(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116751200 A
(43)申请公布日 2023.09.15

(21)申请号 202310694102.7

(22)申请日 2017.11.03

(30)优先权数据
62/418,478 2016.11.07 US
62/506,325 2017.05.15 US
62/512,990 2017.05.31 US

(62)分案原申请数据
201780075925.4 2017.11.03

(71)申请人 爱彼特生物制药公司
地址 加拿大不列颠哥伦比亚省

(72)发明人 D·B·戈切夫 B·D·多赛 R·卡卡拉 Y·毕 D·阮 陈帅 M·C·伍德 R·J·霍兰德 L·D·拜利

(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245
专利代理师 颜芳

(51)Int.Cl.
C07D 471/14(2006.01)
C07D 471/22(2006.01)
C07D 471/20(2006.01)
A61P 31/20(2006.01)
A61K 31/4375(2006.01)
A61K 31/438(2006.01)

权利要求书9页 说明书201页
序列表（电子公布）

(54)发明名称

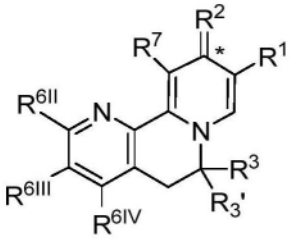
含有取代的吡啶酮的三环化合物以及使用其的方法

(57)摘要

本发明涉及含有取代的吡啶酮的三环化合物以及使用其的方法。本发明包括含有取代的吡啶酮的三环化合物，和包括其的组合物，其可用于治疗或预防患者中的乙型肝炎病毒(HBV)感染。在某些实施方式中，本发明的化合物和组合物抑制和/或降低HBsAg分泌。

CN 116751200 A

1.式(IIIg)的化合物,或其盐、溶剂合物、立体异构体、几何异构体、互变异构体、或任意混合物:



(IIIg),

其中:

R^1选自-C(=O)OR^8;H;卤基;-OR^8;-C(R^9)(R^9)OR^8;-C(=O)R^8;-C(=O)NH-OR^8;

-C(=O)$NHNHR^8$;-C(=O)NHNHC(=O)R^8;-C(=O)$NHS(=O)_2R^8$;-CH_2C(=O)OR^8;-CN;-NH_2;-N(R^8)C(=O)H;-N(R^8)C(=O)R^{10};-N(R^8)C(=O)OR^{10};-N(R^8)C(=O)NHR^8;-$NR^9S(=O)_2R^{10}$;-P(=O)$(OR^8)_2$;-B$(OR^8)_2$;2,5-二氧基-吡咯烷-1-基;2H-四唑-5-基;3-羟基-异噁唑-5-基;1,4-二氢-5-氧基-5H-四唑-1-基;任选地经C_1-C_6烷基取代的吡啶-2-基;任选地经C_1-C_6烷基取代的嘧啶-2-基;(吡啶-2-基)甲基;(嘧啶-2-基)甲基;(嘧啶-2-基)氨基;双-(嘧啶-2-基)-氨基;5-R^8-1,3,4,-噻二唑-2-基;5-硫代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基;1H-1,2,4-三唑-5-基;1,3,4-噁二唑-2-基;1,2,4-噁二唑-5-基、和3-R^{10}-1,2,4-噁二唑-5-基;

R^2选自=O、=NR^9、=N(OR^9)、和=N(NR^9R^9);

或R^1和R^2结合以形成=N-O-C(=O)-或=N-N(R^9)-C(=O)-,其中所述=N基团被键结至标记有"*"的环碳原子;

R^3和$R^{3'}$各自独立地选自H、烷基取代的氧杂环丁烷基、任选地经独立地选自F、Cl、Br、I、OH和OMe的1-3个基团取代的C_1-C_6烷基、和任选地经独立地选自F、Cl、Br、I、OH和OMe的1-3个基团取代的C_3-C_8环烷基;

或R^3和$R^{3'}$结合以形成选自C_1-C_6烷二基、-$(CH_2)_nO(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_nNR^9(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_nS(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_nS(=O)(CH_2)_n$-、和-$(CH_2)_nS(=O)_2(CH_2)_n$-的二价基团,其中每个存在的n独立地是1或2,以及其中每个二价基团任选经至少一个C_1-C_6烷基或卤基取代;;

R^{6II}、R^{6III}和R^{6IV}独立地选自H、-OR、卤基、-CN、吡咯烷基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_1-C_6烯基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的杂环基、C_1-C_6卤基烷氧基、-N(R)(R)、-NO_2、-$S(=O)_2N$(R)(R)、酰基、和C_1-C_6烷氧羰基,

其中每个存在的R独立地选自C_1-C_6烷基、任选取代的(C_1-C_6烷氧基)-C_1-C_6烷基、H、R'-取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟烷基、和任选取代的C_3-C_8环烷基,

其中每个存在的R'独立地选自-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)、-NHC(=O)O^{t}Bu、-N(C_1-C_6烷基)C(=O)O^{t}Bu、或任选是N-键合的5-或6元杂环基团;

或R^{6II}和R^{6III}结合以形成选自-O(CHF)O-、-O(CF_2)O-、-O(CR^9R^9)O-、-O(CH_2)(CH_2)O-和-O(CH_2)($CR^{11}R^{11}$)(CH_2)O-的二价基团;

R^7选自H、OH、卤基、C_1-C_6烷氧基、和任选取代的C_1-C_6烷基;

R^8选自H、任选取代的C_1-C_6烷基、和任选取代的C_3-C_8环烷基;

每个存在的R^9独立地选自H和C_1-C_6烷基;

R^{10}选自任选取代的C_1-C_6烷基和任选取代的苯基；

每个存在的R^{11}独立地选自H、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、烷氧基-C_1-C_6烷基和烷氧基-C_1-C_6烷氧基，其中键结至相同碳原子的两个R^{11}基团不同时为OH；或两个R^{11}基团与它们所键结的碳原子结合以形成选自C＝O、C＝CH_2和氧杂环丁烷-3,3-二基的部分；和

其中存在以下条件中的至少一个：

(a)R^3和$R^{3'}$如下：(i)R^3是甲基，并且$R^{3'}$是异丙基；(ii)R^3是甲基，并且$R^{3'}$是叔丁基；(iii)R^3是甲基，并且$R^{3'}$是甲基；(iv)R^3是甲基，并且$R^{3'}$是乙基；或者(v)R^3是乙基，并且$R^{3'}$是乙基；或者(vi)R^3和$R^{3'}$不是H；

(b)R^3和$R^{3'}$结合的碳具有(S)立体化学；

(c)R^1不是-C(＝O)OR^8；

(d)R^2选自由＝NR^9、＝N(OR^9)和＝N(NR^9R^9)组成的组，或者R^1和R^2结合形成＝N-O-C(＝O)-或＝N-N(R^9)-C(＝O)-，其中＝N基团与标记“*”的环碳原子结合；和

(e)$R^3/R^{3'}$结合形成选自C_1-C_6烷二基、-$(CH_2)_n$O$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_n$N$R^9$$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_nS(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_n$S(＝O)$(CH_2)_n$-和-$(CH_2)_n$S(＝O)$_2$$(CH_2)_n$-的二价基团，其中每个存在的n独立地选自1和2，并且其中每个二价基团任选地经至少一个C_1-C_6烷基或卤基取代。

2.根据权利要求1所述的化合物，其中每个存在的烷基或环烷基独立地任选地经选自C_1-C_6烷基、卤基、-OR”、苯基和-N(R”)(R”)中的至少一个取代基取代，其中每个存在的R”独立地是H、C_1-C_6烷基或C_3-C_8环烷基。

3.根据权利要求1所述的化合物，其中R^1选自-C(＝O)OH、任选取代的三唑基、任选取代的噁二唑基、-C(＝O)OMe、-C(＝O)OEt、-C(＝O)O-nPr、-C(＝O)O-iPr、-C(＝O)O-环戊基、和-C(＝O)O-环己基。

4.根据权利要求1所述的化合物，其中R^2选自O、N(OH)、N(Me)、N(OMe)、和N(NH_2)。

5.根据权利要求1所述的化合物，其中R^3和$R^{3'}$各自独立地选自H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、羟基甲基、2-羟基-乙基、2-甲氧基-乙基、甲氧基甲基、和2-甲基-1-甲氧基-丙-2-基。

6.根据权利要求1所述的化合物，其中至少一种适用：R^3是H，$R^{3'}$是异丙基；R^3是H，$R^{3'}$是叔丁基；R^3是甲基，$R^{3'}$是异丙基；R^3是甲基，$R^{3'}$是叔丁基；R^3是甲基，$R^{3'}$是甲基；R^3是甲基，$R^{3'}$是乙基；以及R^3是乙基，$R^{3'}$是乙基。

7.根据权利要求1所述的化合物，其中R^3和$R^{3'}$不是H。

8.根据权利要求1所述的化合物，其中$R^3/R^{3'}$结合以形成选自C_1-C_6烷二基、-$(CH_2)_n$O$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_n$N$R^9$$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_nS(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_n$S(＝O)$(CH_2)_n$-、和-$(CH_2)_n$S(＝O)$_2$$(CH_2)_n$-的二价基团，其中每个存在的n独立地选自1和2以及其中每个二价基团任选地经至少一个C_1-C_6烷基或卤基取代。

9.根据权利要求1所述的化合物，其中，当存在时，R^{6II}、R^{6III}和R^{6IV}独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、氨基、甲基氨基、二甲基氨基、甲氧基乙基氨基、吡咯烷基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、2-甲氧基-乙氧基、2-羟基-乙氧基、3-甲氧基-丙-1-基、3-羟基-丙-1-基、3-甲氧基-丙-1-氧基、3-羟基-丙-1-氧基、4-甲氧基-丁-1-基、4-羟基-丁-1-基、4-甲氧基-丁-1-氧基、4-羟基-丁-1-氧基、2-羟基-乙氧基、3-羟基-丙-1-基、4-羟基-丁-1-基、3-羟基-2,2-二甲基-丙-1-氧基、环丙基甲氧基、2,2,2-

三氟乙氧基、2-(2-卤基乙氧基)-乙氧基、2-(N-吗啉代)-乙基、2-(N-吗啉代)-乙氧基、3-(N-吗啉代)-丙-1-基、3-(N-吗啉代)-丙-1-氧基、4-(N-吗啉代)-丁-1-基、4-(N-吗啉代)-丁1-氧基、2-氨基-乙基、2-(NHC(=O)O^{t}Bu)-乙基、2-氨基-乙氧基、2-(NHC(=O)O^{t}Bu)-乙氧基、3-氨基-丙-1-基、3-(NHC(=O)O^{t}Bu)-丙-1-基、3-氨基-丙-1-氧基、3-(NHC(=O)O^{t}Bu)-丙-1-氧基、4-氨基-丁-1-基、4-(NHC(=O)O^{t}Bu)-丁-1-基、4-氨基-丁-1-氧基、和4-(NHC(=O)O^{t}Bu)-丁-1-氧基。

10.根据权利要求1所述的化合物,其中R^{6IV}是H。

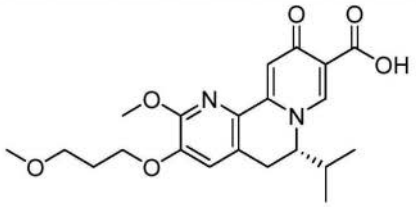
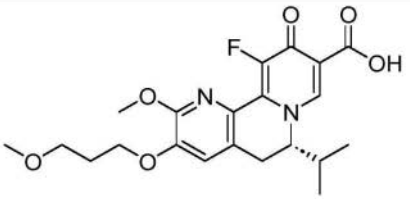
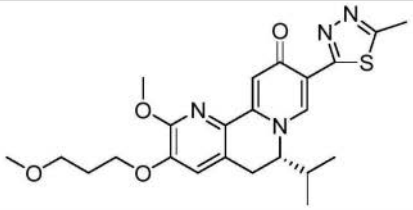
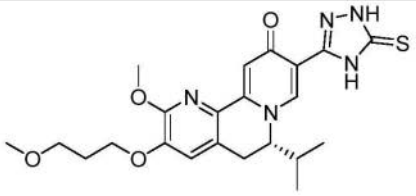
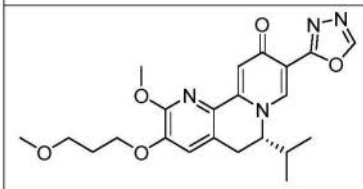
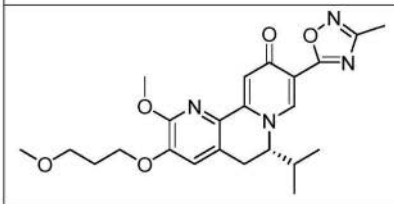
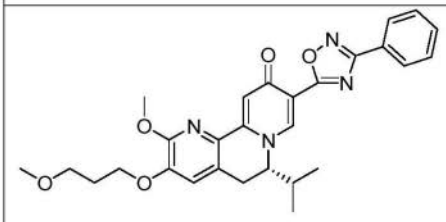
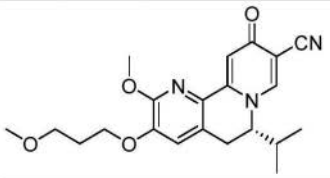
11.根据权利要求1所述的化合物,其中R^{6II}不是H,并且R^{6III}不是H。

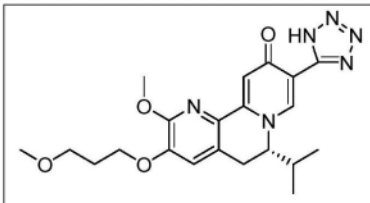
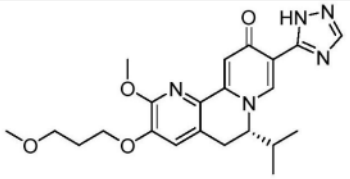
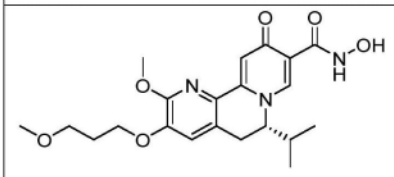
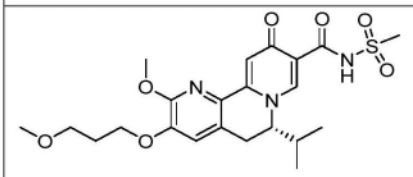
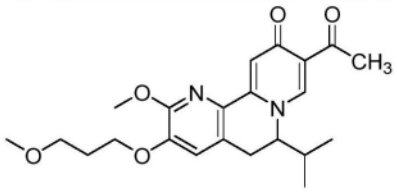
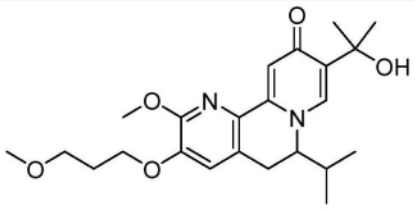
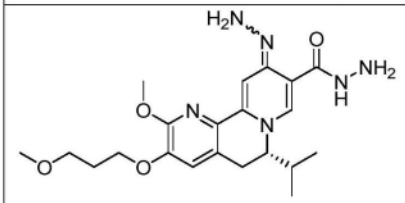
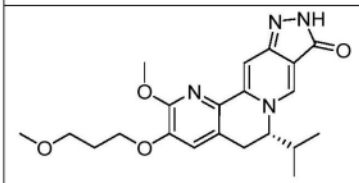
12.根据权利要求1所述的化合物,其中R^{6IV}是H,以及以下中的一种适用:R^{6II}是甲氧基,R^{6III}是3-甲氧基-丙氧基;R^{6II}是氯基,R^{6III}是3-甲氧基-丙氧基;R^{6II}是环丙基,R^{6III}是3-甲氧基-丙氧基;R^{6II}是甲氧基,R^{6III}是甲氧基;R^{6II}是氯基,R^{6III}是甲氧基;和R^{6II}是环丙基,R^{6III}是甲氧基。

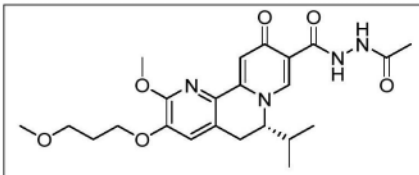
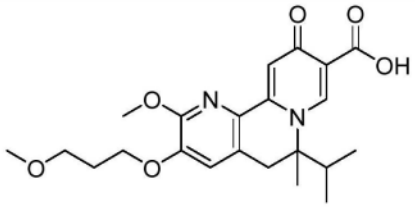
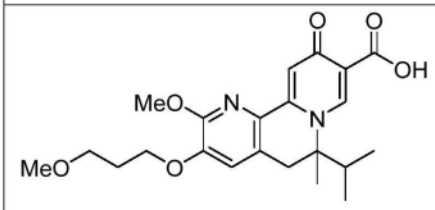
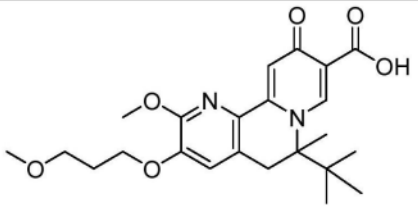
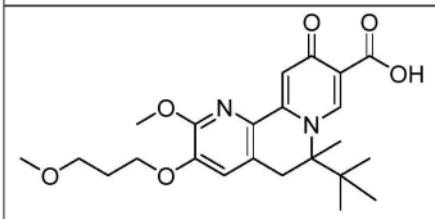
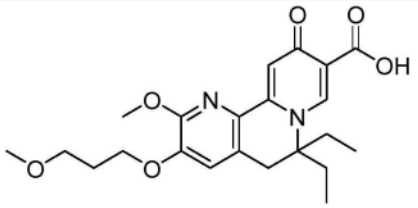
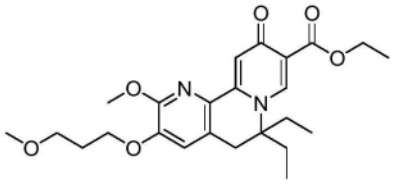
13.根据权利要求1所述的化合物,其中R^{6II}和R^{6III}结合以形成选自-O(CHF)O-、-O(CF_2)O-、-O(CR^9R^9)O-、-O(CH_2)(CH_2)O-和-O(CH_2)($CR^{11}R^{11}$)(CH_2)O-的二价基团。

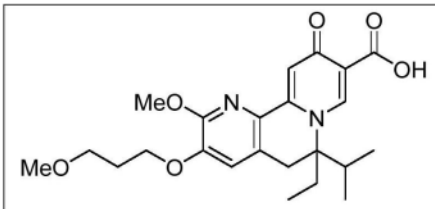
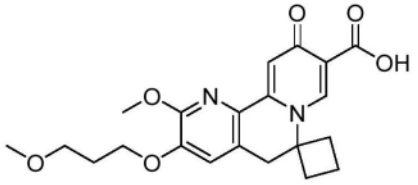
14.根据权利要求1所述的化合物,其中R^7选自H、甲基、乙基、和氟基。

15.根据权利要求1所述的化合物,其是选自下列的至少一种:

	(*S*)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸
	(*S*)-11-氟-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸
	(*S*)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮
	(*S*)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(5-硫代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮
	(*S*)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(1,3,4-噁二唑-2-基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮
	(*S*)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮
	(*S*)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮
	(*S*)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-腈

	(*S*)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(1H-四唑-5-基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮
	(*S*)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮
	(*S*)-N-羟基-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-甲酰胺
	(*S*)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-N-(甲基磺酰基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-甲酰胺
	9-乙酰基-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮
	9-(2-羟基丙-2-基)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮
	(*S*)-10-亚肼基-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-碳酰肼
	(*S*)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,10-二氢吡唑并[3',4':4,5]吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9(6H)-酮

	(*S*)-N'-乙酰基-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-碳酰肼
	6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸
	6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸
	6-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸
	6-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸
	6,6-二乙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸
	6,6-二乙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸乙酯

	6-乙基-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸
	2'-甲氧基-3'-(3-甲氧基丙氧基)-10'-氧基-5',10'-二氢螺[环丁烷-1,6'-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶]-9'-羧酸

或其盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体、几何异构体、或任意混合物。

16.药物组合物,其包括至少一种根据权利要求1-15中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

17.根据权利要求16所述的药物组合物,进一步包括可用于治疗乙型肝炎病毒(HBV)感染的至少一种额外剂。

18.根据权利要求17所述的药物组合物,其中所述至少一种额外剂包括选自反转录酶抑制剂;衣壳抑制剂;cccDNA形成抑制剂;sAg分泌抑制剂;靶向乙型肝炎基因组的寡聚核苷酸;和免疫刺激剂中的至少一种。

19.根据权利要求18所述的药物组合物,其中所述寡聚核苷酸包括一种或多种siRNA。

20.根据权利要求19所述的药物组合物,其中所述一种或多种siRNA选自:(a)包含SEQ ID NO:1的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:2的核苷酸序列的反义序列的siRNA,包含SEQ ID NO:3的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:4的核苷酸序列的反义序列的siRNA,和包含SEQ ID NO:5的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:6的核苷酸序列的反义序列的siRNA;和(b)包含SEQ ID NO:7的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:8的核苷酸序列的反义序列的siRNA,包含SEQ ID NO:9的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:10的核苷酸序列的反义序列的siRNA,和包含SEQ ID NO:11的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:12的核苷酸序列的反义序列的siRNA。

21.根据权利要求19所述的药物组合物,其中所述一种或多种siRNA被配制在脂质纳米颗粒中。

22.至少一种根据权利要求1-15中任一项所述的化合物或至少一种根据权利要求16-21中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗或预防受试者中的乙型肝炎病毒(HBV)感染的的药物中的应用。

23.根据权利要求22所述的应用,其中所述至少一种化合物以药学上可接受的组合物的形式被给予至所述受试者。

24.根据权利要求22所述的应用,其中所述受试者被给予可用于治疗乙型肝炎病毒感染的至少一种额外剂。

25.根据权利要求24所述的应用,其中所述至少一种额外剂包括选自反转录酶抑制剂;衣壳抑制剂;cccDNA形成抑制剂;sAg分泌抑制剂;靶向乙型肝炎基因组的寡聚核苷酸;和免疫刺激剂中的至少一种。

26.根据权利要求25所述的应用,其中所述寡聚核苷酸包括一种或多种siRNA。

27.根据权利要求26所述的应用,其中所述一种或多种siRNA选自:(a)包含SEQ ID NO:1的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:2的核苷酸序列的反义序列的siRNA,包含SEQ ID NO:3的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:4的核苷酸序列的反义序列的siRNA,和包含SEQ ID NO:5的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:6的核苷酸序列的反义序列的siRNA;和(b)包含SEQ ID NO:7的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:8的核苷酸序列的反义序列的siRNA,包含SEQ ID NO:9的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:10的核苷酸序列的反义序列的siRNA,和包含SEQ ID NO:11的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:12的核苷酸序列的反义序列的siRNA。

28.根据权利要求26所述的应用,其中所述一种或多种siRNA被配制在脂质纳米颗粒中。

29.根据权利要求24所述的应用,其中所述受试者被共同给予所述至少一种化合物和所述至少一种额外剂。

30.根据权利要求29所述的应用,其中所述至少一种化合物和所述至少一种额外剂被共同配制。

31.至少一种根据权利要求1-15中任一项所述的化合物或至少一种根据权利要求16-21中任一项所述的药物组合物在制备用于降低或最小化HBV-感染受试者中选自乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎e-抗原(HBeAg)、乙型肝炎核心蛋白、和前基因组(pg)RNA中的至少一种的水平的药物中的应用。

32.根据权利要求31所述的应用,其中所述至少一种化合物以药学上可接受的组合物的形式被给予至所述受试者。

33.根据权利要求31所述的应用,其中所述受试者被进一步给予可用于治疗所述HBV感染的至少一种额外剂。

34.根据权利要求33所述的应用,其中所述至少一种额外剂包括选自反转录酶抑制剂;衣壳抑制剂;cccDNA形成抑制剂;sAg分泌抑制剂;靶向乙型肝炎基因组的寡聚核苷酸;和免疫刺激剂中的至少一种。

35.根据权利要求34所述的应用,其中所述寡聚核苷酸包括一种或多种siRNA。

36.根据权利要求35所述的应用,其中所述一种或多种siRNA选自:(a)包含SEQ ID NO:1的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:2的核苷酸序列的反义序列的siRNA,包含SEQ ID NO:3的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:4的核苷酸序列的反义序列的siRNA,和包含SEQ ID NO:5的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:6的核苷酸序列的反义序列的siRNA;和(b)包含SEQ ID NO:7的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:8的核苷酸序列的反义序列的siRNA,包含SEQ ID NO:9的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:10的核苷酸序列的反义序列的siRNA,和包含SEQ ID NO:11的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:12的核苷酸序列的反义序列的siRNA。

37.根据权利要求35所述的应用,其中所述一种或多种siRNA被配制在脂质纳米颗粒中。

38.根据权利要求33所述的应用,其中所述受试者被共同给予所述至少一种化合物和所述至少一种额外剂。

39.根据权利要求38所述的应用,其中所述至少一种化合物和所述至少一种额外剂被

共同配制。

40.根据权利要求22-39中任一项所述的应用,其中所述受试者是哺乳动物。

41.根据权利要求40所述的应用,其中所述哺乳动物是人。

含有取代的吡啶酮的三环化合物以及使用其的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是分案申请，原申请的申请日为2017年11月3日，申请号为201780075925.4，发明名称为“含有取代的吡啶酮的三环化合物以及使用其的方法”，其整体通过引用在此并入。

[0003] 本申请要求2017年5月31日提交的美国临时申请第62/512,990号；2017年5月15日提交的第62/506,325号；和2016年11月7日提交的第62/418,478号的优先权，所有这些申请通过引用以其全部内容并入于此。

技术领域

[0004] 本申请涉及含有取代的吡啶酮的三环化合物以及使用其的方法。

背景技术

[0005] 乙型肝炎是世界上最流行的疾病之一。虽然大多数个体在急性症状后解除了感染，但大约30％的病例变成慢性病。全世界估计有3.5-4亿人患有慢性乙型肝炎，每年导致50万-100万人死亡，主要原因是发展为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma)、肝硬化和/或其它并发症。乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(HBV)——属于肝病毒科(嗜肝DNA病毒科，Hepadnaviridae family)的非细胞病变(noncytopathic)肝向性(liver tropic)DNA病毒——引起的。

[0006] 目前被核准用于治疗慢性乙型肝炎的药物数量有限，其包括两种α-干扰素(标准的及聚乙二醇化的)的制剂以及五种抑制HBV DNA聚合酶的核苷/核苷酸类似物(拉米夫定(lamivudine)、阿德福韦(adefovir)、恩替卡韦(entecavir)、替比夫定(telbivudine)及泰诺福韦(tenofovir))。目前，一线治疗选择是恩替卡韦、泰诺福韦或peg-干扰素α-2a。然而，peg-干扰素α-2a仅在三分之一治疗的患者中达到预想的血清学意义(serological milestone)，且经常伴有严重的副作用。恩替卡韦及泰诺福韦则需要长期或可能终身给予，以持续抑制HBV复制，且最终可能由于出现抗药性的病毒而失败。

[0007] HBV是一种包膜病毒(envelopedvirus)，具有不寻常的复制模式——集中于在宿主细胞核中建立其基因组的共价闭合环状DNA(covalently closed circular DNA，cccDNA)的复本。前基因组(Pregenomic，pg)RNA是HBV DNA反转录复制的模板。必需将pg RNA与病毒DNA聚合酶一起包入核壳体，以进行随后的病毒DNA合成。

[0008] HBV包膜除了作为病毒的关键结构组分之外，也是疾病过程中的主要因素。在慢性感染的个体中，HBV表面抗原(HBsAg)的血清水平可高达400μg/ml，其归因于被感染细胞倾向以远高于感染性(Dane)颗粒的水平来分泌非感染性亚病毒颗粒。HBsAg包含HBV感染的主要抗原决定簇，且由小、中、大表面抗原(分别为S、M和L)所组成。通过利用可选的转录起始位点(对于L及M/S mRNA)及起始密码子(对于L、M及S)，这些蛋白质从单一开放阅读框产生出三个独立的N-糖基化多肽。

[0009] 虽然病毒聚合酶及HBsAg执行不同的功能，但两者都是使病毒能完成其生命周期

及具有传染性的重要蛋白质。缺乏HBsAg的HBV是有完全缺陷的，且无法感染或引发感染。HBsAg保护病毒的核壳体，开始感染循环，并介导由感染细胞所新形成的病毒的形态发生及分泌。

[0010] 长期感染HBV的人通常具有以下特征：对病毒衣壳(HBc)具有特异性的循环性抗体的可容易检测水平，且低的针对HBsAg的抗体的可检测水平(如果存在)。有证据显示，慢性携带者产生针对HBsAg的抗体，但是这些抗体与循环的HBsAg复合，所述HBsAg在慢性携带者的循环中可以mg/mL量存在。减少HBsAg循环水平的量可允许任何现有的抗-HBsA得以控制(manage)感染。此外，即使不含HBsAg的核壳体被表达或被分泌到循环中(可能是由于细胞死亡)，高水平的抗-HBc将迅速与它们复合并导致其清除。

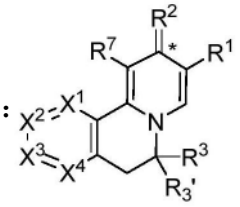
[0011] 研究已指出，在感染肝细胞的培养物中存在亚病毒颗粒可能对病毒基因组复制具转活化(transactivating)功能，并且循环的表面抗原抑制病毒特异性免疫反应。此外，病毒特异性细胞毒性T淋巴细胞(CTLs)——其是慢性HBV感染的标志——的缺乏可能是由于在受感染的肝细胞中L和M的细胞内表达抑制了MHC I的呈现所造成。现行FDA核准的疗法不会显著影响HBsAg血清水平。

[0012] 因此，本领域亟需可用于治疗和/或预防受试者中的HBV感染的新化合物和/或组合物。在某些实施方式中，化合物在HBV感染的受试者体内降低或最小化HBsAg、乙型肝炎e抗原(HBeAg)、乙型肝炎核心蛋白(core protein)和/或pg RNA的水平。在其它实施方式中，化合物可用于HBV感染的患者、处于成为HBV风险的患者、和/或抗药性HBV感染的患者。本发明解决了此需求。

发明内容

[0013] 本发明提供某些化合物，以及包括本发明的至少一种化合物和药学上可接受载体的药物组合物。

[0014] 本发明进一步提供治疗或预防受试者中的肝炎病毒感染的方法。本发明进一步提供降低或最小化HBV-感染受试者中的HBsAg水平的方法。本发明进一步提供降低或最小化HBV-感染受试者中的HBeAg水平的方法。本发明进一步提供降低或最小化HBV-感染受试者中的肝炎核心蛋白水平的方法。本发明进一步提供降低或最小化HBV-感染受试者中的pg RNA水平的方法。

[0015] 本发明进一步提供式(IIIa)的化合物，或其盐、溶剂合物、立体异构体、几何异构体、互变异构体、或任意混合物：，其中：

[0016] R^1选自H；卤基(halo)；-OR^8；-$C(R^9)(R^9)OR^8$；-$C(=O)R^8$；-$C(=O)OR^8$；-$C(=O)NH$-OR^8；-$C(=O)NHNHR^8$；-$C(=O)NHNHC(=O)R^8$；-$C(=O)NHS(=O)_2R^8$；-$CH_2C(=O)OR^8$；-CN；-NH_2；-$N(R^8)C(=O)H$；-$N(R^8)C(=O)R^{10}$；-$N(R^8)C(=O)OR^{10}$；-$N(R^8)C(=O)NHR^8$；-$NR^9S(=O)_2R^{10}$；-$P(=O)(OR^8)_2$；-$B(OR^8)_2$；2,5-二氧基-吡咯烷-1-基；2H-四唑-5-基；3-羟基-异噁唑-5-基；1,4-二氢-5-氧基-5H-四唑-1-基；经C_1-C_6烷基任选取代的吡啶-2-基；经C_1-C_6烷基任

选取代的嘧啶-2-基;(吡啶-2-基)甲基;(嘧啶-2-基)甲基;(嘧啶-2-基)氨基;双-(嘧啶-2-基)-氨基;5-R^8-1,3,4,-噻二唑-2-基;5-硫代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基;1H-1,2,4-三唑-5-基;1,3,4-噁二唑-2-基;1,2,4-噁二唑-5-基,和3-R^{10}-1,2,4-噁二唑-5-基;

[0017] R^2选自=O、=NR^9、=N(OR^9)、和=N(NR^9R^9);或R^1和R^2结合以形成=N-O-C(=O)-或=N-N(R^9)-C(=O)-,其中=N基团被键结至标记有"*"的环碳原子;

[0018] X^1选自CR^{6I}和N;X^2选自CR^{6II}和N;X^3选自CR^{6III}和N;X^4选自CR^{6IV}和N;或X^3和X^4,或X^1和X^2,结合以形成-S-;其中选自X^1、X^2、X^3和X^4中的1-2个取代基是N;其中每个(如果存在)经C_1-C_6烷基任选地烷基化——如果环中的相邻碳原子经-OH取代;

[0019] R^{6I}、R^{6II}、R^{6III}和R^{6IV}独立地选自H、卤基、-CN、吡咯烷基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_1-C_6烯基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的杂环基、-OR、C_1-C_6卤基烷氧基、-N(R)(R)、-NO_2、-S(=O)$_2$N(R)(R)、酰基、和C_1-C_6烷氧羰基,其中每个存在的R独立地选自H、C_1-C_6烷基、R'-取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟烷基、任选取代的(C_1-C_6烷氧基)-C_1-C_6烷基、和任选取代的C_3-C_8环烷基,其中每个存在的R'独立地选自-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)、-NHC(=O)O^{t}Bu、-N(C_1-C_6烷基)C(=O)O^{t}Bu、或任选是N-键合的5-或6元杂环基团;或X^2是CR^{6II},X^3是CR^{6III},和R^{6II}和R^{6III}结合以形成选自-O(CHF)O-、-O(CF_2)O-、-O(CR^9R^9)O-、-O(CH_2)(CH_2)O-和-O(CH_2)($CR^{11}R^{11}$)(CH_2)O-的二价基团;

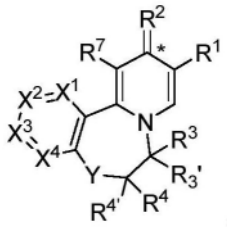
[0020] R^7选自H、OH、卤基、C_1-C_6烷氧基、和任选取代的C_1-C_6烷基;

[0021] R^8选自H、任选取代的C_1-C_6烷基、和任选取代的C_3-C_8环烷基;

[0022] 每个存在的R^9独立地选自H和C_1-C_6烷基;

[0023] R^{10}选自任选取代的C_1-C_6烷基和任选取代的苯基;和,

[0024] 每个存在的R^{11}独立地选自H、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、烷氧基-C_1-C_6烷基和烷氧基-C_1-C_6烷氧基,其中键结至相同碳原子的两个R^{11}基团不同时为OH;或两个R^{11}基团与它们所键结的碳原子结合以形成选自C=O、C=CH_2和氧杂环丁烷-3,3-二基的部分。

[0025] 本发明进一步提供式(Ia)的化合物,或其盐、溶剂合物、立体异构体、几何异构体、互变异构体、或任意混合物:

其中:

[0026] Y选自CHR^5和O;

[0027] 每个存在的R^5独立地选自H、任选取代的C_1-C_6烷基、和任选取代的C_3-C_8环烷基;

[0028] R^1选自H;卤基;-OR^8;-C(R^9)(R^9)OR^8;-C(=O)R^8;-C(=O)OR^8;-C(=O)NH-OR^8;-C(=O)$NHNHR^8$;-C(=O)NHNHC(=O)R^8;-C(=O)NHS(=O)$_2R^8$;-CH_2C(=O)OR^8;-CN;-NH_2;-N(R^8)C(=O)H;-N(R^8)C(=O)R^{10};-N(R^8)C(=O)OR^{10};-N(R^8)C(=O)NHR^8;-NR^9S(=O)$_2R^{10}$;-P(=O)(OR^8)$_2$;-B(OR^8)$_2$;2,5-二氧基-吡咯烷-1-基;2H-四唑-5-基;3-羟基-异噁唑-5-基;1,4-二氢-5-氧基-5H-四唑-1-基;经C_1-C_6烷基任选取代的吡啶-2-基;经C_1-C_6烷基任选取代的嘧啶-2-基;(吡啶-2-基)甲基;(嘧啶-2-基)甲基;(嘧啶-2-基)氨基;双-(嘧啶-2-基)-氨基;5-R^8-1,3,4,-噻二唑-2-基;5-硫代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基;1H-1,2,4-三唑-5-

基;1,3,4-噁二唑-2-基;1,2,4-噁二唑-5-基,和3-R^{10}-1,2,4-噁二唑-5-基;

[0029] R^2选自=O、=NR^9、=N(OR^9)、和=N(NR^9R^9);或R^1和R^2结合以形成=N-O-C(=O)-或=N-N(R^9)-C(=O)-,其中=N基团被键结至标记有"*"的环碳原子;

[0030] R^3、$R^{3'}$、R^4和$R^{4'}$各自独立地选自H、烷基取代的氧杂环丁烷基(oxetanyl)、任选取代的C_1-C_6烷基和任选取代的C_3-C_8环烷基;或选自R^3/$R^{3'}$、R^4/$R^{4'}$、和R^3/R^4的一对结合以形成选自C_1-C_6烷二基、-$(CH_2)_n$O$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_n$N$R^9$$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_nS(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_n$S(=O)$(CH_2)_n$-、和-$(CH_2)_nS(=O)_2$$(CH_2)_n$-的二价基团,其中每个存在的n独立地选自1和2和每个二价基团经至少一种C_1-C_6烷基或卤基任选取代;

[0031] X^1选自CR^{6I}和N,X^2选自CR^{6II}和N,X^3选自CR^{6III}和N,X^4选自CR^{6IV}和N,或X^3和X^4,或X^1和X^2,结合以形成-S-;其中选自X^1、X^2、X^3和X^4的0-2个取代基是N,其中每个(如果存在)经C_1-C_6烷基任选地烷基化——如果环中的相邻碳原子经-OH取代;

[0032] R^{6I}、R^{6II}、R^{6III}和R^{6IV}独立地选自H、卤基、-CN、吡咯烷基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_1-C_6烯基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的杂环基、-OR、C_1-C_6卤基烷氧基、-N(R)(R)、-NO_2、-S$(=O)_2$N(R)(R)、酰基、和C_1-C_6烷氧羰基,其中每个存在的R独立地选自H、C_1-C_6烷基、R'-取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟烷基、任选取代的(C_1-C_6烷氧基)-C_1-C_6烷基、和任选取代的C_3-C_8环烷基,其中每个存在的R'独立地选自-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)、-NHC(=O)O^{t}Bu、-N(C_1-C_6烷基)C(=O)O^{t}Bu、或任选是N-键合的5-或6元杂环基团;或X^2是CR^{6II},X^3是CR^{6III},和R^{6II}和R^{6III}结合以形成选自-O(CHF)O-、-O(CF_2)O-、-O(CR^9R^9)O-、-O(CH_2)(CH_2)O-和-O(CH_2)($CR^{11}R^{11}$)(CH_2)O-的二价基团;

[0033] R^7选自H、OH、卤基、C_1-C_6烷氧基、和任选取代的C_1-C_6烷基;

[0034] R^8选自H、任选取代的C_1-C_6烷基、和任选取代的C_3-C_8环烷基;

[0035] 每个存在的R^9独立地选自H和C_1-C_6烷基;

[0036] R^{10}选自任选取代的C_1-C_6烷基和任选取代的苯基;和,

[0037] 每个存在的R^{11}独立地选自H、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、烷氧基-C_1-C_6烷基和烷氧基-C_1-C_6烷氧基,其中键结至相同碳原子的两个R^{11}基团不同时为OH;或两个R^{11}基团与它们所键结的碳原子结合以形成选自C=O、C=CH_2和氧杂环丁烷-3,3-二基的部分。

[0038] 本发明进一步提供选自式(I)、(II)、和(III)的化合物,或其盐、溶剂合物、立体异构体、几何异构体、互变异构体或任意混合物。

[0039] 在某些实施方式中,对于式(I)、(II)、和/或(III)的化合物,R^1选自H;卤基;-OR^8;-C(R^9)(R^9)OR^8(如,例如,-CH_2OR^8,如,例如,-CH_2OH);-C(=O)R^8;-C(=O)OR^8(如,例如,-C(=O)OH或-C(=O)O-C_1-C_6烷基);-C(=O)NH-OR^8(如,例如,-C(=O)NH-OH);-C(=O)NHNHR^8;-C(=O)NHNHC(=O)R^8;-C(=O)NHS$(=O)_2$$R^8$;-$CH_2$C(=O)$OR^8$;-CN;-$NH_2$;-N($R^8$)C(=O)H;-N($R^8$)C(=O)$R^{10}$;-N($R^8$)C(=O)$OR^{10}$;-N($R^8$)C(=O)NH$R^8$;-N$R^9S(=O)_2$$R^{10}$;-P(=O)$(OR^8)_2$;-B$(OR^8)_2$;2,5-二氧基-吡咯烷-1-基;2H-四唑-5-基;3-羟基-异噁唑-5-基;1,4-二氢-5-氧基-5H-四唑-1-基;经C_1-C_6烷基任选取代的吡啶-2-基;经C_1-C_6烷基任选取代的嘧啶-2-基;(吡啶-2-基)甲基;(嘧啶-2-基)甲基;(嘧啶-2-基)氨基;双-(嘧啶-2-基)-氨基;5-R^8-1,3,4,-噻二唑-2-基;5-硫代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基;1H-1,2,4-三唑-5-基;1,3,4-噁二唑-2-基;1,2,4-噁二唑-5-基,和3-R^{10}-1,2,4-噁二唑-5-基。

[0040] 在某些实施方式中，对于式(I)、(II)、和/或(III)的化合物，R^2选自＝O、＝NR^9、＝N(OR^9)、和＝N(NR^9R^9)；或R^1和R^2结合以形成＝N-O-C(＝O)-或＝N-N(R^9)-C(＝O)-，其中＝N基团被键结至标记有“*”的环碳原子。

[0041] 在某些实施方式中，对于式(I)、(II)、和/或(III)的化合物，X^1选自CR^{6I}和N，X^2选自CR^{6II}和N，X^3选自CR^{6III}和N，X^4选自CR^{6IV}和N，或X^3和X^4，或X^1和X^2，结合以形成-S-；其中选自X^1、X^2、X^3和X^4的0-2个取代基是N，其中每个(如果存在)经C_1-C_6烷基任选地烷基化——如果环中的相邻碳原子经-OH取代。

[0042] 在某些实施方式中，对于式(I)、(II)、和/或(III)的化合物，R^{6I}、R^{6II}、R^{6III}和R^{6IV}独立地选自H、卤基、-CN、吡咯烷基、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_1-C_6烯基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的杂环基、-OR、C_1-C_6卤基烷氧基、-N(R)(R)、-NO_2、-S(＝O)$_2$N(R)(R)、酰基、和C_1-C_6烷氧羰基，其中每个存在的R独立地选自H、C_1-C_6烷基、R'-取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟烷基、任选取代的(C_1-C_6烷氧基)-C_1-C_6烷基、和任选取代的C_3-C_8环烷基，其中每个存在的R'独立地选自-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)、-NHC(＝O)O^{t}Bu、-N(C_1-C_6烷基)C(＝O)O^{t}Bu、或任选是N-键合的5-或6元杂环基团；或X^2是CR^{6II}，X^3是CR^{6III}，和R^{6II}和R^{6III}结合以形成选自-O(CHF)O-、-O(CF_2)O-、-O(CR^9R^9)O-、-O(CH_2)(CH_2)O-和-O(CH_2)($CR^{11}R^{11}$)(CH_2)O-的二价基团。

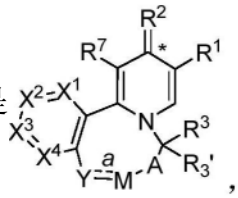
[0043] 在某些实施方式中，对于式(I)、(II)、和/或(III)的化合物，R^7选自H、OH、卤基、C_1-C_6烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷基、和任选取代的C_3-C_8环烷基。

[0044] 在某些实施方式中，对于式(I)、(II)、和/或(III)的化合物，R^8选自H、任选取代的C_1-C_6烷基、和任选取代的C_3-C_8环烷基。

[0045] 在某些实施方式中，对于式(I)、(II)、和/或(III)的化合物，每个存在的R^9独立地选自H和C_1-C_6烷基。

[0046] 在某些实施方式中，对于式(I)、(II)、和/或(III)的化合物，R^{10}选自任选取代的C_1-C_6烷基和任选取代的苯基。

[0047] 在某些实施方式中，对于式(I)、(II)、和/或(III)的化合物，每个存在的R^{11}独立地选自H、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、烷氧基-C_1-C_6烷基和烷氧基-C_1-C_6烷氧基，其中键结至相同碳原子的两个R^{11}基团不同时为OH；或两个R^{11}基团与它们所键结的碳原子结合以形成选自C＝O、C＝CH_2和氧杂环丁烷-3,3-二基的部分。

[0048] 在某些实施方式中，式(I)的化合物是其中：

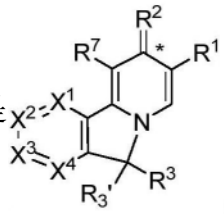
[0049] 键a是单键或双键，其中：(i)如果键a是单键，则：Y是C(＝O)，和M选自C(R^4)($R^{4'}$)和NR^8，或Y选自CHR^5、O、S、S(＝O)、S(＝O)$_2$、和NR^5，和M是C(R^4)($R^{4'}$)，其中，如果Y选自CHR^5、O、和NR^5，R^4和$R^{4'}$任选地与彼此结合以形成＝O；或Y是CH，M是C(R^4)($R^{4'}$)，$R^{4'}$是CH_2，和Y和$R^{4'}$形成单键以生成环丙基；(ii)如果键a是双键，则Y选自CR^5和N，M是C(R^4)($R^{4'}$)，和$R^{4'}$不存在；

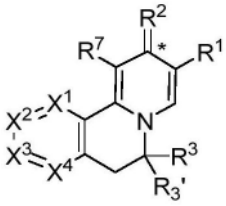
[0050] R^3、$R^{3'}$、R^4和$R^{4'}$各自独立地选自H、烷基取代的氧杂环丁烷基、任选取代的C_1-C_6烷基(例如，经独立选自F、Cl、Br、I、OH、和OMe的1-3个基团任选取代)和任选取代的C_3-C_8环烷基(例如，经独立选自F、Cl、Br、I、OH、和OMe的1-3个基团任选取代)；或选自R^3/$R^{3'}$、R^4/$R^{4'}$、和

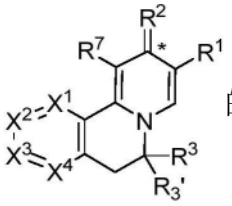
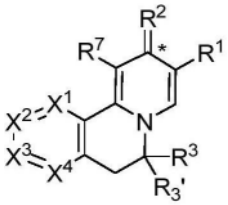
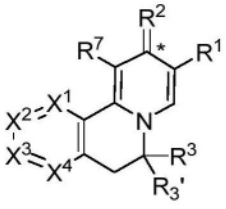
R^3/R^4的一对结合以形成选自C_1-C_6烷二基、-$(CH_2)_nO(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_nNR^9(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_nS(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_nS(=O)(CH_2)_n$-、和-$(CH_2)_nS(=O)_2(CH_2)_n$-的二价基团，其中每个存在的n独立地选自1和2和每个二价基团经至少一种C_1-C_6烷基或卤基任选取代；

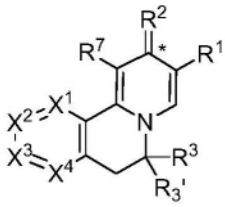
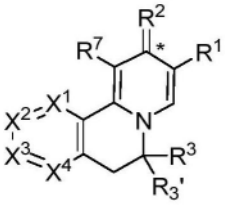
[0051] 每个存在的R^5独立地选自H、任选取代的C_1-C_6烷基、和任选取代的C_3-C_8环烷基。

[0052] 在某些实施方式中，式(I)的化合物是式(Ia)的化合物。

[0053] 在某些实施方式中，式(II)的化合物是其中：R^3和$R^{3'}$各自独立地选自H、烷基取代的氧杂环丁烷基、任选取代的C_1-C_6烷基、和任选取代的C_3-C_8环烷基；或R^3和$R^{3'}$结合以形成选自C_1-C_6烷二基、-$(CH_2)_nO(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_nNR^9(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_nS(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_nS(=O)(CH_2)_n$-、和-$(CH_2)_nS(=O)_2(CH_2)_n$-的二价基团，其中每个存在的n独立地选自1和2和每个二价基团经至少一种C_1-C_6烷基或卤基任选取代。

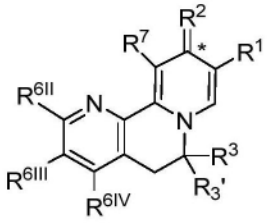
[0054] 在某些实施方式中，式(III)的化合物是：其中：R^3和$R^{3'}$各自独立地选自H、烷基取代的氧杂环丁烷基、任选取代的C_1-C_6烷基、和任选取代的C_3-C_8环烷基；或R^3和$R^{3'}$结合以形成选自C_1-C_6烷二基、-$(CH_2)_nO(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_nNR^9(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_nS(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_nS(=O)(CH_2)_n$-、和-$(CH_2)_nS(=O)_2(CH_2)_n$-的二价基团，其中每个存在的n独立地选自1和2和每个二价基团经至少一种C_1-C_6烷基或卤基任选取代。

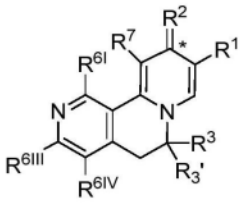
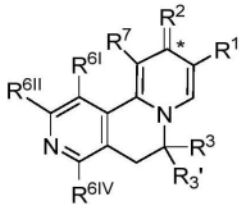
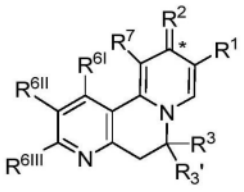
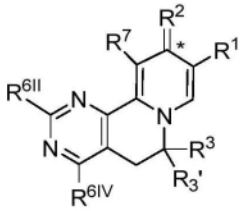
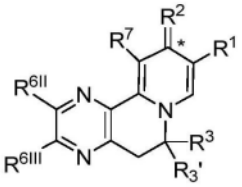
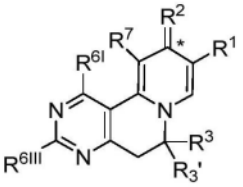
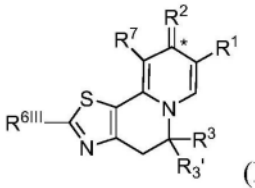
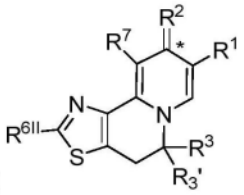
[0055] 在某些实施方式中，式(III)的化合物是式(IIIa)的化合物，其中选自X^1，X^2，X^3和X^4的1-2个取代基是N。在某些实施方式中，式(III)的化合物是式(IIIb)的化合物，其中至少一种适用：R^1不是-C(=O)OR^8，R^2不是=O。在某些实施方式中，式(III)的化合物是式(IIIc)的化合物，其中X^3和X^4，或X^1和X^2，结合

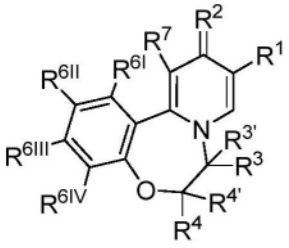
以形成-S-。在某些实施方式中，式(III)的化合物是式(IIId)的化合物，其中X^2是CR^{6II}，X^3是CR^{6III}，和R^{6II}和R^{6III}结合以形成选自-O(CHF)O-、-O(CF_2)O-、-O(CR^9R^9)O-、-O(CH_2)(CH_2)O-和-O(CH_2)($CR^{11}R^{11}$)(CH_2)O-的二价基团。在某些实施方式中，式(III)的化合物是式(IIIe)的化合物，其中R^3和$R^{3'}$各自独立地选自H、烷基取代的氧杂环丁烷基、任选取代的C_1-C_6烷基、和任选取代的C_3-C_8环烷基，或R^3和$R^{3'}$结合以形成选自C_1-C_6烷二基、-(CH_2)$_n$O(CH_2)$_n$-、-(CH_2)$_n$$NR^9$($CH_2$)$_n$-、-($CH_2$)$_n$S($CH_2$)$_n$-、-($CH_2$)$_n$S(=O)($CH_2$)$_n$-、和-($CH_2$)$_n$S(=O)$_2$($CH_2$)$_n$-的二价基团，其中每个存在的n独立地选自1和2，和每个二价基团经至少一种C_1-C_6烷基或卤基任选取代。

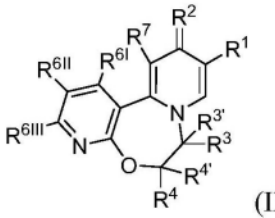
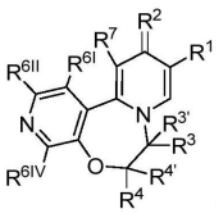
[0056] 在某些实施方式中，每个存在的烷基或环烷基独立地经至少一种选自C_1-C_6烷基、卤基、-OR”、苯基和-N(R”)(R”)的取代基任选取代，其中每个存在的R”独立地是H、C_1-C_6烷基或C_3-C_8环烷基。

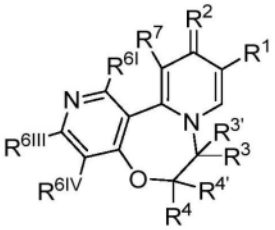
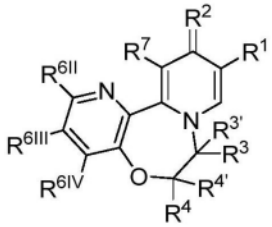
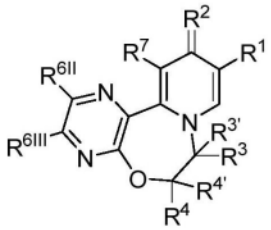
[0057] 在某些实施方式中，每个存在的芳基或杂芳基独立地经选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤基烷基、C_1-C_6卤基烷氧基、卤基、-CN、-OR、-N(R”)(R”)、-NO_2、-S(=O)$_2$N(R”)(R”)、酰基、和C_1-C_6烷氧羰基的至少一种取代基任选取代，其中每个存在的R”独立地是H、C_1-C_6烷基或C_3-C_8环烷基。

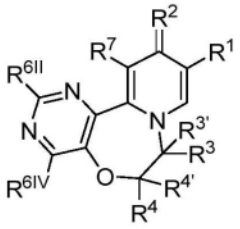
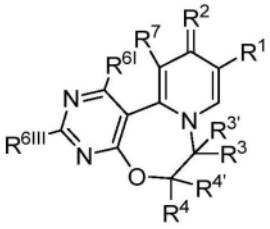
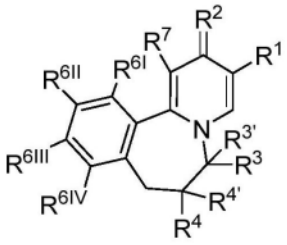
[0058] 在某些实施方式中，式(III)或(IIIa)的化合物选自：(IIIg)、


(IIIh)、
(IIIi)、
(IIIj)、
(IIIk)、
(IIIl)、
(IIIm)、
(IIIo)、和
(IIIq)。

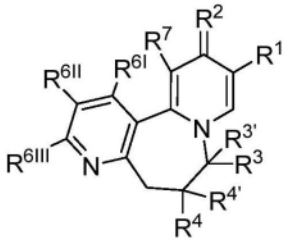
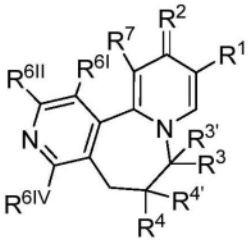
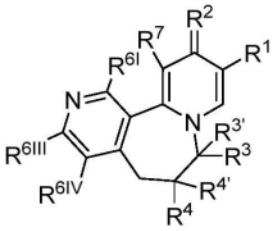
[0059] 在某些实施方式中,式(I)或(Ia)的化合物选自:
(Ij)、

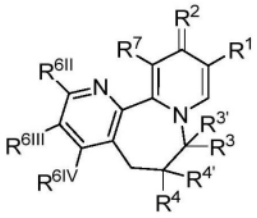
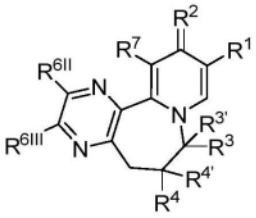
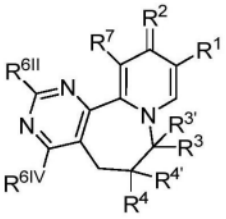

(Ik)、

(Il)、

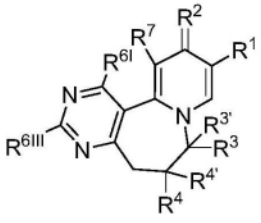

(Im)、

(In)、

(Io)、


(Ip)、

(Iq)、

(Ir)、

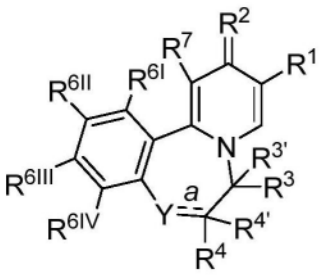
[0060]

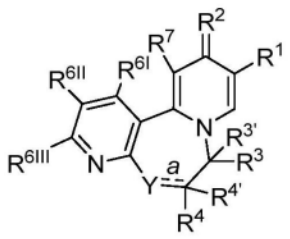
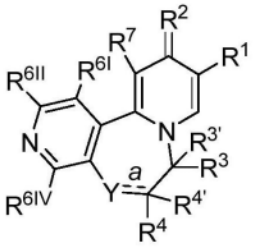
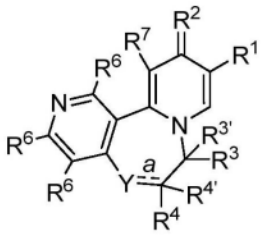
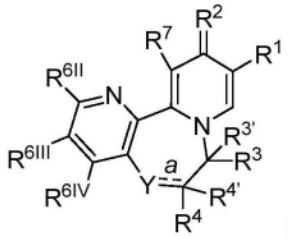
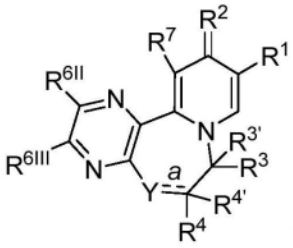
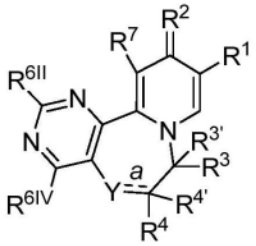
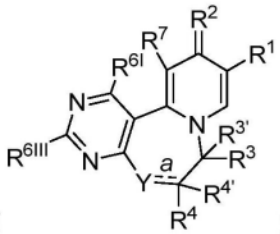

(Is)、

(It)、

(Iu)、

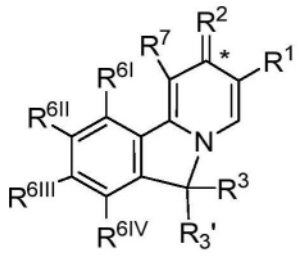
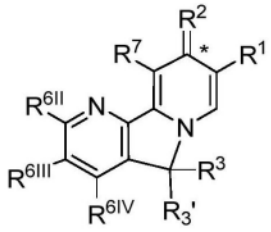
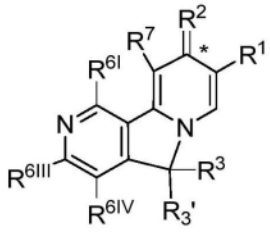
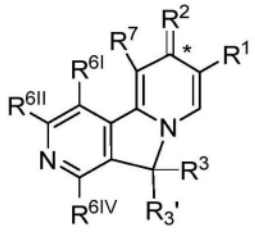

(Iv)、

(Iw)、

(Ix)、和

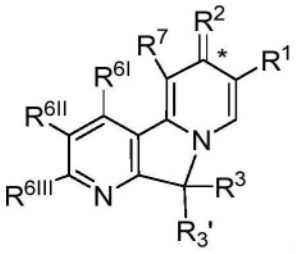

(Iy)。

[0061] 在某些实施方式中，式(I)的化合物选自：

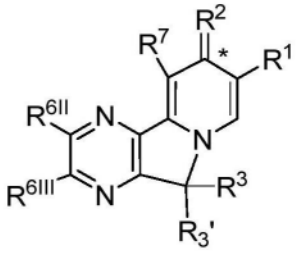

(Ib)、


(Ic)、

(Id)、

(Ie)、

(If)、

(Ig)、

(Ih)、和

(Ii)。

[0062] 在某些实施方式中，式(II)的化合物选自：

(IIb)、

(IIc)、

(IId)、

(IIe)、

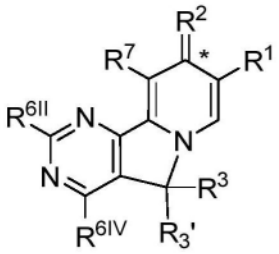


(IIf)、

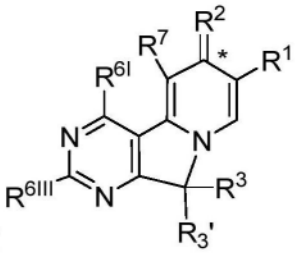


(IIg)、

[0063]

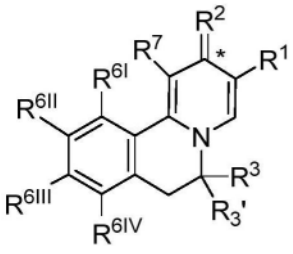


(IIh)、和

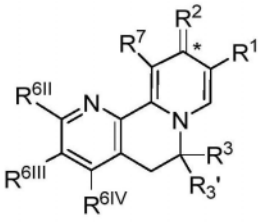


(IIi)。

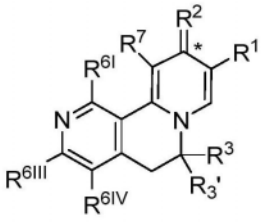
[0064] 在某些实施方式中,式(III)的化合物选自:



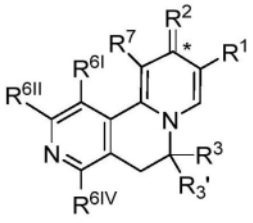
(IIIf)、



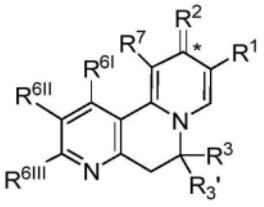
(IIIg)、



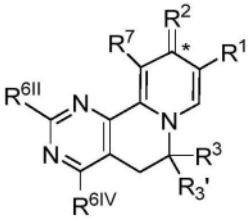
(IIIh)、



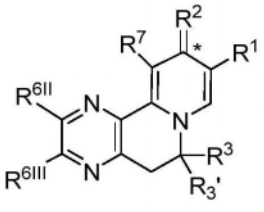
(IIIi)、



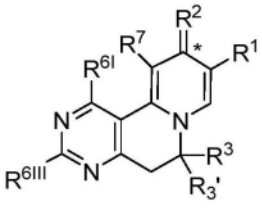
(IIIj)、



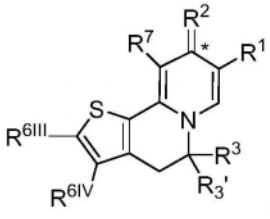
(IIIk)、



(IIIl)、

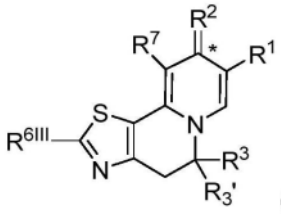


(IIIm)、

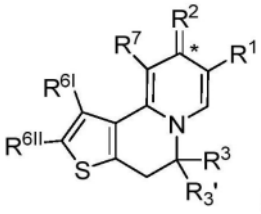


(IIIn)、

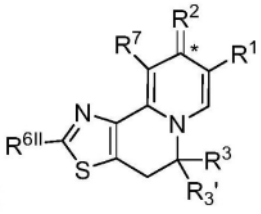
[0065]



(IIIo)、



(IIIp)、和



(IIIq)。

[0066] 在某些实施方式中，R^1选自任选取代的三唑基、任选取代的噁二唑基、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、-C(=O)OEt、-C(=O)O-nPr、-C(=O)O-iPr、-C(=O)O-环戊基、和-C(=O)O-环己基。

[0067] 在某些实施方式中，R^2选自O、N(OH)、N(Me)、N(OMe)、和$N(NH_2)$。

[0068] 在某些实施方式中，R^3和$R^{3'}$各自独立地选自H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、羟基甲基、2-羟基-乙基、2-甲氧基-乙基、甲氧基甲基、和2-甲基-1-甲氧基-丙-2-基。在某些实施方式中，R^3和$R^{3'}$，和R^4和$R^{4'}$，各自独立地选自H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、羟基甲基、2-羟基-乙基、2-甲氧基-乙基、甲氧基甲基、和2-甲基-1-甲氧基-丙-2-基。在某些实施方式中，至少一种适用：R^3是H，$R^{3'}$是异丙基；R^3是H，$R^{3'}$是叔丁基；R^3是甲基，$R^{3'}$是异丙基；R^3是甲基，$R^{3'}$是叔丁基；R^3是甲基，$R^{3'}$是甲基；R^3是甲基，$R^{3'}$是乙基；和R^3是乙基，$R^{3'}$是乙基。在某些实施方式中，R^3和R^3不是H。在某些实施方式中，R^4和$R^{4'}$是H。在某些实施方式中，R^4和$R^{4'}$不是H。在某些实施方式中，R^3/$R^{3'}$结合以形成选自C_1-C_6烷二基、-$(CH_2)_nO(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_nNR^9(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_nS(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_nS(=O)(CH_2)_n$-、和-$(CH_2)_nS(=O)_2(CH_2)_n$-的二价基团，其中每个存在的n独立地选自1和2和其中每个二价基团经至少一种C_1-C_6烷基或卤基任选取代。

[0069] 在某些实施方式中，当存在时，R^{6I}、R^{6II}、R^{6III}和R^{6IV}独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、氨基、甲基氨基、二甲基氨基、甲氧基乙基氨基、吡咯烷基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、2-甲氧基-乙氧基、2-羟基-乙氧基、3-甲氧基-丙-1-基、3-羟基-丙-1-基、3-甲氧基-丙-1-氧基、3-羟基-丙-1-氧基、4-甲氧基-丁-1-基、4-羟基-丁-1-基、4-甲氧基-丁-1-氧基、4-羟基-丁-1-氧基、2-羟基-乙氧基、3-羟基-丙-1-基、4-羟基-丁-1-基、3-羟基-2,2-二甲基-丙-1-氧基、环丙基甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-(2-卤基乙氧基)-乙氧基、2-(N-吗啉代)-乙基、2-(N-吗啉代)-乙氧基、3-(N-吗啉代)-丙-1-基、3-(N-吗啉代)-丙-1-氧基、4-(N-吗啉代)-丁-1-基、4-(N-吗啉代)-丁1-氧基、2-氨基-乙基、2-(NHC(=O)O^{t}Bu)-乙基、2-氨基-乙氧基、2-(NHC(=O)O^{t}Bu)-乙氧基、3-氨基-丙-1-基、3-(NHC(=O)O^{t}Bu)-丙-1-基、3-氨基-丙-1-氧基、3-(NHC(=O)O^{t}Bu)-丙-1-氧基、4-氨基-丁-1-基、4-(NHC(=O)O^{t}Bu)-丁-1-基、4-氨基-丁-1-氧基、和4-(NHC(=O)O^{t}Bu)-丁-1-氧基。

[0070] 在某些实施方式中，X^1是CH或N。在某些实施方式中，X^4是CH。在某些实施方式中，X^2是CR^{6II}，R^{6II}不是H，X^3是CR^{6III}，和R^{6III}不是H。在某些实施方式中，X^1是CH，X^2是CR^{6II}，X^3是CR^{6III}，和X^4是CH，和以下中的一种适用：R^{6II}是甲氧基，R^{6III}是3-甲氧基-丙氧基；R^{6II}是氯基，R^{6III}是3-甲氧基-丙氧基；R^{6II}是异丙基，R^{6III}是3-甲氧基-丙氧基；R^{6II}是甲氧基，R^{6III}是甲氧基；R^{6II}是氯基，R^{6III}是甲氧基；和R^{6II}是环丙基，R^{6III}是甲氧基。在某些实施方式中，X^1是N，X^2是CR^{6II}，X^3是CR^{6III}，和X^4是CH，和以下中的一种适用：R^{6II}是甲氧基，R^{6III}是3-甲氧基-丙氧基；R^{6II}是氯基，R^{6III}是3-甲氧基-丙氧基；R^{6II}是环丙基，R^{6III}是3-甲氧基-丙氧基；R^{6II}是甲氧基，R^{6III}是甲氧基；R^{6II}是氯基，R^{6III}是甲氧基；和R^{6II}是环丙基，R^{6III}是甲氧基。在某些实施方式中，X^2是CR^{6II}，X^3是CR^{6III}，和R^{6II}和R^{6III}结合以形成选自-O(CHF)O-、-$O(CF_2)$O-、-$O(CR^9R^9)$O-、-$O(CH_2)(CH_2)$O-、和-$O(CH_2)(CR^{11}R^{11})(CH_2)$O的二价基团。在某些实施方式中，$R^7$选自H、甲基、乙基、和氟基。

[0071] 在某些实施方式中，药物组合物进一步包括可用于治疗肝炎病毒感染的至少一种

额外剂。在其它实施方式中，至少一种额外剂包括至少一种选自反转录酶抑制剂；衣壳(capsid)抑制剂；cccDNA形成抑制剂；sAg分泌抑制剂；靶向乙型肝炎基因组的寡聚核苷酸；和免疫刺激剂。在另一实施方式中，寡聚核苷酸包括一个或多个siRNA。在另一实施方式中，一个或多个siRNA包括包含SEQ ID NO:1的核苷酸序列的正义序列(sense sequence)和SEQ ID NO:2的核苷酸序列的反义序列(antisense sequence)的siRNA、包含SEQ ID NO:3的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:4的核苷酸序列的反义序列的siRNA、和包含SEQ ID NO:5的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:6的核苷酸序列的反义序列的siRNA。在另一实施方式中，一个或多个siRNA包括包含SEQ ID NO:7的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:8的核苷酸序列的反义序列的siRNA、包含SEQ ID NO:9的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:10的核苷酸序列的反义序列的siRNA、和包含SEQ ID NO:11的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:12的核苷酸序列的反义序列的siRNA。在另一实施方式中，一个或多个siRNA被配制在脂质纳米颗粒中。

[0072] 在某些实施方式中，方法包括给予对其有需要的受试者治疗有效量的本发明的至少一种化合物或本发明的至少一种药物组合物。在其它实施方式中，至少一种化合物以药学上可接受的组合物的形式被给予至受试者。在另一实施方式中，受试者被进一步给予可用于治疗肝炎病毒感染的至少一种额外剂。在另一实施方式中，至少一种额外剂包括选自反转录酶抑制剂的至少一种；衣壳抑制剂；cccDNA形成抑制剂；sAg分泌抑制剂；靶向乙型肝炎基因组的寡聚核苷酸；和免疫刺激剂。在另一实施方式中，寡聚核苷酸包括一个或多个siRNA。在其它实施方式中，一个或多个siRNA包括包含SEQ ID NO:1的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:2的核苷酸序列的反义序列的siRNA、包含SEQ ID NO:3的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:4的核苷酸序列的反义序列的siRNA、和包含SEQ ID NO:5的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:6的核苷酸序列的反义序列的siRNA。在另一实施方式中，一个或多个siRNA包括包含SEQ ID NO:7的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:8的核苷酸序列的反义序列的siRNA、包含SEQ ID NO:9的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:10的核苷酸序列的反义序列的siRNA、和包含SEQ ID NO:11的核苷酸序列的正义序列和SEQ ID NO:12的核苷酸序列的反义序列的siRNA。在另一实施方式中，一个或多个siRNA被配制在脂质纳米颗粒中。

[0073] 在某些实施方式中，受试者被共同给予至少一种化合物和至少一种额外剂。在其它实施方式中，至少一种化合物和至少一种额外剂被共同配制。在另一实施方式中，病毒包括乙型肝炎病毒(HBV)。

[0074] 在某些实施方式中，化合物是选自实施例20-26、86-88、108-118、142-143、152-167、和171的至少一种，或其盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体、几何异构体、或任意混合物。在某些实施方式中，化合物是选自实施例1-14、15-19、27-83、104、134-141、150-151、和168-170的至少一种，或其盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体、几何异构体、或任意混合物。在某些实施方式中，化合物是选自实施例1-88、90-173的至少一种，或其盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体、几何异构体、或任意混合物。在某些实施方式中，化合物是实施例172或173，或其盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体、几何异构体、或任意混合物。在某些实施方式中，化合物是实施例89，或其盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体、几何异构体、或任意混合物。在某些实施方式中，化合物是表1-3中的任意实施例。

具体实施方式

[0075] 在某些方面，本发明涉及某些取代的三环化合物的发现，其可用于治疗和/或预防受试者中的HBV感染和相关病况。在某些实施方式中，化合物抑制和/或降低HBV-感染受试者中的HBsAg分泌。在其它实施方式中，化合物降低或最小化HBV-感染受试者中的选自HBsAg、HBeAg、乙型肝炎核心蛋白、和pg RNA的至少一种的水平。

[0076] 定义

[0077] 如本文所用，以下术语中的每个具有与其所处部分相关的含义。

[0078] 除非另外限定，本文使用的所有技术和科学术语通常具有本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。通常，本文使用的命名法和动物药理学、药物科学、分离科学和有机化学中的实验室程序是本领域周知和常用的那些。应该理解，只要本教导仍然可使用，步骤的顺序或执行某些动作的顺序是无关紧要的。此外，可以同时或不同时地进行两个或更多个步骤或动作。

[0079] 本文使用以下非限制性缩略语：cccDNA，共价闭合环状DNA；HBc，乙型肝炎衣壳；HBV，乙型肝炎病毒；HBeAg，乙型肝炎e-抗原；HBsAg，乙型肝炎病毒表面抗原；pg RNA，前基因组RNA。

[0080] 如本文所用，冠词“一”和“一个”指代一个或指代多于一个(即，指代至少一种)语法对象的制品。举例来说，“一个元件”意为一个元件或多于一个元件。

[0081] 如本文所用，除非另有所指，单独地或与其它术语组合使用的术语“烯基”意为具有所指定数目的碳原子的稳定的单不饱和或双不饱和直链或支链烃基团。实例包括乙烯基、丙烯基(或烯丙基)、巴豆基、异戊烯基、丁二烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基、和更高级同系物和异构体。代表烯烃的官能基团示例为-CH_2-CH=CH_2。

[0082] 如本文所用，除非另有所指，单独地或与其它术语组合使用的术语“烷氧基”意为如本文其它位置所限定的具有指定数目碳原子的烷基基团，其经由氧原子连接至分子的其它部分，如，例如，甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基(或异丙氧基)和更高级同系物和异构体。具体实例是(C_1-C_3)烷氧基，如，但不限于，乙氧基和甲氧基。

[0083] 如本文所用，除非另有所指，术语“烷基”其自身或作为其它取代基的部分意为具有指定数目碳原子(即，C_1-C_{10}意为一至十个碳原子)的直链或支链烃且包括直链、支链、或环状取代基基团。实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基、和环丙基甲基。具体实施方式是(C_1-C_6)烷基，如，但不限于，乙基、甲基、异丙基、异丁基、正戊基、正己基和环丙基甲基。

[0084] 如本文所用，除非另有所指，单独地或与其它术语组合使用的术语“炔基”意为具有所指定数目的碳原子的具有碳碳三键的稳定的直链或支链烃基团。非限制性实例包括乙炔基和丙炔基，和更高级同系物和异构体。术语“炔丙基”指代示例为-CH_2-C≡CH的基团。术语“高炔丙基(homopropargylic)”指代示例为-CH_2CH_2-C≡CH的基团。

[0085] 如本文所用，术语“芳香族的”指代具有一个或多个多不饱和环且具有芳香族特征的碳环或杂环，即，具有(4n+2)不定域π(pi)电子，其中‘n’是整数。

[0086] 如本文所用，除非另有所指，单独地或与其它术语组合使用的术语“芳基”意为包含一个或多个环(典型地一个、两个或三个环)的碳环芳香族体系，其中这样的环可以悬垂方式连接在一起，如联苯基，或可以是稠合的，如萘。实例包括苯基、蒽基和萘基。芳基基团

还包括，例如，与一个或多个饱和的或部分饱和的碳环(例如，双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯基，或二氢茚基)稠合的苯基或萘基环，其可以在芳香族的和/或饱和的或部分饱和的环的一个或多个碳原子处被取代。

[0087] 如本文所用，术语“芳基-(C_1-C_6)烷基”指代这样的官能基团：其中一至六个烷二基链被连接至芳基基团，例如，$-CH_2CH_2-$苯基或$-CH_2-$苯基(或苄基)。具体实例是芳基-CH_2-和芳基-$CH(CH_3)-$。术语“取代的芳基-(C_1-C_6)烷基”指代其中芳基基团被取代的芳基-(C_1-C_6)烷基官能基团。具体实例是取代的芳基$(CH_2)-$。类似地，术语“杂芳基-(C_1-C_6)烷基”指代这样的官能基团：其中一至三个碳烷二基链被连接至杂芳基基团，例如，$-CH_2CH_2-$吡啶基。具体实例是杂芳基-$(CH_2)-$。术语“取代的杂芳基-(C_1-C_6)烷基”指代其中杂芳基基团被取代的杂芳基-(C_1-C_6)烷基官能基团。具体实例是取代的杂芳基-$(CH_2)-$。

[0088] 在一方面，与受试者相关的术语“共同给予的”和“共同给予”指代向受试者给予本发明的化合物和/或组合物连同也可以治疗或预防本文讨论的疾病或紊乱的化合物和/或组合物。在某些实施方式中，共同给予的化合物和/或组合物分别地进行给予，或作为单一治疗方法的部分以任意种类的组合进行给于。共同给予的化合物和/或组合物可以任意种类的组合被配制为各种固体、凝胶、和液体制剂下的固体和液体混合物，以及被配制为溶液。

[0089] 如本文所用，除非另有所指，术语“环烷基”其自身或作为其它取代基的部分指代具有指定数目碳原子(即，C_3-C_6指代包括由三到六个碳原子组成的环基的环状基团)的环状链烃，并且包括直链、支链或环状取代基基团。(C_3-C_6)环烷基基团的实例是环丙基、环丁基、环戊基和环己基。环烷基环可以被任选地取代。环烷基基团的非限制性实例包括：环丙基、2-甲基-环丙基、环丙烯基、环丁基、2,3-二羟基环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环戊二烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基、十氢萘基(decalinyl)、2,5-二甲基环戊基、3,5-二氯基环己基、4-羟基环己基、3,3,5-三甲基环己-1-基、八氢环戊二烯基(octahydropentalenyl)、八氢-1H-茚基、3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-茚-4-基、十氢薁基(decahydroazulenyl)；双环[6.2.0]癸基、十氢化萘基(naphthalenyl)、和十二氢-1H-芴基。术语“环烷基”还包括双环烃环，其非限制性实例包括，双环-[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.1.1]庚基、1,3-二甲基[2.2.1]庚-2-基、双环[2.2.2]辛基、和双环[3.3.3]十一烷基。

[0090] 如本文所用，“疾病”是受试者的健康状态，其中受试者不能保持内稳态，以及其中如果疾病没有改善，则受试者的健康持续恶化。

[0091] 如本文所用，受试者中的“紊乱”是一种健康状态，其中受试者能够保持内稳态，但是其中受试者的健康状态不如在没有紊乱时的好。不进行治疗，紊乱不一定导致受试者的健康状态进一步变差。

[0092] 如本文所用，术语“卤根(halide)”指代带有负电荷的卤素原子。卤根阴离子是氟根(F^-)、氯根(Cl^-)、溴根(Br^-)、和碘根(I^-)。

[0093] 如本文所用，除非另有所指，术语“卤基(halo)”或“卤素”单独或作为其它取代基的部分指代氟、氯、溴、或碘原子。

[0094] 如本文所用，除非另有所指，术语“杂烯基”其自身或与另一术语结合指代由指定数目的碳原子和选自O、N、和S的一个或两个杂原子组成的稳定的直链或支链单不饱和或双

不饱和烃基团，和其中氮和硫原子可任选地被氧化以及氮杂原子可任选地被季铵化。至多可连续地放置两个杂原子。实例包括-CH=CH-O-CH_3、-CH=CH-CH_2-OH、-CH_2-CH=N-OCH_3、-CH=CH-N(CH_3)-CH_3、和-CH_2-CH=CH-CH_2-SH。

[0095] 如本文所用，除非另有所指，术语“杂烷基”其自身或与另一术语结合指代由指定数目的碳原子和选自O、N、和S的一个或两个杂原子组成的稳定的直链或支链烷基基团，和其中氮和硫原子可被任选地氧化以及氮杂原子可被任选地季铵化。杂原子(一个或多个)可被放置在杂烷基基团的任意位置，包括在其余的杂烷基基团和与其连接的片段之间，以及连接至杂烷基基团中的最远碳原子。实例包括：-$OCH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH_2CH_2OH$、-$CH_2CH_2NHCH_3$、-$CH_2SCH_2CH_3$、和-$CH_2CH_2S(=O)CH_3$。至多两个杂原子可以是连续的，如，例如，-CH_2NH-OCH_3、或-$CH_2CH_2SSCH_3$。

[0096] 如本文所用，术语“杂芳基”或“杂芳香族的”指代具有芳香族特征的杂环。多环杂芳基可包括一个或多个部分饱和的环。实例包括四氢喹啉和2,3-二氢苯并呋喃基。

[0097] 如本文所用，除非另有所指，术语“杂环”或“杂环基”或“杂环的”其自身或作为其它取代基的部分指代包括碳原子和选自N、O、和S的至少一种杂原子的未取代的或取代的、稳定的、单环或多环杂环环状体系，和其中氮和硫杂原子可被任选地氧化，和氮原子可被任选地季铵化。除非另有所指，杂环体系可被连接在提供稳定结构的任意杂原子或碳原子上。杂环性质上可以是芳香族的或非芳香族的。在某些实施方式中，杂环是杂芳基。

[0098] 非芳香族杂环的实例包括单环基团如氮丙啶、环氧乙烷、噻喃(thiirane)、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫化环丙烷(thietane)、吡咯烷、吡咯啉、咪唑啉、吡唑烷、二氧戊环、环丁砜、2,3-二氢呋喃、2,5-二氢呋喃、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶，1,2,3,6-四氢吡啶、1,4-二氢吡啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、吡喃、2,3-二氢吡喃、四氢吡喃、1,4-二噁烷、1,3二噁烷、高哌嗪、高哌啶、1,3-二氧杂环庚烷(dioxepane)、4,7-二氢-1,3-二氧杂环庚烷(4,7-dihydro-1,3-dioxepin)和环氧己烷(hexamethyleneoxide)。

[0099] 杂芳基基团的实例包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基(如，但不限于，2-和4-嘧啶基)、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基和1,3,4-噁二唑基。

[0100] 多环杂环的实例包括吲哚基(如，但不限于，3-、4-、5、6-和7-吲哚基)、二氢吲哚基(indolinyl)、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基(如，但不限于，1-和5-异喹啉基)、1,2,3,4-四氢异喹啉基、噌啉基(cinnolinyl)、喹喔啉基(如，但不限于，2-和5-喹喔啉基)、喹唑啉基、酞嗪基、1,8-萘啶基，1,4-苯并二噁烷基、香豆素、二氢香豆素、1,5-萘啶基、苯并呋喃基(如，但不限于，3-、4-、5-、6-和7-苯并呋喃基)、2,3-二氢苯并呋喃基、1,2-苯并异噁唑基(1,2-benzisoxazolyl)、苯并噻吩基(如，但不限于，3-、4-、5-、6-、和7-苯并噻吩基)、苯并噁唑基、苯并噻唑基(如，但不限于，2-苯并噻唑基和5-苯并噻唑基)、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并三唑基、噻吨基(thioxanthinyl)、咔唑基、咔啉基、吖啶基、吡咯里西啶基(pyrrolizidinyl)、和喹啶基(quinolizidinyl)。

[0101] 杂环基和杂芳基部分的上述列举旨在为代表性和非限制性的。

[0102] 如本文所用,术语“药物组合物”或“组合物”指代可用于本发明的至少一种化合物与药学上可接受载体的混合物。药物组合物促进向受试者给予化合物。

[0103] 如本文所用,术语“药学上可接受的”指代一种材料,如载体或稀释剂,该材料不破坏可用于本发明的化合物的生物活性或性质,并且是相对无毒的,即,该材料可给予受试者,而不引起不期望的生物效应或与其所含有的组合物的任意组分以有害方式相互作用。

[0104] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”意为药学上可接受的材料、组合物或载体,如液体或固体填充剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、稀释剂、赋形剂、增稠剂、溶剂或包封材料,其涉及将可用于本发明的化合物运载或运输于受试者内或至受试者,使得其可发挥其预期功能。典型地,这种构造被从一种器官、或身体的部分运载或运输至另一器官、或身体的部分。每种载体必须是“可接受的”的意义是与包括可用于本发明的化合物的制剂的另一成分相容,并且对受试者无害。可用作药学上可接受的载体的一些材料实例包括:糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素,和其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;粉末状黄芪胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;油,如花生油、棉籽油、红花籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇类,如丙二醇;多元醇,如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;表面活性剂;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液(Ringer's solution);乙醇;磷酸盐缓冲溶液;和药物制剂中使用的其它无毒相容物质。如本文所用,“药学上可接受的载体”还包括任意和所有包衣、抗细菌和抗真菌剂、和吸收延迟剂等,其与可用于本发明的化合物的活性相容,并且对于受试者是生理上可接受的。补充活性化合物也可被并入组合物。“药学上可接受的载体”可进一步包括可用于本发明的化合物的药学上可接受的盐。可包含在本发明实践中使用的药物组合物中的其它额外成分是本领域已知的并描述在,例如Remington's Pharmaceutical Sciences(Genaro,Ed.,Mack Publishing Co.,1985,Easton,PA)中,其通过引用并入本文。

[0105] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”指代由药学上可接受的无毒酸和/或碱——包括无机酸、无机碱、有机酸、无机碱、其溶剂合物(包括水合物)和包合物——制备的被给予的化合物的盐。

[0106] 如本文所用,化合物的“药学上有效量”、“治疗有效量”或“有效量”是足以向给予化合物的受试者提供有益效果的化合物量。

[0107] 如本文所用的术语“预防(prevent)”、“预防(preventing)”或“预防(prevention)”意为避免或延迟在开始给予剂或化合物时这种症状还未发展的受试者中,与疾病或病况相关的症状的发作。疾病、病况和紊乱在本文中可交换使用。

[0108] 如本文所用的术语“特异性结合(specifically bind)”或“特异性结合(specifically binds)”意指第一分子优先与第二分子结合(例如,特定受体或酶),但不一定仅与第二分子结合。

[0109] 如本文所用,术语“受试者”和“个体”和“患者”可以交换使用和可指代人类或非人类哺乳动物或鸟。非人类哺乳动物包括,例如,家畜和宠物,如绵羊、牛、猪、犬科动物、猫科动物和鼠科哺乳动物。在某些实施方式中,受试者是人类。

[0110] 如本文所用,术语“取代的”指代原子或一组原子已经取代了氢作为连接另一基团的取代基。

[0111] 如本文所用，术语“取代的烷基”、“取代的环烷基”、“取代的烯基”或“取代的炔基”指代如本文其它位置所限定的被一个、两个或三个取代基取代的烷基、环烷基、烯基或炔基，所述取代基独立选自卤素、-OH、烷氧基、四氢-2-H-吡喃基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)$_2$、1-甲基-咪唑-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C_1-C_6)烷基、三氟甲基、-C≡N、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_6)烷基、-C(=O)N((C_1-C_6)烷基)$_2$、$-SO_2NH_2$、$-SO_2$NH(C_1-C_6烷基)、$-SO_2$N(C_1-C_6烷基)$_2$、-C(=NH)NH_2、和$-NO_2$，在某些实施方式中包含一个或两个独立地选自卤素、-OH、烷氧基、$-NH_2$、三氟甲基、-N(CH_3)$_2$、和-C(=O)OH的取代基，在某些实施方式中独立地选自卤素、烷氧基和-OH。取代的烷基的实例包括，但不限于，2,2-二氟基丙基、2-羧基环戊基和3-氯基丙基。

[0112] 对于芳基、芳基-(C_1-C_3)烷基和杂环基基团，应用于这些基团的环的术语“取代的”指代任意取代水平，即单-、二-、三-、四-、或五-取代，其中这种取代是被允许的。取代基被独立地选择，并且取代可在任意化学可接近的位置处。在某些实施方式中，取代基的数目在1和4之间变化。在其它实施方式中，取代基的数目在1和3之间变化。在又一其它实施方式中，取代基的数目在1和2之间变化。在另一实施方式中，取代基独立地选自C_1-C_6烷基、-OH、C_1-C_6烷氧基、卤基、氨基、乙酰氨基和硝基。如本文所用，在取代基是烷基或烷氧基基团的情况下，碳链可以是支链的、直链的或环状的。

[0113] 除非另有说明，当两个取代基一起以形成具有指定环原子数目的环(例如，R^2和R^3与它们连接的氮一起以形成具有3至7个环成员的环)时，环可以具有碳原子和任选地一个或多个(例如，1至3个)另外的独立地选自氮、氧、或硫的杂原子。环可以是饱和的或部分饱和的，以及可以被任选地取代。

[0114] 每当术语或任一其前缀出现在取代基的名称中，该名称将被解释为包括本文中提供的那些限制。例如，每当术语“烷基”或“芳基”或任一其前缀出现在取代基的名称中(例如，芳基烷基、烷基氨基)，该名称将被解释为包括本文其它部分提供的分别针对“烷基”和“芳基”的那些限制。

[0115] 在某些实施方式中，化合物的取代基被以群组或以范围的方式公开。具体意指描述包括这种群组和范围的成员的每个和每一个个别子组合。例如，术语“C_{1-6}烷基”具体意指分别公开了C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4、C_1-C_3、C_1-C_2、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5、和C_5-C_6烷基。

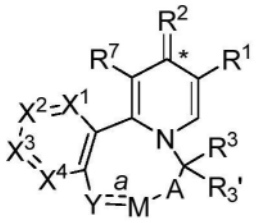
[0116] 如本文所用的术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”意为通过向受试者给予剂或化合物降低受试者所经受的疾病或病况的症状的频率或严重性。

[0117] 范围：贯穿本发明，本发明的各个方面可以以范围的形式呈现。应该理解范围形式的描述仅是为了方便和简洁而不应被理解为对本发明的范围的不灵活的限制。因此，范围的描述应该考虑已经具体公开了所有可能的子范围以及该范围内的个别数值。例如，范围如1至6的描述应考虑已经具体公开了子范围如1至3、1至4、1至5、2至4、2至6、3至6等，以及该范围内的个别和部分数字，例如，1、2、2.7、3、4、5、5.3、和6。无论范围的宽度如何，这都适用。

[0118] 化合物

[0119] 本发明包括本文所述的某些化合物，以及其任意盐、溶剂合物、几何异构体(如，在非限制性实例中，其任意几何异构体和任意混合物，如，在非限制性实例中，任意比例的其

任意几何异构体的混合物)、立体异构体(如,在非限制性实例中,其任意对映异构体或非对映异构体,和任意混合物,如,在非限制性实例中,任意比例的其任意对映异构体和/或非对映异构体的混合物)、互变异构体(如,在非限制性实例中,其任意互变异构体和任意混合物,如,在非限制性实例中,任意比例的其任意互变异构体的混合物)、和任意混合物。

[0120] 本发明包括式(I)的化合物,或其盐、溶剂合物、几何异构体、立体异构体、互变异构体、和任意混合物: 其中:

(I),

[0121] A选自空(null)(即,与A键结的两个原子通过化学键直接键结)和CR^9R^9;

[0122] R^1选自H;卤基;$-OR^8$;$-C(R^9)(R^9)OR^8$(如,例如,$-CH_2OR^8$,如,例如,$-CH_2OH$);$-C(=O)R^8$;$-C(=O)OR^8$(如,例如,$-C(=O)O-C_1-C_6$烷基);$-C(=O)NH-OR^8$(如,例如,$-C(=O)NH-OH$);$-C(=O)NHNHR^8$;$-C(=O)NHNHC(=O)R^8$;$-C(=O)NHS(=O)_2R^8$;$-CH_2C(=O)OR^8$;-CN;$-NH_2$;$-N(R^8)C(=O)H$;$-N(R^8)C(=O)R^{10}$;$-N(R^8)C(=O)OR^{10}$;$-N(R^8)C(=O)NHR^8$;$-NR^9S(=O)_2R^{10}$;$-P(=O)(OR^8)_2$;$-B(OR^8)_2$;2,5-二氧基-吡咯烷-1-基;2H-四唑-5-基;3-羟基-异噁唑-5-基;1,4-二氢-5-氧基-5H-四唑-1-基;经C_1-C_6烷基任选取代的吡啶-2-基;经C_1-C_6烷基任选取代的嘧啶-2-基;(吡啶-2-基)甲基;(嘧啶-2-基)甲基;(嘧啶-2-基)氨基;双-(嘧啶-2-基)-氨基;$5-R^8$-1,3,4,-噻二唑-2-基;5-硫代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基;1H-1,2,4-三唑-5-基;1,3,4-噁二唑-2-基;1,2,4-噁二唑-5-基、和$3-R^{10}$-1,2,4-噁二唑-5-基;

[0123] R^2选自=O、$=NR^9$、$=N(OR^9)$、和$=N(NR^9R^9)$;

[0124] 或R^1和R^2结合以形成$=N-O-C(=O)-$或$=N-N(R^9)-C(=O)-$,其中=N基团被键结至标记有"*"的环碳原子;

[0125] M选自$C(R^4)(R^{4'})$和NR^8;

[0126] 键a是单键或双键,其中:

[0127] (i)如果键a是单键,则:

[0128] Y是C(=O),以及M选自$C(R^4)(R^{4'})$和NR^8,或

[0129] Y选自CHR^5、O、S、$S(=O)$、$S(=O)_2$、和NR^5,和M是$C(R^4)(R^{4'})$,

[0130] 其中,如果Y选自CHR^5、O、和NR^5,R^4和$R^{4'}$任选地与彼此结合以形成=O;或

[0131] Y是CH,M是$C(R^4)(R^{4'})$,$R^{4'}$是CH_2,以及Y和$R^{4'}$形成单键以生成环丙基;

[0132] (ii)如果键a是双键,则Y选自CR^5和N,M是$C(R^4)(R^{4'})$,和$R^{4'}$不存在;

[0133] R^3、$R^{3'}$、R^4和$R^{4'}$各自独立地选自H、烷基取代的氧杂环丁烷基、任选取代的C_1-C_6烷基(例如,经独立选自F、Cl、Br、I、OH、和OMe的1-3个基团任选取代)和任选取代的C_3-C_8环烷基(例如,经独立选自F、Cl、Br、I、OH、和OMe的1-3个基团任选取代);

[0134] 或选自$R^3/R^{3'}$、$R^4/R^{4'}$、和R^3/R^4的一对结合以形成选自C_1-C_6烷二基、$-(CH_2)_nO(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_nNR^9(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_nS(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_nS(=O)(CH_2)_n-$、和$-(CH_2)_nS(=O)_2(CH_2)_n-$的二价基团,其中每个存在的n独立地选自1和2以及每个二价基团经至少一种C_1-C_6

烷基或卤基任选取代；

[0135] 每个存在的R^5独立地选自H、任选取代的C_1-C_6烷基、和任选取代的C_3-C_8环烷基；

[0136] X^1选自CR^{6I}和N；

[0137] X^2选自CR^{6II}和N；

[0138] X^3选自CR^{6III}和N；

[0139] X^4选自CR^{6IV}和N；

[0140] 或X^3和X^4、或X^1和X^2结合以形成-S-；

[0141] 其中选自X^1,X^2,X^3和X^4的0-2个取代基是N,其中每个(如果存在)经C_1-C_6烷基任选地烷基化——如果环中的相邻碳原子经-OH取代；

[0142] R^{6I}、R^{6II}、R^{6III}和R^{6IV}独立地选自H、卤基、-CN、吡咯烷基、任选取代的C_1-C_6烷基(例如,C_1-C_6羟烷基、烷氧基-C_1-C_6烷基、和/或C_1-C_6卤基烷基)、任选取代的C_1-C_6烯基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的杂环基(例如,吗啉基)、-OR、C_1-C_6卤基烷氧基、-N(R)(R)、-NO_2、-S(=O)$_2$N(R)(R)、酰基、和C_1-C_6烷氧羰基,

[0143] 其中每个存在的R独立地选自H、C_1-C_6烷基、R'-取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟烷基、任选取代的(C_1-C_6烷氧基)-C_1-C_6烷基、和任选取代的C_3-C_8环烷基,

[0144] 其中每个存在的R'独立地选自-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)、-NHC(=O)O^{t}Bu、-N(C_1-C_6烷基)C(=O)O^{t}Bu、或任选是N-键合的5-或6元杂环基团(如,但不限于,吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基等)；

[0145] 或X^2是CR^{6II},X^3是CR^{6III},和R^{6II}和R^{6III}结合以形成选自-O(CHF)O-、-O(CF_2)O-、-O(CR^9R^9)O-、-O(CH_2)(CH_2)O-和-O(CH_2)($CR^{11}R^{11}$)(CH_2)O-的二价基团；

[0146] R^7选自H、OH、卤基、C_1-C_6烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷基(例如,经1-3个独立选择的卤基基团任选取代)、和任选取代的C_3-C_8环烷基；

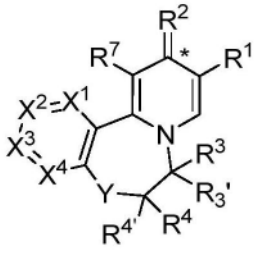
[0147] R^8选自H、任选取代的C_1-C_6烷基、和任选取代的C_3-C_8环烷基；

[0148] 每个存在的R^9独立地选自H和C_1-C_6烷基(例如,甲基或乙基)；

[0149] R^{10}选自任选取代的C_1-C_6烷基和任选取代的苯基;以及,

[0150] 每个存在的R^{11}独立地选自H、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、烷氧基-C_1-C_6烷基和烷氧基-C_1-C_6烷氧基,其中键结至相同碳原子的两个R^{11}基团不同时为OH;或两个R^{11}基团与它们所键结的碳原子结合以形成选自C=O、C=CH_2和氧杂环丁烷-3,3-二基的部分。

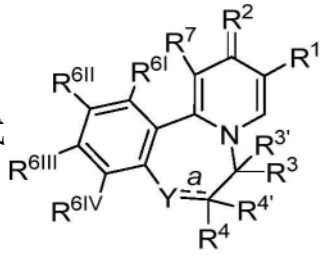
[0151] 在某些实施方式中,式(I)的化合物是式(Ia)的化合物,或其盐、溶剂合物、几何异构体、立体异构体、互变异构体、和任意混合物：

[0152] 

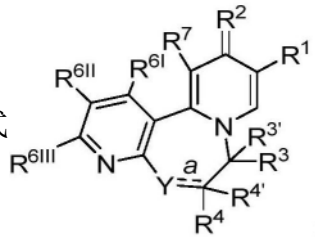
(Ia), 其中：

[0153] Y选自CHR^5和O;和

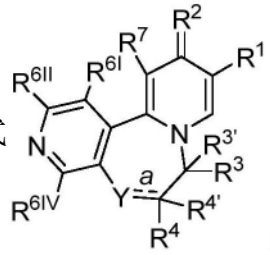
[0154] R^7选自H、OH、卤基、C_1-C_6烷氧基、和任选取代的C_1-C_6烷基。

[0155] 在某些实施方式中，式(I)的化合物是式  的化合物。在

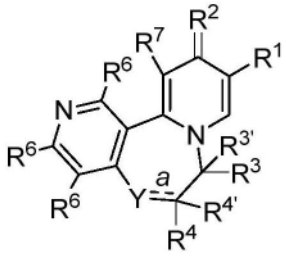
(Ib)

其它实施方式中，式(I)的化合物是式  的化合物。在另一实施方式

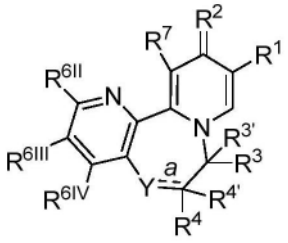
(Ic)

中，式(I)的化合物是式  的化合物。在另一实施方式中，式(I)的化合

(Id)

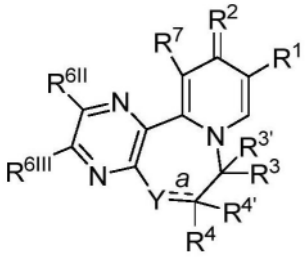
物是式  的化合物。在另一实施方式中，式(I)的化合物是式

(Ie)



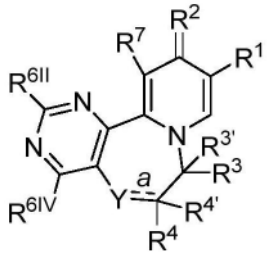
的化合物。在另一实施方式中，式(I)的化合物是式

(If)



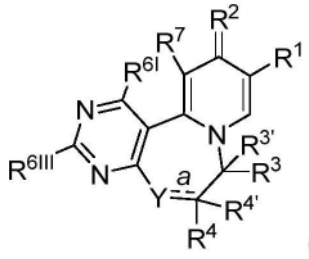
的化合物。在另一实施方式中，式(I)的化合物是式

(Ig)



(Ih)

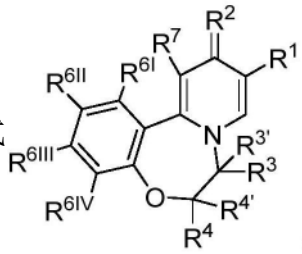
的化合物。在另一实施方式中，式（I）的化合物是式



(Ii)

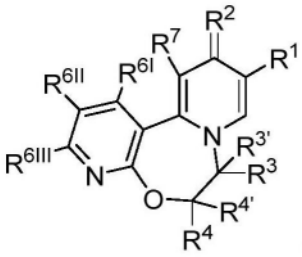
的化合物。

[0156] 在某些实施方式中，式(I)的化合物是式



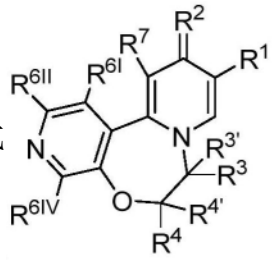
(Ij)

的化合物。在其它实施方式中，式(I)的化合物是式



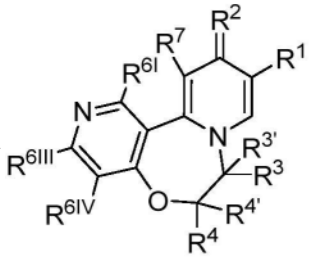
(Ik)

的化合物。在另一实施方式中，式(I)的化合物是式



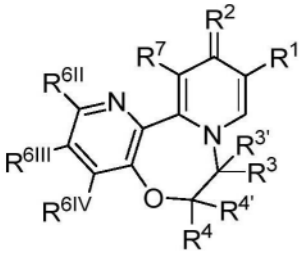
(Il)

的化合物。在另一实施方式中，式(I)的化合物是式



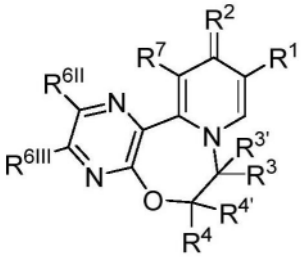
(Im)

的化合物。在另一实施方式中，式(I)的化合物是式



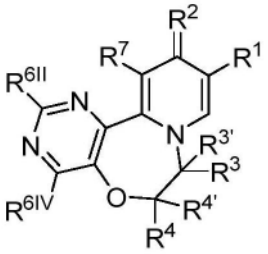
(In)

的化合物。在另一实施方式中，式(I)的化合物是式



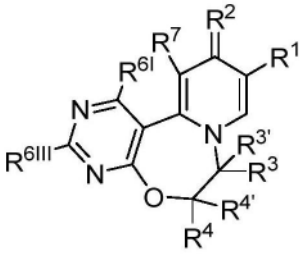
(Io)

的化合物。在另一实施方式中，式(I)的化合物是式



(Ip)

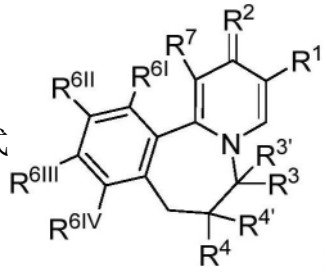
的化合物。在另一实施方式中，式(I)的化合物是式



(Iq)

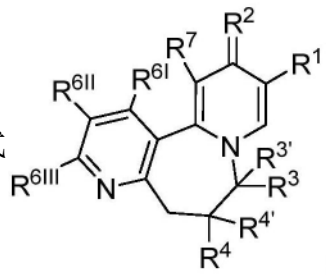
的化合物。

[0157] 在某些实施方式中，式(I)的化合物是式



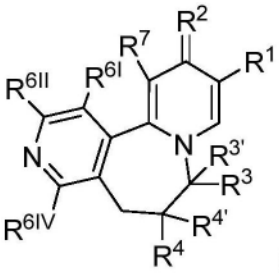
(Ir)

的化合物。在其它实施方式中，式(I)的化合物是式

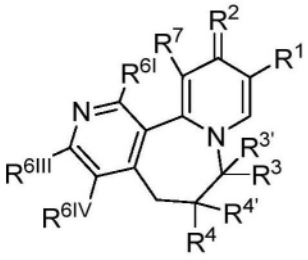


(Is)

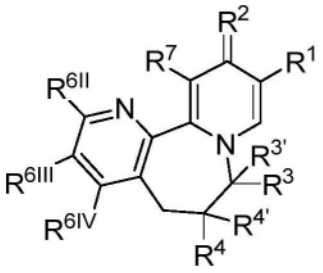
的化合物。在另一实施方式

中，式(I)的化合物是式  的化合物。在另一实施方式中，式(I)的化合

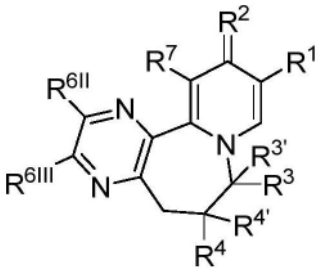
(It)

物是式  的化合物。在另一实施方式中，式(I)的化合物是式

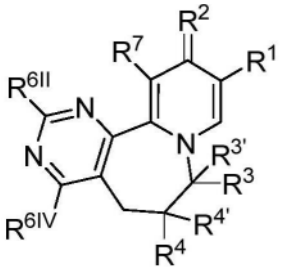
(Iu)

 的化合物。在另一实施方式中，式(I)的化合物是式

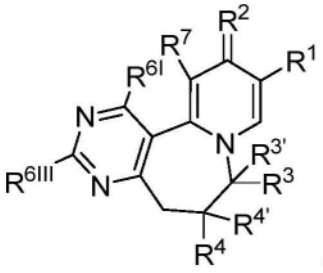
(Iv)

 的化合物。在另一实施方式中，式(I)的化合物是式

(Iw)

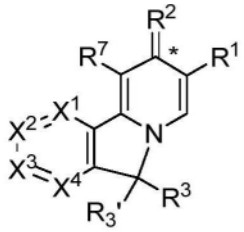
 的化合物。在另一实施方式中，式(I)的化合物是式

(Ix)

 的化合物。

(Iy)

[0158] 本发明包括式(II)的化合物，或其盐、溶剂合物、几何异构体、立体异构体、互变异

构体和任意混合物： 其中：

(II)，

[0159] R^1选自H；卤基；$-OR^8$；$-C(R^9)(R^9)OR^8$(如，例如，$-CH_2OR^8$，如，例如，$-CH_2OH$)；$-C(=O)R^8$；$-C(=O)OR^8$(如，例如，$-C(=O)OH$或$-C(=O)O-C_1-C_6$烷基)；$-C(=O)NH-OR^8$(如，例如，$-C(=O)NH-OH$)；$-C(=O)NHNHR^8$；$-C(=O)NHNHC(=O)R^8$；$-C(=O)NHS(=O)_2R^8$；$-CH_2C(=O)OR^8$；-CN；$-NH_2$；$-N(R^8)C(=O)H$；$-N(R^8)C(=O)R^{10}$；$-N(R^8)C(=O)OR^{10}$；$-N(R^8)C(=O)NHR^8$；$-NR^9S(=O)_2R^{10}$；$-P(=O)(OR^8)_2$；$-B(OR^8)_2$；2,5-二氧基-吡咯烷-1-基；2H-四唑-5-基；3-羟基-异噁唑-5-基；1,4-二氢-5-氧基-5H-四唑-1-基；经C_1-C_6烷基任选取代的吡啶-2-基；经C_1-C_6烷基任选取代的嘧啶-2-基；(吡啶-2-基)甲基；(嘧啶-2-基)甲基；(嘧啶-2-基)氨基；双-(嘧啶-2-基)-氨基；5-R^8-1,3,4,-噻二唑-2-基；5-硫代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基；1H-1,2,4-三唑-5-基；1,3,4-噁二唑-2-基；1,2,4-噁二唑-5-基、和3-R^{10}-1,2,4-噁二唑-5-基；

[0160] R^2选自=O、$=NR^9$、$=N(OR^9)$、和$=N(NR^9R^9)$；

[0161] 或R^1和R^2结合以形成$=N-O-C(=O)-$或$=N-N(R^9)-C(=O)-$，其中=N基团被键结至标记有“*”的环碳原子；

[0162] R^3和$R^{3'}$各自独立地选自H、烷基取代的氧杂环丁烷基、任选取代的C_1-C_6烷基(例如，经独立选自F、Cl、Br、I、OH、和OMe的1-3个基团任选取代)和任选取代的C_3-C_8环烷基(例如，经独立选自F、Cl、Br、I、OH、和OMe的1-3个基团任选取代)；

[0163] 或R^3和$R^{3'}$结合以形成选自C_1-C_6烷二基、$-(CH_2)_nO(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_nNR^9(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_nS(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_nS(=O)(CH_2)_n-$、和$-(CH_2)_nS(=O)_2(CH_2)_n-$的二价基团，其中每个存在的n独立地选自1和2和每个二价基团经至少一种C_1-C_6烷基或卤基任选取代；

[0164] X^1选自CR^{6I}和N；

[0165] X^2选自CR^{6II}和N；

[0166] X^3选自CR^{6III}和N；

[0167] X^4选自CR^{6IV}和N；

[0168] 或X^3和X^4，或X^1和X^2，结合以形成-S-；

[0169] 其中选自X^1，X^2，X^3和X^4的0-2个取代基是N，其中每个(如果存在)经C_1-C_6烷基任选地烷基化——如果环中的相邻碳原子经-OH取代；

[0170] R^{6I}、R^{6II}、R^{6III}和R^{6IV}独立地选自H、卤基、-CN、吡咯烷基、任选取代的C_1-C_6烷基(例如，C_1-C_6羟烷基、烷氧基-C_1-C_6烷基、和/或C_1-C_6卤基烷基)、任选取代的C_1-C_6烯基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的杂环基(例如，吗啉基)、-OR、C_1-C_6卤基烷氧基、$-N(R)(R)$、$-NO_2$、$-S(=O)_2N(R)(R)$、酰基、和C_1-C_6烷氧羰基，

[0171] 其中每个存在的R独立地选自H、C_1-C_6烷基、R’-取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟烷基、任选取代的$(C_1-C_6$烷氧基$)-C_1-C_6$烷基、和任选取代的C_3-C_8环烷基，

[0172] 其中每个存在的R’独立地选自$-NH_2$、$-NH(C_1-C_6$烷基)、$-N(C_1-C_6$烷基$)(C_1-C_6$烷

基)、-NHC(=O)O^{t}Bu、-N(C_1-C_6烷基)C(=O)O^{t}Bu、和任选是N-键合的5-或6元杂环基团(如,但不限于,吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基等);

[0173] 或X^2是CR^{6II},X^3是CR^{6III}以及R^{6II}和R^{6III}结合以形成选自-O(CHF)O-、-O(CF_2)O-、-O(CR^9R^9)O-、-O(CH_2)(CH_2)O-和-O(CH_2)($CR^{11}R^{11}$)(CH_2)O-的二价基团;

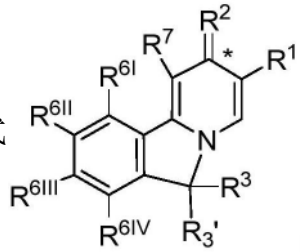
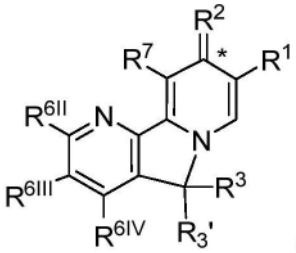
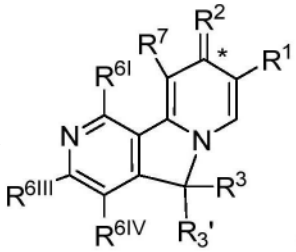
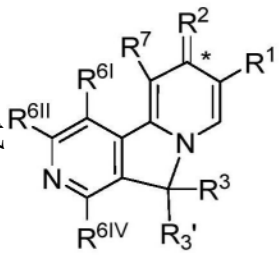
[0174] R^7选自H、OH、卤基、C_1-C_6烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷基(例如,经1-3个独立选择的卤基基团任选取代)、和任选取代的C_3-C_8环烷基;

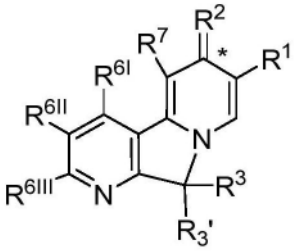
[0175] R^8选自H、任选取代的C_1-C_6烷基、和任选取代的C_3-C_8环烷基;

[0176] 每个存在的R^9独立地选自H和C_1-C_6烷基(例如,甲基或乙基);

[0177] R^{10}选自任选取代的C_1-C_6烷基、和任选取代的苯基;以及,

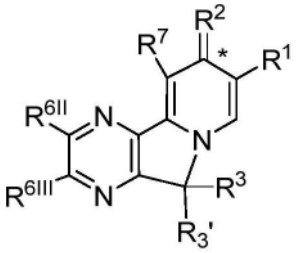
[0178] 每个存在的R^{11}独立地选自H、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、烷氧基-C_1-C_6烷基和烷氧基-C_1-C_6烷氧基,其中键结至相同碳原子的两个R^{11}基团不同时为OH;或两个R^{11}基团与它们所键结的碳原子结合以形成选自C=O、C=CH_2和氧杂环丁烷-3,3-二基的部分。

[0179] 在某些实施方式中,式(II)的化合物是式  (IIa) 的化合物。在其它实施方式中,式(II)的化合物是式  (IIb) 的化合物。在另一实施方式中,式(II)的化合物是式  (IIc) 的化合物。在另一实施方式中,式(II)的化合物是式  (IId) 的化合物。在另一实施方式中,式(II)的化合物是式



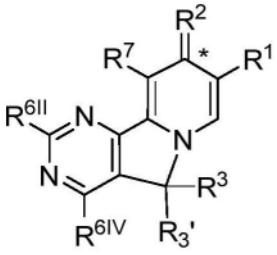
(IIe)

的化合物。在另一实施方式中，式(II)的化合物是式



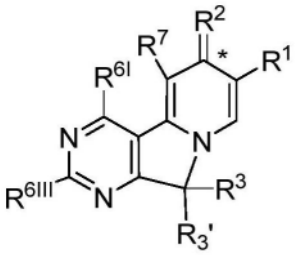
(IIf)

的化合物。在另一实施方式中，式(II)的化合物是式



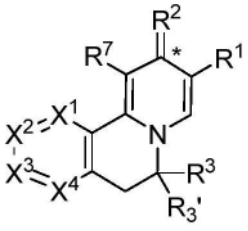
(IIg)

的化合物。在另一实施方式中，式(II)的化合物是式



(IIh)

的化合物。

[0180] 本发明包括式(III)的化合物，或其盐、溶剂合物、几何异构体、立体异构体、互变异构体和任意混合物：

(III)，

其中：

[0181] R^1选自H；卤基；$-OR^8$；$-C(R^9)(R^9)OR^8$(如，例如，$-CH_2OR^8$，如，例如，$-CH_2OH$)；$-C(=O)R^8$；$-C(=O)OR^8$(如，例如，$-C(=O)OH$或$-C(=O)O-C_1-C_6$烷基)；$-C(=O)NH-OR^8$(如，例如，$-C(=O)NH-OH$)；$-C(=O)NHNHR^8$；$-C(=O)NHNHC(=O)R^8$；$-C(=O)NHS(=O)_2R^8$；$-CH_2C(=O)OR^8$；$-CN$；$-NH_2$；$-N(R^8)C(=O)H$；$-N(R^8)C(=O)R^{10}$；$-N(R^8)C(=O)OR^{10}$；$-N(R^8)C(=O)NHR^8$；$-NR^9S(=O)_2R^{10}$；$-P(=O)(OR^8)_2$；$-B(OR^8)_2$；2,5-二氧基-吡咯烷-1-基；2H-四唑-5-基；3-羟基-异噁唑-5-基；1,4-二氢-5-氧基-5H-四唑-1-基；经C_1-C_6烷基任选取代的吡啶-2-基；经C_1-C_6烷基任选取代的嘧啶-2-基；(吡啶-2-基)甲基；(嘧啶-2-基)甲基；(嘧啶-2-基)氨基；双-(嘧啶-2-基)-氨基；5-R^8-1,3,4,-噻二唑-2-基；5-硫代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基；

1H-1,2,4-三唑-5-基;1,3,4-噁二唑-2-基;1,2,4-噁二唑-5-基、和3-R^{10}-1,2,4-噁二唑-5-基;

[0182] R^2选自=O、=NR^9、=N(OR^9)、和=N(NR^9R^9);

[0183] 或R^1和R^2结合以形成=N-O-C(=O)-或=N-N(R^9)-C(=O)-,其中=N基团被键结至标记有"*"的环碳原子;

[0184] R^3和$R^{3'}$各自独立地选自H、烷基取代的氧杂环丁烷基、任选取代的C_1-C_6烷基(例如,经独立选自F、Cl、Br、I、OH和OMe的1-3个基团任选取代)、和任选取代的C_3-C_8环烷基(例如,经独立选自F、Cl、Br、I、OH和OMe的1-3个基团任选取代);

[0185] 或R^3和$R^{3'}$结合以形成选自C_1-C_6烷二基、-$(CH_2)_n$O$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_n$$NR^9$$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_nS(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_n$S(=O)$(CH_2)_n$-、和-$(CH_2)_n$S(=O)$_2$$(CH_2)_n$-的二价基团,其中每个存在的n独立地选自1和2以及每个二价基团经至少一种C_1-C_6烷基或卤基任选取代;

[0186] X^1选自CR^{6I}和N;

[0187] X^2选自CR^{6II}和N;

[0188] X^3选自CR^{6III}和N;

[0189] X^4选自CR^{6IV}和N;

[0190] 或X^3和X^4,或X^1和X^2,结合以形成-S-;

[0191] 其中选自X^1、X^2、X^3和X^4的0-2个取代基是N,其中每个(如果存在)经C_1-C_6烷基任选地烷基化——如果环中的相邻碳原子经-OH取代;

[0192] R^{6I}、R^{6II}、R^{6III}和R^{6IV}独立地选自H、卤基、-CN、吡咯烷基、任选取代的C_1-C_6烷基(例如,C_1-C_6羟烷基、烷氧基-C_1-C_6烷基、和/或C_1-C_6卤基烷基)、任选取代的C_1-C_6烯基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的杂环基(例如,吗啉基)、-OR、C_1-C_6卤基烷氧基、-N(R)(R)、-NO_2、-S(=O)$_2$N(R)(R)、酰基、和C_1-C_6烷氧羰基,

[0193] 其中每个存在的R独立地选自H、C_1-C_6烷基、R'-取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟烷基、任选取代的(C_1-C_6烷氧基)-C_1-C_6烷基、和任选取代的C_3-C_8环烷基,

[0194] 其中每个存在的R'选自-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)、-NHC(=O)O^{t}Bu、-N(C_1-C_6烷基)C(=O)O^{t}Bu、和任选是N-键合的5-或6元杂环基团(如,但不限于,吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基等);

[0195] 或X^2是CR^{6II},X^3是CR^{6III}和R^{6II}和R^{6III}结合以形成选自-O(CHF)O-、-O(CF_2)O-、-O(CR^9R^9)O-、-O(CH_2)(CH_2)O-和-O(CH_2)($CR^{11}R^{11}$)(CH_2)O-的二价基团;

[0196] R^7选自H、OH、卤基、C_1-C_6烷氧基、任选取代的C_1-C_6烷基(例如,经1-3个独立选择的卤基基团任选取代的)、和任选取代的C_3-C_8环烷基;

[0197] R^8选自H、任选取代的C_1-C_6烷基、和任选取代的C_3-C_8环烷基;

[0198] 每个存在的R^9独立地选自H和C_1-C_6烷基(例如,甲基或乙基);

[0199] R^{10}选自任选取代的C_1-C_6烷基和任选取代的苯基;和,

[0200] 每个存在的R^{11}独立地选自H、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、烷氧基-C_1-C_6烷基和烷氧基-C_1-C_6烷氧基,其中键结至相同碳原子的两个R^{11}基团不同时为OH;或两个R^{11}基团与它们所键结的碳原子结合以形成选自C=O、C=CH_2和氧杂环丁烷-3,3-二基的部分;

[0201] 其中存在以下情况中的至少一种:

[0202] (a)R^1不是-C(=O)OR^8,

[0203] (b)R^2选自=NR^9、=N(OR^9)、和=N(NR^9R^9)，或R^1和R^2结合以形成=N-O-C(=O)-或=N-N(R^9)-C(=O)-，其中=N基团被键结至标记有“*”的环碳原子；

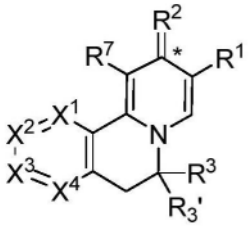
[0204] (c)X^3和X^4，或X^1和X^2，结合以形成-S-；

[0205] (d)选自X^1，X^2，X^3和X^4的1-2个取代基是N；

[0206] (e)X^2是CR^{6II}，X^3是CR^{6III}，和R^{6II}和R^{6III}结合以形成选自-O(CHF)O-、-O(CF_2)O-、-O(CR^9R^9)O-、-O(CH_2)(CH_2)O-和-O(CH_2)($CR^{11}R^{11}$)(CH_2)O-的二价基团；和/或

[0207] (f)R^3和$R^{3'}$各自独立地选自烷基取代的氧杂环丁烷基、任选取代的C_1-C_6烷基(例如，经独立选自F、Cl、Br、I、OH和OMe的1-3个基团任选取代的)，和任选取代的C_3-C_8环烷基(例如，经独立选自F、Cl、Br、I、OH和OMe的1-3个基团任选取代的)，或R^3和$R^{3'}$结合以形成选自C_1-C_6烷二基、-(CH_2)$_n$O(CH_2)$_n$-、-(CH_2)$_n$$NR^9$($CH_2$)$_n$-、-($CH_2$)$_n$S($CH_2$)$_n$-、-($CH_2$)$_n$S(=O)($CH_2$)$_n$-、和-($CH_2$)$_n$S(=O)$_2$($CH_2$)$_n$-的二价基团，其中每个存在的n独立地选自1和2，以及每个二价基团经至少一种C_1-C_6烷基或卤基任选取代。

[0208] 在某些实施方式中，式(III)的化合物是式(IIIa)的化合物，或其盐、溶剂合物、几何异构体、立体异构体、互变异构体和任意混合物：

[0209]  其中：

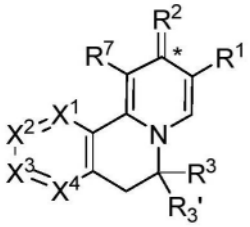
(IIIa)，

[0210] X^1、X^2、X^3、和X^4中的每个独立地选自CR^{6I}和N；

[0211] 其中选自X^1、X^2、X^3和X^4的1-2个取代基是N，其中每个经C_1-C_6烷基任选地烷基化——如果环中的相邻碳原子经-OH取代；

[0212] 或X^3和X^4，或X^1和X^2，结合以形成-S-。

[0213] 在某些实施方式中，式(III)的化合物是式(IIIb)的化合物，或其盐、溶剂合物、几何异构体、立体异构体、互变异构体和任意混合物：

[0214]  其中至少一种适用：

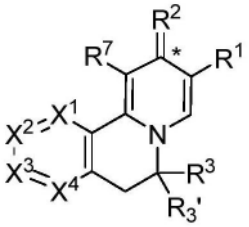
(IIIb)，

[0215] R^1选自H；卤基；-OR^8；-C(R^9)(R^9)OR^8；-C(=O)R^8；-C(=O)NH-OR^8；-C(=O)$NHNHR^8$；-C(=O)NHNHC(=O)R^8；-C(=O)NHS(=O)$_2$$R^8$；-CN；-$NH_2$；-N($R^8$)C(=O)H；-N($R^8$)C(=O)$R^{10}$；-N($R^8$)C(=O)$OR^{10}$；-N($R^8$)C(=O)$NHR^8$；-$NR^9$S(=O)$_2$$R^{10}$；-P(=O)($OR^8$)$_2$；-B($OR^8$)$_2$；2,5-二氧基-吡咯烷-1-基；2H-四唑-5-基；1,4-二氢-5-氧基-5H-四唑-1-基；经C_1-C_6烷基任选取代的吡啶-2-基；经C_1-C_6烷基任选取代的嘧啶-2-基；(嘧啶-2-基)氨基；双-(嘧啶-2-基)-氨基；5-R^8-1,3,4,-噻二唑-2-基；5-硫代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基；1H-1,2,4-三唑-5-基；1,3,4-噁二唑-2-基；1,2,4-噁二唑-5-基、和3-R^{10}-1,2,4-噁二唑-5-基；

[0216] 和

[0217] R^2选自=NR^9、=N(OR^9)、和=N(NR^9R^9)，或R^1和R^2结合以形成=N-O-C(=O)-或=N-N(R^9)-C(=O)-，其中=N基团被键结至标记有“*”的环碳原子。

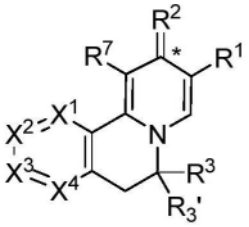
[0218] 在某些实施方式中，式(III)的化合物是式(IIIc)的化合物，或其盐、溶剂合物、几何异构体、立体异构体、互变异构体和任意混合物：

[0219]  其中：

(IIIc)，

[0220] X^3和X^4，或X^1和X^2，结合以形成-S-；

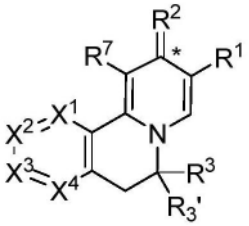
[0221] 在某些实施方式中，式(III)的化合物是式(IIId)的化合物，或其盐、溶剂合物、几何异构体、立体异构体、互变异构体和任意混合物::

[0222]  其中：

(IIId)，

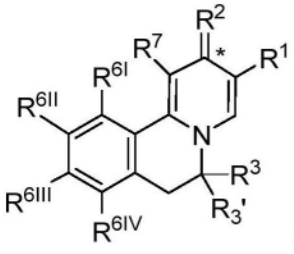
[0223] X^2是CR^{6II}，X^3是CR^{6III}，和R^{6II}和R^{6III}结合以形成选自-O(CHF)O-、-O(CF_2)O-、-O(CR^9R^9)O-、-O(CH_2)(CH_2)O-和-O(CH_2)($CR^{11}R^{11}$)(CH_2)O-的二价基团。

[0224] 在某些实施方式中，式(III)的化合物是式(IIIe)的化合物：

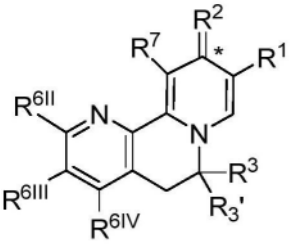
[0225]  其中：

(IIIe)，

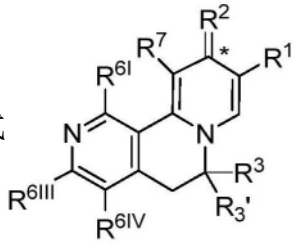
[0226] R^3和$R^{3'}$各自独立地选自H、烷基取代的氧杂环丁烷基、任选取代的C_1-C_6烷基(例如，经独立选自F、Cl、Br、I、OH和OMe的1-3个基团任选取代的)、和任选取代的C_3-C_8环烷基(例如，经独立选自F、Cl、Br、I、OH和OMe的1-3个基团任选取代的)，或R^3和$R^{3'}$结合以形成选自C_1-C_6烷二基、-$(CH_2)_n$O$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_n$N$R^9$$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_nS(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_n$S(=O)$(CH_2)_n$-、和-$(CH_2)_nS(=O)_2$$(CH_2)_n$-的二价基团，其中每个存在的n独立地选自1和2，以及每个二价基团经至少一种C_1-C_6烷基或卤基任选取代。

[0227] 在某些实施方式中，式(III)的化合物是式  的化合物。在

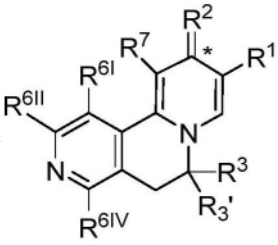
(IIIf)

其它实施方式中，式(III)的化合物是式的化合物。在另一实施

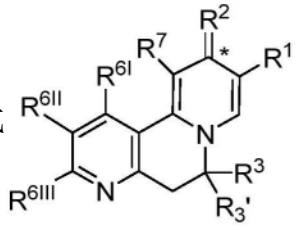
(IIIg)

方式中，式(III)的化合物是式的化合物。在另一实施方式中，式

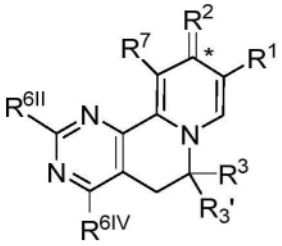
(IIIh)

(III)的化合物是式的化合物。在另一实施方式中，式(III)的化

(IIIi)

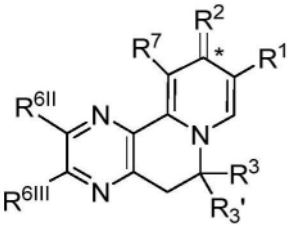
合物是式的化合物。在另一实施方式中，式(III)的化合物是式

(IIIj)



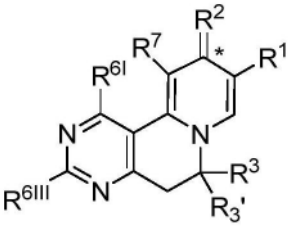
的化合物。在另一实施方式中，式(III)的化合物是式

(IIIk)



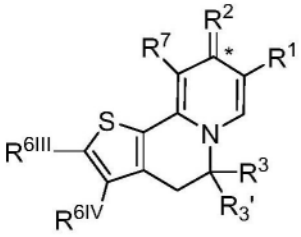
的化合物。在另一实施方式中，式(III)的化合物是式

(IIIl)



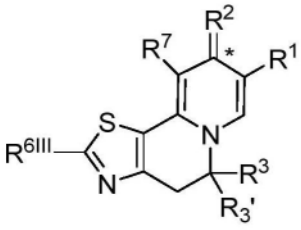
的化合物。在另一实施方式中，式(III)的化合物是式

(IIIm)



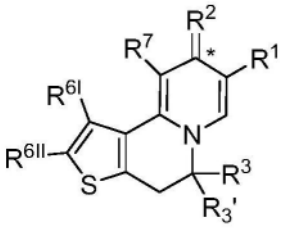
(IIIn)

的化合物。在另一实施方式中，式(III)的化合物是式



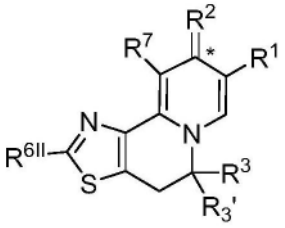
(IIIo)

的化合物。在另一实施方式中，式(III)的化合物是式



(IIIp)

的化合物。在另一实施方式中，式(III)的化合物是式



(IIIq)

的化合物。

[0228] 在某些实施方式中，每个存在的烷基、烯基、或环烷基独立地经选自C_1-C_6烷基、卤基、-OR”、苯基(在非限制性实例中，因此产生任选取代的苯基-(C_1-C_3烷基)，如，但不限于，苄基或取代的苄基)和-N(R”)(R”)的至少一种取代基任选取代，其中每个存在的R”独立地是H、C_1-C_6烷基或C_3-C_8环烷基。

[0229] 在某些实施方式中，每个存在的芳基或杂芳基独立地经选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤基烷基、C_1-C_6卤基烷氧基、卤基、-CN、-OR”、-N(R”)(R”)、$-NO_2$、$-S(=O)_2N(R”)(R”)$、酰基、和C_1-C_6烷氧羰基的至少一种取代基任选取代，其中每个存在的R”独立地是H、C_1-C_6烷基或C_3-C_8环烷基。

[0230] 在某些实施方式中，每个存在的芳基或杂芳基独立地经选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤基烷基、C_1-C_6卤基烷氧基、卤基、-CN、-OR”、-N(R”)(R”)、和C_1-C_6烷氧羰基的至少一种取代基任选取代，其中每个存在的R”独立地是H、C_1-C_6烷基或C_3-C_8环烷基。

[0231] 在某些实施方式中，A为空。在某些实施方式中，A是CR^9R^9。

[0232] 在某些实施方式中，R^1选自H；卤基；$-OR^8$；$-C(R^9)(R^9)OR^8$；$-C(=O)R^8$；$-C(=O)OR^8$；$-C(=O)NH-OR^8$；$-C(=O)NHNHR^8$；$-C(=O)NHNHC(=O)R^8$；$-C(=O)NHS(=O)_2R^8$；$-CH_2C(=O)OR^8$；-CN；$-NH_2$；$-N(R^8)C(=O)H$；$-N(R^8)C(=O)R^{10}$；$-N(R^8)C(=O)OR^{10}$；$-N(R^8)C(=O)NHR^8$；$-NR^9S(=O)_2R^{10}$；$-P(=O)(OR^8)_2$；$-B(OR^8)_2$；2,5-二氧基-吡咯烷-1-基；2H-四唑-5-基；3-羟基-异噁唑-5-基；1,4-二氢-5-氧基-5H-四唑-1-基；经C_1-C_6烷基任选取代的吡啶-2-基；经C_1-

C_6烷基任选取代的嘧啶-2-基;(吡啶-2-基)甲基;(嘧啶-2-基)甲基;(嘧啶-2-基)氨基;双-(嘧啶-2-基)-氨基;5-R^8-1,3,4,-噻二唑-2-基;5-硫代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基;1H-1,2,4-三唑-5-基;1,3,4-噁二唑-2-基;1,2,4-噁二唑-5-基、和3-R^{10}-1,2,4-噁二唑-5-基。

[0233] 在某些实施方式中,R^1是H。在某些实施方式中,R^1是卤基。在某些实施方式中,R^1是-OR^8。在某些实施方式中,R^1是-C(R^9)(R^9)OR^8(如,例如,-CH_2OR^8,如,例如,-CH_2OH)。在某些实施方式中,R^1是-C(=O)R^8。在某些实施方式中,R^1是-C(=O)OR^8(如,例如,-C(=O)OH或-C(=O)O-C_1-C_6烷基)。在某些实施方式中,R^1是-C(=O)NH-OR^8(如,例如,-C(=O)NH-OH)。在某些实施方式中,R^1是-C(=O)NHNHR^8。在某些实施方式中,R^1是-C(=O)NHNHC(=O)R^8。在某些实施方式中,R^1是-C(=O)NHS(=O)$_2R^8$。在某些实施方式中,R^1是-CH_2C(=O)OR^8。在某些实施方式中,R^1是-CN。在某些实施方式中,R^1是-NH_2。在某些实施方式中,R^1是-N(R^8)C(=O)H。在某些实施方式中,R^1是-N(R^8)C(=O)R^{10}。在某些实施方式中,R^1是-N(R^8)C(=O)OR^{10}。在某些实施方式中,R^1是-N(R^8)C(=O)NHR^8。在某些实施方式中,R^1是-NR^9S(=O)$_2R^{10}$。在某些实施方式中,R^1是-P(=O)(OR^8)$_2$。在某些实施方式中,R^1是-B(OR^8)$_2$。在某些实施方式中,R^1是2,5-二氧基-吡咯烷-1-基。在某些实施方式中,R^1是2H-四唑-5-基。在某些实施方式中,R^1是3-羟基-异噁唑-5-基。在某些实施方式中,R^1是1,4-二氢-5-氧基-5H-四唑-1-基。在某些实施方式中,R^1是经C_1-C_6烷基任选取代的吡啶-2-基。在某些实施方式中,R^1是经C_1-C_6烷基任选取代的嘧啶-2-基。在某些实施方式中,R^1是(吡啶-2-基)甲基。在某些实施方式中,R^1是(嘧啶-2-基)甲基。在某些实施方式中,R^1是(嘧啶-2-基)氨基。在某些实施方式中,R^1是双-(嘧啶-2-基)-氨基。在某些实施方式中,R^1是5-R^8-1,3,4,-噻二唑-2-基。在某些实施方式中,R^1是5-硫代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基。在某些实施方式中,R^1是1H-1,2,4-三唑-5-基。在某些实施方式中,R^1是1,3,4-噁二唑-2-基。在某些实施方式中,R^1是1,2,4-噁二唑-5-基。在某些实施方式中,R^1是3-R^{10}-1,2,4-噁二唑-5-基。在某些实施方式中,R^1选自-C(=O)OH、-C(=O)OMe、-C(=O)OEt、-C(=O)O-nPr、-C(=O)O-iPr、-C(=O)O-环戊基、和-C(=O)O-环己基。

[0234] 在某些实施方式中,R^2是O。在某些实施方式中,R^2是N(OH)。在某些实施方式中,R^2是N(Me)。在某些实施方式中,R^2是N(OMe)。在某些实施方式中,R^2是N(NH_2)。在某些实施方式中,R^2是=NR^9。在某些实施方式中,R^2是=N(OR^9)。在某些实施方式中,R^2是=N(NR^9R^9)。在某些实施方式中,R^1和R^2结合以形成=N-O-C(=O)-,其中=N基团被键结至标记有“*”的环碳原子。在某些实施方式中,R^1和R^2结合以形成=N-N(R^9)-C(=O)-,其中=N基团被键结至标记有“*”的环碳原子。

[0235] 在某些实施方式中,M是C(R^4)($R^{4'}$)。在某些实施方式中,M是NR^8。

[0236] 在某些实施方式中,键a是单键。在其它实施方式中,键a是双键。

[0237] 在某些实施方式中,键a是单键,和Y是C(=O),和M选自C(R^4)($R^{4'}$)和NR^8。在某些实施方式中,键a是单键,和Y选自CHR^5、O、S、S(=O)、S(=O)$_2$、和NR^5,和M是C(R^4)($R^{4'}$)。在某些实施方式中,如果Y选自CHR^5、O、和NR^5,R^4和$R^{4'}$任选地与彼此结合以形成=O。在某些实施方式中,Y是CH,M是C(R^4)($R^{4'}$),$R^{4'}$是CH_2,以及Y和$R^{4'}$形成单键以生成环丙基。在某些实施方式中,键a是双键,和Y选自CR^5和N,M是C(R^4)($R^{4'}$),和$R^{4'}$不存在。

[0238] 在某些实施方式中，R^3是H。在某些实施方式中，R^3不是H。在某些实施方式中，R^3是烷基取代的氧杂环丁烷基。在某些实施方式中，R^3是任选取代的C_1-C_6烷基。在某些实施方式中，R^3是任选取代的C_3-C_8环烷基。在某些实施方式中，$R^{3'}$是H。在某些实施方式中，R^3不是H。在某些实施方式中，$R^{3'}$是烷基取代的氧杂环丁烷基。在某些实施方式中，$R^{3'}$是任选取代的C_1-C_6烷基。在某些实施方式中，$R^{3'}$是任选取代的C_3-C_8环烷基。在某些实施方式中，R^4是H。在某些实施方式中，R^4是烷基取代的氧杂环丁烷基。在某些实施方式中，R^4是任选取代的C_1-C_6烷基。在某些实施方式中，R^4是任选取代的C_3-C_8环烷基。在某些实施方式中，$R^{4'}$是H。在某些实施方式中，$R^{4'}$是烷基取代的氧杂环丁烷基。在某些实施方式中，$R^{4'}$是任选取代的C_1-C_6烷基。在某些实施方式中，$R^{4'}$是任选取代的C_3-C_8环烷基。在某些实施方式中，C_1-C_6烷基经独立选自F、Cl、Br、I、OH、和OMe的1-3个基团任选取代。在某些实施方式中，C_3-C_8环烷基经独立选自F、Cl、Br、I、OH、和OMe的1-3个基团任选取代。在某些实施方式中，R^3是H以及$R^{3'}$是异丙基。在某些实施方式中，R^3是H以及$R^{3'}$是叔丁基。在某些实施方式中，R^3是甲基以及$R^{3'}$是异丙基。在某些实施方式中，R^3是甲基以及$R^{3'}$是叔丁基。在某些实施方式中，R^3是甲基以及$R^{3'}$是甲基。在某些实施方式中，R^3是甲基以及$R^{3'}$是乙基。在某些实施方式中，R^3是乙基以及$R^{3'}$是乙基。

[0239] 在某些实施方式中，选自$R^3/R^{3'}$、$R^4/R^{4'}$、和R^3/R^4的一对结合以形成C_1-C_6烷二基。在某些实施方式中，选自$R^3/R^{3'}$、$R^4/R^{4'}$、和R^3/R^4的一对结合以形成-$(CH_2)_nO(CH_2)_n$-，其经至少一种C_1-C_6烷基或卤基任选取代，和其中每个存在的n独立地选自1和2。在某些实施方式中，选自$R^3/R^{3'}$、$R^4/R^{4'}$、和R^3/R^4的一对结合以形成-$(CH_2)_nNR^9(CH_2)_n$-，其经至少一种C_1-C_6烷基或卤基任选取代，和其中每个存在的n独立地选自1和2。在某些实施方式中，选自$R^3/R^{3'}$、$R^4/R^{4'}$、和R^3/R^4的一对结合以形成-$(CH_2)_nS(CH_2)_n$-，其经至少一种C_1-C_6烷基或卤基任选取代，和其中每个存在的n独立地选自1和2。在某些实施方式中，选自$R^3/R^{3'}$、$R^4/R^{4'}$、和R^3/R^4的一对结合以形成-$(CH_2)_nS(=O)(CH_2)_n$-，其经至少一种C_1-C_6烷基或卤基任选取代，和其中每个存在的n独立地选自1和2。在某些实施方式中，选自$R^3/R^{3'}$、$R^4/R^{4'}$、和R^3/R^4的一对结合以形成-$(CH_2)_nS(=O)_2(CH_2)_n$-，其经至少一种C_1-C_6烷基或卤基任选取代，和其中每个存在的n独立地选自1和2。在某些实施方式中，R^3和$R^{3'}$独立地选自H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、羟基甲基、2-羟基-乙基、2-甲氧基-乙基、甲氧基甲基、2-甲基-1-甲氧基-丙-2-基、2-甲基-1-羟基-丙-2-基、和三氟乙基。在某些实施方式中，R^4和$R^{4'}$独立地选自H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、羟基甲基、2-羟基-乙基、2-甲氧基-乙基、甲氧基甲基、和2-甲基-1-甲氧基-丙-2-基。在某些实施方式中，R^4选自H、甲基、乙基、2-羟基-乙基、和2-甲氧基-乙基。在某些实施方式中，R^3和$R^{3'}$结合以形成1,1-甲烷二基(即，环外双键)。在某些实施方式中，R^3和$R^{3'}$结合以形成1,2-乙烷二基。在某些实施方式中，R^3和$R^{3'}$结合以形成1,3-丙烷二基。在某些实施方式中，R^3和$R^{3'}$结合以形成1,4-丁烷二基。在某些实施方式中，R^3和$R^{3'}$结合以形成1,5-戊烷二基。在某些实施方式中，R^3和$R^{3'}$结合以形成1,6-己烷二基。在某些实施方式中，R^3和R^4结合以形成1,2-乙烷二基。在某些实施方式中，R^3和R^4结合以形成1,3-丙烷二基。在某些实施方式中，R^3和R^4结合以形成1,3-丙烷二基。在某些实施方式中，R^3和R^4结合以形成(1-或2-甲基)-1,4-丁烷二基。在某些实施方式中，R^3和R^4结合以形成(1,1-、1,2-、1,3-、或2,2-二甲基)-1,3-丙烷二基。在某些实施方式中，R^3和R^4结合以形成1,5-戊烷二基。在某些实施方式中，R^3和R^4结合以形成1,6-己烷二基。

[0240] 在某些实施方式中，R^5是H。在某些实施方式中，R^5是任选取代的C_1-C_6烷基。在某些实施方式中，R^5是任选取代的C_3-C_8环烷基。

[0241] 在某些实施方式中，X^1是CR^{6I}。在某些实施方式中，X^1是N。在某些实施方式中，X^2是CR^{6II}。在某些实施方式中，X^2是N。在某些实施方式中，X^3是CR^{6III}。在某些实施方式中，X^3是N。在某些实施方式中，X^4是CR^{6IV}。在某些实施方式中，X^4是N。在某些实施方式中，X^3和X^4结合以形成-S-。在某些实施方式中，X^1和X^2结合以形成-S-。

[0242] 在某些实施方式中，X^1、X^2、X^3和X^4均不是N。在某些实施方式中，来自由X^1、X^2、X^3和X^4组成的群组的仅一个是N。在某些实施方式中，来自由X^1、X^2、X^3和X^4组成的群组的仅两个是N。在某些实施方式中，X^1是N。在某些实施方式中，X^2是N。在某些实施方式中，X^3是N。在某些实施方式中，X^4是N。在某些实施方式中，如果至少一种N存在于包括X^1-X^4的环中，则至少一种N经C_1-C_6烷基任选地烷基化——如果环中的相邻碳原子经-OH取代。在某些实施方式中，X^1是CH。在某些实施方式中，X^4是CH。在某些实施方式中，X^1是N。在某些实施方式中，X^4是N。在某些实施方式中，X^2是CR^{6II}，其中R^{6II}不是H。在某些实施方式中，X^3是CR^{6III}，其中R^{6III}不是H。

[0243] 在某些实施方式中，R^{6I}是H。在某些实施方式中，R^{6I}是卤基。在某些实施方式中，R^{6I}是-CN。在某些实施方式中，R^{6I}是吡咯烷基。在某些实施方式中，R^{6I}是任选取代的C_1-C_6烷基(例如，C_1-C_6羟烷基、烷氧基-C_1-C_6烷基、和/或C_1-C_6卤基烷基)。在某些实施方式中，R^{6I}是任选取代的C_1-C_6烯基。在某些实施方式中，R^{6I}是任选取代的C_3-C_8环烷基。在某些实施方式中，R^{6I}是任选取代的杂环基(例如，吗啉基)。在某些实施方式中，R^{6I}是-OR。在某些实施方式中，R^{6I}是C_1-C_6卤基烷氧基。在某些实施方式中，R^{6I}是-N(R)(R)。在某些实施方式中，R^{6I}是-NO_2。在某些实施方式中，R^{6I}是-$S(=O)_2N(R)(R)$。在某些实施方式中，R^{6I}是酰基。在某些实施方式中，R^{6I}是C_1-C_6烷氧羰基。

[0244] 在某些实施方式中，R^{6II}是H。在某些实施方式中，R^{6II}是卤基。在某些实施方式中，R^{6II}是-CN。在某些实施方式中，R^{6II}是吡咯烷基。在某些实施方式中，R^{6II}是任选取代的C_1-C_6烷基(例如，C_1-C_6羟烷基、烷氧基-C_1-C_6烷基、和/或C_1-C_6卤基烷基)。在某些实施方式中，R^{6II}是任选取代的C_1-C_6烯基。在某些实施方式中，R^{6II}是任选取代的C_3-C_8环烷基。在某些实施方式中，R^{6II}是任选取代的杂环基(例如，吗啉基)。在某些实施方式中，R^{6II}是-OR。在某些实施方式中，R^{6II}是C_1-C_6卤基烷氧基。在某些实施方式中，R^{6II}是-N(R)(R)。在某些实施方式中，R^{6II}是-NO_2。在某些实施方式中，R^{6II}是-$S(=O)_2N(R)(R)$。在某些实施方式中，R^{6II}是酰基。在某些实施方式中，R^{6II}是C_1-C_6烷氧羰基。

[0245] 在某些实施方式中，R^{6III}是H。在某些实施方式中，R^{6III}是卤基。在某些实施方式中，R^{6III}是-CN。在某些实施方式中，R^{6III}是吡咯烷基。在某些实施方式中，R^{6III}是任选取代的C_1-C_6烷基(例如，C_1-C_6羟烷基、烷氧基-C_1-C_6烷基、和/或C_1-C_6卤基烷基)。在某些实施方式中，R^{6III}是任选取代的C_1-C_6烯基。在某些实施方式中，R^{6III}是任选取代的C_3-C_8环烷基。在某些实施方式中，R^{6III}是任选取代的杂环基(例如，吗啉基)。在某些实施方式中，R^{6III}是-OR。在某些实施方式中，R^{6III}是C_1-C_6卤基烷氧基。在某些实施方式中，R^{6III}是-N(R)(R)。在某些实施方式中，R^{6III}是-NO_2。在某些实施方式中，R^{6III}是-$S(=O)_2N(R)(R)$。在某些实施方式中，R^{6III}是酰基。在某些实施方式中，R^{6III}是C_1-C_6烷氧羰基。

[0246] 在某些实施方式中，R^{6IV}是H。在某些实施方式中，R^{6IV}是卤基。在某些实施方式中，

R^{6IV}是-CN。在某些实施方式中，R^{6IV}是吡咯烷基。在某些实施方式中，R^{6IV}是任选取代的C_1-C_6烷基(例如，C_1-C_6羟烷基、烷氧基-C_1-C_6烷基、和/或C_1-C_6卤基烷基)。在某些实施方式中，R^{6IV}是任选取代的C_1-C_6烯基。在某些实施方式中，R^{6IV}是任选取代的C_3-C_8环烷基。在某些实施方式中，R^{6IV}是任选取代的杂环基(例如，吗啉基)。在某些实施方式中，R^{6IV}是-OR。在某些实施方式中，R^{6IV}是C_1-C_6卤基烷氧基。在某些实施方式中，R^{6IV}是-N(R)(R)。在某些实施方式中，R^{6IV}是-NO_2。在某些实施方式中，R^{6IV}是-S(=O)$_2$N(R)(R)。在某些实施方式中，R^{6IV}是酰基。在某些实施方式中，R^{6IV}是C_1-C_6烷氧羰基。

[0247] 在某些实施方式中，R^{6I}选自H、F、Cl、Br、I、CN、氨基、甲基氨基、二甲基氨基、甲氧基乙基氨基、吡咯烷基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、2-甲氧基-乙氧基、2-羟基-乙氧基、3-甲氧基-丙-1-基、3-羟基-丙-1-基、3-甲氧基-丙-1-氧基、3-羟基-丙-1-氧基、4-甲氧基-丁-1-基、4-羟基-丁-1-基、4-甲氧基-丁-1-氧基、4-羟基-丁-1-氧基、2-羟基-乙氧基、3-羟基-丙-1-基、4-羟基-丁-1-基、3-羟基-2,2-二甲基-丙-1-氧基、环丙基甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-(2-卤基乙氧基)-乙氧基、2-(N-吗啉代)-乙基、2-(N-吗啉代)-乙氧基、3-(N-吗啉代)-丙-1-基、3-(N-吗啉代)-丙-1-氧基、4-(N-吗啉代)-丁-1-基、4-(N-吗啉代)-丁1-氧基、2-氨基-乙基、2-(NHC(=O)O^{t}Bu)-乙基、2-氨基-乙氧基、2-(NHC(=O)O^{t}Bu)-乙氧基、3-氨基-丙-1-基、3-(NHC(=O)O^{t}Bu)-丙-1-基、3-氨基-丙-1-氧基、3-(NHC(=O)O^{t}Bu)-丙-1-氧基、4-氨基-丁-1-基,4-(NHC(=O)O^{t}Bu)-丁-1-基、4-氨基-丁-1-氧基、和4-(NHC(=O)O^{t}Bu)-丁-1-氧基。在某些实施方式中，R^{6II}选自H、F、Cl、Br、I、CN、氨基、甲基氨基、二甲基氨基、甲氧基乙基氨基、吡咯烷基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、2-甲氧基-乙氧基、2-羟基-乙氧基、3-甲氧基-丙-1-基、3-羟基-丙-1-基、3-甲氧基-丙-1-氧基、3-羟基-丙-1-氧基、4-甲氧基-丁-1-基、4-羟基-丁-1-基、4-甲氧基-丁-1-氧基、4-羟基-丁-1-氧基、2-羟基-乙氧基、3-羟基-丙-1-基、4-羟基-丁-1-基、3-羟基-2,2-二甲基-丙-1-氧基、环丙基甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-(2-卤基乙氧基)-乙氧基、2-(N-吗啉代)-乙基、2-(N-吗啉代)-乙氧基、3-(N-吗啉代)-丙-1-基、3-(N-吗啉代)-丙-1-氧基、4-(N-吗啉代)-丁-1-基、4-(N-吗啉代)-丁1-氧基、2-氨基-乙基、2-(NHC(=O)O^{t}Bu)-乙基、2-氨基-乙氧基、2-(NHC(=O)O^{t}Bu)-乙氧基、3-氨基-丙-1-基、3-(NHC(=O)O^{t}Bu)-丙-1-基、3-氨基-丙-1-氧基、3-(NHC(=O)O^{t}Bu)-丙-1-氧基、4-氨基-丁-1-基,4-(NHC(=O)O^{t}Bu)-丁-1-基、4-氨基-丁-1-氧基、和4-(NHC(=O)O^{t}Bu)-丁-1-氧基。在某些实施方式中，R^{6III}选自H、F、Cl、Br、I、CN、氨基、甲基氨基、二甲基氨基、甲氧基乙基氨基、吡咯烷基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、2-甲氧基-乙氧基、2-羟基-乙氧基、3-甲氧基-丙-1-基、3-羟基-丙-1-基、3-甲氧基-丙-1-氧基、3-羟基-丙-1-氧基、4-甲氧基-丁-1-基、4-羟基-丁-1-基、4-甲氧基-丁-1-氧基、4-羟基-丁-1-氧基、2-羟基-乙氧基、3-羟基-丙-1-基、4-羟基-丁-1-基、3-羟基-2,2-二甲基-丙-1-氧基、环丙基甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-(2-卤基乙氧基)-乙氧基、2-(N-吗啉代)-乙基、2-(N-吗啉代)-乙氧基、3-(N-吗啉代)-丙-1-基、3-(N-吗啉代)-丙-1-氧基、4-(N-吗啉代)-丁-1-基、4-(N-吗啉代)-丁1-氧基、2-氨基-乙基、2-(NHC(=O)O^{t}Bu)-乙基、2-氨基-乙氧基、2-(NHC(=O)O^{t}Bu)-乙氧基、3-氨基-丙-1-基、3-(NHC(=O)O^{t}Bu)-丙-1-基、3-氨基-丙-1-氧基、3-(NHC(=O)O^{t}Bu)-丙-1-氧基、4-氨基-丁-1-基,4-(NHC(=O)O^{t}Bu)-丁-1-基、4-氨基-丁-1-氧基、和4-(NHC(=O)O^{t}Bu)-丁-1-

氧基。在某些实施方式中，R^{6IV}选自H、F、Cl、Br、I、CN、氨基、甲基氨基、二甲基氨基、甲氧基乙基氨基、吡咯烷基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、2-甲氧基-乙氧基、2-羟基-乙氧基、3-甲氧基-丙-1-基、3-羟基-丙-1-基、3-甲氧基-丙-1-氧基、3-羟基-丙-1-氧基、4-甲氧基-丁-1-基、4-羟基-丁-1-基、4-甲氧基-丁-1-氧基、4-羟基-丁-1-氧基、2-羟基-乙氧基、3-羟基-丙-1-基、4-羟基-丁-1-基、3-羟基-2,2-二甲基-丙-1-氧基、环丙基甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-(2-卤基乙氧基)-乙氧基、2-(N-吗啉代)-乙基、2-(N-吗啉代)-乙氧基、3-(N-吗啉代)-丙-1-基、3-(N-吗啉代)-丙-1-氧基、4-(N-吗啉代)-丁-1-基、4-(N-吗啉代)-丁1-氧基、2-氨基-乙基、2-(NHC(=O)O^{t}Bu)-乙基、2-氨基-乙氧基、2-(NHC(=O)O^{t}Bu)-乙氧基、3-氨基-丙-1-基、3-(NHC(=O)O^{t}Bu)-丙-1-基、3-氨基-丙-1-氧基、3-(NHC(=O)O^{t}Bu)-丙-1-氧基、4-氨基-丁-1-基、4-(NHC(=O)O^{t}Bu)-丁-1-基、4-氨基-丁-1-氧基、和4-(NHC(=O)O^{t}Bu)-丁-1-氧基。

[0248] 在某些实施方式中，X^1是CR^{6I}，X^2是CR^{6II}，X^3是CR^{6III}，和X^4是CR^{6IV}。在某些实施方式中，R^{6I}是H，R^{6II}是甲氧基，R^{6III}是3-甲氧基-丙氧基，和R^{6IV}是H。在某些实施方式中，R^{6I}是H，R^{6II}是氯基，R^{6III}是3-甲氧基-丙氧基，和R^{6IV}是H。在某些实施方式中，R^{6I}是H，R^{6II}是异丙基，R^{6III}是3-甲氧基-丙氧基，和R^{6IV}是H。在某些实施方式中，R^{6I}是H，R^{6II}是甲氧基，R^{6III}是甲氧基，和R^{6IV}是H。在某些实施方式中，R^{6I}是H，R^{6II}是氯基，R^{6III}是甲氧基，和R^{6IV}是H。在某些实施方式中，R^{6I}是H，R^{6II}是环丙基，R^{6III}是甲氧基，和R^{6IV}是H。

[0249] 在某些实施方式中，X^1是N，X^2是CR^{6II}，X^3是CR^{6III}，和X^4是CR^{6IV}。在某些实施方式中，R^{6II}是甲氧基，R^{6III}是3-甲氧基-丙氧基，和R^{6IV}是H。在某些实施方式中，R^{6II}是氯基，R^{6III}是3-甲氧基-丙氧基，和R^{6IV}是H。在某些实施方式中，R^{6II}是环丙基，R^{6III}是3-甲氧基-丙氧基，和R^{6IV}是H。在某些实施方式中，R^{6II}是甲氧基，R^{6III}是甲氧基，和R^{6IV}是H。在某些实施方式中，R^{6II}是氯基，R^{6III}是甲氧基，和R^{6IV}是H。在某些实施方式中，R^{6II}是环丙基，R^{6III}是甲氧基，和R^{6IV}是H。

[0250] 在某些实施方式中，每个存在的R独立地选自H、C_1-C_6烷基、R'-取代的C_1-C_6烷基、C_1-C_6羟烷基、任选取代的(C_1-C_6烷氧基)-C_1-C_6烷基、和任选取代的C_3-C_8环烷基。在某些实施方式中，每个存在的R'独立地选自-NH_2、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)、-NHC(=O)O^{t}Bu、-N(C_1-C_6烷基)C(=O)O^{t}Bu、或任选是N-键合的5-或6元杂环基团(如，但不限于，吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基等)。

[0251] 在某些实施方式中，X^2是CR^{6II}，X^3是CR^{6III}，以及R^{6II}和R^{6III}结合以形成选自-O(CHF)O-、-O(CF_2)O-、-O(CR^9R^9)O-、-O(CH_2)(CH_2)O-和-O(CH_2)($CR^{11}R^{11}$)(CH_2)O-的二价基团。

[0252] 在某些实施方式中，R^7是H。在某些实施方式中，R^7是OH。在某些实施方式中，R^7是卤基。在某些实施方式中，R^7是C_1-C_6烷氧基。在某些实施方式中，R^7是任选取代的C_1-C_6烷基(例如，经1-3个独立选择的卤基基团任选取代)。在某些实施方式中，R^7是任选取代的C_3-C_8环烷基。在某些实施方式中，R^7是H。在某些实施方式中，R^7是F。在某些实施方式中，R^7是甲氧基。在某些实施方式中，R^7是乙氧基。在某些实施方式中，R^7是甲基。在某些实施方式中，R^7是乙基。在某些实施方式中，R^7是正丙基。在某些实施方式中，R^7是异丙基。

[0253] 在某些实施方式中，R^8选自H、任选取代的C_1-C_6烷基、和任选取代的C_3-C_8环烷基。

[0254] 在某些实施方式中，每个存在的R^9独立地选自H和C_1-C_6烷基(例如，甲基或乙基)。

[0255] 在某些实施方式中，R^{10}选自任选取代的C_1-C_6烷基和任选取代的苯基。

[0256] 在某些实施方式中，每个存在的R^{11}独立地选自H、OH、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、烷氧基-C_1-C_6烷基和烷氧基-C_1-C_6烷氧基，其中键结至相同碳原子的两个R^{11}基团不同时为OH；或两个R^{11}基团与它们所键结的碳原子结合以形成选自C＝O、C＝CH_2和氧杂环丁烷-3,3-二基的部分。

[0257] 在某些实施方式中，本发明的化合物，或其盐、溶剂合物、立体异构体(如，在非限制性实例中，其对映异构体或非对映异构体)、一种或多种立体异构体的任意混合物(如，在非限制性实例中，任意比例的其对映异构体的混合物，和/或任意比例的其非对映异构体的混合物)、互变异构体、和/或互变异构体的任意混合物，列于表1-3中。

[0258] 筛选本申请中公开的本发明的化合物以评价其效力和毒性特征。在这些筛选中鉴定若干具有期望效力和毒性特征的化合物。例如，实例22从狗的血浆中被相对慢地清除，以及，以Langendorff测定进行测量(Bell,et al.,Retrograde heart perfusion:The Langendorff technique of isolated heart perfusion,J.Mol.Cell.Cardiol.2011,940-950;Guo,et al.,Validation of a guinea pig Langendorff heart model for assessing potential cardiovascular liability of drug candidates,J.Pharmacol.Toxicol.Methods,2009,130-151)，该化合物在任意测试浓度下显示对任意测量的心电图参数没有影响。这些结果表明实例22可以被开发为每天一次向对其有需要的受试人给予的HBV治疗剂，并且不可能具有不期望的心脏副作用。

[0259] 本发明的化合物可具有一个或多个立构中心，以及每个立构中心可独立地以(R)或(S)构型存在。在某些实施方式中，本文描述的化合物以光学活性或外消旋形式存在。本文描述的化合物包括外消旋、光学活性、区域异构(regioisomeric)和立体异构形式，或其具有本文描述的治疗上有用的性质的组合。光学活性形式的制备以任意适合方式实现，包括作为非限制性实例，通过经重结晶技术拆分(resolution)外消旋形式、从光学活性起始材料合成、手性合成、或利用手性固定相的层析分离。本文中通过外消旋式表示的化合物进一步代表两种对映异构体或其混合物，或在存在两个或更多个手性中心的情况下，所有非对映异构体或其混合物。

[0260] 在某些实施方式中，本发明的化合物作为互变异构体存在。所有互变异构体被包括在本文所述化合物的范围内。

[0261] 本文描述的化合物还包括同位素标记化合物，其中一个或多个原子被具有相同原子序数，但原子质量或质量数不同于常在自然界中发现的原子质量或质量数的原子所替代。适于包括在本文描述的化合物的同位素实例包括并不限于^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{36}Cl、^{18}F、^{123}I、^{125}I、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P、和^{35}S。在某些实施方式中，用更重的同位素如氘取代提供更好的化学稳定性。通过任意适合方法或通过利用适当同位素标记试剂替代以其它方式利用的非标记试剂的方法来制备同位素标记化合物。

[0262] 在某些实施方式中，通过其它手段标记本文描述的化合物，包括，但不限于，利用生色团或荧光部分、生物发光标记、或化学发光标记。

[0263] 在本文提供的所有实施方式中，适合任选取代基的实例不旨在限制要求保护的发明的范围。本发明的化合物可包含本文提供的任意取代基，或取代基的组合。

[0264] 盐

[0265] 本文描述的化合物可用酸或碱形成盐，以及这种盐被包括在本发明中。术语“盐”

包括可用于本发明的方法中的游离酸或碱的加成盐。术语“药学上可接受的盐”指代具有提供药学应用中的效用的范围内的毒性特征的盐。在某些实施方式中，盐是药学上可接受的盐。尽管如此，药学上不可接受的盐仍可具有如高结晶度的性质，其在本发明的实践中具有实用性，如例如可用于本发明的方法中的化合物的合成、纯化或配制的方法中的实用性。

[0266] 适合的药学上可接受的酸加成盐可由无机酸或由有机酸制备。无机酸的实例包括硫酸盐、硫酸氢盐、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸、和磷酸(包括磷酸氢盐和磷酸二氢盐)。适合有机酸可选自脂肪族、脂环族、芳香族、芳脂族、杂环、羧酸和磺酸类有机酸，其实例包括甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡萄糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、扑酸(embonic或pamoic)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、对氨基苯磺酸、2-羟基乙磺酸、三氟甲磺酸、对甲苯磺酸、环己基氨基磺酸、硬脂酸、藻酸、β-羟基丁酸、水杨酸、半乳糖二酸、半乳糖醛酸、甘油磷酸和糖精(saccharin)(例如，糖精(saccharinate)，蔗糖盐)。关于任意本发明的化合物，盐可由一部分、一个或多于一个摩尔当量的酸或碱组成。

[0267] 本发明的化合物的适合的药学上可接受的碱加成盐包括，例如，铵盐和金属盐——包括碱金属、碱土金属和过渡金属盐如，例如，钙、镁、钾、钠和锌盐。药学上可接受的碱加成盐还包括由碱性胺制成的有机盐，如，例如，N,N’-二苄基乙烯-二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(meglumine)(或N-甲基葡糖胺)和普鲁卡因。可通过，例如，适合酸或碱与化合物反应由对应化合物制备所有这些盐。

[0268] 组合疗法

[0269] 在一方面，本发明的化合物可结合可用于治疗HBV感染的一种或多种额外剂用于本发明的方法中。这些额外剂可包括本文中鉴定的化合物或组合物，或已知治疗、预防、或减轻HBV感染的症状的化合物(例如，可商购的化合物)。

[0270] 可用于治疗HBV感染的一种或多种额外剂的非限制性实例包括:(a)反转录酶抑制剂;(b)衣壳抑制剂;(c)cccDNA形成抑制剂;(d)sAg分泌抑制剂;(e)靶向乙型肝炎基因组的寡聚核苷酸;和(f)免疫刺激剂。

[0271] (a)反转录酶抑制剂

[0272] 在某些实施方式中，反转录酶抑制剂是反转录酶抑制剂(NARTI或NRTI)。在其它实施方式中，反转录酶抑制剂是核苷酸类似物反转录酶抑制剂(NtARTI或NtRTI)。

[0273] 报道的反转录酶抑制剂包括，但不限于，恩替卡韦、克拉夫定(clevudine)、替比夫定、拉米夫定、阿德福韦、和泰诺福韦、泰诺福韦酯(tenofovir disoproxil)、泰诺福韦艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、阿德福韦酯(adefovir dipovoxil)、(1R,2R,3R,5R)-3-(6-氨基-9H-9-嘌呤基)-2-氟基-5-(羟基甲基)-4-亚甲基环戊-1-醇(描述于美国专利号8,816,074，通过引用以其全部内容并入于此)、恩曲他滨(emtricitabine)、阿巴卡韦(abacavir)、艾夫他滨(elvucitabine)、更昔洛韦(ganciclovir)、洛布卡韦(lobucavir)、泛昔洛韦(famciclovir)、喷昔洛韦(penciclovir)、和氨多索韦(amdoxovir)。

[0274] 报道的反转录酶抑制剂进一步包括，但不限于，恩替卡韦、拉米夫定、和(1R,2R,3R,5R)-3-(6-氨基-9H-9-嘌呤基)-2-氟基-5-(羟基甲基)-4-亚甲基环戊-1-醇。

[0275] 报道的反转录酶抑制剂进一步包括，但不限于，上述反转录酶抑制剂的共价键结

的磷酸胺(phosphoramidate)或磷酰胺(phosphonamidate)部分,或如例如美国专利号8,816,074、美国专利申请公开号US 2011/0245484A1、和US 2008/0286230A1(其所有通过引用以其全部内容并入于此)中所述。

[0276] 报道的反转录酶抑制剂进一步包括,但不限于,包括磷酸胺部分的核苷酸类似物,如,例如,甲基((((1R,3R,4R,5R)-3-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟基-5-羟基-2-亚甲基环戊基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)-(D或L)-丙氨酸酯和甲基((((1R,2R,3R,4R)-3-氟基-2-羟基-5-亚甲基-4-(6-氧基-1,6-二氢-9H-嘌呤-9-基)环戊基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)-(D或L)-丙氨酸酯。还包括其个别非对映体——其包括,例如,((R)-甲基(((1R,3R,4R,5R)-3-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟基-5-羟基-2-亚甲基环戊基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)-(D或L)-丙氨酸酯和((S)-甲基(((1R,3R,4R,5R)-3-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟基-5-羟基-2-亚甲基环戊基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)-(D或L)-丙氨酸酯。

[0277] 报道的反转录酶抑制剂进一步包括,但不限于,包括膦酰胺部分的化合物,如,例如,泰诺福韦艾拉酚胺,以及描述于美国专利申请公开号US 2008/0286230A1中的那些,通过引用以其全部内容并入于此。制备包含活性物的立体选择性磷酸胺或膦酰胺的方法被描述于,例如,美国专利号8,816,074,以及美国专利申请公开号US 2011/0245484A1和US2008/0286230A1中,其所有通过引用以其全部内容并入于此。

[0278] (b)衣壳抑制剂

[0279] 如本文描述的,术语“衣壳抑制剂”包括能够直接或间接抑制衣壳蛋白的表达和/或功能的化合物。例如,衣壳抑制剂可包括,但不限于,抑制衣壳组装、诱导非衣壳聚合物形成、促进过量的衣壳组装或误导衣壳组装、影响衣壳稳定性、和/或抑制RNA(pgRNA)包壳作用的任意化合物。衣壳抑制剂还包括抑制衣壳在复制过程中下游事件(一个或多个)中的功能(例如,病毒DNA合成、松环DNA(rcDNA)向细胞核中的运输、共价闭合环状DNA(cccDNA)形成、病毒成熟、出芽和/或释放等)的任意化合物。例如,在某些实施方式中,抑制剂可检测地抑制衣壳蛋白的表达水平或生物活性,如,例如,利用本文描述的测定所测量的。在某些实施方式中,抑制剂抑制病毒生命周期的rcDNA和下游产物的水平至少5%、至少10%、至少20%、至少50%、至少75%、或至少90%。

[0280] 报道的衣壳抑制剂包括,但不限于,描述于国际专利申请公开号WO 2013006394、WO 2014106019、和WO2014089296中的化合物,其所有通过引用以其全部内容并入于此。

[0281] 报道的衣壳抑制剂还包括,但不限于,以下化合物和其药学上可接受的盐和/或溶剂合物:Bay-41-4109(参见国际专利申请公开号WO 2013144129)、AT-61(参见国际专利申请公开号WO 1998033501;和King,et al.,1998,Antimicrob.Agents Chemother.42(12):3179-3186)、DVR-01和DVR-23(参见国际专利申请公开号WO 2013006394;和Campagna,et al.,2013,J.Virol.87(12):6931,其所有通过引用以其全部内容并入于此。

[0282] 此外,报道的衣壳抑制剂包括,但不限于,概括和具体地描述于美国专利申请公开号US 2015/0225355、US 2015/0132258、US 2016/0083383、US 2016/0052921和国际专利申请公开号WO 2013096744、WO 2014165128、WO 2014033170、WO 2014033167、WO2014033176、WO 2014131847、WO 2014161888、WO 2014184350、WO 2014184365、WO2015059212、WO 2015011281、WO 2015118057、WO 2015109130、WO 2015073774、WO 2015180631、WO 2015138895、WO 2016089990、WO 2017015451、WO 2016183266、WO 2017011552、WO

2017048950、WO2017048954、WO 2017048962、WO 2017064156中的那些，其通过引用以其全部内容并入于此。

[0283] (c)cccDNA形成抑制剂

[0284] 共价闭合环状DNA(cccDNA)由病毒rcDNA在细胞核中产生并且充当病毒mRNAs的转录模板。如本文描述的，术语“cccDNA形成抑制剂”包括能够直接或间接抑制cccDNA的形成和/或稳定性的化合物。例如，cccDNA形成抑制剂可包括，但不限于，抑制衣壳分解、rcDNA进入细胞核、和/或rcDNA转化成cccDNA的任意化合物。例如，在某些实施方式中，抑制剂可检测地抑制cccDNA的形成和/或稳定性，如，例如，利用本文描述的测定所测量的。在某些实施方式中，抑制剂抑制cccDNA的形成和/或稳定性至少5％、至少10％、至少20％、至少50％、至少75％、或至少90％。

[0285] 报道的cccDNA形成抑制剂包括，但不限于，描述于国际专利申请公开号WO2013130703的化合物，其通过引用以其全部内容并入于此。

[0286] 此外，报道的cccDNA形成抑制剂包括，但不限于，概括和具体地描述于美国专利申请公开号US 2015/0038515A1中的那些，其通过引用以其全部内容并入于此。

[0287] (d)sAg分泌抑制剂

[0288] 如本文描述的，术语“sAg分泌抑制剂”包括能够直接或间接抑制携带来自HBV-感染细胞的亚病毒颗粒和/或包含DNA的病毒颗粒的sAg(S、M和/或L表面抗原)的分泌的化合物。例如，在某些实施方式中，抑制剂可检测地抑制sAg的分泌，如，例如，利用本领域已知的或本文描述的测定(例如，ELISA测定或通过Western印迹)所测量的。在某些实施方式中，抑制剂抑制sAg的分泌至少5％、至少10％、至少20％、至少50％、至少75％、或至少90％。在某些实施方式中，抑制剂降低患者中的sAg的血清水平至少5％、至少10％、至少20％、至少50％、至少75％、或至少90％。

[0289] 报道的sAg分泌抑制剂包括描述于美国专利号8,921,381中的化合物，以及描述于美国专利申请公开号US 2015/0087659和US 2013/0303552中的化合物，其所有通过引用以其全部内容并入于此。

[0290] 此外，报道的sAg分泌抑制剂包括，但不限于，概括和具体地描述于国际专利申请公开号WO 2015113990、WO 2015173164、US 2016/0122344、WO 2016107832、WO2016023877、WO 2016128335、WO 2016177655、WO 2016071215、WO 2017013046、WO2017016921、WO 2017016960、WO 2017017042、WO 2017017043、WO 2017102648、WO2017108630、WO 2017114812、WO 2017140821中的那些，其通过引用以其全部内容并入于此。

[0291] (e)免疫刺激剂

[0292] 术语“免疫刺激剂”包括能够调节免疫应答(例如，刺激免疫应答(例如，佐剂))的化合物。免疫刺激剂包括，但不限于，聚肌苷酸:聚胞苷酸(poly I:C)和干扰素。

[0293] 报道的免疫刺激剂包括，但不限于，IFN基因(STING)和白细胞介素的刺激剂的激动剂。报道的免疫刺激剂进一步包括，但不限于，HBsAg释放抑制剂、TLR-7激动剂(如，但不限于，GS-9620、RG-7795)、T-细胞刺激剂(如，但不限于，GS-4774)、RIG-1抑制剂(如，但不限于，SB-9200)、和SMAC-模拟物(如，但不限于，比瑞那帕(Birinapant))。

[0294] (f)寡聚核苷酸

[0295] 报道的靶向乙型肝炎基因组的寡聚核苷酸包括，但不限于，Arrowhead-ARC-520

(参见美国专利号8,809,293;和Wooddell et al.,2013,Molecular Therapy 21(5):973-985,其所有通过引用以其全部内容并入于此)。

[0296] 在某些实施方式中,寡聚核苷酸可以被设计以靶向HBV基因组的一个或多个基因和/或转录物。靶向乙型肝炎基因组的寡聚核苷酸还包括,但不限于,游离的(isolated)、双链siRNA分子,其每个包括有义链和与有义链杂交的反义链。在某些实施方式中,siRNA靶向HBV基因组的一个或多个基因和/或转录物。

[0297] 协同效应可,例如,利用适合方法来计算,如,例如,Sigmoid-E_{max}方程式(Holford&Scheiner,1981,Clin.Pharmacokinet.6:429-453)、Loewe additivity方程式(Loewe&Muischnek,1926,Arch.Exp.Pathol Pharmacol.114:313-326)和中值效应(median-effect)方程式(Chou&Talalay,1984,Adv.Enzyme Regul.22:27-55)。本文别处提及的每个方程式可被应用于实验数据以生成相应的图,从而帮助评估药物组合的效果。与本文别处提及的方程式有关的对应图分别是浓度-效应曲线、等效线图(isobologram)曲线和组合指数曲线。

[0298] 合成

[0299] 本发明进一步提供制备本发明化合物的方法。本教导的化合物可以根据本文概述的过程,由可商购的起始材料、文献中已知的化合物、或容易制备的中间体,通过采用本领域技术人员已知的标准合成方法和程序进行制备。用于制备有机分子和官能基团转化和操作的标准合成方法和程序可容易地从相关科学文献或从本领域标准教科书中获得。应考虑到本发明包括本文描述的和/或描绘的合成方案中的每个和每一个。

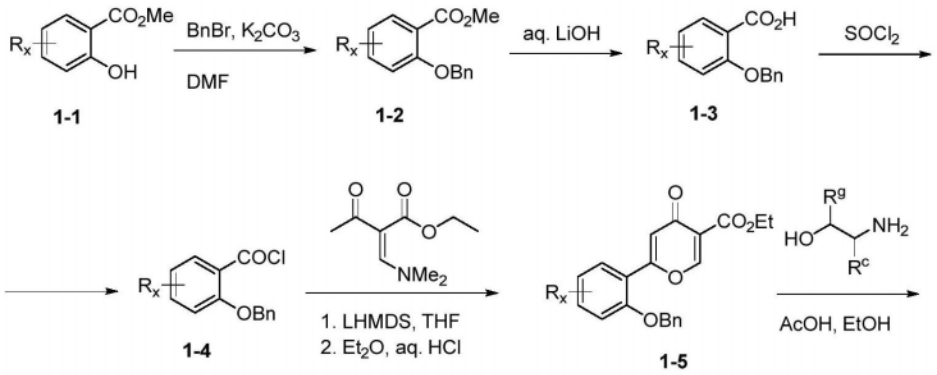
[0300] 应理解,在给出典型或优选的工艺条件(即反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)的情况下,除非另有说明,否则也可使用其它工艺条件。最佳反应条件可随所用的特定反应物或溶剂而变化,但这些条件可由本领域技术人员通过常规优化程序确定。有机合成领域的技术人员将认识到,为了优化本文所述的化合物的形成,可以改变展示的合成步骤的性质和顺序。

[0301] 可以根据本领域已知的任何合适的方法监测本文所述的方法。例如,可以通过光谱手段监测产物形成,例如核磁共振光谱法(例如,^{1}H或^{13}C)、红外光谱法、分光光度法(例如,UV-可见光)、质谱法、或通过色谱法如高效液相色谱法(HPLC)、气相色谱法(GC)、凝胶渗透色谱法(GPC)或薄层色谱法(TLC)。

[0302] 化合物的制备可涉及各种化学基团的保护和去保护。本领域技术人员可以容易地确定对保护和去保护的需要以及适当保护基团的选择。保护基团的化学可以在例如Greene,et al.,Protective Groups in Organic Synthesis,2d.Ed.(Wiley&Sons,1991)中找到,其全部公开内容出于所有目的通过引用并入本文。

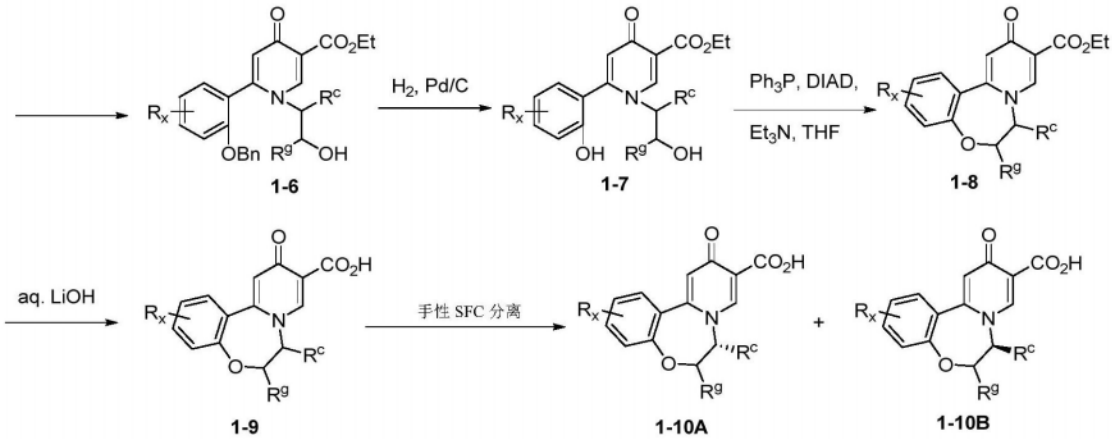
[0303] 本文所述的反应或方法可在合适的溶剂中进行,所述溶剂可由有机合成领域的技术人员容易地选择。合适的溶剂典型地在反应进行的温度(即可以从溶剂的冻结温度到溶剂的沸腾温度变化的温度)下与反应物、中间体和/或产物基本上不反应。给定的反应可以在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。取决于具体的反应步骤,可以选择用于特定反应步骤的合适溶剂。

[0304] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案I中概述的示例性合成方法进行制备:



1-1 1-2 1-3 1-4 1-5

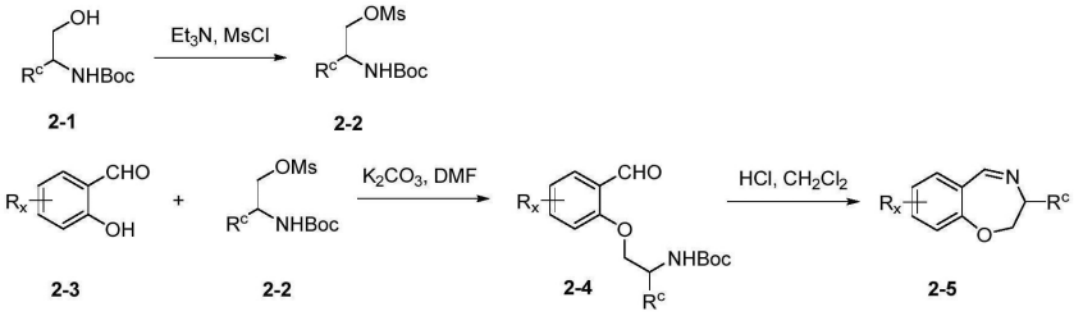
[0305]



1-6 1-7 1-8 1-9 1-10A 1-10B

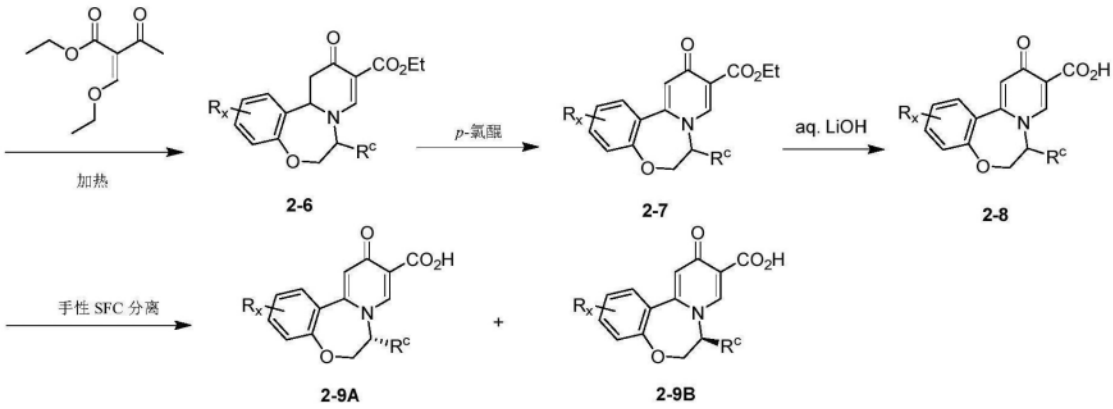
[0306] 方案I.

[0307] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案II中概述的示例性合成方法进行制备:



2-1 2-2 2-3 2-4 2-5

[0308]

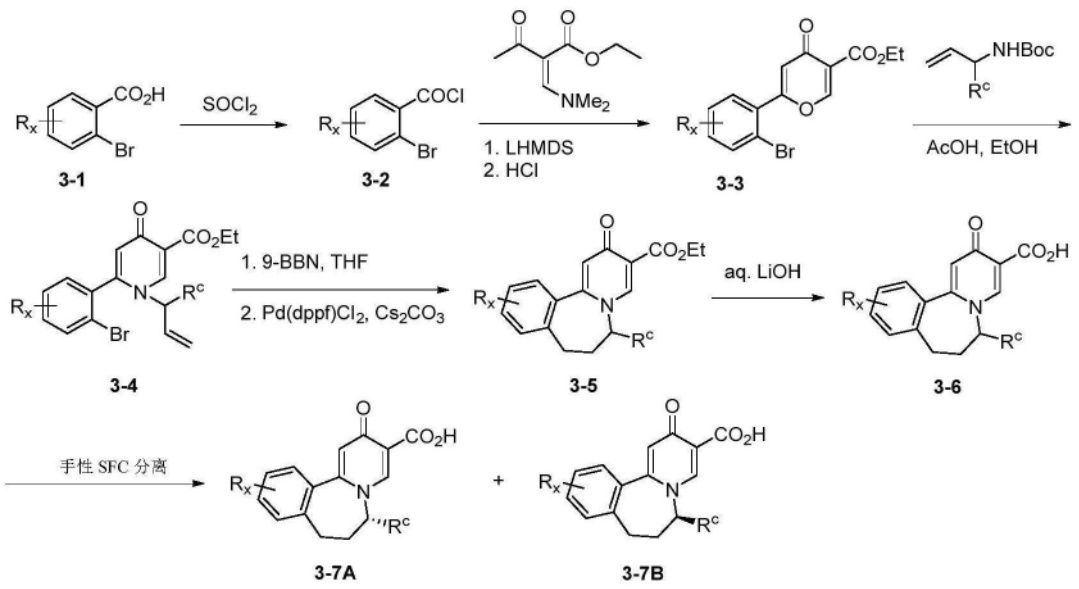


2-6 2-7 2-8 2-9A 2-9B

[0309] 方案II.

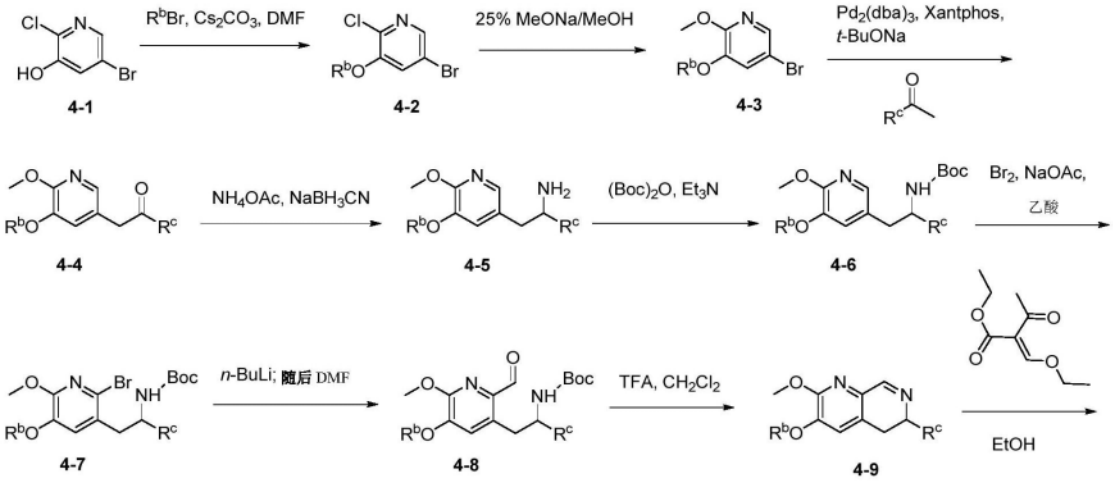
[0310] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案III中概述的示例性合

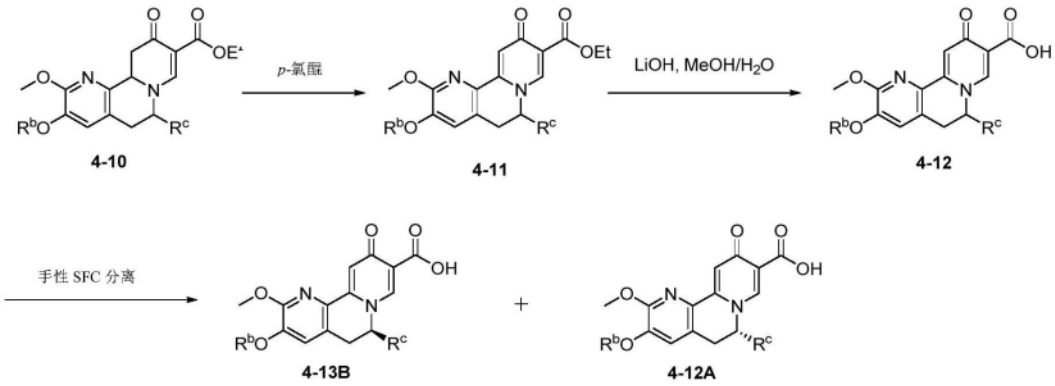
成方法进行制备:

[0311] 

[0312] 方案III.

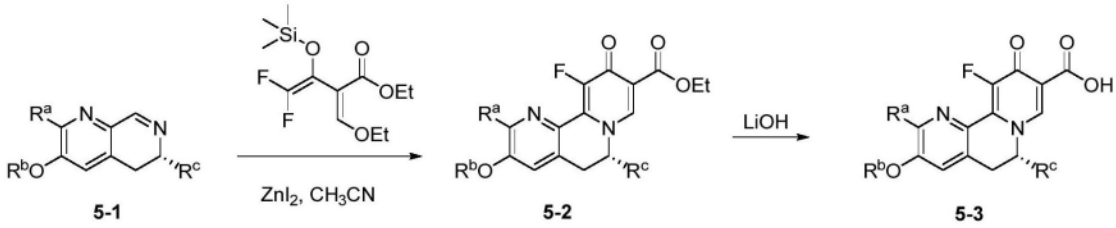
[0313] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案IV中概述的示例性合成方法进行制备:

[0314] 



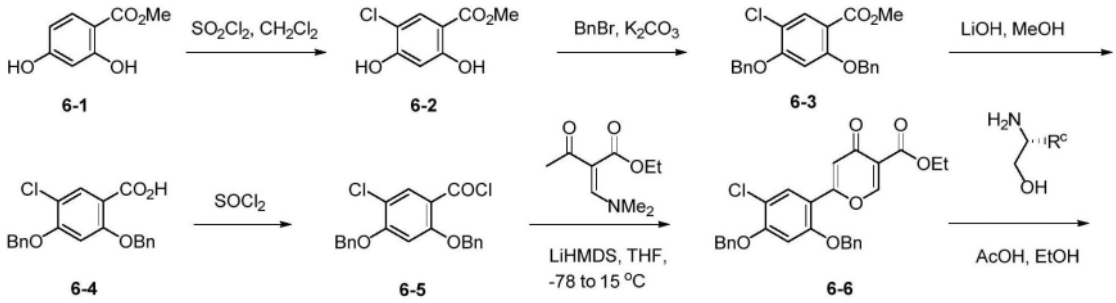
[0315] 方案IV.

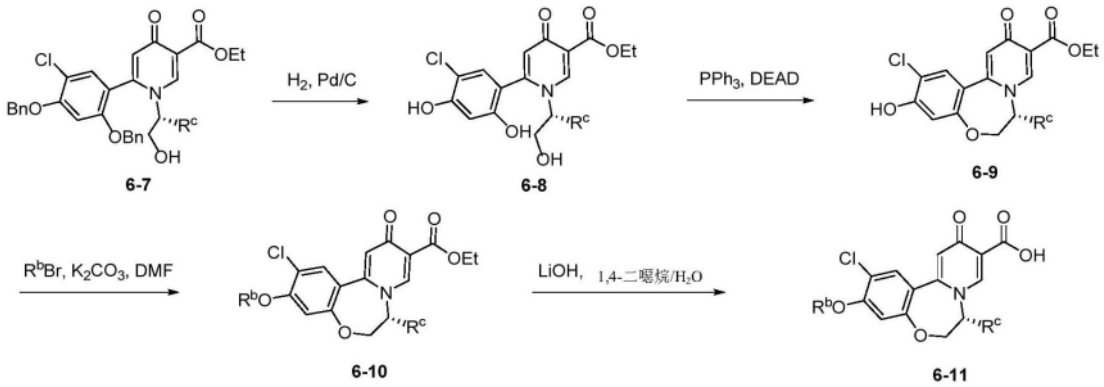
[0316] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案V中概述的示例性合成方法进行制备:

[0317] 

[0318] 方案V.

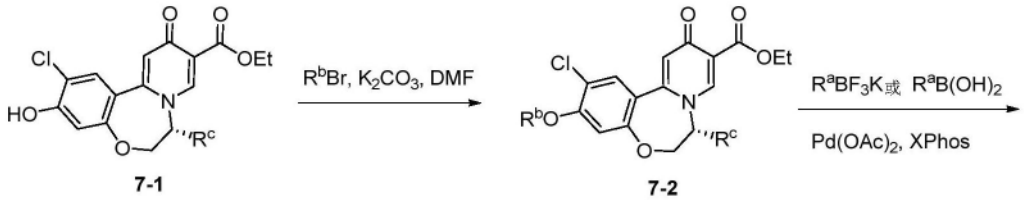
[0319] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案VI中概述的示例性合成方法进行制备:

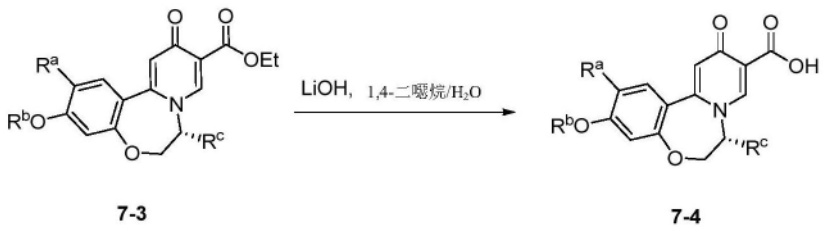


[0320] 

[0321] 方案VI.

[0322] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案VII中概述的示例性合成方法进行制备:

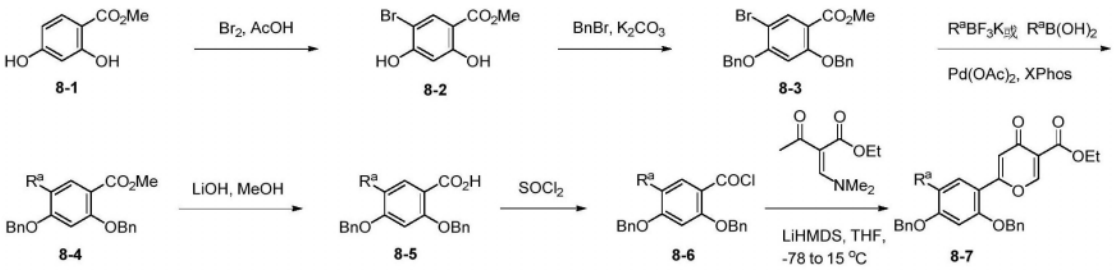


[0323] 

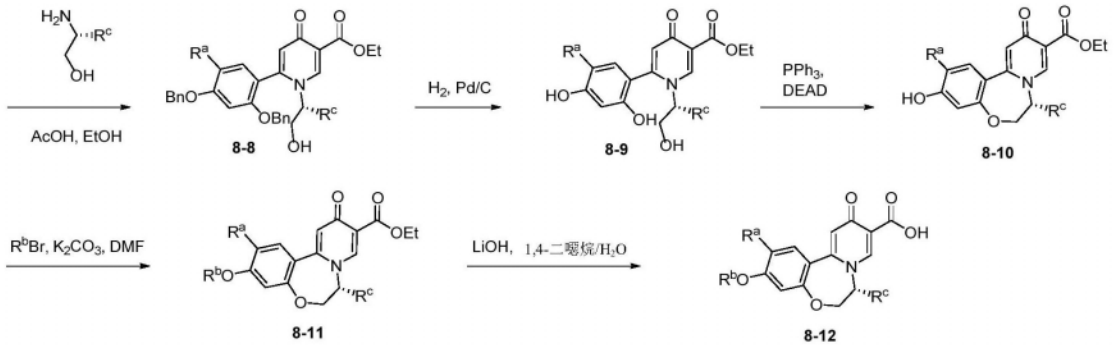
[0324] 方案VII.

[0325] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案VIII中概述的示例性合

成方法进行制备:



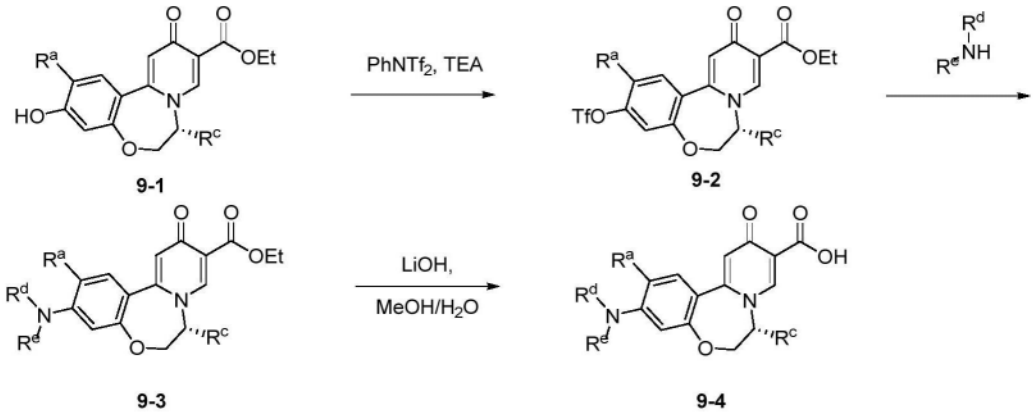
[0326]



[0327] 方案VIII.

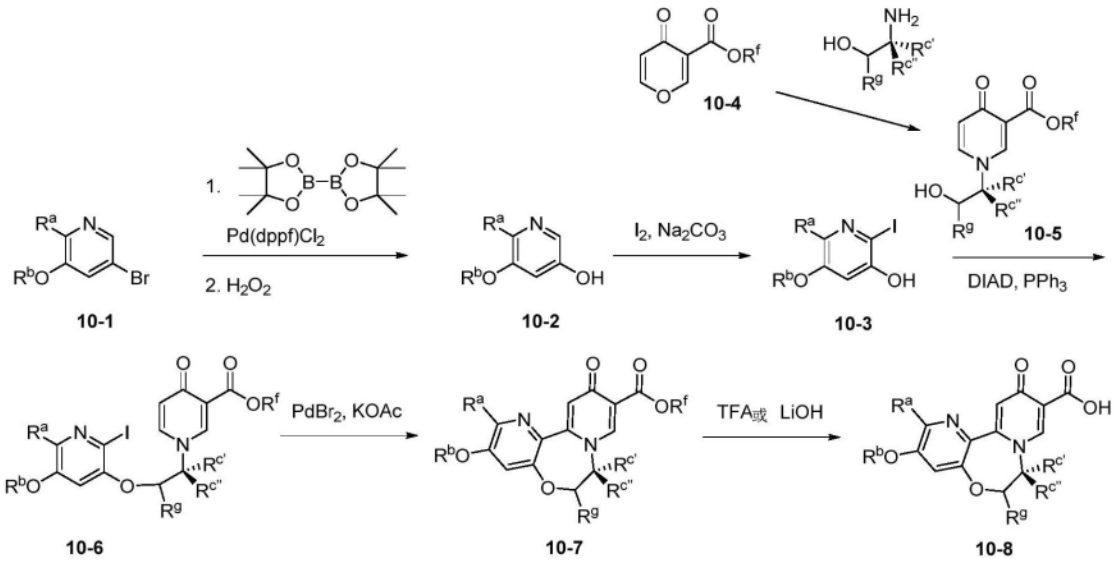
[0328] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案IX中概述的示例性合成方法进行制备:

[0329]



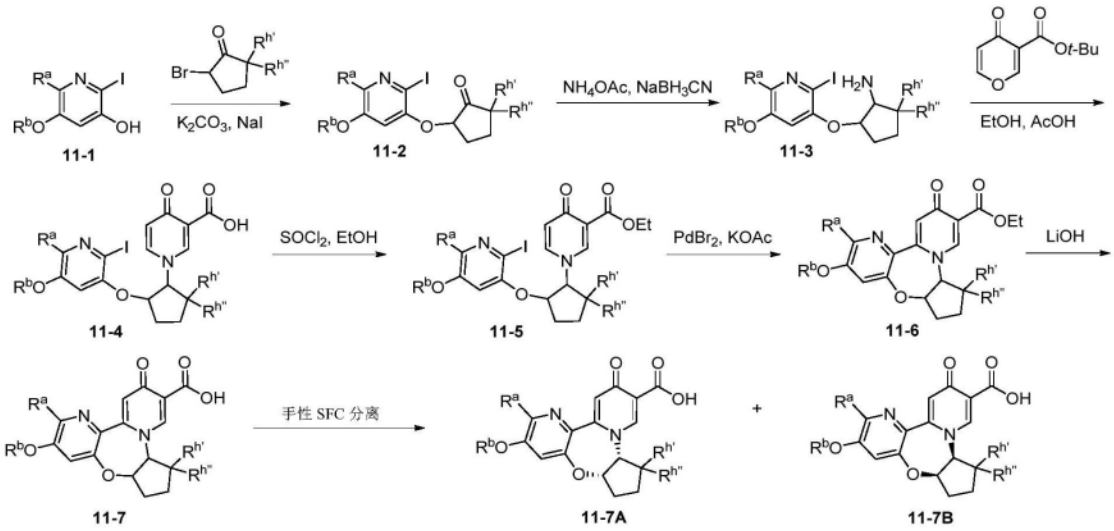
[0330] 方案IX.

[0331] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案X中概述的示例性合成方法进行制备:

[0332] 

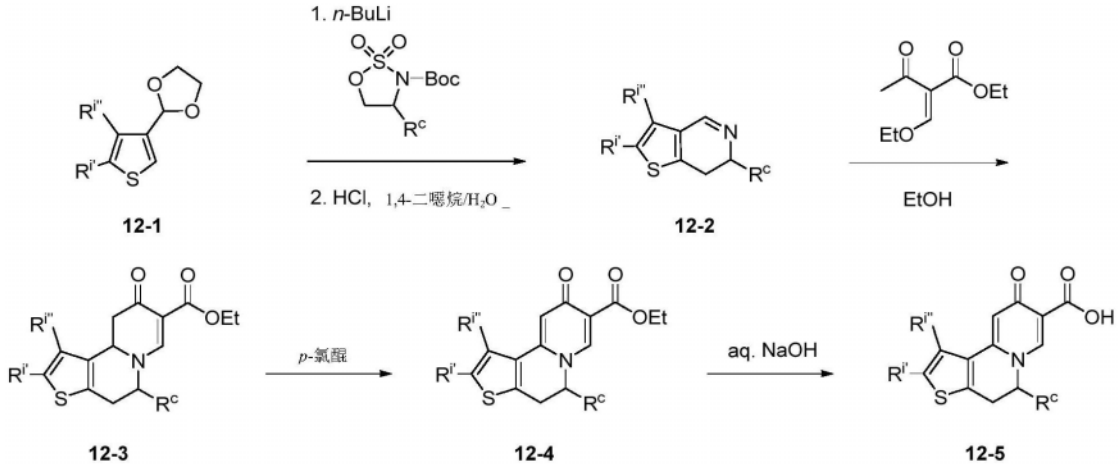
[0333] 方案X.

[0334] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案XI中概述的示例性合成方法进行制备:

[0335] 

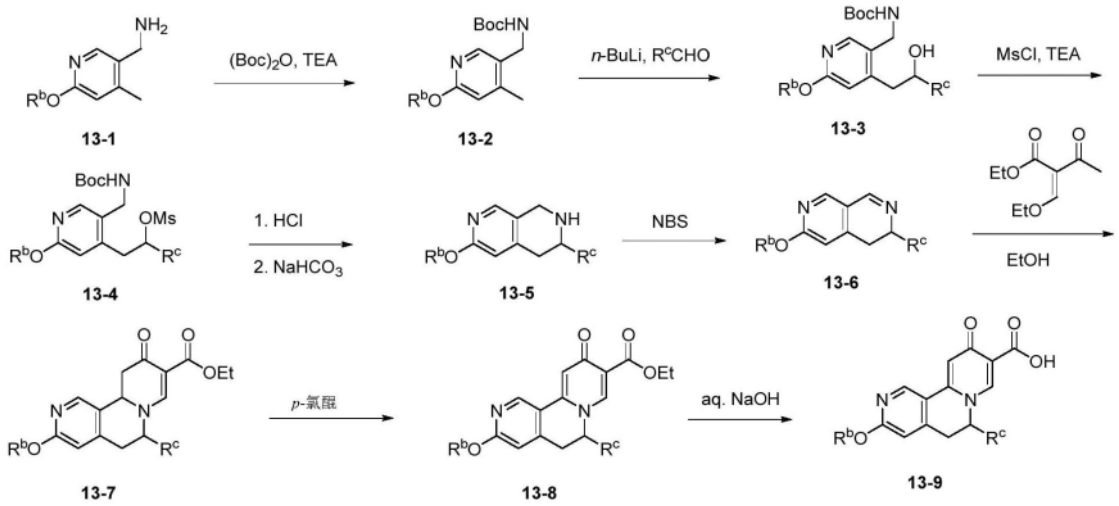
[0336] 方案XI.

[0337] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案XII中概述的示例性合成方法进行制备:

[0338] 

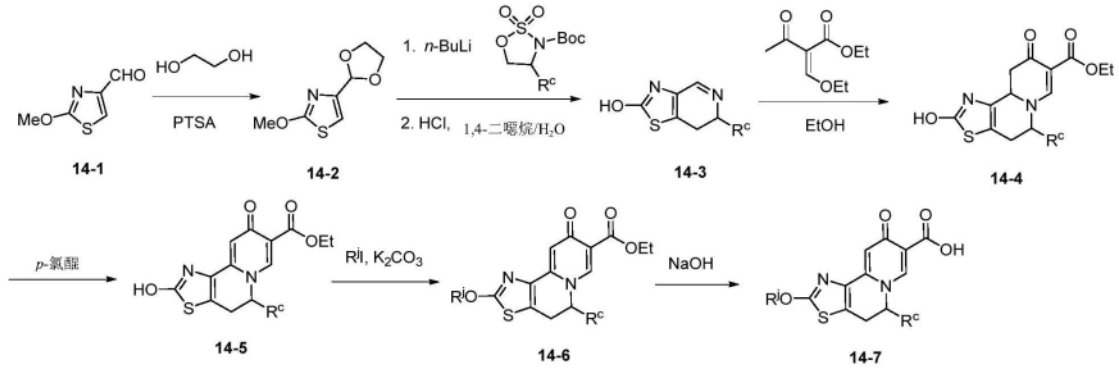
[0339] 方案XII.

[0340] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案XIII中概述的示例性合成方法进行制备:

[0341] 

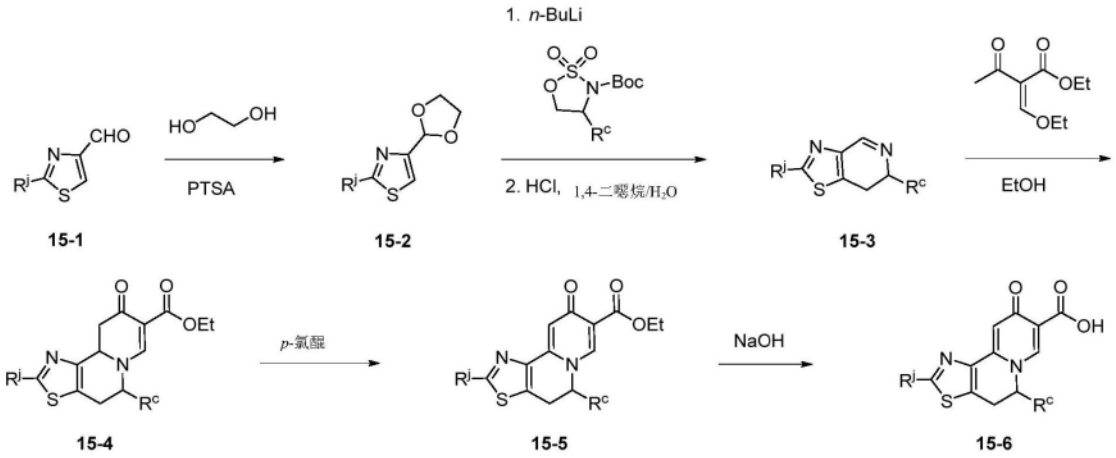
[0342] 方案XIII.

[0343] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案XIV中概述的示例性合成方法进行制备:

[0344] 

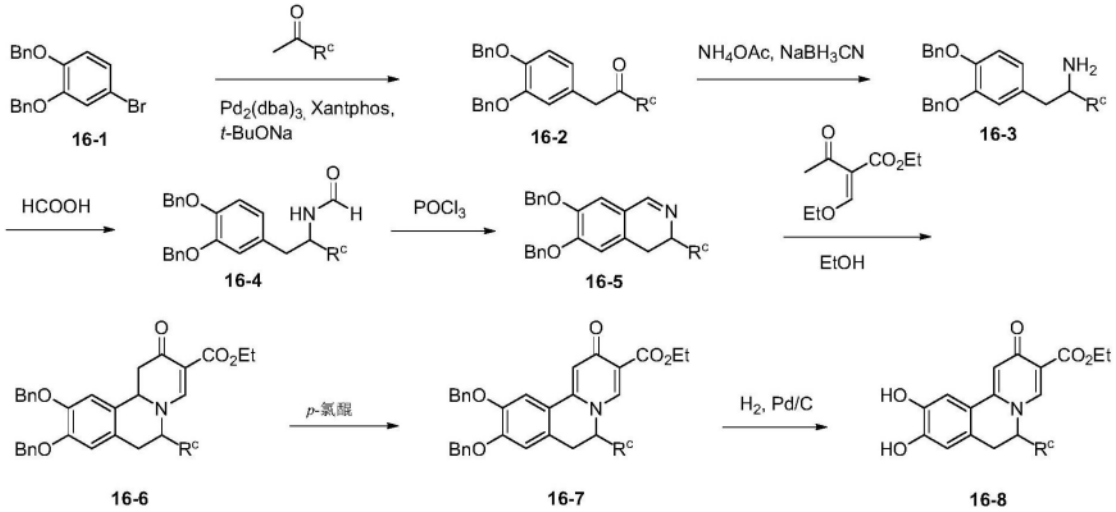
[0345] 方案XIV.

[0346] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案XV中概述的示例性合成方法进行制备:

[0347] 

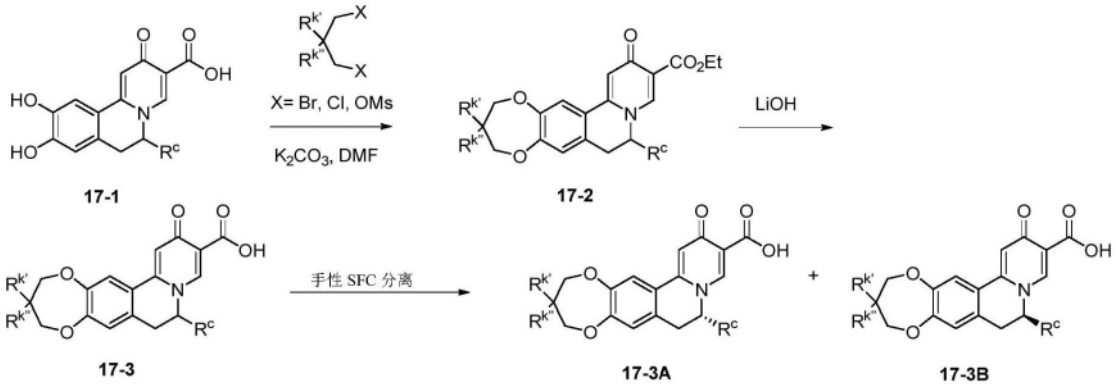
[0348] 方案XV.

[0349] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案XVI中概述的示例性合成方法进行制备:

[0350] 

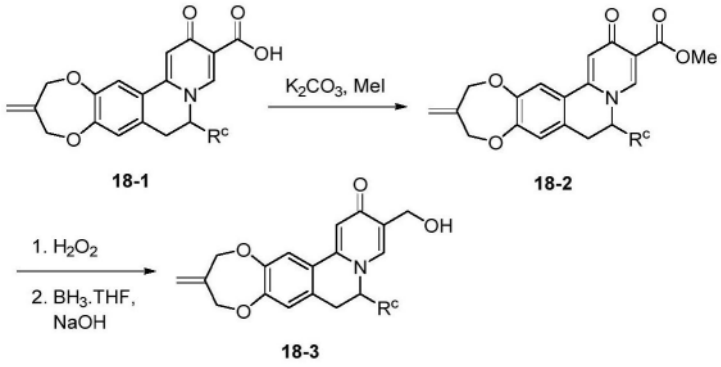
[0351] 方案XVI.

[0352] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案XVII中概述的示例性合成方法进行制备:

[0353] 

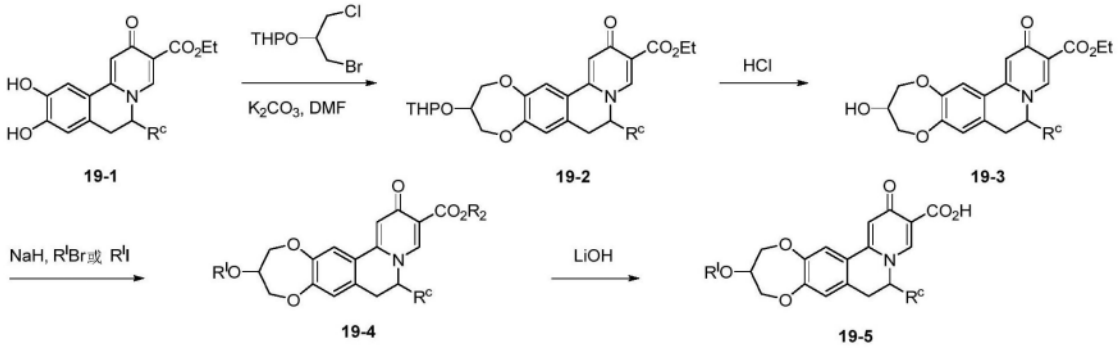
[0354] 方案XVII.

[0355] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案XVIII中概述的示例性合成方法进行制备:

[0356] 

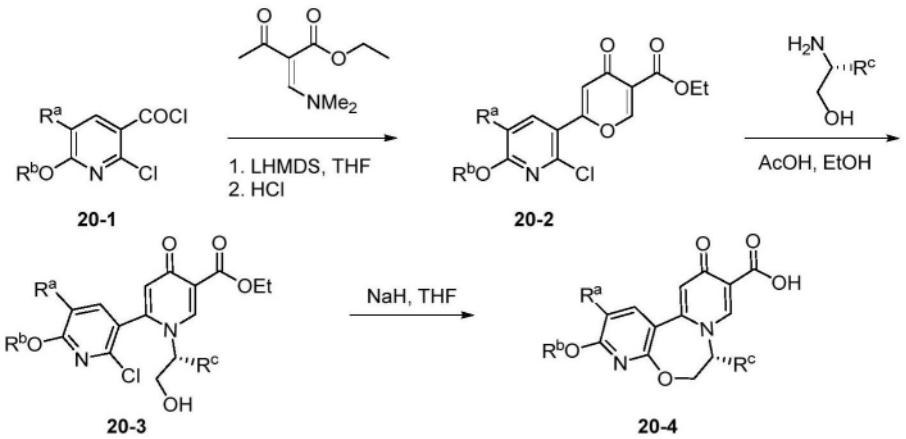
[0357] 方案XVIII.

[0358] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案XIX中概述的示例性合成方法进行制备:

[0359] 

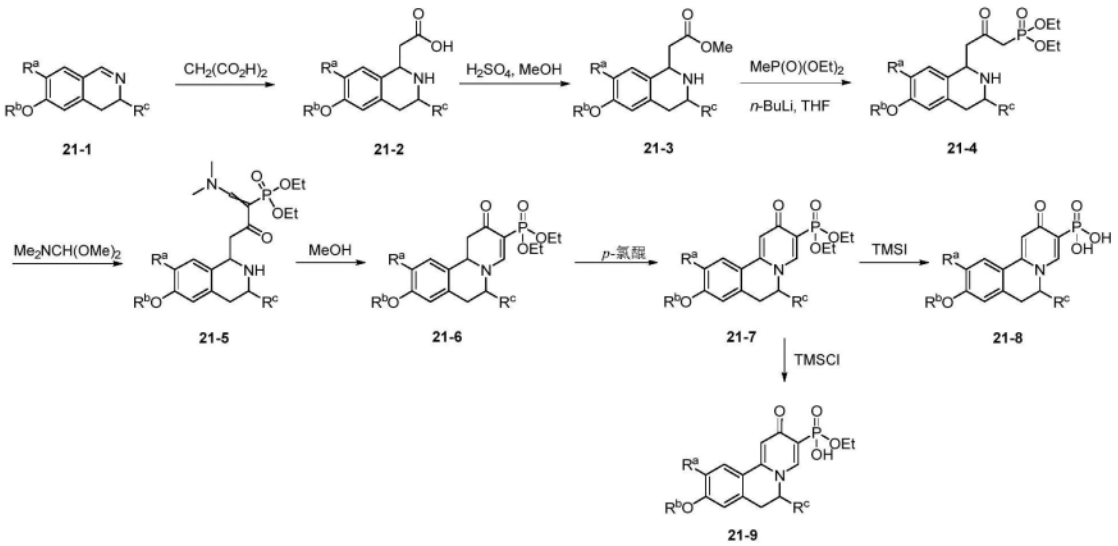
[0360] 方案XIX.

[0361] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案XX中概述的示例性合成方法进行制备:

[0362] 

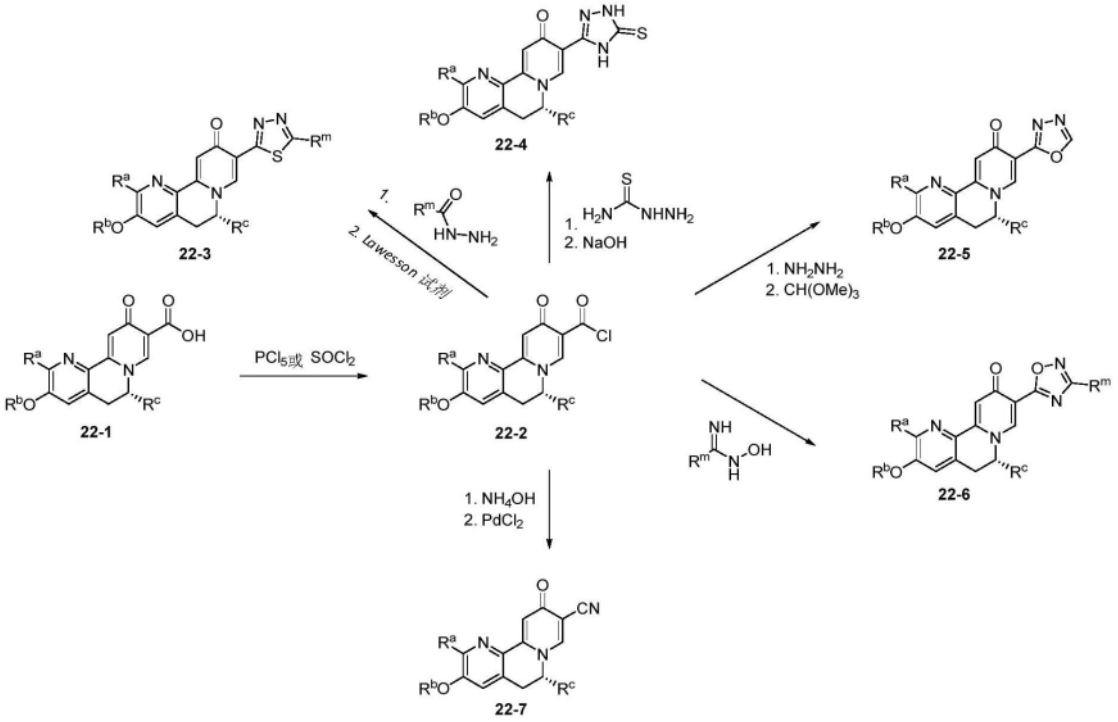
[0363] 方案XX.

[0364] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案XXI中概述的示例性合成方法进行制备:

[0365] 

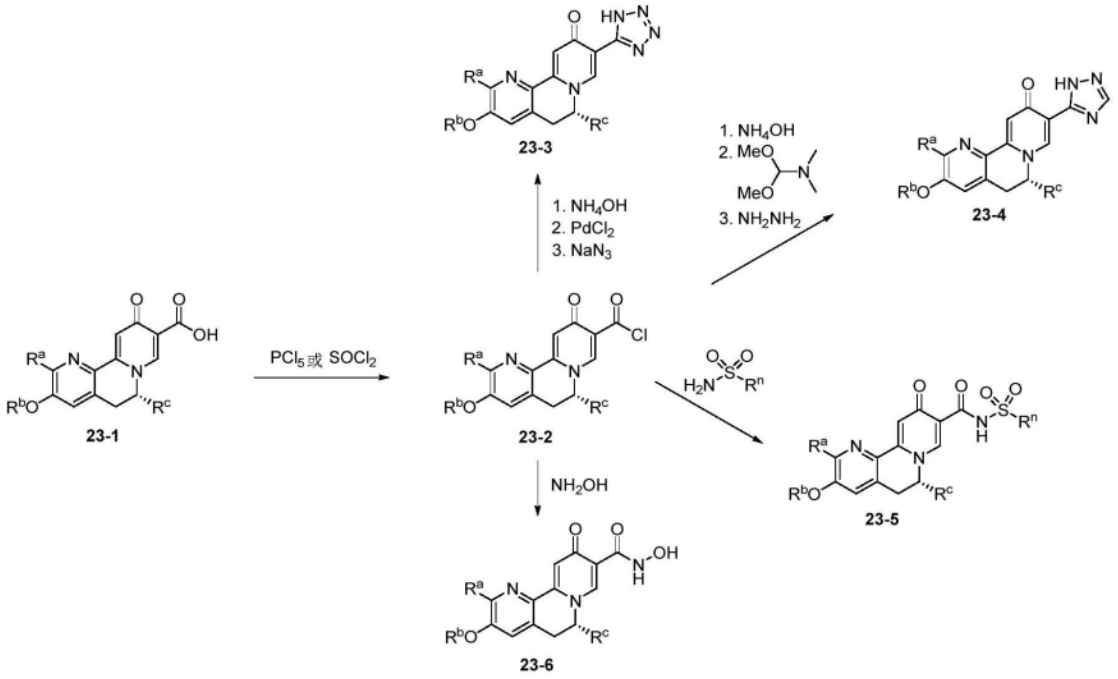
[0366] 方案XXI.

[0367] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案XXII中概述的示例性合成方法进行制备:

[0368] 

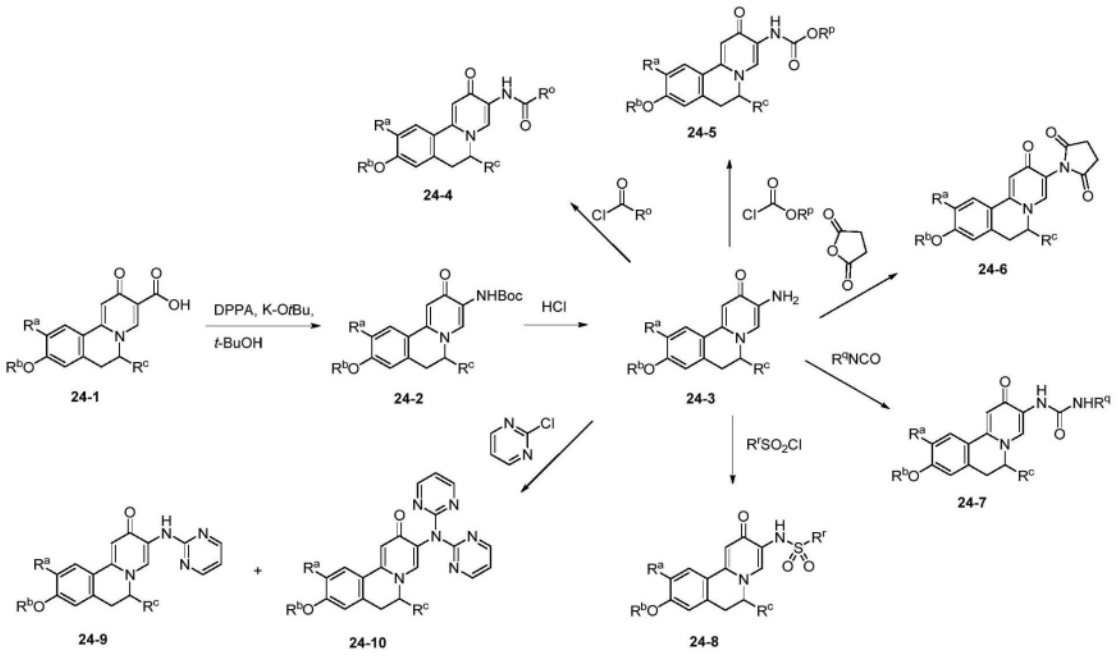
[0369] 方案XXII.

[0370] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案XXIII中概述的示例性合成方法进行制备:

[0371] 

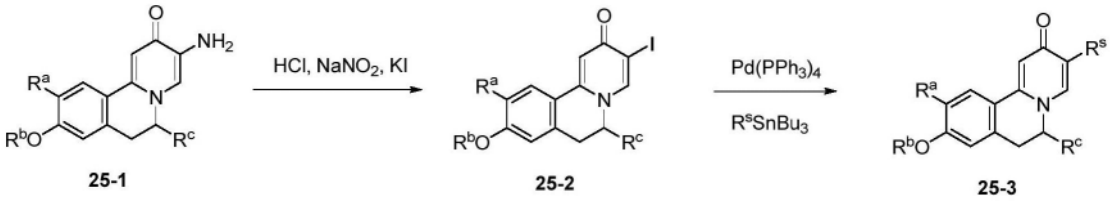
[0372] 方案XXIII.

[0373] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案XXIV中概述的示例性合成方法进行制备:

[0374] 

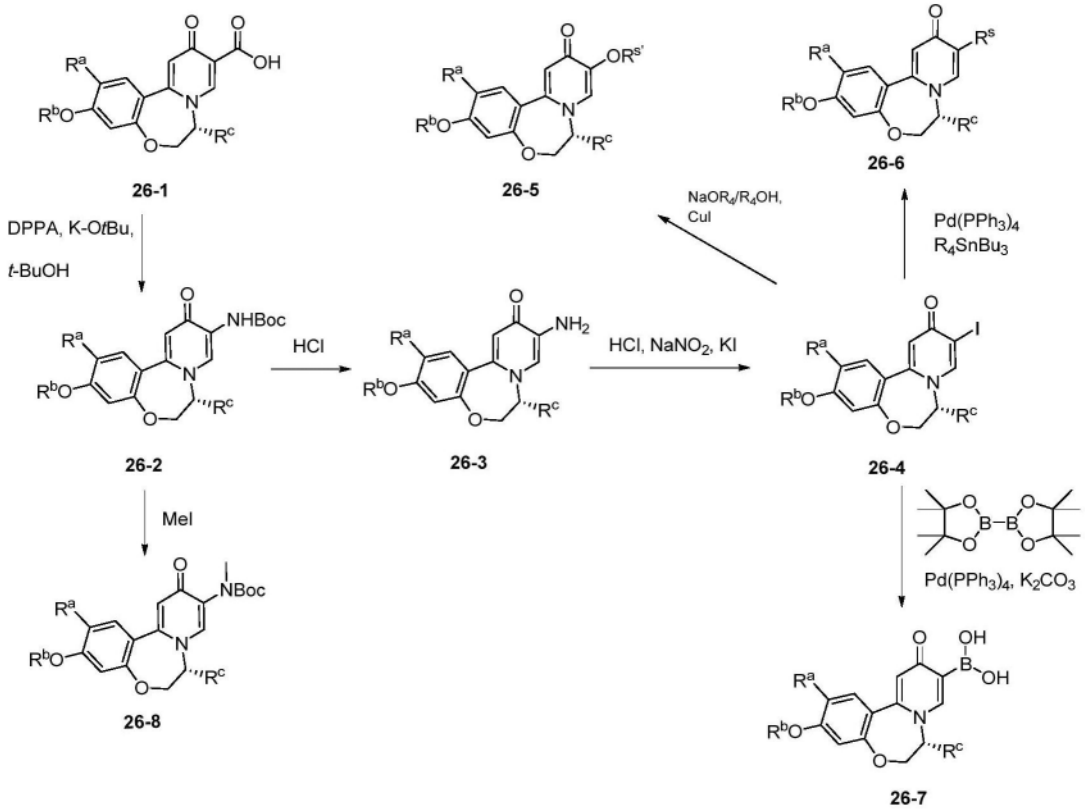
[0375] 方案XXIV.

[0376] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案XXV中概述的示例性合成方法进行制备:

[0377] 

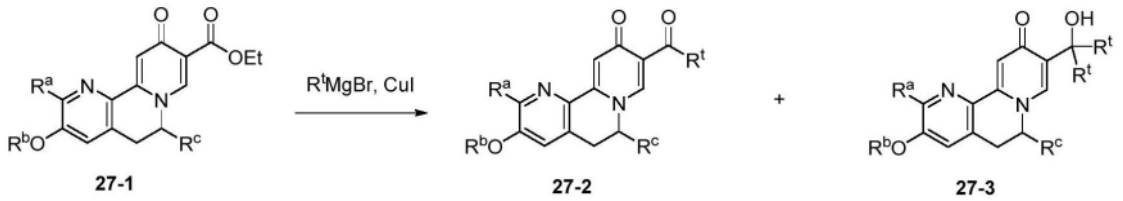
[0378] 方案XXV.

[0379] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案XXVI中概述的示例性合成方法进行制备:

[0380] 

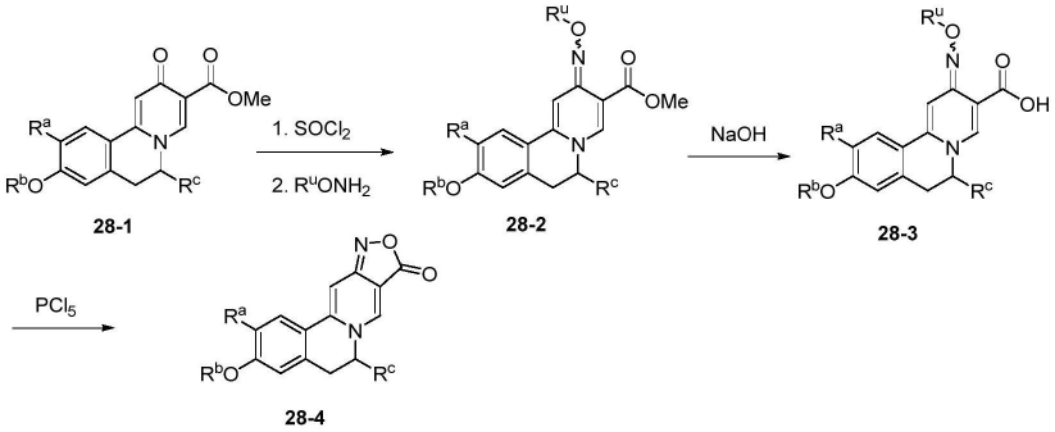
[0381] 方案XXVI.

[0382] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案XXVII中概述的示例性合成方法进行制备:

[0383] 

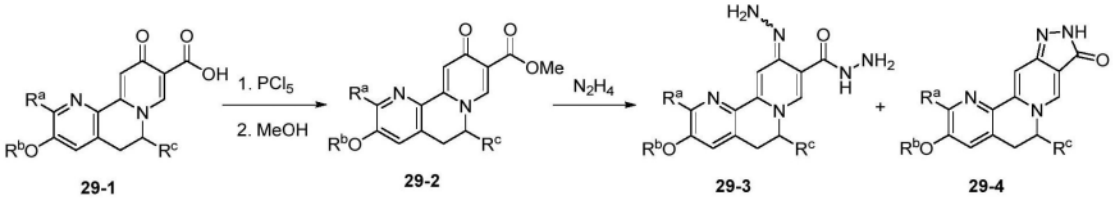
[0384] 方案XXVII.

[0385] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案XXVIII中概述的示例性合成方法进行制备:

[0386] 

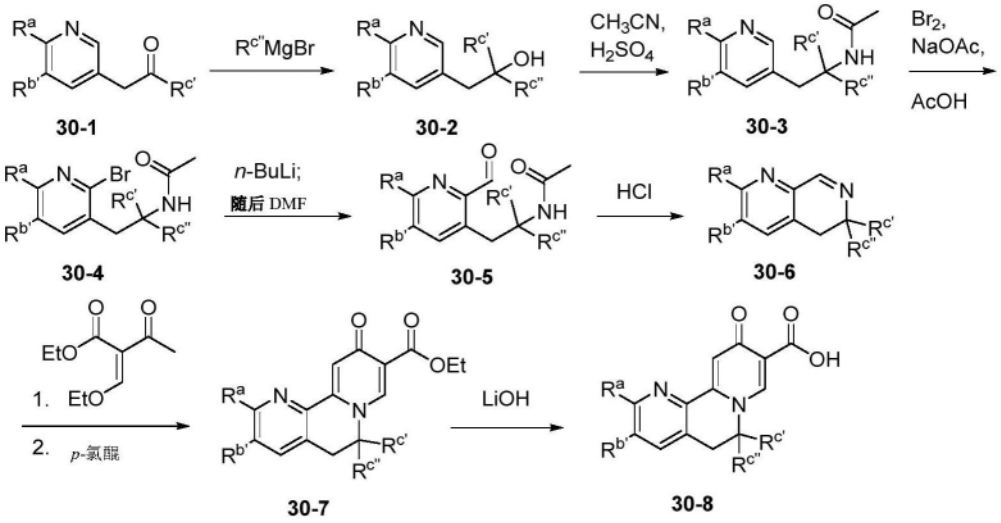
[0387] 方案XXVIII.

[0388] 在某些实施方式中,本发明的化合物可以,例如,根据方案XXIX中概述的示例性合成方法进行制备。在某些实施方式中,化合物29-3是E几何异构体。

[0389] 

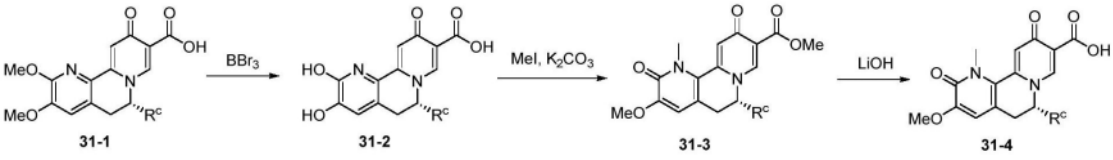
[0390] 方案XXIX.

[0391] 本发明的化合物可以,例如,根据方案XXX中概述的示例性合成方法进行制备:

[0392] 

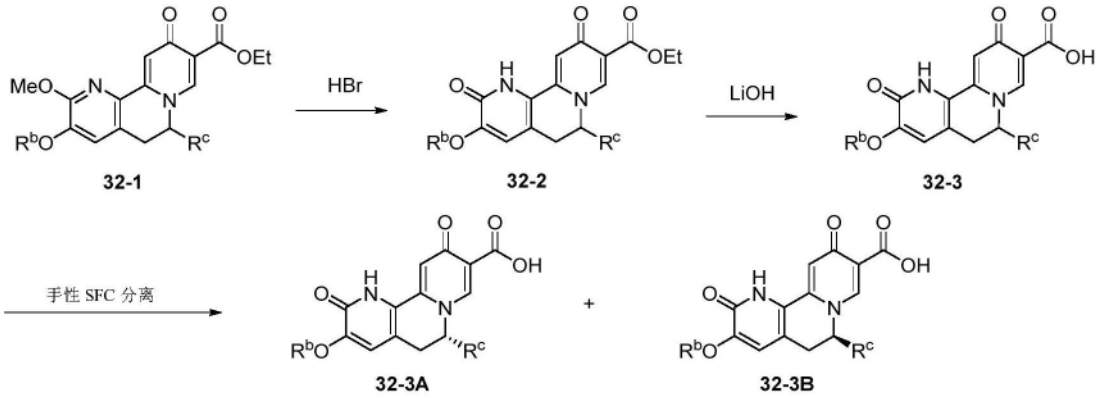
[0393] 方案XXX.

[0394] 本发明的化合物可以,例如,根据方案XXXI中概述的示例性合成方法进行制备:

[0395] 

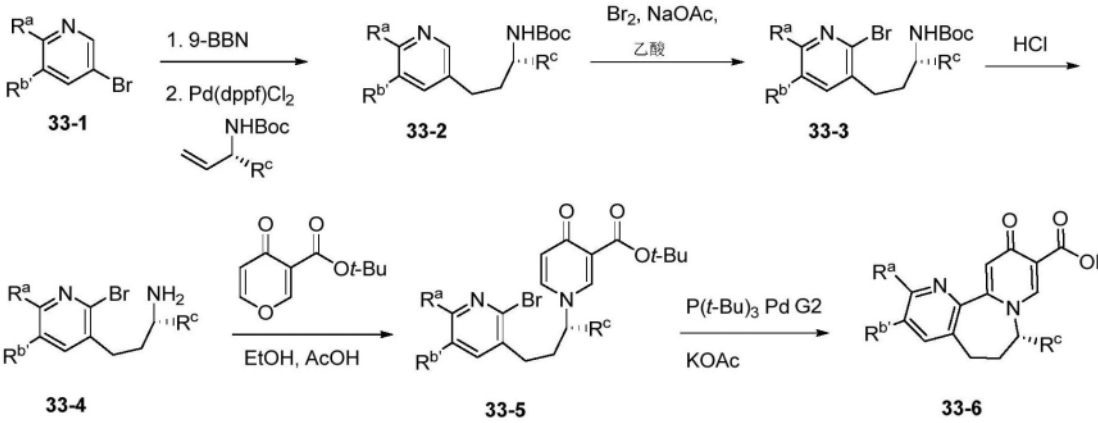
[0396] 方案XXXI.

[0397] 本发明的化合物可以,例如,根据方案XXXII中概述的示例性合成方法进行制备:



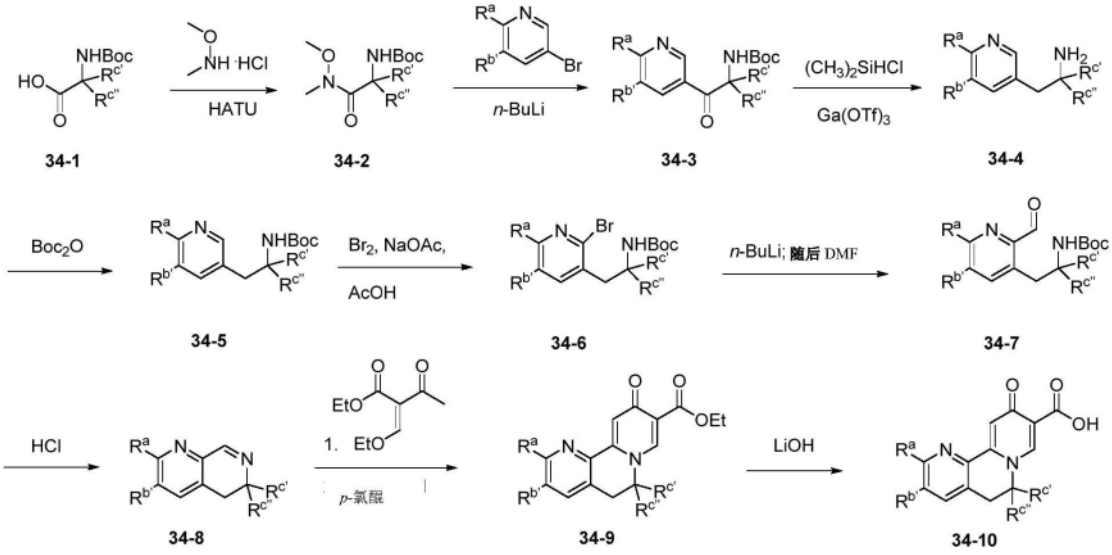
[0398] 方案XXXII.

[0399] 本发明的化合物可以,例如,根据方案XXXIII中概述的示例性合成方法进行制备:



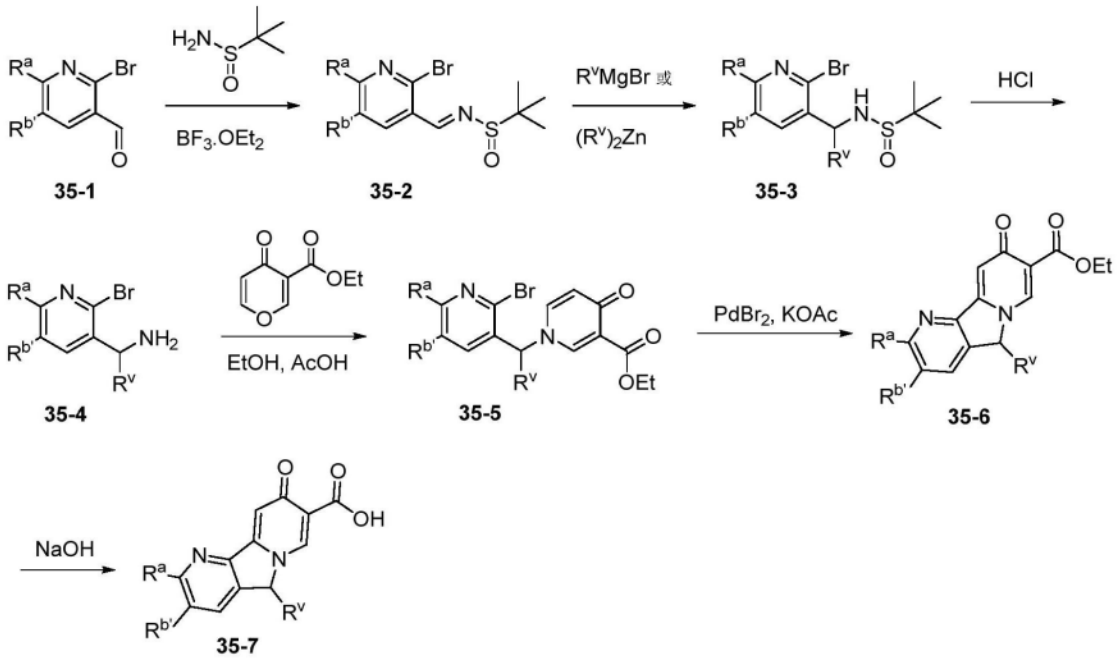
[0400] 方案XXXIII.

[0401] 本发明的化合物可以,例如,根据方案XXXIV中概述的示例性合成方法进行制备:



[0402] 方案XXXIV.

[0403] 本发明的化合物可以,例如,根据方案XXXV中概述的示例性合成方法进行制备:

[0404] 

[0405] 方案XXXV.

[0406] 方法

[0407] 本发明提供治疗或预防受试者中的肝炎病毒感染的方法。在某些实施方式中，感染包括乙型肝炎病毒(HBV)感染。在其它实施方式中，方法包括向对其有需要的受试者给予治疗有效量的本发明的至少一种化合物。在另一实施方式中，本发明的化合物是给予受试者的唯一抗病毒剂。在另一实施方式中，至少一种化合物以药学上可接受的组合物的形式被给予至受试者。在另一实施方式中，受试者被进一步给予可用于治疗肝炎病毒感染的至少一种额外剂。在另一实施方式中，至少一种额外剂包括选自反转录酶抑制剂;衣壳抑制剂;cccDNA形成抑制剂;sAg分泌抑制剂;靶向乙型肝炎基因组的寡聚核苷酸;和免疫刺激剂中的至少一种。在另一实施方式中，受试者被共同给予至少一种化合物和至少一种额外剂。在另一实施方式中，至少一种化合物和至少一种额外剂被共同配制。

[0408] 本发明进一步提供直接或间接抑制和/或降低受试者中的HBV表面抗原(HBsAg)分泌的方法。本发明进一步提供降低或最小化HBV-感染受试者中选自HBsAg、HBeAg、乙型肝炎核心蛋白、和pg RNA的至少一种的水平的方法。在某些实施方式中，方法包括向对其有需要的受试者给予治疗有效量的本发明的至少一种化合物。在其它实施方式中，至少一种化合物以药学上可接受的组合物的形式被给予至受试者。在另一实施方式中，本发明的化合物是给予受试者的唯一抗病毒剂。在另一实施方式中，受试者被进一步给予可用于治疗HBV感染的至少一种额外剂。在另一实施方式中，至少一种额外剂包括选自反转录酶抑制剂;衣壳抑制剂;cccDNA形成抑制剂;sAg分泌抑制剂;靶向乙型肝炎基因组的寡聚核苷酸;和免疫刺激剂中的至少一种。在另一实施方式中，受试者被共同给予至少一种化合物和至少一种额外剂。在另一实施方式中，至少一种化合物和至少一种额外剂被共同配制。

[0409] 在某些实施方式中，受试者是哺乳动物。在其它实施方式中，哺乳动物是人。

[0410] 药物组合物和制剂

[0411] 本发明提供包括本发明的至少一种化合物或其盐或溶剂合物的药物组合物，其可用于实践本发明的方法。这种药物组合物可由本发明的至少一种化合物或其盐或溶剂合物

以适合给予受试者的形式组成，或药物组合物可包括本发明的至少一种化合物或其盐或溶剂合物，和一种或多种药学上可接受的载体、一种或多种额外成分、或这些的某种组合。本发明的至少一种化合物可以生理上可接受的盐的形式(如与本领域熟知的生理上可接受的阳离子或阴离子组合)存在于药物组合物中。

[0412] 在某些实施方式中，可用于实践本发明的方法的药物组合物可被给予以递送1ng/kg/天和100mg/kg/天之间的剂量。在其它实施方式中，可用于实践本发明的药物组合物可被给予以递送1ng/kg/天和1,000mg/kg/天之间的剂量。

[0413] 本发明药物组合物中的活性成分、药学上可接受的载体和任何额外成分的相对量将变化——取决于所治疗的受试者的特性、大小和病况，以及还取决于给予组合物的途径。举例来说，组合物可包含0.1％至100％(w/w)之间的活性成分。

[0414] 可用于本发明方法的药物组合物可被适合地开发用于鼻、吸入、口服、直肠、阴道、胸膜、腹膜、肠胃外、局部、经皮、肺部、鼻内、口腔、眼部、硬膜外、鞘内、静脉内或其它给予途径。可用于本发明方法的组合物可被直接给予至哺乳动物或鸟类的脑、脑干或中枢神经系统的任何其它部分。其它考虑的制剂包括投射的纳米颗粒、微球、脂质体制剂、涂覆颗粒、聚合物缀合物、含有活性成分的再密封红血球(resealed erythrocytes)和基于免疫学的制剂。

[0415] 在某些实施方式中，本发明的组合物是药物基质的一部分，其允许操控不溶性物质以及改善其生物利用度、开发控释或缓释产物、以及产生匀质组合物。举例来说，可以使用热熔挤出、固体溶液、固体分散体、尺寸减小技术、分子复合物(例如环糊精等)、微粒和颗粒以及制剂涂覆工艺来制备药物基质。无定形或结晶相可用于这种工艺中。

[0416] 给予途径(一种或多种)对于技术人员来说是显而易见的，并且将取决于多种因素，包括所治疗疾病的类型和严重程度、所治疗的兽患或人患的类型和年龄等。

[0417] 本文所述药物组合物的制剂可以通过药理学和药学领域已知或以后开发的任何方法制备。通常，这种制备(preparatory)方法包括以下步骤：使活性成分与载体或一种或多种其它辅助成分结合，然后，如果必要或需要，将产品成形或包装成所需的单剂量或多剂量单元。

[0418] 如本文所用，“单位剂量”是包含预定量活性成分的药物组合物的离散量(discrete amount)。活性成分的量通常等于将给予受试者的活性成分的剂量或这种剂量的方便部分(convenient fraction)，例如这种剂量的一半或三分之一。单位剂型可以是单日剂量或多日剂量中的一种(例如，每天约1至4次或更多次)。当使用多日剂量时，对于每个剂量，单位剂量形式可以相同或不同。

[0419] 尽管本文提供的药物组合物的描述主要涉及适合于对人类进行伦理给予的药物组合物，但本领域技术人员将理解，这种组合物通常适合给予各种动物。适合于对人给予的药物组合物的改良以使组合物适于给予各种动物是很好理解的，并且普通技术的兽医药理学家可以仅通过普通的(如果有的话)实验来设计和进行这种改良。考虑给予本发明药物组合物的受试者包括，但不限于，人和其它灵长类动物、哺乳动物，包括商业上相关的哺乳动物，如牛、猪、马、绵羊、猫和狗。

[0420] 在某些实施方式中，使用一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体配制本发明的组合物。在某些实施方式中，本发明的药物组合物包含治疗有效量的至少一种本发明的化

合物和药学上可接受的载体。可用的药学上可接受的载体包括，但不限于，甘油、水、盐水、乙醇、重组人白蛋白(例如，RECOMBUMIN@)、溶解的明胶(例如GELOFUSINE@)和其它药学上可接受的盐溶液如磷酸盐和有机酸盐。Remington's Pharmaceutical Sciences(1991,Mack Publication Co.,New Jersey)中描述了这些和其它药学上可接受的载体的实例。

[0421] 载体可以是溶剂或分散介质，其包含例如水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、重组人白蛋白、溶解的明胶、其合适的混合物、和植物油。例如，通过使用诸如卵磷脂的涂层、通过在分散的情况下保持所需的粒度和通过使用表面活性剂，可以保持适当的流动性。可以通过各种抗细菌剂和抗真菌剂，例如对羟基苯甲酸酯(parabens)、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、乙基汞硫代水杨酸钠(thimerosal)等来实现对微生物作用的预防。在许多情况下，组合物中包括等渗剂，例如糖、氯化钠或多元醇如甘露醇和山梨糖醇。通过在组合物中包括延迟吸收的剂，例如单硬脂酸铝或明胶，可以实现可注射组合物的延长吸收。

[0422] 制剂可以与常规赋形剂混合使用，所述赋形剂即适用于口服、肠胃外、鼻腔、吸入、静脉内、皮下、经肠道(transdermal enteral)或本领域已知的任何其它合适给予方式的药学上可接受的有机或无机载体物质。药物制剂可以被灭菌，并且如果需要，可以与助剂(auxiliary agents)(例如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压缓冲剂的盐、着色剂、调味剂和/或赋予香味的物质等)混合。它们还可以根据需要与其它活性剂(例如其它镇痛剂、抗焦虑剂或催眠剂)组合。如本文所用，“额外成分”包括，但不限于，可以用作药物载体的一种或多种成分。

[0423] 本发明的组合物可包含占组合物总重量约0.005％至2.0％的防腐剂。防腐剂用于在暴露于环境中的污染物的情况下防止变质。根据本发明有用的防腐剂的实例包括但不限于选自苄醇、山梨酸、对羟基苯甲酸酯、咪唑脲(imidurea)及其组合的那些。一种这样的防腐剂是约0.5％至2.0％苄醇和0.05％至0.5％山梨酸的组合。

[0424] 组合物可包括抗氧化剂和螯合剂，其抑制化合物的降解。一些化合物的抗氧化剂是BHT、BHA、α-生育酚和抗坏血酸，其在约0.01％至0.3％的示例性范围内，或BHT在0.03％至0.1％的范围内——按重量计占组合物的总重量。螯合剂可以以按重量计占组合物总重量的0.01％至0.5％的量存在。示例性螯合剂包括乙二胺四乙酸盐(例如依地酸二钠)和柠檬酸，其重量范围为约0.01％至0.20％，或范围为0.02％至0.10％——按重量计占组合物的总重量。螯合剂可用于螯合组合物中的金属离子，所述金属离子可能对制剂的保存期限有害。虽然BHT和依地酸二钠分别是一些化合物的示例性抗氧化剂和螯合剂，但是如本领域技术人员所知，其它合适的和等同的抗氧化剂和螯合剂可以因此进行取代。

[0425] 可以使用常规方法制备液体悬浮液，以实现活性成分在水性或油性媒介物(载体，vehicle)中的悬浮。水性媒介物包括例如水和等渗盐水。油性媒介物包括例如杏仁油、油性酯、乙醇、植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油、分馏植物油和矿物油如液体石蜡。液体悬浮液可进一步包含一种或多种额外成分，包括但不限于悬浮剂、分散或润湿剂、乳化剂、缓和剂、防腐剂、缓冲剂、盐、调味剂、着色剂和甜味剂。油性悬浮液可进一步包含增稠剂。已知的悬浮剂包括但不限于山梨糖醇糖浆、氢化食用脂肪、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍树胶、阿拉伯树胶和纤维素衍生物如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素。已知的分散或润湿剂包括但不限于天然存在的磷脂如卵磷脂、烯化氧与脂肪酸、与长链

脂族醇、与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯、或与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如,分别为聚氧乙烯硬脂酸酯、十七烷乙烯氧基鲸蜡醇(heptadecaethyleneoxycetanol)、聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯和聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯)。已知的乳化剂包括但不限于卵磷脂、阿拉伯胶和离子或非离子表面活性剂。已知的防腐剂包括但不限于对羟基苯甲酸甲酯、乙酯或正丙酯、抗坏血酸和山梨酸。已知的甜味剂包括例如甘油、丙二醇、山梨糖醇、蔗糖和糖精。

[0426] 活性成分在水性或油性溶剂中的液体溶液可以以与液体悬浮液基本相同的方式制备,主要区别在于活性成分被溶解而不是悬浮在溶剂中。如本文所用,“油性”液体是包含含碳液体分子并且表现出比水更低极性的液体。本发明药物组合物的液体溶液可包含关于液体悬浮液描述的每种组分,应理解悬浮剂不一定有助于活性成分在溶剂中的溶解。水性溶剂包括例如水和等渗盐水。油性溶剂包括例如杏仁油、油性酯、乙醇、植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油、分馏植物油和矿物油如液体石蜡。

[0427] 可以使用已知的方法制备本发明药物制剂的粉末和颗粒制剂。这种制剂可以直接给予受试者,例如,用于形成片剂、填充胶囊、或通过向其中加入水性或油性媒介物制备水性或油性悬浮液或溶液。这些制剂中的每一种可进一步包含分散或润湿剂、悬浮剂、离子和非离子表面活性剂和防腐剂中的一种或多种。这些制剂中还可包含其它赋形剂,如填充剂和甜味剂、调味剂或着色剂。

[0428] 本发明的药物组合物还可以以水包油乳液或油包水乳液的形式制备、包装或销售。油性相可以是植物油如橄榄油或花生油、矿物油如液体石蜡、或这些的组合。这种组合物可进一步包含一种或多种乳化剂如天然存在的树胶(如阿拉伯树胶或黄蓍树胶)、天然存在的磷脂如大豆或卵磷脂磷脂、衍生自脂肪酸和己糖醇酐的组合的酯或偏酯如脱水山梨糖醇单油酸酯、以及这种偏酯与环氧乙烷的缩合产物如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。这些乳液还可含有其它成分,包括例如甜味剂或调味剂。

[0429] 用化学组合物浸渍或涂覆材料的方法是本领域已知的,并且包括但不限于将化学组合物沉积或粘合到表面上的方法、在材料合成期间将化学组合物并入到材料结构中的方法(即,如在生理上可降解材料的情况下)、以及将水性或油性溶液或悬浮液吸收到吸收性材料中的方法,随后进行或不进行干燥。如本领域技术人员已知的,用于混合组分的方法包括物理研磨、在固体和悬浮制剂中使用粒料(pellets)和在透皮贴剂中混合。

[0430] 给予/给药

[0431] 给予方案可能影响有效量的构成。治疗制剂可以在疾病或紊乱发作之前或之后给予患者。此外,可以每天或顺序给予若干分开剂量以及交错剂量,或者可以连续输注剂量,或者可以是快速注射(bolus injection)。此外,治疗制剂的剂量可按比例增加或减少,如治疗或预防情况的紧急情况所示。

[0432] 将本发明的组合物给予患者,如哺乳动物,如人,可以使用已知的方法,在有效治疗本文考虑的疾病或紊乱的剂量和时间段下进行。实现治疗效果所需的治疗性化合物的有效量可根据诸如所用特定化合物的活性;给予时间;化合物的排泄速率;治疗持续时间;与化合物组合使用的其它药物、化合物或材料;所治疗患者的疾病或紊乱的状态、年龄、性别、体重、病况、一般健康状况和既往病史、以及医学领域中众所周知的相似因素而变化。可以调整剂量方案以提供最佳治疗反应。例如,可以每天给予若干分开剂量,或者可以按照治疗

情况的紧急程度按比例减少剂量。本发明的治疗性化合物的有效剂量范围的非限制性实例是每天约0.01mg/kg至100mg/kg体重。本领域普通技术人员将能够研究相关因素并在不进行过度实验的情况下确定治疗化合物的有效量。

[0433] 化合物可以每天数次频繁地给予动物，或者其可以较不频繁地给予，如一天一次、一周一次、每两周一次、一月一次或甚至更不频繁，如每若干月一次甚至一年一次或更少。理解，在非限制性实例中，每天给药的化合物的量可以每天、每隔一天、每2天、每3天、每4天或每5天地给予。例如，在每隔一天给予的情况下，可以在星期一开始5mg每天剂量，其中在星期三给予第一个随后的5mg每天剂量，在星期五给予第二个随后5mg每天剂量，以此类推。剂量的频率对于技术人员来说是显而易见的，并且取决于许多因素，如但不限于所治疗疾病的类型和严重程度，以及动物的类型和年龄。

[0434] 可以改变本发明药物组合物中活性成分的实际剂量水平，以便获得有效实现针对特定患者、组合物和给予方式的所需治疗反应的活性成分的量，而不是对患者有毒。

[0435] 具有本领域普通技能的医生，例如医师或兽医，可以容易地确定和开出所需药物组合物的有效量的处方。例如，医师或兽医可以以低于实现所期望的治疗效果所需的水平开始药物组合物中使用的本发明化合物的剂量，并逐渐增加剂量直至达到所期望的效果。

[0436] 在特定的实施方式中，特别有利的是以剂量单位形式配制化合物以便于给予和剂量的均匀性。本文所用的剂量单位形式是指适合作为待治疗患者的单位剂量的物理上离散的单位；每个单位——含有预定量的治疗性化合物，经计算以与所需药物载体联合产生所需治疗效果。本发明的剂量单位形式决定于以及直接取决于(a)治疗性化合物的独特特征和要实现的特定治疗效果，和(b)混合/配制这种用于治疗患者的疾病或紊乱的治疗性化合物的技术中固有的局限性。

[0437] 在某些实施方式中，本发明的组合物以每天一至五次或更多的范围的剂量给予患者。在其它实施方式中，本发明的组合物以一定剂量范围给予患者，所述剂量范围包括但不限于每天一次、每两天一次、每三天一次至一周一次、以及每两周一次。对于本领域技术人员来说显而易见的是，本发明的各种组合组合物的给予频率将因受试者而异，这取决于许多因素，包括但不限于年龄、待治疗的疾病或紊乱、性别、整体健康和其它因素。因此，本发明不应被解释为限于任何特定的剂量方案，并且由主治医师考虑关于患者的所有其它因素来确定给予任何患者的精确剂量和组合物。

[0438] 用于给予的本发明的化合物可在以下的范围中：约1mg至约7,500mg、约20mg至约7,000mg、约40mg至约6,500mg、约80mg至约6,000mg、约100mg至约5,500mg、约200mg至约5,000mg、约400mg至约4,000mg、约800mg至约3,000mg、约1mg至约2,500mg、约2mg至约2,000mg、约5mg至约1,000mg、约10mg至约750mg、约20mg至约600mg、约30mg至约500mg、约40mg至约400mg、约50mg至约300mg、约60mg至约250mg、约70mg至约200mg、约80mg至约150mg、和其之间任意和全部或部分增量。

[0439] 在一些实施方式中，本发明的化合物的剂量是约0.5mg和约5,000mg。在一些实施方式中，用于本文描述的组合物的本发明的化合物的剂量小于约5,000mg、或小于约4,000mg、或小于约3,000mg、或小于约2,000mg、或小于约1,000mg、或小于约800mg、或小于约600mg、或小于约500mg、或小于约200mg、或小于约50mg。类似地，在一些实施方式中，本文描述的的第二化合物的剂量小于约1,000mg、或小于约800mg、或小于约600mg、或小于约

500mg、或小于约400mg、或小于约300mg、或小于约200mg、或小于约100mg、或小于约50mg、或小于约40mg、或小于约30mg、或小于约25mg、或小于约20mg、或小于约15mg、或小于约10mg、或小于约5mg、或小于约2mg、或小于约1mg、或小于约0.5mg，和其任意和全部或部分增量。

[0440] 在某些实施方式中，本发明涉及包装的药物组合物，其包含单独或与第二药剂组合容纳治疗有效量的本发明的化合物的容器；和使用化合物治疗、预防、或减轻患者的疾病或紊乱的一种或多种症状的说明书。

[0441] 术语“容器”包括用于容纳药物组合物或用于控制稳定性或吸水性的任何容纳器(receptacle)。例如，在某些实施方式中，容器是包含药物组合物如液体(溶液和悬浮液)、半固体、冻干固体、溶液和存在于双室中的粉末或冻干制剂的包装。在其它实施方式中，容器不是包含药物组合物的包装，即容器是容纳器，如包含包装的药物组合物或未包装的药物组合物以及药物组合物的使用说明书的盒子或小瓶。此外，包装技术在本领域中是众所周知的。应当理解，药物组合物的使用说明书可以包含在包含药物组合物的包装上，因此说明书与包装产品形成增加的功能关系。然而，应该理解，说明书可以包含关于化合物执行其预期功能(例如治疗、预防或减轻患者的疾病或紊乱)的能力的信息。

[0442] 给予

[0443] 本发明任何组合物的给予途径包括吸入、口服、鼻腔、直肠、肠胃外、舌下、经皮、经粘膜(例如舌下、舌、(经)口腔、(经)尿道、阴道(例如经阴道和阴道周围)、鼻腔(内)和(经)直肠)、膀胱内、肺内、十二指肠内、胃内、鞘内、硬膜外、胸膜内、腹膜内、皮下、肌肉内、皮内、动脉内、静脉内、支气管内、吸入和局部给予。

[0444] 合适的组合物和剂型包括，例如，片剂、胶囊、囊片、丸剂、凝胶胶囊、含片、乳剂、分散剂、悬浮剂、溶液剂、糖浆、颗粒、珠粒、透皮贴剂、凝胶、粉末、丸片(pellets)、乳浆剂、锭剂、乳膏、糊剂、膏剂、洗剂、圆盘(discs)、栓剂、用于鼻腔或口服给予的液体喷雾剂、用于吸入的干粉或气溶胶化制剂、用于膀胱内给予的组合物和制剂等。应当理解，可用于本发明的制剂和组合物不限于本文所述的具体制剂和组合物。

[0445] 口服给予

[0446] 对于口服应用，特别合适的是片剂、糖衣丸、液体剂、滴剂，胶囊、囊片和软胶囊。适于口服给予的其它制剂包括但不限于粉末或颗粒制剂、水性或油性悬浮液、水性或油性溶液、糊剂、凝胶、牙膏、漱口水、涂料剂、口腔清洗剂、或乳液剂。用于口服使用的组合物可根据本领域已知的任何方法制备，并且这种组合物可含有选自惰性、无毒、通常认为安全(GRAS)的药学赋形剂中的一种或多种的剂，其适合用于制造片剂。这种赋形剂包括，例如，惰性稀释剂，如乳糖；制粒和崩解剂如玉米淀粉；粘合剂如淀粉；和润滑剂如硬脂酸镁。

[0447] 片剂可以是未包衣的，或者它们可以使用已知的方法包衣，以在受试者的胃肠道中实现延迟的崩解，从而提供活性成分的持续释放和吸收。举例来说，诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯的材料可用于包衣片剂。进一步举例来说，可以使用美国专利号4,256,108；4,160,452；和4,265,874中描述的方法包衣片剂以形成渗透控释片剂。片剂可进一步包含甜味剂、调味剂、着色剂、防腐剂或这些的一些组合，以提供药学上优雅且美味的制剂。包含活性成分的硬胶囊可以使用生理可降解的组合物如明胶制备。胶囊包含活性成分，并且可以进一步包含额外成分——包括例如惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或高岭土。

[0448] 包含活性成分的硬胶囊可以使用生理可降解的组合物如明胶进行制备。这种硬胶

囊包含活性成分，并且可以进一步包含额外成分——包括例如惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或高岭土。

[0449] 包含活性成分的软明胶胶囊可以使用生理可降解的组合物——如来自动物来源的胶原或来自羟丙甲纤维素(纤维素的改性形式)的明胶——进行制备，以及利用明胶、水和增塑剂如山梨糖醇或甘油的任选混合物进行制造。这种软胶囊包含活性成分，其可以与水或油介质如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0450] 对于口服给予，本发明的化合物可以是片剂或胶囊形式，其通过常规方法用药学上可接受的赋形剂如粘合剂;填充剂;润滑剂;崩解剂或润湿剂制备。如果需要，可以使用合适的方法和包衣材料涂覆片剂，如购自Colorcon，West Point，Pa的OPADRY@膜涂层系统(例如，OPADRY®OY型、OYC型、有机肠溶OY-P型、水性肠溶OY-A型、OY-PM型和OPADRY® White、32K18400)。理解，可以使用来自其它公司的类似类型的膜涂层或聚合产品。

[0451] 包含活性成分的片剂可以例如通过压制或模制活性成分，任选地与一种或多种额外成分一起制备。压缩片剂可以通过以下来制备：在合适的装置中压制自由流动形式(如粉末或颗粒制剂)的活性成分，其任选地与粘合剂、润滑剂、赋形剂、表面活性剂和分散剂中的一种或多种混合。模制片剂可以通过在合适的装置中模制活性成分、药学上可接受的载体和至少足以润湿混合物的液体的混合物来制备。用于制造片剂的药学上可接受的赋形剂包括但不限于惰性稀释剂、制粒和崩解剂、粘合剂和润滑剂。已知的分散剂包括但不限于马铃薯淀粉和羟基乙酸淀粉钠。已知的表面活性剂包括但不限于十二烷基硫酸钠。已知的稀释剂包括但不限于碳酸钙、碳酸钠、乳糖、微晶纤维素、磷酸钙、磷酸氢钙和磷酸钠。已知的制粒和崩解剂包括但不限于玉米淀粉和海藻酸。已知的粘合剂包括但不限于明胶、阿拉伯胶、预糊化的玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮和羟丙基甲基纤维素。已知的润滑剂包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸、二氧化硅和滑石。

[0452] 制粒技术在制药领域中是众所周知的，用于改性活性成分的起始粉末或其它颗粒材料。粉末通常与粘合剂材料混合成较大的永久自由流动的附聚物或颗粒，称为“造粒”。例如，使用溶剂的“湿”造粒方法的特征通常在于粉末与粘合剂材料结合，并且在导致形成湿颗粒状物的条件下用水或有机溶剂润湿，其中溶剂必须随后被蒸发。

[0453] 熔融造粒通常在于使用在室温下为固体或半固体的材料(即，具有相对低的软化或熔点范围)以促进粉末或其它材料的造粒——基本上在不加入水或其它液体溶剂的情况下。当加热至熔点范围内的温度时，低熔固体液化以充当粘合剂或造粒介质。液化的固体在与其接触的粉末材料的表面上扩散自身，并且在冷却时形成固体颗粒状物，其中初始材料被结合在一起。然后可将所得熔融制粒提供给压片机或被包封以制备口服剂型。熔融制粒通过形成固体分散体或固体溶液(solid solution)来改善活性物质(即，药物)的溶解速率和生物利用度。

[0454] 美国专利号5,169,645公开了具有改进的流动性能的可直接压制的含蜡颗粒。当蜡以熔融形式与某些流动改进加入剂混合，然后冷却并造粒混合物时，得到颗粒。在某些实施方式中，只有蜡本身在蜡(一种或多种)和加入剂(一种或多种)的熔融组合中熔化，以及在其它情况下，蜡(一种或多种)和加入剂(一种或多种)都将熔化。

[0455] 本发明还包括多层片剂，其包含提供可用于本发明方法中的一种或多种化合物的延迟释放的层，和提供可用于本发明方法中的一种或多种化合物的立即释放的另一层。使

用蜡/pH敏感性聚合物混合物，可以获得胃不溶性组合物，其中活性成分被包埋，确保其延迟释放。

[0456] 用于口服给予的液体制剂可以是溶液、糖浆或悬浮液的形式。液体制剂可以通过常规方法用药学上可接受的加入剂制备，所述加入剂如悬浮剂(例如，山梨糖醇糖浆、甲基纤维素或氢化食用脂肪)；乳化剂(例如，卵磷脂或阿拉伯胶)；非水性媒介物(例如，杏仁油、油性酯或乙醇)；和防腐剂(例如，对羟基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸)。适于口服给予的本发明药物组合物的液体制剂可以以液体形式或以干燥产品的形式制备、包装和销售，所述干燥产品旨在于使用前用水或其它合适的媒介物重构。

[0457] 肠胃外给予

[0458] 如本文所用，药物组合物的“肠胃外给予”包括任何给予途径，其特征在于受试者组织的物理破坏和通过组织中的破口给予药物组合物。因此，肠胃外给予包括但不限于通过注射组合物给予药物组合物，通过手术切口应用组合物，通过组织穿透性非手术伤口应用组合物等。特别地，考虑肠胃外给予包括但不限于皮下、静脉内、腹膜内、肌肉内、胸骨内注射和肾透析输注技术。

[0459] 适于胃肠外给予的药物组合物的制剂包含与药学上可接受的载体(如无菌水或无菌等渗盐水)组合的活性成分。这种制剂可以以适于快速给予或连续给予的形式制备、包装或销售。可以以单位剂量形式(如在安瓿或含有防腐剂的多剂量容器中)制备、包装或销售可注射制剂。还可以在诸如患者自控镇痛(patient-controlled analgesia,PCA)装置的装置中制备、包装或销售可注射制剂。用于肠胃外给予的制剂包括但不限于悬浮液、溶液、油性或水性媒介物中的乳液、糊剂和可植入的缓释或可生物降解的制剂。这种制剂可进一步包含一种或多种额外成分，包括但不限于悬浮剂、稳定剂或分散剂。在用于肠胃外给予的制剂的一个实施方式中，活性成分以干燥(即，粉末或颗粒)形式提供，用于在肠胃外给予重构组合物之前用合适的媒介物(例如，无菌无热原水)重构。

[0460] 药物组合物可以以无菌可注射水性或油性悬浮液或溶液的形式制备、包装或出售。此悬浮液或溶液可根据已知技术配制，并且除活性成分外，还可包含额外成分，如本文所述的分散剂、润湿剂或悬浮剂。例如，这种无菌可注射制剂可以使用无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂(如水或1,3-丁二醇)制备。其它可接受的稀释剂和溶剂包括但不限于林格氏溶液、等渗氯化钠溶液和固定油如合成的甘油单酯或甘油二酯。其它可用的可肠胃外给予的制剂包括在重组人白蛋白、流化明胶、脂质体制剂中或作为可生物降解的聚合物系统的组分含有微晶形式的活性成分的制剂。用于持续释放或植入的组合物可包含药学上可接受的聚合或疏水材料如乳液、离子交换树脂、微溶聚合物或微溶盐。

[0461] 局部给予

[0462] 局部给予药物的障碍是表皮的角质层。角质层是由蛋白质、胆固醇、鞘脂、游离脂肪酸和各种其它脂质组成的高度抗性层(resistant layer)，并且包括角质化细胞和活细胞。限制化合物穿过角质层的渗透速率(通量)的因素之一是可以加载或施加到皮肤表面上的活性物质的量。每单位面积皮肤施加的活性物质的量越多，皮肤表面和皮肤下层之间的浓度梯度越大，进而活性物质通过皮肤的扩散力越大。因此，含有较高浓度活性物质的制剂更可能导致活性物质穿透皮肤，并且比浓度较低的制剂(所有其它的东西相同)更多地且以更加一致的速率穿透皮肤。

[0463] 适于局部给予的制剂包括但不限于液体或半液体制剂如搽剂、洗剂，水包油或油包水乳剂如霜剂、软膏或糊剂，以及溶液或悬浮液。可局部给予制剂可以例如包含约1％至约10％(w/w)活性成分，尽管活性成分的浓度可以与活性成分在溶剂中的溶解度极限一样高。用于局部给予的制剂还可包含本文所述的一种或多种额外成分。

[0464] 可以使用渗透增强剂。这些材料增加了药物穿透皮肤的速度。本领域的典型增强剂包括乙醇、甘油单月桂酸酯、PGML(聚乙二醇单月桂酸酯)、二甲基亚砜等。其它增强剂包括油酸、油醇、乙氧基二甘醇、月桂氮酮(laurocapram)、链烷羧酸(alkane羧酸)、二甲基亚砜、极性脂质或N-甲基-2-吡咯烷酮。

[0465] 用于局部递送本发明的一些组合物的一种可接受的媒介物可含有脂质体。脂质体的组成及其用途是本领域已知的(即，美国专利号6,323,219)。

[0466] 在可选实施方式中，局部活性药物组合物可任选地与其它成分组合，所述其它成分如佐剂、抗氧化剂、螯合剂、表面活性剂、发泡剂、润湿剂、乳化剂、增粘剂、缓冲剂、防腐剂等。在其它实施方式中，渗透或穿透增强剂包括在组合物中，并且相对于缺乏渗透增强剂的组合物，有效改善活性成分经皮穿透至角质层中并穿过角质层。各种渗透增强剂——包括油酸、油醇、乙氧基二甘醇、月桂氮酮、链烷羧酸、二甲基亚砜、极性脂质或N-甲基-2-吡咯烷酮——是本领域技术人员已知的。另一方面，该组合物可进一步包含水溶助长剂，其作用是增加角质层结构的紊乱，因此允许增加穿过角质层的转运。各种水溶助长剂如异丙醇、丙二醇或二甲苯磺酸钠是本领域技术人员已知的。

[0467] 局部活性药物组合物应以有效影响所需变化的量给予。如本文所用，“有效量(amount effective)”是指足以覆盖需要改变的皮肤表面区域的量。活性化合物的存在量应为组合物按重量体积计约0.0001％至约15％。例如，它应以组合物的约0.0005％至约5％的量存在；例如，它应以组合物的约0.001％至约1％的量存在。这种化合物可以是合成或天然衍生的。

[0468] 口腔给予

[0469] 本发明的药物组合物可以以适于口腔给予的制剂制备、包装或销售。这种制剂可以是例如使用常规方法制备的片剂或锭剂形式，并且可以含有例如0.1至20％(w/w)的活性成分，其余包含可口服溶解或可降解的组合物，以及任选地，本文所述的一种或多种额外成分。可选地，适于口腔给予的制剂可包含含有活性成分的粉末或气溶胶化或雾化溶液或悬浮液。当分散时，这种粉末的、气溶胶化的或气溶胶化的制剂可具有约0.1至约200纳米的平均颗粒或液滴尺寸，并且可进一步包含本文所述的一种或多种额外成分。本文所述制剂的实例并非详尽无遗，并且理解，本发明包括对本文未描述但本领域技术人员已知的这些和其它制剂的其它改进。

[0470] 直肠给予

[0471] 本发明的药物组合物可以以适于直肠给予的制剂制备、包装或销售。这种组合物可以是例如栓剂、保留灌肠制剂和直肠或结肠冲洗液的形式。

[0472] 栓剂制剂可以通过将活性成分与非刺激性药学上可接受的赋形剂组合制备，所述赋形剂在普通室温(即，约20℃)下是固体并且在受试者的直肠温度(即，在健康的人类中约37℃)下是液体。合适的药学上可接受的赋形剂包括但不限于可可脂、聚乙二醇和各种甘油酯。栓剂制剂可进一步包含各种额外成分，包括但不限于抗氧化剂和防腐剂。

[0473] 可以通过将活性成分与药学上可接受的液体载体组合来制备用于直肠或结肠冲洗的保留灌肠制剂或溶液。如本领域众所周知的，灌肠制剂可以使用适合于受试者的直肠解剖结构的递送装置来给予，并且可以包装在其内。灌肠制剂可进一步包含各种额外成分，包括但不限于抗氧化剂和防腐剂。

[0474] 额外给与形式

[0475] 本发明的额外剂型包括描述于美国专利号6,340,475、6,488,962、6,451,808、5,972,389、5,582,837、和5,007,790中的剂型。本发明的额外剂型还包括描述于美国专利申请号20030147952、20030104062、20030104053、20030044466、20030039688、和20020051820中的剂型。本发明的额外剂型还包括描述于PCT申请号WO 03/35041、WO 03/35040、WO03/35029、WO 03/35177、WO 03/35039、WO 02/96404、WO 02/32416、WO 01/97783、WO 01/56544、WO 01/32217、WO 98/55107、WO 98/11879、WO 97/47285、WO 93/18755、和WO 90/11757中的剂型。

[0476] 控释制剂和药物递送系统:

[0477] 在某些实施方式中，本发明的组合物和/或制剂可以是，但不限于，短期的、快速失效的(rapid-offset)、以及受控的例如持续释放、延迟释放和脉冲释放制剂。

[0478] 术语持续释放以其常规意义使用，是指在延长的时间段内提供药物逐渐释放的药物制剂，并且尽管不是必需的，但可以导致在延长的时间段内药物的血液水平基本恒定。该时间段可以长达一个月或更长时间，并且应该是比以快速形式给予相同量的剂更长的释放。

[0479] 对于持续释放，化合物可以用为化合物提供持续释放性质的合适聚合物或疏水材料配制。因此，用于本发明方法的化合物可以以微粒的形式给予，例如通过注射或通过植入以晶片或圆盘的形式给予。

[0480] 在本发明的某些实施方式中，使用持续释放制剂将可用于本发明中的化合物单独或与另一种药剂组合给予受试者。

[0481] 术语延迟释放在本文中以其常规意义使用，是指这样的药物制剂——其在药物给予后一定延迟后提供药物的初始释放，并且尽管不是必需的，但可包括从约10分钟上至约12个小时的延迟。

[0482] 术语脉冲释放在本文中以其常规意义使用，是指这样的药物制剂——其以在药物给予后产生药物的脉冲血浆曲线的方式提供药物释放。

[0483] 术语立即释放以其常规意义使用，是指在药物给予后立即提供药物释放的药物制剂。

[0484] 如本文所用，短期是指药物给予后上至并包括约8小时、约7小时、约6小时、约5小时、约4小时、约3小时、约2小时、约1小时、约40分钟、约20分钟、或约10分钟及其任意或全部或部分增量的任何时间段。

[0485] 如本文所用，快速失效是指药物给予后上至并包括约8小时、约7小时、约6小时、约5小时、约4小时、约3小时、约2小时、约1小时、约40分钟、约20分钟、或约10分钟以及其任意和全部或部分增量的任何时间段。

[0486] 本领域技术人员将认识到或者能够使用不超过常规的实验确定本文所述的具体程序、实施方式、权利要求和实施例的许多等同物。这些等同物被认为是在本发明的范围

内，并且由所附权利要求涵盖。例如，应该理解，反应条件的改变——包括但不限于反应时间、反应尺寸/体积、和实验试剂，如溶剂、催化剂、压力、大气条件，例如氮气氛、和还原/氧化剂，具有本领域公认的替代方案并且仅使用常规实验——都在本申请的范围内。

[0487] 应当理解，无论在在本文何处提供值和范围，范围形式的描述仅仅是为了方便和简洁，并且不应该被解释为对本发明范围的不灵活限制。因此，这些值和范围所涵盖的所有值和范围都包含在本发明的范围内。此外，本申请还考虑了落入这些范围内的所有值，以及一系列值的上限或下限。应该认为范围的描述具体公开了所有可能的子范围以及该范围内的各个数值，并且在适当时，范围内的数值的部分整数。例如，应当认为对诸如1至6的范围的描述具有特别公开的子范围，如1至3、1至4、1至5、2至4、2至6、3至6等，以及该范围内的个别数字，例如1、2、2.7、3、4、5、5.3和6。无论范围的广度如何，这都适用。

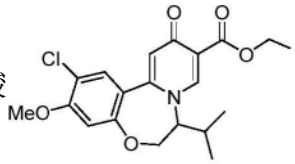
[0488] 以下实施例进一步说明了本发明的方面。然而，它们决不是对本文所述的本发明的教导或公开内容的限制。

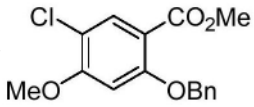
[0489] 实施例

[0490] 现在参考以下实施例描述本发明。提供这些实施例仅用于说明的目的，并且本发明不限于这些实施例，而是包括由于本文提供的教导而显而易见的所有变化。

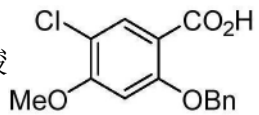
[0491] 材料和方法

[0492] 以下程序可用于制备和/或测试本发明的示例性化合物。对于本文公开的绝对立体化学的那些化合物，手性的分配基于化合物的X射线晶体学表征，或将对映异构和/或非对映异构纯手性中间体用于化合物合成。

[0493] 实施例1:2-氯基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸 

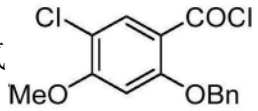
[0494] 2-(苄基氧基)-5-氯基-4-甲氧基苯甲酸甲酯 

[0495] 将5-氯基-2-羟基-4-甲氧基苯甲酸甲酯(10.83g,50mmol,根据美国专利申请公开US20100168080制备)，苄基溴(9.4mL,55mmol)和碳酸钾(13.8g,100mmol)在DMF(100ml)中的混合物在室温搅拌过夜。将体系过滤，并且在真空下除去溶剂。将残余物溶解于二氯甲烷(200mL)，用水洗涤并经硫酸钠干燥，以及除去溶剂从而得到2-(苄基氧基)-5-氯基-4-甲氧基苯甲酸甲酯，为白色固体，其在不进一步纯化的情况下使用(13.8g,90％产率,m/z:307[M+H]$^+$观察值(observed))。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ7.82(d,J＝2.5Hz,1H),7.56-7.35(m,5H),7.10(d,J＝2.5Hz,1H),5.25(s,2H),3.91(s,3H)和3.82(s,3H)。

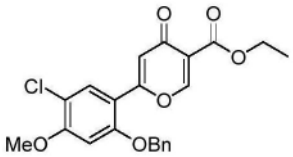
[0496] 2-(苄基氧基)-5-氯基-4-甲氧基苯甲酸 

[0497] 向2-(苄基氧基)-5-氯基-4-甲氧基苯甲酸甲酯(12.28g,40mmol)在二噁烷(250mL)中的溶液，加入LiOH水溶液(40mL,2M溶液)并室温搅拌过夜。在真空下除去溶剂，和内容物用1N HCl水溶液(90mL)酸化。过滤沉淀物，用水(100mL)洗涤并风干，得到2-(苄基氧

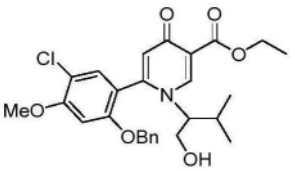
基)-5-氯基-4-甲氧基苯甲酸,为白色固体,其在不进一步纯化的情况下使用(11.6g,98%产率,m/z:293[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ12.60(bs,1H),7.70(s,1H),7.48-7.30(m,5H),6.95(s,1H),5.20(s,2H)和3.85(s,3H)。

[0498] 2-(苄基氧基)-5-氯基-4-甲氧基苯甲酰基氯 

[0499] 将2-(苄基氧基)-5-氯基-4-甲氧基苯甲酸(5.84g,20mmol)和亚硫酰氯(15mL)的混合物在80℃搅拌4h。将反应混合物在真空下浓缩,和粗产物与甲苯(2x 20mL)经历共沸蒸馏以及随后在高真空下干燥2h,以产生2-(苄基氧基)-5-氯基-4-甲氧基苯甲酰基氯,其在不进一步纯化的情况下使用(5.85g,定量)。

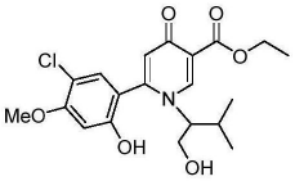
[0500] 2-(2-(苄基氧基)-5-氯基-4-甲氧基苯基)-4H-吡喃-4-酮 

[0501] 在氩气下,在-78℃(干冰/丙酮浴)下,向LiHMDS(36ml,34mL,1.06M,THF)在无水THF(50mL)中的溶液,在10min内逐滴加入(Z)-2-((二甲基氨基)亚甲基)-3-氧基丁酸乙酯(2.78g,15mmol)和2-(苄基氧基)-5-氯基-4-甲氧基苯甲酰基氯(4.67g,15mmol)在50mL无水THF中的溶液。移除干冰/丙酮浴并且在30min时间段内将溶液温热至室温。乙醚(100mL)被加入至反应混合物,随后加入3N HCl水溶液(60mL,180mmol)并搅拌内容物过夜。在20℃以下在真空下除去有机溶剂并内容物用饱和碳酸氢盐水溶液处理直到水层达到碱性pH,和剧烈搅拌体系10min。过滤沉淀物,用水洗涤,溶解于二氯甲烷,经硫酸钠干燥和浓缩,得到深橙色残余物(6.5g)。通过正相SiO_2层析法(10%至100%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到作为橙色固体的2-(2-(苄基氧基)-5-氯基-4-甲氧基苯基)-4H-吡喃-4-酮,其经甲醇(30mL)结晶后,得到2-(2-(苄基氧基)-5-氯基-4-甲氧基苯基)-4H-吡喃-4-酮,为白色固体(2.49g,40%产率,m/z:415[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.54(s,1H),7.74(s,1H),7.45-7.32(m,5H),7.20(s,1H),6.57(s,1H),5.25(s,2H),4.37(q,J=2.4Hz,2H),3.85(s,3H)和1.30(t,J=2.4Hz,3H)。

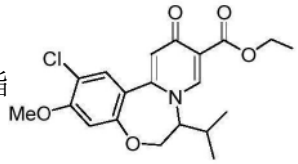
[0502] 6-(2-(苄基氧基)-5-氯基-4-甲氧基苯基)-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯 

[0503] 向2-(2-(苄基氧基)-5-氯基-4-甲氧基苯基)-4H-吡喃-4-酮(208mg,0.5mmol)在AcOH/EtOH(10mL,2:3ratio)中的混合物,加入D,L-缬氨醇(valinol)(76mg,0.75mmol)和将内容物回流4h。将反应混合物在真空下浓缩,和通过正相SiO_2层析法(0%至10%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到6-(2-(苄基氧基)-5-氯基-4-甲氧基苯基)-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯作为橙色固体,其经甲醇(30mL)结晶后收集,得到6-(2-(苄基氧基)-5-氯基-4-甲氧基苯基)-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯作为白色泡沫物(125mg,50%产率,m/z:500[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ8.36(s,1H),7.63(s,1H),7.40-7.28(m,5H),7.15(d,J=3.0Hz,1H),

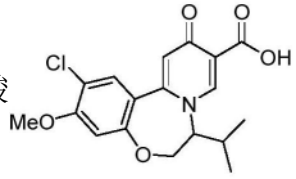
6.10(d,J＝3.0Hz,1H),5.20(bs,2H),4.25(q,J＝2.0Hz,2H),3.95(s,3H),3.80-3.85(m,1H),3.60-3.45(m,2H),2.45-2.20(m,1H),1.30(t,J＝2.0Hz,3H),0.95-0.92(dd,J＝2.2&1.0Hz,3H)和0.75-0.67(dd,J＝6.0&2.2Hz,3H)。

[0504] 6-(5-氯基-2-羟基-4-甲氧基苯基)-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯 

[0505] 6-(2-(苄基氧基)-5-氯基-4-甲氧基苯基)-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯(100mg,0.20mmol)和10％Pd/C(50mg)在乙醇(10mL)中的混合物利用Parr-shaker设备在2psi下氢化5min。反应混合物通过硅藻土进行过滤,在真空下浓缩,得到6-(5-氯基-2-羟基-4-甲氧基苯基)-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯,其在不进一步纯化的情况下使用(82mg,99％产率,m/z:410$[M+H]^+$观察值)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ8.24(s,1H),7.20(s,1H),6.64(s,1H),6.04(s,1H),4.20(q,J＝2.4Hz,2H),3.93-3.86(m,1H),3.79(s,3H),3.60-3.45(m,2H),1.23(t,J＝2.4Hz,3H),0.85-0.81(m,1H),0.59(s,3H)和0.52(s,3H)。

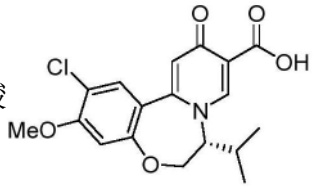
[0506] 2-氯基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯 

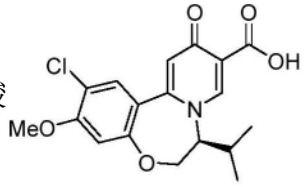
[0507] 在0℃下,向6-(5-氯基-2-羟基-4-甲氧基苯基)-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯(60mg,0.15mmol)和Ph_3P(78mg,0.3mmol)和三乙胺(0.2mL)在无水二氯甲烷(20mL)中的混合物,逐滴加入DIAD(60uL,0.3mmol)和在氩气下在室温下搅拌内容物6h。额外的P Ph_3(78mg)和DIAD(60uL,0.3mmol)被加入并再搅拌16h。将反应混合物在真空下浓缩,和通过正相SiO_2层析法(0％至10％MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到2-氯基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯(27mg,50％产率,m/z:392$[M+H]^+$观察值)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ8.14(s,1H),7.50(s,1H),6.67(s,1H),6.59(s,1H),4.70-4.50(m,2H),4.43-4.35(q,J＝2.4Hz,2H),3.93(s,3H),3.75-3.66(m,1H),2.10-1.98(m,1H),1.40(t,J＝2.4Hz,3H),1.65(d,J＝2.2Hz,3H)和0.88(d,J＝2.2Hz,3H)。

[0508] 实施例2:2-氯基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸 

[0509] 向2-氯基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯(16mg,0.04mmol)在二噁烷(3mL)中的混合物,加入LiOH水溶液(7mg in 0.2mL,0.4mmol)并室温搅拌过夜。将反应混合物在真空下浓缩,和将残余

物溶解于水(2mL),冷却至10℃,经1N HCl水溶液酸化至pH 2-3。过滤沉淀物和用2mL的水洗涤,和真空干燥沉淀物,得到2-氯基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸,为白色固体(13mg,87%产率,m/z:364[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ8.76(s,1H),7.73(s,1H),7.00(s,1H),6.86(s,1H),4.68(brd,J=1Hz,1H),4.53(brd,J=3.5Hz,1H),3.89(s,3H),3.33(bs,1H),1.81(bs,1H),0.95(d,J=2.2Hz,3H)和0.68(d,J=2.2Hz,3H)。

[0510] 实施例3:(R)-2-氯基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸 

[0511] 实施例4:(S)-2-氯基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸 

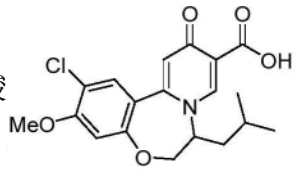
[0512] 利用40%EtOH(0.1%aq.NH_3)作为修饰剂在AD-H柱上通过SFC(超临界流体层析法)分离100mg的对映异构体混合物,得到(R)-2-氯基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸,为白色固体(较快洗脱的对映异构体,17.6mg,17%,m/z:364[M+H]$^+$观察值)和(S)-2-氯基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸,为白色固体(较慢洗脱的对映异构体,11mg,11%,m/z:364[M+H]$^+$观察值)。

[0513] 实施例3:(R)-2-氯基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸。m/z:364[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.76(s,1H),7.73(s,1H),7.00(s,1H),6.86(s,1H),4.68(brd,J=1Hz,1H),4.53(brd,J=3.5Hz,1H),3.89(s,3H),3.33(bs,1H),1.81(bs,1H),0.95(d,J=2.2Hz,3H)和0.68(d,J=2.2Hz,3H)。

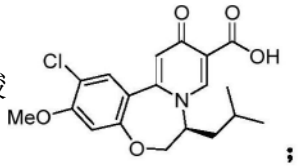
[0514] 实施例4:(S)-2-氯基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸。m/z:364[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.76(s,1H),7.73(s,1H),7.00(s,1H),6.86(s,1H),4.68(brd,J=1Hz,1H),4.53(brd,J=3.5Hz,1H),3.89(s,3H),3.33(bs,1H),1.81(bs,1H),0.95(d,J=2.2Hz,3H)和0.68(d,J=2.2Hz,3H)。

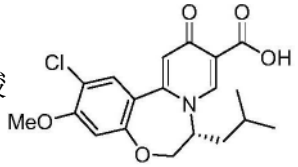
[0515] 以下实施例以与(R)-2-氯基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸和(S)-2-氯基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸类似的方式由2-(2-(苄基氧基)-5-氯基-4-甲氧基苯基)-4H-吡喃-4-酮和适合的胺进行制备。

[0516] 实施例5:2-氯基-7-异丁基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并

[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸 

[0517] m/z:378[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.74(s,1H),7.78(s,1H),6.99～6.98(m,2H),4.62(m,3H),3.93(s,3H),1.61(m,2H),1.46(m,2H),0.81(m,6H)。

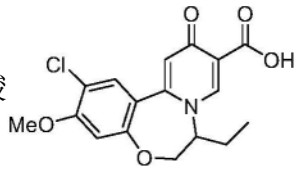
[0518] 实施例6:(S)-2-氯基-7-异丁基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸 ;

[0519] 实施例7:(R)-2-氯基-7-异丁基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸 

[0520] 利用35%EtOH(0.1%aq.NH_3)作为修饰剂在AS柱上通过SFC(超临界流体层析法)分离84mg的对映异构体混合物,得到(S)-2-氯基-7-异丁基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸,为白色固体(较快洗脱的对映异构体,42mg,50%,m/z:378[M+H]$^+$观察值)和(R)-2-氯基-7-异丁基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸,为白色固体(较慢洗脱的对映异构体,40mg,47%,m/z:378[M+H]$^+$观察值)。

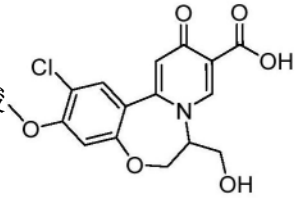
[0521] 实施例6:(S)-2-氯基-7-异丁基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸。m/z:378[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.74(s,1H),7.78(s,1H),6.99～6.98(m,2H),4.62(m,3H),3.93(s,3H),1.61(m,2H),1.46(m,1H),0.81(m,6H)。

[0522] 实施例7:(R)-2-氯基-7-异丁基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸。m/z:378[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.74(s,1H),7.78(s,1H),6.99～6.98(m,2H),4.62(m,3H),3.93(s,3H),1.61(m,2H),1.46(m,1H),0.81(m,6H)。

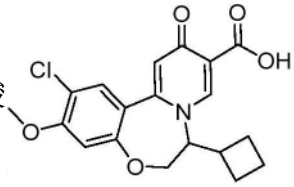
[0523] 实施例8:2-氯基-7-乙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸 

[0524] m/z:350[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.70(s,1H),7.77(s,1H),7.00(s,1H),6.99(s,1H),4.61(m,3H),3.93(s,3H),1.82(m,2H),0.87～0.83(t,J=7.2Hz,3H)。

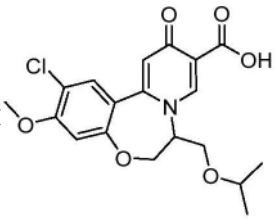
[0525] 实施例9:2-氯基-7-(羟基甲基)-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶

并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

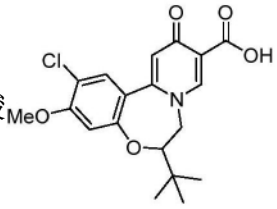
[0526] m/z:352[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ16.31(s,1H),8.94(s,1H),7.76(s,1H),7.04(s,1H),6.95(s,1H),5.47(bs,1H),4.63-4.50(m,3H),3.92(s,3H),3.87-3.84(m,2H)。

[0527] 实施例10:2-氯基-7-环丁基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

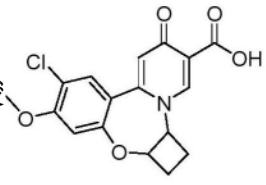
[0528] m/z:376[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):16.30(s,1H),8.50(bs,1H),7.75(s,1H),6.99(s,1H),6.95(s,1H),4.66(m,1H),4.47(t,J=12.0Hz,1H),4.44(m,1H),3.92(s,3H),2.91(m,1H),2.03(m,1H),1.87-1.78(m,3H),1.75-1.74(m,2H)。

[0529] 实施例11:2-氯基-7-(iso丙氧基甲基)-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

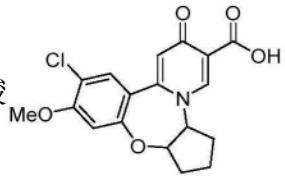
[0530] m/z:394[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ15.60(s,1H),8.92(s,1H),7.49(s,1H),6.74(s,2H),4.72-4.66(m,1H),4.47-4.41(m,2H),3.95-3.93(m,4H),3.84-3.80(m,1H),3.70-3.64(m,1H),1.27-1.25(d,J=6.0Hz,3H),1.20-1.18(d,J=6.0Hz,3H)。

[0531] 实施例12:6-(叔丁基)-2-氯基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

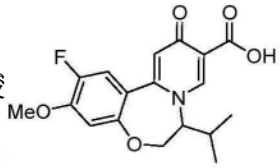
[0532] m/z:378[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR:(300MHz,DMSO-d_6):δ10.41(s,1H),8.43(s,1H),7.17(s,1H),6.53(s,1H),6.47(s,1H),6.25(m,1H),5.88(m,2H),3.66(s,3H)和0.74(s,9H)。

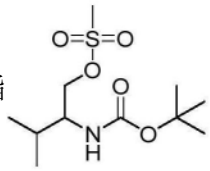
[0533] 实施例13:11-氯基-10-甲氧基-2-氧基-5a,6,7,7a-四氢-2H-苯并[f]环buta[b]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-3-羧酸

[0534] m/z:348[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.75(s 1H),7.80(s,1H),7.10(s,1H),6.93(s,1H),5.20-5.05(m,2H),3.95(s,3H),2.36-2.15(m,4H)。

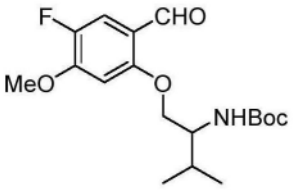
[0535] 实施例14:12-氯基-11-甲氧基-2-氧基-5a,7,8,8a-四氢-2H,6H-苯并[f]环戊并[b]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-3-羧酸 

[0536] m/z:362[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.61(s,1H),7.48(s,1H),6.73-6.72(m,2H),5.04-4.95(m,1H),4.55-4.42(m,1H),3.94(s,3H),2.28-1.70(m,6H)。

[0537] 实施例15:2-氟基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸 

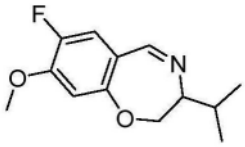
[0538] 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁基甲磺酸酯 

[0539] N-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(600mg,2.95mmol)和三乙胺(1.2mL,8.85mmol)被溶解于无水THF(30mL)。逐滴加入甲磺酰氯(473mg,4.13mmol)并将混合物在室温搅拌过夜。反应用H_2O(25mL)稀释并用EtOAc(2x25mL)提取。合并的有机部分用饱和盐水溶液(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到粗N-[1-(甲磺酰氧基)-3-甲基丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯,为白色固体,其在不进一步纯化的情况下使用(0.73g,89%产率,m/z:282[M+H]$^+$观察值)。

[0540] (1-(4-氟基-2-甲酰基-5-甲氧基苯氧基)-3-甲基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯 

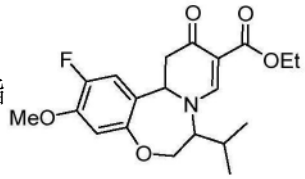
[0541] 5-氟基-2-羟基-4-甲氧基苯甲醛(200mg,0.56mmol)和碳酸铯(840mg,2.59mmol)悬浮在无水DMF(5mL)中并在室温下搅拌15分钟。加入DMF(1mL)中的N-[1-(甲磺酰氧基)-3-甲基丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(662mg,2.35mmol)和碘化钾(20mg,0.12mmol)并且在55℃下加热反应混合物36小时。反应用H_2O(15mL)稀释并用EtOAc(2x25mL)提取。合并的有机部分用饱和盐水溶液(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(5%至45%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到N-[1-(4-氟基-2-甲酰基-5-甲氧基苯氧基)-3-甲基丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯,为淡黄色固体(175mg,42%产率,m/z:356[M+H]$^+$观察值)。

[0542] 7-氟基-3-异丙基-8-甲氧基-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂环庚烷盐酸盐



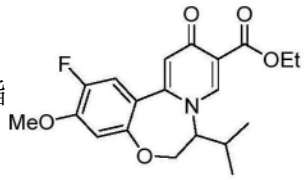
[0543] N-[1-(4-氟基-2-甲酰基-5-甲氧基苯氧基)-3-甲基丁烷-2-基]氨基甲酸叔丁酯(175mg,0.49mmol)被溶解于无水CH_2Cl_2(2mL)中并加入氯化氢溶液(4M,在1,4-二噁烷中,0.62mL,2.46mmol)。在室温下搅拌混合物过夜。在真空下浓缩混合物并与THF(2x5mL)进一步共沸,随后经硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到7-氟基-3-异丙基-8-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并氧氮杂(xazepine)盐酸盐,为淡绿色固体,其在不进一步纯化的情况下使用(0.11g,80%产率,m/z:238$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 8.51-8.67(m,1H)7.35-7.49(m,1H)6.69-6.78(m,1H)4.63-4.79(m,1H)4.02(s,5H)1.96-2.12(m,1H)1.12-1.31(m,6H)。

[0544] 乙基2-氟基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7,12,12a-四氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸酯



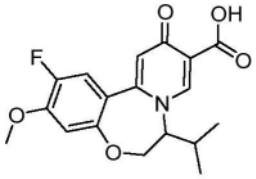
[0545] 7-氟基-3-异丙基-8-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并氧氮杂盐酸盐(50mg,0.18mmol)和(2E)-2-(乙氧基亚甲基)-3-氧基丁酸乙酯(100mg,0.55mmol)被溶解于无水EtOH(1mL)中并在微波反应器中在115℃下加热混合物2小时。浓缩混合物,得到粗产物2-氟基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7,12,12a-四氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯,为黄色油状物,其在不进一步纯化的情况下用于下一步(0.07g,>100%产率,m/z:378$[M+H]^+$观察值)。

[0546] 乙基2-氟基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸酯



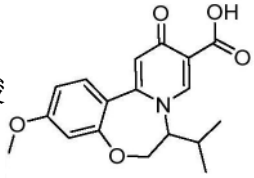
[0547] 粗产物2-氟基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7,12,12a-四氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯(0.07g,0.19mmol)被溶解于2-Me-THF(1mL)并加入p-氯醌(54mg,0.22mmol)。在70℃加热混合物3小时。反应用EtOAc(15mL)稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液(15mL)、H_2O(10mL)、饱和盐水溶液(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在真空下浓缩。通过反相HPLC纯化残余物。合并纯化部分,用EtOAc(3x30mL)提取并在真空下浓缩,得到2-氟基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯,为黄色固体(0.02g,25%产率,m/z:376$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 9.15-9.21(m,1H),7.32(s,1H),7.25(s,1H),6.69(d,J=7.33Hz,1H),4.70(bs,2H),4.42-4.56(m,2H),4.06-4.23(m,1H),3.97(s,3H),2.07-2.18(m,1H),1.43(t,J=7.04Hz,3H),1.15(d,J=6.74Hz,3H),0.86(d,J=6.45Hz,3H)。

[0548] 2-氟基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,

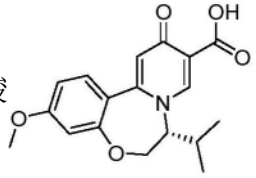
4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸 

[0549] 2-氟基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯(17mg,0.05mmol)和氢氧化锂一水合物(6mg,0.14mmol)悬浮在THF/MeOH/H_2O混合物(3:1:1,1mL)中和在室温下搅拌反应2小时。通过加入1N HCl水溶液(10mL)酸化反应并用EtOAc(3x15mL)提取。合并的有机部分经硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到2-氟基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸(9mg,57%产率,m/z:348$[M+H]^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 8.58(s,1H),7.24(d,J=11.43Hz,1H),6.90(s,1H),6.70(d,J=7.33Hz,1H),4.53-4.66(m,2H),3.95(s,4H),2.07-2.18(m,1H),1.09(d,J=6.45Hz,3H),0.86(d,J=6.45Hz,3H)。

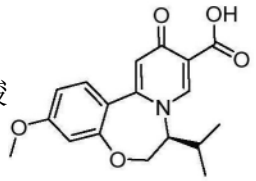
[0550] 以下实施例与2-氟基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸相同的方式由2-羟基-4-甲氧基苯甲醛和适合的甲磺酸酯进行制备。

[0551] 实施例16:7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸 

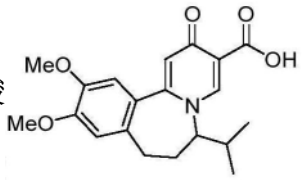
[0552] m/z:330$[M+H]^+$观察值)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 8.48-8.58(m,1H),7.39-7.48(m,1H),6.88-6.95(m,1H),6.75-6.85(m,1H),6.62(br.s.,1H),4.60(bs,2H),3.87(bs,4H),2.03-2.10(m,1H),1.04-1.13(m,3H),0.80-0.88(m,3H)。

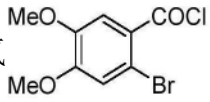
[0553] 实施例17:(R)-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸 

[0554] m/z:330$[M+H]^+$观察值)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 8.48-8.58(m,1H),7.39-7.48(m,1H),6.88-6.95(m,1H),6.75-6.85(m,1H),6.62(br.s.,1H),4.60(bs,2H),3.87(bs,4H),2.03-2.10(m,1H),1.04-1.13(m,3H),0.80-0.88(m,3H)。

[0555] 实施例18:(S)-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸 

[0556] m/z:330$[M+H]^+$观察值)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 8.48-8.58(m,1H),7.39-7.48(m,1H),6.88-6.95(m,1H),6.75-6.85(m,1H),6.62(bs,1H),4.60(bs,2H),3.87(bs,4H),2.03-2.10(m,1H),1.04-1.13(m,3H),0.80-0.88(m,3H)。

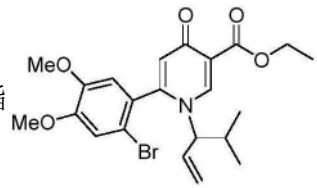
[0557] 实施例19:6-异丙基-10,11-二甲氧基-2-氧基-2,6,7,8-四氢苯并[c]吡啶并[1,2-a]吖庚因(azepine)-3-羧酸 

[0558] 2-溴-4,5-二甲氧基苯甲酰基氯 

[0559] 将2-溴-4,5-二甲氧基苯甲酸(5.22g,20mmol)和亚硫酰氯(20mL)的混合物回流3h。在真空下除去过量的亚硫酰氯并将粗产物与50mL甲苯共沸,随后高真空干燥2h,得到期望产物2-溴-4,5-二甲氧基苯甲酰基氯,为透明油状物,其在不进一步纯化的情况下使用(5.6g,定量产量)。

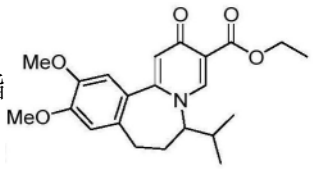
[0560] 乙基6-(2-溴-4,5-二甲氧基苯基)-4-氧基-4H-吡喃-3-羧酸酯 

[0561] 在氩气下在-78℃(干冰/丙酮浴)下向LiHMDS(24mmol,22.6mL,1.06M,THF)的无水THF(30mL)溶液,在10min内逐滴加入(Z)-2-((二甲基氨基)亚甲基)-3-氧基丁酸乙酯(1.85g,10mmol)和2-溴-4,5-二甲氧基苯甲酰基氯(2.79g,10mmol)的50mL无水THF溶液。移除干冰/丙酮浴和温热溶液15min。乙醚(100mL)被加入至反应混合物,随后加入3N HCl水溶液(30mL,90mmol),并搅拌内容物过夜。在剧烈搅拌下将反应混合物缓慢倒入饱和碳酸氢盐水溶液(600mL),以及加入额外的固体碳酸氢钠直到水层达到碱性pH。所得体系被剧烈搅拌10min。过滤沉淀物,用水洗涤,溶解于二氯甲烷,经硫酸钠干燥和浓缩,得到深橙色残余物(6.5g)。通过正相SiO_2层析法(10%至100%EtOAc/己烷)纯化,得到期望产物,为橙色固体(2.1g),其经甲醇(20mL)结晶后得到6-(2-溴-4,5-二甲氧基苯基)-4-氧基-4H-吡喃-3-羧酸乙酯,为淡橙色固体(1.56g,40%产率,m/z:383/385$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ8.20(s,1H),7.30(s,1H),7.10(s,1H),6.42(s,1H),4.37(q,J=2.4Hz,2H),3.85(m,6H)和1.35(t,J=2.4Hz,3H)。

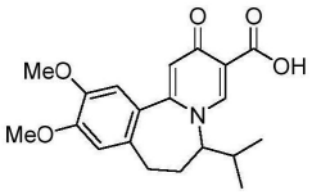
[0562] 6-(2-溴-4,5-二甲氧基苯基)-1-(4-甲基戊-1-烯-3-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯 

[0563] 向AcOH/EtOH(18mL,5:1比例)中的6-(2-溴-4,5-二甲氧基苯基)-4-氧基-4H-吡喃-3-羧酸乙酯(383mg,1mmol)的混合物,加入N-Boc-4-甲基戊-1-烯-3-胺(300mg,1.5mmol)并在120℃回流12h。将粗反应混合物在真空下浓缩,和通过正相SiO_2层析法(0%至10%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到6-(2-溴-4,5-二甲氧基苯基)-1-(4-甲基戊-1-烯-3-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯,为黄色油状物(139mg,30%产率,m/z:464/466[M+

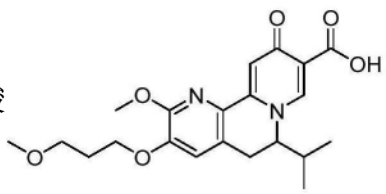
H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ8.28(s,1H),7.11(d,J=2.2Hz,1H),6.70(d,J=9.3Hz,1H),6.42(d,J=3.5Hz,1H),6.05-5.85(m,1H),5.45-4.85(m,2H),4.41(q,J=3.5Hz,2H),3.95-3.70(m,7H),2.20-2.05(m,1H),1.41(t,J=3.5Hz,3H)和0.96-0.79(m,6H)。

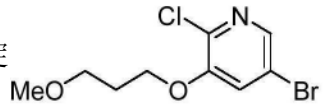
[0564] 乙基6-异丙基-10,11-二甲氧基-2-氧基-2,6,7,8-四氢苯并[c]吡啶并[1,2-a]吖庚因-3-羧酸酯 

[0565] 在氩气下向6-(2-溴-4,5-二甲氧基苯基)-1-(4-甲基戊-1-烯-3-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯(93mg,0.2mmol)在无水THF(20mL)中的搅拌溶液,逐滴加入9-BBN(1.2mL,0.6mmol,0.5M溶液,THF)并且在60℃加热体系3小时。碳酸铯水溶液(1mL,2M溶液,2mmol)和Pd(dppf)Cl_2(16mg,0.020mmol)被加入并且回流过夜。除去溶剂并且通过正相SiO_2层析法(0%-10%MeOH/CH_2Cl_2)纯化粗产物,得到6-异丙基-10,11-二甲氧基-2-氧基-2,6,7,8-四氢苯并[c]吡啶并[1,2-a]吖庚因-3-羧酸乙酯,为白色泡沫物(40mg,52%产率,m/z:386[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ8.20(s,1H),7.18(s,1H),6.97(s,1H),6.94(s,1H),5.60(s,1H),5.27(s,1H),4.38(q,J=2.5Hz,2H),4.10-3.93(m,7H),1.90-1.75(m,2H),1.70-1.60(m,1H),1.30-1.20(m,1H),1.39(t,J=2.5Hz,3H),0.90(d,J=2.2Hz,3H)和0.83(d,J=2.2Hz,3H)。

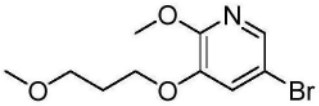
[0566] 6-异丙基-10,11-二甲氧基-2-氧基-2,6,7,8-四氢苯并[c]吡啶并[1,2-a]吖庚因-3-羧酸 

[0567] 向化合物6-异丙基-10,11-二甲氧基-2-氧基-2,6,7,8-四氢苯并[c]吡啶并[1,2-a]吖庚因-3-羧酸乙酯(16mg,0.04mmol)在二噁烷(3mL)中的混合物,加入LiOH水溶液(3.5mg in0.2mL,0.2mmol)并室温搅拌过夜。将反应混合物在真空下浓缩,并将残余物溶解于水(2mL)和经1N HCl水溶液酸化至pH 2-3。过滤沉淀物,用2mL的水洗涤和在高真空下干燥,得到6-异丙基-10,11-二甲氧基-2-氧基-2,6,7,8-四氢苯并[c]吡啶并[1,2-a]吖庚因-3-羧酸,为白色固体(9mg,60%产率,m/z:358[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6):δ8.81(s,1H),7.57(bs,2H),7.26(s,1H),5.87(s,1H),5.36(s,1H),5.00(d,J=2.7Hz,1H),3.91(bs,7H),2.45(bs,1H),1.71(bs,1H),0.77(bs,6H)。

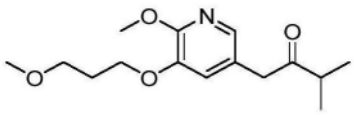
[0568] 实施例20:6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸 

[0569] 5-溴-2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶 

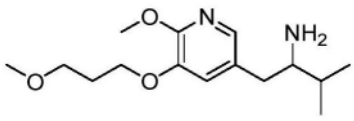
[0570] 在室温下向5-溴-2-氯基吡啶-3-醇(7.1g,34.3mmol)在DMF(50mL)的搅拌溶液加入Cs_2CO_3(16.7g,51.4mmol),随后加入1-溴-3-甲氧基丙烷(6.29g,41.4mmol),并且反应混合物在室温下搅拌4h。通过TLC监测反应。用水(80mL)稀释反应混合物并在EtOAc(3x70mL)提取。合并有机部分,经硫酸钠干燥,在真空下蒸发,和通过正相SiO_2层析法(0%至30%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到5-溴-2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶,为米白色固体(6.11g,64%产率,m/z:280/282$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.13(d,J=1.2Hz,1H),7.89(d,J=1.2Hz,1H),4.21-4.18(t,J=6.4Hz,2H),3.49-3.46(t,J=6.4Hz,2H),3.25(s,3H),2.01-1.95(m,2H)。

[0571] 5-溴-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶 

[0572] 向5-溴-2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶(7g,25mmol)的搅拌溶液加入NaOMe(25%溶液in MeOH,57mL,251mmol),并在80℃加热反应混合物3h。通过TLC和LCMS监测反应。反应混合物被冷却至室温并用水(80mL)稀释,随后用EtOAc(3x 70mL)提取。合并有机部分,经硫酸钠干燥和在真空下蒸发,得到5-溴-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶,为黄色胶状物,其在不进一步纯化的情况下使用(6.8g,98%产率,m/z:276/278$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.77(d,J=2.0Hz,1H),7.48(d,J=2.0Hz,1H),4.05-4.02(t,J=6.4Hz,2H),3.82(s,3H),3.44-3.41(t,J=6.4Hz,2H),3.22(s,3H),1.96-1.91(m,2H)。

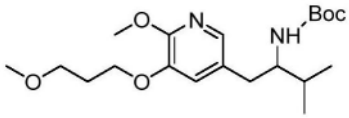
[0573] 1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁烷-2-酮 

[0574] 向5-溴-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶(1g,3.63mmol)和3-甲基丁烷-2-酮(0.94g,10.9mmol)在THF(10mL)的搅拌溶液加入NaOtBu(1.15g,12mmol)。在室温下利用氩气球将反应混合物脱气30min。随后在室温下将Xantphos(42mg,0.072mmol)加入至反应混合物,随后加入$Pd_2(dba)_3$(33mg,0.036mmol)。将反应混合物温热至80℃并搅拌2h。通过TLC监测反应。反应混合物被冷却至室温,在真空中蒸发,用水(10mL)稀释并用EtOAc(3x 15mL)提取。合并有机部分,经硫酸钠干燥,在真空下蒸发并通过正相SiO_2层析法(0%至30%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁烷-2-酮,为黄色油状物(7.4g,73%产率from 10x1g scale反应s,m/z:282$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.51(d,J=1.6Hz,1H),6.93(d,J=1.6Hz,1H),4.09-4.05(t,J=6.4Hz,2H),3.98(s,3H),3.64(s,2H),3.55(t,J=6.0Hz,2H),3.33(s,3H),2.73(m,1H),2.11(m,2H),1.13(d,J=6.8Hz,6H)。

[0575] 1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁烷-2-胺 

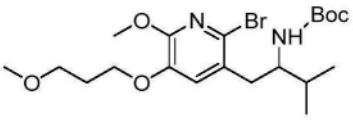
[0576] 在室温下向1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁烷-2-酮(7.4g,26.3mmol)在MeOH(60mL)中的搅拌溶液加入醋酸铵(30.4g,395mmol)。反应混合物被冷却至0℃,并将$NaCNBH_3$(3.26g,52.6mmol)分部分加入至反应混合物并在室温下搅拌16h。通过TLC监测反应。反应混合物在真空下蒸发,用冰冷水(80mL)稀释并在EtOAc(3x 100mL)中提取。有机部分经硫酸钠干燥并在真空下蒸发,从而获得1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁烷-2-胺,为棕色油状物,其在不进一步纯化的情况下使用(8.2g,>100%产率,m/z:283$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.51(s,1H),7.18(s,1H),4.9(bs,2H),4.01-3.98(t,J=6.4Hz,2H),3.81(s,3H),3.46-3.43(t,J=6.0Hz,2H),3.23(s,3H),2.95-2.91(m,1H),2.85-2.81(m,1H),2.69-2.65(s,1H),1.97-1.91(m,2H),1.70-1.66(m,1H),0.85-0.95(m,6H)。

[0577] (1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯



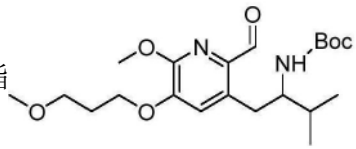
[0578] 在0℃下向1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁烷-2-胺(8.2g,29mmol)在CH_2Cl_2(60mL)中的搅拌溶液加入三乙胺(10mL,73mmol),随后加入二碳酸二叔丁酯(7.6g,35mmol)。反应混合物在室温下搅拌3h,并通过TLC监测反应。用水(90mL)稀释反应混合物并在CH_2Cl_2(3x 50mL)中提取。合并的有机部分经硫酸钠干燥并在真空下蒸发,和通过正相SiO_2层析法(0%至20%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯,为米白色固体(7.6g,68%,m/z:383$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.49(s,1H),6.98(s,1H),4.34(d,J=9.6Hz,1H),4.11(t,J=6.4Hz,2H),3.99(s,3H),3.68(bs,1H),3.58(t,J=6.4Hz,2H),3.37(s,3H),2.73(dd,J=14.2,6.1Hz,1H),2.59(dd,J=14.2,8.4Hz,1H),2.13(m,2H),1.75(m,1H),1.38(s,9H),0.96(dd,J=18.0,6.8Hz,6H)。

[0579] (1-(2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯



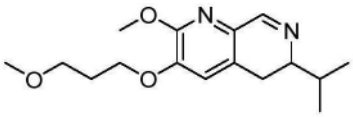
[0580] 在室温下向(1-(6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(6.6g,17mmol)在乙酸(50mL)中的搅拌溶液加入醋酸钠(1.41g,17.3mmol),随后加入溴(0.88mL,17mmol)并且搅拌反应1h。通过TLC和LCMS监测反应。利用饱和$NaHCO_3$水溶液将反应混合物碱化直到达到pH 10-12。用CH_2Cl_2(3x 50mL)提取反应混合物。有机相用饱和$NaHCO_3$水溶液(75mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在真空下蒸发。通过正相SiO_2层析法(0-15%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到(1-(2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯,为棕色胶状物(4.1g,52%,m/z:461/463$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.02(s,1H),4.44(d,J=8.8Hz,1H),4.10(t,J=6.4Hz,2H),3.96(s,3H),3.78-3.74(m,1H),3.57(t,J=6.3Hz,2H),3.34(s,3H),2.85(dd,J=14.2,4.5Hz,1H),2.66-2.6(m,1H),2.11(t,J=6.0Hz,2H),1.85(d,J=6.0Hz,1H),1.37(s,9H),1.05-0.91(m,6H)。

[0581] (1-(2-甲酰基-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯



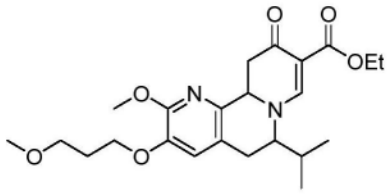
[0582] (1-(2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.08mmol)被溶解于无水THF(25mL)中,并且通过用加热抢缓慢温热溶液使固体完全溶解。反应被冷却至-78℃(干冰/丙酮浴)并逐滴加入N-BuLi(1.6M溶液,己烷,1.69mL,2.71mmol)。在-78℃下搅拌混合物15分钟。逐滴加入二甲基甲酰胺(0.12mL,1.63mmol)和在-78℃下搅拌反应10分钟,随后温热至室温并搅拌额外的10分钟。在剧烈搅拌下将反应混合物逐滴加入冰水(150mL)。过滤沉淀物,得到白色固体。用EtOAc(2x 5mL)洗涤滤饼,和用EtOAc(3x 10mL)提取残余物以除去残留水。用硫酸钠干燥EtOAc溶液并在真空下浓缩,得到(1-(2-甲酰基-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯,为白色固体,其在不进一步纯化的情况下使用(455mg,92%,m/z:411 $[M+H]^+$观察值)。

[0583] 6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,6-二氢-1,7-萘啶



[0584] 在室温下将(1-(2-甲酰基-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)-3-甲基丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(450mg,1.10mmol)溶解于CH_2Cl_2(10mL)并且加入氯化氢(4M溶液,在1,4-二噁烷中,822μL,3.29mmol)(4M/二噁烷)。在室温下搅拌反应混合物2小时。反应混合物被浓缩,随后用水(30mL)处理,和利用饱和$NaHCO_3$水溶液碱化直到pH 10-12。用CH_2Cl_2(3x 50mL)提取混合物,合并的有机部分经无水硫酸钠干燥,在真空下蒸发并通过正相SiO_2层析法(5-60%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,6-二氢-1,7-萘啶,为黄色油状物,其在不进一步纯化的情况下使用(129mg,41%,m/z:293$[M+H]^+$观察值)。

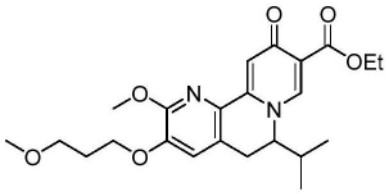
[0585] 6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10,11,11a-四氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸乙酯



[0586] 6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,6-二氢-1,7-萘啶(129mg,0.441mmol)和(2E)-2-(乙氧基亚甲基)-3-氧基丁酸乙酯(247mg,1.32mmol)被溶解于无水EtOH(3mL)中,并且在80℃加热混合物8小时。8小时后的LC/MS显示剩余～25%的亚胺起始材料。额外的2当量的(2E)-2-(乙氧基亚甲基)-3-氧基丁酸乙酯(164mg,0.882mmol)被加入,并且在80℃进一步搅拌混合物另外8小时。在减压下浓缩反应混合物,得到6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10,11,11a-四氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸乙酯,为棕色油状物,其在不进一步纯化的情况下使用(191mg,100%,m/z:433$[M+H]^+$

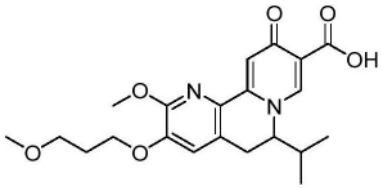
观察值)。

[0587] 6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸乙酯



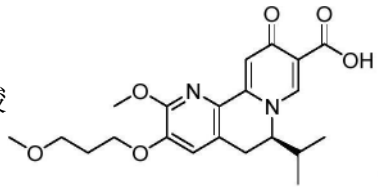
[0588] 来自以上步骤的6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10,11,11a-四氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸乙酯(191mg,0.441mmol)和碘(112mg,0.441mmol)被溶解于2-MeTHF(3mL)中和在70℃下搅拌1h。在真空下蒸发反应混合物并通过正相SiO_2层析法(50-100%EtOAc/己烷;随后0%至7%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸乙酯,为棕色泡沫(90mg,经3步的产率为47%,m/z:431$[M+H]^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.36(s,1H),7.36(s,1H),6.95(s,1H),4.22(m,3H),4.11(m,2H),3.95(s,3H),3.48(t,J=6.2Hz,2H),3.32-3.23(m,4H),3.14(d,J=16.7Hz,1H),2.00(m,2H),1.70(m,1H),1.27(t,J=7.1Hz,3H),0.88(d,J=6.6Hz,3H),0.72(d,J=6.7Hz,3H)。

[0589] 6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸



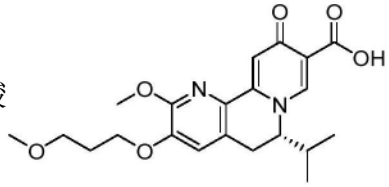
[0590] 将6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-羧酸乙酯(230mg,0.53mmol)和氢氧化锂一水合物(90mg,2.14mmol)悬浮在THF/MeOH/H_2O混合物(3:1:1,2mL)中,并在室温下搅拌反应1小时。在减压下除去THF和MeOH并用水(40mL)稀释粗残余物,用2x50ml EtOAc(2x 50mL)提取以去除一些杂质。用1N HCl水溶液将剩余水溶液酸化至pH 2并用EtOAc(3x 50mL)提取。用硫酸钠干燥合并的有机部分,随后在真空下浓缩,得到粗产物,淡棕色固体。用EtOAc/己烷混合物(4:1,10mL)进一步洗涤固体,过滤并干燥,得到6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸,为淡褐色固体(105mg,49%,m/z:403$[M+H]^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ16.52(s,1H),8.82(s,1H),7.42(s,1H),7.37(s,1H),4.51-4.47(dd,J=5.6Hz,J=8.8Hz,1H),4.11(m,2H),3.96(s,3H),3.48(t,J=6.4Hz,2H),3.44-3.40(m,1H),3.34(s,3H),3.22(m,1H),2.00(m,2H),1.73(m,1H),0.88(d,J=6.4Hz,3H),0.72(d,J=6.4Hz,3H)。

[0591] 实施例21:(R)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸



;

[0592] 实施例22:(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-

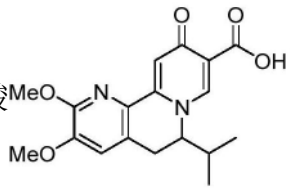
6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸 

[0593] 在CHIRALCEL OX-H柱上利用液体CO_2和IPA:CH_3CN(1:1)和0.1%二乙胺作为修饰剂通过SFC(超临界流体层析法)分离325mg的对映异构体混合物,得到:(R)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸,为淡棕色固体(较快洗脱的对映异构体,105mg,32%,m/z:403$[M+H]^+$观察值)和(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸,为淡棕色固体(较慢洗脱的对映异构体,104mg,32%,m/z:403$[M+H]^+$观察值)。

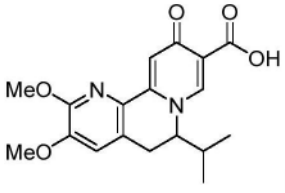
[0594] 实施例21:(R)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸。m/z:403$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ16.52(s,1H),8.82(s,1H),7.42(s,1H),7.37(s,1H),4.51-4.47(dd,J=5.6Hz,J=8.8Hz,1H),4.11(m,2H),3.96(s,3H),3.48(t,J=6.4Hz,2H),3.44-3.40(m,1H),3.34(s,3H),3.22(m,1H),2.00(m,2H),1.73(m,1H),0.88(d,J=6.4Hz,3H),0.72(d,J=6.4Hz,3H)。

[0595] 实施例22:(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸。m/z:403$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ16.52(s,1H),8.82(s,1H),7.42(s,1H),7.37(s,1H),4.51-4.47(dd,J=5.6Hz,J=8.8Hz,1H),4.11(m,2H),3.96(s,3H),3.48(t,J=6.4Hz,2H),3.44-3.40(m,1H),3.34(s,3H),3.22(m,1H),2.00(m,2H),1.73(m,1H),0.88(d,J=6.4Hz,3H),0.72(d,J=6.4Hz,3H)。

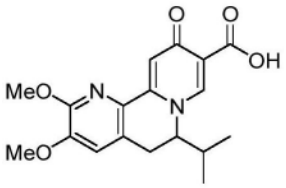
[0596] 以下实施例以与(R)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸和(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸相同方式由5-溴-2,3-二甲氧基吡啶和适合酮进行制备。

[0597] 实施例23:6-异丙基-2,3-二甲氧基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸 

[0598] m/z:345$[M+H]^+$观察值。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ16.45(s,1H),8.82(s,1H),7.41(s,1H),7.37(s,2H),4.52-4.48(m,1H),3.95(s,3H),3.86(s,3H),3.42-3.36(m,1H),3.21-3.17(m,1H),1.77-1.72(m,1H),1.04-1.02(d,J=4.8Hz,3H),0.89-0.87(d,J=6.8Hz,3H)。

[0599] 实施例24:6-异丙基-2,3-二甲氧基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(单一对映异构体I) ;

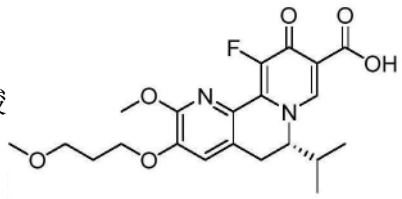
[0600] 实施例25:6-异丙基-2,3-二甲氧基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,

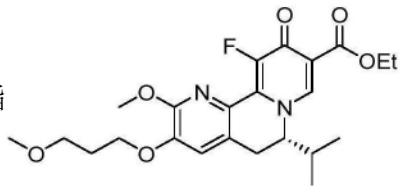
7]萘啶-9-羧酸(单一对映异构体II) 

[0601] 在OX-H柱上利用45%i-PrOH:CH_3CN(1:1,0.1%DEA)通过SFC(超临界流体层析法)分离425mg的对映异构体混合物,得到6-异丙基-2,3-二甲氧基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(单一对映异构体I),为米白色固体(较快洗脱的对映异构体,140mg,33%,m/z:345$[M+H]^+$观察值)和6-异丙基-2,3-二甲氧基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(单一对映异构体II),为米白色固体(较慢洗脱的对映异构体,100mg,24%,m/z:345$[M+H]^+$观察值)。

[0602] 实施例24:6-异丙基-2,3-二甲氧基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(单一对映异构体I)。m/z:370$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ16.45(s,1H),8.82(s,1H),7.41(s,1H),7.37(s,2H),4.52-4.48(m,1H),3.95(s,3H),3.86(s,3H),3.42-3.36(m,1H),3.21-3.17(m,1H),1.77-1.72(m,1H),1.04-1.02(d,J=4.8Hz,3H),0.89-0.87(d,J=6.8Hz,3H)。

[0603] 实施例25:6-异丙基-2,3-二甲氧基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(单一对映异构体II)。m/z:370$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ16.45(s,1H),8.82(s,1H),7.41(s,1H),7.37(s,2H),4.52-4.48(m,1H),3.95(s,3H),3.86(s,3H),3.42-3.36(m,1H),3.21-3.17(m,1H),1.77-1.72(m,1H),1.04-1.02(d,J=4.8Hz,3H),0.89-0.87(d,J=6.8Hz,3H)。

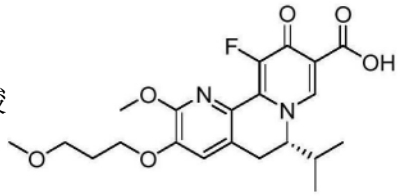
[0604] 实施例26:(S)-11-氟基-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸 

[0605] 乙基(S)-11-氟基-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸酯 

[0606] 将碘化锌(327mg,1.03mmol)和(6S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,6-二氢-1,7-萘啶(300mg,1mmol)的干燥乙腈(3mL)溶液加热至50℃。在氮气下通过玻璃移液管将(2Z)-2-(乙氧基亚甲基)-4,4-二氟基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]丁-3-烯酸乙酯(1.81g,6.16mmol,根据WO2017140821中的过程制备)的DMF(4mL)溶液加入上述溶液。在50℃下搅拌反应过夜。EtOAc(30mL)和H_2O(30mL)被加入反应并且分离层。用H_2O(2x20mL)随后饱和盐水溶液(20mL)洗涤有机层。经硫酸钠干燥有机层并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(0%至6%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到(6S)-11-氟基-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-羧酸乙酯,为棕色固体

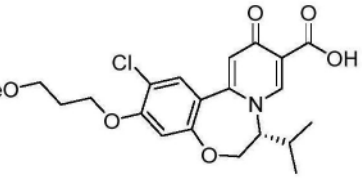
(0.35g,76%产率,m/z:449[M+H]$^+$观察值)。

[0607] (S)-11-氟基-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸

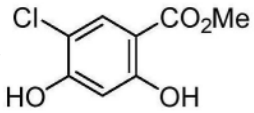


[0608] (6S)-11-氟基-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-羧酸乙酯(350mg,0.78mmol)、氢氧化锂一水合物(65mg,1.6mmol)被溶解于1,4-二噁烷:H_2O混合物(5mL,1:1)。在室温下搅拌反应2h。CH_2Cl_2(10mL)和H_2O(10mL)被加入并且分层。用CH_2Cl_2(2x10mL)洗涤水层。利用1N HCl将水层的pH调节至5。CH_2Cl_2(10mL)被加入并分层。用CH_2Cl_2(3x10mL)洗涤水层。合并的有机层经硫酸钠干燥并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(0%至5%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到(6S)-11-氟基-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-羧酸,为淡棕色固体(53mg,16%产率,m/z:421[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.48(s,1H),6.96(s,1H),4.25-4.11(m,2H),4.01-4.03(m,4H),3.56(tt,J=6.1,3.0Hz,2H),3.47-3.37(m,1H),3.35(s,3H),3.06(dd,J=16.5,1.7Hz,1H),2.14(p,J=6.2Hz,2H),1.85(dt,J=9.9,6.7Hz,1H),0.95(d,J=6.7Hz,3H),0.81(d,J=6.7Hz,3H)。

[0609] 实施例27:(R)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

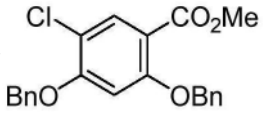


[0610] 5-氯基-2,4-二羟基苯甲酸甲酯



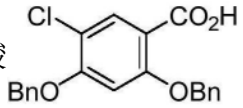
[0611] 在0℃下向甲基2,4-二羟基苯甲酸(8g,48mmol)在CH_2Cl_2(500mL)中的搅拌溶液加入磺酰氯(4mL,49mmol)。反应混合物被温热至室温并搅拌36h。反应随后被TLC。饱和$NaHCO_3$水溶液(150mL)被加入,并且用CH_2Cl_2(2x500mL)提取反应混合物。用饱和盐水溶液(2x200mL)洗涤合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(10%至30%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到5-氯基-2,4-二羟基苯甲酸甲酯,为白色固体(3.8g,40%产率,m/z:203[M+H]$^+$观察值)。

[0612] 2,4-双(苄基氧基)-5-氯基苯甲酸甲酯

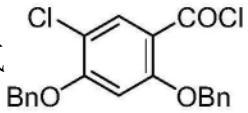


[0613] 将5-氯基-2,4-二羟基苯甲酸甲酯(3.8g,19mmol)、苄基溴(4.9mL,41.27mmol)和碳酸钾(6.2g,45mmol)在无水DMF(10mL)中的溶液在60℃下搅拌12h。反应随后被TLC。混合物被倒入冰水(120mL)并用EtOAc(2x200mL)提取。合并的有机部分用饱和盐水溶液(2x50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(0%至10%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到2,4-双(苄基氧基)-5-氯基苯甲酸甲酯,为白色固体

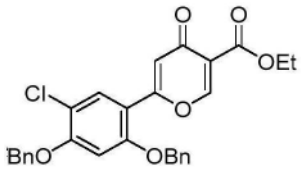
(6.0g,84%产率)。

[0614] 2,4-双(苄基氧基)-5-氯基苯甲酸 

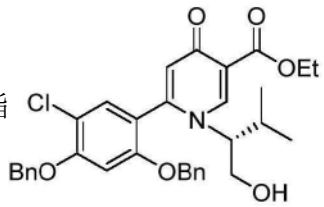
[0615] 将2,4-双(苄基氧基)-5-氯基苯甲酸甲酯(5g,13mmol)和氢氧化锂一水合物(2.74g,65.3mmol)在MeOH(50mL)和H_2O(30mL)中的溶液在70℃下搅拌4h。通过TLC监测反应。在真空中浓缩反应混合物。2N HCl水溶液被加入以达到pH=3,以产生沉淀物,其被过滤,用水洗涤(10mL)并干燥,得到2,4-双(苄基氧基)-5-氯基苯甲酸,为白色固体。该固体在不进一步纯化的情况下使用(4g,83%产率,m/z:369$[M+H]^+$观察值)。

[0616] 2,4-双(苄基氧基)-5-氯基苯甲酰基氯 

[0617] 2,4-双(苄基氧基)-5-氯基苯甲酸(4g,11mmol)在亚硫酰氯(50mL,0.69mol)中的混合物在80℃搅拌2h。反应随后被TLC。将反应混合物在真空下浓缩,得到2,4-双(苄基氧基)-5-氯基苯甲酰基氯,为黄色油状物,其在不进一步纯化的情况下使用(4g,95%产率)。

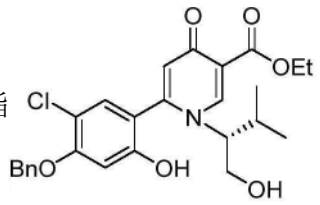
[0618] 6-(2,4-双(苄基氧基)-5-氯基苯基)-4-氧基-4H-吡喃-3-羧酸乙酯 

[0619] 在-78℃下(干冰/丙酮浴)向(Z)-2-((二甲基氨基)亚甲基)-3-氧基丁酸乙酯(1.9g,10mmol)在无水THF(50mL)中的溶液加入LiHMDS(1M溶液,THF,25mL,25mmol)。在搅拌30min后,在10min内将2,4-双(苄基氧基)-5-氯基苯甲酰基氯(4g,10mmol)加入至混合物,同时保持温度在-78℃下。完成加入后,反应混合物被温热至室温并搅拌2h。反应随后被TLC。2N HCl水溶液(20mL)被加入至混合物,和用EtOAc(2x400mL)提取水相。合并的有机部分用饱和盐水溶液(2x150mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(10%至40%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到6-(2,4-双(苄基氧基)-5-氯基苯基)-4-氧基-4H-吡喃-3-羧酸乙酯,为黄色固体(3.5g,69%产率,m/z:491$[M+H]^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.76(s,1H),7.83(s,1H),7.50-7.37(m,10H),7.23(s,1H),6.91(s,1H),5.35-5.30(m,4H),4.26-4.20(q,J=10.8,7.2Hz,2H),1.28-1.25(t,J=7.2Hz,3H)。

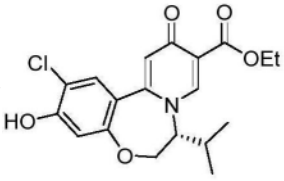
[0620] (R)-6-(2,4-双(苄基氧基)-5-氯基苯基)-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯 

[0621] 在室温下向6-(24-双(苄基氧基)-5-氯基苯基)-4-氧基-4H-吡喃-3-羧酸乙酯(10g,20mmol)在冰AcOH(85mL)和EtOH(100mL)中的溶液加入(R)-2-氨基-3-甲基丁烷-1-醇(2.71g,26.3mmol)。反应混合物被温热至80℃并搅拌16h。通过TLC监测反应。反应混合物被冷却至室温并在减压下浓缩。用CH_2Cl_2(500mL)稀释残余物,用饱和$NaHCO_3$水溶液(500mL)洗

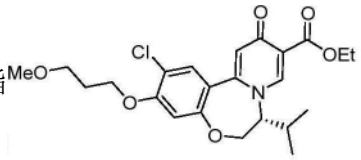
涤，以用CH_2Cl_2(500mL)提取水层。合并的有机部分经硫酸钠干燥，过滤并在降低真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(0％至10％MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物，得到(R)-6-(2,4-双(苄基氧基)-5-氯基苯基)-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯，为黄色固体(7.5g,64％产率,m/z:576$[M+H]^+$观察值)。

[0622] (R)-6-(5-氯基-2,4-二羟基苯基)-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯 

[0623] 向(R)-6-(2,4-双(苄基氧基)-5-氯基苯基)-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯(3.0g,5.2mmol)在EtOH(100mL)中的溶液加入钯碳(碳10％,1g,94mmol)。在真空下将悬浮液脱气并用氢气回充2次。在室温下在H_2(15psi)下搅拌混合物15min。反应随后被TLC。过滤反应混合物，用EtOH(3x50mL)洗涤并在减压下浓缩滤液。将残余物溶解于THF(50mL)并在真空下浓缩(重复3次)，得到(R)-6-(5-氯基-2,4-二羟基苯基)-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯，为黄色固体，其在不进一步纯化的情况下使用(1.72g,83％产率,m/z:396$[M+H]^+$观察值)。

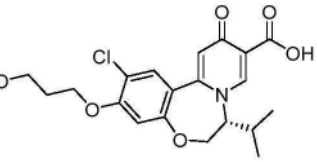
[0624] (R)-2-氯基-3-羟基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯 

[0625] 在N_2下在-10℃下向(R)-6-(5-氯基-2,4-二羟基苯基)-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯(3.3g,8.3mmol)和PPh_3(10.9g,41.8mmol)在HF(600mL)中的溶液逐滴加入偶氮二甲酸二乙酯(40％wt,甲苯,3mL,42mmol,5eq)在THF(70mL)中的溶液。在-10℃下搅拌混合物2h并随后TLC。水(100mL)被加入至反应混合物，并且用EtOAc(2x200mL)提取水相。合并的有机相用饱和盐水溶液(2x150mL)洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(30％至100％EtOAc/己烷;随后0％至10％MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物，得到(R)-2-氯基-3-羟基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯，为淡黄色固体(2.0g,64％产率,m/z:378$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11(s,1H),8.35(s,1H),7.54(s,1H),6.64(s,1H),6.40(s,1H),4.57-4.53(m,2H),4.23-4.18(m,3H),1.74(m,1H),1.28-1.24(t,J＝6.8Hz,3H),0.93-0.91(d,J＝6.4Hz,3H),0.70-0.69(d,J＝6.4Hz,3H)。

[0626] (R)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯 

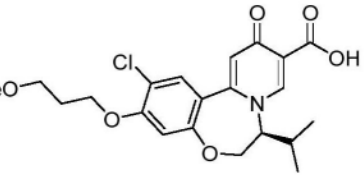
[0627] 向(R)-2-氯基-3-羟基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯(3.5g,9.3mmol)和K_2CO_3(2.56g,18.6mmol)在DMF

(50mL)中的溶液加入1-溴-3-甲氧基丙烷(2.82g,18.6mmol),并在80℃搅拌混合物2小时。反应随后被TLC。用水(50mL)稀释反应混合物并用EtOAc(3x50mL)提取。合并的有机部分用饱和盐水溶液(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过正相SiO_2层析法(0%至10%EtOAc/MeOH)纯化残余物,得到(R)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯,为白色固体(3.9g,94%产率,m/z:450$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.36(s,1H),7.63(s,1H),6.87(s,1H),6.44(s,1H),4.62-4.59(m,2H),4.24-4.12(m,5H),3.50-3.47(t,J=6.4Hz,2H),3.25(s,3H),2.01-1.94(m,2H),1.75(m,1H),1.28-1.25(t,J=7.2Hz,3H),0.94-0.93(d,J=6.4Hz,3H),0.71-0.70(d,J=6.40,3H)。

[0628] (R)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

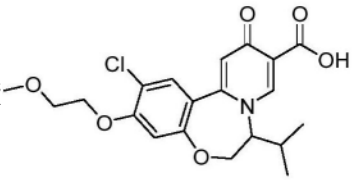
[0629] 向(R)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯(3.3g,7.35mmol)在1,4-二噁烷(10mL)和H_2O(10mL)中的溶液加入氢氧化锂一水合物(1.54g,36.7mmol)。在室温下搅拌反应混合物h并随后TLC。在减压下浓缩反应混合物,以及1N HCl水溶液被加入以达到pH=2-3。用EtOAc(3x20mL)提取混合物,并且合并的有机部分用饱和盐水溶液(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到(R)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸,为淡黄色固体(5.25g,来自2x3.3g规模反应的产率为85%,m/z:422$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ15.64(s,1H),8.39(s,1H),7.45(s,1H),6.78(s,1H),6.59(s,1H),4.55-4.46(m,2H),4.11-4.08(m,2H),3.82-3.78(m,1H),3.55-3.52(m,2H),3.30(s,3H),2.09-2.03(m,3H),1.02-1.01(d,J=6.4Hz,3H),0.80-0.79(d,J=6.4Hz,3H)。

[0630] 以下实施例以与(R)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸相同方式由2-氯基-3-羟基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯和适合溴化物进行制备。

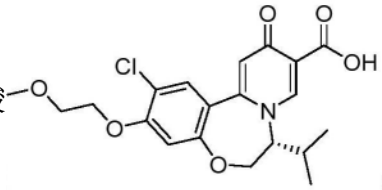
[0631] 实施例28:(S)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

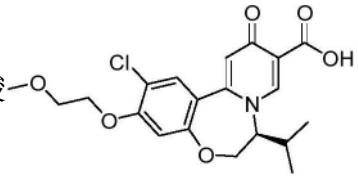
[0632] m/z:422$[M+H]^+$观察值。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ15.64(s,1H),8.39(s,1H),7.45(s,1H),6.78(s,1H),6.59(s,1H),4.55-4.46(m,2H),4.11-4.08(m,2H),3.82-3.78(m,1H),3.55-3.52(m,2H),3.30(s,3H),2.09-2.03(m,3H),1.02-1.01(d,J=6.4Hz,3H),0.80-0.79(d,J=6.4Hz,3H)。

[0633] 实施例29:2-氯基-7-异丙基-3-(2-甲氧基乙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并

[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

[0634] m/z:408[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.73(bs,1H),7.77(s,1H),6.98(bs,1H),6.92(s,1H),4.70(s,2H),4.52(s,1H),4.28(m,2H),3.71(t,J=4.4Hz,2H),3.34(s,3H),1.82(bs,1H),0.99(d,J=6.4Hz,3H),0.71(d,J=6.4Hz,3H)。

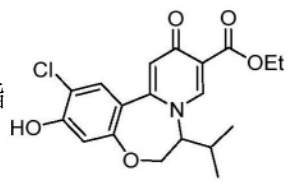
[0635] 实施例30:(R)-2-氯基-7-异丙基-3-(2-甲氧基乙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸;

[0636] 实施例31:(S)-2-氯基-7-异丙基-3-(2-甲氧基乙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

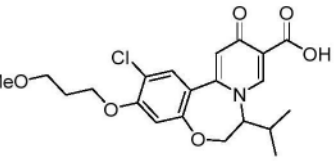
[0637] 在AD-3柱上利用40%EtOH(0.1%aq.NH_3)作为修饰剂通过SFC(超临界流体层析法)分离66mg的对映异构体混合物,得到(R)-2-氯基-7-异丙基-3-(2-甲氧基乙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸,为白色固体(较快洗脱的对映异构体,17.9mg,26%,m/z:408[M+H]$^+$观察值)和(S)-2-氯基-7-异丙基-3-(2-甲氧基乙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸,为白色固体(较慢洗脱的对映异构体,20.5mg,31%,m/z:408[M+H]$^+$观察值)。

[0638] 实施例30:(R)-2-氯基-7-异丙基-3-(2-甲氧基乙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸。m/z:408[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.73(bs,1H),7.77(s,1H),6.98(bs,1H),6.92(s,1H),4.70(s,2H),4.52(s,1H),4.28(m,2H),3.71(t,J=4.4Hz,2H),3.34(s,3H),1.82(bs,1H),0.99(d,J=6.4Hz,3H),0.71(d,J=6.4Hz,3H)。

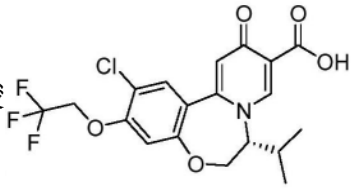
[0639] 实施例31:(S)-2-氯基-7-异丙基-3-(2-甲氧基乙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸。m/z:378[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.73(bs,1H),7.77(s,1H),6.98(bs,1H),6.92(s,1H),4.70(s,2H),4.52(s,1H),4.28(m,2H),3.71(t,J=4.4Hz,2H),3.34(s,3H),1.82(bs,1H),0.99(d,J=6.4Hz,3H),0.71(d,J=6.4Hz,3H)。

[0640] 实施例32:2-氯基-3-羟基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯

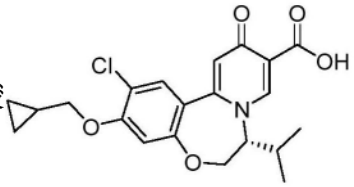
[0641] m/z:378[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11(s,1H),8.35(s,1H),7.54(s,1H),6.64(s,1H),6.40(s,1H),4.57-4.53(m,2H),4.23-4.18(m,3H),1.74(m,1H),1.28-1.24(t,J=6.8Hz,3H),0.93-0.91(d,J=6.4Hz,3H),0.70-0.69(d,J=6.4Hz,3H)。

[0642] 实施例33:2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

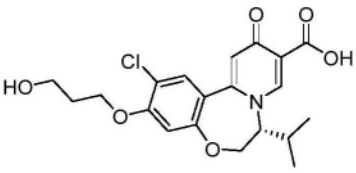
[0643] m/z:422[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ15.64(s,1H),8.39(s,1H),7.45(s,1H),6.78(s,1H),6.59(s,1H),4.55-4.46(m,2H),4.11-4.08(m,2H),3.82-3.78(m,1H),3.55-3.52(m,2H),3.30(s,3H),2.09-2.03(m,3H),1.02-1.01(d,J=6.4Hz,3H),0.80-0.79(d,J=6.4Hz,3H)。

[0644] 实施例34:(R)-2-氯基-7-异丙基-11-氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

[0645] m/z:432[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.80(s,1H),7.82(s,1H),7.07(s,2H),4.97(m,2H),4.72(m,2H),4.57(d,J=10Hz,1H),1.81(m,1H),0.98(d,J=6.8Hz,3H),0.71(d,J=6.4Hz,3H)。

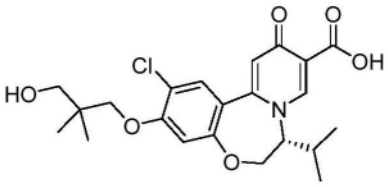
[0646] 实施例35:(R)-2-氯基-3-(环丙基甲氧基)-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

[0647] m/z:404[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.78(s,1H),7.74(s,1H),7.02(s,1H),6.84(s,1H),4.69(m,2H),4.54(br d,J=10.8Hz,1H),4.00(m,2H),1.82(br s,1H),1.26(m,1H),0.97(d,J=6.4Hz,3H),0.70(d,J=6.4Hz,3H),0.59(m,2H),0.37(m,2H)。

[0648] 实施例36:(R)-2-氯基-3-(3-羟基丙氧基)-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

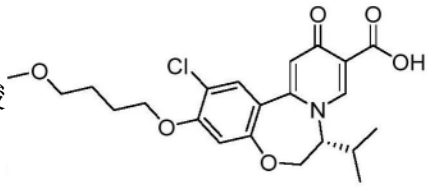
[0649] m/z:408[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.78(s,1H),7.74(s,1H),7.02(s,1H),6.88(s,1H),4.71(m,2H),4.54(bd,J=104.Hz,2H),4.20(m,2H),3.58(t,J=6Hz,2H),1.88(m,3H),0.98(d,J=6.8Hz,3H),0.70(d,J=6.4Hz,3H)。

[0650] 实施例37:(R)-2-氯基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙氧基)-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸



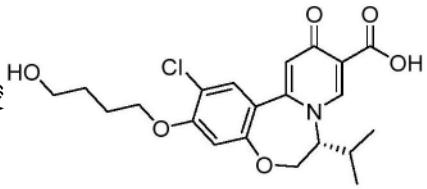
[0651] m/z:436[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.78(s,1H),7.74(s,1H),7.02(s,1H),6.85(s,1H),4.69(m,2H),4.54(m,1H),3.83(m,2H),3.30(m,2H),1.84(s,1H),0.97(m,9H),0.70(d,J＝6.8Hz,3H)。

[0652] 实施例38:(R)-2-氯基-7-异丙基-3-(4-甲氧基丁氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸



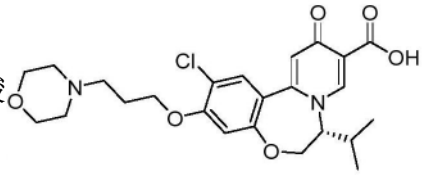
[0653] m/z:436[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.78(s,1H),7.74(s,1H),7.02(s,1H),6.87(s,1H),4.69(m,2H),4.55(bd,J＝10.4Hz,1H),4.14(m,2H),3.39(t,J＝6.4Hz,2H),3.23(s,3H),1.79(m,3H),1.68(m,2H),0.97(d,J＝6.4Hz,3H),0.71(d,J＝6.8Hz,3H)。

[0654] 实施例39:(R)-2-氯基-3-(4-羟基丁氧基)-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸



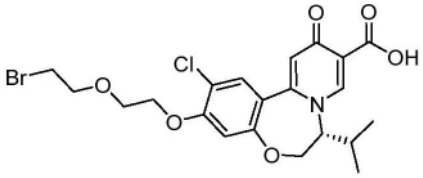
[0655] m/z:422[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.78(s,1H),7.74(s,1H),7.02(s,1H),6.88(s,1H),4.70(s,2H),4.55(m,1H),4.18-4.09(m,2H),3.46(t,J＝6.4Hz,3H),1.78(m,3H),1.60(m,2H),0.97(d,J＝6.4Hz,3H),0.70(d,J＝6.4Hz,3H)。

[0656] 实施例40:(R)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-吗啉代丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸



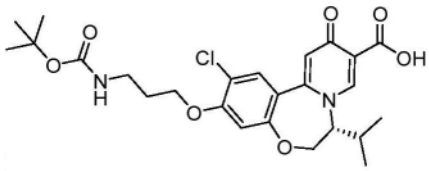
[0657] m/z:477[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.03(s,1H),8.79(s,1H),7.77(s,1H),7.02(s,1H),6.90(s,1H),4.71(m,2H),4.58(bd,J＝10Hz,1H),4.22(m,2H),4.01(bd,J＝12Hz,2H),3.67(m,＝11.6Hz,2H),3.51(bd,J＝12Hz,2H),3.30(t,J＝7.2Hz,2H),3.13(m,2H),2.20(m,2H),1.83(bs,1H),0.98(d,J＝6.4Hz,3H),0.73-0.71(d,J＝6.4Hz,3H)。

[0658] 实施例41:(R)-3-(2-(2-溴乙氧基)乙氧基)-2-氯基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸



[0659] m/z:499,501[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ8.56(s,1H),7.52(s,1H),6.97(s,1H),6.69(s,1H),4.68-4.50(m,2H),4.26-4.24(m,1H)3.98-3.96(m,6H),3.51(t,J=6.0Hz,2H),2.06-2.10(m,1H),1.09(d,J=6.5Hz,3H),0.86(d,J=6.5Hz,3H)。

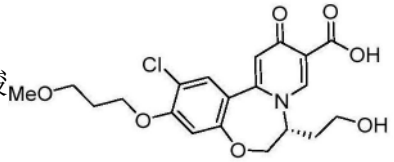
[0660] 实施例42:(R)-3-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙氧基)-2-氯基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸



[0661] m/z:507[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ8.48(s,1H),7.50(d,J=1.2Hz,

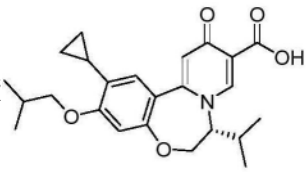
[0662] 1H),6.85(s,1H),6.62(s,1H),5.01(d,J=5.3Hz,1H),4.65(dd,J=12.7,5.7Hz,2H),4.56(dd,J=12.6,2.9Hz,1H),4.18-4.05(m,2H),3.38(q,J=6.2Hz,2H),2.13-2.00(m,2H),1.43(s,9H),1.25-1.24(m,1H),1.09(d,J=6.5Hz,3H),0.86(d,J=6.5Hz,3H)。

[0663] 实施例43:(R)-2-氯基-7-(2-羟基乙基)-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

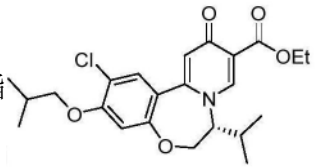


[0664] m/z:424[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ16.36(s,1H),8.67(s,1H),7.74(s,1H),6.96(s,2H),4.81-4.72(m,2H),4.61-4.50(m,2H),4.17(t,J=6.0Hz,2H),3.49-3.46(m,2H),3.37-3.42(m,1H),3.24(s,3H),1.98(m,2H),1.95-1.85(m,2H),1.32(s,1H)

[0665] 实施例44:(R)-2-环丙基-3-异丁氧基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸



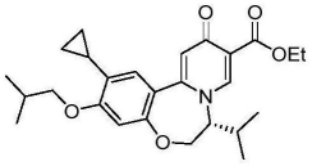
[0666] (R)-2-氯基-3-异丁氧基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯



[0667] (R)-2-氯基-3-羟基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯(200mg,0.53mmol)、K_2CO_3(219mg,1.59mmol)和异丁基异丁基溴化物(73mg,0.53mmol)被溶解于DMF(1mL)并加热至80℃持续16小时。反应用EtOAc

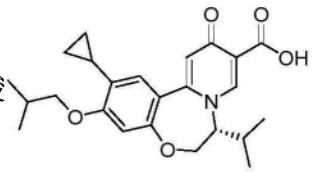
(50mL)稀释并用H_2O(2x15mL)洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(0%至10%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到(R)-2-氯基-3-异丁氧基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸酯,为黄色固体(130mg,57%产率,m/z:434$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.14(s,1H),7.47(s,1H),6.65(s,1H),6.56(s,1H),4.55(m,2H),4.37(m,2H),3.79(m,3H),2.17(m,1H),2.02(m,1H),1.38(t,J=7.2Hz,3H),1.05(m,9H),0.86(d,J=6.8Hz,3H)。

[0668] (R)-2-环丙基-3-异丁氧基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯



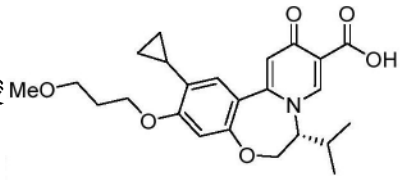
[0669] 在微波小瓶中,加入Cs_2CO_3(98mg,0.30mmol)、(R)-2-氯基-3-异丁氧基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸酯(45mg,0.10mmol)和环丙基三氟硼酸钾(22mg,0.15mmol)。加入甲苯/H_2O(0.6mL,5:1)的混合物。用氩气吹扫溶液1min,随后加入Xphos(9.5mg,0.021mmol)和醋酸钯(II)(2mg,0.01mmol)。将微波小瓶密封。在微波照射的情况下在110℃下搅拌反应60min。LCMS显示完全转化。打开小瓶并在真空下浓缩反应混合物。通过正相SiO_2层析法(0%至7%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到(R)-2-环丙基-3-异丁氧基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯,为黄色固体(35mg,77%产率,m/z:440$[M+H]^+$观察值)。

[0670] (R)-2-环丙基-3-异丁氧基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸



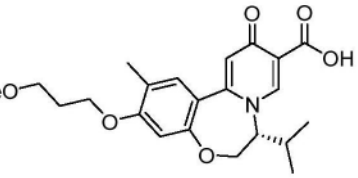
[0671] (R)-2-环丙基-3-异丁氧基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯(30mg,0.068mmol)和氢氧化锂一水合物(5.1mg,0.12mmol)被溶解于二噁烷/H_2O(1mL,1:1)中并在室温下搅拌16h。通过逐滴加入1N HCl pH变为5。形成白色粘性固体。用EtOAc(4x5mL)提取水层。合并的有机相被洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过反相HPLC纯化残余物,得到(R)-2-环丙基-3-异丁氧基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸,为白色固体(15mg,55%产率,m/z:412$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.77(s,1H),7.04(s,1H),6.97(s,1H),6.66(s,1H),4.62(m,2H),4.48(m,1H),3.84(m,2H),2.06(m,2H),1.78(bs,1H),1.03(d,J=6.8Hz,6H),0.96(d,J=6.4Hz,3H),0.89(m,2H),0.77(m,2H),0.67(d,J=6.8Hz,3H)。

[0672] 以下实施例以与(R)-2-环丙基-3-异丁氧基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸相同方式由(R)-2-氯基-3-羟基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯和适合的溴化物,随后适合有机硼物质进行制备。

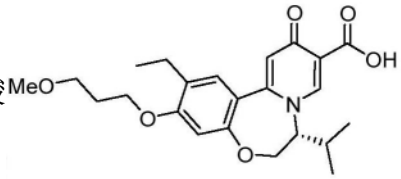
[0673] 实施例45：(R)-2-环丙基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

[0674] m/z:428[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ8.47(d,J=1.7Hz,1H),6.93(d,

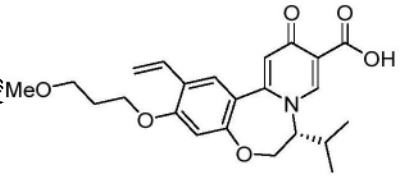
[0675] J=1.6Hz,1H),6.81(d,J=1.6Hz,1H),6.54(d,J=1.5Hz,1H),4.55(dd,J=11.3,4.5Hz,2H),4.11(td,J=6.2,1.4Hz,2H),3.97-3.81(m,1H),3.66-3.49(m,2H),3.36(d,J=1.6Hz,3H),2.21-1.91(m,4H),1.06(dd,J=6.5,1.6Hz,3H),0.98-0.89(m,2H),0.83(d,J=6.5Hz,3H),0.72-0.50(m,2H)。

[0676] 实施例46：(R)-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-2-甲基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

[0677] m/z:402[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ8.49(s,1H),7.21(s,1H),6.85(s,1H),6.53(d,J=1.4Hz,1H),4.54(td,J=12.4,11.5,4.5Hz,2H),4.15-4.03(m,2H),3.98-3.85(m,1H),3.57(td,J=6.0,1.3Hz,2H),3.36(d,J=1.3Hz,3H),2.20(s,3H),2.17-1.92(m,3H),1.05(d,J=6.6Hz,3H),0.86-0.77(m,3H)。

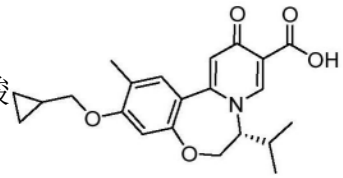
[0678] 实施例47：(R)-2-乙基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

[0679] m/z:416[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ8.56(s,1H),7.26(s,1H),7.04(s,1H),6.55(s,1H),4.64(dd,J=12.8,5.7Hz,1H),4.58-4.47(m,1H),4.09(t,J=6.1Hz,2H),3.96(s,1H),3.59(dd,J=6.6,5.4Hz,2H),3.37(d,J=1.2Hz,3H),2.71-2.55(m,2H),2.18-2.03(m,3H),1.21(td,J=7.4,1.2Hz,3H),1.08(d,J=6.4Hz,3H),0.84(d,J=6.5Hz,3H)。

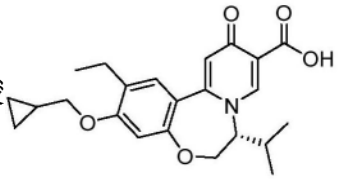
[0680] 实施例48：(R)-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-2-乙烯基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

[0681] m/z:414[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ8.45(s,1H),7.55(s,1H),7.01-6.84(m,2H),6.59(s,1H),5.75(dd,J=17.7,1.2Hz,1H),5.32(dd,J=11.2,1.2Hz,1H),4.65-4.49(m,2H),4.13(t,J=6.3Hz,2H),3.86(m,1H),3.58(t,J=6.0Hz,2H),3.37(s,3H),2.16-2.08(m,J=6.1Hz,3H),1.08(d,J=6.5Hz,3H),0.86(d,J=6.6Hz,3H)。

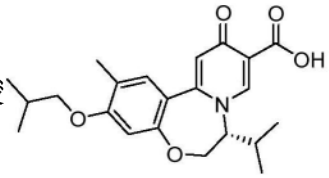
[0682] 实施例49：(R)-3-(环丙基甲氧基)-7-异丙基-2-甲基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯

并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

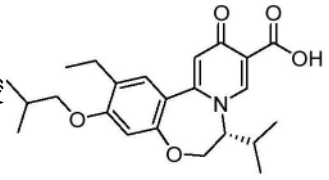
[0683] m/z:384[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ8.47(s,1H),7.24(s,1H),6.85(s,1H),6.48(s,1H),4.54(td,J=12.5,11.1,4.3Hz,2H),3.96-3.80(m,3H),2.23(d,J=0.9Hz,3H),2.08(bs,1H),1.35-1.21(m,1H),1.05(d,J=6.5Hz,3H),0.82(d,J=6.5Hz,3H),0.73-0.60(m,2H),0.39(dd,J=6.0,4.6Hz,2H)。

[0684] 实施例50:(R)-3-(环丙基甲氧基)-2-乙基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

[0685] m/z:398[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ8.61(s,1H),7.26(s,1H),7.12(s,1H),6.49(s,1H),4.65(dd,J=13.5,5.7Hz,1H),4.52(d,J=12.7Hz,1H),4.03-3.98(m,1H),3.86(d,J=6.7Hz,2H),2.66(hept,J=7.5Hz,2H),2.11-2.00(m,1H),1.24(td,J=7.5,1.4Hz,3H),1.09(d,J=6.4Hz,3H),0.85(d,J=6.4Hz,3H),0.66(dd,J=7.2,5.5Hz,2H),0.44-0.32(m,2H)。

[0686] 实施例51:(R)-3-异丁氧基-7-异丙基-2-甲基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

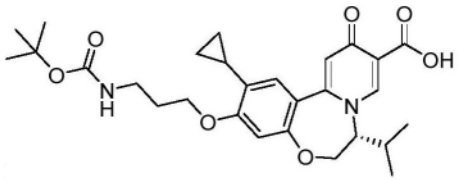
[0687] m/z:386[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ8.68(s,1H),7.25(s,1H),7.13(s,1H),6.51(s,1H),4.68(dd,J=13.0,5.1Hz,1H),4.55(d,J=12.6Hz,1H),4.10(d,J=10.5Hz,1H),3.84-3.69(m,2H),2.23(s,3H),2.12(dd,J=13.0,6.6Hz,2H),1.25-1.05(m,9H),0.82(d,J=6.5Hz,3H)。

[0688] 实施例52:(R)-2-乙基-3-异丁氧基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

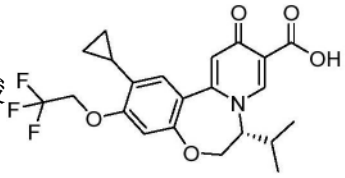
[0689] m/z:400[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ8.62(s,1H),7.25(d,J=4.5Hz,

[0690] 1H),7.08(s,1H),6.51(s,1H),4.64(s,1H),4.56(s,1H),4.03(s,1H),3.84-3.69(m,2H),2.75-2.54(m,2H),2.15(dp,J=13.0,6.5Hz,2H),1.23(t,J=7.5Hz,3H),1.08(t,J=7.2Hz,9H),0.84(d,J=6.4Hz,3H)。

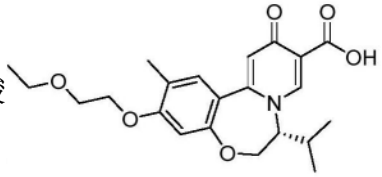
[0691] 实施例53:(R)-3-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙氧基)-2-环丙基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸



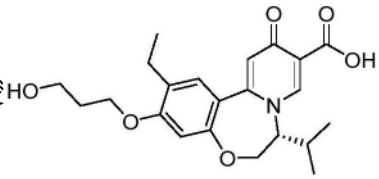
[0692] m/z:513[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ8.47(s,1H),6.98(s,1H),6.82(s,1H),6.52(s,1H),5.00-5.02(m,1H),4.56(qd,J=12.4,4.4Hz,2H),4.18-4.04(m,2H),3.94-3.84(m,1H),3.39(q,J=4.5,2.8Hz,2H),2.11-1.94(m,3H),1.65(d,J=7.5Hz,1H),1.43(s,9H),1.31-1.19(m,2H),1.11-0.92(m,4H),0.83(d,J=6.5Hz,3H),0.63(ddd,J=9.4,6.4,3.7Hz,1H)。

[0693] 实施例54:(R)-2-环丙基-7-异丙基-11-氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

[0694] m/z:438[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ8.55(s,1H),7.03-6.98(m,2H),6.51(s,1H),4.63-4.52(m,2H),4.42(q,J=7.9Hz,2H),3.94(s,1H),2.08(s,2H),1.04(m5H),0.90-0.81(m,3H),0.71-0.65(m,2H)。

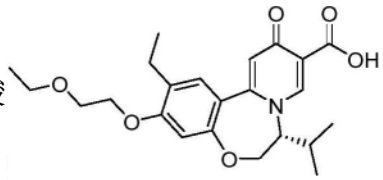
[0695] 实施例55:(R)-3-(2-乙氧基乙氧基)-7-异丙基-2-甲基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

[0696] m/z:402[M+H]$^+$观察值。(400MHz,DMSO-d_6):δ8.76(s,1H),7.45(s,1H),6.96(s,1H),6.68(s,1H),4.65(d,J=3.2Hz,2H),4.52(bd,J=11.2Hz,1H),4.17(m,2H),3.72(t,J=4.4Hz,2H),3.51(m,2H),2.14(s,3H),1.81(bs,1H),1.13(t,J=6.8Hz,3H),0.96(d,J=6.4Hz,3H),0.67(d,J=6.4Hz,3H)。

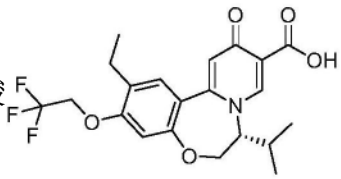
[0697] 实施例56:(R)-2-乙基-3-(3-羟基丙氧基)-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

[0698] m/z:402[M+H]$^+$观察值。(400MHz,DMSO-d_6):δ8.76(s,1H),7.40(s,1H),6.99(s,1H),6.66(s,1H),4.66(d,J=3.6Hz,2H),4.52(bd,J=12Hz,1H)4.09(m,2H),3.58(t,J=6.4Hz,2H),2.53(m,2H),1.88(m,2H),1.80(m,1H),1.15(t,J=7.2Hz,3H),0.98-0.96(d,J=6.4Hz,3H),0.69-0.68(d,J=6.4Hz,3H)。

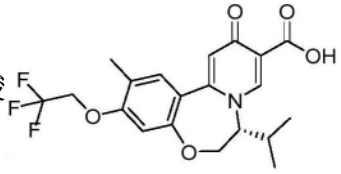
[0699] 实施例57:(R)-3-(2-乙氧基乙氧基)-2-乙基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-

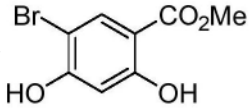
苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸 

[0700] m/z:416[M+H]$^+$观察值。(400MHz,DMSO-d_6):δ8.76(s,1H),7.40(s,1H),6.99(s,1H),6.68(s,1H),4.65(d,J=3.2Hz,2H),4.52(bd,J=10.4Hz,1H),4.16(m,2H),3.72(t,J=4.4Hz,2H),3.52(q,J=14,7.2,2H),2.55(m,2H),1.81(s,1H),1.11(m,6H),0.94(d,J=6.4Hz,3H),0.68(d,J=6.4Hz,3H)。

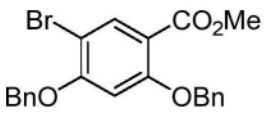
[0701] 实施例58:(R)-2-乙基-7-异丙基-11-氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸 

[0702] m/z:426[M+H]$^+$观察值。(400MHz,DMSO-d_6):δ8.78(s,1H),7.48(s,1H),7.03(s,1H),6.83(s,1H),4.87(m,2H),4.68(d,J=3.2Hz,2H),4.55(bd,J=10.4Hz,1H),2.58(m,2H),1.77(bs,1H),1.16(t,J=7.2Hz,3H),0.97(d,J=6.8Hz,3H),0.69(d,J=6.8Hz,3H)。

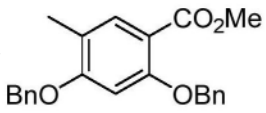
[0703] 实施例59:(R)-7-异丙基-2-甲基-11-氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸 

[0704] 5-溴-2,4-二羟基苯甲酸甲酯 

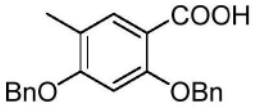
[0705] 向2,4-二羟基苯甲酸甲酯(10g,60mmol)在AcOH(150mL)中的搅拌溶液逐滴加入Br_2(3mL,60mmol)在AcOH(50mL)中的溶液。在10℃下搅拌反应混合物12h。通过加入饱和$NaHCO_3$水溶液(300mL)将反应混合物的pH调节至8并且用EtOAc(2x200mL)提取反应。合并的有机相用饱和盐水溶液(300mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。残余物用100mL(CH_2Cl_2:石油醚=10:1)洗涤,得到5-溴-2,4-二羟基苯甲酸甲酯,为白色固体(9.5g,65%产率,m/z:246,248[M+H]$^+$观察值)。

[0706] 2,4-双(苄基氧基)-5-溴苯甲酸甲酯 

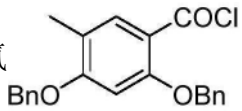
[0707] 向5-溴-2,4-二羟基苯甲酸(8.0g,33mmol)在CH_3CN(80mL)中的搅拌溶液加入K_2CO_3(18g,130mmol),随后加入苄基溴(9.7mL,81mmol)。在80℃搅拌混合物12h。通过加入H_2O(200mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(2x300mL)提取。合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。用100mL(PE:EA=20:1)洗涤残余物,得到2,4-双(苄基氧基)-5-溴苯甲酸甲酯,为白色固体(12g,87%产率,m/z:426,428[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3Cl)δ8.11(s,1H),7.39(m,10H),6.54(s,1H),5.12(s,2H),5.11(s,2H),3.88(s,3H)。

[0708] 2,4-双(苄基氧基)-5-甲基苯甲酸甲酯 

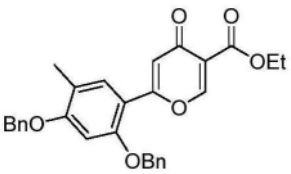
[0709] 向2,4-双(苄基氧基)-5-溴苯甲酸(2.0g,4.7mmol)在1,4-二噁烷(20mL)和H_2O(4mL)中的搅拌溶液加入三甲基环硼氧烷(trimethylboroxine)溶液(4M,THF,2mL,8mmol)、$Pd(OAc)_2$(74mg,0.33mmol)、SPhos(289mg,0.7mmol)和K_2CO_3(2.6g,19mmol)。在90℃下搅拌混合物16小时。用H_2O(20mL)稀释反应混合物并用EtOAc(3x15mL)提取。分离合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(5%至20%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到2,4-双(苄基氧基)-5-甲基苯甲酸甲酯,为淡黄色固体(1.5g,88%产率,m/z:363$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,CD_3Cl)δ7.72(s,1H),7.41(m,10H),6.52(s,1H),5.13(s,2H),5.06(s,2H),3.88(s,3H),2.21(s,3H)。

[0710] 2,4-双(苄基氧基)-5-甲基苯甲酸 

[0711] 向2,4-双(苄基氧基)-5-甲基苯甲酸甲酯(1g,4.7mmol)在THF(10mL)、MeOH(10mL)和H_2O(10mL)中的搅拌溶液加入氢氧化锂一水合物(590mg,14mmol)。在60℃下搅拌混合物4小时。在真空下浓缩反应混合物以除去有机溶剂。水溶液经1N HCl(10mL)酸化至pH=3。通过过滤收集所得白色固体并用H_2O(2x10mL)洗涤,得到2,4-双(苄基氧基)-5-甲基苯甲酸(0.9g,94%产率,m/z:349$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.17(s,1H),7.46(m,11H),6.89(s,1H),5.20(s,2H),5.15(s,2H),2.11(s,3H)。

[0712] 2,4-双(苄基氧基)-5-甲基苯甲酰基氯 

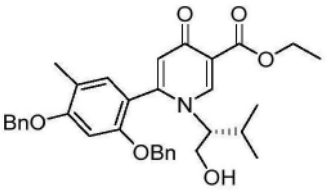
[0713] 在80℃搅拌2,4-双(苄基氧基)-5-甲基苯甲酸(0.9g,2.58mmol)在亚硫酰氯(2.6mL,36mmol)中的混合物2小时。在真空下浓缩混合物以除去有机溶剂,得到2,4-双(苄基氧基)-5-甲基苯甲酰基氯,为淡黄色固体,其在不进一步纯化的情况下使用(0.9g,96%产率)。

[0714] 6-(2,4-双(苄基氧基)-5-甲基苯基)-4-氧基-4H-吡喃-3-羧酸乙酯 

[0715] 在-78℃下(干冰/丙酮浴)向溶液加入混合物,所述混合物为THF(6mL)中的2,4-双(苄基氧基)-5-甲基苯甲酰基氯(0.9g,2.5mmol)和(Z)-2-((二甲基氨基)亚甲基)-3-氧基丁酸乙酯(455mg,2.45mmol),在-78℃下加入LiHMDS(1M,THF,5.9mL,5.9mmol)。在30min内将反应混合物温热至0℃。随后MTBE(2.5mL)和3N HCl(7.5mL)被加入至混合物并且在室温下搅拌溶液1.5小时。通过加入饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)将反应混合物的pH调节至8并用EtOAc(3x20mL)提取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(5%至50%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到6-(2,4-双(苄基氧基)-5-甲基苯基)-4-氧基-4H-吡喃-3-羧酸乙酯,为黄色固体(0.85g,73%产率,m/z:471[M

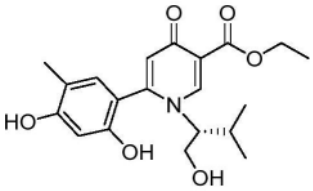
+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3Cl)δ8.54(s,1H),7.50(s,1H),7.40(m,10H),7.16(s,1H),6.53(s,1H),5.14(s,2H),5.04(s,2H),4.44(q,J＝14.4,7.2Hz,2H),2.23(s,3H),1.40～1.37(t,J＝7.2Hz,3H)。

[0716] (R)-6-(2,4-双(苄基氧基)-5-甲基苯基)-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯



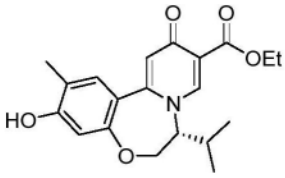
[0717] 向6-(2,4-双(苄基氧基)-5-甲基苯基)-4-氧基-4H-吡喃-3-羧酸乙酯(0.5g,1.1mmol)在EtOH(1.5mL)和冰AcOH(1.0mL)中的溶液加入(R)-2-氨基-3-甲基丁烷-1-醇(0.16g,1.6mmol,1.50eq)。在90℃下搅拌混合物4小时。通过加入饱和$NaHCO_3$水溶液(15mL)将反应混合物的pH调节至8并用EtOAc(3x30mL)提取。分离合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(20％至50％EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到(R)-6-(2,4-双(苄基氧基)-5-甲基苯基)-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯,为淡黄色固体,其在不进一步纯化的情况下使用(0.4g,68％产率,m/z:557[M+H]$^+$观察值)。

[0718] (R)-6-(2,4-二羟基-5-甲基苯基)-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯



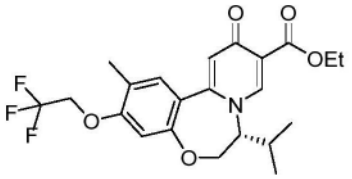
[0719] 向(R)-6-(2,4-双(苄基氧基)-5-甲基苯基)-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯(300mg,0.54mmol)在无水EtOH(20mL)中的混合物加入钯碳(碳10％,100mg,9.3mmol)。在H_2(15Psi)下在室温下搅拌混合物15min。反应随后被TLC。过滤反应混合物,用EtOH(3x50mL)洗涤并在减压下浓缩滤液。用H_2O(20mL)稀释残余物并用EtOAc(3x30mL)提取。合并的有机部分经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,以产生(R)-6-(2,4-二羟基-5-甲基苯基)-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯,黄色固体,其在不进一步纯化的情况下使用(0.19g,94％产率,m/z:376[M+H]$^+$观察值)。

[0720] (R)-3-羟基-7-异丙基-2-甲基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯

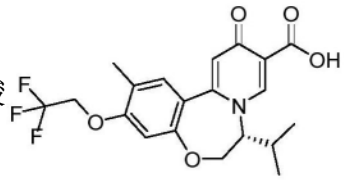


[0721] 向(R)-6-(2,4-二羟基-5-甲基苯基)-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯(0.19g,0.51mmol)在THF(70mL)中的溶液加入PPh_3(0.66g,2.5mmol),随后加入偶氮二甲酸二乙酯(40％wt,甲苯,0.2mL,2.5mmol)(440mg,2.53mmol,5.00eq)。在室温下搅拌反应混合物12小时。在真空下浓缩混合物并用H_2O(50mL)稀释残余

物。用EtOAc(2x200mL)提取混合物。分离合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(10%至50%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到(R)-3-羟基-7-异丙基-2-甲基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯,为黄色固体,其在不进一步纯化的情况下使用(0.12g,66%产率,m/z:358$[M+H]^+$观察值)。

[0722] (R)-7-异丙基-2-甲基-11-氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯 

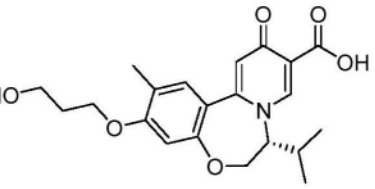
[0723] 向(R)-3-羟基-7-异丙基-2-甲基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯(0.12g,0.34mmol)在DMF(4mL)中的混合物加入2-溴-1,1,1-三氟乙烷(0.11g,0.66mmol)和K_2CO_3(0.12g,0.84mmol)。在80℃搅拌反应混合物2小时。随后用H_2O(50mL)稀释反应混合物并用EtOAc(3x60mL)提取。分离合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,得到(R)-7-异丙基-2-甲基-11-氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯,为淡黄色固体,其在不进一步纯化的情况下使用(0.11g,74%产率,m/z:440$[M+H]^+$观察值)。

[0724] (R)-7-异丙基-2-甲基-11-氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸 

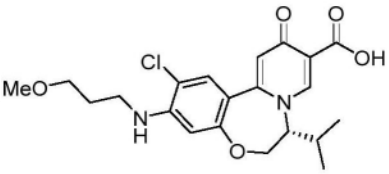
[0725] 向(R)-7-异丙基-2-甲基-11-氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯(110mg,0.25mmol,)在二噁烷(3mL)和H_2O(2mL)中的溶液加入氢氧化锂一水合物(52mg,1.25mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。在真空下浓缩混合物。用H_2O(10mL)稀释残余物,用1N HCl溶液(10mL)酸化至pH 2并用CH_2Cl_2(3x20mL)提取混合物。分离合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过反相HPLC纯化残余物,得到(R)-7-异丙基-2-甲基-11-氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸,为白色固体(49mg,48%产率,m/z:412$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.78(s,1H),7.53(s,1H),6.99(s,1H),6.84(s,1H),4.88(m,2H),4.68(d,J=3.2Hz,2H),4.54(d,J=10.4Hz,1H),2.16(s,3H),1.77(bs,1H),0.97(d,J=6.4Hz,3H),0.69(d,J=6.4Hz,3H)。

[0726] 以下实施例以与(R)-7-异丙基-2-甲基-11-氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸相同方式由2,4-双(苄基氧基)-5-溴苯甲酸甲酯和适合的有机硼物质进行制备。

[0727] 实施例60:(R)-3-(3-羟基丙氧基)-7-异丙基-2-甲基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯

并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

[0728] m/z:388[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ8.76(s,1H),7.44(s,1H),6.95(s,1H),6.65(s,1H),4.66(d,J=3.6Hz,2H),4.52(d,J=11.2Hz,1H),4.09(m,2H),3.58(t,J=6.0Hz,2H),2.13(s,3H),1.89(m,3H),1.81(bs,1H),0.97(d,J=6.4Hz,3H),0.69(d,J=6.4Hz,3H)。

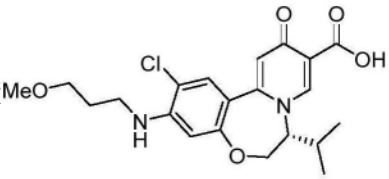
[0729] 实施例61:(R)-2-氯基-7-异丙基-3-((3-甲氧基丙基)氨基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

[0730] (R)-2-氯基-7-异丙基-3-((3-甲氧基丙基)氨基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯

[0731] 向(R)-2-氯基-3-羟基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯(1g,2.7mmol)和N-苯基-双(三氟甲烷磺酰亚胺)(1.14g,3.18mmol)在CH_2Cl_2(20mL)中的溶液加入TEA(0.74mL,5.3mmol,2.00eq)。在室温下搅拌反应混合物16h。用H_2O(20mL)稀释反应混合物并用CH_2Cl_2(3x10mL)提取。分离合并的有机层,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(0%至10%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到(R)-2-氯基-7-异丙基-11-氧基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯,为白色固体(1g,74%产率),其在下一步中直接使用。

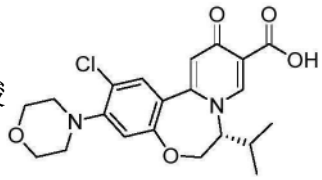
[0732] 将(R)-2-氯基-7-异丙基-11-氧基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯(700mg,1.37mmol)、3-甲氧基丙-1-胺(184mg,2.06mmol)和碳酸铯(895mg,2.75mmol)在甲苯(30mL)中的溶液用氮气冲洗(3次)。随后醋酸钯(II)(62mg,0.275mmol)、BINAP(513mg,0.825mmol)和双(二亚苄基丙酮)钯(0)(79mg,0.138mmol)被加入并将反应混合物在100℃下加热16h。将反应混合物在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(0%至5%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到(R)-2-氯基-7-异丙基-3-((3-甲氧基丙基)氨基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯,为淡黄色油状物(200mg,32%产率,m/z:449[M+H]$^+$观察值)。

[0733] (R)-2-氯基-7-异丙基-3-((3-甲氧基丙基)氨基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并

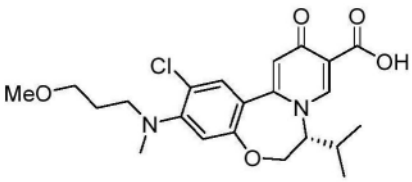
[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

[0734] 向(R)-2-氯基-7-异丙基-3-((3-甲氧基丙基)氨基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯(100mg,0.216mmol)在MeOH(2mL)和H_2O(2mL)中的混合物加入氢氧化锂一水合物(37mg,0.89mmol)并在室温下搅拌10小时。将反应混合物在真空下浓缩。通过反相HPLC纯化残余物,得到(R)-2-氯基-7-异丙基-3-((3-甲氧基丙基)氨基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸,为白色固体(19mg,20%产率,m/z:421$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.73(s,1H),7.55(s,1H),6.92(s,1H),6.33(s,1H),6.21(bs,1H),4.63(d,J=3.2Hz,2H),4.52(m,1H),3.40(t,J=6Hz,2H),3.25(m,5H),1.89(bs,1H),1.79(m,2H),0.98(d,J=6.4Hz,3H),0.69(d,J=6.4Hz,3H)。

[0735] 以下实施例以与(R)-2-氯基-7-异丙基-3-((3-甲氧基丙基)氨基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸相同方式由(R)-2-氯基-3-羟基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯和适合的胺进行制备。

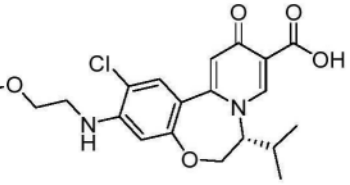
[0736] 实施例62:(R)-2-氯基-7-异丙基-3-吗啉代-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

[0737] m/z:419$[M+H]^+$观察值。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ8.78(s,1H),7.71(s,1H),7.03(s,1H),6.77(s,1H),4.69(d,J=3.6Hz,2H),4.55(bd,J=10.4Hz,1H),3.74(t,J=4.4Hz,4H),3.13(m,2H),3.04(m,2H),1.83(bs,1H),0.98(d,J=6.8Hz,3H),0.72(d,J=6.4Hz,3H)。

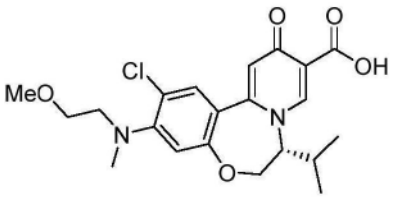
[0738] 实施例63:(R)-2-氯基-7-异丙基-3-((3-甲氧基丙基)(甲基)氨基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

[0739] m/z:435$[M+H]^+$观察值。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ8.77(s,1H),7.65(s,1H),7.00(s,1H),6.73(s,1H),4.67(m,J=3.6Hz,2H),4.55(bd,J=9.6Hz,1H),3.32(t,J=6Hz,2H),3.2(m,5H),2.80(s,3H),1.80(m,3H),0.99(d,J=6Hz,3H),0.71(d,J=6.8Hz,3H)。

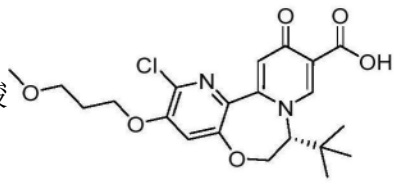
[0740] 实施例64:(R)-2-氯基-7-异丙基-3-((2-甲氧基乙基)氨基)-11-氧基-6,7-二氢-

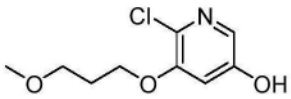
11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

[0741] m/z:407[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ8.73(s,1H),7.56(s,1H),6.93(s,1H),6.42(s,1H),6.00(bs,1H),4.63(m,2H),4.51(bd,J=10.8Hz,1H),3.50(t,J=5.2Hz,2H),3.36(m,2H),3.27(s,3H),1.89(bs,1H),0.98(d,J=6.4Hz,3H),0.70(d,J=6.4Hz,3H)。

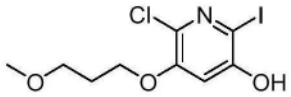
[0742] 实施例65:(R)-2-氯基-7-异丙基-3-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

[0743] m/z:421[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ8.78(s,1H),7.64(s,1H),7.02(s,1H),6.73(s,1H),4.68(d,J=3.2Hz,2H),4.55(d,J=10.8Hz,1H),3.57(t,J=6Hz,2H),3.37(t,J=6Hz,2H),3.21(s,3H),2.86(s,3H),1.84(bs,1H),0.98(d,J=6.4Hz,3H),0.71(d,J=6.4Hz,3H)。

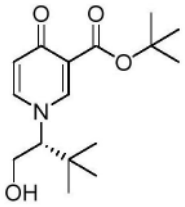
[0744] 实施例66:(R)-7-(叔丁基)-2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

[0745] 6-氯基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-醇

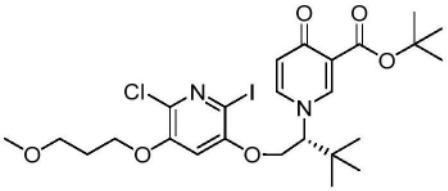
[0746] 将5-溴-2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶(10g,36mmol)、双(频哪醇)二硼(10.9g,42.8mmol)、Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(1.45g,1.78mmol)和醋酸钾(10.5g,107mmol)在二噁烷(100mL)中的溶液用氮气吹扫并随后在85℃下加热16小时。用EtOAc(150mL)稀释溶液并用饱和$NaHCO_3$水溶液(200mL)洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并在降低真空下浓缩。在室温下向粗2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼-2-基)吡啶在THF(100mL)中的搅拌溶液逐滴加入30%过氧化氢(30%(w/w)的H_2O溶液,3.6mL,120mmol)并继续搅拌4小时。额外的过氧化氢(30%(w/w)的H_2O溶液,3.6mL,120mmol)被加入并搅拌反应混合物过夜。完成后,在降低真空下浓缩溶液以除去THF。用EtOAc(100mL)稀释混合物水溶液,用饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)以及随后饱和盐水溶液(100mL)洗涤。有机层经硫酸镁干燥,过滤并在降低真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(25%至75%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到6-氯基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-醇,为黄色油状物(3.3g,42%产率,m/z:218[M+H]$^+$观察值)。

[0747] 6-氯基-2-碘-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-醇 

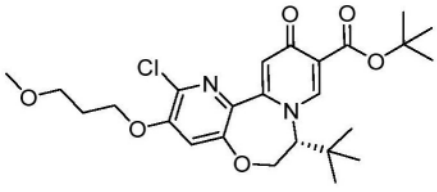
[0748] 向6-氯基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-醇(1.5g,6.9mmol)和碳酸钠(1.5g,14mmol)在H_2O(75mL)中的溶液加入碘(1.8g,6.9mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时,随后用饱和氯化铵水溶液(～50mL)将pH调节至7.5-8。用EtOAc(2x 100mL)提取溶液并将合并的有机部分通过硫酸镁干燥,过滤并在降低真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(25％至100％EtOAc/己烷)纯化残余物,得到6-氯基-2-碘-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-醇,为黄色固体(2g,85％产率,m/z:344$[M+H]^+$观察值)。

[0749] (R)-1-(1-羟基-3,3-二甲基丁烷-2-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸叔丁酯 

[0750] 将4-氧基吡喃-3-羧酸叔丁酯(1.5g,7.7mmol)和(R)-2-氨基-3,3-二甲基-1-丁醇(2.1mL,16mmol)在无水乙醇(30mL)中的溶液回流过夜。在降低真空下浓缩反应混合物。通过正相SiO_2层析法(0％至15％MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到(R)-1-(1-羟基-3,3-二甲基丁烷-2-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸叔丁酯,为黄色固体(650mg,29％产率)。

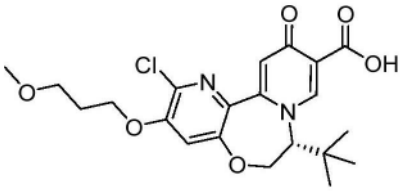
[0751] (R)-1-(1-((6-氯基-2-碘-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)氧基)-3,3-二甲基丁烷-2-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸叔丁酯 

[0752] 向6-氯基-2-碘-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-醇(760mg,2.2mmol)、(R)-1-(1-羟基-3,3-二甲基丁烷-2-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸叔丁酯(650mg,2.2mmol)和三苯基膦(1.2g,4.4mmol)在甲苯(25mL)中的溶液缓慢加入偶氮二酸酸二异丙酯(1.3mL,6.6mmol)。将溶液加热至55℃持续2小时,随后在降低真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(0％至15％MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到(R)-1-(1-((6-氯基-2-碘-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)氧基)-3,3-二甲基丁烷-2-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸叔丁酯,为黄色固体(575mg,42％,m/z:621$[M+H]^+$观察值)。

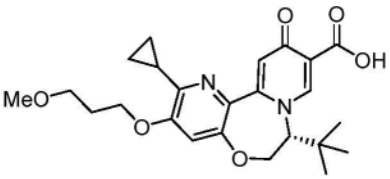
[0753] (R)-7-(叔丁基)-2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸叔丁酯 

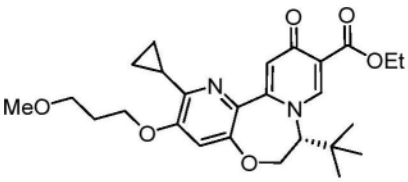
[0754] 将(R)-1-(1-((6-氯基-2-碘-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)氧基)-3,3-二甲基丁烷-2-基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸叔丁酯(580mg,0.93mmol)、钯溴化物(120mg,0.45mmol)和醋酸钾(180mg,1.9mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(10mL)中的溶液用氮气吹扫并

在密封反应器皿(vessel)中在120℃下搅拌16h。额外的$PdBr_2$(25mg,0.1mmol)被加入并继续加热另外24h。完成后,均观察到期望的产物和叔丁基酯水解产物。溶液被倒入H_2O(100mL)并用EtOAc(5x 75mL)提取。用饱和盐水溶液(2x 100mL)洗涤合并的提取物,经硫酸镁干燥,过滤并在降低真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(0%至5%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到期望的混合物(R)-7-(叔丁基)-2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸叔丁酯和酯水解产物(R)-7-(叔丁基)-2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸。混合物在不进一步纯化的情况下用于下一步(85mg,19%产率,m/z:493$[M+H]^+$观察值)。

[0755] (R)-7-(叔丁基)-2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸 

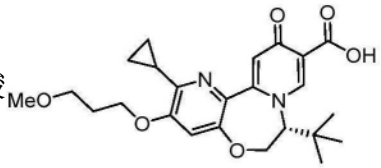
[0756] 将(R)-7-(叔丁基)-2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸叔丁酯(85mg粗产物,0.17mmol)在二氯甲烷/三氟乙酸溶液(2:1,10mL)中的溶液在室温搅拌过夜。在降低真空下浓缩溶液并与甲苯(3x)共沸以除去所有残留的三氟乙酸。通过正相SiO_2层析法(0%至15%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,随后从甲醇(2mL)沉淀,得到(R)-7-(叔丁基)-2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸,为白色固体(4.2mg,6%产率,m/z:437$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ8.39(s,1H),8.13(s,1H),6.83(s,1H),4.99(dd,J=14.0,4.9Hz,1H),4.48-4.32(m,1H),4.18(q,J=6.2,5.6Hz,3H),3.59(t,J=5.8Hz,2H),3.36(s,3H),2.14(p,J=6.1Hz,2H),1.05(s,9H)。

[0757] 实施例67:(R)-7-(叔丁基)-2-环丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸 

[0758] (7R)-7-叔丁基-2-环丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢二吡啶并[5,3-b:1',3'-e][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯 

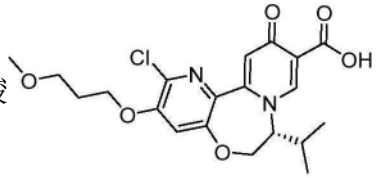
[0759] 向(7R)-7-叔丁基-2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢二吡啶并[5,3-b:1',3'-e][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯(200mg,0.43mmol)和环丙基三氟硼酸钾(96mg,0.65mmol)在甲苯(3mL)和H_2O(3mL)中的混合物加入碳酸铯(562mg,1.72mmol)Cs_2CO_3、醋酸钯(II)(10mg,0.043mol)和XPhos 61.52mg(62mg,0.129mmol)。在120℃下搅拌混合物16小时。用H_2O(10mL)稀释反应混合物并用EtOAc(3x5mL)提取。用饱和盐水溶液

(2.5mL)洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过制备TLC纯化残余物,得到(7R)-7-叔丁基-2-环丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢二吡啶并[5,3-b:1',3'-e][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯,为黄色固体(140mg,59%产率,m/z:471[M+H]$^+$观察值)。

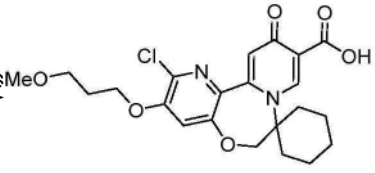
[0760] (7R)-7-叔丁基-2-环丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢二吡啶并[5,3-b:1',3'-e][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

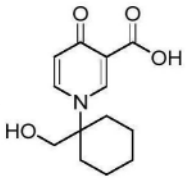
[0761] 在N_2下向(7R)-7-叔丁基-2-环丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢二吡啶并[5,3-b:1',3'-e][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯(150mg,0.32mmol)在THF(1mL)和H_2O(1mL)中的混合物一次性加入氢氧化锂一水合物(67mg,1.6mmol)。在20℃下搅拌混合物16小时。用碳酸钠水溶液将反应混合物调节至pH 7并用3x 5mL的EtOAc(3x5mL)提取。混合物经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过反相HPLC纯化残余物,得到(7R)-7-叔丁基-2-环丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢二吡啶并[5,3-b:1',3'-e][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸,为黄色固体(37mg,26%产率,m/z:443[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.61(s,1H),7.81(s,1H),7.02(s,1H),4.94-4.87(m,2H),4.55-4.52(d,J=13.6Hz,1H),4.18-4.15(t,J=6.4Hz,2H),3.65-3.62(t,J=6Hz,2H),3.26(s,3H),2.43-2.40(m,1H),2.05-1.98(m,2H),1.04-0.86(m,13H)。

[0762] 以下实施例以与(R)-7-(叔丁基)-2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸相同方式由6-氯基-2-碘-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-醇、4-氧基吡喃-3-羧酸叔丁酯和适合的胺进行制备。

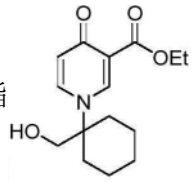
[0763] 实施例68:(R)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

[0764] m/z:423[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.78(s,1H),7.51(s,1H),7.32(s,1H),4.90(dd,J=11.8,5.2Hz,1H),4.79(dd,J=11.1,5.1Hz,1H),4.67(d,J=13.7Hz,1H),4.24(t,J=5.8Hz,2H),3.49(t,J=6.2Hz,2H),3.26(s,3H),2.04-1.96(q,J=6.2Hz,2H),1.94-1.84(m,1H),1.07(d,J=6.5Hz,3H),0.75(d,J=6.6Hz,3H)。

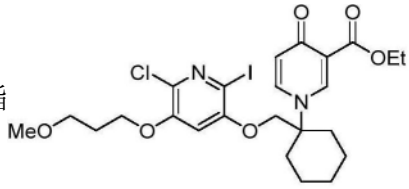
[0765] 实施例69:2'-氯基-3'-(3-甲氧基丙氧基)-11'-氧基-6'H,11'H-螺[环己烷-1,7'-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷]-10'-羧酸

[0766] 1-[1-(羟基甲基)环己基]-4-氧基-吡啶-3-羧酸 

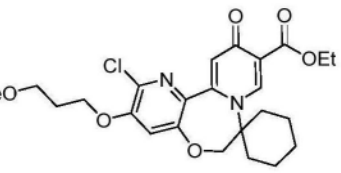
[0767] 向4-氧基吡喃-3-羧酸叔丁酯(1.67g,8.51mmol)在EtOH(6mL)和AcOH(4mL)中的溶液加入1-氨基-1-(羟基乙基)环己烷(1g,7.7mmol)。在90℃下搅拌混合物16小时。在减压下浓缩反应混合物,得到1-[1-(羟基甲基)环己基]-4-氧基-吡啶-3-羧酸,为白色固体(1.1g,51%产率,m/z:252$[M+H]^+$观察值)。

[0768] 1-[1-(羟基甲基)环己基]-4-氧基-吡啶-3-羧酸酯 

[0769] 向1-[1-(羟基甲基)环己基]-4-氧基-吡啶-3-羧酸(1g,4mmol)在EtOH(10mL)中的混合物加入硫酸(5mL,94mmol)。在60℃下搅拌混合物5小时。在减压下浓缩反应混合物。通过反相HPLC纯化残余物,得到1-[1-(羟基甲基)环己基]-4-氧基-吡啶-3-羧酸酯,为黄色油状物(1.1g,99%产率,m/z:280$[M+H]^+$观察值)。

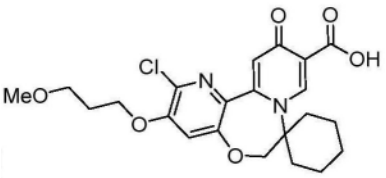
[0770] 1-[1-[[6-氯基-2-碘-5-(3-甲氧基丙氧基)-3-吡啶基]氧基甲基]环己基]-4-氧基-吡啶-3-羧酸乙酯 

[0771] 在N_2下在25℃下向6-氯基-2-碘-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-醇(1g,2.9mmol)、1-[1-(羟基甲基)环己基]-4-氧基-吡啶-3-羧酸乙酯(988mg,3.53mmol)和PPh_3(1.73g,5.89mmol)在THF(25mL)中的溶液逐滴加入偶氮二酸酸二异丙酯(1.2mL,5.82mmol)的THF(6mL)溶液。在N_2下在45℃下搅拌反应混合物20h。在减压下浓缩反应混合物。通过正相SiO_2层析法(0%至10%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到1-[1-[[6-氯基-2-碘-5-(3-甲氧基丙氧基)-3-吡啶基]氧基甲基]环己基]-4-氧基-吡啶-3-羧酸乙酯,为白色固体(700mg,39%产率,m/z:605$[M+H]^+$观察值)。

[0772] 2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-螺[6H-二吡啶并[5,3-b:3',1'-d][1,4]氧氮杂环庚烷-7,1'-环己烷]-10-羧酸乙酯 

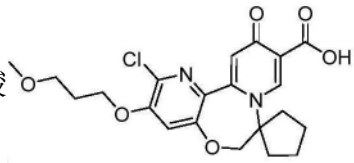
[0773] 在N_2下向1-[1-[[6-氯基-2-碘-5-(3-甲氧基丙氧基)-3-吡啶基]氧基甲基]环己基]-4-氧基-吡啶-3-羧酸乙酯(950mg,1.6mmol)和醋酸钾(308mg,3.14mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(25mL)中的混合物加入钯(II)溴化物(126mg,0.472mmol)。在N_2下加热混合物至120℃并搅拌16小时。用H_2O(200mL)稀释混合物并用EtOAc(2x150mL)提取。在减压下浓缩合并的有机层。通过反相HPLC纯化残余物,得到2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-螺[6H-二吡啶并[5,3-b:3',1'-d][1,4]氧氮杂环庚烷-7,1'-环己烷]-10-羧酸乙酯,为淡黄色固

体(140mg,19%产率,m/z:477[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.51(s,1H),7.53(s,1H),6.75(s,1H),4.40(s,1H),4.36-4.31(m,2H),4.10-4.07(t,J=6.0Hz,2H),3.54-3.51(t,J=6.0Hz,2H),3.30(s,3H),2.09-2.05(m,2H),1.93(m,2H),1.86-1.80(m,5H),1.75-1.56(m,4H),1.33-1.31(m,3H)。

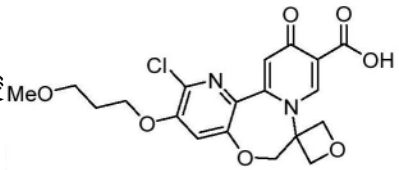
[0774] 2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-螺[6H-二吡啶并[5,3-b:3',1'-d][1,4]氧氮杂环庚烷-7,1'-环己烷]-10-羧酸

[0775] 向2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-螺[6H-二吡啶并[5,3-b:3',1'-d][1,4]氧氮杂环庚烷-7,1'-环己烷]-10-羧酸乙酯(140mg,0.29mmol)在H_2O(4mL)和(4mL)中的混合物加入氢氧化锂一水合物(37mg,0.882mmol)。在25℃下搅拌混合物16小时。用1N氯化氢溶液酸化混合物直到pH为2并用EtOAc(2x10mL)提取。在减压下浓缩合并的有机层。通过反相HPLC纯化残余物,得到2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-螺[6H-二吡啶并[5,3-b:3',1'-d][1,4]氧氮杂环庚烷-7,1'-环己烷]-10-羧酸,为淡色固体(46mg,34%产率,m/z:449[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.77(s,1H),7.53(s,1H),7.33(s,1H),4.69(s,2H),4.26-4.23(t,J=6.0Hz,2H),3.51-3.48(t,J=6.0Hz,2H),3.26(s,3H),2.07-1.98(m,6H),1.71(m,2H),1.61-1.59(m,3H),1.35(m,1H)。

[0776] 以下实施例以与2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-螺[6H-二吡啶并[5,3-b:3',1'-d][1,4]氧氮杂环庚烷-7,1'-环己烷]-10-羧酸相同方式由4-氧基吡喃-3-羧酸叔丁酯和适合胺醇进行制备。

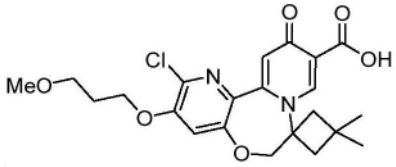
[0777] 实施例70:2'-氯基-3'-(3-甲氧基丙氧基)-11'-氧基-6'H,11'H-螺[环戊烷-1,7'-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷]-10'-羧酸

[0778] m/z:435[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.63(s,1H),7.41(s,1H),7.22(s,1H),4.65(s,2H),4.25(t,J=8.0Hz,2H),3.50(t,J=8.0Hz,2H),3.26(s,3H),2.15(m,2H),2.01(m,4H),1.69(m,4H)。

[0779] 实施例71:2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6H,11H-螺[二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-7,3'-氧杂环丁烷]-10-羧酸

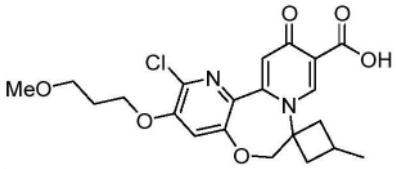
[0780] m/z:423[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.67(s,1H),7.54(s,1H),6.88(s,1H),5.11(m,2H),4.79(s,2H),4.27-4.22(m,4H),3.49-3.46(t,J=6.4Hz,2H),3.24(s,3H),2.03-1.97(m,2H)。

[0781] 实施例72:2'-氯基-3'-(3-甲氧基丙氧基)-3,3-二甲基-11'-氧基-6'H,11'H-螺[环丁烷-1,7'-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷]-10'-羧酸



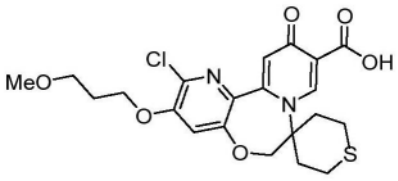
[0782] m/z:449[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ15.90(s,1H),8.65(s,1H),7.17(s,1H),7.02(s,1H),4.63(s,2H),4.23-4.20(t,J=6Hz,2H),3.62(t,J=6Hz,2H),3.39(s,3H),2.38-2.14(m,4H),2.06-2.02(m,2H),1.19(s,3H),1.09(s,3H)。

[0783] 实施例73:2'-氯基-3'-(3-甲氧基丙氧基)-3,3-二甲基-11'-氧基-6'H,11'H-螺[环丁烷-1,7'-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷]-10'-羧酸

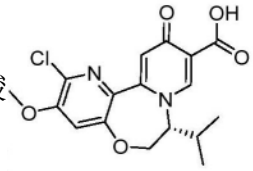


[0784] m/z:435[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(顺式/反式混合物,400MHz,DMSO-d_6):δ8.73(s,0.5H),8.50(s,0.5H),7.52-7.48(m,1H),6.94-6.91(m,1H),4.83-4.78(m,2H),4.27-4.23(m,2H),3.26(s,3H),2.20(m,2H),2.05-1.98(m,2H),1.82-1.80(m,1H),1.30-1.25(m,2H),1.38-1.23(m,1H),1.05-0.96(m,3H),0.89-0.85(m,1H)。

[0785] 实施例74:2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-2',3',5',6'-四氢-6H,11H-螺[二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-7,4'-噻喃]-10-羧酸

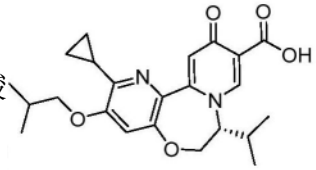
[0786] 

[0787] m/z:467[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.73(s,1H),7.58(s,1H),7.33(s,1H),4.78(s,2H),4.27-4.24(t,J=6Hz,2H),3.52-3.49(t,J=6Hz,2H),3.26(s,3H),3.08-3.02(t,J=13.2Hz,2H),2.77-2.73(d,J=14.4,2H),2.37(s,2H),2.33-2.30(d,J=13.2,2H),2.05-2.00(7,J=6Hz,2H)。

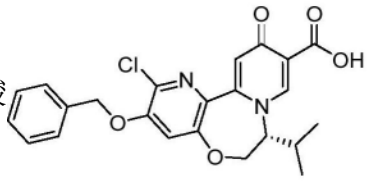
[0788] 实施例75:(R)-2-氯基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

[0789] m/z:365[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.78(s,1H),7.52(s,1H),7.32(s,1H),4.91(dd,J=12.0,4.0Hz,1H),4.85(m,1H),4.69(d,J=16.0Hz,1H),3.97(s,3H),1.85(m,1H),1.15(d,J=8.0Hz,3H),0.75(d,J=8.0Hz,3H)。

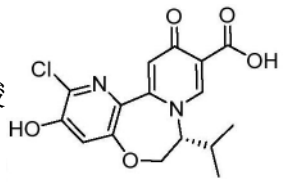
[0790] 实施例76:(R)-2-环丙基-3-异丁氧基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶

并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

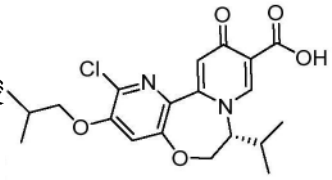
[0791] m/z:413[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.48-8.43(m,1H),8.28-8.22(m,1H),6.96(s,1H),4.89(d,J=12.3Hz,1H),4.63(d,J=13.4Hz,1H),3.98(d,J=9.3Hz,1H),3.81-3.67(m,2H),2.47(s,1H),2.09(s,2H),1.15-1.14(m,5H),1.08-1.05(m,8H),0.91(d,J=6.6Hz,3H)。

[0792] 实施例77:(R)-3-(苄基氧基)-2-氯基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

[0793] m/z:441[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.51(s,1H),8.27(s,1H),7.53-7.34(m,5H),6.99(s,1H),5.13-5.03(m,2H),4.95(s,1H),4.78-4.59(m,1H),4.07(dd,J=11.3,5.2Hz,1H),2.03(dd,J=12.0,6.1Hz,1H),1.15(d,J=6.5Hz,3H),0.94(d,J=6.6Hz,3H)。

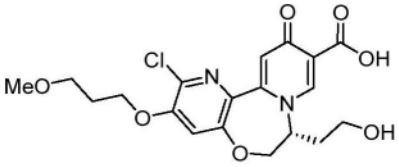
[0794] 实施例78:(R)-2-氯基-3-羟基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

[0795] m/z:351[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.48(s,1H),8.14(s,1H),7.03(s,1H),5.04(dd,J=13.4,5.2Hz,1H),4.77(d,J=13.4Hz,1H),4.04(dd,J=11.2,5.1Hz,1H),2.06(dt,J=11.8,6.4Hz,1H),1.17(d,J=6.5Hz,3H),0.95(d,J=6.6Hz,3H)。

[0796] 实施例79:(R)-2-氯基-3-异丁氧基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

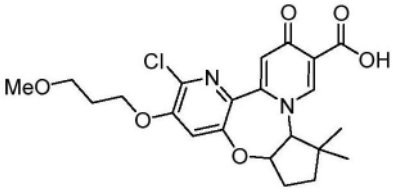
[0797] m/z:407[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.44(s,1H),8.24(s,1H),6.99(s,1H),4.92(m,1H),4.68(d,J=13.3Hz,1H),3.94(m,1H),3.79(ddd,J=27.2,8.5,6.5Hz,2H),2.28-2.08(m,1H),2.02-2.01(m,1H),1.16(d,J=6.6Hz,3H),1.07(dd,J=6.7,1.8Hz,6H),0.95(d,J=6.6Hz,3H)。

[0798] 实施例80:(R)-2-氯基-7-(2-羟基乙基)-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸

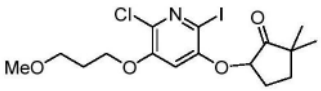


[0799] m/z:425[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ16.51(s,1H),8.67(s,1H),7.47(s,1H),7.33(s,1H),5.15-5.13(m,1H),4.77-4.75(m,2H),4.65(d,J=13.6Hz,1H),4.23(t,J=12.0Hz,2H),3.50-3.47(m,3H),3.25(s,3H),2.03-1.98(m,2H),1.93-1.88(m,1H),1.79-1.73(m,2H)。

[0800] 实施例81:6-氯基-7-(3-甲氧基丙氧基)-12,12-二甲基-3-氧基-9a,11,12,12a-四氢-3H,10H-环戊并[b]二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-2-羧酸

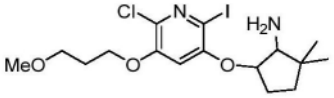


[0801] 5-((6-氯基-2-碘-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)氧基)-2,2-二甲基环戊-1-酮



[0802] 在N_2下向6-氯基-2-碘-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-醇(7g,20mmol)和5-溴-2,2-二甲基-环戊酮(4.2g,22mmol)在丙酮(100mL)中的混合物一次性加入碳酸钾(5.7g,41mmol)和碘化钠(1.5g,10mmol)。在60℃下搅拌混合物16小时。用水(100mL)稀释混合物并用乙酸乙酯(2x100mL)提取水相。用饱和盐水溶液(100mL)洗涤合并的有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过正相SiO_2层析法(10%至40%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到5-((6-氯基-2-碘-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)氧基)-2,2-二甲基环戊-1-酮,为黄色固体(6.8g,74%产率,m/z:454[M+H]$^+$观察值)。

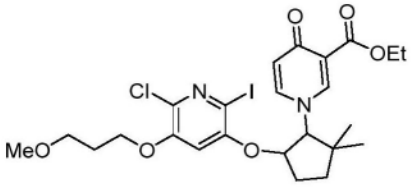
[0803] 5-[[6-氯基-2-碘-5-(3-甲氧基丙氧基)-3-吡啶基]氧基]-2,2-二甲基-环戊胺



[0804] 在N_2下向5-((6-氯基-2-碘-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)氧基)-2,2-二甲基环戊-1-酮(6.8g,15mmol)在EtOH(80mL)中的混合物一次性加入醋酸铵(17.3g,224mmol)和氰基硼氢化钠(1.9g,30mmol)。在90℃下搅拌混合物16小时。用H_2O(10mL)稀释混合物并通过加入1M氢氧化钠溶液将pH调节至10-11。用CH_2Cl_2(3x50mL)提取残余物。用饱和盐水溶液(15mL)洗涤合并的有机相,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(10%至100%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到5-[[6-氯基-2-碘-5-(3-甲氧基丙氧基)-3-吡啶基]氧基]-2,2-二甲基-环戊胺,为黄色油状物(3.7g,54%产率,m/z:455[M+H]$^+$观察值)。

[0805] 1-(5-((6-氯基-2-碘-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)氧基)-2,2-二甲基环戊

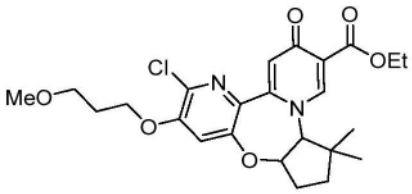
基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸乙酯



[0806] 在100℃下将5-[[6-氯基-2-碘-5-(3-甲氧基丙氧基)-3-吡啶基]氧基]-2,2-二甲基-环戊胺(6.4g,15mmol)和4-氧基吡喃-3-羧酸叔丁酯(3.52g,18mmol)在EtOH(25mL)和AcOH(25mL)中的混合物搅拌16小时。在真空中浓缩混合物,得到1-[5-[[6-氯基-2-碘-5-(3-甲氧基丙氧基)-3-吡啶基]氧基]-2,2-二甲基-环戊基]-4-氧基-吡啶-3-羧酸,为黄色固体,其在不进一步纯化的情况下用于下一步(4.2g,62%)。

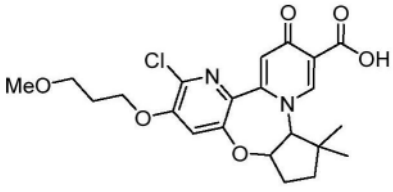
[0807] 在N_2下在5min内向1-[5-[[6-氯基-2-碘-5-(3-甲氧基丙氧基)-3-吡啶基]氧基]-2,2-二甲基-环戊基]-4-氧基-吡啶-3-羧酸(4.2g,7.3mmol)在EtOH(100mL)中的混合物加入亚硫酰氯(2.7mL,36.5mmol)。在60℃下搅拌混合物16小时。在真空中浓缩混合物。通过正相SiO_2层析法(10%至100%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到1-[5-[[6-氯基-2-碘-5-(3-甲氧基丙氧基)-3-吡啶基]氧基]-2,2-二甲基-环戊基]-4-氧基-吡啶-3-羧酸乙酯,为黄色油状物(3.0g,68%产率,m/z:605$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(旋转异构体的混合物,400MHz,$CDCl_3$)δ8.33-8.32(m,1H),7.80-7.77(m,1H),6.74(m,1H),6.40-6.38(m,1H),5.31(m,1H),4.32-4.27(m,2H),4.11-4.08(m,2H),3.93(m,1H),3.56-3.53(m,2H),3.33(s,3H),2.07-1.94(m,6H),1.33-1.31(m,3H),1.29-1.22(m,6H)。

[0808] 19-氯基-15-(3-甲氧基丙氧基)-23,23-二甲基-13-氧基-28-氧基(oxa)-24,25-二氮杂四环十八烷-4(16),5(14),6(17),15(19),18(24)-五烯-17-羧酸乙酯

[0809] 

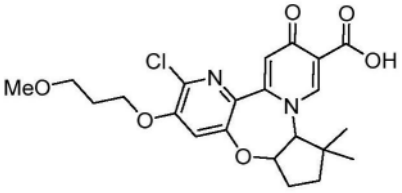
[0810] 在N_2下向1-[5-[[6-氯基-2-碘-5-(3-甲氧基丙氧基)-3-吡啶基]氧基]-2,2-二甲基-环戊基]-4-氧基-吡啶-3-羧酸乙酯(3g,4.96mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(50mL)中的混合物加入醋酸钾(0.975g,9.93mmol)和钯(II)溴化物(660mg,2.5mmol)。在120℃下搅拌混合物16小时。过滤混合物并用H_2O(20mL)稀释残余物。用乙酸乙酯(2x20mL)提取水相。用饱和盐水溶液(10mL)洗涤合并的有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过反相HPLC纯化残余物,得到19-氯基-15-(3-甲氧基丙氧基)-23,23-二甲基-13-氧基-28-氧基-24,25-二氮杂四环十八烷-4(16),5(14),6(17),15(19),18(24)-五烯-17-羧酸乙酯,为黄色固体(0.5g,21%产率,m/z:477$[M+H]^+$观察值)。

[0811] 6-氯基-7-(3-甲氧基丙氧基)-12,12-二甲基-3-氧基-9a,11,12,12a-四氢-3H,10H-环戊并[b]二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-2-羧酸



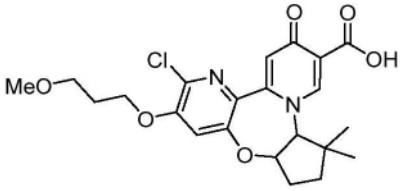
[0812] 在N_2下在25℃下向19-氯基-15-(3-甲氧基丙氧基)-23,23-二甲基-13-氧基-28-氧基-24,25-二氮杂四环十八烷-4(16),5(14),6(17),15(19),18(24)-五烯-17-羧酸乙酯(50mg,0.105mmol)在H_2O(1mL)和THF(1mL)中的混合物一次性加入氢氧化锂一水合物(13mg,0.314mmol)。在25℃下搅拌混合物1小时。用1M氯化氢溶液稀释混合物至pH 4并用EtOAc(2x20mL)提取水相。用饱和盐水溶液(10mL)洗涤合并的有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过反相HPLC纯化残余物,得到6-氯基-7-(3-甲氧基丙氧基)-12,12-二甲基-3-氧基-9a,11,12,12a-四氢-3H,10H-环戊并[b]二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-2-羧酸,为黄色固体(11mg,23%产率,m/z:449$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ15.99(s,1H),8.80(s,1H),7.55(s,1H),6.99(s,1H),5.46-5.40(m,1H),4.99-4.97(d,J=9.2Hz,1H),4.33-4.29(m,1H),4.24-4.22(m,1H),3.52-3.49(t,J=6Hz,2H),3.26(s,3H),2.16-2.00(m,4H),1.35-1.28(m,1H),1.12-1.05(m,1H),1.02(s,3H),0.33(s,3H)。

[0813] 实施例82:6-氯基-7-(3-甲氧基丙氧基)-12,12-二甲基-3-氧基-9a,11,12,12a-四氢-3H,10H-环戊并[b]二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-2-羧酸(单一对映异构体I)



;

[0814] 实施例83:6-氯基-7-(3-甲氧基丙氧基)-12,12-二甲基-3-氧基-9a,11,12,12a-四氢-3H,10H-环戊并[b]二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-2-羧酸(单一对映异构体II)



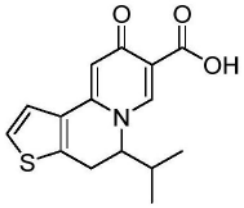
[0815] 在OD-3柱上利用30%MeOH(0.05%二乙胺作为修饰剂)通过SFC(超临界流体层析法)分离150mg的对映异构体混合物,得到6-氯基-7-(3-甲氧基丙氧基)-12,12-二甲基-3-氧基-9a,11,12,12a-四氢-3H,10H-环戊并[b]二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-2-羧酸(单一对映异构体I),为白色固体(较快洗脱的对映异构体,36mg,24%,m/z:449$[M+H]^+$观察值)和6-氯基-7-(3-甲氧基丙氧基)-12,12-二甲基-3-氧基-9a,11,12,12a-四氢-3H,10H-环戊并[b]二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-2-羧酸(单一对映异构体II),为白色固体(较慢洗脱的对映异构体,33mg,22%,m/z:449$[M+H]^+$观察值)。

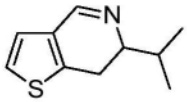
[0816] 实施例82:6-氯基-7-(3-甲氧基丙氧基)-12,12-二甲基-3-氧基-9a,11,12,12a-四氢-3H,10H-环戊并[b]二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-2-羧酸(单一对映异构体I)。m/z:449$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ15.99(s,1H),8.80(s,1H),7.55(s,1H),6.99(s,1H),5.46-5.40(m,1H),4.99-4.97(d,J=9.2Hz,1H),4.33-4.29(m,1H),4.24-4.22(m,1H),3.52-3.49(t,J=6Hz,2H),3.26(s,3H),2.16-2.00(m,4H),1.35-1.28(m,1H),1.12-1.05(m,1H),1.02(s,3H),0.33(s,3H)。

[0817] 实施例83:6-氯基-7-(3-甲氧基丙氧基)-12,12-二甲基-3-氧基-9a,11,12,12a-

四氢-3H,10H-环戊并[b]二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-2-羧酸(单一对映异构体II)。m/z:449[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ15.99(s,1H),8.80(s,1H),7.55(s,1H),6.99(s,1H),5.46-5.40(m,1H),4.99-4.97(d,J=9.2Hz,1H),4.33-4.29(m,1H),4.24-4.22(m,1H),3.52-3.49(t,J=6Hz,2H),3.26(s,3H),2.16-2.00(m,4H),1.35-1.28(m,1H),1.12-1.05(m,1H),1.02(s,3H),0.33(s,3H)。

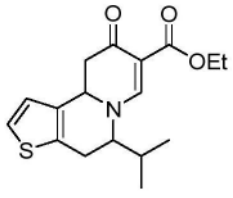
[0818] 实施例84:5-异丙基-9-氧基-4,9-二氢-5H-噻吩并[3,2-a]喹嗪-8-羧酸



[0819] 6-异丙基-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶 

[0820] 2-(噻吩-3-基)-1,3-二氧戊环(0.97g,6.2mmol)的无水THF(5mL)溶液被冷却至-78℃(干冰/丙酮浴),随后逐滴加入n-BuLi(2.5M,THF,2.7mL,6.8mmol)。在-78℃下搅拌混合物2h。在-78℃下将4-异丙基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(根据Guo,etal.,2010,J.Org.Chem.75:937的过程进行制备)(1.5g,5.7mmol)的THF(7mL)溶液逐滴加入并将所得混合物缓慢温热上至室温并搅拌16h。将反应混合物在真空下浓缩。在室温下用HCl(4N,在1,4-二噁烷中,20mL)、H_2O(2mL)稀释残余物并搅拌1h。用CH_2Cl_2(30mL)稀释反应混合物并用1M Na_2CO_3水溶液(10mL)碱化。用CH_2Cl_2(2x 20mL)提取反应混合物,用H_2O(15mL)和饱和盐水溶液(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(20%至80%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到6-异丙基-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶,为无色油状物(300mg,27%产率,m/z:180[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.33-8.32(d,J=3.2Hz,1H),7.10-7.08(d,J=6.0Hz,1H),7.03-7.02(d,J=5.2Hz,1H),3.46-3.40(m,1H),2.91-2.86(dd,J=16.8,6.8Hz,1H),2.73-2.65(t,J=16.0Hz,1H),2.14-2.09(m,1H),1.09-1.07(d,J=6.8Hz,3H),1.06-1.04(d,J=6.8Hz,3H)。

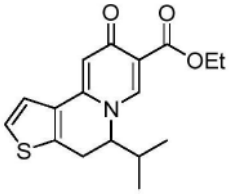
[0821] 5-异丙基-9-氧基-4,9,10,10a-四氢-5H-噻吩并[3,2-a]喹嗪-8-羧酸乙酯



[0822] 向6-异丙基-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶(380mg,2.12mmol)的乙醇(20mL)溶液加入(2E)-2-乙酰基-3-乙氧基-2-丙烯酸乙酯(1.18g,6.36mmol)并在100℃下搅拌反应混合物16h。将反应混合物在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(0%至5%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到5-异丙基-9-氧基-4,9,10,10a-四氢-5H-噻吩并[3,2-a]喹嗪-8-羧酸乙酯,为淡棕色糖浆状物(250mg,37%产率,m/z:320[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.28(s,1H),7.20-7.19(d,J=5.2Hz,1H),6.79-6.78(d,J=5.2Hz,1H),4.74-4.70(dd,J=3.2,15.6Hz,1H),4.29-4.24(q,J=6.8Hz,2H),3.55-3.50(m,1H),3.22-3.18(m,2H),2.85-2.80

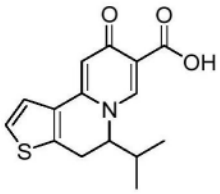
(dd,J＝4.4,15.6Hz,1H),2.58-2.50(m,1H),1.88-1.82(m,1H),1.35-1.31(t,J＝7.2Hz,3H),0.97-0.95(d,J＝6.8Hz,3H),0.92-0.90(d,J＝6.8Hz,3H)。

[0823] 5-异丙基-9-氧基-4,9-二氢-5H-噻吩并[3,2-a]喹嗪-8-羧酸乙酯



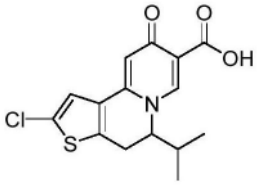
[0824] 向5-异丙基-9-氧基-4,9,10,10a-四氢-5H-噻吩并[3,2-a]喹嗪-8-羧酸乙酯(250mg,0.783mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(10mL)中的搅拌溶液加入p-氯醌(193mg,0.783mmol)。在100℃下搅拌反应混合物2h。反应混合物被冷却至室温并过滤所得沉淀物并用EtOAc(2x25mL)洗涤。用H_2O(10mL)和饱和盐水溶液(10mL)洗涤滤液。有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(0％至5％MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到5-异丙基-9-氧基-4,9-二氢-5H-噻吩并[3,2-a]喹嗪-8-羧酸乙酯,为棕色糖浆状物(180mg,73％产率,m/z:318$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,DMSO-D6):δ8.38(s,1H),7.54-7.53(d,J＝5.2Hz,1H),7.49-7.48(d,J＝5.2Hz,1H),6.66(s,1H),4.21-4.15(q,J＝6.4Hz,2H),3.40-3.34(m,3H),1.88-1.84(m,1H),1.22-1.20(t,J＝4.0Hz,3H),0.85-0.84(d,J＝6.8Hz,3H),0.69-0.68(d,J＝6.8Hz,3H)。

[0825] 5-异丙基-9-氧基-4,9-二氢-5H-噻吩并[3,2-a]喹嗪-8-羧酸

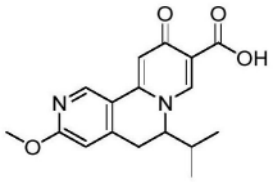


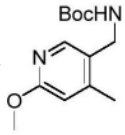
[0826] 在室温下向5-异丙基-9-氧基-4,9-二氢-5H-噻吩并[3,2-a]喹嗪-8-羧酸乙酯(180mg,0.56mmol)的1,4-二噁烷(2mL)溶液加入10％NaOH水溶液(1.5mL)并搅拌2小时。反应混合物被冷却至0℃,经2N HCl水溶液酸化至pH 2并在室温下搅拌1h。过滤所得固体,用H_2O(5mL)和乙醚(5mL)洗涤,得到5-异丙基-9-氧基-4,9-二氢-5H-噻吩并[3,2-a]喹嗪-8-羧酸,为淡棕色固体(90mg,55％产率,m/z:290$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.82(s,1H),7.67-7.66(d,J＝5.2Hz,1H),7.56-7.55(d,J＝5.2Hz,1H),7.18(s,1H),4.61-4.58(t,J＝7.2Hz,1H),3.47-3.43(m,2H),1.82-1.76(m,1H),0.87-0.85(d,J＝6.8Hz,3H),0.67-0.66(d,J＝6.8Hz,3H)。

[0827] 实施例85:2-氯基-5-异丙基-9-氧基-4,9-二氢-5H-噻吩并[3,2-a]喹嗪-8-羧酸

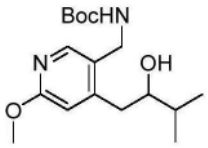


[0828] m/z:324$[M+H]^+$观察值。^1H NMR(300MHz,DMSO-d6):δ8.71(s,1H),8.27(s,1H),8.06(s.1H),5.07(m,1H),3.97(m,2H),1.83(m,1H),0.67(d,J＝6.8Hz,3H),0.49(d,J＝6.8Hz,3H)。

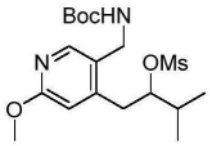
[0829] 实施例86:6-异丙基-3-甲氧基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[2,1-a][2,7]萘啶-9-羧酸 

[0830] ((6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 

[0831] 在0℃下向(6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)甲胺(1g,6.6mmol)的CH_2Cl_2(10mL)溶液加入二碳酸二叔丁酯(1.72g,7.88mmol)和三乙胺(1.28mL,9.20mmol)。将混合物温热至室温并搅拌12h。H_2O(10mL)被加入至混合物并用CH_2Cl_2(2x15mL)提取,用饱和盐水溶液(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(0%至15%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到((6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯,为白色固体(1.3g,78%产率,m/z:253$[M+H]^+$观察值)。

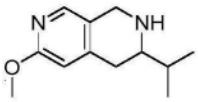
[0832] ((4-(2-羟基-3-甲基丁基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯 

[0833] 在-78℃下(干冰/丙酮浴)向叔丁基((6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基)甲基)(1.1g,4.36mmol)的THF(10mL)溶液加入n-BuLi(2.5M,己烷,5mL,12mmol)并在-78℃下搅拌1小时。在-78℃下加入异戊醛(Isovelaraldehyde)(1.3mL,12mmol)并反搅拌应混合物30min。温度被缓慢升高至室温并搅拌4h。在0℃下将饱和NH_4Cl水溶液(10mL)加入至反应混合物。用EtOAc(2x 15mL)提取水相并用饱和盐水溶液(15mL)洗涤。合并的有机提取物经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(0%至30%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到((4-(2-羟基-3-甲基丁基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯,为白色固体(0.8g,57%产率,m/z:325$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.90(s,1H),7.18(m,1H),6.65(s,1H),4.50-4.49(d,J=6.0Hz,1H),4.16-4.03(m,2H),3.78(s,3H),3.40-3.39(m,1H),2.68-2.64(m,1H),1.65-1.60(m,1H),1.36(s,9H),0.90-0.89(d,J=2.4Hz,3H),0.88-0.87(d,J=2.4Hz,3H)。

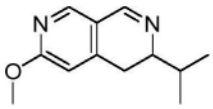
[0834] 1-(5-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基丁烷-2-基甲磺酸酯 

[0835] 在0℃下向(4-(2-羟基-3-甲基丁基)-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(0.2g,0.62mmol)的CH_2Cl_2(3mL)溶液加入三甲基胺(0.13mL,0.92mmol)和甲磺酰氯(0.07mL,0.92mmol)。在0℃下搅拌所得混合物3小时。加入H_2O(5mL),用EtOAc(2x 15mL)提取,用饱和盐水溶液(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(0%至30%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到1-(5-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-甲氧

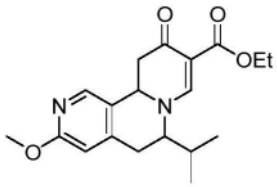
基吡啶-4-基)-3-甲基丁烷-2-基甲磺酸酯,为浅黄色糖浆状物(190mg,77%产率)。^{1}H NMR (400MHz,$CDCl_3$):δ8.05(s,1H),6.63(s,1H),4.84-4.77(m,2H),4.29-4.28(d,J=5.2Hz,2H),3.91(s,3H),2.98-2.92(m,2H),2.66(s,3H),2.10-2.09(m,1H),1.44(s,9H),1.07-1.05(d,J=7.2Hz,6H)。

[0836] 3-异丙基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶

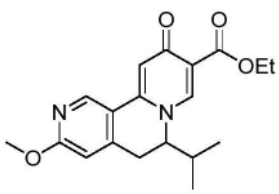
[0837] 在0℃下向1-(5-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基丁烷-2-基甲磺酸酯(190mg,0.47mmol)的二噁烷(3mL)溶液加入6N HCl(3mL)。将反应混合物温热至室温并搅拌3h。饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)被逐滴加入至混合物以调节pH至8-9并搅拌2h。用EtOAc(2x 15mL)提取混合物,用饱和盐水溶液(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(0%至10%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到3-异丙基-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶,为无色油状物(85mg,88%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ7.82(s,1H),6.51(s,1H),3.91-3.87(d,J=15.6Hz,1H),3.73-3.71(m,5H),2.65-2.61(m,1H),2.41-2.38(m,1H),1.63-1.58(m,1H),0.94-0.83(m,6H)。

[0838] 3-异丙基-6-甲氧基-3,4-二氢-2,7-萘啶

[0839] 在0℃下向1,2,3,4-四氢-3-异丙基-6-甲氧基-2,7-萘啶(80mg,0.39mmol)的CH_2Cl_2(2mL)溶液加入N-溴代琥珀酰胺(140mg,0.77mmol)并且搅拌反应混合物2h。饱和$NaHCO_3$水溶液(3mL)被加入至混合物并用EtOAc(2x 10mL)提取。用饱和盐水溶液(10mL)洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(0%至50%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到3-异丙基-6-甲氧基-3,4-二氢-2,7-萘啶,为无色油状物(55mg,69%产率,m/z:205$[M+H]^+$观察值)。

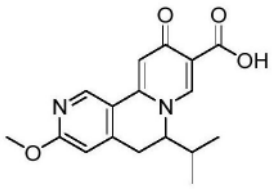
[0840] 6-异丙基-3-甲氧基-10-氧基-5,10,11,11a-四氢-6H-吡啶并[2,1-a][2,7]萘啶-9-羧酸乙酯

[0841] 在100℃下搅拌3-异丙基-6-甲氧基-3,4-二氢-2,7-萘啶(50mg,0.24mmol)和(2E)-2-乙酰基-3-乙氧基-2-丙烯酸乙酯(0.14g,0.73mmol)在EtOH(4mL)中的混合物12h。在真空下浓缩反应混合物,得到6-异丙基-3-甲氧基-10-氧基-5,10,11,11a-四氢-6H-吡啶并[2,1-a][2,7]萘啶-9-羧酸乙酯,为棕色油状物,其在不进一步纯化的情况下使用(90mg,>100%,m/z:345$[M+H]^+$观察值)。

[0842] 6-异丙基-3-甲氧基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[2,1-a][2,7]萘啶-9-羧酸乙酯

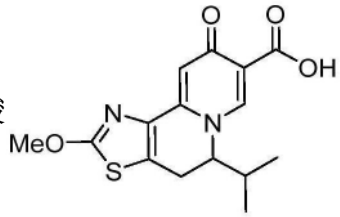
[0843] 向6-异丙基-3-甲氧基-10-氧基-5,10,11,11a-四氢-6H-吡啶并[2,1-a][2,7]萘啶-9-羧酸乙酯(85mg,0.25mmol)的1,2-二甲氧基乙烷(2mL)溶液加入p-氯醌(71mg,0.29mmol)并在100℃下搅拌反应混合物4h。将反应混合物在真空下浓缩,得到6-异丙基-3-甲氧基-10-氧基-5,10,11,11a-四氢-6H-吡啶并[2,1-a][2,7]萘啶-9-羧酸乙酯,其在不进一步纯化的情况下使用(90mg,>100%)。

[0844] 6-异丙基-3-甲氧基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[2,1-a][2,7]萘啶-9-羧酸

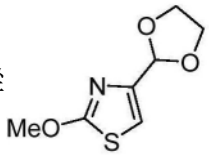


[0845] 向6-异丙基-3-甲氧基-10-氧基-5,10,11,11a-四氢-6H-吡啶并[2,1-a][2,7]萘啶-9-羧酸乙酯(85mg,0.25mmol)的MeOH(2mL)溶液加入10%NaOH水溶液(2mL)并在室温下搅拌4h。用乙醚(2x4mL)洗涤反应混合物并且用2M HCl将水层的pH调节至1-2。过滤所得固体,用乙醚(2x4mL)洗涤并从EtOH重结晶,得到纯6-异丙基-3-甲氧基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[2,1-a][2,7]萘啶-9-羧酸,为白色固体(20mg,26%产率,m/z:315$[M+H]^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.87(s,1H),8.79(s,1H),7.47(s,1H),6.95(s,1H),4.51-4.47(m,1H),3.91(s,3H),3.35-3.30(m,2H),1.54-1.48(m,1H),0.85-0.83(d,J=6.8Hz,3H),0.70-0.68(d,J=6.8Hz,3H)。

[0846] 实施例87:5-异丙基-2-甲氧基-9-氧基-4,9-二氢-5H-噻唑并[4,5-a]喹嗪-8-羧酸

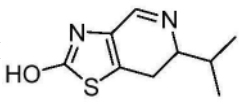


[0847] 4-(1,3-二氧戊环-2-基)-2-甲氧基噻唑



[0848] 2-甲氧基噻唑-4-甲醛(500mg,3.49mmol)的苯(20mL)溶液、原甲酸三乙酯(0.70ml,4.2mmol)、乙二醇(1.2ml,21mmol)和p-甲苯磺酸一水合物(6mg,0.034mmol)的混合物加热至40℃持续2h。反应混合物被冷却至室温并用$NaHCO_3$水溶液(10mL)淬灭并用EtOAc(2x20mL)提取。用饱和盐水溶液(10mL)洗涤合并的有机提取物,经硫酸钠干燥并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(5%至20%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到4-(1,3-二氧戊环-2-基)-2-甲氧基噻唑,为无色油状物(450mg,69%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ6.78(s,1H),5.81(s,1H),4.15-4.12(m,2H),4.09(s,3H),4.04-4.00(m,2H)。

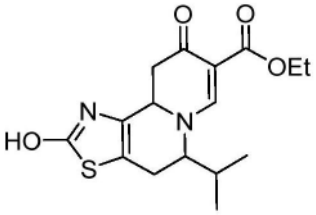
[0849] 6-异丙基-6,7-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶-2-醇



[0850] 在-78℃下(干冰/丙酮浴)向4-(1,3-二氧戊环-2-基)-2-甲氧基噻唑(0.45g,2.4mmol)在干燥THF(10mL)中的搅拌溶液逐滴加入n-BuLi(2.5M,己烷,1.2mL,2.9mmol)并

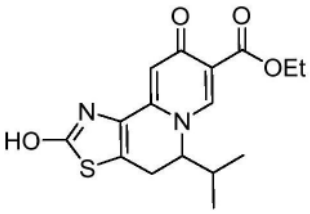
且混合物被允许搅拌2h。逐滴加入4-异丙基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(640mg,2.4mmol)的THF(5mL)溶液并将所得混合物缓慢温热至室温并搅拌16h。在减压下浓缩反应混合物并在室温下用HCl(4N,在1,4-二噁烷中,20mL),随后H_2O(1.5mL)处理,允许搅拌1h。用CH_2Cl_2(20mL)稀释反应混合物并用1M Na_2CO_3水溶液碱化。分离层并用CH_2Cl_2(2x 20mL)提取水性部分,用H_2O(15mL)、饱和盐水溶液(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(5%至50%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到6-异丙基-6,7-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶-2-醇,为无色油状物(330mg,70%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.26(s,1H),3.79-3.75(m,1H),3.66-3.62(m,1H),3.51-3.43(m,1H),2.13-2.06(m,1H),1.05-1.04(d,J=6.8Hz,3H),1.03-1.01(d,J=6.8Hz,3H)。

[0851] 2-羟基-5-异丙基-9-氧基-5,9,10,10a-四氢-4H-噻唑并[4,5-a]喹嗪-8-羧酸酯



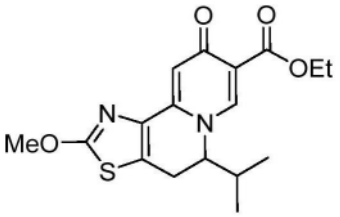
[0852] 在室温下向6-异丙基-6,7-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶-2-醇(330mg,1.68mmol)的乙醇(20mL)溶液加入(2E)-2-乙酰基-3-乙氧基-2-丙烯酸乙酯(880mg,4.7mmol)并在100℃下搅拌所得混合物16h。在真空下除去溶剂并通过正相SiO_2层析法(0%至5%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到2-羟基-5-异丙基-9-氧基-5,9,10,10a-四氢-4H-噻唑并[4,5-a]喹嗪-8-羧酸酯,为淡棕色固体(120mg,21%产率,m/z:337$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.24(s,1H),8.32(s,1H),4.53-4.49(d,J=14.8Hz,1H),4.08-4.02(q,J=7.2Hz,2H),3.89-3.85(dd,J=10.0,4.8,1H),2.85-2.78(m,1H),2.74-2.64(m,2H),1.84-1.82(m,1H),1.18-1.14(t,J=7.2Hz,4H),0.90-0.88(d,J=6.8Hz,3H),0.80-0.78(d,J=6.4Hz,3H)。

[0853] 2-羟基-5-异丙基-9-氧基-4,9-二氢-5H-噻唑并[4,5-a]喹嗪-8-羧酸乙酯



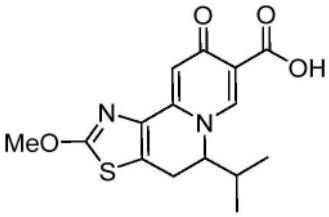
[0854] 向2-羟基-5-异丙基-9-氧基-5,9,10,10a-四氢-4H-噻唑并[4,5-a]喹嗪-8-羧酸酯(120mg,0.36mmol)的1,2-二甲氧基乙烷(20mL)溶液加入p-氯醌(88mg,0.36mmol)并在100℃下搅拌混合物2h。反应被冷却至室温。通过过滤收集所得固体并用EtOAc(25mL)洗涤。用H_2O(10mL)、饱和盐水溶液(10mL)洗涤滤液,经硫酸钠干燥并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(0%至5%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到2-羟基-5-异丙基-9-氧基-4,9-二氢-5H-噻唑并[4,5-a]喹嗪-8-羧酸乙酯,为淡黄色固体(60mg,50%产率,m/z:335$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):11.87(s,1H),8.36(s,1H),6.49(s,1H),5.73(s,1H),4.43(m,1H),4.29(m,1H),4.17-4.16(q,2H),1.99-1.97(m,1H),1.27-1.21(t,J=6.8Hz,3H),0.89-0.87(d,J=6.4Hz,3H),0.72-0.70(d,J=6.8Hz,3H)。

[0855] 5-异丙基-2-甲氧基-9-氧基-4,9-二氢-5H-噻唑并[4,5-a]喹嗪-8-羧酸乙酯



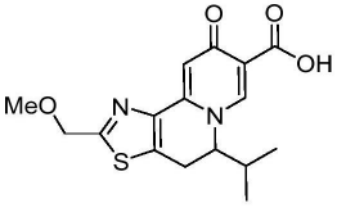
[0856] 向2-羟基-5-异丙基-9-氧基-4,9-二氢-5H-噻唑并[4,5-a]喹嗪-8-羧酸乙酯(60mg,0.18mmol)的丙酮(10mL)溶液加入碳酸钾(160mg,1.2mmol),随后逐滴加入甲基碘(0.12mL,1.9mmol)。在室温下搅拌反应混合物24h。用EtOAc(2x 20mL)稀释反应混合物,用H_2O(10mL)和饱和盐水溶液(10mL)洗涤。有机层经硫酸钠干燥并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(0%至10%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到5-异丙基-2-甲氧基-9-氧基-4,9-二氢-5H-噻唑并[4,5-a]喹嗪-8-羧酸乙酯,为淡黄色固体(30mg,48%产率,m/z:349$[M+H]^+$观察值)。

[0857] 5-异丙基-2-甲氧基-9-氧基-4,9-二氢-5H-噻唑并[4,5-a]喹嗪-8-羧酸

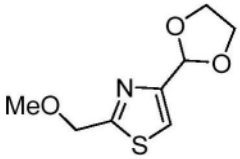


[0858] 在室温下向5-异丙基-2-甲氧基-9-氧基-4,9-二氢-5H-噻唑并[4,5-a]喹嗪-8-羧酸乙酯(30mg,0.086mmol)的1,4-二噁烷(2mL)溶液加入10%NaOH水溶液(1.5mL)并搅拌2h。反应混合物被冷却至0℃,经2N HCl水溶液酸化至pH 1-2并在室温下搅拌1h。过滤所得固体,用H_2O(5mL),随后乙醚(5mL)洗涤并干燥,得到5-异丙基-2-甲氧基-9-氧基-4,9-二氢-5H-噻唑并[4,5-a]喹嗪-8-羧酸,为浅黄色固体(20mg,73%产率,m/z:321$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ16.02(bs,1H),8.81(s,1H),6.95(s,1H),4.52-4.50(d,J=9.2Hz,1H),3.38(s,3H),3.20(s,2H),2.09-2.07(m,1H),0.92-0.91(d,J=6.4Hz,3H),0.77-0.76(d,J=6.4Hz,3H)。

[0859] 实施例88:5-异丙基-2-(甲氧基甲基)-9-氧基-4,9-二氢-5H-噻唑并[4,5-a]喹嗪-8-羧酸

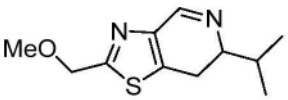


[0860] 4-(1,3-二氧戊环-2-基)-2-(甲氧基甲基)噻唑

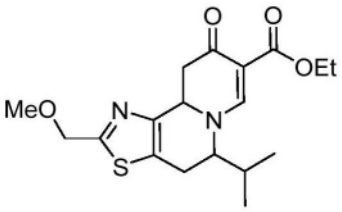


[0861] 将2-(甲氧基甲基)噻唑-4-甲醛(700mg,4.46mmol)的苯(20mL)溶液、原甲酸三乙酯(0.9ml,5.4mmol)、乙二醇(1.2ml,20.75mmol)和p-甲苯磺酸一水合物(8mg,0.044mmol)的混合物加热至40℃持续2h。反应混合物被冷却至室温并用$NaHCO_3$水溶液(15mL)淬灭并用EtOAc(2x30mL)提取。用饱和盐水溶液(10mL)洗涤合并的有机提取物,经硫酸钠干燥并在真

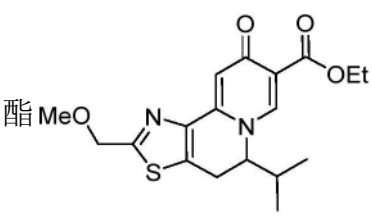
空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(5%至25%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到4-(1,3-二氧戊环-2-基)-2-(甲氧基甲基)噻唑,为无色油状物(600mg,67%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.41(s,1H),5.98(s,1H),4.74(s,3H),4.16-4.13(m,2H),4.06-4.02(m,2H),3.49(s,2H)。

[0862] 6-异丙基-2-(甲氧基甲基)-6,7-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶 

[0863] 在-78℃下向4-(1,3-二氧戊环-2-基)-2-甲氧基噻唑(0.6g,3mmol)在干燥THF(10mL)中的搅拌溶液逐滴加入n-BuLi(2.5M,己烷,1.43mL,3.58mmol)并在-78℃下搅拌混合物2h。4-异丙基-1,2,3-噁噻唑烷-3-羧酸叔丁酯2,2-二氧化物(800mg,3mmol)的THF(5mL)溶液被逐滴加入,并随后将所得混合物缓慢温热上至20℃并搅拌16h。在减压下浓缩反应混合物并在室温下用HCl(4N,在1,4-二噁烷中,24mL),随后H_2O(2mL)处理并允许搅拌1h。用CH_2Cl_2(30mL)稀释反应混合物并用1M Na_2CO_3水溶液碱化。分离层并用CH_2Cl_2(2x 20mL)提取水性部分,用H_2O(15mL)、饱和盐水溶液(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(5%至50%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到6-异丙基-2-(甲氧基甲基)-6,7-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶,为无色油状物(290mg,43%产率,m/z:225$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.45(s,1H),4.70(s,2H),3.53-3.51(m,1H),3.49(s,3H),3.99-3.93(m,1H),2.80-2.72(m,1H),2.14-2.09(m,1H),1.09-1.07(d,J=6.8Hz,3H),1.07-1.05(d,J=6.8Hz,3H)。

[0864] 5-异丙基-2-(甲氧基甲基)-9-氧基-4,9,10,10a-四氢-5H-噻唑并[4,5-a]喹嗪-8-羧酸乙酯 

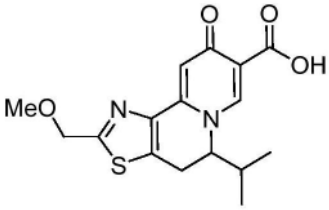
[0865] 在20℃下向6-异丙基-2-(甲氧基甲基)-6,7-二氢噻唑并[4,5-c]吡啶(290mg,1.3mmol)在乙醇(20mL)中的搅拌溶液加入(2E)-2-乙酰基-3-乙氧基-2-丙烯酸乙酯(722mg,3.88mmol)并在100℃下搅拌所得混合物16h。在真空下除去溶剂并通过正相SiO_2层析法(50%至100%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到5-异丙基-2-(甲氧基甲基)-9-氧基-4,9,10,10a-四氢-5H-噻唑并[4,5-a]喹嗪-8-羧酸乙酯,为淡棕色糖浆状物(250mg,53%产率,m/z:365$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):8.27(s,1H),4.78(m,1H),4.75(s,2H),4.27-4.25(q,J=7.2Hz,2H),3.49(m,5H),3.19-3.09(m,3H),1.86-1.83(m,1H),1.33-1.31(t,J=7.2Hz,3H),0.97-0.95(d,J=6.8Hz,3H),0.93-0.92(d,J=6.8Hz,3H)。

[0866] 5-异丙基-2-(甲氧基甲基)-9-氧基-4,9-二氢-5H-噻唑并[4,5-a]喹嗪-8-羧酸乙酯 

[0867] 向5-异丙基-2-(甲氧基甲基)-9-氧基-4,9,10,10a-四氢-5H-噻唑并[4,5-a]喹

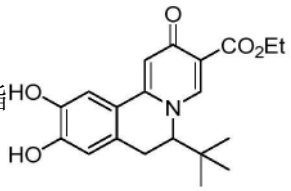
嗪-8-羧酸乙酯(250mg,0.69mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(20mL)中的搅拌溶液加入p-氯醌(170mg,0.69mmol)并在100℃下搅拌混合物2h。反应被冷却至室温。所得固体通过过滤收集并用EtOAc(25mL)洗涤。用H_2O(10mL)、饱和盐水溶液(10mL)洗涤滤液,经硫酸钠干燥并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(0%至5%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到5-异丙基-2-(甲氧基甲基)-9-氧基-4,9-二氢-5H-噻唑并[4,5-a]喹嗪-8-羧酸乙酯,为淡黄色固体(150mg,60%产率,m/z:363$[M+H]^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):8.41(s,1H),6.63(s,1H),4.71(s,2H),4.41-4.37(q,J=6.8Hz,2H),4.21-4.16(m,3H),3.40(s,3H),1.84-1.79(m,1H),1.22-1.20(t,J=7.2Hz,3H),0.85-0.84(d,J=6.8Hz,3H),0.71-0.69(d,J=6.4Hz,3H)。

[0868] 5-异丙基-2-(甲氧基甲基)-9-氧基-4,9-二氢-5H-噻唑并[4,5-a]喹嗪-8-羧酸

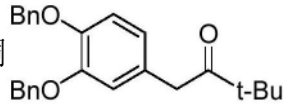


[0869] 在室温下向5-异丙基-2-(甲氧基甲基)-9-氧基-4,9-二氢-5H-噻唑并[4,5-a]喹嗪-8-羧酸乙酯(150mg,0.41mmol)的1,4-二噁烷(3mL)溶液加入10%NaOH水溶液(2.0mL)并搅拌2h。反应混合物被冷却至0℃,经2N HCl水溶液酸化至pH 1-2并在室温下搅拌1h。用EtOAc(2x 20mL)提取粗混合物。经硫酸钠干燥合并的有机层,过滤并在真空下浓缩。通过制备TLC纯化残余物,得到5-异丙基-2-(甲氧基甲基)-9-氧基-4,9-二氢-5H-噻唑并[4,5-a]喹嗪-8-羧酸,为浅黄色固体(70mg,51%产率,m/z:335.0$[M+H]^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ16.18(bs,1H),8.88(s,1H),7.03(s,1H),4.74(s,2H),4.69-4.65(m,1H),3.64-3.59(m,1H),3.52-3.46(m,1H),3.42(s,3H),1.89-1.82(m,1H),0.87-0.86(d,J=6.8Hz,3H),0.70-0.68(d,J=6.8Hz,3H)。

[0870] 实施例89:6-(叔丁基)-9,10-二羟基-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸乙酯

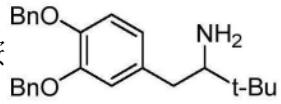


[0871] 1-(3,4-双(苄基氧基)苯基)-3,3-二甲基丁烷-2-酮

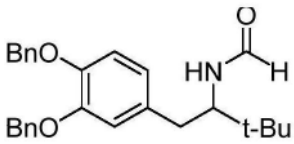


[0872] 向(((4-溴-1,2-亚苯基)双(氧基))双(亚甲基))二苯(50g,0.14mol)和3,3-二甲基-2-丁酮(51mL,0.41mol)的1,4-二噁烷(600mL)溶液加入叔丁醇钠(43g,0.448mol)、Xantphos(7.86g,13.5mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(6.22g,6.79mmol)。在100℃下搅拌混合物3小时。通过Celite®进行过滤混合物,用乙酸乙酯(3x80mL)洗涤并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(0%至20%石油醚/EtOAc)纯化残余物,得到1-(3,4-双(苄基氧基)苯基)-3,3-二甲基丁烷-2-酮,为黄色固体(31.5g,60%产率,m/z:389$[M+H]^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.48-7.42(m,4H),7.40-7.28(m,6H),6.89(d,J=8.0Hz,1H),6.82(s,

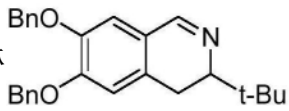
1H),6.72-6.69(m,1H),5.15(d,J=4.8Hz,4H),3.70(s,2H),1.14(s,9H)。

[0873] 1-(3,4-双(苄基氧基)苯基)-3,3-二甲基丁烷-2-胺 

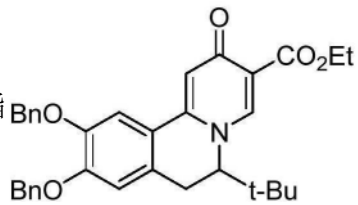
[0874] 向1-(3,4-双(苄基氧基)苯基)-3,3-二甲基丁烷-2-酮(13.5g,34.8mmol)的MeOH(40mL)溶液加入NH_4OAc(26.8g,348mol)并在室温下搅拌混合物12小时。反应混合物被冷却至0℃并加入氰基硼氢化钠(3.5g,55.7mmol)和在40℃下搅拌烧瓶的内容物30小时。在真空下浓缩混合物。用H_2O(100mL)稀释残余物,用CH_2Cl_2(3x300mL)提取并用饱和盐水溶液(2x100mL)洗涤。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,得到1-(3,4-双(苄基氧基)苯基)-3,3-二甲基丁烷-2-胺,为黄色油状物,其在不进一步纯化的情况下使用(13.7g,>100%产率,m/z:390$[M+H]^+$观察值)。

[0875] N-(1-(3,4-双(苄基氧基)苯基)-3,3-二甲基丁烷-2-基)甲酰胺 

[0876] 向1-(3,4-双(苄基氧基)苯基)-3,3-二甲基丁烷-2-胺(13.7g,35.2mmol)的1,4-二噁烷(140mL)溶液加入甲酸(40mL,1.06mol)。在120℃下搅拌混合物50小时。将反应混合物在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(10%至50%石油醚/EtOAc)纯化残余物,得到N-(1-(3,4-双(苄基氧基)苯基)-3,3-二甲基丁烷-2-基)甲酰胺,为黄色固体(6.2g,42%产率,m/z:418$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$,旋转异构体的混合物):δ7.94-7.28(m,10H),6.90-6.78(m,1H),6.72-6.66(m,2H),5.88-5.06(m,5H),4.21-2.87(m,2H),2.34-2.22(m,1H),0.99(d,J=3.6Hz,9H)。

[0877] 6,7-双(苄基氧基)-3-(叔丁基)-3,4-二氢异喹啉 

[0878] 向N-(1-(3,4-双(苄基氧基)苯基)-3,3-二甲基丁烷-2-基)甲酰胺(10g,24mmol)的CH_2Cl_2(120mL)溶液逐滴加入三氯一氧化磷(V)(phosphorus(V)oxychloride)(6mL,65mmol)并在40℃下搅拌混合物12小时。混合物被倒入氢氧化铵水溶液(10%,60mL)。用CH_2Cl_2(3x80mL)提取反应混合物。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,得到6,7-双(苄基氧基)-3-(叔丁基)-3,4-二氢异喹啉,为黄色胶状物,其在不进一步纯化的情况下使用(9.2g,>100%产率,m/z:400$[M+H]^+$观察值)。

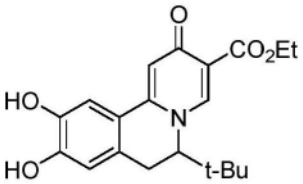
[0879] 9,10-双(苄基氧基)-6-(叔丁基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸乙酯 

[0880] 将6,7-双(苄基氧基)-3-(叔丁基)-3,4-二氢异喹啉(9.2g,23mmol)和(E)-2-(乙氧基亚甲基)-3-氧基丁酸乙酯(18.6g,83.9mmol)在EtOH(80.00mL)中的混合物在100℃下搅拌60小时。将反应混合物在真空下浓缩,得到9,10-双(苄基氧基)-6-(叔丁基)-2-氧基-

1,6,7,11b-四氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸乙酯，为棕色胶状物，其在不进一步纯化的情况下用于下一步(30.7g，>100％产率，m/z:540[M+H]$^+$观察值)。

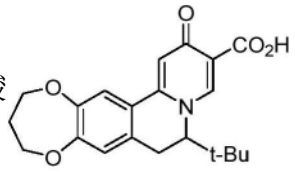
[0881] 向粗产物9,10-双(苄基氧基)-6-(叔丁基)-2-氧基-1,6,7,11b-四氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸乙酯(12.4g)的1,2-二甲氧基乙烷(180mL)溶液加入p-氯醌(6g，24mmol)。在70℃下搅拌混合物3小时并在真空下浓缩至～120mL。反应混合物被冷却至5℃。过滤混合物并用冷的1,2-二甲氧基乙烷(3x8mL)洗涤，得到第一批期望的产物。浓缩滤液至约80mL并冷却至0℃。过滤混合物并用冷的DME(6mL*3)洗涤过滤固体，得到第二批期望的产物。合并2批，得到9,10-双(苄基氧基)-6-(叔丁基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸乙酯，为黄色固体(7g，54％产率，m/z:538[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$):δ8.73(s,1H),7.51(d,J＝2.4Hz,2H),7.49-7.44(m,4H),7.42-7.28(m,6H),7.22(s,1H),5.29-5.18(m,4H),4.57(bd,J＝6.4Hz,1H),4.30(dd,J＝14Hz,7.2Hz,2H),3.42-3.34(m,1H),3.27-3.21(m,1H),1.30(m,3H),0.71(s,9H)。

[0882] 6-(叔丁基)-9,10-二羟基-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸乙酯



[0883] 在H_2(30psi)下将9,10-双(苄基氧基)-6-(叔丁基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸乙酯(2g,3.7mmol)和钯碳(10％,300mg,37mmol)在EtOH(50mL)中的混合物在室温下搅拌6小时。通过Celite®过滤反应混合物并用乙醇(5x30mL)洗涤。在真空下浓缩滤液，得到6-(叔丁基)-9,10-二羟基-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸乙酯，为棕色固体(1.16g，87％产率，m/z:538[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ10.14(br s,1H),9.66(br s,1H),8.73(s,1H),7.33(bs,1H),7.21(s,1H),6.81(s,1H),4.54(bd,J＝6.4Hz,1H),4.29(m,2H),3.32(m,1H),3.14(m,1H),1.29(m,3H),0.73(s,9H)。

[0884] 实施例90:6-(叔丁基)-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并(dioxepino)[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸

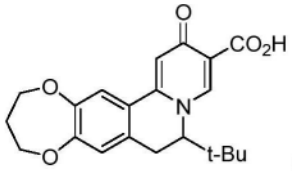


[0885] 向6-(叔丁基)-9,10-二羟基-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸乙酯(500mg,1.4mmol)和K_2CO_3(680mg,4.9mmol)在EtOH(20mL)中的混合物加入1,3-二溴丙烷(0.28mL,2.80mmol)。在100℃下搅拌混合物12小时。将反应混合物在真空下浓缩。向残余物加入H_2O(80mL)并用和CH_2Cl_2(500mL)提取。用1N HCl将pH调节至1。用饱和盐水溶液(2x100mL)洗涤有机相，经硫酸钠干燥，过滤并在真空下浓缩，得到6-(叔丁基)-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸乙酯，为棕色固体，其在不进一步纯化的情况下用于下一步(600mg，>100％产率，m/z:398[M+H]$^+$观察值)。

[0886] 向粗产物6-(叔丁基)-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,

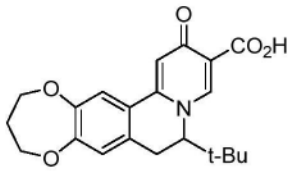
3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸乙酯和6-(叔丁基)-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸(516.6mg)在H_2O(10mL)和THF(10mL)的混合物中的混合物加入LiOH.H_2O(200.mg,4.8mmol)。在室温下搅拌混合物12小时。在0℃下利用HCl水溶液(2N)将反应混合物的pH调节至1。用CH_2Cl_2(3x100mL)提取混合物。用饱和盐水溶液(2x60mL)洗涤合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(0%至10%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物并进一步从甲苯/EtOH(1:1,2mL)中重结晶,得到6-(叔丁基)-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸,为白色固体(90mg,17%产率,m/z:370$[M+H]^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.71(s,1H),7.64(s,1H),7.29(s,1H),7.03(s,1H),4.57(d,J=5.6Hz,1H),4.32-4.09(m,4H),3.36-3.21(m,2H),2.19-2.09(m,2H),0.71(s,9H)。

[0887] 实施例91:6-(叔丁基)-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸(单一对映异构体I)



;

[0888] 实施例92:6-(叔丁基)-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸(单一对映异构体II)



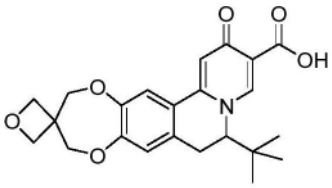
[0889] 在OD柱上利用40%CH_3CN通过SFC(超临界流体层析法)分离45mg的对映异构体混合物,得到6-(叔丁基)-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸(单一对映异构体I),为白色固体(较快洗脱的对映异构体,10.1mg,22%,m/z:370$[M+H]^+$观察值)和6-(叔丁基)-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸(单一对映异构体II),为白色固体(较慢洗脱的对映异构体,10.4mg,22%,m/z:370$[M+H]^+$观察值)。

[0890] 实施例91:6-(叔丁基)-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸(单一对映异构体I)。m/z:370$[M+H]^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.71(s,1H),7.64(s,1H),7.29(s,1H),7.03(s,1H),4.57(d,J=5.6Hz,1H),4.32-4.09(m,4H),3.36-3.21(m,2H),2.19-2.09(m,2H),0.71(s,9H)。

[0891] 实施例92:6-(叔丁基)-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸(单一对映异构体II)。m/z:370$[M+H]^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.71(s,1H),7.64(s,1H),7.29(s,1H),7.03(s,1H),4.57(d,J=5.6Hz,1H),4.32-4.09(m,4H),3.36-3.21(m,2H),2.19-2.09(m,2H),0.71(s,9H)。

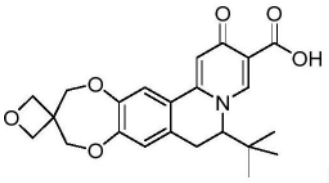
[0892] 以下实施例以与(R)-6-(叔丁基)-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸和(S)-6-(叔丁基)-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸相同方式由6-(叔丁基)-9,10-二羟基-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸乙酯和适合二溴化物、二甲磺酸酯或二溴化物进行制备。

[0893] 实施例93:6'-(叔丁基)-2'-氧基-6',7'-二氢-2'H,10'H,12'H-螺[氧杂环丁烷-3,11'-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉]-3'-羧酸



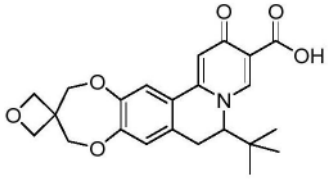
[0894] m/z:412[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):8.71(s,1H),7.66(s,1H),7.32-7.27(m,1H),7.06(s,1H),4.59-4.33(m,9H),3.29(m,1H),3.28-3.20(m,1H),0.70(s,9H)。

[0895] 实施例94:6'-(叔丁基)-2'-氧基-6',7'-二氢-2'H,10'H,12'H-螺[氧杂环丁烷-3,11'-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉]-3'-羧酸(单一对映异构体I)



;

[0896] 实施例95:6'-(叔丁基)-2'-氧基-6',7'-二氢-2'H,10'H,12'H-螺[氧杂环丁烷-3,11'-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉]-3'-羧酸(单一对映异构体II)



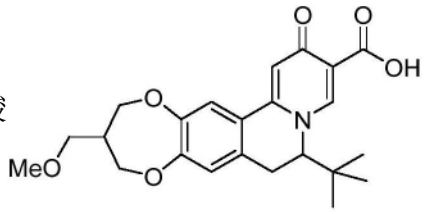
[0897] 在OD-3柱上利用40%EtOH(0.1%aq.NH_3)通过SFC(超临界流体层析法)分离174mg的对映异构体混合物,得到6'-(叔丁基)-2'-氧基-6',7'-二氢-2'H,10'H,12'H-螺[氧杂环丁烷-3,11'-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉]-3'-羧酸(单一对映异构体I),为黄色固体(较快洗脱的对映异构体,37mg,21%,m/z:412[M+H]$^+$观察值)和6'-(叔丁基)-2'-氧基-6',7'-二氢-2'H,10'H,12'H-螺[氧杂环丁烷-3,11'-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉]-3'-羧酸(单一对映异构体II),为米白色固体(较慢洗脱的对映异构体,20mg,11%,m/z:412[M+H]$^+$观察值)。

[0898] 实施例94:6'-(叔丁基)-2'-氧基-6',7'-二氢-2'H,10'H,12'H-螺[氧杂环丁烷-3,11'-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉]-3'-羧酸(单一对映异构体I)。m/z:412[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):8.71(s,1H),7.66(s,1H),7.32-7.27(m,1H),7.06(s,1H),4.59-4.33(m,9H),3.29(m,1H),3.28-3.20(m,1H),0.70(s,9H)。

[0899] 实施例95:6'-(叔丁基)-2'-氧基-6',7'-二氢-2'H,10'H,12'H-螺[氧杂环丁烷-3,11'-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉]-3'-羧酸(单一对映异构体II)。m/z:412[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):8.71(s,1H),7.66(s,1H),7.32-7.27(m,1H),7.06(s,1H),4.59-4.33(m,9H),3.29(m,1H),3.28-3.20(m,1H),0.70(s,9H)。

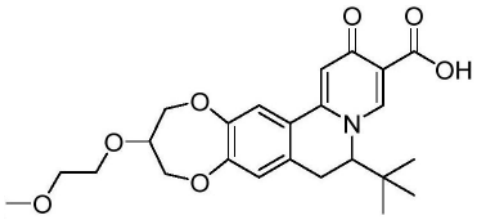
[0900] 实施例96:6-(叔丁基)-11-(甲氧基甲基)-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,

4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸



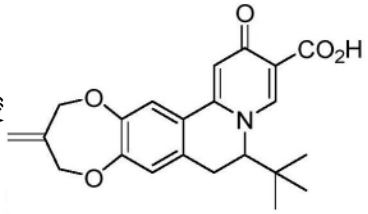
[0901] m/z:414[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.44(s,1H),7.28(s,1H),7.01(s,1H),6.80(s,1H),4.38～4.16(m,4H),4.00～3.98(m,1H),3.52～3.47(m,2H),3.38(s,3H),3.38～3.30(m,1H),3.17～3.13(m,1H),2.62～2.60(m,1H),0.81(s,9H)。

[0902] 实施例97:6-(叔丁基)-11-(2-甲氧基乙氧基)-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸



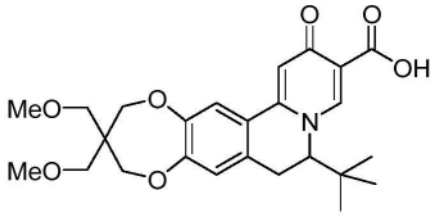
[0903] m/z:444[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.73-8.66(m,1H),7.63-7.57(m,1H),7.32-7.27(m,1H),7.02-6.96(m,1H),4.52-4.58(m,1H)4.43-4.01(m,4H),3.63-3.71(m,2H),3.59(bs,1H),3.46(m,2H),3.30-3.19(m,5H),0.72(s,9H)。

[0904] 实施例98:6-(叔丁基)-11-亚甲基-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸



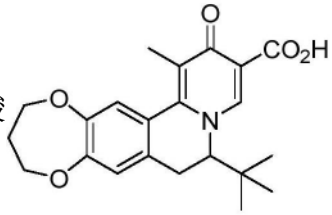
[0905] m/z:382[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.70(s,1H),7.64(s,1H),7.30(s,1H),7.01(s,1H),5.20(bd,J＝14.0Hz,2H),4.90-4.72(m,4H),4.56(bd,J＝5.6Hz,1H),3.30(bs,1H),3.27-3.20(m,1H),0.72(s,9H)。

[0906] 实施例99:6-(叔丁基)-11,11-双(甲氧基甲基)-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸



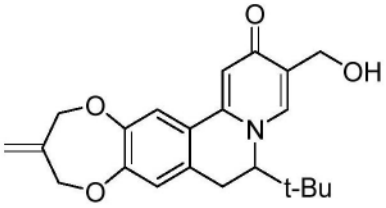
[0907] m/z:458[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.68(s,1H),7.59(s,1H),7.26(s,1H),6.99(s,1H),4.55-4.53(d,1H),4.10-4.00(m,4H),3.39-3.37(d,4H),3.26(s,6H),3.24(s,1H),3.22(s,1H),0.69(s,9H)。

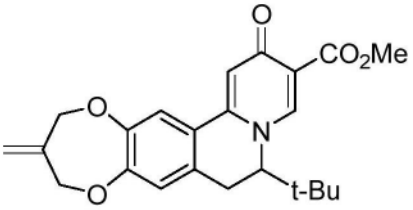
[0908] 实施例100:6-(叔丁基)-1-甲基-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂

环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸 

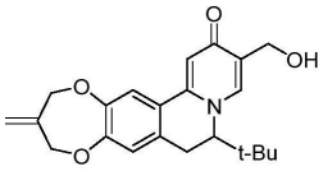
[0909] m/z:384[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ8.68(s,1H),7.39(s,1H),

[0910] 7.10(s,1H),4.59-4.53(m,1H),4.32-4.15(m,4H),3.26-3.14(m,2H),2.32(s,3H),2.20-2.15(m,2H),0.66(s,9H)。

[0911] 实施例101:6-(叔丁基)-3-(羟基甲基)-11-亚甲基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮 

[0912] 6-(叔丁基)-11-亚甲基-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸甲酯 

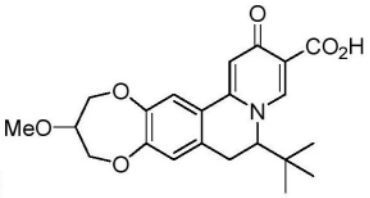
[0913] 向6-(叔丁基)-11-亚甲基-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸(1.3g,3.30mmol)和碘甲烷(1.0mL,16mmol)在CH_3CN(80mL)中的悬浮液加入碳酸钾(800mg,5.8mmol)。在室温下搅拌混合物12小时。随后,额外的CH_3CN(50mL)和碘甲烷(1.0mL,16mmol)被加入并在室温下搅拌混合物另外12小时。混合物通过Celite®进行过滤并在真空下浓缩滤液。通过正相SiO_2层析法(0%至10%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到6-(叔丁基)-11-亚甲基-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸甲酯,为黄色固体(1.2g,92%产率,m/z:396[M+H]$^+$观察值)。

[0914] 6-(叔丁基)-3-(羟基甲基)-11-亚甲基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮 

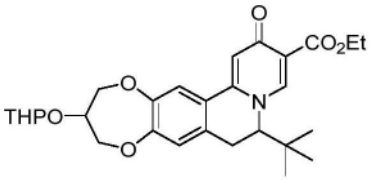
[0915] 在0℃下向6-(叔丁基)-11-亚甲基-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸甲酯(100mg,0.25mmol)的THF(5mL)溶液加入H_2O_2(30wt%,H_2O,0.07mL,0.76mmol)。在室温下搅拌混合物2小时。在0℃下加入硼烷四氢呋喃复合物溶液(1M,THF,0.3mL,0.3mmol)和NaOH水溶液(2.5M,0.3mL,0.76mmol)。在室温下搅拌混合物5小时。H_2O(2mL)被加入以淬灭反应。加入CH_2Cl_2(30mL)和H_2O(10mL)。用1N HCl(0.5mL)将pH调节至3。分离混合物并用饱和亚硫酸钠水溶液(15mL),饱和盐水溶液(2x15mL)洗涤有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备TLC(10%MeOH/

CH_2Cl_2)纯化残余物,得到6-(叔丁基)-3-(羟基甲基)-11-亚甲基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮,为淡黄色固体(20mg,21%产率,m/z:368$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.02(s,1H),7.43(s,1H),7.04-6.98(m,2H),5.21(d,J=12.8Hz,2H),4.89-4.74(m,4H),4.51-4.39(m,3H),3.26(br s,1H),3.22-3.18(m,1H),0.73(s,9H)。

[0916] 实施例102:6-(叔丁基)-11-甲氧基-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸

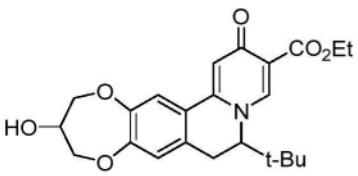


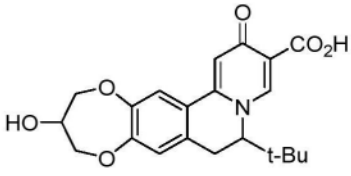
[0917] 6-(叔丁基)-2-氧基-11-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸乙酯



[0918] 向6-(叔丁基)-9,10-二羟基-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸乙酯(800mg,2.2mmol)的DMF(15mL)溶液加入K_2CO_3(1.24g,8.96mmol),随后加热混合物至100℃。向此混合物逐滴加入2-((1-溴-3-氯基丙-2-基)氧基)四氢-2H-吡喃(根据Drevermann,et al.,2007,Helv.Chim.Acta 90:1006的过程制备)(803mg,3.14mmol)的DMF(1mL)溶液。在120℃下搅拌混合物12小时。混合物被倒入冰水(60mL)并用CH_2Cl_2(300mL)稀释。用饱和1N HCl水溶液(12mL)将pH调节至6。分离混合物并用饱和盐水溶液(2x50mL)洗涤有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(0%至10%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到6-(叔丁基)-2-氧基-11-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸乙酯,为棕色固体(790mg,71%产率,m/z:498$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.20-8.14(m,1H),7.27-7.20(m,1H),6.91-6.82(m,1H),6.80-6.71(m,1H),4.92-4.71(m,1H),4.60-4.24(m,8H),3.97-3.80(m,3H),3.57(bs,1H),3.40-3.25(m,1H),3.10(bd,J=16.8Hz,1H),1.85(m,2H),1.75(m,3H),1.65(m,2H),0.80(br s,9H)。

[0919] 6-(叔丁基)-11-羟基-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸乙酯;6-(叔丁基)-11-羟基-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸

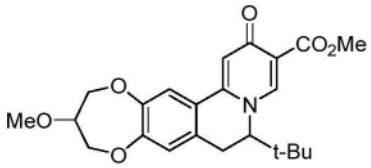




[0920] 将6-(叔丁基)-2-氧基-11-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸乙酯(440mg,0.88mmol)在HCl水溶液(1N,4.40mL,4.4mmol)和THF(15mL)中的溶液在室温下搅拌12小时。用CH_2Cl_2

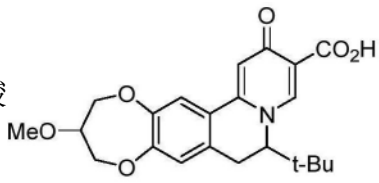
(80mL)和H_2O(20mL)稀释混合物。分离混合物并用H_2O(40mL)、饱和盐水溶液(2x40mL)洗涤有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到6-(叔丁基)-11-羟基-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸乙酯和6-(叔丁基)-11-羟基-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸的混合物,为黄色固体,在不进一步纯化的情况下用于下一步(351mg,96%产率,m/z:414$[M+H]^+$观察值)。

[0921] 6-(叔丁基)-11-甲氧基-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸甲酯



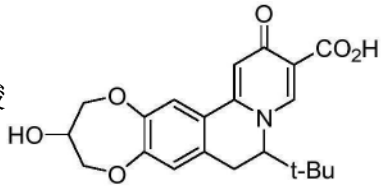
[0922] 在0℃下向6-(叔丁基)-11-羟基-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸乙酯和6-(叔丁基)-11-羟基-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸(300mg)的DMF(4mL)溶液加入NaH(60%,矿物油,100mg,2.5mmol)。移除冰浴并在室温下搅拌混合物1小时。加入碘甲烷(0.3mL,4.82mmol)并在室温下搅拌混合物12小时。混合物被冷却至0℃并HCl水溶液(1N,0.5mL)被加入以淬灭反应。在真空下浓缩混合物。通过制备TLC纯化残余物,得到6-(叔丁基)-11-甲氧基-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸甲酯,为黄色固体(170mg,57%产率,m/z:414$[M+H]^+$观察值)。

[0923] 6-(叔丁基)-11-甲氧基-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸

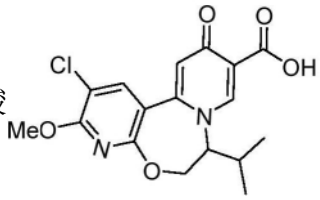


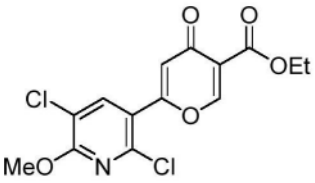
[0924] 将6-(叔丁基)-11-甲氧基-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸甲基酯(170mg,0.411mmol)在H_2O(2mL)和THF(1mL)中的溶液加入氢氧化锂一水合物(86mg,2.06mmol)。在室温下搅拌混合物12小时。混合物被冷却至0℃并HCl水溶液(1N,2mL)被加入以调节pH至1。通过过滤收集所得沉淀物,得到127mg的粗产物。从甲苯:EtOH(1.2mL:1mL)重结晶粗产物固体,得到6-(叔丁基)-11-甲氧基-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸,为白色固体(38mg,23%产率,m/z:400$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ 8.70(s,1H),7.61(s,1H),7.30(bs,1H),7.01(s,1H),4.56(bd,J=5.2Hz,1H),4.42-4.13(m,4H)3.95-3.85(m,1H),3.34(d,J=10.4Hz,3H),3.29(bd,J=6.8Hz,1H),3.26-3.19(m,1H),0.71(s,9H)。

[0925] 实施例103:6-(叔丁基)-11-羟基-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂

环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸 

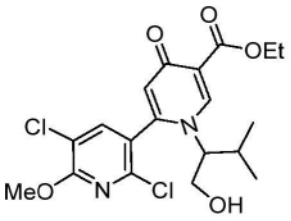
[0926] 将6-(叔丁基)-11-羟基-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸乙酯和6-(叔丁基)-11-羟基-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸(600mg,1.45mmol)在THF(6mL)和H_2O(10mL)中的溶液加入氢氧化锂一水合物(305mg,7.26mmol)。在室温下搅拌混合物16小时。混合物被冷却至0℃并1N HCl水溶液被加入以调节pH至3。用CH_2Cl_2(100mL)提取混合物并用饱和盐水溶液(2x20mL)洗涤有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(0%至20%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到6-(叔丁基)-11-羟基-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸,为黄色固体(96mg,17%产率,m/z:386$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.70(s,1H),7.61(s,1H),7.29(s,1H),7.00(s,1H),4.57-4.55(m,1H),4.44-4.25(m,2H),4.20-4.11(m,1H),4.09-3.95(m,2H),3.35-3.28(m,1H),3.27-3.18(m,1H),0.71(m,9H)。

[0927] 实施例104:2-氯基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:3',2'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸 

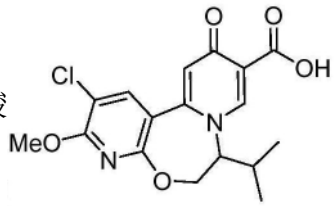
[0928] 6-(2,5-二氯基-6-甲氧基吡啶-3-基)-4-氧基-4H-吡喃-3-羧酸乙酯 

[0929] 在氩气下在-78℃(干冰/丙酮浴)下向LiHMDS(1M溶液,THF,22.6mL,24mmol)的干燥THF(30ml)溶液,在10min内逐滴加入(Z)-2-((二甲基氨基)亚甲基)-3-氧基丁酸乙酯(1.85g,10mmol)和2,5-二氯基-6-甲氧基烟酰基氯(2.4g,10mmol,通过WO2008130527和WO2010146351中的方法由2,5,6-三氯基盐酸制备)的50mL THF溶液。移除干冰/丙酮浴并将溶液在30min内温热至室温。将乙醚(100mL)加入至反应混合物,随后加入HCl水溶液(3N,30ml,90mmol)并搅拌内容物过夜。在真空下除去有机溶剂保持浴温低于30℃并用饱和碳酸氢钠水溶液处理固体直到调节pH至7-8并剧烈搅拌10min。过滤沉淀物,用H_2O(25mL)洗涤,溶解于CH_2Cl_2(50mL),经硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到深橙色残余物(6.5g)。通过正相SiO_2层析法(10%至100%EtOAc/己烷)纯化残余物,随后从甲醇(20mL)重结晶,得到6-(2,5-二氯基-6-甲氧基吡啶-3-基)-4-氧基-4H-吡喃-3-羧酸乙酯,为白色固体(0.76g,20%产率,m/z:344$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.56(s,1H),7.85(d,J=1.5Hz,1H),6.87(d,J=1.5Hz,1H),4.43-4.35(m,2H),4.11(s,3H),1.41-1.37(m,3H)。

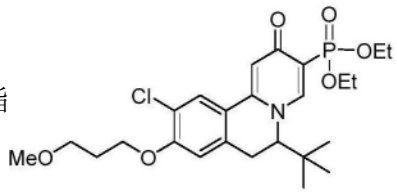
[0930] 2',5'-二氯基-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-6'-甲氧基-4-氧基-1,4-二氢-[2,

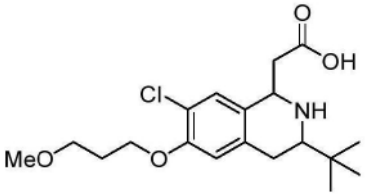
3'-bi吡啶]-5-羧酸乙酯 

[0931] 向6-(2,5-二氯基-6-甲氧基吡啶-3-基)-4-氧基-4H-吡喃-3-羧酸乙酯(138mg,0.402mmol)在AcOH/EtOH(2:3,10mL)中的混合物加入DL-缬氨醇(62mg,0.6mmol)。在100℃下加热反应8h。将反应混合物在真空下浓缩并通过正相SiO_2层析法(0%至10%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到2',5'-二氯基-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-6'-甲氧基-4-氧基-1,4-二氢-[2,3'-二吡啶]-5-羧酸乙酯,为白色泡沫状物(100mg,58%产率,m/z:429[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.70(s,1H),7.49(s,1H),6.26(s,1H),4.40-4.25(m,2H),4.15(s,3H),4.00-3.95(m,2H),3.25(m,1H),2.45(m,1H),1.37(m,3H)和1.05-0.85(m,6H)。

[0932] 2-氯基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:3',2'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸 

[0933] 在0℃下向2',5'-二氯基-1-(1-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-6'-甲氧基-4-氧基-1,4-二氢-[2,3'-二吡啶]-5-羧酸乙酯(86mg,0.2mmol)的无水THF(10mL)溶液加入氢化钠(60%,矿物油,9mg,0.4mmol)。在室温下搅拌反应混合物30min并随后回流4h。在减压下除去有机溶剂并用HCl水溶液(1N,5mL)中和反应混合物,用乙酸乙酯(2x 10mL)提取,用H_2O洗涤,经硫酸钠干燥并在真空下浓缩。通过反相HPLC纯化残余物,得到2-氯基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:3',2'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸,为白色固体(25mg,34%产率,m/z:365[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.54(s,1H),7.45(s,1H),6.94(s,1H),5.53-5.43(m,2H),4.08(s,3H),4.04-3.98(m,1H),2.05(m,1H)和1.05-0.95(m,6H)。

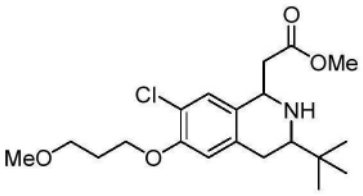
[0934] 实施例105:(6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)磷酸二乙酯 

[0935] 2-(3-(叔丁基)-7-氯基-6-(3-甲氧基丙氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)乙酸 

[0936] 将3-(叔丁基)-7-氯基-6-(3-甲氧基丙氧基)-3,4-二氢异喹啉(3.5g,11mmol,根

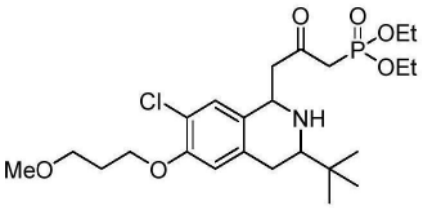
据WO2015113990A1中的过程制备)和丙二酸(1.18g,11.3mmol)的混合物在120℃下加热30min。反应混合物被冷却至室温,用CH_2Cl_2(50mL)稀释并用H_2O(3x 30mL)洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并在真空中蒸发,以获得粗产物2-(3-(叔丁基)-7-氯基-6-(3-甲氧基丙氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)乙酸,为棕色固体,其在不进一步纯化的情况下使用(2.0g,48%产率,m/z:370[M+H]$^+$观察值)。

[0937] 2-(3-(叔丁基)-7-氯基-6-(3-甲氧基丙氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)乙酸甲酯



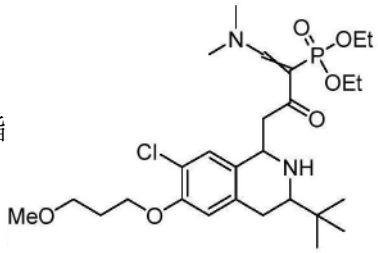
[0938] 在0℃下向2-(3-(叔丁基)-7-氯基-6-(3-甲氧基丙氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)乙酸(2.0g,5.4mmol)在MeOH(20mL)中的搅拌溶液加入浓硫酸(2mL)并在70℃下搅拌16h。在真空中蒸发反应混合物并利用氢氧化铵水溶液碱化以调节pH至8-9。用EtOAc(3x 25mL)提取混合物。合并的有机相经无水硫酸钠干燥并在真空中蒸发。通过正相SiO_2层析法(5%至15%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到2-(3-(叔丁基)-7-氯基-6-(3-甲氧基丙氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)乙酸甲酯,为棕色固体(1g,48%产率,m/z:384[M+H]$^+$观察值)。

[0939] (3-(3-(叔丁基)-7-氯基-6-(3-甲氧基丙氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)-2-氧基丙基)磷酸二乙酯



[0940] 在-78℃下(干冰/丙酮浴)向甲基磷酸二乙酯(0.11mL,0.782mmol)在干燥THF(2mL)中的搅拌溶液加入n-BuLi(2.5M,己烷,0.3mL,0.756mmol)并搅拌混合物30min。随后将2-(3-(叔丁基)-7-氯基-6-(3-甲氧基丙氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)乙酸甲酯(0.1g,0.27mmol)的THF(0.5mL)溶液加入至反应混合物并在-78℃下搅拌15min。在2h内将温度升高至室温。用H_2O(5mL)稀释反应混合物并在EtOAc(3x 10mL)中提取。有机相经无水硫酸钠干燥并在真空中蒸发,以获得粗产物(3-(3-(叔丁基)-7-氯基-6-(3-甲氧基丙氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)-2-氧基丙基)磷酸二乙酯,为棕色胶状物,其在不进一步纯化的情况下使用(115mg,88%产率,m/z:504[M+H]$^+$观察值)。

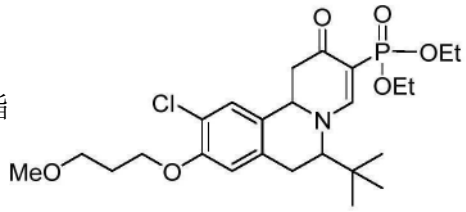
[0941] (4-(3-(叔丁基)-7-氯基-6-(3-甲氧基丙氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)-1-(二甲基氨基)-3-氧基丁-1-烯-2-基)磷酸二乙酯



[0942] 在室温下向(3-(3-(叔丁基)-7-氯基-6-(3-甲氧基丙氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)-2-氧基丙基)磷酸二乙酯(0.31g,0.62mmol)在甲苯(1.5mL)中的搅拌溶液加入N,

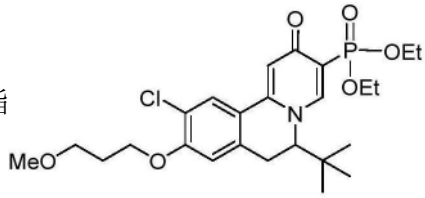
N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(0.12mL,0.924mmol)并在100℃下搅拌反应混合物12h。在真空中蒸发反应混合物,以获得粗产物(4-(3-(叔丁基)-7-氯基-6-(3-甲氧基丙氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)-1-(二甲基氨基)-3-氧基丁-1-烯-2-基)磷酸二乙酯,为棕色胶状物,其在不进一步纯化的情况下使用(0.3g,72%产率,m/z:559[M+H]$^+$观察值)。

[0943] (6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-1,6,7,11b-四氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)磷酸二乙酯



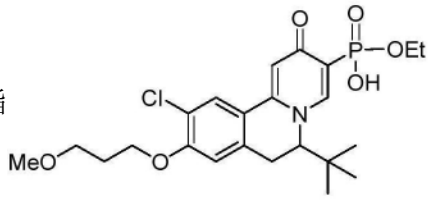
[0944] 将(4-(3-(叔丁基)-7-氯基-6-(3-甲氧基丙氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)-1-(二甲基氨基)-3-氧基丁-1-烯-2-基)磷酸二乙酯(0.29g,0.52mmol)的MeOH(3mL)溶液在室温下搅拌16h。在真空中蒸发反应,以获得粗产物(6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-1,6,7,11b-四氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)磷酸二乙酯,为棕色胶状物,其在不进一步纯化的情况下使用(190mg,71%产率,m/z:514[M+H]$^+$观察值)。

[0945] (6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)磷酸二乙酯



[0946] 在室温下向(6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-1,6,7,11b-四氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)磷酸二乙酯(0.14g,0.27mmol)在DME(2mL)中的搅拌溶液加入p-氯醌(0.134g,0.545mmol)并在85℃下搅拌反应混合物2h。在真空中蒸发反应。通过反相HPLC纯化残余物,得到(6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)磷酸二乙酯,为灰色固体(13mg,10%产率,m/z:512[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.08(d,J=13.2Hz,1H),7.99(s,1H),7.25(s,1H),6.81(d,1H),4.38(s,1H),4.22-4.14(m,2H),4.08-4.01(m,4H),3.51(t,J=6Hz,2H),3.33(s,2H),3.26(s,3H),2.01(t,J=6Hz,2H),1.24(t,J=7.2Hz,6H),0.72(s,9H)。

[0947] 实施例106:(6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)磷酸氢乙酯

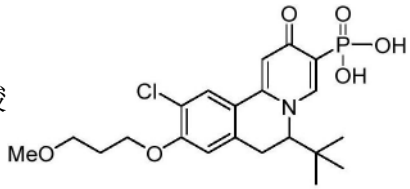


[0948] 在0℃下向(6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)磷酸二乙酯(0.15g,0.29mmol)在CH_2Cl_2(4mL)中的搅拌溶液加入氯基三甲基硅烷(0.08ml,0.6mmol)并在室温下搅拌16h。在真空中蒸发反应,以获得粗产物。通过反相HPLC纯化残余物,得到(6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)磷酸氢乙酯,为棕色固体(20mg,15%产率,m/z:

484[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.17-8.14(d,J=11.6Hz,1H),8.00(s,1H),7.26(s,1H),6.96(s,1H),4.38(s,1H),4.19-4.15(m,2H),3.70-3.67(m,3H),3.53-3.50(m,2H),3.33(s,3H),

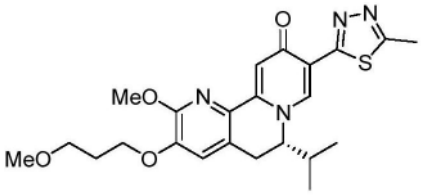
[0949] 2.04-1.98(t,J=6.4Hz,2H),1.24(s,1H),1.09-1.05(t,J=7.2Hz,3H),0.72(s,9H)。

[0950] 实施例107:(6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)膦酸



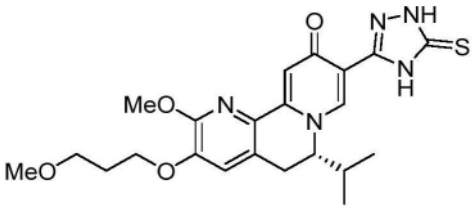
[0951] 在室温下向(6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)磷酸二乙酯(0.250g,0.49mmol)在CH_2Cl_2(10mL)中的搅拌溶液加入三甲基碘硅烷(0.35mL,2.44mmol)并搅拌反应6h。在真空中蒸发反应。通过反相HPLC纯化残余物,得到(6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)膦酸,为米白色固体(20mg,15%产率,m/z:456[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.23-8.19(d,J=11.2Hz,1H),7.98(s,1H),7.26(s,1H),6.96(s,1H),4.39(s,1H),4.24-4.12(m,2H),3.52-3.49(t,J=6Hz,2H),3.31-3.25(m,5H),2.02-1.99(t,J=6Hz,2H),0.70(s,9H)。

[0952] 实施例108:(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮



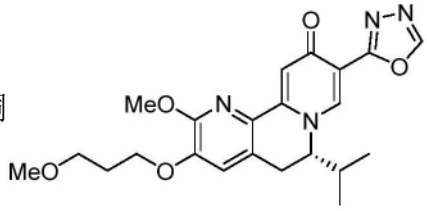
[0953] 将(6S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-羧酸(60mg,0.15mmol)溶解于CH_2Cl_2(2mL)并在0℃下搅拌。加入五氯化磷(38mg,0.18mmol)并在0℃下搅拌混合物15min。将(1mL)的乙酰肼(22mg,0.30mmol)逐滴加入上述溶液并在室温下搅拌反应3h。在真空下除去溶剂。加入Lawesson试剂(30mg,0.07mmol),随后加入1,4-二噁烷(4mL)。将反应加热至100℃持续1h。加入额外的Lawesson试剂(30mg,0.07mmol)。在100℃下搅拌反应3天。将反应混合物在真空下浓缩。通过反相HPLC纯化残余物,得到1-[1-(羟基甲基)环己基]-4-氧基-吡啶-3-羧酸酯,随后正相SiO_2层析法(0%至10%MeOH/CH_2Cl_2),得到(6S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-10-酮,为淡黄色固体(3.1mg,5%产率,m/z:457[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.73(s,1H),7.59(s,1H),6.91(s,1H),4.14-4.09(m,2H),4.08(s,3H),3.91(dd,J=9.6,5.4Hz,1H),3.58(td,J=6.0,1.6Hz,2H),3.40(dd,J=16.3,5.7Hz,1H),3.36(s,3H),3.06(dd,J=16.5,1.5Hz,1H),2.80(s,3H),2.15(p,J=6.2Hz,2H),2.03-1.92(m,1H),0.97(d,J=6.7Hz,3H),0.86(d,J=6.8Hz,3H)。

[0954] 实施例109：(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(5-硫代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮



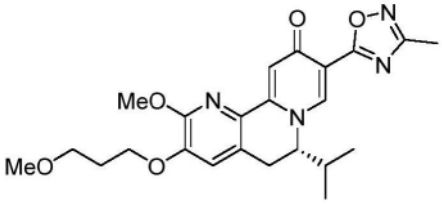
[0955] (6S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-羧酸(60mg,0.15mmol)被溶解于CH_2Cl_2(2mL)中并在0℃下搅拌混合物。加入五氯化磷(37mg,0.18mmol)并在0℃下搅拌反应15min。将氨基硫脲(Hydrazinecarbothioamide)(19mg,0.21mmol)加入上述溶液,随后加入CH_3CN/THF混合物(1:1,2mL)以溶解硫代酰肼。在室温下搅拌反应2h。在真空下除去溶剂。加入氢氧化钠(30mg,0.75mmol),随后加入H_2O(3mL)并在100℃下搅拌反应16h。混合物被冷却至室温并加入1N HCl以调节pH至4-5。用CH_2Cl_2(3x5mL)提取水溶液。合并的有机部分经硫酸钠干燥并在真空下浓缩。通过反相HPLC纯化残余物,得到(6S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(5-亚硫烷基(sulfanylidene)-1,4-二氢-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-10-酮,为黄色固体(13mg,18%产率,m/z:458$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.73(s,1H),7.74(s,1H),6.91(s,1H),4.29(s,1H),4.16(s,2H),4.00(s,3H),3.57-3.59(m,3H),3.37(s,3H),3.08(d,J=16.6Hz,1H),2.23-2.06(m,2H),2.01-1.80(m,1H),0.93(d,J=6.6Hz,3H),0.81(dd,J=17.1,6.7Hz,3H)。

[0956] 实施例110：(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(1,3,4-噁二唑-2-基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮



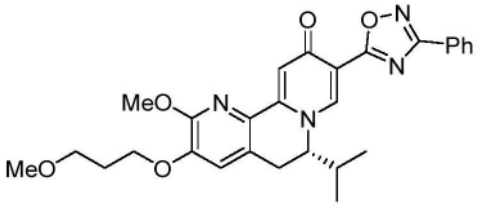
[0957] 在0℃下向(6S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-羧酸(60mg,0.15mmol)的CH_2Cl_2(2mL)溶液加入五氯化磷(47mg,0.22mmol)。搅拌反应10分钟。肼一水合物(11mg,0.22mmol)的CH_2Cl_2(0.5mL)溶液被逐滴加入至反应。搅拌混合物2h。检查LCMS。在真空下浓缩混合物。加入原甲酸三甲酯(0.8mL,7.5mmol)并在135℃下搅拌反应16h。在真空下除去溶剂。通过反相HPLC纯化残余物,得到(6S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(1,3,4-噁二唑-2-基)-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-10-酮,为黄色固体(5mg,8%产率,m/z:427$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.56(s,1H),8.48(s,1H),7.78(s,1H),6.91(s,1H),4.18(d,J=5.0Hz,2H),4.07(s,3H),3.94(s,1H),3.58(t,J=5.9Hz,2H),3.43(d,J=12.9Hz,1H),3.36(s,3H),3.08(d,J=16.4Hz,1H),2.24-2.08(m,2H),1.99(d,J=7.4Hz,1H),0.98(d,J=6.6Hz,3H),0.86(d,J=6.6Hz,3H)。

[0958] 实施例111：(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮



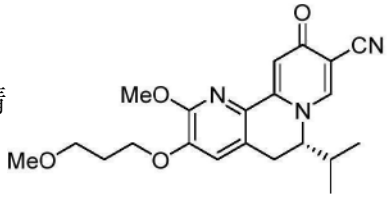
[0959] 在0℃下向(6S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-羧酸(60mg,0.15mmol)的CH_2Cl_2(3mL)溶液加入五氯化磷(37mg,0.18mmol)。在0℃下搅拌反应15分钟。N-羟基乙脒(13mg,0.18mmol)被加入至反应,随后加入THF(2mL)。在室温下搅拌反应16h。在真空下除去溶剂并将粗混合物再溶解于DMF(2mL)。将反应加热至110℃持续24h。在真空下除去DMF。通过正相SiO_2层析法(0%至5%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到(6S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-10-酮,为白色固体(13mg,19%产率,m/z:441[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.29(s,1H),7.51(s,1H),6.89(s,1H),4.16(td,J=6.5,4.5Hz,2H),4.04(s,3H),3.82(dd,J=9.4,5.3Hz,1H),3.57(td,J=6.1,1.6Hz,2H),3.43-3.37(m,1H),3.36(s,3H),3.04(dd,J=16.6,1.5Hz,1H),2.47(s,3H),2.14(p,J=6.3Hz,2H),1.94(dt,J=9.5,6.7Hz,1H),0.96(d,J=6.7Hz,3H),0.85(d,J=6.7Hz,3H)。

[0960] 实施例112:(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮

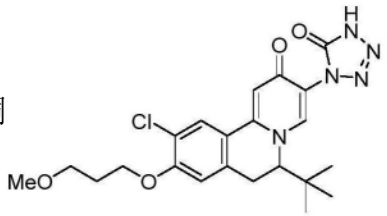


[0961] 在0℃下向(6S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-羧酸(60mg,0.15mmol)的CH_2Cl_2(3mL)溶液加入五氯化磷(37mg,0.18mmol)。在0℃下搅拌反应15分钟。N-羟基苯甲酰亚胺(benzenecarboximidamide)(24mg,0.18mmol)被加入至反应,随后加入THF(2mL)。在室温下搅拌反应16h。在真空下除去溶剂并将粗混合物再溶解于DMF(2mL)。反应加热至110℃持续24h。在真空下除去DMF。通过反相HPLC纯化残余物,得到(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮,为白色固体(4mg,5%产率,m/z:503[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.70(s,1H),8.10(dd,J=7.9,1.8Hz,2H),7.99(s,1H),7.53-7.42(m,3H),6.93(s,1H),4.18(tt,J=6.6,3.3Hz,3H),4.04(s,3H),3.66-3.52(m,3H),3.38(d,J=0.5Hz,3H),3.13(d,J=16.7Hz,1H),2.15(p,J=6.3Hz,2H),2.07-1.95(m,1H),1.01(d,J=6.6Hz,3H),0.87(d,J=6.7Hz,3H)。

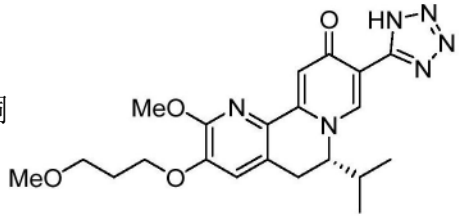
[0962] 实施例113:(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-

6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-腈 

[0963] 在0℃下向6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-羧酸(20mg,0.05mmol)的CH_2Cl_2(1mL)溶液加入五氯化磷(12mg,0.06mmol)。在0℃下搅拌反应15分钟。氢氧化铵(28-23%,H_2O,0.02mL,0.15mmol)被加入至反应并在室温下搅拌混合物2h。在减压下除去溶剂。通过正相SiO_2层析法(0%至5%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到粗酰胺。酰胺被溶解于CH_3CN/H_2O(1:1,5mL)的混合物。加入氯化钯(4.4mg,0.02mmol)并在50℃下搅拌反应24h。在真空下除去溶剂。通过正相SiO_2层析法(0%至5%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-腈,为白色固体(2.3mg,12%产率,m/z:384 $[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.88-7.74(m,1H),7.40(s,1H),6.89(s,1H),4.15(td,J=6.5,4.6Hz,2H),4.01(s,3H),3.78(dd,J=9.7,4.8Hz,1H),3.56(td,J=6.1,1.7Hz,2H),3.45-3.37(m,1H),3.35(s,3H),3.03(dd,J=16.6,1.6Hz,1H),2.24-2.04(m,2H),1.91(dt,J=9.6,6.7Hz,1H),0.96(d,J=6.7Hz,3H),0.84(d,J=6.7Hz,3H)。

[0964] 实施例114:6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-3-(5-氧基-4,5-二氢-1H-四唑-1-基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮 

[0965] 将氩气流鼓泡通过6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸(84mg,0.2mmol,通过描述于专利WO2015113990的过程合成)的无水CH_2Cl_2(5mL)溶液持续5min。加入三乙胺(0.42mL,3mmol),随后加入二苯基磷酰基叠氮化物(0.3mL,1.5mmol)并在室温下搅拌过夜。将反应混合物在真空下浓缩。通过反相HPLC纯化残余物,得到6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-3-(5-氧基-4,5-二氢-1H-四唑-1-基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮,为灰色固体(20mg,22%产率,m/z:460 $[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.82(s,1H),8.05(s,1H),7.73(s,1H),7.41(s,1H),6.80(s,1H),4.22-4.15(m,2H),4.05(d,J=6.6Hz,1H),3.64-3.59(m,2H),3.49-3.42(m,1H),3.37(s,3H),3.24-3.18(m,1H),2.18-2.09(m,2H),和0.83(bs,9H)。

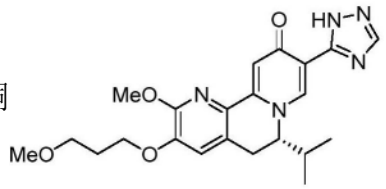
[0966] 实施例115:(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(1H-四唑-5-基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮 

[0967] 在0℃下向(6S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-羧酸(70mg,0.17mmol)的CH_2Cl_2(3mL)溶液加入五氯化磷(43mg,

0.21mmol)。在0℃下搅拌反应15分钟。氢氧化铵(28-30%,H_2O,0.07mL,0.52mmol)被加入至反应并在室温下搅拌混合物2h。在真空下蒸发溶剂。

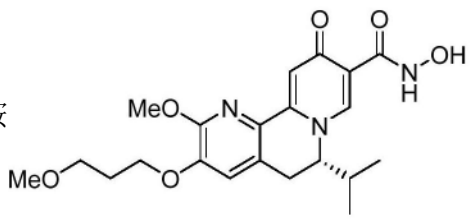
[0968] 通过正相SiO_2层析法(0%至5%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物并在真空下浓缩。粗酰胺产物被溶解于CH_3CN:H_2O(1:1,5mL),随后加入氯化钯(15mg,0.09mmol)并在50℃下搅拌反应24h。在真空下除去溶剂。通过正相SiO_2层析法(0%至5%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物并在真空下浓缩。粗氰产物被溶解于甲苯(1mL),随后加入叠氮化钠(113mg,1.74mmol)和三乙胺盐酸盐(239mg,1.74mmol)。回流反应16h。反应的pH经1N HCl酸化至4-5。用EtOAc(3x5mL)提取反应混合物。合并的有机部分经硫酸钠干燥并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(0%至5%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-10-酮,为淡棕色固体(17mg,23%产率,m/z:427$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.69(s,1H),7.60(s,1H),6.92(s,1H),4.24-4.09(m,2H),4.07(s,3H),3.97(dd,J=9.5,5.4Hz,1H),3.58(td,J=6.1,1.3Hz,2H),3.43(dd,J=16.4,5.6Hz,1H),3.36(s,3H),3.08(dd,J=16.6,1.5Hz,1H),2.15(p,J=6.3Hz,2H),2.02-1.92(m,1H),0.98(d,J=6.6Hz,3H),0.85(d,J=6.7Hz,3H)。

[0969] 实施例116:(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮



[0970] 在0℃下向(6S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-羧酸(60mg,0.15mmol)的CH_2Cl_2(3mL)溶液加入五氯化磷(37mg,0.18mmol)并搅拌反应30min。加入氢氧化铵(28-30%,H_2O,0.07mL,0.52mmol)并在室温下搅拌反应过夜。加入H_2O(5mL)并分层。有机相经硫酸钠干燥并在真空下浓缩。粗酰胺产物被溶解于N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(1mL)并在90℃下搅拌30min。在真空下除去N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛。冰醋酸(2mL)被加入至反应混合物,随后加入肼一水合物(0.03mL,0.75mmol)。在95℃下搅拌反应30分钟。在真空下除去乙酸。通过正相SiO_2层析法(0%至5%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到(6S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(2H-1,2,4-三唑-3-基)-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-10-酮,为白色固体(12mg,20%产率,m/z:426$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ13.48(s,1H),8.50(s,1H),7.99(s,1H),7.56(s,1H),6.91(s,1H),4.25-4.12(m,2H),4.08(s,3H),3.88(dd,J=9.6,5.4Hz,1H),3.58(td,J=6.1,1.6Hz,2H),3.36(d,J=0.5Hz,4H),3.05(dd,J=16.4,1.5Hz,1H),2.15(p,J=6.2Hz,2H),1.97(dt,J=9.3,6.7Hz,1H),0.96(d,J=6.7Hz,3H),0.85(d,J=6.7Hz,3H)。

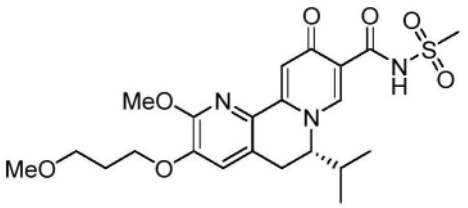
[0971] 实施例117:(S)-N-羟基-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-甲酰胺



[0972] 将(6S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5H,6H-吡啶并[1,2-

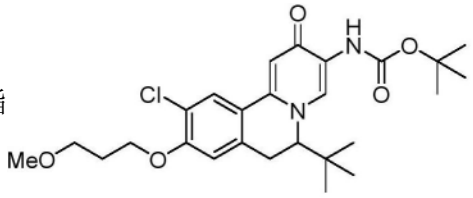
h]1,7-萘啶-9-羧酸(50mg,0.12mmol)溶解于CH_2Cl_2:亚硫酰氯(1:1,2mL)的混合物中。在40℃下搅拌反应30min。在真空下蒸发溶剂。通过与甲苯(2x2mL)共沸蒸发除去残留的亚硫酰氯,得到黄色泡沫。将黄色泡沫的CH_2Cl_2(1mL)溶液逐滴加入至预形成的羟胺盐酸盐(0.03mL,0.62mmol)在CH_2Cl_2(1mL)和三乙胺(0.3mL,2mmol)中的混合物。在40℃下搅拌反应2h。在真空下除去溶剂。通过正相SiO_2层析法(0%至6%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到(6S)-N-羟基-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-甲酰胺,为白色固体(14mg,27%产率,m/z:418$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ12.67(s,1H),8.37(s,1H),7.44(s,1H),6.89(s,1H),4.15(td,J=6.5,4.5Hz,2H),4.03(s,3H),3.88(dd,J=9.4,5.4Hz,1H),3.57(td,J=6.1,1.2Hz,2H),3.43-3.25(m,4H),3.02(dd,J=16.5,1.5Hz,1H),2.14(p,J=6.2Hz,2H),1.96-1.80(m,1H),0.93(d,J=6.7Hz,3H),0.80(d,J=6.7Hz,3H)。

[0973] 实施例118:(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-N-(甲基磺酰基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-甲酰胺



[0974] CH_2Cl_2:亚硫酰氯(1:1,2mL)溶液的混合物中的(6S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-羧酸(50mg,0.12mmol)。在40℃下搅拌反应30min。在真空下除去溶剂。通过与甲苯(2x2mL)共沸蒸发除去残留的亚硫酰氯,得到黄色泡沫。将黄色泡沫的CH_2Cl_2(1mL)溶液逐滴加入至预形成的甲烷磺酰胺(18mg,0.19mmol)在CH_2Cl_2(1mL)和三乙胺(0.3mL,2mmol)中的混合物。在40℃下搅拌反应2h。在真空下除去溶剂。通过正相SiO_2层析法(0%至6%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到(6S)-6-异丙基-N-甲烷磺酰基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-甲酰胺,为白色固体(9mg,15%产率,m/z:480$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ13.87(s,1H),8.44(s,1H),7.54(s,1H),6.91(s,1H),4.17(td,J=6.5,4.8Hz,2H),4.05(s,3H),3.92(dd,J=9.6,5.3Hz,1H),3.57(td,J=6.1,1.7Hz,2H),3.36(m,7H),3.06(dd,J=16.8,1.6Hz,1H),2.14(q,J=6.1Hz,2H),2.07-1.69(m,1H),0.97(d,J=6.7Hz,3H),0.81(d,J=6.7Hz,3H)。

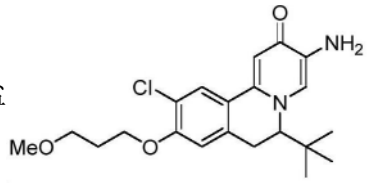
[0975] 实施例119:叔丁基N-[6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基]氨基甲酸酯



[0976] 在氮气氛下向6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸(250mg,0.60mmol)的叔丁醇(5mL)溶液加入叔丁醇钾(81mg,0.71mmol)和二苯基磷酰基叠氮化物(200mg,0.71mmol)。回流混合物12h,随后冷却至室温,并用EtOAc(15mL)稀释。用饱和$NaHCO_3$水溶液(15mL),随后饱和盐水溶液洗涤有机相,经硫

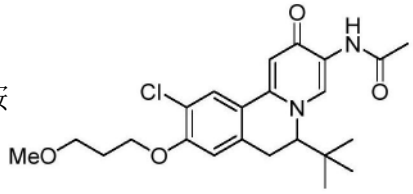
酸镁干燥并在减压下浓缩，得到淡黄色油状物。通过正相SiO_2层析法(0％至5％MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物，得到N-[6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基]氨基甲酸叔丁酯，为白色固体(0.21g,73％产率,m/z:491$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.37(s,1H),7.67(d,J＝15.7Hz,2H),6.83-6.64(m,2H),4.15(d,J＝6.8Hz,2H),3.85(d,J＝6.3Hz,1H),3.59(t,J＝5.6Hz,2H),3.47-3.23(m,4H),3.22-3.03(m,1H),2.22-1.92(m,2H),1.54-1.27(m,9H),0.99-0.53(m,9H)。

[0977] 实施例120:3-氨基-6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮盐酸盐



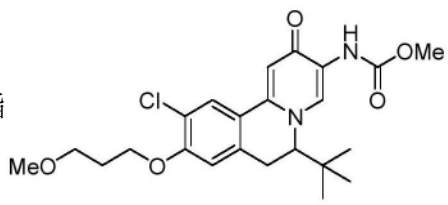
[0978] 将N-[6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基]氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.41mmol)溶解于无水CH_2Cl_2(4mL)并加入氯化氢溶液(4N,在1,4-二噁烷中,0.41mL,1.63mmol)。在室温下搅拌混合物过夜。过滤所得沉淀物，用CH_2Cl_2(2x5mL)洗涤，随后干燥，得到3-氨基-6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮HCl盐，为深粉色固体(0.16g,99％产率,m/z:391$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm 7.79-7.89(m,1H),7.66-7.77(m,1H),7.49-7.61(m,1H),7.26-7.37(m,1H),5.66-6.00(m,2H),4.43-4.53(m,1H),4.05-4.24(m,2H),3.30-3.55(m,4H),3.22(d,J＝1.47Hz,3H),1.91-2.05(m,2H),0.71(bs,9H)。

[0979] 实施例121:N-[6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基]乙酰胺



[0980] 将3-氨基-6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮,盐酸盐(15mg,0.04mmol)和三乙胺(0.01mL,0.08mmol)溶解于无水CH_2Cl_2(1mL)并冷却至0℃。将乙酰氯(0.003mL,0.04mmol)逐滴加入并将混合物温热至室温并搅拌过夜。在真空下浓缩溶液并通过制备TLC纯化粗残余物，得到N-[6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基]乙酰胺，为白色固体(11mg,72％产率,m/z:433$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 8.84(s,1H),8.48(s,1H),7.66(s,1H),6.83(s,1H),6.76(s,1H),4.16(d,J＝7.04Hz,2H),3.85-3.92(m,1H),3.60(d,J＝0.88Hz,2H),3.36(d,J＝1.47Hz,4H),3.08-3.18(m,1H),2.20(s,3H),2.12(t,J＝6.01Hz,2H),0.80(s,9H)。

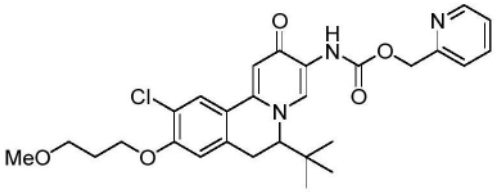
[0981] 实施例122:甲基N-[6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基]氨基甲酸酯



[0982] 将3-氨基-6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮,盐酸盐(15mg,0.04mmol)和三乙胺(0.02mL,0.11mmol)溶解于CH_2Cl_2(1mL)并冷却至0℃。将氯甲酸甲酯(0.005mL,0.04mmol)逐滴加入并将混合物温热至室温并搅拌过夜。在减压下浓缩反应。通过制备TLC纯化残余物,得到N-[6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基]氨基甲酸甲酯,为褐色固体(14mg,89%产率,m/z:449$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 8.42(s,1H),7.83-7.91(m,1H),7.61-7.68(m,1H),6.77-6.83(m,1H),6.72-6.77(m,1H),4.11-4.22(m,2H),3.83-3.90(m,1H),3.76(s,3H),3.56-3.65(m,2H),3.36(s,4H),3.06-3.16(m,1H),2.12(s,2H),0.81(s,9H)。

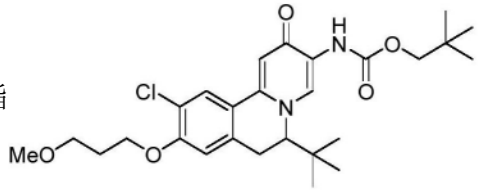
[0983] 以下实施例以与N-[6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基]氨基甲酸甲酯相同方式由3-氨基-6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮,盐酸盐和适合的氯甲酸酯进行制备。

[0984] 实施例123:吡啶-2-基甲基(6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氨基甲酸酯



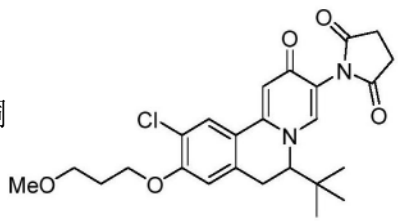
[0985] m/z:526$[M+H]^+$观察值。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 8.58-8.63(m,1H),8.43-8.48(m,1H),8.05-8.11(m,1H),7.70-7.78(m,1H),7.69(s,1H),7.39-7.45(m,1H),7.21-7.26(m,1H),6.85(s,1H),6.77(s,1H),5.34(d,J=6.45Hz,2H),4.14-4.24(m,2H),3.86-3.92(m,1H),3.58-3.65(m,2H),3.38(s,4H),3.10-3.19(m,1H),2.14(s,2H),0.82(s,9H)。

[0986] 实施例124:新戊基(6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氨基甲酸酯



[0987] m/z:505$[M+H]^+$观察值。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 8.43(s,1H),7.85-7.90(m,1H),7.64-7.68(m,1H),6.79-6.82(m,1H),6.73-6.77(m,1H),4.11-4.21(m,2H),3.79-3.90(m,3H),3.57-3.63(m,2H),3.36(s,4H),3.08-3.17(m,1H),2.07-2.17(m,2H),0.96(s,9H),0.81(s,9H)。

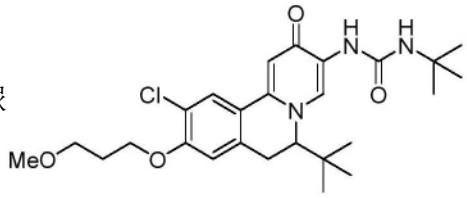
[0988] 实施例125:1-[6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基]吡咯烷-2,5-二酮



[0989] 将琥珀酸酐(6mg,0.06mmol)溶解于CH_2Cl_2(1mL)并冷却至0℃。逐滴加入3-氨基-6-

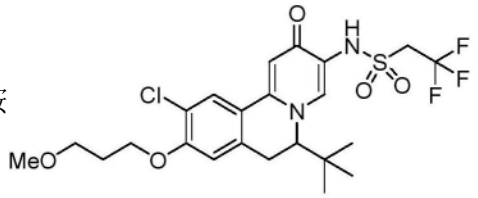
叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮,盐酸盐(25mg,0.06mmol)和三乙胺(0.003mL,0.18mmol)的CH_2Cl_2(0.5mL)溶液并将反应温热至室温并搅拌过夜。在减压下浓缩反应。通过制备TLC纯化残余物,得到N-[6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基]氨基甲酸甲酯,为白色泡沫物(10mg,43%产率,m/z:473[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 7.65-7.68(m,1H),7.38-7.41(m,1H),6.85-6.88(m,1H),6.75-6.78(m,1H),4.12-4.23(m,2H),3.79-3.84(m,1H),3.61(d,J=1.17Hz,2H),3.39-3.47(m,1H),3.37(s,3H),3.09-3.18(m,1H),2.93-3.06(m,2H),2.74-2.88(m,2H),2.13(s,2H),1.76-0.83(s,9H)。

[0990] 实施例126:3-叔丁基-1-[6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基]脲



[0991] 将3-氨基-6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮,盐酸盐(15mg,0.04mmol)、异氰酸叔丁酯(0.004mL,0.04mmol)和三乙胺(0.005mL,0.04mmol)溶解于无水THF(2mL)并在80℃下加热混合物6小时。浓缩反应。通过正相SiO_2层析法(50%至100%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到3-叔丁基-1-[6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基]脲,为褐色固体(5mg,25%产率,m/z:491[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δppm 8.94-8.99(m,1H),8.75-8.79(m,1H),7.55(s,1H),7.37-7.42(m,1H),6.71-6.78(m,2H),4.11-4.23(m,2H),3.89-3.96(m,1H),3.57-3.65(m,2H),3.37(s,4H),3.06-3.15(m,1H),2.07-2.18(m,2H),1.47(s,9H),0.81(s,9H)。

[0992] 实施例127:N-[6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙烷磺酰胺

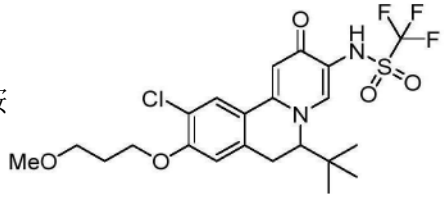


[0993] 将3-氨基-6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮,盐酸盐(20mg,0.05mmol)和三乙胺(0.01mL,0.09mmol)溶解于CH_2Cl_2(1mL)并冷却至0℃。逐滴加入2,2,2-三氟乙烷磺酰氯(0.007mL,0.06mmol)并在室温搅拌混合物过夜。在降低压力下浓缩反应。通过反相HPLC纯化残余物,得到N-[6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙烷磺酰胺,为白色固体(5mg,18%产率,m/z:537[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 7.96-8.00(m,1H),7.74(s,1H),7.29(s,1H),6.81(s,1H),4.20(d,J=5.86Hz,2H),4.00-4.06(m,2H),3.87-3.98(m,2H),3.62(s,2H),3.40-3.48(m,1H),3.38(s,3H),3.16-3.26(m,1H),2.14(t,J=6.01Hz,2H),0.83(s,9H)。

[0994] 以下实施例以与N-[6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基]-2,2,2-三氟乙烷磺酰胺相同方式由3-氨基-6-叔丁基-10-氯

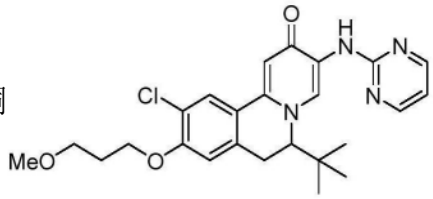
基-9-(3-甲氧基丙氧基)-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮,盐酸盐和适合的磺酰氯进行制备。

[0995] 实施例128:N-(6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)-1,1,1-三氟甲烷磺酰胺

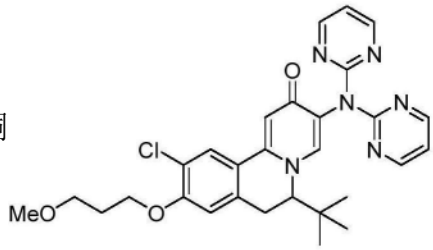


[0996] m/z:523[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.03(s,1H),7.72(s,1H),7.29(s,1H),6.81(s,1H),4.29-4.12(m,2H),4.05(d,J=6.7Hz,1H),3.63(t,J=5.9Hz,2H),3.46(dd,J=16.8,6.7Hz,1H),3.38(d,J=0.8Hz,3H),3.23(d,J=16.8Hz,1H),2.14(p,J=6.1Hz,2H),0.82(s,9H)。

[0997] 实施例129:6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-3-(嘧啶-2-基氨基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮



[0998] 实施例130:6-(叔丁基)-10-氯基-3-(di(嘧啶-2-基)氨基)-9-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮

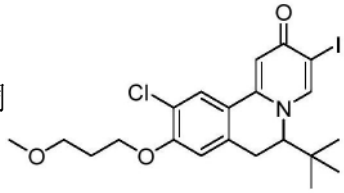


[0999] 将3-氨基-6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮,盐酸盐(20mg,0.05mmol)和2-氯基-嘧啶(4mg,0.12mmol)融化并在90℃下加热纯净3分钟。通过反相HPLC纯化混合物,得到:

[1000] 实施例129:6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-3-(嘧啶-2-基氨基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮,为褐色固体(8mg,37%产率,m/z:469[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 9.02-9.08(m,1H),8.44(d,J=4.98Hz,3H),7.69(s,1H),6.91(s,1H),6.78(s,1H),6.72(s,1H),4.18(d,J=6.45Hz,2H),4.00(d,J=6.45Hz,1H),3.57-3.67(m,2H),3.40-3.50(m,1H),3.38(s,3H),3.17(d,J=16.42Hz,1H),2.14(t,J=6.01Hz,2H),0.85(s,9H)和

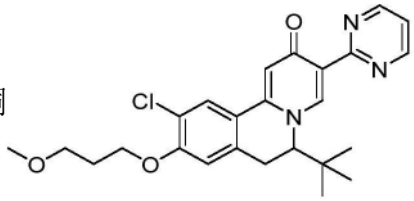
[1001] 实施例130:6-(叔丁基)-10-氯基-3-(di(嘧啶-2-基)氨基)-9-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮,为淡绿色固体(2mg,8%产率,m/z:547[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 8.59(d,J=4.98Hz,4H),8.01-8.05(m,1H),7.92-7.95(m,1H),7.81-7.85(m,1H),6.99-7.08(m,2H),6.78-6.83(m,1H),4.15-4.26(m,2H),3.95-4.02(m,1H),3.59-3.67(m,2H),3.48-3.58(m,1H),3.39(s,3H),3.18-3.28(m,1H),2.10-2.21(m,2H),0.84(s,9H)。

[1002] 实施例131:6-叔丁基-10-氯基-3-碘-9-(3-甲氧基丙氧基)-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮



[1003] 将3-氨基-6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮,盐酸盐(40mg,0.09mmol)溶解于HCl(12N,H_2O,2mL)并且混合物被冷却至0℃。将亚硝酸钠(7mg,0.10mmol)缓慢加入并在0℃下搅拌混合物15min,随后加入碘化钾(160mg,0.94mmol)的H_2O(1mL)溶液。将反应混合物逐步温热至室温并搅拌16h。在减压下浓缩反应。通过正相SiO_2层析法(0%至5%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到6-叔丁基-10-氯基-3-碘-9-(3-甲氧基丙氧基)-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮,为深黄色固体(30mg,64%产率,m/z:502$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δppm 7.84-7.90(m,1H),7.68-7.74(m,1H),6.79(bs,2H),4.19(bs,2H),3.83(bs,1H),3.62(bs,2H),3.38(bs,4H),3.14(d,J=15.24Hz,1H),2.13(bs,2H),0.82(bs,9H)。

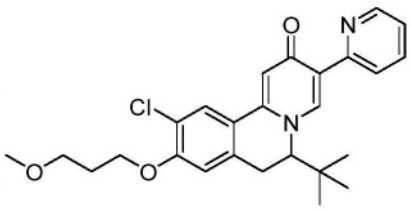
[1004] 实施例132:6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-3-(嘧啶-2-基)-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮



[1005] 在微波反应小瓶中将6-叔丁基-10-氯基-3-碘-9-(3-甲氧基丙氧基)-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮(30mg,0.06mmol)、2-(三丁基甲锡烷基)嘧啶(0.03mL,0.08mmol)、和钯-四(三苯基膦)(14mg,0.01mmol)溶解于1,4-二噁烷(1mL)。用氮气冲洗器皿,随后密封并在微波反应器中在90℃下加热1小时。在减压下浓缩反应。通过反相HPLC纯化残余物,得到6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-3-(嘧啶-2-基)-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮,为白色固体(1.2mg,4%产率,m/z:454$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm8.81-8.90(m,2H),8.35-8.43(m,1H),7.75-7.79(m,1H),7.18-7.25(m,1H),7.00-7.06(m,1H),6.79(s,1H),4.15-4.25(m,2H),4.04-4.11(m,1H),3.59-3.67(m,2H),3.40-3.49(m,1H),3.39(s,3H),3.15-3.24(m,1H),2.15(s,2H),0.86(s,9H)。

[1006] 以下实施例以与6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-3-(嘧啶-2-基)-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮相同方式由6-叔丁基-10-氯基-3-碘-9-(3-甲氧基丙氧基)-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮和适合的有机锡试剂进行制备。

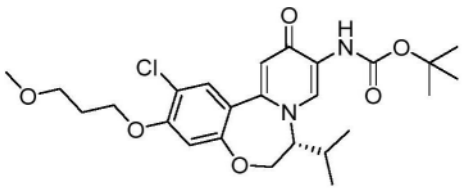
[1007] 实施例133:6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-3-(吡啶-2-基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮



[1008] m/z:453$[M+H]^+$观察值。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 8.83-8.90(m,1H),8.51-8.62

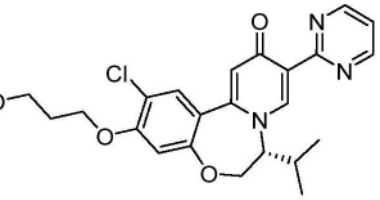
(m,2H),7.76(s,2H),7.17-7.25(m,1H),6.92-6.97(m,1H),6.79(s,1H),4.15-4.25(m,2H),4.03-4.13(m,1H),3.63(s,2H),3.39(s,4H),3.13-3.23(m,1H),2.15(t,J＝6.16Hz,2H),0.85(s,9H)。

[1009] 实施例134:(R)-(2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]oxazepin-10-基)氨基甲酸叔丁酯

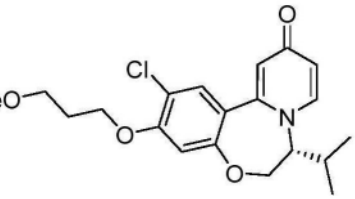


[1010] 在氮气氛下向(R)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸(300mg,0.71mmol)的叔丁醇(5mL)溶液加入叔丁醇钾(98mg,0.85mmol)和二苯基磷酰基叠氮化物(0.18mL,0.85mmol)。回流混合物12h,冷却至室温,并用EtOAc(10mL)稀释。用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL),随后饱和盐水溶液(10mL)洗涤有机相,经硫酸镁干燥并在减压下浓缩,得到淡黄色油状物。通过正相SiO_2层析法(0%至5%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到(R)-(2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬(oxazepin)-10-基)氨基甲酸叔丁酯,为米白色泡沫物(0.18g,53%产率,m/z:493[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δppm 8.38(s,1H),7.75(s,1H),7.51(s,1H),6.60(d,J＝2.64Hz,2H),4.53(s,2H),4.09-4.20(m,2H),3.65-3.73(m,1H),3.61(s,2H),3.37(s,3H),2.12(t,J＝6.01Hz,2H),1.95-2.05(m,1H),1.46-1.57(m,9H),1.03(d,J＝6.45Hz,3H),0.87(d,J＝6.74Hz,3H)。

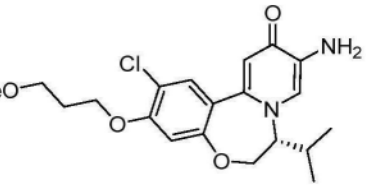
[1011] 实施例135:(R)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-(嘧啶-2-基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-11-酮



[1012] 实施例136:(R)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-11-酮

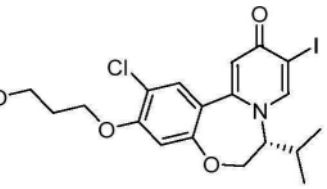


[1013] (R)-10-氨基-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-11-酮



[1014] 将(R)-(2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并

[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-10-基)氨基甲酸叔丁酯(180mg,0.37mmol)溶解于4ml无水CH_2Cl_2(4mL)并加入氯化氢溶液(4N,在1,4-二噁烷中,0.46mL,1.8mmol)。在室温下搅拌混合物过夜。过滤所得沉淀物,用CH_2Cl_2(5mL)洗涤,随后干燥,得到(R)-10-氨基-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-11-酮,盐酸盐,为褐色固体(155mg,99%产率,m/z:393$[M+H]^+$观察值)。

[1015] (R)-2-氯基-10-碘-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-11-酮

[1016] 将(R)-10-氨基-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-11-酮,盐酸盐(81mg,0.19mmol)悬浮于浓HCl水溶液(2mL),冷却至0℃,并逐滴加入亚硝酸钠(17mg,0.25mmol)的H_20(0.5mL)溶液。在0℃下搅拌混合物15min,随后逐滴加入碘化钾(313mg,1.89mmol)的H_20(1mL)溶液。在室温下搅拌反应混合物16h.在真空下浓缩后,通过正相SiO_2层析法(0%至5%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到(R)-2-氯基-10-碘-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-11-酮,为褐色固体(95mg,100%产率,m/z:504$[M+H]^+$观察值)。

[1017] (R)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-(嘧啶-2-基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-11-酮;

[1018] (R)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-11-酮

[1019] 在微波反应小瓶中将(R)-2-氯基-10-碘-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-11-酮(36mg,0.07mmol)、2-(三丁基甲锡烷基)嘧啶(0.04mL,0.14mmol)、和钯-四(三苯基膦)(8mg,0.01mmol)溶解于1,4-二噁烷(1mL)。用氮气冲洗器皿,随后密封并在微波反应器中在90℃下加热1小时。在真空下浓缩反应。

[1020] 通过反相HPLC纯化残余物,得到(R)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-(嘧啶-2-基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-11-酮,为白色固体(3.1mg,10%产率),和(R)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-11-酮,为黄色油状物(2.4mg,5%产率,m/z)。

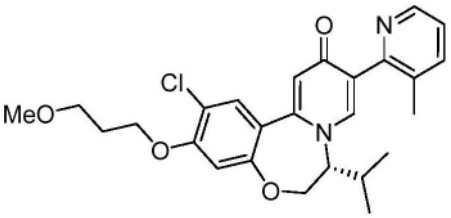
[1021] 实施例135:(R)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-(嘧啶-2-基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-11-酮;m/z:456$[M+H]^+$,^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm8.84(d,J=4.98Hz,2H),8.22(s,1H),7.57(s,1H),7.15-7.21(m,1H),6.79(s,1H),6.60(s,1H),4.52-4.65(m,2H),4.09-4.19(m,2H),3.70-3.79(m,1H),3.60(s,2H),

3.37(s,3H),2.05-2.17(m,3H),1.03-1.10(m,3H),0.89-0.95(m,3H)。

[1022] 实施例136:(R)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-11-酮;m/z:378[M+H]$^+$,^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 7.41(s,1H),7.21(m,1H),6.5(s,2H)k 6.24-6.28(m,1H)k 4.52-4.65(m,2H)k 4.09-4.19(m,2H),3.43-3.60(m,3H),3.25(s,3H),2.05-2.10(m,2H),1.85-1.99(m,1H),0.90-1.0(m,3H),0.75-0.85(m,3H)。

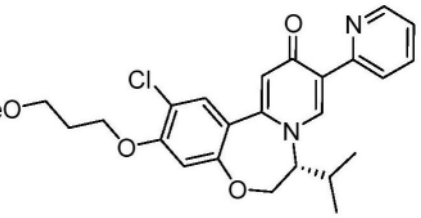
[1023] 以下实施例以与(R)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-(嘧啶-2-基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-11-酮相同方式由(R)-2-氯基-10-碘-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-11-酮和适合的有机锡试剂进行制备。

[1024] 实施例137:(R)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-(3-甲基吡啶-2-基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-11-酮



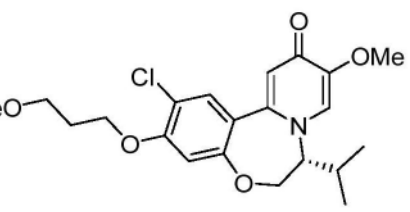
[1025] m/z:469[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 8.45-8.50(m,1H),7.60(d,J=2.35Hz,3H),7.18-7.25(m,1H),6.72(s,1H),6.61(s,1H),4.55-4.67(m,2H),4.11-4.20(m,2H),3.67-3.75(m,1H),3.62(s,2H),3.38(s,3H),2.39(s,3H),2.10-2.18(m,2H),2.01-2.08(m,1H),1.06(d,J=6.45Hz,3H),0.90(d,J=6.45Hz,3H)。

[1026] 实施例138:(R)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-(吡啶-2-基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-11-酮



[1027] m/z:455[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 8.81-8.89(m,1H),8.51-8.61(m,2H),7.74-7.82(m,1H),7.58(s,1H),7.19-7.26(m,1H),6.77(s,1H),6.62(s,1H),4.60(d,J=2.64Hz,2H),4.15(d,J=2.35Hz,2H),3.82-3.93(m,1H),3.62(s,2H),3.38(s,3H),2.13(s,3H),1.08(d,J=6.74Hz,3H),0.91(d,J=6.45Hz,3H)。

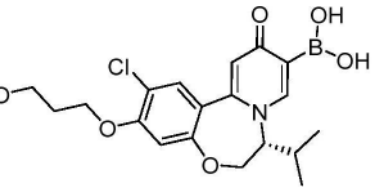
[1028] 实施例139:(R)-2-氯基-7-异丙基-10-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-11-酮



[1029] 将(R)-2-氯基-10-碘-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡

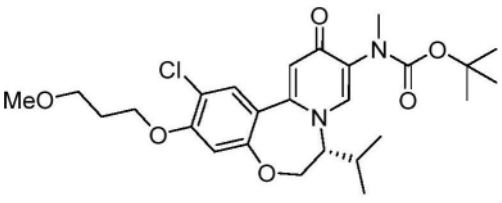
啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-11-酮(25mg,0.05mmol)、碘化铜(I)(1.42mg,0.01mmol)和甲醇钠(11mg,0.20mmol)悬浮在MeOH(1mL)中并在微波反应器中在100℃下加热混合物10分钟。加入氯化铵水溶液(1M,5mL)并用EtOAc(3x 10mL)提取混合物。合并的有机相经无水硫酸镁干燥并在减压下浓缩。在真空下浓缩反应。通过反相HPLC纯化残余物,得到(R)-2-氯基-7-异丙基-10-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-11-酮,为白色泡沫物(2.8mg,14%产率,m/z:408[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.50(s,1H),7.32(s,1H),7.04(s,1H),6.59(s,1H),4.74-4.61(m,1H),4.56(d,J=12.8Hz,1H),4.13(d,J=2.6Hz,2H),3.87(s,4H),3.60(t,J=6.0Hz,2H),3.37(d,J=1.4Hz,3H),2.12(p,J=6.3Hz,3H),1.08(d,J=6.6Hz,3H),0.84(d,J=6.5Hz,3H)。

[1030] 实施例140:(R)-(2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-10-基)硼酸



[1031] 将(R)-2-氯基-10-碘-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬11-酮(27mg,0.054mmol)、双(频哪醇)二硼(31.30mg,0.12mmol)、钯-四(三苯基膦)(3.10mg,0.003mmol)和碳酸钾(17mg,0.12mmol)悬浮于1,4-二噁烷/水(4:1,1mL)的混合物中并在微波反应器中在70℃下加热反应10分钟。反应通过Celite®过滤并在减压下浓缩。通过反相HPLC纯化残余物,得到(R)-(2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-10-基)硼酸,为白色泡沫物(2.5mg,11%产率,m/z:422[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(300MHz,MeOH-d_4)δ7.95(s,1H),7.72(s,1H),7.18(s,1H),6.83(s,1H),4.85-4.76(m,1H),4.69-4.57(m,1H),4.43(s,1H),4.19(t,J=6.1Hz,2H),3.61(t,J=6.1Hz,2H),3.38-3.32(m,3H),2.18-1.95(m,3H),1.11(d,J=6.5Hz,3H),0.77(d,J=6.6Hz,3H)。

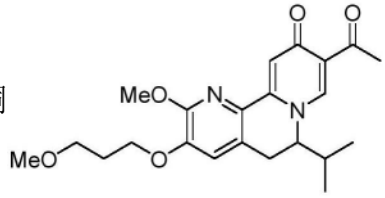
[1032] 实施例141:叔丁基(R)-(2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-10-基)(甲基)氨基甲酸酯



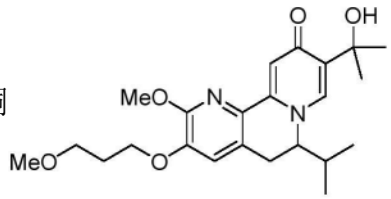
[1033] 将(R)-(2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-10-基)氨基甲酸叔丁酯(15mg,0.03mmol)溶解于无水DMF(1mL)中并冷却至0℃。在氩气流下加入氢化钠(60%,分散于矿物油,1.6mg,0.04mmol)并在0℃下搅拌混合物20分钟。加入甲基碘(0.002mL,0.03mmol)并将反应温热至室温并搅拌过夜。通过反相HPLC纯化混合物。合并纯化部分,用饱和水$NaHCO_3$溶液(20mL)洗涤,并用

EtOAc(3x25mL)提取。合并的有机部分经硫酸钠干燥并在真空下浓缩，得到(R)-(2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-10-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯，为白色泡沫物(11mg，72％产率，m/z:507$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 7.51-7.54(m,1H),7.35-7.44(m,1H),6.66(s,1H),6.61(s,1H),4.51-4.60(m,2H),4.11-4.19(m,2H),3.61(t,J＝5.86Hz,3H),3.38(s,3H),3.18(s,3H),2.09-2.17(m,2H),1.96-2.05(m,1H),1.45(bs,9H),1.05(d,J＝6.74Hz,3H),0.89(d,J＝6.45Hz,3H)。

[1034] 实施例142:9-乙酰基-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮



[1035] 实施例143:9-(2-羟基丙-2-基)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮



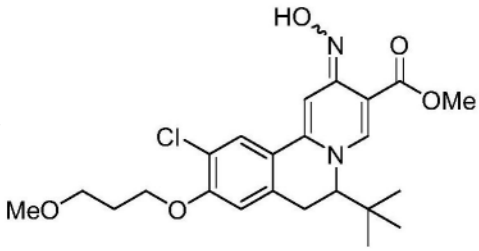
[1036] 将6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-羧酸乙酯(59mg，0.14mmol)和碘化铜(I)(57mg，0.30mmol)悬浮在THF(2mL)中，随后冷却至-78℃(干冰/丙酮浴)并逐滴加入甲基溴化镁溶液(3M，乙醚，0.05mL，0.14mmol)。在-78℃下搅拌混合物1小时，随后加入其它额外当量的甲基溴化镁溶液(3M，乙醚，0.05mL，0.14mmol)。在-78℃下进一步搅拌反应另外4小时。混合物随后被温热至0℃并用饱和氯化铵水溶液(50mL)淬灭。用EtOAc(3x50mL)提取水层。用H_2O(20mL)，饱和盐水溶液(20mL)洗涤合并的有机部分，经硫酸钠干燥并在真空下浓缩。通过反相HPLC纯化残余物，得到9-乙酰基-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮，为黄色油状物(1.6mg，3％产率)，和9-(2-羟基丙-2-基)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮，为黄色泡沫(6.4mg，11％产率)。

[1037] 实施例142:9-乙酰基-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮;m/z:401$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.14(s,1H),7.45(s,1H),6.88(s,1H),4.23-4.09(m,2H),4.06(d,J＝0.4Hz,3H),3.77(dd,J＝9.4,5.0Hz,1H),3.57(td,J＝6.1,1.5Hz,2H),3.37-3.30(m,4H),3.05-2.96(m,1H),2.77(d,J＝0.4Hz,3H),2.14(p,J＝6.2Hz,2H),1.95-1.82(m,1H),0.94(d,J＝6.7Hz,3H),0.81(d,J＝6.8Hz,3H)。

[1038] 实施例143:9-(2-羟基丙-2-基)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮;m/z:417$[M+H]^+$,^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.34(s,1H),7.25-7.22(m,1H),6.89-6.84(m,1H),4.20-4.06(m,3H),4.04(s,3H),3.72-3.64(m,1H),3.57(td,J＝6.1,1.3Hz,2H),3.39-3.28(m,4H),2.99(dd,J＝16.4,1.6Hz,1H),

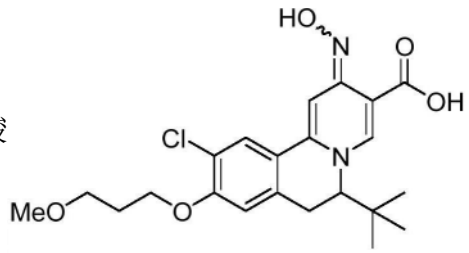
2.13(p,J＝6.2Hz,2H),1.90(dp,J＝9.4,6.6Hz,1H),1.56(s,3H),1.29-1.19(m,2H),0.93(d,J＝6.7Hz,3H),0.79(d,J＝6.7Hz,3H)。

[1039] 实施例144:甲基6-叔丁基-10-氯基-2-(羟基亚氨基)-9-(3-甲氧基丙氧基)-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸酯



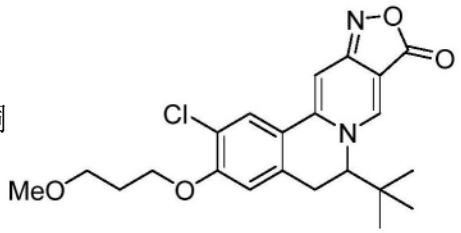
[1040] 将6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸甲酯(0.15g,0.35mmol,根据WO2015113990A1中的过程制备)悬浮于亚硫酰氯(1.3mL,17.3mmol)并在70℃下加热混合物2小时。在减压下除去挥发物并且样品与甲苯(2x5mL)共沸。将粗氯基-吡啶鎓盐溶解于DMF(3mL)并冷却至0℃。逐滴加入羟胺(50％H_2O溶液,0.04mL,0.4mmol)并将反应逐步温热至室温并搅拌过夜。通过反相HPLC纯化残余物,得到6-叔丁基-10-氯基-2-(羟基亚氨基)-9-(3-甲氧基丙氧基)-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸甲酯,为黄色固体(0.11g,71％产率,m/z:449$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.49(s,1H),8.79(s,1H),8.19(s,1H),7.63(s,1H),7.31(s,1H),4.63(d,J＝5.2Hz,1H),4.17(tt,J＝9.7,6.4Hz,2H),3.87(s,3H),3.47(t,J＝6.1Hz,2H),3.42-3.30(m,2H),3.22(s,3H),2.06-1.91(m,2H),0.70(s,9H)。

[1041] 实施例145:6-叔丁基-10-氯基-2-(羟基亚氨基)-9-(3-甲氧基丙氧基)-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸



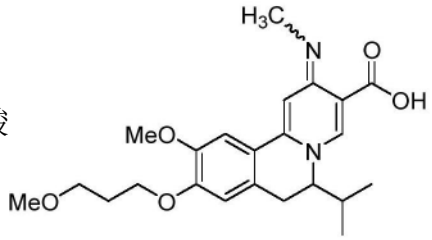
[1042] 将10-氯基-2-(羟基亚氨基)-6-异丙基-9-(3-甲氧基丙氧基)-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸甲酯(0.07g,0.16mmol)溶解于1,4-二噁烷(2mL)并加入氢氧化钠(0.01g,0.32mmol)的H_2O(1mL)溶液。在室温下搅拌反应12小时。用H_2O(5mL)稀释反应并经1N HCl(20mL)酸化溶液。用EtOAc(2x15mL)提取水层。在减压下蒸发合并的有机部分。通过反相HPLC纯化残余物,得到6-叔丁基-10-氯基-2-(羟基亚氨基)-9-(3-甲氧基丙氧基)-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸,为白色固体(0.03g,40％产率,m/z:435$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 8.37-8.43(m,1H),7.81(bs,1H),7.45(bs,1H),6.79-6.85(m,1H),4.17-4.26(m,2H),4.10-4.16(m,1H),3.60-3.66(m,2H),3.39(bs,3H),3.18-3.28(m,2H),2.10-2.20(m,2H),0.81(bs,9H)。

[1043] 实施例146:6-(叔丁基)-2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,6-二氢-9H-异噁唑[3',

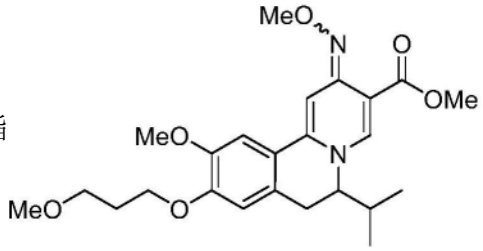
4':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-酮 

[1044] 将6-叔丁基-10-氯基-2-(羟基亚氨基)-9-(3-甲氧基丙氧基)-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸(30mg,0.07mmol)溶解于无水CH_2Cl_2(1mL)并且混合物被冷却至0℃。在0℃下分部分加入五氯化磷(16mg,0.08mmol)并搅拌混合物直到所有固体溶解(10分钟)。将反应逐步温热至室温并搅拌18小时。在减压下浓缩反应混合物。通过反相HPLC纯化残余物,得到6-(叔丁基)-2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,6-二氢-9H-异噁唑[3',4':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-酮,为白色固体(8mg,27%产率,m/z:417$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.05-7.95(m,1H),7.72(d,J=1.5Hz,1H),7.03(d,J=1.4Hz,1H),6.79(s,1H),4.19(q,J=6.5,6.0Hz,2H),3.96(d,J=6.3Hz,1H),3.62(tt,J=6.1,1.8Hz,2H),3.48-3.27(m,4H),3.20(d,J=16.6Hz,1H),2.14(tt,J=7.0,3.5Hz,2H),0.82(d,J=1.6Hz,9H)。

[1045] 以下实施例以与6-(叔丁基)-2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,6-二氢-9H-异噁唑[3',4':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-酮相同方式由6-叔丁基-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6H,7H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸甲酯和适合的烷基或烷氧基/羟胺进行制备。

[1046] 实施例147:6-(叔丁基)-10-甲氧基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-(甲基亚氨基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸 

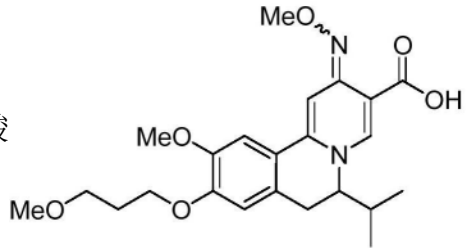
[1047] m/z:415$[M+H]^+$观察值。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 9.58-9.72(bs,1H),8.50(bs,1H),6.94-7.00(m,1H),6.77(s,1H),6.67(s,1H),4.03-4.12(m,2H),3.88-3.96(m,1H),3.84(s,3H),3.45(s,2H),3.18-3.29(m,4H),2.88-3.05(m,4H),2.02(t,J=6.16Hz,2H),1.61-1.74(m,1H),0.80(d,J=6.45Hz,3H),0.67(d,J=6.74Hz,3H)。

[1048] 实施例148:甲基6-异丙基-10-甲氧基-2-(甲氧基亚氨基)-9-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸酯 

[1049] m/z:445$[M+H]^+$观察值。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 7.66(s,1H)7.19(s,1H)7.07(s,1H)6.67(s,1H)4.15(d,J=1.17Hz,2H)3.97(s,3H)3.93(s,3H)3.85(s,3H)3.54-3.62(m,2H)3.40-3.47(m,1H)3.37(s,3H)3.14-3.24(m,1H)2.86-2.94(m,1H)2.14(s,2H)1.67-

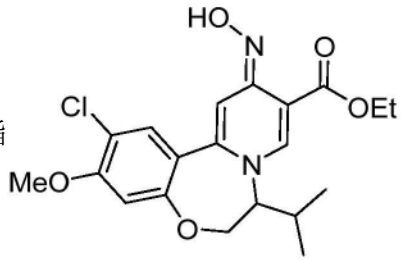
1.74(m,1H)0.87(dd,J＝6.60,4.84Hz,6H)。

[1050] 实施例149:6-(叔丁基)-10-甲氧基-2-(甲氧基亚氨基)-9-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸



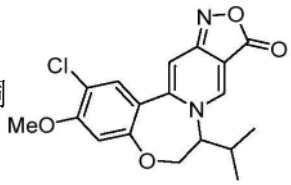
[1051] m/z:431[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δppm 8.60-8.68(m,1H),7.23-7.25(m,1H),7.20-7.23(m,1H),6.81(s,1H),4.21(d,J＝1.76Hz,2H),4.03-4.13(m,1H),3.88-4.00(m,6H),3.59(d,J＝1.17Hz,2H),3.37-3.43(m,4H),3.03-3.14(m,1H),2.16(t,J＝6.16Hz,2H),1.75-1.89(m,1H),0.94(d,J＝6.74Hz,3H),0.81(d,J＝6.74Hz,3H)。

[1052] 实施例150:2-氯基-11-(羟基亚氨基)-7-异丙基-3-甲氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯



[1053] m/z:407[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm 12.19-12.58(m,1H)8.68(d,J＝9.38Hz,1H)7.81(s,1H)7.37-7.60(m,2H)6.71-6.85(m,1H)4.82-5.08(m,2H)4.57-4.79(m,2H)4.28(s,3H)2.09-2.39(m,1H)1.53-1.78(m,3H)1.31(br.s.,3H)1.05(br.s.,3H)

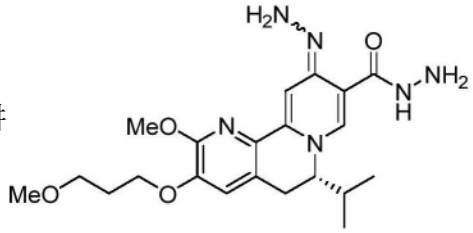
[1054] 实施例151:2-氯基-7-异丙基-3-甲氧基-6,7-二氢-10H-苯并[f]异噁唑[3',4':4,5]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-10-酮



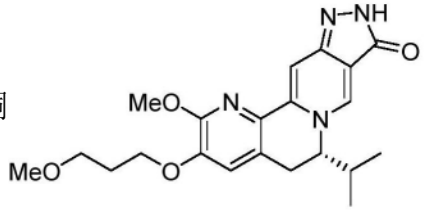
[1055] m/z:361[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.06(d,J＝3.6Hz,1H),7.49(d,

[1056] J＝3.8Hz,1H),6.77(d,J＝3.5Hz,1H),6.65(d,J＝3.7Hz,1H),4.54(d,J＝4.6Hz,2H),3.94(d,J＝4.0Hz,3H),3.80(d,J＝10.5Hz,1H),2.04(s,1H),1.06(dd,J＝6.4,3.6Hz,3H),0.88(dd,J＝6.9,3.5Hz,3H)。

[1057] 实施例152:(6S,10)-10-亚肼基-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-碳酰肼



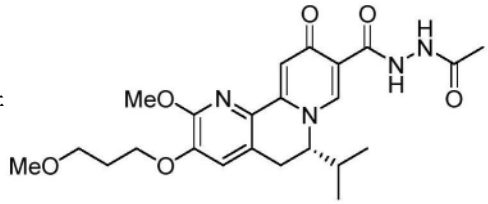
[1058] 实施例153:(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,10-二氢吡唑并

[3',4':4,5]吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9(6H)-酮 

[1059] 在0℃下向(6S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-羧酸(60mg,0.15mmol)的CH_2Cl_2(3mL)溶液加入五氯化磷(47mg,0.22mmol)。搅拌反应10min。通过移液管将反应混合物转移至另一个圆底烧瓶中的甲醇搅拌溶液中。搅拌反应5min,随后通过加入饱和碳酸氢钠溶液(10mL)进行淬灭。用CH_2Cl_2(2x15mL)提取水层。合并的有机部分经硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到粗(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸甲酯。将(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸甲酯溶解于EtOH(2mL)并加入肼一水合物(0.03mL,0.75mmol)。回流反应10h。在真空下除去溶剂。通过正相SiO_2层析法(0%至5%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到:

[1060] 实施例152:(6S,10)-10-亚肼基-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-碳酰肼,为白色固体(28mg,44%产率,m/z:431$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ11.25-11.20(m,1H),8.38(s,1H),7.44(s,1H),6.88(s,1H),4.20-4.09(m,2H),4.02(d,J=0.4Hz,3H),3.89-3.80(m,1H),3.55(td,J=6.1,1.4Hz,2H),3.34(d,J=0.4Hz,4H),3.01(dd,J=16.5,1.5Hz,1H),2.12(p,J=6.2Hz,2H),1.90(dt,J=9.4,6.7Hz,1H),0.93(d,J=6.7Hz,3H),0.79(d,J=6.8Hz,3H)和

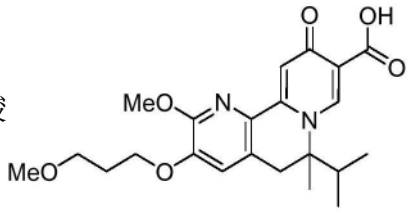
[1061] 实施例153:(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,10-二氢吡唑并[3',4':4,5]吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9(6H)-酮,为黄色固体(5mg,8%产率,m/z:399$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.24(s,1H),8.18(s,1H),7.95(s,1H),6.90(s,1H),4.16(td,J=6.6,4.5Hz,2H),4.08(s,3H),3.83(dd,J=9.4,4.8Hz,1H),3.58(td,J=6.1,1.6Hz,2H),3.36(s,4H),3.04(dd,J=16.3,1.7Hz,1H),2.15(p,J=6.2Hz,2H),2.04-1.84(m,1H),0.97(d,J=6.7Hz,3H),0.79(d,J=6.7Hz,3H)。

[1062] 实施例154:(6S)-N'-乙酰基-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-碳酰肼 

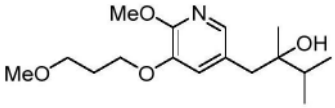
[1063] 在0℃下向(6S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-羧酸(60mg,0.15mmol)的CH_2Cl_2(3mL)溶液加入五氯化磷(37mg,0.18mmol)并搅拌反应15min。将乙酰肼(0.002mL,0.30mmol)的THF(1mL)溶液逐滴加入上述溶液。在室温下搅拌反应3h。在真空下除去溶剂。通过正相SiO_2层析法(0%至5%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到(6S,10E)-10-亚肼基-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-碳酰肼,为白色固体(5.5mg,8%产率,m/z:459$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)9.27(s,1H),7.93(s,1H),6.98(s,1H),4.21(t,J=6.5Hz,

2H),3.99(s,3H),3.76(d,J＝11.2Hz,1H),3.58(td,J＝6.1,1.9Hz,2H),3.37-3.38(m,4H),3.13(d,J＝16.6Hz,1H),2.13-2.15(d,J＝12.3Hz,5H),1.95-1.98(m,1H),0.96(d,J＝6.7Hz,3H),0.80(d,J＝6.7Hz,3H)。

[1064] 实施例155:6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸

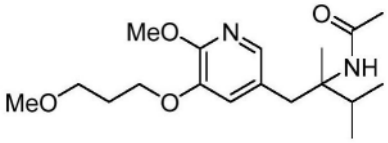


[1065] 1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-2,3-二甲基丁烷-2-醇



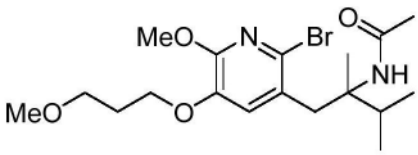
[1066] 将甲基溴化镁溶液(3.0M,乙醚,3.6mL,11mmol)加入无水THF(15mL)并将混合物冷却至0℃。逐滴加入1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-3-甲基丁烷-2-酮(1g,3.6mmol)的无水THF(1mL)溶液。在2h内将所得混合物缓慢温热至室温并搅拌30min。将混合物随后冷却至0℃并用饱和氯化铵水溶液(50mL)淬灭并用EtOAc(3x30mL)提取。用H_2O洗涤合并的有机部分,随后用饱和盐水溶液洗涤,经硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-2,3-二甲基丁烷-2-醇(1.03g,97.4%),为黄色油状物,其在不进一步纯化的情况下使用(1.03g,97%产率,m/z:298$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.54(d,J＝1.9Hz,1H),7.05(d,J＝1.9Hz,1H),4.10(td,J＝6.8,5.8Hz,2H),3.99(s,3H),3.56(t,J＝6.1Hz,2H),3.35(s,3H),2.71(d,J＝13.7Hz,1H),2.61(d,J＝13.9Hz,1H),2.10(p,J＝6.3Hz,2H),1.71(h,J＝6.8Hz,1H),1.03(s,3H),0.99(dd,J＝6.8,2.7Hz,6H)。

[1067] N-{1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-2,3-二甲基丁烷-2-基}乙酰胺

[1068] 

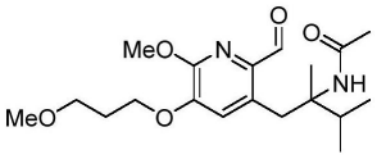
[1069] 将1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-2,3-二甲基丁烷-2-醇(520mg,1.8mmol)溶解于乙腈(5mL)并在0℃下逐滴加入浓硫酸(0.48mL,8.8mmol)。在室温下搅拌18小时后,用H_2O(30mL)稀释反应混合物并用EtOAc(3x30mL)提取。合并的有机部分经硫酸钠干燥并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(10%至100%EtOAc/已烷)纯化残余物,得到N-{1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-2,3-二甲基丁烷-2-基}乙酰胺,为透明油状物(228mg,39%产率,m/z:339$[M+H]^+$观察值)。

[1070] N-{1-[2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-2,3-二甲基丁烷-2-基}乙酰胺



[1071] 将N-{1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-2,3-二甲基丁烷-2-基}乙酰胺(130mg,0.38mmol)和乙酸钠(37mg,0.45mmol)悬浮在冰醋酸(2mL)中,随后冷却至0℃并逐滴加入溴(0.02mL,0.38mmol)。在室温下搅拌混合物3小时。在剧烈搅拌下向冰水溶液逐滴加入混合物。过滤沉淀物并干燥,得到N-{1-[2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-2,3-二甲基丁烷-2-基}乙酰胺,其在不进一步纯化的情况下使用,为白色固体(95mg,60%产率,m/z:416/420[M+H]$^+$观察值)。

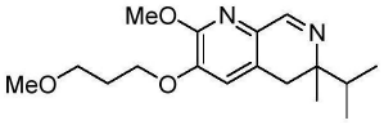
[1072] N-{1-[2-甲酰基-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-2,3-二甲基丁烷-2-基}乙酰胺



[1073] 将N-{1-[2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-2,3-二甲基丁烷-2-基}乙酰胺(67mg,0.13mmol)溶解于无水THF(2mL),随后冷却至-78℃(干冰/丙酮浴)并逐滴加入正丁基锂(1.6M,己烷,0.20mL,0.32mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物60min。随后逐滴加入二甲基甲酰胺(0.02mL,0.19mmol)并在-78℃下搅拌反应10分钟,随后温热至室温并搅拌额外的30分钟。反应用H_2O(5mL)稀释并用EtOAc(3x15mL)提取。用H_2O(5mL),饱和盐水溶液(5mL)洗涤合并的有机部分,经硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到粗N-{1-[2-甲酰基-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-2,3-二甲基丁烷-2-基}乙酰胺,其在不进一步纯化的情况下使用,为黄色油状物(47mg,60%产率,m/z:367[M+H]$^+$观察值)。

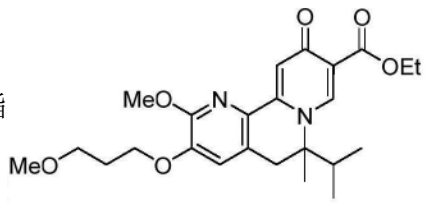
[1074] 6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-5H-1,7-萘啶

[1075]



[1076] 向N-{1-[2-甲酰基-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-2,3-二甲基丁烷-2-基}乙酰胺(47mg,0.08mmol)的CH_2Cl_2(0.5mL)溶液加入氯化氢溶液(4M,在1,4-二噁烷中,0.58mL,2.3mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时。在真空下蒸发挥发物,随后将残余物溶解于H_2O并用饱和碳酸氢钠水溶液将溶液调节至pH 10-12。随后用CH_2Cl_2(3x 20mL)提取水层。合并的有机相经无水硫酸钠干燥并在真空中蒸发。通过正相SiO_2层析法(5%至60%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-5H-1,7-萘啶,为黄色油状物(26mg,83%产率,m/z:307[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.21(s,1H),6.83(s,1H),4.14(t,J=6.5Hz,2H),4.01(s,3H),3.56(t,J=5.9Hz,2H),3.35(s,3H),2.87(d,J=16.5Hz,1H),2.49(d,J=16.4Hz,1H),2.12(p,J=6.3Hz,2H),1.96(p,J=6.7Hz,1H),1.08(s,3H),0.98(dd,J=19.2,6.9Hz,6H)。

[1077] 6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸乙酯

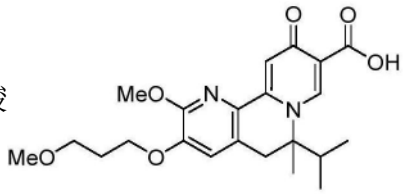


[1078] 将6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-5H-1,7-萘啶(26mg,

0.08mmol)和(2E)-2-(乙氧基亚甲基)-3-氧基丁酸乙酯(47mg,0.25mmol)溶解于密封管中的无水EtOH(1mL)。用空气冲洗反应器皿,随后密封并在90℃下加热过夜。在减压下浓缩反应混合物,得到粗6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10,11,11a-四氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸乙酯,为棕色油状物,其在不进一步纯化的情况下使用(23mg,61%产率)。

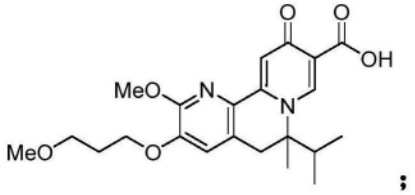
[1079] 将来自上述的粗混合物和p-氯醌(23mg,0.09mmol)溶解于2-MeTHF(1mL)并在75℃下搅拌1h。将反应混合物在真空下浓缩。通过反相HPLC纯化残余物,得到6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸乙酯,为褐色固体(25mg,66%产率,m/z:445[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.42(s,1H),7.58(s,1H),6.85(s,1H),4.40(q,J=7.1Hz,2H),4.20-4.07(m,2H),4.05(s,3H),3.57(t,J=5.9Hz,2H),3.36(s,3H),3.12(d,J=16.5Hz,1H),3.01(d,J=16.4Hz,1H),2.13(q,J=6.0Hz,2H),2.10-2.05(m,1H),1.63(s,3H),1.40(t,J=7.1Hz,3H),0.87(d,J=6.8Hz,3H),0.72(d,J=6.8Hz,3H)。

[1080] 6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-羧酸



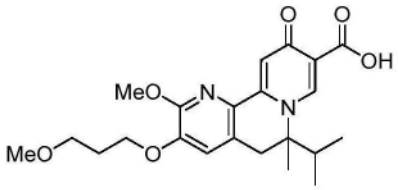
[1081] 将6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-羧酸乙酯(25mg,0.06mmol)和氢氧化锂一水合物(9mg,0.2mmol)悬浮在THF:MeOH:H_2O混合物(3:1:1,2mL)中并在室温下搅拌反应2小时。在减压下除去挥发性有机物,加入H_2O(3mL)并用EtOAc(3x10mL)提取水溶液。用1M HCl水溶液将剩余水溶液酸化至pH 2,随后用EtOAc(2x10mL)提取。有机物用硫酸钠干燥并浓缩,得到6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-羧酸,为淡棕色油状物(6.6mg,28%,m/z:417[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.65(s,1H),7.73(d,J=1.2Hz,1H),6.89(s,1H),4.22-4.12(m,2H),4.06(d,J=1.1Hz,3H),3.58(td,J=6.0,1.6Hz,2H),3.36(s,3H),3.18(d,J=16.5Hz,1H),3.07(d,J=16.6Hz,1H),2.17-2.13(m,2H),2.12-2.08(m,1H),1.69(s,3H),0.89(d,J=6.8Hz,3H),0.71(d,J=6.8Hz,3H)。

[1082] 实施例156:6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(单一对映异构体I)



;

[1083] 实施例157:6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(单一对映异构体II)



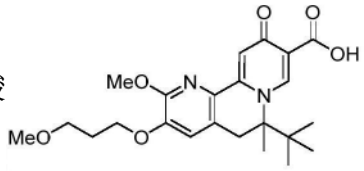
[1084] 在CHIRALPAK AD柱上利用30％IPA(0.2％二乙胺作为修饰剂)通过SFC(超临界流体层析法)分离23mg的对映异构体混合物,得到6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(单一对映异构体I),为黄色油状物(较快洗脱的对映异构体,8.3mg,36％,m/z:417[M+H]$^+$观察值)和6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(单一对映异构体II),为褐色固体(较慢洗脱的对映异构体,7.7mg,33％,m/z:417[M+H]$^+$观察值)。

[1085] 实施例156:6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(单一对映异构体I)。m/z:417[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.65(s,1H),7.73(d,J＝1.2Hz,1H),6.89(s,1H),4.22-4.12(m,2H),4.06(d,J＝1.1Hz,3H),3.58(td,J＝6.0,1.6Hz,2H),3.36(s,3H),3.18(d,J＝16.5Hz,1H),3.07(d,J＝16.6Hz,1H),2.17-2.13(m,2H),2.12-2.08(m,1H),1.69(s,3H),0.89(d,J＝6.8Hz,3H),0.71(d,J＝6.8Hz,3H)。

[1086] 实施例157:6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(单一对映异构体II)。m/z:417[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.65(s,1H),7.73(d,J＝1.2Hz,1H),6.89(s,1H),4.22-4.12(m,2H),4.06(d,J＝1.1Hz,3H),3.58(td,J＝6.0,1.6Hz,2H),3.36(s,3H),3.18(d,J＝16.5Hz,1H),3.07(d,J＝16.6Hz,1H),2.17-2.13(m,2H),2.12-2.08(m,1H),1.69(s,3H),0.89(d,J＝6.8Hz,3H),0.71(d,J＝6.8Hz,3H)。

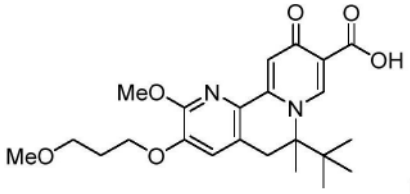
[1087] 以下实施例以与(S)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸和(R)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸相同方式利用适合酮和Grignard试剂进行制备。

[1088] 实施例158:6-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸



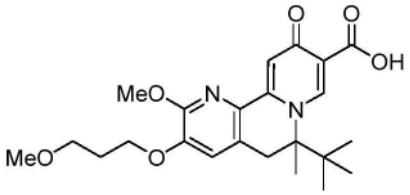
[1089] m/z:431[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.65(s,1H),7.75(s,1H),6.83(s,1H),4.24-4.09(m,2H),4.05(s,3H),3.58(td,J＝6.1,1.5Hz,2H),3.36(s,3H),3.26(s,2H),2.15(p,J＝6.3Hz,2H),1.81(s,3H),0.83(s,9H)。

[1090] 实施例159:6-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(单一对映异构体I)



;

[1091] 实施例160:6-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(单一对映异构体II)

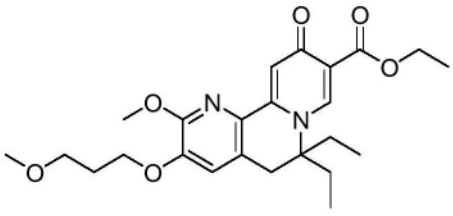


[1092] 在CHIRALPAK AD柱上利用25%IPA(0.1%二乙胺作为修饰剂)通过SFC(超临界流体层析法)分离5mg的对映异构体混合物,得到6-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(单一对映异构体I),为淡棕色固体(较快洗脱的对映异构体,1.5mg,30%,m/z:431[M+H]$^+$观察值)和6-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(单一对映异构体II),为淡棕色固体(较慢洗脱的对映异构体,1.3mg,26%,m/z:431[M+H]$^+$观察值)

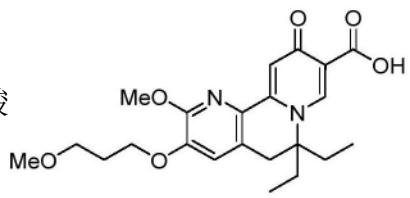
[1093] 实施例159:6-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(单一对映异构体I)。m/z:431[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.65(s,1H),7.75(s,1H),6.83(s,1H),4.24-4.09(m,2H),4.05(s,3H),3.58(td,J=6.1,1.5Hz,2H),3.36(s,3H),3.26(s,2H),2.15(p,J=6.3Hz,2H),1.81(s,3H),0.83(s,9H)。

[1094] 实施例160:6-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(单一对映异构体II)。m/z:431[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.65(s,1H),7.75(s,1H),6.83(s,1H),4.24-4.09(m,2H),4.05(s,3H),3.58(td,J=6.1,1.5Hz,2H),3.36(s,3H),3.26(s,2H),2.15(p,J=6.3Hz,2H),1.81(s,3H),0.83(s,9H)。

[1095] 实施例161:6,6-二乙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸乙酯

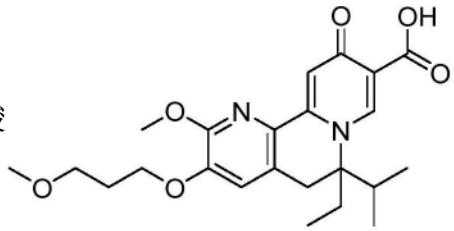


[1096] 实施例162:6,6-二乙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸



[1097] m/z:417[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.60(s,1H),7.77(s,1H),6.89(s,1H),4.17(t,J=6.5Hz,2H),4.06(s,3H),3.57(t,J=5.9Hz,2H),3.36(s,3H),3.07(s,2H),2.14(p,J=6.2Hz,2H),1.96(q,J=7.4Hz,4H),0.92(t,J=7.4Hz,6H)。

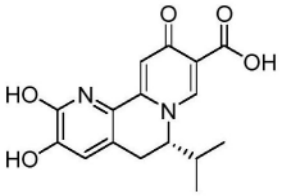
[1098] 实施例163:6-乙基-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸



[1099] m/z:431[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.55(s,1H),7.79(d,J=0.7Hz,

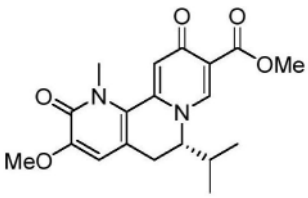
[1100] 1H),6.89(s,1H),4.23-4.12(m,2H),4.06(d,J=0.7Hz,3H),3.58(t,J=5.9Hz,2H),3.36(d,J=0.7Hz,3H),3.23(d,J=16.6Hz,1H),2.97(d,J=16.6Hz,1H),2.31(p,J=6.9Hz,1H),2.22-2.10(m,3H),0.97(t,J=7.3Hz,3H),0.89(dd,J=13.4,6.8Hz,6H)。

[1101] 实施例164:(6S)-2,3-二羟基-6-异丙基-10-氧基-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-羧酸



[1102] 将(6S)-6-异丙基-2,3-二甲氧基-10-氧基-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-羧酸(150mg,0.44mmol)溶解于无水CH_2Cl_2(3mL)并冷却至0℃。逐滴加入三溴化硼溶液(1M,CH_2Cl_2,1.7mL,1.7mmol)并在0℃下搅拌混合物2小时,随后温热至室温并在50℃下加热1小时。甲醇(2mL)被加入至反应并浓缩混合物,得到(6S)-2,3-二羟基-6-异丙基-10-氧基-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-羧酸,为黄色固体,其在不进一步纯化的情况下用于下一步(135mg,97%,m/z:317[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δppm 10.25-10.33(m,1H)8.73-8.80(m,1H)7.24-7.35(m,1H)6.87-6.98(m,1H)4.38-4.48(m,1H)3.32(br.s.,2H)3.12-3.27(m,1H)2.94-3.07(m,1H)1.75-1.90(m,1H)0.88(d,J=6.45Hz,3H)0.69(d,J=6.45Hz,3H)。

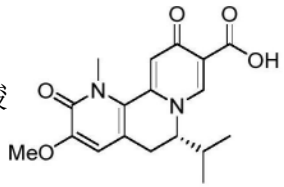
[1103] (6S)-6-异丙基-3-甲氧基-1-甲基-2,10-二氧基-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-羧酸甲酯



[1104] 将(6S)-2,3-二羟基-6-异丙基-10-氧基-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-羧酸(90mg,0.26mmol)和碳酸钾(177mg,1.28mmol)悬浮在DMF(3mL)中并在油浴中加热混合物至90℃。逐滴加入甲基碘(0.8mL,1.3mmol)的DMF(0.5mL)溶液并在90℃下搅拌混合物2小时。反应通过Celite®进行过滤并在减压下浓缩滤液。通过反相HPLC纯化残余物,得到(6S)-6-异丙基-3-甲氧基-1-甲基-2,10-二氧基-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-羧酸甲酯,为白色固体(70mg,76%产率,m/z:359[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.71(s,1H),7.16

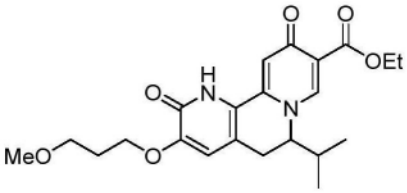
(s,1H),6.53(s,1H),4.14(dd,J=9.8,5.0Hz,1H),3.95(d,J=14.4Hz,6H),3.72(s,3H),3.31(dd,J=17.4,5.3Hz,1H),2.97(d,J=17.4Hz,1H),2.16-2.05(m,1H),0.99(dd,J=23.3,6.7Hz,6H)。

[1105] 实施例165:(S)-6-异丙基-3-甲氧基-1-甲基-2,10-二氧基-2,5,6,10-四氢-1H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸



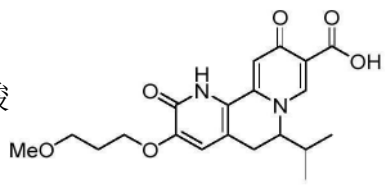
[1106] 将(6S)-6-异丙基-3-甲氧基-1-甲基-2,10-二氧基-5H,6H-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶-9-羧酸甲酯(10mg,0.03mmol)和氢氧化锂一水合物(10mg,0.14mmol)悬浮在1,4-二噁烷/水混合物(1:1,1mL)中并在室温下搅拌反应过夜。在减压下浓缩反应并将粗残余物溶于H_2O(5mL),随后用EtOAc(2x10mL)提取以去除杂质。用1M HCl水溶液将剩余水溶液酸化至pH2,随后用EtOAc(2x10mL)提取。用硫酸钠干燥合并的有机部分,随后浓缩,得到(S)-6-异丙基-3-甲氧基-1-甲基-2,10-二氧基-2,5,6,10-四氢-1H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸,为白色固体(5.6mg,58%产率,m/z:345$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.52(s,1H),6.90(d,J=1.2Hz,1H),6.51(s,1H),4.00-3.83(m,4H),3.74(d,J=1.2Hz,3H),3.20(dd,J=17.1,5.2Hz,1H),2.95(d,J=17.2Hz,1H),2.13-2.03(m,1H),1.05-0.94(m,6H)。

[1107] 6-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-2,10-二氧基-2,5,6,10-四氢-1H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸乙酯



[1108] 在室温下将6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸乙酯(1g,2.3mmol)在氢溴酸(40%水溶液,10mL)中的混合物搅拌16小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL)将反应混合物的pH调节至8。用CH_2Cl_2(5x40mL)提取水相。在减压下浓缩合并的有机层,得到6-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-2,10-二氧基-5,6-二氢-1H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸乙酯,为深棕色固体,其在不进一步纯化的情况下用于下一步(750mg,78%产率,m/z:417$[M+H]^+$观察值)。

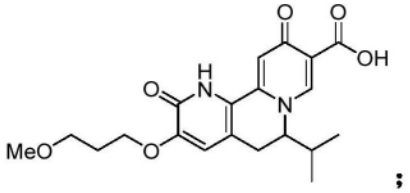
[1109] 6-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-2,10-二氧基-2,5,6,10-四氢-1H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸



[1110] 向6-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-2,10-二氧基-5,6-二氢-1H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸乙酯(700mg,1.68mmol)在THF(7mL)和H_2O(7mL)中的溶液加入氢氧化锂一水合物(70mg,1.7mmol)。在室温下搅拌混合物16hr。用CH_2Cl_2(5x30mL)提取反应混合物。在真空中浓缩合并的有机相并用1N HCl(4mL)将pH调节至3。过滤所得固体和用CH_3CN(3x3mL)洗涤,得到6-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-2,10-二氧基-2,5,6,10-四氢-1H-吡啶

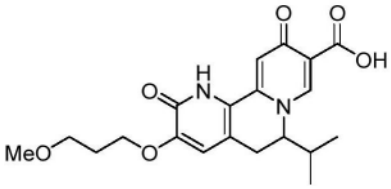
并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸，为白色固体，其在不进一步纯化的情况下用于下一步(240mg，37％产率，m/z:389[M+H]$^+$观察值)。

[1111] 实施例166:6-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-2,10-二氧基-2,5,6,10-四氢-1H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(单一对映异构体I)



;

[1112] 实施例167:6-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-2,10-二氧基-2,5,6,10-四氢-1H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(单一对映异构体II)

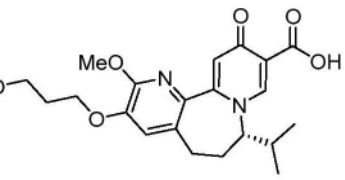


[1113] 在CHIRALCEL®OJ-3柱上利用35％MeOH(0.1％NH_4OH作为修饰剂)通过SFC(超临界流体层析法)分离240mg的6-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-2,10-二氧基-2,5,6,10-四氢-1H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸对映异构体的混合物，得到6-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-2,10-二氧基-2,5,6,10-四氢-1H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(单一对映异构体I)，为黄色固体(较快洗脱的对映异构体，84mg，35％，m/z:389[M+H]$^+$观察值)和6-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-2,10-二氧基-2,5,6,10-四氢-1H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(单一对映异构体II)，为黄色固体(较慢洗脱的对映异构体，92mg，38％，m/z:389[M+H]$^+$观察值)。

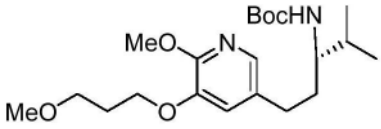
[1114] 实施例166:6-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-2,10-二氧基-2,5,6,10-四氢-1H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(单一对映异构体I)。m/z:389[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.78(s,1H),7.30(s,1H),7.21(s,1H),4.47-4.44(m,1H),4.12-4.02(m,2H),3.49-3.46(t,J＝6Hz,2H),3.25(m,4H),3.11-3.07(m,1H),2.02-1.95(m,2H),1.84-1.78(m,1H),0.89-0.87(d,J＝6.4Hz,3H),0.70-0.68(d,J＝6.8Hz,3H)。

[1115] 实施例167:6-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-2,10-二氧基-2,5,6,10-四氢-1H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(单一对映异构体II)。m/z:389[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.78(s,1H),7.30(s,1H),7.21(s,1H),4.47-4.44(m,1H),4.12-4.02(m,2H),3.49-3.46(t,J＝6Hz,2H),3.25(m,4H),3.11-3.07(m,1H),2.02-1.95(m,2H),1.84-1.78(m,1H),0.89-0.87(d,J＝6.4Hz,3H),0.70-0.68(d,J＝6.8Hz,3H)。

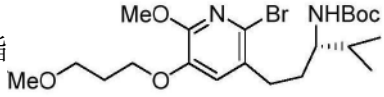
[1116] 实施例168:(S)-7-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-5,6,7,11-四氢二吡啶并[1,2-a:2',3'-c]吖庚因-10-羧酸



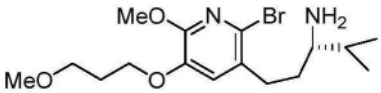
[1117] N-[(3S)-1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-4-甲基戊烷-3-基]氨基

甲酸叔丁酯 

[1118] 在干燥微波小瓶中，将N-[(3R)-4-甲基戊-1-烯-3-基]氨基甲酸叔丁酯(289mg，1.45mmol)溶解于THF(1mL)，随后在0℃下加入9-硼双环[3.3.1]壬烷(0.5M，THF，5.8mL，2.90mmol)。将反应温热上至室温并搅拌2h。用氮气吹扫溶液1分钟。将5-溴-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶(400mg，1.45mmol)溶解于THF(0.5mL)并通过注射器加入上述溶液。将[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯基钯(II)(118mg，0.14mmol)、碳酸铯(0.94g，2.90mmol)和H_2O(0.5mL)加入混合物。在室温下搅拌反应16h。在减压下除去溶剂。通过正相SiO_2层析法(0％至50％EtOAc/己烷)纯化残余物，得到N-[(3S)-1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-4-甲基戊烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯，为淡黄色油状物(0.28g，49％产率，m/z:397$[M+H]^+$观察值)。

[1119] N-[(3S)-1-[2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-4-甲基戊烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯 

[1120] 将乙酸钠(57mg，0.69mmol)、N-[(3S)-1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-4-甲基戊烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(280mg，0.71mmol)和溴(0.04mL，0.71mmol)溶解于冰醋酸(2mL)并在室温下搅拌反应2h。通过加入饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)淬灭反应。用CH_2Cl_2(2x5mL)提取反应混合物。合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。通过正相SiO_2层析法(0％至40％EtOAc/己烷)纯化残余物，得到N-[(3S)-1-[2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-4-甲基戊烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯，为淡黄色固体(210mg，63％产率，m/z:474/476$[M+H]^+$观察值)。

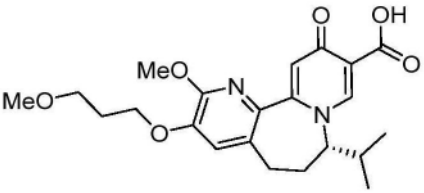
[1121] (3S)-1-[2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-4-甲基戊烷-3-胺 

[1122] 向N-[(3S)-1-[2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-4-甲基戊烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(210mg，0.44mmol)的CH_2Cl_2(2mL)溶液加入HCl(4N，在1,4-二噁烷中，0.2mL，0.88mmol)的溶液并在室温下搅拌16h。通过加入1N氢氧化钠水溶液(2mL)淬灭反应。用CH_2Cl_2(3x2mL)提取水层。合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩，得到(3S)-1-[2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-4-甲基戊烷-3-胺，为黄色固体，其在不进一步纯化的情况下用于下一步(0.13g，78％产率，m/z:374/376$[M+H]^+$观察值)。

[1123] 1-[(3S)-1-[2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-4-甲基戊烷-3-基]-4-氧基吡啶-3-羧酸 

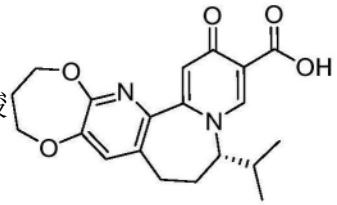
[1124] 将(3S)-1-[2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-4-甲基戊烷-3-胺(20mg，0.05mmol)和4-氧基吡喃-3-羧酸叔丁酯(10mg，0.05mmol)溶解于乙醇/乙酸(1:1，

0.2mL)并加热至90℃持续4h。在减压下除去溶剂。通过反相HPLC纯化残余物,得到1-[(3S)-1-[2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-4-甲基戊烷-3-基]-4-氧基吡啶-3-羧酸,为白色固体(11mg,44%产率,m/z:497[M+H]$^+$观察值)。

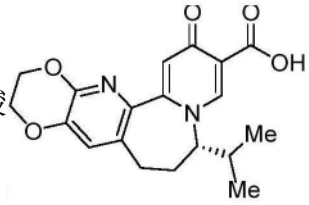
[1125] (S)-7-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-5,6,7,11-四氢二吡啶并[1,2-a:2',3'-c]吖庚因-10-羧酸

[1126] 将1-[(3S)-1-[2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]-4-甲基戊烷-3-基]-4-氧基吡啶-3-羧酸(27mg,0.05mmol)和醋酸钾(12mg,0.12mmol)溶解于微波烧瓶中的二甲基乙酰胺(2mL)并密封。用氮气吹扫溶液2min,随后加入(氯基[(三-叔丁基膦)-2-(2-氨基联苯基)]钯(II))(3mg,0.01mmol)。在微波反应器中在125℃下加热反应1h。通过反相HPLC纯化粗混合物,得到(S)-7-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-5,6,7,11-四氢二吡啶并[1,2-a:2',3'-c]吖庚因-10-羧酸,为白色固体(5mg,24%产率,m/z:417[M+H]$^+$观察值)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.64(s,1H),7.18(s,1H),6.94(s,1H),4.18(t,J=6.5Hz,2H),4.05(d,J=1.0Hz,3H),3.59-3.60(m,3H),3.37(t,J=1.1Hz,3H),2.69(bs,1H),2.49(bs,3H),2.15(m,3H),1.02-0.86(m,6H)。

[1127] 以下实施例以与(S)-7-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-5,6,7,11-四氢二吡啶并[1,2-a:2',3'-c]吖庚因-10-羧酸相同方式由8-溴-3,4-二氢-2H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-b]吡啶和N-[(3R)-4-甲基戊-1-烯-3-基]氨基甲酸叔丁酯进行制备。

[1128] 实施例169:(S)-6-异丙基-2-氧基-2,6,7,8,12,13-六氢-11H-[1,4]二氧杂环庚并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-c]吡啶并[1,2-a]吖庚因-3-羧酸

[1129] m/z:371[M+H]$^+$观察值。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.55(s,1H),7.12(s,1H),6.99(s,1H),4.39(d,J=30.7Hz,4H),3.51(bs,1H),2.83-1.75(m,6H),1.36(d,J=13.0Hz,1H),0.97-0.78(m,6H)。

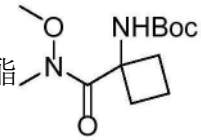
[1130] 实施例170:(S)-6-异丙基-2-氧基-2,6,7,8,11,12-六氢-[1,4]二噁并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-c]吡啶并[1,2-a]吖庚因-3-羧酸

[1131] 实施例171:2'-甲氧基-3'-(3-甲氧基丙氧基)-10'-氧基-5',10'-二氢螺[环丁

烷-1,6'-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶]-9'-羧酸

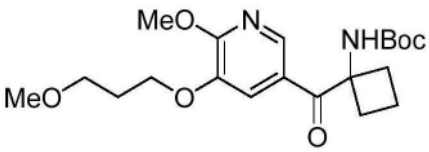


[1132] N-[1-[甲氧基(甲基)氨甲酰基]环丁基]氨基甲酸叔丁酯



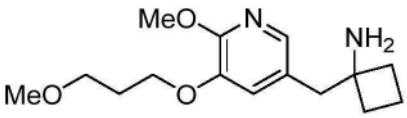
[1133] 将1-(叔丁氧基羰基氨基)环丁烷羧酸(3g,13.9mmol)、HATU(6.36g,16.7mmol)和N,O-二甲基羟胺盐酸盐(1.5g,15.3mmol)溶解于DMF(45mL)。随后加入N,N-二异丙基乙基胺(9.71mL,55.8mmol)。在室温下搅拌反应16h。混合物用EtOAc(100mL)稀释并倒入H_2O(200mL)中。分离水相并用EtOAc(2x50mL)提取。合并的有机物经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过正相SiO_2层析法(5%至50%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到N-[1-[甲氧基(甲基)氨甲酰基]环丁基]氨基甲酸叔丁酯,为淡黄色固体(2g,56%,m/z:259$[M+H]^+$观察值)。

[1134] N-[1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-羰基]环丁基]氨基甲酸叔丁酯



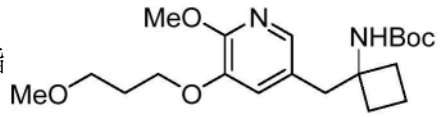
[1135] 在N_2下在-70℃下向5-溴-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)吡啶(3g,11mmol)在THF(30mL)中的混合物逐滴加入n-BuLi(2.5M,己烷,6.1mL,15mmol)。在-70℃下搅拌混合物1h。随后在N_2下在-70℃下逐滴加入N-[1-[甲氧基(甲基)氨甲酰基]环丁基]氨基甲酸叔丁酯(0.37mL,5.76mmol)在THF(10mL)中的混合物。在-70℃下搅拌混合物3h。用饱和氯化铵水溶液(200mL)淬灭混合物并用EtOAc(3x100mL)提取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过正相SiO_2层析法(10%至35%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到N-[1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-羰基]环丁基]氨基甲酸叔丁酯,为黄色油状物(500mg,22%,m/z:395$[M+H]^+$观察值)。

[1136] 1-[[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)-3-吡啶基]甲基]环丁胺

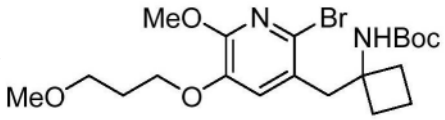


[1137] 向N-[1-[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-羰基]环丁基]氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.3mmol)和三氟甲烷磺酸钆(III)(524mg,1.01mmol)在1,2-二氯基乙烷(10mL)中的混合物加入氯基二甲基硅烷(600mg,6.3mmol)。在80℃搅拌反应16小时。用饱和碳酸氢钠水溶液将反应的pH调节至8-9。用CH_2Cl_2(3x50mL)提取水层。合并的有机物经硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到1-[[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)-3-吡啶基]甲基]环丁胺,为黄色油状物,其在不进一步纯化的情况下用于下一步(360mg,99%,m/z:281$[M+H]^+$观察值)。

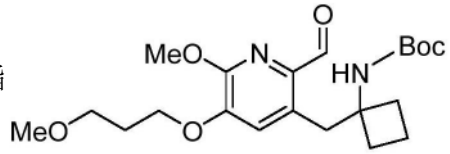
[1138] N-[1-[[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)-3-吡啶基]甲基]环丁基]氨基甲酸叔丁

酯 

[1139] 向1-[[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)-3-吡啶基]甲基]环丁胺(360mg,1.28mmol)和三乙胺(0.45mL,3.2mmol)在CH_2Cl_2(10mL)中的混合物加入二碳酸二叔丁酯(336.3mg,1.54mmol)。在室温下搅拌反应16小时。通过加入H_2O(20mL)淬灭反应。用CH_2Cl_2(3x10mL)提取水层。合并的有机物经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过正相SiO_2层析法(25%至50%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到N-[1-[[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)-3-吡啶基]甲基]环丁基]氨基甲酸叔丁酯,为黄色固体(220mg,45%,m/z:381$[M+H]^+$观察值)。

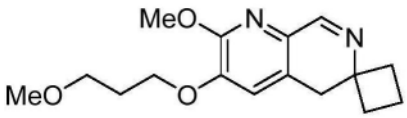
[1140] N-[1-[[2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)-3-吡啶基]甲基]环丁基]氨基甲酸叔丁酯 

[1141] 在N_2下在0℃下向N-[1-[[6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)-3-吡啶基]甲基]环丁基]氨基甲酸叔丁酯(220mg,0.58mmol)在CH_2Cl_2(1mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(1mL)中的混合物逐滴加入溴(0.03mL,0.64mmol)的CH_2Cl_2(1mL)溶液。在室温下搅拌混合物16小时。通过加入饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)淬灭反应混合物并用CH_2Cl_2(3x10mL)提取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过正相SiO_2层析法(5%至35%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到N-[1-[[2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)-3-吡啶基]甲基]环丁基]氨基甲酸叔丁酯,为黄色油状物(110mg,42%,m/z:458/460$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.14(s,1H),4.49(s,1H),4.13-4.10(m,3H),3.98(s,3H),3.58-3.55(m,2H),3.36(s,3H),3.12(m,1H),2.28-2.25(m,2H),2.19-2.09(m,2H),1.82-1.79(m,2H),1.57-1.47(m,2H),1.37(s,9H)。

[1142] (1-((2-甲酰基-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基)甲基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯 

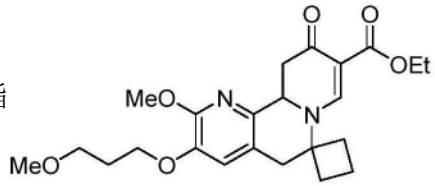
[1143] 将N-(1-{[2-溴-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]甲基}环丁基)氨基甲酸叔丁酯(110mg,0.24mmol)溶解于无水THF(5mL)。反应被冷却至-78℃并逐滴加入n-Buli(1.6M溶液,己烷,0.45mL,0.72mmol)。在-78℃下搅拌反应混合物15分钟。逐滴加入二甲基甲酰胺(0.02mL,0.29mmol)并在-78℃下搅拌反应10分钟,随后温热至室温并搅拌额外的10分钟。在剧烈搅拌下用H_2O(5mL)淬灭反应混合物。用EtOAc(3x5mL)提取反应。合并的有机物用硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到N-(1-{[2-甲酰基-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]甲基}环丁基)氨基甲酸叔丁酯,为黄色油状物,其在不进一步纯化的情况下用于下一步(98mg,100.0%,m/z:409$[M+H]^+$观察值)。

[1144] 2'-甲氧基-3'-(3-甲氧基丙氧基)-5'H-螺[环丁烷-1,6'-[1,7]萘啶]



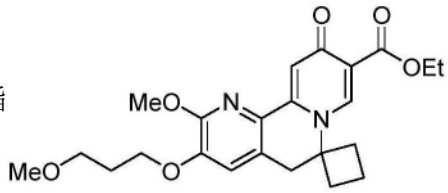
[1145] 向N-(1-{[2-甲酰基-6-甲氧基-5-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-3-基]甲基}环丁基)氨基甲酸叔丁酯(98mg,0.24mmol)的CH_2Cl_2(5mL)溶液加入氯化氢(4N溶液,在1,4-二噁烷中,0.12mL,0.48mmol)。在室温下搅拌反应混合物5小时。将反应混合物在真空下浓缩,随后用H_2O(5mL)处理并用饱和碳酸氢钠水溶液碱化直到pH 10-12。用CH_2Cl_2(3x 5mL)提取混合物。合并的有机物经无水硫酸钠干燥并在真空下蒸发。通过正相SiO_2层析法(0-6%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5H-螺[1,7-萘啶-6,1'-环丁烷],为无色油状物,其在不进一步纯化的情况下用于下一步(25mg,36%,m/z:291$[M+H]^+$观察值)。

[1146] 2'-甲氧基-3'-(3-甲氧基丙氧基)-10'-氧基-5',10',11',11a'-四氢螺[环丁烷-1,6'-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶]-9'-羧酸乙酯



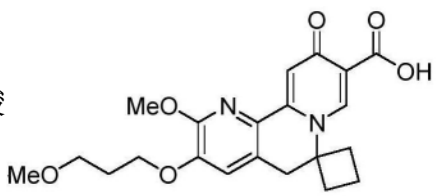
[1147] 将2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5H-螺[1,7-萘啶-6,1'-环丁烷](25mg,0.09mmol)和(2E)-2-(乙氧基亚甲基)-3-氧基丁酸乙酯(48mg,0.26mmol)溶解于无水乙醇(3mL)并在80℃下加热反应混合物持续16小时。在减压下浓缩反应混合物,得到2'-甲氧基-3'-(3-甲氧基丙氧基)-10'-氧基-11',11'a-二氢-5'H-螺[环丁烷-1,6'-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶]-9'-羧酸乙酯,为棕色泡沫,其在不进一步纯化的情况下用于下一步(37mg,100%,m/z:431$[M+H]^+$观察值)。

[1148] 2'-甲氧基-3'-(3-甲氧基丙氧基)-10'-氧基-5',10'-二氢螺[环丁烷-1,6'-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶]-9'-羧酸乙酯



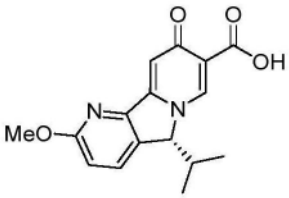
[1149] 将2'-甲氧基-3'-(3-甲氧基丙氧基)-10'-氧基-11',11'a-二氢-5'H-螺[环丁烷-1,6'-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶]-9'-羧酸乙酯(37mg,0.09mmol)和p-氯醌(25.4mg,0.10mmol)溶解于2-MeTHF(3mL)并在70℃下搅拌1h。在真空下蒸发反应混合物。通过正相SiO_2层析法(0%至7%MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到2'-甲氧基-3'-(3-甲氧基丙氧基)-10'-氧基-5'H-螺[环丁烷-1,6'-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶]-9'-羧酸乙酯,为黄色固体,其在不进一步纯化的情况下用于下一步(8mg,22%,m/z:431$[M+H]^+$观察值)。

[1150] 2'-甲氧基-3'-(3-甲氧基丙氧基)-10'-氧基-5',10'-二氢螺[环丁烷-1,6'-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶]-9'-羧酸



[1151] 向2'-甲氧基-3'-(3-甲氧基丙氧基)-10'-氧基-5'H-螺[环丁烷-1,6'-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶]-9'-羧酸乙酯(8mg,0.02mmol)在1,4-二噁烷/H_2O(2:1混合物,2mL)中的溶液加入氢氧化锂一水合物(1.2mg,0.03mmol)。在室温下搅拌反应6小时。通过加入1N HCl将反应的pH调节至5-6。EtOAc(2mL)和H_2O(2mL)被加入反应混合物。用EtOAc(2x2mL)提取水层。合并的有机相经硫酸钠干燥并在真空下除去溶剂。通过正相SiO_2层析法(0%至4% MeOH/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到2'-甲氧基-3'-(3-甲氧基丙氧基)-10'-氧基-5'H-螺[环丁烷-1,6'-吡啶并[1,2-h]1,7-萘啶]-9'-羧酸,为白色固体(5mg,66%,m/z:401$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.53(s,1H),7.74(d,J=0.6Hz,1H),7.00(s,1H),4.55(q,J=8.1Hz,1H),4.19(q,J=6.4Hz,2H),4.06(d,J=0.7Hz,3H),3.65(td,J=7.1,3.3Hz,1H),3.58(dp,J=8.3,2.9Hz,2H),3.36(d,J=0.7Hz,3H),2.38-2.07(m,5H),1.83(tdd,J=15.6,10.7,7.4Hz,2H),1.70(dt,J=12.9,7.9Hz,1H)。

[1152] 实施例172:(R)-5-异丙基-2-甲氧基-9-氧基-5,9-二氢吡啶并[2,3-a]中氮茚-8-羧酸



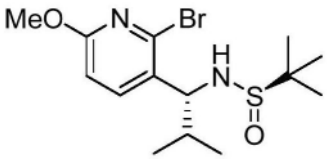
[1153] (R,E)-N-((2-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺

[1154]



[1155] 向2-溴-6-甲氧基-烟碱醛(nicotinaldehyde)(1.0g,4.6mmol)和(R)-(+)-2-甲基-2-丙烷磺酰胺(0.84g,6.9mmol)的CH_2Cl_2(100mL)溶液加入三氟化硼-乙醚复合物(1.7mL,14mmol)并在室温下搅拌所得混合物24h。随后将反应混合物冷却至0℃并用碳酸氢钠水溶液(100mL)处理。在搅拌30min后,通过Celite®塞过滤二相混合物。分离有机层,用饱和盐水溶液(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下除去溶剂。通过正相SiO_2层析法(0至10%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到(R,E)-N-((2-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺,为白色固体(1.1g,75%产率,m/z:318/320$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ8.85(s,1H),8.22(d,J=9Hz,1H),6.80(d,J=6Hz,1H),4.03(s,3H),1.27(s,9H)。

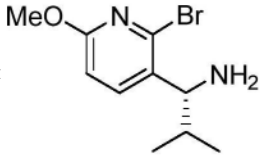
[1156] (R)-N-((R)-1-(2-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丙基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺



[1157] 向二异丙基锌(1.0M溶液,甲苯,10.1mL,10.2mmol)溶液逐滴加入异丙基氯化镁(2.0M溶液,THF,4mL,8mmol)并允许混合物在氩气下在室温下搅拌20min,得到三有机锌化(triorganozincate)试剂。在-78℃下通过套管将三有机锌化溶液转移至包含(R,E)-N-((2-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺(2.16g,6.79mmol)的THF

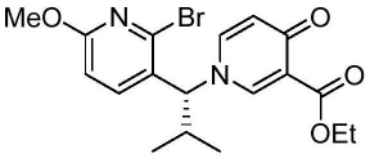
(50mL)溶液的烧瓶并允许混合物进一步搅拌3h。饱和氯化铵水溶液(50mL)和EtOAc(50mL)被加入混合物并在室温下搅拌1h。通过Celite®垫过滤二相混合物并分离有机层,用饱和盐水溶液(100mL)洗涤并经无水硫酸钠干燥。在减压下蒸馏出有机溶剂并通过正相SiO_2层析法(10to 20%EtOAc/CH_2Cl_2)纯化所得残余物,得到主要非对映体(R)-N-((R)-1-(2-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丙基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺,为白色固体(0.92g,37%产率,m/z:362/364$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ7.50(d,J=6Hz,1H),6.74(d,J=9Hz,1H),4.39(t,J=6Hz,1H),3.94(s,3H),3.69(d,J=9Hz,1H),2.22-2.15(m,1H),1.23(s,9H),1.04(d,J=6Hz,3H),0.91(d,J=6Hz,3H)。

[1158] (R)-1-(2-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丙烷-1-胺



[1159] 向(R)-N-((R)-1-(2-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丙基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺(0.92g,2.5mmol)在MeOH(50mL)中的搅拌溶液加入HCl溶液(4N,在1,4-二噁烷中,10mL)并允许混合物在室温下搅拌15h。随后在减压下将混合物浓缩至干燥并用饱和的碳酸氢钠水溶液(25mL)处理残余物,用EtOAc(2x 30mL)提取并且有机层经无水硫酸钠干燥。在减压下除去有机溶剂,得到(R)-1-(2-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丙烷-1-胺,为黄色油状物,其在不进一步纯化的情况下用于下一步(0.75g,>100%产率,m/z:258/260$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ7.67(d,J=9Hz,1H),6.74(d,J=6Hz,1H),4.07(d,J=6Hz,1H),3.94(s,3H),1.96-1.89(m,1H),1.52(bs,2H),1.01(d,J=6Hz,3H),0.89(d,J=6Hz,3H)。

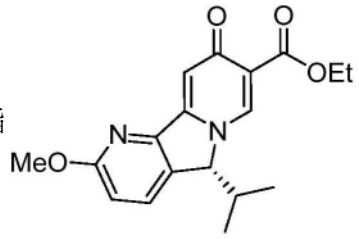
[1160] (R)-乙基-1-(1-(2-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丙基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸酯



[1161] 将(R)-1-(2-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丙烷-1-胺(0.65g,2.5mmol)和乙基-4-氧基-4H-吡喃-3-羧酸酯(0.42g,2.50mmol,根据WO201713046制备)在EtOH(20mL)中的混合物在90℃下搅拌1h。随后加入乙酸(3mL)并允许混合物在90℃下进一步搅拌6h。随后在减压下将反应混合物浓缩至干燥并用EtOAc(30mL)和饱和的碳酸氢钠水溶液(25mL)处理残余物。分离有机层,经无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸馏出溶剂以及通过正相SiO_2层析法(0至10%MeOH/CH_2Cl_2)纯化所得残余物,得到(R)-乙基-1-(1-(2-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丙基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸酯,为黄色油状物(0.79g,77%产率,m/z:408/410$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ8.26(d,J=3Hz,1H),7.67(d,J=6Hz,1H),7.32(dd,J=6,2Hz,1H),6.86(d,J=9Hz,1H),6.48(d,J=6Hz,1H),4.83(d,J=12Hz,1H),4.38(q,J=6Hz,2H),3.97(s,3H),2.60-2.51(m,1H),1.39(t,J=6Hz,3H),1.01(dd,J=9Hz&6Hz,6H)。

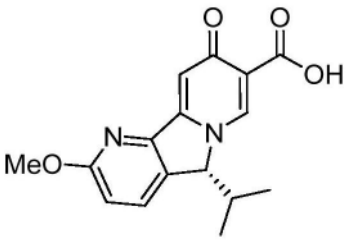
[1162] (R)-乙基-5-异丙基-2-甲氧基-9-氧基-5,9-二氢吡啶并[2,3-a]中氮茚-8-羧酸

酯



[1163] 向(R)-乙基-1-(1-(2-溴-6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基丙基)-4-氧基-1,4-二氢吡啶-3-羧酸酯(0.79g,1.9mmol)在干燥N,N-二甲基乙酰胺(10mL)中的溶液加入醋酸钾(0.38g,3.8mmol)并用氩气脱气10分钟。在氩气氛下加入溴钯(II)(0.051mg,0.19mmol)并继续脱气20分钟。随后在120℃下搅拌反应混合物30h。将反应混合物冷却至室温,用H_2O(30mL)稀释并用EtOAc(3x10mL)提取,用饱和盐水溶液(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过正相SiO_2层析法(0至15%MeOH的EtOAc溶液)纯化残余物,得到黄色油状物。将半纯化黄色油状物通过制备TLC(9:1CH_2Cl_2/MeOH,随后9:1EtOAc/MeOH)纯化两次,得到(R)-乙基-5-异丙基-2-甲氧基-9-氧基-5,9-二氢吡啶并[2,3-a]中氮茚-8-羧酸酯,为米白色固体(100mg,16%产率,m/z:329$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ8.47(s,1H),7.71(d,J=9Hz,1H),7.09(s,1H),6.89(d,J=9Hz,1H),5.16(d,J=6Hz,1H),4.44-4.37(m,2H),4.03(s,3H),2.61-2.55(m,1H),1.41(t,J=9Hz,3H),1.24(d,J=6Hz,3H),0.60(d,J=6Hz,3H)。

[1164] 实施例173:(R)-5-异丙基-2-甲氧基-9-氧基-5,9-二氢吡啶并[2,3-a]中氮茚-8-羧酸



[1165] 向(R)-乙基-5-异丙基-2-甲氧基-9-氧基-5,9-二氢吡啶并[2,3-a]中氮茚-8-羧酸酯(50mg,0.15mmol)的MeOH(3mL)溶液加入氢氧化钠(0.018g,0.45mmol)的H_2O(3mL)溶液并允许混合物在室温下搅拌4h。在减压下除去溶剂以及所得残余物用H_2O(3mL)稀释并用EtOAc(2x2mL)提取。弃置EtOAc提取物并利用1N HCl将水层的pH调节至5,导致形成白色沉淀物。通过过滤收集白色固体,用H_2O(3mL)洗涤并在真空下干燥,得到(R)-5-异丙基-2-甲氧基-9-氧基-5,9-二氢吡啶并[2,3-a]中氮茚-8-羧酸,为白色固体(23mg,51%产率,m/z:301$[M+H]^+$观察值)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ16.17(s,1H),8.85(s,1H),7.79(d,J=9Hz,1H),7.31(s,1H),6.89(d,J=9Hz,1H),5.32(d,J=3Hz,1H),4.07(s,3H),2.78-2.65(m,1H),1.30(d,J=6Hz,3H),0.57(d,J=6Hz,3H)。

[1166] 实施例174:生物实施例

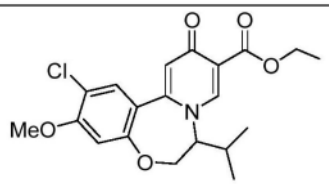
[1167] HBsAg测定

[1168] 在HepG2.2.15细胞中确定HBsAg的抑制。细胞被培养在包含10%牛胎血清、G414、谷氨酰胺、青霉素/链霉素的培养基中。在96孔胶原蛋白涂布板中以30,000细胞/孔的密度接种细胞。下一天将序列稀释的化合物加入至细胞,最终DMSO浓度为0.5%。细胞与化合物一起温育2-3天,之后移除培养基。包含化合物的新鲜培养基被加入至细胞继续额外的3-4

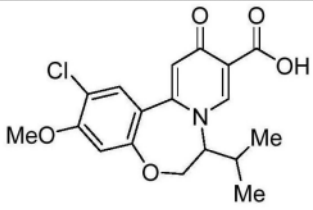
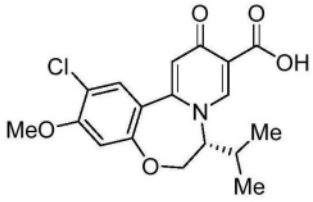
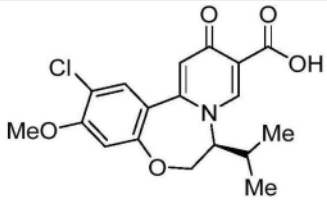
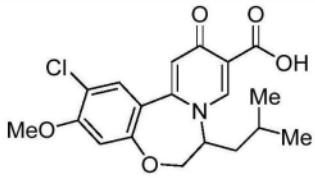
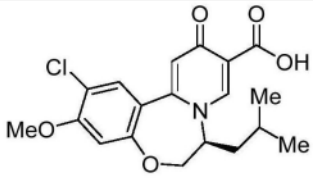
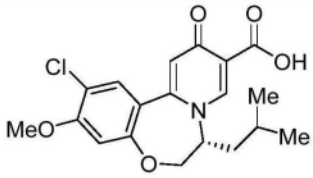
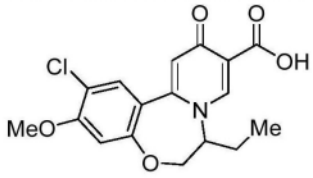
天。在暴露化合物后的第6天，收集上清液，根据制造商说明来使用HBsAg免疫测定(微板基化学发光免疫测定试剂盒(microplate-based chemiluminescence immunoassay its)，CLIA,Autobio Diagnosics Co.,Zhengzhou,China,Catalog#CL0310-2)以确定HBsAg的水平。生成剂量反应曲线并利用XLfit软件确定EC_{50}值(实现50％抑制效果的有效浓度)。此外，以5,000细胞/孔的密度接种细胞，以通过利用CellTiter-Glo试剂(Promega)确定存在和不存在化合物时细胞存活率。表1-3显示针对所选择的化合物通过HBsAg测定获得的EC_{50}值。

[1169] 表1.

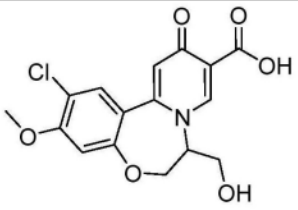
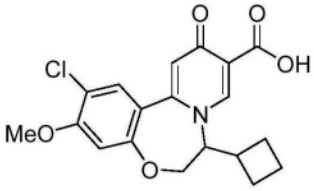
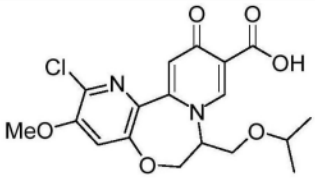
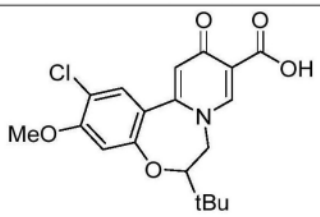
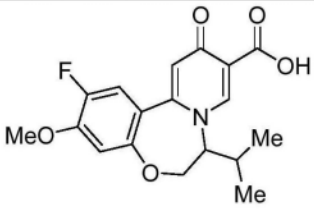
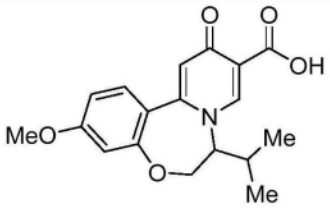
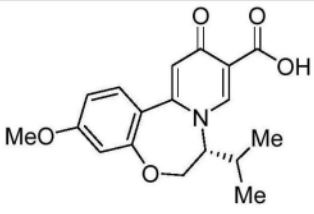
[1170]

实施例编号	结构	命名	sAg EC_{50}，μM
1		2-氯基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯	0.91

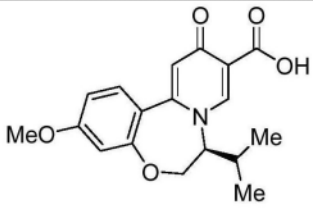
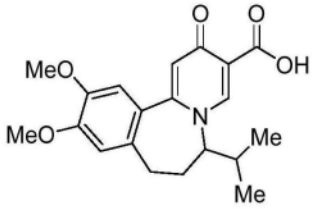
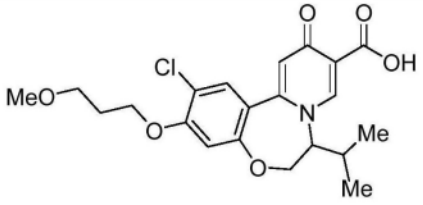
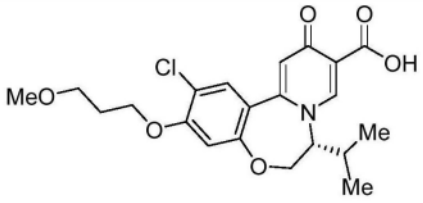
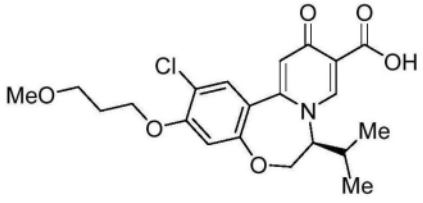
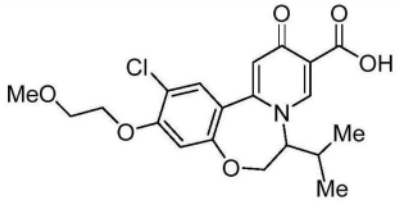
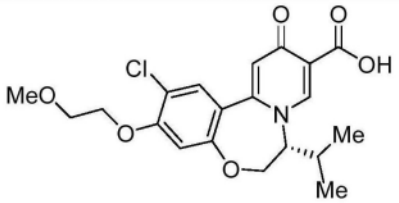
[1171]

2		2-氯基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.076
3		(*R*)-2-氯基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.032
4		(*S*)-2-氯基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	3.4
5		2-氯基-7-异丁基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.91
6		(*S*)-2-氯基-7-异丁基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	3.8
7		(*R*)-2-氯基-7-异丁基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.61
8		2-氯基-7-乙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.42

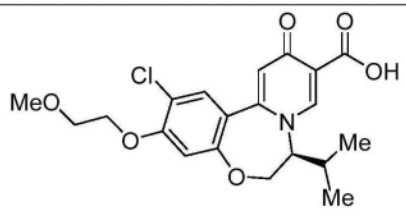
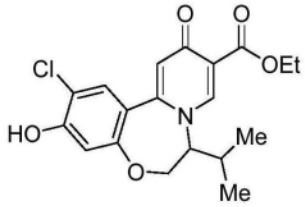
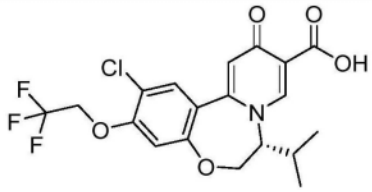
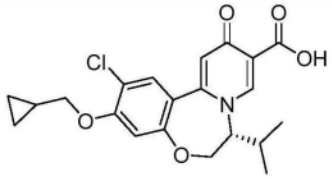
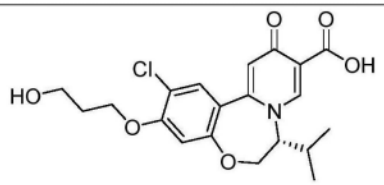
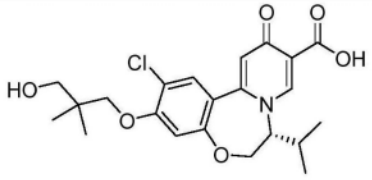
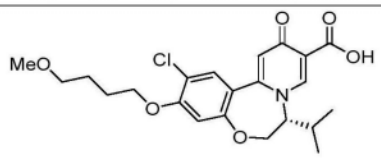
[1172]

9		2-氯基-7-(羟基甲基)-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	8.6
10		2-氯基-7-环丁基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.24
11		2-氯基-7-(iso 丙氧基甲基)-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	12
12		6-(叔丁基)-2-氯基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	47
15		2-氟基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.90
16		7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	3.5
17		(*R*)-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.88

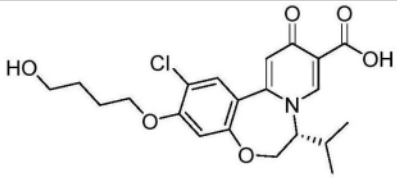
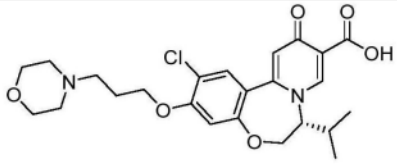
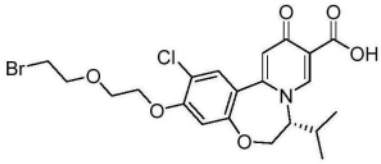
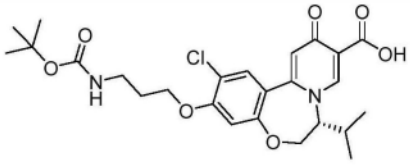
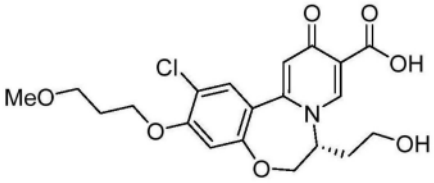
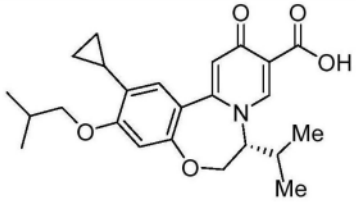
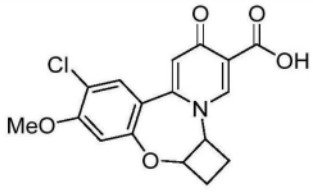
[1173]

18		(*S*)-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	29
19		6-异丙基-10,11-二甲氧基-2-氧基-2,6,7,8-四氢苯并[c]吡啶并[1,2-a]吖庚因-3-羧酸	0.027
33		2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基 丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.029
27		(*R*)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.011
28		(*S*)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.46
29		2-氯基-7-异丙基-3-(2-甲氧基 乙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.065
30		(*R*)-2-氯基-7-异丙基-3-(2-甲氧基乙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.053

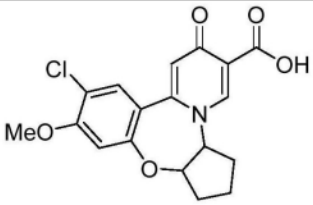
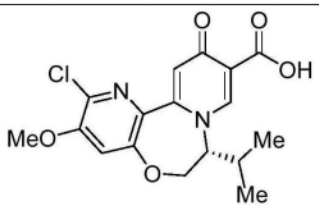
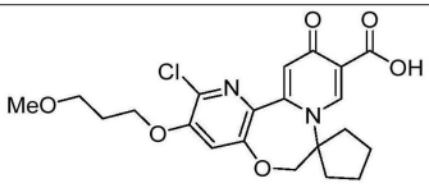
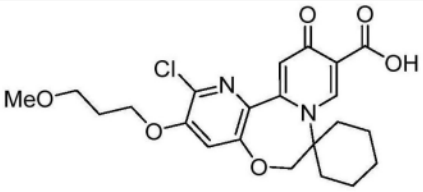
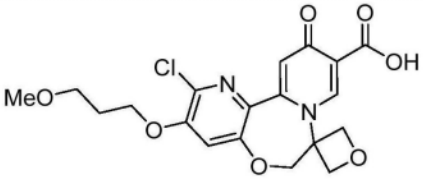
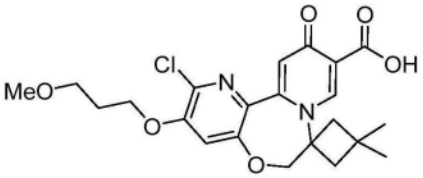
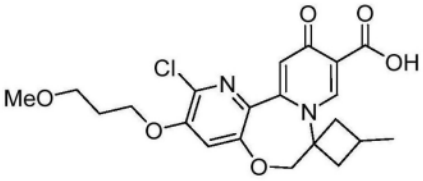
[1174]

31		(*S*)-2-氯基-7-异丙基-3-(2-甲氧基乙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.8
32		2-氯基-3-羟基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯	22
34		(*R*)-2-氯基-7-异丙基-11-氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.086
35		(*R*)-2-氯基-3-(环丙基甲氧基)-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.033
36		(*R*)-2-氯基-3-(3-羟基丙氧基)-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.019
37		(*R*)-2-氯基-3-(3-羟基-2,2-二甲基丙氧基)-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.012
38		(*R*)-2-氯基-7-异丙基-3-(4-甲氧基丁氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.017

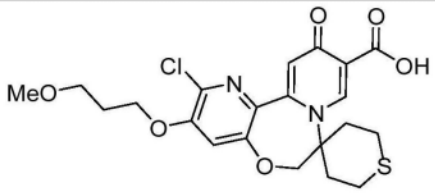
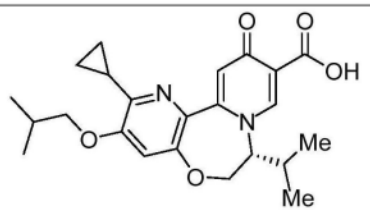
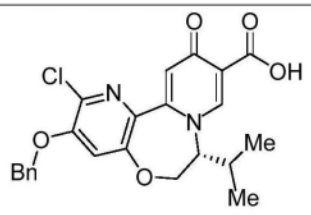
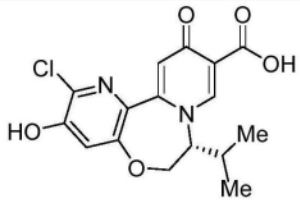
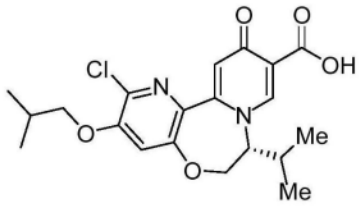
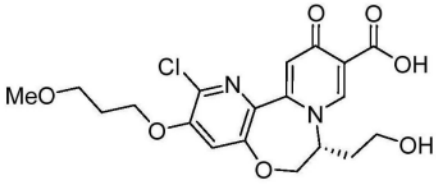
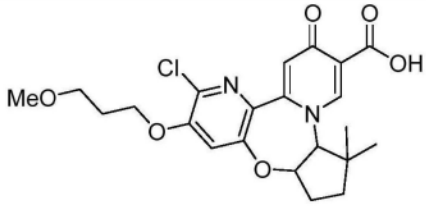
[1175]

39		(*R*)-2-氯基-3-(4-羟基丁氧基)-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.014
40		(*R*)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-吗啉代丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.14
41		(*R*)-3-(2-(2-溴乙氧基)乙氧基)-2-氯基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.1
42		(*R*)-3-(3-((叔丁氧基羰基) 氨基)丙氧基)-2-氯基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.042
43		(*R*)-2-氯基-7-(2-羟基乙基)-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.35
44		(*R*)-2-环丙基-3-异丁氧基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.006
13		11-氯基-10-甲氧基-2-氧基-5a,6,7,7a-四氢-2H-苯并[f]环丁烷[b]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-3-羧酸	1.8

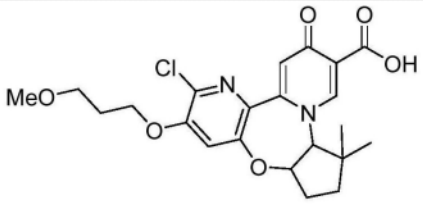
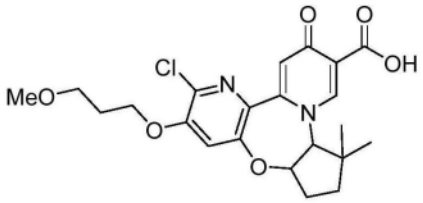
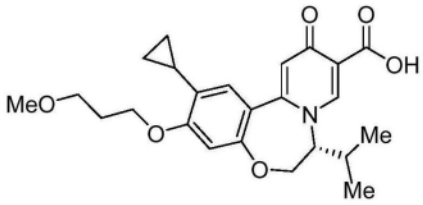
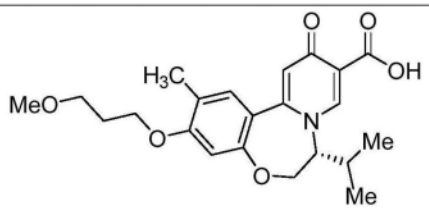
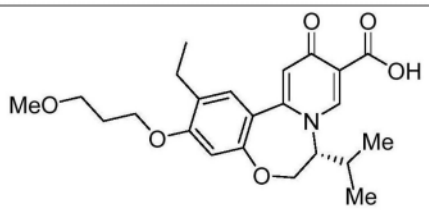
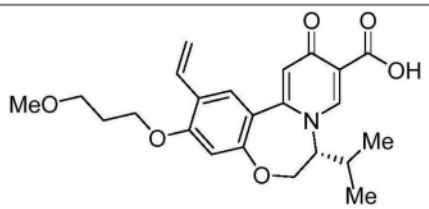
[1176]

14		12-氯基-11-甲氧基-2-氧基-5a,7,8,8a-四氢-2H,6H-苯并[f]环戊并[b]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-3-羧酸	0.56
75		(*R*)-2-氯基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.026
70		2'-氯基-3'-(3-甲氧基丙氧基)-11'-氧基-6'H,11'H-螺[环戊烷-1,7'-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷]-10'-羧酸	0.041
69		2'-氯基-3'-(3-甲氧基丙氧基)-11'-氧基-6'H,11'H-螺[环已烷-1,7'-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷]-10'-羧酸	0.021
71		2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6H,11H-螺[二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-7,3'-氧杂环丁烷]-10-羧酸	30
72		2'-氯基-3'-(3-甲氧基丙氧基)-3,3-二甲基-11'-氧基-6'H,11'H-螺[环丁烷-1,7'-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷]-10'-羧酸	0.18
73		2'-氯基-3'-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基-11'-氧基-6'H,11'H-螺[环丁烷-1,7'-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷]-10'-羧酸	0.26

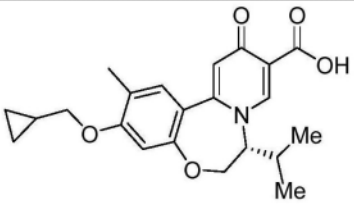
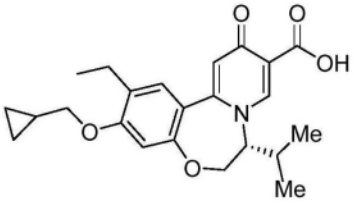
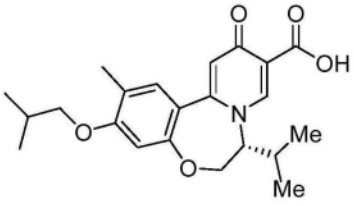
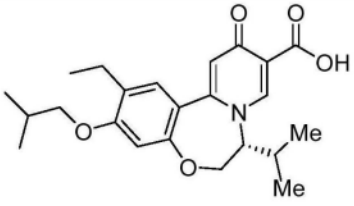
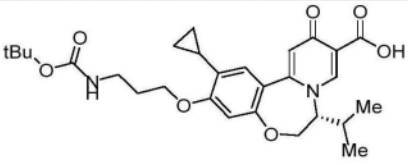
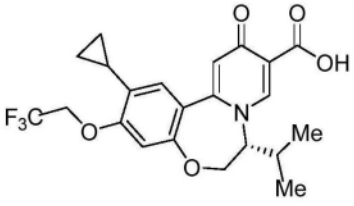
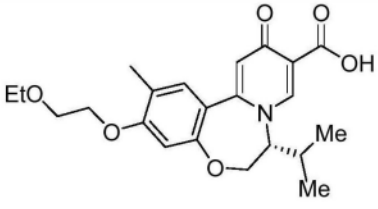
[1177]

74		2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-2',3',5',6'-四氢-6H,11H-螺[二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-7,4'-噻喃]-10-羧酸	5.0
76		(*R*)-2-环丙基-3-异丁氧基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.86
77		(*R*)-3-(苄基氧基)-2-氯基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	3.2
78		(*R*)-2-氯基-3-羟基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	5
79		(*R*)-2-氯基-3-异丁氧基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.79
80		(*R*)-2-氯基-7-(2-羟基乙基)-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.26
81		6-氯基-7-(3-甲氧基丙氧基)-12,12-二甲基-3-氧基-9a,11,12,12a-四氢-3H,10H-环戊并[b]二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-2-	0.011

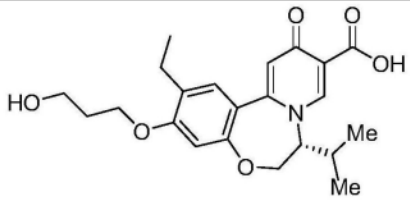
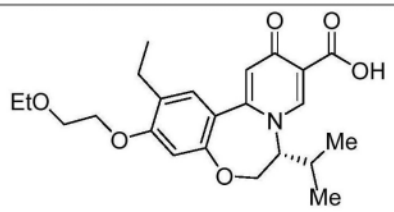
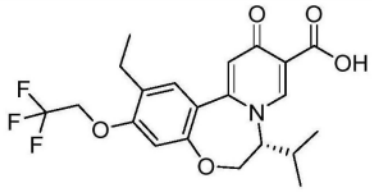
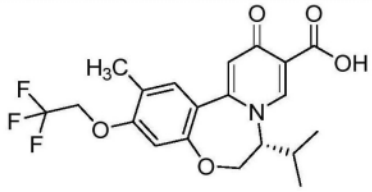
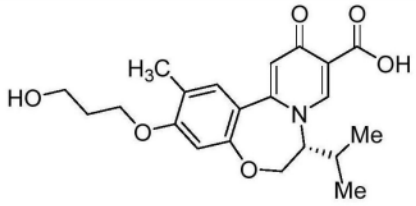
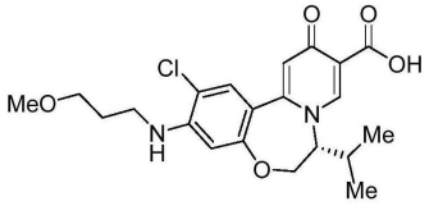
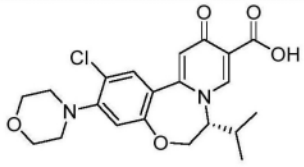
[1178]

		羧酸	
82		6-氯基-7-(3-甲氧基丙氧基)-12,12-二甲基-3-氧基-9a,11,12,12a-四氢-3H,10H-环戊并[b]二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-2-羧酸(**单一对映异构体 I**)	0.008
83		6-氯基-7-(3-甲氧基丙氧基)-12,12-二甲基-3-氧基-9a,11,12,12a-四氢-3H,10H-环戊并[b]二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-2-羧酸(**单一对映异构体 II**)	1
45		(*R*)-2-环丙基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.006
46		(*R*)-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-2-甲基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.039
47		(*R*)-2-乙基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.006
48		(*R*)-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-2-乙烯基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.004

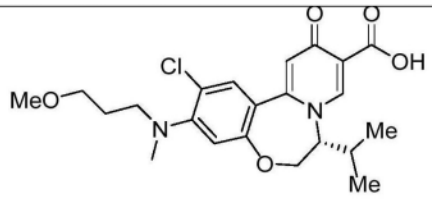
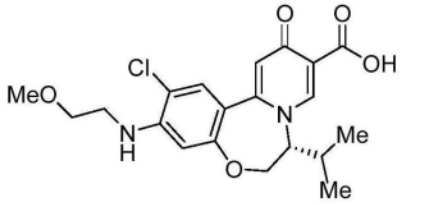
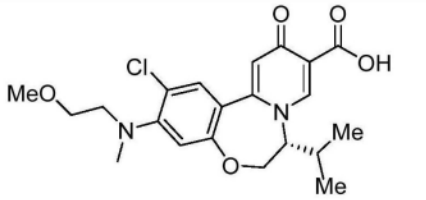
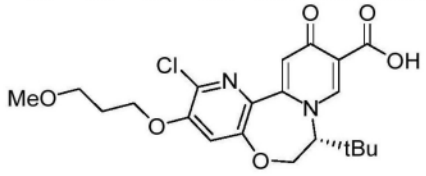
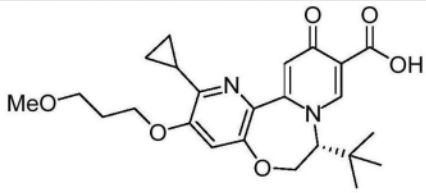
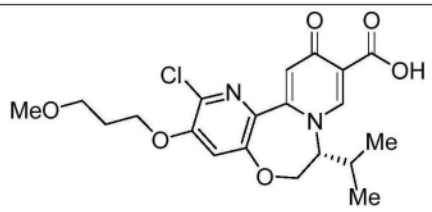
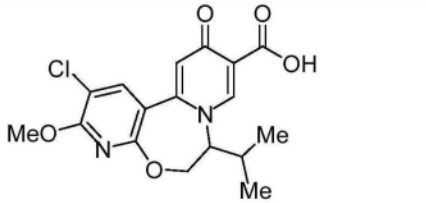
[1179]

49		(*R*)-3-(环丙基甲氧基)-7-异丙基-2-甲基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.049
50		(*R*)-3-(环丙基甲氧基)-2-乙基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.011
51		(*R*)-3-异丁氧基-7-异丙基-2-甲基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.015
52		(*R*)-2-乙基-3-异丁氧基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.007
53		(*R*)-3-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙氧基)-2-环丙基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.013
54		(*R*)-2-环丙基-7-异丙基-11-氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.012
55		(*R*)-3-(2-乙氧基乙氧基)-7-异丙基-2-甲基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.13

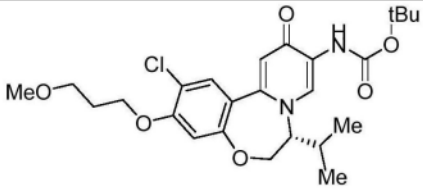
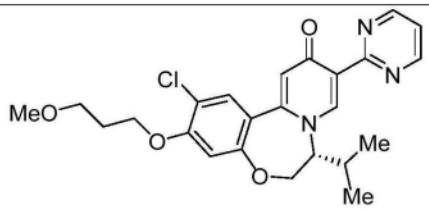
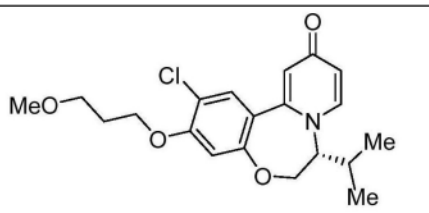
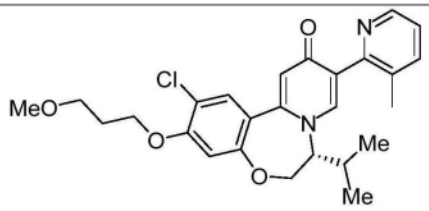
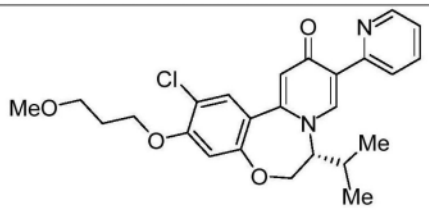
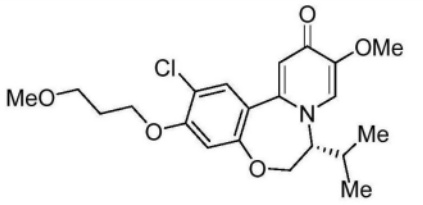
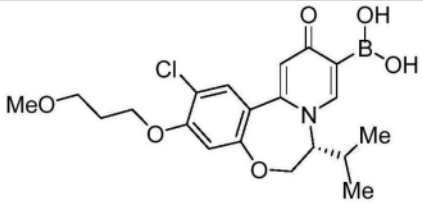
[1180]

56		(*R*)-2-乙基-3-(3-羟基丙氧基)-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.026
57		(*R*)-3-(2-乙氧基乙氧基)-2-乙基-7-异丙基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.034
58		(*R*)-2-乙基-7-异丙基-11-氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.021
59		(*R*)-7-异丙基-2-甲基-11-氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.089
60		(*R*)-3-(3-羟基丙氧基)-7-异丙基-2-甲基-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.057
61		(*R*)-2-氯基-7-异丙基-3-((3-甲氧基丙基)氨基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.023
62		(*R*)-2-氯基-7-异丙基-3-吗啉代-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.21

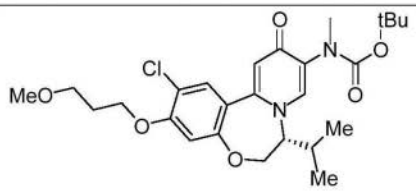
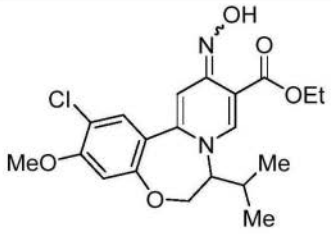
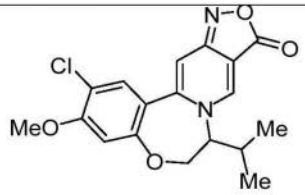
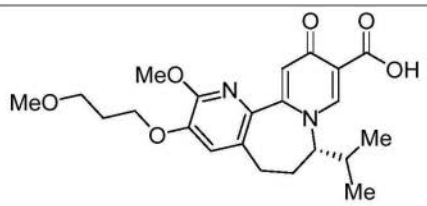
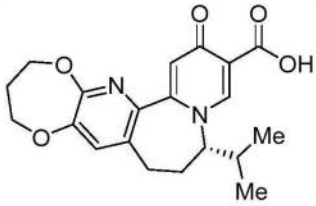
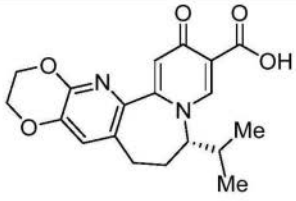
[1181]

63		(*R*)-2-氯基-7-异丙基-3-((3-甲氧基丙基)(甲基)氨基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.030
64		(*R*)-2-氯基-7-异丙基-3-((2-甲氧基乙基)氨基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.066
65		(*R*)-2-氯基-7-异丙基-3-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.27
66		(*R*)-7-(叔丁基)-2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.002
67		(*R*)-7-(叔丁基)-2-环丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.0009
68		(*R*)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:2',3'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	0.017
104		2-氯基-7-异丙基-3-甲氧基-11-氧基-6,7-二氢-11H-二吡啶并[1,2-d:3',2'-f][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸	24.2

[1182]

134		(*R*)-(2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚-10-基)氨基甲酸叔丁酯	45
135		(*R*)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-(嘧啶-2-基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚-11-酮	2
136		(*R*)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚-11-酮	0.57
137		(*R*)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-(3-甲基吡啶-2-基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚-11-酮	10
138		(*R*)-2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-(吡啶-2-基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚-11-酮	12
139		(*R*)-2-氯基-7-异丙基-10-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚-11-酮	14
140		(*R*)-(2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚-10-基)硼酸	2.1

[1183]

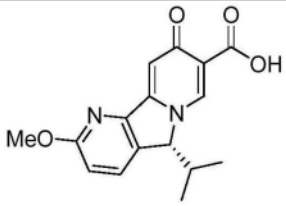
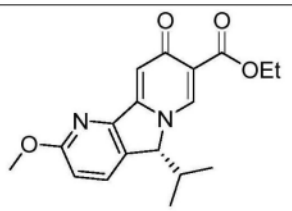
141		(*R*)-(2-氯基-7-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚-10-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯	1.0
150		2-氯基-11-(羟基亚氨基)-7-异丙基-3-甲氧基-6,7-二氢-11H-苯并[f]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚烷-10-羧酸乙酯	24
151		2-氯基-7-异丙基-3-甲氧基-6,7-二氢-10H-苯并[f]异噁唑[3',4':4,5]吡啶并[1,2-d][1,4]氧氮杂环庚-10-酮	13
168		(*S*)-7-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-11-氧基-5,6,7,11-四氢二吡啶并[1,2-a:2',3'-c]吖庚因-10-羧酸	0.071
169		(*S*)-6-异丙基-2-氧基-2,6,7,8,12,13-六氢-11H-[1,4]二氧杂环庚并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-c]吡啶并[1,2-a]吖庚因-3-羧酸	2.2
170		(*S*)-6-异丙基-2-氧基-2,6,7,8,11,12-六氢-[1,4]二噁并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-c]吡啶并[1,2-a]吖庚因-3-羧酸	5.0

[1184] 表2.

[1185]

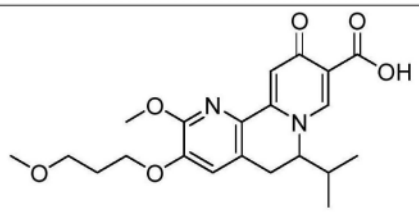
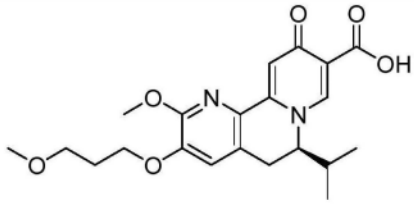
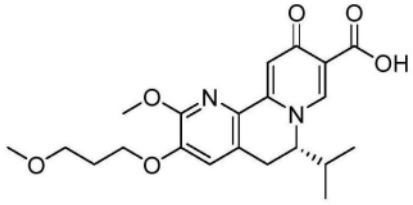
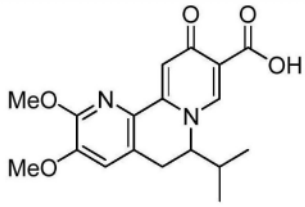
实施例编号	结构	命名	sAg EC_{50}，μM

[1186]

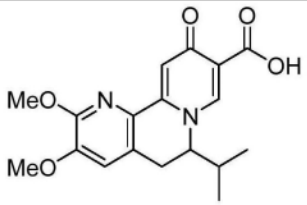
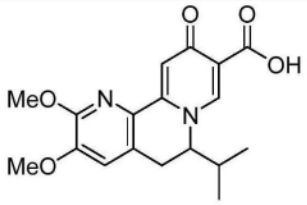
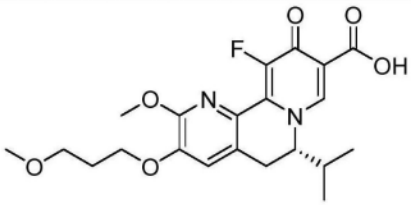
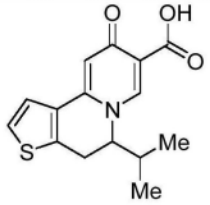
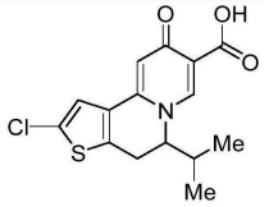
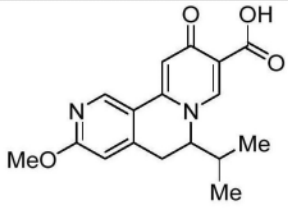
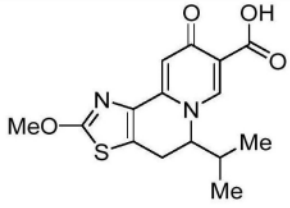
172		(*R*)-5-异丙基-2-甲氧基-9-氧基-5,9-二氢吡啶并[2,3-a]中氮茚-8-羧酸	0.82
173		(*R*)-5-异丙基-2-甲氧基-9-氧基-5,9-二氢吡啶并[2,3-a]中氮茚-8-羧酸乙酯	8.6

[1187] 表3.

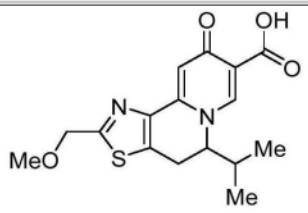
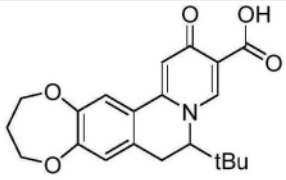
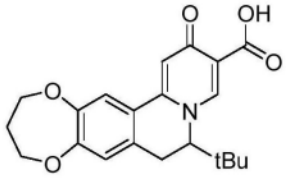
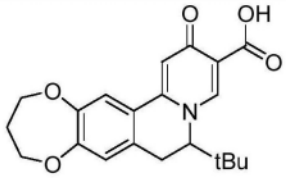
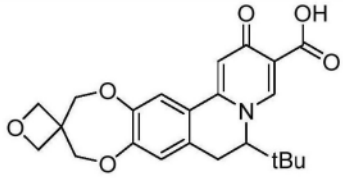
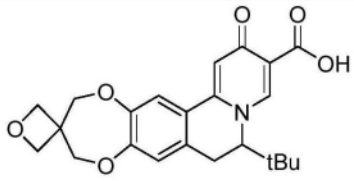
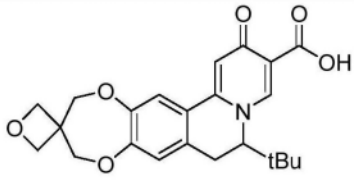
[1188]

实施例编号	结构	命名	sAg EC_{50}，μM
20		6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸	0.005
21		(*R*)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸	0.53
22		(*S*)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸	0.002
23		6-异丙基-2,3-二甲氧基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸	0.019

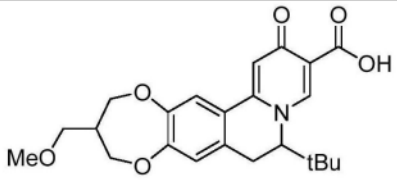
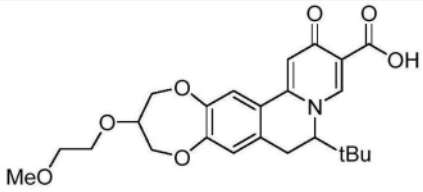
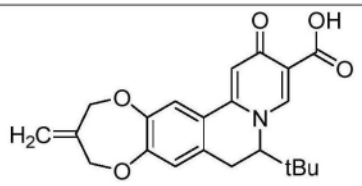
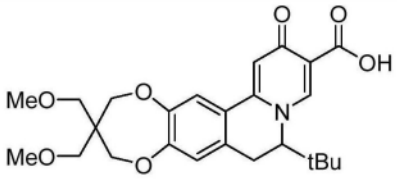
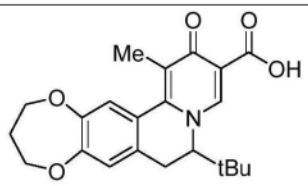
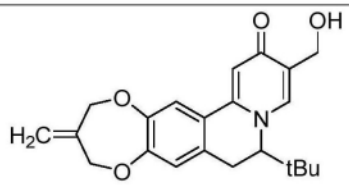
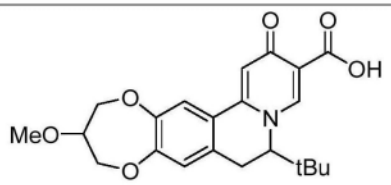
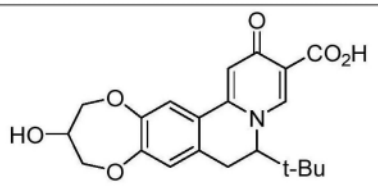
[1189]

24		6-异丙基-2,3-二甲氧基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(**单一对映异构体 I**)	0.25
25		6-异丙基-2,3-二甲氧基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(**单一对映异构体 II**)	0.007
26		(*S*)-11-氟基-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸	0.002
84		5-异丙基-9-氧基-4,9-二氢-5H-噻吩并[3,2-a]喹嗪-8-羧酸	3.2
85		2-氯基-5-异丙基-9-氧基-4,9-二氢-5H-噻吩并[3,2-a]喹嗪-8-羧酸	16
86		6-异丙基-3-甲氧基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[2,1-a][2,7]萘啶-9-羧酸	1.0
87		5-异丙基-2-甲氧基-9-氧基-4,9-二氢-5H-噻唑并[4,5-a]喹嗪-8-羧酸	3.8

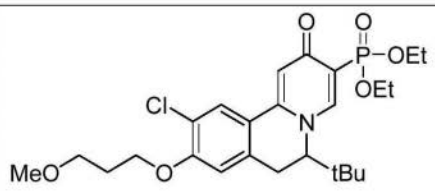
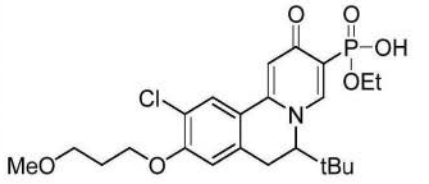
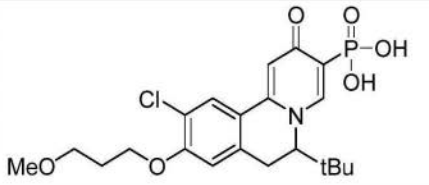
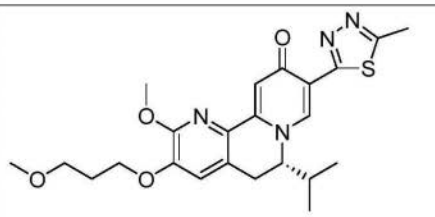
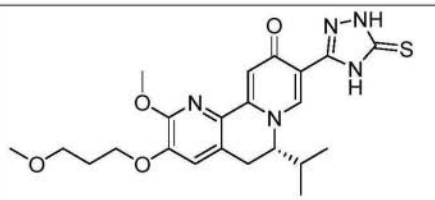
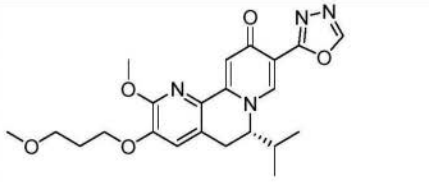
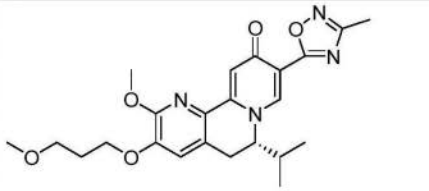
[1190]

88		5-异丙基-2-(甲氧基甲基)-9-氧基-4,9-二氢-5H-噻唑并[4,5-a]喹嗪-8-羧酸	3.1
90		6-(叔丁基)-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸	0.095
91		6-(叔丁基)-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸(**单一对映异构体 I**)	0.94
92		6-(叔丁基)-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸(**单一对映异构体 II**)	0.011
93		6'-(叔丁基)-2'-氧基-6',7'-二氢-2'H,10'H,12'H-螺[氧杂环丁烷-3,11'-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉]-3'-羧酸	0.42
94		6'-(叔丁基)-2'-氧基-6',7'-二氢-2'H,10'H,12'H-螺[氧杂环丁烷-3,11'-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉]-3'-羧酸(**单一对映异构体 I**)	2.2
95		6'-(叔丁基)-2'-氧基-6',7'-二氢-2'H,10'H,12'H-螺[氧杂环丁烷-3,11'-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉]-3'-羧酸(**单一对映异构体 II**)	0.08

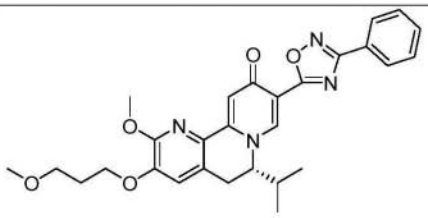
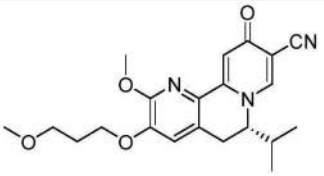
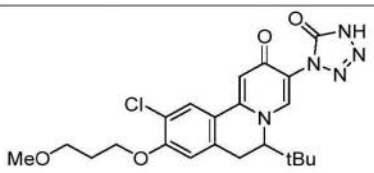
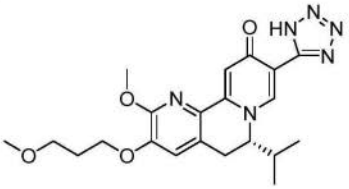
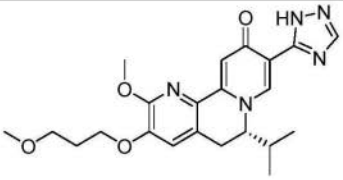
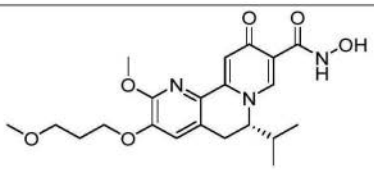
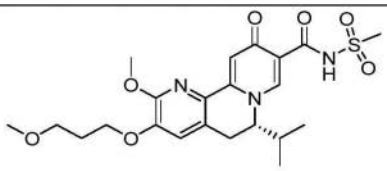
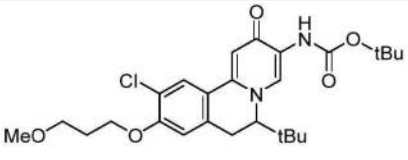
[1191]

96		6-(叔丁基)-11-(甲氧基甲基)-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸	0.14
97		6-(叔丁基)-11-(2-甲氧基乙氧基)-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸	1.4
98		6-(叔丁基)-11-亚甲基-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸	0.1
99		6-(叔丁基)-11,11-双(甲氧基甲基)-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸	0.49
100		6-(叔丁基)-1-甲基-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸	10
101		6-(叔丁基)-3-(羟基甲基)-11-亚甲基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮	5.8
102		6-(叔丁基)-11-甲氧基-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸	0.18
103		6-(叔丁基)-11-羟基-2-氧基-6,7,11,12-四氢-2H,10H-[1,4]二氧杂环庚并[2,3-g]吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸	0.050

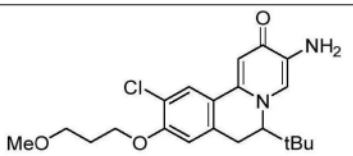
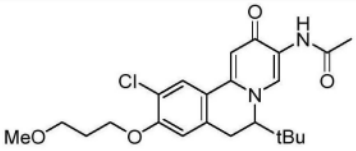
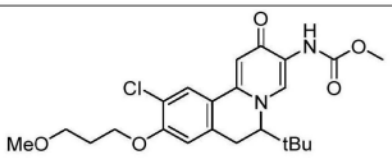
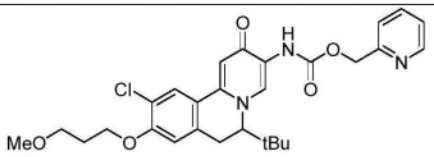
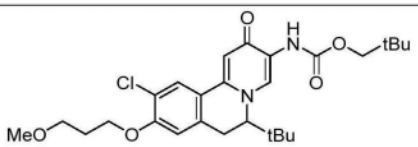
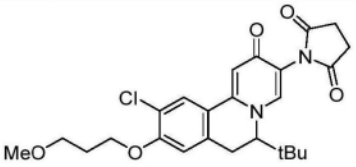
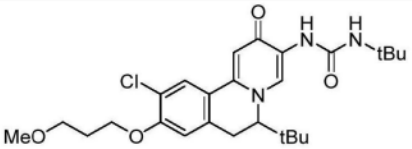
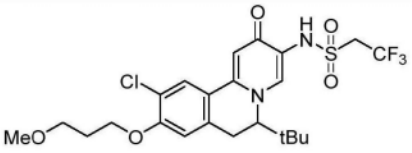
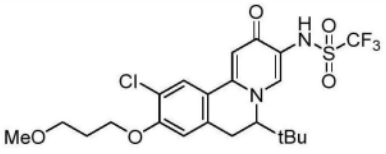
[1192]

105		(6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)磷酸二乙酯	6.1
106		(6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)磷酸氢乙酯	7.2
107		(6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)膦酸	2.5
108		(*S*)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮	0.045
109		(*S*)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(5-硫代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮	0.029
110		(*S*)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(1,3,4-噁二唑-2-基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮	0.057
111		(*S*)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮	0.29

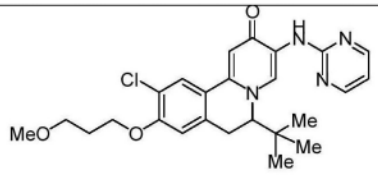
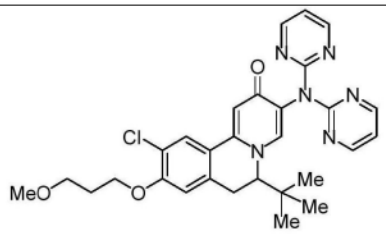
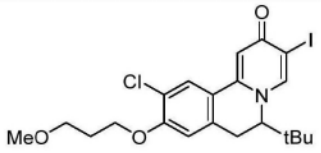
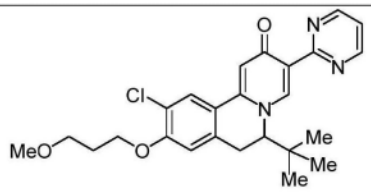
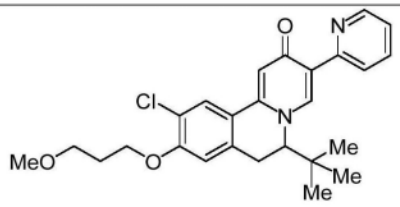
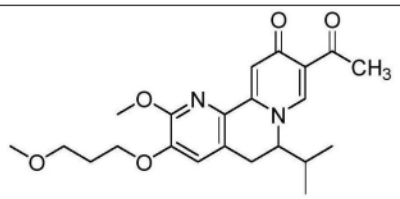
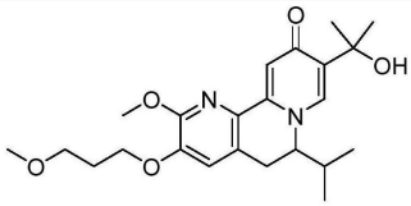
[1193]

112		(*S*)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮	0.87
113		(*S*)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-腈	1.0
114		6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-3-(5-氧基-4,5-二氢-1H-四唑-1-基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮	3.0
115		(*S*)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(1H-四唑-5-基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮	0.09
116		(*S*)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-9-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮	0.009
117		(*S*)-N-羟基-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-甲酰胺	0.054
118		(*S*)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-N-(甲基磺酰基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-甲酰胺	0.051
119		(6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氨基甲酸叔丁酯	0.14

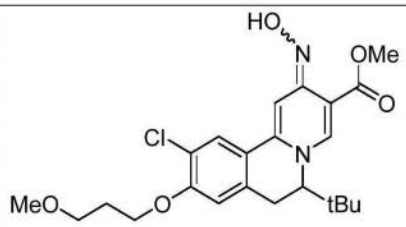
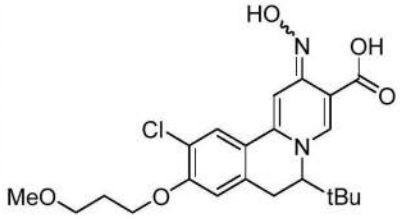
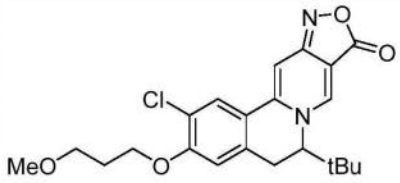
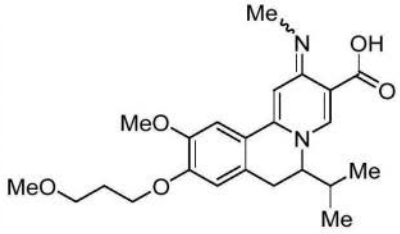
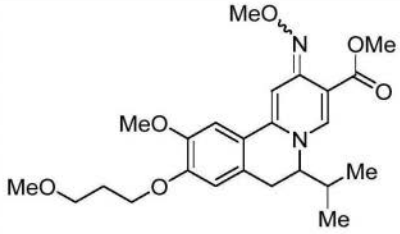
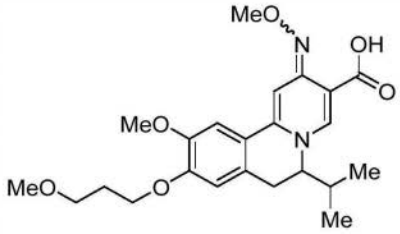
[1194]

120		3-氨基-6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮	3.9
121		N-(6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)乙酰胺	8.6
122		(6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氨基甲酸甲酯	17
123		吡啶-2-基甲基 (6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氨基甲酸酯	2.4
124		(6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)氨基甲酸新戊酯	16
125		1-(6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)吡咯烷-2,5-二酮	12
126		1-(叔丁基)-3-(6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)urea	6.1
127		N-(6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)-2,2,2-三氟乙烷-1-磺酰胺	15
128		N-(6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-氧基-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-基)-1,1,1-三氟甲烷磺酰胺	4.7

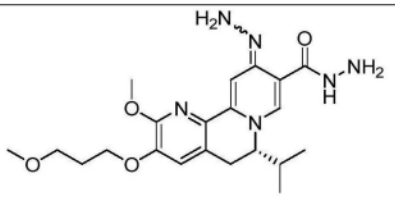
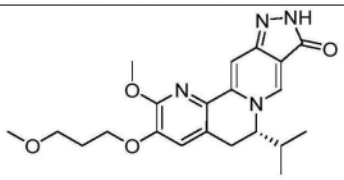
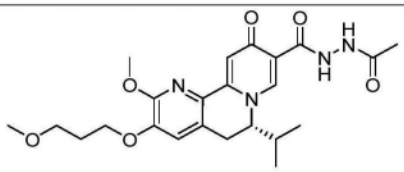
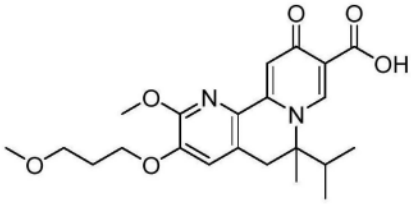
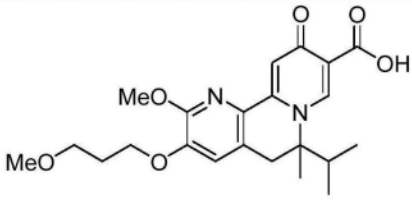
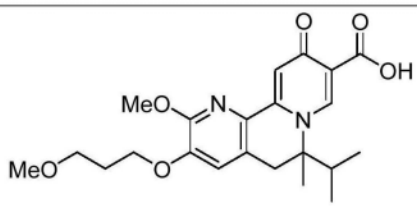
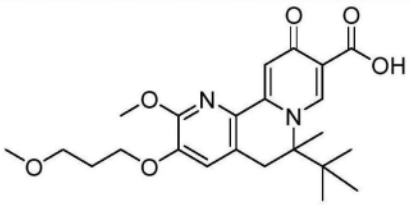
[1195]

129		6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-3-(嘧啶-2-基氨基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮	5.9
130		6-(叔丁基)-10-氯基-3-(二(嘧啶-2-基)氨基)-9-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮	0.91
131		6-(叔丁基)-10-氯基-3-碘-9-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮	2.4
132		6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-3-(嘧啶-2-基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮	0.078
133		6-(叔丁基)-10-氯基-9-(3-甲氧基丙氧基)-3-(吡啶-2-基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-2-酮	4.0
142		9-乙酰基-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮	0.62
143		9-(2-羟基丙-2-基)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,6-二氢-10H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-10-酮	0.91

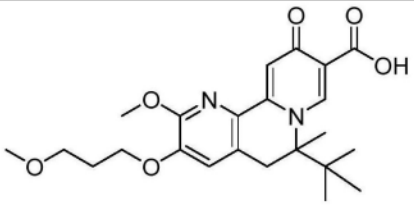
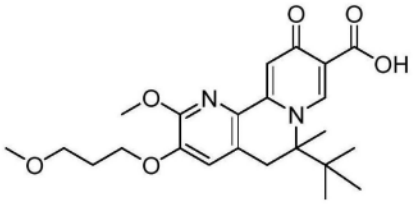
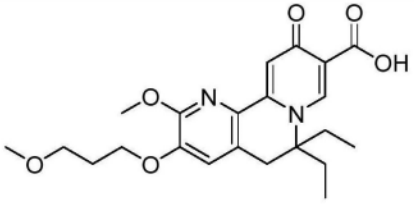
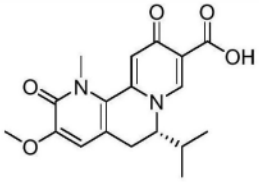
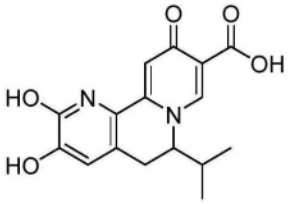
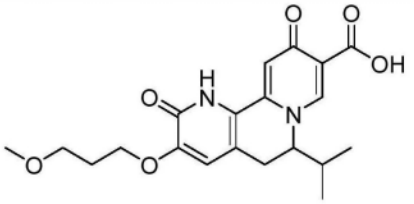
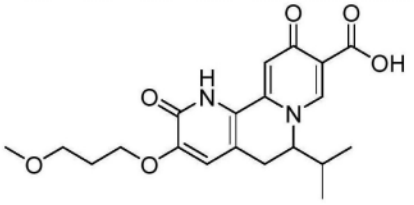
[1196]

144		6-(叔丁基)-10-氯基-2-(羟基亚氨基)-9-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸甲酯	0.17
145		6-(叔丁基)-10-氯基-2-(羟基亚氨基)-9-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸	0.15
146		6-(叔丁基)-2-氯基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,6-二氢-9H-异噁唑[3',4':4,5]吡啶并[2,1-a]异喹啉-9-酮	0.031
147		6-异丙基-10-甲氧基-9-(3-甲氧基丙氧基)-2-(甲基亚氨基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸	0.65
148		6-异丙基-10-甲氧基-2-(甲氧基亚氨基)-9-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸甲酯	13
149		6-异丙基-10-甲氧基-2-(甲氧基亚氨基)-9-(3-甲氧基丙氧基)-6,7-二氢-2H-吡啶并[2,1-a]异喹啉-3-羧酸	7.4

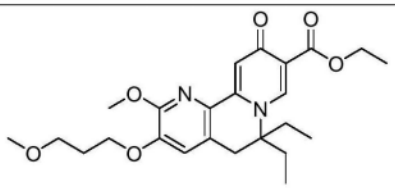
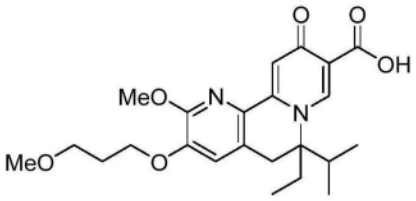
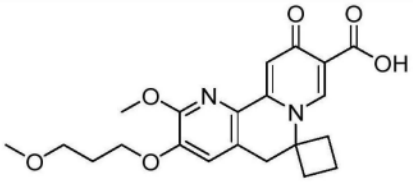
[1197]

152		(*S*)-10-亚肼基-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-碳酰肼	0.030
153		(*S*)-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-5,10-二氢吡唑并[3',4':4,5]吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9(6H)-酮	0.23
154		(*S*)-N'-乙酰基-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-碳酰肼	0.029
155		6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸	0.002
156		6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(**单一对映异构体 I**)	0.001
157		6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(**单一对映异构体 II**)	0.11
158		6-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸	0.001

[1198]

159		6-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(**单一对映异构体 I**)	0.0009
160		6-(叔丁基)-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-6-甲基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(**单一对映异构体 II**)	0.038
162		6,6-二乙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸	0.014
165		(*S*)-6-异丙基-3-甲氧基-1-甲基-2,10-二氧基-2,5,6,10-四氢-1H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸	4.3
164		2,3-二羟基-6-异丙基-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸	10
166		6-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-2,10-二氧基-2,5,6,10-四氢-1H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(**单一对映异构体 I**)	0.45
167		6-异丙基-3-(3-甲氧基丙氧基)-2,10-二氧基-2,5,6,10-四氢-1H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸(**单一对映异构体 II**)	1

[1199]

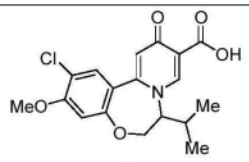
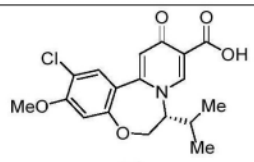
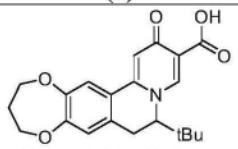
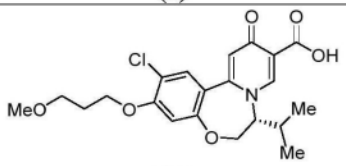
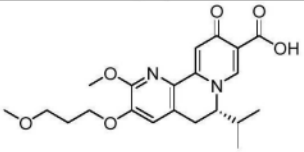
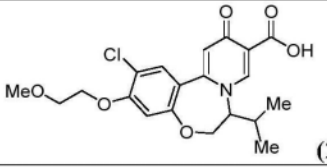
161		6,6-二乙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸乙酯	0.1
163		6-乙基-6-异丙基-2-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-10-氧基-5,10-二氢-6H-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶-9-羧酸	0.13
171		2'-甲氧基-3'-(3-甲氧基丙氧基)-10'-氧基-5',10'-二氢螺[环丁烷-1,6'-吡啶并[1,2-h][1,7]萘啶]-9'-羧酸	0.018

[1200] HBV产生测定

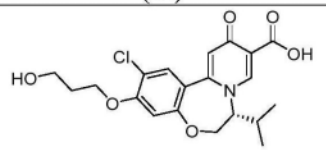
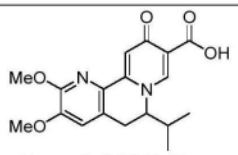
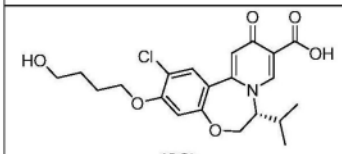
[1201] 如上所述培养和接种HepG2.2.15细胞。在给予测试化合物6天后,收集上清液并通过低速离心澄清。通过在裂解缓冲液(Roche,Catalog#07248431001)中温育,使HBV DNA从上清液中的病毒体中释放。通过qPCR/TaqMan测定定量HBV DNA水平。将核苷酸类似物恩替卡韦(ETV)用作对照以确定上清液中的HBV病毒体产生的抑制。表4示例针对所选的化合物的通过HBV产生测定获得的EC_{50}值。

[1202] 表4:HBV产生测定中的活性

[1203]

化合物	EC_{50}, μM	化合物	EC_{50}, μM
 (2)	0.077	 (3)	0.030
 单一对映异构体 II (92)	0.007	 (27)	0.009
	0.0004	 (29)	0.046

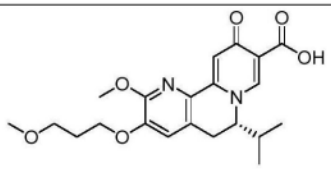
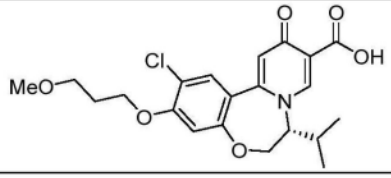
[1204]

(22)			
 (36)	0.007	 单一对映异构体 II (25)	0.002
 (39)	0.02		

[1205] 实施例175:体外组合研究

[1206] 利用本发明的化合物A和B结合某些脂质纳米颗粒(LNP-1和LNP-2)——包封不同的siRNA混合物(分别为siRNA Mix 1和siRNA Mix 2),在HepG2.2.15细胞中进行体外HBV感染研究。

[1207]

化合物 A (22)	
化合物 B (27)	

[1208] 脂质纳米颗粒制剂:

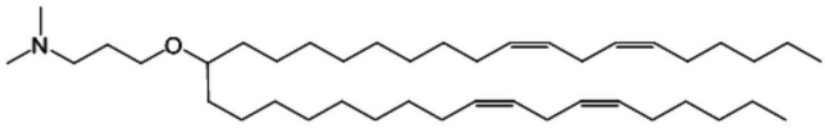
[1209] LNP-1和LNP-2是三种靶向HBV基因组的siRNAs的混合物的脂质纳米颗粒制剂。以下脂质纳米颗粒(LNP)产物被用于在本文报道的实验中递送HBV siRNAs。表中显示的值是摩尔百分比。二硬脂酰磷脂酰胆碱被简称为DSPC。

[1210] 表5.

[1211]

PEG-C-DMA	阳离子型脂质	胆固醇	DSPC
1.6	54.6	32.8	10.9

[1212] 阳离子型脂质具有以下结构:

[1213] 

[1214] SiRNA

[1215] LNP-1中包含的三种siRNAs的序列是:

[1216] 表6.

[1217]

正义序列 (5'-3')	反义序列 (5'-3')
CCGUguGCACUuCGCuuCAUU (SEQ ID NO:1)	UGAAGCGAAGUgCACACgGUU (SEQ ID NO:2)
CuggCUCAGUUUACuAgUGUU (SEQ ID NO:3)	CACUAgUAAACUgAgCCAGUU (SEQ ID NO:4)
GCCgAuCCAUACugCGgAAUU (SEQ ID NO:5)	UUCCGCAgUAUGgAUCGgCUU (SEQ ID NO:6)
小写字= 2'-O-甲基修饰 下划线 = 未锁定核碱基(unlocked nucleobase)类似物 (UNA)部分	

[1218] LNP-2中包含的三种siRNAs的序列是：

[1219] 表7.

[1220]

正义序列 (5'-3')	反义序列 (5'-3')
rCrCmGrUmGmUrGrCrArCrUmUrCmGrCm UmUrCrArUrU (SEQ ID NO:7)	rUrGrArAmGrCmGrArArGmUmGrCrAmCrAm CmGrGrUrU (SEQ ID NO:8)
rCmUmGmGrCmUrCrArGmUrUmUrAmCm UrAmGmUmGrUrU (SEQ ID NO:9)	rCrArCrUrAmGmUrArArAmCrUmGrAmGrCm CrArGrUrU (SEQ ID NO:10)
rAmCrCmUrCmUrGmCrCmUrAmArUmCrAr UrCrUrCrUrU (SEQ ID NO:11)	rGrArGrArUrGmArUmUrArGrGmCrAmGrAm GrGrUrUrU (SEQ ID NO:12)
rN = RNA 的碱基 N（RNA of base N） mN = 2'O-甲基修饰的碱基 N	

[1221] 体外组合实验方案：

[1222] 利用Prichard&Shipman,1990,Antiviral Res.14(4-5):181-205和Prichard,et al.,MacSynergy II)的方法进行体外组合研究。HepG2.2.15细胞培养系统是衍生自人肝母细胞瘤(hepatoblastoma)HepG2细胞——其已经用adw2-亚型HBV基因组稳定地转染——的细胞系(Sells,et al.,1987,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A84:1005-1009)。HepG2.2.15细胞分泌Dane-样病毒颗粒，产生HBV DNA，以及产生病毒蛋白，HBeAg和HBsAg。

[1223] HBV RNA去稳定剂的非限制性实施例是化合物A和化合物B。这些剂的EC_{50}值显示在表12中。虽然HBV DNA、RNA和蛋白质的抑制可以在本发明的化合物和LNPs(两者在本文中称为“剂”)存在的情况下进行确定，但是此研究中使用了可定量测量HBsAg的水平的测定。为了测试剂组合，在96孔组织培养处理的微量滴定板中，在DMEM+L-谷氨酰胺培养基——补充有1％青霉素-链霉素、20μg/mL遗传霉素(G418)、10％胎牛血清——中，铺板HepG2.2.15(30,000细胞/孔)并在潮湿温育器中于37℃和5％ CO_2温育过夜。下一天，用新鲜培养基补充细胞，随后加入本发明的化合物(溶解于100％ DMSO)，和LNP(溶解于100％ RPMI培养基)。以棋格方式(checkerboard fashion)将剂加入细胞。在潮湿温育器中于37℃和5％CO_2温育微量滴定细胞板共6天时间。在温育的第3天，用新鲜培养基和剂补充细胞。连续稀释跨越对应于每种剂的EC_{50}值的浓度范围，其中测定的最终DMSO浓度为0.5％。除了以棋格方式对剂进行组合测试，化合物和LNP还单独测试。

[1224] 每个板上的多个孔中包括未处理的阳性对照样品(培养基中的0.5％ DMSO)。在6天温育后，从处理的细胞中移除培养基用于HBsAg化学发光免疫测定(CLIA)(Autobio

Diagnostics,Cat No.CL0310-2)。生成HBsAg标准曲线以验证HBsAg定量水平在测定检测ylidene极限内。按照制造商说明书利用Cell-Titer Glo试剂(Promega)通过确定细胞内三磷酸腺苷(ATP)和通过在整个抑制剂处理期间细胞的显微分析评估剩下的抑制剂处理的细胞的细胞毒性。计算细胞存活率为未处理的阳性对照孔的百分比。

[1225] 利用EnVision多模式板读取器(PerkinElmer Model 2104)读取板。将由每个孔生成的相对发光单位(relative luminescence units,RLU)数据用于计算HBsAg水平作为未处理的阳性对照孔的%t抑制,并利用MacSynergyII程序(Prichard&Shipman,1990,Antiviral Res.14(4-5):181-205,和Prichard,et al.,MacSynergy II)的Prichard-Shipman组合模型进行分析,以确定组合是否为协同的、加成的或拮抗的——利用了由Prichard&Shipman建立的以下解释性指南:在95% CI下,协同数额(synergy volumes)<25 μM^2%(对数数额(log volume)<2)=可能不显著;25-50(对数数额>2和<5)=较小但显著;50-100(对数数额>5和<9)=中等,在体内可能是重要的;超过100(对数数额>9)=强烈协同作用,在体内可能重要;数额接近1000(对数数额>90)=异常高,检查数据。利用Microsoft Excel中的XL-Fit模块分析来自单一剂处理的细胞的RLU数据,以利用4-参数曲线拟合算法确定EC_{50}值。

[1226] 次实施例175.1:化合物A和LNP-1的体外组合

[1227] 化合物A(浓度范围为0.1μM至0.000015μM,以半对数,3.16倍稀释序列和9点滴定(9-point titration)的方式)与LNP-1(浓度范围为2.5nM至0.025nM,以半对数,3.16倍稀释序列和5点滴定(5-point titration)的方式)组合测试。组合结果重复两次(in duplicate)而完成,其中每个测定由4个技术重复组成。根据Prichard&Shipman的协同和拮抗作用数额的测量,和解释在表12中示出。此组合的抗病毒活性在表8A中示出;协同和拮抗作用数额在表8B中示出。此组合的加成抑制活性在表8D中示出。在此测定系统中,组合导致了对HBsAg分泌的加成抑制。通过显微镜或Cell-Titer Glo测定没有观察到对细胞存活率或增殖的显著抑制(表8C)。

[1228] 表8A.化合物A和LNP-1组合的抗病毒活性。

[1229] 对比阴性对照的平均百分比抑制(n=4个样本/数据点)

[1230]

LNP-1, μM 平均%抑制	***0.0025***	85.62	87.78	85.15	89.14	90.23	92.7	94.43	96.68	96.91	97.25
	0.00079	63.75	72.77	65.44	70.51	75.74	81.16	88.16	93.24	92.99	89.54
	0.00025	38.19	48.06	49.16	49.11	51.51	64	78.69	90.35	93.69	93.07
	7.9E-05	17.82	30.39	28.84	29.97	36.54	52.99	72.55	86.96	91.46	93.07
	2.5E-05	11.11	24.54	20.58	24.96	31.68	47.94	68.95	84.22	90.56	92.62
	0	0	17.73	8.39	16.81	23.55	47.52	66.21	84.38	90.37	92.38
		0	***1.00E-06***	***3.16E-06***	***1.0E-05***	*3.17E-05*	***0.0001***	***0.000316***	***0.001***	***0.00316***	***0.1***
化合物	*化合物A, μM*										

[1231] 表8B.化合物A和LNP-1组合的Macsynergy数额计算。99.99%置信区间(Bonferroni调整96%)

[1232]

LNP-1, μM 协同0 对数数额0 拮抗 -3.44 对数数额 -0.86	***0.0025***	0	0	0	0	0	0	0	-0.02	0	0
	0.00079	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-3.42
	0.00025	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	7.9E-05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2.5E-05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0	***1.00E-06***	***3.16E-06***	***1.0E-05***	***3.17E-05***	***0.0001***	***0.000316***	***0.001***	***0.00316***	***0.1***
化合物	***化合物A, μM***										

[1233] 表8C.化合物A和LNP-1组合的细胞毒性.对比对照的细胞存活率的平均百分比

[1234]

LNP-1，μM 平均% 细胞存活率	0.0025	99	99	95	114	106	96	102	106	115	106
	0.00079	98	85	96	89	87	82	91	95	93	111
	0.00025	81	83	82	81	77	80	83	89	98	105
	7.9E-05	101	75	93	80	86	91	94	74	107	106
	2.5E-05	87	82	85	94	80	87	90	97	101	105
	0	100	114	121	121	119	125	123	138	138	133
		0	1.00E-06	3.16E-06	1.0E-05	3.17E-05	0.0001	0.000316	0.001	0.00316	0.1
化合物	化合物A，μM										

[1235] 表8D.化合物A和LNP-1组合的抗病毒活性。

[1236] 对比阴性对照的加成百分比抑制(n＝4个样本/数据点)

[1237]

LNP-1，μM 加成%抑制	0.0025	85.62	88.17	86.83	88.04	89.01	92.45	95.14	97.75	98.62	98.9
	0.00079	63.75	70.18	66.79	69.84	72.29	80.98	87.75	94.34	96.51	97.24
	0.00025	38.19	49.15	43.38	48.58	52.75	67.56	79.11	90.35	94.05	95.29
	7.9E-05	17.82	32.39	24.71	31.63	37.17	56.87	72.23	87.16	92.09	93.74
	2.5E-05	11.11	26.87	18.57	26.05	32.04	53.35	69.96	86.12	91.44	93.23
	0	0	17.73	8.39	16.81	23.55	47.52	66.21	84.38	90.37	92.38
		0	1.00E-06	3.16E-06	1.0E-05	3.17E-05	0.0001	0.000316	0.001	0.00316	0.1
化合物	化合物A，μM										

[1238] 次实施例175.2:化合物A和LNP-2的体外组合

[1239] 化合物A(浓度范围为0.1μM至0.000015μM,以半对数,3.16倍稀释序列和9点滴定的形式)与LNP-2(浓度范围为2.5nM至0.025nM,以半对数,3.16倍稀释序列和5点滴定的形式)组合测试。组合结果重复两次而完成,其中每个测定由4个技术重复组成。根据Prichard&Shipman的协同和拮抗作用数额的测量,和解释在表12中示出。此组合的抗病毒活性在表9A中示出;协同和拮抗作用数额在表9B中示出。此组合的加成抑制活性在表9D中示出。在此测定系统中,组合导致了对HBsAg分泌的加成抑制。通过显微镜或Cell-Titer Glo测定,没有观察到对细胞存活率或增殖的显著抑制(表9C)。

[1240] 表9A.化合物A和LNP-2组合的抗病毒活性。

[1241] 对比阴性对照的平均百分比抑制(n＝4个样本/数据点)

[1242]

LNP-2,μM 平均%抑制	0.0025	85.18	88.13	88.8	90.59	91.38	93.76	95.84	97.35	98.02	98.19
	0.00079	51.79	44.43	47.27	63.84	69.47	74.68	86.09	93.19	95.34	96.27
	0.00025	36.85	35.03	38.78	41.19	48.29	60.31	80.78	90.92	94.16	95.04
	7.9E-05	13.81	28.58	28.73	28.4	37.14	53.07	76.86	89.25	92.86	93.73
	2.5E-05	5.38	18.65	21.24	22.76	34.16	51.26	75.26	88.55	92.5	94.17
	0	0	16	20.62	27.46	34.41	48.07	74.6	87.41	92.04	93.74
		0	1.00E-06	3.16E-06	1.0E-05	3.17E-05	0.0001	0.000316	0.001	0.00316	0.1
化合物	化合物A，μM										

[1243] 表9B.化合物A和LNP-2组合的Macsynergy数额计算。99.99％置信区间(Bonferroni调整96％)

[1244]

LNP-2，μM 协同0 对数数额0 拮抗 0 对数数额 0	0.0025	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0.00079	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0.00025	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	7.9E-05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2.5E-05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0	1.00E-06	3.16E-06	1.0E-05	3.17E-05	0.0001	0.000316	0.001	0.00316	0.1
化合物	化合物A，μM										

[1245] 表9C.化合物A和LNP-2组合的细胞毒性。

[1246] 对比对照的细胞存活率的平均百分比

[1247]

LNP-2, μM 平均% 细胞存活率	***0.0025***	93	107	105	102	99	98	102	97	101	126
	0.00079	98	110	101	88	93	92	88	100	107	118
	0.00025	100	95	92	83	85	92	85	98	103	108
	7.9E-05	111	105	98	81	84	100	90	100	102	118
	2.5E-05	95	96	94	93	87	91	87	94	105	118
	0	100	107	122	107	104	127	100	126	131	127
		0	***1.00E-06***	***3.16E-06***	***1.0E-05***	***3.17E-05***	***0.0001***	***0.000316***	***0.001***	***0.00316***	***0.1***
化合物	***化合物A，μM***										

[1248] 表9D.化合物A和LNP-2组合的抗病毒活性:对比阴性对照的加成百分比抑制(n＝4个样本/数据点)

[1249]

LNP-2, μM 加成%抑制	***0.0025***	85.18	87.55	88.24	89.25	90.28	92.3	96.24	98.13	98.82	99.07
	0.00079	51.79	59.5	61.73	65.03	68.38	74.96	87.75	93.93	96.16	96.98
	0.00025	36.85	46.95	49.87	54.19	58.58	67.21	83.96	92.05	94.97	96.05
	7.9E-05	13.81	27.6	31.58	37.48	43.47	55.24	78.11	89.15	93.14	94.6
	2.5E-05	5.38	20.52	24.89	31.36	37.94	50.86	75.97	88.09	92.47	94.08
	0	0	16	20.62	27.46	34.41	48.07	74.6	87.41	92.04	93.74
		0	***1.00E-06***	***3.16E-06***	***1.0E-05***	***3.17E-05***	***0.0001***	***0.000316***	***0.001***	***0.00316***	***0.1***
化合物	***化合物A，μM***										

[1250] 次实施例175.3:化合物B和LNP-1的体外组合

[1251] 化合物B(浓度范围为2μM至0.0002μM,以半对数,3.16倍稀释序列和9点滴定的形式)与LNP-1(浓度范围为2.5nM至0.025nM,以半对数,3.16倍稀释序列和5点滴定的形式)组合测试。组合结果重复两次而完成,其中每个测定由4个技术重复组成。根据Prichard&Shipman的协同和拮抗作用数额的测量,和解释在表12中示出。此组合的抗病毒活性在表10A中示出;协同和拮抗作用数额在表10B中示出。此组合的加成抑制活性在表10D中示出。在此测定系统中,组合导致了对HBsAg分泌的加成抑制。通过显微镜或Cell-Titer Glo测定,没有观察到对细胞存活率或增殖的显著抑制(表10C)。

[1252] 表10A.化合物B和LNP-1组合的抗病毒活性。

[1253] 对比阴性对照的平均百分比抑制(n＝4个样本/数据点)

[1254]

LNP-1, μM 平均%抑制	***0.0025***	88.03	91.04	92.01	91.94	92.72	94.9	96.62	97.68	98.37	97.16
	0.00079	66.51	67.82	75.32	69.03	76.27	80.18	88.62	93.77	95.04	95.92
	0.00025	34.75	45.37	41.55	45	53.68	68.34	82.07	90.67	93.78	94.56
	7.9E-05	23.09	26.96	29.45	34	40.75	60.31	80.8	89.24	93.06	93.54
	2.5E-05	8.85	21.28	24.16	30.18	36.46	57.93	78.97	89.18	92.6	93.61
	0	0	19.99	22.24	28.73	39.16	61.93	80.51	89.95	92.6	93.51
		0	***0.0002***	***0.0006***	***0.002***	***0.006***	***0.02***	***0.06***	***0.20***	***0.63***	***2***
化合物	***化合物B，μM***										

[1255] 表10B.化合物B和LNP-1组合的Macsynergy数额计算。99.99％置信区间(Bonferroni调整96％)

[1256]

LNP-1, μM 协同0 对数数额0 拮抗 -9.98 对数数额 -2.49	***0.0025***	0	0	0	0	0	0	0	-0.56	0	0
	0.00079	0	0	0	0	0	0	-1.33	-1.44	-1.26	-0.23
	0.00025	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	7.9E-05	0	-2.84	0	0	0	0	-1.58	-0.73	0	0
	2.5E-05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0	***0.0002***	***0.0006***	***0.002***	***0.006***	***0.02***	***0.06***	***0.20***	***0.63***	***2***
化合物	***化合物B，μM***										

[1257] 表10C.化合物B和LNP-1组合的细胞毒性。

[1258] 对比对照的细胞存活率的平均百分比

[1259]

LNP-1，μM 平均% 细胞存活率	***0.0025***	91	89	88	88	93	86	89	87	87	90
	0.00079	92	87	87	90	89	90	90	89	92	91
	0.00025	92	90	89	87	87	80	87	91	87	95
	7.9E-05	93	85	83	82	91	91	88	93	83	84
	2.5E-05	95	90	82	87	93	84	85	84	84	88
	0	102	103	98	85	98	101	92	104	88	97
		0	***0.0002***	***0.0006***	***0.002***	***0.006***	***0.02***	***0.06***	***0.20***	***0.63***	***2***
化合物	***化合物B，μM***										

[1260] 表10D.化合物B和LNP-1组合的抗病毒活性。

[1261] 对比阴性对照的加成百分比抑制(n＝4个样本/数据点)

[1262]

LNP-1，μM 加成%抑制	***0.0025***	88.03	90.42	90.69	91.47	92.72	95.44	97.67	98.8	99.11	99.22
	0.00079	66.51	73.2	73.96	76.13	79.62	87.25	93.47	96.63	97.52	97.83
	0.00025	34.75	47.79	49.26	53.5	60.3	75.16	87.28	93.44	95.17	95.77
	7.9E-05	23.09	38.46	40.19	45.19	53.21	70.72	85.01	92.27	94.31	95.01
	2.5E-05	8.85	27.07	29.12	35.04	44.54	65.3	82.23	90.84	93.25	94.08

[1263]

	0	0	19.99	22.24	28.73	39.16	61.93	80.51	89.95	92.6	93.51
		0	***0.0002***	***0.0006***	***0.002***	***0.006***	***0.02***	***0.06***	***0.20***	***0.63***	***2***
化合物	***化合物B，μM***										

[1264] 次实施例175.4:化合物B和LNP-2的体外组合

[1265] 化合物B(浓度范围为2μM至0.0002μM,以半对数,3.16倍稀释序列和9点滴定的形式)与LNP-2(浓度范围为2.5nM至0.025nM,以半对数,3.16倍稀释序列和5点滴定的形式)组合测试。组合结果重复两次而完成,其中每个测定由4个技术重复组成。根据Prichard&Shipman的协同和拮抗作用数额的测量,和解释在表12中示出。此组合的抗病毒活性在表11A中示出;协同和拮抗作用数额在表11B中示出。此组合的加成抑制活性在表11D中示出。在此测定系统中,组合导致了对HBsAg分泌的加成抑制。通过显微镜或Cell-Titer Glo测定,没有观察到对细胞存活率或增殖的显著抑制(表11C)。

[1266] 表11A.化合物B和LNP-2组合的抗病毒活性。

[1267] 对比阴性对照的平均百分比抑制(n＝4个样本/数据点)

[1268]

LNP-2，μM 平均%抑制	***0.0025***	88.03	91.04	92.01	91.94	92.72	94.9	96.62	97.68	98.37	97.16
	0.00079	66.51	67.82	75.32	69.03	76.27	80.18	88.62	93.77	95.04	95.92
	0.00025	34.75	45.37	41.55	45	53.68	68.34	82.07	90.67	93.78	94.56
	7.9E-05	23.09	26.96	29.45	34	40.75	60.31	80.8	89.24	93.06	93.54
	2.5E-05	8.85	21.28	24.16	30.18	36.46	57.93	78.97	89.18	92.6	93.61
	0	0	19.99	22.24	28.73	39.16	61.93	80.51	89.95	92.6	93.51
		0	***0.0002***	***0.0006***	***0.002***	***0.006***	***0.02***	***0.06***	***0.20***	***0.63***	***2***
化合物	***化合物B，μM***										

[1269] 表11B.化合物B和LNP-2组合的Macsynergy数额计算。99.99％置信区间(Bonferroni调整96％)

[1270]

LNP-2，μM 协同0 对数数额0 拮抗 -16.95 对数数额 -4.23	***0.0025***	0	0	0	0	0	0	-0.08	-0.22	-1.24	-0.77
	0.00079	0	0	0	0	0	0	-2.94	-0.01	0	0
	0.00025	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	7.9E-05	0	-3.38	-0.18	-1.4	-2.49	-4.25	0	0	0	0
	2.5E-05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0	***0.0002***	***0.0006***	***0.002***	***0.006***	***0.02***	***0.06***	***0.20***	***0.63***	***2***
化合物	***化合物B，μM***										

[1271] 表11C.化合物B和LNP-2组合的细胞毒性。

[1272] 对比对照的细胞存活率的平均百分比

[1273]

LNP-2，μM 平均% 细胞存活率	***0.0025***	127	115	114	105	117	103	104	102	99	108
	0.00079	118	105	107	96	102	102	103	101	113	99
	0.00025	103	100	101	94	107	111	110	107	113	118
	7.9E-05	103	90	103	97	104	107	108	109	111	116
	2.5E-05	100	102	107	97	90	98	112	106	104	104
	0	100	113	112	111	108	116	120	117	104	105
		0	***0.0002***	***0.0006***	***0.002***	***0.006***	***0.02***	***0.06***	***0.20***	***0.63***	***2***
化合物	***化合物B，μM***										

[1274] 表11D.化合物B和LNP-2组合的抗病毒活性。

[1275] 对比阴性对照的加成百分比抑制(n＝4个样本/数据点)

[1276]

LNP-2，μM 加成%抑制	***0.0025***	86.19	88.42	88.73	89.11	90.56	93.36	96.54	98.19	98.78	98.97
	0.00079	62.27	68.36	69.21	70.25	74.22	81.86	90.54	95.04	96.68	97.18
	0.00025	29.45	40.84	42.42	44.38	51.79	66.09	82.31	90.73	93.79	94.72
	7.9E-05	18.98	32.06	33.88	36.12	44.63	61.05	79.68	89.35	92.87	93.94
	2.5E-05	5.31	20.6	22.72	25.35	35.29	54.48	76.25	87.56	91.67	92.92
	0	0	16.15	18.39	21.16	31.66	51.93	74.92	86.86	91.2	92.52
		0	***0.0002***	***0.0006***	***0.002***	***0.006***	***0.02***	***0.06***	***0.20***	***0.63***	***2***
化合物	***化合物B，μM***										

[1277] 表12.利用通过CLIA进行的HBsAg定量在HepG2.2.15细胞培养系统中的体外组合研究结果总结

[1278]

实施例编号	第一抑制剂	第二抑制剂	第一抑制剂 EC_{50} (μM)	第二抑制剂 EC_{50} (μg/mL)	协同数额 (μM^2%)	协同对数数额	拮抗数额 (μM^2%)*	拮抗对数数额	解释
175.1	化合物 A	LNP-1	0.001	0.00039	0	0	-3.44	-0.86	加成
175.2	化合物 A	LNP-2	0.001	0.00054	0	0	0	0	加成
175.3	化合物 B	LNP-1	0.008	0.00039	0	0	-9.98	-2.49	加成
175.4	化合物 B	LNP-2	0.014	0.00048	0	0	-16.95	-4.23	加成

[1279] *于99.9％置信区间

[1280] 本文引用的每个和每一个专利、专利申请和出版物的公开内容通过引用以其整体并入于此。

[1281] 虽然已经参考具体实施方式公开了本发明，但是显而易见的是，在不脱离本发明的真实精神和范围的情况下，本领域的其他技术人员可以设计出本发明的其它实施方式和变型。所附权利要求旨在被解释为包括所有这样的实施方式和等同变型。