

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680038364.2

[51] Int. Cl.

C07C 255/54 (2006.01)
C07C 279/22 (2006.01)
C07C 311/51 (2006.01)
C07C 317/28 (2006.01)
C07D 207/12 (2006.01)
C07D 211/38 (2006.01)

[43] 公开日 2008年10月15日

[11] 公开号 CN 101287702A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 211/46 (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01)
C07D 295/12 (2006.01)
C07D 317/28 (2006.01)
C07D 333/48 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)

[22] 申请日 2006.10.9

[21] 申请号 200680038364.2

[30] 优先权

[32] 2005.10.19 [33] US [31] 60/728,609

[86] 国际申请 PCT/EP2006/067190 2006.10.9

[87] 国际公布 WO2007/045572 英 2007.4.26

[85] 进入国家阶段日期 2008.4.15

[71] 申请人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司
地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 T·席尔瓦 Z·K·斯威尼

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 黄革生 隗永良

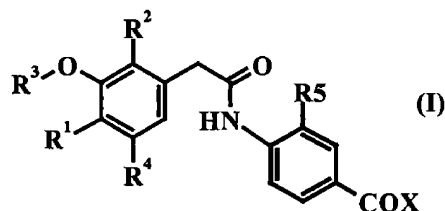
权利要求书 11 页 说明书 67 页

[54] 发明名称

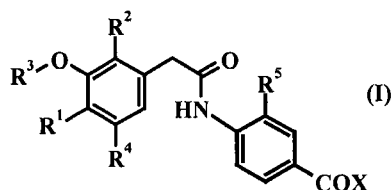
N-苯基苯乙酰胺非核苷逆转录酶抑制剂

[57] 摘要

本发明提供了用于治疗 HIV 感染、或预防 HIV 感染、或者治疗 AIDS 或 ARC 的化合物。本发明化合物为式 I 化合物，其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 X 如本文中所定义。另外本发明还公开了用文中定义的化合物和含有所述化合物的药物组合物治疗 HIV 感染的方法。



1. 式 I 的化合物和其药学上可接受的盐



其中

R^1 为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基或氨基；

R^2 为氢或氟；

R^3 为被 1-3 个取代基取代的苯基，所述取代基独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤素、氰基或硝基；

R^4 为氢、 C_{1-6} 烷基或卤素；

R^5 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或卤素；

R^6 和 R^7 为氢、 C_{1-6} 烷基、 SO_2C_{1-6} 烷基或 C_{1-3} 酰基；

X 为 OH、 C_{1-6} 烷氧基或 NR^aR^b ；

R^a 或 R^b 之一为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 羟烷基并且 R^a 或 R^b 的另一个选自

(a) 氢，

(b) C_{1-6} 烷基，

(c) C_{1-6} 羟烷基，

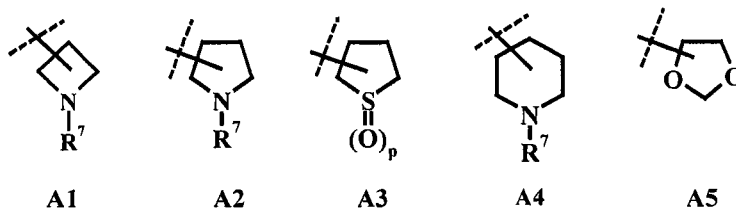
(d) C_{1-6} 羧基烷基，

(e) (亚烷基) $_rNR^cR^d$ ，

(f) SO_2-C_{1-6} 烷基，和

(g) 吡啶基甲基，

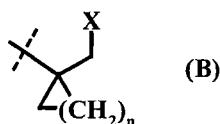
(h) 杂环基烷基，其中所述杂环基是基团 A1、A2、A3、A4 或 A5：



所述杂环基任选地被 1-3 个选自 C_{1-3} 烷基、卤素或羟基的基团取代，

(i) $C(=NR^e)NR^fR^g$ ，其中 (i) R^e 、 R^f 和 R^g 独立地是氢或 C_{1-3} 烷基或者 (ii) R^e 和 R^f 或 R^f 和 R^g 一起形成 C_{2-3} 亚烷基并且 R^e 、 R^g 和 R^f 的其余部分是 C_{1-3} 烷基的氢，

(j) 基团 B



其中 n 为 1-4 的整数且 X 如上文中所定义，

(k) $(CH_2)_nSO_2(C_{1-3} \text{ 烷基})$ ，其中 n 为 2-5 的整数，

(l) NR^cR^d ，

或者 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷、哌啶或氮杂萘环，所述的吡咯烷、哌啶或氮杂萘环任选地被 1-3 个独立选自羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基胺或 C_{1-3} 二烷基胺、羧基、卤素和 C_{1-3} 烷基的基团取代；

或者 R^a 和 R^b 一起为 $(CH_2)_mX^1(CH_2)_n$ ，其中 m 和 n 至少为 1 且 $m+n$ 为 3-5；或 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成被羧酸取代的吡咯烷或哌啶环；

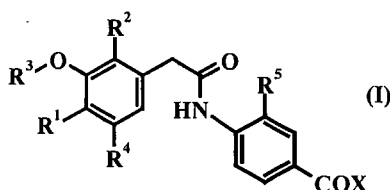
R^c 或 R^d 之一是氢或 C_{1-6} 烷基并且 R^c 或 R^d 的另一个选自氢和 C_{1-6} 烷基，或者 R^c 和 R^d 与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷、哌啶或氮杂萘环，所述的吡咯烷、哌啶或氮杂萘环任选地被 1-3 个独立选自羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基胺或 C_{1-3} 二烷基胺、羧基、卤素和 C_{1-3} 烷基的基团取代；或者 R^c 和 R^d 一起为 $(CH_2)_mX^1(CH_2)_n$ ，其中 m 和 n 至少为 1 且 $m+n$ 为 3-5；

X^1 为 O 、 $S(O)_p$ 或 NR^6 ；

P 为 0-2 的整数；

r 为 2-6 的整数。

2. 根据权利要求 1 的式 I 化合物和其药学上可接受的盐



其中：

R^1 为卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基；

R^2 为氢或氟；

R^3 为被 1-3 个取代基取代的苯基，所述取代基独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤素或氰基；

R^4 为氢、 C_{1-6} 烷基、卤素；

R^5 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或卤素；

R^6 和 R^7 为氢、 C_{1-6} 烷基、 SO_2C_{1-6} 烷基或 C_{1-3} 酰基；

X 为 OH、 C_{1-6} 烷氧基或 NR^aR^b ；

R^a 或 R^b 之一为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 羟烷基并且 R^a 或 R^b 的另一个选自

(a) 氢，

(b) C_{1-6} 烷基，

(c) C_{1-6} 羟烷基，

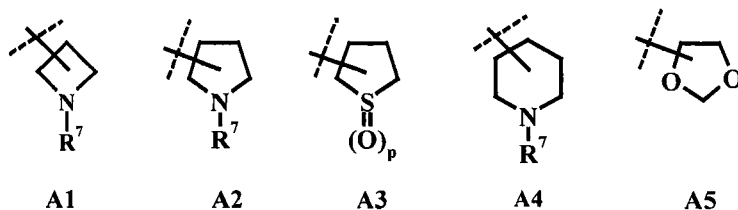
(d) C_{1-6} 羧基烷基，

(e) (亚烷基) $_rNR^cR^d$ ，

(f) SO_2-C_{1-6} 烷基，和

(g) 吡啶基甲基，

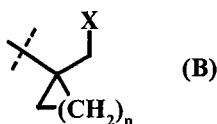
(h) 杂环基烷基，其中所述杂环基是基团 A1、A2、A3、A4 或 A5：



所述杂环基任选地被 1-3 个选自 C_{1-3} 烷基、卤素或羟基的基团取代，

(i) $C(=NR^e)NR^fR^g$ ，其中 (i) R^e 、 R^f 和 R^g 独立地是氢或 C_{1-3} 烷基或者 (ii) R^e 和 R^f 或 R^f 和 R^g 一起形成 C_{2-3} 亚烷基并且 R^e 、 R^g 和 R^f 的其余部分是 C_{1-3} 烷基的氢，

(j) 基团 B



其中 n 为 1-4 的整数且 X 如上文中所定义,

(k) $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$, 其中 n 为 2-5 的整数,

(l) NR^cR^d ,

或者 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷、哌啶或氮杂萘环, 所述的吡咯烷、哌啶或氮杂萘环任选地被 1-3 个独立选自羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基胺或 C_{1-3} 二烷基胺、羧基、卤素和 C_{1-3} 烷基的基团取代;

或者 R^a 和 R^b 一起为 $(\text{CH}_2)_m\text{X}^1(\text{CH}_2)_n$ 其中 m 和 n 至少为 1 且 $m+n$ 为 3-5; 或者 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成被羧酸取代的吡咯烷或哌啶环;

R^c 或 R^d 之一是氢或 C_{1-6} 烷基并且 R^c 或 R^d 的另一个选自氢和 C_{1-6} 烷基, 或者 R^c 和 R^d 与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷、哌啶或氮杂萘环, 所述的吡咯烷、哌啶或氮杂萘环任选地被 1-3 个独立选自羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基胺或 C_{1-3} 二烷基胺、羧基、卤素和 C_{1-3} 烷基的基团取代; 或者 R^c 和 R^d 一起为 $(\text{CH}_2)_m\text{X}^1(\text{CH}_2)_n$, 其中 m 和 n 至少为 1 且 $m+n$ 为 3-5;

X^1 为 O 、 $\text{S}(\text{O})_p$ 或 NR^6 ;

p 为 0-2 的整数;

r 为 2-6 的整数。

3. 根据权利要求 2 的化合物和其药学上可接受的盐,

其中:

R^1 为卤素或 C_{1-6} 烷基;

R^2 为氢或氟;

R^3 为被 1-3 个取代基取代的苯基, 所述取代基独立地选自 C_{1-6} 卤代烷基、卤素或氰基;

R^4 为氢;

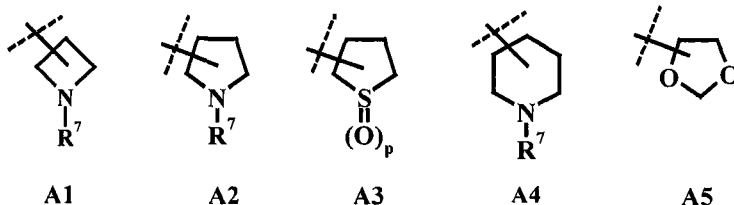
R^5 为氢、 C_{1-6} 烷基或卤素;

R^6 和 R^7 为氢、 C_{1-6} 烷基、 $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基或 C_{1-3} 酰基;

X 为 OH、C₁₋₆ 烷氧基或 NR^aR^b;

R^a 或 R^b 之一为氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 C₁₋₆ 羟烷基并且 R^a 或 R^b 的另一个选自

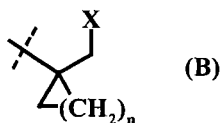
- (a) 氢,
- (b) C₁₋₆ 烷基,
- (c) C₁₋₆ 羟烷基,
- (d) C₁₋₆ 羧基烷基,
- (e) (亚烷基)_rNR^cR^d,
- (f) SO₂-C₁₋₆ 烷基, 和
- (g) 吡啶基甲基,
- (h) 杂环烷基, 其中所述杂环基是基团 A1、A2、A3、A4 或 A5:



所述杂环基任选地被 1-3 个选自 C₁₋₃ 烷基、卤素或羟基的基团取代,

(i) C(=NR^e)NR^fR^g, 其中 (i) R^e、R^f 和 R^g 独立地是氢或 C₁₋₃ 烷基或者 (ii) R^e 和 R^f 或 R^f 和 R^g 一起形成 C₂₋₃ 亚烷基并且 R^e、R^g 和 R^f 的其余部分是 C₁₋₃ 烷基的氢,

(j) 基团 B



其中 n 为 1-4 的整数且 X 为羟基或氨基,

(k) (CH₂)_nSO₂(C₁₋₃ 烷基), 其中 n 为 2-5 的整数,

(l) NR^cR^d,

或者 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷、哌啶或氮杂萘环, 所述的吡咯烷、哌啶或氮杂萘环任选地被 1-3 个独立选自羟基、氨基、C₁₋₃ 烷基胺或 C₁₋₃ 二烷基胺、羧基、卤素和 C₁₋₃ 烷基的基团取代;

5. 根据权利要求 1-4 中的任意一项的化合物, 所述化合物为

3-氯-4-{2-[3-(3-氟基-5-二氟甲基-苯氧基)-2-氟-4-甲基-苯基]-乙酰氨基}-苯甲酸,

4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-苯甲酰胺,

4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-苯甲酸,

4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-(2-二甲基氨基-乙基)-3-甲基-苯甲酰胺,

4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-(2-二甲基氨基-乙基)-3-甲基-苯甲酰胺; 具有三氟乙酸的化合物,

2-[4-氯-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-N-[2-甲基-4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-乙酰胺; 具有三氟乙酸的化合物,

2-[4-氯-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-N-[4-((R)-3-羟基-吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-苯基]-乙酰胺,

4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-(2-羟基-乙基)-3-甲基-苯甲酰胺,

4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰胺; 具有三氟乙酸的化合物,

4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-((R)-2-羟基-丙基)-3-甲基-苯甲酰胺,

2-[4-氯-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-N-[4-(4-羟基-哌啶-1-羰基)-2-甲基-苯基]-乙酰胺,

2-[4-氯-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-N-[2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-苯基]-乙酰胺,

4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-吡啶-4-基甲基-苯甲酰胺; 具有三氟乙酸的化合物,

4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺; 具有三氟乙酸的化合物,

4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-吡啶-3-基甲基-苯甲酰胺; 具有三氟乙酸的化合物,

4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-((R)-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲基)-3-甲基-苯甲酰胺,

4-{2-[4-溴-3-(3-氰基-5-二氟甲基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-苯甲酸,

4-{2-[4-溴-3-(3-氰基-5-二氟甲基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-(2-二甲基氨基-乙基)-3-甲基-苯甲酰胺,

3-氯-4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-苯甲酸,

4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-(2,3-二羟基-丙基)-3-甲基-苯甲酰胺,

3-氯-4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-(2-二甲基氨基-乙基)-苯甲酰胺,

4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-苯甲酸,

4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-(2-甲基氨基-乙基)-苯甲酰胺,

4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-[2-(1,1-二氧代-1λ6-硫吗啉-4-基)-乙基]-3-甲基-苯甲酰胺,

4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-[2-(4-羟基-哌啶-1-基)-乙基]-3-甲基-苯甲酰胺,

4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-(2-二甲基氨基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酰胺,

4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺,

4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯甲酰胺,

N-(2-氨基-乙基)-4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-苯甲酰胺,

4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-(2-哌嗪-1-基-乙基)-苯甲酰胺,

4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-吡咯烷-3-基-苯甲酰胺,

4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺,

4-{2-[4-溴-3-(3-氰基-5-二氟甲基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺,

4-{2-[4-溴-3-(3-氰基-5-二氟甲基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺,

4-{2-[4-溴-3-(3-氰基-5-二氟甲基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-((R)-2-羟基-丙基)-3-甲基-苯甲酰胺,

2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-N-(4-甲磺酰基氨基羰基-2-甲基-苯基)-乙酰胺,

2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-N-(2-氯-4-胍基羰基-苯基)-乙酰胺,

2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-N-(2-氯-4-胍基羰基-苯基)-乙酰胺; 三氟乙酸盐,

N-(2-氨基-2-甲基-丙基)-4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-苯甲酰胺,

4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-[2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-乙基]-苯甲酰胺; 盐酸盐,

N-{2-[双-(2-羟基-乙基)-氨基]-乙基}-4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-苯甲酰胺,

4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(2-二甲基氨基-1-甲基-乙基)-苯甲酰胺,

4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(1-乙基-吡咯烷-2-基甲基)-苯甲酰胺,

2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-N-[2-氯-4-(N'-甲基-胍基羰基)-苯基]-乙酰胺,

4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(1,1-二甲基-2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺,

2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-N-[2-氯-4-(N',N'-二甲基-胍基羰基)-苯基]-乙酰胺,

4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-[2-((R)-2,5-二甲基-吡咯烷-1-基)-乙基]-苯甲酰胺,

4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(4-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺; 三氟乙酸盐,

N-(2-氨基-1,1-二甲基-乙基)-4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-苯甲酰胺; 盐酸盐,

4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(1-甲基-吡咯烷-3-基)-苯甲酰胺,

4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(1-羟甲基-环丙基)-苯甲酰胺,

4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(3-甲基-1,1-二氧代-四氢-1 λ 6-噻吩-3-基)-苯甲酰胺,

4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(2-甲磺酰基-乙基)-苯甲酰胺,

4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-((3S,4S)-4-羟基-1,1-二氧代-四氢-1 λ 6-噻吩-3-基)-苯甲酰胺,

4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(1,1-二氧代-四氢-1 λ 6-噻吩-3-基)-苯甲酰胺,

4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(1,4-二甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺,

N-(1-氨基甲基-环丙基)-4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-苯甲酰胺; 三氟乙酸盐, 或者

4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(2-羟基-1-羟甲基-1-甲基-乙基)-苯甲酰胺。

6. 根据权利要求 1-5 中的任意一项的用作药物的化合物。

7. 根据权利要求 1-5 中的任意一项的化合物在制备治疗 HIV 感染、或预防 HIV 感染、或治疗 AIDS 或 ARC 的药物中的用途。

8. 药物组合物, 其包含治疗有效量的根据权利要求 1 的与至少一种载体、赋形剂或稀释剂混合的化合物。

9. 根据权利要求 8 的用于治疗人免疫缺陷病毒(HIV)介导的疾病的药物组合物。

10. 如上所述的本发明。

N-苯基苯乙酰胺非核苷逆转录酶抑制剂

本发明涉及抗病毒治疗领域，特别地涉及抑制 HIV 逆转录酶并用于治疗人免疫缺陷病毒(HIV)介导的疾病的非核苷化合物。本发明提供新的根据式 I 的 N-苯基苯乙酰胺化合物，其用于治疗或预防 HIV 介导的疾病，AIDS 或 ARC，所述化合物在单一疗法或联合治疗中使用。

人免疫缺陷病毒 HIV 是获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的病原体，AIDS 是具有免疫系统，特别是 CD4⁺ T 细胞遭破坏、并伴随对机会性感染易感特征的疾病。HIV 感染还与其前兆艾滋病相关综合征(ARC)有关，ARC 是具有例如持续性全身性淋巴结病、发烧和体重减轻的症状为特征的综合征。

与其它反转录病毒一样，HIV 基因组编码称作 gag 和 gag-pol 的蛋白质前体，它们被病毒蛋白酶加工，提供蛋白酶、逆转录酶(RT)、核酸内切酶/整合酶，并使病毒核心的结构蛋白成熟。阻断这一加工过程可以阻止产生正常的传染性病毒。人们已经将大量的努力指向通过抑制病毒编码的酶控制 HIV。

目前可用的化疗瞄准两个关键病毒酶：HIV 蛋白酶和 HIV 逆转录酶(J. S. G. Montaner 等人，抗逆转录病毒治疗：“当前技术水平”(Antiretroviral therapy: 'the state of the art'), *Biomed. & Pharmacother.* 1999 53:63-72; R. W. Shafer 和 D. A. Vuitton, 用于治疗人免疫缺陷病毒型感染的高活性逆转录病毒疗法(HAART)(Highly active retroviral therapy (HAART) for the treatment of infection with human immunodeficiency virus type), *Biomed. & Pharmacother.* 1999 53 :73-86; E. De Clercq, 抗-HIV 化疗的新进展(New Developments in Anti-HIV Chemotherap.) *Curr. Med. Chem.* 2001 8:1543-1572)。现已鉴定了两大类 RTI 抑制剂：核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)和非核苷逆转录酶抑制剂。目前

CCR5 共受体作为抗 HIV 化疗的潜在靶点出现(D. Chantry *Expert Opin. Emerg. Drugs* 2004 9(1):1-7; C. G. Barber *Curr. Opin. Invest. Drugs* 2004 5(8):851-861; D. Schols *Curr. Topics Med. Chem.* 2004 4(9):883-893; N. A. Meanwell 和 J. F. Kadow *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.* 2003 6(4):451-461)。

NRTIs 通常是 2',3'-双脱氧核苷(ddN)类似物, 它们在与病毒 RT 接触前必须被磷酸化。相应的三磷酸酯可作为病毒 RT 的竞争性抑制剂或交替底物。在掺入核酸后, 所述核苷类似物终止链延长过程。HIV 逆转录酶具有 DNA 编辑能力, 该能力使抵抗株能够通过断裂核苷类似物克服阻断, 从而使延长持续。目前临床使用的 NRTIs 包括齐多夫定(AZT)、地达诺新(ddI)、扎西他滨(ddC)、司他夫定(d4T)、拉米夫定(3TC)和替诺福韦(PMPA)。

最早在 1989 年发现了 NNRTIs。NNRTI 是变构抑制剂, 它们可逆地结合在 HIV 逆转录酶的非底物结合位点, 从而改变活性位点的形状或阻滞聚合酶活性(R. W. Buckheit, Jr., “非核苷逆转录酶抑制剂: 新的治疗性化合物的前景和治疗 HIV 感染的策略(Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: perspectives for novel therapeutic compounds and strategies for treatment of HIV infection)”, *Expert Opin. Investig. Drugs* 2001 10(8) 1423-1442; E. De Clercq, “非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTIs)在治疗 HIV 感染中的作用(The role of Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the therapy of HIV infection)”, *Antiviral Res.* 1998 38:153-179; E. De Clercq, “抗-HIV 化疗的新进展”, *Current medicinal Chem.* 2001 8(13):1543-1572; G. Moyle, “非核苷逆转录酶抑制剂在抗病毒治疗中的新作用(The Emerging Roles of Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in Antiviral Therapy)”, *Drugs* 2001 61 (1):19-26)。尽管在实验室中已经鉴定了超过三十种结构类型的 NNRTIs, 但是仅有三个化合物已被批准可用于 HIV 治疗: 依法韦仑、奈韦拉平和地拉韦定。

最初被视为有希望的化合物类型, 体外和体内研究很快显示 NNRTIs 呈现对耐药 HIV 株和专有毒性出现的低级障碍。耐药性通常仅与 RT 中的

单个点突变一起发展。虽然与 NRTIs、PIs 和 NNRTIs 的联合治疗，在很多情况下显著地降低病毒载量并延缓疾病进展，但重要的治疗问题依然存在。(R. M. Gulick, *Eur. Soc. Clin. Microbiol. and Inf. Dis.* 2003 9(3):186-193) 鸡尾酒对所有病人并非都有效，潜在地严重的副反应经常发生并且已证明快速复制的 HIV 病毒能熟练制造突变的野生型蛋白酶和逆转录酶的耐药变种。具有抑制野生型活性的更安全药物的需求依然存在且通常生成 HIV 抵抗株。

现已发现某些 N-苯基苯乙酰胺化合物具有多种药理活性。

US 20030187068 (H. Miyachi 等人)公开了 N-苯基苯乙酰胺化合物为过氧化物酶体增值活化受体(PPAR α)的配体。

US 20030220241 (D. Defoe-Jones 等人)公开了 N-苯基苯乙酰胺化合物与被前列腺特异性抗原断裂的异戊二烯基蛋白转移酶用于制备蛋白结合物并且可以用于治疗癌症。WO9917777 (J. S. Desolms 等人)教导了包括 N-苯基苯乙酰胺的异戊二烯基蛋白转移酶化合物。

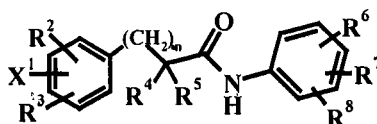
在 WO01/21596 (A. A. Mortlock 等人)中公开了作为 aurora 2 激酶抑制剂可用于治疗增值性疾病的 N-(取代的)苯基 3-苯氧基-苯乙酰胺化合物。

在 WO2000059930 中公开了作为异戊二烯基蛋白转移酶的抑制剂的 N-苯基 3-(取代的)苯氧基-苯乙酰胺化合物。

在 US2003011435(K. Tani 等人)中公开了作为 EP4 受体拮抗剂可用于抑制 TNF- α 生成和诱导 IL-10 生成的 N-(取代的)苯基 3-苯氧基-苯乙酰胺化合物。

在 WO9965874 (Y. Ohtake 等人)中公开了作为抗利尿激素拮抗剂的 N-苯甲酰苯胺化合物。

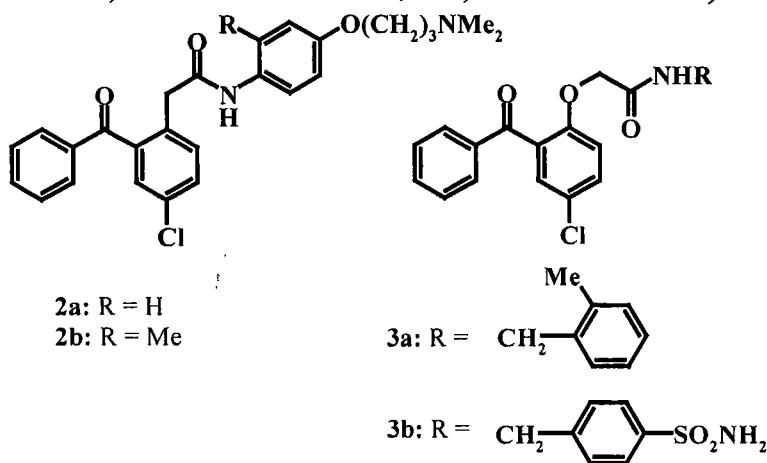
在 WO9315043 (T. Oe 等人)中公开了 N-苯基苯乙酰胺化合物 1，其中 R¹ 可以被芳基取代，X 可以为 O，n 可以为 0，R⁴ 和 R⁵ 可以为氢，其作为乙酰 CoA 胆固醇 O-酰基转移酶抑制剂，用于减低血脂水平和治疗动脉硬化。



(1)

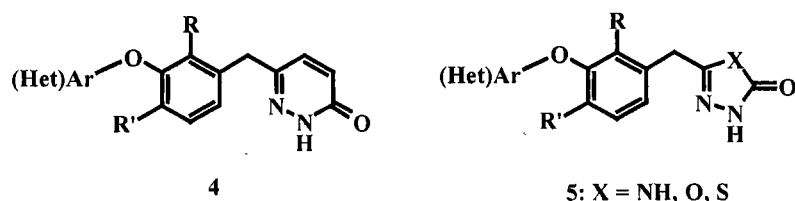
在制备药理学活性化合物中，N-苯基苯乙酰胺也可用作合成中间体。N-(2-烷氧羰基-5-氯-苯基)苯乙酰胺(A. Kreimeyer 等人, *J. Med. Chem.* 1999 42:4394-4404; J. J. Kulagowski 等人, *J. Med. Chem.* 1994 37:1402-1405 K. Ackermann 等人, WO 97/26244), N-(2-氰基-5-氯-苯基)苯乙酰胺(M. Rowley 等人, *J. Med. Chem.* 1997 40:4053-4068; R. W. Carling 等人, *J. Med. Chem.*, 1997 40:754-765)和 N-(2-硝基苯基)苯乙酰胺(J. F. W. Keana 等人, WO 96/22990)已被公开和用作合成 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体上的甘氨酸位点的配体的中间体。已研究 NMDA 配体可用于治疗 CNS 障碍, 该障碍被认为与对 N-甲基-D-天冬氨酸敏感的突触后受体的过度刺激引起神经元的死亡相关。这类障碍包括阿耳茨海默病、癫痫和脑缺血。这些化合物和适应症与本发明不相关。

2-苯甲酰基苯基-N-[苯基]-乙酰胺化合物 2a 和 2b 已显示出抑制 HIV-1 逆转录酶(P. G. Wyatt 等人, *J. Med. Chem.* 1995 38(10):1657-1665)。进一步筛选鉴定相关化合物, 例如 2-苯甲酰基苯氧基-N-[苯基]-乙酰胺、3a 和氨基磺胺衍生物 3b, 它们也抑制逆转录酶(J. H. Chan 等人, *J. Med. Chem.* 2004 47(5):1175-1182; C. L. Webster 等人, WO01/17982)。

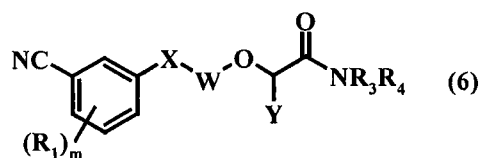


吡嗪酮非核苷逆转录酶抑制剂 1 已经描述在 J. P. Dunn 等人 2004 年 3 月 23 日提交的 U. S. 公开号 20040198736 和 J. P. Dunn 等人在 2005 年 3 月

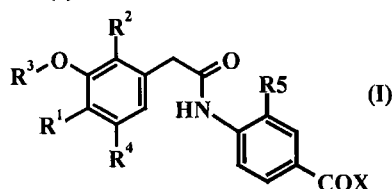
22日提交的 U. S.公开号 2005021554 中。5-芳烷基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮、5-芳烷基-3H-[1,3,4]噁二唑-2-酮和 5-芳烷基-3H-[1,3,4]噻二唑-2-酮，非核苷逆转录酶抑制剂 2，已经公开在 J. P. Dunn 等人 2004 年 3 月 23 日提交的 U. S.公开号 20040192704 和 J. P. Dunn 等人 2005 年 6 月 27 日提交的 U. S.公开号 20060025462 中。相关化合物公开在 Y. D. Saito 等人，U. S. 序列号 60/722,335 中。J. P. Dunn 等人已经将苯乙酰胺非核苷逆转录酶抑制剂公开在 2005 年 4 月 22 日公开的 U.S.序列号 11/112,591 中，并且用苯乙酰胺化合物治疗逆转录病毒感染的的方法已经公开在 J. P. Dunn 等人 2005 年 4 月 22 日提交的 U.S.公开号 20050239881； T. Mirzadegan 和 T. Silva 在##提交的 U. S. 序列号 60/728,443；以及 Z. K. Sweeney 和 T. Silva 在##提交的 U. S. 序列号 60/728,609 中。将这些申请的全部内容在此引入作为参考。



在 2006 年 6 月 26 日公开的 WO2006/067587 中，L. H. Jones 等人公开了式 6 的联芳醚衍生物和包含它们的组合物，它们结合至逆转录酶并是该酶的调节剂，尤其是其抑制剂。



本发明的一个目标涉及(i)式 I 化合物和其药学上可接受的盐：



其中

R^1 为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、硝基或氨基；
 R^2 为氢或氟；

R^3 为被 1-3 个取代基取代的苯基, 所述取代基独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤素、氰基或硝基;

R^4 为氢、 C_{1-6} 烷基或卤素;

R^5 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或卤素;

R^6 和 R^7 为氢、 C_{1-6} 烷基、 SO_2C_{1-6} 烷基或 C_{1-3} 酰基;

X 为 OH 、 C_{1-6} 烷氧基或 NR^aR^b ;

R^a 或 R^b 之一为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 羟烷基并且 R^a 或 R^b 的另一个选自

(a) 氢,

(b) C_{1-6} 烷基,

(c) C_{1-6} 羟烷基,

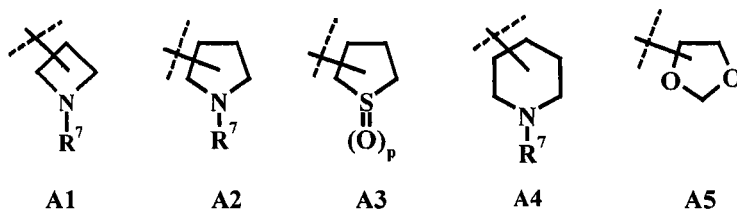
(d) C_{1-6} 羧基烷基,

(e) (亚烷基) $_rNR^cR^d$,

(f) SO_2-C_{1-6} 烷基, 和

(g) 吡啶基甲基,

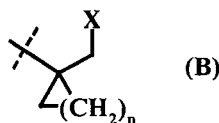
(h) 杂环烷基, 其中所述杂环基是基团 A1、A2、A3、A4 或 A5:



所述杂环基任选地被 1-3 个选自 C_{1-3} 烷基、卤素或羟基的基团取代,

(i) $C(=NR^e)NR^fR^g$ 其中 (i) R^e 、 R^f 和 R^g 独立地是氢或 C_{1-3} 烷基或者 (ii) R^e 和 R^f 或 R^f 和 R^g 一起形成 C_{2-3} 亚烷基并且 R^e 、 R^g 和 R^f 的其余部分是 C_{1-3} 烷基的氢,

(j) 基团 B



其中 n 为 1-4 的整数且 X 如上文中所定义,

(k) $(CH_2)_nSO_2(C_{1-3}$ 烷基) 其中 n 为 2-5 的整数,

(I) NR^cR^d ,

或者 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷、哌啶或氮杂萜环, 所述的吡咯烷、哌啶或氮杂萜环任选地被 1-3 个独立地选自羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基胺或 C_{1-3} 二烷基胺、羧基、卤素和 C_{1-3} 烷基的基团取代;

或者 R^a 和 R^b 一起为 $(\text{CH}_2)_m\text{X}^1(\text{CH}_2)_n$, 其中 m 和 n 至少为 1 且 $m+n$ 为 3-5; 或者 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成被羧酸取代的吡咯烷或哌啶环;

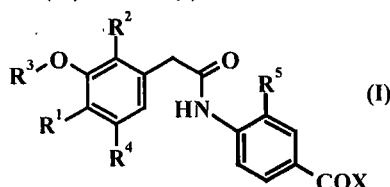
R^c 或 R^d 之一是氢或 C_{1-6} 烷基, 并且 R^c 或 R^d 的另一个选自氢和 C_{1-6} 烷基, 或者 R^c 和 R^d 与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷、哌啶或氮杂萜环, 所述的吡咯烷、哌啶或氮杂萜环任选地被 1-3 个独立选自羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基胺或 C_{1-3} 二烷基胺、羧基、卤素和 C_{1-3} 烷基的基团取代; 或者 R^c 和 R^d 一起为 $(\text{CH}_2)_m\text{X}^1(\text{CH}_2)_n$, 其中 m 和 n 至少为 1 且 $m+n$ 为 3-5。

X^1 为 O 、 $\text{S}(\text{O})_p$ 或 NR^6 ;

p 为 0-2 的整数;

r 为 2-6 的整数。

本发明的另一个目的是(ii)根据(i)的式 I 化合物和其药学上可接受的盐



其中:

R^1 为卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基;

R^2 为氢或氟;

R^3 为被 1-3 个取代基取代的苯基, 所述取代基独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤素或氰基;

R^4 为氢、 C_{1-6} 烷基或卤素;

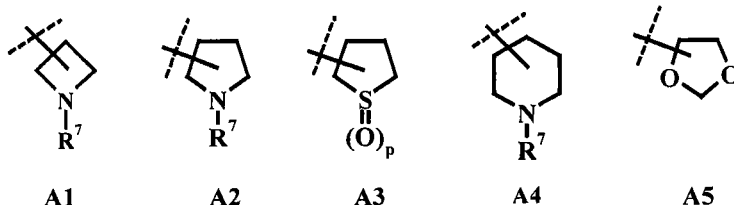
R^5 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或卤素;

R^6 和 R^7 为氢、 C_{1-6} 烷基、 $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基或 C_{1-3} 酰基;

X 为 OH 、 C_{1-6} 烷氧基或 NR^aR^b ;

R^a 或 R^b 之一为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 羟烷基并且 R^a 或 R^b 的另一个选自

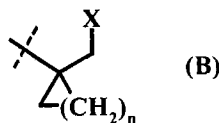
- (a) 氢,
- (b) C_{1-6} 烷基,
- (c) C_{1-6} 羟烷基,
- (d) C_{1-6} 羧基烷基,
- (e) (亚烷基) $_r$ NR c R d ,
- (f) SO $_2$ - C_{1-6} 烷基, 和
- (g) 吡啶基甲基,
- (h) 杂环烷基, 其中所述杂环基是基团 A1、A2、A3、A4 或 A5:



所述杂环基任选地被 1-3 个选自 C_{1-3} 烷基、卤素或羟基的基团取代,

- (i) C(=NR e)NR f R g , 其中 (i) R^e 、 R^f 和 R^g 独立地是氢或 C_{1-3} 烷基, 或者
- (ii) R^e 和 R^f 或 R^f 和 R^g 一起形成 C_{2-3} 亚烷基, 并且 R^e 、 R^g 和 R^f 的其余部分是 C_{1-3} 烷基的氢,

- (j) 基团 B



其中 n 为 1-4 的整数且 X 如上文中所定义,

- (k) (CH $_2$) $_n$ SO $_2$ (C_{1-3} 烷基), 其中 n 为 2-5 的整数,

- (l) NR c R d ,

或者 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷、哌啶或氮杂萘环, 所述的吡咯烷、哌啶或氮杂萘环任选地被 1-3 个独立选自羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基胺或 C_{1-3} 二烷基胺、羧基、卤素和 C_{1-3} 烷基的基团取代;

或者 R^a 和 R^b 一起为 $(CH_2)_mX^1(CH_2)_n$, 其中 m 和 n 至少为 1 且 $m+n$ 为 3-5; 或 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成被羧酸取代的吡咯烷或哌啶环;

R^c 或 R^d 之一是氢或 C_{1-6} 烷基并且 R^c 或 R^d 的另一个选自氢和 C_{1-6} 烷基, 或者 R^c 和 R^d 与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷、哌啶或氮杂萜环, 所述的吡咯烷、哌啶或氮杂萜环任选地被 1-3 个独立选自羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基胺或 C_{1-3} 二烷基胺、羧基、卤素和 C_{1-3} 烷基的基团取代; 或者 R^c 和 R^d 一起为 $(CH_2)_mX^1(CH_2)_n$, 其中 m 和 n 至少为 1 且 $m+n$ 为 3-5;

X^1 为 O、 $S(O)_p$ 或 NR^6 ;

p 为 0-2 的整数;

r 为 2-6 的整数。

(iii) 根据(ii)的化合物和其药学上可接受的盐,

其中:

R^1 为卤素或 C_{1-6} 烷基;

R^2 为氢或氟;

R^3 为被 1-3 个取代基取代的苯基, 所述取代基独立地选自 C_{1-6} 卤代烷基、卤素或氰基;

R^4 为氢;

R^5 为氢、 C_{1-6} 烷基或卤素;

R^6 和 R^7 为氢、 C_{1-6} 烷基、 SO_2C_{1-6} 烷基或 C_{1-3} 酰基;

X 为 OH、 C_{1-6} 烷氧基或 NR^aR^b ;

R^a 或 R^b 之一为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-6} 羟烷基并且 R^a 或 R^b 的另一个选自

(a) 氢,

(b) C_{1-6} 烷基,

(c) C_{1-6} 羟烷基,

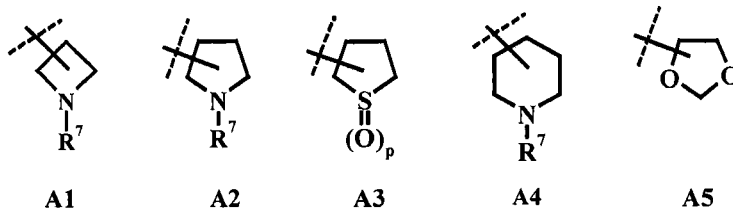
(d) C_{1-6} 羧基烷基,

(e) $(\text{亚烷基})_rNR^cR^d$,

(f) $\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}$ 烷基, 和

(g) 吡啶基甲基,

(h) 杂环烷基, 其中所述杂环基是基团 A1、A2、A3、A4 或 A5:

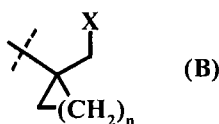


所述杂环基任选地被 1-3 个选自 C_{1-3} 烷基、卤素或羟基的基团取代,

(i) $\text{C}(=\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$, 其中 (i) R^e 、 R^f 和 R^g 独立地是氢或 C_{1-3} 烷基, 或者

(ii) R^e 和 R^f 或 R^f 和 R^g 一起形成 C_{2-3} 亚烷基并且 R^e 、 R^g 和 R^f 的其余部分是 C_{1-3} 烷基的氢,

(j) 基团 B



其中 n 为 1-4 的整数且 X 为羟基或氨基,

(k) $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2(\text{C}_{1-3} \text{烷基})$, 其中 n 为 2-5 的整数,

(l) NR^aR^b ,

或者 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷、哌啶或氮杂萘环, 所述的吡咯烷、哌啶或氮杂萘环任选地被 1-3 个独立选自羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基胺或 C_{1-3} 二烷基胺、羧基、卤素和 C_{1-3} 烷基的基团取代;

或者 R^a 和 R^b 一起为 $(\text{CH}_2)_m\text{X}^1(\text{CH}_2)_n$, 其中 m 和 n 至少为 1 且 $m+n$ 为 3-5; 或 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成被羧酸取代的吡咯烷或哌啶环;

R^c 或 R^d 之一是氢或 C_{1-6} 烷基并且 R^c 或 R^d 的另一个选自氢和 C_{1-6} 烷基, 或者 R^c 和 R^d 与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷、哌啶或氮杂萘环, 所述的吡咯烷、哌啶或氮杂萘环任选地被 1-3 个独立选自羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基胺或 C_{1-3} 二烷基胺、羧基、卤素和 C_{1-3} 烷基的基团取代; 或者 R^c 和 R^d 一起为 $(\text{CH}_2)_m\text{X}^1(\text{CH}_2)_n$, 其中 m 和 n 至少为 1 且 $m+n$ 为 3-5;

X^1 为 O , $\text{S}(\text{O})_p$ 或 NR^6 ;

P 为 0-2 的整数;

r 为 2-6 的整数。

(iv)根据(iii)的化合物和其药学上可接受的盐,

其中:

R¹ 为 Br、Cl 或甲基;

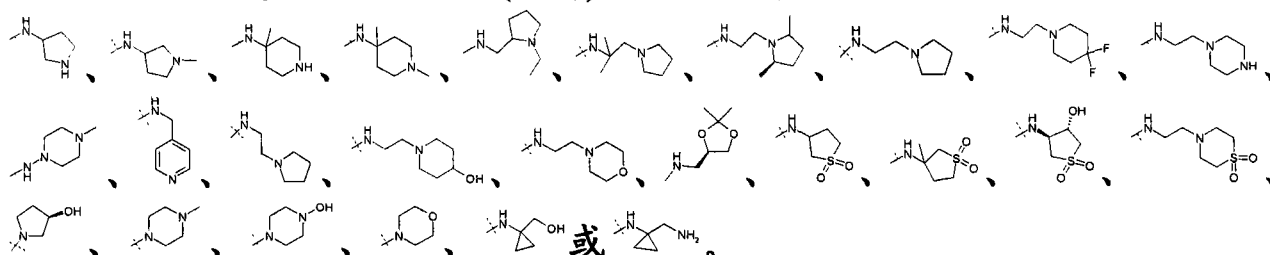
R² 为氢或氟;

R³ 为被 1-3 个取代基取代的苯基, 所述取代基独立地选自 CHF₂、Cl 或氰基;

R⁴ 为氢;

R⁵ 为氢、甲基或 Cl;

X 为 OH、NH₂、-NH(CH₂)₂N(CH₃)₂、-NHCHCH₃CH₂N(CH₃)₂、-NHC(CH₃)₂CH₂NH₂、-NHCH₂C(CH₃)₂NH₂、-NHCH₂CH₂N(CH₃)₂、-NH(CH₂)₂OH、-NHCH₂CHCH₃OH、-NHCCH₃(CH₂OH)₂、-NHCH₂CHOHCH₂OH、-NHCH₂CH₂N(CH₂CH₂OH)₂、-NHNHNH₂、-NHNHNHCH₃、-NHNHNH(CH₃)₂、-NHCH₂CH₂SO₂CH₃、



式 I 化合物是有价值的 HIV 逆转录酶抑制剂, 并可提供预防和治疗 HIV 感染以及治疗 AIDS 和/或 ARC 的方法。HIV 容易发生遗传密码突变, 导致产生对当前可选治疗敏感性降低的病毒株。本发明还涉及包含式 I 化合物的组合物, 其用于预防和治疗 HIV 感染以及治疗 AIDS 和/或 ARC。本发明还涉及式 I 化合物, 所述式 I 化合物在单一疗法或与其它抗病毒药物的联合治疗中是有价值的。

在本发明的一个优选实施方案中, 提供了式 I 的化合物, 其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R^a、R^b、R^c、R^d、R^d、R^e、R^f、X、X¹、A1、A2、A3、A4、A5、A5、B、m、n、p 和 r 如上文中所定义。术语“如上文中所

定义”指提供在本发明概述中给出的首次定义。在下面其它实施方案中提供了每个实施方案中存在的没有明确定义的取代基，所述取代基保留了本发明概述提供的最广泛的定义。

在本发明的另一个实施方案中，提供了根据式 I 的化合物，其中 X 为 NR^aR^b ， R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素。在本实施方案中 (i) R^a 为氢且 R^b 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^c\text{R}^d$ 或吡啶基甲基；或者 (ii) R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷、哌啶或氮杂萘环，所述的吡咯烷、哌啶或氮杂萘环任选地被 1-3 个独立选自羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基胺或 C_{1-3} 二烷基胺、羧基、卤素和 C_{1-3} 烷基的基团取代；或者 (iii) R^a 和 R^b 一起为 $(\text{CH}_2)_m\text{X}^1(\text{CH}_2)_n$ ，其中 m 和 n 至少为 1 且 $3 \leq m+n \leq 5$ ；且 r 为 2-4。

在本发明的另一个实施方案中，提供了根据式 I 的化合物，其中 X 为 NR^aR^b ， R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素。在本实施方案中 (i) R^a 为氢且 R^b 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、(亚烷基) $_r\text{NR}^c\text{R}^d$ 或吡啶基甲基；或者 (ii) R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷、哌啶或氮杂萘环，所述的吡咯烷、哌啶或氮杂萘环任选地被 1-3 个独立选自羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基胺或 C_{1-3} 二烷基胺、羧基、卤素和 C_{1-3} 烷基的基团取代；或者 (iii) R^a 和 R^b 一起为 $(\text{CH}_2)_m\text{X}^1(\text{CH}_2)_n$ 其中 m 和 n 为 2；且 p 为 2 和 r 为 2-4。

在本发明的另一个实施方案中，提供了根据式 I 的化合物，其中 X 为 NR^aR^b 且 R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素。在本实施方案中 (i) R^a 为氢且 R^b 为 C_{1-6} 羧基烷基；或者 (ii) R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成被任选取代的吡咯烷或哌啶环。

在本发明的另一个实施方案中，提供了根据式 I 的化合物，其中 X 为 NR^aR^b 且 R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素。在本实施方案中 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成被任选取代的吡咯烷或哌啶环。

在本发明的另一个实施方案中，提供了根据式 I 的化合物，其中 X 为 NR^aR^b ； R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素； R^a 为氢或 C_{1-6} 羟烷基；并且 R^b 为 C_{1-6} 羟烷基。

在本发明的另一个实施方案中，提供了根据式 I 的化合物，其中 X 为 NR^aR^b ； R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素； R^a 为氢；并且 R^b 为 $(\text{亚烷基})_r\text{NR}^c\text{R}^d$ 。

在本发明的另一个实施方案中，提供了根据式 I 的化合物，其中 X 为 NR^aR^b ； R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素； R^a 为氢； R^b 为 $(\text{亚烷基})_r\text{NR}^c\text{R}^d$ ；并且 r 为 2-4。

在本发明的另一个实施方案中，提供了根据式 I 的化合物，其中 X 为 NR^aR^b ； R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素； R^a 为氢；并且 R^b 为 $\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基。

在本发明的另一个实施方案中，提供了根据式 I 的化合物，其中 X 为 NR^aR^b ； R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素。在本实施方案中 (i) R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷、哌啶或氮杂萘环，所述的吡咯烷、哌啶或氮杂萘环任选地被 1-3 个独立选自羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基胺、 C_{1-3} 二烷基胺、羧基、卤素和 C_{1-3} 烷基的基团取代；或者 (ii) R^a 和 R^b 一起为 $(\text{CH}_2)_m\text{X}^1(\text{CH}_2)_n$ ，其中 m 和 n 至少为 1 且 $3 \leq m+n \leq 5$ 。

在本发明的另一个实施方案中，提供了根据式 I 的化合物，其中 R^1 为卤素或 C_{1-6} 烷基； R^2 为氟； R^3 为被 1-3 个取代基取代的苯基，所述取代基独立地选自卤素、氰基或 C_{1-3} 卤代烷基； R^4 为氢；并且 R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素。

在本发明的另一个实施方案中，提供了根据式 I 的化合物，其中 R^1 为卤素或 C_{1-6} 烷基； R^2 为氟； R^3 为被 1-3 个取代基取代的苯基，所述取代基独立地选自卤素、氰基或 C_{1-3} 卤代烷基； R^4 为氢； R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素；X 为 NR^aR^b ；并且 r 为 2-6。在本实施方案中 (i) R^a 为氢或 C_{1-6} 羟烷基，且 R^b 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基、 $(\text{亚烷基})_r\text{NR}^c\text{R}^d$ 和吡啶基甲基；或者 (ii) R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷、哌啶或氮杂萘环，所述的吡咯烷、哌啶或氮杂萘环任选地被 1-3 个独立选自羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基胺或 C_{1-3} 二烷基胺、羧基、卤素和 C_{1-3} 烷基的基团取代；或者 (iii) R^a 和 R^b 一起为 $(\text{CH}_2)_m\text{X}^1(\text{CH}_2)_n$ ，其中 m 和 n 至少为 1 且 $m+n$ 为 3-5。

在本发明的另一个实施方案中，提供了根据式 I 的化合物，其中 R^1 为卤素或 C_{1-6} 烷基； R^2 为氟； R^3 为被 1-3 个取代基取代的苯基，所述取代

基独立地选自卤素、氰基或 C_{1-3} 卤代烷基; R^4 为氢; R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素; X 为 NR^aR^b ; 并且 r 为 2-4。在本实施方案中(i) R^a 为氢或 C_{1-6} 羟烷基且 R^b 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟烷基, (亚烷基) $_rNR^cR^d$ 和吡啶基甲基; 或者(ii) R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷、哌啶或氮杂萘环, 所述的吡咯烷、哌啶或氮杂萘环任选地被 1-3 个独立选自羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基胺、 C_{1-3} 二烷基胺、羧基、卤素和 C_{1-3} 烷基的基团取代; 或者(iii) R^a 和 R^b 一起为 $(CH_2)_mX^1(CH_2)_n$, 其中 m 、 n 和 r 为 2。

在本发明的另一个实施方案中, 提供了根据式 I 的化合物, 其中 R^1 为卤素或 C_{1-6} 烷基; R^2 为氟; R^3 为被 1-3 个取代基取代的苯基, 所述取代基独立地选自卤素、氰基或 C_{1-3} 卤代烷基; R^4 为氢; R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素; X 为 NR^aR^b ; 并且(i) R^a 为氢且 R^b 为 C_{1-6} 羧基烷基; 或者(ii) R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成被羧酸取代的吡咯烷或哌啶。

在本发明的另一个实施方案中, 提供了根据式 I 的化合物, 其中 R^1 为卤素或 C_{1-6} 烷基; R^2 为氟; R^3 为被 1-3 个取代基取代的苯基, 所述取代基独立地选自卤素、氰基或硝基; R^4 为氢; R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素; X 为 NR^aR^b 。在本实施方案中或 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成被羧酸取代的吡咯烷或哌啶。

在本发明的另一个实施方案中, 提供了根据式 I 的化合物, 其中 R^1 为卤素或 C_{1-6} 烷基; R^2 为氟; R^3 为被 1-3 个取代基取代的苯基, 所述取代基独立地选自卤素、氰基或 C_{1-3} 卤代烷基; R^4 为氢; R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素; X 为 NR^aR^b ; R^a 为氢或 C_{1-6} 羟烷基; 并且 R^b 为 C_{1-6} 羟烷基。

在本发明的另一个实施方案中, 提供了根据式 I 的化合物, 其中 R^1 为卤素或 C_{1-6} 烷基; R^2 为氟; R^3 为被 1-3 个取代基取代的苯基, 所述取代基独立地选自卤素、氰基或 C_{1-3} 卤代烷基; R^4 为氢; R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素; X 为 NR^aR^b ; R^a 为氢; 并且, R^b 为(亚烷基) $_rNR^cR^d$ 。

在本发明的另一个实施方案中, 提供了根据式 I 的化合物, 其中 R^1 为卤素或 C_{1-6} 烷基; R^2 为氟; R^3 为被 1-3 个取代基取代的苯基, 所述取代

基独立地选自卤素、氰基或 C_{1-3} 卤代烷基; R^4 为氢; R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素; X 为 NR^aR^b ; R^a 为氢; 并且, R^b 为 SO_2-C_{1-6} 烷基。

在本发明的另一个实施方案中, 提供了根据式 I 的化合物, 其中 R^1 为卤素或 C_{1-6} 烷基; R^2 为氟; R^3 为被 1-3 个取代基取代的苯基, 所述取代基独立地选自卤素、氰基或 C_{1-3} 卤代烷基; R^4 为氢; R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素; X 为 NR^aR^b 。在本实施方案中 (i) R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷、哌啶或氮杂萘环, 所述的吡咯烷、哌啶或氮杂萘环任选地被 1-3 个独立选自羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基胺、 C_{1-3} 二烷基胺、羧基、卤素和 C_{1-3} 烷基的基团取代; 或者, (ii) R^a 和 R^b 一起为 $(CH_2)_mX^1(CH_2)_n$, 其中 m 和 n 至少为 1 且 $3 \leq m+n \leq 5$ 。

在本发明的另一个实施方案中, 提供了根据式 I 的化合物, 其中 R^1 为卤素或 C_{1-6} 烷基; R^2 为氟; R^3 为被 1-3 个取代基取代的苯基, 所述取代基独立地选自卤素、氰基或 C_{1-3} 卤代烷基; R^4 为氢; R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素; X 为 NR^aR^b 。在本实施方案中 (i) R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷、哌啶或氮杂萘环, 所述的吡咯烷、哌啶或氮杂萘环任选地被 1-3 个独立选自羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基胺、 C_{1-3} 二烷基胺、羧基、卤素和 C_{1-3} 烷基的基团取代; 或者, (ii) R^a 和 R^b 一起为 $(CH_2)_mX^1(CH_2)_n$, 其中 m 和 n 为 2。

在本发明的另一个实施方案中, 提供了根据式 I 的化合物, 其中 R^1 为卤素或 C_{1-6} 烷基; R^2 为氟; R^3 为被 1-3 个取代基取代的苯基, 所述取代基独立地选自卤素、氰基或 C_{1-3} 卤代烷基; R^4 为氢; R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素; X 为 NR^aR^b 。在本实施方案中 (i) R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成任选地被 1-3 个独立选自羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基胺、 C_{1-3} 二烷基胺、羧基、卤素和 C_{1-3} 烷基的基团取代的吡咯烷环。

在本发明的另一个实施方案中, 提供了根据式 I 的化合物, 其中 R^1 为卤素或 C_{1-6} 烷基; R^2 为氟; R^3 为被 1-3 个取代基取代的苯基, 所述取代基独立地选自卤素、氰基或 C_{1-3} 卤代烷基; R^4 为氢; R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素; R^a 为氢且 R^b 为杂环基烷基, 其中所述的杂环基为基团 A1、A2、A3 或 A4

且所述的杂环基任选地被 1-3 个独立选自 C_{1-3} 烷基、卤素或羟基的基团取代，且 n 为 0-4 的整数。

在本发明的另一个实施方案中，提供了根据式 I 的化合物，其中 R^1 为卤素或 C_{1-6} 烷基； R^2 为氟； R^3 为被 1-3 个取代基取代的苯基，所述取代基独立地选自卤素、氰基或 C_{1-3} 卤代烷基； R^4 为氢； R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素； R^a 为氢且 R^b 为 $C(=NR^c)NR^fR^g$ 其中 (i) R^c 、 R^f 和 R^g 独立地为氢或 C_{1-3} 烷基；或者 (ii) R^c 和 R^f 或 R^f 和 R^g 一起形成 C_{2-3} 亚烷基并且 R^c 、 R^g 和 R^f 的其余部分为 C_{1-3} 烷基的氢。

在本发明的另一个实施方案中，提供了根据式 I 的化合物，其选自表 1 中化合物 I-1 至 I-58。

在本发明的另一个实施方案中，提供了治疗 HIV 感染或预防 HIV 感染或者治疗 AIDS 或 ARC 的方法，该方法包括将治疗有效量的其中 (i) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 X 、 X^1 、A1、A2、A3、A4、A5、A5、B、m、n、p 和 r 如上文中所定义；或者，(ii) R^1 为卤素或 C_{1-6} 烷基； R^2 为氟； R^3 为被 1-3 个取代基取代的苯基，所述取代基独立地选自自卤素、氰基或 C_{1-3} 卤代烷基； R^4 为氢；并且， R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素；并且， R^6 、 R^7 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 X 、 X^1 、A1、A2、A3、A4、A5、B、m、n、p 和 r 如上文中所定义的根据式 I 的化合物施用于需要治疗的患者。

在本发明的另一个实施方案中，提供了治疗 HIV 感染或预防 HIV 感染或者治疗 AIDS 或 ARC 的方法，该方法包括将治疗有效量的其中 (i) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 X 、 X^1 、A1、A2、A3、A4、A5、B、m、n、p 和 r 如上文中所定义；或者，(ii) R^1 为卤素或 C_{1-6} 烷基； R^2 为氟； R^3 为被 1-3 个取代基取代的苯基，所述取代基独立地选自卤素、氰基或 C_{1-3} 卤代烷基； R^4 为氢；并且， R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素；并且， R^6 、 R^7 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 X 、 X^1 、A1、A2、A3、A4、A5、B、m、n、p 和 r 如上文中所定义的根据式 I 的化合物以及至少一种选自 HIV 蛋白酶抑制剂、核苷逆转录酶抑制剂、非核苷逆转录酶

抑制剂、CCR5拮抗剂和病毒融合抑制剂的化合物共同施用于需要治疗的患者。

在本发明的另一个实施方案中，提供了治疗 HIV 感染或预防 HIV 感染或者治疗 AIDS 或 ARC 的方法，该方法包括将治疗有效量的其中(i) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、X、 X^1 、A1、A2、A3、A4、A5、B、m、n、p 和 r 如上文中所定义；或者，(ii) R^1 为卤素或 C_{1-6} 烷基； R^2 为氟； R^3 为被 1-3 个取代基取代的苯基，所述取代基独立地选自卤素、氰基或 C_{1-3} 卤代烷基； R^4 为氢；并且， R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素；并且， R^6 、 R^7 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、X、 X^1 、A1、A2、A3、A4、A5、B、m、n、p 和 r 如上文中所定义的根据式 I 的化合物以及至少一种化合物共同施用于所述患者，所述共同施用化合物选自齐多夫定、拉米夫定、地达诺新、扎西他宾、司他夫定、地拉韦定、sustiva、维乐命、依法韦仑、奈韦拉平、地拉韦定、沙奎那韦、利托那韦、那非那韦、茚地那韦、氨普那韦、洛匹那韦和恩夫韦地(FUZEON®)。

在本发明的另一个实施方案中，提供了抑制 HIV 逆转录酶的方法，该方法包括施用其中(i) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、X、 X^1 、A1、A2、A3、A4、A5、B、m、n、p 和 r 如上文中所定义；或者，(ii) R^1 为卤素或 C_{1-6} 烷基； R^2 为氟； R^3 为被 1-3 个取代基取代的苯基，所述取代基独立地选自卤素、氰基或 C_{1-3} 卤代烷基； R^4 为氢；并且， R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素；并且， R^6 、 R^7 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、X、 X^1 、A1、A2、A3、A4、A5、B、m、n、p 和 r 如上文中所定义的根据式 I 的化合物。

在本发明的另一个实施方案中，提供了抑制与野生型 RT 相比至少具有一个突变的 HIV 逆转录酶的方法，该方法包括施用其中(i) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、X、 X^1 、A1、A2、A3、A4、A5、B、m、n、p 和 r 如上文中所定义；或者，(ii) R^1 为卤素或 C_{1-6} 烷基； R^2 为氟； R^3 为被 1-3 个取代基取代的苯基，所述取代基独立地选自卤素、氰基或 C_{1-3} 卤代烷基； R^4 为氢；并且， R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素；并且，

R^6 、 R^7 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 X 、 X^1 、 $A1$ 、 $A2$ 、 $A3$ 、 $A4$ 、 $A5$ 、 B 、 m 、 n 、 p 和 r 如上文中所定义的根据式 I 的化合物。

在本发明的另一个实施方案中，提供了抑制与野生型 RT 相对依法韦仑、奈韦拉平或地拉韦定敏感性降低的 HIV 逆转录酶的方法，该方法包括施用其中 (i) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 X 、 X^1 、 $A1$ 、 $A2$ 、 $A3$ 、 $A4$ 、 $A5$ 、 B 、 m 、 n 、 p 和 r 如上文中所定义；或者，(ii) R^1 为卤素或 C_{1-6} 烷基； R^2 为氟； R^3 为被 1-3 个取代基取代的苯基，所述取代基独立地选自卤素、氰基或 C_{1-3} 卤代烷基； R^4 为氢；并且， R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素；并且， R^6 、 R^7 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 X 、 X^1 、 $A1$ 、 $A2$ 、 $A3$ 、 $A4$ 、 $A5$ 、 B 、 m 、 n 、 p 和 r 如上文中所定义的根据式 I 的化合物。

在本发明的另一个实施方案中，提供了治疗 HIV 感染或预防 HIV 感染或者治疗 AIDS 或 ARC 的药物组合物，该药物组合物包含治疗有效量的其中 (i) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 X 、 X^1 、 $A1$ 、 $A2$ 、 $A3$ 、 $A4$ 、 $A5$ 、 B 、 m 、 n 、 p 和 r 如上文中所定义；或者，(ii) R^1 为卤素或 C_{1-6} 烷基； R^2 为氟； R^3 为被 1-3 个取代基取代的苯基，所述取代基独立地选自卤素、氰基或 C_{1-3} 卤代烷基； R^4 为氢；并且， R^5 为 C_{1-6} 烷基或卤素；并且， R^6 、 R^7 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 X 、 X^1 、 $A1$ 、 $A2$ 、 $A3$ 、 $A4$ 、 $A5$ 、 B 、 m 、 n 、 p 和 r 如上文中所定义的根据式 I 的化合物，并与至少一种载体、赋形剂或稀释剂混合。

在本发明的另一个实施方案中，提供了根据式 I 的化合物，其中 (i) R^a 或 R^b 之一为氢或 C_{1-6} 烷基并且 R^a 或 R^b 的另一个选自 (a) 氢，(b) C_{1-6} 烷基，(c) C_{1-6} 羟烷基，(d) C_{1-6} 羧基烷基，(e) $(CH_2)_rNR^cR^d$ ，(f) SO_2-C_{1-6} 烷基，和 (g) 吡啶基甲基和 (h) $(CH_2)_rSO_2(C_{1-3}$ 烷基)，或者 (ii) R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷、哌啶或氮杂萜环，所述的吡咯烷、哌啶或氮杂萜环任选地被羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基胺、 C_{1-3} 二烷基胺或羧基取代；(iii) 或者， R^a 和 R^b 一起为 $(CH_2)_mX^1(CH_2)_n$ 其中 m 和 n 至少为 1 并且 $m+n$ 为 3-5；或 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成被羧酸取代的吡咯烷或哌啶环；(i)

R^c 或 R^d 之一为氢或 C_{1-6} 烷基并且 R^c 或 R^d 的另一个选自氢和 C_{1-6} 烷基, 或者(ii) R^c 和 R^d 与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷、哌啶或氮杂萘环, 所述的吡咯烷、哌啶或氮杂萘环任选地被羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基胺、 C_{1-3} 二烷基胺或羧基取代, 或者(iii) R^c 和 R^d 一起为 $(CH_2)_m X^1 (CH_2)_n$, 其中 m 和 n 至少为 1 并且 $m+n$ 为 3-5, 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X 、 X^1 、 m 、 n 、 p 和 r 如上文中所定义。前面所述的实施方案也可以与该实施方案中的 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 的定义合并来代替发明概述中的定义。

文中所用的术语“一个”或“一种”实体指一个(种)或多个(种)该实体; 例如, 一种化合物指一种或多种化合物或至少一种化合物。因此, 术语“一种”(“一个”)、“一个(种)或多个(种)”和“至少一个(种)”在文中可以互换使用。

应该注意文中所述的定义可以附加形成化学相关的组合物, 例如“杂烷基芳基”、“卤代烷基杂芳基”、“芳基烷基杂环基”、“烷基羰基”、“烷氧基烷基”等等。当术语“烷基”用作下面另一个术语的词尾时, 如在“苯烷基”或“羟烷基”中, 它指烷基, 如上所定义, 被 1-2 个选自其它特定名称的取代基取代。因此, 例如“苯基烷基”指具有 1-2 个苯基取代基的烷基, 因此包括苄基、苯基乙基和联苯。术语“杂环基烷基”指具有 1-2 个杂环取代基的烷基。“烷基氨基烷基”为具有 1-2 个烷基氨基取代基的烷基。“羟烷基”包括 2-羟乙基、2-羟丙基、1-(羟甲基)-2-甲基丙基、2-羟丁基、2,3-二羟丁基、2-(羟甲基)、3-羟丙基等等。因此文中所用的术语“羟烷基”用于限定下面定义的杂烷基的亚类。术语(芳)烷基指未取代的烷基或芳烷基。术语(杂)芳基指芳基或杂芳基。

“任选的”或“任选地”指随后描述的事情或事件可以发生但不是必须发生, 该描述包括所述事情或事件发生的情况以及所述事件或情况没有发生的情况。例如, “任选的键”指该键可以存在或可以不存在, 并且该描述包括单键、双键或三键。

文中所用的术语“酰基”指式 $-C(=O)R$, 其中 R 如文中所定义为氢或低级烷基。 C_{1-3} 酰基指如文中所定义的酰基其中 R 为 C_{1-3} 烷基。

文中所用的术语“烷基”指含有 1-10 个碳原子的非支链或支链的、饱和的单价烃残基。术语“低级烷基”指含有 1-6 个碳原子的直链或支链烃残基。本文中所用的“C₁₋₁₀ 烷基”指包含 1-10 个碳原子的烷基。

文中所用的术语“氨基”、“烷基氨基”和“二烷基氨基”分别指-NH₂、-NHR 和-NR₂ 并且 R 如上所定义为烷基。在二烷基部分与氮原子连接的两个烷基可以相同或不同。文中所用的术语“氨基烷基”、“烷基氨基烷基”和“二烷基氨基烷基”各自指 NH₂(亚烷基)-、RHN(亚烷基)-和 R₂N(亚烷基)-, 其中 R 为烷基, 且亚烷基和烷基如文中所定义。本文中所用的“C₁₋₁₀ 烷基氨基”指烷基为 C₁₋₁₀ 的氨基烷基。本文中所用的“C₁₋₁₀ 烷基-氨基-C₂₋₆ 烷基”指 C₁₋₁₀ 烷基氨基(亚烷基)₂₋₆ 其中烷基为 C₁₋₁₀ 和亚烷基为(CH₂)₂₋₆。当亚烷基包含 3 个或更多个碳原子时, 亚烷基可以是直链的, 例如-(CH₂)₄-或支链的, 例如-(CMe₂CH₂)-. 文中所用的术语“苯基氨基”指-NHPh, 其中 Ph 表示被任选取代的苯基。

除非另有说明, 文中所用的术语“亚烷基”指 1-10 个碳原子的二价饱和直链烃基(例如(CH₂)₆)或 2-10 个碳原子的支链的饱和二价烃基(例如-CHMe-或-CH₂CH(i-Pr)CH₂-)。亚烷基的开放的价键不连接在同一碳原子上。亚烷基的实例包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基-亚丙基、1,1-二甲基-亚乙基、亚丁基、2-乙基亚丁基。

文中所用的术语“环烷基”指含有 3-8 个碳原子的饱和碳环, 即环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基。本文中所用的“C₃₋₇ 环烷基”指在碳环中含有 3-7 个碳原子的环烷基。

文中所用的术语“烷氧基”指-O-烷基, 其中烷基如上所定义, 例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基, 并包括它们的异构体。本文中所用的“低级烷氧基”指含有如前面所定义的“低级烷基”的烷氧基。“C₁₋₁₀ 烷氧基”指其中烷基为 C₁₋₁₀ 的-O-烷基。

文中所用的术语“氰基”指碳通过三键连接至氮, 即-C≡N。文中所用的术语“硝基”指-NO₂。

文中所用的术语“卤代烷基”指其中 1、2、3 或更多个氢原子被卤素取代的如上所定义的非支链或支链的烷基。本文中所用的“C₁₋₃ 卤代烷基”指含有 1-3 个碳原子和 1-8 个卤素取代基的卤代烷基。卤代烷基实例为 1-氟甲基、1-氯甲基、1-溴甲基、1-碘甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、三碘甲基、1-氟乙基、1-氯乙基、1-溴乙基、1-碘乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、2-碘乙基、2,2-二氯乙基、3-溴丙基或 2,2,2-三氟乙基。

文中所用的术语“卤素”或“卤代”指氟、氯、溴或碘。

文中所用的术语“羟烷基”和“烷氧基烷基”指如文中所定义的烷基，其中在不同碳原子上的 1-3 个氢原子各自被羟基或烷氧基替代。C₁₋₆ 羟烷基指如文中所定义的 C₁₋₆ 烷基，其中在不同碳原子上的 1-3 个氢原子各自被羟基替代。

文中所用的术语“C₁₋₆ 羧基烷基”指如文中所定义的 C₁₋₆ 烷基，其中在不同碳原子上的 1-2 个氢原子各自被羟基替代。如权利要求 1 中使用的基团 NR^aR^b 其中 R^a 为羧基烷基其包括但不限于，天然的氨基酸甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸。

术语“吡咯烷”、“哌啶”和“氮杂革”分别指 5-、6-或 7-元环烷烃，其中一个碳原子被氮原子替代。

文中所用的术语“氨基酸”指天然生成和合成的 α 、 β 、 γ 或 δ 氨基酸，并包括天然生成的氨基酸，即甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、精氨酸和组氨酸。除非另有说明，所述氨基酸可以是 L-或 D-构型。或者，所述氨基酸可以是丙氨酰、缬氨酰(valinyl)、亮氨酰(leucinyl)、异亮氨酰(isoleucinyl)、脯氨酰(prolinyl)、苯丙氨酰(phenylalaninyl)、色氨酰、蛋氨酰(methioninyl)、甘氨酰(glycinyl)、丝氨酰(serinyl)、苏氨酰(threoninyl)、半胱氨酰、酪氨酰(tyrosinyl)、天冬氨酰、谷氨氨酰、天冬氨酰(aspartoyl)、谷氨酰(glutaroyl)、赖氨酰(lysinyll)、精氨酰(argininyl)、组氨酰(histidinyl)、 β -丙氨酰、 β -缬氨酰、 β -亮氨酰、 β -异亮氨酰、 β -脯氨酰、 β -苯丙氨酰、 β -色氨

酰、 β -蛋氨酸、 β -甘氨酸、 β -丝氨酸、 β -苏氨酸、 β -半胱氨酸、 β -酪氨酸、 β -天冬酰胺酰、 β -谷氨酰胺酰、 β -天冬氨酸、 β -谷氨酸、 β -赖氨酸、 β -精氨酸或 β -组氨酸的衍生物。当使用术语氨基酸时，其应被理解为 D 和 L-构型的 α 、 β 、 γ 或 δ 甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、精氨酸和组氨酸的每一种酯的具体和独立的公开。

术语“天然生成氨基酸的侧链”指氢、甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{COR}$ 其中 R 为 $-\text{OH}$ 或 $-\text{NH}_2$ 且 p 为 1 或 2， $-(\text{CH}_2)_q\text{NH}_2$ 其中 q 为 3 或 4， $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{-p-C}_6\text{H}_4\text{-OH}$ 、(3-二氢吲哚基)亚甲基、(4-咪唑基)亚甲基。

文中所用的术语“核苷和核苷酸逆转录酶抑制剂”(“NRTI”s)指抑制 HIV-1 逆转录酶活性的核苷类和核苷酸类以及其类似物，HIV-1 逆转录酶催化病毒基因组 HIV-1 RNA 向原病毒 HIV-1 DNA 转变。

文中所用的术语“野生型”指具有在正常群体(没有暴露在逆转录酶抑制剂下的)中天然存在的优势基因型的 HIV 病毒株。文中所用的术语“野生型逆转录酶”指由野生型病毒株表达的逆转录酶，它已经被测序并存入 SwissProt 数据库中，登录号为 P03366。

文中所用的术语“敏感性降低”指在相同实验体系中，与野生型病毒展现出的敏感性相比，特定病毒分离株的敏感性改变了约 10 倍或更多。

文中所用的术语“核苷和核苷酸逆转录酶抑制剂”(“NRTI”s)指抑制 HIV-1 逆转录酶活性的核苷类和核苷酸类以及其类似物，HIV-1 逆转录酶催化病毒基因组 HIV-1 RNA 向原病毒 HIV-1 DNA 转变。

典型的适当 NRTIs 包括: 得自 GSK 的齐多夫定(AZT; RETROVIR[®]); 得自百时美施贵宝公司(Bristol-Myers Squibb Co., BMS)的地达诺新(ddI; VIDEX[®]); 得自罗氏(Roche)的扎西他滨(ddC; HIVID[®]); 得自 BMS 的司他夫定(d4T; ZERIT[®]); 得自 GSK 的拉米夫定(3TC; EPIVIR[®]); 公开在

WO96/30025 中并可得自 GSK 的阿巴卡韦(1592U89; ZIAGEN[®]); 阿德福韦酯(Adefovir dipivoxil)(双(POM)-PMEA; PREVON[®]), 吉利得科技(Gilead Sciences); 洛布卡韦(BMS-180194), 其是公开在 EP-0358154 和 EP-0736533 中并由 BMS 开发的核苷逆转录酶抑制剂; BCH-10652, 由 Biochem Pharma 进行开发的逆转录酶抑制剂(以 BCH-10618 和 BCH-10619 的外消旋混合物形式存在); emitricitabine [(-)-FTC], 其由埃默里大学(Emory University)的埃默里大学 U.S.专利号 5,814,639 许可, 并由吉利得科技有限公司(Gilead Sciences, Inc)进行开发; Evucitabine(β -L-D4FC; β -L-2',3'-双脱氧-5-氟-胞苷(cytidine))由耶鲁大学许可给维翁制药(Vion Pharmaceuticals); DAPD, 即嘌呤核苷, (-)- β -D-2,6-二氨基-嘌呤二氧戊环, 其公开在 EP-0656778 中并由埃默里大学和乔治亚大学(the University of Georgia)许可给泰龙制药(Triangle Pharmaceuticals); 和洛德腺苷(FddA), 9-(2,3-双脱氧-2-氟- β -D-苏-戊呋喃糖)腺嘌呤, 基于嘌呤的酸稳定逆转录酶抑制剂, 其由 NIH 发现并由美国生命科学有限公司(U.S. Bioscience Inc)进行开发。

在美国已经批准了三种 NNRTIs: 可得自勃林格殷格翰(Boehringer Ingelheim, BI)的奈韦拉平(BI-RG-587; VIRAMUNE[®]); 可得自辉瑞(Pfizer)的地拉韦定(delaviradine)(BHAP, U-90152; RESCRIPTOR[®]); 得自 BMS 的依法韦仑(DMP-266, SUSTIVA[®]), 一种苯并噁嗪-2-酮。当前在进行研究的其它 NNRTIs 包括: PNU-142721, 由辉瑞进行开发的呋喃并吡啶-硫代-嘧啶; 卡普韦林(S-1153 或 AG-1549; Shionogi 和辉瑞进行研究的 5-(3,5-二氯苯基)-硫代-4-异丙基-1-(4-吡啶基)甲基-1H-咪唑-2-基甲基碳酸酯); 三菱化学公司(Mitsubishi Chemical Co.)和泰龙制药(Triangle Pharmaceuticals)的乙米韦林[MKC-442; (1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4(1H,3H)-嘧啶二酮)); (+)-calanolide A (NSC-675451) 和 B, 公开在 NIH U.S.专利号 5,489,697 中的香豆素衍生物, 许可给瑟拉沃科/高等生命科学(Sarawak/Advanced Life Sciences); Tibotec-Virco 和强生(Johnson & Johnson)的 etravirine (TMC-125; 4-[6-氨基-5-溴-2-(4-氟基-

苯基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-3,5-二甲基-苄腈)和 DAPY(TMC120; 4-{4-[4-((E)-2-氰基-乙烯基)-2,6-二甲基-苯基氨基]-嘧啶-2-基氨基}-苄腈); 勃林格殷格翰(Boehringer-Ingelheim)的 BILR-355 BS (12-乙基-8-[2-(1-羟基-喹啉-4-基氧基)-乙基]-5-甲基-11,12-二氢-5H-1,5,10,12-四氮杂-二苯并[a,e]环辛烯-6-酮; 派诺蒂姆制药(Paradigm Pharmaceuticals)的 PHI-236(7-溴-3-[2-(2,5-二甲氧基-苯基)-乙基]-3,4-二氢-1H-吡啶并[1,2-a][1,3,5]三嗪-2-硫酮)和 PHI-443(TMC-278, 1-(5-溴-吡啶-2-基)-3-(2-噻吩-2-基-乙基)-硫脲)。

文中所用术语“蛋白酶抑制剂”(“PI”)指 HIV-1 蛋白酶抑制剂, HIV-1 蛋白酶是病毒多聚蛋白前体(例如病毒 GAG 和 GAG Pol 多聚蛋白)蛋白水解性裂解为在传染性 HIV-1 中发现的个体功能蛋白所必需的酶。HIV 蛋白酶抑制剂包括具有拟肽结构、高分子量(7600 道尔顿)和基本的多肽性质的化合物, 例如 CRIXIVAN[®], 以及非肽蛋白酶抑制剂, 例如 VIRACEPT[®]。

典型的适当 PIs 包括: 得自罗氏(Roche)的沙奎那韦, 即以硬胶囊使用的 INVIRASE[®]和以软胶囊使用的 FORTOVASE[®]; 得自雅培公司(Abbott Laboratories)的称为 NORVIR 的利托那韦(ABT-538); 也得自雅培(Abbot)的洛匹那韦(ABT-378); 得自雅培公司的 KALETRA[®], 其为洛匹那韦和亚治疗剂量的利托那韦的复方制剂; 得自默克公司(Merck & Co.)的称为 CRIXIVAN[®]的茚地那韦(MK-639); 得自艾固然制药有限公司(Agouron Pharmaceuticals, Inc.)的称为 VIRACEPT[®]的 nelfnavir (AG-1343); 得自沃泰克斯制药有限公司(Vertex Pharmaceuticals, Inc)和 GSK 的称为 AGENERASE[®]的氨普那韦(141W94); 得自 BI 的称为 APTIVUS[®]的替拉那韦(PNU-140690); BMS 的拉西那韦(BMS-234475/CGP-61755); BMS-2322623, 由 BMS 进行开发的作为第二代 HIV-1 PI 的氮杂肽; GSK 和沃泰克斯(Vertex)进行合作开发的 GW-640385X (VX-385); 由 Agouron/辉瑞进行临床前开发的 AG-001859; 由住友制药(Sumitomo Pharmaceuticals)进行开发的 SM-309515。

在临床前研究中的其它 PIs 包括: 由 BMS 进行研究的 N-环烷基甘氨酸

酸类, 由依兰塔制药(Enanta Pharmaceuticals)进行研究的 α -羟基芳基丁酰胺类; α -羟基- γ -[[(碳环-或杂环-取代的)氨基]羰基]烷酰胺衍生物; 由默克(Merck)进行研究的 γ -羟基-2-(氟烷基氨基羰基)-1-哌嗪戊酰胺; 由辉瑞进行研究的二氢吡喃酮衍生物以及 α -和 β -氨基酸羟乙基氨基磺酰胺类; 和 Procyon 公司进行研究的 N-氨基酸取代的 L-赖氨酸衍生物。HIV 进入靶细胞需要 CD-4 细胞表面受体以及 CCR5(嗜巨噬细胞(M-tropic)株系)和 CXCR4(嗜 T 细胞(T-tropic)株系)趋化因子共同受体。阻止病毒结合至趋化因子的趋化因子拮抗剂是有价值的病毒感染抑制剂。Takeda's 鉴定了为有潜力的 CCR5 拮抗剂的 TAK-779(M. Shiraishi 等人, *J. Med. Chem.* 2000 43(10):2049-2063; M. Babba 等人, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1999 96:5698-5703) 和 TAK-220(C. Tremblay 等人, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005 49(8):3483-3485)。WO039125(D. R. Armour 等人)和 WO190106(M. Perros 等人)公开了为强效的选择性 CCR5 拮抗剂的杂环化合物。辉瑞已经使 Miraviroc(UK-427857; MVC)进入 III 期临床实验, 其对 HIV-1 分离株和实验室株都有活性(P. Dorr 等人, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005 49(11):4721-4732; A. Wood 和 D. Armour, *Prog. Med. Chem.* 2005 43:239-271; C. Watson 等人, *Mol. Pharm.* 2005 67(4):1268-1282; M. J. Macartney 等人, 第 43 届抗微生物剂和化学治疗国际科学会议(*Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother.*), 2003 年 9 月 14-17 日, 摘要 H-875)。先灵(Schering)已使 Sch-351125(SCH-C)进入 I/II 期临床研究, 并报道了更有效的后继化合物 Viroviroc(Sch-417690, SCH-D)进入临床 I 期研究(S. W. McCrombie 等人, WO00066559; B. M. Baroudy 等人, WO00066558; A. Palani 等人, *J. Med. Chem.* 2001 44(21):3339-3342; J. R. Tagat 等人, *J. Med. Chem.* 2001 44(21):3343-3346; J. A. Esté, *Cur. Opin. Invest. Drugs* 2002 3(3):379-383; J. M. Struzki 等人, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 2001 98:12718-12723)。默克已公开了对 CCR5 受体具有很好亲和力和具有强效的 HIV 活性的(2S)-2-(3-氯苯基)-1-N-(甲基)-N-(苯基磺酰基)氨基]-4-[螺(2,3-二氢苯并噻吩-3,4'-哌啶-1'-基)丁烷 S-氧化物(1)和相关

衍生物的制备(P. E. Finke 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001 11:265-270; P. E. Finke 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001 11:2469-2475; P. E. Finke 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001 11:2475-2479; J. J. Hale 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001 11:2741-22745; D. Kim 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001 11:3099-3102); C. L. Lynch 等人, *Org Lett.* 2003 5:2473-2475; R. S. Veazey 等人, *J. Exp. Med.* 2003 198:1551-1562。GSK-873140 (ONO-4128, E-913, AK-602)在熊本大学(Kumamoto University)的启动项目中被鉴定(K. Maeda 等人, *J. Biol. Chem.* 2001 276:35194-35200; H. Nakata 等人, *J. Virol.* 2005 79(4):2087-2096), 并已经进入到临床实验。在 WO00/166525; WO00/187839; WO02/076948; WO02/076948; WO02/079156, WO2002070749, WO2003080574, WO2003042178, WO2004056773, WO2004018425 中, 阿斯利康(Astra Zeneca)公开了为 CCR5 拮抗剂的 4-氨基哌啶化合物。在 2005 年 8 月 11 日公开的 U.S.公开号 20050176703 中, S. D. Gabriel 和 D. M. Rotstein 公开了能够阻止 HIV 侵入细胞的杂环 CCR5 拮抗剂。在 2006 年 1 月 19 日公开的 U.S.公开 20060014767 中, E. K. Lee 等人公开了能够阻止 HIV 侵入细胞的杂环 CCR5 拮抗剂。

附着抑制剂可有效地阻断病毒包膜蛋白与趋化因子受体或 CD40 蛋白之间的相互作用。TNX-355 为可结合至 CD4 的结构域 2 上的构象表位的人源化 IgG4 单克隆抗体(L. C. Burkly 等人, *J. Immunol.* 1992 149:1779-87)。TNX-355 可以抑制 CCR5-、CXCR4-和双重/混合嗜性的 (dual/mixed tropic)HIV-1 株系的病毒附着(E. Godofsky 等人, 人源化抗 CD4 单克隆抗体, TNX-355, 抗 CCR5、CXCR4 和双重嗜性分离株的体外活性以及与恩夫韦地的协同作用(*In Vitro Activity of the Humanized Anti-CD4 Monoclonal Antibody, TNX-355, against CCR5, CXCR4, and Dual-Tropic Isolates and Synergy with Enfuvirtide*), 第 45 届抗微生物剂和化疗年度国际科学会议(*Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*) (ICAAC). 2005 年 12 月 16-19 日, Washington DC.

摘要# 3844; D. Norris 等人, TNX-355 与最佳背景方案(OBR)组合在已进行 HIV 治疗的患者中展现出比单独 OBR 更强的抗病毒活性(TNX-355 in Combination with Optimized Background Regime (OBR) Exhibits Greater Antiviral Activity than OBR Alone in HIV-Treatment Experienced Patients), 第 45 届抗微生物剂和化疗年度国际科学会议(ICAAC)。2005 年 12 月 16-19 日, Washington DC. 摘要# 4020)。

包括抗体、可溶性受体和其生物学活性片断的大分子疗法已经变为常规低分子量药物疗法的越来越重要的补充(O. H. Brekke 和 I. Sandlie *Nature Review Drug Discov.* 2003 2:52-62; A. M. Reichert *Nature Biotech.* 2001 19:819-821)。具有高特异性和亲和性的抗体可以靶向至病毒细胞融合所必需的细胞外蛋白质上。CD4、CCR5 和 CXCR4 已成为抑制病毒融合的抗体的靶点。

V. Roschke 等人(特异性拮抗 CCR5 并阻断 HIV-1 侵入的一组新的人单克隆抗体的鉴定 (Characterization of a Panel of Novel Human Monoclonal Antibodies that Specifically Antagonize CCR5 and Block HIV-1 Entry)), 第 44 届抗微生物剂和化疗年度国际科学会议(ICAAC)。2004 年 10 月 29 日, Washington DC. 摘要# 2871)已公开了结合至 CCR5 受体并抑制 HIV 侵入表达 CCR5 受体的细胞的单克隆抗体。L. Wu 和 C. R. MacKay 在 2001 年 5 月 30 日提交的 U. S.序列号 09/870,932 中公开了单克隆抗体 5C7 和 2D7, 它们以能够抑制 HIV 感染细胞的方式结合至 CCR5 受体上。W. C. Olsen 等人(*J. Virol.* 1999 73(5):4145-4155)公开了单克隆抗体, 该单克隆抗体能够抑制(i) HIV-1 侵入细胞; (ii) HIV-1 包膜介导的膜融合, (iii) gp120 与 CCR5 结合, 和(iv) CC-趋化因子活性。Murga 等人(第三届关于 HIV 发病机制和治疗的 IAS 会议(IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment), 摘要 TuOa.02.06., 2005 年 7 月 24-27 日, Rio de Janeiro, Brazil)已经公开了抗-CCR5 抗体 Pro140 和低分子量 CCR5 拮抗剂之间的协同作用。已经分离得到抑制 HIV-1 侵入细胞的抗-CCR5 抗体, 并由 M. Brandt 等人公开在 2006 年 3 月 31 日提交的 U. S.序列号

11/394,439 中。

FUZEON[®](T-20, DP-178, 喷他夫西)公开在 U.S.专利号 5,464,933 中。T20 和类似物(T1249)是 HIV gp41 片断的类似物,它们有效抑制剂 HIV 融合所需的构象改变。T-20 已获批准,并可得自罗氏(Roche)和崔默斯(Trimeris)。FUZEON 在与其它类抗 HIV 药的联合治疗中可作为持续皮下输注液或作为注射液进行施用。

其它可以用于 HIV 治疗的抗病毒药物包括羟基脲、利巴韦林、IL-2、IL-12、喷他夫西。羟基脲(Droxia)是一种核糖核苷三磷酸还原酶(该酶与 T 细胞活化有关)抑制剂,其由 NCI 发现,并由百时美施贵宝(Bristol-Myers Squibb)进行开发;在临床前研究中,它表现出对地达诺新的活性有协同作用,并已与司他夫定一起进行研究。IL-2 公开在 Ajinomoto EP-0142268、Takeda EP-0176299 和 Chiron U.S.专利号 RE 33,653、4,530,787、4,569,790、4,604,377、4,748,234、4,752,585 和 4,949,314 中,并可得自 Chiron Corp., 名为 PROLEUKIN[®](阿地白介素),其为用于静脉输注或皮下施用的冻干粉。IL-12 公开在 WO96/25171 中,并可得自罗氏(Roche)和惠氏制药(Wyeth Pharmaceuticals)。利巴韦林,1- β -D-呋喃核糖基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺,其被描述在 U.S.专利号 4,211,771 中,并可得自 ICN 制药(ICN Pharmaceuticals)。

本申请中所用的缩写包括:乙酰基(Ac)、乙酸(HOAc)、偶氮二异丁腈(AIBN)、1-N-羟基苯并三唑(HOBT)、大气压(Atm)、高效液相色谱(HPLC)、9-硼双环[3.3.1]壬烷(9-BBN 或 BBN)、甲基(Me)、叔丁氧羰基(Boc)、乙腈(MeCN)、焦碳酸二叔丁酯或 boc 酐(BOC₂O)、盐酸 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDCI)、苄基(Bn)、间氯过氧苯甲酸(MCPBA)、丁基(Bu)、甲醇(MeOH)、苄氧羰基(cbz 或 Z)、熔点(mp)、羰基二咪唑(CDI)、MeSO₂-(甲磺酰或 Ms)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)、质谱(ms)、三氟化二乙氨基硫(DAST)、甲基叔丁醚(MTBE)、二亚苄基丙酮(Dba)、N-羧基酸酐(NCA)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)、N-氯代琥珀酰亚胺(NCS)、1,8-

二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)、N-甲基吗啉(NMM)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、1,2-二氯乙烷(DCE)、氯铬酸吡啶鎓盐(PCC)、N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)、重铬酸吡啶鎓盐(PDC)、二氯甲烷(DCM)、丙基(Pr)、偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)、苯基(Ph)、偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)、磅/平方英寸(psi)、二异丙基乙胺(DIPEA)、吡啶(pyr)、二异丁基氢化铝(DIBAL-H)、室温(rt或RT)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)、叔丁基二甲基甲硅烷基或 *t*-BuMe₂Si(TBDMS)、4-N,N-二甲基氨基吡啶(DMAP)、三乙胺(Et₃N 或 TEA)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、三氟甲磺酸酯或 CF₃SO₂-(Tf)、二甲亚砜(DMSO)、三氟乙酸(TFA)、1,1'-双-(二苯基膦基)乙烷(dppe)、2,2,6,6-四甲基庚烷-2,6-二酮(TMHD)、1,1'-双-(二苯基膦基)二茂铁(dppf)、薄层色谱法(TLC)、乙酸乙酯(EtOAc)、四氢呋喃(THF)、乙醚(Et₂O)、三甲基甲硅烷基或 Me₃Si(TMS)、乙基(Et)、对甲苯磺酸单水合物(TsOH 或 pTsOH)、六甲基二硅基氨基锂(LiHMDS)、4-Me-C₆H₄SO₂-或对甲苯磺酰基(Ts)、异丙基(*i*-Pr)、N-氨基甲酸乙酯-N-羧基酸酐(UNCA)、乙醇(EtOH)。当在烷基基团中使用时,包含前缀正(n)、异(i)、仲(sec-)、叔(tert-)和新的传统命名具有它们的惯用意义(J. Rigaudy 和 D. P. Klesney, 有机化学命名法(*Nomenclature in Organic Chemistry*), IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.)。

本发明化合物可以根据下面显示和描述的举例说明性合成反应方案中所述的各种方法制备。用于制备这些化合物的原料和试剂通常可得自供货商(例如奥德里奇化学公司(Aldrich Chemical Co.)), 或按照下面文献中所述的本领域技术人员公知的方法制备: 用于有机合成的 Fieser 和 Fieser 试剂(Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis); Wiley & Sons: New York, 1-21 卷; R. C. LaRock, 综合性有机转化(Comprehensive Organic Transformations), 第2版, Wiley-VCH, New York 1999; 综合性有机合成(Comprehensive Organic Synthesis), B. Trost 和 I. Fleming(编者) 1-9 卷, Pergamon, Oxford, 1991; 综合性杂环化学(Comprehensive Heterocyclic Chemistry), A. R. Katritzky 和 C. W. Rees(编者) Pergamon,

Oxford 1984, 1-9 卷; 综合性杂环化学 II (Comprehensive Heterocyclic Chemistry II), A. R. Katritzky 和 C. W. Rees(编者) Pergamon, Oxford 1996, 1-11 卷; 以及有机反应(Organic Reactions), Wiley & Sons: New York, 1991, 1-40 卷。下面的合成反应方案仅用于举例说明一些可以用于合成本发明化合物的方法, 可以对这些合成反应方案进行各种改变, 本领域技术人员参考本申请的公开内容将可识别这些改变。

如果需要的话, 可以用常规技术分离和纯化合成反应方案中的原料和中间体, 所述常规技术包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、层析等。这些物质可以用常规方法鉴定, 包括物理常数并包括但不限于质谱法、核磁共振光谱法和红外光谱法。

除非另外指出, 文中描述的反应优选在惰性气氛、大气压下进行, 反应温度优选约 -78°C 至 150°C 、更优选 0°C 至 125°C 、最优选并通常为约室温(或环境温度), 例如约 20°C 。不用进行过度的实验, 本领域技术人员即可确定每一转化的最佳反应条件。

虽然下面的方案通常用于描述具体的化合物; 但是反应条件是示例性的并可容易地适用于其它反应物。其它可选条件也是众所周知的。下面实施例中的反应序列不表示限制权利要求中所述的本发明的范围。

本发明包括的并在本发明范围内的代表性化合物的实例提供在下列表格中。提供下面的这些实例和制备方法, 以使本领域技术人员能够更清楚地理解和实施本发明。不应将其理解为限制本发明的范围, 而应理解为它们仅是说明性和代表性的。

下面方案中的一些结构用常规取代基描述; 然而本领域技术人员可立即理解到在本发明中这些 R 基团可变化得到各种所需的化合物。此外, 反应条件是示例性的并且其它可选条件是众所周知的。下面实施例中的反应序列不表示限制权利要求中所述的本发明的范围。

通常, 本申请中所用的命名是基于 AUTONOMTM v.4.0(产生 IUPAC 系统命名的 Beilstein 研究所的计算机化系统)的命名。如果描述的结构和所给出的该结构的命名之间有差别的话, 优先以描述的结构为根据。另外,

如果没有用如粗线或阴影线标示结构的立体化学或结构的某个部分,那么该结构或结构的部分可理解为包括其全部立体异构体。

表 I				
化合物 编号	命名	分子 量	ms	mp
I-1	3-氯-4-{2-[3-(3-氰基-5-二氟甲基-苯氧基)-2-氟-4-甲基-苯基]-乙酰氨基}-苯甲酸	488.85	488	-
I-2	4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-苯甲酰胺	472.3	471	255.9-257.1
I-3	4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-苯甲酸	473.29	472	287.1-289.1
I-4	4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-(2-二甲基氨基-乙基)-3-甲基-苯甲酰胺	543.42	542	213.3-216.0
I-5	4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-(2-二甲基氨基-乙基)-3-甲基-苯甲酰胺; 具有三氟乙酸的化合物	543.42	542	-
I-6	2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-N-[2-甲基-4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-乙酰胺;具有三氟乙酸的化合物	555.43	554	-
I-7	2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-N-[4-((R)-3-羟基-吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-苯基]-乙酰胺	542.39	542(M+1)	-
I-8	4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-(2-羟基-乙基)-3-甲基-苯甲酰胺	516.35	516(M+1)	-

I-9	4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰胺; 具有三氟乙酸的化合物	570.45	570(M+1)	-
I-10	4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-((R)-2-羟基-丙基)-3-甲基-苯甲酰胺	530.38	530(M+1) 528(M-1)	249.0-249.4
I-11	2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-N-[4-(4-羟基-哌啶-1-羰基)-2-甲基-苯基]-乙酰胺	556.42	556(M+1)	-
I-12	2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-N-[2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-苯基]-乙酰胺	542.39	542(M+1)	-
I-13	4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-吡啶-4-基甲基-苯甲酰胺; 具有三氟乙酸的化合物	563.41	563(M+1)	-
I-14	4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺; 具有三氟乙酸的化合物	569.46	569(M+1)	-
I-15	4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-吡啶-3-基甲基-苯甲酰胺; 具有三氟乙酸的化合物	563.41	563(M+1)	-
I-16	4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-((R)-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲基)-3-甲基-苯甲酰胺	586.44	5451 ¹	-

I-17	4-{2-[4-溴-3-(3-氰基-5-二氟甲基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-苯甲酸	533.3	532	267.9-268.1
I-18	4-{2-[4-溴-3-(3-氰基-5-二氟甲基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-(2-二甲基氨基-乙基)-3-甲基-苯甲酰胺	603.44	602	205.6-206.6
I-19	3-氯-4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-苯甲酸	493.7	492	242.0-243.0
I-20	4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-(2,3-二羟基-丙基)-3-甲基-苯甲酰胺	546.38	545	-
I-21	3-氯-4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-(2-二甲基氨基-乙基)-苯甲酰胺	563.84	562	202.8-203.6
I-22	4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-苯甲酸	517.74	516	270.0-270.8
I-23	4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-(2-甲基氨基-乙基)-苯甲酰胺	529.4	528	-
I-24	4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-[2-(1,1-二氧代-1λ ⁶ -硫吗啉-4-基)-乙基]-3-甲基-苯甲酰胺	677.98	676	168.1-170.1
I-25	4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-[2-(4-羟基-哌啶-1-基)-乙基]-3-甲基-苯甲酰胺	643.94	642	219.6-221.6

I-26	4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-(2-二甲基氨基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酰胺	601.9	600	222.0-223.2
I-27	4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺	613.91	612	214.7-216.9
I-28	4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯甲酰胺	629.91	628	219.8-222.0
I-29	N-(2-氨基-乙基)-4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-苯甲酰胺	515.37	514	207.6-208.6
I-30	4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-(2-哌嗪-1-基-乙基)-苯甲酰胺	628.93	627	126.5-127.0
I-31	4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-吡咯烷-3-基-苯甲酰胺	585.86	584	117.8-120.0
I-32	4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺	634.33	632	197.7-198.3
I-33	4-{2-[4-溴-3-(3-氟基-5-二氟甲基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺	649.89	648	160.0-165.7
I-34	4-{2-[4-溴-3-(3-氟基-5-二氟甲基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺	629.47	628	202.4-203.7

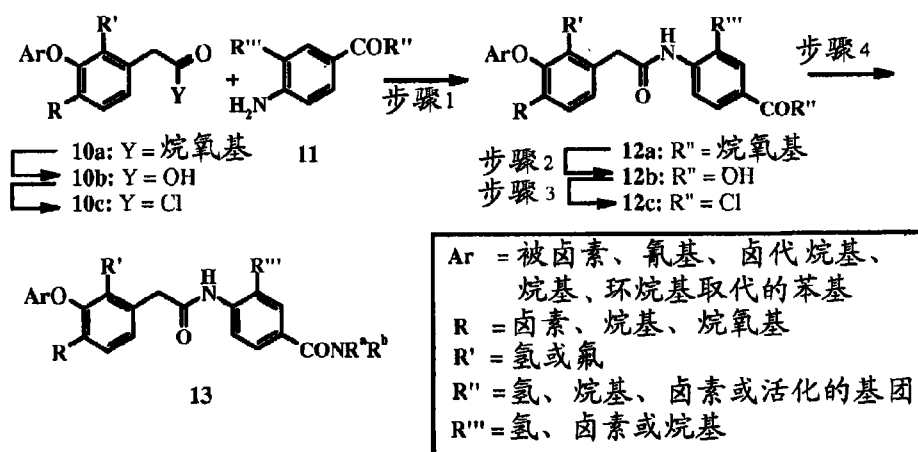
I-35	4-{2-[4-溴-3-(3-氟基-5-二氟甲基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-((R)-2-羟基-丙基)-3-甲基-苯甲酰胺	590.39	589	225.5-228.8
I-36	2-[4-溴-3-(3-氟-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-N-(4-甲磺酰基氨基羰基-2-甲基-苯基)-乙酰胺			244.9-246.7
I-37	2-[4-溴-3-(3-氟-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-N-(2-氟-4-胍基羰基-苯基)-乙酰胺	579.21	577	207.0-209.0
I-38	2-[4-溴-3-(3-氟-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-N-(2-氟-4-胍基羰基-苯基)-乙酰胺; 三氟乙酸盐	579.21	578	
I-39	N-(2-氨基-2-甲基-丙基)-4-{2-[4-溴-3-(3-氟-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氟-苯甲酰胺	608.29	607	
I-40	4-{2-[4-溴-3-(3-氟-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氟-N-[2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-乙基]-苯甲酰胺; 盐酸盐	684.34		140.2-143.3
I-41	N-{2-[双-(2-羟基-乙基)-氨基]-乙基}-4-{2-[4-溴-3-(3-氟-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氟-苯甲酰胺	668.34		100.1
I-42	4-{2-[4-溴-3-(3-氟-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氟-N-(2-二甲基氨基-1-甲基-乙基)-苯甲酰胺	622.32		190.1
I-43	4-{2-[4-溴-3-(3-氟-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氟-N-(1-乙基-吡咯烷-2-基甲基)-苯甲酰胺	648.36		212.0

I-44	2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-N-[2-氯-4-(N'-甲基-胍基羰基)-苯基]-乙酰胺	593.24	592	
I-45	4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(1,1-二甲基-2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺	662.38		70.0
I-46	2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-N-[2-氯-4-(N',N'-二甲基-胍基羰基)-苯基]-乙酰胺	607.27	606	
I-47	4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-[2-((R)-2,5-二甲基-吡咯烷-1-基)-乙基]-苯甲酰胺	662.38		179-181
I-48	4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(4-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺; 三氟乙酸盐	634.33		130.5
I-49	N-(2-氨基-1,1-二甲基-乙基)-4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-苯甲酰胺; 盐酸盐	608.29		158-160.8
I-50	4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(1-甲基-吡咯烷-3-基)-苯甲酰胺	620.3		204.0
I-51	4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(1-羟甲基-环丙基)-苯甲酰胺	607.26		247.7-250.1
I-52	4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(3-甲基-1,1-二氧化-四氢-1 λ^6 -噻吩-3-基)-苯甲酰胺	669.35		95-105

I-53	4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(2-甲磺酰基-乙基)-苯甲酰胺	643.32		235.5
I-54	4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-((3S,4S)-4-羟基-1,1-二氧代-四氢-1 λ^6 -噻吩-3-基)-苯甲酰胺	671.33		245
I-55	4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(1,1-二氧代-四氢-1 λ^6 -噻吩-3-基)-苯甲酰胺	655.33		236.6
I-56	4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(1,4-二甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺	648.36		96.0
I-57	N-(1-氨基甲基-环丙基)-4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-苯甲酰胺; 三氟乙酸盐	606.28		148.0-152.4
I-58	4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(2-羟基-1-羟甲基-1-甲基-乙基)-苯甲酰胺	625.3		69.1
1. 质谱数据对应于水解的二醇				

本发明化合物可以容易地从3-芳氧基苯乙酸10b制备。将适当的苯乙酸化合物转化成相应的酰氯10c并与任选取代的4-氨基-苯甲酸酯11一起浓缩。水解该酯后,所得的羧酸12b被活化并用伯或仲胺处理得到所需酰胺13。

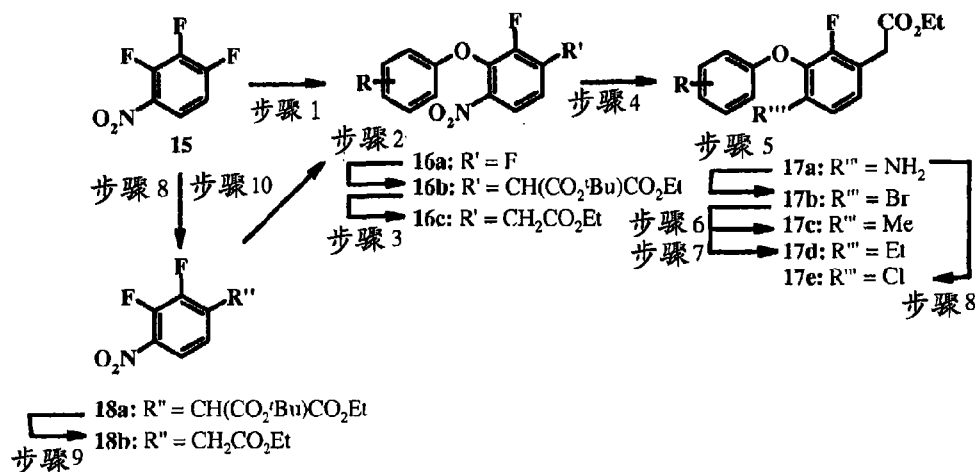
方案1



3-芳氧基-2-氟-4-取代的-苯乙酸酯(10a, R=卤素或烷基, R'=氟)化合物可以利用容易进行的氟原子置换由氟代芳香化合物实现。用碱金属酚盐处理 1,2,3-三氟-4-硝基-苯(15), 以良好的区域选择性置换 3-氟基团, 得到 16a(方案 2)。用丙二酸叔丁基乙基酯脱质子形成的碳负离子处理 16a, 致使区域选择性的引入丙二酸酯(16b), 将其进行叔丁酯的酸催化水解, 并脱羧, 得到 16c。引入苯氧基和乙酸(或乙腈)基团后, 在 4 位硝基很容易地转化为其它取代基。还原硝基取代基, 得到 17a, 可将 17a 置于 Sandmeyer 条件下以引入溴取代基 17b 或氯取代基 17e。溴取代基任选进一步与二烷基锌反应(Negishi 偶联)反应, 以制得如 17c 和 17d 示例的 4-烷基-3-芳氧基-2-氟-苯乙酸化合物。

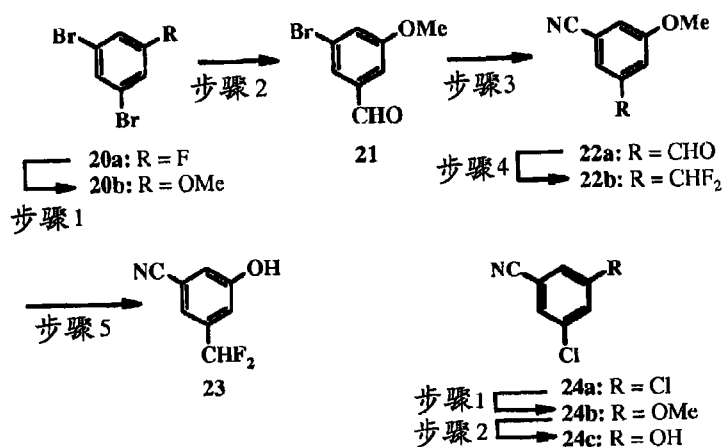
有机卤化锌或二烷基锌与卤代芳烃和芳基三氟甲磺酸酯的 Negishi 偶联是将烷基基团连接到芳烃的有效方法。该反应由钯 Pd(0)和优选配位至二配位基的钯(包括 Pd(dppf)Cl₂ 和 Pd(dppe)Cl₂)催化(J. M. Herbert *Tetrahedron Lett.* 2004 45:817-819)。该反应通常在惰性非质子溶剂中进行, 包括二氧六环、DME 和 THF 的常见醚溶剂是适当的。反应通常在升高的温度下进行。

方案 2



与 15 或 18b 浓缩中使用的必需的苯酚的制备如方案 3 所述。用甲醇钠处理二溴氟苯(20a)，使氟取代基发生置换，得到 20b。所得锂盐与 DMF 的单金属化和甲酰化得到 21。用 DAST 实现甲酰基向二氟甲基的转化。甲醚脱甲基得到必需的苯酚 23。3-氯-5-羟基-苄腈(24c)的制备可从 3,5-二氯-苄腈通过甲醇钠置换氯取代基并将所得醚脱甲基得到 24c。

方案 3



通过任何本领域已知的合适的酰胺化方式，从相应的酯或羧酸制备酰胺。制备这类化合物的一种方式是将酸转化成酰氯，然后用氨水或合适的胺处理该化合物。例如，在室温用醇碱溶液如 KOH 或 LiOH 的乙醇液(约 10% 摩尔过量)处理所述的酯约 30 分钟。除去溶剂，并用有机溶剂如乙醚吸收残留物，用二烷基甲酰胺和过量草酰氯处理。在中等降低的温度(约 -10-10°C 之间)下该反应全部实现。然后将所得溶液在降低的温度下搅拌 1-4 小时。除去溶剂后得到残留物，该残留物用惰性有机溶剂例如 DCM、

EtOAc、THF 或甲苯吸收，冷却至约 0°C，并用浓氨水或合适的胺进行处理。必须提供过量的胺，因为反应产生 HCl，它们形成非反应性的铵盐。或者将三烷基胺或吡啶加入该反应作为碱与反应过程形成的 HCl 反应。在降低的温度持续搅拌所得混合物 1-4 小时。或者本领域技术人员应该理解在碱金属碳酸盐和合适的胺存在下(Schotten-Bauman 条件)，于含水有机溶剂中可以进行酰卤的酰胺化反应。

或者所述的酸可用 1 当量的合适的偶联剂或脱水剂，如 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、CDI(1,1'-羰基二咪唑)或 DCC(1,3-二环己基碳二亚胺)活化。改善偶合效率的大量添加剂已被鉴定，其包括 1-羟基苯并三唑和 3-羟基-3,4-二氢-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪(W. König 和 R. Geiger *Chem. Ber.*1970 788:2024 and 2034)、N-羟基琥珀酰亚胺(E. Wunsch 和 F. Drees, *Chem. Ber.* 1966 99:110)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(L. A. Carpino *J. Am. Chem. Soc.* 1993 115:4397-4398)。在肽合成领域脱水偶合的方案已相当成熟，且这些方案可在本文中使用。这些方案已进行了综述，参见如 M. Bodanszky, 肽合成原则(*Principles of Peptide Synthesis*), Springer Verlag, New York 1993; P. Lloyd-Williams 和 F. Albericio 合成肽和蛋白质的化学方法(*Chemical Methods for the Synthesis of Peptides and Proteins*) CRC Press, Boca Raton, FL 1997。

可以将本发明化合物配制在各种口服施用剂型和载体中。口服施用可以以片剂、包衣片剂、糖衣片、硬和软明胶胶囊、溶液剂、乳剂、糖浆剂或混悬剂形式进行。当用其它施用途径施用时，本发明化合物是有效的，所述其它施用途径包括连续(静脉滴注)、局部、胃肠外、肌内、静脉内、皮下、经皮(可以包含渗透促进剂)、经颊、鼻内、吸入和栓剂施用以及其它施用途径。优选的施用方式通常为采用方便的每日施用方案的口服施用，所述施用方案可以根据痛苦程度和患者对活性成分的响应而调节。

本发明化合物和它们的药学上可用的盐可以与一种或多种常规赋形剂、载体或稀释剂一起制成药物组合物形式或置于单位剂型中。所述药物组合物和单位剂型可以包含常规比例的常规成分、含有或不含另外的活性

化合物或成分,单位剂型可以包含任何适当的有效量(与将要应用的预期日剂量相当)的活性成分。药物组合物可以以下面形式使用:对于口服使用而言,以固体(例如片剂或填装的胶囊)、半固体、散剂、缓释制剂,或液体,如溶液剂、混悬剂、乳剂、酞剂或填装的胶囊使用;或对于直肠或阴道施用而言,以栓剂形式使用;或对于胃肠外使用而言,以无菌注射液形式使用。典型的制剂含有约5%-约95%的活性化合物(w/w)。术语“制剂”或“剂型”包括活性化合物的固体和液体制剂,本领域技术人员应当理解,活性成分可以根据靶器官或组织、所需的剂量和药物动力学参数而存在于不同制剂中。

文中所用的术语“赋形剂”指可用于制备药物组合物的化合物,通常是安全、无毒的并且无生物学上和其它方面不需要的性质,并包括对兽用和人类药用而言是可接受的赋形剂。如文中所用术语“赋形剂”包括一种或多种上述赋形剂。

短语化合物的“药学上可接受的盐”指药学上可接受的并具有母体化合物预期药理活性的盐。这类盐包括:(1)与无机酸或有机酸形成的酸加成盐,所述无机酸例如为盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等;所述有机酸例如为乙酸、丙酸、己酸、环戊基丙酸、羟乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基二环[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等;或者(2)母体化合物中存在的酸性质子被金属离子替换或与有机碱配位而形式的盐,所述金属离子例如为碱金属离子、碱土金属离子或铝离子;有机碱例如为乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨基丁三醇、N-甲基葡糖胺等。N-酰基磺酰胺具有能够被夺去从而与有机或无机阳离子形成盐的酸性质子。

优选的药学上可接受的盐是与乙酸、盐酸、硫酸、甲磺酸、马来酸、磷酸、酒石酸、柠檬酸、钠、钾、钙、锌和镁形成的盐。应当理解，所有的药学上可接受的盐的称谓包括该酸加成盐的如文中所定义的溶剂加合形式(溶剂合物)或晶体形式(多晶型物)。

固体形式制剂包括散剂、片剂、丸剂、胶囊、袋装剂、栓剂和可分散颗粒剂。固体载体可以是一种或多种物质，它们还可以作为稀释剂、矫味剂、增溶剂、润滑剂、助悬剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包囊材料。在散剂中，载体通常为微粉化的固体，其为含有微粉化的活性成分的混合物。在片剂中，活性成分通常与具有必需的粘合性能的载体以适当比例混合，并压制成所需形状和大小。适当的载体包括但不限于碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。除了活性成分外，固体形式制剂可以含有着色剂、矫味剂、稳定剂、缓冲剂、人工和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

液体制剂也适于口服施用，此类液体制剂包括乳剂、糖浆剂、酏剂、含水溶液剂、含水混悬剂。上述制剂包括在使用前立即转变为液体形式制剂的固体形式制剂。乳剂可以在溶液(例如丙二醇水溶液)中制备，或者可以含有如卵磷脂、失水山梨糖醇单油酸酯或阿拉伯胶的乳化剂。含水溶液剂可以如下制备：将活性成分溶解在水中，并加入适当的着色剂、矫味剂、稳定剂和增稠剂。含水混悬剂可以通过将微粉化的活性成分分散在含有粘稠物质的水中进行制备，所述粘稠物质例如为天然或合成的胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其它广为熟知的助悬剂。

本发明化合物可以配制成制剂，用于胃肠外施用(例如通过注射，例如快速注射或连续输注)，并可以以单位剂量形式存在于安瓿、预填充的注射器、小容量输注容器或加有防腐剂的多剂量容器中。所述组合物可以为下列形式：如在油性或含水溶媒中的混悬剂、溶液剂或乳剂，例如在含水丙二醇中的溶液剂。油性或非水性载体、稀释剂、溶剂或溶媒的实例包括丙二醇、聚乙二醇、植物油(例如橄榄油)和可注射的有机酯(例如油酸乙酯)，

并可以含有配方物质，例如防腐剂、润湿剂、乳化剂或助悬剂、稳定剂和/或分散剂。或者，活性成分可以在散剂形式中，所述散剂通过无菌分离灭菌固体或者冷冻干燥溶液得到，并在使用前用适当的溶媒(例如无菌无热原的水)重构。

本发明化合物可以配制成制剂，用于表皮局部施用如软膏、霜剂或洗剂，或用作经皮贴剂。例如可以用含水或油性基质以及加入合适的增稠剂和/或凝胶剂来配制软膏和霜剂。洗剂可以用含水或油性基质来配制，通常也含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。适于口腔局部施用的制剂包括在芳香基质，常用的蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶中的包含活性药物的锭剂；在惰性基质，如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的包含活性成分的软锭剂；在合适的液体载体中的包含活性成分的漱口剂。

本发明化合物可以配制成栓剂施用。先将低熔点蜡(例如脂肪酸甘油酯类或可可脂的混合物)熔化，例如通过搅拌将活性成分分散均匀。然后将熔化的均匀混合物倒入常规大小的模具中，使其冷却至固化。

可以将本发明化合物制成制剂，用于阴道施用。除了含有活性成分外，子宫托、卫生栓、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂含有本领域中公知为适当的那些载体。

本发明化合物可以配制成鼻内施用。通过常规方式例如滴管、吸量管或喷雾，将溶液或混悬液直接应用于鼻腔。该制剂可以以单剂量或多剂量形式提供。在后者滴管或吸量管施用的情况下，通过给予患者合适的、预定体积的溶液或混悬液来实现。在喷雾的情况，通过例如计量喷雾泵的方式来实现。

本发明化合物可以配制成气雾剂施用，特别是呼吸道并包括鼻内施用。该化合物通常具有很小的颗粒大小，例如五(5)微米或更小。这种微粒大小可通过本领域熟知的方式获得，例如微粉化。活性成分和合适的喷射剂如氯氟碳(CFC)，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、或二氯四氟乙烷、或二氧化碳或其它合适的气体一起形成加压包。气雾剂也可方便地包括表面活

性剂如卵磷脂。药物的剂量可通过计量阀控制。或者活性成分可以是干燥散剂的形式，例如化合物在合适散剂基质如乳糖、淀粉、淀粉衍生物如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷(PVP)中的散剂混合物。在鼻腔内散剂载体形成凝胶。散剂组合物可以呈单位剂量形式如明胶或铝塑包装的胶囊或药筒，从而散剂可通过吸入器进行施用。

当需要时，可以采用肠溶衣制备制剂，以使活性成分适于缓释施用或控释施用。例如，本发明化合物可以配制在经皮或皮下药物递送装置中。当化合物的缓释是必要的且患者必须严格依从治疗方案时，这些递送系统是有优势的。在经皮递送系统中的化合物通常附着在皮肤粘附的固体载体上。所关注的化合物还可以与渗透促进剂(例如，Azone(1-十二烷基氮杂-环庚-2-酮))组合。通过手术或注射将缓释递送系统插入进皮下层中。皮下埋植剂包有在脂溶性膜(例如桂橡胶)或生物可降解聚合物(例如聚乳酸)中的化合物。

适当的制剂以及药物载体、稀释剂和赋形剂描述在 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 1995, E. W. Martin 编辑, Mack Publishing Company, 第 19 版, Easton, Pennsylvania 中。熟练的制剂科学工作者可以在本说明书的教导下修改所述制剂，以提供许多用于特殊施用途径的制剂，所述制剂没有使本发明组合物不稳定或降低它们的治疗活性。

使本发明化合物更好溶解在水或其它溶媒中的修饰例如可以通过小的修饰(成盐、酯化等)容易地实现，这些在本领域普通技术人员的熟知范围内。改变具体化合物的施用途径和施用方案以使本发明化合物的药物动力学在患者中达到最大有益作用，这也在本领域普通技术人员熟知的范围内。

文中所用的术语“治疗有效量”指在个体中减轻疾病的症状所需的量。HIV 感染的状况可通过测量病毒载量(RNA)或监测 T 细胞水平来监测。在每种具体情况中，将根据个体需要调节剂量。所述剂量可以在很宽范围内根据许多因素而变化，所述因素例如所治疗疾病的严重程度、患者的年龄和一般健康状况、正用于治疗患者的其它药物、施用途径和形式以及相关医师的喜好和经验。对于口服施用而言，在单一治疗和/或联合治疗中每天

约 0.01 至约 100mg/kg 体重的日剂量是适当的。优选的日剂量是每天约 0.1 至约 500mg/kg 体重、更优选 0.1 至约 100mg/kg 体重、并最优选 1.0 至约 10mg/kg 体重。因此，对于施用至 70 kg 的人而言，剂量范围将是每天约 7mg 至 0.7g。日剂量可以以单剂量或分剂量施用，通常是每天 1-5 剂量。通常，治疗以比化合物的最佳剂量小的较小剂量开始。此后，剂量以小的幅度增加，直到个体患者达到最佳疗效。一名可治疗文中所述疾病的普通技术人员将能够(无需过度实验，并依靠个人知识、经验和本申请的公开内容)确定本发明化合物对于给定疾病和患者而言的治疗有效量。

在本发明的实施方案中，所述活性化合物或盐可以与另一抗病毒药物(例如核苷逆转录酶抑制剂、另一非核苷逆转录酶抑制剂或 HIV 蛋白酶抑制剂)组合施用。当活性化合物或其衍生物或盐与另一抗病毒药物组合施用时，活性可以增强并超过母体化合物的活性。当治疗为联合治疗时，就核苷衍生物而言，可以共同或依次施用。因此，文中所用的“共同施用”包括在同一时间或不同时间给予所述药物。同时给予两种或多种药物可以通过含有两种或多种活性成分的单一制剂实现，或者通过基本同时给予含有单一活性成分的两或多种剂型实现。

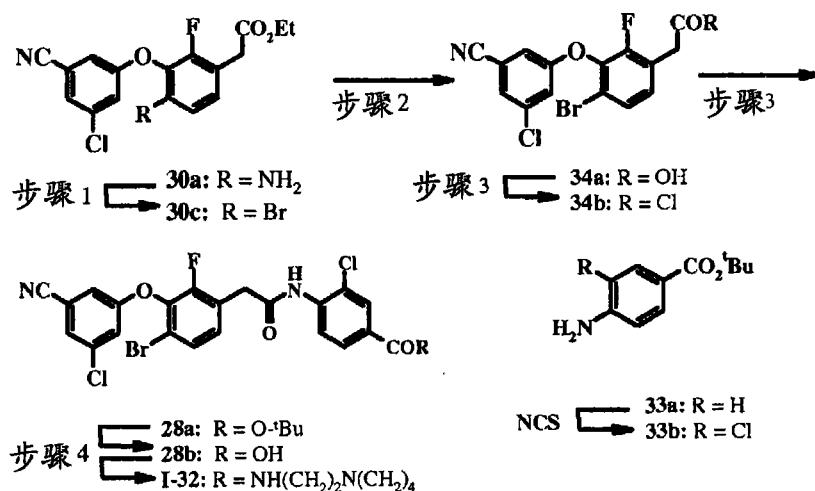
应当理解，文中的“治疗”称谓可延伸至预防和/或治疗已存在的病症，并且治疗动物包括治疗人类以及其它动物。此外，如文中所用，治疗 HIV 感染还包括治疗或预防与 HIV 感染有关或由其介导的疾病或病症、或者其临床症状。

药物制剂优选存在于单位剂型中。在此类剂型中，将制剂再分为含有适当量的活性成分的单位剂量。单位剂型可以是包装的制剂，所述包装包含各独立量的制剂，例如包装(packeted)的片剂、胶囊和在小瓶或安瓿中的散剂。而且，单位剂型还可以是胶囊、片剂、袋装剂或锭剂本身，或者它可以是在包装形式中的适当数量的任何上述形式。

提供下面的这些实例和制备方法，以使本领域技术人员能够更清楚地理解和实施本发明。不应将其理解为限制本发明的范围，而应理解为它们仅是说明性和代表性的。

实施例 1

4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺(I-32)



苯基乙酸 30a 的制备如实施例 3 中所述。

步骤 1 - 150ml 三口圆底烧瓶装含有 MeCN(50ml)、CuBr(2.8g, 12.61mmol)和叔丁基亚硝酸酯(1.4g, 13.76mmol), 除气并在保持在 Ar 气氛下, 并加热至 70°C。将溶解在 MeCN(20ml)中的 30a(4.0g, 11.47mmol)溶液滴加入混合物。在 70°C 搅拌该反应混合物 4 小时, 然后冷却至 0°C。通过加入 10%HCl(30ml)淬灭反应并用 EtOAc 萃取。合并的萃取液依次用 10%HCl 和盐水洗涤。将有机萃取液干燥(Na_2SO_4)、过滤, 在真空下除去挥发性溶剂得到黑色油状物, 该黑色油状物采用硅胶快速色谱法(己烷:EtOAc 95:5)纯化得到 2.5g(52.8%理论值)的 30c。

步骤 2 按实施例 3 的步骤 8 中所述方法进行, 除了用 30c 代替 30b, 得到羧酸 34a。

步骤 3 - 将 DMF(1 滴)加至 34a(0.78g, 2.0mmol)和草酰氯(0.34ml, 2 当量)的 DCM(5ml)溶液中。搅拌溶液 2 小时, 并在真空下除去挥发性物质。将所得的酰氯 34b 溶解在干燥 DCM(3ml)中, 并滴加入 33b(0.46g, 1 当量)的干燥吡啶(3ml)溶液。将溶液搅拌 36 小时, 倒入水中, 并用乙醚萃取。合并的有机相用 0.5 M HCl 溶液、水和盐水洗涤。蒸去挥发性物质并将残

留物采用 SiO₂ 色谱法用 EtOAc/己烷梯度(0%-25%EtOAc)洗脱纯化, 得到 0.57g(48%)的 28a。

步骤 4 -将 28a(0.57g, 0.97mmol)和甲酸(5ml)的溶液搅拌 2 小时。然后将反应加热至 35°C 持续 3 小时并冷却至 RT。过滤该非均质溶液并真空中干燥收集到的固体, 得到 0.34g(65%)的 28b, 28b 无需进一步纯化即可使用。向 28b(0.20g, 0.37mmol)、DMF(1.5ml)和 DCM(4ml)的溶液中加入树脂支持的 HOBt(0.085g, 1.5 当量)和 EDCI。将溶液搅拌 12 小时, 然后加入 DIPEA 和 2-吡咯烷-1-基-乙基胺, 并将溶液搅拌 24 小时。将 DMF(3ml)加至反应混合物中, 过滤溶液, 用二氯甲烷洗涤。除去溶剂, 将残留物采用 SiO₂ 色谱法用 DCM/DCM:MeOH:NH₄Cl 梯度(0%-80%DCM/MeOH 溶液)洗脱进行纯化, 得到 0.10g(42%)白色固体状的 I-33。

4-氨基-3-氯-苯甲酸, 叔丁酯(33b) - 在 60°C 将 NCS(3.63g, 1.05 当量)一次性加至叔丁基-4-氨基-苯甲酸酯(33a, 5g, 25.8mmol)的 IPA(52ml)和 MeCN(52ml)的混合物中。将所得混合物加热至 80°C 持续 1 小时并在真空下浓缩。将残留物溶解至 DCM 中并用 1M NaOH 和盐水洗涤。浓缩有机萃取液并采用 SiO₂ 色谱法用 EtOAc/己烷梯度(0%-20%EtOAc)洗脱进行纯化, 得到 4.9g(83%)缓慢固化的红色油状的 33b。

类似地制备 4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(3-甲基-1,1-二氧化-四氢-1λ⁶-噻吩-3-基)-苯甲酰胺(I-52), 除了在步骤 4 中, 用 3-甲基-1,1-二氧化-四氢-1λ⁶-噻吩-3-基胺(CAS 登记号 151775-02-9, 得自 Matrix Scientific, Columbia, SC)代替 2-吡咯烷-1-基-乙基胺。

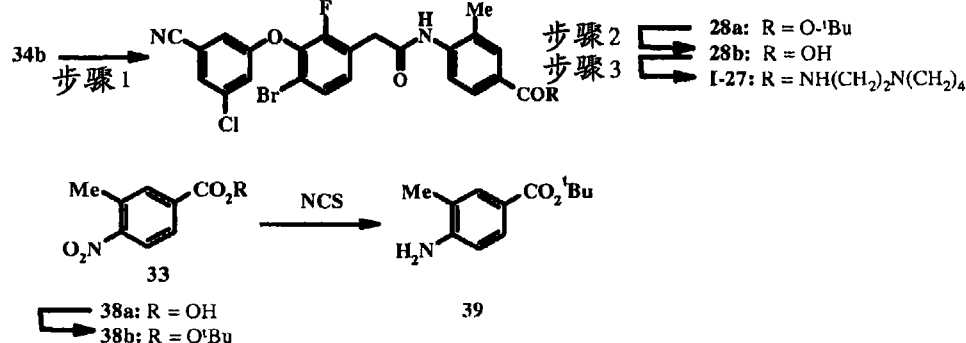
类似地制备 4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-((3S,4S)-4-羟基-1,1-二氧化-四氢-1λ⁶-噻吩-3-基)-苯甲酰胺(I-54), 除了在步骤 4 中, 用(3S,4S)-4-氨基-1,1-二氧化-四氢-1λ⁶-噻吩-3-醇(W. R. Sorenson, *J. Org. Chem.* 1959 29:1796, CAS 登记号 55261-00-2)代替 2-吡咯烷-1-基-乙基胺。

类似地制备 4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(1,1-二氧化-四氢-1 λ^6 -噻吩-3-基)-苯甲酰胺(I-55), 除了在步骤 4 中, 用 1,1-二氧化-四氢-1 λ^6 -噻吩-3-基胺(S. M. Liebowitz 等人, *Biochem. Pharmacol.* 1989 38(3):399-406, CAS 登记号 6338-70-1)代替 2-吡咯烷-1-基-乙基胺。

类似地制备 4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(2-甲磺酰基-乙基)-苯甲酰胺(I-53), 除了在步骤 4 中, 用 2-甲磺酰基-乙基胺(Liebowitz, *supra*, CAS 登记号 49773-20-8)代替 2-吡咯烷-1-基-乙基胺。

实施例 2

4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺(I-27)



将 4-氨基-3-甲基-苯甲酸, 叔丁酯-苯磺酰氯(12.8ml, 1 当量)加至 38a(18.1g, 99mmol)的吡啶(200ml)溶液中。将溶液搅拌 15 分钟, 并滴加入叔丁醇(9.4ml, 1 当量)。1.5 小时后, 将溶液倒入 400ml 冰水并搅拌 1 小时。过滤溶液, 收集溶剂并在真空下干燥。将该物质溶解在甲苯中, 并通过硅胶填料, 蒸去挥发性物质后, 得到 6.6g(28%)的 38b。

将 38b(6.6g, 27mmol)和 10%Pd/C(0.55g)的 EtOH(200ml)混悬液在 H₂(60 psi)下搅拌 3 小时。采用 CELITE[®]过滤溶液, 蒸去挥发性物质, 得到 5.7g(99%)缓慢固化的油状的 39。

步骤 1- 酰氯 34b(0.66g, 2.0mmol)的制备如实施例 1 的步骤 3 中所述。将 34b 和丙酮(3ml)的溶液加至 NaHCO_3 (0.34g, 2 当量)和 39 的混悬液中。除去溶剂, 将残留物在 EtOAc 和水中进行分配。用 EtOAc 萃取水层, 干燥合并的有机层、过滤和浓缩。所得的黄色油状物采用 SiO_2 色谱法用 30%EtOAc/己烷洗脱进行纯化, 得到 1.1g(100%)黄色固体状的 28a。

步骤 2 和 3 按实施例 1 的步骤 4 中所述方法进行, 得到 I-27。

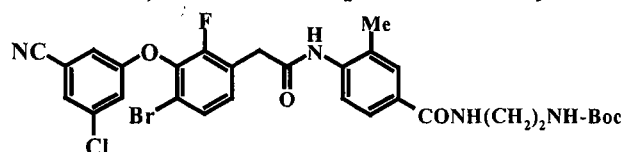
除了在步骤 3 中用 2-(1,1-二氧化-1 λ^6 -硫吗啉-4-基)-乙基胺代替氨基乙基吡咯烷外, 用实施例 2 的步骤 1-3 中所述的方法制备 4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-[2-(1,1-二氧化-1 λ^6 -硫吗啉-4-基)-乙基]-3-甲基-苯甲酰胺(I-24)。

除了在步骤 3 中用 1-(2-氨基-乙基)-哌啶-4-醇代替氨基乙基吡咯烷外, 用实施例 2 的步骤 1-3 中所述的方法制备 4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-[2-(4-羟基-哌啶-1-基)-乙基]-3-甲基-苯甲酰胺(I-25)。

除了在步骤 3 中用 N^1, N^1 -二甲基-丙烷-1,2-二胺代替氨基乙基吡咯烷外, 用实施例 2 的步骤 1-3 中所述的方法制备 4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-(2-二甲基氨基-1-甲基-乙基)-3-甲基-苯甲酰胺(I-26)。

除了在步骤 3 中用 2-吗啉-4-基-乙基胺代替氨基乙基吡咯烷外, 用实施例 2 的步骤 1-3 中所述的方法制备 4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯甲酰胺(I-28)。

除了在步骤 3 中用(2-氨基-乙基)-氨基甲酸, 叔丁酯代替氨基乙基吡咯烷外, 用实施例 2 的步骤 1-3 中所述的方法制备 N-(2-氨基-乙基)-4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-苯甲酰胺(I-29)。



通过加入 TFA(1.5ml)至冷却至 0°C 的氨基甲酸酯 42(0.27g, 0.43mmol) 和 DCM(5ml)的溶液中除去 Boc-保护基。将溶液温热至 RT 并搅拌 1 小时。除去挥发性物质。将残留物溶解在 DCM 中, 并用饱和 NH₄OH 洗涤有机相。通过过滤收集形成的沉淀物, 得到 0.086g(39%)的 I-29。

除了在步骤 3 中用 2-哌嗪-1-基-乙基胺代替氨基乙基吡咯烷外, 用实施例 2 的步骤 1-3 中所述的方法制备 4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-(2-哌嗪-1-基-乙基)-苯甲酰胺(I-30)。

除了在步骤 3 中用 3-氨基-吡咯烷代替氨基乙基吡咯烷外, 用实施例 2 的步骤 1-3 中所述的方法制备 4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-吡咯烷-3-基-苯甲酰胺(I-31)。

除了在步骤 3 中用 2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-乙基胺(CAS 登记号 605659-03-8, Oakwood Products Inc, West Columbia S.C.)代替氨基乙基吡咯烷外, 用实施例 2 的步骤 1-3 中所述的方法制备 4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-[2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-乙基]-苯甲酰胺; 盐酸盐(I-40)。

除了在步骤 3 中用 2,2'-[(2-氨基乙基)亚氨基]双-乙醇(C. A. Potter 等人 WO00/38734, CAS 登记号 3197-06-6)代替氨基乙基吡咯烷外, 用实施例 2 的步骤 1-3 中所述的方法制备 N-{2-[双-(2-羟基-乙基)-氨基]-乙基}-4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-苯甲酰胺(I-41)。

除了在步骤 3 中用 N¹,N¹-二甲基-丙烷-1,2-二胺(N. Vicker 等人, *J. Med. Chem.* 2002 45:721, CAS 登记号 70831-55-9)代替氨基乙基吡咯烷外, 用实施例 2 的步骤 1-3 中所述的方法制备 4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(2-二甲基氨基-1-甲基-乙基)-苯甲酰胺(I-42)。

除了在步骤 3 中用 C-(1-乙基-吡咯烷-2-基)-甲基胺(J. E. Biskop 等人, *J. Med. Chem.* 1991 34(5):1612, CAS 登记号 69500-64-7)代替氨基乙基吡咯烷外, 用实施例 2 的步骤 1-3 中所述的方法制备 4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-

苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(1-乙基-吡咯烷-2-基甲基)-苯甲酰胺(I-43)。

除了在步骤3中用1,1-二甲基-2-吡咯烷-1-基-乙基胺(S. Schutz等人 *Arzneim. Forsch.* 1971 21(6):739-763, CAS登记号 34155-39-0)代替氨基乙基吡咯烷外,用实施例2的步骤1-3中所述的方法制备4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(1,1-二甲基-2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺(I-45)。

除了在步骤3中用2-((2R,5R)-2,5-二甲基-吡咯烷-1-基)-乙基胺(J. Bock等人 *Arzneim. Forsch.* 1971 21(12):2089-2100, CAS登记号 33304-27-7)代替氨基乙基吡咯烷外,用实施例2的步骤1-3中所述的方法制备4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-[2-((R)-2,5-二甲基-吡咯烷-1-基)-乙基]-苯甲酰胺(I-47)。

除了在步骤3中用1-甲基-吡咯烷-3-基胺(M. Allegretti等人 *J. Med Chem.* 2002 48:4312-4331, CAS登记号 13220-33-2)代替氨基乙基吡咯烷外,用实施例2的步骤1-3中所述的方法制备4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(1-甲基-吡咯烷-3-基)-苯甲酰胺(I-50)。

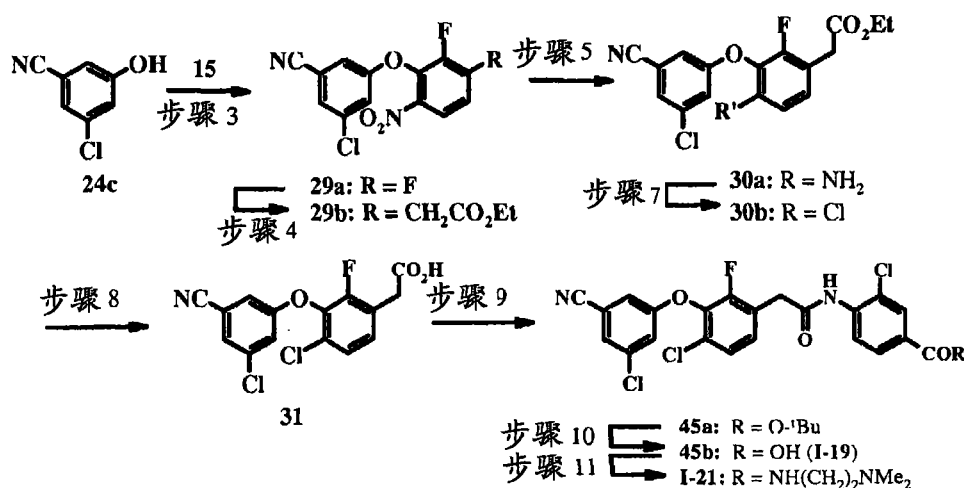
除了在步骤3中用1,4-二甲基-哌啶-4-基胺 52代替氨基乙基吡咯烷外,用实施例2的步骤1-3中所述的方法制备4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(1,4-二甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-56)。通过将胺转化成叔丁氧基羰基氨基,取代、氢解苄基,用甲醛和NaBH(OAc)₃还原甲基化哌啶氮,除去Boc保护基,从1-苄基-4-甲基-哌啶-4-基胺(F. Himmelsbach等人 U.S. 专利号 5,821,240)制备1,4-二甲基-哌啶-4-基胺。

除了在步骤3中用1-苄基-4-甲基-哌啶-4-基胺代替氨基乙基吡咯烷且采用催化氢解除去苄基取代基外,用实施例2的步骤1-3中所述的方法制备4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(4-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;三氟乙酸盐(I-48)。

除了在步骤 3 中用(2-氨基-1,1-二甲基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯(M. Pittelkow 等人, *Synthesis* 2002 15:2195-2202)代替氨基乙基吡咯烷且如上所述除去 Boc 基团外,用实施例 2 的步骤 1-3 中所述的方法制备 N-(2-氨基-1,1-二甲基-乙基)-4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-苯甲酰胺; 盐酸盐(I-49)。

实施例 3

3-氯-4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-(2-二甲基氨基-乙基)-苯甲酰胺(I-21)



步骤 1 和 2 在方案 3 中描述

步骤 1- 100ml 圆底烧瓶中在氮气流下装入 3,5-二氯苄腈(24a, 7.0g, 40.69mmol)和无水 DMF(75ml)。将甲醇钠(2.26g, 44.76mmol)加入溶液并将所得溶液在 RT 进一步搅拌 24 小时。当反应完全时,将 10% 盐酸水溶液滴加至反应容器中。用 EtOAc 萃取粗混合物,依次用酸水溶液、水和盐水洗涤。将 EtOAc 萃取液干燥(Na₂SO₄),过滤,并在真空中除去溶剂,得到粗的固体,该粗固体从己烷/丙酮中重结晶得到 5.9g(86%)的 24b。

步骤 2- 250ml 烧瓶装入 24b(7.0g, 41.766mmol)和 2,4,6-可力丁(100ml)。将混合物加热至 170°C,加入 LiI(16.76g, 125.298mmol),并将反应混合物加热 4 小时。当 24b 被用完时,将反应冷却至 RT 并用 10% 盐酸水溶液淬灭。用 EtOAc 萃取所得混合物,并用水和盐水洗涤。将 EtOAc 萃取液干

燥(Na_2SO_4)和过滤。在真空中除去溶剂得到黄色油状物,该黄色油状物采用硅胶色谱法用 EtOAc/己烷(10:90)洗脱进行纯化,得到 6.0g(94%)的 24c。

步骤 3- 250ml 圆底烧瓶装 有 24c(6.0g, 39.070mmol)和无水 THF(100ml),并将溶液冷却至 0°C 。将叔丁醇钠(46.89g, 4.51mmol)加至冷却的溶液,并将所得的溶液搅拌 1 小时。滴加 2,3,4-三氟-硝基-苯(15, 6.92g, 39.070mmol)同时保持反应在 0°C 直到苯酚完全被耗尽。加入 10%HCl 盐酸水溶液淬灭该反应,并将所得混合物另外搅拌 1 小时。用 EtOAc 萃取所得混合物,并用水和盐水洗涤。将 EtOAc 萃取液干燥(Na_2SO_4)和过滤。在真空中除去溶剂得到黄色油状物,将该黄色油状物采用 SiO_2 柱进行层析,用己烷/EtOAc(92:8)洗脱进行纯化,得到 10g(82%)的 29a。

步骤 4- 将丙二酸叔丁基乙基酯(10.31g, 54.80mmol)和无水 NMP(200ml)冷却至 0°C ,并在氮气氛下搅拌。将矿物油中的 40%的 NaH(1.84g, 76.70mmol)加至该溶液。将混合物在 0°C 另外搅拌 1 小时。然后将双-芳基醚 29a(15.00g, 49.80mmol)加至反应容器中,并在氮气下于 RT 搅拌直到反应完成。加入 10%HCl 盐酸水溶液淬灭该混合物。用 EtOAc 萃取所得混合物,并用水和盐水洗涤。将 EtOAc 萃取液干燥(Na_2SO_4)和过滤。在真空中除去溶剂得到淡黄色油状的丙二酸二酯加合物,无需进一步纯化即可使用。

将二酯(24.0g, 50.117mmol)溶解于二氯乙烷(300ml)和 TFA(6.29g, 55.13mmol)中,并加热至 75°C 持续 24 小时。将混合物冷却至 RT,并在真空中除去溶剂和过量的 TFA。将粗油再溶解于 DCM,并冷却至 0°C ,加入 NaHCO_3 水溶液。用 DCM 萃取所得混合物,并用水和盐水洗涤。将 DCM 萃取液干燥(Na_2SO_4)和过滤,并在真空中除去溶剂得到黄色油状物。将该粗品黄色油状物采用 SiO_2 色谱法用己烷/EtOAc(90:10)洗脱进行纯化,得到 15.0g(80%)的 29b。

步骤 6- 250ml 圆底烧瓶装入 29b(8.0, 21.12mmol)和无水 EtOH。将氯化铵(2.26g, 42.244mmol)、水(30ml)和铁(1.17g, 21.12mmol)加至反应容器。搅拌反应并加热至 80°C 持续 4 小时。当 29b 消耗完时,将非均质的混合

物通过 CELITE® 滤垫过滤并用 EtOAc 洗涤滤饼。用 EtOAc 萃取含水滤液并用水和盐水洗涤。将合并的 EtOAc 萃取液干燥(Na_2SO_4)和过滤。在真空中除去溶液得到灰白色油状物,该灰白色油状物采用 SiO_2 色谱法用己烷/EtOAc(85:15)洗脱进行纯化,得到 6.0g(87%)的 30a。

步骤 7- 100ml 圆底烧瓶在连续氮气流下装入无水 MeCN(15ml)。将 Cu(II)Cl_2 (0.083g, 0.624mmol)和叔丁基亚硝酸酯(0.064g, 0.624mmol)加至该混合物。将混合物加热至 70°C 持续 30 分钟。一次性将 30a(0.100g, 0.624mmol)加入到混合物,并另外持续搅拌 2 小时。耗尽原料后将混合物冷却至 RT,并用 10%HCl 水溶液淬灭反应混合物。用 EtOAc 萃取混合物,且合并的萃取液用水和盐水洗涤。将 EtOAc 萃取液干燥(Na_2SO_4)并过滤。在真空中除去溶剂,得到浅棕色油状物,该浅棕色油状物采用 SiO_2 色谱法用己烷/EtOAc(96:4)洗脱进行纯化,得到 0.080g(76%)的 30b。

步骤 8 - 干燥的 100ml 圆底烧瓶用氮气净化并装入 30b(2.0g; 5.43mmol),溶解于 THF(20ml)中并在氮气流下搅拌。将 LiOH(0.46g; 10.86mmol)加入到反应容器,接着加入 5ml 去离子水。在连续氮气流下搅拌反应 1 小时。在 0°C 用 10%HCl 水溶液淬灭该均质混合物。将反应混合物另外搅拌 15 分钟。用 EtOAc 萃取粗混合物并用水和盐水洗涤。将有机萃取液干燥(Na_2SO_4)并过滤。在真空中除去溶剂得到粗品酸 31,无需进一步纯化即可使用。

除了在步骤 4 中用 $\text{N}^1\text{-N}^1$ -二甲基-乙烷-1,2-二胺代替 2-吡咯烷-1-基-乙基胺外,用实施例 1 的步骤 3 和 4 所述的方法完成步骤 9-11,得到 I-21。

除了在步骤 9 中用 4-氨基 3-甲基-苯甲酸,叔丁酯(39)代替 4-氨基 3-氯-苯甲酸,叔丁酯 33b 且利用了实施例 2 的步骤 1 的酰化方法外,如实施例 3 的步骤 1-10 中所述制备 4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-苯甲酸(I-22)。

除了用 N-甲基-乙烷-1,2-二胺代替氨基乙基吡咯烷且利用了实施例 2 的步骤 1 中的酰化方法外,使用实施例 1 中步骤 4 的方法从 I-22 制备 4-{2-[4-

氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-(2-甲基氨基-乙基)-苯甲酰胺(I-23)。

除了在步骤9中用4-氨基-3-甲基-苯甲酰胺代替33b且利用了实施例2的步骤1中的酰化方法外,用实施例3的方法制备4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-苯甲酰胺(I-2)。用10%Pd/C作为催化剂氢化3-甲基-4-硝基-苯甲酰胺的乙醇溶液来制备4-氨基-3-甲基-苯甲酰胺。

除了在步骤9中用4-氨基 3-甲基-苯甲酸,叔丁酯(39)代替4-氨基 3-氯-苯甲酸,叔丁酯 33b且利用了实施例2的步骤1中的酰化方法外,用实施例3的步骤1-10中的方法制备4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-苯甲酸(I-3)。

除了在步骤9中用4-氨基 3-甲基-苯甲酸,叔丁酯(39)代替4-氨基 3-氯-苯甲酸,叔丁酯 33b且利用了实施例2的步骤1中的酰化方法外,用实施例3的步骤1-11中的方法制备4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-(2-二甲基氨基-乙基)-3-甲基-苯甲酰胺(I-4)。采用反相HPLC用TFA/H₂O/MeCN洗脱,从I-4的纯化得到4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-(2-二甲基氨基-乙基)-3-甲基-苯甲酰胺三氟乙酸盐(I-5)。

除了在步骤9中用4-氨基 3-甲基-苯甲酸,叔丁酯(39)代替4-氨基 3-氯-苯甲酸,叔丁酯 33b且,利用了实施例2的步骤1中的酰化方法且在步骤11中用1-甲基-哌嗪代替N¹-N¹-二甲基-乙烷-1,2-二胺外,用实施例3的步骤1-11中的方法制备2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-N-[2-甲基-4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-乙酰胺三氟乙酸盐(I-6)。三氟乙酸盐如I-5所述的那样进行制备。

除了在步骤9中用4-氨基 3-甲基-苯甲酸,叔丁酯代替4-氨基 3-氯-苯甲酸,叔丁酯 33b,利用了实施例2的步骤1中的酰化方法且在步骤11中用(R)-3-羟基-吡咯烷代替2-N¹-N¹-二甲基-乙烷-1,2-二胺外,用实施例3

的步骤 1-11 中的方法制备 2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-N-[4-((R)-3-羟基-吡咯烷-1-羰基)-2-甲基-苯基]-乙酰胺(I-7)。

除了在步骤 9 中用 4-氨基 3-甲基-苯甲酸, 叔丁酯(39)代替 4-氨基 3-氯-苯甲酸, 叔丁酯 33b, 利用了实施例 2 的步骤 1 中的酰化方法且在步骤 11 中用 2-氨基-乙醇代替 N¹-N¹-二甲基-乙烷-1,2-二胺外, 用实施例 3 的步骤 1-11 中所述的方法制备 4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-(2-羟基-乙基)-3-甲基-苯甲酰胺(I-8)。

除了在步骤 9 中用 4-氨基 3-甲基-苯甲酸, 叔丁酯(39)代替 4-氨基 3-氯-苯甲酸, 叔丁酯 33b, 利用了实施例 2 的步骤 1 中的酰化方法且在步骤 11 中用 4-甲基-哌嗪-1-基胺代替 N¹-N¹-二甲基-乙烷-1,2-二胺外, 用实施例 3 的步骤 1-11 中的方法制备 4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰胺; 具有三氟乙酸的化合物(I-9)。将该产物转化成三氟乙酸盐如 I-5 所述。

除了在步骤 9 中用 4-氨基 3-甲基-苯甲酸, 叔丁酯(39)代替 4-氨基 3-氯-苯甲酸, 叔丁酯 33b, 利用了实施例 2 的步骤 1 中的酰化方法且在步骤 11 中用(R)-1-氨基-丙烷-2-醇代替 N¹-N¹-二甲基-乙烷-1,2-二胺外, 用实施例 3 的步骤 1-11 中所述的方法制备 4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-((R)-2-羟基-丙基)-3-甲基-苯甲酰胺(I-10)。

除了在步骤 9 中用 4-氨基 3-甲基-苯甲酸, 叔丁酯(39)代替 4-氨基 3-氯-苯甲酸, 叔丁酯 33b, 利用了实施例 2 的步骤 1 中的酰化方法且在步骤 11 中用 4-羟基-哌啶代替 N¹-N¹-二甲基-乙烷-1,2-二胺外, 用实施例 3 的步骤 1-11 中的方法制备 2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-N-[4-(4-羟基-哌啶-1-羰基)-2-甲基-苯基]-乙酰胺(I-11)。

除了在步骤 9 中用 4-氨基 3-甲基-苯甲酸, 叔丁酯(39)代替 4-氨基 3-氯-苯甲酸, 叔丁酯 33b, 利用了实施例 2 的步骤 1 中的酰化方法且在步骤 11 中用 4-吗啉代替 N¹-N¹-二甲基-乙烷-1,2-二胺外, 用实施例 3 的步骤 1-11 中所述的方法制备 2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-N-[2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-苯基]-乙酰胺(I-12)。

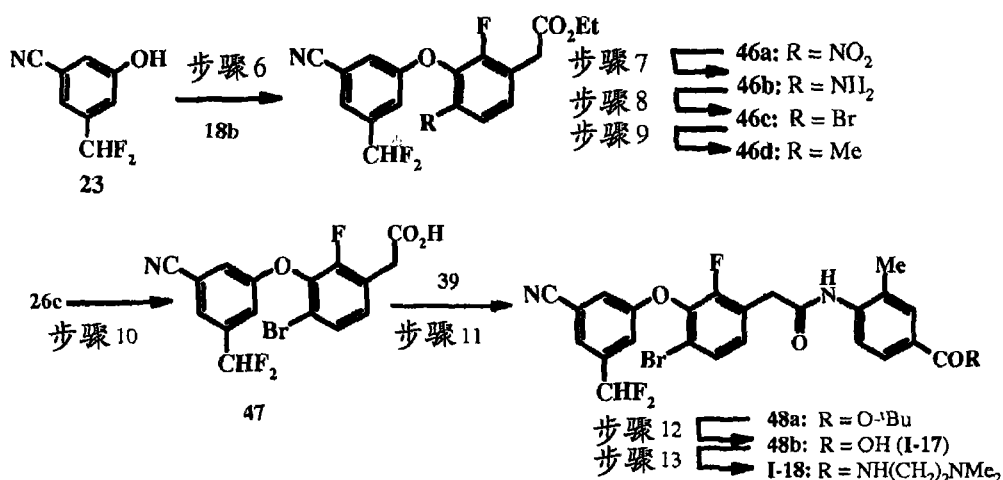
除了在步骤 9 中用 4-氨基 3-甲基-苯甲酸, 叔丁酯(39)代替 4-氨基 3-氯-苯甲酸, 叔丁酯 33b, 利用了实施例 2 的步骤 1 中的酰化方法且在步骤 11 中用 4-氨基甲基-吡啶代替 N^1-N^1 -二甲基-乙烷-1,2-二胺外, 用实施例 3 的步骤 1-11 中的方法制备 4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-吡啶-4-基甲基-苯甲酰胺; 三氟乙酸盐(I-13)。将该产物转化成三氟乙酸盐如 I-5 所述。

除了在步骤 9 中用 4-氨基 3-甲基-苯甲酸, 叔丁酯(39)代替 4-氨基 3-氯-苯甲酸, 叔丁酯 33b, 利用了实施例 2 的步骤 1 中的酰化方法且在步骤 11 中用 2-吡咯烷-1-基-乙基胺代替 N^1-N^1 -二甲基-乙烷-1,2-二胺外, 用实施例 3 的步骤 1-11 中的方法制备 4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺; 三氟乙酸盐(I-14)。将该产物转化成三氟乙酸盐如 I-5 所述。

除了在步骤 9 中用 4-氨基 3-甲基-苯甲酸, 叔丁酯(39)代替 4-氨基 3-氯-苯甲酸, 叔丁酯 33b, 利用了实施例 2 的步骤 1 中的酰化方法且在步骤 11 中用 3-氨基甲基-吡啶代替 N^1-N^1 -二甲基-乙烷-1,2-二胺外, 用实施例 3 的步骤 1-11 中的方法制备 4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-吡啶-3-基甲基-苯甲酰胺; 具有三氟乙酸的化合物(I-15)。将该产物转化成三氟乙酸盐如 I-5 所述。

实施例 4

4-{2-[4-溴-3-(3-氰基-5-二氟甲基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-(2-二甲基氨基-乙基)-3-甲基-苯甲酰胺(I-18)



步骤 1-5 在方案 3 中描述。

步骤 1 - 将 20a、甲醇钠(1 当量)和 DMF 的溶液在氮气氛下于 RT 搅拌过夜。在真空中除去挥发性溶剂，并将残留物在 Et₂O 和水中进行分配。用 5%NaOH、水和盐水洗涤有机相，干燥(MgSO₄)、过滤和蒸发，得到 20b。

步骤 2 - 将 n-BuLi(100ml, 0.2482 mol, 2.5M 在己烷中)用 30 分钟的时间滴加至冷却到-78°C 并在 Ar 气氛下保存的 20b(60g, 0.2256 mol)和无水 Et₂O(1 L)的溶液中。在-78°C 搅拌黄色溶液 20 分钟。将干燥的 DMF(19ml, 248.2mmol)用 15min 的时间滴加至反应混合物中，在移走冷却浴前将反应在-78°C 搅拌 10 分钟，并将反应用 30 分钟的时间温热至-30°C。将反应容器置于冰水浴中并升温至-10°C。将混合物缓慢加至冰冷饱和的 NH₄Cl 溶液(400ml)中。分离有机层并用 Et₂O 萃取水相三次。用水洗涤合并的萃取液，干燥(MgSO₄)，过滤和蒸发，得到静置固化的油状物。将粗产物采用 SiO₂ 色谱法用己烷/EtOAc 梯度(3-5%EtOAc)洗脱进行纯化，得到 21。

步骤 3 -将 21(10g, 31.7mmol)、Pd[P(Ph)₃]₄(0)(2.62g, 2.26mmol)、Zn(CN)₂(2.24g, 19.0mmol)和 DMF(100ml)的溶液在 N₂ 气氛下加热至 80°C 持续 5.5 小时。将反应混合物冷却至 RT 并在水和 DCM 中进行分配。用水和盐水洗涤 DCM 萃取液并干燥(MgSO₄)。采用 SiO₂ 色谱法用 EtOAc/己烷洗脱对粗产物进行纯化，得到 22a。

步骤 4 - 在 NALGENE[®] 瓶中包含的氮气下, 将 DAST(21.04ml, 519mmol) 加至 22a(15.1g, 94mmol) 的 DCM(100ml) 溶液中。加入 EtOH(0.013ml, 0.23mmol), 并搅拌混合物 16 小时。然后将反应混合物缓慢加至饱和 NaHCO₃ 水溶液中。起泡结束后, 加热 DCM(50ml) 并分离各层。用盐水(30ml)洗涤有机层并用无水 MgSO₄ 干燥。除去溶剂, 将粗产物采用两次硅胶快速色谱法(0%-10%EtOAc/己烷)纯化, 得到白色固体状的 22b。

步骤 5 - 烘干的 500ml 3-口烧瓶已在 N₂ 流下冷却并装入 22b(10.6g, 57mmol) 和 LiI(23.2g, 3 当量)。将 NMP(160ml) 加入烧瓶, 并将该溶液加热至 175°C, 用 N₂(N₂ 入口在一口, 气泡器在另一口) 冲洗反应容器。反应持续 5 d, 冷却并倒入氯化铵溶液中。用 1:1 EtOAc/己烷萃取该含水的混合物, 用水洗涤, 并干燥(MgSO₄)。将残留物采用 SiO₂ 色谱法用 EtOAc/己烷梯度(0%-10%EtOAc)洗脱进行纯化, 得到 4.6g(47%)的 23。

步骤 6 - 烘干的圆底烧瓶装 23(9.07g, 54mmol) 和干燥 THF(90ml)。在氮气下将溶液冷却至 0°C, 并用超过数分钟的时间缓慢加入叔丁醇钠(5.27g, 55mmol)。将纯净的黄色溶液在 0°C 搅拌 10 分钟。另一烘干的圆底烧瓶中氮气下装有 18b(13.148g, 54mmol), 并加入干燥 THF(90ml)。将该溶液经注射器用 10 分钟的时间缓慢加至保持在 0°C 的苯酚钠溶液中。在 RT 搅拌过夜后, 将反应缓慢倒入冷饱和的 KHSO₄(100ml) 水溶液, 并用 EtOAc(2x200ml) 萃取两次。合并有机层并用盐水(100ml) 洗涤。将溶液干燥(MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩。通过溶解于热 Et₂O(100ml) 中, 加入己烷(50ml) 并在冰箱中放置数小时而对粗产物进行重结晶。过滤沉淀物得到 13g 的棕色固体。浓缩滤液, 并采用 SiO₂ 柱层析用 EtOAc/己烷洗脱, 得到 10g 黄色固体状的 46a。该产物与沉淀物合并, 在如上面所述的相似条件下将混合物重结晶, 得到 20g(94%) 白色固体状的 46a。

步骤 7 - 将双芳基醚 46a(16.36g, 41.5mmol)、铁(9.732g, 174mmol) 和 NH₄Cl(9.322g, 174mmol) 混合在圆底烧瓶中, 并混悬于 EtOH(70ml) 和水(70ml) 中。将混悬液加热回流 2.5 小时, 冷却至 RT 并通过 CELITE[®] 过

滤。用 EtOAc 重复洗涤 CELITE 滤饼。合并滤液并用盐水洗涤，干燥 (MgSO₄)，过滤并在真空中浓缩。将粗产物采用 SiO₂ 色谱法用 EtOAc/己烷洗脱进行纯化，得到 14.2g(93%)的白色固体状的 46b。

步骤 8- 500ml 圆底烧瓶装含有 Cu(II)Br₂(2.62g, 11.7mmol) 和 LiBr(3.052g, 35.2mmol)。该混合物用干燥氩气净化 20 分钟。将 MeCN(150ml)加至混合物并在 50°C 搅拌 20 分钟直到固体颗粒分散均匀。将叔丁基亚硝酸酯加至混悬液并持续搅拌 5 分钟，随后一次性加入 46b(4.27g, 11.72mmol)和 MeCN(40ml)的溶液。将所得的混合物在 70°C 搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至 0°C，并用 5%HBr(10ml)水溶液淬灭。用 EtOAc(200ml)稀释该溶液，并用水(100ml)和盐水(50ml)洗涤。将有机层干燥(MgSO₄)，过滤并在真空中浓缩。将粗产物采用 SiO₂ 色谱法用 EtOAc/己烷洗脱进行纯化，得到 2.6g(52%)的白色固体状的 46c。

除了用 46c 代替 30b，按实施例 1 的步骤 8 中所述的方法实施步骤 10，得到羧酸 47。除了用 47b 代替 34a 和用 N¹-N¹-二甲基-乙烷-1,2-二胺代替 2-吡咯烷-1-基-乙基胺，按实施例 2 的步骤 1-3 中所述的方法进行步骤 11-13，得到 I-18。

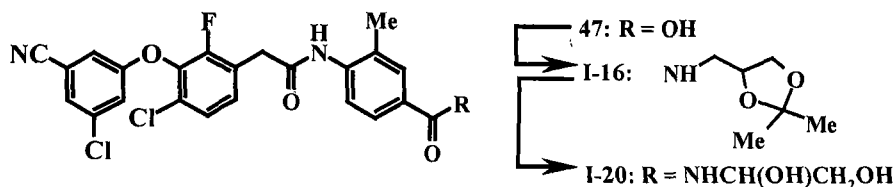
除了用 33b 代替 39，按实施例 1 的步骤 3 中的方法实施步骤 11 且用 2-吡咯烷-1-基-乙基胺代替 N¹-N¹-二甲基-乙烷-1,2-二胺外，4-{2-[4-溴-3-(3-氰基-5-二氟甲基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-氯-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺(I-33)的制备如实施例 4 中所述。

除了用 39 代替 33b 外，4-{2-[4-溴-3-(3-氰基-5-二氟甲基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-3-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺(I-34)的制备如 I-33 所述。

除了用(R)-1-氨基-丙烷-2-醇代替 39，4-{2-[4-溴-3-(3-氰基-5-二氟甲基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-((R)-2-羟基-丙基)-3-甲基-苯甲酰胺(I-35)的制备如 I-18 所述。

实施例 5

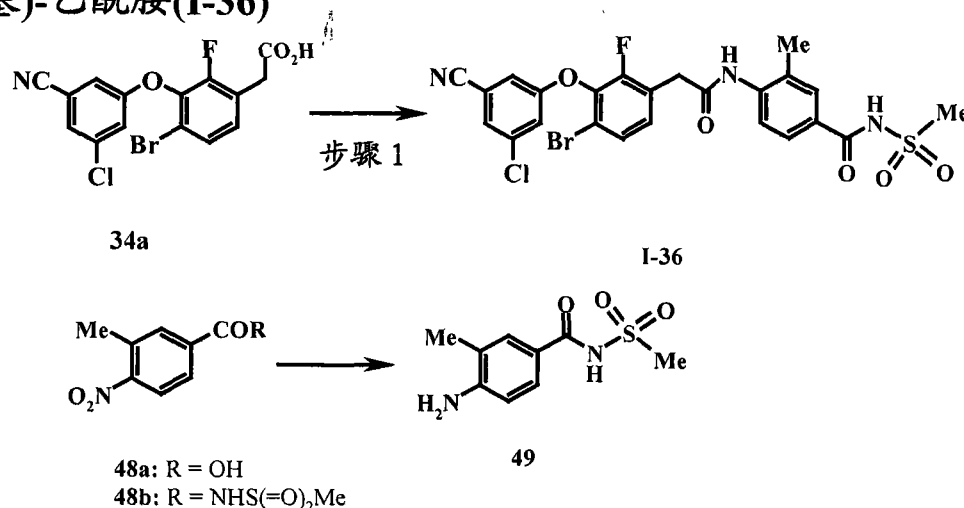
4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-((R)-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲基)-3-甲基-苯甲酰胺(I-16)和 4-{2-[4-氯-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰氨基}-N-(2,3-二羟基-丙基)-3-甲基-苯甲酰胺(I-20)



通过如实施例 2 的步骤 1 中所述的方法通过缩合 C-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基)-甲基胺(Aldrich 目录号 48,311-7)和 47 制备 I-16。将丙酮化合物 I-16(0.05g)混悬于 2M HCl(0.8ml)和二噁烷(0.8ml)的混合物中。除去挥发性物质,将白色固体采用 SiO₂ 色谱法用 DCM/MeOH 梯度(5%-10%MeOH)洗脱进行纯化,得到 0.027g(58%)的 I-20。

实施例 6

2-[4-溴-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-N-(4-甲磺酰基氨基-羰基-2-甲基-苯基)-乙酰胺(I-36)



N-(4-氨基-苯甲酰基)-甲磺酸酯-

在 0°C 将 1,1-羰基二咪唑(0.45g,1 当量)加至 48a(0.50g,2.8mmol)的 DCM(5ml)溶液中。2 小时后,加入 DBU(0.41ml,1 当量)和甲磺酰胺(0.26g,1 当量),并在 0°C 持续搅拌。将溶液在 DCM 和盐水中进行分配,分离有

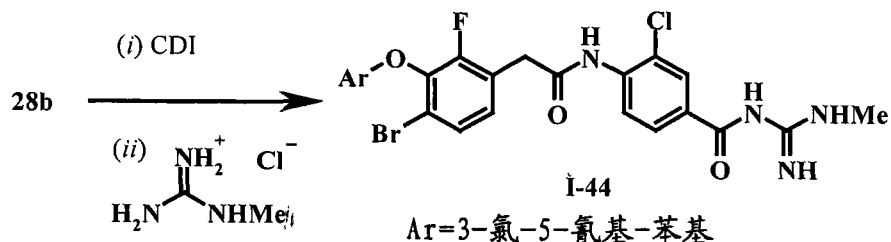
机层，蒸去挥发性物质。将残留物采用 SiO₂ 色谱法用 1:1 的己烷和 EtOAc 混合物(含有 1%HOAc)洗脱进行纯化，得到 0.37g(52%)的 48b。

将 10%Pd/C(17mg)加至 48b(0.17g)和 EtOH(7ml)的溶液中，在 H₂(60 psi)搅拌所得混悬液 16 小时。通过 CELITE® 过滤溶液，蒸去挥发性物质，得到 0.12g(85%)的 49。

步骤 1 -向 34a(0.2g,0.52mmol)、草酰氯(0.90ml,2 当量)和 DCM(3ml)的溶液中加入一滴 DMF。将溶液搅拌 3 小时，并蒸去挥发性物质。将粗酰氯溶解在干燥丙酮(3ml)中，并将该溶液加至 NaHCO₃(3 当量)和 49(0.12g, 1 当量)的丙酮(3ml)混悬液中。将溶液搅拌 16 小时，除去溶剂，并用反相 HPLC 纯化残留物，得到 I-36。

实施例 7

2-[4-溴-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-N-[2-氯-4-(N'-甲基-胍基羰基)-苯基]-乙酰胺(I-44)



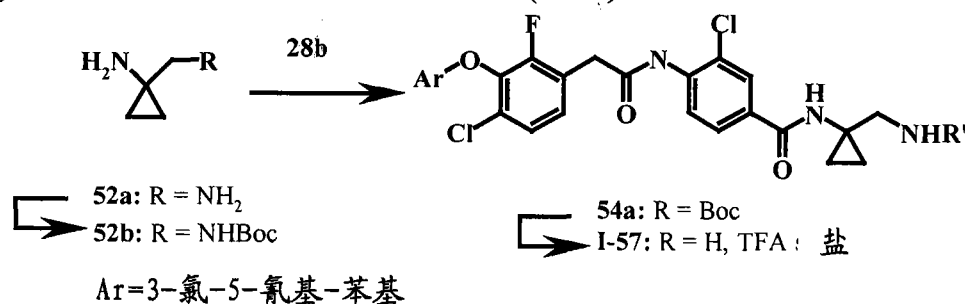
圆底烧瓶中的 28b(0.15g,0.278mmol)、CDI(1.2eq,0.054g)和 DMF(2.5ml)的溶液在 N₂ 气氛下搅拌 2 小时。加入二异丙基胺(2.5eq,0.12ml)和甲胍 HCl(2.0eq,0.061g)的溶液，并将所得溶液加热至 50°C 持续 3 小时。将反应冷却至 RT，倒入水中，并用 DCM(3 x 25mL)萃取。用盐水洗涤合并的萃取液，干燥(Na₂SO₄)并在真空中浓缩。用 30%EtOAc/己烷研磨所得固体，得到 0.100g(60%)的 I-44。

除了用胍 HCl 代替 N-甲基胍 HCl 外，2-[4-溴-3-(3-氯-5-氟基-苯氧基)-2-氟-苯基]-N-(2-氯-4-胍基羰基-苯基)-乙酰胺(I-37)的制备是类似的。通过将 I-38 与 TFA 接触制备三氟乙酸盐。

除了用 N,N-二甲基-胍 HCl 代替 N-甲基胍 HCl 外, 2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-N-[2-氯-4-(N',N'-二甲基-胍基羰基)-苯基]-乙酰胺 (I-46) 的制备是类似的。

实施例 8

N-(1-氨基甲基-环丙基)-4-{2-[4-溴-3-(3-氯-5-氰基-苯氧基)-2-氟-苯基]-乙酰胺基}-3-氯-苯甲酰胺; 三氟乙酸盐 (I-57)



(1-氨基-环丙基甲基)-氨基甲酸叔丁酯

将 1-氨基-环丙基甲胺二盐酸盐 (F. Brackmann 等人, *Eur. J. Org. Chem.* 2005 3:600-609), 0.120g, 0.75mmol)、DIPEA(0.27ml, 1.58mmol)、苯基叔丁基碳酸酯(0.27ml, 1.5mmol)和 EtOH(4ml)的混合物密封在试管中。将试管升温至 85°C 持续 20 小时。在真空中浓缩反应混合物, 并将残留物溶解于 DCM 中, 倒入 10% HCl 水溶液酸化的 H₂O 中, 且水层用 DCM 萃取三次。用 NaOH 水溶液碱化水层, 并用 DCM 萃取三次。将合并的萃取液干燥 (Na₂SO₄), 过滤和蒸发, 得到 0.055g 的 52b。

搅拌 52b(0.050g, 0.22mmol)、28b(0.108g, 0.2mmol)、EDCI(0.046g, 0.24mmol)、HOBt((0.0324g, 0.24mmol)和 NaHCO₃(0.067g)和 DMF(3ml)的溶液直至反应完全。在真空中浓缩反应液, 将残留物溶解于 DCM 并倒入 H₂O 中。水相用 DCM 萃取三次, 干燥合并的萃取液 (Na₂SO₄), 过滤和蒸发。将粗产物采用 SiO₂ 色谱法用 DCM/DCM:MeOH:NH₄OH(60/10/1; 100-70%DCM)梯度洗脱进行纯化, 得到 0.100g 的 54a。

在 RT 将来自前面步骤的 54b、在二噁烷(2ml)中的 4N HCl 和二噁烷(8ml)的溶液搅拌 24 小时, 然后在真空中浓缩。将粗产物采用反相 HPLC

用 H₂O/MeCN 梯度(30-90%MeCN 含有 0.1%TFA 水溶液)洗脱进行纯化, 得到 0.025g 的 I-57。

实施例 9

同聚物 HIV 逆转录酶测定: 抑制剂 IC₅₀ 测定

使用在 50μl 总体积中的纯化的重组酶和多聚(rA)/寡聚(dT)₁₆ 模板引物在 96-孔 Millipore MultiScreen MADVNOB50 板上进行 HIV-1 RT 测定。测定组分为 50mM Tris/HCl、50mM NaCl、1mM EDTA、6mM MgCl₂、5μM dTTP、0.15 μCi [³H] dTTP、5μg/ml 预退火至 2.5μg/ml 寡聚(dT)₁₆ 的多聚(rA)和在终浓度为 10%的 DMSO 中的一些范围的抑制剂浓度。通过加入 4nM HIV-1 RT 启动反应, 然后在 37°C 下孵育 30 分钟后, 通过加入 50μl 冰冷的 20%TCA 使它们停止, 并使其在 4°C 下沉淀 30 分钟。通过使板处于真空下, 并依次用 3×200μl 10%TCA 和 2×200μl 70%乙醇洗涤, 收集沉淀。最后, 将孔板干燥, 在每孔中加入 25μl 闪烁液后, 在 Packard TopCounter 中进行放射性计数。通过将%抑制对 log₁₀ 抑制剂浓度作图, 计算 IC₅₀ 值。

化合物	IC ₅₀ (μM)
I-5	0.0154
I-10	0.0183
I-15	0.0166
I-20	0.0206
I-25	0.0552
I-30	0.0209
I-36	0.0046

实施例 10

杂聚物 HIV 逆转录酶测定: 抑制剂 IC₅₀ 测定

使用生物素化的引物寡聚核苷酸和氚标记的 dNTP 底物测定 RNA-依赖 DNA 多聚酶活性。通过捕获在抗生素链菌素涂层的闪烁逼近分析法

(SPA)珠(Amersham)上的生物素化的引物分子来定量新合成的 DNA。多聚酶测定底物的序列是: 18nt DNA 引物, 5'-生物素/GTC CCT GTT CGG GCG CCA-3'; 47nt RNA 模板, 5'-GGG UCU CUC UGG UUA GAC CAC UCU AGC AGU GGC GCC CGA ACA GGG AC-3'。生物素化的 DNA 引物得自 Integrated DNA Technologies Inc.公司,且 RNA 模板由 Dharmacon 合成。DNA 多聚酶测定(终体积 50 μ l)包含 32nM 生物素化的 DNA 引物、64nM RNA 底物、dGTP、dCTP、dTTP(每个 5 μ M)、103nM [³H]-dATP(比活度 = 29 μ Ci/mmol)、在 45mM Tris-HCl 中、pH 8.0、45mM NaCl、2.7mM Mg(CH₃COO)₂、0.045% Triton X-100 w/v、0.9mM EDTA。反应包含 5 μ l 在 100%DMSO 中的系列化合物稀释液,用于 IC₅₀ 测定, DMSO 的终浓度为 10%。通过加入 30 μ l HIV-RT 酶(终浓度 1-3nM)启动反应。调整蛋白质浓度得到至少 30 分钟孵育后形成的线性产物。在 30°C 孵育 30 分钟后,加入 50 μ l 的 200mM EDTA(pH 8.0)和 2mg/ml SA-PVT SPA 珠(Amersham, RPNQ0009, 在 20mM Tris-HCl 中重构, pH 8.0, 100mM EDTA 和 1%BSA)使反应淬灭。将该珠沉降过夜,并在 96-孔顶计数器-NXT(Packard)中进行 SPA 信号计数。使用 GraphPad Prism 3.0(GraphPad Software, Inc.)进行 S 形回归分析得到 IC₅₀ 值。

表 3

化合物	IC ₅₀ (μ M)
I-40	0.037
I-45	0.0041
I-50	0.0069
I-55	0.0163

实施例 11

药物组合物

用于经多种途径施用的主题化合物的药物组合物如本实施例中所述进行制备。

用于口服施用的组合物(A)

组分	%重量/重量
活性成分	20.0%

乳糖	79.5%
硬脂酸镁	0.5%

将各组分混合并装入胶囊中，每个胶囊约含 100mg 组分；一个胶囊大约含有日总剂量。

用于口服施用的组合物(B)

组分	%重量/重量
活性成分	20.0%
硬脂酸镁	0.5%
交联羧甲基纤维素钠	2.0%
乳糖	76.5%
PVP(聚乙烯吡咯烷)	1.0%

将各组分混合，并用例如甲醇的溶剂制粒。然后将该制剂干燥，并用适当的压片机制成片剂(包含约 20mg 活性化合物)。

用于口服施用的组合物(C)

组分	%重量/重量
活性化合物	1.0g
富马酸	0.5g
氯化钠	2.0g
对羟基苯甲酸甲酯	0.15g
对羟基苯甲酸丙酯	0.05g
砂糖	25.5g
山梨醇(70%溶液)	12.85g
Veegum K(Vanderbilt Co.)	1.0g
矫味剂	0.035ml
着色剂	0.5mg
蒸馏水	适量加至 100ml

将各组分混合以形成用于口服施用的混悬剂。

胃肠外制剂(D)

组分	%重量/重量
活性成分	0.25g
氯化钠	适量以使等渗
注射用水加至	100ml

将活性成分溶解于一部分注射用水中。然后在搅拌下加入足量的氯化钠，以使溶液等渗。用剩余的注射用水使该溶液达到重量，通过 0.2 微米的膜滤器过滤，在无菌条件下包装。

栓剂制剂(E)

组分	%重量/重量
活性成分	1.0%
聚乙二醇 1000	74.5%
聚乙二醇 4000	24.5%

将各组分在蒸汽浴中一起熔化并混合，然后倒入模具中，使其包含 2.5g 的总重。

在前述说明书或随后的权利要求中所公开的、以其具体形式或者以实施所公开功能的方式、达到所公开结果的方法或过程所表达的特征酌情可以分别或者以这些特征的任意组合用于实现各种形式的本发明。

为了使前述发明清楚和可以理解，已经通过例证和举例对其做了一些详细描述。对本领域技术人员显而易见的是，这些变化和变通在所附的权利要求范围内是可以实施的。因此，应当理解，上述说明书意欲用于举例说明而非限制。因此，本发明的范围不应当仅参考上述说明书来确定，而应当参考随后的所附权利要求以及所述权利要求所赋予的等同物的全部范围来确定。

在本申请中所引用的所有专利、专利申请和出版物以如各专利、专利申请和出版物分别被指定的程度全文引入本文作为参考，用于所有目的。