(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117083282 A
(43)申请公布日 2023.11.17

(21)申请号 202280022034.3
(22)申请日 2022.02.14
(30)优先权数据
63/149927 2021.02.16 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.09.15
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/016261 2022.02.14
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/177840 EN 2022.08.25
(71)申请人 默沙东有限责任公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 T·J·浩亭 J·A·麦考利 于涛 张永连
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 郭慧 彭昶
(51)Int.Cl.
C07D 498/22(2006.01)

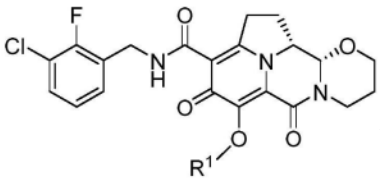
权利要求书3页 说明书26页

(54)发明名称

可用作HIV整合酶抑制剂的四环杂环化合物

(57)摘要

本发明涉及式(I)的四环杂环化合物：

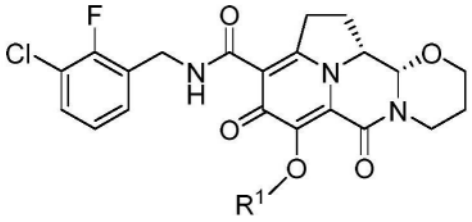


(I)

及其药学上可接受的盐或前药，其中R^1如本文中定义。本发明还涉及包含至少一种四环杂环化合物的组合物和使用所述四环杂环化合物治疗或预防对象的HIV感染的方法。

CN 117083282 A

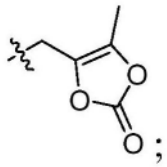
1.具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐：



(I)

其中：

R^1是CHR^2-O-C(O)-Y-R^3、C(O)-C_1-C_{10}烷基、CHR^2-O-P(O)$(OH)_2$或



；

Y是键或-O-；

R^2是氢或C_1-C_6烷基；

R^3选自C_1-C_6烷基、$(CH_2)_x$-O-C_1-C_6烷基和$(CH_2)_x$-NR^4R^5，其中所述C_1-C_6烷基可任选被1至3个独立地选自卤素、羟基、甲氧基和乙氧基的基团取代；

R^4是氢或C_1-C_6烷基；

R^5是氢或C_1-C_6烷基；

x是1至4的整数。

2.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，其中Y是O。

3.权利要求1或2的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^2是氢或甲基。

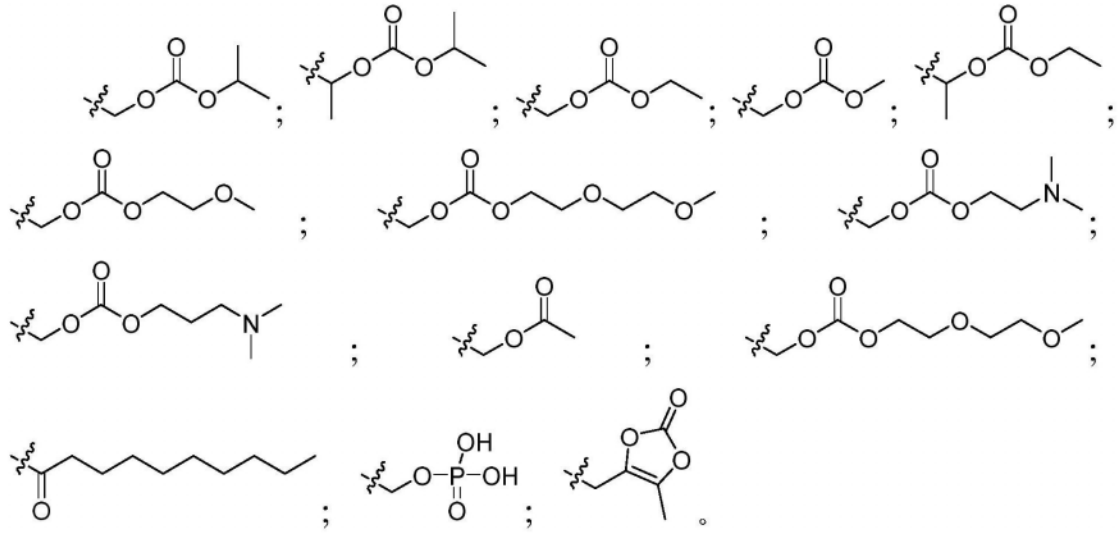
4.权利要求1至3任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^3是C_1-C_6烷基，其任选被1至3个独立地选自卤素、羟基、甲氧基和乙氧基的基团取代。

5.权利要求1至4任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^3是$(CH_2)_x$-O-C_1-C_6烷基且x是2。

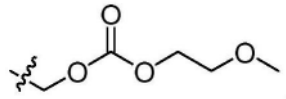
6.权利要求1至5任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^3是$(CH_2)_x$-NR^4R^5。

7.权利要求1至6任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^4是甲基且R^5是甲基。

8.权利要求1至7任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^1选自：

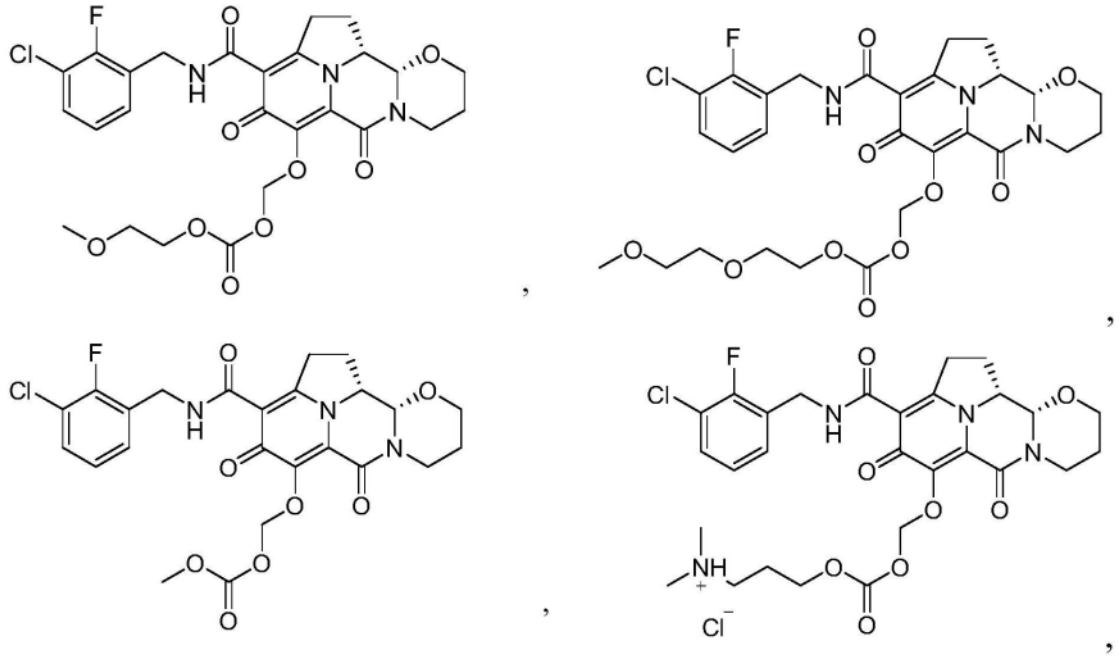


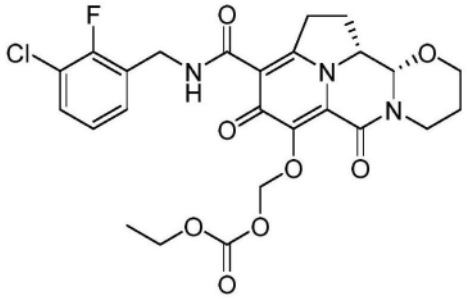
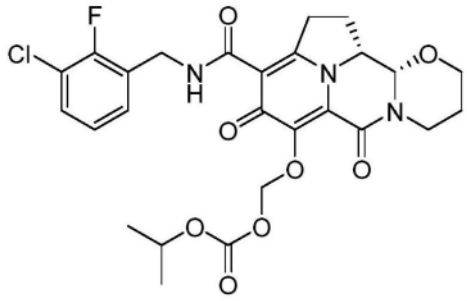
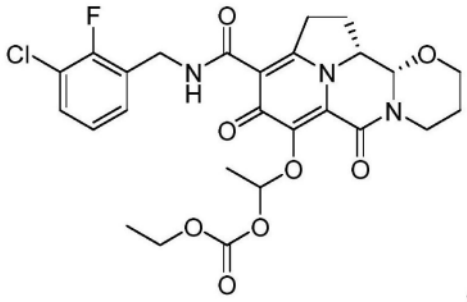
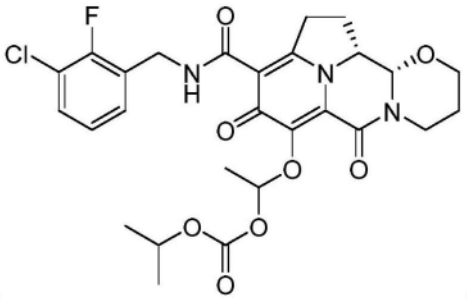
9.权利要求1至8的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1是



。

10.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物具有以下结构




,

,

,

。

11.药物组合物,其包含有效量的根据权利要求1至10任一项的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。

12.在需要其的对象中抑制HIV整合酶的方法,其包括向所述对象施用有效量的根据权利要求1至10任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

13.在需要其的对象中治疗HIV感染或治疗AIDS、预防AIDS或延迟AIDS的发作或进展的方法,其包括向所述对象施用有效量的根据权利要求1至10任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

14.根据权利要求1至10任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用于制备在需要其的对象中抑制HIV整合酶、治疗或预防HIV感染或治疗AIDS、预防AIDS或延迟AIDS的发作或进展的药物。

15.根据权利要求1至10任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗。

16.权利要求11的组合物,其进一步包含一种或多种选自雷特格韦、拉米夫定、阿巴卡韦、利托那韦、度鲁特韦、达芦那韦(arunavir)、阿扎那韦、恩曲他滨、替诺福韦、埃替拉韦、利匹韦林、洛匹那韦、多拉韦林和islatravir的另外的治疗剂。

17.权利要求13的方法,其进一步包括向所述对象施用一种或多种选自雷特格韦、拉米夫定、阿巴卡韦、利托那韦、度鲁特韦、达芦那韦(arunavir)、阿扎那韦、恩曲他滨、替诺福韦、埃替拉韦、利匹韦林、洛匹那韦、多拉韦林和islatravir的另外的治疗剂,其中权利要求1至10任一项的化合物和所述一种或多种另外的治疗剂的施用量一起有效治疗HIV感染或治疗AIDS、预防AIDS或延迟AIDS的发作或进展。

可用作HIV整合酶抑制剂的四环杂环化合物

发明领域

[0001] 本发明涉及四环杂环化合物、包含至少一种四环杂环化合物的组合物,以及使用所述四环杂环化合物治疗或预防对象的HIV感染的方法。

[0002] 发明背景

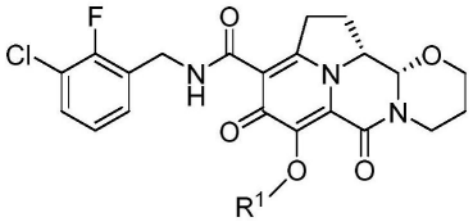
[0003] 被称为人类免疫缺陷病毒(HIV)的逆转录病毒,特别是被称为HIV 1型(HIV-1)病毒和2型(HIV-2)病毒的菌株,是包括免疫系统的进行性破坏(获得性免疫缺陷综合征;AIDS)以及中枢和周围神经系统退化的复杂疾病的病原体。逆转录病毒复制的一个共同特征是+前病毒DNA通过病毒编码的整合酶插入宿主细胞基因组,这是人T-淋巴样细胞和单核细胞样细胞中的HIV复制的必需步骤。整合被认为由整合酶在三个步骤中介导:稳定核蛋白复合体与病毒DNA序列的组装;从线性前病毒DNA的3'末端切割两个核苷酸;和在宿主靶位处形成的交错切口处共价连接前病毒DNA的凹进3'OH末端。该方法中的第四步骤——所得间隙的修复合成——可通过细胞酶实现。

[0004] HIV的核苷酸测序显示在一个开放阅读框中存在pol基因[Ratner,L.等人,Nature,313,277(1985)]。氨基酸序列同源性提供pol序列编码逆转录酶、整合酶和HIV蛋白酶的证据[Toh,H.等人,EMBO J.4,1267(1985);Power,M.D.等人,Science,231,1567(1986);Pearl,L.H.等人,Nature,329,351(1987)]。所有这三种酶已表明是HIV复制所必需的。

[0005] 已知的是,一些充当HIV复制抑制剂的抗病毒化合物是治疗AIDS和类似疾病的有效药物,包括逆转录酶抑制剂如叠氮胸苷(AZT)和依法韦仑以及蛋白酶抑制剂如茚地那韦和奈非那韦。本发明的化合物是HIV整合酶抑制剂和HIV复制抑制剂。

[0006] 发明概述

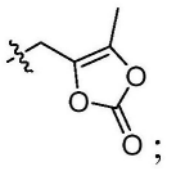
[0007] 在一个方面,本发明提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:

[0008] 

(I)

[0009] 其中:

[0010] R^1是CHR^2-O-C(O)-Y-R^3、C(O)-C_1-C_{10}烷基、CHR^2-O-P(O)$(OH)_2$或

[0011] ;

[0012] Y是键或-O-;

[0013] R^2是氢或C_1-C_6烷基;

[0014] R^3选自C_1-C_6烷基、$(CH_2)_x$-O-C_1-C_6烷基和$(CH_2)_x$-NR^4R^5,其中所述C_1-C_6烷基可任选被1至3个独立地选自卤素、羟基、甲氧基和乙氧基的基团取代;

[0015] R^4是氢或C_1-C_6烷基;

[0016] R^5是氢或C_1-C_6烷基;

[0017] x是1至4的整数。

[0018] 式(I)的化合物(在本文中也称为“四环杂环化合物”)及其药学上可接受的盐或前药可用于例如抑制HIV病毒复制或复制子活性,或用于治疗或预防对象的HIV感染。不受制于任何特定理论,但相信,所述四环杂环化合物通过抑制HIV整合酶来抑制HIV病毒复制。

[0019] 因此,本发明提供治疗或预防对象的HIV感染的方法,其包括向所述对象施用有效量的至少一种式I的四环杂环化合物或其药学上可接受的盐。

[0020] 在下文附带的详述中阐述本发明的细节。

[0021] 现在描述示例性的方法和材料,尽管在本发明的实践或测试中可以使用与本文描述的那些类似的任何方法和材料。在随后的说明、实施例和所附权利要求书中进一步描述或显而易见本发明的其它实施方案、方面和特征。

[0022] 发明详述

[0023] 本发明包括四环杂环化合物、包含至少一种四环杂环化合物的组合物,以及使用所述四环杂环化合物治疗或预防对象的HIV感染的方法。

[0024] 定义和缩写

[0025] 本文所用的术语具有它们的普通含义且这些术语的含义在其每次出现时是独立的。尽管如此和除非另行指明,下列定义在本说明书和权利要求书的通篇适用。化学名、常用名和化学结构可互换地用于描述相同结构。除非另行指明,无论一术语是单独使用还是与其它术语结合使用,这些定义都适用。因此,“烷基”的定义适用于“烷基”以及“羟烷基”、“卤代烷基”、“-O-烷基”等的“烷基”部分。

[0026] 除非另行指明,本文和本公开通篇所用的下列术语应被理解为具有下列含义:

[0027] “对象”是人或非人哺乳动物。在一个实施方案中,对象是人。在另一实施方案中,对象是灵长类动物。在另一实施方案中,对象是猴类。在另一实施方案中,对象是黑猩猩。在再一实施方案中,对象是恒河猴。

[0028] 本文所用的术语“有效量”是指在施用于患有HIV感染或AIDS的对象时有效抑制HIV复制和产生所需治疗、改善、抑制或预防效果的四环杂环化合物和/或另外的治疗剂或其组合物的量。在本发明的组合疗法中,有效量可涉及各独立药剂或整个组合,其中施用的所有药剂的量一起有效,但其中该组合的组成药剂可能没有单独以有效量存在。

[0029] 关于HIV病毒感染或AIDS,本文所用的术语“治疗”包括抑制HIV感染或AIDS的严重程度,即阻止或减轻HIV感染或AIDS或其临床症状的发展;或缓解HIV感染或AIDS,即引起HIV感染或AIDS或其临床症状的严重程度的消退。

[0030] 关于HIV病毒感染或AIDS,本文所用的术语“防止(preventing)”或“预防(prophylaxis)”是指降低HIV感染或AIDS的可能性或严重性。

[0031] 本文所用的术语“烷基”是指其氢原子之一被键替代的脂族烃基。烷基可以是直链或支链的并含有大约1至大约20个碳原子。在一个实施方案中,烷基含有大约1至大约12个碳原子。在不同实施方案中,烷基含有1至6个碳原子(C_1-C_6烷基)或大约1至大约10个碳原子

(C_1-C_{10}烷基)。烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、新戊基、异戊基、正己基、异己基和新己基。在一个实施方案中,烷基是直链的。在另一实施方案中,烷基是支链的。除非另行指明,烷基是未取代的。

[0032] 本文所用的术语“卤代”是指-F、-Cl、-Br或-I。

[0033] 术语“取代的”是指指定原子上的一个或多个氢被选自所示基团的基团替代,条件是不超过指定原子在现有状况下的正常化合价且该取代产生稳定化合物。取代基和/或变量的组合只有在该组合产生稳定化合物时才是允许的。“稳定化合物”或“稳定结构”是指化合物足够稳固以经得住从反应混合物中分离至可用的纯度和配制成有效治疗剂。

[0034] 本文所用的术语“基本纯化形式”是指从合成过程(例如从反应混合物)、天然来源或其组合中分离化合物后该化合物的物理状态。术语“基本纯化形式”还是指由本文所述或技术人员公知的一种或多种提纯法(例如色谱法、重结晶等)以足以通过本文所述或技术人员公知的标准分析技术表征的纯度获得化合物后该化合物的物理状态。

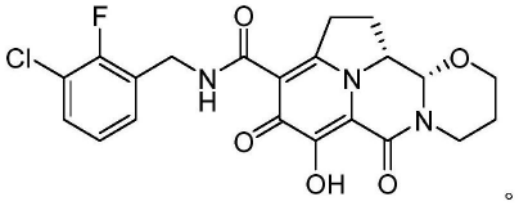
[0035] 还应该指出,本文的文本、方案、实施例和表格中的任何具有不饱和化合价的碳以及杂原子被假定具有足以饱和其化合价的氢原子数。

[0036] 当化合物中的官能团被称为“受保护的”时,这是指该基团为改性形式以在该化合物发生反应时在受保护的位点处排除不想要的副反应。本领域普通技术人员以及通过参考标准教科书,例如T.W.Greene等人,Protective Groups in organic Synthesis(1991),Wiley,New York可确定合适的保护基。

[0037] 除非另行指明,当任何取代基或变量(例如R^4)在任何成分中或在式(I)中出现一次以上时,其在每一处的定义独立于其在其它每处的定义。

[0038] 本文所用的术语“组合物”旨在涵盖包含指定量的指定成分的产品,以及由指定量的指定成分的组合得到的任何产品。

[0039] 本发明的化合物是(11aS,11bR)-N-(3-氯-2-氟苄基)-5-羟基-4,6-二氧代-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氢-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]吲嗪-3-甲酰胺的前药,其也被称为化合物A,并具有以下化学结构:

[0040] 

。

[0041] (11aS,11bR)-N-(3-氯-2-氟苄基)-5-羟基-4,6-二氧代-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氢-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]吲嗪-3-甲酰胺的合成和抑制HIV整合酶的能力描述在2018年6月7日公开的属于Merck Sharp&Dohme Corp.的PCT国际申请WO2018/102485中,其全文经此引用并入本文。

[0042] 术语“前药”是指体内转化以提供药理活性化合物或该化合物的药学上可接受的盐的化合物(例如药物前体)。该转化可通过各种机制发生(例如通过代谢或化学过程),例如通过在血液中水解。

[0043] 本文还考虑了本发明的化合物的溶剂化物。

[0044] 一种或多种本发明的化合物可以以未溶剂化以及用药学上可接受的溶剂,如水、

乙醇等溶剂化的形式存在,本发明旨在涵盖溶剂化和未溶剂化形式。“溶剂化物”是指本发明的化合物与一个或多个溶剂分子的物理缔合。这种物理缔合涉及不同程度的离子键合和共价键合,包括氢键合。在某些情况下,溶剂化物能够离析,例如在一个或多个溶剂分子并入结晶固体的晶格时。“溶剂化物”包括溶液相和可离析的溶剂化物。溶剂合物的非限制性实例包括乙醇化物、甲醇化物等。“水合物”是其中溶剂分子为水的溶剂化物。

[0045] 一种或多种本发明的化合物可任选转化成溶剂化物。溶剂化物的制备是公知的。因此,例如,M.Caira等人,J.PharmaceuticalSci.,93(3),601-611(2004)描述了在乙酸乙酯中以及由水制备抗真菌剂氟康唑的溶剂化物。E.C.van Tonder等人,AAPSPharmSciTechours.,5(1),文章12(2004);和A.L.Bingham等人,Chem.Commun.,603-604(2001)描述了溶剂化物、半溶剂化物、水合物等的类似制备。典型的非限制性方法涉及在高于室温下将本发明的化合物溶解在所需量的所需溶剂(有机溶剂或水或其混合物)中,并以足以形成晶体的速率冷却溶液,然后通过标准方法分离晶体。分析技术,例如红外光谱法表明溶剂(或水)作为溶剂化物(或水合物)存在于晶体中。

[0046] 四环杂环化合物可形成盐,其也在本发明的范围内。除非另行指明,在本文中提到四环杂环化合物被理解为包括提到其盐。本文所用的术语“盐”是指与无机和/或有机酸形成的酸式盐、以及与无机和/或有机碱形成的碱式盐。此外,当四环杂环化合物同时含有碱性部分(例如但不限于吡啶或咪唑)和酸性部分(例如但不限于羧酸)时,可形成两性离子(“内盐”)并包括在本文所用的术语“盐”内。在一个实施方案中,该盐是药学上可接受的(即无毒、生理上可接受的)盐。在另一实施方案中,该盐不是药学上可接受的盐。可以例如通过使四环杂环化合物与一定量(如当量)的酸或碱在介质(例如盐在其中沉淀的介质)或水性介质中反应并随后冻干来形成式(I)的化合物的盐。

[0047] 示例性的酸加成盐包括乙酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、磷酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(也称为tosylates)等。另外,例如P.Stahl等人,Camille G.(编辑)Handbook ofPharmaceutical Salts.Properties,Selection and Use.(2002)Zurich:Wiley-VCH;S.Berge等人,Journal ofPharmaceutical Sciences(1977)66(1)1-19;P.Gould,InternationalJ.ofPharmaceutics(1986)33201-217;Anderson等人,The Practice ofMedicinal Chemistry(1996),Academic Press,New York;和The Orange Book(Food&Drug Administration,Washington,D.C.在其网站上)论述了通常被认为适用于由碱性药物化合物形成药学上可用的盐的酸。这些公开经此引用并入本文。

[0048] 示例性的碱式盐包括铵盐、碱金属盐,如钠盐、锂盐和钾盐,碱土金属盐,如钙盐和镁盐,与有机碱(例如有机胺)如二环己胺、叔丁胺、胆碱的盐,和与氨基酸如精氨酸、赖氨酸等的盐。碱性含氮基团可用如低级烷基卤化物(例如甲基、乙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物)、硫酸二烷基酯(例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯和硫酸二丁酯)、长链卤化物(例如癸基、十二烷基和十八烷基的氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤(例如苄基溴和苯乙基溴)之类的试剂季铵化。

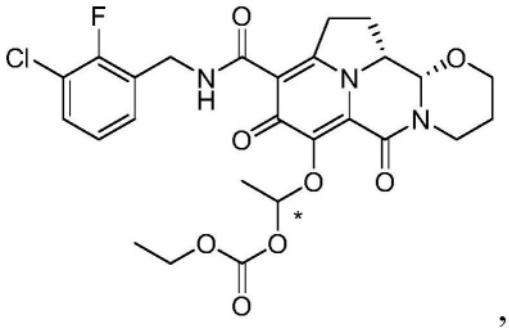
[0049] 所有这样的酸式盐和碱式盐都意为本发明范围内的药学上可接受的盐,并且对本发明而言,所有酸式盐和碱式盐都被认为等同于相应化合物的游离形式。

[0050] 非对映异构体混合物可基于它们的物理化学差异通过本领域技术人员公知的方法,例如通过色谱法和/或分级结晶法分离成它们的单独的非对映异构体。可如下分离对映异构体:通过与适当的旋光化合物(例如手性助剂,如手性醇或Mosher's酰基氯)反应而将对映异构体混合物转化成非对映异构体混合物、分离非对映异构体并将单独的非对映异构体转化(例如水解)成相应的纯对映异构体。也可以使用手性原材料或使用盐拆分技术制备立体化学纯的化合物。一些四环杂环化合物也可以是阻转异构体(例如取代联芳)并被视为本发明的一部分。也可以使用手性色谱技术直接分离对映异构体。

[0051] 该四环杂环化合物也可能以不同的互变异构形式存在,并且所有这样的形式都涵盖在本发明的范围内。例如,该化合物的所有酮-烯醇和亚胺-烯胺形式都包括在本发明中。

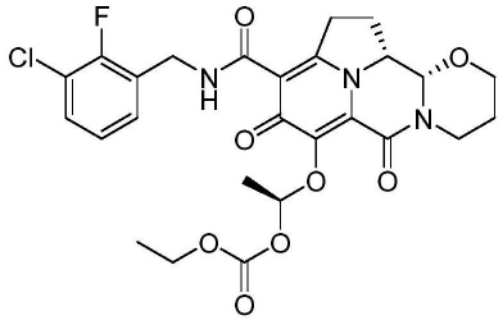
[0052] 除非另行指明,本发明化合物的所有立体异构体(例如几何异构体、光学异构体等)(包括该化合物的盐、溶剂化物、水合物、酯和前药以及前药的盐、溶剂化物和酯的所有立体异构体),例如由于各种取代基上的不对称碳而可能存在的那些立体异构体,包括对映异构形式(即使不存在不对称碳,其也可能存在)、旋转异构形式、阻转异构体和非对映异构形式,都被视为在本发明的范围内。如果四环杂环化合物包含双键或稠环,顺式-和反式-形式以及混合物都涵盖在本发明的范围内。

[0053] 当手性碳原子上的取代基被描绘为没有特定的立体化学(通过使用连向手性中心的直线键)时,要理解的是,所述取代基的α和β构型都被视为本发明的一部分。例如,如下描绘的本发明的化合物:

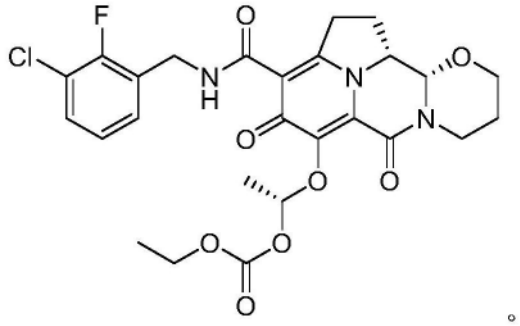
[0054] 

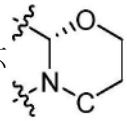
,

[0055] 被理解为涵盖在所示手性中心处的两种立体异构体,其结构如下:



[0056] 和



[0057] 式(I)的化合物的“右侧”稠环中的N-C键可以以任何可行的取向存在。

[0058] 在下面的实施例部分中,已经纯化为单独立体异构体的本发明的化合物有时以非立体特异性形式描绘,但使用一种或多种术语鉴别:“非对映异构体1”、“非对映异构体2”、“异构体1”、“异构体2”、“对映异构体A”和“对映异构体B”。在这种情况下,尚未确定各分离的非对映异构体和对映异构体中心的绝对立体化学,并且上面使用的术语用于表示每种单独的纯化的立体化学纯的合物。

[0059] 本发明的化合物的各立体异构体可以例如基本不含其它异构体或可以例如作为外消旋物混合或与所有其它立体异构体或其它所选的立体异构体混合。本发明的手性中心可具有如IUPAC 1974Recommendations定义的S或R构型。术语“盐”、“溶剂化物”等的使用意在同样适用于本发明的化合物的对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体或外消旋物的盐和溶剂化物。

[0060] 在式(I)的化合物中,原子可能表现出它们的天然同位素丰度,或一个或多个原子可能人为富集具有相同原子序数但原子质量或质量数不同于自然界中主要发现的原子质量或质量数的特定同位素。本发明意在包括通式I的化合物的所有合适的同位素变体。例如,氢(H)的不同同位素形式包括氕(^{1}H)和氘(^{2}H)。氕是自然界中发现的主要氢同位素。氘的富集可提供某些治疗优点,如增加的体内半衰期或降低的剂量要求,或可提供可用作生物样品的表征标准的化合物。无需过度实验,可通过本领域技术人员公知的常规技术或通过与本文的方案和实施例中描述的那些类似的方法,使用适当的同位素富集的试剂和/或中间体制备同位素富集的式(I)的化合物。在一个实施方案中,式(I)的化合物的一个或多个氢原子被氘替代。

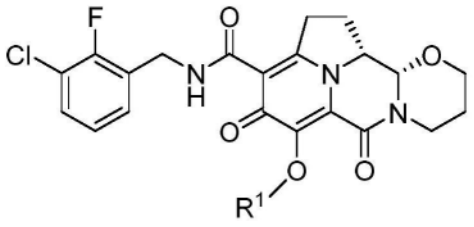
[0061] 该四环杂环化合物可用在治疗或预防对象的HIV感染的人用和兽用药中。在一个实施方案中,该四环杂环化合物可以是HIV病毒复制的抑制剂。在一个具体实施方案中,该

四环杂环化合物是HIV-1的抑制剂。因此,该四环杂环化合物可用于治疗HIV感染和AIDS。根据本发明,可将该四环杂环化合物施用于需要治疗或预防HIV感染的对象。

[0062] 因此,在一个实施方案中,本发明提供治疗对象的HIV感染的方法,其包括向对象施用有效量的至少一种四环杂环化合物或其药学上可接受的盐。在一个具体实施方案中,本发明提供治疗对象的AIDS的方法,其包括向对象施用有效量的至少一种四环杂环化合物或其药学上可接受的盐。

[0063] 式(I)的化合物

[0064] 本发明提供式(I)的四环杂环化合物:

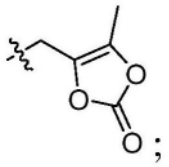
[0065] 

(I)

[0066] 或其药学上可接受的盐,

[0067] 其中:

[0068] R^1是CHR^2-O-C(O)-Y-R^3、C(O)-C_1-C_{10}烷基、CHR^2-O-P(O)$(OH)_2$或

[0069] ;

[0070] Y是键或-O-;

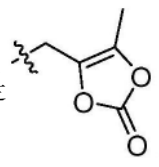
[0071] R^2是氢或C_1-C_6烷基;

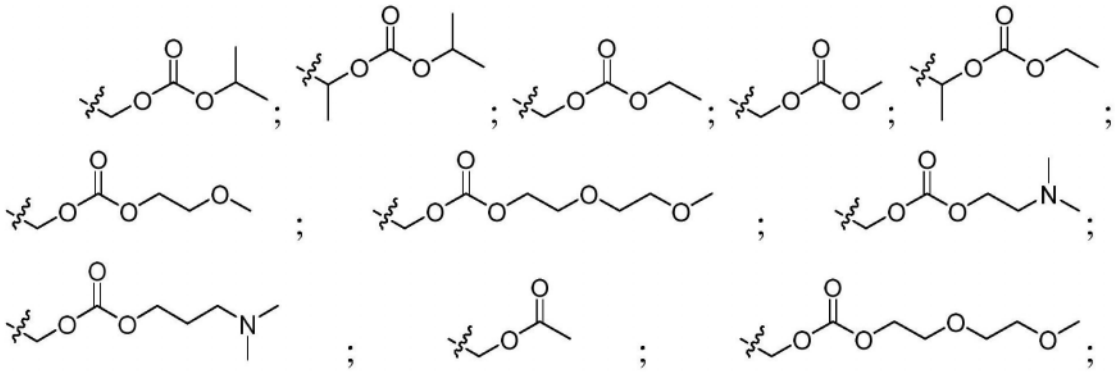
[0072] R^3选自C_1-C_6烷基、$(CH_2)_x$-O-C_1-C_6烷基和$(CH_2)_x$-NR^4R^5,其中所述C_1-C_6烷基可任选被1至3个独立地选自卤素、羟基、甲氧基和乙氧基的基团取代;

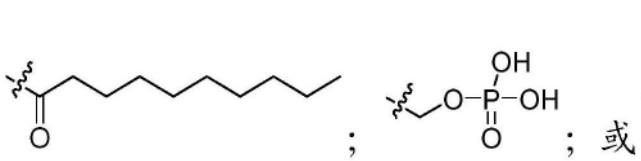
[0073] R^4是氢或C_1-C_6烷基;

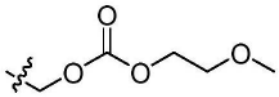
[0074] R^5是氢或C_1-C_6烷基;

[0075] x是1至4的整数。

[0076] 在本发明的一个实施方案中,R^1是CHR^2-O-C(O)-Y-R^3。在本发明的另一实施方案中,R^1是C(O)-C_1-C_{10}烷基。在本发明的另一实施方案中,R^1是CHR^2-O-P(O)$(OH)_2$。在本发明的另一实施方案中,R^1是。在一类实施方案中,R^1选自:

[0077] 

[0078] 

在一个亚类的实施方案中,R^1是。

[0079] 在本发明的一个实施方案中,R^2是氢或甲基。在一类实施方案中,R^2是氢。在另一类实施方案中,R^2是甲基。

[0080] 在本发明的一个实施方案中,R^3是C_1-C_6烷基,其任选被1至3个独立地选自卤素、羟基、甲氧基和乙氧基的基团取代。在本发明的另一实施方案中,R^3是$(CH_2)_x$-O-C_1-C_6烷基。在本发明的另一实施方案中,R^3是$(CH_2)_x$-NR^4R^5。

[0081] 在本发明的一个实施方案中,R^4是甲基。

[0082] 在本发明的一个实施方案中,R^5是甲基。

[0083] 在本发明的一个实施方案中,Y是-O-。在本发明的另一实施方案中,Y是键。

[0084] 在本发明的一个实施方案中,x为1。在本发明的另一实施方案中,x为2。在本发明的另一实施方案中,x为3。在本发明的另一个实施方案中,x为4。

[0085] 在另一实施方案中,式(I)的化合物是基本纯化形式。

[0086] 要理解的是,任何前述实施方案可以与一个或多个单独的实施方案组合。

[0087] 本发明的另一些实施方案包括以下这些:

[0088] (a)一种药物组合物,其包含有效量的式(I)的化合物和药学上可接受的载体。

[0089] (b)(a)的药物组合物,其进一步包含选自HIV抗病毒剂、免疫调节剂和抗感染剂的第二治疗剂。

[0090] (c)(b)的药物组合物,其中所述HIV抗病毒剂是选自HIVNRTI(核苷逆转录酶抑制剂)和HIV NNRTI(非核苷逆转录酶抑制剂)的抗病毒剂。

[0091] (d)一种药物组合,其是(i)式(I)的化合物和(ii)选自HIV抗病毒剂、免疫调节剂和抗感染剂的第二治疗剂;其中式(I)的化合物和第二治疗剂各自以使所述组合有效抑制HIV复制或有效治疗HIV感染和/或降低HIV感染的可能性或症状严重性的量使用。

[0092] (e)(d)的组合,其中所述HIV抗病毒剂是选自HIV NRTI(核苷逆转录酶抑制剂)和HIVNNRTI(非核苷逆转录酶抑制剂)的抗病毒剂。

[0093] (f)一种在需要其的对象中抑制HIV复制的方法,其包括向所述对象施用有效量的式(I)的化合物。

[0094] (g)一种在需要其的对象中治疗HIV感染和/或降低HIV感染的可能性或症状严重性的方法,其包括向所述对象施用有效量的式(I)的化合物。

[0095] (h)(g)的方法,其中式(I)的化合物与有效量的至少一种选自HIV抗病毒剂、免疫调节剂和抗感染剂的第二治疗剂组合施用。

[0096] (i)(h)的方法,其中所述HIV抗病毒剂是选自HIV NRTI(核苷逆转录酶抑制剂)和HIVNNRTI(非核苷逆转录酶抑制剂)的抗病毒剂。

[0097] (j)一种在需要其的对象中抑制HIV复制的方法,其包括向所述对象施用(a)、(b)或(c)的药物组合物或(d)或(e)的组合。

[0098] (k)一种在需要其的对象中治疗HIV感染和/或降低HIV感染的可能性或症状严重性的方法,其包括向所述对象施用(a)、(b)或(c)的药物组合物或(d)或(e)的组合。

[0099] 本发明的另外的实施方案包括以下这些:

[0100] (l)一种药物组合物,其包含有效量的式(I)的化合物的药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0101] (m)(l)的药物组合物,其进一步包含选自HIV抗病毒剂、免疫调节剂和抗感染剂的第二治疗剂。

[0102] (n)(m)的药物组合物,其中所述HIV抗病毒剂是选自HIV NRTI(核苷逆转录酶抑制剂)和HIV NNRTI(非核苷逆转录酶抑制剂)的抗病毒剂。

[0103] (o)一种药物组合,其是(i)式(I)的化合物的药学上可接受的盐和(ii)选自HIV抗病毒剂、免疫调节剂和抗感染剂的第二治疗剂;其中式(I)的化合物的药学上可接受的盐和第二治疗剂各自以使所述组合有效抑制HIV复制或有效治疗HIV感染和/或降低HIV感染的可能性或症状严重性的量使用。

[0104] (p)(o)的组合,其中所述HIV抗病毒剂是选自HIV NRTI(核苷逆转录酶抑制剂)和HIVNNRTI(非核苷逆转录酶抑制剂)的抗病毒剂。

[0105] (q)一种在需要其的对象中抑制HIV复制的方法,其包括向所述对象施用有效量的式(I)的化合物的药学上可接受的盐。

[0106] (r)一种在需要其的对象中治疗HIV感染和/或降低HIV感染的可能性或症状严重性的方法,其包括向所述对象施用有效量的式(I)的化合物的药学上可接受的盐。

[0107] (s)(r)的方法,其中式(I)的化合物的药学上可接受的盐与有效量的至少一种选自HIV抗病毒剂、免疫调节剂和抗感染剂的第二治疗剂组合施用。

[0108] (t)(s)的方法,其中所述HIV抗病毒剂是选自HIV NRTI(核苷逆转录酶抑制剂)和HIVNNRTI(非核苷逆转录酶抑制剂)的抗病毒剂。

[0109] (u)一种在需要其的对象中抑制HIV复制的方法,其包括向所述对象施用(l)、(m)或(n)的药物组合物或(o)或(p)的组合。

[0110] (v)一种在需要其的对象中治疗HIV感染和/或降低HIV感染的可能性或症状严重性的方法,其包括向所述对象施用(l)、(m)或(n)的药物组合物或(o)或(p)的组合。

[0111] 本发明的进一步实施方案包括以下这些:

[0112] (w)一种药物组合物,其包含有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。

[0113] (x)(w)的药物组合物,其进一步包含选自HIV抗病毒剂、免疫调节剂和抗感染剂的

第二治疗剂。

[0114] (y)(x)的药物组合物,其中所述HIV抗病毒剂是选自HIVNRTI(核苷逆转录酶抑制剂)和HIV NNRTI(非核苷逆转录酶抑制剂)的抗病毒剂。

[0115] (z)一种药物组合,其是(i)式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和(ii)选自HIV抗病毒剂、免疫调节剂和抗感染剂的第二治疗剂;其中式(I)的化合物和第二治疗剂各自以使所述组合有效抑制HIV复制或有效治疗HIV感染和/或降低HIV感染的可能性或症状严重性的量使用。

[0116] (aa)(z)的组合,其中所述HIV抗病毒剂是选自HIV蛋白酶抑制剂和HIV NNRTI抑制剂的抗病毒剂。

[0117] (bb)一种在需要其的对象中抑制HIV复制的方法,其包括向所述对象施用有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0118] (cc)一种在需要其的对象中治疗HIV感染和/或降低HIV感染的可能性或症状严重性的方法,其包括向所述对象施用有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0119] (dd)(cc)的方法,其中式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与有效量的至少一种选自HIV抗病毒剂、免疫调节剂和抗感染剂的第二治疗剂组合施用。

[0120] (ee)(dd)的方法,其中所述HIV抗病毒剂是选自HIV NRTI(核苷逆转录酶抑制剂)和HIV NNRTI(非核苷逆转录酶抑制剂)的抗病毒剂。

[0121] (ff)一种在需要其的对象中抑制HIV复制的方法,其包括向所述对象施用(w)、(x)或(y)的药物组合物或(z)或(aa)的组合。

[0122] (gg)一种在需要其的对象中治疗HIV感染和/或降低HIV感染的可能性或症状严重性的方法,其包括向所述对象施用(w)、(x)或(y)的药物组合物或(z)或(aa)的组合。

[0123] 本发明还包括本发明的化合物,其(i)用于(a)医学;(b)抑制HIV复制或(c)治疗HIV感染和/或降低HIV感染的可能性或症状严重性,(ii)作为药物用于(a)医学、(b)抑制HIV复制或(c)治疗HIV感染和/或降低HIV感染的可能性或症状严重性,或(iii)用于制备用于(a)医学、(b)抑制HIV复制或(c)治疗HIV感染和/或降低HIV感染的可能性或症状严重性的药物。在这些用途中,本发明的化合物可任选与一种或多种选自HIV抗病毒剂、抗感染剂和免疫调节剂的第二治疗剂组合使用。

[0124] 本发明的另一些实施方案包括如上述(a)-(gg)中阐述的药物组合物、组合和方法以及上一段中阐述的用途,其中所用的本发明的化合物是上述化合物的实施方案、方面、类别、亚类或特征之一的化合物。在所有这些实施方案中,该化合物可任选酌情以药学上可接受的盐或水合物的形式使用。

[0125] 要进一步理解的是,上文作为(a)至(gg)提供的组合物和方法的实施方案被理解为包括该化合物的所有实施方案,包括由实施方案的组合得到的此类实施方案。

[0126] 式(I)的化合物的非限制性实例包括如下面的实施例中阐述的化合物1-8及其药学上可接受的盐。

[0127] 制备式(I)的化合物的方法

[0128] 可以根据有机合成领域的技术人员已知的方法由已知或易制备的原材料制备式(I)的化合物。在下面的实施例中阐述了可用于制备式(I)的化合物的方法并概括在下面的方案中。替代性的合成途径和类似结构是有机合成领域的技术人员显而易见的。

[0129] 本文采用的缩写词和首字母缩略词包括以下：

[0130]

Ac	乙酰基	Me	甲基
aq	水性	MeCN	乙腈
AUC	曲线下面积	MeoH	甲醇
Bu	丁基	mg	毫克
Bz	苯甲酰基	MHz	兆赫
DCM	二氯甲烷	min	分钟
DHP	3,4-二氢-2H-吡喃	μL	微升
DIEA或Hiinig's碱	N,N-二异丙基乙基胺	mL	毫升
DMAP	4-二甲基氨基吡啶	mmol	毫摩尔
DMF	二甲基甲酰胺	MS	质谱法
DMSO	二甲亚砜	NaI	碘化钠
Et	乙基	NMR	核磁共振波谱法
EtOH	乙醇	Ph	苯基
EtOAc	乙酸乙酯	P.O.	口服
g	克	PTSA	对甲苯磺酸
GI	胃肠	Pr	丙基
h	小时	RP	反相
HCl	盐酸	RT或rt	室温(环境,大约25℃)
HIV	人类免疫缺陷病毒	sat或sat'd	饱和的
HPLC	高效液相色谱法	SFC	超临界流体色谱法
Hz	赫兹	tBu	叔丁基
IPA	异丙醇	TEA	三乙胺(Et_3N)
IV	静脉内	TEMED	四甲基乙二胺
iPr	异丙基	TFA	三氟乙酸
K_2CO_3	碳酸钾	THF	四氢呋喃
KI	碘化钾	TMS	四甲基硅烷
L	升	UPLC	超高压液相色谱法
LC	液相色谱法	UV	紫外线
LC/MS	液相色谱-质谱联用	UV/VIS	紫外线/可见光

[0131] 一般程序

[0132] 原材料和中间体是购得的或使用已知程序制备,或如另行说明。用于合成式I的化合物的一般路线描述在以下方案中。在一些情况下,可以改变进行方案中的反应步骤的顺序以促进反应或避免不想要的反应产物。

[0133] 对水分或空气敏感的反应在氮气或氩气下使用无水溶剂和试剂进行。通过通常用E.Merck预涂布TLC板、硅胶60F-254、层厚度0.25mm进行的分析薄层色谱法(TLC)或液相色谱-质谱联用法(LC-MS)确定反应进程。

[0134] 通常,所用分析LC-MS系统由带有正离子检测模式的电喷雾电离的Waters ZQ™平台与带有自动进样器的Waters Acquity™Ultra Performance LC组成。柱通常是Waters

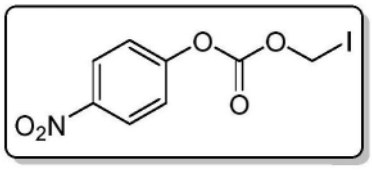
Acquity UPLC® BEH C181.0 x50mm,1.7μm。流速为1mL/min,且注射量为10μL。UV检测在210-400nm的范围内。流动相由溶剂A(水+0.05％TFA)和溶剂B(MeCN+0.05％TFA)组成,梯度为100％溶剂A 0.7min,经3.75min变成100％溶剂B,保持1.1min,然后经0.2min恢复到100％溶剂A。

[0135] 制备型HPLC纯化通常使用非质量导向系统进行。其通常在Teledyne ISCO ACCQPrep HP150 UV系统上进行,该系统配置有ELSD、UV(254和215NM)和ELSD触发的Collection,和XBridge™C-185微米OBD™,30mm(id)x 250mm柱。流动相由乙腈(10-100％)/含有0.1％TFA的水的混合物组成。流速保持在50mL/min,注射量为1500-8000μL,UV检测范围为210-400nm。针对各化合物优化流动相梯度。使用ISCO CombiFlash® Rf装置或ISCO CombiFlash® Companion XL在所示尺寸的预填充RediSep® HighPerformance Gold柱中的硅胶(32-63μM,60 Å孔径)上进行快速色谱法。除非另行指明,在$CDCl_3$溶液中在500MHz能谱仪上采集^1H NMR谱。以百万分率(ppm)报道化学位移。使用四甲基硅烷(TMS)作为CD_3Cl溶液中的内标,并使用残留CH_3OH峰或TMS作为CD_3OD溶液中的内标。以赫兹(Hz)为单位报道耦合常数(J)。

[0136] 在实施例中也描述了用于制备本发明的化合物的几种方法。原材料和中间体商购自通用目录来源或使用已知程序制备,或如另行说明。

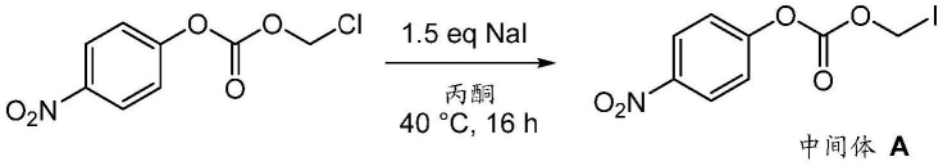
[0137] 中间体的制备

[0138] 中间体A

[0139] 

[0140] 步骤1:

[0141] 碘甲基(4-硝基苯基)碳酸酯(中间体A)

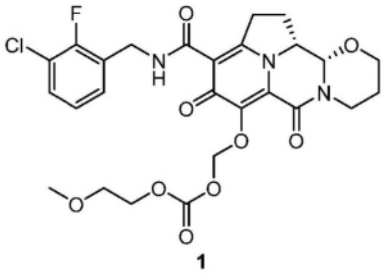
[0142] 

中间体 **A**

[0143] 在25℃下向氯甲基(4-硝基苯基)碳酸酯(10.0g,43.2mmol)在丙酮(43.2mL)中的溶液中加入碘化钠(9.7g,64.8mmol)。溶液在40℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,然后过滤。浓缩滤液。将残留物溶解在EtOAc(150mL)中并用饱和硫代硫酸钠溶液(50mL)洗涤。有机层然后用盐水(30mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩,以提供碘甲基(4-硝基苯基)碳酸酯(中间体A)。该物质无需纯化而继续使用。

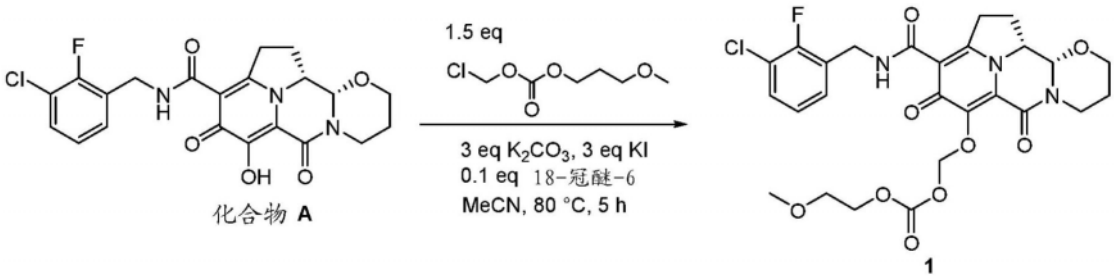
[0144] 实施例的制备

[0145] 实施例1



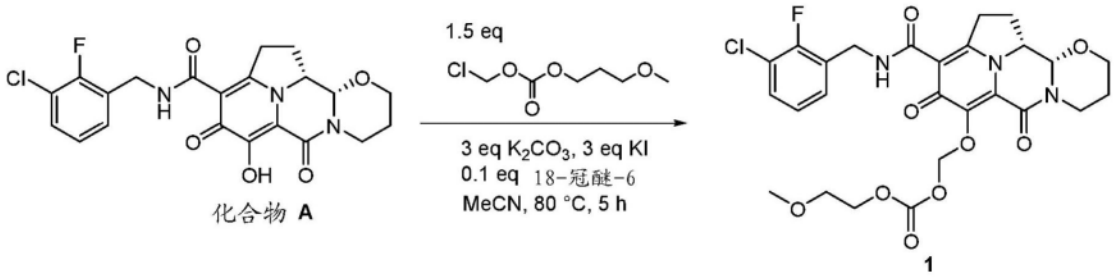
1

[0146]



[0147] (((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)氨基甲酰基)-4,6-二氧代-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氢-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]吲嗪-5-基)氧基)甲基(2-甲氧基乙基)碳酸酯

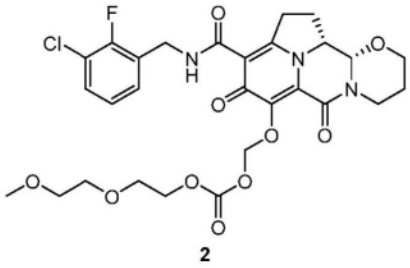
[0148]



[0149] 向(11aS,11bR)-N-(3-氯-2-氟苄基)-5-羟基-4,6-二氧代-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氢-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]吲嗪-3-甲酰胺(化合物A)(10.0g,22.33mmol)和氯甲基2-甲氧基乙基碳酸酯(5.65g,33.5mmol)在乙腈(112mL)中的混合物中加入碳酸钾(9.26g,67mmol)、碘化钾(11.12g,67mmol)和18-冠醚-6(1,4,7,10,13,16-六氧杂环十八烷)(0.59g,2.23mmol)。所得混合物在80℃下搅拌直至通过LCMS判断反应完成(5小时)。将反应混合物冷却至环境温度,用DCM(200mL)和MeCN(100mL)稀释并在相同温度下搅拌20分钟。将混合物过滤,用DCM(200mL)洗涤,并将滤液浓缩。将残留物回溶于DCM(500mL)中并过滤。滤液直接通过快速色谱法纯化(330g RediSep RfGold;0-10%MeOH/DCM,在60分钟内;滤液(DCM)通过CombiFlash Companion XL系统的泵加载,然后在CombiFlash Rf系统上梯度运行)并将纯级分浓缩以提供(((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)氨基甲酰基)-4,6-二氧代-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氢-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]吲嗪-5-基)氧基)甲基(2-甲氧基乙基)碳酸酯(实施例1)。该物质然后从100%IPA中结晶。1HNMR(500MHz,氯仿-d)δ10.82(t,J=5.8Hz,1H),7.28(t,J=9.0Hz,4H),7.02(td,J=7.9,0.8Hz,1H),5.91-5.84(m,2H),4.95(d,J=3.3Hz,1H),4.79(dd,J=13.2,4.7Hz,1H),4.65(qd,J=15.5,5.9Hz,2H),4.48(ddd,J=10.8,6.9,3.3Hz,1H),4.39-4.27(m,2H),4.22(dd,J=11.6,4.8Hz,1H),4.13(dd,J=19.2,8.9Hz,1H),3.93(td,J=12.4,2.5Hz,1H),3.69-3.58(m,2H),3.36(s,3H),3.31-3.41(m,1H),3.10(td,J=12.9,2.9Hz,

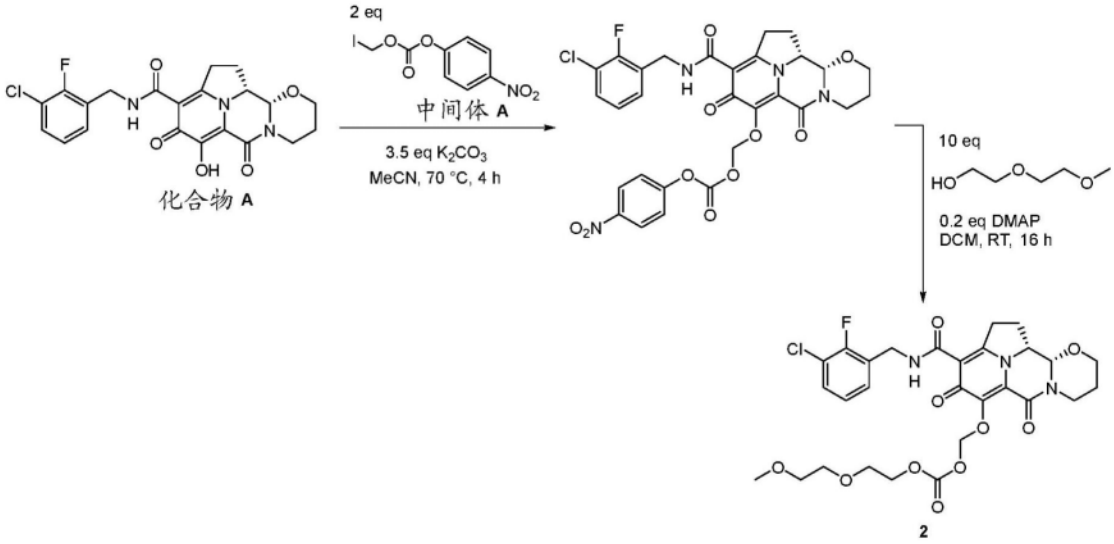
1H),2.46-2.25(m,2H),2.04m,1H),1.54(d,J＝13.9Hz,1H)。LRMS(M+H)$^+$:580.3。

[0150] 实施例2



2

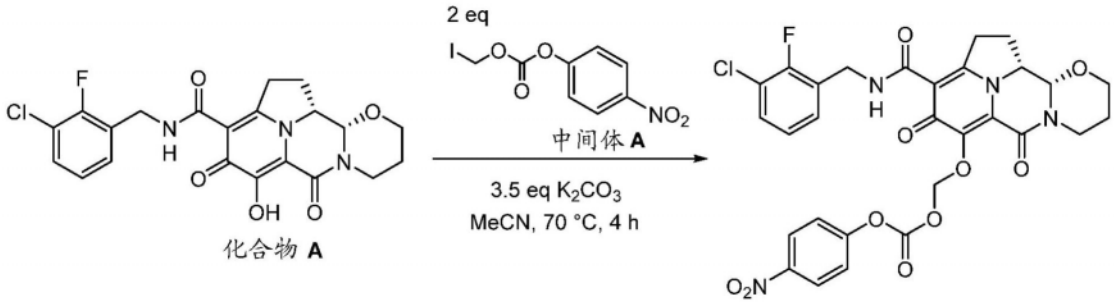
[0151]



[0152] 步骤1:

[0153] (((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)氨基甲酰基)-4,6-二氧代-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氢-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]吲嗪-5-基)氧基)甲基(4-硝基苯基)碳酸酯

[0154]

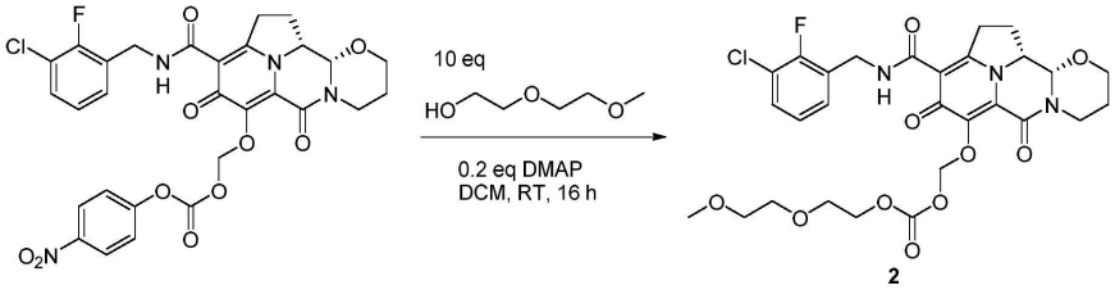


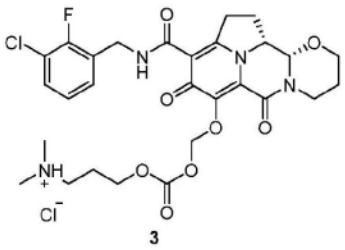
[0155] 向(11aS,11bR)-N-(3-氯-2-氟苄基)-5-羟基-4,6-二氧代-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氢-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]吲嗪-3-甲酰胺(化合物A)(7.5g,16.8mmol)和碘甲基(4-硝基苯基)碳酸酯(中间体A)(10.8g,33.5mmol)在乙腈(120mL)中的混合物中加入碳酸钾(8.0g,57.8mmol)。所得混合物在80℃下搅拌4小时。将反应混合物冷却至环境温度,用DCM(120mL)稀释,并在相同温度下搅拌20分钟。将混合物过滤,用DCM(100mL)洗涤,并将滤液浓缩。将残留物回溶于DCM(20mL)中并直接通过快速色谱法纯化(330g RediSep RfGold;0-10%MeOH/DCM,在35分钟内;CombiFlash Rf系统;DP洗脱剂～4%MeOH)。合并纯级分并浓缩以提供(((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)氨基甲酰

基)-4,6-二氧代-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氢-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]吲嗪-5-基)氧基)甲基(4-硝基苯基)碳酸酯。LRMS(M+H)$^+$:643.3。

[0156] 步骤2:

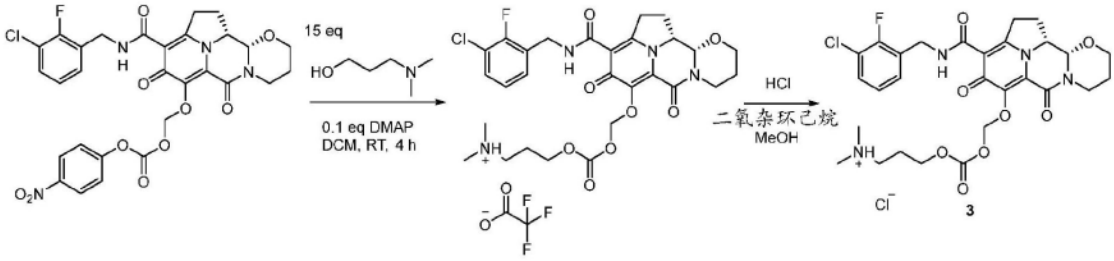
[0157] (((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)氨基甲酰基)-4,6-二氧代-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氢-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]吲嗪-5-基)氧基)甲基(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)碳酸酯

[0158] 
F
Cl
N
H
O
N
O
O
O



3

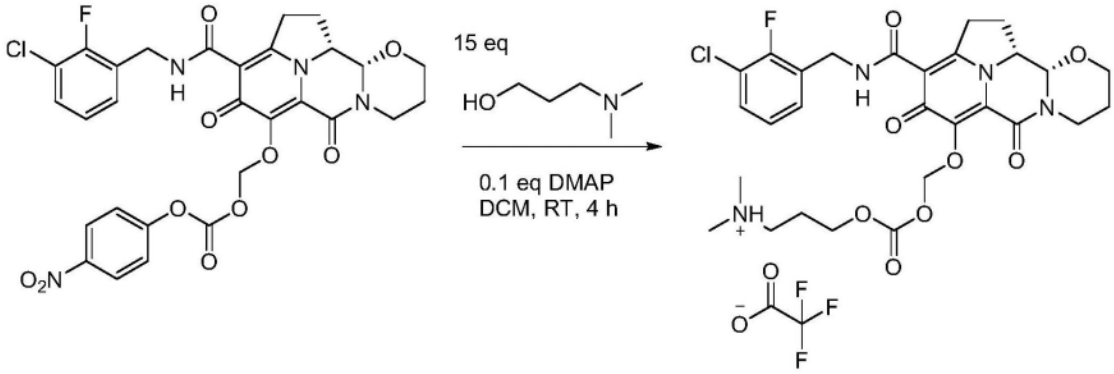
[0161]



[0162] 步骤1:

[0163] (((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)氨基甲酰基)-4,6-二氧代-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氢-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]吲嗪-5-基)氧基)甲基(3-(二甲基氨基)丙基)碳酸酯2,2,2-三氟乙酸盐

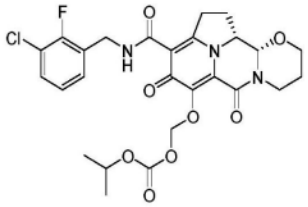
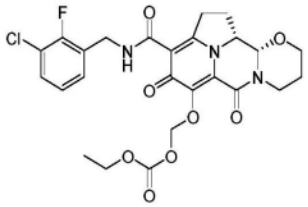
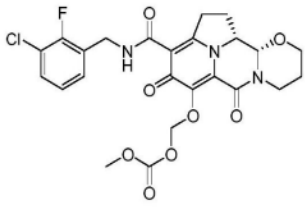
[0164]



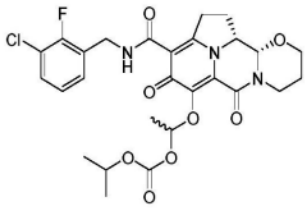
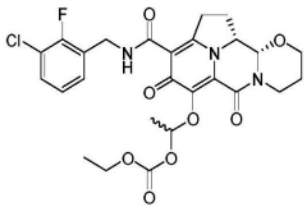
[0165] 向(((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)氨基甲酰基)-4,6-二氧代-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氢-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]吲嗪-5-基)氧基)甲基(4-硝基苯基)碳酸酯(1.09g,1.70mmol)在DCM(8.5mL)中的溶液中加入3-(二甲基氨基)丙-1-醇(2.97mL,25.4mmol),然后加入DMAP(21mg,0.17mmol)。所得混合物在室温下搅拌直至反应完成(LCMS显示反应在3小时后接近完成)。将混合物浓缩,将残留物溶解在DMF中,并直接通过制备型反相色谱纯化(Phenomenex Luna 5微米50x250mm C18柱;2次注射;5-70%MeCN/含0.1%TFA改性剂的水,经30分钟)。合并纯级分并在减压下浓缩(与MeCN共沸)以提供(((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)氨基甲酰基)-4,6-二氧代-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氢-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]吲嗪-5-基)氧基)甲基(3-(二甲基氨基)丙基)碳酸酯2,2,2-三氟乙酸盐。LRMS(M+H)$^+$:607.4。

[0166] 步骤2:

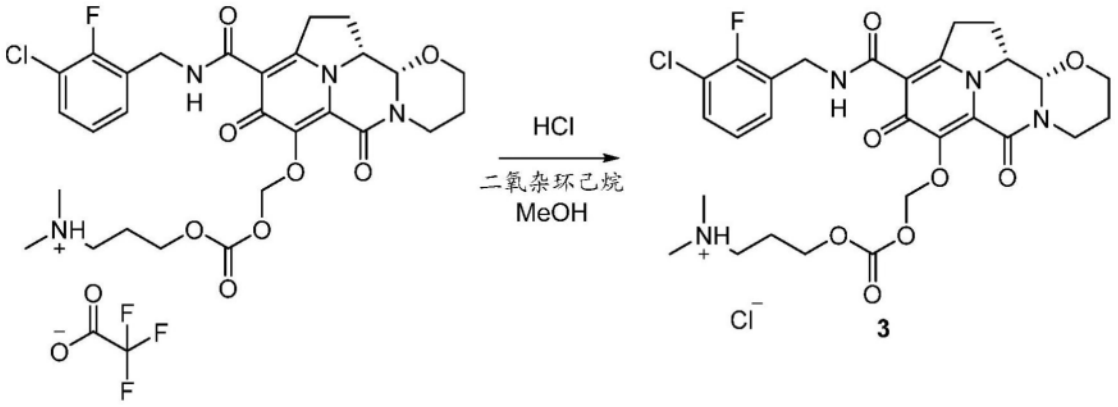
[0167]

实施例编号	结构	名称	所用制备方法	LRMS (ESI) $[M+1]^+$
4		(((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)氨基甲酰基)-4,6-二氧代-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氢-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]吲嗪-5-基)氧基)甲基异丙基碳酸酯	实施例 1	564.2
5		(((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)氨基甲酰基)-4,6-二氧代-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氢-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]吲嗪-5-基)氧基)甲基乙基碳酸酯	实施例 1	550.3
6		(((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)氨基甲酰基)-4,6-二氧代-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氢-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]吲嗪-5-基)氧基)甲基甲基碳酸酯	实施例 1	536.3

[0168]

7		1-(((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)氨基甲酰基)-4,6-二氧代-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氢-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]吲嗪-5-基)氧基)乙基异丙基碳酸酯	实施例 1	578.4
8		1-(((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)氨基甲酰基)-4,6-二氧代-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氢-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]吲嗪-5-基)氧基)乙基乙基碳酸酯	实施例 1	564.3

[0169] (((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)氨基甲酰基)-4,6-二氧代-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氢-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]吲嗪-5-基)氧基)甲基(3-(二甲基氨基)丙基)碳酸酯盐酸盐

[0170] 

[0171] 向(((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)氨基甲酰基)-4,6-二氧代-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氢-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]吲嗪-5-基)氧基)甲基(3-(二甲基氨基)丙基)碳酸酯2,2,2-三氟乙酸盐(960mg,1.33mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中加入4N HCl在二氧杂环己烷中的溶液(4.24mL,16.95mmol)。将所得混合物在室温下搅拌5分钟。将混合物浓缩,再溶解在MeOH(5mL)中,再次浓缩并在真空中干燥以提供(((11aS,11bR)-3-((3-氯-2-氟苄基)氨基甲酰基)-4,6-二氧代-1,2,4,6,9,10,11a,11b-八氢-8H-[1,3]噁嗪并[2',3':3,4]吡嗪并[2,1,6-cd]吲嗪-5-基)氧基)甲基(3-(二甲基氨基)丙基)碳酸酯盐酸盐(实施例3)。1H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ7.40(t,J=7.6Hz,1H),7.34(t,J=6.8Hz,1H),7.14(t,J=7.9Hz,1H),5.83(d,J=6.8Hz,1H),5.65(d,J=6.8Hz,1H),5.21(d,J=3.3Hz,1H),4.74-4.59(m,4H),4.36-4.25(m,2H),4.19(dd,J=11.4,4.6Hz,1H),4.07-3.99(m,1H),3.99-3.89(m,1H),3.66(s,3H),3.41-3.33(m,2H),2.90(d,J=15.6Hz,6H),2.39-2.30(m,2H),2.22-2.11(m,2H),1.98-1.91(m,1H),1.60(d,J=13.4Hz,1H)。LRMS(M+H)$^+$:607.4。

[0172] 下表中的化合物以类似于上文对实施例1所述的方式使用适当的原材料制备。

[0173] 犬药代动力学研究

[0174] 雄性比格犬(Marshall Farms)用于药代动力学研究。根据WP-IACUC批准的方案(Animal Procedure Statement#2018-600787-MAR)进行研究。在禁食过夜后,向犬口服给予10mg/kg和25mg/kg的化合物A或相当于10mg/kg和25mg/kg化合物A的剂量的相应前药之一,其配制为在含0.25%十二烷基硫酸钠的0.5%甲基纤维素或10%Tween80-5mM HCl中的悬浮液。在给药后4小时恢复进食。在给药前、给药后0.25、0.5、1、2、4、6、24、48、72、96和168小时抽取血液(0.5mL)到含有25μL 2mM敌敌畏(dichlorvos)水溶液的EDTA涂覆的收集管中。在血液收集之前和血浆分离的全程将管保持冷藏。通过离心(在10000g下2分钟)分离血浆。立即冷冻血浆样品并保持在-70℃直至通过LC-MS/MS分析。

[0175] 以相当于10mg/kg化合物A的剂量口服施用于禁食比格犬后的化合物的平均[±SD]药代动力学参数

[0176]

所给的化合物	给药途径	测量的化合物	AUC0-168hr (μM•hr)	Cmax (μM)
A	口服	A	6133 ± 1408	58 ± 18
1	口服	A	6870 ± 408	74 ± 15
2*	口服	A	9633 ± 2311	134 ± 34
3*	口服	A	5369 ± 1016	65 ± 11
4	口服	A	2282 ± 249	22 ± 0.8

[0177]

5	口服	A	2595 ± 571	41 ± 8.4
6	口服	A	6198 ± 1436	48 ± 6
7	口服	A	-	-
8	口服	A	-	-

[0178] *无定形前药的PK数据

[0179] 以相当于25mg/kg化合物A的剂量口服施用于禁食比格犬后的化合物的平均[±SD]药代动力学参数

[0180]

所给的化合物	给药途径	测量的化合物	AUC0-168hr (μM•hr)	Cmax (μM)
A	口服	A	8371 ± 386	79 ± 17
1	口服	A	13376 ± 890	157 ± 19
2	口服	A	未决	未决
3	口服	A	-	-
4	口服	A	-	-
5	口服	A	-	-
6	口服	A	9861 ± 968	103 ± 7
7	口服	A	-	-
8	口服	A	-	-

[0181] 如上所示,作为本发明的代表性化合物的化合物1和6相对于它们的代谢物化合物A表现出吸收增加。

[0182] HIV感染的治疗或预防

[0183] 所述四环杂环化合物可用于抑制HIV、抑制HIV整合酶、治疗HIV感染和/或降低HIV感染的可能性或症状严重性以及抑制基于细胞的系统中的HIV病毒复制和/或HIV病毒生成。例如,所述四环杂环化合物可用于在怀疑通过如输血、体液交换、咬伤、意外针刺或在手术或其它医疗程序过程中暴露于对象血液之类的途径暴露于HIV后治疗HIV感染。

[0184] 相应地,在一个实施方案中,本发明提供治疗对象的HIV感染的方法,所述方法包括向所述对象施用有效量的至少一种四环杂环化合物或其药学上可接受的盐或前药。在一个具体实施方案中,施用量有效治疗或预防对象的HIV感染。在另一具体实施方案中,施用量有效抑制对象体内的HIV病毒复制和/或病毒生成。在一个实施方案中,HIV感染已进展为AIDS。

[0185] 所述四环杂环化合物也可用于抗病毒化合物的筛选检测的准备和实施。例如,所述四环杂环化合物可用于识别携带突变的耐药HIV细胞系,它们是对更有力的抗病毒化合物的优异筛选工具。此外,所述四环杂环化合物可用于建立或确定其它抗病毒剂与HIV整合酶的结合位点。

[0186] 本发明的组合物和组合可用于治疗患有与任何HIV基因型相关的感染的对象。

[0187] 组合疗法

[0188] 在另一实施方案中,治疗或预防HIV感染的本发明方法可进一步包括施用一种或多种不是四环杂环化合物的另外的治疗剂。

[0189] 在一个实施方案中,该另外的治疗剂是抗病毒剂。

[0190] 在另一实施方案中,该另外的治疗剂是免疫调节剂,如免疫抑制剂。

[0191] 相应地,在一个实施方案中,本发明提供治疗对象的病毒感染的方法,该方法包括向对象施用:(i)至少一种四环杂环化合物(其可包括两种或更多种不同的四环杂环化合物)或其药学上可接受的盐或前药,和(ii)至少一种不是四环杂环化合物的另外的治疗剂,其中施用量一起有效治疗或预防病毒感染。

[0192] 在向对象施用本发明的组合疗法时,该组合中的治疗剂或包含治疗剂的一种或多种药物组合物可以以任何顺序施用,例如相继、并行、一起、同时等。这样的组合疗法中的各种活性剂的量可以是不同量(不同剂量)或相同量(相同剂量)。因此,出于非限制性的示例目的,四环杂环化合物和另外的治疗剂可以以固定量(剂量)存在于单剂量单位(例如胶囊、片剂等)中。

[0193] 在一个实施方案中,在一种或多种另外的治疗剂发挥其预防或治疗作用的期间施用至少一种四环杂环化合物,或反之亦然。

[0194] 在另一实施方案中,至少一种四环杂环化合物和一种或多种另外的治疗剂以这些药剂用作治疗病毒感染的单一疗法时常用的剂量施用。

[0195] 在另一实施方案中,至少一种四环杂环化合物和一种或多种另外的治疗剂以比这些药剂用作治疗病毒感染的单一疗法时常用的剂量低的剂量施用。

[0196] 在再一实施方案中,至少一种四环杂环化合物和一种或多种另外的治疗剂协同作用并以比这些药剂用作治疗病毒感染的单一疗法时常用的剂量低的剂量施用。

[0197] 在一个实施方案中,至少一种四环杂环化合物和一种或多种另外的治疗剂存在于相同组合物中。在一个实施方案中,这种组合物适合口服施用。在另一实施方案中,这种组合物适合静脉施用。在另一实施方案中,这种组合物适合皮下施用。在再一实施方案中,这种组合物适合肠胃外施用。

[0198] 可以使用本发明的组合疗法治疗或预防的病毒感染和病毒相关障碍包括但不限于上列那些。

[0199] 在一个实施方案中,所述病毒感染是HIV感染。

[0200] 在另一实施方案中,所述病毒感染是AIDS。

[0201] 所述至少一种四环杂环化合物和所述一种或多种另外的治疗剂可累加或协同作用。协同组合可允许使用较低剂量的一种或多种药剂和/或以较低频率施用联合疗法的一种或多种药剂。一种或多种药剂的较低剂量或较低频率施用可能降低治疗的毒性而不降低治疗效果。

[0202] 在一个实施方案中,至少一种四环杂环化合物和一种或多种另外的治疗剂的施用可抑制病毒感染对这些药剂的耐药性。

[0203] 如上所述,本发明还涉及与一种或多种抗HIV剂一起使用式I的化合物。“抗HIV剂”是直接或间接有效地抑制HIV逆转录酶或HIV复制或感染所需的另一种酶、治疗或预防HIV感染和/或治疗AIDS、预防AIDS或延迟AIDS的发作或进展的任何药剂。要理解的是,抗HIV剂有效治疗、预防HIV感染或AIDS和/或由其引起或与其相关的疾病或病况,或延迟其发作或进展。例如,无论是在暴露前和/或暴露后的时期,本发明的化合物可以有效地与有效量的一种或多种可用于治疗HIV感染或AIDS的选自HIV抗病毒剂、免疫调节剂、抗感染剂或疫苗的抗HIV剂组合施用。适合与本发明的化合物组合使用的HIV抗病毒剂包括,例如,下表A中所列的那些:

[0204] 表A

[0205]

名称	商品名
阿巴卡韦，ABC	Ziagen®
阿巴卡韦 + 拉米夫定	Epzicom®
阿巴卡韦 + 拉米夫定 + 齐多夫定	Trizivir®
安普那韦	Agenerase®
阿扎那韦	Reyataz®
AZT，齐多夫定，叠氮胸苷	Retrovir®
卡博特韦（cabotegravir）	Cabenuva®, Vocabria®
达芦那韦	Prezista®
ddC，扎西他滨，双脱氧胞苷	Hivid®
ddI，去羟肌苷，双脱氧肌苷	Videx®
ddI（肠溶包衣）	Videx EC®
地拉韦啶，DLV	Rescriptor®
度鲁特韦	Tivicay®
多拉韦林	Pifeltro®
多拉韦林 + 拉米夫定 + 替诺福韦 DF	Delstrigo®
依法韦仑，EFV	Sustiva®, Stocrin®
依法韦仑 + 恩曲他滨 + 替诺福韦 DF	Atripla®
恩曲他滨，FTC	Emtriva®
恩曲他滨 + 替诺福韦 DF	Truvada®
emvirine	Coactinon®
恩夫韦地	Fuzeon®
肠溶包衣去羟肌苷	Videx EC®
依曲韦林，TMC-125	Intelence®
福沙那伟钙	Lexiva®
茚地那韦	Crixivan®

[0206]

islatravir（EFdA，4'-乙炔基-2-氟-2'-脱氧腺苷）	
拉米夫定,3TC	Epivir®
拉米夫定 + 齐多夫定	Combivir®
lenacapavir	
洛匹那韦	
洛匹那韦 + 利托那韦	Kaletra®
马拉维若	Selzentry®
奈非那韦	Viracept®
奈韦拉平,NVP	Viramune®
利匹韦林,TMC-278	Edurant®
利托那韦	Norvir®
沙奎那韦	Invirase®, Fortovase®
司他夫定,d4T，二脱氢脱氧胸苷	Zerit®
替诺福韦 DF (DF =富马酸二吡呋酯)、TDF	Viread®
替拉那韦	Aptivus®

[0207] 该表中所列的一些药物以盐形式使用;例如硫酸阿巴卡韦、硫酸茚地那韦、硫酸阿扎那韦、甲磺酸奈非那韦。

[0208] 在一个实施方案中,一种或多种抗-HIV药物选自拉米夫定、阿巴卡韦、利托那韦、达芦那韦、阿扎那韦、恩曲他滨、替诺福韦、利匹韦林、多拉韦林、EFdA和洛匹那韦。

[0209] 在另一实施方案中,式(I)的化合物与拉米夫定组合使用。

[0210] 在再一实施方案中,式(I)的化合物与阿扎那韦组合使用。

[0211] 在另一实施方案中,式(I)的化合物与达芦那韦组合使用。

[0212] 在另一实施方案中,式(I)的化合物与利匹韦林组合使用。

[0213] 在一个实施方案中,式(I)的化合物与拉米夫定和阿巴卡韦组合使用。

[0214] 在另一实施方案中,式(I)的化合物与islatravir组合使用。

[0215] 在另一实施方案中,式(I)的化合物与恩曲他滨和替诺福韦组合使用。

[0216] 在再一实施方案中,式(I)的化合物与多拉韦林组合使用。

[0217] 在再一实施方案中,式(I)的化合物与多拉韦林、拉米夫定和替诺福韦DF组合使用。

[0218] 在另一实施方案中,式(I)的化合物与利托那韦和洛匹那韦组合使用。

[0219] 在一个实施方案中,式(I)的化合物与阿巴卡韦和拉米夫定组合使用。

[0220] 在另一实施方案中,式(I)的化合物与洛匹那韦和利托那韦组合使用。

[0221] 在一个实施方案中,本发明提供药物组合物,其包含(i)式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或前药;(ii)药学上可接受的载体;和(iii)一种或多种选自拉米夫定、阿巴卡韦、利托那韦、islatravir、多拉韦林和洛匹那韦或其药学上可接受的盐或前药的另外的抗HIV剂,其中组分(i)和(iii)的存在量一起在需要其的对象中有效治疗或预防HIV感染或

治疗AIDS、预防AIDS或延迟AIDS的发作或进展。

[0222] 在另一实施方案中,本发明提供在需要其的对象中治疗或预防HIV感染或治疗AIDS、预防AIDS或延迟AIDS的发作或进展的方法,其包括向所述对象施用(i)式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或前药和(ii)一种或多种选自拉米夫定、阿巴卡韦、利托那韦、islatravir、多拉韦林和洛匹那韦或其药学上可接受的盐或前药的另外的抗HIV剂,其中组分(i)和(ii)的施用量一起在需要其的对象中有效治疗或预防HIV感染或治疗AIDS、预防AIDS或延迟AIDS的发作或进展。

[0223] 要理解的是,本发明的化合物与抗HIV剂的组合范围不限于表A中所列的HIV抗病毒剂,原则上还包括与可用于治疗或预防AIDS的任何药物组合物的任何组合。HIV抗病毒剂和其它药剂通常以如本领域报道的它们的常规剂量范围和方案用在这些组合中,包括例如,Physicians'DeskReference,Thomson PDR,Thomson PDR,第57版(2003),第58版(2004),第59版(2005)等中描述的剂量。这些组合中本发明的化合物的剂量范围与上文阐述的那些相同。

[0224] 用于治疗或预防HIV感染的本发明的组合疗法中所用的其它药剂的剂量和给药方案可以由主治医生考虑包装说明书中的批准剂量和给药方案;对象的年龄、性别和一般健康状况;以及病毒感染或相关疾病或障碍的类型和严重程度来确定。在组合施用时,一种或多种四环杂环化合物和一种或多种其它药剂可以同时(即在相同组合物中或在一个紧接另一个的单独组合物中)或相继施用。在该组合的组分以不同给药方案给药(例如一种组分每天施用一次,另一组分每6小时施用)时,或在药物组合物不同(例如一种是片剂且一种是胶囊)时,这特别有用。包含独立剂型的药盒因此是有利的。

[0225] 组合物和施用

[0226] 在施用于对象时,所述四环杂环化合物可作为包含药学上可接受的载体或媒介物的组合物的组分施用。本发明提供包含有效量的至少一种四环杂环化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。在本发明的药物组合物和方法中,活性成分通常与根据预期施用形式,即口服片剂、胶囊(固体填充、半固体填充或液体填充)、构造用粉剂(powders forconstitution)、口服凝胶、酏剂、可分散颗粒剂、糖浆、混悬剂等适当选择并与常规药学实践相符的合适的载体材料混合施用。例如,为了以片剂或胶囊形式口服施用,活性药物组分可以与任何口服无毒的药学上可接受的惰性载体,如乳糖、淀粉、蔗糖、纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、硫酸钙、滑石、甘露醇、乙醇(液体形式)等合并。固体形式制剂包括粉剂、片剂、可分散颗粒剂、胶囊、扁囊剂和栓剂。粉剂和片剂可包含大约0.5%至大约95%的本发明的组合物。片剂、粉剂、扁囊剂和胶囊可用作适合口服施用的固体剂型。

[0227] 此外,在希望或需要时,合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂也可掺入混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖、玉米甜味剂、天然和合成胶质,如阿拉伯树胶、藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇和蜡。在润滑剂中,可提到硼酸、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等用在这些剂型中。崩解剂包括淀粉、甲基纤维素、瓜尔胶等。如果适当,还可包括甜味剂和调味剂和防腐剂。

[0228] 液体形式制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂,并可包括用于肠胃外注射的水或水-丙二醇溶液剂。

[0229] 液体形式制剂还可包括用于鼻内施用的溶液剂。

[0230] 还包括要在临使用前转化成用于口服或肠胃外施用的液体形式制剂的固体形式制剂。这样的液体形式包括溶液剂、混悬剂和乳剂。

[0231] 为了制备栓剂,首先熔融低熔点蜡,如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物,并通过搅拌将活性成分均匀分散在其中。然后将熔融的均匀混合物倒入尺寸方便的模具中,使其冷却并由此凝固。

[0232] 另外,本发明的组合物可以以缓释形式配制以提供任何一种或多种组分或活性成分的速率受控释放,以优化治疗效果,即抗病毒活性等。适合缓释的剂型包括含有不同崩解速率的层或浸渍有活性组分的控释聚合基质并以片剂形式成型的分层片剂,或含有这样的浸渍或包囊多孔聚合基质的胶囊。

[0233] 在一个实施方案中,所述一种或多种四环杂环化合物口服施用。

[0234] 在另一实施方案中,所述一种或多种四环杂环化合物静脉施用。

[0235] 在一个实施方案中,包含至少一种四环杂环化合物的药物制剂为单位剂型。在这样的形式中,将该制剂细分成含有有效量的活性组分的单位剂量。

[0236] 可以分别根据常规混合、造粒或包衣方法制备组合物,并且本发明的组合物在一个实施方案中可含有按重量或体积计大约0.1%至大约99%的一种或多种四环杂环化合物。在各种实施方案中,本发明的组合物在一个实施方案中可含有按重量或体积计大约1%至大约70%或大约5%至大约60%的一种或多种四环杂环化合物。

[0237] 式I的化合物可以以单剂量或分剂量在每天0.001至1000mg/kg哺乳动物(例如人类)体重的剂量范围内口服施用。一个剂量范围是以单剂量或分剂量口服0.01至500mg/kg体重/天。另一剂量范围是以单剂量或分剂量口服0.1至100mg/kg体重/天。对于口服施用,组合物可以以含有1.0至500毫克活性成分,特别是1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400和500毫克活性成分的片剂或胶囊形式提供,以对症调节给予要治疗的对象的剂量。用于任何特定对象的具体剂量水平和给药频率可变,并取决于各种因素,包括所用具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时长、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用模式和时间、排泄速率、药物组合、特定病况的严重性和经受治疗的宿主。

[0238] 为方便起见,如果需要,总日剂量可分割并在一天中分份施用。在一个实施方案中,日剂量以一份施用。在另一实施方案中,总日剂量在24小时期间以两个分剂量施用。在另一实施方案中,总日剂量在24小时期间以三个分剂量施用。在再一实施方案中,总日剂量在24小时期间以四个分剂量施用。

[0239] 所述四环杂环化合物的单位剂量可以以不同频率施用。在一个实施方案中,四环杂环化合物的单位剂量可以每天一次施用。在另一实施方案中,四环杂环化合物的单位剂量可以每周两次施用。在另一实施方案中,四环杂环化合物的单位剂量可以每周一次施用。在再一实施方案中,四环杂环化合物的单位剂量可以每两周一次施用。在另一实施方案中,四环杂环化合物的单位剂量可以每月一次施用。在再一实施方案中,四环杂环化合物的单位剂量可以每两个月一次施用。在另一实施方案中,四环杂环化合物的单位剂量可以每3个月一次施用。在进一步实施方案中,四环杂环化合物的单位剂量可以每6个月一次施用。在另一实施方案中,四环杂环化合物的单位剂量可以每年一次施用。

[0240] 根据主治医生在考虑如对象年龄、健康状况和体型以及所治疗症状的严重程度之类的因素后作出的判断,调节四环杂环化合物的施用量和施用频率。本发明的组合物可进

一步包含选自本文上列那些的一种或多种另外的治疗剂。

[0241] 药盒

[0242] 在一个方面,本发明提供一种药盒,其包含治疗有效量的至少一种四环杂环化合物或所述化合物的药学上可接受的盐或前药,和药学上可接受的载体、媒介物或稀释剂。

[0243] 在另一个方面,本发明提供一种药盒,其包含一定量的至少一种四环杂环化合物或所述化合物的药学上可接受的盐或前药,和一定量的至少一种上列的另外的治疗剂,其中这两种或更多种活性成分的量产生所需治疗效果。在一个实施方案中,所述一种或多种四环杂环化合物和所述一种或多种另外的治疗剂在相同容器中提供。在一个实施方案中,所述一种或多种四环杂环化合物和所述一种或多种另外的治疗剂在分开的容器中提供。

[0244] 本发明不受实施例中公开的旨在例示本发明的几个方面的具体实施方案的限制,并且在功能上等同的任何实施方案都在本发明的范围内。实际上,除了本文显示和描述的那些外,本发明的各种修改是本领域技术人员显而易见的并且意图落在所附权利要求书的范围内。

[0245] 在本文中已经引用了许多参考文献,它们的整个公开内容经此引用并入本文。