



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102131810 B

(45) 授权公告日 2014. 02. 26

(21) 申请号 200980133292. 3

(22) 申请日 2009. 06. 24

(30) 优先权数据

61/075, 374 2008. 06. 25 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 02. 25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/048427 2009. 06. 24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/158394 EN 2009. 12. 30

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 汪涛 植田泰次 L·G·哈曼

张钟兴 尹志伟 A·雷盖罗-任

D·J·卡里尼 J·斯维多斯基

刘峥 B·L·约翰逊

N·A·米恩威尔 J·F·卡多

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 谭明胜 刘健

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006. 01)

C07D 487/00 (2006. 01)

A61K 31/4985 (2006. 01)

C07D 519/00 (2006. 01)

A61P 31/18 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2007/127635 A2, 2007. 11. 08,

W0 2005/117868 A1, 2005. 12. 15,

US 7348337 B2, 2008. 03. 25,

审查员 原悦

权利要求书8页 说明书84页

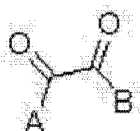
(54) 发明名称

作为抗 HIV 剂的二酮耦合的吡咯并哌啶类和
吡咯并哌嗪类

(57) 摘要

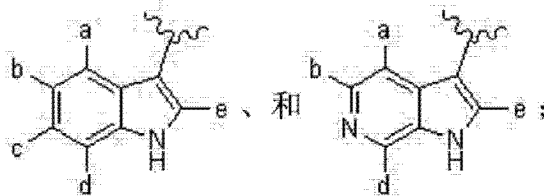
本发明公开了具有药物和生物影响性质的化
合物,其药物组合物和使用方法。特别地,提供了
具有抗病毒活性的二酮耦合的吡咯并哌啶和吡
咯并哌嗪衍生物。这些化合物可用于治疗 HIV 和
AIDS。

1. 式 I 化合物或其药学可接受的盐：

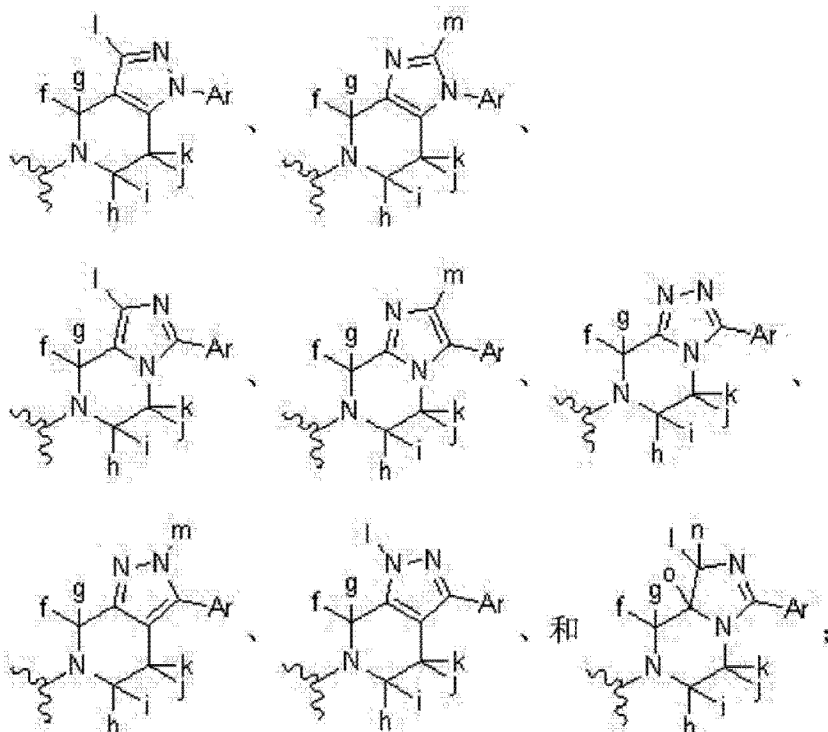


I

其中 A 选自：



其中 B 选自：



而且进一步的其中

a 选自 H、卤素和甲氧基；

b 和 c 选自 H 和卤素；

d 选自 H、嘧啶基、吡唑基和三唑基，所述嘧啶基、吡唑基和三唑基独立地任选被 1-3 个相同或不同的选自下列的取代基取代：OH 和 (C_1-C_4) 烷基，并且其中所述烷基任选被 1-3 个选自下列的取代基取代：OH、OR；

e 是 H；

f 和 g 为 H；

h 和 i 为 H；

j 和 k 为 H；

l 和 m 选自 H、 (C_1-C_4) 烷基、卤素、OR、和苯基，其中卤素仅连接到碳；

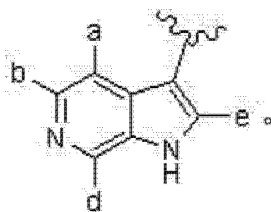
n 和 o 为 H；

Ar 选自苯基和杂芳基；其中所述苯基和杂芳基独立地任选被 1-3 个相同或不同的卤素取代或者被 1-3 个相同或不同的选自基团 E 的取代基取代；杂芳基选自吡啶基、吡嗪基、哒嗪基和嘧啶基；

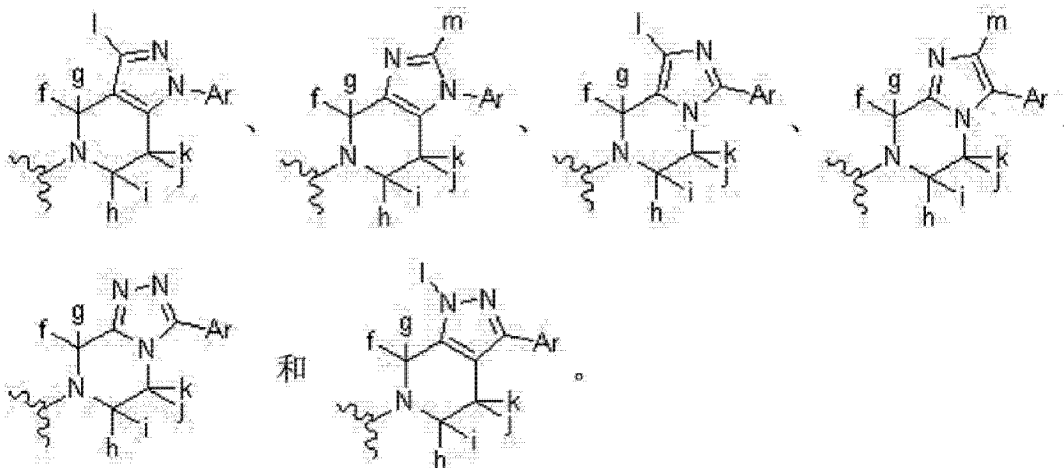
基团 E 选自 OH、OR、CN、CONR₁R₂、(C₁-C₄) 烷基，并且其中所述烷基任选被 1-3 个选自下列的取代基取代：OH 和 OR；

R、R₁ 和 R₂ 独立地是 H、(C₁-C₄) 烷基。

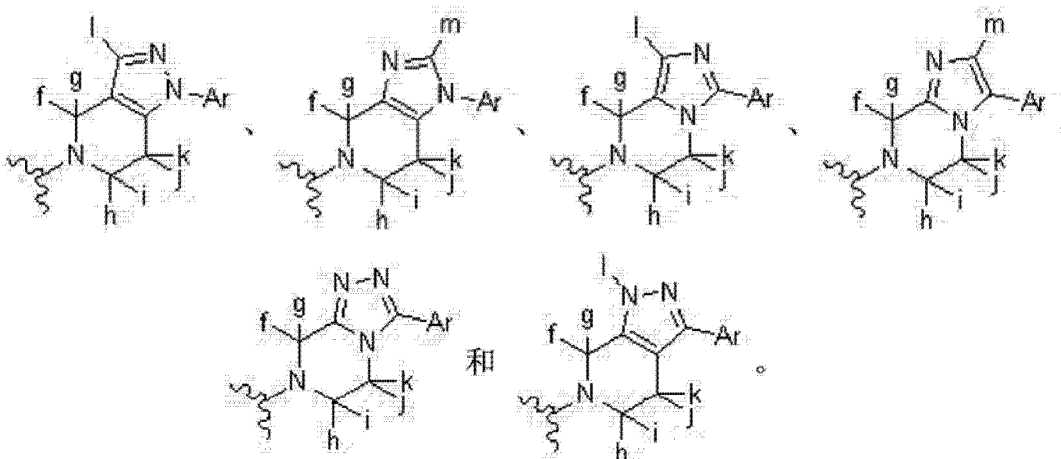
2. 权利要求 1 的化合物，其中 A=



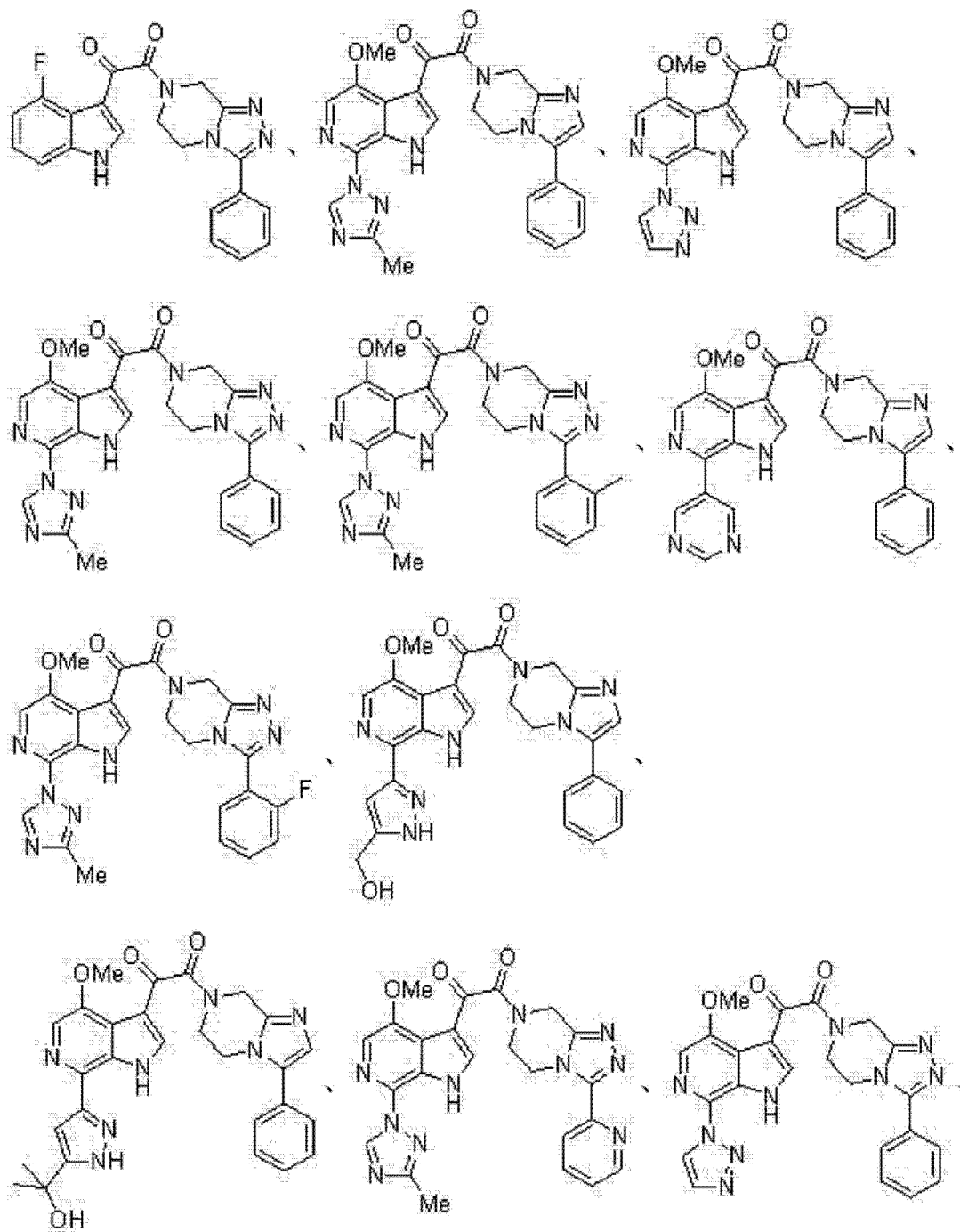
3. 权利要求 1 的化合物，其中 B=

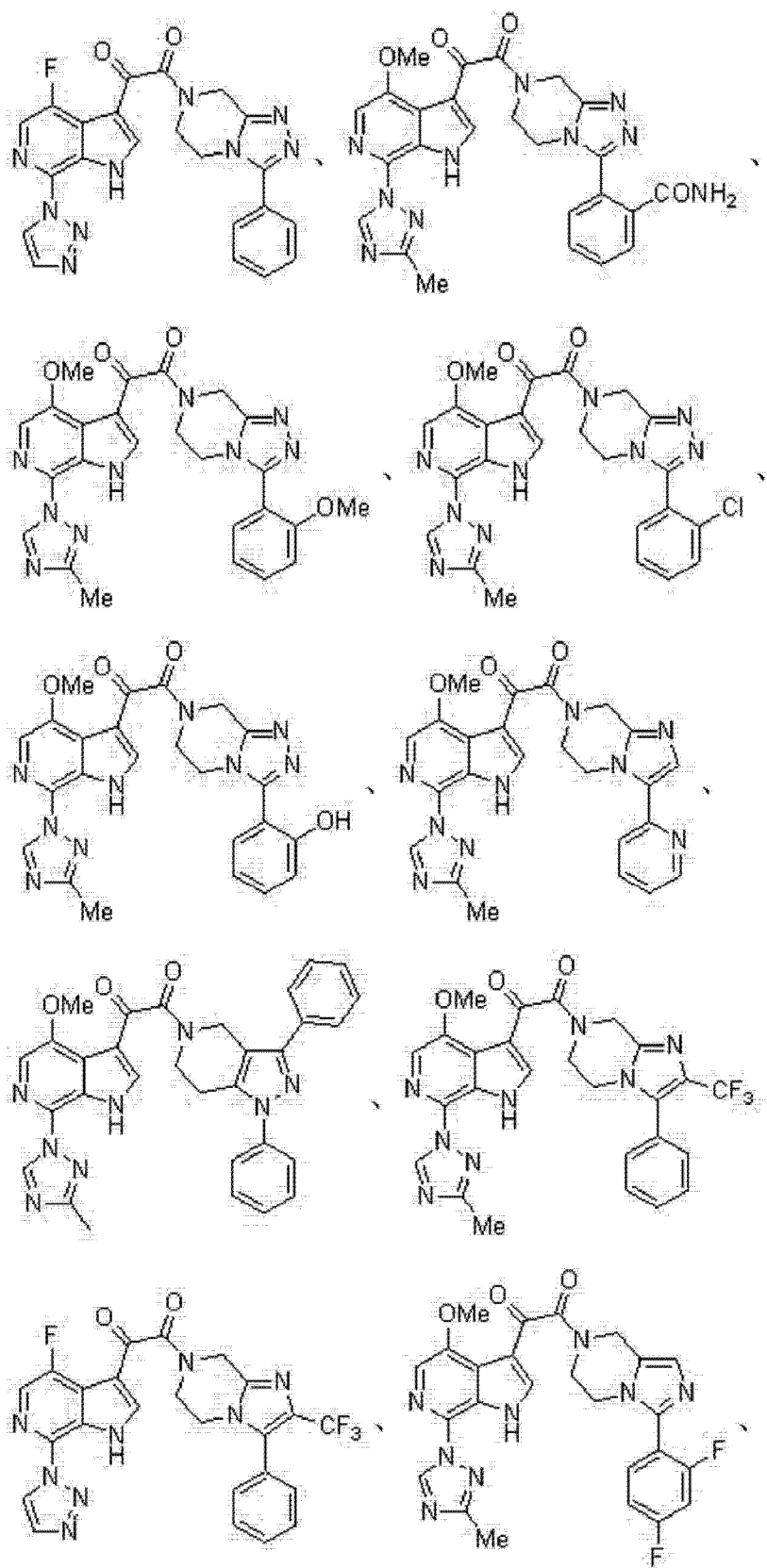


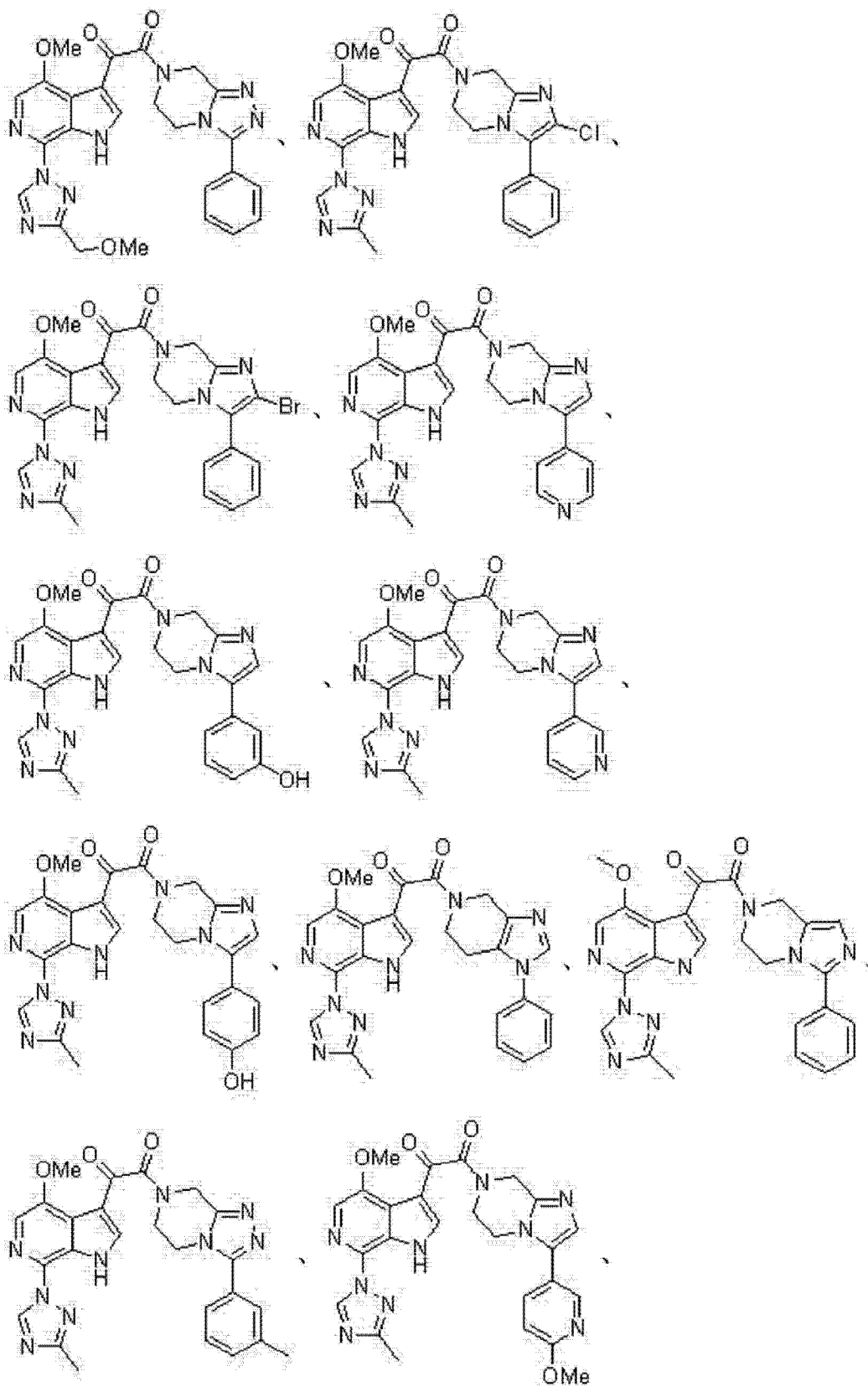
4. 权利要求 2 的化合物，其中 B=

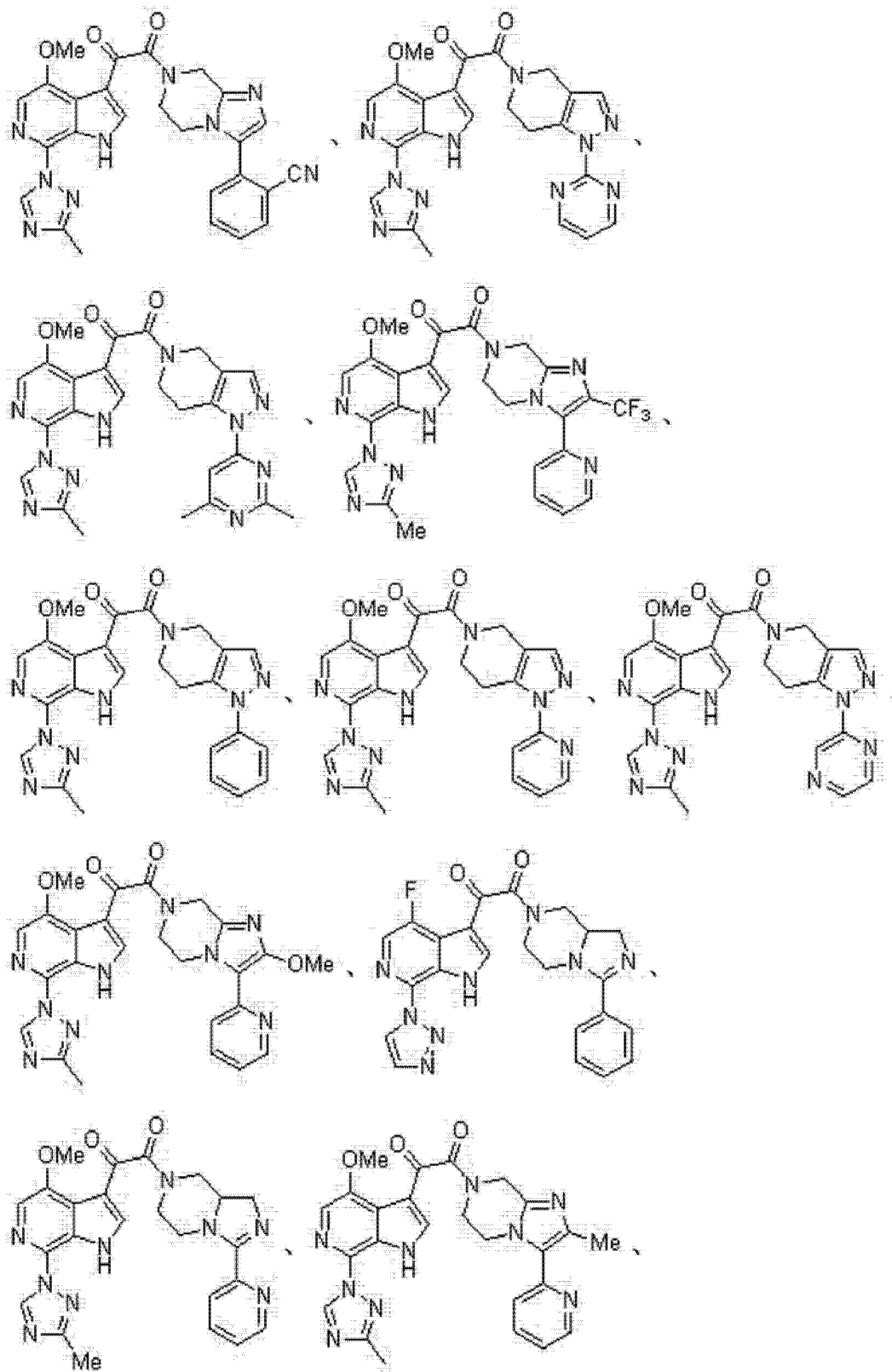


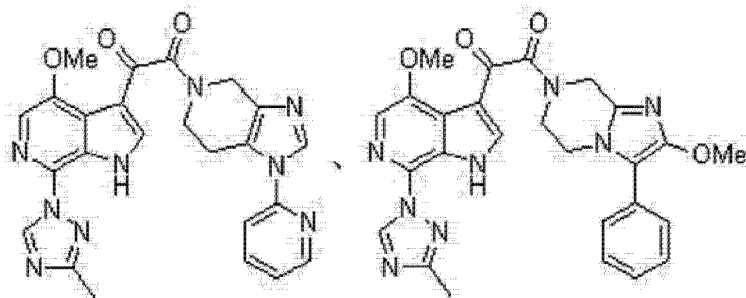
5. 一种化合物，其选自：











6. 一种药物组合物,其包含抗病毒有效量的一种或多种权利要求1所述式I化合物,以及一种或多种药学可接受的载体或赋形剂。

7. 一种药物组合物,其包含抗病毒有效量的一种或多种权利要求2所述式I化合物,以及一种或多种药学可接受的载体或赋形剂。

8. 一种药物组合物,其包含抗病毒有效量的一种或多种权利要求3所述式I化合物,以及一种或多种药学可接受的载体或赋形剂。

9. 一种药物组合物,其包含抗病毒有效量的一种或多种权利要求4所述式I化合物,以及一种或多种药学可接受的载体或赋形剂。

10. 一种药物组合物,其包含抗病毒有效量的一种或多种权利要求5所述的化合物,以及一种或多种药学可接受的载体或赋形剂。

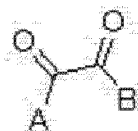
11. 可用于治疗 HIV 感染的权利要求6-10 任一项的药物组合物,其另外还包含抗病毒有效量的选自下列的 AIDS 治疗剂:

- (a) AIDS 抗病毒剂;
- (b) 抗感染剂;
- (c) 免疫调节剂;和
- (d) 另一 HIV 进入抑制剂。

12. 权利要求1-5 任一项的化合物在制备用于治疗受 HIV 病毒感染的哺乳动物的药物中的用途。

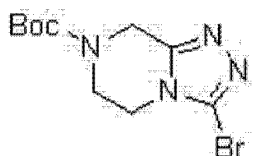
13. 权利要求12的用途,其中所述药物与抗病毒有效量的选自下列的 AIDS 治疗剂组合施用:AIDS 抗病毒剂;抗感染剂;免疫调节剂;和另一 HIV 进入抑制剂。

14. 一种制备权利要求1的式I化合物的方法:

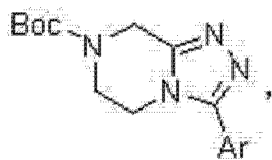


I

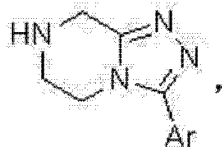
其包括使下式化合物



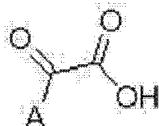
与选自 Ar-B(OH)_2 和 Ar-SnBu_3 的试剂在催化剂存在下反应,得到下式化合物



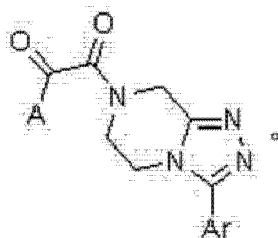
然后在 H^+ 存在下使所述化合物酸化,得到下式化合物



然后在 TBTU、DEBPT 或 BOP 存在下使所述化合物与下式化合物



反应,得到下式化合物



15. 权利要求 14 的方法,其中所述催化剂是钯。

作为抗 HIV 剂的二酮稠合的吡咯并哌啶类和吡咯并哌嗪类

技术领域

[0001] 本发明提供了具有药物和生物影响性质的化合物,其药物组合物和使用方法。特别地,本发明公开涉及二酮稠合的吡咯并哌啶和吡咯并哌嗪衍生物,其具有独特地抗病毒活性。更特别地,本发明公开涉及可用于治疗 HIV 和 AIDS 的化合物。

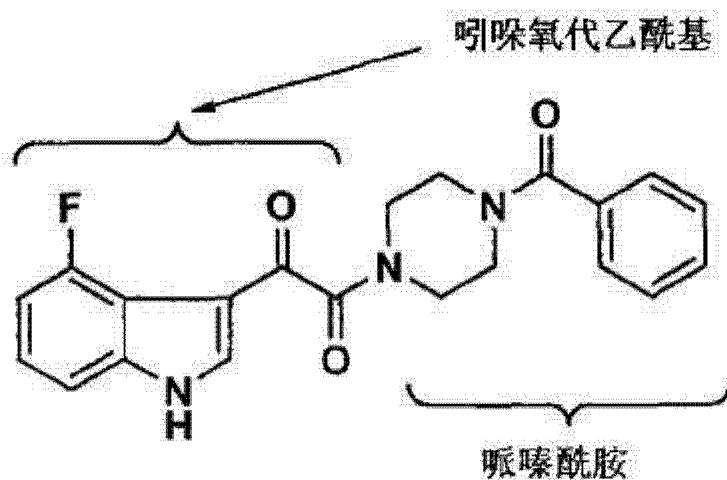
[0002] 发明背景

[0003] HIV-1(人免疫缺陷病毒 -1) 感染仍然是一项主要医疗问题,在 2007 年年末全世界估计有 4.5 千万人受感染。HIV 与 AIDS(获得性免疫缺陷综合征)的病例数已迅速上升。在 2005 年,已报告大约 5 百万个新感染,而 3 10 万人死于 AIDS。目前可用于治疗 HIV 的药物包括核苷反转录酶(RT)抑制剂,或经许可的单一丸剂组合:齐多夫定(或 AZT 或 Retrovir®)、地丹诺辛(或 VIDEX®)、司他夫定(或 ZERIT®)、拉米夫定(或 3TC 或 EPIVIR®)、扎西他宾(或 DDC 或 HIVID®)、琥珀酸阿巴卡韦(或 Ziagen®)、替诺福韦二索罗富马酸盐(或 Viread®)、恩曲他滨(或 FTC - Emtriva®)、COMBIVIR®(含有 -3TC 加 AZT)、Trizivir®(含有阿巴卡韦、拉米夫定和齐多夫定)、Epzicom(含有阿巴卡韦和拉米夫定)、Truvada®(含有 Viread® 和 Emtriva®);非核苷逆转录酶抑制剂:奈韦拉平(或 VIRAMUNE®)、地拉夫定(或 RESCRIPTOR®)和依法韦仑(或 SUSTIVA®)、Atripla(Truvada® + SUSTIVA®)和,以及拟肽蛋白酶抑制剂,或经许可的制剂:沙奎那韦、茚地那韦、利托那韦、那非那韦、安泼那韦、洛匹那韦、Kaletra®(洛匹那韦和利托那韦)、darunavir、atazanavir(Reyataz®)和替拉那韦(Aptivus®)以及整合酶抑制剂例如 raltegravir(Isentress)和进入抑制剂例如 enfuvirtide(T-20)(Fuzeon®)和 maraviroc(Selzentry)。

[0004] 若单独使用,则各这些药物仅可暂时地抑制病毒复制。但是,当联合使用时,这些药物对病毒血症与疾病进展具有深远作用。事实上,在 AIDS 患者中,死亡率显著降低,最近已被记载为广泛应用组合疗法的结果。但是,尽管这些令人印象深刻的结果,30 至 50% 的患者最终未能通过组合药物疗法。不足够的药物功效、不顺应性、经限制的组织穿透及在某些细胞类型内的专一药物限制(例如,大部份核苷类似物在休眠细胞中不能被磷酸基化),均可构成敏感性病毒的不完全抑制。者,HIV-1 的高复制速率及快速转换,与频繁并入的突变合并,会导致抗药性变异株的出现,及当亚最佳药物浓度存在时的治疗失败。因此,需要显示不同抗药性型式与有利的药物动力学,以及安全特性的新型的抗-HIV 剂,以提供更多的治疗选择。经改进的 HIV 融合抑制剂与 HIV 进入共受体拮抗剂,是目前正被许多研究人员研究的新型的抗 HIV 剂种类的两例。

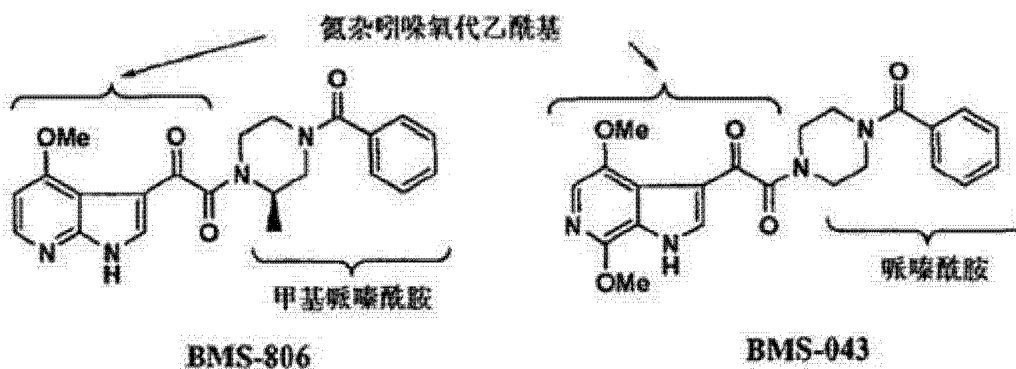
[0005] HIV 连接抑制剂是抗病毒化合物的新亚类,它们结合 HIV 表面糖蛋白 gp120,并且干扰表面蛋白 gp120 与宿主细胞受体 CD4 之间的相互作用。因此,它们防止 HIV 连接到人 CD4 T- 细胞,并阻止 HIV 生命循环的第一阶段中的 HIV 复制。HIV 连接抑制剂的性质已经努力改进,以获得具有最大程度的利用性与功效的化合物作为抗病毒剂。描述吲哚的公开,其中吲哚的代表结构如下文关于 BMS-705 所示,已被公开(抗病毒吲哚氧代乙酰基哌嗪衍生物)。

[0006]



[0007] 在文献中被称为 BMS-806 与 BMS-043 的两种其它化合物, 已被描述于学术和专利领域中:

[0008]



[0009] 其性质在人类临床试验上的一些描述已公开于文献中。

[0010] 应注意的是, 在所有这三种结构中, 存在哌嗪酰胺 (在这三种结构中为哌嗪苯基酰胺), 且该基团直接连接至氧代乙酰基部份。氧代乙酰基被连接在 BMS-705 中的 4- 氟基吡咯的 3- 位置上, 且连接至 BMS-806 与 BMS-043 中的被取代氮杂吡咯的 3- 位置上。

[0011] 在为获得经改进抗-HIV 化合物的努力中, 本领域后来的公开描述了关于吡咯与氮杂吡咯的经改变的取代型式。这种努力的实例包括: (1) 新型的被取代的吡咯氧代乙酸哌嗪衍生物, (2) 被取代的哌嗪基氧代乙酰基吡咯衍生物, 及 (3) 被取代的氮杂吡咯氧代乙酸哌嗪衍生物。

[0012] 这些基团以其它杂芳族化合物或被取代的芳族化合物或双环烃类的置换也显示是可行的。实例包括: (1) 吡咯、氮杂吡咯及相关杂环族氨基哌嗪衍生物; (2) 双环 4.4.0 抗病毒衍生物; 及 (3) 二氮杂吡咯衍生物。

[0013] 对于分子的哌嗪酰胺部份的数种新的选择置换, 也已被描述于该领域中, 且在这些实例中是 (1) 一些哌啶烯类; (2) 一些吡咯烷酰胺类; (3) 一些 N- 芳基或杂芳基哌嗪类; (4) 一些哌嗪基脒类; 及 (5) 一些含咪啉的化合物。

[0014] 关于制备这类化合物的前体药物的方法, 公开于哌嗪与被取代哌啶抗病毒剂的前

体药物中 (Ueda 等人, 2005 年 2 月 25 日提交的美国非临时申请序列 No. 11/066, 745, 或者美国公布 No. 2005/0209246, 或者 WO 2005/090367 A1)。

[0015] 已公开的 PCT 专利申请 WO 2003/103607 A1 (2003 年 6 月 11 日) 公开可用于检测一些 HIV 抑制剂的试验。

[0016] 数件已公开的专利申请描述使用哌嗪苯甲酰胺抑制剂的组合研究, 例如美国公布号 2005/0215543 (WO 2005/102328 A1)、美国公布号 2005/0215544 (WO 2005/102391 A1)、和美国公布号 2005/0215545 (WO 2005/102392 A2)。

[0017] 关于这类连接抑制剂中的新型的化合物的刊物 (Wang, J. et al., *Org. Biol. Chem.*, 3:1781-1786 (2005)), 与关于一些较遥远相关化合物的专利申请已披露在 2005 年 2 月 24 日公开的 WO 2005/016344 中。

[0018] 已公开的专利申请 WO 2005/016344 和 WO 2005/121094 也描述了哌嗪衍生物, 其为 HIV 抑制剂。在 HIV 连接领域中的其它文献包括美国公布号 2007/0155702、2007/0078141 和 2007/0287712, WO 2007/103456, 以及美国专利号 7, 348, 337 和 7, 354, 924。参考文献有 *J. Med. Chem.*, 50:6535 (2007)。

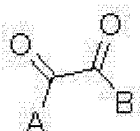
[0019] 因此本领域需要有新的 HIV 连接抑制剂化合物, 其组合物, 它们抑制 HIV 感染是有效的。前述参考文献中描述的化合物在结构上不同于下文描述的本发明化合物。

[0020] 发明概述

[0021] 本发明提供了以下式 I 化合物, 其药学可接受的盐和 / 或溶剂合物 (例如水合物), 其药物制剂, 以及其在罹患或对病毒例如 HIV 易感的受者中的应用。式 I 化合物, 其药学可接受的盐和 / 或溶剂合物是有效的抗病毒剂, 特别是作为 HIV 的抑制剂。它们可用于治疗 HIV 和 AIDS。

[0022] 本发明一个实施方案涉及式 I 化合物, 包括其药学可接受的盐:

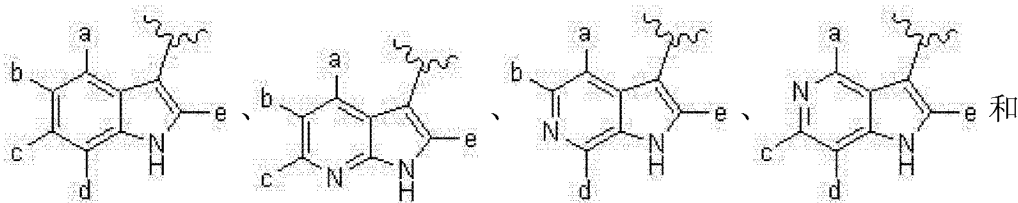
[0023]



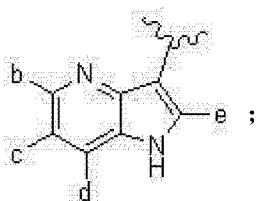
[0024] I

[0025] 其中 A 选自:

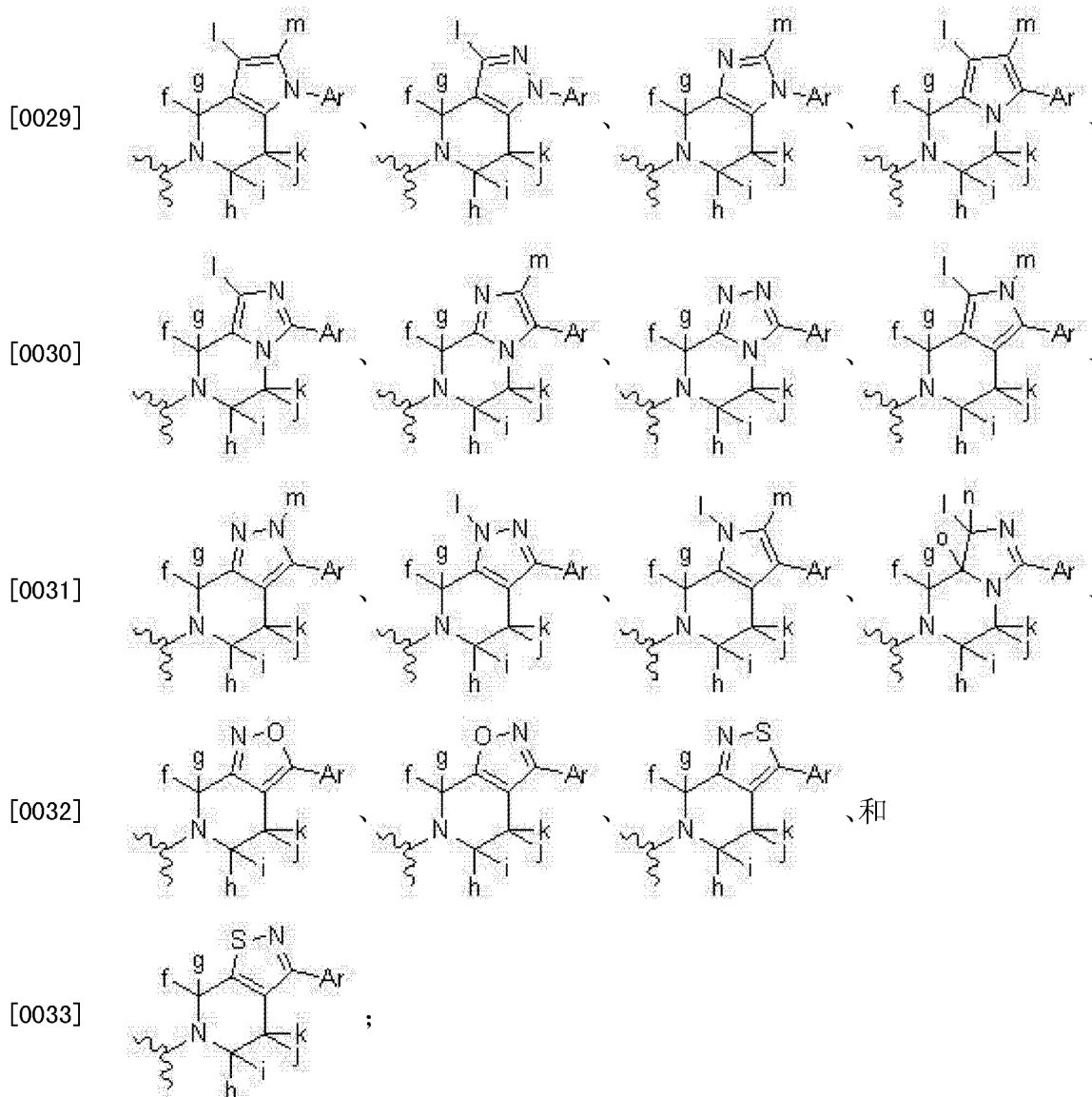
[0026]



[0027]



[0028] 其中 B 选自:



[0034] 而且进一步的其中

[0035] a 选自 H、卤素和甲氧基；

[0036] b 和 c 选自 H 和卤素；

[0037] d 选自 H、卤素、甲氧基和基团 C；

[0038] e 是 H；

[0039] f 和 g 选自 H、(C₁-C₄) 烷基和 (C₃-C₆) 环烷基，并且其中所述烷基或环烷基任选被 1-3 个选自下列的取代基取代：F、OH、OR、NR₁R₂、COOR 和 CONR₁R₂；

[0040] 并且其中 f 和 g 可通过碳、氧、氮或硫原子连接以形成环；

[0041] h 和 i 选自 H、(C₁-C₄) 烷基和 (C₃-C₆) 环烷基、其中所述烷基或环烷基任选被 1-3 个选自下列的取代基取代：F、OH、OR、NR₁R₂、COOR 和 CONR₁R₂；

[0042] 并且其中 h 和 i 可通过碳、氧、氮或硫原子连接以形成环；

[0043] j 和 k 选自 H、F、(C₁-C₄) 烷基和 (C₃-C₆) 环烷基，并且其中所述烷基或环烷基任选被 1-3 个选自下列的取代基取代：F、OH、OR、NR₁R₂、COOR 和 CONR₁R₂；

[0044] 并且其中 j 和 k 可通过碳、氧、氮或硫原子连接以形成环；

[0045] 而且进一步的其中 j + k 是 C=O；

[0046] 1 和 m 选自 (1) H, (2) OH, (3) (C₁-C₄) 烷基, 其任选被 1-3 个选自下列的取代基取代: F、OH、OR、NR₁R₂、COOR、CONR₁R₂, (4) (C₃-C₆) 环烷基, 其任选被 1-3 个选自下列的取代基取代: F、OH、OR、NR₁R₂、COOR、CONR₁R₂, (5) OR, (6) 卤素 (仅连接到碳), (7) NR₁R₂, (8) COOR, (9) CONR₁R₂ 和 (10) 基团 D;

[0047] n 和 o 选自 (1) H, (2) (C₁-C₄) 烷基, 其任选被 1-3 个选自下列的取代基取代: F、OH、OR、NR₁R₂、COOR、CONR₁R₂, (3) (C₃-C₆) 环烷基, 其任选被 1-3 个取代基 (选自 F、OH、OR、NR₁R₂、COOR、CONR₁R₂) 取代, (4) COOR, (5) CONR₁R₂ 和基团 D;

[0048] Ar 选自苯基和杂芳基; 其中所述苯基和杂芳基独立地任选被 1-3 个相同或不同的卤素取代或者被 1-3 个相同或不同的选自基团 E 的取代基取代; 杂芳基选自吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、 二唑基、噁二唑基、吡唑基、四唑基和三唑基;

[0049] 基团 C 选自 COOR、CONR₁R₂ 和基团 D;

[0050] 基团 D 选自苯基和杂芳基; 其中所述苯基和杂芳基独立地任选被 1-3 个相同或不同的卤素取代或者被 1-3 个相同或不同的选自基团 E 的取代基取代; 杂芳基选自吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、 二唑基、噁二唑基、吡唑基、四唑基和三唑基;

[0051] 基团 E 选自 OH、OR、NR₁R₂、CN、COOR、CONR₁R₂、(C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基, 并且其中所述烷基或环烷基任选被 1-3 个选自下列的取代基取代: F、OH、OR、NR₁R₂、COOR 和 CONR₁R₂;

[0052] R、R₁ 和 R₂ 独立地是 H、(C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基; 并且其中 R₁ 和 R₂ 可通过碳、氧、氮或硫原子连接以形成环。

[0053] 本发明另一实施方案涉及治疗受病毒感染的哺乳动物的方法, 尤其是其中所述病毒是 HIV, 该方法包括给所述哺乳动物施用抗病毒有效量的上述式 I 化合物, 以及一种或多种药学可接受的载体、赋形剂或稀释剂。任选地, 该式 I 化合物可以与抗病毒有效量的选自下列的 AIDS 治疗剂组合施用: (a) AIDS 抗病毒剂; (b) 抗感染剂; (c) 免疫调节剂; 和 (d) 其它 HIV 进入抑制剂。

[0054] 本发明另一实施方案是一种药物组合物, 其包含抗病毒有效量的式 I 化合物以及一种或多种药学可接受的载体、赋形剂、稀释剂, 并任选地与抗病毒有效量的选自下列的 AIDS 治疗剂组合: (a) AIDS 抗病毒剂; (b) 抗感染剂; (c) 免疫调节剂; 和 (d) 其它 HIV 进入抑制剂。

[0055] 在本发明另一实施方案中, 提供了一种或多种制备式 I 化合物的方法。

[0056] 本发明涉及这些以及下文公开的其它重要的目标。

具体实施方式

[0057] 由于本发明的化合物可具有不对称中心, 因此可作为非对映体与对映体的混合物存在, 本发明除了其混合物以外, 还包括式 I 化合物的各自的非对映异构与对应异构形式。

[0058] 定义

[0059] 除非在本申请的其它地方有另外特别说明, 以下一个或多个术语可用于本文并且将具有下列含义:

[0060] 术语“C₁₋₆ 烷基”用于本文及权利要求书中 (除非另有指定) 是指直链或支链的烷

基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等。

[0061] “ C_1-C_4 氟烷基”是指 F- 取代的 C_1-C_4 烷基, 其中至少一个 H 原子被 F 原子取代, 且各 H 原子可独立地被 F 原子取代;

[0062] “卤素”是指氯、溴、碘或氟。

[0063] “芳基”或“Ar”基团是指全碳单环或稠合环多环(即共有相邻碳原子对的环)基团, 具有完整共轭的 π - 电子系统。芳基的实例为(但不限于)苯基、萘基和蒽基。芳基可为被取代或未被取代。当被取代时, 被取代的基团优选为选自以下的一种或多种: 烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环族、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳基氧基、杂脂环氧基、巯基、巯基芳氧基、巯基杂芳氧基、巯基杂脂环氧基、氰基、卤素、硝基、羰基、O- 氨甲酰基、N- 氨甲酰基、C- 酰胺基、N- 酰胺基、C- 羧基、O- 羧基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、三卤甲基、脒基、氨基及 $-NR^xR^y$, 其中 R^x 和 R^y 独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基、羰基、C- 羧基、磺酰基、三卤甲基及合并的五- 或六- 员杂脂环族环。

[0064] 本文使用的“杂芳基”指单环或稠合环(意即, 共有相邻原子对的环)基团, 在环中, 具有一或多个选自氮、氧及硫的原了, 并且另外具有完整共轭的 π - 电子系统。除非另有指出, 否则杂芳基可被连接在杂芳基内的碳或氮原子上。应注意的是, 杂芳基一词意欲涵盖母体杂芳基的 N- 氧化物, 若这种 N- 氧化物为化学上可行时, 如本领域中所已知的。杂芳基的实例为(但不限于)呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、噻唑基、咪唑基、~~噻~~唑基、~~噻~~二唑基、噻二唑基、苯并噻唑基、三唑基、四唑基、异~~噻~~唑基、异噻唑基、吡咯基、吡喃基、四氢吡喃基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、嘌呤基、呋唑基、苯并~~噻~~唑基、苯并咪唑基、吲哚基、异吲哚基、吡嗪基、二嗪基、吡嗪、三嗪基、四嗪基及四唑基。当被取代时, 被取代的基团优选为选自以下的一或多个: 烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环族、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳基氧基、杂脂环氧基、巯基烷氧基、巯基、巯基芳氧基、巯基杂芳氧基、巯基杂脂环氧基、氰基、卤素、硝基、羰基、O- 氨甲酰基、N- 氨甲酰基、C- 酰胺基、N- 酰胺基、C- 羧基、O- 羧基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、三卤甲基、脒基、氨基及 $-NR^xR^y$, 其中 R^x 和 R^y 均如上文定义。

[0065] 本文使用的“杂脂环族”基团指单环或稠合环基团, 在环中具有一或多个选自氮、氧及硫的原子。环选自提供键的稳定排列的那些, 而并不意欲涵盖不存在的统。该环也可具有一或多个双键。但是, 这些环不具有完整共轭的 π - 电子系统。杂脂环族基团的实例为(但不限于)氮杂环丁烷基、哌啶基、哌嗪基、咪唑啉基、噻唑啉基、3- 吡咯烷-1- 基、吗啉基、硫代吗啉基及四氢吡喃基。当被取代时, 被取代的基团优选为选自以下的一个或多个: 烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环族、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳基氧基、杂脂环氧基、巯基、巯基烷氧基、巯基芳氧基、巯基杂芳氧基、巯基杂脂环氧基、氰基、卤素、硝基、羰基、硫代羰基、O- 氨甲酰基、N- 氨甲酰基、O- 硫代氨甲酰基、N- 硫代氨甲酰基、C- 酰胺基、C- 硫代酰胺基、N- 酰胺基、C- 羧基、O- 羧基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、三卤基甲烷磺酰胺基、三卤基甲烷磺酰基、甲硅烷基、脒基、胍基、脒基、膦酸基、氨基及 $-NR^xR^y$, 其中 R^x 和 R^y 均如上文定义。

[0066] “烷基”指饱和脂族烃, 包括直链与支链基团。烷基优选具有 1 至 20 个碳原子(无论何时, 如本文中陈述的数字范围, 例如“1-20”, 是指该基团, 在这情况中为烷基, 可包含 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子等, 最多达(且包含)20 个碳原子)。其更优选为中等大

小的烷基,具有 1 至 10 个碳原子。其最优选为低级烷基,具有 1 至 4 个碳原子。该烷基可为被取代或未被取代的。当被取代时,取代基优选为各自选自以下的一种或多种:三卤烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环族、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳基氧基、杂脂环氧基、巯基、巯基烷氧基、巯基芳氧基、巯基杂芳氧基、巯基杂脂环氧基、氰基、卤基、硝基、羰基、硫代羰基、O- 氨甲酰基、N- 氨甲酰基、O- 硫代氨甲酰基、N- 硫代氨甲酰基、C- 酰胺基、C- 硫代酰胺基、N- 酰胺基、C- 羧基、O- 羧基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、三卤基甲烷磺酰胺基、三卤基甲烷磺酰基及合并的五-或六-员杂脂环族环。

[0067] “环烷基”指全碳的单环或稠合环(意即,共有相邻碳原子对的环),其中一或多个环不具有完整共轭的 π -电子系统。环烷基的实例为(但不限于)环丙烷、环丁烷、环戊烷、环戊烯、环己烷、环己烯、环庚烷、环庚烯及金刚烷。环烷基可为被取代或未被取代的。当被取代时,取代基优选为各自选自以下的一种或多种:烷基、芳基、杂芳基、杂脂环族、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳基氧基、杂脂环氧基、巯基、巯基烷氧基、巯基芳氧基、巯基杂芳基氧基、巯基杂脂环氧基、氰基、卤基、硝基、羰基、硫代羰基、O- 氨甲酰基、N- 氨甲酰基、O- 硫代氨甲酰基、N- 硫代氨甲酰基、C- 酰胺基、C- 硫代酰胺基、N- 酰胺基、C- 羧基、O- 羧基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、三卤基甲烷磺酰胺基、三卤基甲烷磺酰基、甲硅烷基、脒基、胍基、脲基、膦酸基、氨基及 $-NR^xR^y$, 其中 R^x 和 R^y 如上文定义。

[0068] “烯基”指如本文中定义的烷基,具有至少两个碳原子及至少一个碳-碳双键。

[0069] “炔基”指如本文中定义的烷基,具有至少两个碳原子及至少一个碳-碳叁键。

[0070] “羟基”指 $-OH$ 基团。

[0071] “烷氧基”指 $-O-$ 烷基与 $-O-$ 环烷基两者,如本文定义。

[0072] “芳氧基”指 $-O-$ 芳基与 $-O-$ 杂芳基两者,如本文定义。

[0073] “杂芳基氧基”指杂芳基 $-O-$ 基团,其中杂芳基如本文定义。

[0074] “杂脂环氧基”指杂脂环族 $-O-$ 基团,其中杂脂环族如本文定义。

[0075] “巯基”指 $-SH$ 基团。

[0076] “巯基烷氧基”指 $-S-$ 烷基与 $-S-$ 环烷基两者,如本文定义。

[0077] “巯基芳氧基”指 $-S-$ 芳基与 $-S-$ 杂芳基两者,如本文定义。

[0078] “巯基杂芳氧基”指杂芳基 $-S-$ 基团,其中杂芳基如本文定义。

[0079] “巯基杂脂环氧基”指杂脂环族 $-S-$ 基团,其中杂脂环族如本文定义。

[0080] “羰基”指 $-C(=O)-R$ 基团,其中 R 选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基(经过环碳结合)及杂脂环族(经过环碳结合),各如本文定义。

[0081] “醛”基指羰基,其中 R' 为氢。

[0082] “硫代羰基”指 $-C(=S)-R$ 基团,其中 R 如本文定义。

[0083] “酮基”指 $-CC(=O)C-$ 基团,其中在 $C=O$ 的任一侧或两个侧上的碳可为烷基、环烷基、芳基,或杂芳基或杂脂非环基团的碳。

[0084] “三卤基甲烷羰基”指 $Z_3CC(=O)-$ 基团,其中该 Z 为卤素。

[0085] “C- 羧基”指 $-C(=O)O-R'$ 基团,其中 R 如本文定义。

[0086] “O- 羧基”指 $R'-C(=O)O-$ 基团,其中 R 如本文定义。

[0087] “羧酸”基团指 C- 羧基,其中 R 为氢。

[0088] “三卤甲基”指 $-CZ_3$ 基团,其中 Z 为如本文定义的卤素基团。

- [0089] “三卤基甲烷磺酰基”指 $Z_3CS(=O)_2-$ 基团, 其中 Z 如上文定义。
- [0090] “三卤基甲烷磺酰胺基”指 $Z_3CS(=O)_2NR^x-$ 基团, 其中 Z 如本文定义, R^x 为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。
- [0091] “亚磺酰基”指 $-S(=O)-R''$ 基团, 其中 R'' 为 (C_{1-6}) 烷基。
- [0092] “磺酰基”指 $-S(=O)_2R'''$ 基团, 其中 R''' 为 (C_{1-6}) 烷基。
- [0093] “S-磺酰胺基”指 $-S(=O)_2NR^xR^y$, 其中 R^x 和 R^y 独立为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。
- [0094] “N-磺酰胺基”指 $R'''-S(=O)_2NR^x-$ 基团, 其中 R^x 为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。
- [0095] “O-氨甲酰基”指 $-OC(=O)NR^xR^y$ 基团, 其中 R^x 和 R^y 独立为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。
- [0096] “N-氨甲酰基”指 $R^xOC(=O)NR^y$ 基团, 其中 R^x 和 R^y 独立为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。
- [0097] “O-硫代氨甲酰基”指 $-OC(=S)NR^xR^y$ 基团, 其中 R^x 和 R^y 独立为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。
- [0098] “N-硫代氨甲酰基”指 $R^xOC(=S)NR^y-$ 基团, 其中 R^x 和 R^y 独立为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。
- [0099] “氨基”指 $-NH_2$ 基团。
- [0100] “C-酰胺基”指 $-C(=O)NR^xR^y$ 基团, 其中 R^x 和 R^y 独立为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。
- [0101] “C-硫代酰胺基”指 $-C(=S)NR^xR^y$ 基团, 其中 R^x 和 R^y 独立为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。
- [0102] “N-酰胺基”指 $R^xC(=O)NR^y-$ 基团, 其中 R^x 和 R^y 独立为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。
- [0103] “脲基”指 $-NR^xC(=O)NR^yR^{y2}$ 基团, 其中 R^x 、 R^{y1} 和 R^{y2} 独立为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。
- [0104] “胍基”指 $-R^xNC(=N)NR^yR^{y2}$, 其中 R^x 、 R^{y1} 和 R^{y2} 独立为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。
- [0105] “脒基”指 $R^xR^yNC(=N)-$ 基团, 其中 R^x 和 R^y 独立为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。
- [0106] “氰基”指 $-CN$ 基团。
- [0107] “甲硅烷基”指 $-Si(R''')_3$, 其中 R''' 是 (C_{1-6}) 烷基或苯基。
- [0108] “膦酸基”指 $P(=O)(OR^x)_2$, 其中 R^x 为 (C_{1-6}) 烷基。
- [0109] “胼基”指 $-NR^xNR^yR^{y2}$ 基团, 其中 R^x 、 R^y 和 R^{y2} 独立为 H 或 (C_{1-6}) 烷基。
- [0110] “4、5 或 6 员环的环 N-内酰胺”基团是指



[0112] 任两个相邻 R 基团可合并而形成另外的芳基、环烷基、杂芳基或杂环, 经稠合至最初带有这些 R 基团的环。

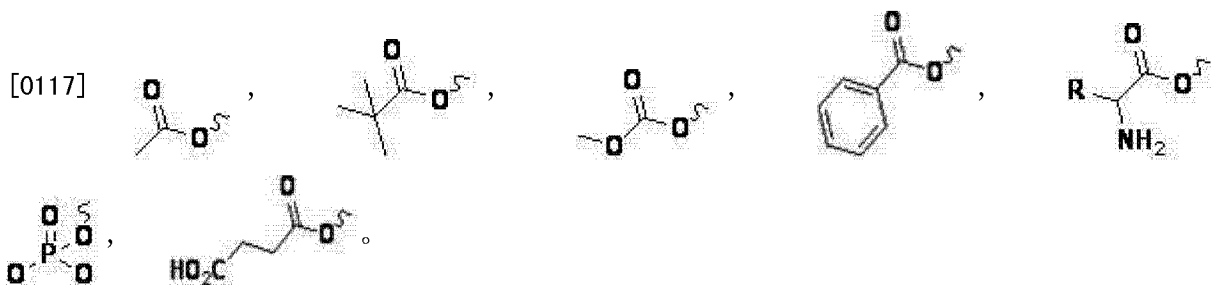
[0113] 本领域中已知, 杂芳基系统中的氮原子可为“参与杂芳基环双键”, 且这指包含五员环杂芳基的两种互变异构结构中的双键形态。这表明, 无论氮是否被取代, 都是本领域中的化学家所公知的。本发明的公开与权利要求以化学键的已知一般原理为基础。应明了的是, 权利要求并未涵盖已知不稳定或不能够存在的结构, 以文献为基础。

[0114] 本文中所公开化合物的药学可接受的盐与前体药物, 在本公开的范围内。本文及权利要求中使用的“药学可接受的盐”一词, 意欲包括无毒性的碱加成盐。适当的盐包括衍生自有机酸与无机酸的盐, 所述酸诸如但不限于盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、甲烷磺酸、乙酸、酒石酸、乳酸、亚磺酸、柠檬酸、马来酸、富马酸、山梨酸、乌头酸、水杨酸、邻苯二甲酸等。本文使用的“药学可接受的盐”一词, 也意欲包括酸性基团诸如羧酸根与抗衡离子的盐, 诸如铵, 碱金属盐, 特别是钠或钾的盐, 碱土金属盐, 特别是钙或镁的盐, 及与适当有机碱诸如低碳烷基胺类 (甲胺、乙胺、环己胺等), 或与被取代的低碳烷基胺类 (例如羟基取代的烷基胺

类,诸如二乙醇胺、三乙醇胺或三(羟甲基)-氨基甲烷),或与碱诸如哌啶或吗啉的盐。

[0115] 如上文所述,本发明化合物还包括“前药”。术语“前药”如本文使用的包括术语“前药酯”和术语“前药醚”。本文使用的术语“前药酯”包括,应用本领域技术人员已知的方法,使式 I 化合物的一个或多个羟基与酰化剂或磷酸化剂取代的烷基、烷氧基或芳基反应而形成的酯或碳酸酯,生成乙酸酯、特戊酸酯、甲基碳酸酯、苯甲酸酯、氨基酸酯、磷酸酯、半酸酯例如丙二酸酯、琥珀酸酯或戊二酸酯等。在某些实施方案中,特别优选氨基酸酯。

[0116] 此类前药酯的实例包括

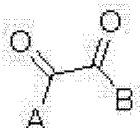


[0118] 术语“前药醚”包括磷酸乙缩醛和 O-葡萄糖苷。此类前药醚的典型实例包括



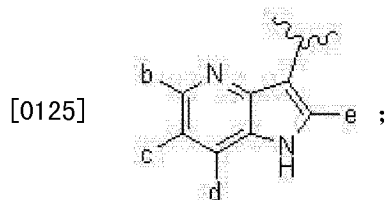
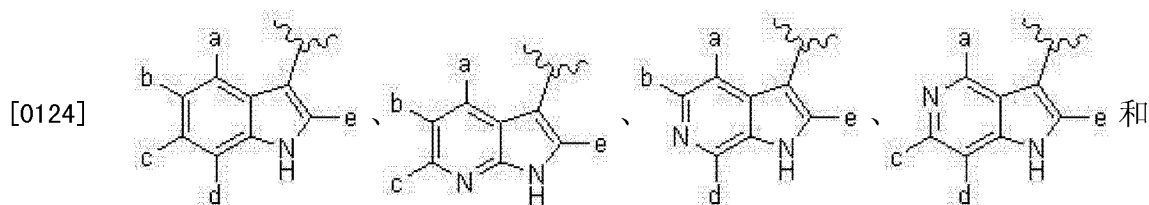
[0120] 如上文所述,本发明涉及式 I 化合物,包括其药学可接受的盐:

[0121]



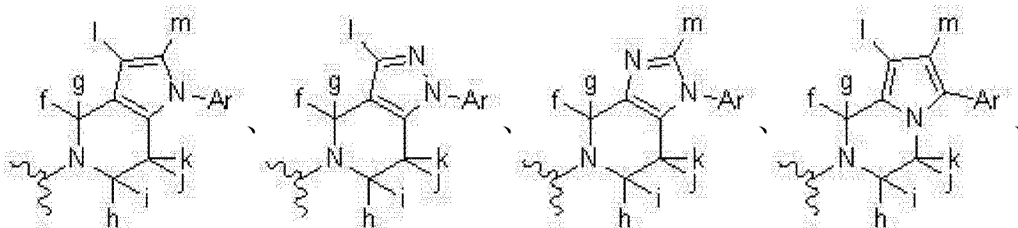
[0122] I

[0123] 其中 A 选自:

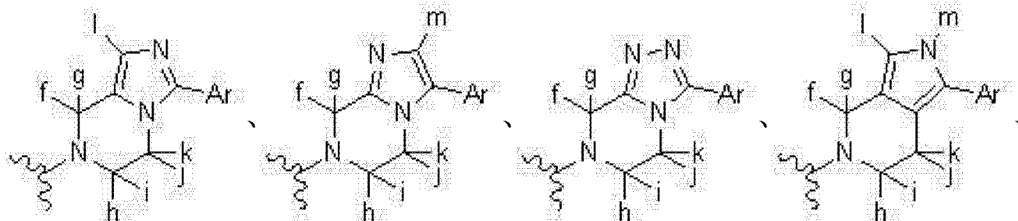


[0126] 其中 B 选自:

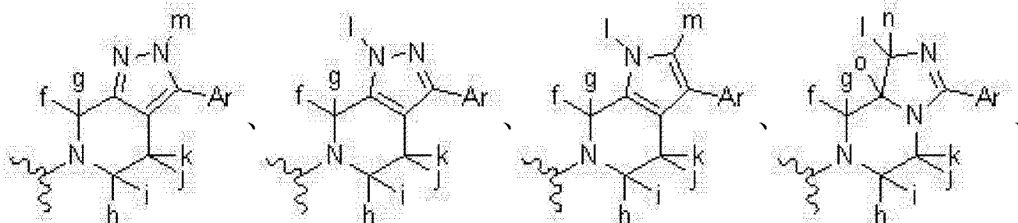
[0127]



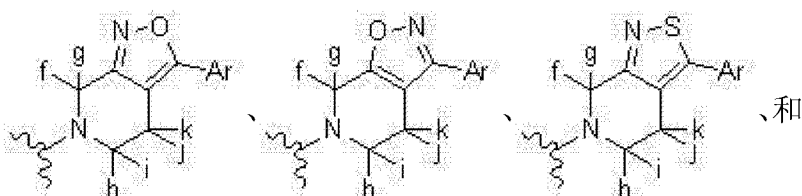
[0128]



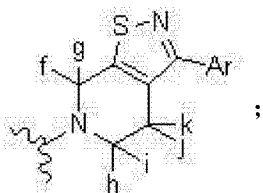
[0129]



[0130]



[0131]



[0132] 而且进一步的其中

[0133] a 选自 H、卤素和甲氧基；

[0134] b 和 c 选自 H 和卤素；

[0135] d 选自 H、卤素、甲氧基和基团 C；

[0136] e 是 H；

[0137] f 和 g 选自 H、(C₁-C₄) 烷基和 (C₃-C₆) 环烷基，并且其中所述烷基或环烷基任选被 1-3 个选自下列的取代基取代：F、OH、OR、NR₁R₂、COOR 和 CONR₁R₂；

[0138] 并且其中 f 和 g 可通过碳、氧、氮或硫原子连接以形成环；

[0139] h 和 i 选自 H、(C₁-C₄) 烷基和 (C₃-C₆) 环烷基，其中所述烷基或环烷基任选被 1-3 个选自下列的取代基取代：F、OH、OR、NR₁R₂、COOR 和 CONR₁R₂；

[0140] 并且其中 h 和 i 可通过碳、氧、氮或硫原子连接以形成环；

[0141] j 和 k 选自 H、F、(C₁-C₄) 烷基和 (C₃-C₆) 环烷基，并且其中所述烷基或环烷基任选被 1-3 个选自下列的取代基取代：F、OH、OR、NR₁R₂、COOR 和 CONR₁R₂；

[0142] 并且其中 j 和 k 可通过碳、氧、氮或硫原子连接以形成环；

[0143] 而且进一步的其中 j + k 是 C=O；

[0144] 1 和 m 选自 (1) H, (2) OH, (3) (C₁-C₄) 烷基, 其任选被 1-3 个选自下列的取代基取代: F、OH、OR、NR₁R₂、COOR、CONR₁R₂, (4) (C₃-C₆) 环烷基, 其任选被 1-3 个选自下列的取代基取代: F、OH、OR、NR₁R₂、COOR、CONR₁R₂, (5) OR, (6) 卤素 (仅连接到碳), (7) NR₁R₂, (8) COOR, (9) CONR₁R₂ 和 (10) 基团 D;

[0145] n 和 o 选自 (1) H, (2) (C₁-C₄) 烷基, 其任选被 1-3 个选自下列的取代基取代: F、OH、OR、NR₁R₂、COOR、CONR₁R₂, (3) (C₃-C₆) 环烷基, 其任选被 1-3 个取代基 (选自 F、OH、OR、NR₁R₂、COOR、CONR₁R₂) 取代, (4) COOR, (5) CONR₁R₂ 和 (6) 基团 D;

[0146] Ar 选自苯基和杂芳基; 其中所述苯基和杂芳基独立地任选被 1-3 个相同或不同的卤素取代或者被 1-3 个相同或不同的选自基团 E 的取代基取代; 杂芳基选自吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、~~噁~~二唑基、噻二唑基、吡唑基、四唑基和三唑基;

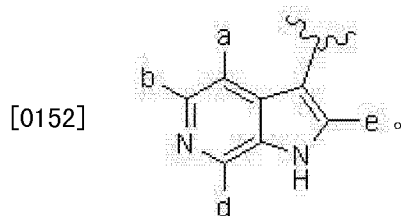
[0147] 基团 C 选自 COOR、CONR₁R₂ 和基团 D;

[0148] 基团 D 选自苯基和杂芳基; 其中所述苯基和杂芳基独立地任选被 1-3 个相同或不同的卤素取代或者被 1-3 个相同或不同的选自基团 E 的取代基取代; 杂芳基选自吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、~~噁~~二唑基、噻二唑基、吡唑基、四唑基和三唑基;

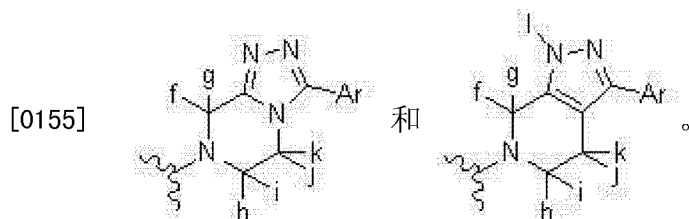
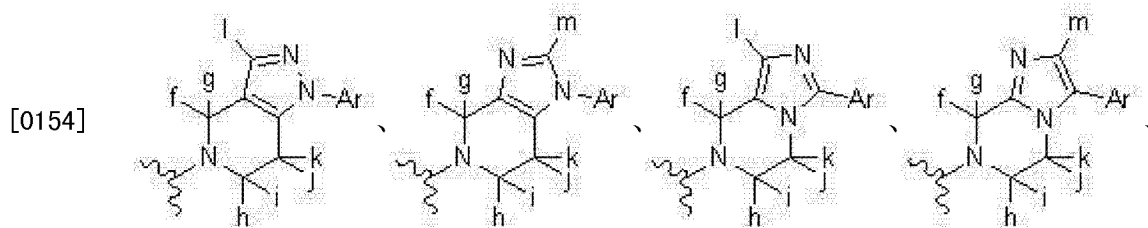
[0149] 基团 E 选自 OH、OR、NR₁R₂、CN、COOR、CONR₁R₂、(C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基, 并且其中所述烷基或环烷基任选被 1-3 个选自下列的取代基取代: F、OH、OR、NR₁R₂、COOR 和 CONR₁R₂;

[0150] R、R₁ 和 R₂ 独立地是 H、(C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₆) 环烷基; 并且其中 R₁ 和 R₂ 可通过碳、氧、氮或硫原子连接以形成环。

[0151] 更优选的式 I 化合物包括那些, 其中 A =



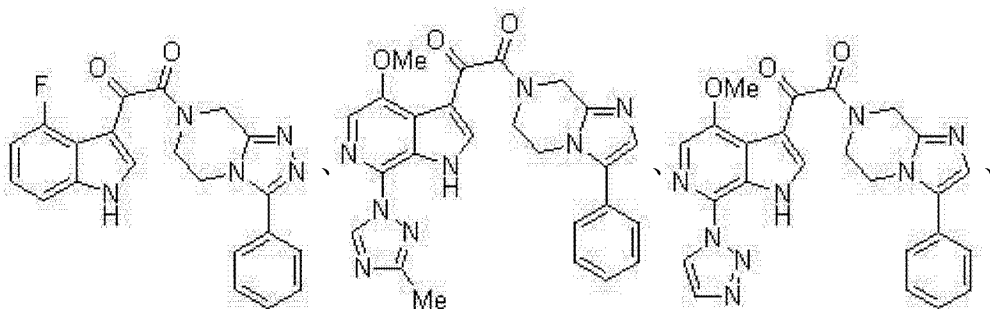
[0153] 还优选的式 I 化合物包括那些, 其中 B =



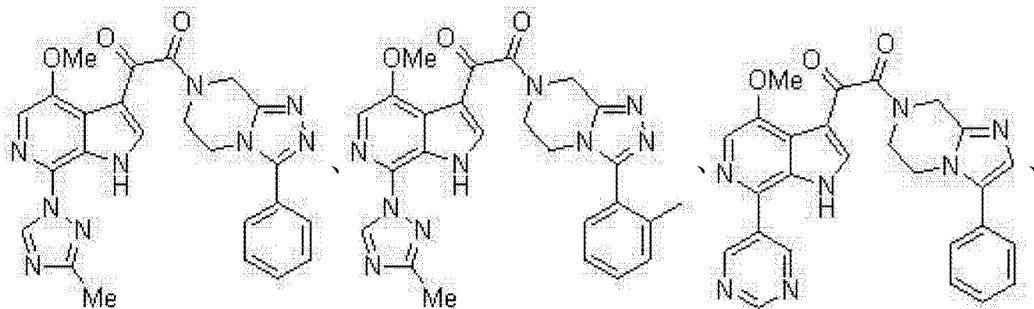
[0156] 在另一实施方案中, 式 I 化合物中的两种优选 A 和 B 形式如上文所述。

[0157] 作为式 I 的一部分的本发明特别优选的化合物包括下列化合物:

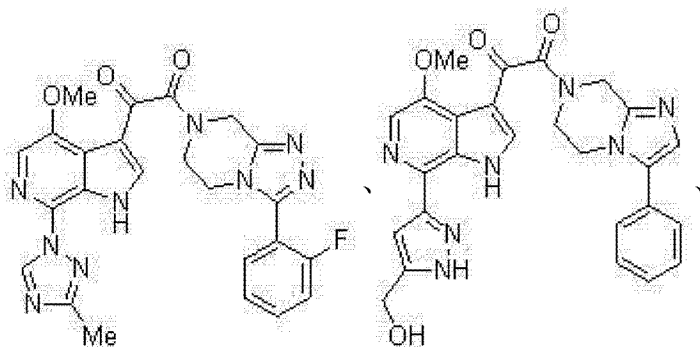
[0158]



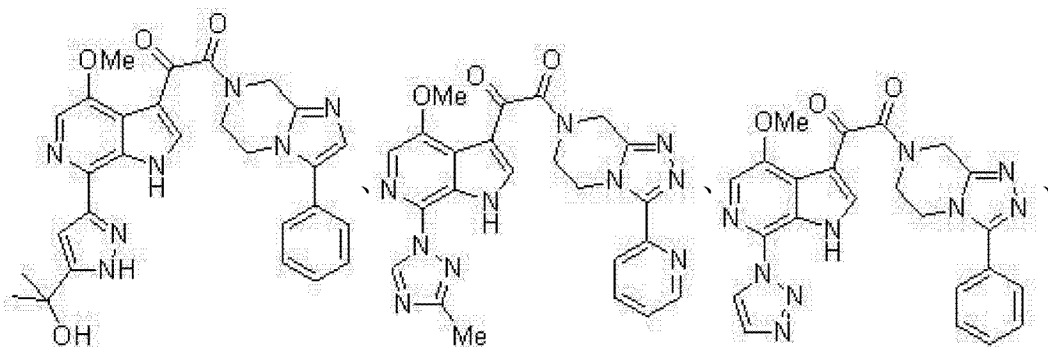
[0159]



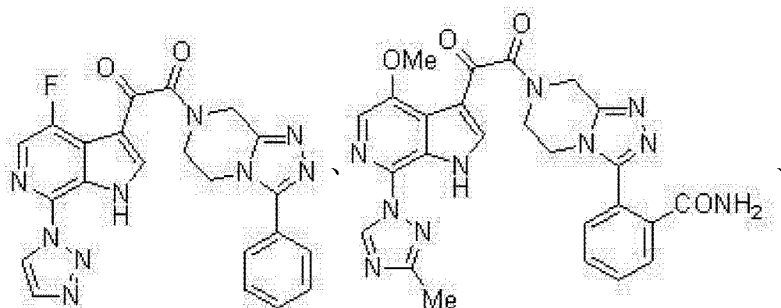
[0160]



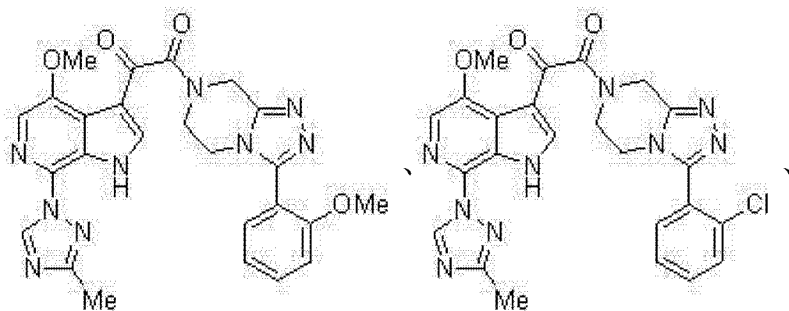
[0161]



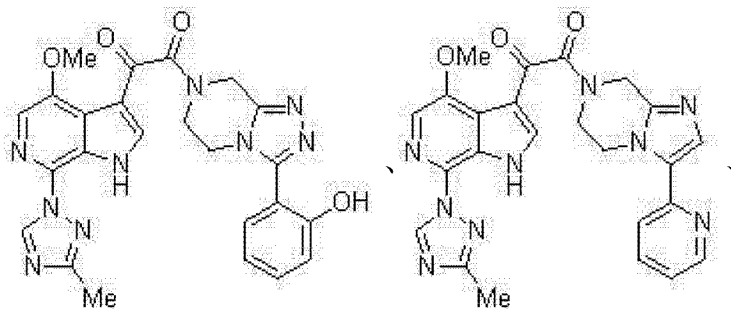
[0162]



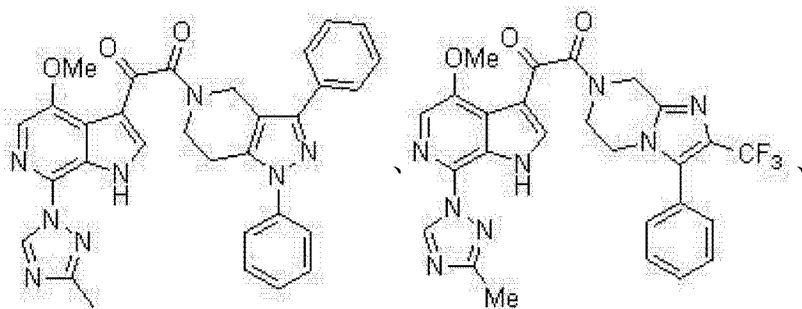
[0163]



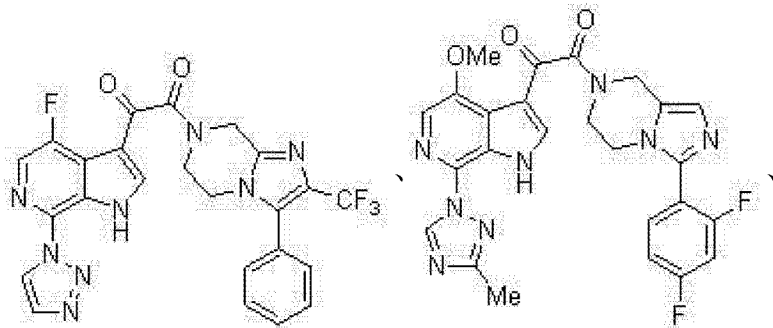
[0164]



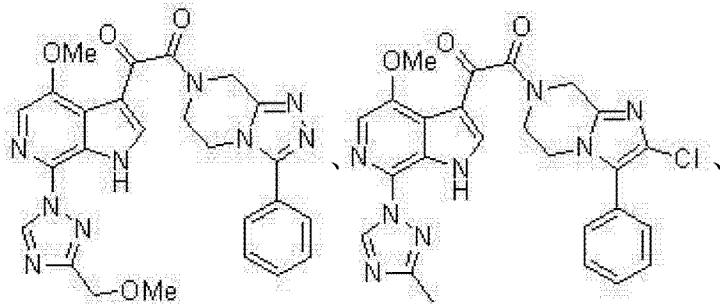
[0165]



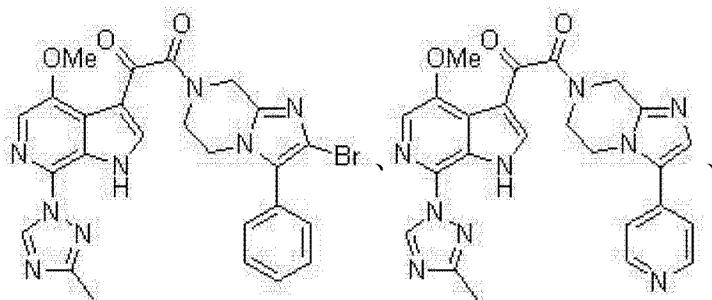
[0166]



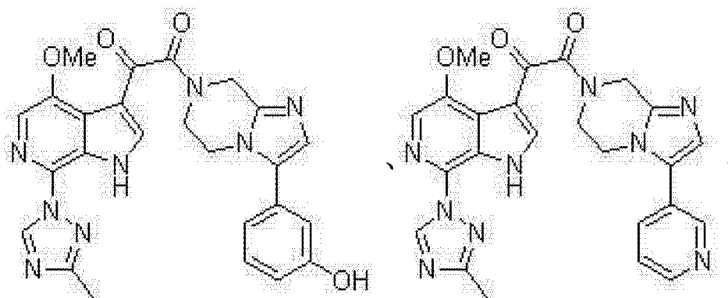
[0167]



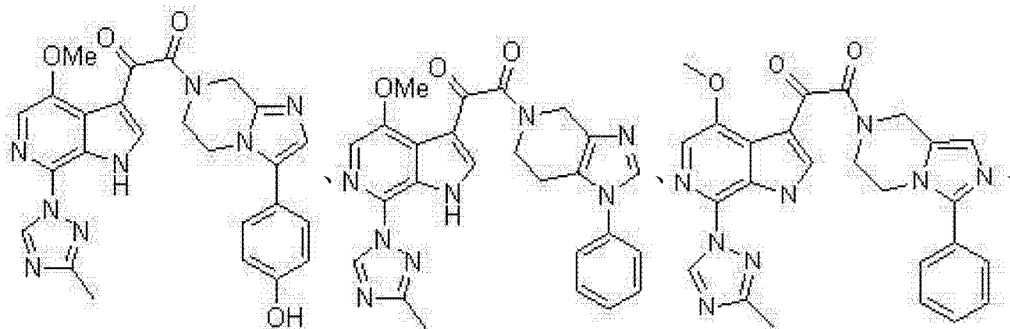
[0168]



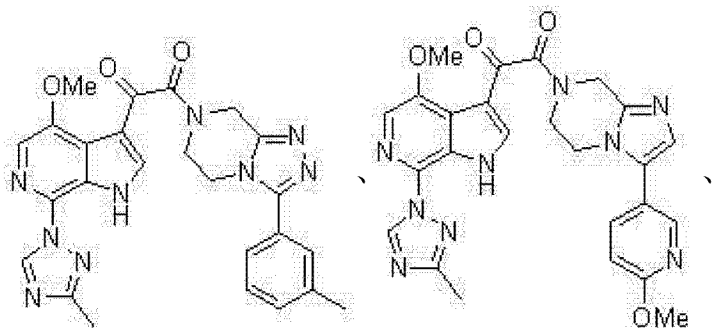
[0169]



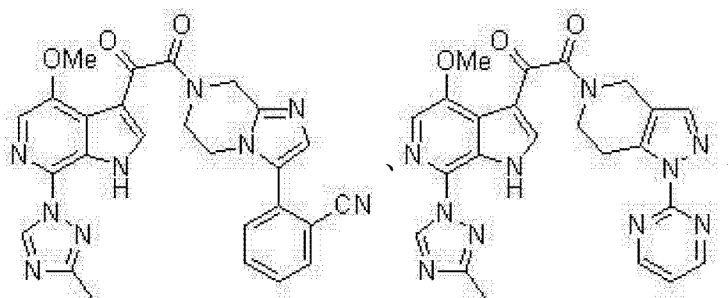
[0170]



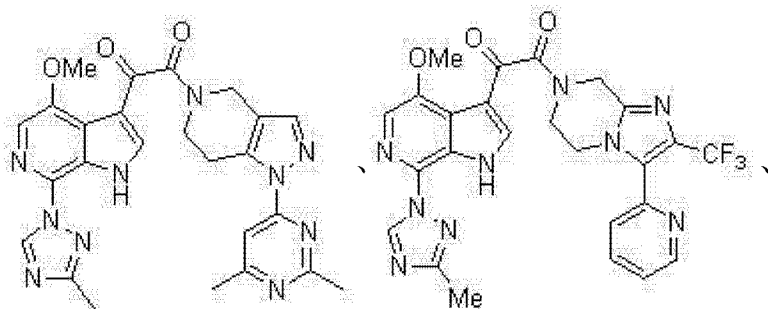
[0171]



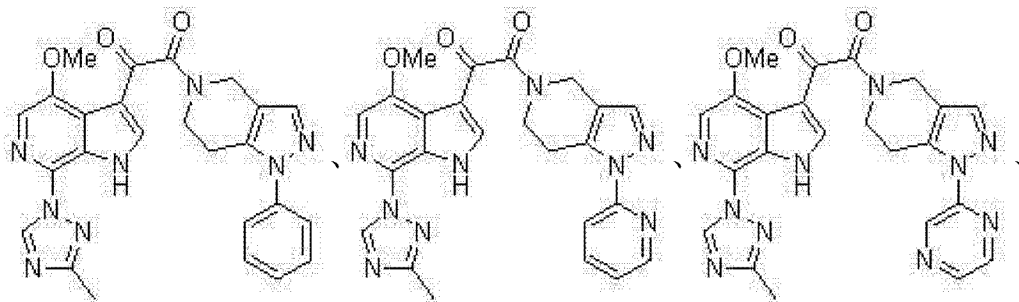
[0172]



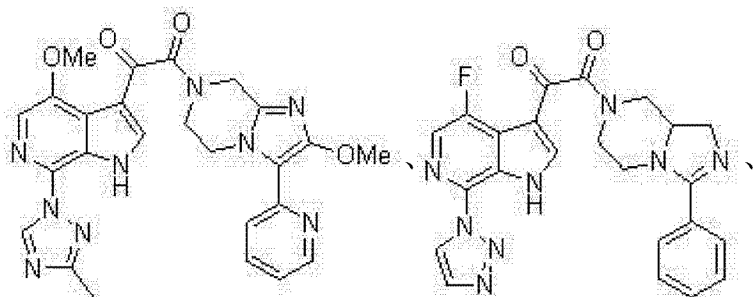
[0173]



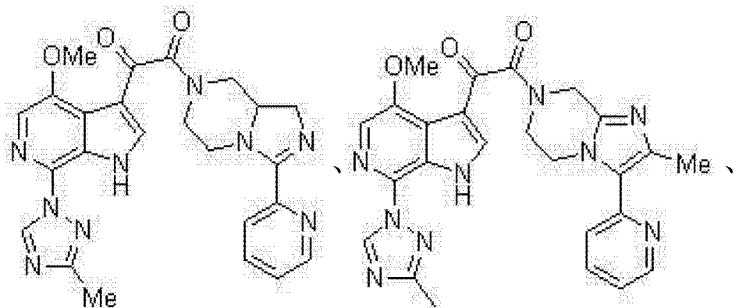
[0174]



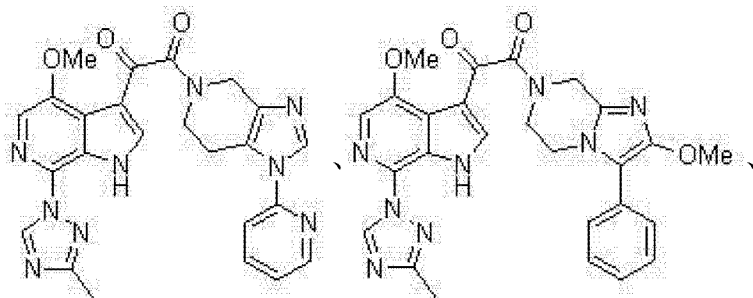
[0175]

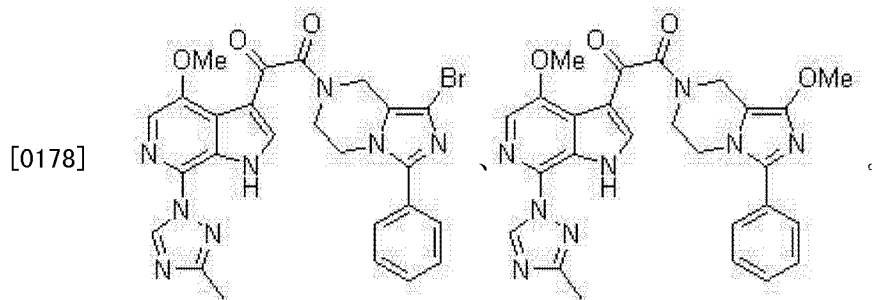


[0176]



[0177]





[0179] 根据上文所述所有的各种实施方案的本发明化合物可以经口服、胃肠外（包括皮下注射、静脉内、肌内、胸骨内注射或输注技术）、通过吸入喷雾、或经直肠，以及通过其它方式施用，施用形式为含有本领域技术人员可得的无毒药理学可接受的载体、赋形剂和稀释剂。还可以包括一种或多种助剂。

[0180] 因此，根据本发明公开，还提供了治疗方法，以及用于治疗病毒感染例如 HIV 感染和 AIDS 的药物组合物。该疗法包括给有此治疗需要的患者施用药物组合物，该药物组合物含有抗病毒有效量的一种或多种式 I 化合物，以及一种或多种药理学可接受的载体、赋形剂或稀释剂。如本文使用的，术语“抗病毒有效量”是指该组合物和方法的各活性成份的总量，其足以显示有意义的患者利益，意即特征为抑制 HIV 感染的急性症状的抑制、改善、或痊愈。当被应用于个别活性成份单独给予时，该术语指单独成份。当被应用于组合时，该术语指会导致治疗效果的活性成份的合并量，无论是合并、连续或同时给药。术语“处理、治疗、治疗操作”用于本文及权利要求书中是指预防、改善或痊愈与 HIV 感染有关的疾病。

[0181] 本发明药物组合物可以呈口服可施用的混悬剂或片剂的形式；以及鼻喷雾剂、无菌可注射制剂的形式，例如，作为无菌可注射的水性或油性混悬液或栓剂。药理学可接受的载体、赋形剂或稀释剂可以用于该药物组合物中，并且是制剂领域使用的那些。

[0182] 当以混悬液口服施用时，这些组合物是根据药物制剂领域通常已知的技术制备的，并且可含有用于赋予体积的微晶纤维素，作为助悬剂的海藻酸或海藻酸钠，作为粘度增加剂的甲基纤维素，以及本领域已知的甜味剂 / 调味剂。作为速释片剂，这些组合物可含有微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁和乳糖和 / 或本领域已知的其它赋形剂、粘合剂、填充剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂。

[0183] 根据已知技术使用适宜的无毒的注射可接受的稀释剂或溶剂例如甘露醇、1, 3- 丁二醇、水、林格氏溶液或等渗氯化钠溶液，或者适宜的分散剂或润湿剂或混悬剂例如无菌、温和、不挥发性油，包括合成的甘油单 - 或二 - 酯，以及脂肪酸包括油酸。

[0184] 本发明公开的化合物可以在分开的剂量中口服施用于人，剂量范围为 1 至 100 mg/kg 体重，通常经历延长的时期，例如数天、数周、数月或数年。在分开的剂量中口服的一种优选剂量范围是 1 至 10 mg/kg 体重。在分开的剂量中口服的另一种优选剂量范围是 1 至 20 mg/kg 体重。然而，可以理解，对于任何特定患者的特定剂量水平和给药频率是可以改变的，并且取决于包括下列的各种因素：所用特定化合物的活性，该化合物的代谢稳定性和作用长度，年龄、体重、一般健康、性别、饮食、施用方式和时间，排泄速率、药物组合、特定病情的严重程度，以及该宿主经受的治疗。

[0185] 本发明也考虑本文所述式 I 化合物与一种或多种可用于治疗 AIDS 药剂的组合使用。例如，本公开的化合物可以，无论是在暴露前和 / 或暴露后的期间，有效地与例如以下

非限制性的表中的有效量的 AIDS 抗病毒剂、免疫调节剂、抗传染剂或疫苗组合施用：

[0186] 抗病毒剂

[0187]

药物名称	制造商	适应症
097	Hoechst/Bayer	HIV 感染, AIDS, ARC (非-核苷逆转录酶(RT)抑制剂)
安泼那韦 141 W94 GW 141	GlaxoWellcome	HIV 感染, AIDS, ARC (蛋白酶抑制剂)
阿巴卡韦 (1592U89) GW 1592	GlaxoWellcome	HIV 感染, AIDS, ARC (RT 抑制剂)
乙酰吗啉	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
阿昔洛韦	Burroughs Wellcome	HIV 感染, AIDS, ARC, 联合 AZT
AD-439	Tanox Biosystems	HIV 感染, AIDS, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	HIV 感染, AIDS, ARC
阿德福韦二匹伏酯 AL-721	Gilead Sciences Ethigen (Los Angeles, CA)	HIV 感染, ARC, PGL, HIV 阳性, AIDS
α 干扰素	GlaxoWellcome	卡波西氏肉瘤, HIV 联合 RETROVIR®
安沙霉素 LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
中和 pH 不稳定 α 变异 干扰素的抗体	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	AIDS, ARC
AR177	Aronex Pharm	HIV 感染, AIDS, ARC
β -fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	AIDS-相关的疾病
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb /Novartis	HIV 感染, AIDS, ARC (蛋白酶抑制剂)
CI-1012	Warner-Lambert	HIV-1 感染
西多福韦	Gilead Science	CMV 视网膜炎, 疱疹, 乳头瘤病毒属
硫酸凝胶多糖	AJI Pharma USA	HIV 感染
细胞巨化病毒免疫球蛋白	MedImmune	CMV 视网膜炎
Cytovene	Syntex	视力变坏
更昔洛韦		CMV 末梢 CMV 视网膜炎
Darunavir (Prezista)	Tibotec- J & J	HIV 感染, AIDS, ARC (蛋白酶抑制剂)
Delaviridine	Pharmacia-Upjohn	HIV 感染, AIDS, ARC (RT 抑制剂)

[0188]

药物名称	制造商	适应症
硫酸葡聚糖	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	AIDS, ARC, HIV 阳性无症状
ddC 双脱氧胞苷	Hoffman-La Roche	HIV 感染, AIDS, ARC
ddI 双脱氧肌苷	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染, AIDS, ARC; 联合 AZT/ddI
DMP-450	AVID (Camden, NJ)	HIV 感染, AIDS, ARC (蛋白酶抑制剂)
依法韦仑 (DMP 266, SUSTIVA®) (-)-6-氯-4-(S)-环丙基乙炔基-4(S)-三氟-甲基-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮, Stocrin	Bristol Myers Squibb	HIV 感染, AIDS, ARC (非核苷 RT 抑制剂)
EL10	Elan Corp. PLC (Gainesville, GA)	HIV 感染
Etravirine	Tibotec/ J & J	HIV 感染, AIDS, ARC (非核苷逆转录酶抑制剂)
泛西洛韦	SmithKline	带状疱疹、单纯疱疹
GS 840	Gilead	HIV 感染, AIDS, ARC (逆转录酶抑制剂)
HBV097	Hoechst Marion Roussel	HIV 感染, AIDS, ARC (非核苷逆转录酶抑制剂)
金丝桃萜酮(Hypericin)	VIMRx Pharm	HIV 感染, AIDS, ARC
重组人干扰素 β	Triton Biosciences (Alameda, CA)	AIDS, 卡波西氏肉瘤, ARC
干扰素 α -n3	Interferon Sciences	ARC, AIDS
茚地那韦	Merck	HIV 感染, AIDS, ARC, 无症状 HIV 阳性, 还联合 AZT/ddI/ddC
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV 视网膜炎
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	HIV-相关的疾病
拉米夫定, 3TC	GlaxoWellcome	HIV 感染, AIDS, ARC (逆转录酶抑制剂); 还联合 AZT
洛布卡韦	Bristol-Myers Squibb	CMV 感染
那非那韦	Agouron Pharmaceuticals	HIV 感染, AIDS, ARC (蛋白酶抑制剂)
奈韦拉平	Boehringer Ingelheim	HIV 感染, AIDS, ARC (RT 抑制剂)
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV 抑制剂

[0189]

药物名称	制造商	适应症
肽 T 辛肽序列	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS
磷酸三钠甲酸盐	Astra Pharm. Products, Inc.	CMV 视网膜炎, HIV 感染, 其它 CMV 感染
PNU-140690	Pharmacia Upjohn	HIV 感染, AIDS, ARC (蛋白酶抑 制剂)
普罗布考	Vyrex	HIV 感染, AIDS
RBC-CD4	Sheffield Med. Tech (Houston, TX)	HIV 感染, AIDS, ARC
利托那韦	Abbott	HIV 感染, AIDS, ARC (蛋白酶抑 制剂)
沙奎那韦	Hoffmann-LaRoche	HIV 感染, AIDS, ARC (蛋白酶抑 制剂)
司他夫定: d4T 二脱 氢脱氧-胸苷	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染, AIDS, ARC
替拉那韦	Boehringer Ingelheim	HIV 感染, AIDS, ARC (蛋白酶抑 制剂)
缬昔洛韦	GlaxoWellcome	生殖器 HSV 和 CMV 感染
VIRAZOLE® (利巴韦 林)	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	无症状 HIV 阳性, LAS, ARC
VX-478	Vertex	HIV 感染, AIDS, ARC
扎西他宾	Hoffmann-LaRoche	HIV 感染, AIDS, ARC, 用 AZT
齐多夫定: AZT	GlaxoWellcome	HIV 感染, AIDS, ARC, 卡波西氏 肉瘤, 联合其它治疗
替诺福韦二索罗富马 酸盐 (VIREAD®)	Gilead	HIV 感染, AIDS, (逆转录酶抑制 剂)
EMTRIVA® (恩曲他 滨) (FTC)	Gilead	HIV 感染, AIDS, (逆转录酶抑制 剂)
COMBIVIR®	GSK	HIV 感染, AIDS, (逆转录酶抑制 剂)
阿巴卡韦 琥珀酸盐 (或 ZIAGEN®)	GSK	HIV 感染, AIDS, (逆转录酶抑制 剂)
REYATAZ® (或阿扎 那韦)	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染, AIDS, 蛋白酶抑制剂
FUZEON® (恩夫韦地 或 T-20)	Roche/Trimeris	HIV 感染 AIDS, 病毒融合抑制剂
LEXIVA® (或福沙那 韦钙)	GSK/Vertex	HIV 感染, AIDS, 病毒蛋白酶抑制 剂
Selzentry (马拉维若) (UK 427857)	Pfizer	HIV 感染, AIDS, (CCR5 拮抗剂, 开发中)
TRIZIVIR®	GSK	HIV 感染, AIDS, (三药联用)

[0190]

药物名称	制造商	适应症
Bevirimat	Panacos	HIV 感染, AIDS, (成熟抑制剂, 开发中)
Sch-417690 (vicriviroc)	Schering-Plough	HIV 感染, AIDS, (CCR5 拮抗剂, 开发中)
TAK-652	Takeda	HIV 感染, AIDS, (CCR5 拮抗剂, 开发中)
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	HIV 感染, AIDS, (CCR5 拮抗剂, 开发中)
整合酶抑制剂 MK-0518 雷特格韦	Merck	HIV 感染, AIDS
TRUVADA®	Gilead	联合替诺福韦二索罗富马酸盐 (VIREAD®) 和 EMTRIVA® (恩曲他滨)
整合酶抑制剂 GS917/JTK-303 埃替拉韦	Gilead / Japan Tobacco	HIV 感染, AIDS, 病毒整合酶抑制剂, 开发中
三药联用 Atripla	Gilead / Bristol-Myers Squibb	联合替诺福韦二索罗富马酸盐 (VIREAD®), EMTRIVA® (恩曲他滨), 和 SUSTIVA® (依法韦仑)

[0191] 免疫调节剂

[0192]

药物名称	制造商	适应症
AS-101	Wyeth-Ayerst	AIDS
溴匹立明	Pharmacia Upjohn	高级 AIDS
乙酰吗喃	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	AIDS, ARC
CL246,738	Wyeth Lederle Labs	AIDS, 卡波西氏肉瘤
FP-21399	Fuki ImmunoPharm	阻断 HIV 与 CD4+细胞融合
Γ-干扰素	Genentech	ARC, 联合 TNF (肿瘤坏死因子)
粒细胞巨噬细胞集落刺激因子	Genetics Institute Sandoz	AIDS
粒细胞巨噬细胞集落刺激因子	Hoechst-Roussel Immunex	AIDS
粒细胞巨噬细胞集落刺激因子	Schering-Plough	AIDS, 联合 AZT
HIV 核心颗粒免疫促进剂	Rorer	血清阳性 HIV
IL-2 白介素-2	Cetus	AIDS, 联合 AZT
IL-2 白介素-2	Hoffman-LaRoche Immunex	AIDS, ARC, HIV, 联合 AZT
IL-2 白介素-2 (aldeslukin)	Chiron	AIDS, 增加 CD4 细胞数
免疫球蛋白静脉 (人)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	婴幼儿 AIDS, 联合 AZT
IMREG-1	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, 卡波西氏肉瘤, ARC, PGL
IMREG-2	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, 卡波西氏肉瘤, ARC, PGL
依木硫 二乙基二硫基氨基甲酸酯	Merieux Institute	AIDS, ARC
α-2 干扰素	Schering-Plough	卡波西氏肉瘤用 AZT, AIDS
甲硫脑啡肽	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	AIDS, ARC
MTP-PE 胞壁酰三肽	Ciba-Geigy Corp.	卡波西氏肉瘤
粒细胞集落刺激因子	Amgen	AIDS, 联合 AZT
Remune	Immune Response Corp.	免疫治疗
rCD4 重组可溶性人 CD4	Genentech	AIDS, ARC
rCD4-IgG 杂合体		AIDS, ARC
重组可溶性人 CD4	Biogen	AIDS, ARC

[0193]

药物名称	制造商	适应症
干扰素 $\alpha 2a$	Hoffman-La Roche	卡波西氏肉瘤, AIDS, ARC, 联合 AZT
SK&F106528 可溶性 T4	SmithKline	HIV 感染
胸腺嘧啶	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	HIV 感染
肿瘤坏死因子: TNF	Genentech	ARC, 联合 γ -干扰素

[0194] 抗感染药

[0195]

药物名称	制造商	适应症
克林霉素和克林霉素	Pharmacia Upjohn	PCP
氟康唑	Pfizer	隐球菌性脑膜炎, 念珠菌病
锭剂 制霉素锭剂	Squibb Corp.	预防口念珠菌病
Ormidyl 依氟鸟氨酸	Merrell Dow	PCP
喷他咪羟乙基磺酸盐(IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	PCP 治疗
甲氧苄氨嘧啶		抗菌剂
甲氧苄氨嘧啶/磺胺		抗菌剂
吡曲克辛	Burroughs Wellcome	PCP 治疗
吸入用喷他咪羟乙基磺酸盐	Fisons Corporation	PCP 预防
乙酰螺旋霉素	Rhone-Poulenc	隐孢子原虫性腹泻 (Cryptosporidial diarrhea)
伊曲康唑-R51211	Janssen Pharm.	组织胞浆菌病; 隐球菌性脑膜炎
曲美沙特	Warner-Lambert	PCP
柔红霉素	NeXstar, Sequus	卡波西氏肉瘤
重组人促红细胞生成素	Ortho Pharm. Corp.	与 AZT 治疗有关的严重贫血
重组人生长激素	Serono	AIDS-相关的消瘦, 恶病质
醋酸甲地孕酮	Bristol-Myers Squibb	治疗与 AIDS 有关的食欲缺乏
睾酮	ALZA®, SmithKline	AIDS-相关的消瘦
总肠营养剂	Norwich Eaton Pharmaceuticals	与 AIDS 有关的腹泻和吸收不良

[0196] 此外, 本公开的化合物可与其它 HIV 进入抑制剂联合使用。此类 HIV 进入抑制剂的实例讨论于 *Drugs of the Future*, 24(12):1355-1362 (1999); *CeII*, 9:243-246 (Oct. 29, 1999); 和 *Drug Discovery Today*, 5(5):183-194 (May 2000) 以及 Meanwell, N. A. et al., “Inhibitors of the entry of HIV into host cells”, *Curr. Op. Drug Disc. Dev*, 6(4):451-461 (2003) 中。明确而言, 该化合物可与目标涉及无论是 CCR5 或 CXCR4 共受体的其它连接抑制剂、融合抑制剂及化学因子受体拮抗剂联合使用。

[0197] 应明了的是, 本公开的化合物与 AIDS 抗病毒剂、免疫调节剂、抗感染剂、HIV 进入抑制剂或疫苗组合的范围, 并不限于上文表中的清单, 而是原则上包括与可用于治疗 AIDS

的任何药物组合物的任何组合。

[0198] 优选组合为用本发明的化合物以及 HIV 蛋白酶的抑制剂和 / 或 HIV 反转录酶的非核苷抑制剂的同时或交替治疗。在这组合中的任选的第四种成份为 HIV 反转录酶的核苷抑制剂, 诸如 AZT、3TC、ddC 或 ddI。HIV 蛋白酶的优选抑制剂为 Reyataz® (活性成份阿扎那韦 (Atazanavir))。典型地, 300 至 600 毫克的剂量一天给予一次。其可与低剂量的利托那韦 (Ritonavir) (50 至 500 毫克) 共同给药。HIV 蛋白酶的另一种优选抑制剂 Kaletra®。HIV 蛋白酶的另一种可使用抑制剂为茚地那韦 (indinavir), 其为 N-(2(R)-羟基-1-(S)-茚满基)-2(R)-苯基甲基-4-(S)-羟基-5-(1-(4-(3-吡啶基-甲基)-2(S)-N'-(叔丁基羧酰胺)-哌嗪基))-戊酰胺化物的硫酸盐, 并根据美国专利号 5,413,999 合成。茚地那韦一般于 800 毫克剂量下, 一天给予三次。其它优选蛋白酶抑制剂为那非那韦和利托那韦。HIV 蛋白酶的另一种优选抑制剂为沙奎那韦, 其于 600 或 1200 毫克的剂量下每日给予三次。HIV 反转录酶的优选非核苷抑制剂包括依法韦仑。这些组合对于限制 HIV 感染的扩散与程度, 可具有令人意外的作用。优选组合包括下列: (1) 茚地那韦与依法韦仑, 及任选地选用的 AZT 和 / 或 3TC 和 / 或 ddI 和 / 或 ddC; (2) 茚地那韦及任何 AZT 和 / 或 ddI 和 / 或 ddC 和 / 或 3TC, 特别地, 茚地那韦和 AZT 和 3TC; (3) 司他夫定和 3TC 和 / 或齐多夫定; (4) 齐多夫定和 拉米夫定和 141W94 和 1592U89; (5) 齐多夫定和拉米夫定 (ddC、ddI 及 AZT 的制备也描述于 EP 0 484 071 中)。

[0199] 在这种组合中, 本发明的化合物及其它活性剂可各自或联合给予。此外, 一种药剂的给药可在其它药剂给药之前、同时或之后。

[0200] 一般化学法 (合成方法)

[0201] 本发明包括式 I 化合物, 其药物制剂, 及其在罹患或易感 HIV 感染的患者中的应用。该式 I 化合物包括其药学可接受的盐。构建式 I 化合物的一般操作法以及用于其合成的中间体描述于以下流程中 (缩写之后)。

[0202] 缩写

[0203] 在整个本公开的说明文与实施例中可以使用一种或多种下列缩写, 其大部份为本领域技术人员公知的缩写:

[0204] h = 小时

[0205] rt = 室温

[0206] mol = 摩尔

[0207] mmol = 毫摩尔

[0208] g = 克

[0209] mg = 毫克

[0210] mL = 毫升

[0211] TFA = 三氟乙酸

[0212] DCE = 1, 2- 二氯乙烷

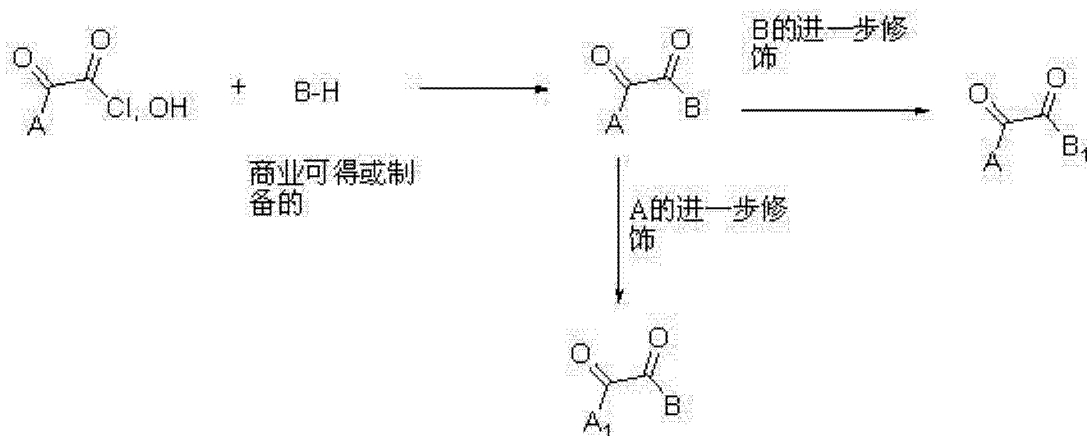
[0213] CH₂Cl₂ = 二氯甲烷

[0214] TPAP = 过钨酸四丙基铵

[0215] THF = 四氢呋喃

[0216] DEPBT = 3-(二乙氧基磷酰氧基)-1, 2, 3- 苯并三嗪-4(3H)- 酮

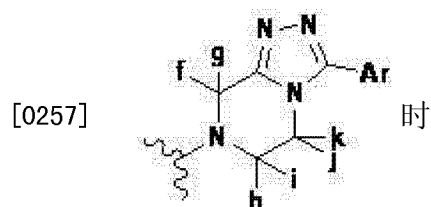
- [0217] DMAP = 4-二甲基氨基吡啶
- [0218] P-EDC = 聚合物支撑的 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺
- [0219] EDC = 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺
- [0220] DMF = *N,N*-二甲基甲酰胺
- [0221] Hunig 氏碱 = *N,N*-二异丙基乙胺
- [0222] MCPBA = 间氯过苯甲酸
- [0223] 氮杂呋啶 = 1*H*-吡咯并-吡啶
- [0224] 4-氮杂呋啶 = 1*H*-吡咯并 [3, 2-*b*] 吡啶
- [0225] 5-氮杂呋啶 = 1*H*-吡咯并 [3, 2-*c*] 吡啶
- [0226] 6-氮杂呋啶 = 1*H*-吡咯并 [2, 3-*c*] 吡啶
- [0227] 7-氮杂呋啶 = 1*H*-吡咯并 [2, 3-*b*] 吡啶
- [0228] PMB = 4-甲氧基苄基
- [0229] DDQ = 2, 3-二氯-5, 6-二氰基-1, 4-苯醌
- [0230] OTf = 三氟甲烷磺酰氧基
- [0231] NMM = 4-甲基吗啉
- [0232] PIP-COPh = 1-苯甲酰基哌啶
- [0233] NaHMDS = 六甲基二硅氮化钠
- [0234] EDAC = 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺
- [0235] TMS = 三甲基硅烷基
- [0236] DCM = 二氯甲烷
- [0237] DCE = 二氯乙烷
- [0238] MeOH = 甲醇
- [0239] THF = 四氢呋喃
- [0240] EtOAc = 乙酸乙酯
- [0241] LDA = 二异丙基酰胺锂
- [0242] TMP-Li = 2, 2, 6, 6-四甲基哌啶基锂
- [0243] DME = 二甲氧基乙烷
- [0244] DIBALH = 氢化二异丁基铝
- [0245] HOBT = 1-羟基苯并三唑
- [0246] CBZ = 苄氧羰基
- [0247] PCC = 氯铬酸吡啶
- [0248] TBTU = O-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸盐
- [0249] DEBPT = 3-(二乙氧基磷酰氧基)-1, 2, 3-苯并三嗪-4(3*H*)-酮
- [0250] BOP = 苯并三唑-1-基-氧基-四-(二甲基氨基)-磷六氟磷酸盐
- [0251] 式 I 化合物的制备, 化学流程
- [0252] 一般反应流程说明如下:
- [0253]



[0254] 为了制备上述取代基“A”，可用美国专利号 6, 476, 034、6, 573, 262、6, 469, 006 和 7, 354, 924 以及 WO 2004/004337 中描述的操作法，其全部内容通过引用并入本文。

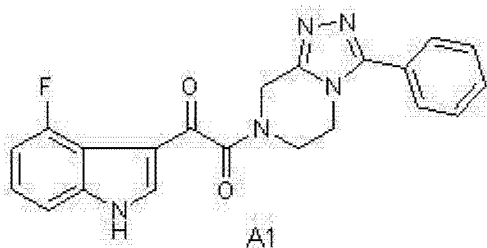
[0255] 其它特别的方法如下：

[0256] 当 B =



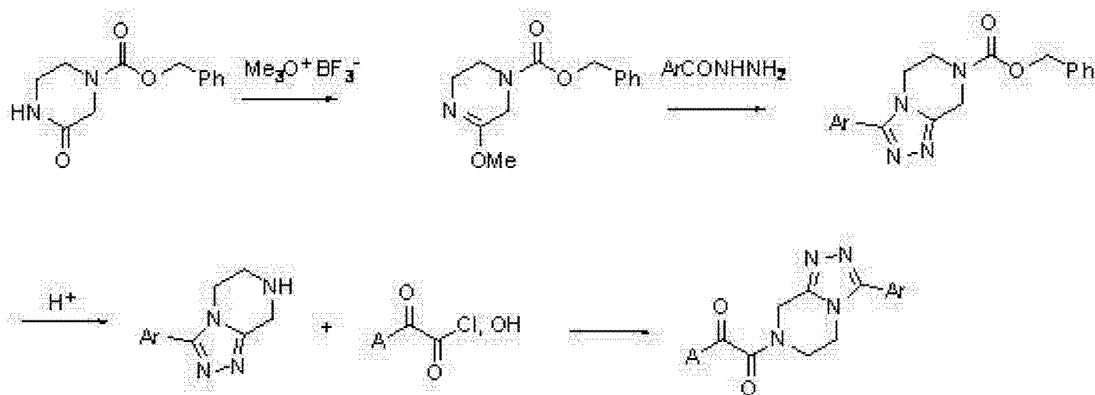
[0258] 为制备以下化合物：

[0259]



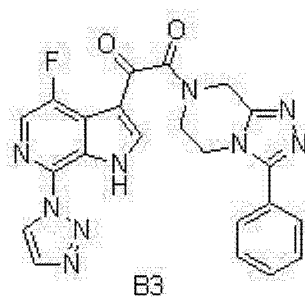
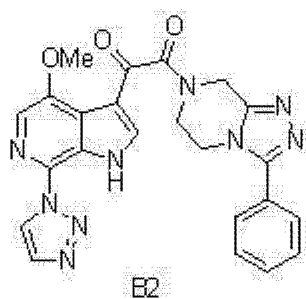
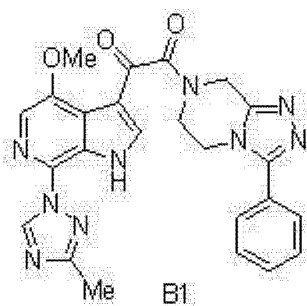
[0260] 可使用以下反应流程：

[0261]

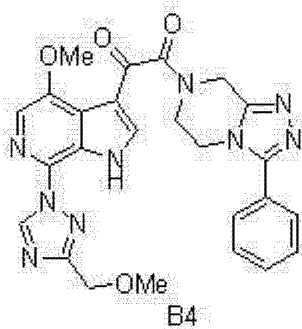


[0262] 在另一实施方案中，为制备以下化合物：

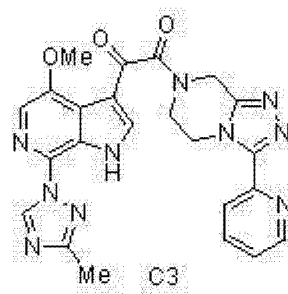
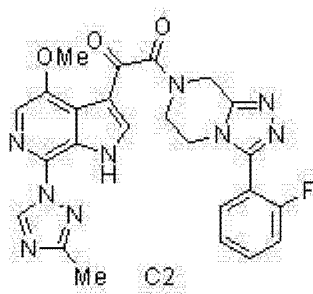
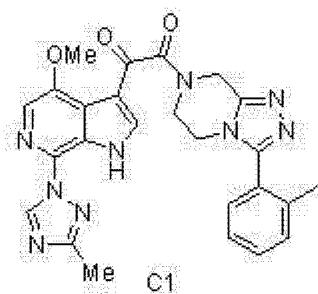
[0263]



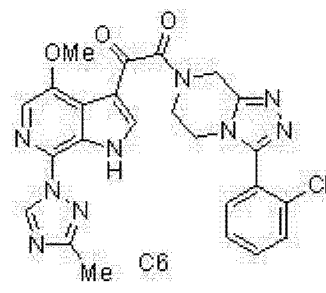
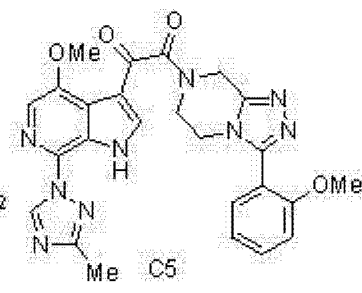
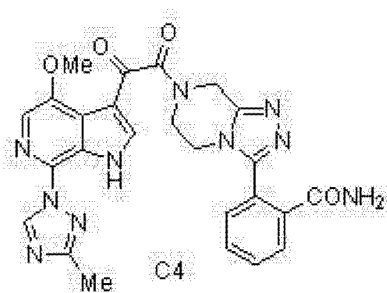
[0264]



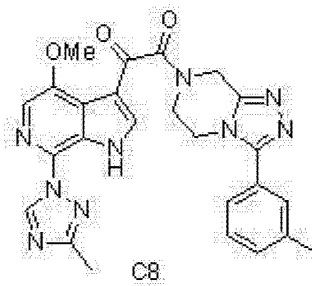
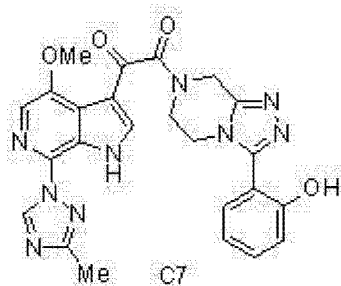
[0265]



[0266]



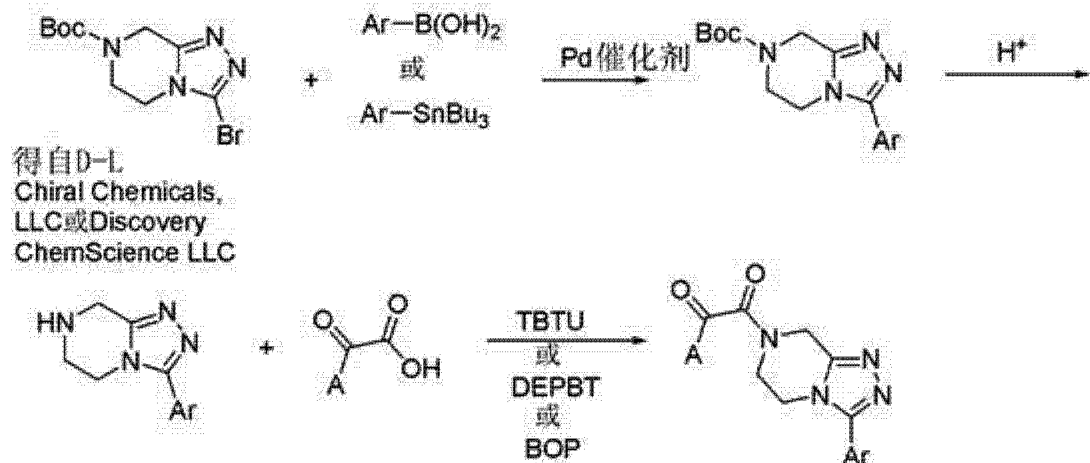
[0267]



[0268] 可使用以下反应流程：

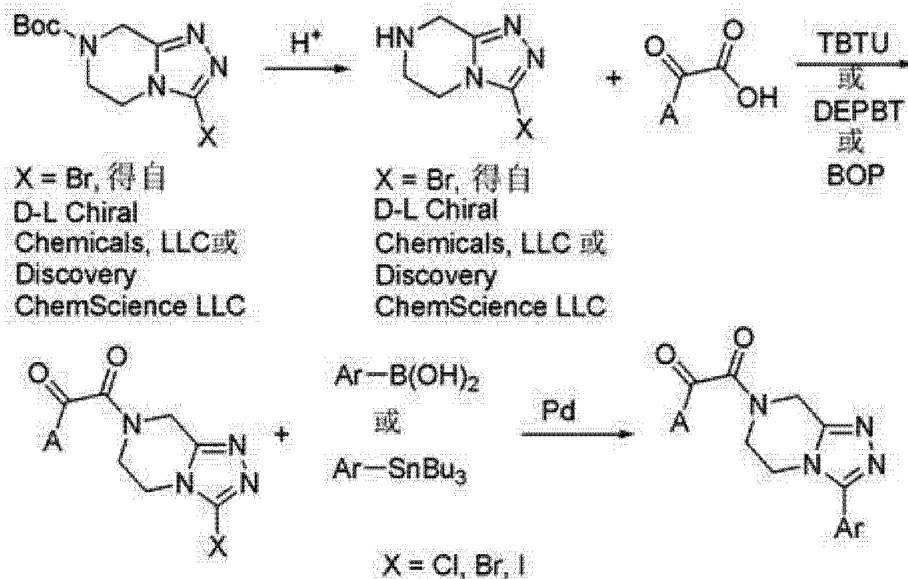
[0269] 路线 1

[0270]



[0271] 路线 2

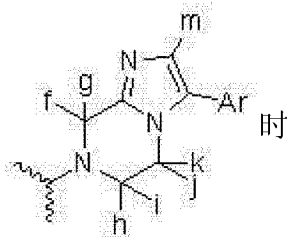
[0272]



[0273] 在另一实施方案中，

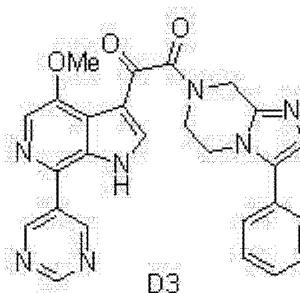
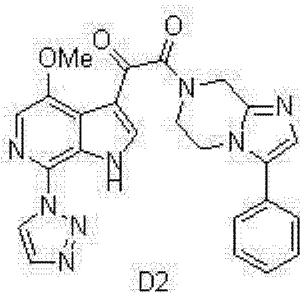
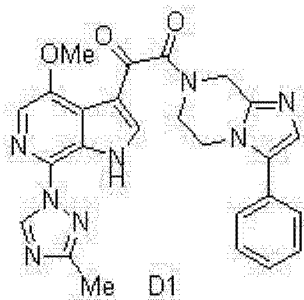
[0274] 当 B =

[0275]



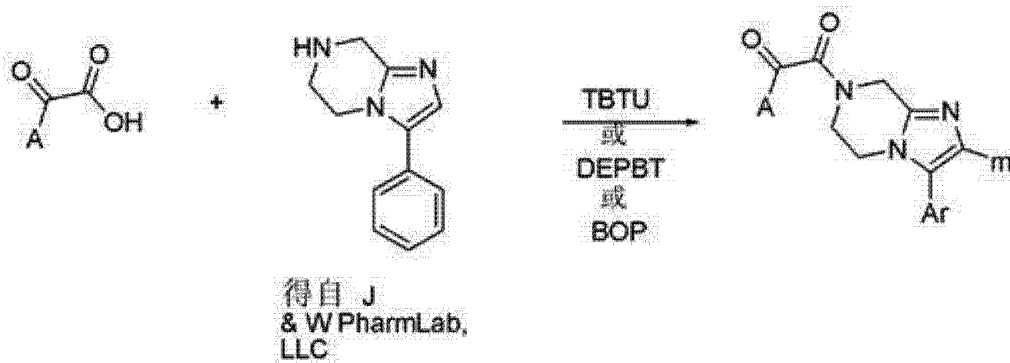
[0276] 对于以下化合物：

[0277]



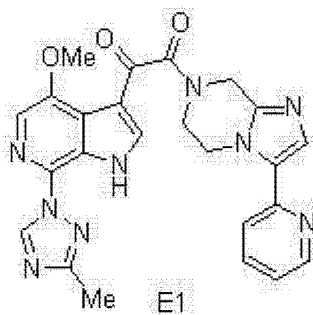
[0278] 可以使用以下反应流程：

[0279]

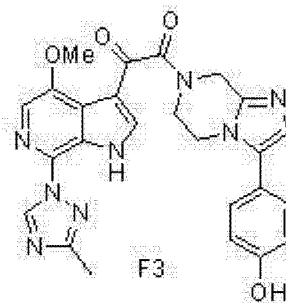
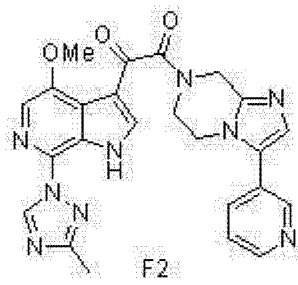
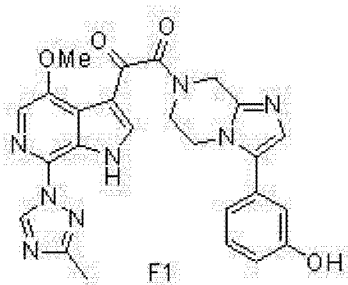


[0280] 在另一实施方案中,为了制备以下化合物

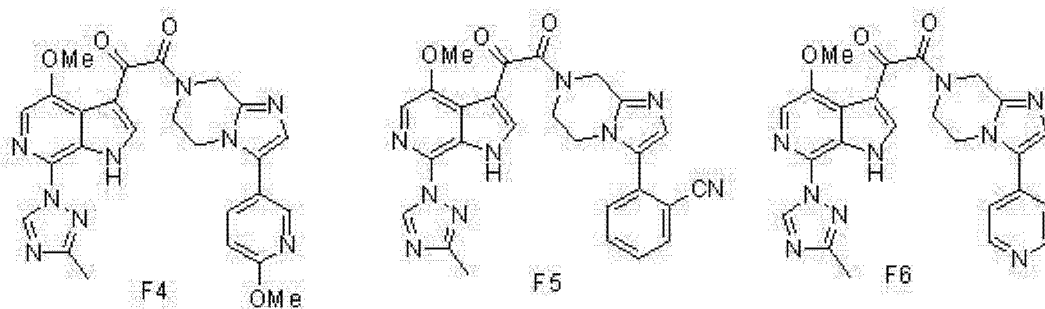
[0281]



[0282]



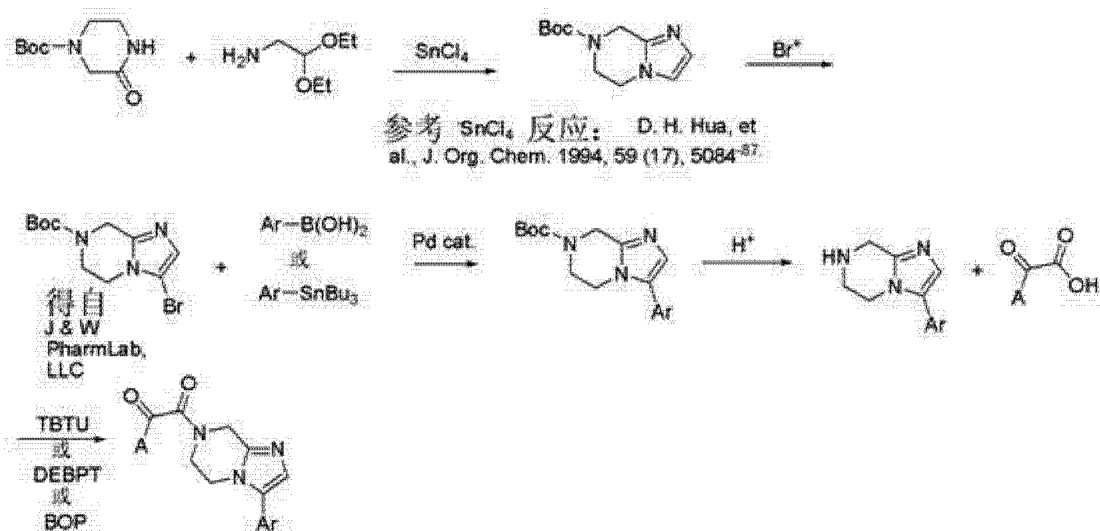
[0283]



[0284] 可以使用以下反应流程：

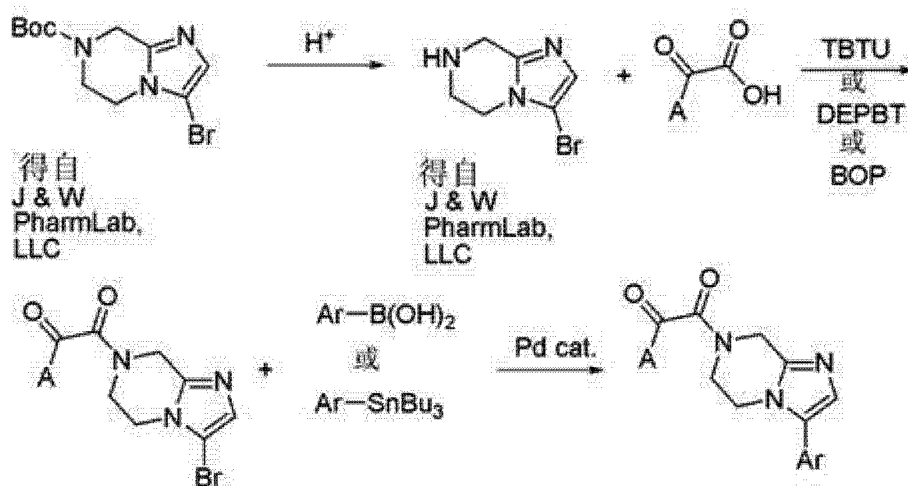
[0285] 路线 1

[0286]



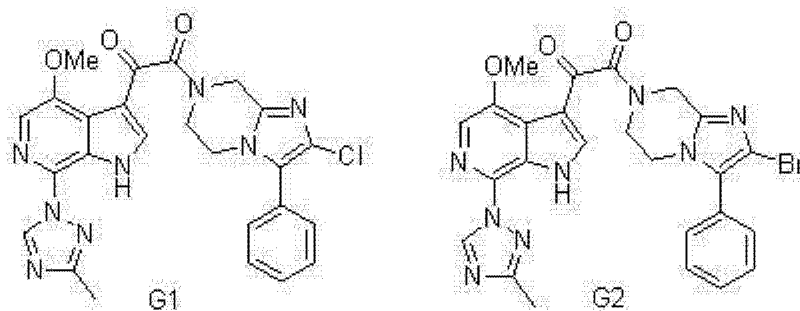
[0287] 路线 2

[0288]



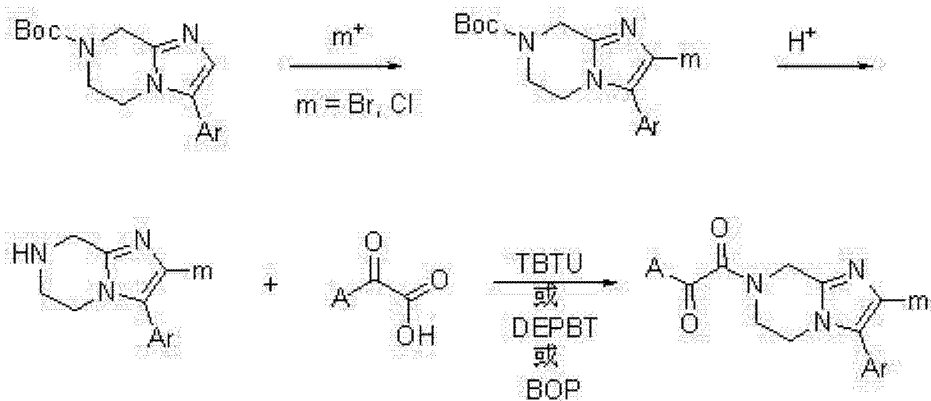
[0289] 在另一实施方案中,为制备以下化合物:得自

[0290]



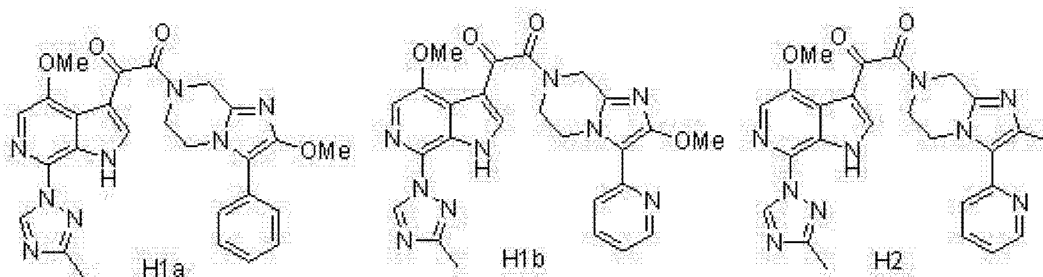
[0291] 可以使用以下反应：

[0292]



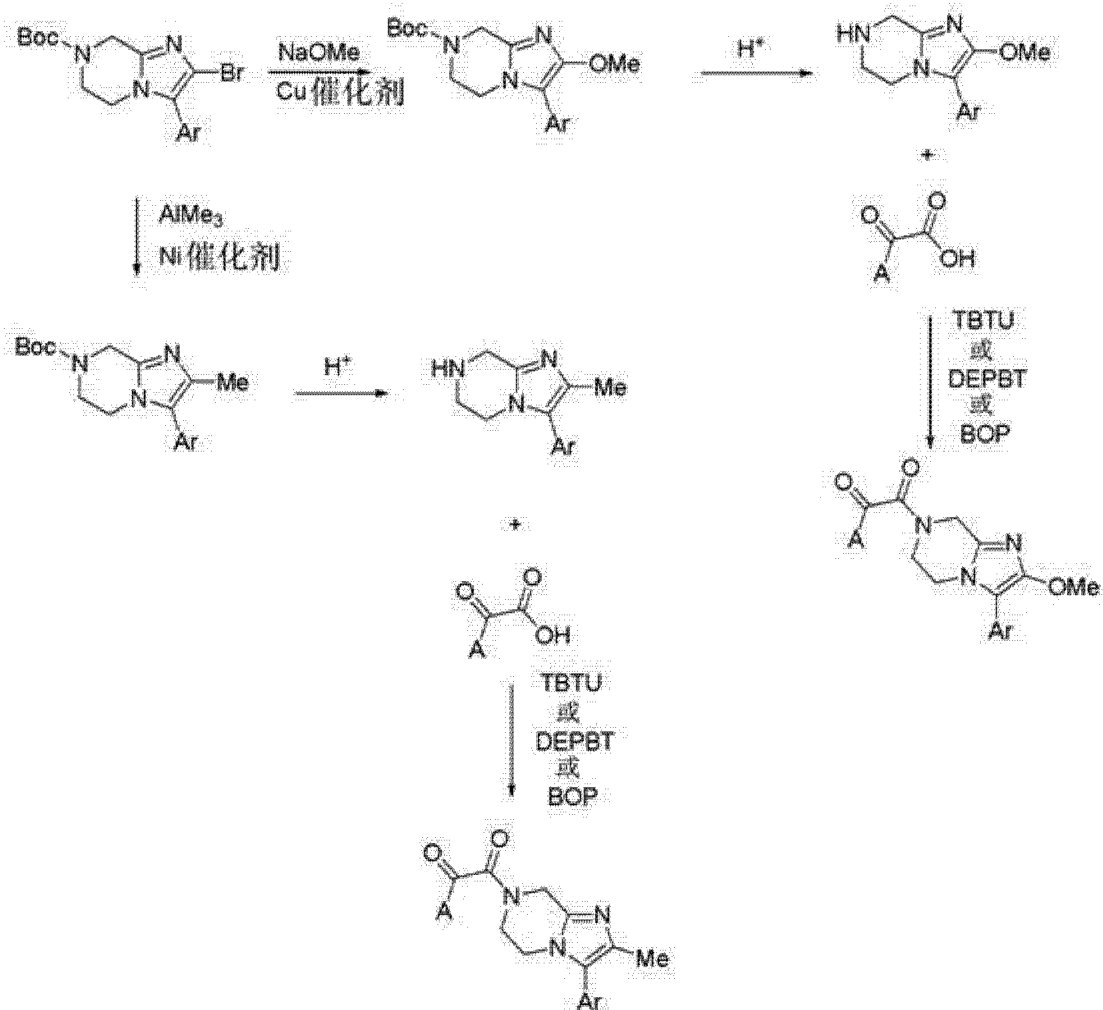
[0293] 在另一实施方案中,为制备以下化合物：

[0294]



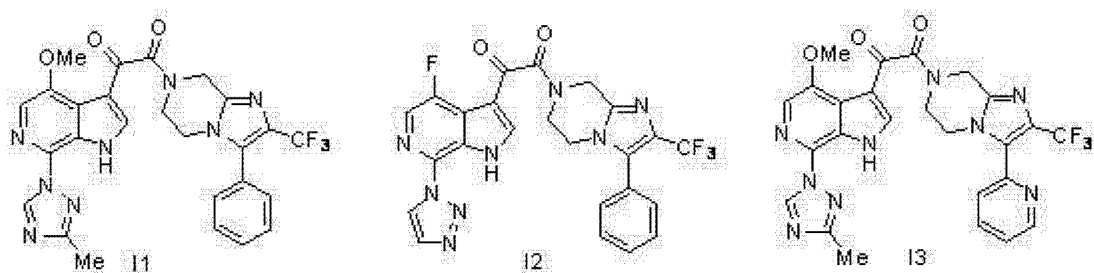
[0295] 可以使用以下反应流程：

[0296]



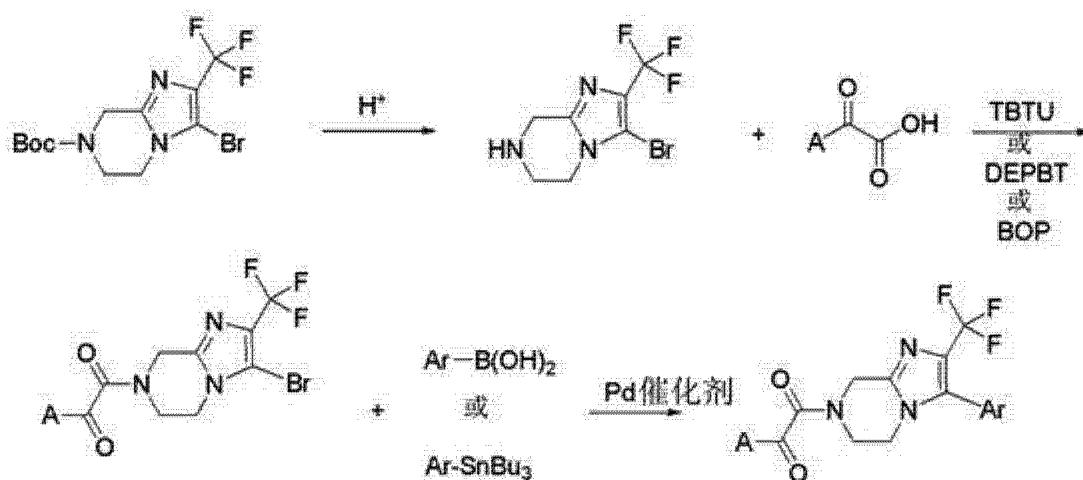
[0297] 在另一实施方案中,为制备以下化合物

[0298]



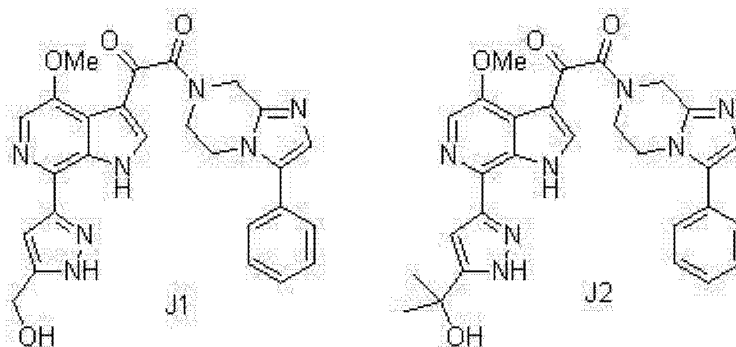
[0299] 可使用以下反应流程:

[0300]



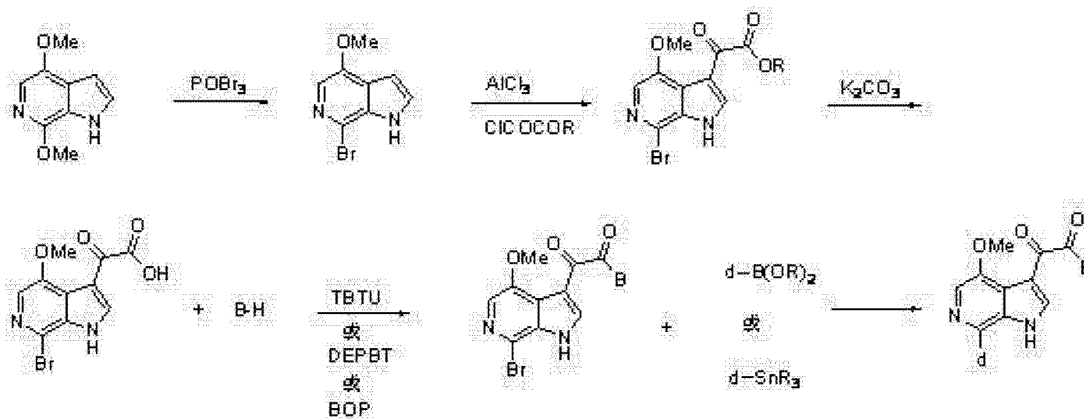
[0301] 在另一实施方案中,为制备以下化合物:

[0302]



[0303] 可以使用以下反应流程:

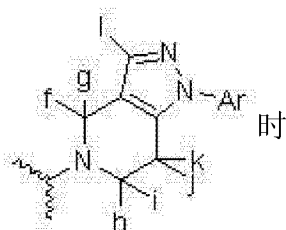
[0304]



[0305] 在另一实施方案中,

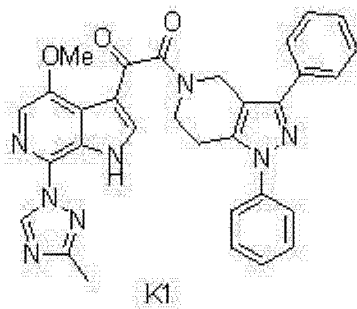
[0306] 当 B =

[0307]



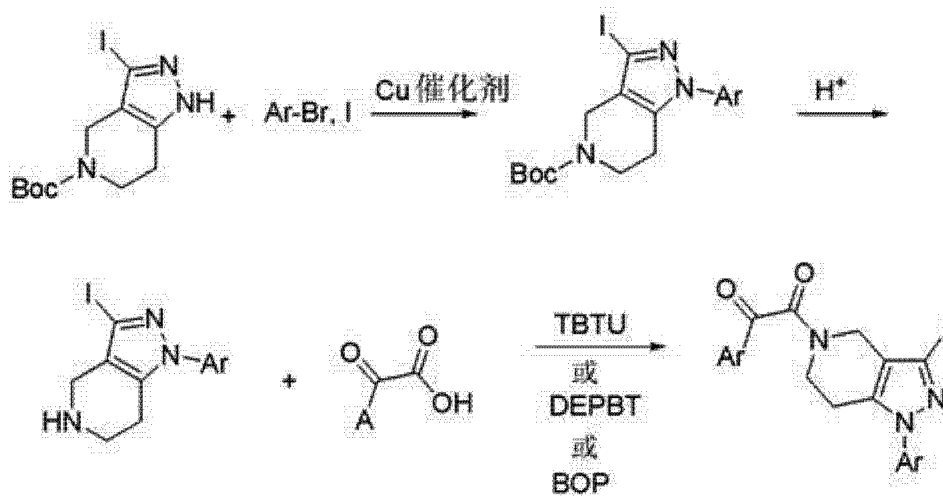
[0308] 对于以下化合物：

[0309]



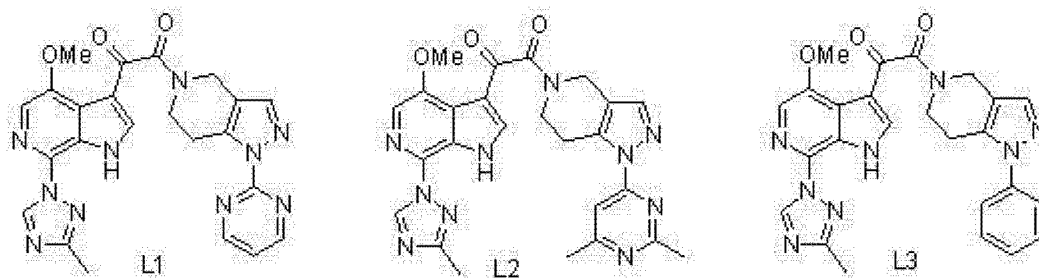
[0310] 可以使用以下反应流程：

[0311]

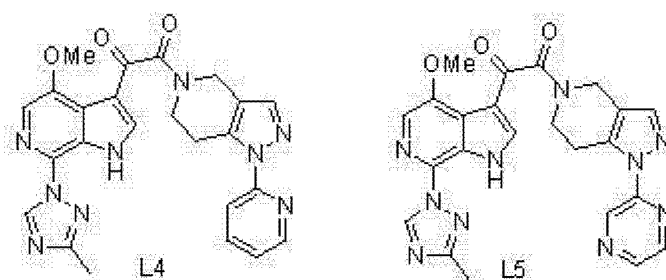


[0312] 在另一实施方案中,为制备以下化合物：

[0313]

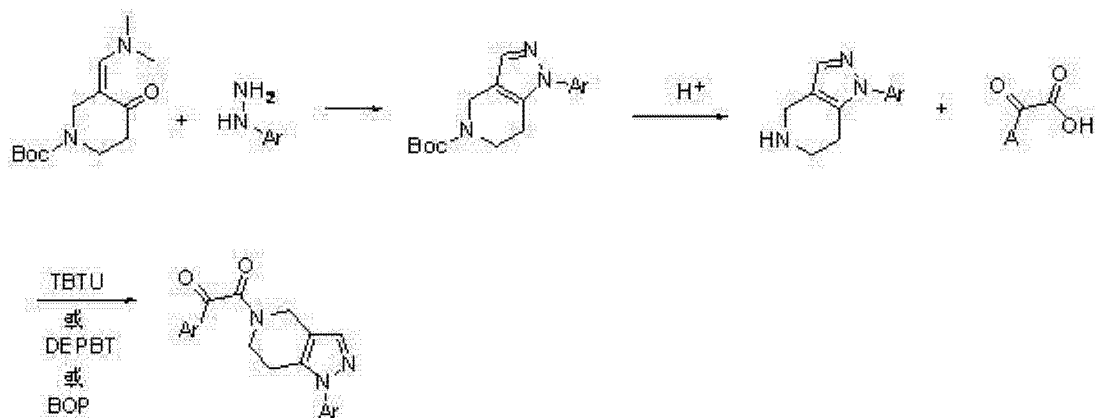


[0314]



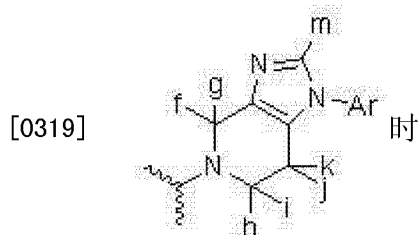
[0315] 可以使用以下反应：

[0316]



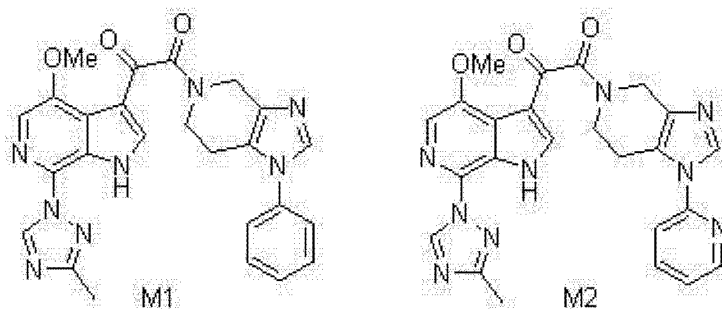
[0317] 在另一实施方案中，

[0318] 当 B =



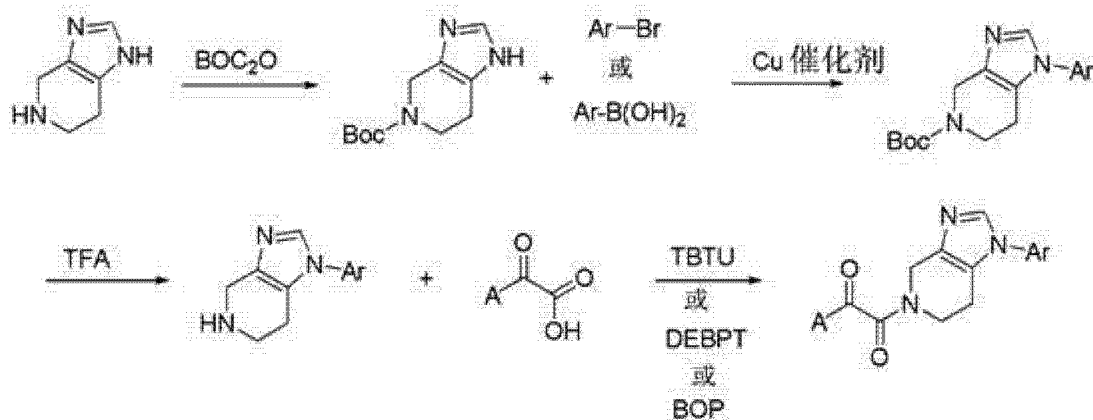
[0320] 为制备以下化合物：

[0321]



[0322] 可以使用以下反应流程：

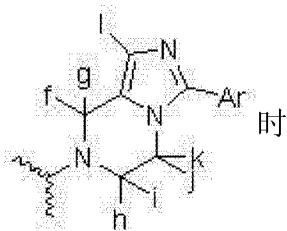
[0323]



[0324] 在另一实施方案中，

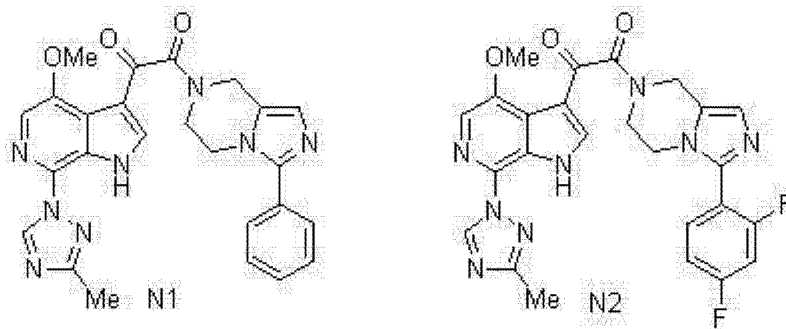
[0325] 当 B =

[0326]



[0327] 为制备以下化合物：

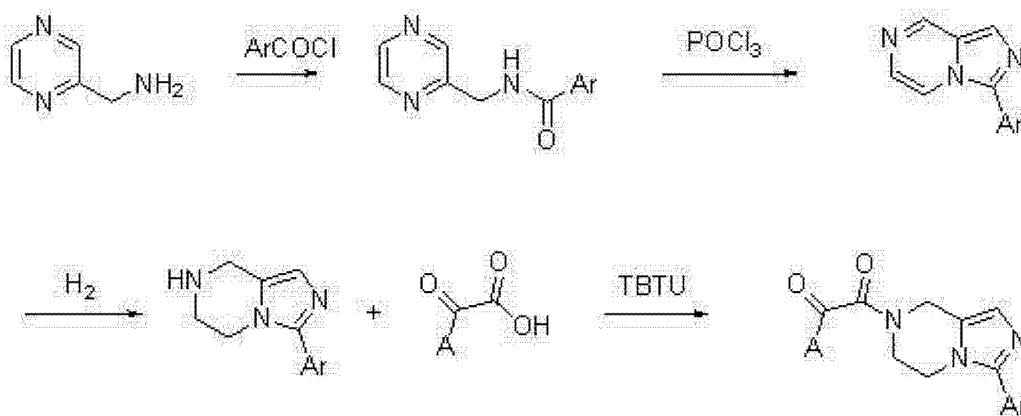
[0328]



[0329] 可以使用以下反应流程：

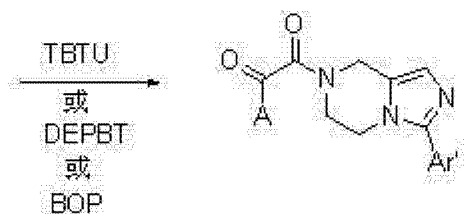
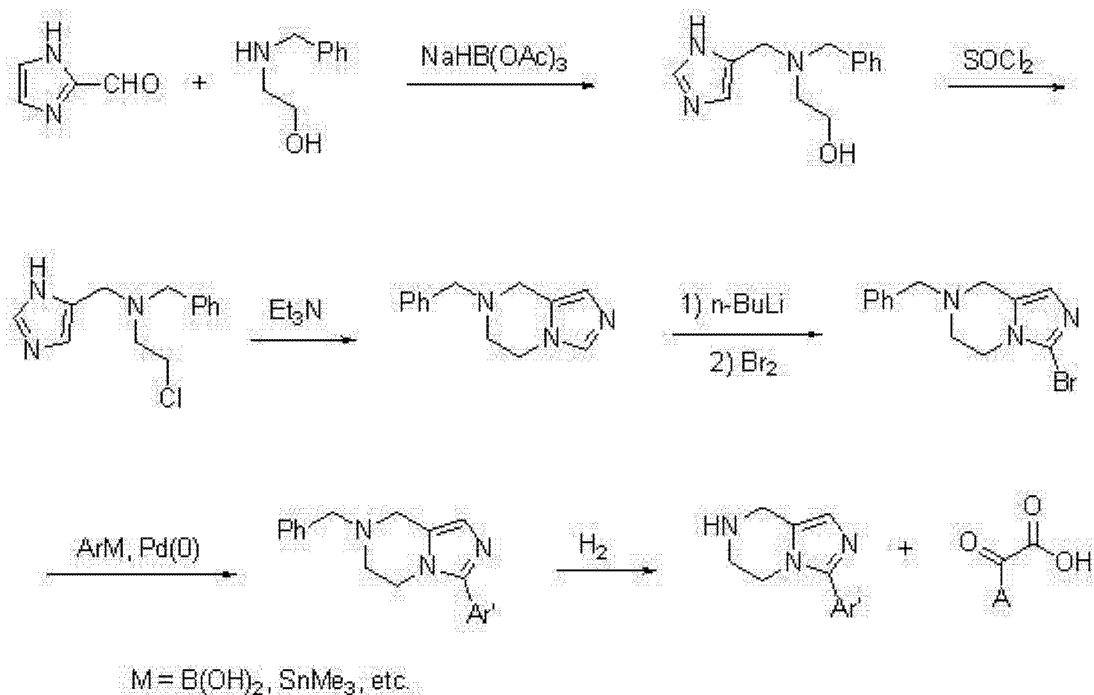
[0330] 路线 1

[0331]



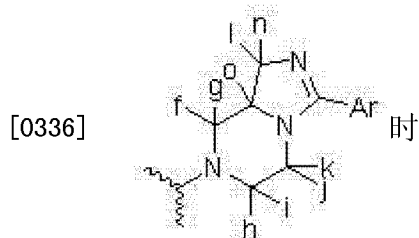
[0332] 路线 2

[0333]



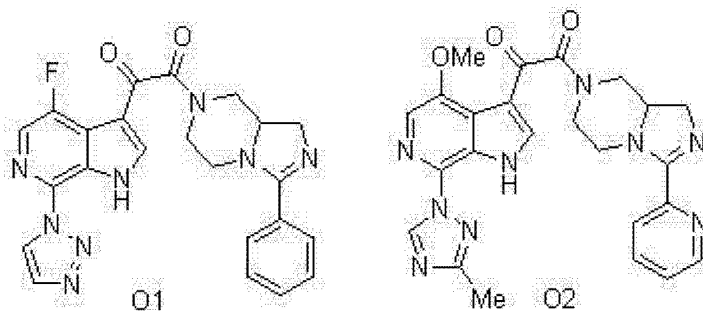
[0334] 在另一实施方案中，

[0335] 当 B =



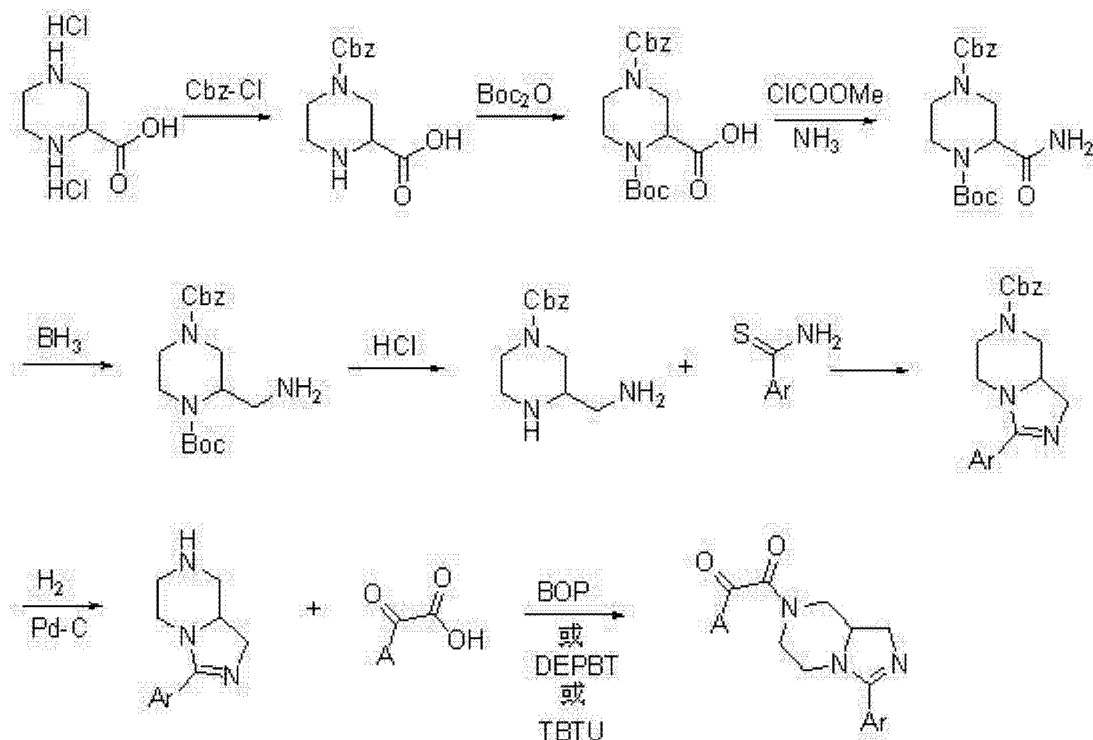
[0337] 为制备以下化合物：

[0338]



[0339] 可以使用以下反应流程：

[0340]



实施例

[0341] 以下实施例说明了如上文一般性描述的式 I 化合物的典型合成法。这些实施例仅是说明性的,并且不是以任何方式限制本发明公开。对于本领域技术人员而言这些试剂和起始物质是容易得到的。

[0342] 化学

[0343] 所选实施例的典型操作和鉴别:

[0344] 除非另有说明,溶剂和试剂是在从商业来源所获得时的状态直接使用的,在氮气氛下进行反应。在硅胶 60 (0.040-0.063 粒度;EM Science 提供)上进行快速色谱层析。¹H NMR 光谱在 Bruker DRX-500f 上以 500 MHz 记录(或者 Bruker DPX-300B 或 Varian Gemini 300 上以 300 MHz 记录,根据所描述的)。化学位移以 ppm 记录,δ 标尺相对于 δ TMS = 0 而言。以下内标用于以下溶剂中的残余质子:CDCl₃ (δ_H 7.26)、CD₃OD (δ_H 3.30) 和 DMSO-d₆ (δ_H 2.50)。标准首字母缩略词用于描述多重性模式:s (单峰),d (双重峰),t (三重峰),q (四重峰),m (多重峰),b (宽峰),app (表观)。偶合常数(J)以赫兹给出。所有液相色谱(LC)数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器及质谱记录的,并且质谱(MS)数据测定使用电喷射模式的 LC 的 MICROMASS® 平台。

[0345] LC/MS 方法(即化合物鉴别)

[0346] 方法 1:

[0347] 开始 %B = 0,结束 %B = 100,经过 3 分钟梯度(开始运行后收集 1 分钟)

[0348] 流速 = 4 mL/Min

[0349] 溶剂 A = 5% ACN - 95% H₂O - 10 mm 乙酸铵

[0350] 溶剂 B = 95% ACN - 5% H₂O - 10 mm 乙酸铵

- [0351] 柱子 :Phenomenex® Luna 4.6 x 50 mm S10
- [0352] 方法 2 :
- [0353] 开始 %B = 0, 结束 %B = 100, 经过 3 分钟梯度 (开始运行后收集 1 分钟)
- [0354] 流速 = 4 mL/Min
- [0355] 溶剂 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA
- [0356] 溶剂 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA
- [0357] 柱子 :Phenomenex® Luna 10u C18 3.0 X 50 mm
- [0358] 方法 3 :
- [0359] 开始 %B = 0, 结束 %B = 100, 经过 3 分钟梯度 (开始运行后收集 1 分钟)
- [0360] 流速 = 4 mL/Min
- [0361] 溶剂 A = 90% H₂O - 10% ACN - 0.1% TFA
- [0362] 溶剂 B = 10% H₂O - 90% ACN - 0.1% TFA
- [0363] 柱子 :SunFire C18 5u 4.6 x 50 mm
- [0364] 方法 4 :
- [0365] 开始 %B = 0, 结束 %B = 100, 经过 2 分钟梯度 (开始运行后收集 1 分钟)
- [0366] 流速 = 4 mL/Min
- [0367] 溶剂 A = 90% H₂O - 10% ACN - 0.1% TFA
- [0368] 溶剂 B = 10% H₂O - 90% ACN - 0.1% TFA
- [0369] 柱子 :Phenomenex® Luna 4.6 x 50 mm S10
- [0370] 方法 5 :
- [0371] 开始 %B = 0, 结束 %B = 100, 经过 2 分钟梯度 (开始运行后收集 1 分钟)
- [0372] 波长 = 220
- [0373] 流速 = 4 mL/min
- [0374] 溶剂 A = 90% H₂O - 10% MeOH - 0.1% TFA
- [0375] 溶剂 B = 10% H₂O - 90% MeOH - 0.1% TFA
- [0376] 柱子 :PHENOMENEX® Luna 4.6 x 30 mm S10
- [0377] 方法 6 :
- [0378] 开始 %B = 0, 结束 %B = 100, 经过 2 分钟梯度 (开始运行后收集 1 分钟)
- [0379] 波长 = 220
- [0380] 流速 = 4 mL/min
- [0381] 溶剂 A = 5% ACN - 95% H₂O - 10 mm 乙酸铵
- [0382] 溶剂 B = 95% ACN - 5% H₂O - 10 mm 乙酸铵
- [0383] 柱子 :PHENOMENEX® Luna 4.6 x 30 mm S10
- [0384] 方法 7 :
- [0385] 开始 %B = 0, 结束 %B = 100, 经过 2 分钟梯度 (开始运行后收集 1 分钟)
- [0386] 流速 = 5 mL/Min
- [0387] 溶剂 A = 5% ACN - 95% H₂O - 10 mm 乙酸铵
- [0388] 溶剂 B = 95% ACN - 5% H₂O - 10 mm 乙酸铵
- [0389] 柱子 :Phenomenex® 5u C18 4.6 x 30 mm S10

- [0390] 方法 8 :
- [0391] 开始 %B = 0, 结束 %B = 100, 经过 3 分钟梯度 (开始运行后收集 1 分钟)
- [0392] 流速 = 4 mL/Min
- [0393] 溶剂 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA
- [0394] 溶剂 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA
- [0395] 柱子 : Phenomenex® Luna 4.6 X 50 mm S10
- [0396] 方法 9 :
- [0397] 开始 %B = 0, 结束 %B = 100, 经过 2 分钟梯度 (开始运行后收集 1 分钟)
- [0398] 流速 = 4 mL/Min
- [0399] 溶剂 A = 90% H₂O - 10% MeOH - 0.1% TFA
- [0400] 溶剂 B = 10% H₂O - 90% MeOH - 0.1% TFA
- [0401] 柱子 : PHENOMENEX® Luna 4.6 x 50 mm S10
- [0402] 方法 10 :
- [0403] 开始 %B = 0, 结束 %B = 100, 经过 2 分钟梯度 (开始运行后收集 1 分钟)
- [0404] 波长 = 220
- [0405] 流速 = 4 mL/min
- [0406] 溶剂 A = 5% H₂O - 95% MeOH - 0.1% TFA
- [0407] 溶剂 B = 95% H₂O - 5% MeOH - 0.1% TFA
- [0408] 柱子 : PHENOMENEX® Luna 3.0 x 50 mm S10
- [0409] 方法 11 :
- [0410] 开始 %B = 0, 结束 %B = 30, 经过 2 分钟梯度 (开始运行后收集 1 分钟)
- [0411] 波长 = 220
- [0412] 流速 = 4 mL/min
- [0413] 溶剂 A = 90% H₂O - 10% MeOH - 0.1% TFA
- [0414] 溶剂 B = 10% H₂O - 90% MeOH - 0.1% TFA
- [0415] 柱子 : PHENOMENEX® Luna 4.6 x 30 mm S10
- [0416] 方法 12 :
- [0417] 开始 %B = 0, 结束 %B = 50, 经过 2 分钟梯度 (开始运行后收集 1 分钟)
- [0418] 波长 = 220
- [0419] 流速 = 4 mL/min
- [0420] 溶剂 A = 90% H₂O - 10% MeOH - 0.1% TFA
- [0421] 溶剂 B = 10% H₂O - 90% MeOH - 0.1% TFA
- [0422] 柱子 : PHENOMENEX® Luna 4.6 x 30 mm S10
- [0423] 通过制备型 HPLC 纯化的化合物稀释于甲醇 (1.2 ml), 并使用以下方法在 Shimadzu LC-10A 自动制备型 HPLC 系统上纯化。
- [0424] 制备型 HPLC 方法 (即化合物纯化)
- [0425] 纯化方法 : 经 20 分钟起始梯度 (40% B, 60% A) 斜坡运行到最终梯度 (100% B, 0% A), 维持 3 分钟 (100% B, 0% A)
- [0426] 溶剂 A : 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% 三氟乙酸

[0427] 溶剂 B :10% H₂O / 90% MeOH / 0.1% 三氟乙酸

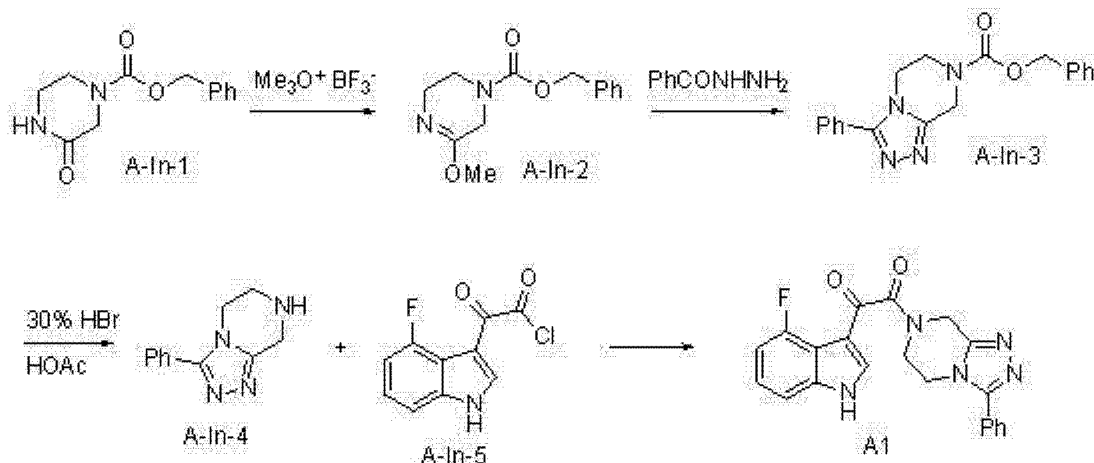
[0428] 柱子 :YMC C18 S5 20x100 mm 柱子

[0429] 检测器波长 :220 nm

[0430] 实施例 A

[0431] 式 1 化合物 A 的制备

[0432]



[0433] 化合物 A-In-2 的制备过程：

[0434] 通过 Bryant, H. J. 等在 WO 01/44250 中描述的方法制备此化合物。

[0435] 在 N₂ 下,向 3-氧代吡嗪-1-甲酸苄酯 (A-In-1) (1.00 g) 和 K₂CO₃ (11.8 g) 在 CH₂Cl₂ (40 mL) 中的搅拌和冷却 (冰浴冷却) 的混悬液中一次性加入三甲基氧鎢四氟硼酸盐 (2.20 g, 来自 Aldrich)。移除冷却浴,再使该混合物在室温和 N₂ 下搅拌 19 h。将此混合物倾入于冰冷的水 (40 mL) 中,收集有机相。水相用 CH₂Cl₂ 萃取。将合并的 CH₂Cl₂ 相用水 (20 mL)、然后用盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),浓缩。使粗制残余油状物通过硅胶柱色谱法纯化 (5% MeOH/CH₂Cl₂),得到标题化合物 A-In-2 为无色油状物。

[0436] 从 A1-In-2 制备化合物 A-In-3 的方法：

[0437] 使 A1-In-2 (248 mg) 和苯甲酸酰肼 (136 mg) 在甲苯 (25 mL) 中的混合物在回流下用 Dean-Stark 捕集器加热 24h。冷却之后,使该混合物在真空下浓缩,再使残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (5% MeOH/CH₂Cl₂),接着从 Et₂O 中结晶,得到标题化合物 A-In-3 为白色结晶。

[0438] 从 A-In-3 制备化合物 A-In-4 的方法：

[0439] 使 A1-In-3 在 30% HBr/HOAc (1.7 mL) 中的混合物在室温下搅拌 3h。真空浓缩得到水溶液,使其用 CH₂Cl₂ (15 mL) 萃取。有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤,干燥 (Na₂SO₄),浓缩。使残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (10% 的 10% c-NH₄OH/MeOH/CH₂Cl₂),得到 A-In-4 为白色固体。

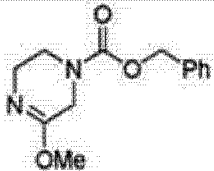
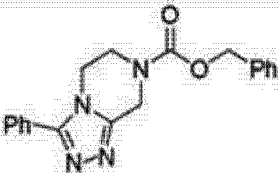
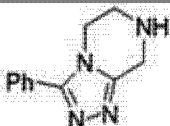
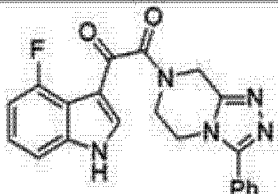
[0440] 从 A-In-4 制备化合物 A1 的方法：

[0441] 在 N₂ 下向 A-In-4 (30 mg) 和 A-In-5 (40 mg) 在 CH₂Cl₂ (2 mL) 中的搅拌的溶液中注入二异丙基乙胺 (31 μL),将该混合物搅拌 1h,真空下除去溶剂之后,使残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (10% MeOH/CH₂Cl₂),接着从 Et₂O 中研碎,得到标题化合物 A1 为灰白色结晶粉末。

[0442] 鉴别 A-In 和 A (表 A) :

[0443] 表 A

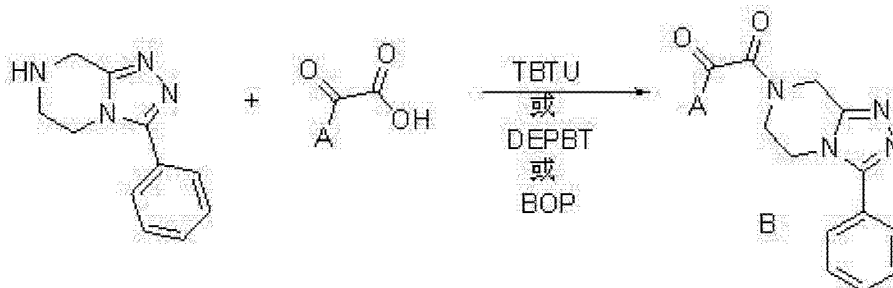
[0444]

化合物 No.	结构	MS (M+H) ⁺ 计算值	MS (M+H) ⁺ 测得值以及保留时间和 NMR
A-In-2		249	249. ¹ H-NMR (CDCl ₃ , 500 MHz): δ ppm 3.46-3.49 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.74 (3H, br.s), 3.99 (2H, br.s), 5.15 (2H, s), 7.33-7.38 (5H, m).
A-In-3		335	335. ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ ppm 3.87 (2H, br.s), 4.08 (2H, br.s), 4.95 (2H, s), 5.18 (2H, s), 7.35 (5H, s), 7.46 (3H, br.s), 7.63 (2H, br). ¹³ C-NMR (CDCl ₃): δ ppm 41.0, 41.7, 44.0, 68.2, 126.5, 128.2, 128.6, 128.8, 129.2, 130.3, 135.9, 148.3, 153.4, 155.0.
A-in-4		201	201. ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ ppm 2.37 (1H, br.s), 3.17 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.00 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.20 (2H, s), 7.38-7.48 (3H, m), 7.63 (2H, dd, J = 6.6, 2.9 Hz).
AI		390	390. ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 3.81 (1.5H, t, J = 5 Hz), 4.05-4.09 (0.5H, m), 4.12 (1.5H, t, J = 5 Hz), 4.32 (0.5H, t, J = 5 Hz), 4.84 (0.5H, s), 5.03 (1.5H, s), 7.03 (1H, m), 7.24-7.34 (1H, m), 7.37, 7.40 (1H, 2s, 3: 1), 7.49-7.60 (3H, m), 7.68-7.76 (2H, m), 8.29 (0.25H, d, J = 3 Hz), 8.43 (0.75H, d, J = 2 Hz), 12.68 (1H, br.s).

[0445] 实施例 B

[0446] 式 1 的化合物 B 的制备

[0447]



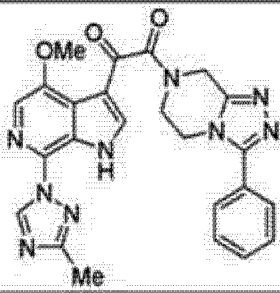
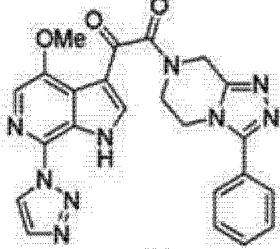
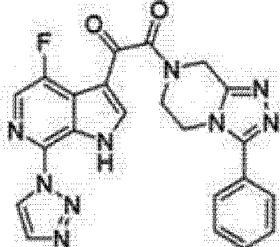
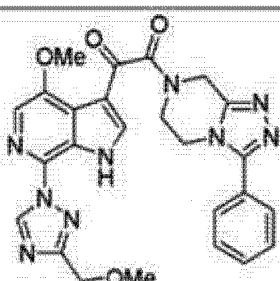
[0448] 从 3-苯基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪制备化合物 B 的一般方法:

[0449] 使 2-酮酸 (1 eq.)、3-苯基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪 (1 - 5 eq.)、偶合剂 (TBTU、DEPBT 或 BOP) (1 - 5 eq.) 和 Hunig 氏碱 (1- 100 eq.) 合并到 DMF 或 THF 中。使该混合物在室温下搅拌 17 小时。在减压下通过蒸发除去 DMF 或 THF, 再将该残余物在乙酸乙酯与 5 - 10% Na₂CO₃ 或 5% NaHCO₃ 或 NH₄Cl 水溶液之间分配。水层用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取。合并有机相, 再用无水 MgSO₄ 干燥。真空浓缩, 得到粗产物, 使其通过研磨或重结晶或硅胶柱色谱法或 Shimadzu 自动制备型 HPLC 系统纯化。

[0450] 鉴别 B-In 和 B (表 B) :

[0451] 表 B

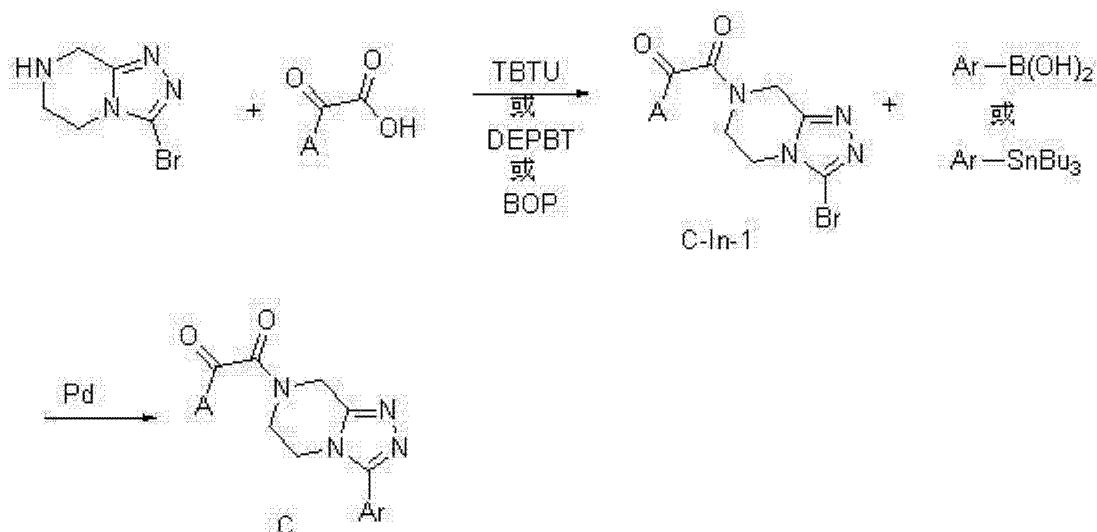
[0452]

化合物 No.	结构	MS (M+H) ⁺ 计算值	MS (M+H) ⁺ 测得值以及保留时间和 NMR
B1		484	484, Rf = 1.36 min (方法 5). ¹ H NMR (500 MHz, MeOD): δppm 9.10 (s, 1H), 8.30 - 8.32 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 - 7.68 (m, 2H), 7.51 - 7.56 (m, 3H), 5.02 - 5.20 (m, 2H), 3.93 - 4.32 (m, 7H), 2.53 (s, 3H).
B2		470	470, Rf = 1.40 min (方法 5). ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δppm 12.84 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.29 - 8.40 (m, 1H), 8.05 - 8.10 (m, 1H), 7.93 - 8.00 (m, 1H), 7.71 - 7.81 (m, 2H), 7.50 - 7.58 (m, 3H), 4.87 - 5.10 (m, 2H), 3.85 - 4.33 (m, 7H).
B3		458	458, Rf = 1.53 min (方法 5). ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δppm 13.10 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.41 - 8.62 (m, 1H), 8.29 - 8.33 (m, 1H), 8.07 - 8.15 (m, 1H), 7.70 - 7.80 (m, 2H), 7.49 - 7.58 (m, 3H), 4.91 - 5.09 (m, 2H), 4.13 - 4.34 (m, 2H), 3.85 - 4.12 (m, 2H).
B4		514	514, Rf = 1.41 min (方法 1). ¹ H NMR (500 MHz, MeOD): δppm 9.25 (s, 1H), 8.33 - 8.40 (m, 1H), 7.81 - 7.85 (m, 1H), 7.66 - 7.74 (m, 2H), 7.53 - 7.60 (m, 3H), 5.02 - 5.24 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.93 - 4.37 (m, 7H), 3.52 (s, 3H).

[0453] 实施例 C

[0454] 式 1 的化合物 C 的制备

[0455]



[0456] 从 3- 溴 -5,6,7,8- 四氢 -[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡嗪制备化合物 C-In-1 的一般方法：

[0457] 使 2- 酮酸 (1 eq.)、3- 溴 -5,6,7,8- 四氢 -[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡嗪 (1 - 5 eq.)、偶合剂 (TBTU、DEPBT 或 BOP) (1 - 5 eq.) 和 Hunig 氏碱 (1- 100 eq.) 合并到 DMF 或 THF 中。使该混合物在室温下搅拌 17 小时。在减压下通过蒸发除去 DMF 或 THF, 再将该残余物在乙酸乙酯与 5 - 10% Na₂CO₃ 或 5% NaHCO₃ 或 NH₄Cl 水溶液之间分配。水层用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取。合并有机相, 再用无水 MgSO₄ 干燥。真空浓缩, 得到粗产物, 使其通过研磨或重结晶或硅胶柱色谱法或 Shimadzu 自动制备型 HPLC 系统纯化, 得到 C-In-1。

[0458] 从 C-In-1 制备化合物 C 的一般方法：

[0459] C-In-1 (1 eq.)、硼或锡试剂 (1-10 eq.) 和钯催化剂 (例如四 (三苯膦) 钯, 双 (二苯膦) 二茂络铁钯 (II) 氯化物、双 (三苯膦) 钯 (II) 氯化物) (0.05-1 eq.) 用或不用碱 (例如 Cs₂CO₃, K₂CO₃, NaCO₃, Na₃PO₄, NaH₂PO₄, Na₂HPO₄, Et₃N, iPr₂NEt, *t*-BuOK, *t*-BuONa) 合并到有水或无水的 DMF 或二氧杂环己烷中。使反应在密封管中加热至 100 ° C 到 200 ° C 或者在微波合成器中进行, 达 20 分钟至 72 小时。使该混合物用 MeOH 稀释, 过滤。使滤液浓缩, 再通过研磨或重结晶或硅胶柱色谱法或 Shimadzu 自动制备型 HPLC 系统纯化, 得到化合物 C。

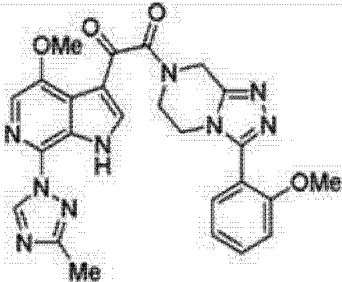
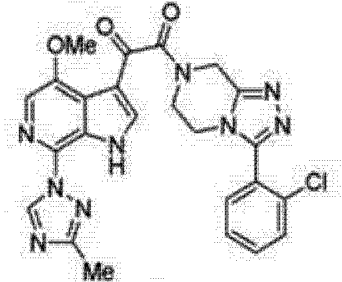
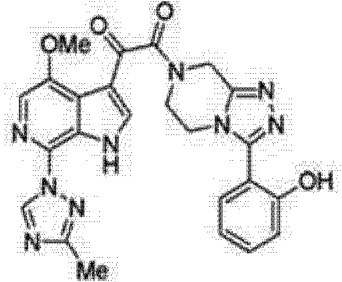
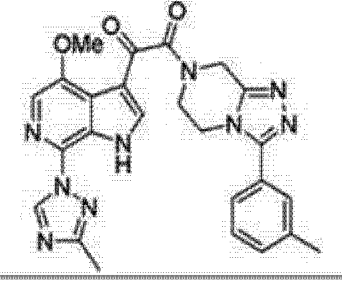
[0460] 鉴别 C-In 和 C (表 C)：

[0461] 表 C

[0462]

化合物 No.	结构	MS (M+H) ⁺ 计算值	MS (M+H) ⁺ 测得值以及保留 时间和 NMR
C-In-1		486	486, Rf = 1.35 min (方法 9).
C1		498	498, Rf = 1.45 min (方法 5). ¹ H NMR (500 MHz, MeOD): δppm 9.12 - 9.18 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.78 - 7.84 (m, 1H), 7.31 - 7.47 (m, 4H), 5.01 - 5.25 (m, 2H), 3.98 - 4.23 (m, 4H), 3.92 - 3.95 (m, 3H), 2.50 - 2.58 (m, 3H), 2.25 - 2.32 (m, 3H).
C2		502	502, Rf = 1.40 min (方法 5). ¹ H NMR (500 MHz, MeOD): δppm 9.15 (s, 1H), 8.31 - 8.39 (m, 1H), 7.76 - 7.83 (m, 1H), 7.23 - 7.62 (m, 4H), 5.00 - 5.26 (m, 2H), 3.98 - 4.23 (m, 4H), 3.84 - 3.98 (m, 3H), 2.54 (s, 3H).
C3		485	485, Rf = 1.12 min (方法 6).
C4		527	527, Rf = 1.70 min (方法 8).

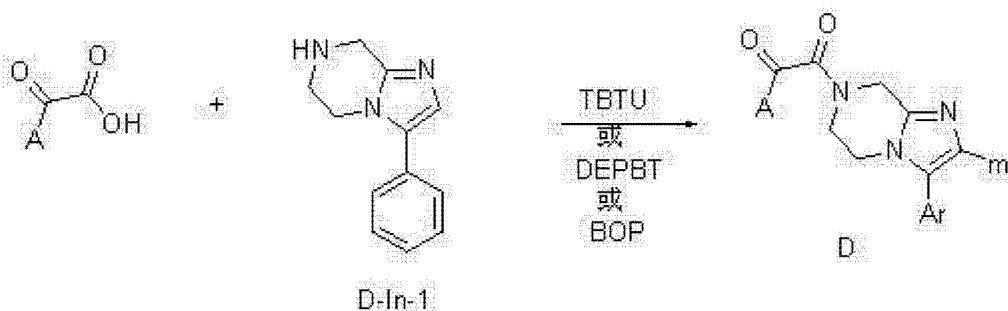
[0463]

化合物 No.	结构	MS (M+H) ⁺ 计算值	MS (M+H) ⁺ 测得值以及保留 时间和 NMR
C5		514	514, Rf = 1.44 min (方法 1).
C6		518	518, Rf = 1.52 min (方法 1).
C7		498 (M-H)	498 (M-H) ⁺ , Rf = 1.36 min (方法 1).
C8		498	498.

[0464] 实施例 D

[0465] 式 1 的化合物 D 的制备

[0466]



[0467] 从 D-In-1 制备化合物 D 的一般方法：

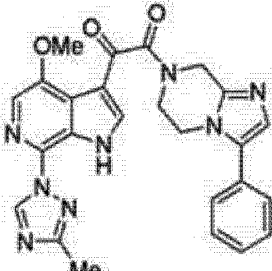
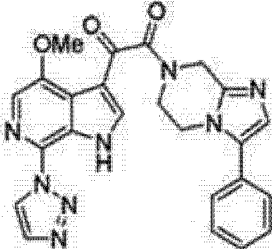
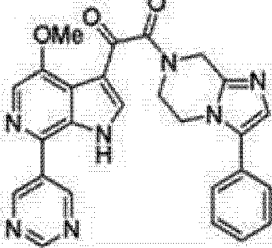
[0468] 使 2-酮酸 (1 eq.)、D-In-1 (1 - 5 eq.)、偶合剂 (TBTU、DEPBT 或 BOP) (1 - 5 eq.) 和 Hunig 氏碱 (1- 100 eq.) 合并到 DMF 或 THF 中。使该混合物在室温下搅拌 17 小

时。在减压下通过蒸发除去 DMF 或 THF, 再将该残余物在乙酸乙酯与 5 - 10% Na_2CO_3 或 5% NaHCO_3 或 NH_4Cl 水溶液之间分配。水层用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取。合并有机相, 再用无水 MgSO_4 干燥。真空浓缩, 得到粗产物, 使其通过研磨或重结晶或硅胶柱色谱法或 Shimadzu 自动制备型 HPLC 系统纯化。

[0469] 鉴别 D (表 D):

[0470] 表 D

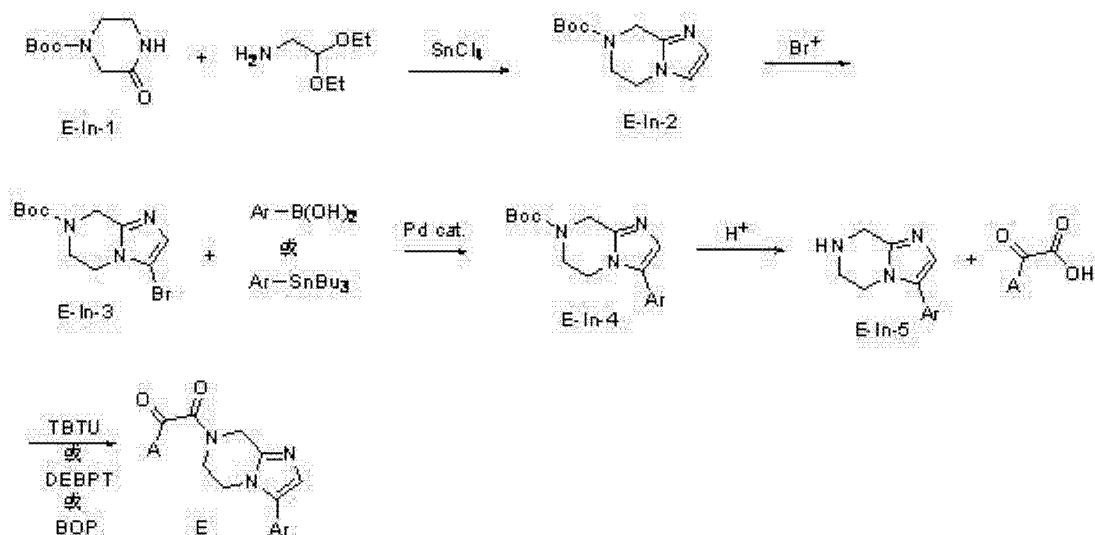
[0471]

化合物 No	结构	MS (M+H) ⁺ 计算值	MS (M+H) ⁺ 测得值以及保留时间和 NMR
D1		483	483, Rf = 1.32 min (方法 5). ¹ H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.07 - 11.13 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.22 - 8.27 (m, 1H), 7.34 - 7.45 (m, 5H), 7.10 - 7.17 (m, 1H), 4.93 - 5.10 (m, 2H), 3.94 - 4.15 (m, 4H), 3.85 - 3.91 (m, 3H), 2.55 (s, 3H).
D2		469	469, Rf = 1.31 min (方法 5). ¹ H NMR (500 MHz, MeOD): δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.31 - 8.39 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.34 - 7.44 (m, 5H), 7.03 - 7.08 (m, 1H), 4.87 - 5.05 (m, 2H), 3.89 - 4.20 (m, 7H).
D3		480	480, Rf = 1.00 min (方法 5). ¹ H NMR (500 MHz, MeOD): δ ppm 9.27 - 9.32 (m, 1H), 9.15 - 9.21 (m, 2H), 8.43 - 8.49 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.49 - 7.58 (m, 6H), 5.19 - 5.32 (m, 2H), 4.06 - 4.34 (m, 7H).

[0472] 实施例 E

[0473] 式 1 的化合物 E 的制备

[0474]



[0475] 从 E-In-1 制备化合物 E-In-2 的一般方法：

[0476] 在圆底烧瓶中装入 E-In-1 (1 eq.)、 CH_2Cl_2 、1, 3, 5-三甲基苯和氯化锡 (IV) (0.3 eq.)。使该混合物回流, 然后缓缓加入氨基乙醛二乙基乙缩醛 (2 eq.)。使反应回流 2 - 3d。将反应用 CH_2Cl_2 稀释, 再通过活性炭过滤, 蒸发滤液, 得到固体, 将其通过研磨或重结晶或硅胶柱色谱法或 Shimadzu 自动制备型 HPLC 系统纯化, 得到 E-In-2。

[0477] 从 E-In-2 制备化合物 E-In-3 的一般方法：

[0478] 在圆底烧瓶中装入 E-In-2 (1 eq.)、 CCl_4 和 N-溴代琥珀酰亚胺 (1 eq.)。使该溶液回流 30 分钟, 然后使其冷却。将该 CCl_4 溶液倾出棕色固体, 蒸发。使该残余物通过研磨或重结晶或硅胶柱色谱法或 Shimadzu 自动制备型 HPLC 系统纯化, 得到 E-In-3。

[0479] 从 E-In-3 制备化合物 E-In-4 的一般方法：

[0480] E-In-3 (1 eq.)、硼或锡试剂 (1-10 eq.) 和钯催化剂 (例如四 (三苯膦) 钯, 双 (二苯膦) 二茂络铁钯 (II) 氯化物、双 (三苯膦) 钯 (II) 氯化物) (0.05-1 eq.) 用或不用碱 (例如 Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , NaCO_3 , Na_3PO_4 , NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , Et_3N , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, $t\text{-BuOK}$, $t\text{-BuONa}$) 合并到有水或无水的 DMF 或二氧杂环己烷中。使反应在密封管中加热至 100°C 到 200°C 或者在微波合成器中进行, 达 20 分钟至 72 小时。使该混合物用 MeOH 稀释, 过滤。使滤液浓缩, 再通过 HPLC 或重结晶纯化, 得到化合物 E-In-4。

[0481] 从 E-In-4 制备化合物 E-In-5 的一般方法：

[0482] E-In-4 加至 TFA 的二氯甲烷溶液 (1% 至 100%) 或者 HCl 的醚溶液 (2N) 中。使反应混合物在室温下搅拌 30 分钟至 18 小时。真空浓缩得到残余物, 使其通过硅胶色谱法或 HPLC 纯化, 得到 E-In-5。

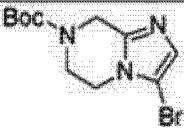
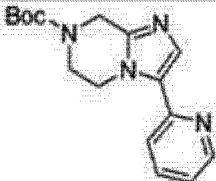
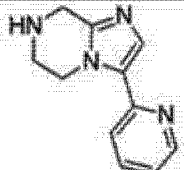
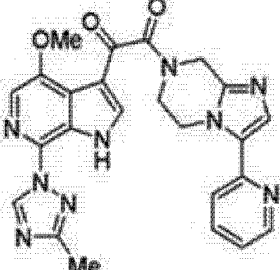
[0483] 从 E-In-5 制备化合物 E 的一般方法：

[0484] 使 2-酮酸 (1 eq.)、E-In-5 (1 - 5 eq.)、偶合剂 (TBTU、DEBPT 或 BOP) (1 - 5 eq.) 和 Hunig 氏碱 (1- 100 eq.) 合并到 DMF 或 THF 中。使该混合物在室温下搅拌 17 小时。在减压下通过蒸发除去 DMF 或 THF, 再将该残余物在乙酸乙酯与 5 - 10% Na_2CO_3 或 5% NaHCO_3 或 NH_4Cl 水溶液之间分配。水层用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取。合并有机相, 再用无水 MgSO_4 干燥。真空浓缩, 得到粗产物, 使其通过研磨或重结晶或硅胶柱色谱法或 Shimadzu 自动制备型 HPLC 系统纯化。

[0485] 鉴别 E-In 和 E (表 E)：

[0486] 表 E

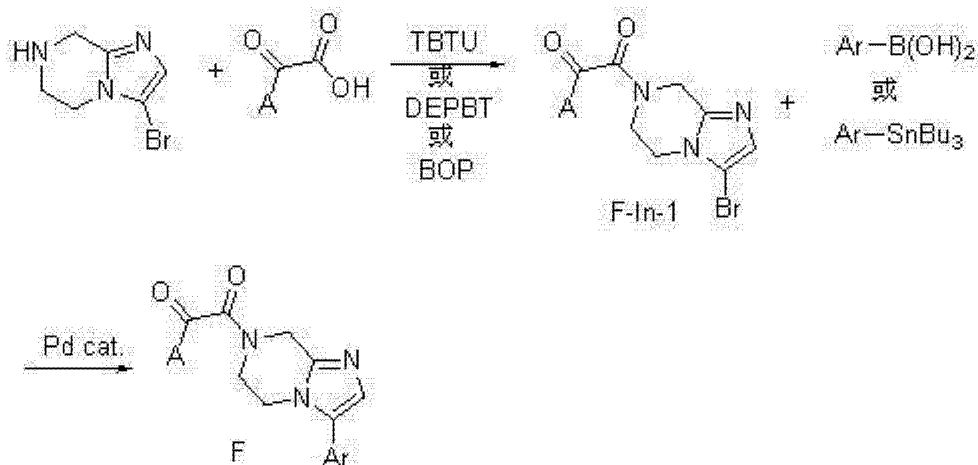
[0487]

化合物 No.	结构	MS (M+H) ⁺ 计算值	MS (M+H) ⁺ 测得值以及保留时间和 NMR
E-In-2		224	224. ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.46 (s, 9H), 3.82 - 3.84 (m, 2H), 3.97 - 3.99 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.04 (s, 1H).
E-In-3		302	302. ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.46 (s, 9H), 3.85 (s, 4H), 4.65 (s, 2H), 6.99 (s, 1H).
E-In-4		301	301. ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.47 (s, 9H), 3.82 - 3.84 (t, 2H, J = 5Hz), 4.51 - 4.53 (t, 2H, J = 5Hz), 4.78 (s, 2H), 7.11 - 7.13 (dd, 1H, J = 7, 5Hz), 7.43 (s, 1H), 7.51 - 7.53 (d, 1H, J = 8Hz), 7.64 - 7.68 (dd, 1H, J = 8, 2Hz), 8.53 - 8.54 (d, 1H, J = 5Hz).
E-In-5		201	201.
E1		484	484. ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 2.52 (s, 3H), 3.85 & 3.93 (s, 3H), 3.97 - 3.99 & 4.16 - 4.18 (t, 2H, J = 5Hz), 4.51 - 4.53 & 4.67 - 4.69 (t, 2H, J = 5Hz), 5.10 & 4.93 (s, 2H), 7.37 - 7.42 (m, 1H), 7.86 - 7.95 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 8.40 - 8.41 & 8.32 - 8.33 (d, 1H, J = 3Hz), 8.61 - 8.61 & 8.68 - 8.69 (d, 1H, J = 3Hz), 9.25 (s, 1H), 12.51 & 12.46 (s, 1H).

[0488] 实施例 F

[0489] 式 1 的化合物 F 的制备

[0490]



[0491] 从 3-溴-5,6,7,8-四氢咪唑[1,2-a]吡嗪制备化合物 F-In-1 的一般方法：

[0492] 使 2-酮酸 (1 eq.)、3-溴-5,6,7,8-四氢咪唑[1,2-a]吡嗪 (1 - 5 eq.)、偶合剂 (TBTU、DEPBT 或 BOP) (1 - 5 eq.) 和 Hunig 氏碱 (1- 100 eq.) 合并到 DMF 或 THF 中。使该混合物在室温下搅拌 17 小时。在减压下通过蒸发除去 DMF 或 THF, 再将该残余物在乙酸乙酯与 5 - 10% Na_2CO_3 或 5% NaHCO_3 或 NH_4Cl 水溶液之间分配。水层用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取。合并有机相, 再用无水 MgSO_4 干燥。真空浓缩, 得到粗产物, 使其通过研磨或重结晶或硅胶柱色谱法或 Shimadzu 自动制备型 HPLC 系统纯化。

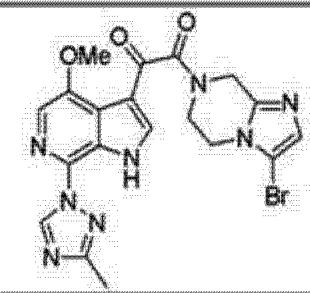
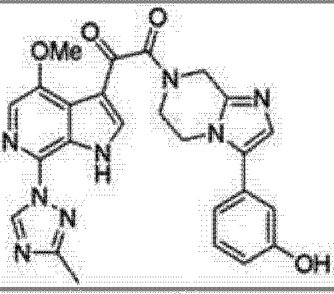
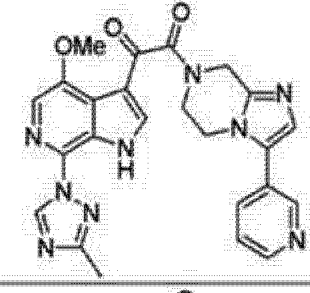
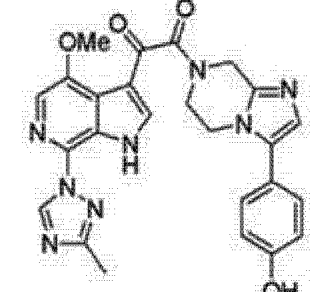
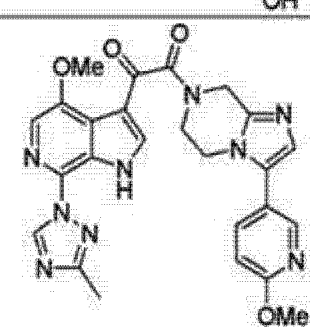
[0493] 从 F-In-1 制备化合物 F 的一般方法：

[0494] 使 F-In-1 (1 eq.)、硼或锡试剂 (1-10 eq.) 和钯催化剂 (例如四(三苯膦)钯、双(二苯膦)二茂络铁钯(II)氯化物、双(三苯膦)钯(II)氯化物) (0.05-1 eq.) 用或不用碱 (例如 Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Na_3PO_4 , NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , Et_3N , iPr_2NEt , $t\text{-BuOK}$, $t\text{-BuONa}$) 合并到有水或无水的 DMF 或二氧杂环己烷中。使反应在密封管中加热至 100°C 到 200°C 或者在微波合成器中进行, 达 20 分钟至 72 小时。使该混合物用 MeOH 稀释, 过滤。使滤液浓缩, 再通过 HPLC 或重结晶纯化, 得到化合物 F。

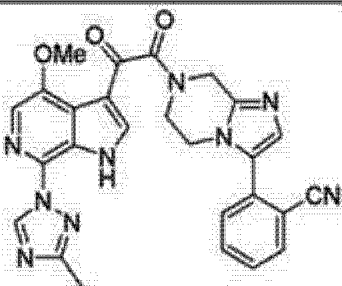
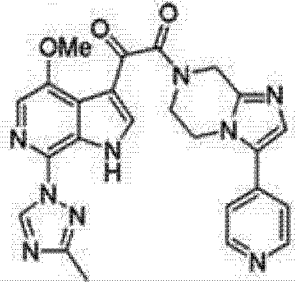
[0495] 鉴别 F-In 和 F (表 F)：

[0496] 表 F

[0497]

化合物 No.	结构	MS (M+H) ⁺ 计算值	MS (M+H) ⁺ 测得值以及保留时间和 NMR
F-In-1		485	485, Rf = 1.26 min (方法 9).
F1		499	499, Rf = 1.32 min (方法 9).
F2		484	484, Rf = 1.11 min (方法 9).
F3		499	499, Rf = 1.27 min (方法 9).
F4		514	514, Rf = 1.48 min (方法 1).

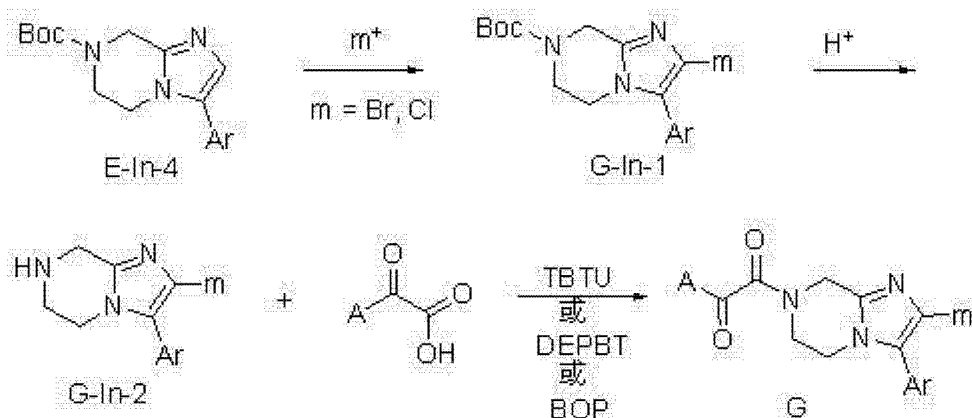
[0498]

化合物 No.	结构	MS (M+H) 计算值	MS (M+H) ⁺ 测得值以及保留时间和 NMR
F5		508	508, R _f = 1.52 min (方法 1).
F6		484	484, R _f = 1.33 min (方法 8).

[0499] 实施例 G

[0500] 式 1 的化合物 G 的制备

[0501]



[0502] 从 E-In-4 制备化合物 G-In-1 的一般方法：

[0503] 在圆底烧瓶中装入乙腈、2-丙醇、E-In-4 (1 eq.) 和 N-氯代琥珀酰亚胺或 N-溴代琥珀酰亚胺 (1.05 eq.)。使反应在氮气下回流 0.25h。将反应物用醚稀释，用水然后用盐水洗涤，用 MgSO_4 干燥，蒸发，得到乳白色粉末，将其通过研磨或重结晶或硅胶柱色谱法或 Shimadzu 自动制备型 HPLC 系统纯化。

[0504] 从 G-In-1 制备化合物 G-In-2 的一般方法：

[0505] 将 G-In-1 加至 TFA 的二氯甲烷溶液 (1% 至 100%) 或者 HCl 的醚溶液 (2N) 中。使反应混合物在室温下搅拌 30 分钟至 18 小时。真空浓缩得到残余物，使其通过硅胶色谱法或 HPLC 纯化，得到 G-In-2。

[0506] 从 G-In-2 制备化合物 G 的一般方法：

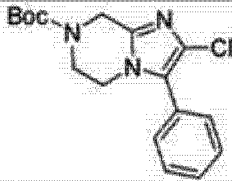
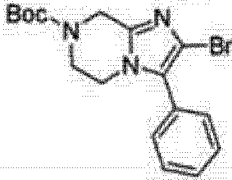
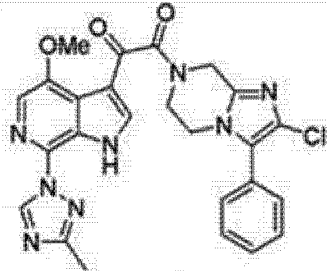
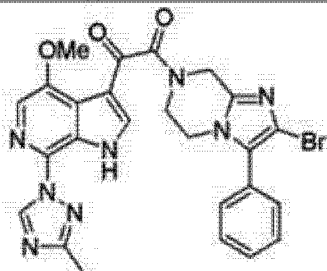
[0507] 使 2-酮酸 (1 eq.)、G-In-2 (1 - 5 eq.)、偶合剂 (TBTU、DEPBT 或 BOP) (1 - 5 eq.) 和 Hunig 氏碱 (1- 100 eq.) 合并到 DMF 或 THF 中。使该混合物在室温下搅拌 17 小

时。在减压下通过蒸发除去 DMF 或 THF, 再将该残余物在乙酸乙酯与 5 - 10% Na_2CO_3 或 5% NaHCO_3 或 NH_4Cl 水溶液之间分配。水层用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取。合并有机相, 再用无水 MgSO_4 干燥。真空浓缩, 得到粗产物, 使其通过研磨或重结晶或硅胶柱色谱法或 Shimadzu 自动制备型 HPLC 系统纯化。

[0508] 鉴别 G-In 和 G (表 G) :

[0509] 表 G

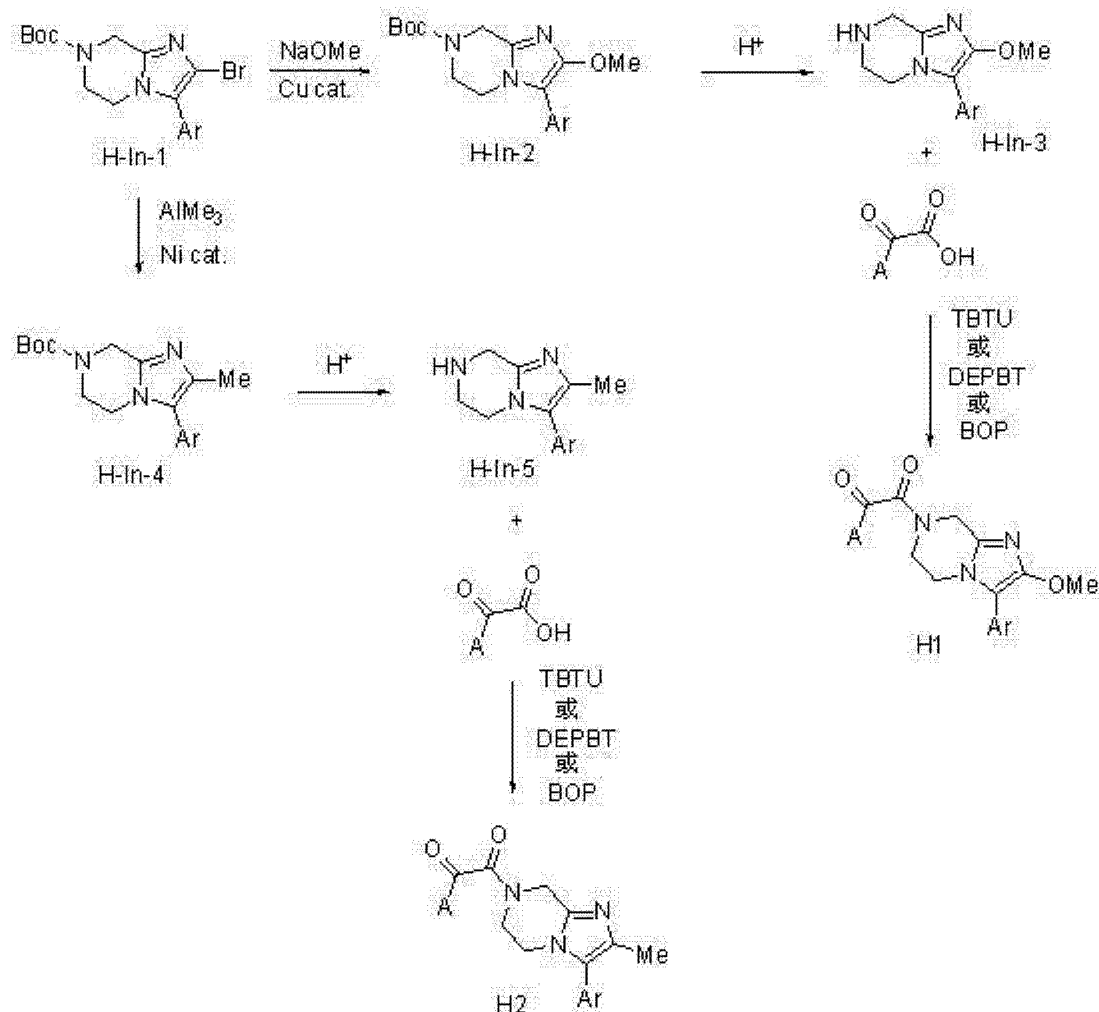
[0510]

化合物 No.	结构	MS (M+H) ⁺ 计算值	MS (M+H) ⁺ 测得值以及保留时间和 NMR
G-In-1a		334	334. ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.49 (s, 9H), 3.78 - 3.80 (m, 2H), 3.86 - 3.88 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.38 - 7.40 (m, 3H), 7.44 - 7.47 (m, 2H).
G-In-1b		378	¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 1.48 (s, 9H), 3.79 - 3.80 (m, 2H), 3.86 - 3.88 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 7.38 - 7.48 (m, 5H).
G1		517	517. ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 3.17 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.89 - 3.91 (q, 2H), 4.08 - 4.11 (q, 2H), 4.89 & 4.72 (s, 2H), 7.43 - 7.55 (m, 5H), 7.89 & 7.90 (s, 1H), 8.36 & 8.32 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 12.47 (s, 1H).
G2		561	561. ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 2.52 (s, 3H), 3.83 & 3.94 (s, 3H), 3.50 - 3.90 & 4.05 - 4.09 (m, 2H), 4.90 & 4.72 (s, 2H), 7.42 - 7.55 (m, 5H), 7.89 & 7.90 (s, 1H), 8.36 & 8.32 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 12.47 (s, 1H).

[0511] 实施例 H

[0512] 式 1 的化合物 H 的制备

[0513]



[0514] 从 H-In-1 制备化合物 H-In-2 的一般方法：

[0515] 将铜或 CuBr 或 CuCl 或 CuI 加到在密封管中的 H-In-1 和甲氧基钠 / 甲醇溶液 (0.5 - 4N) 的混合物中。使反应混合物加热至 100 - 150 ° C 达 30 分钟至 18 小时。然后加入 1N HCl 调节 pH 值至 7。将溶液用 EtOAc 或醚或二氯甲烷萃取。使合并的有机层用盐水洗涤,然后用 MgSO₄ 干燥。真空浓缩得到残余物,使其通过硅胶色谱法或 HPLC 纯化,得到 H-In-2。

[0516] 从 H-In-1 制备化合物 H-In-4 的一般方法：

[0517] 在密封管中,将 [1,3- 双 (二苯膦) 镍 (II) 氯化物加至 H-In-1 和 2N 三甲基铝在甲苯中的混合物中。使反应混合物加热至 100 - 150 ° C 达 30 分钟至 18 小时。然后加入 1N HCl 调节 pH 值至 7。将溶液用 EtOAc 或醚或二氯甲烷萃取。使合并的有机层用盐水洗涤,然后用 MgSO₄ 干燥。真空浓缩得到残余物,使其通过硅胶色谱法或 HPLC 纯化,得到 H-In-4。

[0518] 从 H-In-2 或 H-In-4 制备化合物 H-In-3 或 H-In-5 的一般方法：

[0519] 将 H-In-2 或 H-In-4 加至 TFA 的二氯甲烷溶液 (1% 至 100%) 或者 HCl 的醚溶液 (2N) 中。使反应混合物在室温下搅拌 30 分钟至 18 小时。真空浓缩得到残余物,使其通过硅胶色谱法或 HPLC 纯化,得到 H-In-3 或 H-In-5。

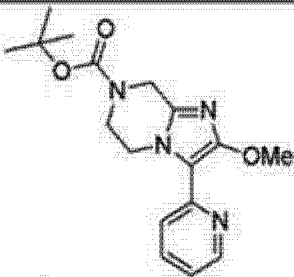
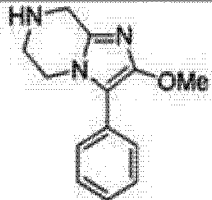
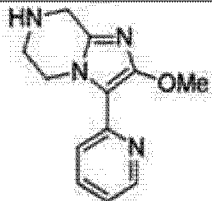
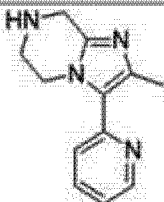
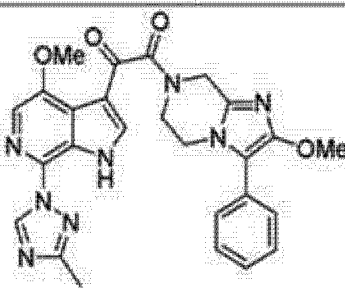
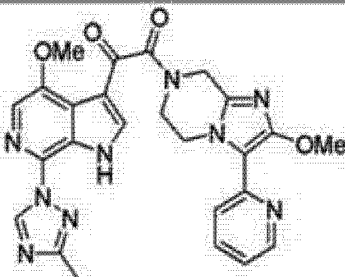
[0520] 从 H-In-3 或 H-In-5 制备化合物 H 的一般方法：

[0521] 使 2- 酮酸 (1 eq.)、H-In-3 或 H-In-5 (1 - 5 eq.)、偶合剂 (TBTU、DEPBT 或 BOP) (1 - 5 eq.) 和 Hunig 氏碱 (1- 100 eq.) 合并到 DMF 或 THF 中。使该混合物在室温下搅拌 17 小时。在减压下通过蒸发除去 DMF 或 THF, 再将该残余物在乙酸乙酯与 5 - 10% Na_2CO_3 或 5% NaHCO_3 或 NH_4Cl 水溶液之间分配。水层用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取。合并有机相, 再用无水 MgSO_4 干燥。真空浓缩, 得到粗产物, 使其通过研磨或重结晶或硅胶柱色谱法或 Shimadzu 自动制备型 HPLC 系统纯化。

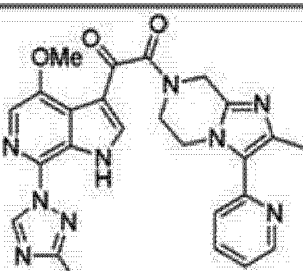
[0522] 鉴别 H-In 和 H (表 H) :

[0523] 表 H

[0524]

化合物 No.	结构	MS (M+H) 计算值	MS (M+H) ⁺ 测得值以及保留时间和 NMR
H-In-2b		331	331, Rf = 2.16 min (方法 1).
H-In-3a		230	230.
H-In-3b		231	231, Rf = 1.38 min (方法 1).
H-In-5a		215	215, Rf = 0.48 min (方法 9).
H1a		HRMS: 513.1993	HRMS: 513.1992. ¹ H NMR (DMSO-d ₆): δ 2.50 (s, 3H), 3.81 & 3.78 (s, 3H), 3.86 & 3.92 (s, 3H), 3.87 - 3.89 & 4.08 - 4.10 (t, 2H, J = 5Hz), 3.97 - 3.99 & 4.14 - 4.16 (t, 2H, J = 5Hz), 4.86 & 4.67 (s, 2H), 7.42 - 7.55 (m, 5H), 7.89 & 7.90 (s, 1H), 8.36 & 8.32 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 12.47 (s, 1H).
H1b		514	514, Rf = 1.68 min (方法 1).

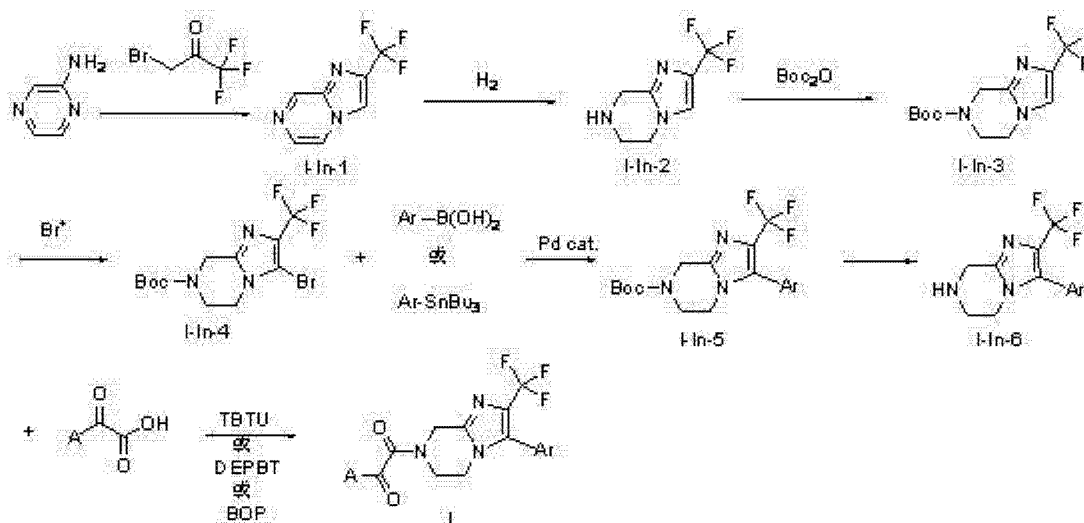
[0525]

化合物 No.	结构	MS (M+H) ⁺ 计算值	MS (M+H) ⁺ 测得值以及保留时间和 NMR
H2		498	498, Rf = 1.71 min (方法 8).

[0526] 实施例 I

[0527] 式 1 的化合物 I 的制备

[0528]



[0529] 从吡嗪-2-胺制备化合物 I-In-1 的方法：

[0530] 将 3-溴-1,1,1-三氟丙酮 (1 eq.) 加至吡嗪-2-胺 (1 eq.) 在二氧杂环己烷中的溶液中,使该混合物在 40 - 110 ° C 加热 20h. 通过过滤收集形成的固体,用 EtOAc 洗涤 2 次。将该固体在异丙醇中在回流下加热 3 小时。使反应混合物冷却至室温,再在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。水相用乙酸乙酯再次萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,真空下浓缩,得到固体,其中含有 2-(三氟甲基)咪唑并 [1,2-a] 吡嗪, I-In-1。此物质可通过研磨或重结晶或硅胶柱色谱法或 Shimadzu 自动制备型 HPLC 系统纯化,或者就这样使用而未进一步纯化。

[0531] 从 I-In-1 制备化合物 I-In-2 的方法：

[0532] 使含有 2-(三氟甲基)咪唑并 [1,2-a] 吡嗪, I-In-1 的粗物质溶解于 MeOH 中,用 Pd/C 处理,再在 1atm 压力下氢化。使该混合物在室温下搅拌 2h。将反应物转移到 Parr 震荡反应器中并在 50psi 下保持 20h。使溶液通过 CELITE® 过滤,除去结晶,再在真空中浓缩。含有 2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑 [1,2-a] 吡嗪, I-In-2 的残余物可通过研磨或重结晶或硅胶柱色谱法或 Shimadzu 自动制备型 HPLC 系统纯化,或者就这样使用而未进一步纯化。

[0533] 从 I-In-2 制备化合物 I-In-3 的方法：

[0534] 将 2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑 [1,2-a] 吡嗪 (1 eq.)、Hunig 氏碱 (1 - 20 eq.) 和 BOC_2O (1 - 5 eq.) 的溶液在 CH_2Cl_2 中在室温下搅拌 1 - 20h。在真空下使体积减少到一半,然后使该溶液在乙酸乙酯和 0.5N HCl 之间分配。水相用 EtOAc 萃取 2 次。合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤,真空下浓缩。残余物在硅胶上纯化,得到 I-In-3。

[0535] 从 I-In-3 制备化合物 I-In-4 的方法:

[0536] 使 I-In-3 (1 eq.) 在氯仿中冷却至 0°C ,再缓缓加入溴 (1 eq.)。使反应在此温度下搅拌 30min,然后在室温下放置 1.5h。加入溴 (1 eq.),再连续搅拌 2h。使反应用饱和 NaHCO_3 水溶液猝灭,用 AcOEt 萃取,用 Na_2SO_4 干燥,再硅胶纯化 (己烷-10%EtOAc/Hex),得到 I-In-4。

[0537] 从 I-In-4 制备化合物 I-In-5 的一般方法:

[0538] 将 I-In-4 (1 eq.)、硼或锡试剂 (1-10 eq.) 和钯催化剂 (例如四(三苯膦)钯,双(二苯膦)二茂络铁钯(II)氯化物、双(三苯膦)钯(II)氯化物) (0.05-1 eq.) 用或不用碱 (例如 Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , NaCO_3 , Na_3PO_4 , NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , Et_3N , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, $t\text{-BuOK}$, $t\text{-BuONa}$) 合并到有水或无水的 DMF 或二氧杂环己烷中。使反应在密封管中加热至 100°C 到 200°C 或者在微波合成器中进行,达 20 分钟至 72 小时。使该混合物用 MeOH 稀释,过滤。使滤液浓缩,再通过 HPLC 或重结晶纯化,得到 I-In-5。

[0539] 从 I-In-5 制备化合物 I-In-6 的一般方法:

[0540] 将 I-In-5 加至 TFA 的二氯甲烷溶液 (1% 至 100%) 或者 HCl 的醚溶液 (2N) 中。使反应混合物在室温下搅拌 30 分钟至 18 小时。真空浓缩得到残余物,使其通过硅胶色谱法或 HPLC 纯化,得到 I-in-6。

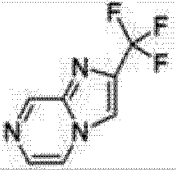
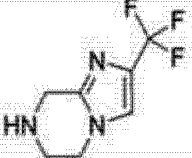
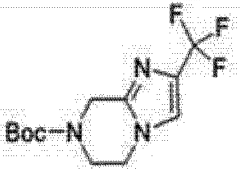
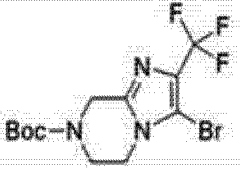
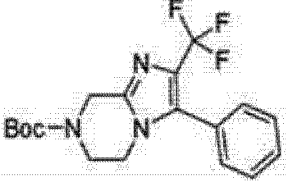
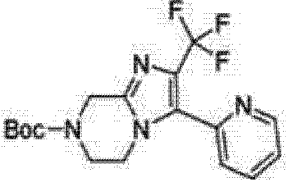
[0541] 从 I-In-6 制备化合物 I 的一般方法:

[0542] 使 2-酮酸 (1 eq.)、I-In-6 (1 - 5 eq.)、偶合剂 (TBTU、DEPBT 或 BOP) (1 - 5 eq.) 和 Hunig 氏碱 (1- 100 eq.) 合并到 DMF 或 THF 中。使该混合物在室温下搅拌 17 小时。在减压下通过蒸发除去 DMF 或 THF,再将该残余物在乙酸乙酯与 5 - 10% Na_2CO_3 或 5% NaHCO_3 或 NH_4Cl 水溶液之间分配。水层用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取。合并有机相,再用无水 MgSO_4 干燥。真空浓缩,得到粗产物,使其通过研磨或重结晶或硅胶柱色谱法或 Shimadzu 自动制备型 HPLC 系统纯化,得到化合物 I。

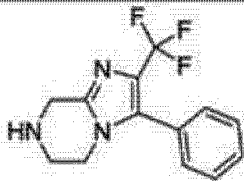
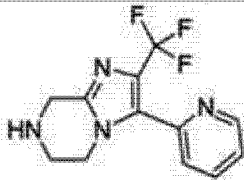
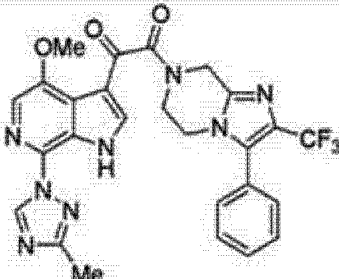
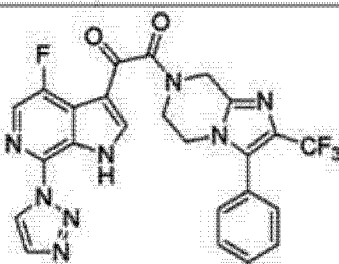
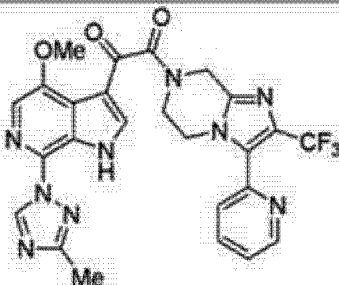
[0543] 鉴别 I-In 和 I (表 I):

[0544] 表 I

[0545]

化合物 No.	结构	MS (M+H) 计算值	MS (M+H) 测得值以及保留时间和 NMR
I-In-1		188	188, Rf = 1.19 min (方法 2). ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δppm 9.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 - 8.08 (m, 2H).
I-In-2		192	192, Rf = 0.24 min (方法 2).
I-In-3		292	292, Rf = 2.99 min. (方法 2). ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δppm 7.20 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.97 - 4.07 (m, 2H), 3.78 - 3.93 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).
I-In-4		370	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δppm 4.70 (s, 2H), 3.91 - 3.90 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).
I-In-5a		368	368, Rf = 2.35 min. (方法 2).
I-In-5b		369	369, Rf = 2.10 min (方法 3).

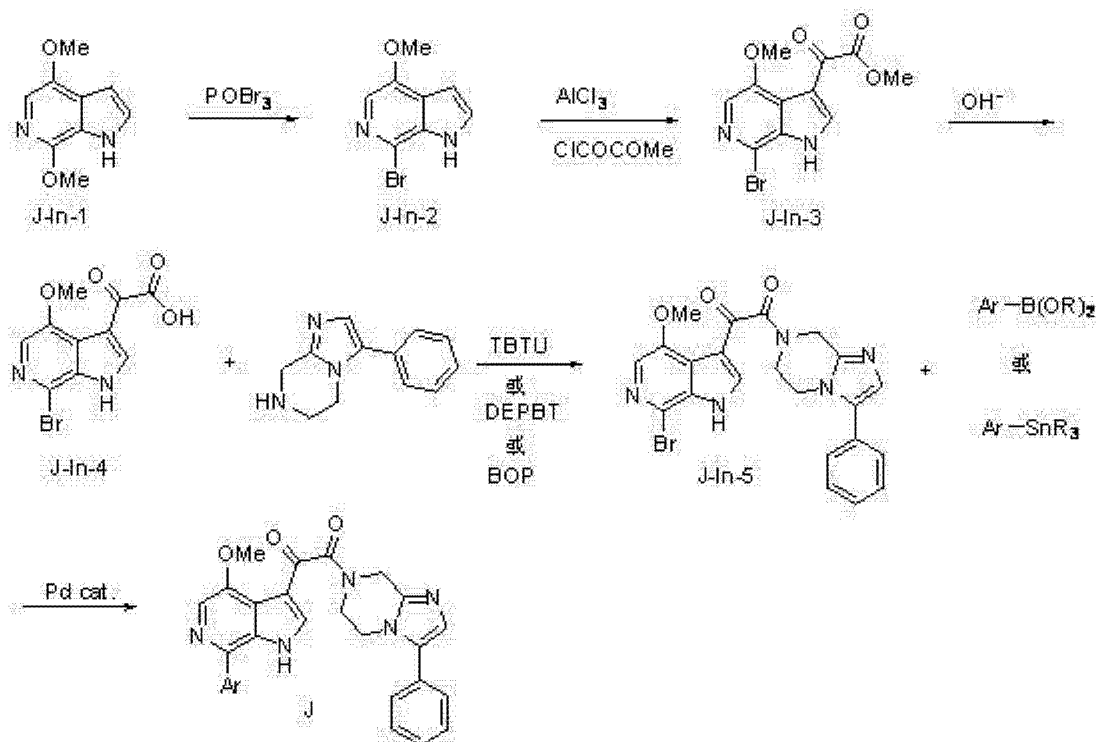
[0546]

化合物 No.	结构	MS (M+H) 计算值	MS (M+H) 测得值以及保留时间和 NMR
I-In-6a		268	268, Rf = 1.67 min. (方法 2).
I-In-6b		269	269, Rf = 1.39 min (方法 3).
I1		551	551, Rf = 2.77 min (方法 2). ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δppm 12.45 - 12.52 (m, 1H), 9.22 - 9.27 (m, 1H), 8.30 - 8.38 (m, 1H), 7.87 - 7.92 (m, 1H), 7.41 - 7.58 (m, 5H), 4.74 - 4.98 (m, 2H), 3.74 - 4.14 (m, 10H).
I2		525	525, Rf = 2.00 min (方法 1). ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δppm 13.07 - 13.18 (m, 1H), 8.99 - 9.06 (m, 1H), 8.42 - 8.61 (m, 1H), 8.31 - 8.37 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.41 - 7.59 (m, 5H), 4.79 - 4.98 (m, 2H), 3.76 - 4.13 (m, 4H).
I3		552	552, Rf = 1.23 min (方法 4). ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δppm 2.51 (s, 3H), 3.69 - 4.33 (m, 7H), 4.71 - 5.16 (m, 2H), 7.43 - 7.71 (m, 2H), 7.81 - 7.95 (m, 1H), 7.92 - 8.15 (m, 1H), 8.19 - 8.48 (m, 1H), 8.70 (d, J = 4.27 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 12.49 (s, 1H).

[0547] 实施例 J

[0548] 式 1 的化合物 J 的制备

[0549]



[0550] 从 J-In-1 制备化合物 J-In-2 的方法：

[0551] 向 4, 7-二甲氧基氮杂吡啶 (1 eq.) 在茴香醚中的搅拌的溶液中分批加入三溴氧化磷 (1 eq.)，再使反应混合物缓缓加热至 120 ° C。使反应混合物在 120 ° C 下搅拌约 18h。然后，使反应混合物冷却至 10 ° C，再缓缓用冰-水混合物猝灭。所得混合物用饱和碳酸氢钠溶液中和，然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，用硫酸钠干燥，过滤，浓缩。将该粗产物通过柱色谱法纯化，其中使用 60-120 硅胶和 15% 乙酸乙酯 / 己烷为洗脱液，得到 J-In-2。

[0552] 从 J-In-2 制备化合物 J-In-3 的方法：

[0553] 在氮气氛下向氯化铝 (4 eq.) 在干燥的二氯甲烷中的搅拌的溶液中分批加入 J-In-2 (1 eq.)，再使反应混合物在室温下搅拌 2h。在另一烧瓶中，在氮气氛下向氯化铝 (6 eq.) 在干燥的二氯甲烷中的搅拌的溶液中滴加甲氧基草酰氯 (3 eq.)。使反应混合物在室温下搅拌 2hr。然后将此反应混合物缓缓加至上述反应混合物中达约 30min，再在室温下搅拌 16h。将反应混合物用饱和乙酸铵溶液猝灭至 pH=7。将所得混合物用乙酸乙酯萃取。使合并的有机层用盐水洗涤，用硫酸钠干燥，过滤，浓缩。将该粗产物通过柱色谱法纯化，其中使用 60-120 硅胶和 25% 乙酸乙酯 / 己烷为洗脱液，得到 J-In-3。

[0554] 从 J-In-3 制备化合物 J-In-4 的一般方法：

[0555] 使 J-In-3 (1 eq.) 溶解于 THF / 水或者丙酮 / 水混合物 (1:1)，LiOH 或 NaOH 或 K₂CO₃ (2 - 10 eq.)，并将反应物在室温下搅拌 20h。在室温下。减压除去挥发性物质，再使用稀 HCl 将该混合物酸化 (pH ~6)。过滤所得固体 (J-In-4)，干燥，未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0556] 从 J-In-4 制备化合物 J-In-5 的一般方法：

[0557] 使 2-酮酸 (1 eq.)、J-In-4 (1 - 5 eq.)、偶合剂 (TBTU、DEPBT 或 BOP) (1 - 5 eq.) 和 Hunig 氏碱 (1- 100 eq.) 合并到 DMF 或 THF 中。使该混合物在室温下搅拌 17 小

时。在减压下通过蒸发除去 DMF 或 THF, 再将该残余物在乙酸乙酯与 5 - 10% Na_2CO_3 或 5% NaHCO_3 或 NH_4Cl 水溶液之间分配。水层用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取。合并有机相, 再用无水 MgSO_4 干燥。真空浓缩, 得到粗产物, 使其通过研磨或重结晶或硅胶柱色谱法或 Shimadzu 自动制备型 HPLC 系统纯化, 得到 J-In-5。

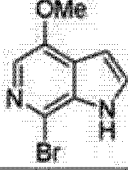
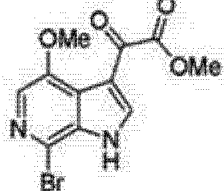
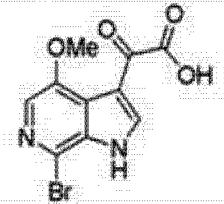
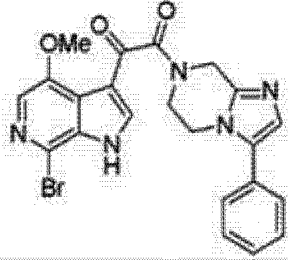
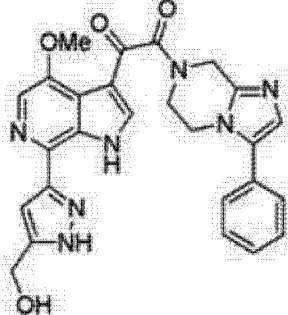
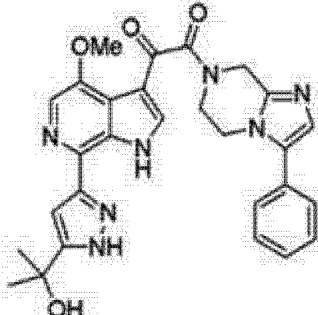
[0558] 从 J-In-5 制备化合物 J 的一般方法:

[0559] 使 J-In-5 (1 eq.)、硼或锡试剂 (1-10 eq.) 和钯催化剂 (例如四 (三苯膦) 钯、双 (二苯膦) 二茂络铁钯 (II) 氯化物、双 (三苯膦) 钯 (II) 氯化物) (0.05-1 eq.) 用或不用碱 (例如 Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , NaCO_3 , Na_3PO_4 , NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , Et_3N , iPr_2NEt , $t\text{-BuOK}$, $t\text{-BuONa}$) 合并到有水或无水的 DMF 或二氧杂环己烷中。使反应在密封管中加热至 100°C 到 200°C 或者在微波合成器中进行, 达 20 分钟至 72 小时。使该混合物用 MeOH 稀释, 过滤。使滤液浓缩, 再通过 HPLC 或重结晶纯化, 得到化合物 J。

[0560] 鉴别 J-In 和 J (表 J):

[0561] 表 J

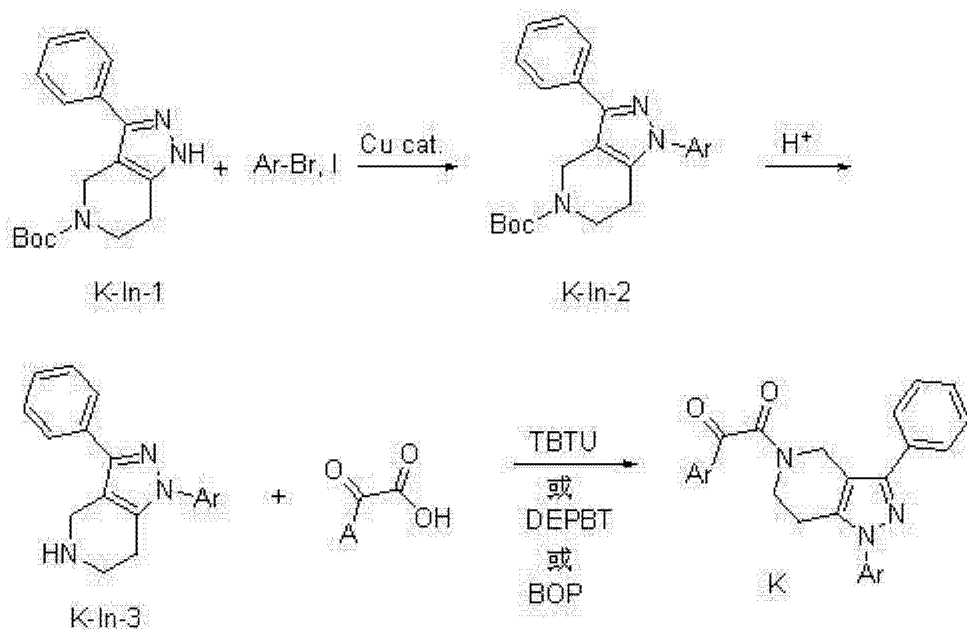
[0562]

化合物 No.	结构	MS (M+H) 计算值	MS (M+H) ⁺ 测得值以及保留时间和 NMR
J-In-2		227	227.
J-In-3		313	313.
J-In-4		299	299.
J-In-5		480	480.
J1		498	498, Rf = 1.72 min (方法 2). ¹ H NMR (500 MHz, MeOD): δppm 4.08 - 4.22 (m, 5H), 4.30 - 4.46 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 5.23 - 5.40 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.53 - 7.67 (m, 5H), 7.70 - 7.80 (m, 1H), 7.99 - 8.07 (m, 1H), 8.68 - 8.79 (m, 1H).
J2		526	526, Rf = 1.92 min (方法 2). ¹ H NMR (500 MHz, MeOD): δppm 1.69 (s, 6H), 4.15 (m, 5H), 4.29 - 4.48 (m, 2H), 5.27 - 5.39 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.54 - 7.69 (m, 5H), 7.71 - 7.83 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.72 - 8.82 (m, 1H).

[0563] 实施例 K

[0564] 式 1 的化合物 K 的制备

[0565]



[0566] 从 K-In-1 制备化合物 K-In-2 的一般方法：

[0567] 将 K-In-1 (1 eq.)，选自 Cs₂CO₃、K₂CO₃、NaCO₃、Na₃PO₄、NaH₂PO₄、Na₂HPO₄、Et₃N、iPr₂NEt、*t*-BuOK 和 *t*-BuONa 的碱 (1-10 eq.)，选自 Cu、CuCl、CuBr 和 CuI 的铜试剂 (0.01-2 eq.)，(1R, 2R)-二氨基甲基环己烷 (0.02-4 eq.)，以及芳基溴化物或芳基碘化物 (1-5 eq.) 在可密封的烧瓶中合并。将该混合物用 1,4-二氧杂环己烷稀释。烧瓶用 N₂ 吹扫，密封，再加热至 100 °C 达 2-24h。使该混合物冷却至室温，再通过 CELITE® 垫过滤以除去固体。将该有机溶液在减压下浓缩，再将该残余物通过硅胶色谱法或 HPLC 法纯化，得到 K-In-2。

[0568] 从 K-In-2 制备化合物 K-In-3 的一般方法：

[0569] 使 K-In-2 加至 TFA 的二氯甲烷溶液 (1% 至 100%) 或者 HCl 的醚溶液 (2N) 中。使反应混合物在室温下搅拌 30 分钟至 18 小时。真空浓缩得到残余物，使其通过硅胶色谱法或 HPLC 纯化，得到 K-In-3。

[0570] 从 K-In-3 制备化合物 K 的一般方法：

[0571] 使 2-酮酸 (1 eq.)、K-In-3 (1 - 5 eq.)、偶合剂 (TBTU、DEPBT 或 BOP) (1 - 5 eq.) 和 Hunig 氏碱 (1- 100 eq.) 合并到 DMF 或 THF 中。使该混合物在室温下搅拌 17 小时。在减压下通过蒸发除去 DMF 或 THF，再将该残余物在乙酸乙酯与 5 - 10% Na₂CO₃ 或 5% NaHCO₃ 或 NH₄Cl 水溶液之间分配。水层用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取。合并有机相，再用无水 MgSO₄ 干燥。真空浓缩，得到粗产物，使其通过研磨或重结晶或硅胶柱色谱法或 Shimadzu 自动制备型 HPLC 系统纯化，得到化合物 K。

[0572] 鉴别 K-In 和 K (表 K)：

[0573] 表 K

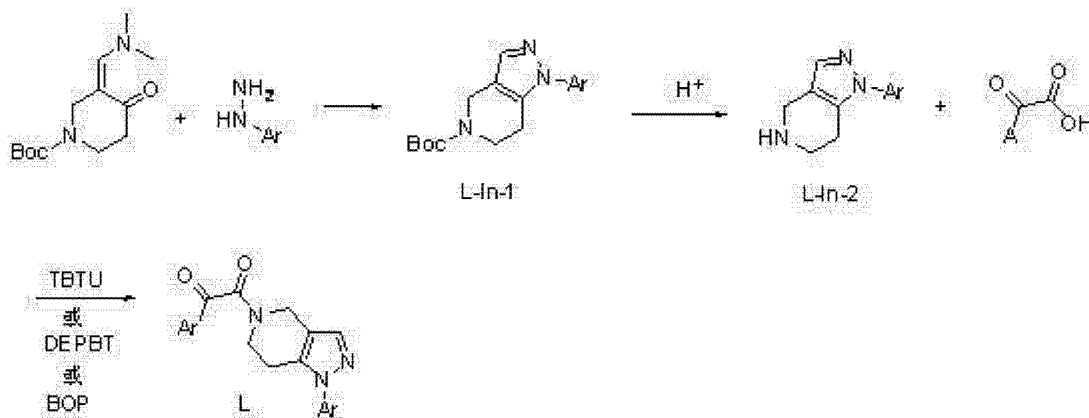
[0574]

化合物 No.	结构	MS (M+H) ⁺ 计算值	MS (M+H) ⁺ 测得值以及保留时间和 NMR
K-In-2		376	376, Rf = 3.405 min (方法 2). ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δppm 7.77 (d, J=7.02 Hz, 2H), 7.26 - 7.61 (m, 8H), 4.75 (br. s., 2H), 3.74 (br. s., 2H), 2.85 - 2.94 (m, 2H), 1.48 - 1.55 (m, 9H).
K-In-3		276	276, Rf = 2.06 min (方法 2). ¹ H (500 MHz, MeOD): δppm 7.40 - 7.74 (m, 10H), 4.54 (s, 2H), 3.60 (t, J = 6.10 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 6.10 Hz, 2H).
K1		559	559, Rf = 2.09 min (方法 1). ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δppm 12.44 (br. s., 1H), 9.21 - 9.28 (m, 1H), 8.19 - 8.35 (m, 1H), 7.27 - 7.98 (m, 11H), 4.73 - 4.98 (m, 2H), 3.70 - 4.04 (m, 5H), 2.91 - 3.12 (m, 2H), 2.44 - 2.55 (m, 3H).

[0575] 实施例 L

[0576] 式 1 的化合物 L 的制备

[0577]



[0578] 从 3-((二甲基氨基)甲叉)-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯制备化合物 L-In-1 的一般方法：

[0579] 使 3-((二甲基氨基)甲叉)-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1 eq.) 和肼 (1 - 2eq.) 在乙醇中混合。使反应混合物在 115°C 下加热 16h。真空下除去溶剂之后,将残余物使用硅胶柱色谱法或 Shimadzu 自动制备型 HPLC 系统纯化,得到 L-In-1。

[0580] 从 L-In-1 制备化合物 L-In-2 的一般方法：

[0581] 将 L-In-1 加至 TFA 在二氯甲烷 (1% 至 100%) 或者 HCl 在醚 (2N) 中的溶液中。使反应混合物在室温下搅拌 30 分钟至 18 小时。真空浓缩得到残余物,使其通过硅胶色谱法或 HPLC 纯化,得到 L-In-2。

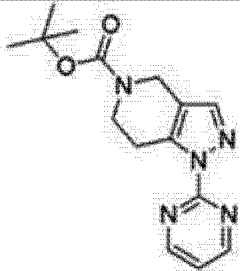
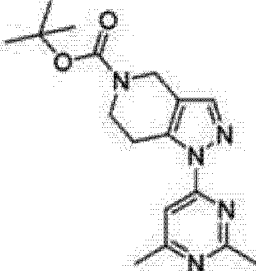
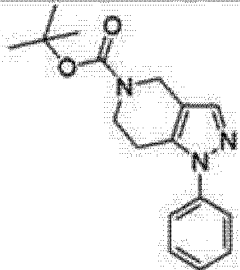
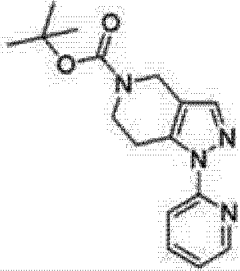
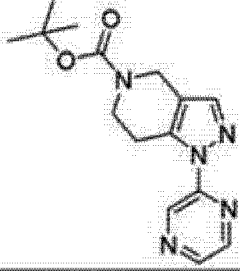
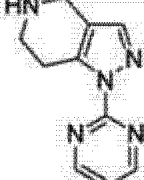
[0582] 从 L-In-2 制备化合物 L 的一般方法：

[0583] 使 2- 酮酸 (1 eq.)、L-In-2 (1 - 5 eq.)、偶合剂 (TBTU、DEPBT 或 BOP) (1 - 5 eq.) 和 Hunig 氏碱 (1- 100 eq.) 合并到 DMF 或 THF 中。使该混合物在室温下搅拌 17 小时。在减压下通过蒸发除去 DMF 或 THF, 再将该残余物在乙酸乙酯与 5 - 10% Na_2CO_3 或 5% NaHCO_3 或 NH_4Cl 水溶液之间分配。水层用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取。合并有机相, 再用无水 MgSO_4 干燥。真空浓缩, 得到粗产物, 使其通过研磨或重结晶或硅胶柱色谱法或 Shimadzu 自动制备型 HPLC 系统纯化, 得到化合物 L。

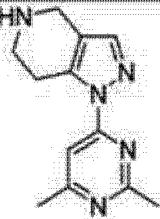
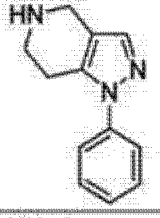
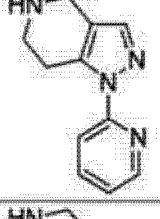
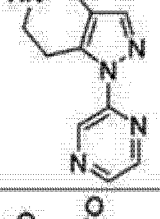
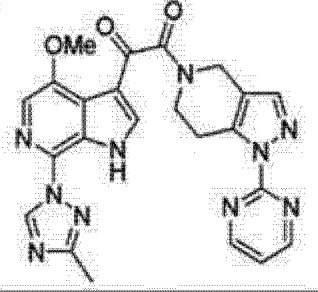
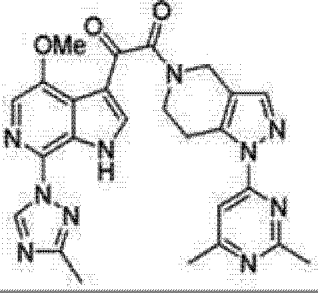
[0584] 鉴别 L-In 和 L (表 L) :

[0585] 表 L

[0586]

化合物 No.	结构	MS (M+H) ⁺ 计算值	MS (M+H) ⁺ 测得值以及保留时间和 NMR
L-In-1a		302	302, Rf = 1.72 min (方法 4).
L-In-1b		330	330, Rf = 1.72 min (方法 4).
L-In-1c		300	300, Rf = 1.91 min (方法 4).
L-In-1d		301	301, Rf = 1.94 min (方法 4).
L-In-1e		302	302, Rf = 1.86 min (方法 4).
L-In-2a		202	202, Rf = 0.26 min (方法 10).

[0587]

化合物 No.	结构	MS (M+H) ⁺ 计算值	MS (M+H) ⁺ 测得值以及保留时间和 NMR
L-In-2b		230	230, Rf = 0.46 min (方法 11).
L-In-2c		200	200, Rf = 1.01 min (方法 12).
L-In-2d		201	201, Rf = 0.65 min (方法 4).
L-In-2e		202	202, Rf = 0.35 min (方法 10).
L1		485	485, Rf = 1.48 min (方法 5). ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δppm 12.36 - 12.44 (m, 1H), 9.20 - 9.25 (m, 1H), 8.80 - 8.92 (m, 2H), 8.17 - 8.30 (m, 1H), 7.40 - 7.88 (m, 3H), 4.46 - 4.77 (m, 2H), 3.78 - 3.97 (m, 5H), 3.13 - 3.33 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).
L2		513	513, Rf = 1.49 min (方法 5). ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δppm 12.30 - 12.49 (m, 1H), 9.16 - 9.30 (m, 1H), 8.12 - 8.32 (m, 1H), 7.55 - 7.88 (m, 3H), 4.45 - 4.75 (m, 2H), 3.66 - 3.99 (m, 6H), 3.25 - 3.44 (m, 3H), 2.50 - 2.61 (m, 3H), 2.46 - 2.48 (m, 4H).

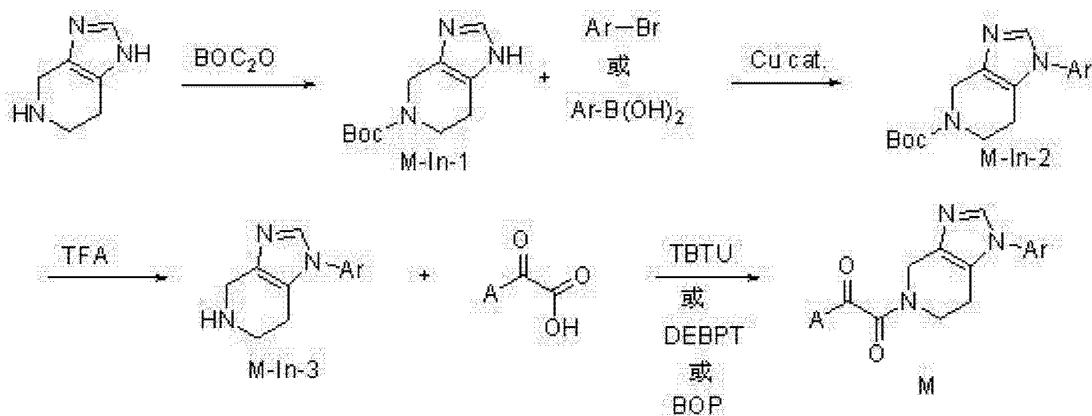
[0588]

化合物 No.	结构	MS (M+H) ⁺ 计算值	MS (M+H) ⁺ 测得值以及保留时间和 NMR
L3		483	483, R _f = 1.69 min (方法 5). ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δppm 12.35 - 12.48 (m, 1H), 9.18 - 9.26 (m, 1H), 8.19 - 8.33 (m, 1H), 7.82 - 7.90 (m, 1H), 7.60 - 7.72 (m, 1H), 7.46 - 7.59 (m, 4H), 7.34 - 7.40 (m, 1H), 4.48 - 4.74 (m, 2H), 3.65 - 3.96 (m, 5H), 2.85 - 3.04 (m, 2H), 2.47 - 2.48 (m, 3H).
L4		484	484, R _f = 1.68 min (方法 5). ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δppm 12.33 - 12.44 (m, 1H), 9.18 - 9.27 (m, 1H), 8.36 - 8.50 (m, 1H), 8.17 - 8.29 (m, 1H), 7.93 - 8.00 (m, 1H), 7.81 - 7.90 (m, 2H), 7.58 - 7.77 (m, 1H), 7.28 - 7.36 (m, J = 6.87, 5.34 Hz, 1H), 4.47 - 4.73 (m, 2H), 3.68 - 3.97 (m, 5H), 3.19 - 3.38 (m, 2H), 2.46 - 2.48 (m, 3H).
L5		485	485, R _f = 1.58 min (方法 5). ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δppm 12.34 - 12.44 (m, 1H), 9.15 - 9.26 (m, 2H), 8.44 - 8.61 (m, 2H), 8.17 - 8.29 (m, 1H), 7.68 - 7.89 (m, 2H), 4.48 - 4.77 (m, 2H), 3.68 - 3.99 (m, 5H), 2.70 - 3.20 (m, 2H), 2.46 - 2.48 (m, 3H).

[0589] 实施例 M

[0590] 式 1 的化合物 M 的制备

[0591]



[0592] 从 4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶制备化合物 M-In-1 的一般方法:

[0593] 使 4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶 (1 eq.) 溶解于 CH₂Cl₂ 中,再用 TEA (2-10 eq.)、BOC-酐 (2 eq.) 和催化量的 DMAP (0.01-1 eq.) 处理,再使该混合物在室温下搅拌 1-7 天。使反应混合物用 1N HCl 猝灭,接着用 CH₂Cl₂ 萃取。有机相用 Na₂SO₄ 干燥,

过滤,浓缩。使含有两种二 boc- 区域异构体的粗产物 抽出溶解于 MeOH 中,用氨 /MeOH 处理,再将该混合物在 60 ° C 下加热 2-8h。真空下除去溶剂,得到 M-In-1,将其通过研磨或重结晶或硅胶柱色谱法或 Shimadzu 自动制备型 HPLC 系统纯化。该粗品 M-In-1 可用于进一步的反应而不需要任何纯化。

[0594] 从 M-In-1 制备化合物 M-In-2 的一般方法:

[0595] 使 M-In-1 (1 eq.)、硼酸 (1-5 eq.)、吡啶 (0.01-5 eq.)、Cu(OAc)₂ (0.01-2 eq.) 和分子筛 (4A) 在 CH₂Cl₂ 中在室温下开口搅拌 1-10 天。使反应混合物过滤以除去固体,再将滤液在真空下浓缩,得到残余物,使其通过 HPLC 纯化,得到 M-In-2。

[0596] 从 M-In-2 制备化合物 M-In-3 的一般方法:

[0597] 使 M-In-2 加至 TFA 的二氯甲烷溶液 (1% 至 100%) 或者 HCl 的醚溶液 (2N) 中。使反应混合物在室温下搅拌 30 分钟至 18 小时。真空浓缩得到残余物,使其通过硅胶色谱法或 HPLC 纯化,得到 M-In-3。

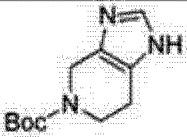
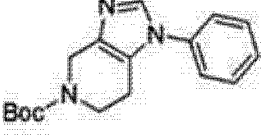
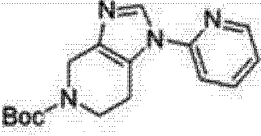
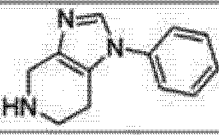
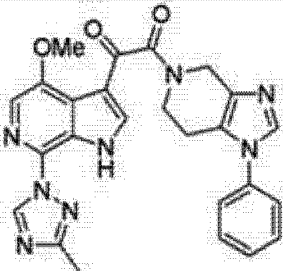
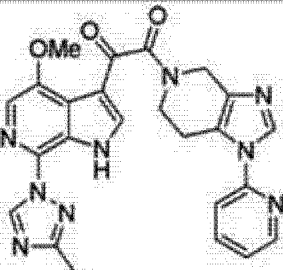
[0598] 从 M-In-3 制备化合物 M 的一般方法:

[0599] 使 2- 酮酸 (1 eq.)、M-In-3 (1 - 5 eq.)、偶合剂 (TBTU、DEPBT 或 BOP) (1 - 5 eq.) 和 Hunig 氏碱 (1- 100 eq.) 合并到 DMF 或 THF 中。使该混合物在室温下搅拌 17 小时。在减压下通过蒸发除去 DMF 或 THF,再将该残余物在乙酸乙酯与 5 - 10% Na₂CO₃ 或 5% NaHCO₃ 或 NH₄Cl 水溶液之间分配。水层用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取。合并有机相,再用无水 MgSO₄ 干燥。真空浓缩,得到粗产物,使其通过研磨或重结晶或硅胶柱色谱法或 Shimadzu 自动制备型 HPLC 系统纯化,得到化合物 M。

[0600] 鉴别 M-In 和 M (表 M):

[0601] 表 M

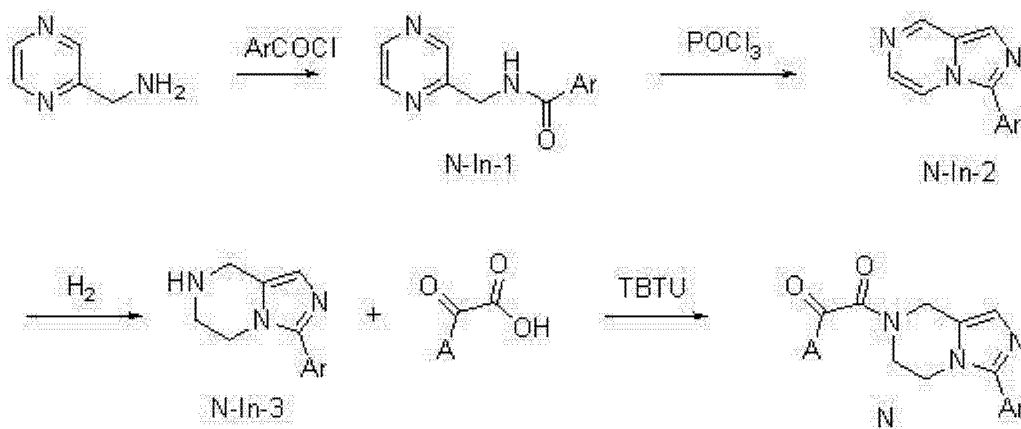
[0602]

化合物 No.	结构	MS (M+H) ⁺ 计算值	MS (M+H) ⁺ 测得值以及保留时间和 NMR
M-In-1		224	224, Rf = 0.96 (方法 1)。 ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δppm 7.57 (s, 1H), 4.43 (brs, 2H), 3.66 (brs, 2H), 2.64 (brs, 2H), 1.42 (s, 9H).
M-In-2a		300	300, Rf = 1.41 min (方法 1)。 ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δppm 8.68 (br. s., 1H), 7.32 - 7.73 (m, 6H), 4.66 (br. s., 2H), 3.76 (br. s., 2H), 2.60 - 2.80 (m, 2H), 1.37 - 1.60 (m, 12H).
M-In-2b		301	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ9.04 (s, 1H), 8.54 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).
M-In-3a		200	200, Rf = 0.77 min (方法 1).
M1		483	483, Rf = 1.10 min (方法 1)。 ¹ H NMR (500 MHz, MeOD): δppm 9.24 (s, 1H), 8.82 - 9.05 (m, 1H), 8.29 - 8.42 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.52 - 7.74 (m, 5H), 3 - 5.02 (m, 2H), 3.95 - 4.07 (m, 3H), 3.83 - 4.23 (m, 2H), 2.78 - 2.99 (m, 2H), 2.57 (s, 3H).
M2		484	484, Rf = 1.15 min (方法 1)。 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δppm 12.47 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.9 - 8.78 (m, 1H), 8.60 - 8.58 (m, 1H), 8.31 - 8.28 (m, 1H), 8.11 - 8.08 (m, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 4.78 - 4.53 (m, 2H), 4.01 - 3.73 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.5 (s, 3H).

[0603] 实施例 N

[0604] 式 1 的化合物 N 的制备

[0605]



[0606] 从吡嗪-2-基甲胺制备化合物 N-In-1 的一般方法：

[0607] 向 2-(氨基甲基)吡嗪二盐酸盐 (1 eq.) [如 Dhar, T.G.M. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17, 5019-5024 (2007) 所述制备] 和 N,N-二异丙基乙胺 (2-10 eq.) 在 DMF 中的溶液中加入芳酰基氯化物 (1-2 eq.)，再将该混合物在 25 °C 下搅拌 24h。使所得混合物在真空下浓缩，使残余物溶解于乙酸乙酯。将该溶液用水和盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。在硅胶上进行柱层析（洗脱液：0-50% 乙酸乙酯 / 二氯甲烷）N-In-1。

[0608] 从 N-In-1 制备化合物 N-In-2 的一般方法：

[0609] 向 N-In-1 (1 eq.) 在甲苯中的混悬液在室温下滴加氯氧磷 (1-10 eq.)。使所得混合物在回流下加热 2.5h。冷却至室温后，使反应混合物用乙酸乙酯和水分离。相分离。水相用碳酸氢钠水溶液调节至 pH 7，然后用乙酸乙酯萃取。使合并的有机相用水和盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。在硅胶上进行柱层析（洗脱液：0-5% 异丙醇 / 氯仿），得到 N-In-2。

[0610] 从 N-In-2 制备化合物 N-In-3 的一般方法：

[0611] 使 N-In-2 (1 eq.) 和 20% 氢氧化钡拔碳 (0.01-0.5 eq.) 在甲醇中的混合物在 25 °C 和氢气 (1.00 atm) 下搅拌 26h。使反应混合物过滤，使滤液在真空下浓缩，得到 N-In-3。

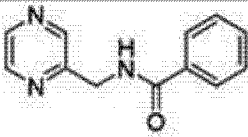
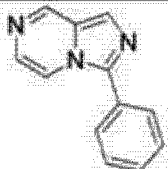
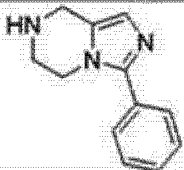
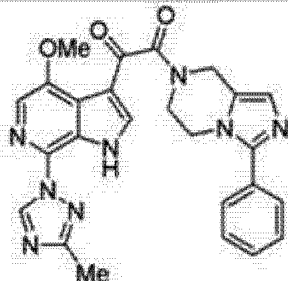
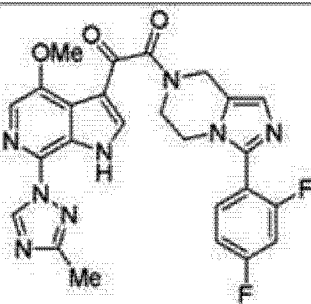
[0612] 从 N-In-3 制备化合物 N 的一般方法：

[0613] 使 2-酮酸 (1 eq.)、N-In-3 (1 - 5 eq.)、偶合剂 (TBTU、DEPBT 或 BOP) (1 - 5 eq.) 和 Hunig 氏碱 (1- 100 eq.) 合并到 DMF 或 THF 中。使该混合物在室温下搅拌 17 小时。在减压下通过蒸发除去 DMF 或 THF，再将该残余物在乙酸乙酯与 5 - 10% Na₂CO₃ 或 5% NaHCO₃ 或 NH₄Cl 水溶液之间分配。水层用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取。合并有机相，再用无水 MgSO₄ 干燥。真空浓缩，得到粗产物，使其通过研磨或重结晶或硅胶柱色谱法或 Shimadzu 自动制备型 HPLC 系统纯化，得到化合物 N。

[0614] 鉴别 N-In 和 N（表 N）：

[0615] 表 N

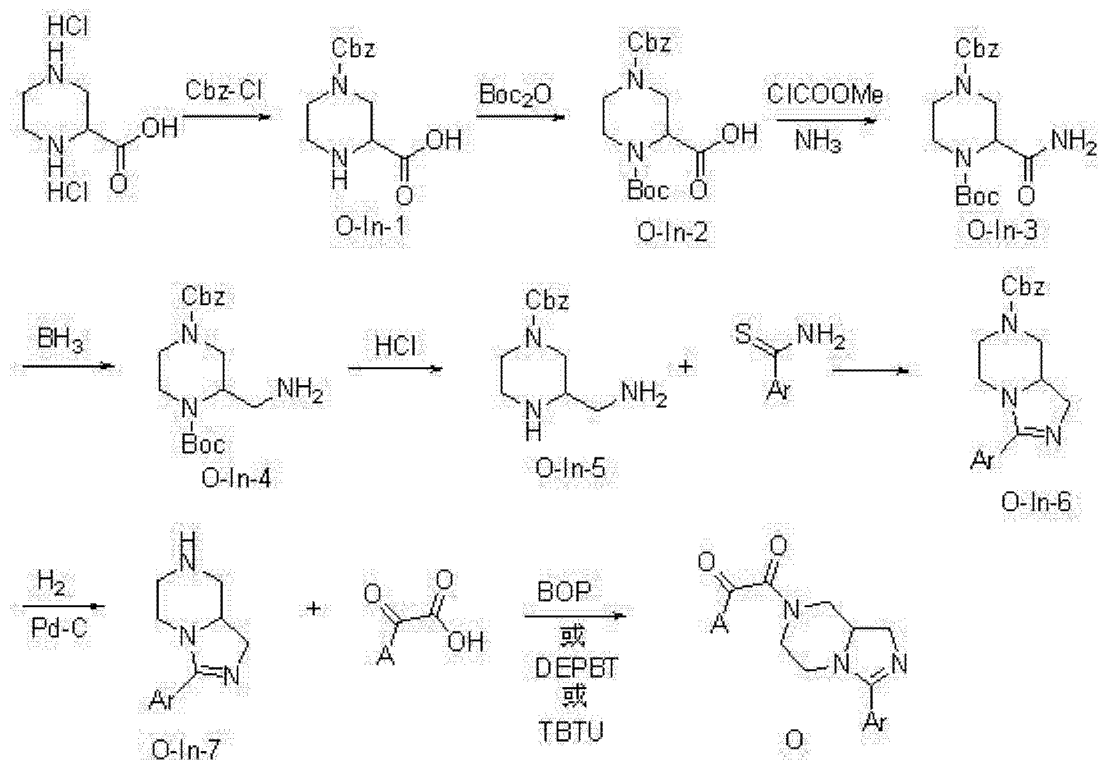
[0616]

化合物 No.	结构	MS (M+H) ⁺ 计算值	MS (M+H) ⁺ 测得值以及保留时间和 NMR
N-In-1a		214	214. ¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃): δ8.69 (s, 1H), 8.53 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 4.83 (d, 1H, J = 4.9Hz).
N-In-2a		196	196.
N-In-3a		200	200.
N1		HRMS: 483.1888	HRMS: 483.1873. ¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ12.48 (br s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.36 - 8.31 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.62 - 7.57 (m, 3H), 7.45 (s, 2/3H), 7.27 (s, 1/3H), 5.00 (s, 4/3H), 4.84 (s, 2/3H), 4.41 (m, 2/3H), 4.26 (m, 4/3H), 4.05 (m, 2/3H), 3.92 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.86 (m, 4/3H), 2.50 (s, 3H).
N2		HRMS: 519.1699	HRMS: 519.1689. ¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆): δ12.46 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.34 - 8.30 (m, 1H), 7.88 - 7.86 (m, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.10 (s, 2/3H), 6.94 (s, 1/3H), 4.96 (s, 4/3H), 4.79 (s, 2/3H), 4.09 (m, 2/3H), 3.98 (m, 2/3H), 3.91 (m, 4/3H), 3.84 (s, 1H), 3.81 (m, 4/3H), 3.77 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

[0617] 实施例 0

[0618] 式 1 的化合物 0 的制备

[0619]



[0620] 从哌嗪-2-甲酸制备化合物 O-In-1 的一般方法：

[0621] 将三颈圆底烧瓶中装入哌嗪-2-甲酸二盐酸盐 (1 eq.)、碳酸铜 (1.1 eq.) 和水。使反应混合物回流约 2 小时,使其通过 CELITE® 床过滤。将深蓝色滤液冷却至 0 ° C,再将碳酸氢钠 (3.7 eq.) 缓缓加入到反应混合物中。将反应混合物在 0 ° C 下搅拌 30min,将氯甲酸苄酯 (1.5 eq.) 缓缓加至反应混合物中。通过 TLC 监测反应过程。消耗了起始物质以后,使反应混合物过滤,再将淡蓝色固体用冷水、乙醇和二乙基醚洗涤。将该淡蓝色固体置于水中,加入浓盐酸。向此溶液中,在搅拌和室温下吹扫 H₂S 气体达 1h。过量的 H₂S 通过吹扫氮气 30min 来除去。使反应混合物通过 CELITE® 床过滤,再用 1.5N HCl 洗涤。将该无色滤液浓缩,得到需要的 O-In-1。

[0622] 从 O-In-1 制备化合物 O-In-2 的一般方法：

[0623] 将三颈圆底烧瓶中装入 O-In-1 (1 eq.)、氢氧化钠 (2 eq.) 和乙腈。使反应混合物冷却至 0 ° C,再将 Boc 酐 (1 eq.) 非常缓慢地加至反应混合物中。反应混合物在室温下搅拌 16h。通过 TLC 监测反应过程。消耗了起始物质以后,反应混合物用石油醚洗涤。水层用枸橼酸酸化至 pH~6,再用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥。将有机层过滤,浓缩,得到 O-In-2。

[0624] 从 O-In-2 制备化合物 O-In-3 的一般方法：

[0625] 在氮气氛下将三颈圆底烧瓶中装入 O-In-2 (1 eq.)、三乙胺 (2 eq.) 和干燥的二氯甲烷。使反应混合物冷却至 0 ° C,再将氯甲酸甲酯 (1.3 eq.) 缓缓加至反应混合物中。使反应混合物在 -10 ° C 搅拌 30min,再进一步冷却至 -30 ° C。在 -30 ° C 下将氨气吹入反应混合物中达 30min。使反应混合物在室温下搅拌 16h。消耗了起始物质以后,将冰冷的水加至反应混合物中。分离有机层,水层用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。使有机层过滤,再在减压下浓缩。使所得粗产物通过柱色谱法纯化,其中使用 60-120 硅胶和氯仿 \ 甲醇 (6%) 为洗脱液,得到 O-In-3。

[0626] 从 0-In-3 制备化合物 0-In-4 的一般方法：

[0627] 在氮气氛下将三颈圆底烧瓶中装入在干燥的 THF 中的 0-In-3 (1 eq.) 中。使反应混合物冷却至 0 ° C, 再将甲硼烷 - 二甲基硫化物 (4 eq.) 缓缓加至反应混合物中。使反应混合物在室温下搅拌 16h。消耗了起始物质以后, 使甲醇缓缓加至反应混合物。使反应混合物在室温下搅拌 30min, 再蒸发以除去挥发性物质。使该残余物溶解于二氯甲烷和冰冷的水中。分离有机层, 水层用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。使有机层过滤, 再在减压下浓缩。使所得粗产物通过柱色谱法纯化, 其中使用 60-120 硅胶和氯仿 \ 甲醇 (10%) 为洗脱液, 得到 0-In-4。

[0628] 从 0-In-4 制备化合物 0-In-5 的一般方法：

[0629] 在 0 ° C 下向溶解于干燥的甲醇中的 0-In-5 中加入过量的甲醇制 HCl。使反应混合物在室温下搅拌 3h。在真空下完全除去挥发性物质, 得到 0-In-5 为 HCl 盐, 其未经任何纯化即用于进一步的反应。

[0630] 从 0-In-5 制备化合物 0-In-6 的一般方法：

[0631] 向溶解于干燥的三乙胺中的 0-In-5 (1 eq.) 中加入硫代苯甲酰胺 (2 eq.)。使反应混合物加热至 100 ° C 达 3h。在真空下完全除去挥发性物质, 将残余物用水稀释。水层用二氯甲烷萃取, 再将合并的有机层用盐水溶液洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 蒸发。将该粗产物通过柱色谱法纯化, 其中使用 60-120 硅胶和氯仿 \ 甲醇 (8%) 为洗脱液, 得到 0-In-6。

[0632] 从 0-In-6 制备化合物 0-In-7 的一般方法：

[0633] 在氮气氛下将钨披碳 (0.01-0.5 eq.) 加至 0-In-6 (1 eq.) 在干燥的甲醇中的溶液中。使反应混合物在氢气氛下以 2kg 压力搅拌 16h。反应完全后, 使反应混合物通过 CELITE® 床过滤, 反复用甲醇洗涤。使该滤液在真空下浓缩, 得到 0-In-7。

[0634] 从 0-In-7 制备化合物 0 的一般方法：

[0635] 使 2- 酮酸 (1 eq.)、0-In-7 (1 - 5 eq.)、偶合剂 (TBTU、DEPBT 或 BOP) (1 - 5 eq.) 和 Hunig 氏碱 (1- 100 eq.) 合并到 DMF 或 THF 中。使该混合物在室温下搅拌 17 小时。在减压下通过蒸发除去 DMF 或 THF, 再将该残余物在乙酸乙酯与 5 - 10% Na_2CO_3 或 5% NaHCO_3 或 NH_4Cl 水溶液之间分配。水层用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取。合并有机相, 再用无水 MgSO_4 干燥。真空浓缩, 得到粗产物, 使其通过研磨或重结晶或硅胶柱色谱法或 Shimadzu 自动制备型 HPLC 系统纯化, 得到化合物 0。

[0636] 鉴别 0-In 和 0 (表 0)：

[0637] 表 0

[0638] 实施例的生物学数据

[0639] • “ μM ” 表示微摩尔

[0640] • “mL” 表示毫升

[0641] • “ μl ” 表示微升

[0642] • “mg” 表示毫克

[0643] 用于获得表 1-2 所报道的结果的物质和试验操作描述于下文。

[0644] 细胞：

[0645] • 病毒制备 - 使人胚肾细胞系 293T 繁殖于 Dulbecco's 改良 Eagle 培养基 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 中, 该培养基中含有 10% 胎牛血清 (FBS, Sigma, St. Louis

, MO)。

[0646] • 病毒感染 - 使表达 HIV-1 受体 CD4 的人上皮细胞系 HeLa 繁殖于 Dulbecco's 改良 Eagle 培养基 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 中, 该培养基中含有 10% 胎牛血清 (FBS, Sigma, St. Louis, MO) 并补充有 0.2 mg/mL Geneticin® (Invitrogen, Carlsbad, CA)。

[0647] • 病毒 - 通过用 HIV-1 包膜 DNA 表达载体和含有包膜缺失突变的缺失突变 cDNA 以及插入到 HIV-1 nef 序列位置的萤光素酶报告基因来转染人胚肾 293 细胞, 以制备单圆感染报道子病毒 (Chen et al., Ref. 41)。使用制造商 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 描述的 Lipofectamine Plus 试剂进行转染。

[0648] 试验操作:

[0649] 1. 使 HeLa CD4 细胞铺板于 96 孔板中, 细胞密度为 1×10^4 个细胞/孔, 在 100 μ l Dulbecco's 改良 Eagle 培养基中, 该培养基中含有 10% 胎牛血清, 孵育过夜。

[0650] 2. 将化合物加入到 2 μ l 二甲基亚砜溶液中, 使最终分析浓度为 $\leq 10 \mu$ M。

[0651] 3. 然后使 100 μ l 的在 Dulbecco's 改良 Eagle 培养基中的单圆感染报道子病毒加至铺板的细胞和化合物中, 约 0.01 的多重性感染 (MOI), 使最终体积为 200 μ l/孔。

[0652] 4. 使病毒感染的细胞在 37 °C 下的 CO₂ 孵育器中孵育, 感染之后 72 h 收集。

[0653] 5. 如制造商 (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN) 描述的, 使用萤光素酶报告基因测定试剂盒, 通过测定感染细胞中病毒 DNA 的萤光素酶表达来监测病毒感染。除去感染的细胞上清液, 每孔加入 50 μ l 溶胞缓冲溶液。15 分钟后, 将 50 μ l 的新鲜重配的萤光素酶测定试剂加入每孔中。然后使用 Wallac microbeta® 闪烁计数器, 通过测定荧光来定量萤光素酶活性。

[0654] 6. 计算每种化合物的百分抑制, 其方式是对在每种化合物存在时感染的细胞中萤光素酶表达的水平定量为不存在化合物时感染的细胞观察到的百分数, 再用 100 减去此测定的值。

[0655] 7. EC₅₀ 提供了比较本发明化合物抗病毒效能的方法。用 Microsoft Excel Xlfit 曲线拟合软件计算 50% 抑制的有效浓度 (EC₅₀)。对于每一种化合物, 通过使用四参数逻辑模型 (模型 205), 以 10 种不同浓度计算的百分抑制生成曲线。化合物的 EC₅₀ 数据显示于表 2。表 1 是表 2 中的数据的索引。

[0656] 结果

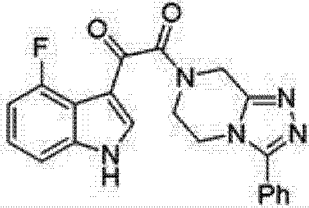
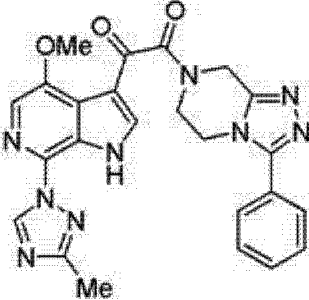
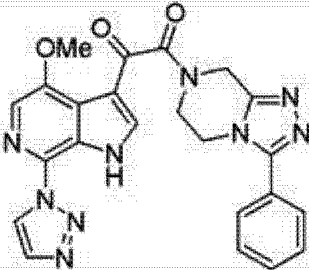
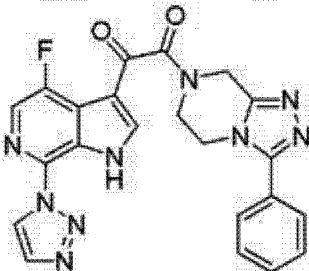
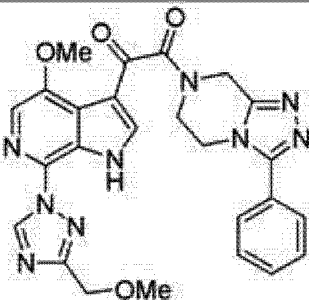
[0657] 表 1

[0658] EC₅₀ 的索引生物学数据

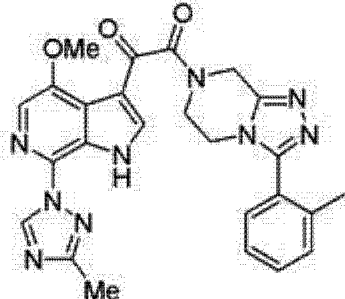
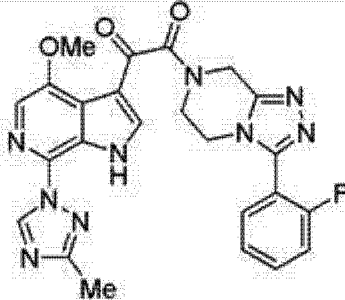
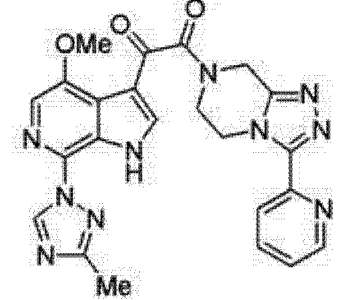
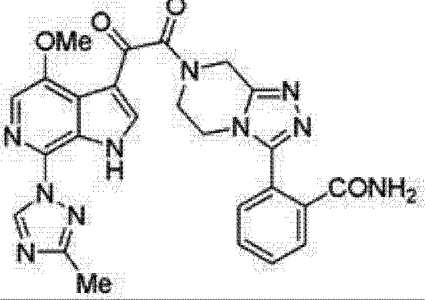
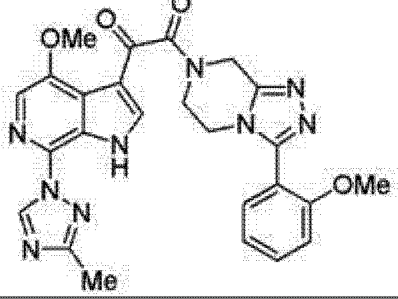
EC ₅₀ >0.5 μ M 的化合物	EC ₅₀ <0.5 μ M 的化合物
“B”组	“A”组

[0659] 表 2

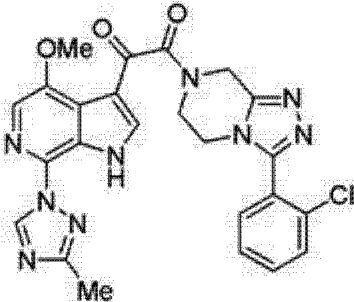
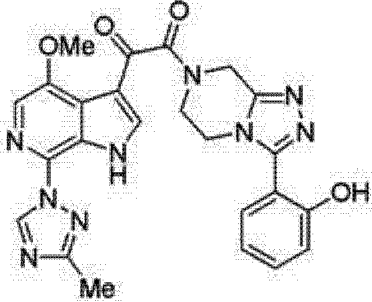
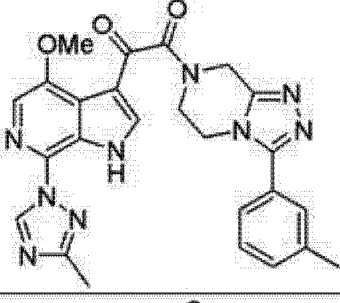
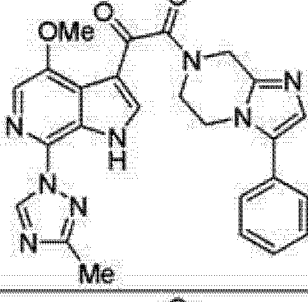
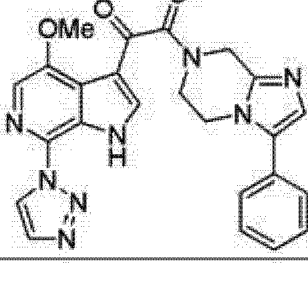
[0660]

化合物 No.	结构	EC ₅₀ 来自表 1 的组
A1		217nM
B1		0.95nM
B2		A
B3		A
B4		A

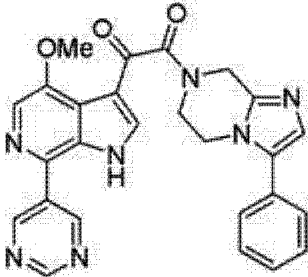
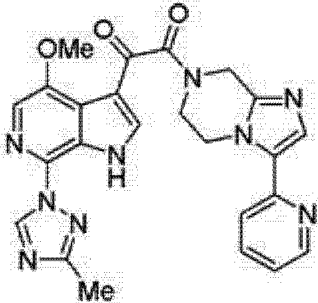
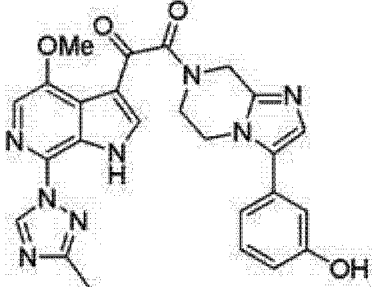
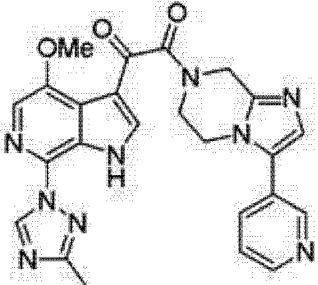
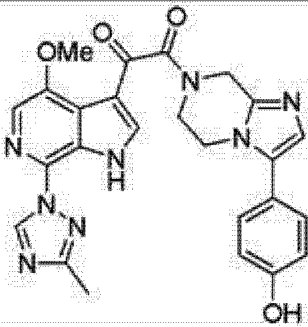
[0661]

化合物 No.	结构	EC ₅₀ 来自表 1 的组
C1		11.8nM
C2		0.29nM
C3		A
C4		>500nM
C5		A

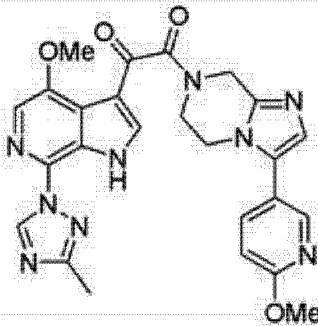
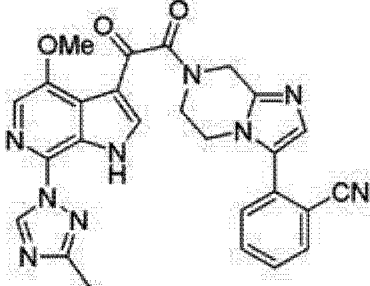
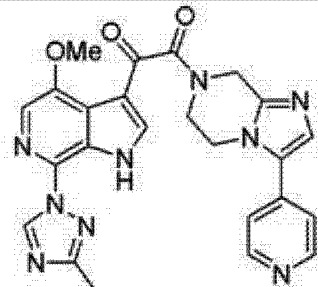
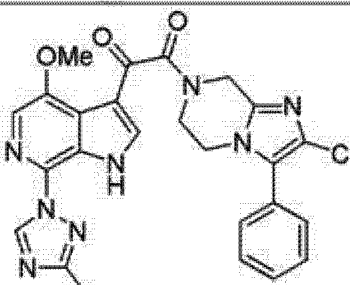
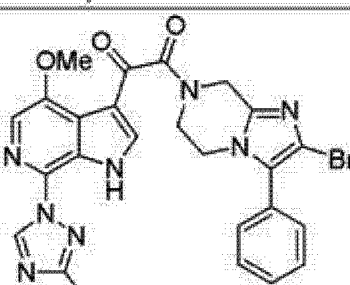
[0662]

化合物 No.	结构	EC ₅₀ 来自表 1 的组
C6		A
C7		1.91nM
C8		A
D1		A
D2		0.05nM

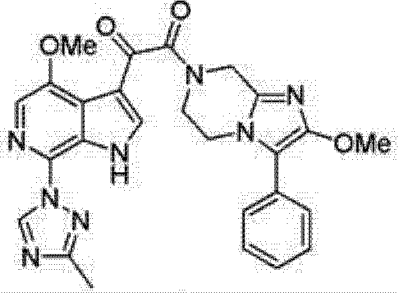
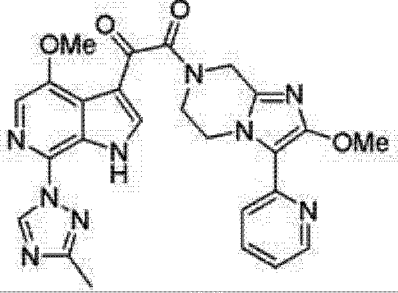
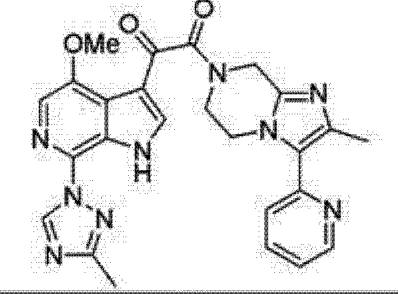
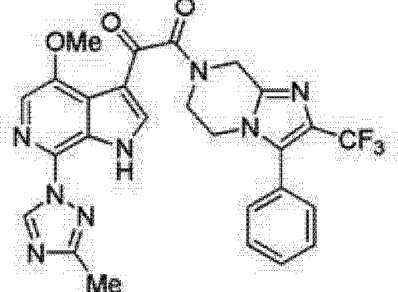
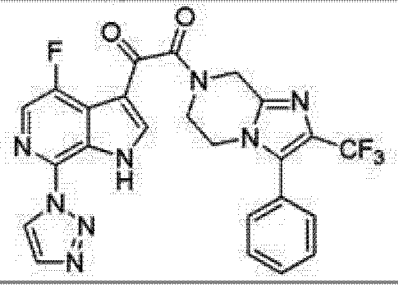
[0663]

化合物 No.	结构	EC ₅₀ 来自表 1 的组
D3		A
E1		A
F1		A
F2		A
F3		A

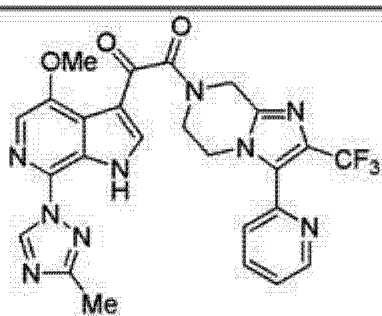
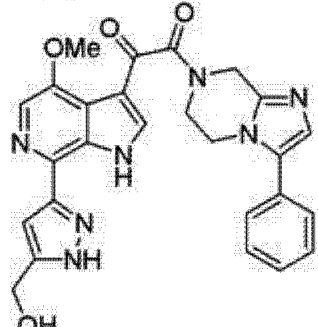
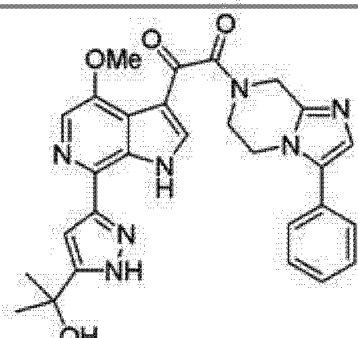
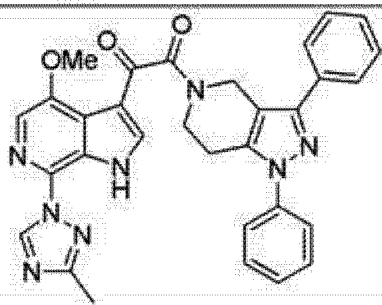
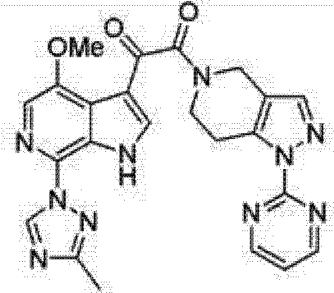
[0664]

化合物 No.	结构	EC ₅₀ 来自表 1 的组
F4		A
F5		98.9nM
F6		13.6nM
G1		A
G2		A

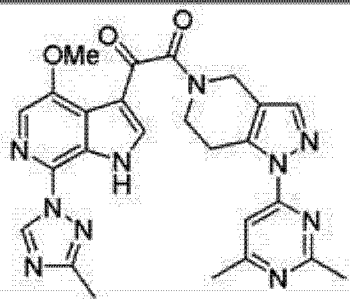
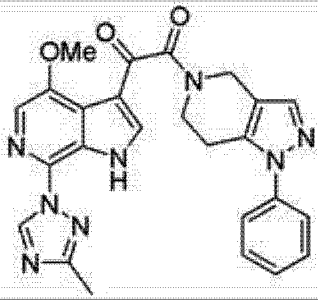
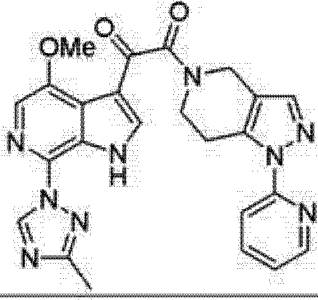
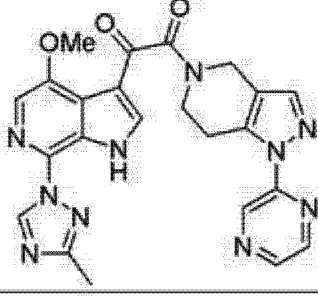
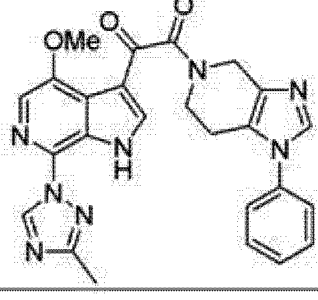
[0665]

化合物 No.	结构	EC ₅₀ 来自表 1 的组
H1a		A
H1b		A
H2		1nM
I1		A
I2		A

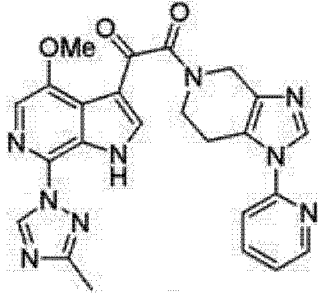
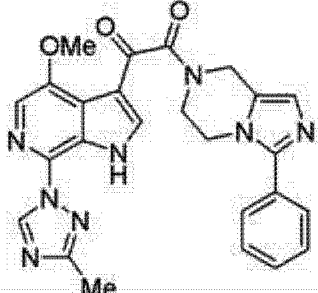
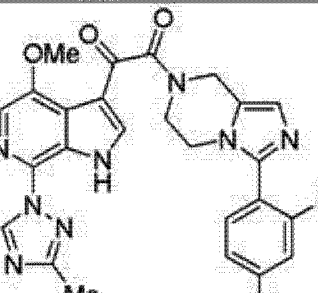
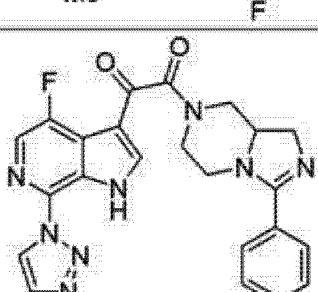
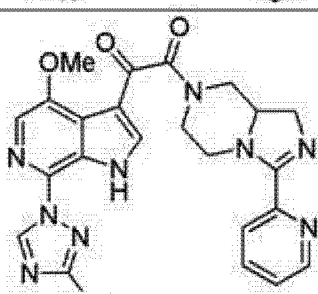
[0666]

化合物 No.	结构	EC ₅₀ 来自表 1 的组
I3		0.59nM
J1		0.05nM
J2		A
K1		2.6nM
L1		A

[0667]

化合物 No.	结构	EC ₅₀ 来自表 1 的组
L2		331nM
L3		0.03nM
L4		A
L5		A
M1		0.07nM

[0668]

化合物 No.	结构	EC ₅₀ 来自表 1 的组
M2		A
N1		0.06nM
N2		A
O1		13nM
O2		A

[0669] 前文仅仅是说明性的,并且不应理解为以任何方式限制本发明的范围和基本原则。事实上,除了本文显示和描述的那些以外,对于本领域技术人员而言,本发明的各种修改根据实施例和前文说明都是显而易见的。这些修改亦将落入所附权利要求的范围内。