



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102112447 B

(45) 授权公告日 2013. 06. 26

(21) 申请号 200980130457. 1

代理人 李丙林 张英

(22) 申请日 2009. 06. 04

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

61/130, 874 2008. 06. 04 US

C07D 213/81 (2006. 01)

A61K 31/44 (2006. 01)

A61K 31/4427 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 02. 01

A61P 31/12 (2006. 01)

A61P 31/18 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/CA2009/000787 2009. 06. 04

C07D 405/12 (2006. 01)

C07D 493/04 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

W02009/146555 EN 2009. 12. 10

(56) 对比文件

EP 1867636 A1, 2007. 12. 19, 说明书第 57 页
实施例化合物 78.

(73) 专利权人 阿姆布里利亚生物制药公司

W0 2005/103003 A2, 2005. 11. 03, 权利要求

地址 加拿大魁北克

1.

(72) 发明人 布兰特·斯特拉尼克斯

审查员 郝鹏

弗朗西斯·博利厄

让-埃曼努埃尔·布沙尔

居伊·米洛特 王志刚

里让·鲁埃尔

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

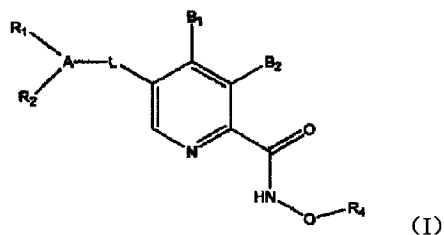
权利要求书5页 说明书79页 附图1页

(54) 发明名称

来自吡哆醇的 HIV 整合酶抑制剂

(57) 摘要

本发明涉及吡哆醇(维生素 B₆) 来源的式 (I) 化合物、其药用盐或溶剂化物, 以及包含该化合物的药物组合物, 其中 R₁、R₂、R₄、A、L、B₁和 B₂如说明书中所定义的。式 (I) 的化合物可抑制人免疫缺陷病毒 (HIV)- 整合酶, 并且可用于预防和治疗 HIV 感染和 AIDS。



1. 一种化合物,选自由下述组成的组:

N2,3-双(苄氧基)-N5-(4-氟苄基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺;

N5-(4-氟苄基)-N2,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺;

N5-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基甲基)-N2,3-双(苄氧基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺;

N5-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基甲基)-N2,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺;

N2,3-双(苄氧基)-4-(羟甲基)-N5-(4-甲氧基苄基)吡啶-2,5-二甲酰胺;

N2,3-二羟基-4-(羟甲基)-N5-(4-甲氧基苄基)吡啶-2,5-二甲酰胺;

N2,3-双(苄氧基)-N5-(3,5-二氟苄基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺;

N5-(3,5-二氟苄基)-N2,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺;

5-((4-氟苄胺基)甲基)-N,3-二羟基-4-(甲氧基甲基)吡啶酰胺;

5-((3,5-二氟苄胺基)甲基)-N,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶酰胺;

5-((苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基甲基胺基)甲基)-N,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶酰胺;

N5-(4-氟苄基)-N2,3-二羟基-4-(甲氧基甲基)-N5-甲基吡啶-2,5-二甲酰胺;

N2,3-双(苄氧基)-N5-(3-氯-4-氟苄基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺;

N5-(3-氯-4-氟苄基)-N2,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺;

N2,3-双(苄氧基)-N5-(3,4-二氯苄基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺;

N5-(3,4-二氯苄基)-N2,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺;

N,3-二羟基-4-(羟甲基)-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-吡啶酰胺;

5-(苄氧基甲基)-N,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶酰胺;

N-羟基-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-甲酰胺;

N5-(3,4-二氟苄基)-N2,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺;

5-[(4-氟-苄胺基)-甲基]-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺;

5-{[2-(4-氟-苄基)-乙胺基]-甲基}-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺;

5-(4-氟-苄甲酰基胺基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺;

(8-羟基氨基甲酰基-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-5-基)-氨基甲酸苄酯;

5-{[苄基-(4-氟-苄基)-胺基]-甲基}-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺;

5-(((2-苄氧基-乙基)-[2-(4-氟-苄基)-乙基]-胺基)-甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺;

5-[3-(4-氟-苄基)-脲基]-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺;

5-(4-氟-苄氧基甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺;

5-(3-氯-4-氟-苄氧基甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺;

5-((3-氯-4-氟苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧

酸甲酯；

5-(3-氯-4-氟-苄氧基甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺；

5-[2-(4-氟-苯基)-乙氧基甲基]-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺；

5-(2,4-二氟-苄氧基甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺；

5-(3,4-二氟-苄氧基甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺；

5-(4-氟-苄氧基甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺；

5-(4-氟-苯氧基甲基)-3-羟基-4-甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺；

5-(3-氯-4-氟-苯氧基甲基)-3-羟基-4-甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺；

5-(2,4-二氟-苄氧基甲基)-3-羟基-4-甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺；

5-(3,4-二氟-苄氧基甲基)-3-羟基-4-甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺；

5-(4-氟-苄氧基甲基)-3-羟基-4-甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺；

5-苄氧基甲基-3-羟基-4-甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺；

(S)-(-)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 2-羟基酰胺 5-[(1-苯基-乙基)-酰胺]；

3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 2-羟基酰胺 5-[(吡啶-2-基甲基)-酰胺]；

3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 5-苄基酰胺 2-羟基酰胺；

(S)-(-)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 2-羟基酰胺 5-[(2-羟基-1-苯基-乙基)-酰胺]；

吡啶-2,5-二羧酸 5-(4-氟-苄基酰胺) 2-羟基酰胺；

2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-5,8-二羧酸 5-{[1-(4-氟-苯基)-环丙基]-酰胺} 8-羟基酰胺；

3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 5-{[1-(4-氟-苯基)-环丙基]-酰胺} 2-羟基酰胺；

2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-5,8-二羧酸 5-(4-氟-苄基酰胺) 8-(甲氧基-酰胺)；

3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 5-(4-氟-苄基酰胺) 2-(甲氧基-酰胺)；

2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-5,8-二羧酸 5-环己基甲基-酰胺 8-羟基酰胺；

3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 5-环己基甲基-酰胺 2-羟基酰胺；

4-羟甲基-3-甲氧基-吡啶-2,5-二羧酸 5-(4-氟-苄基酰胺) 2-苄氧基酰胺；

4-羟甲基-3-甲氧基-吡啶-2,5-二羧酸 5-(4-氟-苄基酰胺) 2-羟基酰胺；

3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 5-(4-氟-苄基酰胺) 2-(羟基-甲基-酰胺)；

3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 5-二苄基酰胺 2-羟基酰胺；

5-{[1-(4-氟-苯基)-环丙基胺基]-甲基}-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺；

5-{[1-(4-氟-苯基)-环丙基胺基]-甲基}-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸羟基酰胺；

5-(4-氟-苄氧基甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸甲氧基-酰胺；

2, 2- 二甲基 -4H-[1, 3] 二噁烷并 [4, 5-c] 吡啶 -5, 8- 二羧酸 5-(4- 氟 -2- 甲基氨基甲酰基 - 苄基酰胺) 8- 羟基酰胺 ;

3- 羟基 -4- 羟甲基 - 吡啶 -2, 5- 二羧酸 2- 羟基酰胺 5-(4- 甲基 - 苄基酰胺) ;

3- 羟基 -4- 羟甲基 - 吡啶 -2, 5- 二羧酸 5- {[2-(4- 氟 - 苄基) - 乙基] - 酰胺} 2- 羟基酰胺 ;

3- 羟基 -4- 羟甲基 - 吡啶 -2, 5- 二羧酸 5-(2, 4- 二氟 - 苄基酰胺) 2- 羟基酰胺 ;

(外消旋) - {2-(4- 氯 - 苄基) - 1- [(4- 氟 - 苄基) - (5- 羟基 -6- 羟基氨基甲酰基 -4- 羟甲基 - 吡啶 -3- 基甲基) - 氨基甲酰基] - 乙基} - 氨基甲酸甲酯 ;

(外消旋) 5- {[(4- 氟 - 苄基) - (2- 苄基 - 环丙烷羰基) - 胺基] - 甲基} -3- 羟基 -4- 羟甲基 - 吡啶 -2- 羧酸羟基酰胺 ;

(4- 氟 - 苄基) - (5- 羟基 -6- 羟基氨基甲酰基 -4- 羟甲基 - 吡啶 -3- 基甲基) - 氨基甲酸甲酯 ;

(3- 氯 -4- 氟 - 苄基) - (5- 羟基 -6- 羟基氨基甲酰基 -4- 羟甲基 - 吡啶 -3- 基甲基) - 氨基甲酸苄酯 ;

5-[2-(4- 氟 - 苄基) - 乙基] -3- 羟基 -4- 羟甲基 - 吡啶 -2- 羧酸羟基酰胺 ;

3- 羟基 -4- 羟甲基 -5-(3- 苄基 - 丙基) - 吡啶 -2- 羧酸羟基酰胺 ;

5- 苯磺酰基甲基 -3- 羟基 -4- 羟甲基 - 吡啶 -2- 羧酸羟基酰胺 ;

5-(4- 氟 - 苄基甲磺酰基甲基) -2, 2- 二甲基 -4H-[1, 3] 二噁烷并 [4, 5-c] 吡啶 -8- 羧酸羟基酰胺 ;

5-(4- 氟 - 苄基甲磺酰基甲基) -3- 羟基 -4- 羟甲基 - 吡啶 -2- 羧酸羟基酰胺 ;

(4- 氟 - 苄基) - (5- 羟基 -6- 羟基氨基甲酰基 -4- 甲基 - 吡啶 -3- 基甲基) - 氨基甲酸苄酯 ;

(4- 氟 - 苄基) - (5- 羟基 -6- 羟基氨基甲酰基 -4- 甲基 - 吡啶 -3- 基甲基) - 氨基甲酸叔丁酯 ;

3- 羟基 -4- 甲基 - 吡啶 -2, 5- 二羧酸 5-(3- 氯 -4- 氟 - 苄基酰胺) 2- 羟基酰胺 ; 和

5-(4- 氟 - 苄氧基甲基) -3- 羟基 -4- 羟甲基 - 吡啶 -2- 羧酸甲氧基 - 酰胺 ; 以及它们的药用盐。

2. 一种化合物, 选自由下述组成的组 :

N, 9- 双 (苄氧基) -3, 3- 二甲基 -1, 5- 二氢 -[1, 3] 二氧杂环庚烷并 [5, 6-c] 吡啶 -8- 甲酰胺 ;

N, 3- 双 (苄氧基) -4, 5- 双 (羟甲基) 吡啶酰胺 ;

N, 7- 双 (苄氧基) -3- 氧代 -1, 3- 二氢呋喃并 [3, 4-c] 吡啶 -6- 甲酰胺 ;

N2, 3- 双 (苄氧基) -N5-(4- 氟苄基) -4-(羟甲基) 吡啶 -2, 5- 二甲酰胺 ;

N, 3- 双 (苄氧基) -5-((4- 氟苄胺基) 甲基) -4-(羟甲基) 吡啶酰胺 ;

5-((3, 5- 二氟苄胺基) 甲基) -N, 3- 二羟基 -4-(羟甲基) 吡啶酰胺 ;

5-((苄并 [d] [1, 3] 二氧杂环戊烷 -5- 基甲基胺基) 甲基) -N, 3- 双 (苄氧基) -4-(羟甲基) 吡啶酰胺 ;

5-(苄氧基) -N-(4- 氟苄基) -4-(羟甲基) -6- 甲基烟酰胺 ;

5-(苄氧基) -N-(4- 氟苄基) -4-(甲氧基甲基) -N, 6- 二甲基烟酰胺 ;

3-(苄氧基)-5-((4-氟苄基)(甲基)(氨基甲酰基)-4-(甲氧基甲基)-2-甲基吡啶1-氧化物);

5-(苄氧基)-N-(4-氟苄基)-6-(羟甲基)-4-(甲氧基甲基)-N-甲基烟酰胺;

5-(苄氧基)-N-(4-氟苄基)-6-甲酰基-4-(甲氧基甲基)-N-甲基烟酰胺;

3-(苄氧基)-5-((4-氟苄基)(甲基)氨基甲酰基)-4-(甲氧基甲基)吡啶甲酸甲酯;
N2,3-双(苄氧基)-N5-(4-氟苄基)-4-(甲氧基甲基)-N5-甲基吡啶-2,5-二甲酰胺;

N5-(4-氟苄基)-N2,3-二羟基-4-(甲氧基甲基)-N5-甲基吡啶-2,5-二甲酰胺;

5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2,8-三甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶;

5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2,8-三甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶7-氧化物;

(5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-基)甲醇;

5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-甲醛;

5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸乙酯;

3-羟基-4-(羟甲基)-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)吡啶甲酸乙酯;

N,3-二羟基-4-(羟甲基)-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)吡啶酰胺;

5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸;

N-(苄氧基)-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-甲酰胺;

N-(苄氧基)-3-羟基-4-(羟甲基)-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)吡啶酰胺;

N-羟基-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-甲酰胺;

5-((4-氟苄胺基)甲基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸酯;

8-(甲氧基羰基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-5-羧酸;

5-(苄氧基羰基胺基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯;

5-胺基-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯;

5-(4-氟苄甲酰胺基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯;

5-(4-氟苄甲酰胺基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸甲酯;

5-((苄基(4-氟苄基)胺基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯;

5-(((2-(苄氧基)乙基)(4-氟苄乙基)胺基)甲基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸甲酯;

5-(((2-(苄氧基)-乙基)-[2-(4-氟-苄基)-乙基]-胺基)-甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺;

5-(3-(4-氟苄基)脲基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸甲酯;

5-[3-(4-氟苄基)-脲基]-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺；
5-((4-氟苯氧基)甲基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸甲酯；
5-((4-氟苯氧基)甲基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸甲酯；
5-((3-氯-4-氟苯氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯；
3-(苄氧基)-5-((4-氟苯氧基)甲基)-4-甲基吡啶甲酸甲酯；
5-((4-氟苯氧基)甲基)-3-羟基-4-甲基吡啶甲酸甲酯；
3-(苄氧基)-5-((3-氯-4-氟苯氧基)甲基)-4-甲基吡啶甲酸甲酯；
5-((3-氯-4-氟苯氧基)甲基)-3-羟基-4-甲基吡啶甲酸甲酯；
5-[4-氟-苄胺基)-甲基]-3-羟基-4-甲基-吡啶-2-羧酸甲酯；
5-((4-氟苄胺基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯；和

5-((4-氟苄基胺基)甲基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸甲酯；以及
它们的药用盐。

3. 一种化合物,选自由下述组成的组：

N5-(4-氟苄基)-N2,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺；
N5-(3-氯-4-氟苄基)-N2,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺；
N5-(3,4-二氯苄基)-N2,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺；
和

5-(苄氧基甲基)-N,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶酰胺；以及
它们的药用盐。

4. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至3中任一项所述的化合物以及稀释剂的药用载体。

5. 对于抑制HIV复制有效量的根据权利要求1至3中任一项所述的化合物在制造用于抑制细胞中HIV复制的药物中的用途。

来自吡哆醇的 HIV 整合酶抑制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及吡哆醇（维生素 B₆）来源的式 I 化合物、其药用盐或溶剂化物、包含一种或多种式 I 化合物的药物制剂、它们的合成、以及作为人免疫缺陷病毒（HIV）整合酶调节剂或抑制剂的用途。本发明的化合物对人免疫缺陷病毒（HIV）感染、获得性免疫缺陷综合征 AIDS、AIDS 相关综合征（ARC）、和 HIV 感染引起或介导的其他疾病和病症的预防、治疗、以及延缓其发病或延缓其发展有用。

背景技术

[0002] 被称为人免疫缺陷病毒（HIV）的逆转录病毒，特别是被称为 HIV-1 和 HIV-2 的菌株为 AIDS、ARC 以及由 HIV 引起或介导的其他疾病或病症的病原（etioloical agent）。HIV 感染和 AIDS 很难治疗，是因为逆转录病毒具有快速复制、变异和获得抗药性的能力。迄今为止，AIDS 和 HIV 感染的治疗以及用于 AIDS 和 HIV 感染的新药研制已主要集中于通过针对逆转录病毒复制中的关键步骤抑制 HIV 复制，例如使病毒 RNA 转化成病毒 DNA（逆转录）和使病毒 DNA 插入（整合）到宿主基因组中。这些步骤依赖于 HIV 酶的活性，包括逆转录酶、蛋白酶和整合酶。已开发出和上市阻断 HIV 复制周期各个阶段的各种合成抗病毒剂包括以下的化合物：干扰病毒结合于 CD4(-)T- 淋巴细胞（例如，可溶性 CD4）的化合物、阻断病毒逆转录酶的化合物（例如，去羟肌苷（didanosine）和齐多夫定（zidovudine）（AZT））、阻断病毒的天冬氨酸蛋白酶的化合物（例如，利托那韦（Ritonavir）和茚地那韦（Indinavir））和抑制病毒粒子出芽的化合物（例如干扰素）。这些药剂中的一些已在临床试验中被证明无效，而其他的药剂，主要是针对病毒复制早期阶段的那些药剂对慢性感染细胞中感染性病毒粒子的产生没有影响。此外，给予治疗剂量的这些药剂通常会导致细胞毒性、不希望的副作用（如贫血、神经毒性和骨髓抑制）、以及抗药性的迅速出现，其限制了 AIDS、HIV 感染和其他 HIV 引起的疾病的安全和有效治疗。

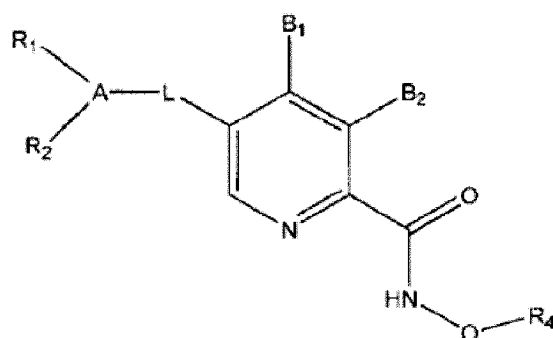
[0003] 联合治疗的使用抑制了相对于单药治疗出现的抗药性，但由于造成了病毒抗性，所以即使使用联合治疗，也会在 30-50% 的患者中存在效能损失。考虑到即使在用作药物鸡尾酒疗法（联合治疗）的一部分时逆转录酶和蛋白酶抑制剂的缺点，因此需要新的抗病毒药物，特别是不导致与当前的护理标准（standard of care）有交叉抗性的药物。

发明内容

[0004] 本发明的化合物对抑制或调节 HIV 整合酶活性有用，特别是对抑制 HIV 复制和治疗 HIV 感染、AIDS 和 HIV- 介导的疾病和病症有用。本发明涉及一系列衍生自吡哆醇的整合酶抑制剂，及其药用的衍生物（例如，盐和溶剂化物）。

[0005] 在一方面，本发明是式 I 化合物，

[0006]



I

[0007] 其中：

[0008] A 是六元碳环或杂环系统；

[0009] R_1 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 支化烷基、 C_{2-6} 烯基、卤素 (F、Cl、Br、I)、OH、O- (C_{1-6} 烷基)、(O- C_{1-6} 支化烷基)、CO(R_9)、COO(R_9)、CON(R_9) (R_{9a})、或 SO₂N(R_9) (R_{9a})，其中所述 R_9 和 R_{9a} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氟烷基、苄基、苯基和杂环组成的组； R_2 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 支化烷基、 C_{2-6} 烯基、卤素 (F、Cl、Br、I)、OH、O- (C_{1-6} 烷基)、(O- C_{1-6} 支化烷基)、CO(R_{10})、COO(R_{10})、或 CON(R_{10}) (R_{10a})，其中所述 R_{10} 和 R_{10a} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氟烷基、苄基、苯基和杂环组成的组；或者 R_1 和 R_2 是一起形成碳环或杂环系统的邻位取代基；

[0010] L 是 -N(R')C(O)-、-C(O)N(R')-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-N(R')C(O)O-、-N(R')C(O)N(R')-、-C(R_{a1})(R_{a2})C(R_{b1})(R_{b2})C(R_{c1})(R_{c2})-、-C(R_{a1})(R_{a2})C(R_{b1})(R_{b2})-、

[0011] -C(R_{a1})(R_{a2})C(R_{b1})(R_{b2})C(R_{c1})(R_{c2})-Z-C(R_{a1})(R_{a2})C(R_{b1})(R_{b2})C(R_{c1})(R_{c2})-、

[0012] -C(R_{a1})(R_{a2})C(R_{b1})(R_{b2})C(R_{c1})(R_{c2})-Z-C(R_{a1})(R_{a2})C(R_{b1})(R_{b2})-、

[0013] -C(R_{a1})(R_{a2})C(R_{b1})(R_{b2})C(R_{c1})(R_{c2})-Z-C(R_{a1})(R_{a2})-、

[0014] -C(R_{a1})(R_{a2})C(R_{b1})(R_{b2})C(R_{c1})(R_{c2})-Z-、

[0015] -C(R_{a1})(R_{a2})C(R_{b1})(R_{b2})-Z-C(R_{a1})(R_{a2})C(R_{b1})(R_{b2})C(R_{c1})(R_{c2})-、

[0016] -C(R_{a1})(R_{a2})-Z-C(R_{a1})(R_{a2})C(R_{b1})(R_{b2})C(R_{c1})(R_{c2})-、

[0017] -Z-C(R_{a1})(R_{a2})C(R_{b1})(R_{b2})C(R_{c1})(R_{c2})-、

[0018] -C(R_{a1})(R_{a2})C(R_{b1})(R_{b2})-Z-C(R_{a1})(R_{a2})C(R_{b1})(R_{b2})-、

[0019] -C(R_{a1})(R_{a2})C(R_{b1})(R_{b2})-Z-C(R_{a1})(R_{a2})-、-C(R_{a1})(R_{a2})C(R_{b1})(R_{b2})-Z-、

[0020] -C(R_{a1})(R_{a2})-Z-C(R_{a1})(R_{a2})C(R_{b1})(R_{b2})-、-Z-C(R_{a1})(R_{a2})C(R_{b1})(R_{b2})-、

[0021] -C(R_{a1})(R_{a2})-Z-C(R_{a1})(R_{a2})-、-C(R_{a1})(R_{a2})-Z-或 -Z-C(R_{a1})(R_{a2})-，其中每个 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{b1} 、 R_{b2} 、 R_{c1} 和 R_{c2} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氟烷基、羟烷基、苄基、苯基和杂环组成的组，或者，可替换地， R_{a1} 和 R_{a2} 、 R_{b1} 和 R_{b2} 、 R_{c1} 和 R_{c2} 中的一个或多个组合从而形成碳环，并且其中 Z 选自 -N(R')C(O)-、-C(O)N(R')-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)N(R')-、-N(R')C(O)O-、

[0022] -N(R')C(O)N(R')-、-N(R')-、-SO₂- 和 -O-，其中 R' 选自 H、 C_{1-6} 烷基、苄基、SO₂R'' 和 C(O)R''、C(O)OR''，并且 R'' 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氟烷基、杂烷基、碳环基、苄基、苯基和杂环；

[0023] B_1 是 - R_3 、CH₂OR₃、CH₂N(R_8) (R_{8a})、C(O)OR₃ 或 C(O)N(R_8) (R_{8a})，其中 R_8 和 R_{8a} 中的每一

个独立地选自自由 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氟烷基、苄基、苯基和杂环组成的组；

[0024] B₂ 是 H 或 OR₅；

[0025] R₃ 是 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氟烷基、苄基、苯基或杂环；并且 R₅ 是 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氟烷基、苄基、苯基或杂环，或者，可替换地，R₃ 和 R₅ 组合从而形成杂环系统；并且

[0026] R₄ 是 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氟烷基、苄基、苯基或杂环；及它们的药用盐和溶剂化物。

[0027] 在式 I 化合物的某些实施方式中，A 是苯环、吡啶环或环己基环。

[0028] 在式 I 化合物的又一种实施方式中，B₁ 是 H、CH₃、CH₂OH 或 CH₂OCH₃。

[0029] 在式 I 化合物的特定实施方式中，L 是 -CH₂OCH₂-、-CH₂CH₂OCH₂-、-OCH₂-、-CH₂NHCH₂-、-C(环-C₂H₄)NHCH₂-、-NHCH₂-、

[0030] -CH₂CH₂NHCH₂-、-CH₂NHC(O)-、-CH₂N(CH₃)C(O)-、

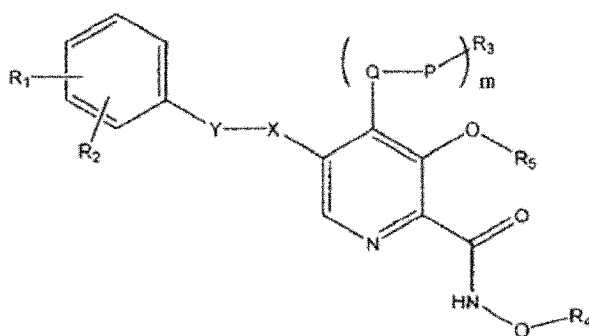
[0031] -CH(CH₂OH)NHC(O)-、-C(环-C₂H₄)NHC(O)-、-CH₂CH₂NHC(O)-、

[0032] -C(O)NH-、-CH₂OC(O)NH-、-NHC(O)NH-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂-、-SO₂CH₂- 或 -CH₂SO₂CH₂-。

[0033] 在式 I 化合物的某些实施方式中，R₁ 选自卤素、-OH 或 -OCH₃，R₂ 选自 -OH、-H 和卤素，或者 R₁ 和 R₂ 组合从而形成环状缩醛或环状缩酮，R₄ 是 -H 或苄基，B₂ 是 OR₅，并且 R₅ 是 -H 或苄基。

[0034] 在某些实施方式中，式 I 的化合物进一步由式 Ia 表示：

[0035]



Ia

[0036] 其中：

[0037] Y-X 是 -C(R₇)(R_{7a})N(R')C(O)-、-C(R₇)(R_{7a})OC(O)-、-C(R₇)(R_{7a})N(R')C(R₆)(R_{6a})-、或 -C(R₇)(R_{7a})OC(R₆)(R_{6a})-，其中 R₆、R_{6a}、R₇ 和 R_{7a} 中的每一个均独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氟烷基、苄基、苯基和杂环，R' 选自 H、C₁₋₆ 烷基、苄基、SO₂R'' 和 C(O)R''，并且 R'' 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氟烷基、苄基、苯基和杂环；

[0038] Q 是 H、CH₂、CH₃ 或 CO；

[0039] P 是 H、O、N(R₈)(R_{8a}) 或不存在，其中所述 R₈ 和 R_{8a} 独立地选自自由 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氟烷基、苄基、苯基和杂环组成的组；

[0040] R₁ 是 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 支化烷基、C₂₋₆ 烯基、卤素 (F、Cl、Br、I)、OH、O-(C₁₋₆ 烷基)、(O-C₁₋₆ 支化烷基)、CO(R₉)、COO(R₉)、CON(R₉)(R_{9a})、或 SO₂N(R₉)(R_{9a})，其中所述 R₉ 和 R_{9a} 独立地选自自由 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氟烷基、苄基、苯基和杂环组成的组；R₂ 是 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 支化烷基、C₂₋₆ 烯基、卤素 (F、Cl、Br、I)、OH、O-(C₁₋₆ 烷基)、(O-C₁₋₆ 支化烷基)、CO(R₁₀)、COO(R₁₀)、或 CON(R₁₀)(R_{10a})，其中所述 R₁₀ 和 R_{10a} 独立地选自自由 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氟烷基、苄基、苯基和

杂环组成的组 ; 或者 R_1 和 R_2 是一起形成碳环或杂环系统的邻位取代基 ;

[0041] R_3 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氟烷基、苄基、苯基、杂环或不存在 ; 并且 R_5 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氟烷基、苄基、苯基或杂环, 或者 R_3 和 R_5 组合从而形成杂环系统 ;

[0042] R_4 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氟烷基、苄基、苯基或杂环 ; 和

[0043] m 是 0 或 1 ; 或

[0044] 其药用盐或溶剂化物。

[0045] 本文进一步提供了式 Ia 化合物, 其中 : Q 是 CH_2 , P 是 O, R_3 是 H, $Y-X$ 是 CH_2NHCH_2 或 CH_2NHCO , R_1 选自卤素、 $-OH$ 或 $-OCH_3$, R_2 选自 $-OH$, 或者 R_1 和 R_2 组合从而形成环状缩醛或环状缩酮、 $-H$ 和卤素, R_4 是 $-H$ 或苄基, 并且 R_5 是 $-H$ 或苄基, 或它们的药用盐或溶剂化物。

[0046] 本文进一步提供了式 Ia 化合物, Q 是 CH_2 , P 是 O, R_3 是 CH_3 , $Y-X$ 是 CH_2OCH_2 , R_1 选自卤素、 $-O$ 或 $-OCH_3$, R_2 选自 $-O$ 、 $-H$ 和卤素, 或者 R_1 和 R_2 组合从而形成环状缩醛或环状缩酮, R_4 是 $-H$ 或苄基, 并且 R_5 是 $-H$ 或苄基, 或它们的药用盐或溶剂化物。

[0047] 本文进一步提供了选自以下物质的式 I 化合物, 即, N^5 -(4- 氟苄基)- $N^2,3$ - 二羟基-4-(羟甲基) 吡啶-2,5- 二甲酰胺、 N^5 -(3- 氯-4- 氟苄基)- $N^2,3$ - 二羟基-4-(羟甲基) 吡啶-2,5- 二甲酰胺、 N^5 -(3,4- 二氯苄基)- $N^2,3$ - 二羟基-4-(羟甲基) 吡啶-2,5- 二甲酰胺、和 5-(苄氧基甲基)- $N,3$ - 二羟基-4-(羟甲基) 吡啶酰胺。

[0048] 本文进一步提供了选自以下物质的式 I 化合物, 即, $N^2,3$ - 双(苄氧基)- N^5 -(4- 氟苄基)-4-(羟甲基) 吡啶-2,5- 二甲酰胺、 N^5 -(4- 氟苄基)- $N^2,3$ - 二羟基-4-(羟甲基) 吡啶-2,5- 二甲酰胺、 N^5 -(苯并 [d] [1,3] 二氧杂环戊烷-5- 基甲基)- $N^2,3$ - 双(苄氧基)-4-(羟甲基) 吡啶-2,5- 二甲酰胺、 N^5 -(苯并 [d] [1,3] 二氧杂环戊烷-5- 基甲基)- $N^2,3$ - 二羟基-4-(羟甲基) 吡啶-2,5- 二甲酰胺、 $N^2,3$ - 双(苄氧基)-4-(羟甲基)- N^5 -(4- 甲氧基苄基) 吡啶-2,5- 二甲酰胺、 $N^2,3$ - 二羟基-4-(羟甲基)- N^5 -(4- 甲氧基苄基) 吡啶-2,5- 二甲酰胺、 $N^2,3$ - 双(苄氧基)- N^5 -(3,5- 二氟苄基)-4-(羟甲基) 吡啶-2,5- 二甲酰胺、 N^5 -(3,5- 二氟苄基)- $N^2,3$ - 二羟基-4-(羟甲基) 吡啶-2,5- 二甲酰胺、5-((4- 氟苄基胺基) 甲基)- $N,3$ - 二羟基-4-(甲氧基甲基) 吡啶酰胺、5-((3,5- 二氟苄基胺基) 甲基)- $N,3$ - 二羟基-4-(羟甲基) 吡啶酰胺、5-((苯并 [d] [1,3] 二氧杂环戊烷-5- 基甲基胺基) 甲基)- $N,3$ - 二羟基-4-(羟甲基) 吡啶酰胺、 N^5 -(4- 氟苄基)- $N^2,3$ - 二羟基-4-(甲氧基甲基)- N^5 - 甲基吡啶-2,5- 二甲酰胺、 $N^2,3$ - 双(苄氧基)- N^5 -(3- 氯-4- 氟苄基)-4-(羟甲基) 吡啶-2,5- 二甲酰胺、 N^5 -(3- 氯-4- 氟苄基)- $N^2,3$ - 二羟基-4-(羟甲基) 吡啶-2,5- 二甲酰胺、 $N^2,3$ - 双(苄氧基)- N^5 -(3,4- 二氯苄基)-4-(羟甲基) 吡啶-2,5- 二甲酰胺、 N^5 -(3,4- 二氯苄基)- $N^2,3$ - 二羟基-4-(羟甲基) 吡啶-2,5- 二甲酰胺、 $N,3$ - 二羟基-4-(羟甲基)-5-((4- 甲氧基苄氧基) 甲基)- 吡啶酰胺、5-(苄氧基甲基)- $N,3$ - 二羟基-4-(羟甲基) 吡啶酰胺、 N - 羟基-5-((4- 甲氧基苄氧基) 甲基)-2,2- 二甲基-4H-[1,3] 二噁烷并 [4,5-c] 吡啶-8- 甲酰胺、和 N^5 -(3,4- 二氟苄基)- $N^2,3$ - 二羟基-4-(羟甲基) 吡啶-2,5- 二甲酰胺。

[0049] 本文进一步提供了选自以下物质的式 I 化合物, 即, $N,9$ - 双(苄氧基)-3,3- 二甲基-1,5- 二氢-[1,3] 二氧杂环庚烷并 [5,6-c] 吡啶-8- 甲酰胺、 $N,3$ - 双(苄氧基)-4,5- 双(羟甲基) 吡啶酰胺、 $N,7$ - 双(苄氧基)-3- 氧代-1,3- 二氢呋喃并 [3,4-c] 吡啶-6- 甲酰胺、 $N^2,3$ - 双(苄氧基)- N^5 -(4- 氟苄基)-4-(羟甲基) 吡啶-2,5- 二甲酰胺、 $N,3$ - 双(苄

氧基)-5-((4-氟苄基胺基)甲基)-4-(羟甲基)吡啶酰胺、5-((3,5-二氟苄基胺基)甲基)-N,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶酰胺、5-((苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基甲基胺基)甲基)-N,3-双(苄氧基)-4-(羟甲基)吡啶酰胺、5-(苄氧基)-N-(4-氟苄基)-4-(羟甲基)-6-甲基烟酰胺、5-(苄氧基)-N-(4-氟苄基)-4-(甲氧基甲基)-N,6-二甲基烟酰胺、3-(苄氧基)-5-((4-氟苄基)(甲基)氨基甲酰基)-4-(甲氧基甲基)-2-甲基吡啶-1-氧化物、5-(苄氧基)-N-(4-氟苄基)-6-(羟甲基)-4-(甲氧基甲基)-N-甲基烟酰胺、5-(苄氧基)-N-(4-氟苄基)-6-甲酰基-4-(甲氧基甲基)-N-甲基烟酰胺、3-(苄氧基)-5-((4-氟苄基)(甲基)氨基甲酰基)-4-(甲氧基甲基)吡啶甲酸甲酯、N²,3-双(苄氧基)-N⁵-(4-氟苄基)-4-(甲氧基甲基)-N⁵-甲基吡啶-2,5-二甲酰胺、N⁵-(4-氟苄基)-N²,3-二羟基-4-(甲氧基甲基)-N⁵-甲基吡啶-2,5-二甲酰胺、5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2,8-三甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶、5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2,8-三甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-7-氧化物、(5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-基)甲醇、5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-醛(carbaldehyde)、5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸乙酯、3-羟基-4-(羟甲基)-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)吡啶甲酸乙酯、N,3-二羟基-4-(羟甲基)-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)吡啶酰胺、5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸、N-(苄氧基)-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-甲酰胺、N-(苄氧基)-3-羟基-4-(羟甲基)-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)吡啶酰胺、N-羟基-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-甲酰胺。

[0050] 本文进一步提供了包含治疗有效量的至少一种本发明化合物的药物组合物和药用制剂,及它们的药用盐或溶剂化物。

[0051] 本发明的化合物抑制包括 HIV-1 和 HIV-2 的 HIV 整合酶,并可用作针对包括 HIV-1 和 HIV-2 菌株的 HIV 的抗病毒剂。

[0052] 本发明的化合物对 HIV 感染或由包括 HIV-1 和 HIV-2 感染的 HIV 感染引起或介导的疾病或病症的预防、治疗,或者延缓其发病或延缓进展有用。

[0053] 在一方面,本发明描述了一种抑制哺乳动物中 HIV 复制的方法,该方法包括向该哺乳动物给予复制抑制量的至少一种本发明的化合物,或其药用盐或溶剂化物。

[0054] 进一步提供了抑制细胞中 HIV 复制的方法,该方法包括使该细胞与抑制量的至少一种本发明的化合物,或其药用盐、溶剂化物或制剂接触。

[0055] 进一步提供了抑制 HIV 整合酶活性的方法,该方法包括使该整合酶与整合酶抑制量的至少一种本发明的化合物,或其药用盐、溶剂化物或制剂接触。该方法包括使细胞直接接触本发明的化合物或向罹患 HIV 感染的哺乳动物给予本发明的化合物。

[0056] 本发明另一方面包括治疗哺乳动物 HIV 感染的方法,该方法包括向该哺乳动物给予至少一种本发明的化合物,或其药用盐、溶剂化物或制剂。

[0057] 进一步提供了治疗哺乳动物 AIDS 的方法,该方法包括向该哺乳动物给予至少一种本发明的化合物,或其药用盐、溶剂化物或制剂。

[0058] 进一步提供了治疗哺乳动物 AIDS 的方法,该方法包括向该哺乳动物联合给予至

少一种本发明的化合物,或其药用盐、溶剂化物或制剂以及一种或多种另外的 HIV- 抑制剂。

[0059] 进一步提供了治疗哺乳动物中由 HIV 感染引起或介导的疾病或病症的方法,该方法包括向该哺乳动物给予至少一种本发明的化合物,或其药用盐、溶剂化物或制剂。

[0060] 进一步提供了预防或防止哺乳动物 HIV 感染的方法,该方法包括向该哺乳动物给予至少一种本发明的化合物,或其药用盐、溶剂化物或制剂。

[0061] 进一步提供了抑制哺乳动物中 HIV 复制的方法,该方法包括向该哺乳动物给予至少一种本发明的化合物,或其药用盐、溶剂化物或制剂。

[0062] 进一步提供了抑制哺乳动物中 HIV 复制的方法,该方法包括向该哺乳动物给予至少一种本发明的化合物,或其药用盐、溶剂化物或制剂以及至少一种其他的 HIV- 抑制剂。

[0063] 进一步提供了抑制哺乳动物中 HIV 复制的方法,其中该 HIV 对至少一种 HIV 蛋白酶抑制剂有抗性,该方法包括向该哺乳动物给予至少一种本发明的化合物,或其药用盐、溶剂化物或制剂。

[0064] 进一步提供了抑制受到 HIV 感染的哺乳动物中 HIV 复制的方法,其中该 HIV 对至少一种 HIV 逆转录酶抑制剂有抗性,该方法包括向该哺乳动物给予至少一种本发明的化合物,或其药用盐、溶剂化物或制剂。

[0065] 进一步提供了降低受到 HIV 感染的哺乳动物中 HIV 病毒载量的方法,该方法包括向该哺乳动物给予至少一种本发明的化合物,或其药用盐、溶剂化物或制剂。

[0066] 进一步提供了降低受到 HIV 感染的哺乳动物中 HIV 病毒载量的方法,该方法包括向该哺乳动物联合给予至少一种本发明的化合物,或其药用盐、溶剂化物或制剂以及一种或多种另外的 HIV- 抑制剂。

[0067] 进一步提供了至少一种本发明的化合物在制造用于治疗 HIV 感染的药物组合物中的用途。

[0068] 进一步提供了至少一种本发明的化合物在制造用于治疗 AIDS 或 ARC 的药物组合物中的用途。

[0069] 进一步提供了至少一种本发明的化合物在制造用于防止或预防 AIDS 或 ARC 的药物组合物中的用途。

[0070] 进一步提供了至少一种本发明的化合物在制造用于防止或预防 HIV 感染的药物组合物中的用途。

[0071] 对于本发明上述方面中的任一方面,该哺乳动物(例如,人)可能患有或疑似患有 HIV 感染或者 AIDS 或 HIV 介导的疾病或病症。该哺乳动物(例如,人)可以预先已经用或未用用于 HIV 感染或者 AIDS 或 HIV 介导的疾病或病症的抗病毒化合物或其他治疗化合物处理。

[0072] 定义

[0073] 如本文使用的术语“人免疫缺陷病毒”、“HIV”、“HIV-1”、或“HIV-2”指的是逆转病毒(retrovirus),其是获得性免疫缺陷综合征(AIDS)和与 AIDS 关联的疾病、病症或机会感染的病原体。HIV 先前的名称包括人 T 淋巴细胞病毒-III (HTLV-III)、淋巴结病相关病毒(LAV)、和 AIDS 相关逆转录病毒(ARV)。

[0074] 如本文使用的术语“HIV 逆转录酶”、“逆转录酶”、或“RT”指的是逆转录病毒基因

组编码的酶,其催化或介导病毒 RNA 到 DNA 的转化(逆转录)或原病毒的生成(Haseltine W. A. FASEB J. vol. 5, p. 2349-2360 (1991))。

[0075] 如本文使用的术语“逆转录酶抑制剂”或“HIV 逆转录酶抑制剂”指的是干扰负责将单链 HIV 病毒 RNA 转化成 HIV 病毒 DNA 的 HIV 逆转录酶的适当功能的化合物或化合物组合。

[0076] 如本文使用的术语“HIV 整合酶”或“整合酶”指的是逆转录病毒基因组编码的酶,其催化或介导原病毒 DNA(逆转录病毒双链 DNA)整合到宿主基因组 DNA 中。该整合酶可以充当宿主转录系统表达的病毒基因的模板,致使病毒复制(Roth 等人, Cell, 1989 Jul 14 ;58(1) :47-54. ;Bukrinsky M. I., Proc. Natn. Acad. Sci. USA 1992, vol. 89p. 6580-6584 ; Gallay 等人, Cell. 1995 Nov 17 ;83(4) :569-76)。

[0077] 如本文使用的术语“整合酶抑制剂”或“HIV 整合酶抑制剂”指的是干扰负责将 HIV 的基因插入到宿主细胞的 DNA 中的 HIV 整合酶的适当功能的化合物或化合物组合。

[0078] 如本文使用的术语“整合”指的是整合酶介导的将病毒 DNA、逆转录病毒 DNA、原病毒或原病毒 DNA 插入到宿主基因组中。整合一般发生在整合酶和病毒 DNA 与宿主细胞核处的整合前复合物(PIC)缔合并且病毒 DNA 作为整合前复合物的一种组分运输到宿主细胞核中之后(Goldgur Y 等人, Proc Natl Acad Sci USA. 1999 Nov 9 ;96(23) :13040-3 ; Sayasith K, Sauve G and Yelle J. Expert Opin Ther Targets. 2001 Aug ;5(4) :443-464 ; Debyser Z 等人, Methods Mol Biol. 2001 ;160 :139-55)。

[0079] 如本文使用的术语“蛋白酶抑制剂”或“HIV 蛋白酶抑制剂”表示干扰负责将病毒蛋白质的长链剪切成构成病毒核心的单个蛋白(separate protein)的 HIV 蛋白酶的适当功能的化合物或化合物组合。

[0080] 如本文使用的术语“融合抑制剂”或“HIV 融合抑制剂”指的是结合到 CD4 细胞表面上的 gp41 包膜蛋白并阻断病毒与细胞融合所需的结构变化的化合物或化合物组合。

[0081] 如本文使用的术语“病毒载量”和“HIV 病毒载量”表示哺乳动物,例如人的循环血液中 HIV 的量。哺乳动物血液中的 HIV 病毒量可通过利用本领域普通技术人员已知的方法测量血液中 HIV RNA 的数量来确定。

[0082] 如本文使用的术语“逆转录病毒”指的是属于病毒科(viral family)逆转录病毒(retroviridae)的病毒,其包括具有 RNA 基因组并经由 DNA 中间体复制的病毒。

[0083] 如本文使用的术语“维生素 B₆”指的是通常被称为维生素 B₆ 的三种化合物即吡哆醛、吡哆胺和吡哆醇中的一种或多种。吡哆醇和吡哆胺的不同之处在于 4- 位的取代基。吡哆醇以吡啶环为基础,具有羟基、甲基和羟甲基取代基,并在体内转化成吡哆醛-5- 磷酸酯,其为吡哆醇的生物活性形式。

[0084] 术语“包含”和“包括”以开放和非限制的含义使用。

[0085] 如本文使用的术语“C₁₋₆ 烷基”表示具有直链或支化部分(moiety)并含有 1 至 6 个碳原子的饱和单价烃基。该 C₁₋₆ 烷基可以是取代或未取代的。这种基团的实例包括,但不限于,甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。术语“C₁₋₆ 氟烷基”指的是被一个或多个氟原子取代的 C₁₋₆ 烷基。示例性的 C₁₋₆ 氟烷基包括,但不限于,氟甲基、三氟甲基和五氟乙基。术语“C₁₋₆ 支化烷基”指的是包括一个或多个叔碳原子或季碳原子的烷基基团。

[0086] “C₂₋₆ 烯基”指的是含有一个或多个双键并具有 2 至 6 个碳原子的支化或未支化烃

基。该 C_{2-6} 烯基可以可选地包括单环或多环,其中每个环都期望地为三元环到六元环。该 C_{2-6} 烯基可以是取代或未取代的。

[0087] “碳环基”或“碳环”表示饱和、部分不饱和、或不饱和(芳香族)的单环或多环系统,其由 3 至 8 个碳原子构成(除非另有规定)。碳环包括用这样的单环或多环系统取代的烷基。示例性环基包括苯基、苄基、环丙基、环丁基、环戊基、2- 苯基环丙烷和环己基。该碳环基可以是取代或未取代的。

[0088] “杂烷基”表示除 1、2、3 或 4 个杂原子之外还具有 1 至 10 个碳原子的支化或未支化烷基或烯基,该杂原子独立地选自由 N、O、S 和 P 组成的组。杂烷基包括,但不限于,叔胺、仲胺、醚、硫醚、酰胺、硫代酰胺、氨基甲酸酯、硫代氨基甲酸酯、脞、亚胺、尿烷、磷酸二酯、氨基磷酸酯、磺酰胺、和二硫化物。杂烷基可以可选地包括单环、双环、或三环(芳香环或非芳香环系统),其中每个环都可期望为三元环到六元环。该杂烷基可以是取代或未取代的。 C_{1-7} 杂烷基的实例包括,但不限于,甲氧基甲基、苄氧基乙基、和乙氧基乙基。

[0089] 如本文使用的术语“杂环(heterocycle)”和“杂环(heterocyclic ring)”表示芳香族或非芳香族单环、双环、三环、四环、或螺环基团,在其环系统中总共有 3 至 10 个原子,含有 2 至 9 个碳原子和 1 至 4 个各自独立地选自 O、S 和 N 的杂原子,条件是所述基团的环不包含两个相邻的 O 原子或两个相邻的 S 原子。此外,这样的杂环基团在任何可用的原子上均可含有使得化合物稳定的氧基取代基(含氧取代基,oxo substituent)。例如,这样的基团在可用碳原子或氮原子上含有氧原子。如果化学上可行,则这样的基团可以含有多于一个的氧基(含氧)取代基。另外,应当理解,当这样的杂环基团含有硫原子时,所述硫原子可被一个或两个氧原子氧化从而形成亚砷或砷。4 元杂环基团的实例是吡啶基(衍生自吡啶)。5 元杂环基团的实例是噻唑基,10 元杂环基团的实例是喹啉基。这样的杂环基团的其他实例包括,但不限于,吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噻噁基(thioxanyl,1,4- 氧硫杂环己烷基)、哌嗪基、吡啶基、氧杂环丁基(oxetanyl)、硫杂环丁基、高哌啶基、氧杂环庚基、硫杂环庚基、氧氮杂茛基(oxazepinyl)、二氮杂茛基、硫氮杂茛基、1,2,3,6- 四氢吡啶基、2- 吡咯啉基、3- 吡咯啉基、二氢吡啶基、2H- 吡喃基、4H- 吡喃基、二氧杂环己基(二噁烷基)、1,3- 二氧杂环戊基、吡唑啉基、二硫杂环己基、二硫杂环戊基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3- 氮杂双环[3.1.0] 己基、3- 氮杂双环[4.1.0] 庚基、3H- 吡啶基和喹啉基。该杂环基团可以是取代或未取代的。

[0090] 如本文使用的术语“苄基”和“苯基”分别指取代和未取代的苄基和苯基。

[0091] 如本文使用的术语“取代的”指的是这样的基团(例如,“ C_{1-6} 烷基”、“ C_{2-6} 烯基”、“ C_{1-6} 氟烷基”、“苄基”、“苯基”、“杂环”或“碳环基团”),其中该基团中一个或多个氢原子独立地被选自以下基团的取代基取代,即,甲基、乙基、正丙基、异丙基、羟基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、氨基、烷胺基、二烷胺基、羧基、氯甲基、三氯甲基、三氟甲基、甲氧基乙基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{OEt}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH-}$ 环丙基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 。

[0092] 术语“抑制 HIV 复制”表示减少或防止(例如,至少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90% 或更多)细胞中人免疫缺陷病毒(HIV)的复制。这样的细胞可存在于

体外,或它可存在于体内,例如存在于哺乳动物(如人)体内。这种抑制可以通过直接向该细胞,或向哺乳动物给予足以抑制 HIV 复制的量的本发明化合物或其药用盐或溶剂化物。细胞(如哺乳动物细胞)中 HIV 复制的抑制可以利用本领域普通技术人员已知的方法测量或监测。例如,本发明化合物量可以单独或作为药用制剂的一部分给予给哺乳动物。然后可从该哺乳动物中抽取血液样品,并利用本领域普通技术人员已知的方法量化该样品中的 HIV 病毒量。该样品中 HIV 病毒量相比给予本发明化合物之前在血液中发现的量的减少表示该哺乳动物中 HIV 病毒复制的抑制。在另一个实施例中,该样品中 HIV 病毒的量相比在阳性参考样品(例如,来自患有 HIV 但未用本发明化合物处理的受治疗者的血液)中发现的量的减少表示该哺乳动物中 HIV 病毒复制的抑制。给予细胞如哺乳动物细胞的本发明化合物可以是单剂量或系列剂量形式。在多于一剂的剂量的情况下,该剂量可以在一天中给予或它们可以在多于一天的时间内给予。

[0093] 如本文使用的“HIV- 抑制剂”、“HIV 抗病毒剂”或“抗-HIV 剂”表示这样的化合物,其包括但不限于能够抑制细胞(如哺乳动物细胞)中 HIV 复制的本发明化合物,或其药用盐。这样的化合物可通过本领域普通技术人员已知的任何机制抑制 HIV 复制。HIV 抑制剂的非限制性实例包括进入抑制剂、蛋白酶抑制剂、逆转录酶抑制剂、融合抑制剂和整合酶抑制剂。

[0094] 如本文使用的术语“人免疫缺陷病毒抑制量”或“HIV- 抑制量”指的是抑制体内(如哺乳动物体内),或体外人免疫缺陷病毒(HIV)复制所需的 HIV- 抑制剂或其药用盐或溶剂化物的量。引起这种抑制所需的这种化合物量可以利用本文描述和本领域技术人员已知的方法来确定,而无需过度实验。

[0095] 如本文使用的术语“抑制 HIV 整合酶活性”表示降低(例如,至少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90% 或更多)体外或体内,如哺乳动物中,如人中 HIV 整合酶的活性或功能。

[0096] 如本文使用的术语“HIV 整合酶抑制量”指的是降低体内(如哺乳动物体内),或体外(如培养的细胞系中)HIV 整合酶活性所需的 HIV- 抑制剂或其药用盐或溶剂化物的量。在一个实施例中,这种抑制可通过本发明化合物直接结合到 HIV 整合酶上来进行。另外,当 HIV 整合酶和本发明化合物之间的这种直接结合没有发生时,在该化合物的存在下,该酶的活性会降低。此外,这种抑制可以是竞争性、非竞争性(noncompetitive)或无竞争性的(uncompetitive)。HIV 整合酶的抑制可利用本领域普通技术人员已知的方法,利用体外或体内体系或二者的结合来确定。

[0097] 如本文使用的术语“溶剂化物”表示保持本发明化合物生物有效性的该化合物的药用溶剂化物形式。溶剂化物的实例包括,但不限于,与水、异丙醇、乙醇、甲醇、二甲亚砜(DMSO)、乙酸乙酯、乙酸、乙醇胺或它们的混合物结合的本发明化合物。在本发明的一种实施方式中,一个溶剂分子与本发明化合物的一个分子缔合,例如水合物。在本发明的另一种实施方式中,多于一个的溶剂分子可与本发明化合物的一个分子缔合,例如二水合物。另外,在本发明中特别地考虑了少于一个的溶剂分子可与本发明化合物的一个分子缔合,例如半水合物。此外,本发明的溶剂化物包括保持该化合物非水形式生物有效性的本发明化合物的溶剂化物。

[0098] 如本文使用的“药用盐”表示这样的盐,其保持特定衍生物的游离酸和碱的生物

有效性,含有药用阴离子或阳离子,并且在生物学或其他方面没有不合乎要求的问题。药用盐的实例包括,但不限于,乙酸盐、丙烯酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐(如氯代苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐和甲氧基苯甲酸盐)、碳酸氢盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁炔-1,4-二酸盐、乙二胺四乙酸钙盐、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、己酸盐、辛酸盐、克拉维酸盐(clavulanate)、柠檬酸盐、癸酸盐、二盐酸盐、磷酸二氢盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐(edisylate)、丙酸酯十二烷基硫酸盐(estolate)、乙磺酸盐、乙基琥珀酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酸盐、羟乙酰对氨基苯砷酸盐(glycollylarsanilate)、庚酸盐、己炔-1,6-二酸盐、己基间苯二酚盐(hexylresorcinate)、海巴明盐(hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、 γ -羟基丁酸盐、碘化物、异丁酸盐、异硫代硫酸盐(isothionate)、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、偏磷酸盐、甲烷磺酸盐、甲基硫酸盐、磷酸一氢盐(monohydrogenphosphate)、黏酸盐、萘磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、扑酸盐(双羟萘酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、苯基乙酸盐、苯基丁酸盐、苯基丙酸盐、邻苯二甲酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙烷磺酸盐、丙酸盐、丙炔酸盐、焦磷酸盐、焦硫酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、辛二酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺酸盐、亚硫酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、茶氯碱盐(teoclolate)、甲苯磺酸盐、加拉碘盐(triethiodode)、戊酸盐、以及阳离子,如钠、钾、钙、镁、铵、和四烷基铵。

[0099] 如本文使用的术语“药用制剂”表示本发明的化合物、或其药用盐或溶剂化物与载体、稀释剂、和/或与本发明化合物配伍的赋形剂的组合,并且对其受体无害。药物制剂可通过本领域普通技术人员已知的程序来制备。例如,本发明的化合物可以与普通赋形剂、稀释剂、或载体一起调配,并形成片剂、胶囊剂等。适合于这种制剂的赋形剂、稀释剂、和载体的实例包括:填充剂和膨胀剂,如淀粉、糖、甘露醇和硅衍生物;粘合剂,如羧甲基纤维素和其他纤维素衍生物、藻酸盐、明胶和聚乙烯基吡咯烷酮;润湿剂,如甘油;崩解剂,如聚维酮(povidone)、羟乙酸淀粉钠、羧甲基纤维素钠、琼脂、碳酸钙和碳酸氢钠;延缓溶解的药剂,如石蜡;再吸收促进剂,如季铵化合物;表面活性剂,如十六醇、单硬脂酸甘油酯;吸附载体,如高岭土和膨润土;以及润滑剂,如滑石粉、硬脂酸钙和硬脂酸镁及固体聚乙二醇。根据所使用的赋形剂类型,最终的药物形式可以是丸剂、片剂、粉剂、锭剂、囊剂(saches)、扁囊剂(cachets)、或无菌包装的粉剂等。另外,具体考虑了,本发明的药用制剂可以含有多于一种的活性成分。例如,这种制剂可以含有多于一种根据本发明的化合物。可替代地,这种制剂可以含有一种或多种本发明的化合物和一种或多种另外的抗-HIV药剂。除式I化合物以外,药用制剂还可以包括但不限于这样的化合物,其具有这样的结构以使得在给予给受体或患者之后,本发明的化合物、其活性代谢物或残余物直接或间接被提供。

[0100] “降低”或“抑制”表示致使总体减少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多的能力。

[0101] 如本文使用的术语“治疗有效量”表示当给予需要这种治疗的哺乳动物时足以实现如本文定义的治疗的本发明化合物、或其药用盐的量。因而,本发明的化合物、或其药用盐的治疗有效量是足以调节或抑制HIV整合酶活性以使得由HIV整合酶活性介导的疾病病症减轻或缓解的量。

[0102] 术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指用于HIV感

染或者 HIV 或 AIDS 介导的疾病或病症的治疗性处理和预防或防止措施。“治疗疾病”或“治疗性处理”指的是对已罹患疾病的受治疗者进行治疗从而改善该受治疗者的病症。治疗可以包括调节或抑制该疾病或病症（例如，遏制其发展）；缓解疾病或病症（例如，使得疾病或病症消退）；降低病毒载量；或者缓解和 / 或缓和疾病或病症或者在处理或未处理该潜在疾病（underlying disease）或病症的情况下由该疾病或病症产生的症状。“防止疾病”指的是对还未患病但疑似或具有患特定疾病的风险的受治疗者进行的预防性治疗。预防性治疗也可以包括防止与 HIV 或 AIDS 关联的一种或多种症状。因而，在权利要求和实施例中，治疗包括为治疗或预防目的向哺乳动物给药。

[0103] “受治疗者”表示哺乳动物，其包括但不限于，人或非人哺乳动物，如猿、牛科、犬科、马科或猫科动物。

[0104] 如本文使用的术语“抗性的”、“抗性”和“抗性 HIV”指的是 HIV 病毒表现出对特定药物的敏感性降低。受对特定抗-HIV 药剂或药剂组合有抗性的 HIV 感染的哺乳动物即使连续给予该药剂或多种药剂通常也表现出 HIV 病毒载量的增大。抗性可以是基因型的，这意味着 HIV 基因结构已发生变异，或者是表型的，这意味着抗性是在抗-HIV 药剂或这种药剂组合的存在下通过使 HIV 病毒实验室培养物成功生长而发现的。

[0105] 如本文使用的术语“联合给予（co-administration）”、“联合给药（co-administering）”、“联用（co-administer）”、“联合给予的（co-administered）”或“联合治疗”，是指至少第一药剂和第二药剂的联合给予，并且可以包括两种或多种药剂。这种联合给予可以这样执行以使得两种或多种药剂是同一组合物的一部分或者是单一剂型的一部分，或者该两种或多种药剂在单独的组合物或剂型中。联合给予也包括单独给予并作为同一治疗方案的一部分的第一药剂和第二药剂，或多于两种的药剂。如果单独给予，则该药剂无需基本同时给予，但需要时可以同时给予。因此，联合给予包括，例如，作为单独的多种剂型或剂量形式给予第一药剂和第二药剂，但同时进行。联合给予也包括在不同时间（连续地或一种药剂与另一种交替给予）并以任何顺序单独给予。

[0106] 术语“本发明的化合物”指的是式 I 和式 Ia 化合物，以及以下实施例中的那些，并包括这些化合物的药用盐。

[0107] 本文使用的缩写参照以下：

[0108]

缩写	含义
AcOH	乙酸
Ar	氩
AIDS	获得性免疫缺陷综合征
AZT	3-叠氮-3-脱氧胸腺嘧啶（齐多夫定）
BSA	牛血清白蛋白
DMF	二甲基甲酰胺

DNA	脱氧核糖核酸
EtOH	乙醇
g	克
HPLC	高压液相色谱
HIV-1, -2	人免疫缺陷病毒 I 型、II 型
HTLV-I, -II	人 T 细胞亲淋巴病毒 I 型、II 型
M	摩尔
MeOH	甲醇
mg	毫克
mp	熔点
min	分钟
mL	毫升
mmol	毫摩尔
nM	纳摩尔
RNA	核糖核酸
THF	四氢呋喃

附图说明

[0109] 图 1 是示出了化合物 2 随时间的吸收的示图。

具体实施方式

[0110] 本文包括的药物组合物包含至少一种本发明的化合物, 包括其药用盐、溶剂化物或制剂, 本发明的组合物还包含药用载体、佐剂或媒介物 (或载体, vehicle)。在本发明药物组合物中可使用的药用载体、佐剂和媒介物包括, 但不限于: 离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白, 如人血清白蛋白、缓冲物质, 如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质, 如鱼精蛋白硫酸盐、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯基吡咯烷酮、纤维素类物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇、脂质体和羊毛脂。

[0111] 本领域技术人员应当理解,本发明的化合物、其盐或溶剂化物可以不同的结晶形式或多晶形式存在,该不同的结晶形式或多晶形式都包括在本发明的范围和特定配方内。

[0112] 碱性的本发明化合物可以利用本领域已知的合适方法而制备成盐形式,包括用无机酸处理该游离碱,该无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,或用有机酸处理该游离碱,该有机酸例如乙酸、马来酸、琥珀酸、扁桃酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、吡喃糖醛酸 (pyranosidyl acid) 如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸、 α - 羟基酸如柠檬酸或酒石酸、氨基酸如天冬氨酸或谷氨酸、芳族酸如苯甲酸或肉桂酸、磺酸如对甲苯磺酸或乙磺酸等。

[0113] 本发明的碱性化合物能够与各种无机和有机酸形成各种盐。虽然这样的盐必须在药理学方面适于给予动物,但实践中通常的做法是:首先分离作为不可接受的盐的本发明化合物,然后通过用碱性试剂处理使其转化成游离碱化合物,并随后将后者的游离碱转化成药用的酸加成盐。本发明碱性化合物的酸加成盐可以通过在水性溶剂介质或在合适的有机溶剂(如甲醇或乙醇)中用基本上等量的选定无机酸或有机酸处理该碱性化合物来制备。

[0114] 酸性的本发明化合物可以利用本领域已知的合适方法而制备成盐形式,包括用例如胺(伯胺、仲胺或叔胺)、碱金属或碱土金属氢氧化物等的无机或有机碱处理该游离酸。合适的盐的实例包括衍生自氨基酸如甘氨酸和精氨酸、氨、伯胺、仲胺、叔胺,和环胺如哌啶、吗啉和哌嗪的有机盐;以及衍生自钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂的无机盐。

[0115] 本发明的酸性化合物能够与各种药用阳离子形成碱性盐。这样的盐的实例包括碱金属或碱土金属盐,特别是钠和钾盐,其可以利用常规技术来制备。适合作为制备本发明的药用碱性盐的试剂的化学碱是与本发明的酸性化合物形成无毒碱性盐的那些碱。这样的无毒碱性盐包括衍生自这样的药用阳离子如钠、钾、钙和镁等的那些盐。这些盐可以这样制备:用含有期望的药用阳离子的水溶液处理相应的酸性化合物,然后蒸发所得溶液至干燥,优选在减压下进行。可替代地,它们也可以这样制备:将该酸性化合物的低级醇(lower alkanolic)溶液与期望的碱金属醇化物混合在一起,然后以与前面相同的方式蒸发所得溶液至干燥。在任一情况下,均优选采用化学计量的试剂以便确保反应完成和期望终产物的最大产率。

[0116] 为了治疗或防止 HIV 引起或介导的疾病或病症,以药用制剂的形式给予包含至少一种本发明化合物的药物组合物,该制剂是通过使治疗有效量的该化合物与一种或多种药物适用的载体结合来制备的,该载体包括稀释剂、赋形剂和有利于将该活性化合物加工成药用制剂的助剂。所采用的载体可以是固体或液体。示例性固体载体为乳糖、蔗糖、滑石粉、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶(acacia)、硬脂酸镁、硬脂酸等。示例性液体载体为糖浆、花生油、橄榄油、水等。类似地,本发明的组合物可以包括本领域中已知的延时材料或延迟释放材料,如单独的或与蜡在一起的单硬脂酸甘油酯或双硬脂酸甘油酯、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基丙烯酸甲酯等。可以添加另外的添加剂或赋形剂从而实现期望的制剂性质。例如,可以添加生物利用度增强剂,如Labrasol®、Gelucire®等,或调配剂(formulator),如CHIC(羧甲基纤维素)、PG(丙二醇)或PEG(聚乙二醇)。例如,当制备胶囊制剂时,可以添加Gelucire®,其是一种保护活性成分免受光、湿气和氧化影响的半固体媒介物(载体)。

[0117] 如果使用固体载体,则该药剂可被压成片、以粉末或球粒形式放置在硬胶胶囊中、或形成含片 (troche) 或锭剂。固体载体的量可以变化,但一般为约 25mg 至约 1g。如果使用液体载体,则该药剂可以为糖浆、乳液、软胶胶囊、安瓿瓶或药水瓶中的无菌注射溶液或混悬液、或非水液体混悬液形式。本发明的组合物被制备成适合于例如肠胃外或口服给药的给予模式的单位剂量形式。

[0118] 为了获得稳定的水溶性剂型,可将本发明化合物的药用盐溶解在有机或无机酸的水溶液中,如 0.3M 琥珀酸或柠檬酸溶液。如果无法获得可溶性盐形式,则可将该药剂溶解在合适的共溶剂或共溶剂的组合中。适合的共溶剂的实例包括乙醇 (酒精)、丙二醇、聚乙二醇 300、聚山梨酯 80、甘油等,其浓度为总体积的 0-60%。在一种示例性实施方式中,本发明的化合物被溶解在 DMSO 中并用水稀释。该组合物也可以是活性成分在适当的含水媒介中的盐的溶液形式,如水或等渗盐水或右旋糖溶液。

[0119] 口服用药物制剂可利用固体赋形剂和活性成分 (药剂) 混合获得,可选地研磨所得混合物,并根据需要在添加合适的助剂之后加工该颗粒混合物从而获得片剂或糖衣丸核 (dragee core)。合适的赋形剂包括:填充剂如糖类,包括乳糖、蔗糖、甘露醇、或山梨醇;以及纤维素药剂,例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、树胶 (gum)、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、或聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)。需要时,可以添加崩解剂,如交联的聚乙烯基吡咯烷酮、琼脂、或海藻酸或其盐,如海藻酸钠。

[0120] 包含本发明化合物的药物组合物也可以含有合适的固相或胶体相载体或赋形剂。这些载体和赋形剂可以显著改善难溶性药物的生物利用度。这样的载体或赋形剂的实例包括碳酸钙、钙、磷、糖类、淀粉类、纤维素衍生物、明胶、和聚合物如聚乙二醇类。此外,可以使用添加剂或赋形剂,如 Gelucire®、Capryol®、Labrafil®、Labrasol®、Lauroglycol®、Plurol®、Peceol®、Transcutol®等。进一步地,可将该药物组合物结合于皮肤贴剂中以便将该药物直接递送至皮肤。

[0121] 预防和治疗方法、它们的剂量水平和需要量 (requirement) 可由本领域普通技术人员根据可用的方法和技术来选择。

[0122] 本发明的化合物可通过附加适当的官能团 (functionality) 来修饰,从而增强选择性生物学特性。这样的修饰在本领域中是已知的,并且包括那些增加给定生物系统 (例如,血液、淋巴系统、中枢神经系统) 中的生物渗透、增加口服生物利用度、增加溶解性从而允许通过注射给予、改变新陈代谢或改变排泄率的修饰 (Pharmacokinetic Optimization in Drug Research, Testa, B. 等人, 2001, Wiley-VCH, VCHA)。

[0123] 本发明的药物组合物可以通过口服、静脉内、肠胃外、吸入喷雾、局部地、经直肠、经鼻、向颊 (buccally)、阴道给予,或经由植入型药盒给予,并优选口服或肠胃外给予。本发明药物组合物可以含有任何传统的无毒的药用载体、佐剂或媒介 (或载体, vehicle)。本文使用的术语“肠胃外的 (parenteral)”、“非经口的 (parenterally)”包括皮下、皮内、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内和颅内注射或输注技术。

[0124] 对于静脉内给予,本发明的药物组合物可以是无菌可注射药剂形式,例如,无菌注射水性或油性混悬液形式。这种混悬液可以根据本领域中已知的技术利用合适的分散剂或湿润剂 (例如,吐温 80) 和混悬剂来调配。该无菌可注射药剂也可以是无毒的肠胃外可

接受稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液,例如 1,3- 丁二醇溶液。在该可接受的媒介和溶剂当中,可采用甘露醇、水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌、非挥发油(fixed oil) 普遍用作溶剂或悬浮介质。为了这个目的,可以采用任何温和的不挥发油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸,如油酸及其甘油酯衍生物可用于制备注射剂(injectables),其是天然的药用油,如橄榄油或蓖麻油,尤其是它们的聚氧乙烯化形式。

[0125] 本发明的药物组合物可以任何口服可接受剂型口服给予,该剂型包括但不限于胶囊剂、片剂、水性混悬液和溶液。在口服片剂的情况下,常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。典型地,也添加润滑剂,如硬脂酸镁。对于胶囊剂形式的口服给予,有用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当口服给予水性混悬液时,该活性成分与乳化剂和混悬剂结合。需要时,可以添加某些甜味剂和 / 或调味剂和 / 或着色剂。

[0126] 本发明的药物组合物也可以用于直肠给药的栓剂的形式给予。这些组合物可以通过将本发明混合物与适合的无刺激性赋形剂混合来制备,该赋形剂在室温下为固体,但在直肠温度下为液体,从而会在直肠中熔化而释放活性成分。这样的材料包括,但不限于,可可脂、蜂蜡和聚乙二醇类。

[0127] 本发明的药物组合物可以通过经鼻气雾剂或吸入剂给予。这样的组合物根据药物制剂领域中众所周知的技术来制备,并采用苯甲醇或其他合适的防腐剂、增强生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和 / 或本领域中已知的其他增溶剂或分散剂在盐水中制备成溶液。

[0128] 应当理解,本发明药剂的实际剂量将根据所使用的特定药剂、所配制的特定组合物、给药模式、和待治疗的特定部位、宿主和疾病而不同。本领域技术人员根据给定化合物的实验数据利用常规的剂量确定试验,就能够确定给定条件下的最佳剂量。对于口服给予,一般采用的示例性每日剂量为约 0.001 至约 1000mg/kg 体重并以适当的时间间隔重复疗程,优选每日 0.01 至约 25mg/kg 体重,更优选每日约 0.5 至约 25mg/kg 体重的用于防止和治疗病毒感染(包括 HIV 感染)的活性成分化合物。

[0129] 此外,本发明的药用制剂可以含有本发明的化合物,或其药用盐或溶剂化物,其量为约 10mg 至约 2000mg,或约 10mg 至约 1500mg,或约 10mg 至约 1000mg,或约 10mg 至约 750mg,或约 10mg 至约 500mg,或约 25mg 至约 500mg,或约 50mg 至约 500mg,或约 100mg 至约 500mg。另外,本发明的药用制剂可以含有本发明的化合物,或其药用盐或溶剂化物,其量为约 0.5w/w% 至约 95w/w%,或约 1w/w% 至约 95w/w%,或约 1w/w% 至约 75w/w%,或约 5w/w% 至约 75w/w%,或约 10w/w% 至约 75w/w%,或约 10w/w% 至约 50w/w%。

[0130] 本发明的药物组合物可以连续输注的形式给予,每天一次、每天多次(例如,每天约 1 至约 5 次)、每周一次、每周两次、每周三次、每隔一天、每隔一周或由执业医师确定。这样的给药方式可用作慢性或急性治疗。可与载体材料结合从而产生单剂量形式的活性成分量根据待治疗的患者和特定的给药模式而不同。典型的药剂含有约 5% 至约 75% 的活性化合物(w/w)。优选地,这样的药剂含有约 20% 至约 50% 的活性化合物。

[0131] 在患者的病症改善后,必要时或需要时可以给予维持剂量的本发明化合物、组合物或结合。随后,可根据症状情况(function),将给予剂量或频率,或二者降低到保持或维持改善的病症的水平。当该症状已缓和到期望水平时,至少在原则上应当停止治疗。但是,依据疾病症状的任何复发,尤其是对于 AIDS,患者可能需要长期的间歇性治疗。

[0132] 如技术人员应当理解,可能需要比上述的剂量低或高的剂量。对于任何特定患者的具体剂量和治疗方案取决于多种因素,包括所采用具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、排泄率、药物联用、感染的严重性和过程、患者对感染的处理和/或治疗医师的判断。

[0133] 对于本发明的化合物,每天给予需要这种治疗的哺乳动物的特定药物制剂、剂量和给药次数 (number of doses) 都是本领域普通技术人员所掌握的知识范围内的选择,并且不需通过过度的实验就能够被确定。例如,参见 "Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents," United States Department of Health and Human Services, 可在 <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines> 处获得。

[0134] 本发明的化合物也用作有效结合于 HIV 整合酶的商业试剂。作为商业试剂,本发明的化合物及其衍生物可用于来阻断靶 DNA 分子通过整合酶的整合,或可被衍生从而结合到稳定树脂上作为亲和色谱应用的受限底物 (拴系底物, tethered substrate)。表示商业整合酶抑制剂特性的这些和其他用途对于本领域技术人员而言是显而易见的。

[0135] 本发明的化合物可以单独使用 (单药治疗) 或与一种或多种其他的 HIV 抑制剂联合给予,该抑制剂包括但不限于本发明的其他化合物或进入抑制剂、蛋白酶抑制剂、逆转录酶抑制剂、融合抑制剂、和整合酶抑制剂,以下描述了它们的实例并且这些实例是技术人员已知的。

[0136] 在一个实施例中,本发明的化合物可以与另外的 HIV 整合酶抑制剂联合使用。有效抑制 HIV 整合酶的化合物可以提供改进的抗病毒剂和治疗 HIV 感染的组合物 (Wai, J. S. 等人, J. Med. Chem. 43 :4923-4926 (2000) ; Grobler, J. 等人, PNAS 99 :6661-6666 (2002) ; Pals, G. C. G. 等人, J. Med. Chem. 45 :3184-3194 (2002) ; Young, S. D., Curr. Opin. Drug Disc. & Devel. 4(4) :402-410 (2001) ; Godwin, C. G. 等人, J. Med. Chem. 45 :3184-3194 (2002) ; Opar, A. Nature Reviews, Drug Discovery, vol. 6, p. 258-259, (2007))。本领域中已知的其他整合酶抑制剂包括在专利申请 W0200510305、W0 2004039803、W0 2004067531、W0 2008048538、W02003082881、W0 2007000043 中公开的那些。

[0137] 本发明的化合物可以与靶向于逆转录病毒复制周期中其他步骤的抗病毒药剂联合给予。例如,联合给予的抗病毒药剂可以是这样的药剂,其靶向于病毒生命周期中的早期事件,如细胞进入、逆转录和病毒 DNA 整合到细胞 DNA 中。靶向于这种早期生命周期事件的抗病毒药剂包括,去羟肌苷 (ddI)、扎西他滨 (ddC)、司他夫定 (d4T)、齐多夫定 (AZT)、多硫酸化多糖、sT4 (可溶性 CD4)——其阻断该病毒附着或吸附到宿主细胞上——并阻断病毒结合到携带 CD4 的 T- 淋巴细胞上的 CD4 受体的其他化合物。其他逆转录病毒逆转录酶抑制剂,如 AZT 衍生物,也可以与本发明的化合物联合给予从而提供显著降低或消除病毒感染性以及与其关联的症状的治疗处理。其他抗病毒药剂的实例包括更昔洛韦、双脱氧胞苷 (dideoxycytidine)、磷羧基甲酸三钠 (trisodium phosphonoformate)、依氟鸟氨酸 (eflomithine)、利巴韦林 (ribavirin)、阿昔洛韦 (acyclovir)、 α - 干扰素和三甲曲沙 (trimenotrexate)。另外,非核苷逆转录酶抑制剂,如 TIBO、奈韦拉平 (nevirapine) 或地拉韦啉 (delavirdine) 可以用来加强本发明化合物的效果,如同病毒脱壳抑制剂、反式激活蛋白如 tat 或 rev、或病毒蛋白酶抑制剂那样。这些化合物也可以与其他 HIV 整合酶抑制剂

联合给予。

[0138] 根据本发明的联合治疗可以对 HIV 复制来施加附加的或联合的抑制效果,因为该联合治疗的每一种治疗剂作用于不同的 HIV 复制位点或具有协同效应。例如,相比给予任一单独药剂作为单药治疗,使用这样的联合治疗还有利地使每一种抗逆转录病毒药剂的剂量减少,同时提供了等效或更好的治疗或预防效果。给予较低剂量的每一种治疗剂通常可降低或甚至消除相对于单药治疗的副作用或毒性。此外,与单药治疗相比,联合治疗可降低病毒对所给予的药剂产生抗性的可能性。

[0139] 优选的联合治疗包括与 AZT、3TC、ddI、ddC、d4T、双汰芝 (combivir)、赛进 (ziagen)、依法韦伦 (sustiva)、奈韦拉平 (nevirapine) 和地拉韦啉一起给予本发明的化合物。本发明的化合物也可以与其他 HIV 蛋白酶抑制剂联合给予,如沙奎那韦、茚地那韦、奈非那韦、利托那韦和氨普那韦。本发明的化合物与这种蛋白酶抑制剂的联合可以增加对抗各种 HIV 病毒突变体、HIV 准种或其他密切相关的病毒的治疗或预防。

[0140] 本发明的化合物可以与核苷或非核苷逆转录病毒逆转录酶抑制剂 (例如, AZT 衍生物或 HIV 天冬氨酰蛋白酶抑制剂)、HIV- 进入抑制剂、HIV 整合酶抑制剂、免疫调节剂 (例如, 溴匹立明、抗 - 人 α - 干扰素抗体、IL-2、GM-CSF、甲硫氨酸脑啡肽、干扰素 α 、二乙基二硫代氨基甲酸、肿瘤坏死因子、纳曲酮和 rEPO); 抗生素 (例如, 喷他脒羟乙磺酸盐)、疫苗或它们的组合联合给药。

[0141] 联合治疗中本发明的化合物与其他药剂可以连续或同时给予患者。此外,本发明的药物或预防性组合物可以包括本发明的整合酶抑制剂化合物与另外的治疗或预防药剂或 HIV- 抑制剂的组合。对治疗 AIDS 和 HIV 有用以及适合于与本发明的化合物联合治疗的药剂的其他实例在下表 1 和 2 中列出。

[0142] 表 1

[0143]

抗病毒药物	制造商	适应症
097 (非核苷逆转录酶抑制剂)	Hoechst/Bayer	HIV 感染、AIDS、ARC
氨普那韦 (Amprenavir) 141 W94 GW141 (蛋白酶抑制剂)	Glaxo Wellcome	HIV 感染、AIDS、ARC
GW 1592 (RT 抑制剂)	Glaxo Wellcome	HIV 感染、AIDS、ARC
醋孟南	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
阿昔洛韦	Burroughs Wellcome	HIV 感染、AIDS、ARC, 与

[0144]

		AZT联用
AD-439	Tanox Biosystems	HIV感染、AIDS、ARC
AD-519	Tanox Biosystems	HIV感染、AIDS、ARC
阿德福韦酯AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	HIV感染、ARC、PGL HIV 阳性、AIDS
α -干扰素HIV，与w/叠氮胸腺（Retrovir）联用	Glaxo Wellcome	卡波氏肉瘤
安沙霉素 LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
使pH不稳定的 α 异常干扰素无效的抗体	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	AIDS, ARC
AR177	Aronex Pharm	HIV感染、AIDS、ARC
β -氟-ddA	Nat'l Cancer Institute	AIDS关联的疾病
BMS-232623 (CGP-73547) (蛋白酶抑制剂)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	HIV感染、AIDS、ARC
BMS-234475 (CGP-61755) (蛋白酶抑制剂)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	HIV感染、AIDS、ARC
CI-1012	Warner-Lambert	HIV-1感染
西多福韦	Gilead Science	CMV视网膜炎、疱疹、乳头瘤病毒
凝胶多糖硫酸酯	AJI Pharma USA	HIV感染
巨细胞病毒免疫球蛋白	MedImmune	CMV视网膜炎
赛美维 更昔洛韦 (Cytovene Ganciclovir)	Syntex	威胁视力的CMV末梢，CMV视网膜炎
迪拉维利定 (Delaviridine) (RT抑制剂)	Pharmacia-Upjohn	HIV感染、AIDS、ARC
右旋酞酐硫酸盐	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (大阪, 日本)	AIDS、ARC、HIV阳性无症状
ddC双脱氧胞苷	Hoffman-La Roche	HIV感染、AIDS、ARC
ddI双脱氧肌苷	Bristol-Myers Squibb	HIV感染、AIDS、ARC，与AZT/d4T联用
DMP-450 (蛋白酶抑制剂)	AVID (Camden, NJ)	HIV感染、AIDS、ARC
依法韦仑 (DMP 266)	DuPont Merck	HIV感染、AIDS、ARC
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV感染
泛昔洛韦	Smith Kline	带状疱疹、单纯疱疹
FTC (逆转录酶抑制剂)	Emory University	HIV感染、AIDS、ARC
GS 840 (逆转录酶抑制剂)	Gilead	HIV感染、AIDS、ARC
HBY097 (非核苷RT抑制剂)	Hoechst Marion Roussel	HIV感染、AIDS、ARC
金丝桃素	VIMRx Pharm.	HIV感染、AIDS、ARC
重组人干扰素 β	Triton Biosciences (Alameda, CA)	AIDS、卡波氏肉瘤、ARC
干扰素 α -n3	Interferon Sciences	ARC, AIDS
茚地那韦	Merck	HIV感染、AIDS、ARC、

[0145]

		无症状HIV阳性，也与AZT/ddI/ddC联用
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV视网膜炎
KN1-272	Nat'l Cancer Institute	HIV关联的疾病
拉米夫定, 3TC (逆转录酶抑制剂)	Glaxo Wellcome	HIV感染, AIDS, ARC, 也与AZT联用
洛布卡韦	Bristol-Myers Squibb	CMV感染
奈非那韦 (Nelfinavir) (蛋白酶抑制剂)	Agouron Pharmaceuticals	HIV感染、AIDS、ARC
奈韦拉平 (Nevirapine) (RT抑制剂)	Boeheringer Ingelheim	HIV感染、AIDS、ARC
诺发普瑞 (Novapren)	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV抑制剂
肽T八肽 (Peptide T Octapeptide)	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS
膦酸基甲酸三钠	Astra Pharm. Products, Inc.	CMV视网膜炎、HIV感染、其他CMV感染s
PNU-140690 (蛋白酶抑制剂)	Pharmacia Upjohn	HIV感染、AIDS、ARC
普罗布考 (Probucol)	Vyrex	HIV感染、AIDS
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	HIV感染、AIDS、ARC
利托那韦 (蛋白酶抑制剂)	Abbott	HIV感染、AIDS、ARC
沙奎那韦 (蛋白酶抑制剂)	Hoffmann-LaRoche	HIV感染、AIDS、ARC
司他夫定; d4T 二脱氢脱氧胸苷	Bristol-Myers Squibb	HIV感染、AIDS、ARC
伐昔洛韦	Glaxo Wellcome	生殖器HSV和CMV感染
病毒唑 (Virazole) 三氮唑核苷	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	无症状HIV阳性、LAS、ARC
VX-478	Vertex	HIV感染、AIDS、ARC
扎西他滨	Hoffmann- LaRoche	HIV感染、AIDS、ARC, 与AZT联用
齐多夫定; AZT	Glaxo Wellcome	HIV感染、AIDS、ARC、卡波氏肉瘤, 与其他治疗联用
替诺福韦富马酸盐 (Tenofovir disoproxil, fumarate salt) (Viread®) (RT抑制剂)	Gilead	HIV感染、AIDS
Combivir® (RT抑制剂)	GSK	HIV 感染、AIDS
琥珀酸阿巴卡韦 (或 Ziagen®) (RT 抑制剂)	GSK	HIV 感染、AIDS
Reyataz® (阿扎那韦)	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染、AIDS
注射用恩夫韦肽 (Fuzeon)	Roche/Trimeris	HIV 感染、AIDS、病毒融

[0146]

(恩夫韦地, T-20)		合抑制剂
Trizivir®	GSK	HIV 感染、AIDS
Kaletra®	Abbott	HIV 感染、AIDS、ARC

[0147] 表 2

[0148]

免疫调节剂	制造商	适应症
醋孟南	Carrington Labs Inc. (Irving, TX)	AIDS、ARC
α -2 干扰素	Schering Plough	卡波氏肉瘤, w/AZT、AIDS
AS-101 溴匹立明	Wyeth-Ayerst/Pharmacia Upjohn	AIDS、早期 AIDS
CL246,738	American Cyanamid Lederle Labs	AIDS、卡波氏肉瘤
EL10	Elan Corp PLC (Gainesville, GA)	HIV 感染
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	阻断 HIV 与 CD4+细胞融合
γ -干扰素	Genentech	ARC, 与 w/TNF (肿瘤坏死因子) 联用
粒性细胞巨噬细胞菌落刺激因子	Genetics Institute/Sandoz	AIDS
粒性细胞巨噬细胞菌落刺激因子	Hoechst-Roussel/Immunex	AIDS
粒性细胞巨噬细胞菌落刺激因子	Schering-Plough	AIDS, 与 w/AZT 联用
HIV 核心粒子免疫刺激剂	Rorer	血清阳性 HIV
IL-白介素-2	Cetus	AIDS, 与 w/AZT 联用
IL-2 白介素-2	Hoffman-LaRoche/Immunex	AIDS、ARC、HIV, 与 w/AZT 联用
IL-2 白介素-2 (白介素 (aldeslukin))	Chiron	AIDS, 增加 CD4 细胞数
IMERG-2	Imreg (新奥尔良, LA)	AIDS、卡波氏肉瘤、ARC、PGL
免疫球蛋白静脉注射液 (人)	Cutter Biological (伯克利, CA)	儿科 AIDS, 与 w/AZT 联用
IMERG-1	Imreg (新奥尔良, LA)	AIDS、卡波氏肉瘤、ARC、PGL
依木硫二乙基二硫代胺基甲酸酯	Merieux Institute	AIDS、ARC
干扰素 α -2a	Hoffman-La Roche	卡波氏肉瘤、AIDS, 与 w/AZT 联用 ARC
甲硫氨酸脑啡肽	TNI Pharmaceutical (芝加哥, IL)	AIDS、ARC
MTP-PE 胞壁酰基-三肽 粒性细胞菌落刺激因子	Ciba-Geigy Corp./Amgen	卡波氏肉瘤 AIDS, 与 w/AZT 联用
rCD4 可溶性人 CD4	Genentech	AIDS、ARC 重组

[0149]

rCD4-IgG		AIDS、ARC 杂种
重组可溶性人 CD4	Biogen	AIDS、ARC
Remune	Immune Response Corp.	免疫治疗

[0150] 可与本发明的化合物联合使用的抗感染药物包括,但不限于,阿托伐醌、阿奇霉素、克拉霉素、甲氧苄啶、曲伐沙星、乙胺嘧啶、柔红霉素 (daunorubicin)、含有伯氨喹的克林霉素、氟康唑、锭剂 (Pastille)、盐酸依氟鸟氨酸注射剂 (ornidyl)、依氟鸟氨酸喷他脒 (eflornithine pentamidine)、利福布丁、螺旋霉素、伊曲康唑-R51211 (itraconazole-R51211)、三甲曲沙、柔红霉素、重组人红细胞生成素、重组人生长激素、醋酸甲地孕酮、男性荷尔蒙和全胃肠内营养。

[0151] 可与本发明的化合物联合使用的抗真菌剂包括,但不限于,阿尼芬净、C31G、卡泊芬净、DB-289、氟康唑、伊曲康唑 (itraconazole)、酮康唑、米卡芬净、泊沙康唑、和伏立康唑。

[0152] 可与本发明的化合物联合使用的其他化合物包括,但不限于,醋孟南 (acmannan)、安沙霉素、LM 427、AR177、BMS-232623、BMS-234475、CI-1012、凝胶多糖硫酸酯 (curdlan sulfate)、右旋糖酐硫酸酯、STOCRINEEL10、金丝桃素、洛布卡韦、诺发普瑞 (novapren)、肽 T 八肽序列 (octapeptide sequence)、磷羧基甲酸三钠、普罗布考 (probucol), 和 RBC-CD4。

[0153] 另外,本发明的化合物可与治疗诸如卡波氏肉瘤的病症的抗增殖药剂联合使用。这样的药剂包括,但不限于,金属基质蛋白酶抑制剂、A-007、贝伐单抗、BMS-275291、卤夫酮、白介素-12、利妥昔单抗、紫杉醇、吡吩姆钠、瑞马司他 (rebimastat)、和 COL-3。

[0154] 本发明的化合物可以与增加生物利用度或减慢化合物新陈代谢的其他药剂或药物组合物联合给予。此处增加生物利用度或减慢化合物新陈代谢的药剂或药物组合物包括至少一种细胞色素 P450 (CYP450) 酶同种型的抑制剂,优选 CYP1A2、CYP2d6、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP3A4。可用来抑制 CYP 3A4 的合适药剂包括,但不限于,地拉韦啶和利托那韦。可以实施这样的联合给药,以使本发明的一种或多种化合物存在于单个制剂中,或为单独的制剂形式,该单独的制剂可相隔适当时间地连续给予或同时给予。是否在同一制剂中包括本发明的一种或多种化合物作为另外的一种或多种药剂由本领域技术人员决定。

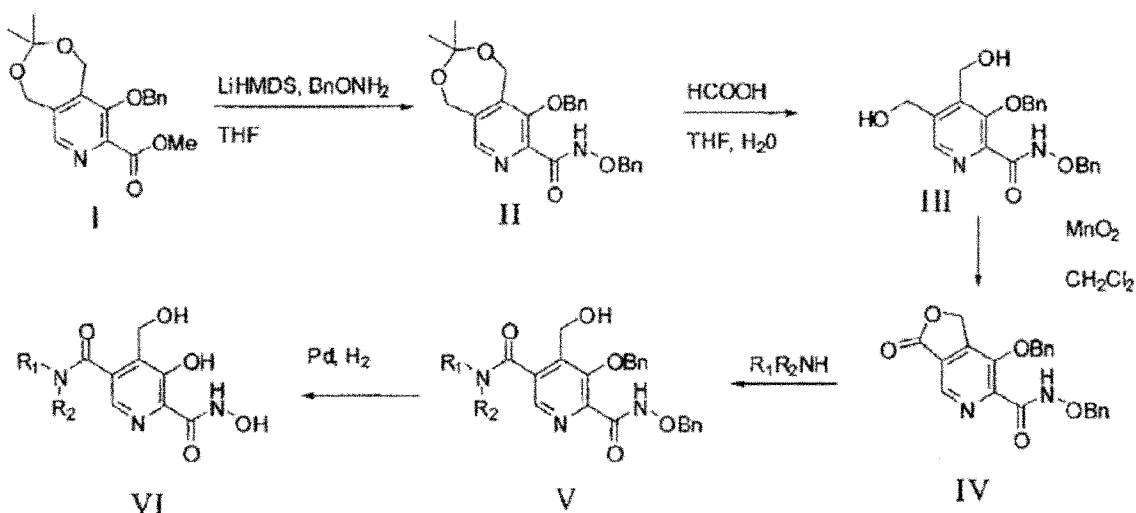
[0155] 中间体和化合物的制备

[0156] 15 种一般途径 (合成方案) 用来制备本发明的化合物。

[0157] 第一种途径 (方案 1) 从吡哆醇开始,利用 Paul 等人, J. Med. Chem., 1977, 20p745 中描述的方法对该吡哆醇进行改性从而生成中间体 I。通过酯取代对中间体 I 进行改性从而生成被保护的羟肟酸 (II), 并通过用甲酸温和水解除去 II 的异亚丙基保护基从而生成中间体 III。利用二氧化锰选择性氧化 III 的 5-CH₂OH 基团, 并且 III 自发环化成相应的内酯中间体 (IV)。如方案 1 中所示, 可用胺取代 IV, 产生相应的酰胺 V。利用氢解除去保护基, 得到期望的产物 VI。

[0158] 方案 I

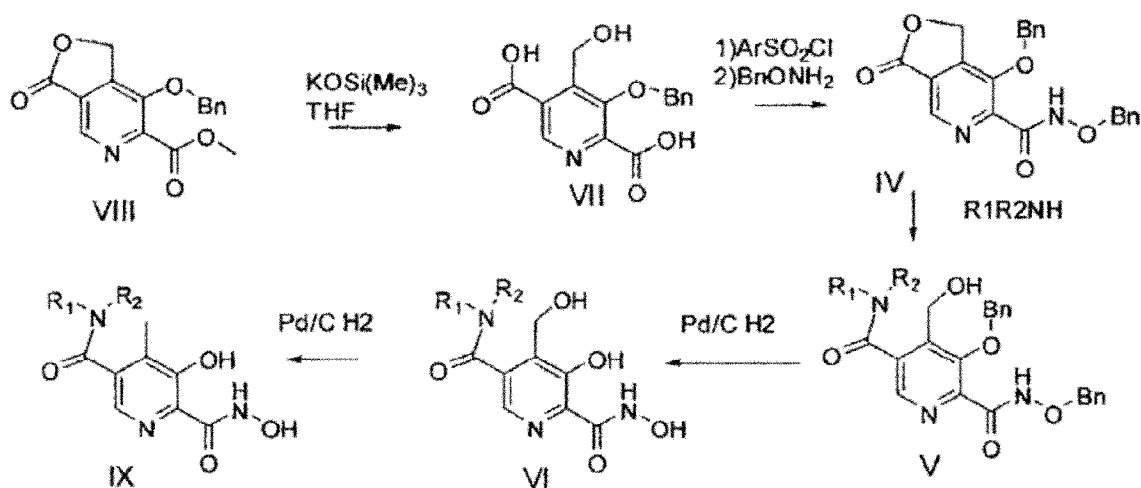
[0159]



[0160] 第二种途径（以下的方案 2）从中间体 VIII 开始。VIII 利用方案 1 中的步骤 2 和 3 从中间体 I（方案 1）获得；通过水解（如方案 1 中的步骤 2）除去异亚丙基保护基，接着用 MnO_2 选择性氧化 $5\text{-CH}_2\text{OH}$ （如方案 1 中的步骤 3）。然后利用三甲基硅醇钾水解 VIII 从而生成中间体 VII。利用 O- 被保护的羟胺和芳基磺酰卤将 VII 转化成中间体 IV。用胺取代 VI，产生相应的酰胺 V，并通过氢解除去保护基（VI）。进一步氢化获得期望的产物 IX。

[0161] 方案 2

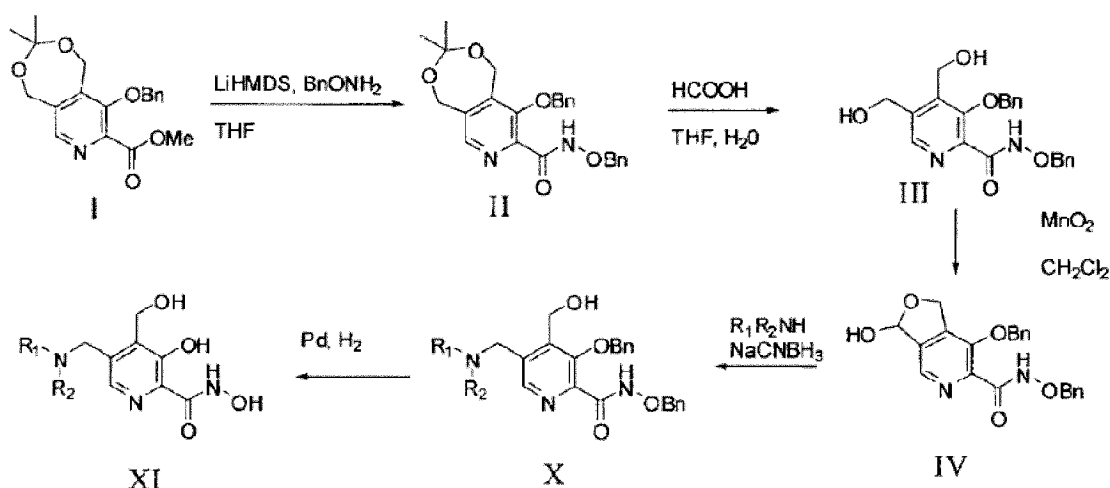
[0162]



[0163] 第三种途径（方案 3）从如方案 1 中的被保护的焦性没食子酸（pyro）开始，并通过用 MnO_2 的受控氧化生成乳醇（内半缩醛，lactol）IV。该乳醇 IV 容易通过还原胺化而转化成胺 X，并进一步通过催化氢化还原而生成化合物 XI。

[0164] 方案 3

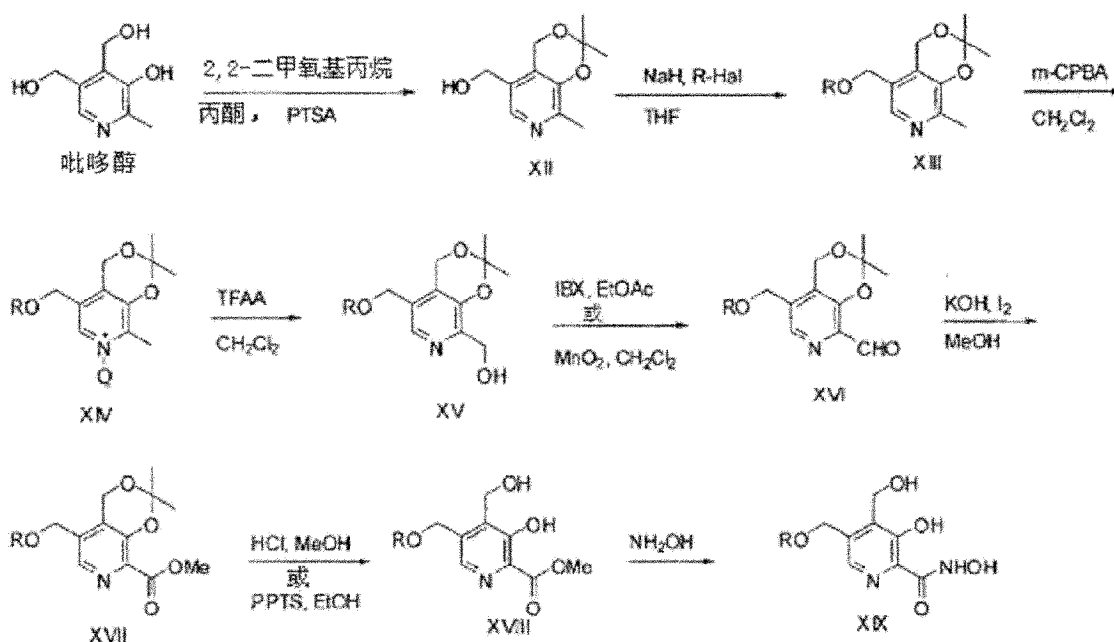
[0165]



[0166] 第四种途径 (方案4) 从吡哆醇开始, 并以类似于 Adamczyk M. 等人, *Tetrahedron*, 56, 2000 P 2379 中描述的方式生成中间体 XIII。然后在 2- 甲基基团处经过 N- 氧化物中间体 XIV 选择性氧化 XIII, 接着重排成醇 XV。进一步分步氧化生成醛 (XVI), 接着生成酯 (XVII)。水解 XVII 的异亚丙基并用羟胺取代酯 XVIII, 产生期望的化合物 XIX。

[0167] 方案 4

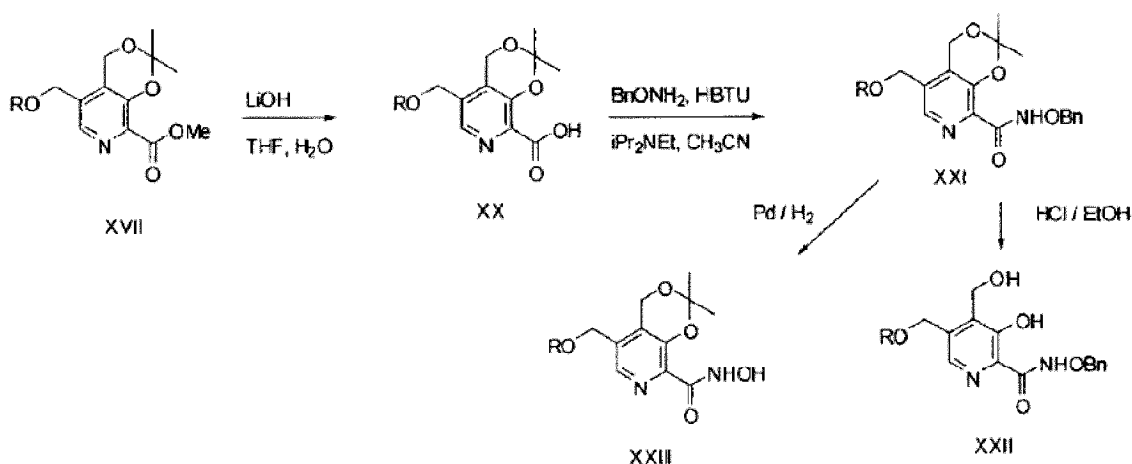
[0168]



[0169] 合成本发明的整合酶抑制剂化合物的第五种途径 (方案 5), 从方案 4 中的中间体 XVII 开始。XVII 被水解成酸 XX, XX 随后偶联到 O- 苄基羟胺上从而产生 XXI。使 XXI 经历氢化产生产物化合物 XXIII 或经历水解产生产物化合物 XXII。

[0170] 方案 5

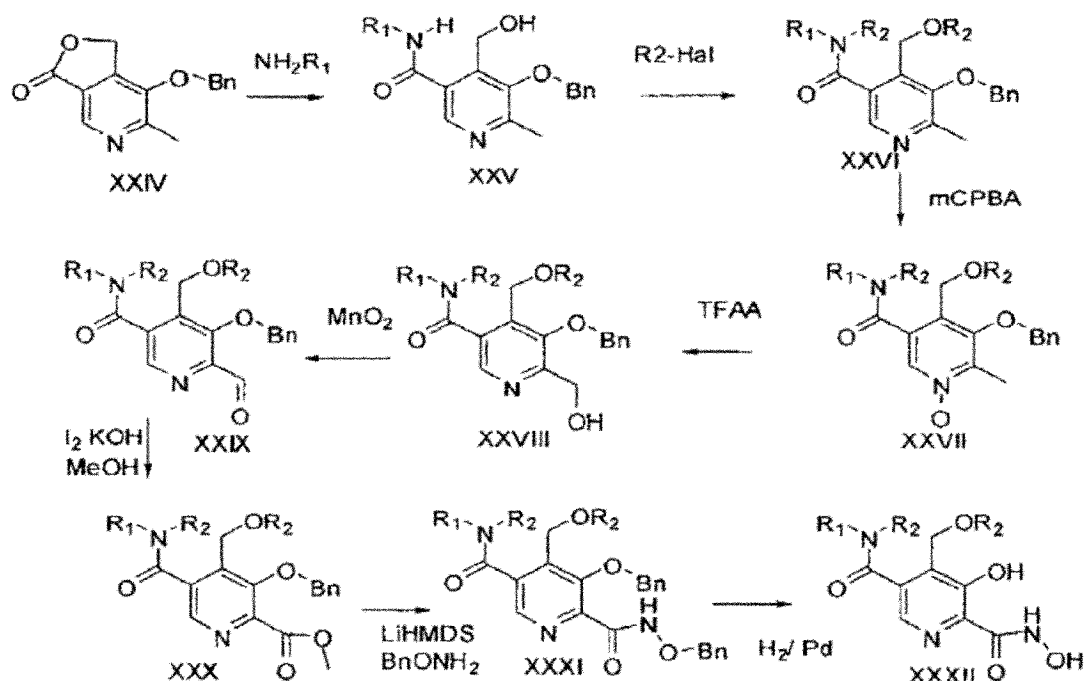
[0171]



[0172] 第六途径(方案六)从 7-(苄氧基)-6-甲基咪喃并[3,4-c]吡啶-3(1H)-酮; 中间体 XXIV 开始 (Paul, B., Korytnyk, W. J. Het. Chem., 1976, v13, p701)。使 XXIV 与胺反应, 产生中间体 XXV。然后将 XXV 烷基化成 XXVI 并在 2-位通过 N-氧化物重排而被选择性氧化, 如方案 4 中描述的, 产生中间体 XXX。然后 XXX 被取代和氢化从而产生期望的产物化合物 XXXII。

[0173] 方案 6

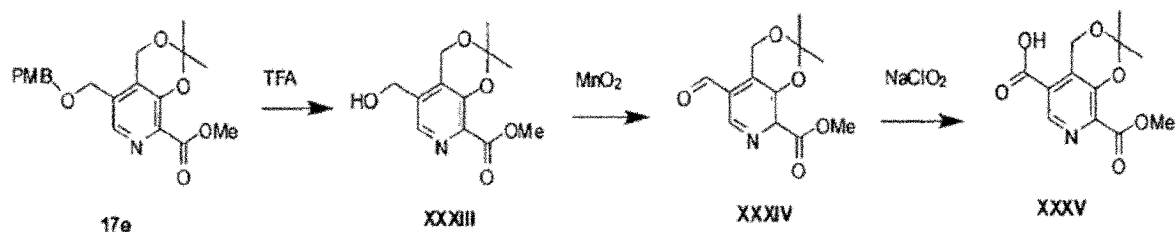
[0174]



[0175] 第七种途径从方案 5 中的化合物 XVII 的类似物, XVIIe (下面的 17e) 开始, 其在无水条件下酸化从而产生产物 XXXIII。该产物被氧化从而产生中间体醛 XXXIV, 并在受控条件下进一步被氧化从而产生羧酸中间体 XXXV。

[0176] 方案 7

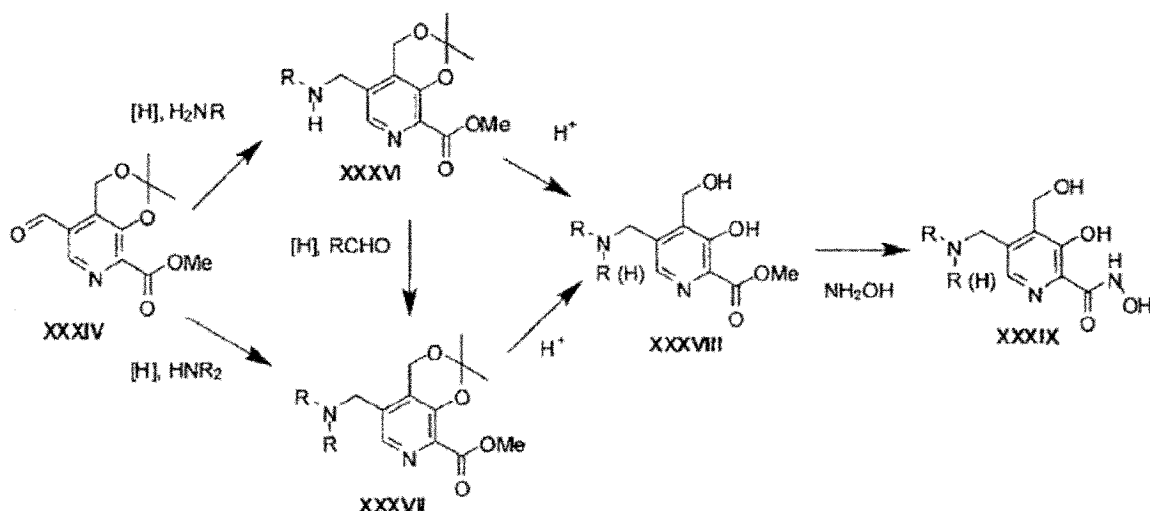
[0177]



[0178] 第八种途径由分别用伯胺或仲胺还原胺化中间体 XXXIV 从而获得 XXXVI 或 XXXVII 组成。XXXVII 类似物通过用 XXXVI 对醛进行的另一次还原胺化而获得。用酸的水溶液处理 XXXVI 和 XXXVII 产生中间体 XXXVIII, 其进一步与羟胺溶液反应从而产生产物 XXXIX。

[0179] 方案 8

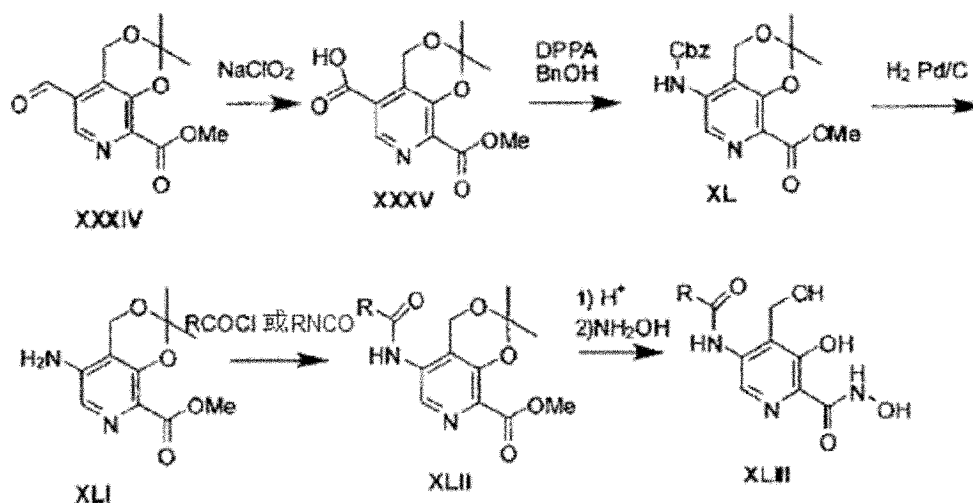
[0180]



[0181] 第九种途径由受控氧化中间体 XXXIV 从而产生羧酸 XXXV 组成。在苯甲醇的存在下利用叠氮磷酸二苯酯 (DPPA) 进行 Curtius 重排, 产生中间体 XL。XL 可以通过氢化脱保护从而产生胺 XLI, 其可与活化羧酸、酰卤、异氰酸酯、氯甲酸酯和其他亲电子试剂反应从而产生中间体 XLII。然后这些中间体可以通过暴露于甲酸, 接着与羟胺反应而转化成产物 XLIII。

[0182] 方案 9

[0183]

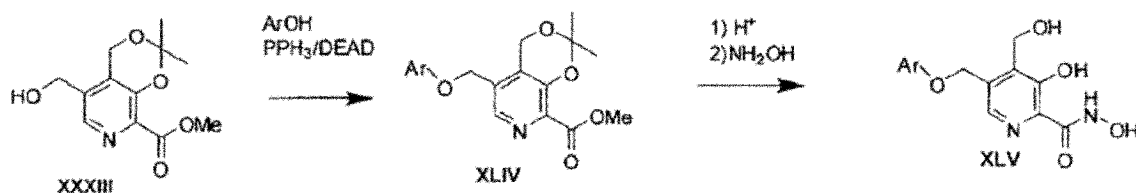


[0184] 第十种途径从中间体 XXXIII (方案 7) 开始, 其通过与苯酚的光延反应 (Mitsunobu reaction) 反应产生醚 XLIV。使 XLIV 暴露于甲酸水溶液中, 并随后与羟胺反应从而生成产

物 XLV。

[0185] 方案 10

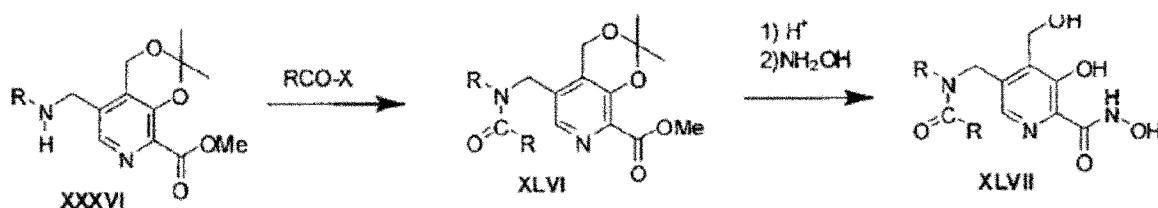
[0186]



[0187] 第十一种途径由化合物 XXXVI 的酰化组成, 该酰化通过活化的羧酸、酰卤、氯甲酸酯、异氰酸酯和其他亲电子试剂进行, 从而获得化合物 XLVI。然后将 XLVI 暴露于甲酸水溶液, 并使其与羟胺反应从而生成产物 XLVII。

[0188] 方案 11

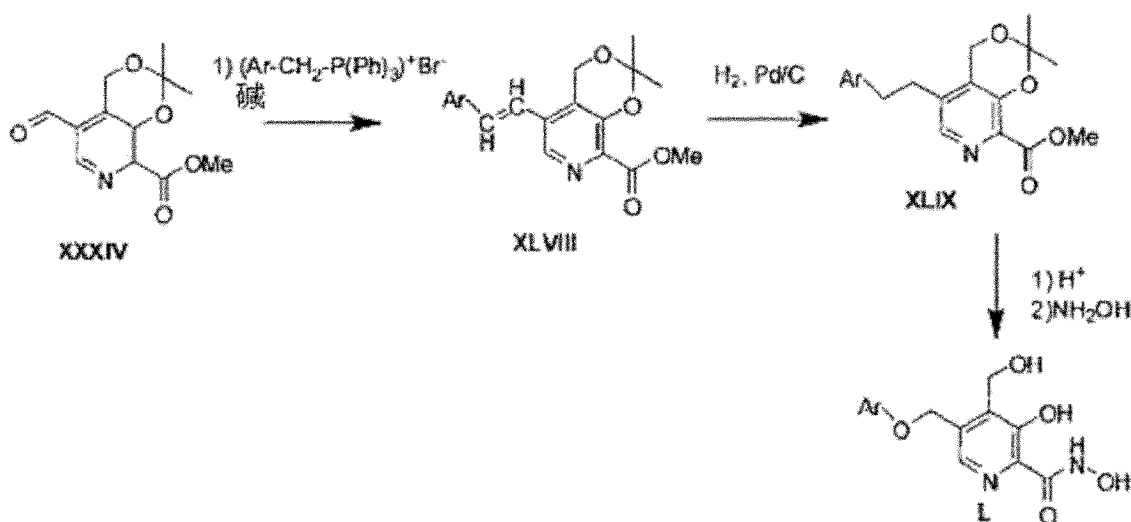
[0189]



[0190] 第十二种途径从中间体 XXXIV 的维蒂希反应 (Wittig reaction) 开始, 从而生成 XLVII 形式的烯烃。然后氢化 XLVII 产生饱和烷烃, 将其暴露于甲酸水溶液并随后使其与羟胺反应从而生成产物 L。

[0191] 方案 12

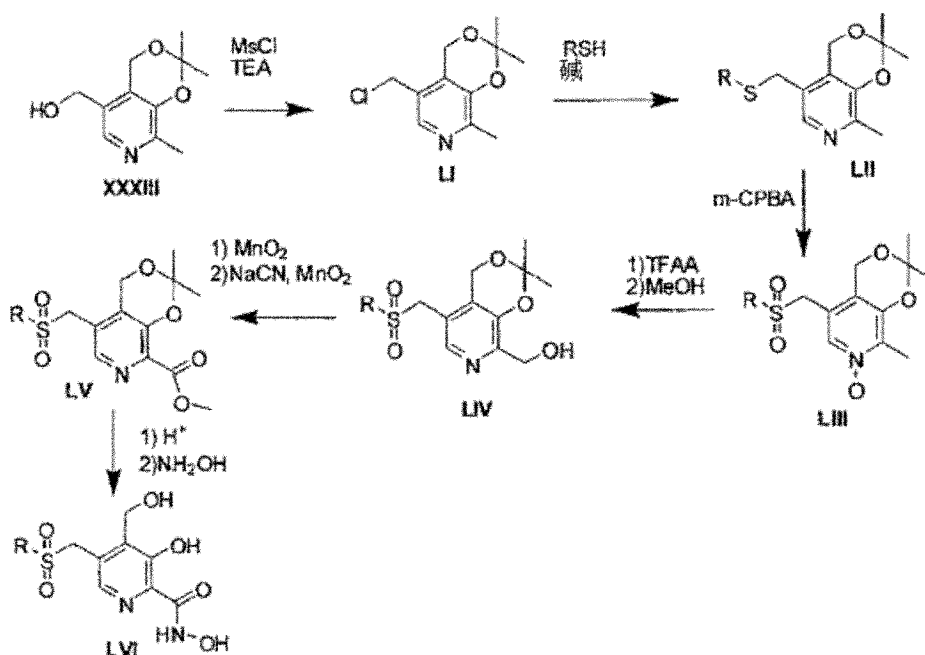
[0192]



[0193] 第十三种途径从中间体 XXXIII, 以及 XXXIII 与甲烷磺酰氯的反应开始, 从而生成反应性中间体烷基氯 LI。立即小心地使 LI 与硫醇反应从而生成硫醚 LII。使 LII 与过量过氧化物 mCPBA 反应生成磺-N-氧化物中间体 LIII, 其在暴露于三氟乙酸酐之后重排成产物 LIV。该中间体醇可以逐步氧化为 LV 酯, 然后将其暴露到甲酸水溶液并与羟胺反应从而生成产物 LVI。

[0194] 方案 13

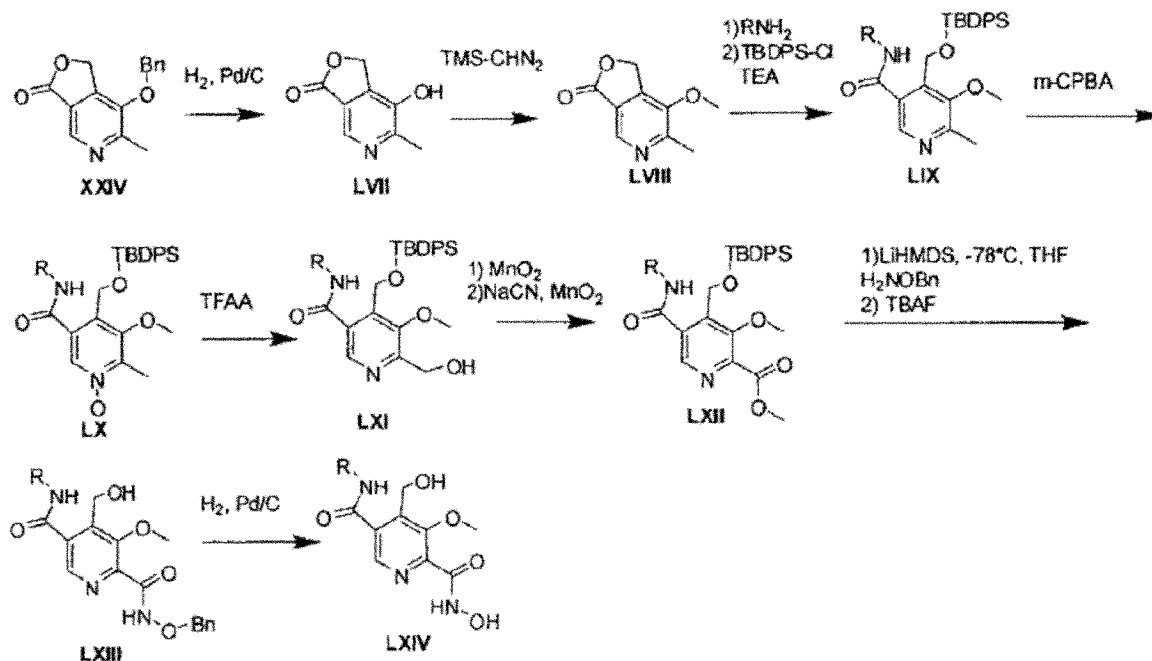
[0195]



[0196] 第十四种途径由中间体 XXIV 通过催化氢化首次脱保护从而生成 LVII 组成。然后用三甲基硅烷基重氮甲烷对 LVII 进行烷基化生成甲氧基衍生物 LVIII。使该内酯与伯胺反应，并接着用氯化叔丁基二苯基硅烷保护所释放的醇，产生中间体 LIX。使 LIX 与过氧化物 $m\text{CPBA}$ 反应以生成中间体 LX。LX 可以利用三氟乙酸酐重排生成 LXI，并逐步氧化成 LXII。首先通过使 O -苄基羟胺盐酸盐与多当量的六甲基二甲硅烷基锂反应，并使其与中间体 LXII 反应从而形成受保护的羟胺，中止反应并暴露于氟离子，生成 LXIII。催化氢化 LXIII 生成产物 LXIV。

[0197] 方案 14

[0198]

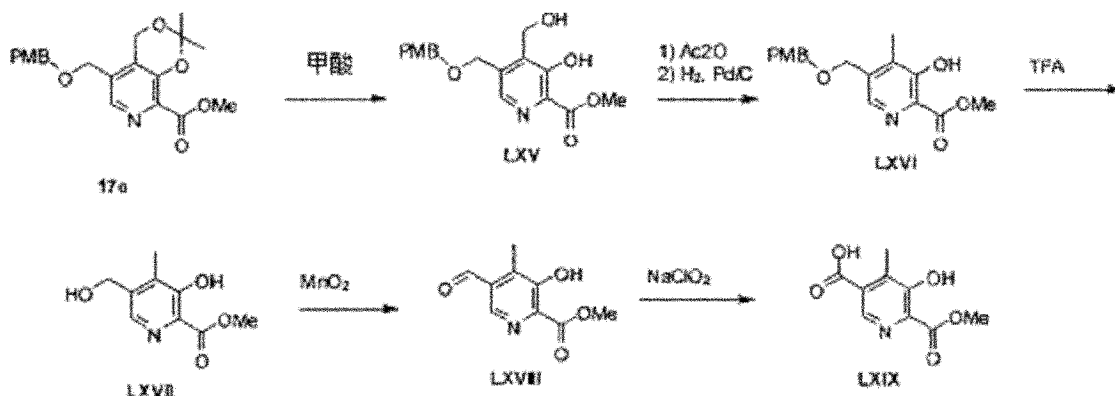


[0199] 第十五种途径通过将化合物 XVIIe (实施例 7) 暴露于甲酸水溶液开始，从而生成 LXV。所释放的羟基然后用乙酸酐酰化成乙酰酯，并通过催化氢化进行改性以良好的产率生

成甲基衍生物 LXVI。该 PMB 保护基通过暴露到 TFA 中除去,并且分别通过起始与氧化锰,然后与亚氯酸钠反应,而使得所释放的羟基逐步氧化成醛 LXVII 和羧酸 LXIX。

[0200] 方案 15

[0201]



[0202] 本领域技术人员可以理解,上述合成方案并不是意在列出可用来合成上述化合物的所有方式。其他的方法对于本领域普通技术人员而言是显而易见的。

[0203] 一般方法

[0204] 通过快速色谱,利用硅胶 60 (EM Science),用所指出的溶剂体系和正的大气压 (positive air pressure) 实施制备色谱,从而能够获得适当的洗脱速率,或者用 Biotage SP4™ 自动色谱系统来实施。通过将洗脱板 (分析的或制备的) 暴露于碘、紫外光和 / 或用含 3% 硫酸和 1% 乙酸的 2% 对茴香醛的乙醇溶液处理并接着加热该分析板来检测该化合物。或者,可用含有 3% 乙酸的 0.3% 茚三酮的乙醇溶液,和 / 或由 20g (NH₄)₆Mo₇O₂₄ 和 8.3gCe(SO₄)₂ 多水合物在含有浓硫酸 (90mL) 的水 (750mL) 中制成的 CAM 溶液处理分析板。

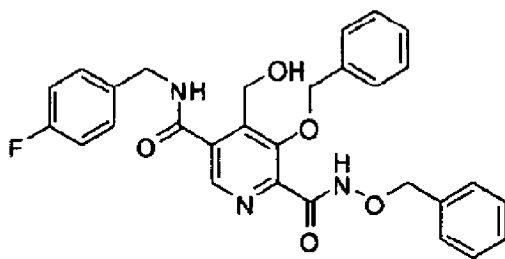
[0205] 除非另外指出,否则:所有起始物料都是从商业来源购得的,如 Aldrich 公司或 Sigma 公司;熔点 (mp) 在 Büchi 530 熔点测量装置上在毛细管中测得 (未校正);质谱记录在负离子模式 (negative mode) 或正离子模式 (positive mode) 的 Hewlett Packard LC/MSD 1100 系统 APCI 中;核磁共振 (NMR) 光谱记录在配备有反向探头或 QNP 探头的 Bruker AMX400 中。

[0206] 将样品溶解在氘代氯仿 (CDCl₃)、重水 (D₂O) 或氘代二甲亚砜 (DMSO-d₆) 中用以获得数据,并将四甲基硅烷用作内标物。化学位移 (δ) 表示为百万分之一 (ppm),耦合常数 (J) 表示为赫兹 (Hz),并且对于多重峰,s 表示单峰,d 表示二重峰,dd 表示双二重峰,t 表示三重峰,q 表示四重峰,quint 表示五重峰,m 表示多重峰,而 br 表示宽单峰。

[0207] 实施例

[0208] 实施例 1:制备 N²,3- 双 (苄氧基) -N⁵-(4- 氟苄基) -4-(羟甲基) 吡啶 -2,5- 二甲酰胺 (产物 1)

[0209]



[0210] 步骤 1a:制备 N,9-双(苄氧基)-3,3-二甲基-1,5-二氢-[1,3]二氧杂环庚烷并[5,6-c]吡啶-8-甲酰胺(化合物 1a)

[0211] 在 -78°C 下,将双(三甲基甲硅烷基)胺基锂(30.0mL,30.0mmol,3.75eq)加入到四氢呋喃(40.0mL)中的苄基羟胺盐酸盐(1.41g,8.82mmol,1.1eq)中。搅拌反应混合物10分钟,并加入9-(苄氧基)-3,3-二甲基-1,5-二氢-[1,3]二氧杂环庚烷并[5,6-c]吡啶-8-甲酸甲酯(J. Med. Chem,1977,20,p745)(2.75g,8.01mmol,1eq)的四氢呋喃(20.0mL)溶液。在 -78°C 下搅拌该反应混合物30分钟,并加入氯化铵饱和溶液。然后用乙酸乙酯萃取反应混合物,并减压浓缩回收的有机相,产生3.48g白色固体形式的粗化合物 1a(100%产率),MS-ESI m/z 435[MH] $^{+}$ 。

[0212] 步骤 1b:制备 N,3-双(苄氧基)-4,5-双(羟甲基)吡啶酰胺(化合物 1b)

[0213] 将化合物 1a溶解在水(50.0mL)、甲酸(5.0mL)和四氢呋喃(25.0mL)中,并在 70°C 下搅拌2小时。加入碳酸氢钠饱和水溶液,用乙酸乙酯萃取反应混合物。用硫酸镁干燥回收的有机相,减压浓缩,产生3.44g粗化合物 1b(100%产率),其为黄色油状物,MS-ESI m/z 395[MH] $^{+}$ 。

[0214] 步骤 1c:制备 N,7-双(苄氧基)-3-氧代-1,3-二氢呋喃并[3,4-c]吡啶-6-甲酰胺(化合物 1c)

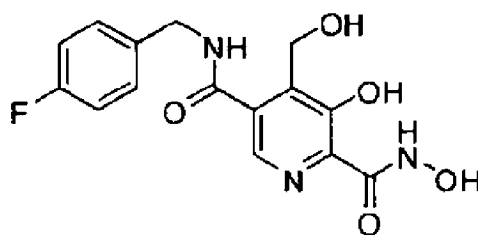
[0215] 在室温下,在二氯甲烷中搅拌活性二氧化锰(7g,80mmol,3eq)和3.4g化合物 1b(80.0mL),直至TLC指示反应完成。然后在硅藻土(Celite)上过滤反应混合物并在压力下浓缩。通过色谱在硅胶(30%乙酸乙酯/己烷)上纯化所得的粗产物,产生0.4g白色固体形式的化合物 1c(13%产率),和1.8g(58%产率)的相应乳醇,N,7-双(苄氧基)-3-羟基-1,3-二氢呋喃并[3,4-c]吡啶-6-甲酰胺(化合物 1c-2); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, MeOD): δ = 8.74(s,1H),7.46(m,10H),5.52(s,2H),5.28(s,2H),4.98(s,2H);MS-ESI m/z 391[MH] $^{+}$ 。

[0216] 步骤 1d:制备 N^2 ,3-双(苄氧基)- N^5 -(4-氟苄基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺(化合物 1d)

[0217] 在 70°C 下,均匀地(neat)加热4-氟苄胺(0.160g,1.29mmol,2eq)和化合物 1c(0.250g,0.641mmol,1eq)30分钟。通过硅胶(100%乙酸乙酯)纯化该粗产物,产生0.275g的 N^2 ,3-双(苄氧基)- N^5 -(4-氟苄基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺,其为白色固体;MS-ESI m/z 516[MH] $^{+}$ 。

[0218] **实施例 2:**制备 N^5 -(4-氟苄基)- N^2 ,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺(产物 2)

[0219]

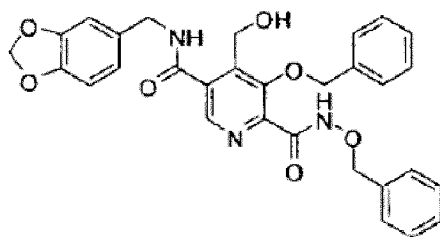


[0220] 在氢气气氛下,在4.0mL甲醇中搅拌实施例1的产物、N⁵,3-双(苄氧基)-N⁵-(4-氟苄基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺(0.170g,0.330mmol,1eq)和10%的Pd/C催化剂(5mg),持续1小时。过滤该催化剂,并在真空下浓缩反应混合物,生成0.100g的N⁵-(4-氟苄基)-N²,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺(90%产率),其为白色固体;¹H-NMR(400MHz, MeOD): δ = 8.17(s, 1H), 7.44(m, 2H), 7.09(t, 2H), 4.78(s, 2H), 4.58(s, 2H); MS-ESI m/z 336[MH]⁺。

[0221] **实施例3**:制备N⁵-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基甲基)-N²,3-双(苄氧基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺

[0222] (N⁵-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-N²,3-bis(benzyloxy)-4-(hydroxymethyl)pyridine-2,5-dicarboxamide)(产物3)

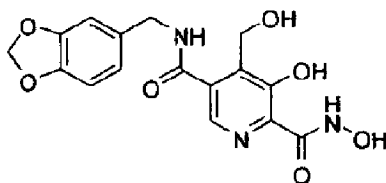
[0223]



[0224] 在70℃下,均匀地加热胡椒基胺(0.035g,0.288mmol,2eq)和实施例1中式1c的化合物N,7-双(苄氧基)-3-氧代-1,3-二氢呋喃并[3,4-c]吡啶-6-甲酰胺(0.056g,0.144mmol,1eq),持续30分钟。通过硅胶(30%乙酸乙酯)纯化该粗产物,产生0.048g的N⁵-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基甲基)-N²,3-双(苄氧基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺(62%产率),其为白色固体;MS-ESI m/z 542[MH]⁺。

[0225] **实施例4**:制备N⁵-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基甲基)-N²,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺(产物4)

[0226]

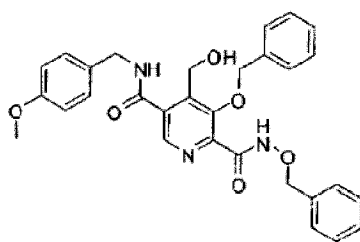


[0227] 在氢气气氛下,将上面实施例3的终产物(0.170g,0.330mmol,1eq)和10%Pd/C(5mg)催化剂在甲醇(4.0mL)中混合,持续1小时。过滤该催化剂并在真空下浓缩反应混合物,产生0.029g的N⁵-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基甲基)-N²,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺(90%产率),其为白色固体;¹H-NMR(400MHz, MeOD): δ = 8.176(s, 1H), 6.93(m, 3H), 5.95(s, 2H), 4.77(s, 2H), 4.50(s, 2H); MS-ESI m/z 362[MH]⁺。

[0228] **实施例5**:制备N²,3-双(苄氧基)-4-(羟甲基)-N⁵-(4-甲氧基苄基)吡啶-2,

5-二甲酰胺 (产物 5)

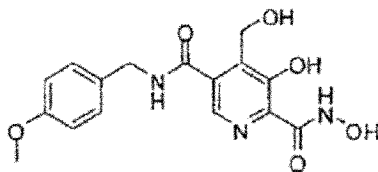
[0229]



[0230] 在 70℃ 下, 均匀地加热 4-甲氧基苯胺 (0.018g, 0.128mmol, 2.5eq) 和 N,7-双(苄氧基)-3-氧代-1,3-二氢咪唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酰胺 (0.020g, 0.051mmol, 1eq), 持续 30 分钟。通过硅胶 (100% 乙酸乙酯) 纯化该粗产物, 产生 0.011g 的 N²,3-双(苄氧基)-4-(羟甲基)-N⁵-(4-甲氧基苄基)吡啶-2,5-二甲酰胺 (41% 产率), 其为白色固体; MS-ESI m/z 528 [MH]⁺。

[0231] 实施例 6: 制备 N²,3-二羟基-4-(羟甲基)-N⁵-(4-甲氧基苄基)吡啶-2,5-二甲酰胺 (产物 6)

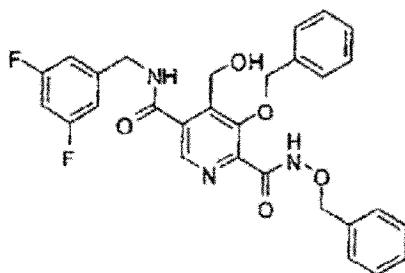
[0232]



[0233] 在氢气气氛下, 在 4.0mL 甲醇中搅拌实施例 5 的产物 (0.010g, 0.019mmol, 1eq) 和 10% Pd/C 催化剂 (5mg), 持续 1 小时。过滤该催化剂并在真空下浓缩反应混合物, 产生 0.006g 的 N²,3-二羟基-4-(羟甲基)-N⁵-(4-甲氧基苄基)吡啶-2,5-二甲酰胺 (85% 产率), 其为白色固体; MS-ESI m/z 348 [MH]⁺。

[0234] 实施例 7: 制备 N²,3-双(苄氧基)-N⁵-(3,5-二氟苄基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺 (产物 7)

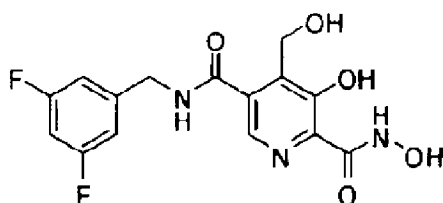
[0235]



[0236] 在 70℃ 下, 均匀地加热 3,5-二氟苄基胺 (0.02g, 0.154mmol, 2.5eq) 和 N,7-双(苄氧基)-3-氧代-1,3-二氢咪唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酰胺 (0.030g, 0.077mmol, 1eq), 持续 30 分钟。通过硅胶 (100% 乙酸乙酯) 纯化该粗产物, 产生 0.011g 的 N²,3-双(苄氧基)-N⁵-(3,5-二氟苄基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺 (15% 产率), 其为白色固体; MS-ESI m/z 534 [MH]⁺。

[0237] 实施例 8: 制备 N⁵-(3,5-二氟苄基)-N²,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺 (产物 8)

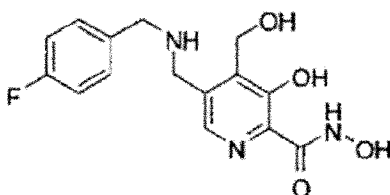
[0238]



[0239] 在氢气气氛下,在 4.0mL 甲醇中混合实施例 7 的产物 (0.006g,0.011mmol,1eq) 和 10% Pd/C 催化剂 (5mg),持续 1 小时。过滤该催化剂并在真空下浓缩反应混合物,产生 0.004g 的 N⁵-(3,5-二氟苄基)-N²,3'-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺 (67%产率),其为白色固体;MS-ESI m/z 354[MH]⁺。

[0240] 实施例 9:制备 5-((4-氟苄基胺基)甲基)-N,3-二羟基-4-(甲氧基甲基)吡啶酰胺(产物 9)

[0241]



[0242] 步骤 9a :N,3-双(苄氧基)-5-((4-氟苄基胺基)甲基)-4-(羟甲基)吡啶酰胺(化合物 9a)

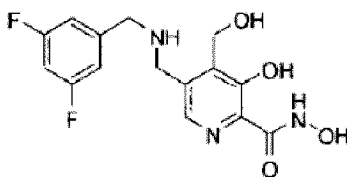
[0243] 将 4-氟苄基胺 (0.035g,0.281mmol,1.1eq),随后将氰基硼氢化钠 (0.048g,0.765mmol,3eq) 加入到 10.0mL 乙醇中的实施例 1 的化合物 1c-2,N,7-双(苄氧基)-3-羟基-1,3-二氢呋喃并[3,4-c]吡啶-6-甲酰胺 (0.100g,0.255mmol,1eq) 中。在室温下搅拌反应混合物过夜。然后加入碳酸氢钠饱和水溶液,并用乙酸乙酯萃取反应混合物。用硫酸镁干燥回收的有机相,并在减压下浓缩。通过硅胶 (100%乙酸乙酯) 纯化该粗产物,产生 0.050g 化合物 9a (39%产率),其为白色固体;MS-ESI m/z 502[MH]⁺。

[0244] 步骤 9b :制备 5-((4-氟苄基胺基)甲基)-N,3-二羟基-4-(甲氧基甲基)吡啶酰胺

[0245] 在氢气气氛下,在 4mL 甲醇中搅拌化合物 9a (0.013g,0.019mmol,1eq) 和 10% Pd/C 催化剂 (5mg),持续 12 小时。过滤该催化剂,并在真空下浓缩该反应混合物,产生 0.006g 白色固体形式的 5-((4-氟苄基胺基)甲基)-N,3-二羟基-4-(甲氧基甲基)吡啶酰胺 (75%产率);MS-ESI m/z 322[MH]⁺。

[0246] 实施例 10:制备 5-((3,5-二氟苄基胺基)甲基)-N,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶酰胺

[0247]



[0248] 步骤 10a :制备 5-((3,5-二氟苄基胺基)甲基)-N,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶酰胺(化合物 10a)

[0249] 将 10.0mL 乙醇中的 N,7-双(苄氧基)-3-羟基-1,3-二氢呋喃并[3,4-c]吡

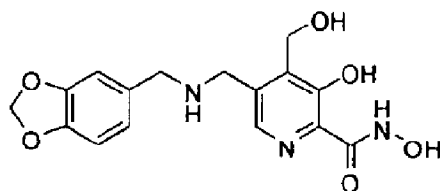
啉-6-甲酰胺(实施例1的化合物1c-2)(0.200g,0.510mmol,1eq)加入到3,5-二氟苄胺(0.080g,0.561mmol,1.1eq)中,接着加入氰基硼氢化钠(0.096g,1.53mmol,3eq)。在室温下搅拌反应混合物过夜。加入1M碳酸钾溶液,并用乙酸乙酯萃取反应混合物。用硫酸镁干燥回收的有机相并在减压下浓缩。粗产物通过硅胶(100%乙酸乙酯)纯化,产生0.046g白色固体形式的化合物10a(17%产率);MS-ESI m/z 520[MH]⁺。

[0250] 步骤10b:制备5-((3,5-二氟苄基胺基)甲基)-N,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶酰胺

[0251] 在氢气气氛下,在4.0mL甲醇中搅拌化合物10a(0.020g,0.039mmol,1eq)和10%Pd/C(5mg)过夜。过滤该催化剂并在真空下浓缩该反应混合物,从而产生0.010g为白色固体形式的5-((3,5-二氟苄基胺基)甲基)-N,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶酰胺(76%产率);MS-ESI m/z 340[MH]⁺。

[0252] 实施例11:制备5-((苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基甲基胺基)甲基)-N,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶酰胺(产物11)

[0253]



[0254] 步骤11a:制备5-((苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基甲基胺基)甲基)-N,3-双(苄氧基)-4-(羟甲基)吡啶酰胺(化合物11a)

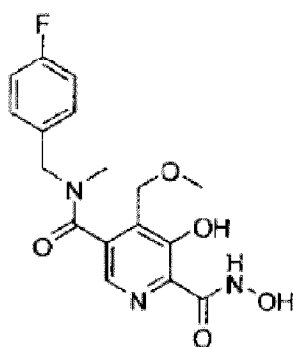
[0255] 将N,7-双(苄氧基)-3-羟基-1,3-二氢呋喃并[3,4-c]吡啶-6-甲酰胺(实施例1的化合物1c-2)(0.150g,0.383mmol,1eq)加入到10.0mL乙醇中,接着加入氰基硼氢化钠(1.15mmol,3eq)。在室温下搅拌该反应混合物过夜。将1M碳酸钾溶液加入到反应混合物中,接着用乙酸乙酯萃取。用硫酸镁干燥回收的有机相并在减压下浓缩。粗产物通过硅胶色谱(100%乙酸乙酯)纯化,产生0.046g白色固体形式的化合物11a(22%产率);MS-ESI m/z 528[MH]⁺。

[0256] 步骤11b:制备5-((苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基甲基胺基)甲基)-N,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶酰胺

[0257] 在氢气气氛下,在4.0mL甲醇中搅拌化合物11a(0.024g,0.039mmol,1eq)和10%Pd/C催化剂(5mg)过夜。过滤该催化剂并在真空下浓缩,产生0.011g白色固体形式的5-((苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基甲基胺基)甲基)-N,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶酰胺(69%产率);MS-ESI m/z 348[MH]⁺。

[0258] 实施例12:制备N⁵-(4-氟苄基)-N²,3-二羟基-4-(甲氧基甲基)-N⁵-甲基吡啶-2,5-二甲酰胺(产物12)

[0259]



[0260] 步骤 12a:制备 5-(苄氧基)-N-(4-氟苄基)-4-(羟甲基)-6-甲基烟酰胺(化合物 12a)

[0261] 在 70℃下,均匀地加热苄氧基-6-甲基吡喃并[3,4-c]吡啶-3(1H)-酮(Paul, B., Korytnyk, W. J. Het. Chem., 1976, v13, p701)(1.00g, 3.92mmol, 1eq)和 4-氟苄胺(0.491g, 3.92mmol, 1.1eq),持续 1 小时。粗产物通过硅胶(100%乙酸乙酯)纯化,产生 1.42g 白色固体形式的化合物 12a(95%产率);MS-ESI m/z 381[MH]⁺。

[0262] 步骤 12b:制备 5-(苄氧基)-N-(4-氟苄基)-4-(甲氧基甲基)-N,6-二甲基烟酰胺(化合物 12b)

[0263] 在室温下,将四氢呋喃(10.0mL)中的氢化钠加入到化合物 12a(0.690g, 1.82mmol, 1eq)中。在室温下搅拌反应混合物 20 分钟,并加入 0.541g 碘甲烷(3.81mmol, 2.1eq)。加入水并用乙酸乙酯萃取反应混合物。用硫酸镁干燥回收的有机相并浓缩。粗产物通过硅胶(60%乙酸乙酯/己烷)纯化,产生 0.400g 白色固体形式的化合物 12b(22%产率);MS-ESI m/z 409[MH]⁺。

[0264] 步骤 12c:制备 3-(苄氧基)-5-((4-氟苄基)(甲基)氨基甲酰基)-4-(甲氧基甲基)-2-甲基吡啶-1-氧化物(化合物 12c)

[0265] 在室温下将二氯甲烷(20.0mL)中的化合物 12b(0.400g, 0.980mmol, 1eq)加入到 3-氯代过苯甲酸(0.254g, 1.47mmol, 1.5eq)中,并在室温下搅拌反应混合物 1 小时。加入 1M 碳酸钾溶液并用二氯甲烷萃取反应混合物。用硫酸镁干燥回收的有机相并浓缩,产生 0.400g 白色固体形式的化合物 12c(95%产率);MS-ESI m/z 424[MH]⁺。

[0266] 步骤 12d:制备 5-(苄氧基)-N-(4-氟苄基)-6-(羟甲基)-4-(甲氧基甲基)-N-甲基烟酰胺(化合物 12d)

[0267] 在室温下,将二氯甲烷(20.0mL)中的化合物 12c(0.400g, 0.946mmol, 1eq)加入到三氟乙酸酐(1.30g, 4.90mmol, 5eq)中。在室温下搅拌反应混合物过夜。加入 1M 碳酸钾溶液并用乙酸乙酯萃取反应混合物。用硫酸镁干燥回收的有机相并浓缩,产生 0.400g 白色固体形式的化合物 12d(97%产率);MS-ESI m/z 424[MH]⁺。

[0268] 步骤 12e:制备 5-(苄氧基)-N-(4-氟苄基)-6-甲酰基-4-(甲氧基甲基)-N-甲基烟酰胺(化合物 12e)

[0269] 在室温下将二氯甲烷(20.0mL)中的化合物 12d(0.400g, 0.946mmol, 1eq)加入到活性二氧化锰(0.852g, 9.80mmol, 10eq)中。在室温下搅拌反应混合物过夜。在硅藻土上过滤反应混合物并在减压下浓缩。加入 1M 碳酸钾溶液并用乙酸乙酯萃取反应混合物。粗产物用硅胶(40%乙酸乙酯/己烷)纯化,产生 0.122g 白色固体形式的化合物 12e(30%产率);MS-ESI m/z 423[MH]⁺。

[0270] 步骤 12f:制备 3-(苄氧基)-5-((4-氟苄基)(甲基)氨基甲酰基)-4-(甲氧基甲基)吡啶甲酸甲酯(化合物 12f)

[0271] 在室温下,将甲醇(20.0mL)中的化合物 12e(0.122g,0.289mmol,1eq)加入到粉末状氢氧化钾(0.042g,0.751mmol,2.6eq)中。在室温下搅拌反应混合物 10 分钟,并加入碘(0.095g,0.376mmol,1.3eq)。然后在室温下搅拌反应混合物 4 小时,接着加入亚硫酸氢钠溶液。用乙酸乙酯萃取反应混合物,用硫酸镁干燥回收的有机相并浓缩,从而产生 0.114g 化合物 12f(95%),其为无色油状物;MS-ESI m/z 453[MH]⁺。

[0272] 步骤 12g:制备 N²,3-双(苄氧基)-N⁵-(4-氟苄基)-4-(甲氧基甲基)-N⁵-甲基吡啶-2,5-二甲酰胺(化合物 12g)

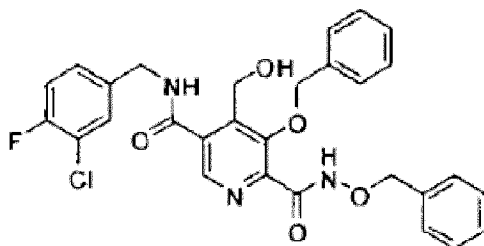
[0273] 在-78℃下,将四氢呋喃(3mL)中的苄基羟胺盐酸盐(0.045g,0.282mmol,1.1eq)加入到双(三甲基硅基)胺基锂(1.30mL,1.27mmol,5eq)中。搅拌反应混合物 10 分钟,接着加入化合物 12f(0.115g,0.254mmol,1eq)的四氢呋喃(2.0mL)溶液。然后在-78℃下搅拌该反应混合物 30 分钟,并加入氯化铵饱和溶液。用乙酸乙酯萃取该反应混合物,回收的有机相在减压下浓缩。粗产物用硅胶(100%乙酸乙酯)纯化,产生 0.100g 化合物 12g(72%产率),其为透明油状物;MS-ESI m/z 544[MH]⁺。

[0274] 步骤 12h:制备 N⁵-(4-氟苄基)-N²,3-二羟基-4-(甲氧基甲基)-N⁵-甲基吡啶-2,5-二甲酰胺

[0275] 在氢气气氛下,在甲醇(4.0mL)中搅拌化合物 12g(0.100g,0.184mmol,1eq)和 10% Pd/C(5mg)催化剂,持续 1 小时。过滤催化剂并在真空下浓缩反应混合物,产生 0.040g 白色固体形式的 N⁵-(4-氟苄基)-N²,3-二羟基-4-(甲氧基甲基)-N⁵-甲基吡啶-2,5-二甲酰胺(60%产率);MS-ESI m/z 364[MH]⁺。

[0276] **实施例 13**:制备 N²,3-双(苄氧基)-N⁵-(3-氯-4-氟苄基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺(产物 13)

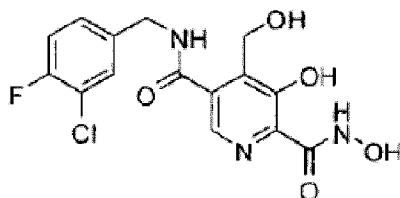
[0277]



[0278] 在 90℃下,在 DMF 中加热 4-氟-3-氯苄胺(0.060g,1.29mmol,2eq)和 N,7-双(苄氧基)-3-氧代-1,3-二氢呋喃并[3,4-c]吡啶-6-甲酰胺(实施例 1 的化合物 1c)(0.050g,0.141mmol,1eq),持续 120 分钟。粗产物用硅胶(100%乙酸乙酯)纯化,产生 0.03g 白色固体形式的 N²,3-双(苄氧基)-N⁵-(3-氯-4-氟苄基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺;MS-ESI m/z 573[MH]⁺。

[0279] **实施例 14**:制备 N⁵-(3-氯-4-氟苄基)-N²,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺(产物 14)

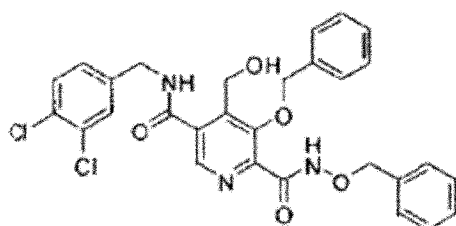
[0280]



[0281] 在氢气气氛下,在甲醇(4.0mL)中搅拌实施例13的产物(0.03g,0.330mmol)和10% Pd/C 催化剂(25mg),持续1小时。过滤催化剂并在真空下浓缩反应混合物,产生0.015g 白色固体形式的 N^5 -(3-氯-4-氟苄基)- N^2 ,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, dmsO): δ = 13.01(s, 1H), 12.0(s, 1H), 9.51(s, 1H), 9.02(t, 1H), 8.11(s, 1H), 7.60(d, 1H), 7.40(m, 2H), 4.68(s, 2H), 4.48(s, 2H); MS-ESI m/z 370[MH] $^+$ 。

[0282] **实施例15**:制备 N^2 ,3-双(苄氧基)- N^5 -(3,4-二氯苄基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺(产物15)

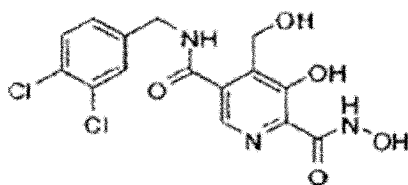
[0283]



[0284] 在90℃下,在DMF中加热3,4-二氯苄胺(0.060g,1.29mmol,2eq),和 N ,7-双(苄氧基)-3-氧代-1,3-二氢呋喃并[3,4-c]吡啶-6-甲酰胺(0.050g,0.141mmol,1eq)(实施例1的化合物1c),持续120分钟。粗产物用硅胶(100%乙酸乙酯)纯化,产生0.03g 白色固体形式的 N^2 ,3-双(苄氧基)- N^5 -(3,4-二氯苄基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺(29%); MS-ESI m/z 589[MH] $^+$ 。

[0285] **实施例16**:制备 N^5 -(3,4-二氯苄基)- N^2 -(3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺(产物16)

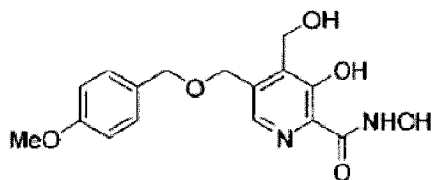
[0286]



[0287] 在氢气气氛下,在甲醇(4.0mL)中搅拌实施例15的产物15(0.03g,0.330mmol)和10% Pd/C(25mg) 催化剂,持续1小时。过滤催化剂并在真空下浓缩反应混合物,从而产生0.006g 白色固体形式的 N^5 -(3,4-二氯苄基)- N^2 ,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, dmsO): δ = 13.01(s, 1H), 12.0(s, 1H), 9.51(s, 1H), 9.02(t, 1H), 8.11(s, 1H), 7.60(d, 1H), 7.40(m, 2H), 4.68(s, 2H), 4.48(s, 2H); MS-ESI m/z 386[MH] $^+$ 。

[0288] **实施例17**:制备 N ,3-二羟基-4-(羟甲基)-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-吡啶酰胺(产物17)

[0289]



[0290] 步骤 17a:制备 5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2,8-三甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶(化合物 17a)

[0291] 在氮气气氛下,在 0℃下将无水 THF(200mL)加入到 NaH(60%,24g,600mmol)中。向该悬浮混合物中加入 400mL THF 中的 2,2,8-三甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-5-基)甲醇(32.0g,150mmol)溶液(J. MedChem.,1977,20,p745)。回流所得混合物 30 分钟;在回流期间有大量沉淀聚集。在冷却到室温之后,逐滴引入对甲氧基苄基氯(23.5g,150mmol),并将所得混合物再回流 8h。通过在 0℃下小心地向该粘性混合物中加入冰水终止该反应,并用氯化铵饱和溶液稀释,接着用二氯甲烷萃取。合并的有机萃取相用盐水清洗,干燥(Na_2SO_4)并浓缩,产生棕色油状物。粗产物用色谱(10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,产生 25.0g 化合物 17a(50%产率);LC-MS($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 331。

[0292] 步骤 17b:制备 5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2,8-三甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶 7-氧化物(化合物 17b)

[0293] 将化合物 17a 溶解于干燥 CH_2Cl_2 (500mL)中,并将该溶液冷却到 0℃,并加入间氯过苯甲酸(试剂纯度为 85%,37.0g,182mmol,1.2eq)。在 23℃下搅拌 12h 之后,用 Na_2SO_3 (10%, $2 \times 200\text{mL}$)、 NaHCO_3 (5%, $2 \times 200\text{mL}$)、 H_2O 萃取该反应混合物,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压除去溶剂。粗产物用色谱(10%甲醇/乙酸乙酯)纯化,产生 35g 化合物 17b(68%产率),其为浅黄色固体;LC-MS($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 346。

[0294] 步骤 17c:制备(5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-基)甲醇(化合物 17c)

[0295] 在 0℃下将三氟乙酸酐(4.5mL,32mmol)加入到化合物 17b(21.2g,61mmol)在干 CH_2Cl_2 (200mL)中的溶液中,并搅拌 5 分钟。加入附加量的三氟乙酸酐(11.5mL,82.7mmol),并在 23℃下搅拌该反应混合物过夜。将该反应混合物冷却到 0℃,并在搅拌的同时加入 MeOH(150mL)。蒸发溶剂并将所得残余物溶解在 CH_2Cl_2 中,并用 Na_2CO_3 (20%水溶液)和 H_2O 清洗直至 pH 为中性。干燥(Na_2SO_4)回收的有机相,过滤并在真空下浓缩。残余物从 EtOH- CH_2Cl_2 中结晶析出,产生 17.5g 化合物 17c(83%产率);LC MS($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 346。

[0296] 步骤 17d:制备 5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-醛(化合物 17d)

[0297] 将 IBX(35.5g,128mmol)加入到(5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-基)甲醇(化合物 17c)(14.60g,42.3mmol)在乙酸乙酯(500mL)中的溶液中,并加热该悬浮液回流 4 小时。通过过滤除去沉淀,并在减压下浓缩滤液,产生 14.0g 化合物 17d(95%产率)。粗化合物 17d 用于下一步骤而无需进一步纯化;LC-MS($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 344。

[0298] 步骤 17e:制备 5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸乙酯(化合物 17e)

[0299] 在 0℃下,将 KOH(85%,5.3g,78mmol)和碘(9.9g,39mmol)加入到化合物

17d(10.3g, 30mmol) 在无水 MeOH((120mL) 中的溶液中。将反应混合物保持在 23℃ 下并搅拌 12h 直至通过 TLC 未检测到起始物料。然后用 Na₂SO₃(固体) 处理该溶液, 并将 PH 调节至 7。过滤固体并在减压下除去溶剂。将残余物溶解在 EtOAc 中并用水清洗。干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机提取物, 过滤并在真空下浓缩。粗残余物通过用石油醚: 乙酸乙酯 (5: 1) 作为洗脱剂的色谱 (SiO₂) 纯化, 产生 8.8g 化合物 17e (78% 产率), 其为浅黄色固体; LC-MS (M+H)⁺m/z 374。

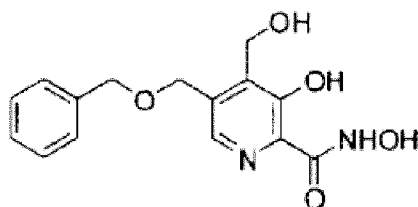
[0300] 步骤 17f: 制备 3-羟基-4-(羟甲基)-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)吡啶甲酸乙酯 (化合物 17f)

[0301] 在 23℃ 下, 搅拌化合物 17e (8.8g, 23.6mmol) 在 200mL HCl/MeOH 中的溶液 24 小时。加入 MeOH(500mL) 以溶解该悬浮物, 并加入 NaHCO₃(固体) 以中和该反应混合物。过滤多余的固体并在减压下除去溶剂。将残余物溶解在 EtOAc 中并用水清洗。干燥 (Na₂SO₄) 合并的有机提取物, 过滤并在真空下浓缩, 产生 6.0g 化合物 17f (100% 产率), 其为浅黄色固体; LC-MS (M+H)⁺m/z 334。

[0302] 步骤 17g: 制备 N, 3-二羟基-4-(羟甲基)-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)吡啶酰胺

[0303] 向化合物 17f (0.050g, 0.15mmol) 的 MeOH(3mL) 溶液中加入羟胺盐酸盐 (0.042g, 0.60mmol) 和 N, N-二异丙基乙胺 (0.13mL, 0.75mmol)。将所得混合物放置在微波炉中并加热至 80℃ 持续 1.5h。用 EtOAc 稀释该粗混合物并用氯化铵饱和水溶液和盐水清洗。干燥 (Na₂SO₄) 该有机提取物, 过滤并在真空下浓缩, 从而产生 0.039g N, 3-二羟基-4-(羟甲基)-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-吡啶酰胺 (78% 产率); LC-MS (M+H)⁺m/z 335。

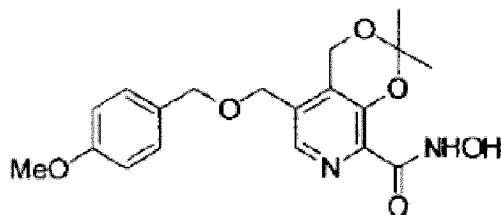
[0304] 实施例 18: 制备 5-(苄氧基甲基)-N, 3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶酰胺 (产物 18)



[0306] 在步骤 17a 中利用苄基溴进行实施例 17 中描述的方法, 产生 0.054g 5-(苄氧基甲基)-N, 3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶酰胺, 其为白色固体 (45% 产率); LC-MS (M+H)⁺m/z 305。

[0307] 实施例 19: 制备 N-羟基-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-甲酰胺 (产物 19)

[0308]



[0309] 步骤 19a: 制备 5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸 (化合物 19a)

[0310] 将氢氧化锂一水合物 (0.049g, 1.18mmol) 加入到化合物 17e (0.367g, 0.98mmol) 在 THF/H₂O (5/10mL) 中的溶液中。在 23℃ 下搅拌所得混合物 18h。然后用 AcOH 酸化该溶液, 用 EtOAc 萃取并用盐水清洗。干燥 (Na₂SO₄) 该有机萃取物, 过滤并在真空下浓缩, 产生 0.315g 化合物 19a (90% 产率); LC-MS (M+H)⁺m/z 360。

[0311] 步骤 19b: 制备 N-(苄氧基)-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-甲酰胺 (化合物 19b)

[0312] 在 23℃ 下, 搅拌化合物 19a (0.307g, 0.86mmol) 和 O-(苄并三氮唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (HBTU) (0.389g, 1.03mmol) 的乙腈 (20mL) 溶液持续 15 分钟。向该溶液中加入苄基羟胺盐酸盐 (0.137g, 0.86mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.45mL, 2.58mmol), 并在 23℃ 下搅拌该反应混合物 17h。然后在真空下除去溶剂, 并加入氯化铵饱和和水溶液, 接着用 EtOAc 萃取。用盐水清洗合并的有机提取物, 干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空下浓缩。该粗残余物通过用己烷: 乙酸乙酯作为洗脱剂的快速色谱 (SiO₂) 纯化, 产生 0.380g 化合物 19b (95% 产率); LC-MS (M+H)⁺m/z 465。

[0313] 步骤 19c: 制备 N-(苄氧基)-3-羟基-4-(羟甲基)-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)吡啶酰胺 (化合物 19c)

[0314] 在 23℃ 下, 搅拌化合物 19b (0.060g, 0.13mmol) 在氯化氢甲醇溶液 (5mL) 中的溶液, 持续 5h。然后在真空下除去溶剂, 并加入 NaHCO₃ (1M) 水溶液。用 CH₂Cl₂ 萃取该反应混合物, 并用盐水清洗合并的有机萃取物, 干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空下浓缩, 产生 0.030g 化合物 19c (54% 产率); LC-MS (M+H)⁺m/z 425。

[0315] 步骤 19d: N-羟基-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-甲酰胺

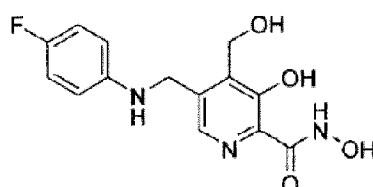
[0316] 在 23℃ 在 1atm 氢气下, 用大于 10% 的钯/活性炭对化合物 19c (0.10g, 0.22mmol) 的乙酸乙酯 (10mL) 溶液进行氢化, 持续 1h。过滤该反应混合物, 并在真空下浓缩该溶液。残余物在用 CH₂Cl₂: MeOH (9:1) 作为洗脱剂的制备性 TLC 上纯化, 产生 0.016g N-羟基-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-甲酰胺 (20% 产率)。LC-MS (M+H)⁺m/z 375。

[0317] **实施例 20**: 制备 N⁵-(3,4-二氟苄基)-N²,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺 (产物 20)

[0318] 利用实施例 2 中描述的方法并利用 3,4-二氟苄胺作为起始物料, 制备 N⁵-(3,4-二氟苄基)-N²,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺。

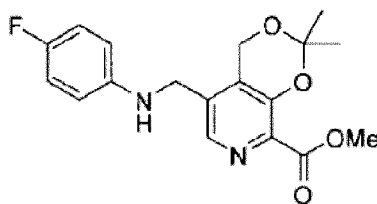
[0319] **实施例 21**: 制备 5-[(4-氟苄基胺基)-甲基]-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺 (产物 21)

[0320]



[0321] 步骤 21a: 制备 5-((4-氟苄基胺基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯 (化合物 21a)

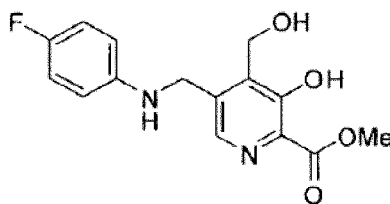
[0322]



[0323] 向干燥甲醇 (4mL) 中的 5-甲酰基-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯 [J. Org. Chem. 1999, 64, 4537] (220mg, 0.87mmol) 和 4-氟苯胺 (125 μ L, 1.3mmol) 的混合物中加入乙酸 (50 μ L, 0.87mmol), 并在室温下搅拌 15 分钟, 并加入氰基硼氢化钠 (72mg, 1.3mmol)。在室温下搅拌这个混合物 3h, 接着减压蒸发 90% 的甲醇体积。残余物用二氯甲烷 (3 $\times$ 25mL) 萃取, 并干燥 (无水 Na_2SO_4) 所合并的有机层、过滤和在减压下浓缩。粗产物用硅胶 (甲醇 / 二氯甲烷, 0 ~ 10% 甲醇) 纯化从而产生 0.290g 5-((4-氟苯基胺基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯 (化合物 21a) (96%), 为白色固体; MS-ESI m/z 347 [MH]⁺。

[0324] 步骤 21b: 制备 5-((4-氟苯基胺基)甲基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸酯 (化合物 21b)

[0325]



[0326] 在 0 $^{\circ}\text{C}$ 下将甲酸 (2mL) 加入到 5-((4-氟苯基胺基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯 (2) (180mg, 0.5mmol) 中, 并在室温下搅拌 2 小时。在减压下蒸发, 获得残余物 5-((4-氟苯基胺基)甲基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸酯 (化合物 21b), 将其在乙腈中研磨成粉末。MS-ESI m/z 307 [MH]⁺。

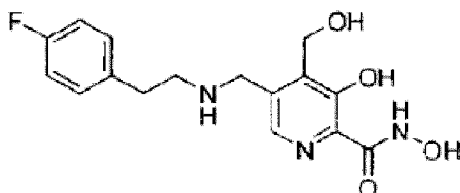
[0327] 步骤 21c: 制备 N^5 -(3,4-二氟苄基)- N^2 ,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺 (产物 21)

[0328] 将二异丙基乙基胺 (142 μ L, 0.8mmol) 和羟胺盐酸盐 (45mg, 0.64mmol) 加入到 5-((4-氟苯基胺基)甲基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸酯 (化合物 21b) (50.0mg, 0.16mmol) 的甲醇 (1.0mL) 溶液中。加热该反应混合物至 55 $^{\circ}\text{C}$ 持续 16h。让该反应混合物冷却至室温, 并加入氯化铵饱和溶液。该反应混合物用乙酸乙酯 (3 $\times$ 25mL) 萃取, 干燥 (无水 Na_2SO_4) 合并的有机层, 过滤并在减压下浓缩, 从而产生固体残余物, 其在乙腈中重结晶从而产生化合物 21。

[0329] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.24 (s, 1H), 7.45 (m, 4H), 4.94 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.33 (s, 2H); MS-ESI m/z 308 [MH]⁺。

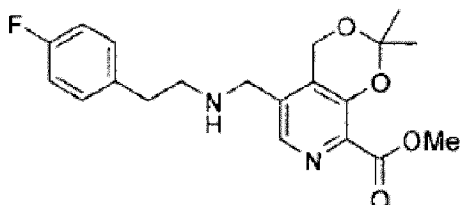
[0330] 实施例 22: 制备 5-([2-(4-氟苯基)-乙胺基]-甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺 (产物 22)

[0331]



[0332] 步骤 22a :制备 5-((4- 氟苯乙胺基) 甲基)-2,2- 二甲基-4H-[1,3] 二噁烷并 [4,5-c] 吡啶-8- 羧酸甲酯

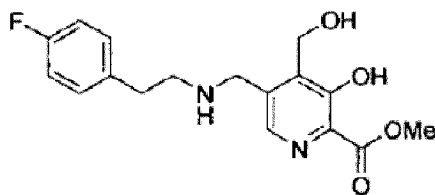
[0333]



[0334] 按照实施例 21 中描述的,从 5- 甲酰基-2,2- 二甲基-4H-[1,3] 二噁烷并 [4,5-c] 吡啶-8- 羧酸甲酯和 4- 氟苯基乙胺合成 5-((4- 氟苯乙胺基) 甲基)-2,2- 二甲基-4H-[1,3] 二噁烷并 [4,5-c] 吡啶-8- 羧酸甲酯 (化合物 22a)。MS-ESI m/z 375[MH]⁺。

[0335] 步骤 22b :制备 5-((4- 氟苯乙胺基) 甲基)-3- 羟基-4-(羟甲基) 吡啶甲酸甲酯

[0336]



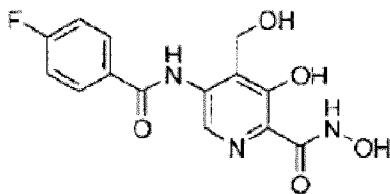
[0337] 按照实施例 21 中描述的,从 5-((4- 氟苯乙胺基) 甲基)-2,2- 二甲基-4H-[1,3] 二噁烷并 [4,5-c] 吡啶-8- 羧酸甲酯 (化合物 22a) 开始合成 5-((4- 氟苯乙胺基) 甲基)-3- 羟基-4-(羟甲基) 吡啶甲酸甲酯 (3)。MS-ESI m/z 335[MH]⁺。

[0338] 步骤 22c :制备产物 22

[0339] 按照类似于上文中针对合成 5-((4- 氟苯基胺基) 甲基)-N,3- 二羟基-4-(羟甲基) 吡啶酰胺描述的方法,从 5-((4- 氟苯基乙胺基) 甲基)-3- 羟基-4-(羟甲基) 吡啶甲酸甲酯 (化合物 22b) 合成产物 22。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.08(s, 1H), 7.24(m, 2H), 7.09(t, J = 7.2Hz, 2H), 4.58(s, 2H), 3.92(s, 2H), 2.80(m, 2H), 2.76(m, 2H)。MS-ESI m/z 336[MH]⁺。

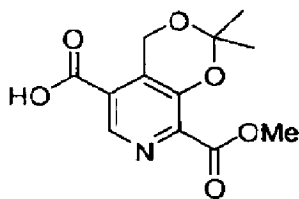
[0340] 实施例 23 :制备 5-(4- 氟苯甲酰基胺基)-3- 羟基-4- 羟甲基- 吡啶-2- 羧酸羟基酰胺 (产物 23)

[0341]



[0342] 步骤 23a :制备 8-(甲氧基羰基)-2,2- 二甲基-4H-[1,3] 二噁烷并 [4,5-c] 吡啶-5- 羧酸 (化合物 23a)

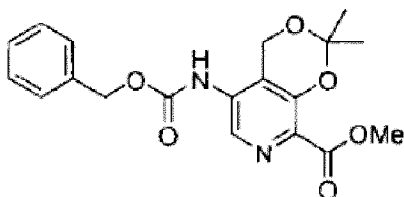
[0343]



[0344] 从在叔丁醇 / 水中的 1mmol 5-甲酰基-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯 [J. Org. Chem. 1999, 64, 4537] 和 1.5mmol NaClO₂, 合成 8-(甲氧基羰基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-5-羧酸 (23a)。

[0345] 步骤 23b: 制备 5-(苄氧基羰基氨基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯 (化合物 23b)

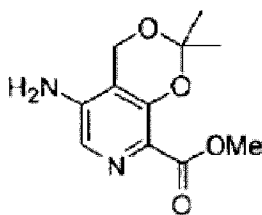
[0346]



[0347] 5-(苄氧基羰基氨基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯 (23b) 按照下面的方法制备: 向 DMF (7mL) 中的 8-(甲氧基羰基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-5-羧酸 (化合物 23a) (390mg, 1.46mmol) 和三乙胺 (205 μL, 1.46mmol) 的混合物中加入叠氮磷酸二苄酯 (275 μL, 1.46mmol)。搅拌该混合物 3h 并加入水。用乙酸乙酯 (3×25mL) 萃取该反应混合物, 用饱和碳酸氢钠溶液清洗合并的有机层, 干燥 (无水 Na₂SO₄), 过滤并在减压下浓缩从而产生固体, 酰叠氮中间体。将该中间体溶解在甲苯 (5mL) 中, 并加入苄醇 (1.1mL)。将该混合物加热至回流 4h, 并使其在室温下冷却。蒸发后得到残余物, 其通过用甲醇 / 二氯甲烷 (5% 至 35%) 的硅胶纯化。

[0348] 步骤 23c: 制备 5-氨基-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯 (化合物 23c)

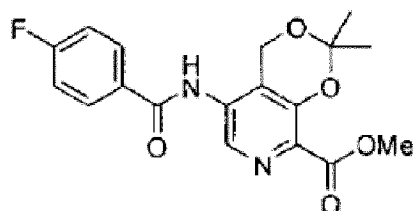
[0349]



[0350] 在氢气气氛下, 于室温下在甲醇中剧烈搅拌 5-(苄氧基羰基氨基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯 (化合物 23b) (110mg, 0.25mmol) 和钯 / 碳 10% (20mg), 持续 12h。通过硅藻土过滤并蒸发, 得到苯胺, 化合物 23c。MS-ESI m/z 239 [MH]⁺。

[0351] 步骤 23d: 制备 5-(4-氟苯甲酰胺基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯 (化合物 23d)

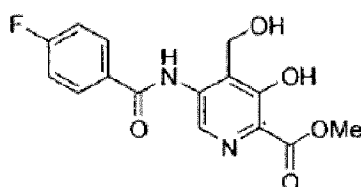
[0352]



[0353] 室温下,在吡啶 (1mL) 中搅拌 5-氨基-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯 (23c) (70mg, 0.25mmol)、4-氟苯甲酰氯 (35 μ L, 0.27mmol) 和 4-二甲氨基吡啶的混合物过夜,并加入氯化铵饱和溶液。用二氯甲烷 (3 $\times$ 25mL) 萃取该反应混合物,干燥 (无水 Na_2SO_4) 合并的有机层,过滤并在减压下浓缩从而产生 5-(4-氟苯甲酰胺基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯 (23d),其为白色固体,MS-ESI m/z 361 $[\text{MH}]^+$ 。

[0354] 步骤 23e:制备 5-(4-氟苯甲酰胺基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸甲酯 (化合物 23e)

[0355]



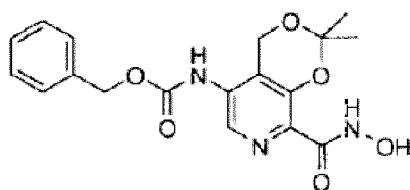
[0356] 如上所述,由 5-(4-氟苯甲酰胺基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯 (化合物 23d) 和甲酸合成 5-(4-氟苯甲酰胺基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸甲酯 (23e)。MS-ESI m/z 361 $[\text{MH}]^+$ 。

[0357] 步骤 23f:制备产物 23

[0358] 利用实施例 22 中描述的方法,由 5-(4-氟苯甲酰胺基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸甲酯 (化合物 23e) 制备 5-(4-氟苯甲酰胺基)-N,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶酰胺。MS-ESI m/z 322 $[\text{MH}]^+$ 。

[0359] 实施例 24:制备 (8-羟基氨基甲酰基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-5-基)-氨基甲酸苄酯 (产物 24)

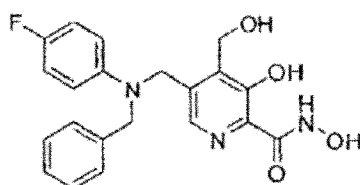
[0360]



[0361] 根据实施例 23 中描述的方法,由 5-(苄氧基羰基氨基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯 (23b) 制备 (8-羟基氨基甲酰基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-5-基氨基甲酸苄酯。MS-ESI m/z 374 $[\text{MH}]^+$ 。

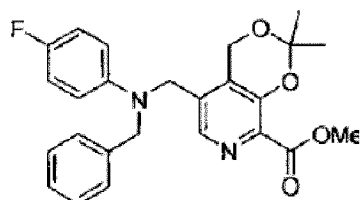
[0362] 实施例 25:制备 5-[[苄基-(4-氟-苯基)-胺基]-甲基]-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺 (产物 25)

[0363]



[0364] 步骤 25a:制备 5-((苄基(4-氟苯基)氨基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯(化合物 25a)

[0365]



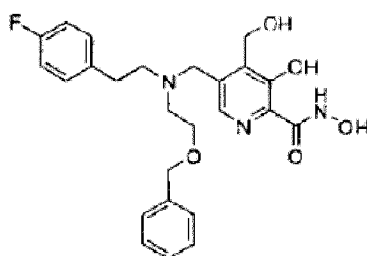
[0366] 根据实施例 24 中描述的方法,由 5-((4-氟苯基氨基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯(21a)(120mg,0.3mmol)、苯甲醛(100 μL,1.0mmol)和氰基硼氢化钠(28mg,0.45mmol)制备 5-((苄基(4-氟苯基)氨基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯 25a。MS-ESI m/z 437[MH]⁺。

[0367] 步骤 25b:制备产物 25

[0368] 根据类似于实施例 21 的步骤 21b 和 21c 的方法,获得产物 25。MS-ESI m/z 398[MH]⁺。

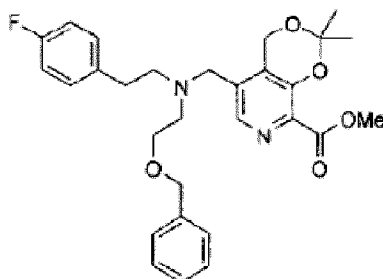
[0369] 实施例 26:制备 5-(((2-苄氧基-乙基)-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-胺基)-甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺(产物 26)

[0370]



[0371] 步骤 26a:制备化合物 26a

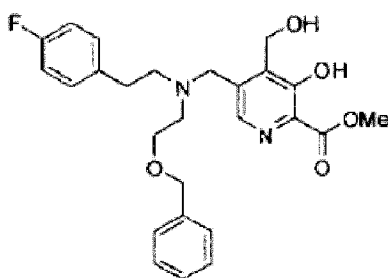
[0372]



[0373] 根据上述方法,使 5-(((2-(苄氧基)乙基)(4-氟苯乙基)氨基)甲基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸甲酯(化合物 22a)与苄氧基乙醛反应,MS-ESI m/z 509[MH]⁺。

[0374] 步骤 26b:制备 5-(((2-(苄氧基)乙基)(4-氟苯乙基)氨基)甲基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸甲酯(化合物 26b)

[0375]



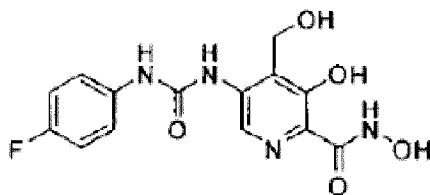
[0376] 根据实施例 21 的步骤 21b 中描述的方法,使 5-(((2-(苄氧基)乙基)(4-氟苯乙基)胺基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯(化合物 26a)与甲酸反应。MS-ESI m/z 469[MH]⁺。

[0377] 步骤 26c:制备 5-((2-(苄氧基)-乙基)-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-胺基)-甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺(产物 26)

[0378] 根据实施例 21 的步骤 21c 中描述的方法,由 5-(((2-(苄氧基)乙基)(4-氟苯乙基)胺基)甲基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸甲酯(化合物 23b)制备产物 26。MS-ESI m/z 470[MH]⁺。

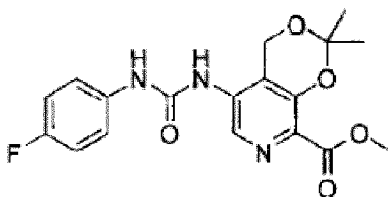
[0379] **实施例 27**:制备 5-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺(产物 27)

[0380]



[0381] 步骤 27a:制备 5-(3-(4-氟苯基)脲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯(化合物 27a)

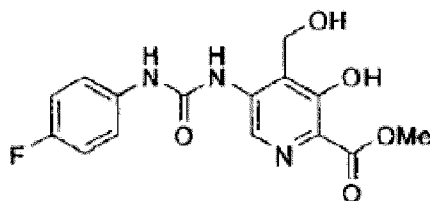
[0382]



[0383] 除了的第二步骤用 4-氟苯胺代替苄醇之外,根据上文中合成 5-(苄氧基羰基胺基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯(23b)所描述的方法制备化合物 27a。MS-ESI m/z 376[MH]⁺。

[0384] 步骤 27b:制备 5-(3-(4-氟苯基)脲基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸甲酯(化合物 27b)

[0385]



[0386] 根据实施例 23 的步骤 23e 中描述的方法,由 5-(3-(4-氟苯基)脲基)-2,2-二

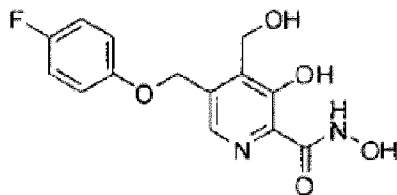
甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯 27a 制备化合物 27b。ME-ESI m/z 337[MH]⁺。

[0387] 步骤 27c:制备 5-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺(产物 27)

[0388] 根据上文描述的方法,由 5-(3-(4-氟苯基)脲基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸甲酯 27b 制备产物 27。MS-ESI m/z 336[MH]⁺。

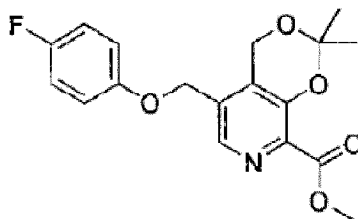
[0389] 实施例 28:制备 5-(4-氟-苯氧基甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺(产物 28)

[0390]



[0391] 步骤 28a:制备 5-((4-氟苯氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-甲酸甲酯(化合物 28a)

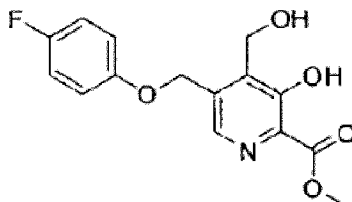
[0392]



[0393] 于室温下在 Ar 气下,向 5-(羟甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-甲酸甲酯(0.102g,0.40mmol)在 10mL THF 的溶液中,加入三苯基膦(0.105g,0.40mmol),接着加入偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)(0.06mL,0.40mmol)。所得混合物在室温下搅拌 6h,然后浓缩。粗残余物通过用己烷:乙酸乙酯(1:1)作为洗脱剂的色谱(SiO₂)纯化,从而产生含有污染物的题述化合物。LC-MS(M+H)⁺ m/z 348。

[0394] 步骤 28b:制备 5-((4-氟苯氧基)甲基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸甲酯(化合物 28b)

[0395]



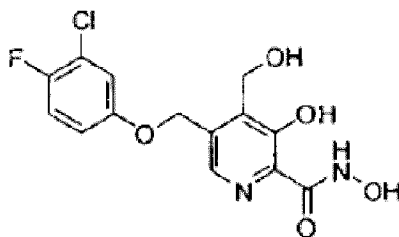
[0396] 在 23℃下搅拌 5-((4-氟苯氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-甲酸甲酯 28a(0.129g,0.37mmol)在 3mL 甲酸中的溶液 2h,然后进行浓缩。粗产物通过用己烷:乙酸乙酯(3:7)作为洗脱剂的色谱(SiO₂)纯化,从而产生题述化合物,其为白色固体:LC-MS(M+H)⁺ m/z 308;¹H NMR(DMSO-d₆):1.39(s,6H),4.80(s,2H),4.89(s,2H),5.01(s,2H),7.39-7.46(m,5H),8.38(s,1H),10.04(s,1H)。

[0397] 步骤 28c:制备产物 28

[0398] 向 5-((4-氟苯氧基)甲基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸甲酯 28b (0.050g, 0.16mmol) 在 MeOH (3mL) 中的溶液中加入羟胺盐酸盐 (0.045g, 0.65mmol) 和 N,N-二丙基乙胺 (0.14mL, 0.81mmol), 并加热至 70℃ 持续 5h。粗混合物用 EtOAc 稀释, 并用氯化铵饱和水溶液和盐水清洗。干燥 (Na_2SO_4) 有机提取物, 过滤并在真空下浓缩, 从而产生题述化合物 (0.048g, 96%)。LC-MS (M+H)⁺ m/z 309。

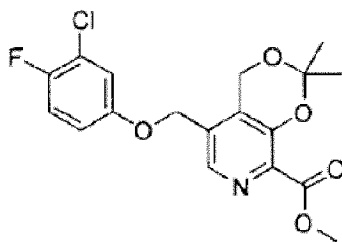
[0399] **实施例 29**: 制备 5-((3-氯-4-氟-苯氧基甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺 (产物 29)

[0400]



[0401] 步骤 29a: 制备 5-((3-氯-4-氟苯氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯 (化合物 29a)

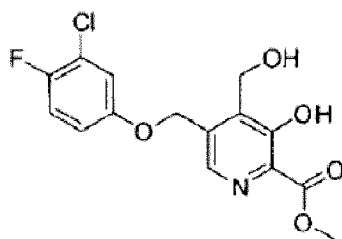
[0402]



[0403] 利用类似于 5-((4-氟苯氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-甲酸甲酯 (步骤 28a) 实施例中描述的方法, 获得了化合物 29a: ESI-MS (M+H)⁺ m/z 382。

[0404] 步骤 29b: 制备 5-((3-氯-4-氟苯氧基)甲基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸甲酯 (化合物 29b)

[0405]



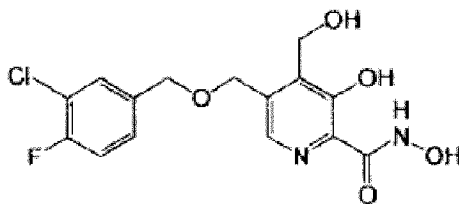
[0406] 利用类似于制备 5-((4-氟苯氧基)甲基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸甲酯 28b 的实施例 28 中描述的方法, 我们获得了化合物 29b, 其为白色固体: 产率 (63%); LC-MS (M+H)⁺ m/z 342。

[0407] 步骤 29c: 制备产物 29

[0408] 利用类似于制备 5-((4-氟苯氧基)甲基)-N,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶酰胺 28c 的实施例 28 中描述的方法, 获得了产物 29, 其为米色固体: 产率 (98%); LC-MS (M+H)⁺ m/z 342。

[0409] **实施例 30**:制备 5-(3-氯-4-氟-苄氧基甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-甲酸羟基酰胺(产物 30)

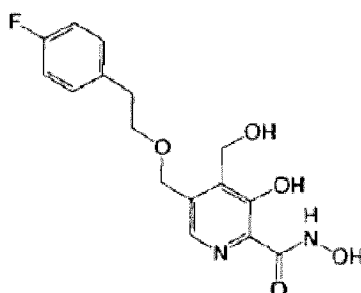
[0410]



[0411] 除了使用 4-氟-3-氯-苄基氯作为烷基化剂之外,利用类似于实施例 20 中给出的方法制备产物 30。LC-MS (M+H)⁺ m/z 357.7。

[0412] **实施例 31**:制备 5-[2-(4-氟-苯基)-乙氧基甲基]-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺(产物 31)

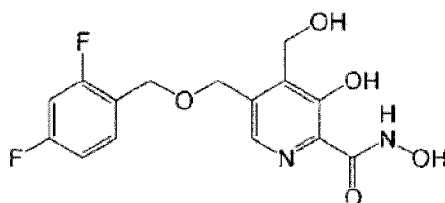
[0413]



[0414] 除了使用 4-氟-3-氯-苄基氯作为烷基化剂之外,利用类似于实施例 20 中给出的方法制备产物 31。LC-MS (M+H)⁺ m/z 337。

[0415] **实施例 32**:制备 5-(2,4-二氟-苄氧基甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺(产物 32)

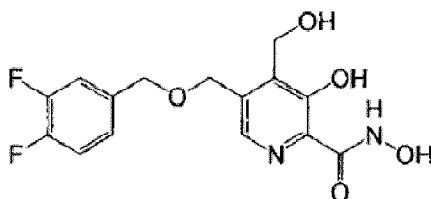
[0416]



[0417] 除了使用 2,4-二氟-苄基氯作为烷基化剂之外,利用类似于实施例 20 中给出的方法制备产物 32。LC-MS (M+H)⁺ m/z 341。

[0418] **实施例 33**:制备 5-(3,4-二氟-苄氧基甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺(产物 33)

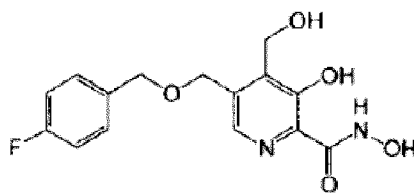
[0419]



[0420] 除了使用 3,4-二氟-苄基氯作为烷基化剂之外,利用类似于实施例 20 中给出的方法制备产物 33。LC-MS (M+H)⁺ m/z 341。

[0421] 实施例 34:制备 5-(4- 氟 - 苄氧基甲基)-3- 羟基 -4- 羟甲基 - 吡啶 -2- 羧酸羟基酰胺

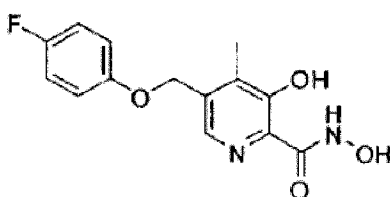
[0422]



[0423] 除了使用 4- 氟 - 苄基氯作为烷基化剂之外,利用类似于实施例 20 中给出的方法制备产物 34。LC-MS (M+H)⁺_{m/z} 323。

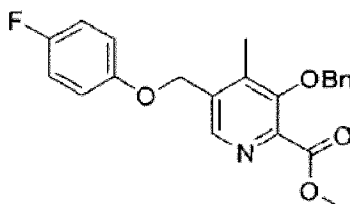
[0424] 实施例 35:制备 5-(4- 氟 - 苄氧基甲基)-3- 羟基 -4- 甲基 - 吡啶 -2- 羧酸羟基酰胺 (产物 35)

[0425]



[0426] 步骤 35a :制备 3-(苄氧基)-5-((4- 氟苄氧基) 甲基)-4- 甲基吡啶甲酸甲酯 (化合物 35a)

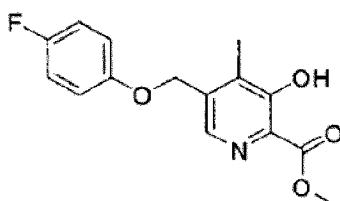
[0427]



[0428] 利用类似于制备 5-((4- 氟苄氧基) 甲基)-2,2- 二甲基 -4H-[1,3] 二噁烷并 [4,5-c] 吡啶 -8- 羧酸甲酯 28a 的实施例 28 中描述的方法,获得了 35a,其为无色油状物 ;产率 (72%) ;LC-MS (M+H)⁺_{m/z} 382。

[0429] 步骤 35b :制备 5-((4- 氟苄氧基) 甲基)-3- 羟基 -4- 甲基吡啶甲酸甲酯 (化合物 35b)

[0430]



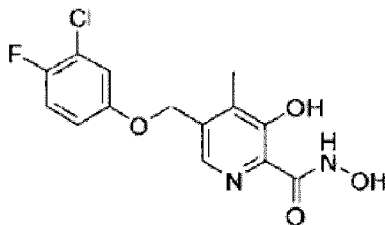
[0431] 于 23℃ 在 1atm 氢气下,用大于 10% 的钯 / 活性炭氢化 3-(苄氧基)-5-((4- 氟苄氧基) 甲基)-4- 甲基吡啶甲酸甲酯 35a (0.245g, 0.64mmol) 的乙酸乙酯 (10mL) 溶液。过滤该反应混合物并在真空下浓缩该溶液从而得到 35b,其为白色固体 (0.171g, 92%) ; LC-MS (M+H)⁺_{m/z} 292。

[0432] 步骤 35c :制备产物 35

[0433] 利用类似于制备 5-((4- 氟苯氧基) 甲基)-N,3- 二羟基-4-(羟甲基) 吡啶酰胺 (28c) 的实施例 28 中描述的方法, 获得产物 35, 其为灰白色固体; 产率 (97%); LC-MS (M+H)⁺m/z 293。

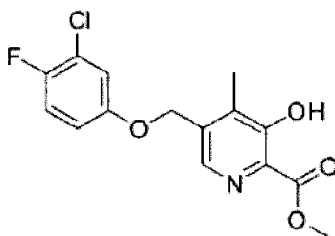
[0434] 实施例 36: 制备 5-(3- 氯-4- 氟- 苯氧基甲基)-3- 羟基-4- 甲基- 吡啶-2- 羧酸羟基酰胺 (产物 36)

[0435]



[0436] 步骤 36a: 制备 3-(苄氧基)-5-((3- 氯-4- 氟苯氧基) 甲基)-4- 甲基吡啶甲酸甲酯 (化合物 36a)

[0437]



[0438] 利用类似于 3-(苄氧基)-5-((4- 氟苯氧基) 甲基)-4- 甲基吡啶甲酸甲酯的实施例 (实施例 35a) 中描述的方法, 获得了题述化合物, 其为无色油状物; 产率 (68%); LC-MS (M+H)⁺m/z 416。

[0439] 步骤 36b: 制备 5-((3- 氯-4- 氟苯氧基) 甲基)-3- 羟基-4- 甲基吡啶甲酸甲酯 (化合物 36b)

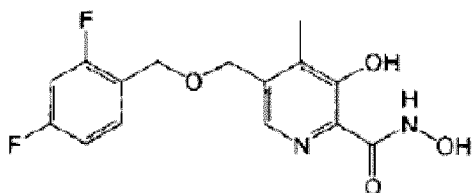
[0440] 在 23℃ 下, 搅拌 3-(苄氧基)-5-((3- 氯-4- 氟苯氧基) 甲基)-4- 甲基吡啶甲酸甲酯 (0.167g, 0.13mmol) 在三氟乙酸 (6mL) 中的溶液, 持续 2 天。真空下除去溶剂并加入 NaHCO₃ 水溶液 (1M), 接着用乙酸乙酯萃取。用盐水清洗合并的有机萃取相, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。粗残余物通过用己烷: 乙酸乙酯 (7 : 3) 作为洗脱剂的快速色谱 (SiO₂) 纯化, 从而产生 36b, 其为白色固体 (0.113g, 86%); LC-MS (M+H)⁺m/z 326。

[0441] 步骤 36c: 制备产物 36

[0442] 利用类似于制备 5-((4- 氟苯氧基) 甲基)-N,3- 二羟基-4-(羟甲基) 吡啶酰胺 (28c) 的实施例 28 中描述的方法, 获得产物 36, 其为灰白色固体; 产率 (100%); LC-MS (M+H)⁺m/z 327。

[0443] 实施例 37: 制备 5-(2,4- 二氟- 苄氧基甲基)-3- 羟基-4- 甲基- 吡啶-2- 羧酸羟基酰胺 (产物 37)

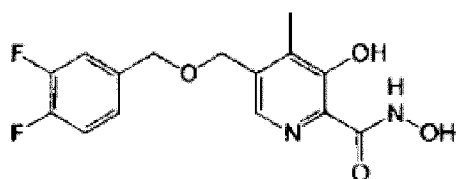
[0444]



[0445] 除了使用 4-氟-3-氯-苄基氯作为烷基化剂,以及使用 3-苄氧基-5-羟甲基-4-甲基-吡啶-2-羧酸甲酯之外,利用类似于实施例 20 中给出的方法制备产物 37: LC-MS (M+H)⁺_{m/z} 325。

[0446] 实施例 38:制备 5-(3,4-二氟-苄氧基甲基)-3-羟基-4-甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺(产物 38)

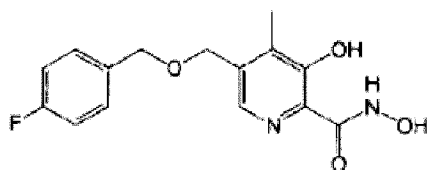
[0447]



[0448] 除了使用 3,4-二氟-苄基氯作为烷基化剂,以及使用 3-苄氧基-5-羟甲基-4-甲基-吡啶-2-羧酸甲酯之外,利用类似于实施例 20 中给出的方法制备产物 38。LC-MS (M+H)⁺_{m/z} 325。

[0449] 实施例 39:制备 5-(4-氟-苄氧基甲基)-3-羟基-4-甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺(产物 39)

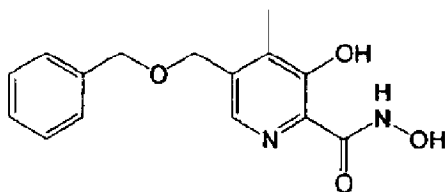
[0450]



[0451] 除了使用 4-氟苄基氯作为烷基化剂,以及使用 3-苄氧基-5-羟甲基-4-甲基-吡啶-2-羧酸甲酯之外,利用类似于实施例 20 中给出的方法制备产物 39。LC-MS (M+H)⁺_{m/z} 307。

[0452] 实施例 40:制备 5-苄氧基甲基-3-羟基-4-甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺(产物 40)

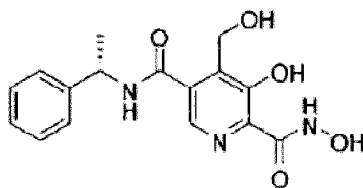
[0453]



[0454] 除了使用苄基氯作为烷基化剂,以及使用 3-苄氧基-5-羟甲基-4-甲基-吡啶-2-羧酸甲酯之外,利用类似于实施例 20 中给出的方法制备产物 40。LC-MS (M+H)⁺_{m/z} 389。

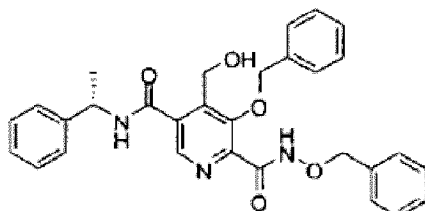
[0455] 实施例 41:制备 (S)-(-)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 2-羟胺 5-[(1-苯基-乙基)-酰胺](产物 41)

[0456]



[0457] 步骤 41a:制备化合物 41a

[0458]



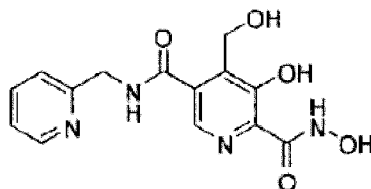
[0459] 在 70℃下,均匀地加热 (S)-(-)-α-甲基苄胺 (0.027g,0.226mmol,2.2eq) 和 III (方案 I) (0.040g,0.103mmol,1eq) 20 分钟。粗产物用硅胶 (50% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化,从而产生 0.043g 的 41a (83%),其为白色固体。MS-ESI m/z 512[MH]⁺。

[0460] 步骤 41b:制备产物 41

[0461] 在氢气气氛下,搅拌在甲醇 (4.0mL) 中的化合物 41a (0.040g,0.078mmol,1eq) 和 10% Pd/C (5mg),持续 1 小时。过滤该催化剂并在真空下浓缩反应混合物从而产生 0.015g 41b (58%),其为白色固体。¹H-NMR (400MHz, MeOD) : δ = 8.16 (s, 1H), 7.42 (m, 5H), 4.75 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 1.58 (s, 3H); MS-ESI m/z 332[MH]⁺。

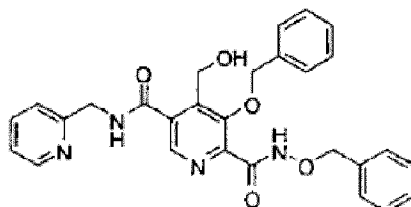
[0462] 实施例 42:制备 3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 2-羟基酰胺 5-[(吡啶-2-基甲基)-酰胺] (产物 42)

[0463]



[0464] 步骤 42a:制备 xxx (化合物 42a)

[0465]



[0466] 在 70℃下,均匀地加热 2-(氨基甲基)吡啶 (0.024g,0.226mmol,2.2eq) 和 III (方案 I) (0.040g,0.103mmol,1eq) 20 分钟,从而产生化合物 42a。MS-ESI m/z 499[MH]⁺。

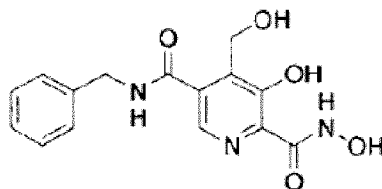
[0467] 步骤 42b:制备产物 42

[0468] 在氢气气氛下,在甲醇 (4.0mL) 中搅拌化合物 42a (0.103mmol,1eq) 和 10% Pd/C (5mg),持续 1 小时。过滤该催化剂,用二乙醚和乙腈研成粉末,并用 MeOH/ 乙腈沉淀化从而产生 0.003g 产物 42 (1%),其为白色固体。¹H-NMR (400MHz, MeOD) : δ = 8.53 (d, J =

5.7Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.34 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.58 (s, 2H); MS-ESI m/z 319[MH]⁺.

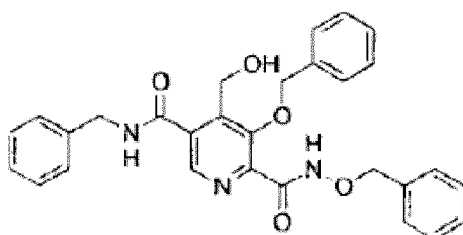
[0469] **实施例 43**: 制备 3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 5-苄基酰胺 2-羟基酰胺 (产物 43)

[0470]



[0471] 步骤 43a: 制备化合物 43a

[0472]



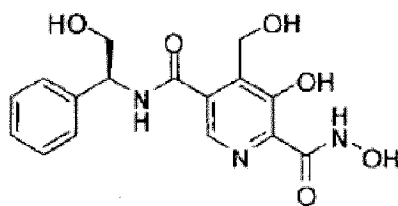
[0473] 在 70°C 下, 均匀地加热苄胺 (0.024g, 0.235mmol, 2.5eq) 和 III (方案 I) (0.040g, 0.103mmol, 1eq) 20 分钟。粗产物用硅胶 (60% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 从而产生 0.012g 化合物 43a (24%), 其为白色固体。MS-ESI m/z 498[MH]⁺.

[0474] 步骤 43b: 制备产物 43

[0475] 在氢气气氛下, 在甲醇 (4.0mL) 中搅拌化合物 43a (0.012g, 0.024mmol, 1eq) 和 10% Pd/C (5mg), 持续 1 小时。过滤该催化剂并在真空下浓缩反应混合物, 从而产生 0.008g 产物 43b (75%), 其为白色固体。MS-ESI m/z 318[MH]⁺.

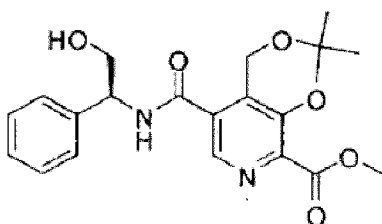
[0476] **实施例 44**: 制备 (S)-(-)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 2-二羟基酰胺 5-[(2-羟基-1-苯基-乙基)-酰胺] (产物 44)

[0477]



[0478] 步骤 44a: 制备化合物 44a

[0479]

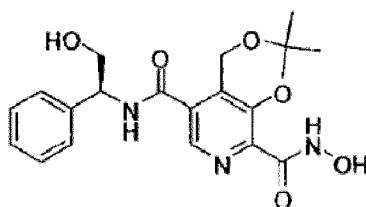


[0480] 向 N,N-二甲基甲酰胺 (5.0mL) 中的 8-(甲氧基羰基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-5-羧酸 (23a) (0.190g, 0.711mmol, 1eq) 和 (S)-苯甘氨酸

(phenylglycinol) (0.107g, 0.783mmol, 1.1eq) 中加入 N, N-二异丙基乙胺 (0.275g, 2.133mmol, 3eq) 和 N, N', N''-四甲基-O-(1H-苯并三唑-1-基) 脲六氟磷酸酯 (N, N', N''-Tetramethyl-O-(1H-benzotriazol-1-yl)-uraniu hexafluorophosphate) (0.404g, 1.067mmol, 1.5eq)。室温下搅拌该反应混合物过夜。加入水并用乙酸乙酯萃取反应混合物。合并有机相, 用硫酸镁干燥并浓缩。粗产物用硅胶 (75% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化从而产生 0.254g 的 44a (93%), 其为白色固体。MS-ESI m/z 387 [MH]⁺。

[0481] 步骤 44b: 制备化合物 44b

[0482]



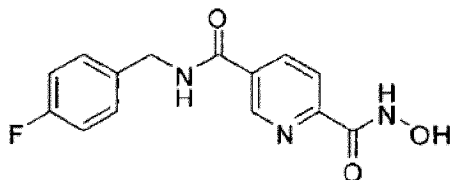
[0483] 向四氢呋喃 (5.0mL) 中的 44a (0.178g, 0.461mmol, 1eq) 中加入水 (5.0mL) 中的 50wt. % 羟胺溶液。回流下搅拌该反应混合物 3 小时。将 pH 调节至 6 并用乙酸乙酯萃取反应混合物。合并有机相, 用硫酸镁干燥并在真空下浓缩从而得到 0.045g 的 44b (25%), 其为白色固体。MS-ESI m/z 388 [MH]⁺。

[0484] 步骤 44c: 产物 44

[0485] 向 44b (0.045g, 0.116mmol, 1eq) 中加入甲酸 (2mL)。室温下搅拌该反应混合物 10 分钟。真空下浓缩甲酸, 固体用二乙醚研磨成粉末从而得到 0.035g 的 44 (87%), 其为白色固体。ME-ESI m/z 348 [MH]⁺。

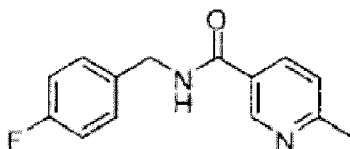
[0486] 实施例 45: 制备吡啶-2, 5-二羧酸 5-(4-氟苄基酰胺) 2-羟基酰胺 (产物 45)

[0487]



[0488] 步骤 45a: 制备化合物 45a

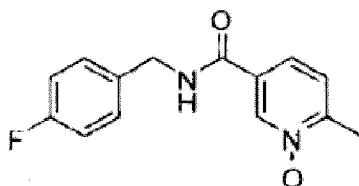
[0489]



[0490] 向 N, N-二甲基甲酰胺 (10.0mL) 中的 6-甲基烟酸 (1.00g, 7.29mmol, 1eq) 中加入 4-氟苄胺 (1.00g, 8.02mmol, 1.1eq)、N, N-二异丙基乙胺 (0.942g, 21.87mmol, 3eq) 和 N, N', N''-四甲基-O-(1H-苯并三唑-1-基) 脲六氟磷酸酯 (4.15g, 10.93mmol, 1.5eq)。室温下搅拌该反应混合物过夜。加入水并用乙酸乙酯萃取反应混合物。合并有机相, 用硫酸镁干燥并浓缩。粗产物用硅胶 (75% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化从而得到 1.44g 的 45a (80%), 其为白色固体。MS-ESI m/z 245 [MH]⁺。

[0491] 步骤 45b: 制备化合物 45b

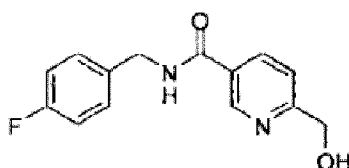
[0492]



[0493] 室温下向二氯甲烷 (30.0mL) 中的 45a (1.23g, 5.04mmol, 1eq) 中加入 3-氯过苯甲酸 (1.30g, 7.56mmol, 1.5eq)。室温下搅拌该反应混合物 1 小时。加入 1M 碳酸钾溶液并用二氯甲烷萃取反应混合物。合并有机相, 用硫酸镁干燥并浓缩从而得到 0.908g 的 45b (69%), 其为白色固体。MS-ESI m/z 260 [MH]⁺。

[0494] 步骤 45c: 制备化合物 45c

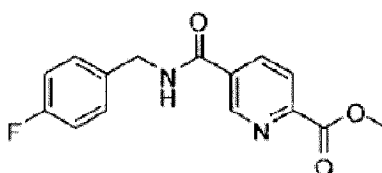
[0495]



[0496] 室温下向二氯甲烷 (20.0mL) 中的 45b (0.908g, 3.49mmol, 1eq) 中加入三氟乙酸酐 (3.18g, 15.12mmol, 4.3eq)。室温下搅拌该反应混合物过夜。加入 1M 碳酸钾溶液并用乙酸乙酯萃取反应混合物。合并有机层, 用硫酸镁干燥并浓缩从而得到 0.900g 的 45c (99%), 其为白色固体。MS-ESI m/z 260 [MH]⁺。

[0497] 步骤 45d: 制备化合物 45d

[0498]



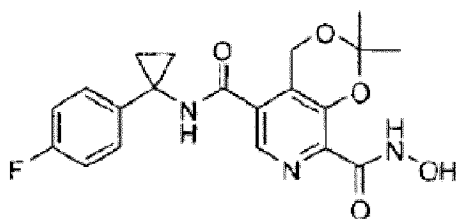
[0499] 室温下向氯仿 (10.0mL) 和四氢呋喃 (5.0mL) 中的 45c (0.050g, 0.192mmol, 1eq) 中加入活性二氧化锰 (0.083g, 0.962mmol, 5eq)。回流下搅拌该反应混合物 1 小时或直至所有起始物料均经由 LC-MS 消失。真空下浓缩溶剂并将粗反应混合物溶解在甲醇 (10.0mL) 中。加入氰化钠 (0.011g, 0.230mmol, 1.2eq) 的甲醇 (3.0mL) 溶液, 并在室温下搅拌该反应混合物 20 分钟。在硅藻土上过滤该反应混合物。用水清洗有机相并用乙酸乙酯萃取。粗产物用硅胶 (100% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化从而得到 0.025g 的 45d (46%), 其为白色固体。MS-ESI m/z 289 [MH]⁺。

[0500] 步骤 45e: 制备产物 45

[0501] 向甲醇 (5.0mL) 中的 45d (0.023g, 0.079mmol, 1eq) 中加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.062g, 0.479mmol, 6eq) 和羟胺盐酸盐 (0.022g, 0.319mmol, 4eq)。回流下搅拌该反应混合物 3 小时。加入水并用乙酸乙酯萃取反应混合物。合并有机相, 用硫酸镁干燥并在真空下浓缩从而得到 0.015g 的 45 (65%), 其为白色固体。MS-ESI m/z 290 [MH]⁺。

[0502] **实施例 46:** 2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-5,8-二羧酸 5-[[1-(4-氟-苯基)-环丙基]-酰胺]8-羟基酰胺 (产物 46)

[0503]



[0504] 步骤 46a: 制备化合物 46a

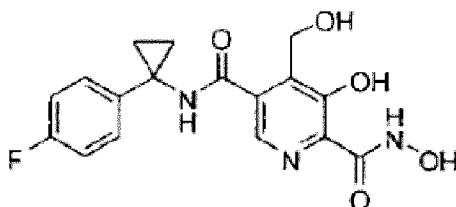
[0505] 向 N,N-二甲基甲酰胺 (5.0mL) 中的 8-(甲氧基羰基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-5-羧酸 (23a) (0.100g, 0.374mmol, 1eq) 和 1-(4-氟苯基)环丙胺 (0.062g, 0.412mmol, 1.1eq) 中加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.145g, 1.12mmol, 3eq) 和 N,N,N',N''-四甲基-O-(1H-苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯 (0.213g, 0.561mmol, 1.5eq)。室温下搅拌该反应混合物过夜。加入水并用乙酸乙酯萃取反应混合物。合并有机相,用硫酸镁干燥并浓缩。粗产物用硅胶 (75% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化从而得到 0.254g 的 46a (93%), 其为白色固体。MS-ESI m/z 401 [MH]⁺。

[0506] 步骤 46b: 制备产物 46

[0507] 向四氢呋喃 (5.0mL) 中的 46b (0.140g, 0.350mmol, 1eq) 中加入水 (5.0mL) 中的 50wt. % 羟胺溶液。回流下搅拌该反应混合物 3 小时。加入水并用乙酸乙酯萃取。合并有机相,用硫酸镁干燥并在真空下浓缩从而得到 0.130g 的 46 (93%), 其为白色固体。MS-ESI m/z 402 [MH]⁺。

[0508] 实施例 47: 制备 3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 5-{[1-(4-氟-苯基)-环丙基]-酰胺} 2-羟胺 (产物 47)

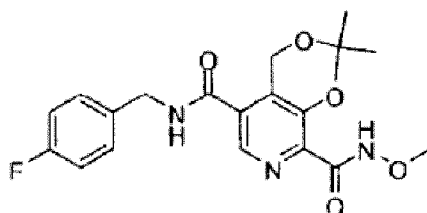
[0509]



[0510] 向 46 (0.125g, 0.312mmol, 1eq) 中加入甲酸 (2mL)。室温下搅拌该反应混合物 10 分钟。真空下浓缩甲酸,固体用二乙醚研磨成粉末从而得到 0.070g 的 47 (62%), 为白色固体。MS-ESI m/z 362 [MH]⁺。

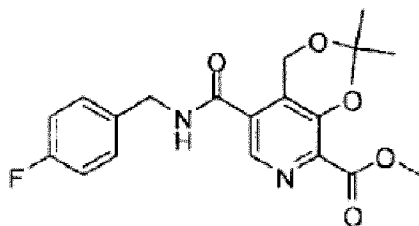
[0511] 实施例 48: 制备 2,2-二甲基-4H-[1,3]-二噁烷并[4,5-c]吡啶-5,8-二羧酸 5-(4-氟-苄基酰胺) 8-(甲氧基-酰胺) (产物 48)

[0512]



[0513] 步骤 48a: 制备化合物 48a

[0514]



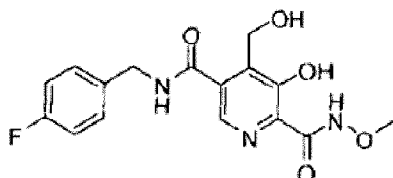
[0515] 向 N, N-二甲基甲酰胺 (5.0mL) 中的 8-(甲氧基羰基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-5-羧酸 (23a) (0.135g, 0.505mmol, 1eq) 和 N, N-二异丙基乙胺 (0.196g, 1.515mmol, 3eq) 中加入 N, N, N', N''-四甲基-O-(1H-苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯 (0.287g, 0.758mmol, 1.5eq)。在加入 4-氟苄胺 (0.070g, 0.556mmol, 1.1eq) 之前搅拌反应 10 分钟。室温下搅拌该反应混合物过夜。加入水并用乙酸乙酯萃取反应混合物。合并有机相,用硫酸镁干燥并浓缩。粗产物用硅胶 (50% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化从而产生 0.066g 的 48a (34%), 其为白色固体。MS-ESI m/z 375 [MH]⁺。

[0516] 步骤 48b: 制备产物 48

[0517] 在 -78℃ 下, 向四氢呋喃 (3.0mL) 中的甲氧基胺盐酸盐 (0.017g, 0.209mmol, 1.2eq) 中加入双(三甲基硅基)胺基锂 (在四氢呋喃中的 0.870mL 1M 溶液, 0.870mmol, 5eq)。搅拌该反应混合物 10 分钟, 然后加入 48a (0.065g, 0.174mmol, 1eq) 的四氢呋喃 (3.0mL) 溶液。在加入氯化铵饱和溶液之前在 -78℃ 下搅拌该反应混合物 30 分钟。用乙酸乙酯萃取该反应混合物, 合并有机相并在减压下浓缩从而得到 0.50g 的粗产物 48 (74%), 其为白色固体。MS-ESI m/z 390 [MH]⁺。

[0518] 实施例 49: 3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 5-(4-氟-苄基酰胺) 2-(甲氧基-酰胺)

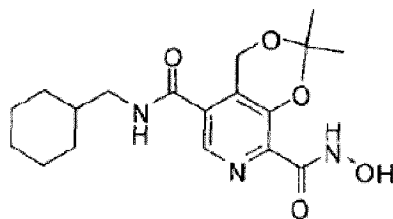
[0519]



[0520] 向 48 (0.048g, 0.123mmol, 1eq) 中加入甲酸 (2mL)。在室温下搅拌该反应混合物 10 分钟。真空中浓缩甲酸, 固体用二乙醚研磨成粉末从而得到 0.030g 的 49 (71%), 其为白色固体。MS-ESI m/z 350 [MH]⁺。

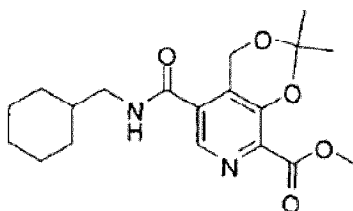
[0521] 实施例 50: 制备 2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-5,8-二羧酸 5-环己基甲基-酰胺 8-羟基酰胺 (产物 50)

[0522]



[0523] 步骤 50a: 制备 xxx (化合物 50a)

[0524]



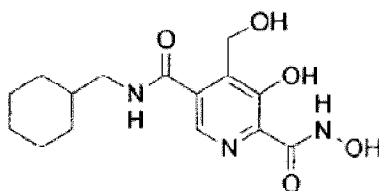
[0525] 向 N, N-二甲基甲酰胺 (5.0mL) 中的 8-(甲氧基羰基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-5-羧酸 (23a) (0.100g, 0.374mmol, 1eq) 和 N, N-二异丙基乙胺 (0.145g, 1.122mmol, 3eq) 中加入 N, N, N', N''-四甲基-O-(1H-苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸酯 (0.213g, 0.758mmol, 1.5eq)。在加入环己烷甲胺 (0.047g, 0.412mmol, 1.1eq) 之前搅拌反应 10 分钟。在室温下搅拌该反应混合物过夜。加入水并用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 用硫酸镁干燥并浓缩。粗产物用硅胶 (60% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化从而产生 0.040g 的 50a (30%), 其为白色固体。MS-ESI m/z 363[MH]⁺。

[0526] 步骤 50b: 制备产物 50

[0527] 向四氢呋喃 (5.0mL) 中的 50a (0.140g, 0.350mmol, 1eq) 中加入水 (5.0mL) 中的 50wt. % 羟胺溶液。回流下搅拌该反应混合物 3 小时。将 pH 调节至 6 并用乙酸乙酯萃取反应混合物。合并有机相, 用硫酸镁干燥并在真空下浓缩从而产生 0.025g 的 50 (63%), 其为白色固体。MS-ESI m/z 364[MH]⁺。

[0528] 实施例 51: 制备 3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 5-环己基甲基-酰胺 2-羟基酰胺 (产物 51)

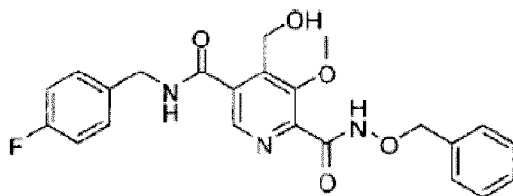
[0529]



[0530] 向 50 (0.020g, 0.055mmol, 1eq) 中加入甲酸 (2.0mL)。室温下搅拌该反应混合物 10 分钟。真空下浓缩甲酸, 固体用二乙醚研磨成粉末从而产生 0.015g 的 51 (88%), 其为白色固体。MS-ESI m/z 324[MH]⁺。

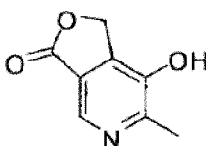
[0531] 实施例 52: 制备 4-羟甲基-3-甲氧基-吡啶-2,5-二羧酸 5-(4-氟-苄基酰胺) 2-苄氧基酰胺 (产物 52)

[0532]



[0533] 步骤 52a: 制备化合物 52a

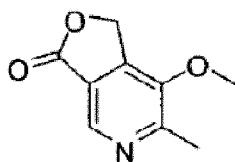
[0534]



[0535] 通过在 EtOAc 中用 Pd/C 5% 催化氢化 XXIV (2.0g) 获得起始物料。过滤并蒸发得到 1.3g 定量转化的白色粉末。

[0536] 步骤 52b : 制备化合物 52b

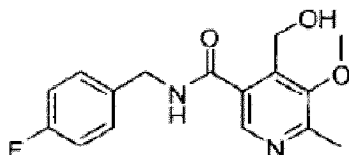
[0537]



[0538] 在 0℃ 下向甲醇 (10.0mL) 和四氢呋喃 (10.0mL) 中的 52a (0.924g, 0.516mmol, 1eq) 中加入三甲基硅烷化重氮甲烷 (8.40mL, 16.8mmol, 3eq)。室温下搅拌该反应混合物 20 分钟。加入碳酸氢钠饱和溶液并用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 用硫酸镁干燥并在减压下浓缩。粗产物用硅胶 (50% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化从而得到 0.600g 的 52b (60%), 为白色固体。MS-ESI m/z 180 [MH]⁺。

[0539] 步骤 52c : 制备化合物 52c

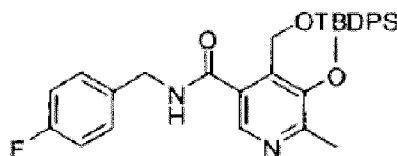
[0540]



[0541] 在 80℃ 下, 均匀地加热 4-氟苄胺 (0.440g, 3.519mmol, 2eq) 和 52b (0.315g, 1.759mmol, 1eq) 30 分钟。粗产物用硅胶 (100% 乙酸乙酯) 纯化从而得到 0.350g 52c (%), 其为白色固体。MS-ESI m/z 305 [MH]⁺。

[0542] 步骤 52d : 制备化合物 52d

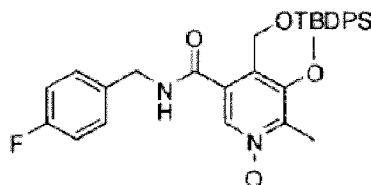
[0543]



[0544] 向二氯甲烷 (30.0mL) 中的咪唑 (0.235g, 3.45mmol, 3eq) 中加入叔丁基 (氯代) 二苯基硅烷 (0.380g, 1.382mmol, 1.2eq)。室温下搅拌该反应混合物 10 分钟, 然后加入 52c (0.350g, 1.151mmol, 1eq) 的二氯甲烷 (5.0mL) 溶液。室温下搅拌反应 2 小时。加入水并用乙酸乙酯萃取反应混合物。合并有机相, 用硫酸镁干燥并在减压下浓缩。粗产物用硅胶 (70% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化从而得到 0.387g 的 52d (62%), 其为白色固体。MS-ESI m/z 543 [MH]⁺。

[0545] 步骤 52e : 制备化合物 52e

[0546]

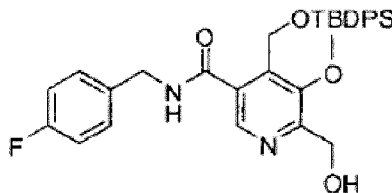


[0547] 室温下, 向二氯甲烷 (30.0mL) 中的 52d (0.387g, 0.714mmol, 1eq) 中加入 3-氯过

苯甲酸 (0.222g, 1.285mmol, 1.8eq)。室温下搅拌反应混合物 1 小时。加入 1M 碳酸钾溶液并用二氯甲烷萃取反应混合物。合并有机相, 用硫酸镁干燥并浓缩从而得到 0.398g 的 52e (100%), 其为白色固体。MS-ESI m/z 559[MH]⁺。

[0548] 步骤 52f: 制备化合物 52f

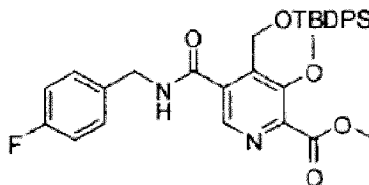
[0549]



[0550] 室温下, 向二氯甲烷 (30.0mL) 中的 52e (0.398g, 0.714mmol, 1eq) 中加入三氟乙酸酐 (0.450g, 2.142mmol, 3eq)。室温下搅拌该反应混合物过夜。加入 1M 碳酸钾溶液并用乙酸乙酯萃取反应混合物。合并有机相, 用硫酸镁干燥并浓缩。粗产物用硅胶 (60% 乙酸乙酯) 纯化从而产生 0.209g 的 52f (53%), 其为白色固体。MS-ESI m/z 559[MH]⁺。

[0551] 步骤 52g: 制备化合物 52g

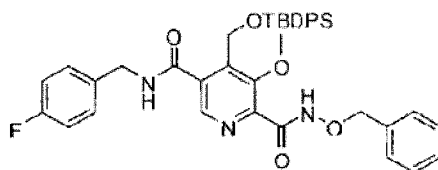
[0552]



[0553] 室温下, 向氯仿 (30.0mL) 中的 52f (0.210g, 0.376mmol, 1eq) 中加入活性氧化锰 (0.164g, 1.88mmol, 5eq)。回流下搅拌该反应混合物 5 小时。真空下浓缩溶剂并将粗反应混合物溶解在甲醇 (20.0mL) 中。加入氰化钠 (0.022g, 0.451mmol, 1.2eq) 的甲醇 (3.0mL) 溶液, 并在室温下搅拌该反应混合物 1 小时。在硅藻土上过滤该反应混合物。用水清洗有机相并用乙酸乙酯萃取。粗产物用硅胶 (30% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化从而产生 0.130g 的 52g (59%), 其为白色固体。MS-ESI m/z 587[MH]⁺。

[0554] 步骤 52h: 制备化合物 52h

[0555]



[0556] 在 -78℃ 下, 向四氢呋喃 (20.0mL) 中的苄基羟胺盐酸盐 (0.041g, 0.249mmol, 1.1eq) 中加入双 (三甲基硅基) 胺基锂 (在四氢呋喃中的 1.2mL 1M 溶液, 1.135mmol, 5eq)。搅拌该反应混合物 10 分钟, 然后加入 52g (0.133g, 0.227mmol, 1eq) 在四氢呋喃 (3.0mL) 中的溶液。在加入氯化铵饱和溶液之前在 -78℃ 下搅拌该反应混合物 30 分钟。用乙酸乙酯萃取该反应混合物, 合并有机相并在减压下浓缩从而得到 0.140g 粗产物 52h (100%), 其为白色固体。MS-ESI m/z 678[MH]⁺。

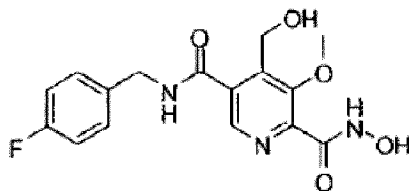
[0557] 步骤 52i: 制备产物 52

[0558] 向 52h (0.140g, 0.207mmol, 1eq) 的四氢呋喃 (10.0mL) 溶液中加入四丁基氟化铵

溶液（在四氢呋喃中的 0.620mL 1M 溶液, 0.620mmol, 3eq）。室温下搅拌该反应混合物 1 小时, 并在真空下浓缩。粗产物用硅胶（70% 乙酸乙酯 / 己烷）纯化从而得到 0.062g 的 52 (62%), 其为白色固体。MS-ESI m/z 440 [MH]⁺。

[0559] **实施例 53**: 制备 4- 羟甲基 -3- 甲氧基 - 吡啶 -2,5- 二羧酸 5-(4- 氟 - 苄基酰胺) 2- 羟基酰胺 (产物 53)

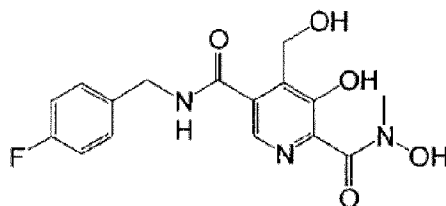
[0560]



[0561] 在氢气气氛下, 在甲醇 (4.0mL) 中搅拌化合物 52 (0.060g, 0.137mmol, 1eq) 和 10% Pd/C (5mg), 持续 1 小时。过滤该催化剂并在真空下浓缩反应混合物从而得到 0.040g 的 53 (85%), 其为白色固体。MS-ESI m/z 350 [MH]⁺。

[0562] **实施例 54**: 制备 3- 羟基 -4- 羟甲基 - 吡啶 -2,5- 二羧酸 5-(4- 氟 - 苄基酰胺) 2-(羟基 - 甲基 - 酰胺) (产物 54)

[0563]

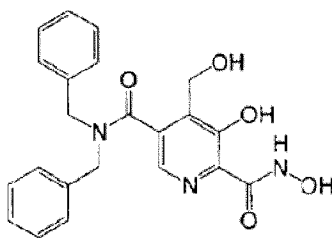


[0564] 利用实施例 2 中描述的方法并利用甲氧基胺制备产物 54。MS-ESI m/z 350 [MH]⁺。

[0565] MS-ESI m/z 350 [MH]⁺。

[0566] **实施例 55**: 制备 3- 羟基 -4- 羟甲基 - 吡啶 -2,5- 二羧酸 5- 二苄基酰胺 2- 羟基酰胺 (产物 55)

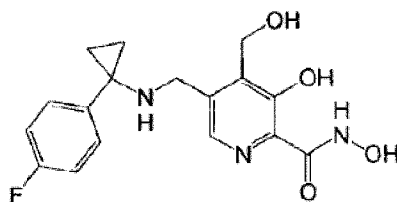
[0567]



[0568] 以类似于实施例 2 的方式, 利用二苄胺合成化合物 55。MS-ESI m/z 408 [MH]⁺。

[0569] **实施例 56**: 制备 5- {[1-(4- 氟 - 苄基) - 环丙基胺基] - 甲基} -3- 羟基 -4- 羟甲基 - 吡啶 -2- 羧酸羟基酰胺 (产物 56)

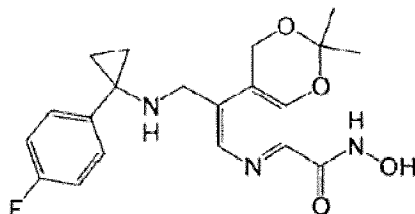
[0570]



[0571] 以类似于实施例 9 中的方式,利用 1-(4-氟-苯基)-环丙胺合成产物 56。MS-ESI m/z 354[MH]⁺。

[0572] 实施例 57:制备 5-{[1-(4-氟-苯基)-环丙基胺基]-甲基}-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸羟基酰胺(产物 57)

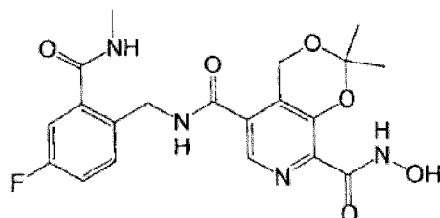
[0573]



[0574] 以类似于实施例 48 的方式,利用 1-(4-氟-苯基)-环丙胺合成产物 57。MS-ESI m/z 354[MH]⁺。

[0575] 实施例 58:制备 5-(4-氟-苄氧基甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸甲氧基-酰胺

[0576]

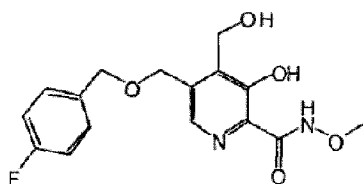


[0577] 以类似于实施例 20 中的方式,利用 4-氟苄基氯和甲氧基胺合成产物 58。

[0578] MS-ESI m/z 337[MH]⁺。

[0579] 产物 59:制备 2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-5,8-二羧酸 5-(4-氟-2-甲基氨基甲酰基-苄基酰胺)-8-羟基酰胺(产物 59)

[0580]

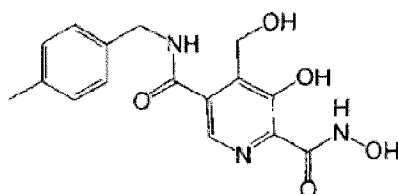


[0581] 以类似于实施例 48 的方式,利用 4-氟-2-甲基氨基甲酰基-苄胺合成产物 59。

[0582] MS-ESI m/z 433[MH]⁺。

[0583] 实施例 60:制备 3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 2-羟基酰胺 5-(4-甲基-苄基酰胺)(产物 60)

[0584]

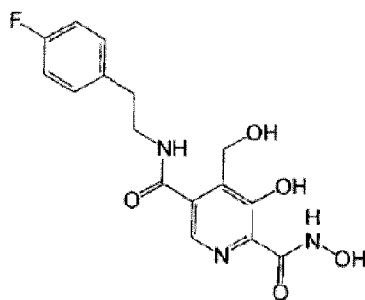


[0585] 以类似于实施例 2 的方式,利用 4-甲基-苄胺合成产物 60。

[0586] MS-ESI m/z 332[MH]⁺。

[0587] **实施例 61**: 制备 3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 5-{[2-(4-氟-苄基)-乙基]-酰胺} 2-羟基酰胺 (产物 61)

[0588]

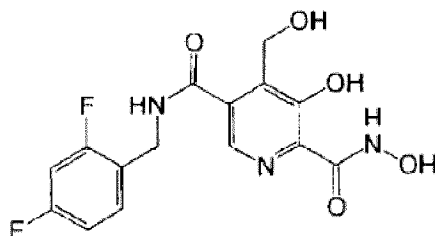


[0589] 以类似于实施例 2 的方式, 利用 2-(4-氟-苄基)-乙胺合成产物 61。

[0590] MS-ESI m/z 350 $[MH]^+$ 。

[0591] **实施例 62**: 制备 3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 5-(2,4-二氟-苄基酰胺) 2-羟基酰胺 (产物 62)

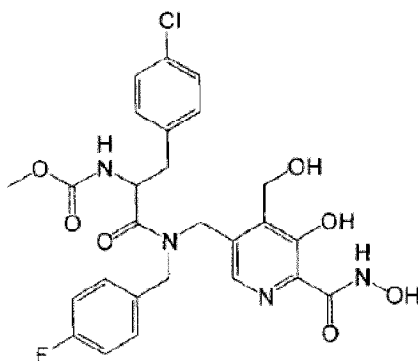
[0592]



[0593] 以类似于实施例 2 的方式, 利用 2,4-二氟苄胺合成产物 62。MS-ESI m/z 354 $[MH]^+$ 。

[0594] **实施例 63**: 制备 (外消旋)-{2-(4-氯-苄基)-1-[(4-氟-苄基)-(5-羟基-6-羟基氨基甲酰基-4-羟甲基-吡啶-3-基甲基)-氨基甲酰基]-乙基}-氨基甲酸甲酯 (产物 63)

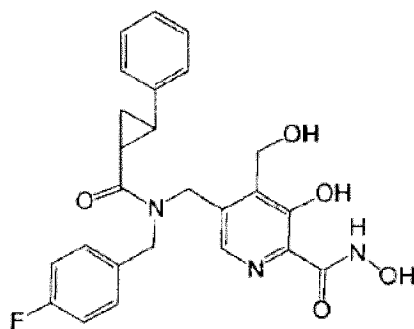
[0595]



[0596] 通过 3-(4-氯-苄基)-2-甲氧基羰基氨基-丙酸氯化物和从实施例 9 的步骤 9a 获得的化合物反应, 以及随后在乙酸乙酯中用 Pd/C 5% 催化氢化, 获得产物 63。MS-ESI m/z 561 $[MH]^+$ 。

[0597] **实施例 64**: 制备 (外消旋) 5-[(4-氟-苄基)-(2-苄基环丙烷羰基)-胺基]-甲基}-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺 (化合物 64)

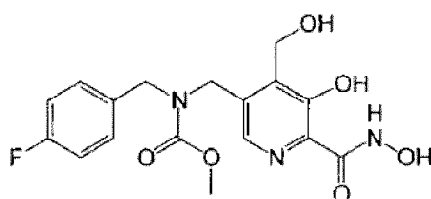
[0598]



[0599] 通过 2- 苯基 - 环丙烷羰基氯和从实施例 9 的步骤 9a 中获得的化合物反应, 以及随后在乙酸乙酯中用 Pd/C 5% 催化氢化, 获得产物 64。MS-ESI m/z 466 [MH]⁺。

[0600] 实施例 65: 制备 (4- 氟 - 苄基) - (5- 羟基 - 6- 羟基氨基甲酰基 - 4- 羟基甲基 - 吡啶 - 3- 基甲基) - 氨基甲酸甲酯 (产物 65)

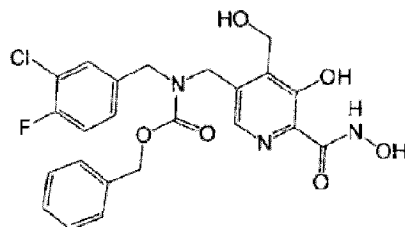
[0601]



[0602] 从氯甲酸甲酯和从实施例 9a 中获得的化合物反应, 并且随后在乙酸乙酯中用 Pd/C 5% 催化氢化, 获得产物 65。MS-ESI m/z 380 [MH]⁺。

[0603] 实施例 66: 制备 (3- 氯 - 4- 氟苄基) - (5- 羟基 - 6- 羟基氨基甲酰基 - 4- 羟基甲基 - 吡啶 - 3- 基甲基) - 氨基甲酸苄酯 (产物 66)

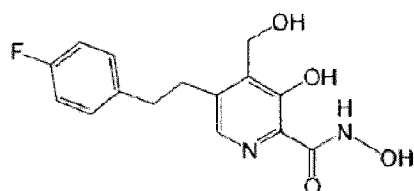
[0604]



[0605] 以类似于实施例 65 的方式, 在起始步骤中利用 4- 氟 - 3- 氯苄胺并利用氯甲酸苄酯作为酰化剂, 获得产物 66。MS-ESI m/z 490 [MH]⁺。

[0606] 实施例 67: 制备 5- [2- (4- 氟 - 苄基) - 乙基] - 3- 羟基 - 4- 羟基甲基 - 吡啶 - 2- 羧酸羟基酰胺 (产物 67)

[0607]

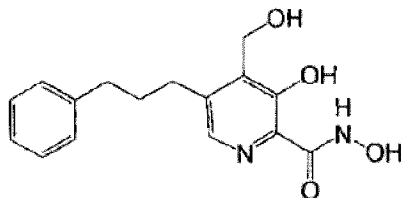


[0608] 通过在 -78 °C 下在 THF 中使 5- 甲酰 (5-formyl) (0.751g, 3mmol) 与 1000mg (3.5mmol) 溴化 (4- 氟苄基) 三苯基膦反应, 然后在 R. T. 下搅拌过夜, 合成产物 67。用 NH₄Cl (饱和) 终止该反应。粗产物用硅胶分离从而得到 417mg (31%)。该产物通过在 EtOAc 中用 Pd/C 5% 催化氢化反应氢化。利用硅胶色谱纯化产生 305mg, 其在乙醇中与羟

胺（过量）反应（2h, 80°C）。使该化合物在 1N 的 HCl 中沉淀，过滤并通过加入 6N HCl 将其重新溶解在 MeOH 中，搅拌 4 小时，接着蒸发，提供期望的产物。MS-ESI m/z 307 [MH]⁺。

[0609] **实施例 68**：制备 3-羟基-4-羟甲基-5-(3-苯基-丙基)-吡啶-2-羧酸羟基酰胺（产物 68）

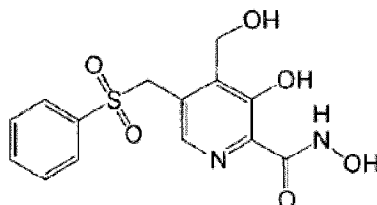
[0610]



[0611] 以类似于实施例 68 的方式，在起始步骤中利用苯基乙炔锂盐合成产物 68。在存在 3eq 乙酸酐的情况下进行催化氢化（在 EtOAc 中 Pd/C 5%），在 1atm 下进行 24 小时。随后步骤按照实施例 68 进行。MS-ESI m/z 303 [MH]⁺。

[0612] **实施例 69**：制备 5-苯磺酰基甲基-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺（产物 69）

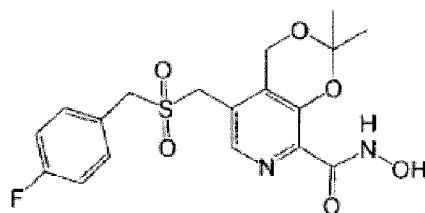
[0613]



[0614] 在 5eq 三乙胺的存在下，使溶解在 30mL DCM 中的 550mg 方案 3 中的化合物 XI 与 2.5eq 甲烷磺酰氯反应。用 5% 柠檬酸萃取，用 Na₂SO₄ 干燥，并蒸发从而得到 500mg 期望的甲磺酸盐。立即使该甲磺酸盐与 400mg 苯亚磺酸在 DMF 2mL 中反应，通过在水中的沉淀并过滤来分离产物。将粗产物溶解在 30mL CHCl₃ 中并加入 400mg mCPBA (70%)。搅拌 1h 之后，利用 K₂CO₃ 萃取反应液并蒸发用 CaCO₃ 干燥有机相。将残余物溶解在 3mL DCM 中并加入 3mL 三乙酸酐。在 45°C 下回流搅拌 20h，以便产生重排产物，通过蒸发溶剂而进行分离。然后将残余物加入到 2g MnO₂ 在 CHCl₃ (30mL) 中的溶液中，并在回流下搅拌 1h，过滤并蒸发而得到醛 (250mg)。将其置于在 10mL MeOH 中，该 MeOH 含有 1.2eq I₂ 和 3eq KOTMS。在 R. T. 下搅拌 1h，产生定量转化的酯。在硅胶上纯化产物。在吡啶中使 100mg 酯与过量羟胺 (50% aq) 反应，从而产生氧肟酸盐 (hydroxamate)。在 EtOAc 中稀释并用 5% 柠檬酸萃取，产生期望的中间体。通过将 50mg 上述丙酮化合物加入到均质的 (neat) 70% 甲酸中，获得终产物。15 分钟之后，反应完成，蒸发除去甲酸，残余物用水研磨从而得到 69，其为白色粉末。MS-ESI m/z 339 [MH]⁺。

[0615] **实施例 70**：制备 5-(4-氟-苯基甲烷磺酰基甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并 [4,5-c] 吡啶-8-羧酸羟基酰胺（产物 70）

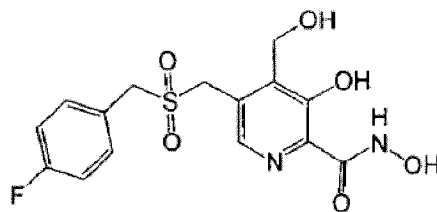
[0616]



[0617] 在 5eq 三乙胺的存在下,使溶解在 30mL DCM 中的 550mg 方案 3 中的化合物 XI 与 2.5eq 甲烷磺酰氯反应。用 5% 柠檬酸萃取,用 Na_2SO_4 干燥,并蒸发从而产生 500mg 期望的甲磺酸盐。立即使该甲磺酸盐与 400mg 4-氟苄硫醇在 DMF 2mL 中反应,通过在水中沉淀并过滤来分离产物。将粗产物 (0.5g) 溶解在 30mL CHCl_3 中并加入 1000mg mCPBA (70%)。搅拌 0.5h 之后,利用 K_2CO_3 萃取反应液并蒸发用 CaCO_3 干燥有机相。将残余物溶解在 3mL DCM 中并加入 3mL 三乙酸酐。在 45℃ 下回流搅拌 20h,以便产生重排产物,通过蒸发溶剂来进行分离。然后将残余物加入到 2g MnO_2 在 CHCl_3 (30mL) 中的溶液中,并在回流下搅拌 1h,过滤并蒸发以得到醛 (300mg)。将其置于在 10mL MeOH 中,该 MeOH 含有 1.2eqNaCN 和 0.5g MnO_2 。在 R. T. 下搅拌 1h,产生定量转化的酯。在硅胶上纯化产物。在吡啶中使 98mg 酯与过量羟胺 (50% aq) 反应,从而产生氧肟酸盐。在 EtOAc 中稀释并用 5% 柠檬酸萃取,产生期望的化合物 70。MS-ESI m/z 411[MH]⁺。

[0618] **实施例 71**:制备 5-(4-氟-苄基甲烷磺酰基甲基)-3-羟基-4-羟基甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺 (产物 71)

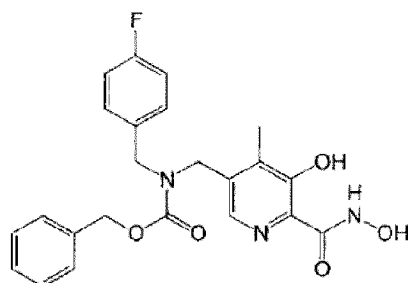
[0619]



[0620] 通过将来自实施例 70 的 50mg 化合物加入到均质的 70% 甲酸中,获得产物 71。15 分钟后反应完成,蒸发除去甲酸,残余物用水研磨从而产生 71,其为白色粉末。MS-ESI m/z 371[MH]⁺。

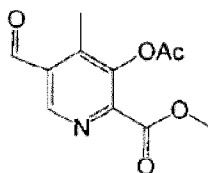
[0621] **实施例 72**:制备 (4-氟-苄基)-(5-羟基-6-羟基氨基甲酰基-4-甲基-吡啶-3-基甲基)-氨基甲酸苄酯 (产物 72)

[0622]



[0623] 步骤 72a:制备化合物 72a

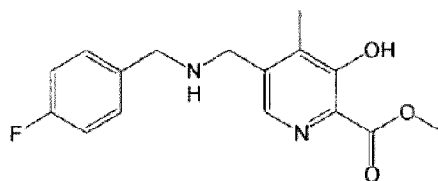
[0624]



[0625] 将实施例 20e 中的产物 5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯(3.1g, 8.3mmol)溶解在 70%甲酸中,并放置在 RT 下 1h。将甲酸蒸发,产生灰白色粗粉末(2.77g, 100%)。使 1.95g(5.9mmol)在 30mL DCM 中与 1.7mL 乙酸酐、2.5mL TEA 和 36mg DMAP 反应 3h。蒸发并利用硅胶色谱(EtOAc)纯化粗产物,产生 2.44g(94%)。将 2.3g 溶解在含 450mg 10% Pd/C 的 30mL THF 中,并鼓通 H₂ 3h。过滤并蒸发溶剂后得到无需进一步纯化即可使用的残余物。将该残余物溶解在 DCM(20mL) 并加入 5mL 添加有几滴三丙基硅烷的三氟乙酸。蒸发后得到无需进一步纯化即可使用的粗产物。将该粗产物(1.31g, 5.5mmol)溶解在 25mL EtOAc 中并加入 1.85g IBX。回流该混合物 3h,冷却,过滤,用 EtOAc 清洗并除去溶剂。通过硅胶色谱(EtOAc)纯化,产生 0.96g(72%)的期望产物。

[0626] 步骤 72b:制备 5-[(4-氟-苄基胺基)-甲基]-3-羟基-4-甲基-吡啶-2-羧酸甲酯(化合物 72b)

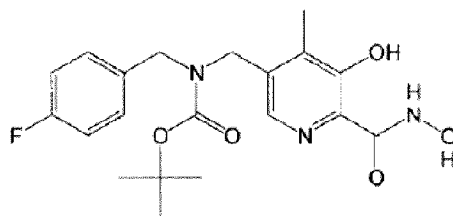
[0627]



[0628] 将 65mg 醛 72a 溶解在 MeOH 中,并加入 50mg 4-氟苄胺,接着加入 20mg NaCNBH₃。搅拌该混合物 2h 并浓缩。残余物用硅胶(EtOAc)纯化从而产生 87mg 产物。使该产物在 DCM 中与 1.25eq 氯甲酸苄酯、2eq TEA 反应从而产生期望的氨基甲酸酯。用 5%柠檬酸萃取,并蒸发有机相产生粗产物。将该粗产物(17mg)溶解在 2mL THF 中,并加入 1mL(50%羟胺溶液),在 60℃下加热 1h。然后蒸发该溶剂并加入 1mL 10%柠檬酸产生沉淀,过滤该沉淀并用水清洗。产生 11mg 70%。MS-ESI m/z 440[MH]⁺。

[0629] 实施例 73:(4-氟-苄基)-(5-羟基-6-羟基氨基甲酰基-4-甲基-吡啶-3-基甲基)-氨基甲酸叔丁酯(产物 73)

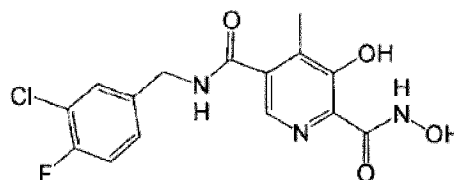
[0630]



[0631] 利用类似于实施例 72 的方法合成产物 73,其中用焦碳酸二叔丁酯代替氯甲酸苄酯。MS-ESI m/z 406[MH]⁺。

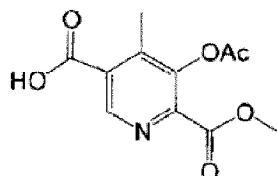
[0632] 实施例 74:制备 3-羟基-4-甲基-吡啶-2,5-二羧酸 5-(3-氯-4-氟-苄基酰胺)2-羟基酰胺

[0633]



[0634] 步骤 74 :制备化合物 74a

[0635]



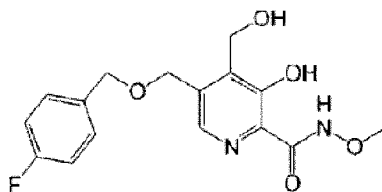
[0636] 将来自实施例 72 步骤 a 的化合物 (608mg, 2.6mmol) 溶解在丙酮 (15mL) 中。加入 12mL 2-甲基丁烯 (在 THF 中的 2M), 接着加入 1.85g 亚氯酸钠 (NaClO_2) 和 2.83g NaH_2PO_4 在 15mL H_2O 中的溶液。在 RT 下 20 分钟之后, 浓缩该溶液从而除去有机溶剂并用柠檬酸调节 pH 至 ~ 4 。过滤得到白色沉淀并用水清洗。干燥产生 424mg 期望的产物。

[0637] 步骤 74b :制备化合物 74b

[0638] 使 60mg 上述酸与 2mL DMF 中的 30mg (3-氯-4-氟苄胺)、75mg HBTU 和 100mg N-甲基吗啉反应。1h 之后, 在 EtOAc 中稀释该溶液并用 5% 柠檬酸萃取。蒸发有机相从而产生粗产物。将该粗产物溶解在 1mL 吡啶中并加入 0.5mL 在水中的 50% 羟胺。1h 之后, 在 45°C 真空下除去吡啶 / 水共沸物, 残余物用 10% 柠檬酸研磨。过滤沉淀并清洗从而得到期望产物。ES-MSI m/z 354 $[\text{MH}]^+$ 。

[0639] 实施例 75 :制备 5-(4-氟-苄氧基甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸甲氧基-酰胺 (产物 75)

[0640]



[0641] 除了使用 4-氟-苄基氯作为烷基化剂并使用甲氧基胺代替羟胺之外, 以类似于实施例 20 中给出的方法制备产物 75。

[0642] LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ m/z$ 337。

[0643] 表 3 :实例中化合物的列表

[0644]

实施例,步骤	化学名
1	N ² ,3-双(苄氧基)-N ⁵ -(4-氟苄基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺
1, 步骤 1a	N,9-双(苄氧基)-3,3-二甲基-1,5-二氢-[1,3]二氧杂环庚烷并[5,6-c]吡啶-8-甲酰胺
1, 步骤 1b	N,3-双(苄氧基)-4,5-双(羟甲基)吡啶酰胺
1, 步骤 1c	N,7-双(苄氧基)-3-氧代-1,3-二氢咪喃并[3,4-c]吡啶-6-甲酰胺
1, 步骤 1d	N ² ,3-双(苄氧基)-N ⁵ -(4-氟苄基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺
2	N ⁵ -(4-氟苄基)-N ² ,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺
3	N ⁵ -(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基甲基)-N ² ,3-双(苄氧基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺
4	N ⁵ -(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基甲基)-N ² ,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺
5	N ² ,3-双(苄氧基)-4-(羟甲基)-N ⁵ -(4-甲氧基苄基)吡啶-2,5-二甲酰胺
6	N ² ,3-二羟基-4-(羟甲基)-N ⁵ -(4-甲氧基苄基)吡啶-2,5-二甲酰胺
7	N ² ,3-双(苄氧基)-N ⁵ -(3,5-二氟苄基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺
8	N ⁵ -(3,5-二氟苄基)-N ² ,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺
9	5-((4-氟苄基胺基)甲基)-N,3-二羟基-4-(甲氧基甲基)吡啶酰胺
9, 步骤 9a	N,3-双(苄氧基)-5-((4-氟苄基胺基)甲基)-4-(羟甲基)吡啶酰胺(化合物 9a)
10	5-((3,5-二氟苄基胺基)甲基)-N,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶酰胺
10, 步骤 10a	5-((3,5-二氟苄基胺基)甲基)-N,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶酰胺

[0645]

11	5-((苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基甲基胺基)甲基)-N,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶酰胺
11, 步骤 11a	5-((苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基甲基胺基)甲基)-N,3-双(苄氧基)-4-(羟甲基)吡啶酰胺
12	N ⁵ -(4-氟苄基)-N ² ,3-二羟基-4-(甲氧基甲基)-N ⁵ -甲基吡啶-2,5-二甲酰胺
12, 步骤 12a	5-(苄氧基)-N-(4-氟苄基)-4-(羟甲基)-6-甲基烟酰胺
12, 步骤 12b	5-(苄氧基)-N-(4-氟苄基)-4-(甲氧基甲基)-N,6-二甲基烟酰胺
12, 步骤 12c	3-(苄氧基)-5-((4-氟苄基)(甲基)氨基甲酰基)-4-(甲氧基甲基)-2-甲基吡啶-1-氧化物
12, 步骤 12d	5-(苄氧基)-N-(4-氟苄基)-6-(羟甲基)-4-(甲氧基甲基)-N-甲基烟酰胺
12, 步骤 12e	5-(苄氧基)-N-(4-氟苄基)-6-甲酰基-4-(甲氧基甲基)-N-甲基烟酰胺
12, 步骤 12f	3-(苄氧基)-5-((4-氟苄基)(甲基)氨基甲酰基)-4-(甲氧基甲基)吡啶甲酸甲酯
12, 步骤 12g	N ² ,3-双(苄氧基)-N ⁵ -(4-氟苄基)-4-(甲氧基甲基)-N ⁵ -甲基吡啶-2,5-二甲酰胺
12, 步骤 12h	N ⁵ -(4-氟苄基)-N ² ,3-二羟基-4-(甲氧基甲基)-N ⁵ -甲基吡啶-2,5-二甲酰胺
13	N ² ,3-双(苄氧基)-N ⁵ -(3-氯-4-氟苄基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺
14	N ⁵ -(3-氯-4-氟苄基)-N ² ,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺
15	N ² ,3-双(苄氧基)-N ⁵ -(3,4-二氯苄基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺
16	N ⁵ -(3,4-二氯苄基)-N ² ,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺
17	N,3-二羟基-4-(羟甲基)-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-吡啶酰胺
17, 步骤 17a	5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2,8-三甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶
17, 步骤 17b	5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2,8-三甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶 7-氧化物
17, 步骤 17c	(5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-基)甲醇
17, 步骤 17d	5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-醛
17, 步骤 17e	5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸乙酯
17, 步骤 17f	3-羟基-4-(羟甲基)-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)吡啶甲酸乙酯
17, 步骤 17g	N,3-二羟基-4-(羟甲基)-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)吡啶酰胺
18	5-(苄氧基甲基)-N,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶酰胺
19	N-羟基-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-甲酰胺
19, 步骤 19a	5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸
19, 步骤 19b	N-(苄氧基)-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-甲酰胺
19, 步骤 19c	N-(苄氧基)-3-羟基-4-(羟甲基)-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)吡啶酰胺
19, 步骤 19d	N-羟基-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-甲酰胺
20	N ⁵ -(3,4-二氟苄基)-N ² ,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺
21	5-[(4-氟苄基胺基)-甲基]-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺

[0646]

21, 步骤 a	5-((4-氟苯基胺基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯
21, 步骤 b	5-((4-氟苯基胺基)甲基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸酯
22	5-{[2-(4-氟苯基)-乙胺基]-甲基}-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺
22, 步骤 22b	5-((4-氟苯基乙胺基)甲基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸甲酯
23	5-(4-氟苯甲酰基胺基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺
23, 步骤 23a	8-(甲氧基羰基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-5-羧酸
23, 步骤 23b	5-(苄氧基羰基胺基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯
23, 步骤 23c	5-氨基-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯
23, 步骤 23d	5-(4-氟苯甲酰胺基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯
23, 步骤 23e	5-(4-氟苯甲酰胺基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸甲酯
24	(8-羟基氨基甲酰基-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-5-基)-氨基甲酸苄酯
25	5-{[苄基-(4-氟-苯基)-胺基]-甲基}-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺
25, 步骤 25a	5-((苄基(4-氟苯基)胺基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯
26	5-((2-(苄氧基-乙基)-[2-(4-氟-苯基)-乙基]胺基)-甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺
26, 步骤 26b	5-(((2-(苄氧基)乙基)(4-氟苯乙基)胺基)甲基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸甲酯
26, 步骤 26c	5-((2-(苄氧基-乙基)-[2-(4-氟-苯基)-乙基]胺基)-甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺
27	5-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺
27, 步骤 27b	5-(3-(4-氟苯基)脲基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸甲酯
27, 步骤 27c	5-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺
28	5-(4-氟-苯氧基甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺
28, 步骤 28a	5-((4-氟苯氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-甲酸甲酯
28, 步骤 28b	5-((4-氟苯氧基)甲基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸甲酯
29	5-(3-氯-4-氟-苯氧基甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺
29, 步骤 29a	5-((3-氯-4-氟苯氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸甲酯
29, 步骤 29b	5-((3-氯-4-氟苯氧基)甲基)-3-羟基-4-(羟甲基)吡啶甲酸甲酯
30	5-(3-氯-4-氟-苄氧基甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-甲酸羟基酰胺
31	5-[2-(4-氟-苯基)-乙氧基甲基]-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺
32	5-(2,4-二氟-苄氧基甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺
33	5-(3,4-二氟-苄氧基甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺
34	5-(4-氟-苄氧基甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺
35	5-(4-氟-苯氧基甲基)-3-羟基-4-甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺
35, 步骤 35a	3-(苄氧基)-5-((4-氟苯氧基)甲基)-4-甲基吡啶甲酸甲酯

[0647]

35, 步骤 35b	5-((4-氟苯氧基)甲基)-3-羟基-4-甲基吡啶甲酸甲酯
36	5-(3-氯-4-氟-苯氧基甲基)-3-羟基-4-甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺
36, 步骤 36a	3-(苄氧基)-5-((3-氯-4-氟苯氧基)甲基)-4-甲基吡啶甲酸甲酯
36, 步骤 36b	5-((3-氯-4-氟苯氧基)甲基)-3-羟基-4-甲基吡啶甲酸甲酯
37	5-(2,4-二氟-苄氧基甲基)-3-羟基-4-甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺
38	5-(3,4-二氟-苄氧基甲基)-3-羟基-4-甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺
39	5-(4-氟-苄氧基甲基)-3-羟基-4-甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺
40	5-苄氧基甲基-3-羟基-4-甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺
41	(S)-(-)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 2-羟胺 5-[(1-苯基-乙基)-酰胺]
42	3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 2-羟基酰胺 5-[(吡啶-2-基甲基)-酰胺]
43	3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 5-苄基酰胺 2-羟基酰胺
44	(S)-(-)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 2-二羟基酰胺 5-[(2-羟基-1-苯基-乙基)-酰胺]
45	吡啶-2,5-二羧酸 5-(4-氟苄基酰胺)2-羟基酰胺
46	2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-5,8-二羧酸 5-{[1-(4-氟-苯基)-环丙基]-酰胺}8-羟基酰胺
47	3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 5-{[1-(4-氟-苯基)-环丙基]-酰胺}2-羟胺
48	2,2-二甲基-4H-[1,3]-二噁烷并[4,5-c]吡啶-5,8-二羧酸 5-(4-氟-苄基酰胺)8-(甲氧基-酰胺)
49	3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 5-(4-氟-苄基酰胺)2-(甲氧基-酰胺)
50	2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-5,8-二羧酸 5-环己基甲基-酰胺 8-羟基酰胺
51	3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 5-环己基甲基-酰胺 2-羟基酰胺
52	4-羟甲基-3-甲氧基-吡啶-2,5-二羧酸 5-(4-氟-苄基酰胺)2-苄氧基酰胺
53	4-羟甲基-3-甲氧基-吡啶-2,5-二羧酸 5-(4-氟-苄基酰胺)2-羟基酰胺
54	3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 5-(4-氟-苄基酰胺)2-(羟基-甲基-酰胺)
55	3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 5-二苄基酰胺 2-羟基酰胺
56	5-{[1-(4-氟-苯基)-环丙基胺基]-甲基}-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺
57	5-{[1-(4-氟-苯基)-环丙基胺基]-甲基}-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸羟基酰胺
58	5-(4-氟-苄氧基甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸甲氧基-酰胺
59	2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-5,8-二羧酸 5-(4-氟-2-甲基氨基甲酰基-苄基酰胺)8-羟基酰胺
60	3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 2-羟基酰胺 5-(4-甲基-苄基酰胺)
61	3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 5-{[2-(4-氟-苯基)-乙基]-酰胺}2-羟基酰胺
62	3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2,5-二羧酸 5-(2,4-二氟-苄基酰胺)2-羟基酰胺
63	(外消旋)-{2-(4-氯-苯基)-1-[(4-氟-苄基)-(5-羟基-6-羟基氨基甲酰基-4-羟甲基-吡啶-3-基甲基)-氨基甲酰基]-乙基}-氨基甲酸甲酯
64	(外消旋)5-{[(4-氟-苄基)-(2-苯基环丙烷羧基)-胺基]-甲基}-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺

[0648]

65	(4-氟-苄基)-(5-羟基-6-羟基氨基甲酰基-4-羟甲基-吡啶-3-基甲基)-氨基甲酸甲酯
66	(3-氯-4-氟苄基)-(5-羟基-6-羟基氨基甲酰基-4-羟甲基-吡啶-3-基甲基)-氨基甲酸苄酯
67	5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺
68	3-羟基-4-羟甲基-5-(3-苯基-丙基)-吡啶-2-羧酸羟基酰胺
69	5-苯磺酰基甲基-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺
70	5-(4-氟-苯基甲烷磺酰基甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-羧酸羟基酰胺
71	5-(4-氟-苯基甲烷磺酰基甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺
72	(4-氟-苄基)-(5-羟基-6-羟基氨基甲酰基-4-甲基-吡啶-3-基甲基)-氨基甲酸苄酯
72, 步骤 72b	5-[(4-氟-苄基胺基)-甲基]-3-羟基-4-甲基-吡啶-2-羧酸甲酯
73	(4-氟-苄基)-(5-羟基-6-羟基氨基甲酰基-4-甲基-吡啶-3-基甲基)-氨基甲酸叔丁酯
74	3-羟基-4-甲基-吡啶-2,5-二羧酸 5-(3-氯-4-氟-苄基酰胺)2-羟基酰胺
75	5-(4-氟-苄氧基甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸甲氧基-酰胺

[0649] 实施例 76 :生物评价,体外整合酶抑制测定

[0650] 基于链转移测定中产生的数据,确定本发明化合物的 IC₅₀。该 IC₅₀ 是待测试化合物通过重组 HIV-1 整合酶抑制 3' - 加工的寡核苷酸整合的能力的量度。

[0651] 基本上按照 (Hazuda, D. J. ;Felock, P. ;Hastings, J. C. ;Pramanik, B. ;Wolfe, A. J. Virol. 1997, 71, 7005-7011) 中描述的实施例链转移测定。将在由整合酶加工的链 5' 端生物素化的供体 DNA (1.5pmol/ 孔) 固定在涂覆有链霉抗生素蛋白的微量滴定板上。在含有 30nM MnCl₂ 的反应缓冲液 (20mM Hepes, pH 7.6, 5mM B- 巯基乙醇, 50ug/mL 牛血清白蛋白) 中将重组整合酶 (250ng/ 孔) 组装到固定化的供体寡聚核苷酸上。除去多余的酶, 并在加入靶 DNA 底物之前彻底 (extensively) 清洗配合物。在每个 3' 端用 FITC 标记靶 DNA (0.75pmole/ 孔) 底物。在链转移之后, 利用与碱性磷酸酶 (Roche) 缀合的抗 -FITC 抗体和化学发光底物 (Sapphire II 增强子的 Tropix CSPD, Applied Biosystems) 检测 FITC 标记的产物。在最终浓度为 10% 的 DMSO 中进行测定。为了具体评价链转移的抑制, 在组装之后添加化合物, 然后立即加入靶 DNA。

[0652] 整合酶链转移测定结果表示为 IC₅₀ 值。利用 S 形剂量反应方程 (sigmoidal dose-response equation) 确定 IC₅₀ 值。用于计算 % 抑制的表达式为: % 抑制 = [1 - (样品点数 / 平均阳性对照)] * 100。以 HIV-1 整合酶活性的抑制百分数对化合物浓度 (M) 的对数作图。利用 GraphPad Prism 或 ActivityBase (IDBS) 软件, 利用下面的 S 形剂量反应方程来确定 IC₅₀: $Y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/X)^D))))$

[0653] 其中 A 为较低的稳定状态 (plateau) (~ 0%), B 为高稳定状态 (~ 100%), C 为 IC₅₀, D 为斜率, X 为化合物浓度 (M), 且 Y 是抑制 %。

[0654] 通过它们的 IC₅₀ 确定的链转移抑制, 表明本发明的化合物抑制 HIV 整合酶并且它们的 IC₅₀ 类似于 Raltegravir (其是一种标记的 HIV 整合酶抑制剂), 和 L-708906 (其是一种目前在临床开发中的整合酶抑制剂) 的 IC₅₀。

[0655]

化合物	ST IC ₅₀
Raltegravir (MK-0518)	0.065
L-708906 (Merck)	0.045
实施例 14 的化合物	0.027
实施例 2 的化合物	0.303
实施例 18 的化合物	0.088

[0656] 实施例 77 : 抗病毒效能

[0657] 基于利用培养的 MT-4 细胞从体外 HIV 感染测定中的两个不同点获得的 EC₅₀ 测量值, 来评价本发明的整合酶抑制剂化合物的抗病毒效能: (1) 多周期感染, 其中用野生型 NL-4.3 感染细胞, 以及 (2) 单周期感染, 其中用携带萤光素酶, HIV-1env (HXBc2) 假型包膜缺陷 (envelope defective) (env-) NL-4.3 病毒感染细胞。

[0658] 多周期感染测定的孵育期为 6 天。利用比色 MTT 测定 (A. J. Japour et al, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 37, 1095-1101, 1993 以及 R. Pauwels et al. Journal of Virological Methods, 20, 309-321, 1988) 确定细胞活力 (细胞保护) 和 EC₅₀。

[0659] 单周期感染测定的孵育期为 48 小时。按照 Chen et al, Journal of Virology, 1994 年 2 月, Vol. 68, No. 2, p. 654-660 中描述的, 基于药物浓度范围内的萤光素酶信号测量值来确定 EC₅₀。

[0660] 这些测定的结果在表 3 中示出, 并利用方案 1-15 中描述的合成方法和本文描述的实施例制备本发明的整合酶抑制剂。表 4 (Ex. No) 中列出的化合物标识号对应于上述实施例 1 至 75 的实施例号。这些数据表明本发明的化合物作为整合酶抑制剂和用于治疗 HIV 感染和 AIDS 的抗病毒效能。测试化合物表现出强有力的抗病毒活性。此外, 当 HIV-1 包膜被 VSV-G 取代时观察到类似的抗病毒活性, 这证实了本发明的化合物是进入后 (post-entry) 抑制剂。

[0661] 表 4 : 细胞保护 - 细胞毒性测定结果

[0662]

Ex. No.	化合物	EC ₅₀ (nM) 多周期
----	L-708906 (一种目前 Merck 在研发时使用的整合酶抑制剂)	5800
----	MK-0518 (Raltegravir, 一种标记的整合酶抑制剂, 商标名为 Isentress TM)	20
<u>1</u>	N ² ,3-双(苄氧基)-N ⁵ -(4-氟苄基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺	>10000
<u>2</u>	N ⁵ -(4-氟苄基)-N ² ,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺	358
<u>3</u>	N ⁵ -(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基甲基)-N ² ,3-双(苄氧基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺	>10000
<u>4</u>	N ⁵ -(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基甲基)-N ² ,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺	>10000
<u>5</u>	N ² ,3-双(苄氧基)-4-(羟甲基)-N ⁵ -(4-甲氧基苄基)吡啶-2,5-二甲酰胺	900
<u>6</u>	N ² ,3-二羟基-4-(羟甲基)-N ⁵ -(4-甲氧基苄基)吡啶-2,5-二甲酰胺	1000
<u>7</u>	N ² ,3-双(苄氧基)-N ⁵ -(3,5-二氟苄基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺	1500
<u>8</u>	N ⁵ -(3, 5-二氟苄基)-N ² ,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺	>10000

[0663]

<u>9</u>	5-((4-氟苄基胺基)甲基)-N,3-二羟基-4-(甲氧基甲基)吡啶酰胺	1000
<u>10</u>	5-((3,5-二氟苄基胺基)甲基)-N,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶酰胺	>10000
<u>11</u>	5-((苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基甲胺基)甲基)-N,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶酰胺	300
<u>12</u>	N ⁵ -(4-氟苄基)-N ² ,3-二羟基-4-(甲氧基甲基)-N5-甲基吡啶-2,5-二甲酰胺	14000
<u>13</u>	N ² ,3-双(苄氧基)-N ⁵ -(3-氯-4-氟苄基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺	>10000
<u>14</u>	N ⁵ -(3-氯-4-氟苄基)-N ² ,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺	123
<u>15</u>	N ² ,3-双(苄氧基)-N ⁵ -(3,4-二氯苄基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺	>10000
<u>16</u>	N ⁵ -(3,4-二氯苄基)-N ² ,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺	700
<u>17</u>	N,3-二羟基-4-(羟甲基)-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-吡啶酰胺	2000
<u>18</u>	5-(苄氧基甲基)-N,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶酰胺	86
<u>19</u>	N-羟基-5-((4-甲氧基苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-4H-[1,3]二噁烷并[4,5-c]吡啶-8-甲酰胺	5058
<u>20</u>	N ⁵ -(3,4-二氟苄基)-N ² ,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺	30
<u>21</u>	5-[(4-氟苄基胺基)-甲基]-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺	4.3
<u>23</u>	5-(4-氟苄基甲酰基胺基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺	6300
<u>25</u>	5-{[苄基-(4-氟-苄基)-胺基]-甲基}-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺	175
<u>27</u>	5-[3-(4-氟-苄基)-脲基]-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺	1096
<u>28</u>	5-(4-氟-苄氧基甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺	186
<u>65</u>	(4-氟-苄基)-(5-羟基-6-羟基氨基甲酰基-4-羟甲基-吡啶-3-基甲基)-氨基甲酸甲酯	>10000
<u>67</u>	5-[2-(4-氟-苄基)-乙基]-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺	235
<u>71</u>	5-(4-氟-苄基甲烷磺酰基甲基)-3-羟基-4-羟甲基-吡啶-2-羧酸羟基酰胺	4.3
<u>74</u>	3-羟基-4-甲基-吡啶-2,5-二羧酸 5-(3-氯-4-氟-苄基酰胺) 2-羟基酰胺	267

[0664] 实施例 78 :PBMC 中 HIV-1 临床分离物的抑制

[0665] 利用新鲜的人植物凝集素 (PHA) - 刺激的外周血单核细胞 (PBMC) 来进行急性感染测定。用 IL-2 刺激并用两种野生型药物敏感性临床 HIV-1 分离物中的一种感染 PBMC。用于感染的菌株 HIV-1, 91US005 (HIV-1 的原代 R5 菌株) 和 94US33931N 都是 M 组, B 亚型 (Group M, Subtype B) 病毒。根据孵育 6 天后上清中逆转录酶 (RT) 活性的降低来确定抗病毒活性。

[0666] 测试了 9 个浓度的本发明化合物 N⁵-(4-氟苄基)-N²,3-二羟基-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺 (实施例 2 的产物) 和 N⁵-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烷-5-基甲基)-N²,3-双(苄氧基)-4-(羟甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺 (实施例 3 的产物) 和 Retrovir (立妥威) (AZT) (其是一种逆转录酶抑制剂), 并确定每一种化合物的 EC₅₀。这些数据表明本发明的化合物抑制由 HIV-1 分离物感染的 PBMC。

[0667] 这些测定的结果在下表 5 中示出。

[0668] 表 5 :在 PBMC 中的测定结果

[0669]

化合物	HIV-1 分离物	EC ₅₀ (uM)
实施例 2	91US005	0.076
实施例 2	94US33931N	0.123
实施例 3	91US005	0.093
实施例 3	94US33931N	0.03
Retrovir(立妥威)(AZT)	91US005	0.006
Retrovir(立妥威)(AZT)	94US33931N	0.003

[0670] 实施例 79 :蛋白质结合对抗病毒活性的影响

[0671] 通过快速平衡透析 (RED) 方法 (RED(Rapid equilibrium Dialysis) 装置附带的说明书, Pierce, Rockford IL) 来测试蛋白质结合。将浓度为 1 μ M 的化合物掺入 (spike) 到人血清 (HS) 或 10% FBS-RPMI 中。在红色室内装有 0.3mL 含有化合物的样品。白色室只含有 0.5mL D-PBS 缓冲液。在 37°C 下孵育该板, 同时在 150rpm 下振荡 5 小时。通过 LC/MS/MS 分析来自两个室的等份试样。在 NL4.3 病毒感染 6 天后通过 p24ELISA 测量来确定在不存在和存在人血清的情况下的多周期抗病毒活性。结果表明, 蛋白质结合对抗病毒活性有中等程度的影响, 该结果在下表 6 中示出。

[0672] 表 6 :蛋白质结合对抗病毒活性的影响

[0673]

化合物	%蛋白质结合		EC ₅₀ (uM)		
掺入蛋白质	10% FBS	100% HS	10% FBS	10% FBS+100% HS	含有 HS 的折叠变化
Raltegravir	34.7	86.7	0.047	0.064	1.4
实施例 1	52.5	89	0.227	0.481	2.1
实施例 2	31.9	84.5	na	na	na

[0674] 实施例 80 :人 CYP 抑制

[0675] 对于人 CYP 抑制实验, 孵育培养基含有 0.3mg/mL 人肝微粒体、100mM 磷酸盐缓冲液 pH 7.4、5mM MgCl₂、1mM EDTA。在存在或不存在测试化合物的情况下, 加入各种浓度的 CYP3A4、CYP2C9 和 CYP2D6 用各种底物。在预孵育之后, 通过加入终浓度为 1mM 的 NADPH 开始反应。CYP3A4、CYP2C9 和 CYP2D6 的孵育时间分别为 10、60 和 15 分钟 (WalskyRL and Obach RS., Drug Metabolism and Disposition, 2004, 32, 647-660)。利用 GraphPad Prism 软件进行数据分析。这些测定的结果表示出了本发明化合物的代谢稳定性, 该结果在下表 7 中给出。

[0676] 表 7 :CYP 抑制测定的结果

[0677]

CYP34A			
化合物	V _{max} (pmol/min/mg)	K _m (μM)	K _i (μM)
实施例 1	3652	11.24	5.10
实施例 2	1252	7.76	1.11E+16
实施例 3	1247	8.30	586.80
CYP2C9			
	V _{max} (pmol/min/mg)	K _m (μM)	K _i (μM)
实施例 1	78.72	293.20	63.60
实施例 2	NA	NA	NA
实施例 3	NA	NA	NA
CYP2D5			
	V _{max} (pmol/min/mg)	K _m (μM)	K _i (μM)
实施例 1	NA	NA	NA
实施例 2	32.16	5.24	1.84E+13
实施例 3	36.02	5.79	4.87E+20

[0678] 实施例 81 :人肝微粒体稳定性

[0679] 通过在培养基中孵育肝微粒体 (0.6mg/mL) 来测定人肝微粒体的稳定性,该培养基含有 100mM 磷酸盐缓冲液 pH 7.4、10mM MgCl₂、1mMEDTA、25 μg 丙甲甘肽 /mg 蛋白质、和 1mM NADPH、1mM UDPGA,或 1mM NADPH 和 1mM UDPGA。在预孵育之后,该测定通过加入 1 μM 化合物而开始。在孵育 0、15、30、60、90 和 120 分钟之后采集样品 (FisherMB, Drug Metabolism and Disposition, 2000, 28, 560-566)。利用 GraphPadPrism 软件来分析数据。该结果表明,本发明化合物在人肝微粒体中是代谢稳定的,该结果在下表 7 中给出。

[0680] 表 7 :化合物在人肝微粒体中的稳定性

[0681]

化合物	HLM 中的半衰期 (hrs)		
	NADPH	UDPGA	NADPH/UDPGA
Raltegravir	19.7	7.03	11
化合物 1	7.4	19.7	3.9
化合物 2	5	16	5.9
化合物 3	6.18	3.8	1.95

[0682] 实施例 82 :在大鼠中的药物代谢动力学 (PK) 曲线

[0683] 随机选择雌性 Sprague-Dawley 大鼠并将其分成两组。对组中的 13 只大鼠静脉内给予 5mg/kg 化合物 2。对第二组中的 8 只大鼠口服给予 50mg/kg 化合物 2。在给药之后,在 7 个不同的时间点收集血液。通过 LC/MS/MS 来分析从血液样品中获得的血浆样品,并确定化合物 2 的生物利用度。图 1 示出了这个实验的结果,该结果表明,本发明化合物的高吸收和一般有利特性。

[0684] 其他实施方式

[0685] 本文提供的实施例、合成方案和方法仅仅是用于举例说明的目的。它们并不是意在穷尽本发明或将本发明范围限制于本文描述的具体实施例、合成方案和方法。虽然已经

参考数个实施例描述了本发明,但本领域技术人员应当理解,在不偏离由权利要求限定的本发明的精神和范围的情况下可以作出各种修改。权利要求中包括其他实施方式。

[0686] 本文参考的所有专利、专利申请和出版物,包括 2008 年 6 月 4 日提交的美国临时专利申请 61/130,874,都以引用的方式合并于本文。

大鼠中的 PK 曲线

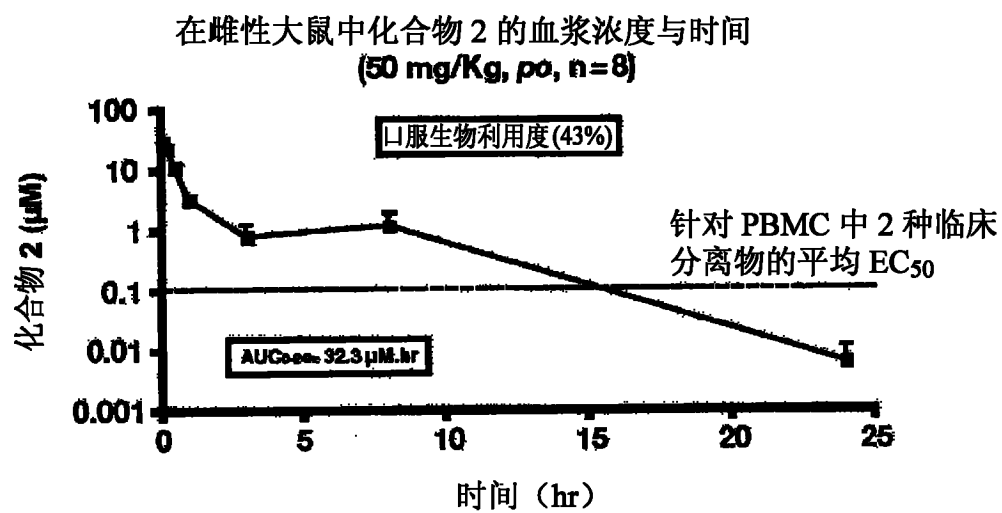


图 1