混合物在室温搅拌 2 小时,用 MeOH 稀释并经制备性 HPLC 纯化得到 1-(7-(3-(1-羟基乙基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(4-(吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(8H)-基)乙-1,2-二酮(17mg,0.030mmol,54.8%的收率)。LCMS :m/z 526.2(M+H)⁺, 1.54 分钟(方法 8)。¹H NMR(500MHz, MeOD) δ ppm 9.17(s, 1H) 8.99-9.10(m, 1H) 8.61-8.74(m, 1H) 8.27-8.32(m, 1H) 7.92-8.04(m, 2H) 7.74-7.79(m, 1H) 7.43-7.53(m, 1H) 5.09(q, J = 6.41Hz, 1H) 4.80-5.02(m, 2H) 3.76-4.02(m, 5H) 3.24-3.38(m, 2H) 1.60-1.89(m, 3H)。

[0429]

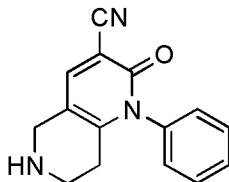


[0430] 3-氰基-2-氧代-1-苯基-1,2,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-6(5H)-羧酸叔丁酯的制备

[0431] 在-78℃将 2-氰基-N-苯基乙酰胺(820mg)在 THF(20mL)中的溶液用 LDA(4.4mL, 1.8M 在庚烷/THF/乙基苯中的溶液)处理 1 小时,之后加入(E)-3-((二甲基氨基)亚甲基)-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(1g)。将反应混合物温热至室温,用饱和 NaHCO₃ 水溶液(20mL)淬灭。将水溶液用 EtOAc(3x 20mL)萃取并将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥。真空浓

缩得到残留物,将其经 HPLC 纯化得到 3-氰基-2-氧代-1-苯基-1,2,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-6(5H)-羧酸叔丁酯。LCMS :m/z 352.2 (M+H)⁺, 1.63 分钟 (方法 8)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.19 (s, 1H) 7.48-7.57 (m, 3H) 7.33 (d, J = 7.02Hz, 2H) 4.33 (s, 2H) 3.44 (t, J = 5.65Hz, 2H) 2.19 (t, J = 5.80Hz, 2H) 1.39 (s, 9H)。

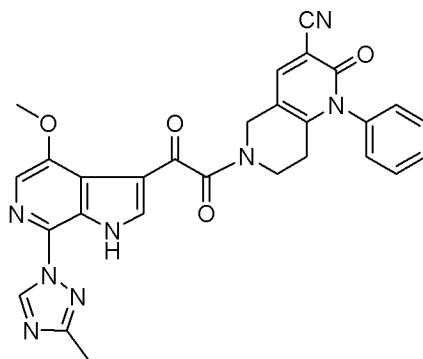
[0432]



[0433] 2-氧代-1-苯基-1,2,5,6,7,8-六氢-1,6-二氮杂萘-3-腈的制备

[0434] 将 3-氰基-2-氧代-1-苯基-1,2,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-6(5H)-羧酸叔丁酯 (150mg, 0.427mmol) 在 CH₂Cl₂ (3mL) 和 TFA (0.3mL) 中溶解。将混合物在室温搅拌过夜。真空除去所有溶剂得到粗制 2-氧代-1-苯基-1,2,5,6,7,8-六氢-1,6-二氮杂萘-3-腈。LCMS :m/z 252.15 (M+H)⁺, 0.78 分钟 (方法 7)。

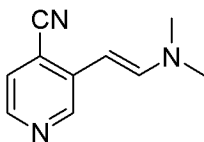
[0435]



[0436] 6-(2-(4-甲氧基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-氧代乙酰基)-2-氧代-1-苯基-1,2,5,6,7,8-六氢-1,6-二氮杂萘-3-腈, 化合物 25 的制备

[0437] 向 2-(4-甲氧基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-氧代乙酸 (70mg, 0.232mmol)、2-氧代-1-苯基-1,2,5,6,7,8-六氢-1,6-二氮杂萘-3-腈 (58.4mg, 0.232mmol) 和 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (90mg, 0.279mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液中加入 N,N-二异丙基乙基胺 (0.406mL, 2.324mmol)。将混合物在室温搅拌 4 小时,并用 EtOAc (100mL) 稀释并用 5% NaHCO₃ (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤。将有机层经 MgSO₄ 干燥并真空浓缩。将残留物经制备性 HPLC 和硅胶柱纯化 (使用 EtOAc 洗脱) 得到 6-(2-(4-甲氧基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-氧代乙酰基)-2-氧代-1-苯基-1,2,5,6,7,8-六氢-1,6-二氮杂萘-3-腈 (6.1mg, 10.27 μmol, 4.42% 的收率)。LCMS :m/z 535.09 (M+H)⁺, 1.65 分钟 (方法 7)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.07 (s, 1H) 9.05-9.12 (m, 1H) 8.18-8.27 (m, 1H) 7.45-7.78 (m, 5H) 7.14-7.21 (m, 2H) 4.50-4.73 (m, 2H) 3.95-4.04 (m, 3H) 3.64-3.90 (m, 2H) 2.53-2.57 (m, 3H) 2.42-2.50 (m, 2H)。

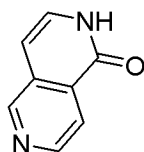
[0438]



[0439] (E)-3-(2-(二甲基氨基)乙烯基)异烟腈的制备

[0440] 向 3-甲基异烟腈 (10g, 85mmol) 在 DMF (100mL) 中的溶液中加入 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺 (18.05mL, 135mmol)。将混合物加热至回流过夜。将混合物冷却至室温并将额外的 3.0mL 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺加入至混合物中, 并将其再次加热至回流。在将混合物加热过夜后, 将其冷却至室温并将额外的 3.0mL 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺加入至混合物中。将混合物回流加热过夜。将混合物冷却至室温并加入额外的 3.0mL 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺。将混合物再次加热至回流。在将混合物加热过夜后, 加入冷却至室温。向混合物中加入 3.0mL 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺。将混合物加热至回流过夜。将混合物冷却至室温并减压浓缩。将残留物在二氯甲烷中溶解并载入至BIOTAGE® 65+M 柱上并纯化 (使用 10-70% EtOAc 在己烷中的溶液梯度洗脱)。预期产物 (E)-3-(2-(二甲基氨基)乙烯基)异烟腈 (7.97g, 46.0mmol, 54.4% 的收率) 分离为亮黄色固体。LC/MS :m/z 174.11 (M+H)⁺, 1.690 分钟 (方法 1)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.69 (s, 1H) 8.14 (d, J = 5.19Hz, 1H) 7.23 (d, J = 4.88Hz, 1H) 7.15 (d, J = 13.43Hz, 1H) 5.21 (d, J = 13.73Hz, 1H) 2.95 (s, 6H)。

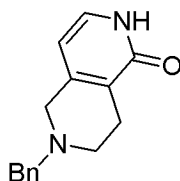
[0441]



[0442] 2,6-二氮杂萘-1(2H)-酮的制备

[0443] 历时 20 分钟向 (E)-3-(2-(二甲基氨基)乙烯基)异烟腈 (5g, 28.9mmol) 在乙醇 (50mL) 中的混悬液中逐滴加入 49mL HBr (48% 在水中)。将混合物加热至回流过夜 19h, 然后冷却至室温。在冷却后, 开始形成精细黄色结晶。将混合物在冰箱中冷却 1.5 小时。将结晶经过滤收集并用乙醚洗涤。向黄色固体中小心加入饱和 NaHCO₃ 水溶液直到气体停止放出。将形成的灰白色固体经过滤收集并用水洗涤得到 1.83g 预期产物。将来自两次过滤的母液合并并减压浓缩。将残留物用饱和 NaHCO₃ 水溶液中和, 并将溶剂减压除去。将残留物用 300mL 二氯甲烷和 300mL MeOH 稀释, 并将混合物用加热枪温热至回流。将固体经滤过除去, 将有机溶液减压浓缩。将残留物经BIOTAGE®快速色谱法纯化 (使用 0-6.5% MeOH 在二氯甲烷中的溶液梯度洗脱)。预期产物分离为灰白色固体 (0.96g) 并将两批合并得到 2,6-二氮杂萘-1(2H)-酮 (2.79g, 19.1mmol, 66% 的收率)。LC/MS :m/z 147.04 (M+H)⁺, 1.407 分钟 (方法 1)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.63 (宽单峰, 1H) 9.07 (s, 1H) 8.62 (d, J = 5.49Hz, 1H) 7.98 (d, J = 5.49Hz, 1H) 7.33 (d, J = 7.02Hz, 1H) 6.67 (d, J = 7.02Hz, 1H)。

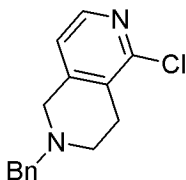
[0444]



[0445] 6-苄基-5,6,7,8-四氢-2,6-二氮杂萘-1(2H)-酮的制备

[0446] 向 2,6-二氮杂萘-1(2H)-酮 (2.04g, 13.96mmol) 在乙腈 (35mL) 中的混悬液中加入苄基溴 (1.992mL, 16.75mmol)。将混合物加热至回流。2 小时后将混合物冷却至室温。将溶剂减压除去并将残留物在 EtOH(30mL) 中溶解并冷却至 0℃。历时 30 分钟分批加入硼氢化钠 (2.64g, 69.8mmol), 并随着冰浴融化将混合物温热至室温。在室温将反应混合物搅拌过夜后, 将混合物用 1N HCl 小心酸化至 pH = 3 并在室温搅拌 30 分钟。将溶液减压浓缩。将残留物用饱和 NaHCO₃ 水溶液中和并用二氯甲烷 (3x 150mL) 萃取。将有机溶液减压浓缩, 并将残留物经 BIOTAGE® 快速色谱法纯化 (使用 0-10% MeOH 在二氯甲烷中的溶液梯度洗脱)。将含有预期产物的级分合并并减压浓缩得到 6-苄基-5,6,7,8-四氢-2,6-二氮杂萘-1(2H)-酮 (2.56g, 10.65mmol, 76% 的收率), 其为浅黄色固体。LC/MS :m/z 241.08 (M+H)⁺ 1.362 分钟 (方法 1)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.29 (宽单峰, 1H) 7.31-7.37 (m, 4H) 7.24-7.30 (m, 1H) 7.12 (d, J = 6.41Hz, 1H) 5.89 (d, J = 6.71Hz, 1H) 3.63 (s, 2H) 3.32 (宽单峰, 2H) 2.62 (t, J = 5.80Hz, 2H) 2.40 (t, J = 5.04Hz, 2H)。

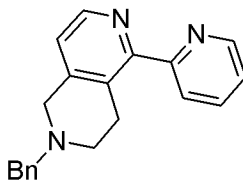
[0447]



[0448] 2-苄基-5-氯-1,2,3,4-四氢-2,6-二氮杂萘的制备

[0449] 向 6-苄基-5,6,7,8-四氢-2,6-二氮杂萘-1(2H)-酮 (2.56g, 10.65mmol) 中加入 POCl₃ (20mL, 215mmol)。将混合物加热至 100℃ 且保持 17 小时, 然后冷却至室温。将过量的 POCl₃ 减压除去, 并将残留物用饱和 NaHCO₃ (150mL) 淬灭并用二氯甲烷 (100mL) 分配且搅拌 30 分钟。收集二氯甲烷层, 并将水层用二氯甲烷 (2x 100) 萃取。将合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥。将干燥剂经滤过除去, 并将有机溶液减压浓缩。将残留物经 BIOTAGE® 快速色谱法纯化 (使用 5-30% EtOAc 在己烷中的溶液梯度洗脱)。将含有预期产物的级分合并并减压浓缩得到 2-苄基-5-氯-1,2,3,4-四氢-2,6-二氮杂萘 (2.334g, 9.02mmol, 85% 的收率), 其为黄色油状物。LC/MS :m/z 259.01 (M+H)⁺, 0.775 分钟 (方法 2)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.10 (d, J = 4.88Hz, 1H) 7.26-7.41 (m, 5H) 6.86 (d, J = 4.88Hz, 1H) 3.69 (s, 2H) 3.58 (s, 2H) 2.84-2.89 (m, 2H) 2.78-2.83 (m, 2H)。

[0450]

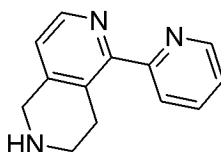


[0451] 2-苄基-5-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢-2,6-二氮杂萘三(三氟乙酸)盐的制备

[0452] 向含有 2-苄基-5-氯-1,2,3,4-四氢-2,6-二氮杂萘 (0.2g, 0.773mmol) 在 NMP (3mL) 中的溶液的圆底烧瓶中加入氯化锂 (0.098g, 2.319mmol)、三-(呋喃-2-基)膦 (7.18mg, 0.031mmol) 和 Pd₂dba₃ (0.014g, 0.015mmol)。将混合物用氮气冲洗并在室温搅

拌 10 分钟。向混合物中加入 2-(1,1,1-三丁基甲锡烷基)吡啶 (0.322mL, 1.005mmol) 并将其加热至 60℃ 且保持 23 小时, 然后温热至 85℃ 并再加热 23 小时。将混合物冷却至室温, 经玻璃棉垫滤过并经制备性 HPLC 纯化。预期产物 2-苄基-5-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢-2,6-二氮杂萘 3TFA 盐 (0.195g, 0.303mmol, 39.2% 的收率) 分离为粉红色油状物, 并且其未额外纯化即在下一步中使用。LC/MS :m/z 302.16 (M+H)⁺, 0.538 分钟 (方法 5)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 12.51 (宽单峰, 3H) 8.79 (d, J = 4.58Hz, 1H) 8.60 (d, J = 5.19Hz, 1H) 8.15 (rd, J = 7.86, 1.68Hz, 1H) 7.92 (d, J = 7.93Hz, 1H) 7.64 (dd, J = 7.17, 5.65Hz, 1H) 7.42-7.51 (m, 5H) 7.22 (d, J = 5.49Hz, 1H) 4.34-4.47 (m, 4H) 3.51 (宽单峰, 2H) 3.38 (t, J = 6.10Hz, 2H)。

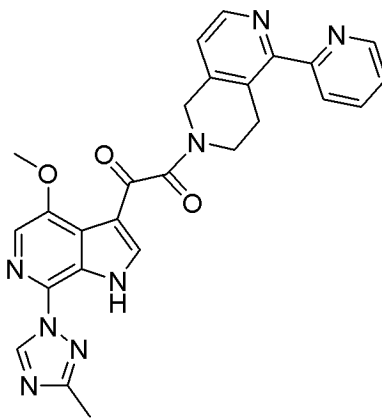
[0453]



[0454] 5-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢-2,6-二氮杂萘三(三氟乙酸)盐的制备

[0455] 向 2-苄基-5-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢-2,6-二氮杂萘 3TFA 盐 (0.188g, 0.292mmol) 在 MeOH (5mL) 中的溶液中加入 Pd/C (0.062g, 0.058mmol)。将混合物用氮气冲洗, 然后用氢气净化并在室温在 1atm 氢气下搅拌 18 小时。加入额外的 0.05g Pd/C 并将混合物用氮气冲洗并用氢气净化。在将反应混合物在 1atm 氢气下搅拌额外的 6 小时后, 将混合物经 CELITE® 滤过并将溶液减压浓缩。残留物未额外纯化即直接在下一步中使用。

[0456]

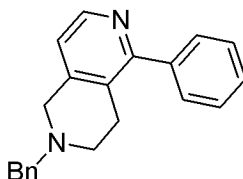


[0457] 1-(4-甲氧基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢-2,6-二氮杂萘-2(1H)-基)乙-1,2-二酮 1.4 水合物, 化合物 26 的制备

[0458] 向 2-(4-甲氧基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-氧代乙酸 (0.062g, 0.205mmol)、5-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢-2,6-二氮杂萘 (0.062g, 0.205mmol) 和 TBTU (0.086g, 0.267mmol) 在 DMF (3mL) 中的混悬液中加入 Hunig 碱 (0.2mL, 1.145mmol)。将混合物在室温搅拌 15.75 小时并用 5mL 水淬灭并减压浓缩。将残留物在 DMF 中溶解, 经玻璃棉垫滤过, 并经制备性 HPLC 纯化。将含有预期产物的级分合并并浓缩。将残留物在二氯甲烷中溶解并用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤。将有机层用 MgSO₄ 干燥, 滤过, 并减压浓缩得到预期产物, 其为浅粉红色固体。将化合物进一

步使用BIOTAGE®快速色谱法纯化(用0-6% MeOH在二氯甲烷中的溶液梯度洗脱)。预期产物1-(4-甲氧基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢-2,6-二氮杂萘-2(1H)-基)乙-1,2-二酮1.4水合物(0.041g, 0.077mmol, 37.7%的收率)分离为灰白色固体。LC/MS :m/z 495.19 (M+H)⁺, 0.922 分钟(方法4)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.04(宽单峰, 1H) 9.07-9.12(m, 1H) 8.48-8.71(m, 2H) 8.20-8.26(m, 1H) 7.79-7.90(m, 2H) 7.71-7.74(m, 1H) 7.27-7.37(m, 1H) 7.00-7.23(m, 1H) 4.80-5.00(m, 2H) 3.75-3.96(m, 5H) 3.22-3.36(m, 2H) 2.50-2.61(m, 3H) 1.57(s, 3H)。

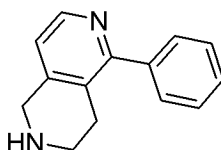
[0459]



[0460] 2-苄基-5-苯基-1,2,3,4-四氢-2,6-二氮杂萘二(三氟乙酸)盐的制备

[0461] 向含有2-苄基-5-氯-1,2,3,4-四氢-2,6-二氮杂萘(0.49g, 1.894mmol)在NMP(9mL)中的溶液的圆底烧瓶中加入氯化锂(0.241g, 5.68mmol)、三-(呋喃-2-基)膦(0.053g, 0.227mmol)和Pd₂dba₃(0.104g, 0.114mmol)。将混合物用氮气冲洗并在室温搅拌10分钟。向混合物中加入三丁基苯基锡(0.807mL, 2.462mmol)并将其加热至85℃且保持111小时。将混合物冷却至室温,将溶剂减压除去,并将残留物用饱和NaHCO₃水溶液(40mL)稀释并用二氯甲烷(3x40mL)萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥,滤过,并减压浓缩。将残留物经BIOTAGE®快速色谱法纯化(使用10-50% EtOAc在己烷中的溶液梯度洗脱)。将产物进一步经制备性HPLC纯化得到2-苄基-5-苯基-1,2,3,4-四氢-2,6-二氮杂萘2TFA盐(0.48g, 0.908mmol, 48.0%的收率),其为灰白色泡沫状物。LC/MS :m/z 301.38 (M+H)⁺, 0.762 分钟(方法8)。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.45(宽单峰, 2H) 8.61(d, J = 5.19Hz, 1H) 7.41-7.54(m, 10H) 7.29(d, J = 5.49Hz, 1H) 4.39(宽单峰, 2H) 4.32(s, 2H) 3.34(宽单峰, 2H) 3.14(宽单峰, 2H)。

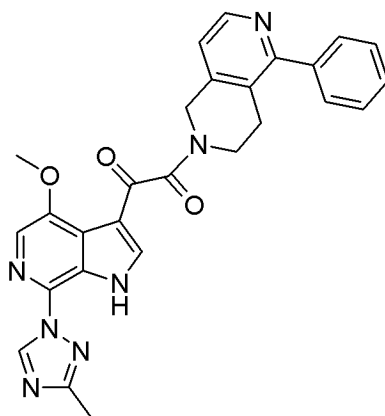
[0462]



[0463] 5-苯基-1,2,3,4-四氢-2,6-二氮杂萘二(三氟乙酸)盐的制备

[0464] 向2-苄基-5-苯基-1,2,3,4-四氢-2,6-二氮杂萘2TFA盐(0.48g, 0.908mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中加入Pd/C(0.193g, 0.182mmol)。将混合物用氮气冲洗,然后用氢气净化并在室温在1atm下搅拌。在将反应混合物搅拌3小时后,将其经CELITE®垫滤过。将有机溶液减压浓缩得到5-苯基-1,2,3,4-四氢-2,6-二氮杂萘2TFA盐(0.398g, 0.908mmol, 100%的收率),其为浅棕色油状物,将其在真空结晶。残留物未额外纯化即在下一步中使用。LC/MS :m/z 211.00 (M+H)⁺, 0.270 分钟(方法7)。¹H NMR(500MHz, MeOD) δ ppm 8.66(d, 1H) 7.74(d, J = 5.49Hz, 1H) 7.57-7.67(m, 5H) 4.69(s, 2H) 3.54(t, J = 6.10Hz, 2H) 3.11(t, J = 6.10Hz, 2H)。

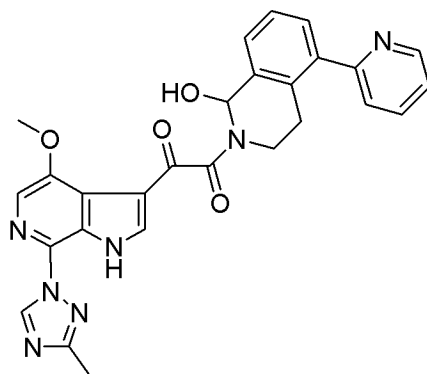
[0465]



[0466] 1-(4-甲氧基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-苯基-3,4-二氢-2,6-二氮杂萘-2(1H)-基)乙-1,2-二酮 TFA 盐, 化合物 27 的制备

[0467] 向 2-(4-甲氧基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-氧代乙酸 (0.124g, 0.413mmol) 和 5-苯基-1,2,3,4-四氢-2,6-二氮杂萘 TFA 盐 (0.147g, 0.454mmol) 在 DMF (5mL) 中的混悬液中加入 Hunig 碱 (0.5mL, 2.86mmol), 接着加入 TBTU (0.172g, 0.537mmol)。将溶液在室温搅拌 5 小时并用 5mL 水淬灭。将溶剂减压除去, 并将残留物在 DMF 中溶解, 经过玻璃棉垫。将 DMF 溶液经制备性 HPLC 纯化。将含有预期产物的级分合并并减压浓缩。将残留物进一步经 BIOTAGE® 快速色谱法纯化 (使用 0-5% MeOH 在二氯甲烷中的溶液梯度洗脱)。预期产物 1-(4-甲氧基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-苯基-3,4-二氢-2,6-二氮杂萘-2(1H)-基)乙-1,2-二酮 TFA 盐 (0.192g, 0.314mmol, 76% 的收率) 分离为灰白色固体。LC/MS: m/z 494.12 (M+H)⁺, 0.878 分钟 (方法 6)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.40-12.47 (m, 1H) 9.24 (s, 1H) 8.47-8.58 (m, 1H) 8.25-8.32 (m, 1H) 7.87 (s, 1H) 7.30-7.63 (m, 6H) 4.75-4.96 (m, 2H) 3.59-3.88 (m, 5H) 2.78-2.99 (m, 2H) 2.48-2.52 (m, 3H)。

[0468]

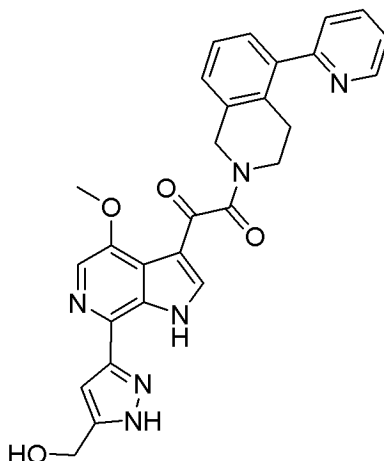


[0469] 1-(1-羟基-5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-2-(4-甲氧基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)乙-1,2-二酮, 化合物 28 的制备

[0470] 将 0.1M 磷酸钾缓冲液 (pH 7.4)、化合物 2 (0.2mM)、5mM NADPH 和 Aroclor

1254- 诱导的大鼠肝 S9 部分蛋白质 (3.6mg/mL) 的混合物 700mL 在 37℃ 孵育 4.5 小时。将孵育混合物用乙酸乙酯 (700mL) 萃取。将乙酸乙酯萃取液用旋转蒸发仪蒸发至干, 并将残留物在 1mL DMSO 中混悬。将标题化合物 (游离碱, 23mg) 用半制备性 HPLC 分离法从 DMSO 混悬液中分离 (使用 YMC ODS AQ 柱 (20x150mm, S5), 并使用 0.1% 甲酸在水中的溶液 / 0.1% 甲酸在乙腈中的溶液作为洗脱剂)。+ESI MS : $[M+H]^+$ m/z 510 $\rightarrow$ m/z 464, 256, 209。

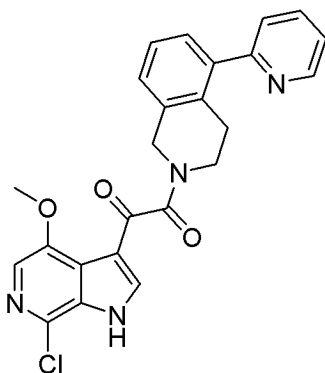
[0471]



[0472] 1-(7-(5-(羟基甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮 TFA 盐, 化合物 29 的制备

[0473] 向可密封的含有 1-(7-溴-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮 (0.1g, 0.204mmol) 和 (3-(三丁基甲锡烷基)-1H-吡唑-5-基) 甲醇 (0.087g, 0.224mmol) 在 1,4-二噁烷 (2mL) 中的溶液的圆底烧瓶中加入四(三苯基膦)钯 (0) (0.047g, 0.041mmol)。将烧瓶用氮气冲洗, 密封, 并加热至 110℃。在将混合物加热 17 小时后, 将混合物冷却至室温, 并减压浓缩。将残留物在 DMF 中溶解并经过玻璃棉垫除去任何固体。将 DMF 溶液经制备性 HPLC 纯化。将含有预期产物的级分合并并减压浓缩。使用硅胶柱进一步纯化 (使用 0-10% MeOH 在二氯甲烷中的溶液梯度洗脱)。预期产物 1-(7-(5-(羟基甲基)-1H-吡唑-3-基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮 TFA 盐 (19.2mg, 0.029mmol, 14.4% 的收率) 分离为浅黄色固体。LC/MS : m/z 509.12 $(M+H)^+$, 1.412 分钟 (方法 1)。¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.10 (宽单峰, 1H) 12.05 (宽单峰, 1H) 8.60-8.73 (m, 1H) 8.15-8.23 (m, 1H) 8.00-8.04 (m, 1H) 7.83-7.96 (m, 1H) 7.47-7.59 (m, 1H) 7.18-7.44 (m, 4H) 6.80 (宽单峰, 1H) 5.38 (宽单峰, 1H) 4.54-4.91 (m, 4H) 3.78-3.84 (m, 3H) 3.54-3.77 (m, 2H) 2.73-3.10 (m, 2H)。

[0474]



[0475] 1-(7-氯-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮,化合物 30 的制备

[0476] 将 1-(7-溴-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮 (30mg, 0.061mmol)、3-(羟基甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-鎓氯化物 (18.15mg, 0.183mmol) 和铜 (11.64mg, 0.183mmol) 在吡啶 (1mL) 中的混合物在 145℃ 加热 2 小时, LCMS 表明无起始物质残留。将反应混合物滤过并将澄清的溶液经制备性 HPLC 纯化得到 1-(7-氯-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2-(5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1,2-二酮, 其为无色油状物 (5.4mg, 19%)。LCMS: m/e 447.02 ($M+H$)⁺, 1.52 分钟 (方法 9)。¹H NMR (500MHz, MeOD) δ ppm 2.80-3.06 (m, 2H) 3.67-3.99 (m, 5H) 4.75-5.08 (m, 2H) 7.32-7.67 (m, 3H) 7.72-7.83 (m, 1H) 7.94-8.18 (m, 2H) 8.32-8.42 (m, 1H) 8.51-8.67 (m, 1H) 8.84-8.95 (m, 1H)。

[0477] 实施例的生物学数据

[0478] “ μM ”表示微摩尔浓度;

[0479] “mL”表示毫升;

[0480] “ μl ”表示微升;

[0481] “mg”表示毫克;

[0482] 用于得到表 1-2 中报道的结果的材料和试验操作如下所述。

[0483] 细胞:

[0484] 病毒产生 - 将人胚肾细胞系, 293T 在含有 10% 胎牛血清 (FBS, Sigma, St. Louis, MO) 的 Dulbecco 改进的 Eagle 培养基 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 中培养。

[0485] 病毒感染 - 将表达 HIV-1 受体 CD4 的人上皮细胞系, HeLa 在含有 10% 胎牛血清 (FBS, Sigma, St. Louis, MO) 和补充有 0.2mg/mL GENETICIN® (Invitrogen, Carlsbad, CA) 的 Dulbecco 改进的 Eagle 培养基 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 中培养。

[0486] 病毒 - 将一次性感染报道病毒 (single-round infectious reporter virus) 如下产生: 将人胚肾 293 细胞与 HIV-1 包膜 DNA 表达载体和含有包膜缺失突变并且萤光素酶报道基因代替 HIV-1 nef 序列插入的原病毒 cDNA 共转染 (Chen 等, Ref. 41)。使用经厂商所述的 Lipofectamine Plus 试剂进行转染 (Invitrogen, Carlsbad, CA)。

[0487] 试验操作

[0488] 1. 将 HeLa CD4 细胞以每孔 1×10^4 个细胞的细胞密度在含有 10% 胎牛血清的 100 μl Dulbecco's 改进的 Eagle 培养基中接种于 96 孔板中并孵育过夜。

[0489] 2. 化合物以 2 μl 二甲基亚砜溶液加入, 以至于最终测定浓度 $\leq 10 \mu M$ 。

[0490] 3. 然后将 100 μ l 一次性感染报道病毒在 Dulbecco's 改进的 Eagle 培养基中的溶液加入至板内细胞和化合物中, 感染复数 (MOI) 为约 0.01, 得到每孔 200 μ l 的终体积。

[0491] 4. 将病毒感染的细胞在 CO₂ 培养箱中在 37 摄氏度孵育, 并在感染 72 小时后收集。

[0492] 5. 通过使用如厂商所述的萤光素酶报道基因测定试剂盒 (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN) 测量在感染细胞中病毒 DNA 的萤光素酶表达, 对病毒感染进行监控。除去感染细胞上清液并于每孔加入 50 μ l 裂解缓冲液。15 分钟后, 于每孔加入 50 μ l 新复原的萤光素酶测定试剂。然后通过使用 Wallac MICROBETA® 闪烁计数器测量荧光, 对萤光素酶活性进行定量。

[0493] 6. 每个化合物的抑制百分数如下计算: 将在每个化合物存在下在感染的细胞中的萤光素酶表达水平定量为相对于在无化合物存在下在感染的细胞中观察到的萤光素酶表达水平的百分比, 然后用 100 减去上述确定的值。

[0494] 7. EC₅₀ 提供了用于比较本公开化合物的抗病毒效能的方法。用 Microsoft Excel Xlfit 曲线拟合软件计算半数抑制有效浓度 (EC₅₀)。对于每个化合物, 通过使用四参数逻辑模型 (模型 205) 由在 10 个不同浓度计算的抑制百分数产生曲线。化合物的 EC₅₀ 数据在表 2 中显示。表 1 为针对表 2 数据的代码。

[0495] 结果

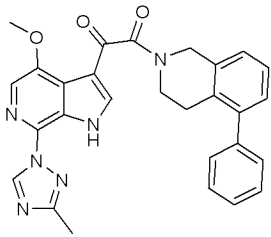
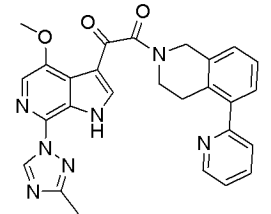
[0496] 表 1

[0497] 针对 EC₅₀ 的生物学数据代码

[0498]

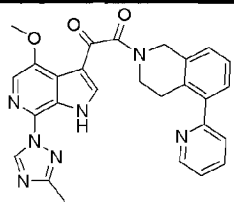
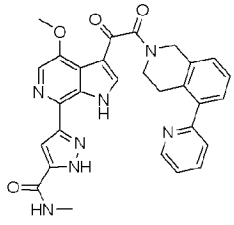
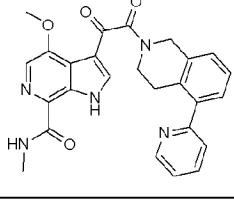
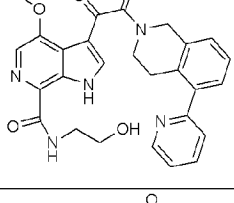
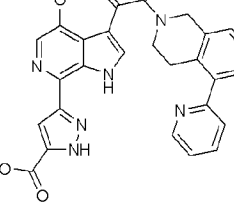
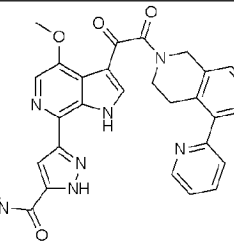
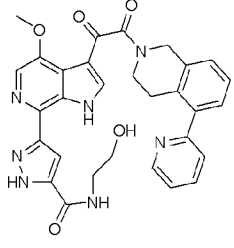
EC ₅₀ > 0.1 μ M 的化合物	EC ₅₀ < 0.1 μ M 的化合物
组 "B"	组 "A"

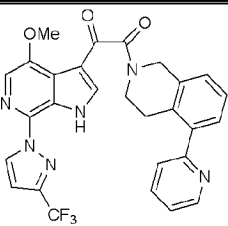
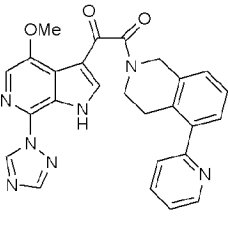
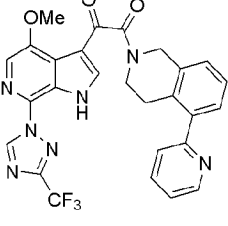
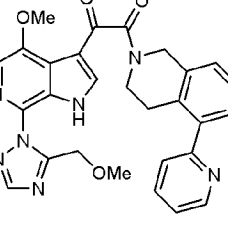
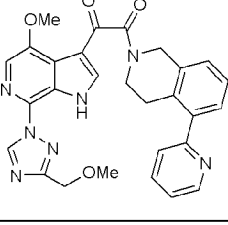
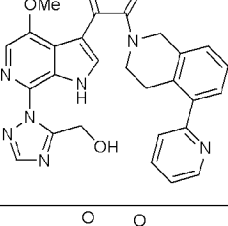
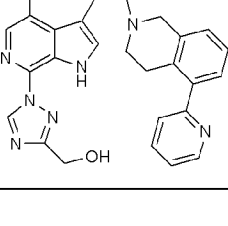
[0499] 表 2

化合物	结构	HIV_SC10PT (EC ₅₀ , nM)
1		0.02 nM
2		A

[0500]

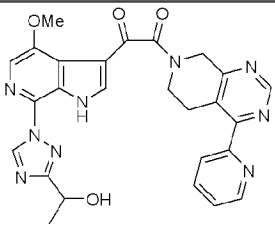
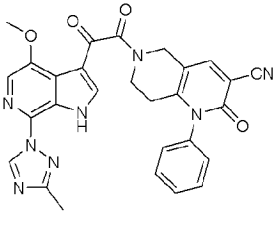
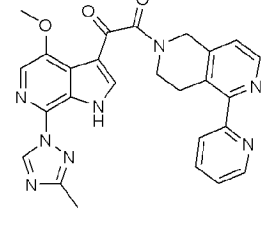
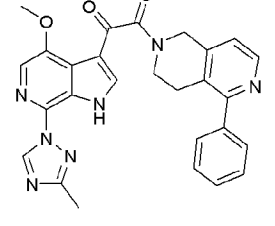
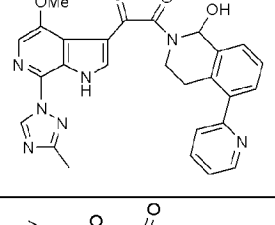
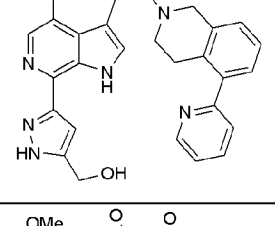
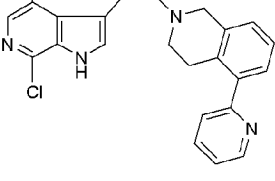
[0501]

化合物	结构	HIV_SC10PT (EC50, nM)
3		A
4		A
5		A
6		A
7		A
8		A
9		0.17 nM

化合物	结构	HIV_SC10PT (EC50, nM)
10		A
11		A
12		A
13		A
14		A
15		A
16		A

[0502]

[0504]

化合物	结构	HIV_SC10PT (EC50, nM)
24		A
25		A
26		A
27		A
28		A
29		A
30		171 nM

[0505] 前述具体内容仅作示例说明而不应理解为以任何方式限制本发明的范围或者根本原则。实际上,除了那些在本申请显示和描述的之外,本发明的各种改变将通过前述实施

例和具体内容对本领域的技术人员变得显而易见。所述改变也意在落入所附权利要求的范围中。