

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200380107119.9

[51] Int. Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2010年2月24日

[11] 授权公告号 CN 100591678C

[22] 申请日 2003.12.17

[21] 申请号 200380107119.9

[30] 优先权

[32] 2002.12.18 [33] US [31] 60/434,306

[86] 国际申请 PCT/US2003/040619 2003.12.17

[87] 国际公布 WO2004/056770 英 2004.7.8

[85] 进入国家阶段日期 2005.6.20

[73] 专利权人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 M·W·米勒 J·D·史考特

[56] 参考文献

WO02/79194A 2002.10.10

审查员 林琳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
代理人 温宏艳 王景朝

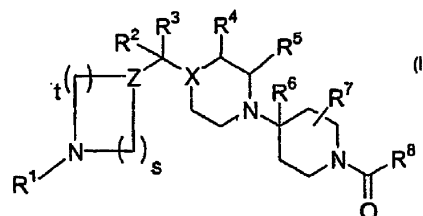
权利要求书 5 页 说明书 35 页

[54] 发明名称

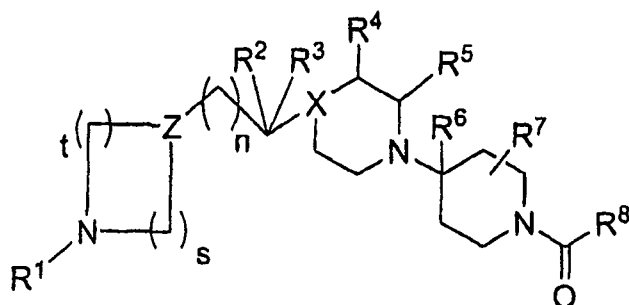
用作 CCR5 拮抗剂的哌啶衍生物

[57] 摘要

本发明提供了式(I)化合物或其可药用盐或溶剂化物,其中各部分如说明书中所定义。本发明还提供了含有本发明化合物的药物组合物,以及使用本发明化合物的治疗方法。本发明也涉及本发明化合物与一种或多种用于治疗人类免疫缺陷病毒(HIV)的抗病毒剂或其它治疗剂的组合的应用。本发明还涉及单独或与其它治疗剂组合的本发明化合物在治疗实体器官移植排斥、移植物抗宿主病、关节炎、类风湿性关节炎、炎性肠病、特应性皮炎、牛皮癣、哮喘、变态反应或多发性硬化中的应用。



## 1. 式 I 所示化合物:



式 I

或其可药用盐; 其中:

n 是 0、1、2、3 或 4;

s 是 1;

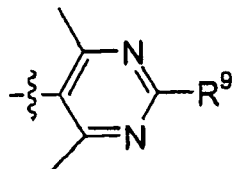
t 是 3;

X 为 N, 且 Z 为 CH;

R<sup>1</sup> 是 H、C<sub>6-10</sub> 芳基 C<sub>1-6</sub> 烷基、-S(O<sub>2</sub>)C<sub>1-6</sub> 烷基、-S(O<sub>2</sub>)C<sub>6-10</sub> 芳基或 -S(O<sub>2</sub>)C<sub>3-10</sub> 环烷基;

R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 相同或不同, 并且分别独立地为 H 或 C<sub>1-6</sub> 烷基;

R<sup>3</sup> 是 C<sub>6-10</sub> 芳基 C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>6-10</sub> 芳基;



R<sup>8</sup> 是杂芳基、杂芳基-N-氧化物或 ;

R<sup>9</sup> 是 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、-CF<sub>3</sub>、C<sub>3-10</sub> 环烷基、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-N(H)C(O)N(H)C<sub>1-6</sub> 烷基、-NHS(O<sub>2</sub>)R<sup>20</sup> 或 -N(H)C(O)C<sub>1-6</sub> 烷基, 其中的 R<sup>20</sup> 为 H 或 C<sub>1-6</sub> 烷基;

其中所述芳基是未取代的, 或者被一个或多个选自卤素和 C<sub>1-6</sub> 烷基的取代基取代, 所述的杂芳基是包含 5-10 个环原子的芳族单环或多环环系, 其中有一个或多个环原子是单独或组合出现的氮、氧或硫。

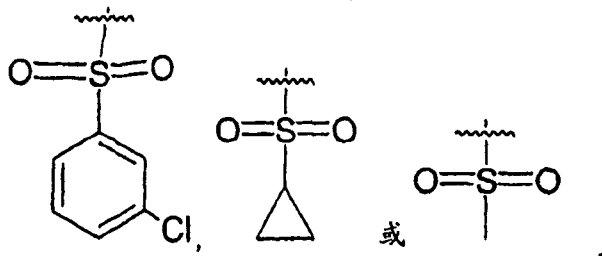
2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup> 和 R<sup>7</sup> 是氢。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 R<sup>4</sup> 和 R<sup>7</sup> 是 C<sub>1-6</sub> 烷基。

4. 权利要求 3 的化合物, 其中  $R^4$  和  $R^7$  是甲基。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中  $R^1$  是 H、 $-S(O_2)C_{1-6}$  烷基、 $-S(O_2)C_{6-10}$  芳基或  $-S(O_2)C_{3-10}$  环烷基。

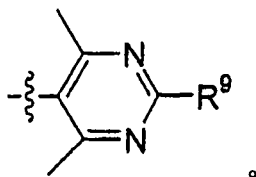
6. 权利要求 1 的化合物, 其中  $R^1$  是 H,



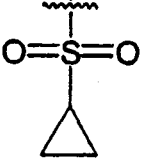
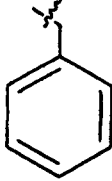
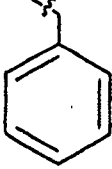
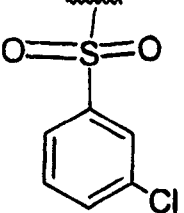
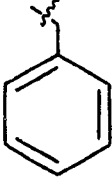
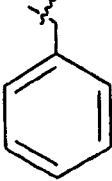
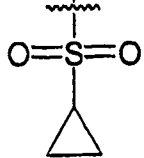
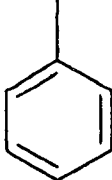
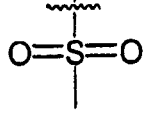
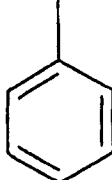
7. 权利要求 1 的化合物, 其中  $R^3$  是苄基或苯基。

8. 权利要求 1 的化合物, 其中  $R^8$  是杂芳基, 所述杂芳基是包含 5-10 个环原子的芳族单环或多环环系, 其中有一个或多个环原子是单独或组合出现的氮、氧或硫。

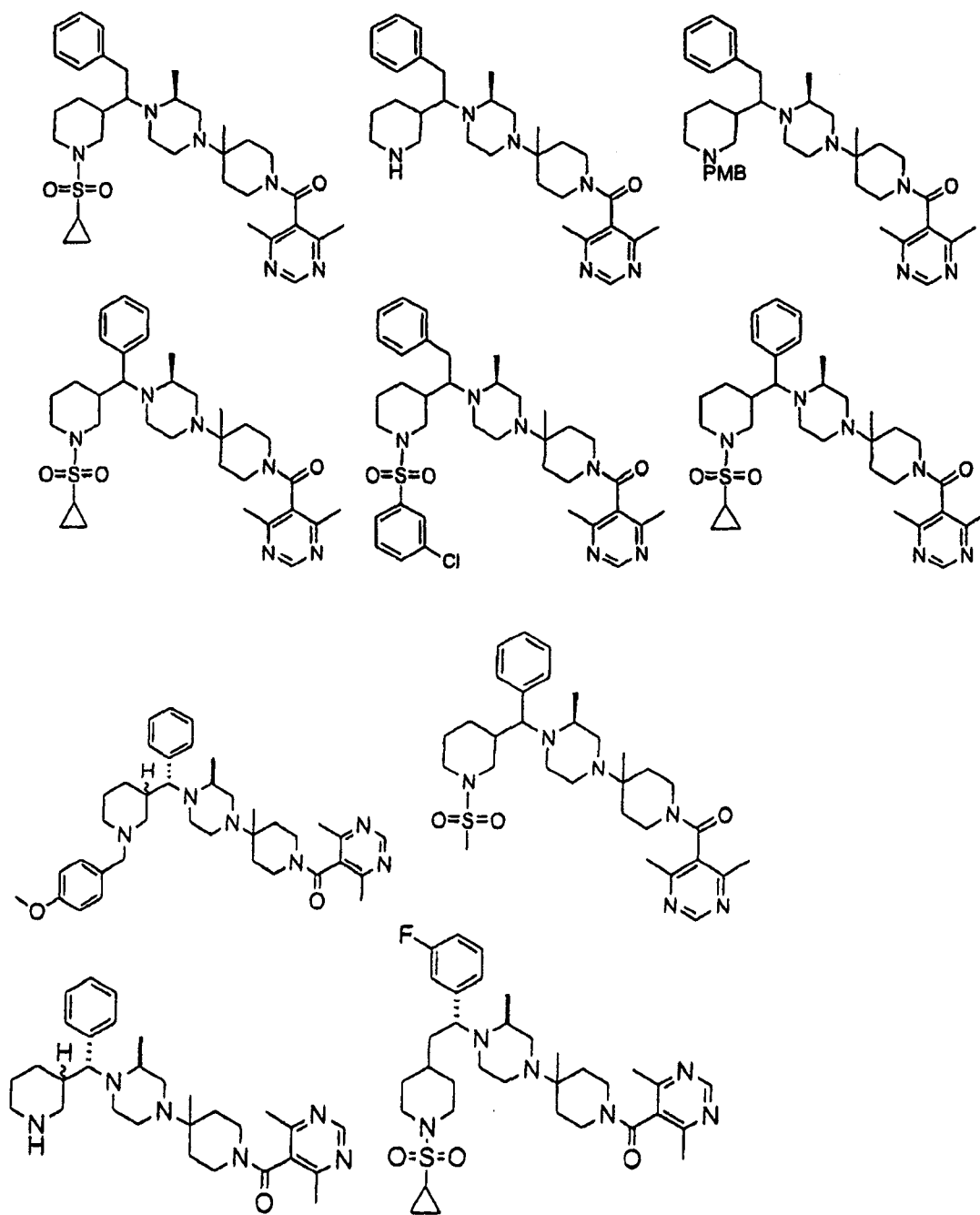
9. 权利要求 1 的化合物, 其中  $R^8$  是



10. 权利要求 1 的式 I 所示化合物或其可药用盐, 其中  $R^1$  和  $R^3$  如下表中所定义:

R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>
	
对甲氧基苄基	
	
H	
	
	

11. 权利要求 1 的化合物，其中所述化合物是下面的结构式所示化合物或其可药用盐：



其中 PMB 代表对甲氧基苄基。

12. 一种药物组合物，所述组合物包含治疗有效量的一种或多种权利要求 1 的化合物。

13. 一种药物组合物，所述组合物包含治疗有效量的一种或多种权利要求 11 的化合物。

14. 权利要求 12 的药物组合物，其中所述组合物还包含一种或多种可药用载体。

15. 权利要求 13 的药物组合物，其中所述组合物还包含一种或

多种可药用载体。

16. 权利要求 1 的化合物在制备用于通过拮抗 CCR5 受体治疗人类免疫缺陷病毒的药物方面的用途。

17. 权利要求 11 的化合物在制备用于通过拮抗 CCR5 受体治疗人类免疫缺陷病毒的药物方面的用途。

18. 权利要求 1 的化合物在制备药物方面的用途，其中所述药物用于通过拮抗 CCR5 受体治疗实体器官移植排斥、移植物抗宿主病、关节炎、炎性肠病、特应性皮炎、牛皮癣、哮喘、变态反应或多发性硬化。

19. 权利要求 18 的用途，其中所述关节炎是类风湿性关节炎。

20. 权利要求 18 的用途，其中所述药物用于通过拮抗 CCR5 受体治疗实体器官移植排斥、移植物抗宿主病、类风湿性关节炎、炎性肠病或多发性硬化，并含有一种或多种所述化合物与一种或多种可药用载体。

21. 制备权利要求 14 的药物组合物的方法，所述方法包括将至少一种权利要求 1 的化合物与至少一种可药用载体合并。

## 用作 CCR5 拮抗剂的嘧啶衍生物

### 优先权申请

本申请要求于 2002 年 12 月 18 日提交的第 60/434,306 号 U.S. 临时专利申请的优先权。

### 发明领域

本发明涉及用作选择性 CCR5 拮抗剂的嘧啶衍生物，含有本发明化合物的药物组合物，以及使用本发明化合物的治疗方法。本发明也涉及本发明化合物与一种或多种用于治疗人类免疫缺陷病毒(HIV)的抗病毒剂或其它治疗剂的组合的应用。本发明还涉及单独或与其它治疗剂组合的本发明化合物在治疗实体器官移植排斥、移植物抗宿主病、关节炎、类风湿性关节炎、炎性肠病、特应性皮炎、牛皮癣、哮喘、变态反应或多发性硬化中的应用。

### 发明背景

由获得性免疫缺陷综合症(AIDS)的病原体 HIV 引起的全球性健康危机是不容置疑的。虽然药物治疗领域的最新进展已经成功地减缓了 AIDS 的发展，但仍然需要发现更安全、更有效、更价廉的途径来控制该病毒。

已经有报道 CCR5 基因担任着拮抗 HIV 感染的作用。HIV 感染始于病毒通过与细胞受体 CD4 和次级趋化因子辅助受体分子相互作用而与靶细胞膜连接，然后通过血液和其它组织中复制和传播感染细胞而继续进行。已知存在多种趋化因子受体，但对于巨噬细胞嗜向性 HIV (一种被认为是感染早期在体内复制的关键致病株)，HIV 进入细胞所需的重要趋化因子受体是 CCR5。因此，干扰病毒受体 CCR5 与 HIV 之间的相互作用可以阻止 HIV 进入细胞。本发明涉及为 CCR5 拮抗剂的小分子化合物。

据报道 CCR5 受体在诸如关节炎、类风湿性关节炎、特应性皮炎、牛皮癣、哮喘和变态反应的炎症性疾病中介导细胞转移。预期这类受体的抑制剂可用于这些疾病和其它炎症性疾病或病症，如炎性肠病、多发性硬化、实体器官移植排斥和移植物抗宿主病的治疗。WO 02/791194 公开了用作 CCR5 拮抗剂的其它嘧啶衍生物。

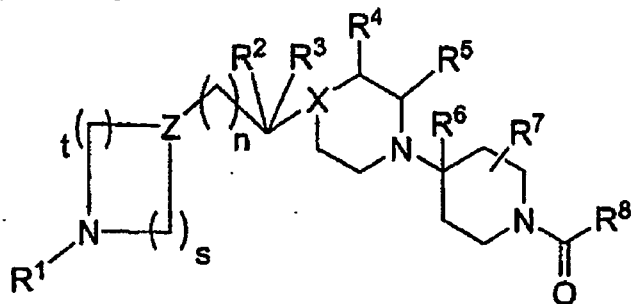
作为毒草碱拮抗剂用于认知病症例如阿尔茨海默氏病治疗的其它哌啶衍生物公开于美国专利 5,883,096、6,037,352、5,889,006、5,952,349 和 5,977,138 中。

A. M. Vandamme 等在 *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 9: 187-203 (1998) 中公开了当今用于人类 HIV-1 感染的临床治疗方法, 包括至少三种药物联合或所谓高活性抗逆转录病毒治疗 (Highly Active antiretroviral Therapy) (“HAART”); HAART 包括核苷类逆转录酶抑制剂 (“NRTI”)、非核苷类逆转录酶抑制剂 (“NNRTI”) 和 HIV 蛋白酶抑制剂 (“PI”) 的各种不同组合。对于未用过药 (drug-naive) 的顺从病人, HAART 可有效地降低死亡率和由 HIV-1 向 AIDS 的发展。但是, 这些多药物的治疗并不能消除 HIV-1 并且长期治疗通常会导致多药抗药性。开发能提供更好的 HIV-1 治疗的新的药物治疗始终是优先的。

#### 发明概述

本发明提供了用作 CCR5 受体拮抗剂的一类新的化合物; 制备所述化合物的方法, 包含一种或多种所述化合物的药物组合物, 以及治疗、预防或改善一种或多种与 CCR5 受体有关的疾病的方法。

本发明的一个方面涉及具有式 I 所示一般结构的化合物:



式 I

或其可药用盐或溶剂化物; 其中:

n 是 0、1、2、3 或 4;

s 是 0、1、2、3 或 4;

t 是 0、1、2、3 或 4, 条件是

i) 当 n 是 0, 且 s 是 2 时, t 是 1、3 或 4; 和

ii) 当 n 是 0, 且 t 是 2 时, s 是 0、1、3 或 4;

X 和 Z 可相同或不同, 并且分别独立地为 N 或 CH;

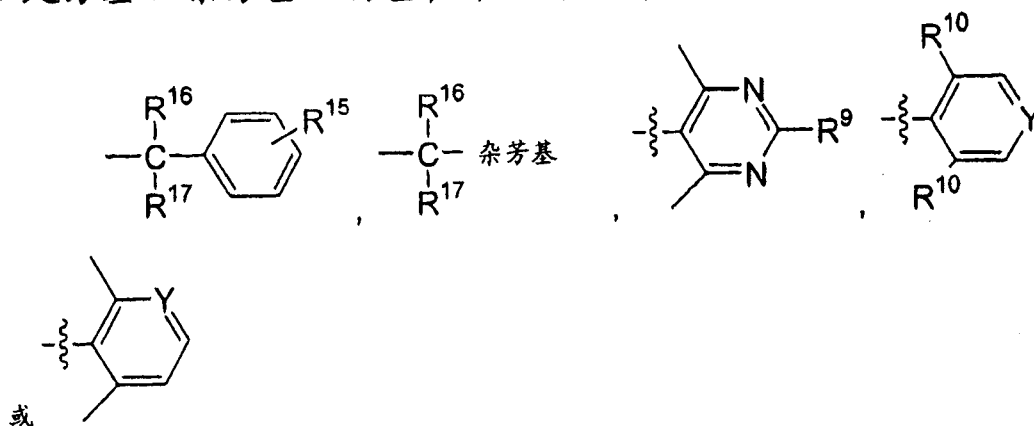
$R^1$  是 H、烷基、芳烷基、 $-S(O_2)$  烷基、 $-S(O_2)$  芳基、 $-C(O)$  烷基、 $-C(O)$  芳基、 $-$ 烷基-芳基- $R^8$ 、 $-$ 烷基-杂芳基- $R^8$ 、 $-S(O_2)$  环烷基、 $-S(O_2)$  芳基- $R^8$ 、 $-C(O)$  环烷基、 $-C(O)$ -芳基- $R^8$ 、 $-C(O)NR^{20}R^{21}$  或  $-S(O_2)NR^{20}R^{21}$ ;

$R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^7$  可相同或不同，并且分别独立地为 H 或烷基；

$R^3$  是 H、烷基、环烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基或杂芳基；

或者  $R^2$  与  $R^3$  一起是  $=N(O-$ 烷基)、 $=N(OH)$ 、 $=N-N(R^{20}R^{21})$  或  $=CH$  (烷基)，条件是：当 X 和 Z 当中有一个或两个是 N 时， $R^2$  与  $R^3$  一起不是  $=CH$  (烷基)；

$R^8$  是芳基、杂芳基、苄基；和二苯基甲基、杂芳基-N-氧化物、



其中每个  $R^{10}$  相同或不同，并且独立地选自  $-CH_3$  或卤素，Y 是 N 或  $N(\rightarrow O)$ ，并且每个所述芳基、苄基、二苯基和杂芳基是未取代的，或者任选独立地被 1-4 个取代基取代，所述取代基可相同或不同，并且分别独立地选自  $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$  和  $R^{15}$ ；

$R^9$  是 H、烷基、 $-CF_3$ 、环烷基、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(H)C(O)N(H)$  烷基、 $-NHS(O_2)R^{20}$  或  $-N(H)C(O)$  烷基；

$R^{11}$  和  $R^{12}$  可相同或不同，并且分别独立地选自烷基、卤代烷基、卤素、 $-NR^{18}R^{19}$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O$ -酰基和  $-OCF_3$ ；

$R^{13}$  选自 H、 $R^{11}$ 、芳基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-CH=NOR^{18}$ 、吡啶基-N-氧化物、嘧啶基、吡嗪基、 $-N(R^{19})CONR^{19}R^{20}$ 、 $-N(H)C(O)N(H)$  (卤代烷基)、 $-N(H)C(O)N(H)$  (环烷基烷基)、 $-N(H)C(O)$  烷基、 $-N(H)C(O)CF_3$ 、 $-N(H)S(O_2)N$  (烷基) $_2$ 、 $-N(H)S(O_2)$  烷基、 $-N(S(O_2)CF_3)_2$ 、 $-N(H)C(O)O$  烷基、环烷基、 $-SR^{21}$ 、 $-S(O)R^{21}$ 、 $-S(O_2)R^{21}$ 、 $-S(O_2)N(H)$  (烷基)、 $-OS(O_2)$  烷基、 $-OS(O_2)CF_3$ 、羟基烷基、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-C(O)N(CH_2CH_2-O-CH_3)_2$ 、 $-OC(O)N(H)$  烷基、 $-CO_2R^{18}$ 、 $-$

$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$  和  $-\text{B}(\text{OC}(\text{CH}_3)_2)_2$ ;

$\text{R}^{14}$  选自烷基、卤代烷基、 $\text{NH}_2$  和  $\text{R}^{15}$ -苯基;

$\text{R}^{15}$  是 1-3 个选自下列的取代基: H、烷基、卤代烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{19}$ 、 $-\text{CN}$ 、烷氧基和卤素; 其中当存在一个以上的  $\text{R}^{15}$  时, 所述  $\text{R}^{15}$  部分可相同或不同, 并且分别是独立地选择的;

$\text{R}^{16}$  和  $\text{R}^{17}$  可相同或不同, 并且分别独立地选自氢和烷基, 或者  $\text{R}^{16}$  与  $\text{R}^{17}$  一起是亚烷基, 并且与它们所连接的碳一起形成具有 3-6 个碳原子的螺环;

$\text{R}^{18}$ 、 $\text{R}^{19}$  和  $\text{R}^{20}$  可相同或不同, 并且分别独立地选自 H、烷基、环烷基、芳基和杂芳基; 并且

$\text{R}^{21}$  选自烷基、卤代烷基、羟基烷基、亚烷基、环烷基、芳基和芳烷基;

其中在上述定义中的每个所述烷基、亚烷基、芳基、芳基烷基、芳烷基、烷氧基、羟基烷基、杂芳基、杂芳烷基、环烷基烷基和环烷基可以是未取代的, 或者任选独立地被一个或多个取代基取代, 所述取代基可相同或不同, 并且独立地选自:  $-\text{OH}$ 、烷氧基、 $-\text{CN}$ 、卤素、 $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{19}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{18}$  和  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 。

本发明的另一个方面涉及用于治疗 HIV 的药物组合物, 其中包含一种或多种式 I 化合物。

本发明的另一个方面涉及治疗人类免疫缺陷病毒 (“HIV”) 的方法, 包括给需要这种治疗的患者施用治疗有效量的一种或多种式 I 化合物。本发明的再一个方面涉及治疗实体器官移植排斥、移植物抗宿主病、关节炎、类风湿性关节炎、炎性肠病、特应性皮炎、牛皮癣、哮喘、变态反应或多发性硬化的方法, 包括给需要这种治疗的患者施用治疗有效量的一种或多种式 I 化合物。

本发明的另一个方面涉及治疗人类免疫缺陷病毒的方法, 包括给需要这种治疗的患者联合施用一种或多种式 I 化合物与一种或多种用于这种治疗的抗病毒药物或其它药物。

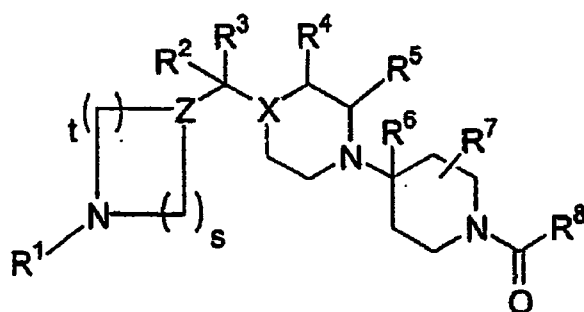
本发明的再一个方面涉及治疗实体器官移植排斥、移植物抗宿主病、关节炎、类风湿性关节炎、炎性肠病、特应性皮炎、牛皮癣、哮喘或变态反应的方法, 包括给需要这种治疗的患者联合施用一种或多

种式 I 化合物与一种或多种用于这种治疗的抗病毒药物或其它药物。

作为联合用药组分的 CCR5 拮抗剂和抗病毒药物或其它药物可以在单一剂量中给药或者单独给药。本发明还涉及包含单独剂型的药盒。

发明详述

在一个实施方案中，本发明公开了式 I 化合物



式 I

或其可药用盐或溶剂化物；其中各个部分如上所定义。

式 I 化合物可以作为外消旋混合物或对映体纯的化合物给药。

在式 I 化合物的一个实施方案中，X 是 CH。

在另一个实施方案中，Z 是 N。

在另一个实施方案中，t 是 2，且 s 是 1。

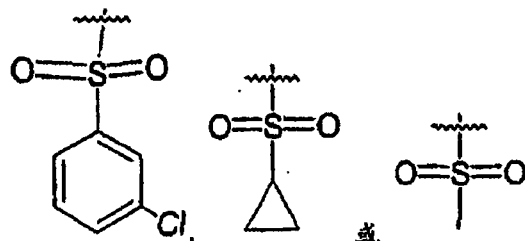
在另一个实施方案中，R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>7</sup> 是氢。

在另一个实施方案中，R<sup>4</sup> 和 R<sup>6</sup> 是烷基。

在另一个实施方案中，R<sup>4</sup> 和 R<sup>6</sup> 是甲基。

在另一个实施方案中，R<sup>1</sup> 是 H、-S(O<sub>2</sub>) 烷基、-S(O<sub>2</sub>) 芳基或 -S(O<sub>2</sub>) 环烷基。

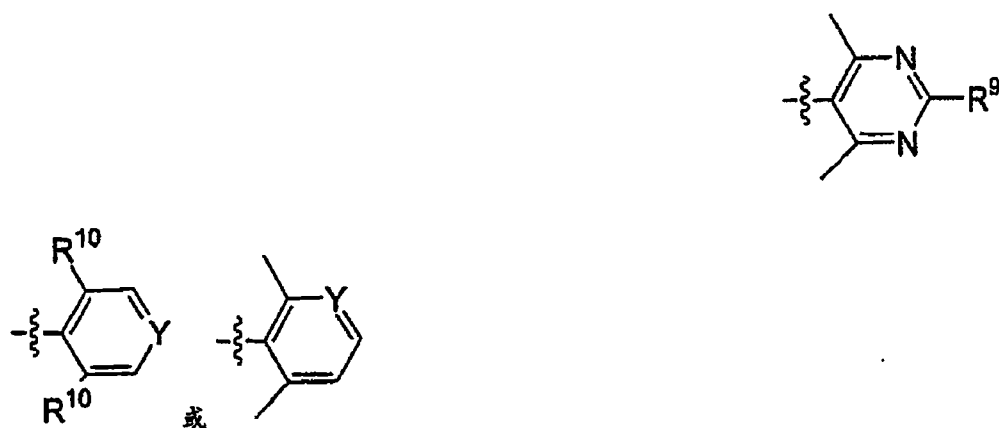
在另一个实施方案中，R<sup>1</sup> 是 H，



另一个实施方案中，R<sup>3</sup> 是芳基或芳烷基。

在另一个实施方案中，R<sup>3</sup> 是苄基或苯基，且 R<sup>5</sup> 是杂芳基。

在另一个优选的实施方案中，R<sup>5</sup> 是



其中每个 R<sup>10</sup> 和 Y 如上所定义。

如上所使用的，并且在本申请的整个公开内容中，除非另有说明，否则应当理解，下列术语具有以下含义：

“患者”包括人类和动物。

“哺乳动物”是指人类和其它哺乳类动物。

“烷基”是指脂族烃基，它可以是直链或支链，并且在链中包含约 1 - 约 20 个碳原子。优选的烷基在链中包含约 1 - 约 12 个碳原子。更优选的烷基在链中包含约 1 - 约 6 个碳原子。支链意味着在烷基直链上连结着一个或多个低级烷基，例如甲基、乙基或丙基。“低级烷基”指在链中含有约 1 - 约 6 个碳原子的烷基，它可以是直链或支链。术语“取代的烷基”是指该烷基可以被一个或多个取代基取代，各取代基可以相同或不同，并且独立地选自卤素、烷基、芳基、环烷基、氰基、羧基、烷氧基、烷硫基、氨基、-NH(烷基)、-NH(环烷基)、-N(烷基)、羰基和 -C(O)O-烷基。合适的烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基和叔丁基。

“炔基”是指含有至少一个碳-碳三键的脂族烃基，它可以是直链或支链，并且在链中包含约 2 - 约 15 个碳原子。优选的炔基在链中包含约 2 - 约 12 个碳原子；更优选在链中包含约 2 - 约 4 个碳原子。支链意味着在炔基直链上连结着一个或多个低级烷基，例如甲基、乙基或丙基。“低级炔基”指在链中含有约 2 - 约 6 个碳原子的炔基，它可以是直链或支链。合适的炔基的非限制性实例包括乙炔基、丙炔基、2-丁炔基和 3-甲基丁炔基。术语“取代的炔基”是指该炔基可以被一个或多个取代基取代，各取代基可以相同或不同，并且独立地选自烷基、芳基和环烷基。

“芳基”是指含有约 6 - 约 14 个碳原子, 优选约 6 - 约 10 个碳原子的芳族单环或多环环系。芳基可以任选地被一个或多个如本文所定义的可相同或不同的“环系取代基”取代。合适的芳基的非限制性实例包括苯基和萘基。

“杂芳基”是指包含约 5 - 约 14 个环原子, 优选约 5 - 约 10 个环原子的芳族单环或多环环系, 其中有一个或多个环原子是非碳元素, 例如单独或组合出现的氮、氧或硫。优选的杂芳基含有约 5 - 约 6 个环原子。“杂芳基”可以任选地被一个或多个如本文所定义的可相同或不同的“环系取代基”取代。在杂芳基根名称前面的前缀氮杂、氧杂或硫杂是指分别有至少一个氮、氧或硫原子作为环原子存在。杂芳基的氮原子可以任选被氧化成相应的 N-氧化物。杂芳基的非限制性实例包括吡啶基、吡嗪基、咪唑基、噻吩基、嘧啶基、吡啶酮(包括 N-取代的吡啶酮)、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1, 2, 4-噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、2, 3-二氮杂杂萘基、羟吡啶基、咪唑并[1, 2-a]吡啶基、咪唑并[2, 1-b]噻唑基、苯并咪唑基、吡啶基、氮杂吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、异喹啉基、苯并氮杂吡啶基、1, 2, 4-三嗪基、苯并噻唑基等。术语“杂芳基”还指部分饱和的杂芳基部分, 例如四氢异喹啉基、四氢喹啉基等。

“芳烷基”是指芳基-烷基基团, 其中芳基和烷基的定义如上。优选的芳烷基包含一个低级烷基。合适的芳烷基的非限制性实例包括苄基、2-苄基乙基和萘基甲基。与母体部分的键合是经由烷基。

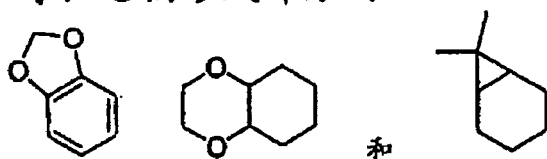
“烷基芳基”是指烷基-芳基基团, 其中烷基和芳基的定义如上。优选的烷基芳基包含一个低级烷基。合适的烷基芳基的非限制性实例是间甲苯基(istolyl)。与母体部分的键合是经由芳基。

“环烷基”是指含有约 3 - 约 10 个碳原子, 优选约 5 - 约 10 个碳原子的非芳族的单环系或多环系。优选的环烷基环含有约 5 - 约 7 个环原子。环烷基可以任选地被一个或多个如本文所定义的可相同或不同的“环系取代基”取代。合适的单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环戊基、环己基、环庚基等。合适的多环环烷基的非限制性实例包括 1-十氢化萘基、降冰片基、金刚烷基等, 以及部分饱和基团例如茚满

基、四氢萘基等。

“卤素”是指氟、氯、溴或碘。优选的卤素是氟、氯和溴。

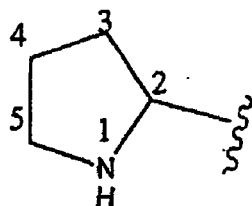
“环系取代基”是指连接到芳族或非芳族环系上并取代该环系上一个可利用的氢的取代基。环系取代基可以相同或不同，各自独立地选自烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷芳基、杂芳烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、烷基杂芳基、羟基、羟基烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳烷硫基、杂芳烷硫基、环烷基、杂环基、 $-C(=N-CN)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH$ (烷基)、 $Y_1Y_2N-$ 、 $Y_1Y_2N-$ 烷基-、 $Y_1Y_2NC(O)-$ 、 $Y_1Y_2NSO_2-$ 和 $-SO_2NY_1Y_2$ ，其中 $Y_1$ 和 $Y_2$ 可以相同或不同，并且独立地选自氢、烷基、芳基、环烷基和芳烷基。“环系取代基”还是指一个同时替代两个相邻碳原子上的两个可利用的氢（每个碳上一个H）的部分。这样的部分的实例是亚甲二氧基、亚乙二氧基、 $-C(CH_3)_2-$ 等，它们形成部分例如



“杂环基”是指包含约3-约10个环原子，优选约5-约10个环原子的非芳族饱和单环或多环环系，其中有一个或多个环系中的原子是非碳元素，例如单独或组合出现的氮、氧或硫。在环系中不存在相邻的氧和/或硫原子。优选的杂环基含有约5-约6个环原子。在杂环基根名称前面的前缀氮杂、氧杂或硫杂是指分别有至少一个氮、氧或硫原子作为环原子存在。杂环基环中的任何-NH可以以保护形式存在，例如作为-N(Boc)、-N(CBz)、-N(Tos)基团等存在；这样的保护形式也视为本发明的一部分。杂环基可以任选地被一个或多个如本文所定义的可相同或不同的“环系取代基”取代。杂环基的氮或硫原子可任选被氧化成相应的N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。合适的单环杂环基环的非限制性实例包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1,4-二氧杂环己烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、内酰胺、内酯等。

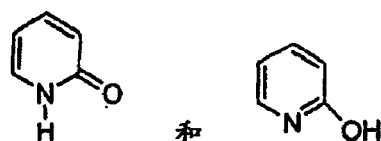
应当指出，在含有杂原子的本发明环系中，在与N、O或S相邻的

碳原子上没有羟基，以及在与另一杂原子相邻的碳上没有任何 N 或 S 基团。因此，例如，在以下环中：



没有任何-OH 直接连接在标为 2 和 5 的碳上。

应当指出，互变异构体形式例如以下部分：



在本发明的一些实施方案中视为等同的。

“炔基烷基”是指炔基-烷基基团，其中炔基和烷基的定义同上。优选的炔基烷基含有低级炔基和低级烷基。与母体部分的键合是经由烷基。合适的炔基烷基的非限制性实例包括炔丙基甲基。

“杂芳烷基”是指杂芳基-烷基基团，其中杂芳基和烷基的定义同上。优选的杂芳烷基含有低级烷基。合适的杂芳烷基的非限制性实例包括吡啶基甲基和喹啉-3-基甲基。与母体部分的键合是经由烷基。

“羟基烷基”是指 HO-烷基-，其中烷基的定义同上。优选的羟基烷基含有低级烷基。合适的羟基烷基的非限制性实例包括羟基甲基和 2-羟基乙基。

“酰基”是指 H-C(O)-、烷基-C(O)-或环烷基-C(O)-，其中各基团的定义同上。与母体部分的键合是经由羰基。优选的酰基含有低级烷基。合适的酰基的非限制性实例包括甲酰基、乙酰基和丙醛。

“芳酰基”是指芳基-C(O)-基团，其中芳基的定义同上。与母体部分的键合是经由羰基。合适的基团的非限制性实例包括苯甲酰基和 1-萘甲酰基。

“烷氧基”是指烷基-O-基团，其中烷基的定义同上。合适的烷氧基的非限制性实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和正丁氧基。与母体部分的键合是经由醚氧。

“芳氧基”是指芳基-O-基团，其中芳基的定义同上。合适的芳氧基的非限制性实例包括苯氧基和萘氧基。与母体部分的键合是经由醚

氧。

“芳烷氧基”是指芳烷基-O-基团，其中芳烷基的定义同上。合适的芳烷氧基的非限制性实例包括苄氧基和1-或2-萘甲氧基。与母体部分的键合是经由醚氧。

“烷硫基”是指烷基-S-基团，其中烷基的定义同上。合适的烷硫基的非限制性实例包括甲硫基和乙硫基。与母体部分的键合是经由硫。

“芳硫基”是指芳基-S-基团，其中芳基的定义同上。合适的芳硫基的非限制性实例包括苯硫基和萘硫基。与母体部分的键合是经由硫。

“芳烷硫基”是指芳烷基-S-基团，其中芳烷基的定义同上。合适的芳烷硫基的非限制性实例是苄硫基。与母体部分的键合是经由硫。

“烷氧基羰基”是指烷基-O-CO-基团。合适的烷氧基羰基的非限制性实例包括甲氧基羰基和乙氧基羰基。与母体部分的键合是经由羰基。

“芳氧基羰基”是指芳基-O-C(O)-基团。合适的芳氧基羰基的非限制性实例包括苯氧基羰基和萘氧基羰基。与母体部分的键合是经由羰基。

“芳烷氧基羰基”是指芳烷基-O-C(O)-基团。合适的芳烷氧基羰基的非限制性实例是苄氧基羰基。与母体部分的键合是经由羰基。

“烷基磺酰基”是指烷基-S(O<sub>2</sub>)-基团。优选的基团是其中烷基为低级烷基的那些。与母体部分的键合是经由磺酰基。

“芳基磺酰基”是指芳基-S(O<sub>2</sub>)-基团。与母体部分的键合是经由磺酰基。

术语“取代的”是表示在指定原子上的一個或多个氢被选定的指定基团代替，条件是不能超过在现有情况下指定原子的正常化学价，并且取代带来稳定的化合物。取代基和/或变量的组合只有在这样的组合带来稳定化合物的情况下才是允许的。“稳定化合物”或“稳定结构”是指足以稳固，能从反应混合物中以可用纯度分离出来和配制成有效治疗剂的化合物。

术语“任选被取代的”指用特定的基团、基或部分任选进行的取代。

用于化合物的术语“分离的”或“以分离的形式”是指在由合成过程或天然来源或其组合中分离出来以后所述化合物的物理状态。用于化合物的术语“纯化的”或“以纯化的形式”是指在由纯化过程或本文所述过程或本领域技术人员众所周知的过程中获得后，所述化合物的物理状态，其纯度足以通过本文描述或本领域技术人员众所周知的标准分析技术进行特征确定。

还应当指出，在本申请正文、反应方案、实施例和表中，假定具有未满足化学价的任何杂原子具有氢原子来满足其化学价。

当化合物中的官能团称为“保护的”时，这是指该基团呈被修饰的形式，这样在该化合物进行反应时可防止在被保护的位点发生不希望的副反应。合适的保护基是本领域技术人员所熟知的，并且记载于标准教科书例如 T. W. Greene 等人, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York 中。

当任何变量(例如芳基、杂环、 $R^2$ 等)在任何组分或式 I 中出现一次以上时，其在每次出现时的定义相对于其它每次出现时的定义是独立的。

本文所用术语“组合物”是指这样的产品，其包含指定量的指定组分，以及由指定量的指定组分的组合直接或间接得到的任何产品。

本发明还包括本发明化合物的前药和溶剂化物。本文所用术语“前药”是指这样的化合物，它是药物前体，在对个体给药后，它通过代谢或化学过程发生化学转化，生成式 I 化合物或其盐和/或溶剂化物。前药的讨论记载于 T. Higuchi 和 V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A. C. S. Symposium Series, 和 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 二者均引入本文以供参考。

“溶剂化物”是指本发明化合物与一个或多个溶剂分子的物理结合体。该物理结合体涉及不同程度的离子和共价键，包括氢键。在一些情况下，能够将溶剂分离出去，例如当一个或多个溶剂分子掺入到结晶固体的晶格中时。“溶剂化物”包括溶液相和可分离的溶剂化物。合适的溶剂化物的非限制性实例包括乙醇化物、甲醇化物等。“水合物”是指其中溶剂分子为  $H_2O$  的溶剂化物。

“有效量”或“治疗有效量”是指能有效抑制 CDK, 并由此产生所需治疗、改善、抑制或预防作用的本发明化合物或组合物的量。

式 I 化合物可形成也在本发明范围内的盐。本文提到的式 I 化合物, 除非另外说明, 应理解为包括其盐。本文所用术语“盐”是指与无机和/或有机酸形成的酸式盐, 及与无机和/或有机碱形成的碱式盐。此外, 如果式 I 化合物既含有碱性部分, 例如但不限于吡啶或咪唑, 又含有酸性部分, 例如但不限于羧酸, 则可以形成两性离子(“内盐”), 并且包括在本文所用的术语“盐”范围内。可药用的(即, 无毒和生理上可接受的)盐是优选的盐, 但其它盐也可使用。式 I 化合物的盐可以通过例如将式 I 化合物与一定量例如等当量的酸或碱在介质例如盐于其中沉淀的介质中反应得到, 或在水介质中反应, 然后冷冻干燥得到。

酸加成盐的实例包括乙酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、磷酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐等。另外, 一般认为适合用于由碱性药用化合物形成可药用盐的酸在例如 P. Stahl 等人, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich:Wiley-VCH; S. Berge 等人, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson 等人, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; 以及 The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D. C. on their website) 中有讨论。这些内容在这里引用作为参考。

碱式盐的实例包括铵盐, 碱金属盐例如钠、锂和钾盐, 碱土金属盐例如钙和镁盐, 与有机碱(例如有机胺)如、二环己基胺、叔丁胺形成的盐, 以及与氨基酸例如精氨酸、赖氨酸等形成的盐。含氮的碱性基团可以用例如低级烷基卤化物(例如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物)、硫酸二烷基酯(例如硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯和二戊酯)、长链卤化物(例如癸基、十二烷基、十四烷基和

十八烷基氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(例如苄基和苯乙基溴化物)等试剂及其它化合物季铵化。

所有这些酸式盐和碱式盐都打算作为本发明范围内的可药用盐,而且就本发明的目的而言,所有的酸式和碱式盐都被认为与游离形式的相应化合物等效。

式 I 化合物及其盐、溶剂化物和前药可以以其互变异构形式(例如作为酰胺或亚氨基醚)存在,所有这些互变异构形式都打算作为本发明的一部分。

本发明化合物(包括该化合物的盐、溶剂化物和前药及该前药的盐和溶剂化物)的所有立体异构体(例如,几何异构体、旋光异构体等),例如由于各取代基上的不对称碳原子而可能存在的异构体,包括对映体形式(即使没有不对称碳原子也可以存在)、旋转异构形式、阻转异构体和非对映异构形式,就象位置异构体(例如 4-吡啶基和 3-吡啶基)一样,都被考虑在本发明的范围之内。本发明化合物的各立体异构体可以是例如基本上不含其它异构体,或者可以是混合成例如外消旋体,或与所有其它的或其它选择出的立体异构体混合。本发明化合物的手性中心可以具有 IUPAC 1974 Recommendations 年所定义的 S 或 R 构型。术语“盐”、“溶剂化物”、“前药”等的使用同样适用于本发明化合物的对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、外消旋体或前药的盐、溶剂化物和前药。

本文所用术语“核苷和核苷酸类逆转录酶抑制剂”(“NRTI”)是指具有抑制 HIV-1 逆转录酶活性的核苷和核苷酸及其类似物,这种逆转录酶催化病毒基因 HIV-1 RNA 向原病毒 HIV-1 DNA 的转化。

典型的适宜的 NRTI 包括可以从 Glaxo-Wellcome Inc. Research Triangle NC27709 商购的商品名为 RETROVIR 的齐多夫定(AZT);可以从 Bristol-Myers Squibb Co. Princeton, NJ08543 商购的商品名为 VIDEX 的去羟肌苷(ddI);可以从 Roche Pharmaceuticals Nutely, NJ07110 商购的商品名为 HIVID 的扎西他宾(ddC);可以从 Bristol-Myers Squibb Co. Princeton, NJ08543 商购的商品名为 ZERIT 的司他夫定(d4T);可以从 Glaxo-Wellcome Inc. Research Triangle, NC27709 商购的商品名为 EPIVIR 的拉米夫定(3TC);公开于 W096/30025 并且可以从 Glaxo-Wellcome Research Triangle,

NC27709 商购的商品名为 ZIAGEN 的阿巴卡韦 (1592U89); 可以从 Gilead Sciences Foster City, CA94404 商购的商品名为 PREVON 的阿德福韦二匹伏酯 [双 (POM)-PMEA]; Bristol-Myers Squibb Co. Princeton, NJ08543 开发的并且公开于 EP-0358154 和 EP-0736533 中的核苷逆转录酶抑制剂洛布卡韦 (BMS-180194); 由 Biochem Pharma, Laval, Quebec H7V, 4A7, 加拿大开发的逆转录酶抑制剂 BCH-10652 (BCH-10618 和 BCH-10619 的外消旋体混合物形式); Emory University 许可的 Emory Univ. 的美国专利 5,814,639 并且由 Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC27707 开发的恩曲他滨 [(-)FTC]; 由 Yale University 许可给 Vion Pharmaceuticals, New Haven CT06511 的  $\beta$ -L-FD4 (也称为  $\beta$ -L-D4C, 并命名为  $\beta$ -L-2',3'-二脱氧-5-氟-cytidine); 公开于 EP 0656778 中并且由 Emory University 和 University of Georgia 许可给 Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC27707 的 DAPD, 为一种嘌呤核苷, (-)- $\beta$ -D-2,6-二氨基-嘌呤二氧戊环; 和 NIH 研制的并且由 U.S. Bioscience Inc., West Conshohocken, PA19428 开发的酸稳定性嘌呤基逆转录酶抑制剂洛德腺苷 (FddA), 9-(2,3-二脱氧-2-氟-b-D-苏-呋喃戊糖基)腺嘌呤。

本文所用术语“非核苷类逆转录酶抑制剂”(“NNRTI”)是指具有 HIV-1 逆转录酶抑制活性的非核苷类化合物。

典型的合适的 NNRTI 包括可以从 Boehringer Ingelheim 商购的商品名为 VIRAMUNE 的萘韦拉平 (BI-RG-587), 生产商为 Roxane Laboratories, Columbus, OH 43216; 可以从 Pharmacia & Upjohn Co., Bridgewater NJ 08807 商购的商品名为 RESCRIPTOR 的地位韦啉 (BHAP, U-90152); 公开于 W094/03440 并且可以从 DuPont Pharmaceutical Co., Wilmington, DE19880-0723 商购的商品名为 SUSTIVA 的依法韦仑 (DMP-266), 这是一种苯并咪唑-2-酮; 由 Pharmacia 和 Upjohn, Bridgewater NJ 08807 开发的氟吡啉-硫-嘧啉 PNU-142721; AG-1549 (以前为 Shionogi# S-1153); 公开于 WO 96/10019 并由 Agouron Pharmaceuticals, Inc., LaJolla CA92037-1020 临床开发的 5-(3,5-二氟苯基)-硫-4-异丙基-1-(4-吡啶基)甲基-1H-咪唑-2-基甲基碳酸酯; 由 Mitsubishi Chemical Co. 发现并由 Triangle

Pharmaceuticals, Durham, NC27707 开发的 MKC-442 (1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4-(1H,3H)-嘧啶二酮); 和 NIH 在美国专利 5489,697 中公开的香豆素衍生物, 已经许可于 Med Chem Research 的 (+)-calanolide A (NSC-675451) 和 B, 该公司与 Vita-Invest 共同开发 (+)-calanolide A 作为口服产品。

本文所用术语“蛋白酶抑制剂”(“PI”)是指 HIV-1 蛋白酶的抑制剂, 该酶是病毒多蛋白前体(例如病毒 GAG 和 GAG Pol 多蛋白)的水解蛋白裂解为见于感染 HIV-1 中的单功能的蛋白质所必须的酶。HIV 蛋白酶抑制剂包括具有类肽结构, 高分子量(7600 道尔顿)和基本上具有肽特性的化合物, 如 CRIXIVAN (可以从 Merck 商购)和非肽类蛋白酶抑制剂, 如 VIRACEPT(可以从 Agouron 商购)。

典型的适宜的 PI 包括沙奎那韦 (Ro31-8959), 为从 Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ07110-1199 商购得到商品名为 INVIRASE 的硬胶囊和商品名为 FORTOUASE 的软胶囊; 可以从 Abbott Laboratories, Abbott Park, IL60064 商购得到的商品名为 NORVIR 的利托那韦 (ABT-538); 可以从 Merck&Co., Inc., West Point, PA19486-0004 商购得到的商品名为 CRIXIVAN 的茚地那韦 (MK-639); 可以从 Agouron Pharmaceuticals, Inc., Lajolla CA92037-1020 商购得到的商品名为 VIRACEPT 的奈非那韦 (AG-1343); 由 Vertex Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA 02139-4211 开发并且可以从 Glaxo-Wellcome Research Triangle, NC 发展为自己的项目后商购得到的商品名为 AGENRASE 的非肽类蛋白酶抑制剂氨普奈韦 (141W94); 可以从 Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ08543 商购得到的拉西那韦 (BMS-234475) (最初由 Novartis, Basel, Switzerland (CGP-61755) 发现); DMP-450, 由 Dupont 发现并由 Triangle Pharmaceuticals 开发的一种环脲; BMS-2322623, 由 Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ08543 开发的一种氮杂肽, 是第二代 HIV-1 PI; 由 Abbott, Abbott Park, IL60064 开发的 ABT-378; 以及由 Shionogi (Shionogi#S-1153) 发现的并由 Agouron Pharmaceuticals, Inc., Lajolla CA92037-1020 开发的作为口服活性咪唑氨基甲酸酯的 AG-1549。

其它抗病毒剂包括羧基脲、利巴韦林、IL-2、IL-12、喷他夫西和

Yissum Project No. 11607. 羧基脲(Droxia)是一种核糖核苷三磷酸还原酶抑制剂,该酶可以激活 T-细胞,并在 NCI 中被发现并由 Bristol-Myers Squibb 开发;临床前研究显示对去羧肌苷具有协同作用并与司他夫定进行了研究。IL-2 公开于 Ajinomoto 的 EP-0142268, Takeda 的 EP-0176299, 和 Chiron 的美国专利 RE 33653, 4530787, 4569790, 4604377, 4748234, 4752585, 和 4949314 中,并可以从 Chiron Corp., Emeryville, CA94608-2997 以商品名为 PROLEUKIN(aldesleukin)商购的用于静脉输注或肌肉注射的需要用水重配和稀释的冻干粉;剂量为约 1-约 20 百万 IU/天,优选肌肉注射;剂量为约 15 百万 IU/天,更优选肌肉注射。IL-12 公开于 WO 96/25171 并可以从 Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ07110-1199 和 American Home Products, Madison, NJ07940 商购得到;剂量约 0.5 微克/kg 体重/天至约 10 微克/kg 体重/天,优选肌肉注射。喷他夫西(DP-178, T-20)为具有 36 个氨基酸的合成多肽,公开于由 Duke University 转让于 Trimeris 的美国专利 5,464,933,并且由 Trimeris 与 Duke University 合作开发喷他夫西;喷他夫西通过抑制 HIV-1 的融合体作用于靶膜。喷他夫西(3-100 mg/天)可以连续肌肉输注或与依法韦仑和 2 种 PI 一起注射给抗三联治疗的 HIV-1 阳性患者;优选 100 mg/天。Yissum Project No.11607,其是一种基于 HIV-1 Vif 蛋白的合成蛋白,正由 Yissum Research Development Co., Jerusalem 91042, Israel 进行临床前开发。利巴韦林,即 1-β-D-呋喃核糖基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺,可以从 ICN Pharmaceuticals Inc., Costa Mesa, CA 商购得到;其生产和制剂见美国专利 4,211,771 的描述。

本文所用术语“抗-HIV-1 治疗药物”是指单独或作为多药联合治疗药物,特别是 HAART 三联和四联联合治疗药的一部分用于治疗人 HIV-1 感染的任何抗 HIV-1 药物。典型适宜的已知抗-HIV-1 治疗药物包括但不限于多药联合治疗药物,例如(i)选自两种 NRTI、一种 PI、另一种 PI、和一种 NNRTI 的至少三种抗-HIV-1 药物;和(ii)至少两种选自 NNRTI 和 PI 的抗-HIV-1 药物。典型适宜的 HAART-多药联合治疗药物包括:

(a) 三联治疗药物如两种 NRTI 和一种 PI;或(b)两种 NRTI 和一种

NNRTI; 和 (c) 四联治疗药物如两种 NRTI, 一种 PI 和第二种 PI 或一种 NNRTI. 对于初次用药的患者, 优选三联治疗药物开始抗-HIV-1 的治疗; 优选两种 NRTI 和一种 PI 除非其对 PI 不能耐受. 药物的配合性是必须的. 应该每 3-6 个月检测 CD4<sup>+</sup> 和 HIV-1-RNA 血浆水平. 如果病毒负荷高, 可以加入第四种药物, 如一种 PI 或一种 NNRTI. 见下表其中进一步描述了典型的治疗药物:

#### 抗-HIV-1 多药联合治疗药物

##### A. 三联治疗药物

1. 两种 NRTI<sup>1</sup>+一种 PI<sup>2</sup>
2. 两种 NRTI<sup>1</sup> + 一种 NNRTI<sup>3</sup>

##### B. 四联治疗药物<sup>4</sup>

两种 NRTI<sup>1</sup> + 一种 PI + 第二种 PI 或一种 NNRTI

##### C. 可替换物<sup>5</sup>

两种 NRTI<sup>1</sup>

一种 NRTI<sup>5</sup> + 一种 PI<sup>2</sup>

两种 PI<sup>6</sup> + 一种 NRTI<sup>7</sup> 或 NNRTI<sup>3</sup>

一种 PI<sup>2</sup> + 一种 NRTI<sup>7</sup> + 一种 NNRTI<sup>3</sup>

##### 上表脚注

1. 下列药物之一: 齐多夫定+拉米夫定; 齐多夫定+去羟肌苷; 司他夫定+拉米夫定; 司他夫定+去羟肌苷; 齐多夫定 + 扎西他滨

2. 茚地那韦、奈非那韦、利托那韦或沙奎那韦软凝胶胶囊。

3. 奈韦拉平或地拉韦定。

4. 见 A-M Vandamme 等: Antiviral Chemistry&Chemotherapy 9:187 P193-197 和图 1+2。

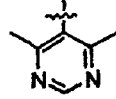
5. 可替换的方案是用于由于配合性问题或毒性而不能接受推荐方案的患者, 和对于推荐方案失败或复发的患者. 两种核苷联合会使很多患者产生 HIV-耐药性和临床失败。

6. 大多数数据来自沙奎那韦和利托那韦 (各服 400mg, 每日两次)

7. 齐多夫定, 司他夫定或去羟肌苷。

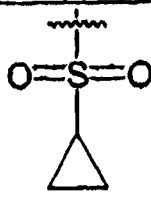
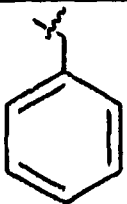
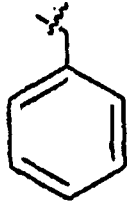
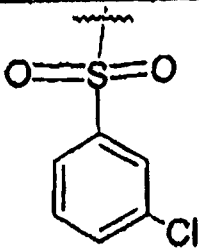
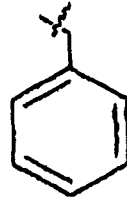
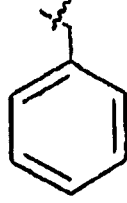
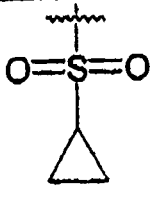
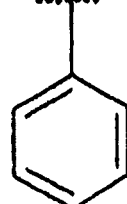
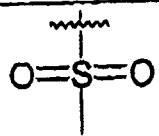
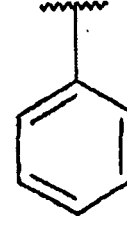
本发明化合物的具体实例包括但不限于定义如下的式 I 化合物:

其中 n 是 0, t 是 2, s 是 1, R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup> 和 R<sup>7</sup> 是氢, R<sup>4</sup> 和 R<sup>6</sup> 是甲基, R<sup>1</sup> 是



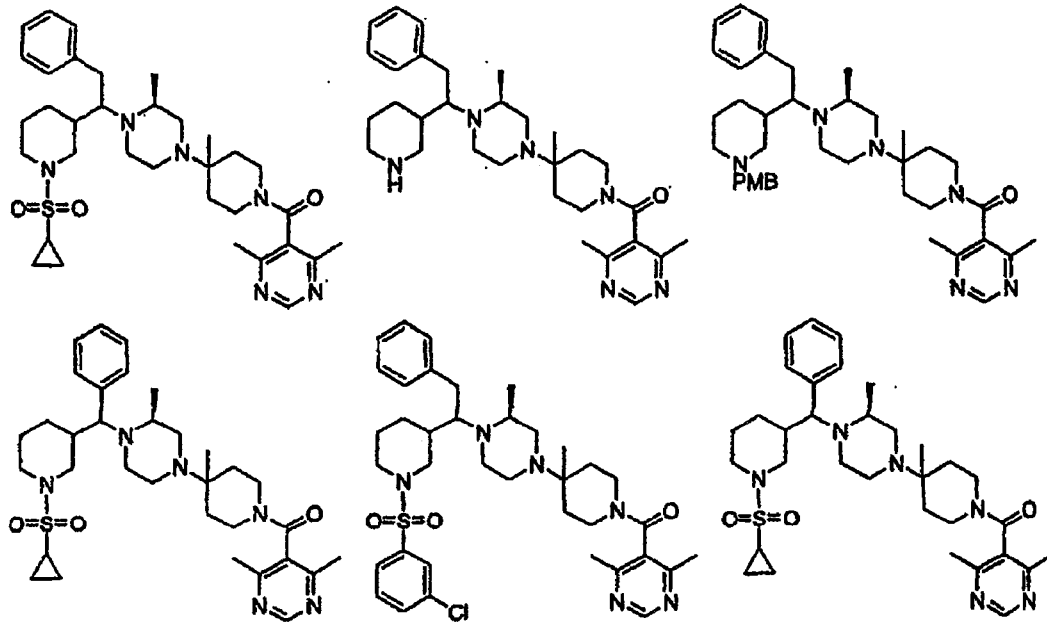
**X 是 CH, Z 是 N, 且 R<sup>1</sup> 和 R<sup>3</sup> 入表 1 中所定义:**

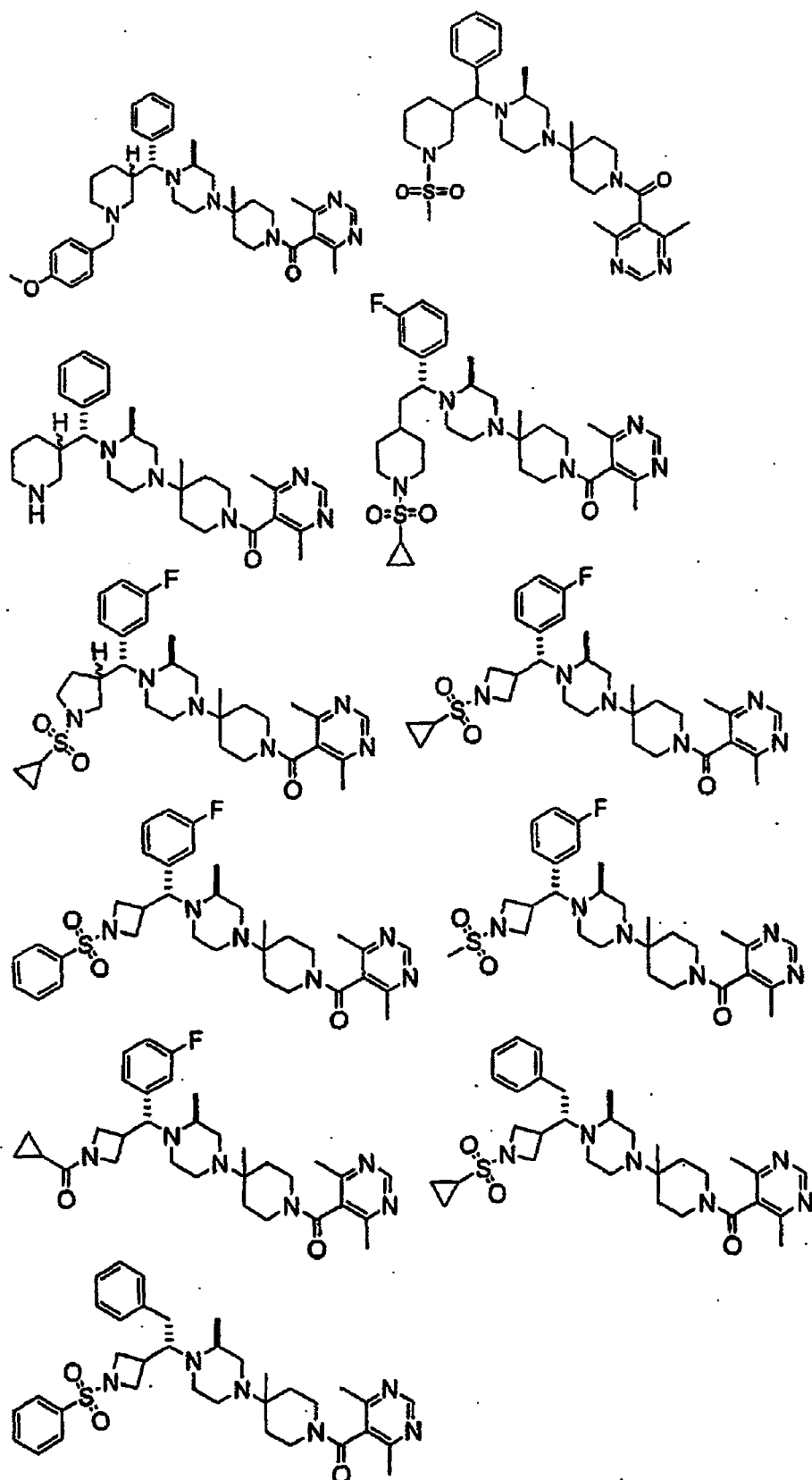
表1

实施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
A		
B	PMB	
C		
D	H	
E		
G		

得自上表 1 中的示例性化合物如下表 1A 所示:

表 1A





为了由本发明化合物制备药物组合物，惰性可药用载体可以为固体或液体。固体形式的制剂包括粉剂、片剂、可分散性颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。粉剂和片剂可以含约 5 - 约 95% 的活性成分。合

适的固体载体是本领域已知的，例如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖或乳糖。片剂、粉剂、扁囊剂和胶囊剂均可用作适合口服的固体剂型。可药用载体以及制备各种不同组合物方法的实例可见于 A. Gennaro 编辑的 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

液体形式制剂包括溶液、悬浮液和乳液。可提及的实例有适合胃肠外注射用的水或水-丙二醇溶液，或者对于口服溶液、悬浮液和乳液可以加入甜味剂和遮光剂。液体形式制剂还包括鼻内给药溶液。

适合吸入给药的气雾剂可以包含溶液和粉末形式的固体，它们可与可药用载体如惰性压缩气体例如氮气混合。

同样还包括临用前转化为供口服或胃肠外给药用液体形式制剂的固体制剂。这种液体形式包括溶液、悬浮液和乳液。

本发明化合物也可以透皮给药。透皮组合物可以为霜剂、洗剂、气雾剂和/或乳剂形式，并且它们可以包括在本领域惯常用于此目的的基质型或储库型透皮贴剂内。

本发明化合物还可以皮下给药。

优选本发明化合物通过口服给药。

优选所述药物制剂为单位剂型。在此类剂型中，所述制剂可细分为含有适当量式 I 化合物的单位剂量。

根据具体应用，单位剂量制剂中的活性化合物的量可以在大约 10 mg - 约 500 mg 之间变化和调整，优选大约 25 mg - 大约 300 mg，更优选大约 50 mg - 大约 250 mg，并且最优选大约 55 mg - 大约 200 mg。

本发明化合物的实际使用剂量可能会随患者的需要和受治疗疾病的严重程度而变化。本领域技术人员可以确定特定情况下的适宜剂量。为了方便起见，可以将总日剂量细分，并根据需要全天分数次给药。

本发明化合物和/或其可药用盐的给药量与给药频率由临床主治医师根据下列因素加以判断调整：如患者的年龄、身体状况和身高体重以及所治疗疾病的严重程度。口服给药的典型推荐日剂量为大约 100mg/天 - 大约 300 mg/天，优选 150mg/天 - 250mg/天，更优选大约 200mg/天，并且分成 2 - 4 个分剂量服用。

与本发明化合物联用的 NRTI、NNRTI、PI 和其它药物的剂量与剂

量方案由临床主治医师根据包装内附说明书中的批准剂量与剂量方案或如治疗方案所述，并考虑患者的年龄、性别和身体状况以及所治疗疾病的严重程度而定。

在优选的实施方案中，本发明化合物可用于治疗人类免疫缺陷病毒感染，治疗是通过需要对这种治疗的患者施用治疗有效量的一种或多种式 I 化合物，优选与一种或多种可药用载体联合施用来进行的。一种或多种，优选 1-4 种用于抗-HIV-1 治疗的抗病毒剂可以与本发明化合物联合使用。抗病毒剂可以与一种或多种本发明化合物在同一剂型这联用，或者一种或多种本发明化合物与抗病毒剂可以作为单独剂型同时或顺序施用。

可以与本发明化合物联合使用的抗病毒剂包括核苷类和核苷酸类逆转录酶抑制剂、非核苷类逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂和其它下面列出的未在这些分类内的抗病毒药物。抗病毒剂的具体实例包括但不限于齐多夫定、拉米夫定、扎西他滨、去羟肌苷、司他夫定、阿巴卡韦、阿德福韦二匹伏酯、洛布卡韦、BCH-10652、恩曲他滨、 $\beta$ -L-FD4、DAPD、洛德腺苷、奈韦拉平、地位那韦、依法韦仑、PNU-142721、AG-1549、MKC-442、(+)-calanolide A 和 B、沙奎那韦、茚地那韦、利托那韦、奈非那韦、拉西那韦、DMP-450、BMS-2322623、ABT-378、氨普奈韦、羧基脲、利巴韦林、IL-2、IL-12、喷他夫西、Yissum No. 11607 和 AG-1549。特别是，称为 HAART 的组合可以与本发明化合物联合使用。

当使用一种以上的活性剂进行联合治疗，并且活性剂在单独的制剂中时，活性剂可以单独施用或者一起施用。此外，一种活性剂可以在施用另一种活性剂之前、同时或之后施用。

本发明的另一个方面提供了治疗实体器官移植排斥、移植物抗宿主病、关节炎、类风湿性关节炎、炎性肠病、特应性皮炎、牛皮癣、哮喘、变态反应或多发性硬化的方法，包括给需要这种治疗的患者施用治疗有效量的一种或多种式 I 化合物，优选与一种或多种可药用载体联合施用。在另一个实施方案中，治疗实体器官移植排斥、移植物抗宿主病、类风湿性关节炎、炎性肠病或多发性硬化的方法还包括联合给药用于治疗所述疾病的一种或多种其它治疗剂与一种或多种式 I 化合物。

可以与本发明化合物联合施用的已知用于治疗类风湿性关节炎、移植和移植物抗宿主病、炎性肠病和多发性硬化的治疗剂如下：实体器官移植排斥和移植物抗宿主病：免疫抑制剂例如环孢菌素和白介素-10 (IL-10)、他克莫司、抗淋巴细胞球蛋白、OKT-3 抗体和甾族化合物；炎性肠病：IL-10 (参见 US 5, 368, 854)、甾族化合物和柳氮磺吡啶；类风湿性关节炎：甲氨喋呤、硫唑嘌呤、环磷酰胺、甾族化合物和麦考酚酸吗乙酯；多发性硬化：干扰素- $\beta$ 、干扰素- $\alpha$ 、和甾族化合物。

本发明的另一个方面涉及药盒，所述药盒在单独的容器中包含用于联合治疗人类免疫缺陷病毒的单独包装的药物组合物。在一个容器中，药物组合物包含一种或多种式 I 化合物与一种或多种可药用载体，在另一个单独的容器中，一种或多种药物组合物包含有效量的一种或多种可用于治疗人类免疫缺陷病毒的抗病毒剂或其它治疗剂和一种或多种可药用载体。

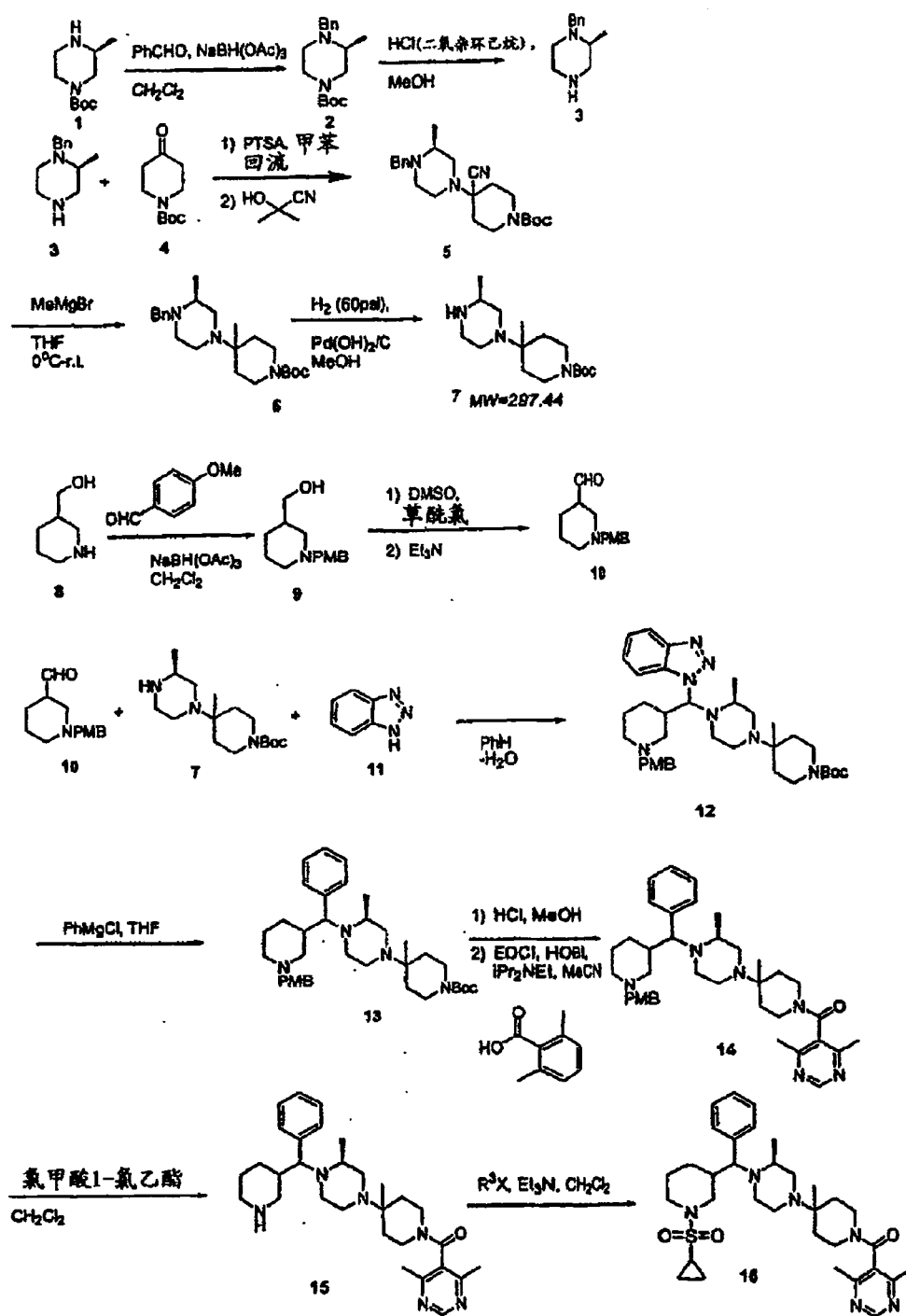
本发明 HIV-1 疗法的目的是降低 HIV-1-RNA 病毒负荷量低于检测限。本发明上下文中的“HIV-1-RNA 的检测限”是指按照定量、多循环逆转录酶 PCR 方法测得的每 ml 患者血浆中含有低于约 200 至低于约 50 拷贝数 HIV-1-RNA。在本发明中，HIV-1-RNA 优选按照 Amplicor-1 Monitor 1.5 (得自 Roche Diagnostics) 或 Nuclisens HIV-1 QT-1 的方法学测定。

通过下列制备实施例来举例说明本发明化合物的合成，这不应当理解为对本发明范围的限制。在本发明范围内的其它机理途径和类似结构对于本领域技术人员来说是显而易见的。

下列术语可由括号中的缩写表示：

- 对甲氧基苄基 (PMB)；
- 二氯乙烷 (EDCL)；
- 对甲苯磺酸 (PTSA)；
- 薄层色谱 (TLC)；
- 乙酸乙酯 (AcOEt 或 EtOAc)；
- 三乙酰氧基硼氢化钠 ( $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ )；
- 碳酸二叔丁酯 ( $\text{BOC}_2\text{O}$ )；
- N,N'-二异丙基乙胺 ( $\text{iPr}_2\text{NEt}$ )；

三乙胺 (Et<sub>3</sub>N 或 TEA);  
丁氧基羰基 (t-Boc 或 Boc);  
四氢呋喃 (THF);  
核磁共振光谱 (<sup>1</sup>H NMR);  
液相色谱质谱 (LCMS);  
高分辨率质谱 (HRMS);  
己烷 (hex);  
毫升 (mL);  
毫摩尔 (mmol);  
微升 (μl);  
克 (g);  
毫克 (mg);  
室温约 25°C (rt).



### 步骤 1

向胺 1 (9.50g, 47.4mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) 内的溶液中加入苯甲醛 (6.04g, 56.9mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (12.1g, 56.9mmol)。将该混合物在室温搅拌 16 小时。将所得混合物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释, 加入 1 N NaOH (水溶液), 将所得混合物在室温搅拌 30 分钟。然后用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ×) 萃取水层。将合并的有机层用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 并浓缩, 获得了 13.8 g 2, 为黄色油状物。

### 步骤 2

向 2 (13.8g) 在 MeOH (120 mL) 内的溶液中加入 4 N HCl (二氧杂环己烷溶液) (40 mL)。将该溶液在室温搅拌 4 小时。将该溶液浓缩, 把粗产物在 1N HCl 与 Et<sub>2</sub>O 之间分配。用 Et<sub>2</sub>O (2×) 萃取水层, 弃去有机层。用 3 N NaOH 将水层调节至 pH 10。然后用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×) 萃取水层。将合并的有机层用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 并浓缩, 获得了 8.75 g 3, 为澄清液体 (产率为 96%)。

### 步骤 3

向胺 3 (8.75 g, 46mmol) 在甲苯 (100mL) 内的溶液中加入 Boc-哌啶酮 4 (9.2g, 46mmol) 和对甲苯磺酸 (44mg, 0.23mmol)。用所附加的迪安斯榻克分水水器将该溶液加热至回流。将该溶液在回流状态下搅拌 6 小时。将该溶液浓缩至初始体积的大约 1/2。加入丙酮氰醇 (4.5g, 52.9mmol), 将该溶液加热回流 1 小时。然后将该溶液冷却至 0℃。向该溶液中加入 THF (125 mL), 然后缓慢地加入甲基氯化镁 (3M 在 Et<sub>2</sub>O 中的溶液) (77mL, 230mmol)。将所得溶液在 0℃ 搅拌 1 小时, 然后继续在室温搅拌 16 小时。将该混合物倒入冰与 25% 柠檬酸钠溶液的混合物内, 在室温搅拌 30 分钟。用 EtOAc (3×) 萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 并浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物 (2:1 己烷:EtOAc), 获得了 6 (15.1 g), 为澄清的油状物 (产率为 85%)。

### 步骤 4

在耐亚容器中, 向胺 6 (6.8g, 17.5mmol) 在 MeOH (100mL) 内的氢脱气溶液中加入以碳为载体的氢氧化钯 (20% 重量分 Pd) (1.22g, 0.90mmol)。将该容器密封, 用氮气吹扫, 用氢气加压至 60 psi, 在室温搅拌 3.5 天。用氮气吹扫该溶液, 经由硅藻土过滤, 浓缩, 获得了 7 (5.2 g), 为灰白色固体 (产率为 100%)。

### 步骤 5

向氨基醇 8 (10 g, 87mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 mL) 内的溶液中加入对茴香醛 (14.2 g, 104mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (22g, 104mmol), 将该混合物在室温搅拌 16 小时。将该混合物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释。将有机层用 1 N NaOH (2×) 洗涤。然后将有机层用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 并浓缩。把粗产物在 3N HCl 与 Et<sub>2</sub>O 之间分配。用 Et<sub>2</sub>O (2×) 萃取水层, 弃去

有机层。用 3 N NaOH 将水层调节至 pH 10。然后用 EtOAc (4 ×) 萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 并浓缩, 获得了 9 (18.5 g)。

#### 步骤 6

在 -78 °C 向 DMSO (7.98g, 102mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200mL) 内的溶液中加入草酰氯 (13.0 g, 102mmol)。将所得溶液在 -78 °C 搅拌 30 分钟。然后将在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) 中的醇 9 (18.5 g, 78.7mmol) 加到该氧化剂的溶液中。将所得溶液在 -78 °C 搅拌 1 小时。向该溶液中加入三乙胺 (23.8g, 236mmol), 将所得溶液在 -78 °C 搅拌 30 分钟, 然后在室温搅拌 1 小时。将该溶液倒入 1 N NaOH 内, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ×) 萃取。将合并的有机层用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 并浓缩, 获得了 10 (18g), 为黄色油状物。

#### 步骤 7

向醛 9 (3.07g, 13.2mmol) 在苯 (100mL) 内的溶液中加入胺 7 (3.91 g, 13.2 mmol), 然后加入苯并三唑 11 (1.57g, 13.2mmol)。用所附加的迪安斯榻克分水器将该溶液加热回流 7 小时。将该溶液浓缩, 获得了 12 (8.3 g), 为棕色泡沫状物。

#### 步骤 8

向 12 (3.93g, 6.2mmol) 在 THF (100mL) 内的溶液中加入苯基氯化镁 (25mmol)。将该溶液在室温搅拌 6 小时。将该溶液倒入 25% 柠檬酸钠溶液中, 用 EtOAc (3 ×) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 并浓缩。通过制备 TLC 纯化粗产物, 获得了非对映体 1 700mg (TLC, 较高的) 和 800mg 非对映体 2 (TLC, 较低的 R<sub>f</sub>)。

#### 步骤 9

向 13 非对映体 1 (175 mg, 0.30mmol) 在 MeOH (10mL) 内的溶液中加入 4M HCl (二氧杂环己烷溶液)。在室温搅拌 3 小时。将该溶液浓缩, 把粗产物在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 与 NaHCO<sub>3</sub> 之前分配。将水层用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ×) 萃取。将合并的有机层用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 并浓缩。将胺溶解在 MeCN (2mL) 中。加入嘧啶酸 (69mg, 0.45 mmol)、EDCI (87mg, 0.45 mmol)、HOBt (61 mg, 0.045mmol) 和 iPr<sub>2</sub>NEt (194 mg, 1.50mmol)。将该溶液在室温搅拌 2 天。然后将该溶液浓缩。把粗产物在 EtOAc 与 1 M NaOH 之间分配。用 EtOAc (3 ×) 萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,

用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，过滤并浓缩。通过制备 TLC 纯化粗产物 (97:3 EtOAc:Et<sub>3</sub>N)，获得了 50 mg (产率为 27%) 黄色油状物。

#### 步骤 10

在 0℃，向 PMB 胺 14 (50 mg, 0.08mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) 内的溶液中加入氯甲酸 1-氯乙酯 (15 mg, 0.10mmol)。将该溶液在 0℃ 搅拌 1 小时。将该溶液浓缩，把产物在溶解在 MeOH (10 mL) 中。将该溶液加热回流 45 分钟。然后将该溶液浓缩。把粗产物在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  与  $\text{NaHCO}_3$  之间分配。用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×) 萃取水层。将合并的有机层用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，过滤并浓缩，获得了胺 15 (41 mg)，为黄色油状物。

#### 步骤 11

向胺 15 (40 mg) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) 内的溶液中加入 Et<sub>3</sub>N (12 mg, 0.12mmol) 和环丙基磺酰氯 (13 mg, 0.10mmol)。将该溶液在室温搅拌 16 小时。用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释。加入  $\text{NaHCO}_3$  (水溶液)。用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×) 萃取水层。将合并的有机层用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，过滤并浓缩。通过制备 TLC 纯化粗产物 (5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )，获得了磺酰胺 16 (15mg, 产率为 31%)，为黄色油状物。

其它本发明化合物 (例如在表 1 和表 1A 中列出的化合物) 也可以通过类似方法，使用不同适用的原料制得。

下列测定可用于确定本发明化合物的 CCR5 抑制和拮抗活性。

#### CCR5 膜结合测定试验

利用 CCR5 膜结合试验的高流通量筛选法确定 RANTES 结合的抑制剂。该测定使用由表达人 CCR5 趋化因子受体的 NIH 3T3 细胞制备的膜制品，它们具有与 RANTES (即受体的天然配体) 结合的能力。利用 96-孔平板格式，在有或无化合物存在下用 <sup>125</sup>I-RANTES 温育膜制品 1 小时。在 0.001 μg/ml - 1μg/ml 宽范围内连续稀释化合物，并且一式三份进行试验。反应混合物通过玻璃纤维滤器收获，并且充分洗涤。求出复制物总计数的平均值，数据以抑制 50% 总 <sup>125</sup>I-RANTES 结合所需浓度报道。在膜结合试验中具有强活性的化合物进一步用辅助的细胞基 HIV-1 进入和复制试验表征。

#### HIV-1 进入试验:

如 Connor 等, *Virology*, 206 (1995), p. 935-944 所述, 通过共转染编码 HIV-1 的 NL4-3 株 (其已经通过突变包膜基因和引入荧光素

酶报告质粒修饰)的质粒以及编码数个 HIV-1 包膜基因之一的质粒,产生复制缺损型 HIV-1 报告病毒颗粒。在用磷酸钙沉淀法共转染两种质粒后第 3 天收获病毒上清液,并测定功能性病毒滴定量。这些原种然后用于感染稳定表达 CD4 和趋化因子受体 CCR5 的 U87 细胞,这些细胞已经用或未用试验化合物预温育过。感染在 37℃ 下进行 2 小时,然后洗涤细胞,并将培养基更换成含化合物的新鲜培养基。温育细胞 3 天,裂解并测定荧光素酶活性。结果以抑制 50%对照培养基中荧光素酶活性所需浓度报道。

### HIV-1 复制试验

该试验使用原始外周血液单核细胞或稳定的 U87-CCR5 细胞系来测定抗-CCR5 化合物阻止初级 HIV-1 株感染的效果。纯化得自正常健康供体的原始淋巴细胞,感染前三天用 PHA 和 IL-2 体外刺激。利用 96-孔平板格式,37℃ 用药物预处理细胞 1 小时,随后用巨噬细胞嗜向性 HIV-1 (M-tropic HIV-1) 分离物感染。感染后,洗涤细胞除去残留的接种物,在化合物存在下培养 4 天。收集培养物上清液,通过测定病毒 p24 抗原浓度测量病毒复制情况。

### 钙流出试验

加入化合物或天然 CCR5 配体之前,在表达 HIV 辅助受体 CCR5 的细胞上负载钙敏感染料。具有激动剂特性的化合物将能在细胞中诱导钙流出信号,而 CCR5 拮抗剂则被认为是不能诱导它们本身发出信号但能阻断天然配体 RANTES 发出信号的化合物。

### GTP $\gamma$ S 结合试验(次级膜结合试验):

GTP $\gamma$ S 结合试验用来测量 CCR5 配体引起的受体活化。该试验测量合适配体引起受体活化而产生的  $^{35}$ S 标记-GTP 与 G-蛋白偶联受体的结合。在该试验中,CCR5 配体 RANTES 用 CCR5 表达细胞的膜制品温育,并且通过分析结合  $^{35}$ S 标记物测定与活化受体的结合。通过诱导受体活化,该试验能定量测定化合物是否显示出激动剂性质,或者通过以竞争或非竞争方式测量对 RANTES 结合的抑制,该试验能定量测定化合物是否显示出拮抗剂性质。

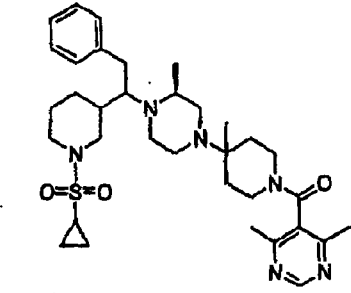
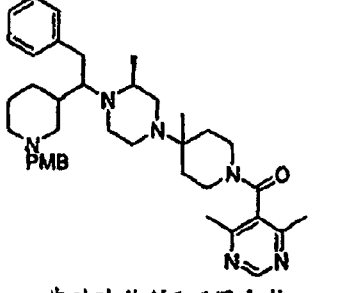
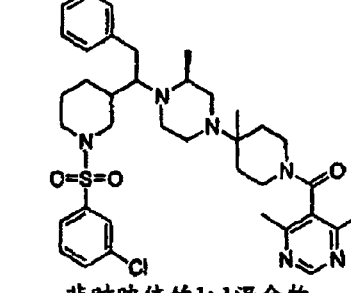
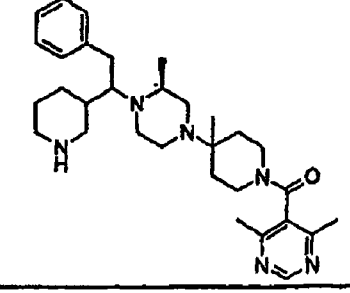
### 趋化试验:

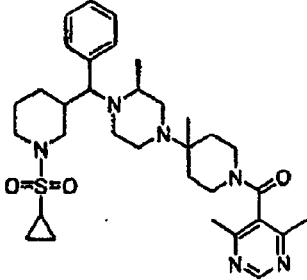
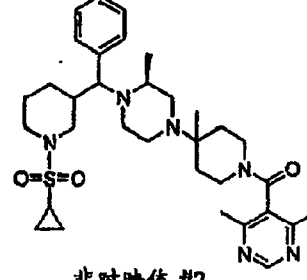
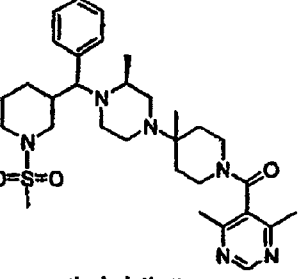
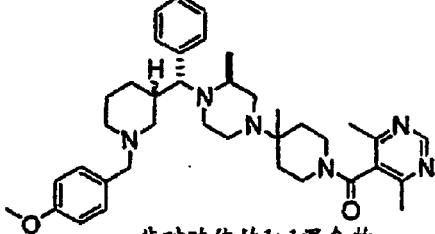
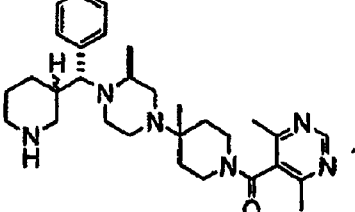
趋化试验是表征试验化合物的激动剂-拮抗剂性质的功能性试验。该试验测量表达人 CCR5 的非粘附鼠细胞系 (BaF-550) 应答试验化

合物或天然配体(即 RANTES, MIP-1 $\beta$ )穿膜移动的能力。细胞跨越透性膜向具有激动剂活性的化合物一侧移动。拮抗剂化合物不仅不能诱导趋化性,而且还会抑制细胞应答已知 CCR5 配体的移动。

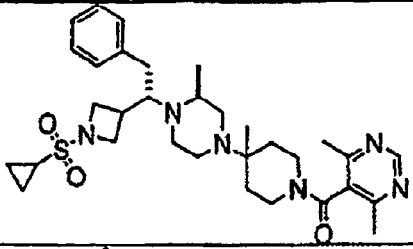
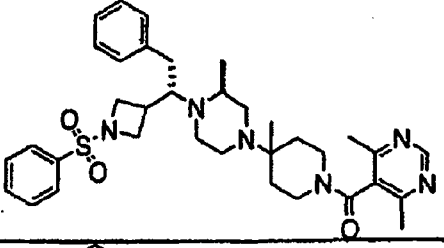
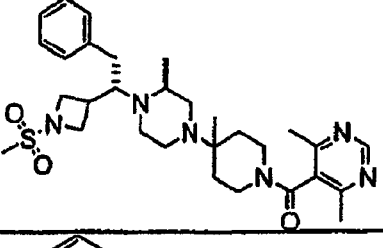
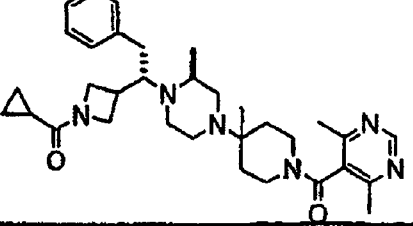
#### 荧光素酶复制试验:

编码其中 gp 120 V-3 环被 HIV-1 ADA、YU-2 或 HxB 的 Bgl II 片段(ADA-Luc-FL、YU-2-Luc-FL 和 HxB-Luc-FL)代替的 HIV-1 pNL-4-Luc 的全长基因组的质粒得自 Dr. Susan Pontow (Washington University, St. Louis MO)。能进行复制的荧光素酶报道病毒原种是通过使用 Superfect (Qiagen)或 Mirus 转染试剂将质粒转染到 293T 细胞内来产生的。转染后 48 小时收集病毒原种,确定在 U-87-CCR5 或 CXCR4 细胞上的荧光素酶产生的滴度。将 U87-CD4-CCR5 细胞 (10<sup>4</sup>孔)铺在 96 孔细胞培养平板中,并培养过夜。除去培养基,用 50  $\mu$ l 新鲜的培养基(DMEM, 10% FCS)和 50  $\mu$ l 在培养基中稀释的化合物替换。将细胞在 37 $^{\circ}$ C 用化合物培养 1 小时。除去所形成的上清液,用含有化合物的 20  $\mu$ l 培养基替换,用等体积的稀释或未稀释的病毒原种于 37 $^{\circ}$ C 感染 3-4 小时。将细胞用 DMEM 洗涤一次,加入含有化合物的 200  $\mu$ l 培养基。将培养物温育 3 天,将细胞在荧光素酶裂解缓冲液(Promega, Madison, WI)中裂解,转移到 Immulon 平板(Dynex Technologies, Chantilly VA)上。向裂解物中加入等体积的荧光素酶底物(Promega, Madison WI),立即在 Wallac Luminometer 中读取平板。使用 GraphPad PRISM 软件测定 50% 和 90% 抑制浓度。

实施例	结构	HIV 复制 (荧光素酶)IC <sub>50</sub> nM	HRMS 实测值 (MH <sup>+</sup> )
1	 <p>非对映体的1:1混合物</p>	2	623.3750
2	 <p>非对映体的1:1混合物</p>	25	639.4394
3	 <p>非对映体的1:1混合物</p>	2	693.3362
4		4	519.3818

5	<p>非对映体的1:1混合物</p>  <p>非对映体 #1</p>	15	631.3437
6	 <p>非对映体 #2</p>	0.7	631.3437
7	 <p>非对映体 #1</p>	0.5	605.3278
8	 <p>非对映体的1:1混合物</p>	1.6	625.4240
9	 <p>非对映体的1:1混合物</p>	11	505.3655

10	<p>Chemical structure 10: A complex molecule featuring a central piperazine ring substituted with a methyl group and a 4-fluorophenyl group. It is linked via a methylene bridge to a piperidine ring, which is further substituted with a methyl group and a sulfonamide group (-NH-SO<sub>2</sub>-). The sulfonamide group is connected to a cyclopropyl ring. Another piperazine ring is attached to the piperidine ring, which is substituted with a methyl group and a 4-fluorophenyl group. The second piperazine ring is linked to a pyrimidine ring substituted with a methyl group and a carbonyl group.</p>	3	641.3655
11	<p>Chemical structure 11: Similar to structure 10, but the sulfonamide group is attached to a cyclopropyl ring. The stereochemistry at the chiral center is indicated with a wedge bond for the hydrogen atom.</p> <p>非对映体的1:1混合物</p>	0.3	613.3333
12	<p>Chemical structure 12: Similar to structure 10, but the sulfonamide group is attached to a cyclopropyl ring. The stereochemistry at the chiral center is indicated with a dashed bond for the hydrogen atom.</p>	1	599.3207
13	<p>Chemical structure 13: Similar to structure 10, but the sulfonamide group is attached to a benzene ring.</p>	0.7	635.3191
14	<p>Chemical structure 14: Similar to structure 10, but the sulfonamide group is attached to a benzene ring. The stereochemistry at the chiral center is indicated with a dashed bond for the hydrogen atom.</p>	2	573.3026
15	<p>Chemical structure 15: Similar to structure 10, but the sulfonamide group is attached to a cyclopropyl ring. The stereochemistry at the chiral center is indicated with a dashed bond for the hydrogen atom.</p>	5	563.3515

16		4	595.3416
17		0.4	631.6452
18		17	569.3261
19		13	559.3769

虽然已经结合上面的具体实施方案描述了本发明，但是很多替代选择、改变和变型对于本领域技术人员来说是显而易见的。所有这样的替代选择、改变和变型都在本发明范围内。