



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112533922 B

(45) 授权公告日 2024.03.22

(21) 申请号 201980050400.4

(22) 申请日 2019.05.30

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112533922 A

(43) 申请公布日 2021.03.19

(30) 优先权数据
2018-104160 2018.05.31 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.01.28

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2019/021445 2019.05.30

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/230857 JA 2019.12.05

(73) 专利权人 盐野义制药株式会社
地址 日本大阪府

(72) 发明人 埤田善之

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247
专利代理师 胡志君 安佩东

(51) Int.Cl.
C07D 471/14 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(56) 对比文件
WO 2016027879 A1, 2016.02.25
审查员 杨轶

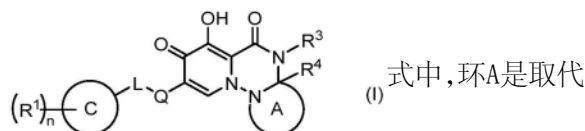
权利要求书5页 说明书46页

(54) 发明名称

多环吡啶酮衍生物

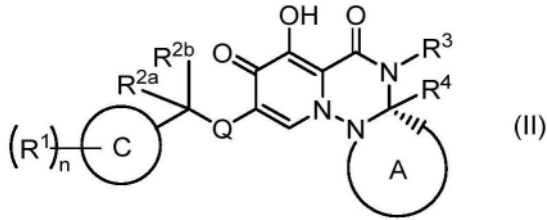
(57) 摘要

本发明提供了下式(I)所示的化合物:

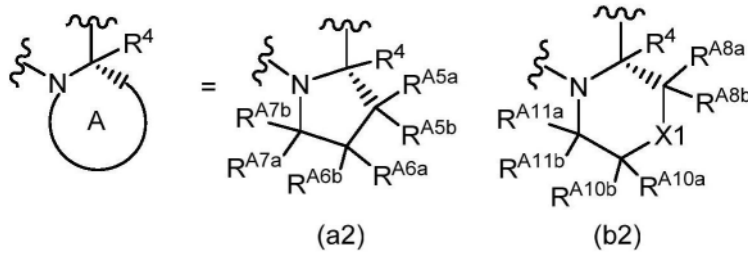


或未取代的非芳族杂环; 环C是苯环等; Q是5元芳族杂环等; R¹各自独立地是卤素等; L是取代或未取代的亚烷基; R³是取代或未取代的烷基等; R⁴是氢等; n是1~3的整数。

1. 下式 (II) 所示的化合物或其可药用盐,



式中, 环A是以下的任一环:



X1是 $CR^{A9a}R^{A9b}$ 或0;

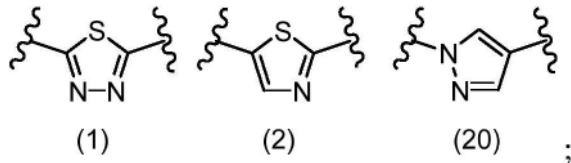
R^{A5a} 、 R^{A5b} 、 R^{A6a} 、 R^{A6b} 、 R^{A7a} 和 R^{A7b} 各自独立地是氢、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基或C1-C6烷氧基C1-C6烷基;

R^{A8a} 、 R^{A8b} 、 R^{A9a} 、 R^{A9b} 、 R^{A10a} 、 R^{A10b} 、 R^{A11a} 和 R^{A11b} 各自独立地是氢、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基或C1-C6烷氧基C1-C6烷基;

R^{A8a} 和 R^{A10a} 可以一起形成C1-C3桥连;

环C是苯环或吡啶环;

Q是以下的任一环:



R^1 各自独立地是卤素、C1-C6烷基、卤代C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、氰基或卤代C1-C6烷氧基;

R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是氢、C1-C6烷基或卤代C1-C6烷基;

R^3 是C1-C6烷基或卤代C1-C6烷基;

R^4 是氢或C1-C6烷基;

n是1~3的整数。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐, 其中 R^3 是C1-C6烷基。

3. 根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐, 其中 R^4 是氢或C1-C6烷基。

4. 根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐, 其中 R^1 各自独立地是卤素、C1-C6烷基或卤代C1-C6烷基。

5. 根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐, 其中 R^1 各自独立地是卤素。

6. 根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐, 其中 R^{2a} 是氢、 R^{2b} 是氢或C1-C6烷基。

7. 根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐, 其中 R^{2a} 是氢且 R^{2b} 是氢。

8. 根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐, 其中

R^1 各自独立地是卤素、C1-C6烷基或卤代C1-C6烷基；

R^{2a} 是氢；和

R^{2b} 是氢或C1-C6烷基。

9. 根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐,其中

R^1 各自独立地是卤素、C1-C6烷基或卤代C1-C6烷基；

R^{2a} 是氢；和

R^{2b} 是氢。

10. 根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐,其中

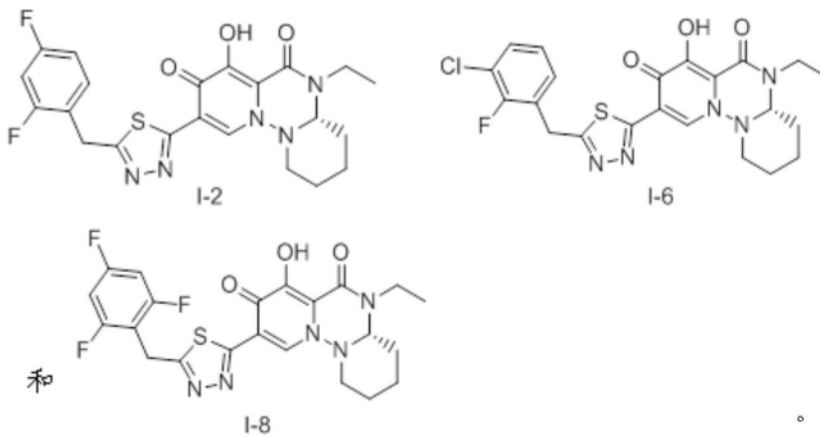
R^1 各自独立地是卤素、C1-C6烷基或卤代C1-C6烷基；

R^{2a} 是氢；

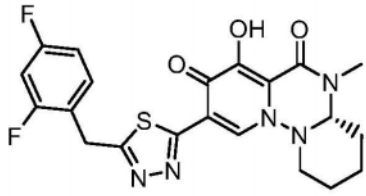
R^{2b} 是氢或C1-C6烷基；和

R^3 是C1-C6烷基。

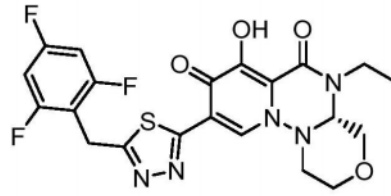
11. 根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐,其中所述化合物选自由以下化合物组成的组:



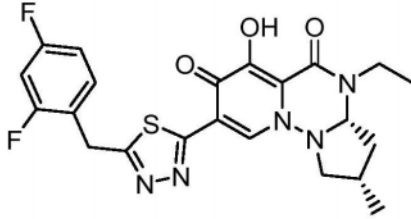
12. 根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐,其中所述化合物选自由以下化合物组成的组:



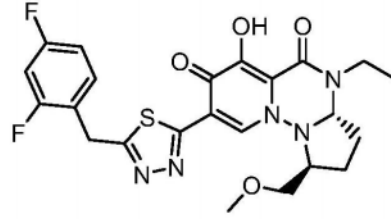
II-3



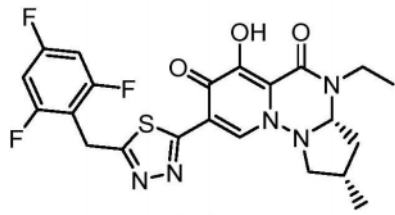
II-18



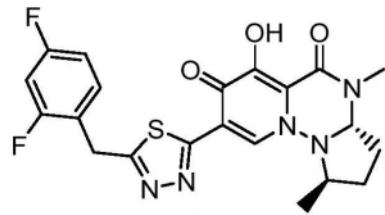
II-23



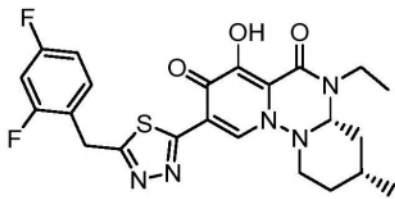
II-24



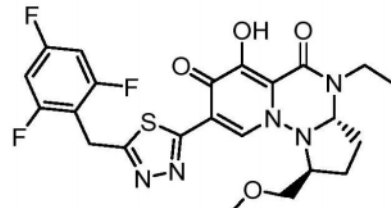
II-27



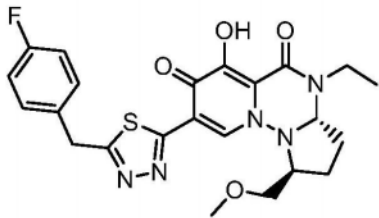
II-29



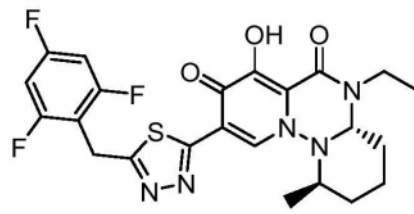
II-33



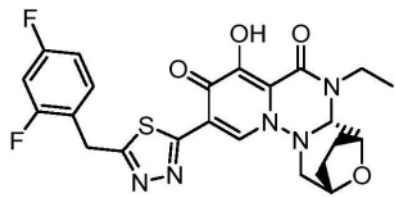
II-37



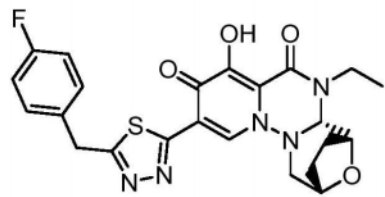
II-38



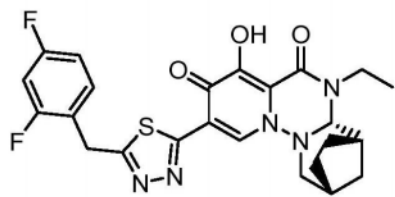
II-44



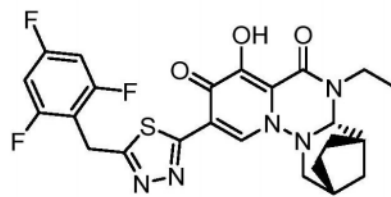
II-48



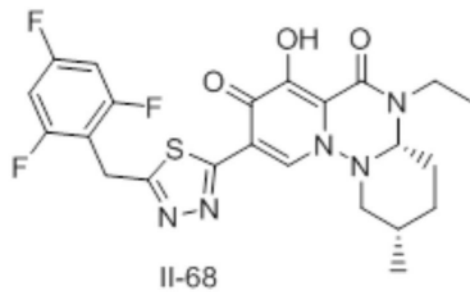
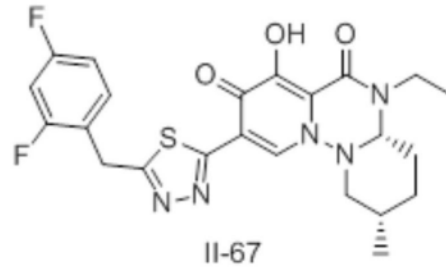
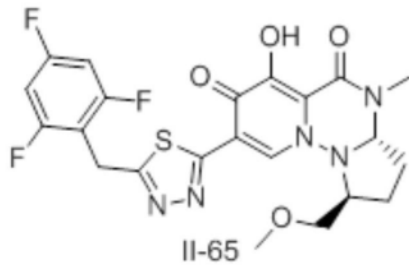
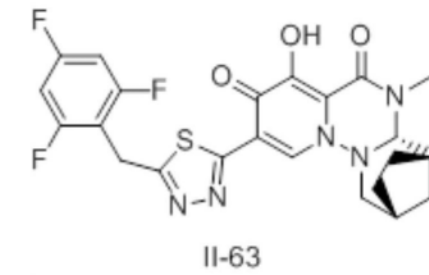
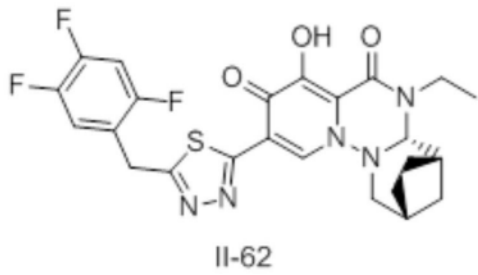
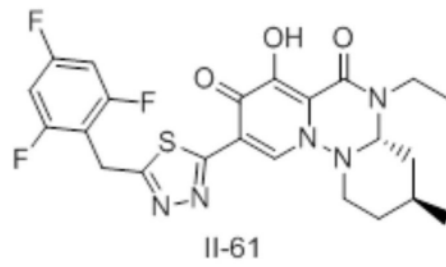
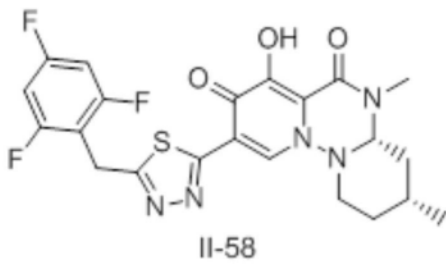
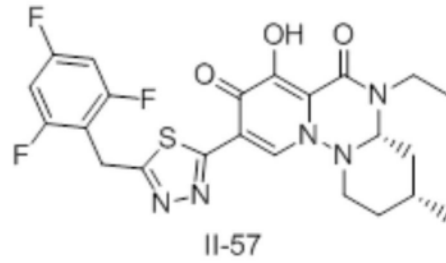
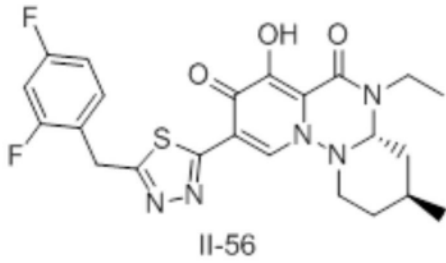
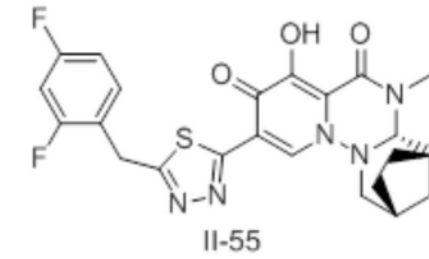
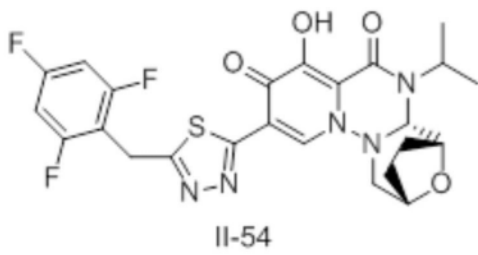
II-50



II-51

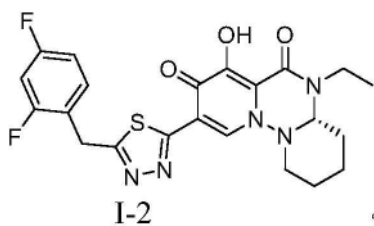


II-52

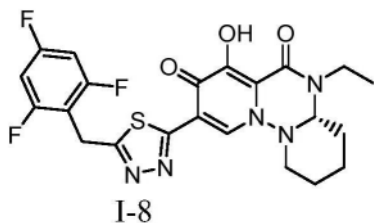


和

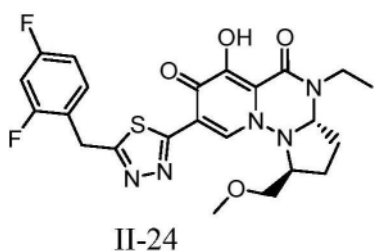
13. 化合物或其可药用盐, 其中化合物如下式所示:



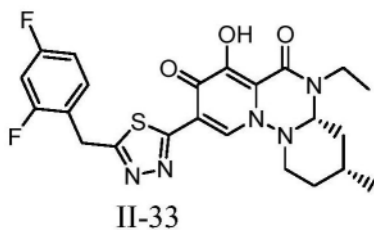
14. 化合物或其可药用盐,其中化合物如下式所示:



15. 化合物或其可药用盐,其中化合物如下式所示:



16. 化合物或其可药用盐,其中化合物如下式所示:



17. 药物组合物,包含权利要求1~16中任一项所述的化合物或其可药用盐。

18. 根据权利要求1~16中任一项所述的化合物或其可药用盐的用途,用于制备治疗和/或预防HIV感染症的治疗剂和/或预防剂。

多环吡啶酮衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及具有抗病毒作用的新型化合物,更具体地,涉及具有HIV整合酶抑制活性的多环吡啶酮衍生物和含有其的药物,特别地抗HIV药。

背景技术

[0002] 已知在病毒中,作为逆转录病毒中的一种病毒的人免疫缺陷病毒(Human Immunodeficiency Virus,以下简称为HIV)成为获得性免疫缺陷综合征(Acquired immunodeficiency syndrome,以下简称为艾滋病(AIDS))的原因。作为艾滋病的治疗药,当前在多种指南中推荐初次使用的患者以整合酶抑制剂(多替拉韦(dolutegravir)等)为主要药剂且组合有耐药性特征不同的两种核酸逆转录酶抑制剂(ABC+3TC、FTC+TAF等)的组合剂。所述组合剂具有强的药效,并且安全性也高,因此与初期的治疗药相比,更令人满意。另一方面,由于可获得安全的药物和良好的预后,建议在已知HIV感染后立即开始治疗,并且HIV感染者的平均预期寿命也变得接近健康人。因此产生了用药期间的长期化。由于长期服药,导致核酸逆转录酶抑制剂的副作用或一旦出现耐药性病毒,则此后便没有简便的治疗方法,因此有尝试不使用核酸逆转录酶抑制剂。因此,期望通过两种主要药物来建立两种药物的治疗,并且期望开发可以与整合酶抑制剂组合的主要药物。另外,为了改善患者的生活质量(QOL),例如,改善长期服药所致的服药疲劳感、享受更多的日常生活等,期望开发给药间隔长的治疗药,即,间隔一个月或更长期间实施一次注射就完成治疗的长效注射剂。

[0003] 为了满足这些需求,整合酶抑制剂卡博特韦(cabotegravir)作为长效注射剂处于Ph3开发中。另外,也在进行非核酸类逆转录酶抑制剂利匹韦林(Rirupibirin)作为长效注射剂的开发,旨在建立使用这两种药物的治疗法。但是,这些药物每隔一个月或两个月注射一次,需要伴随痛苦的三到四处注射。因此,为了进一步改善患者的生活质量,期望开发一种可以以更低的剂量、更少的疼痛、每三个月注射一次就完成治疗的药物。

[0004] 作为整合酶抑制剂,雷特格韦(Raltegravir)、埃替格韦(Elvitegravir)作为第一代经口剂、多替拉韦(dolutegravir)作为第二代经口剂已在市场上销售。当初次治疗的患者使用多替拉韦(dolutegravir)时,不会出现耐药突变,但是当将多替拉韦(dolutegravir)用于治疗感染了对第一代整合酶抑制剂耐药的病毒的患者时,也会有进一步追加耐药性突变使得多替拉韦(dolutegravir)变得无效的情形。因此,希望开发比多替拉韦(dolutegravir)具有更高的耐药性屏障的抑制剂。

[0005] 另外,作为一种具有整合酶抑制作用的抗HIV药,已知有侧链是杂环的吡啶酮衍生物(专利文献1~13)。其中的专利文献6描述了稠合的三环吡啶并吡嗪衍生物。另外,专利文献4中记载了稠合的三环吡啶并吡嗪衍生物和稠合的三环吡啶并三嗪衍生物。

[0006] 现有技术文献

[0007] 专利文献

[0008] 专利文献1:国际公开第2005/016927号小册子

[0009] 专利文献2:国际公开第2011/105590号小册子

- [0010] 专利文献3:国际公开第2013/054862号小册子
 [0011] 专利文献4:国际公开第2014/099586号小册子
 [0012] 专利文献5:国际公开第2014/183532号小册子
 [0013] 专利文献6:国际公开第2014/200080号小册子
 [0014] 专利文献7:国际公开第2015/089847号小册子
 [0015] 专利文献8:国际公开第2015/095258号小册子
 [0016] 专利文献9:国际公开第2016/027879号小册子
 [0017] 专利文献10:国际公开第2016/094197号小册子
 [0018] 专利文献11:国际公开第2016/187788号小册子
 [0019] 专利文献12:国际公开第2016/191239号小册子
 [0020] 专利文献13:国际公开第2017/106071号小册子

发明内容

[0021] 发明要解决的课题

[0022] 本发明的目的是提供耐药性屏障高的、新型的具有长效整合酶抑制活性的化合物。

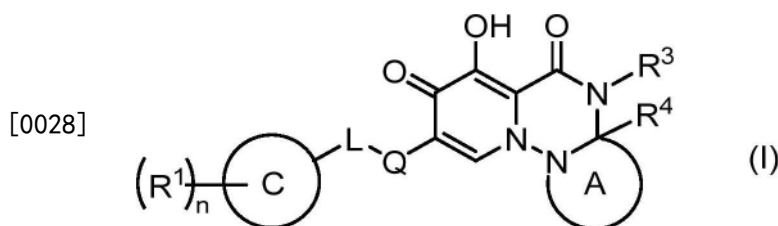
[0023] 用于解决课题的手段

[0024] 作为努力研究的结果,本发明人发现了新型的氨基甲酰基吡啶酮衍生物具有高耐药性屏障的整合酶抑制作用。此外,发现了本发明的化合物和包含它们的药物作为抗病毒药(例如,抗逆转录病毒药、抗HIV药、抗HTLV-1(Human T cell leukemia virus type 1:人T细胞白血病病毒1型)药、抗FIV(Feline immunodeficiency virus:猫艾滋病病毒)药、抗SIV(Simian immunodeficiency virus:猿猴艾滋病病毒)药)、特别地抗HIV药、抗AIDS药、或其相关疾病的治疗药等是有用的,完成了如下所示的本发明。

[0025] 本发明提供了如下所示的发明。

[0026] [1]下式(I)所示的化合物或其可药用盐:

[0027] [化学式1]



[0029] (式中,

[0030] 环A是取代或未取代的非芳族杂环;

[0031] 环C是苯环或吡啶环;

[0032] Q是5元或6元芳族杂环,任选地被选自由卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基和烷基氨基组成的组中的一个或多个取代基取代;

[0033] R¹各自独立地是卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、氰基或卤代烷氧基;

[0034] L是取代或未取代的亚烷基;

[0035] R³是取代或未取代的烷基、取代或未取代的非芳族碳环基或取代或未取代的非芳

族杂环基；

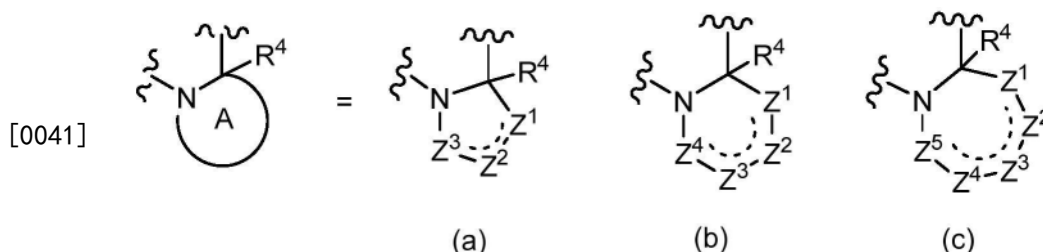
[0036] R^4 是氢或取代或未取代的烷基；

[0037] R^3 和 R^4 、或 R^3 和环A上的取代基可以与相邻的原子一起形成取代或未取代的非芳族杂环；

[0038] n是1~3的整数)

[0039] [2][1]所述的化合物或其可药用盐,其中环A是以下的任一种环。

[0040] [化学式2]



[0042] (式中,

[0043] R^4 是氢或取代或未取代的烷基；

[0044] 虚线表示键的存在或不存在；

[0045] Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 和 Z^5 各自独立地是 $CR^{5a}R^{5b}$ 、 CR^{5a} 、O、N、 NR^{5c} 或S,其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 和 Z^5 中构成环A的环结构的杂原子的数目是0或1个；

[0046] Z^1 和 Z^3 、 Z^1 和 Z^4 、 Z^1 和 Z^5 、 Z^2 和 Z^4 、 Z^2 和 Z^5 、 Z^3 和 Z^5 、 R^4 和 Z^2 、 R^4 和 Z^3 、 R^4 和 Z^4 或 R^4 和 Z^5 可以一起形成取代或未取代的C1-C4桥连,所述取代或未取代的C1-C4桥连中可以掺入一个选自 NR^{5c} 、O和S的杂原子；

[0047] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地是氢、卤素、羟基、取代或未取代的烷基或取代或未取代的烷氧基；

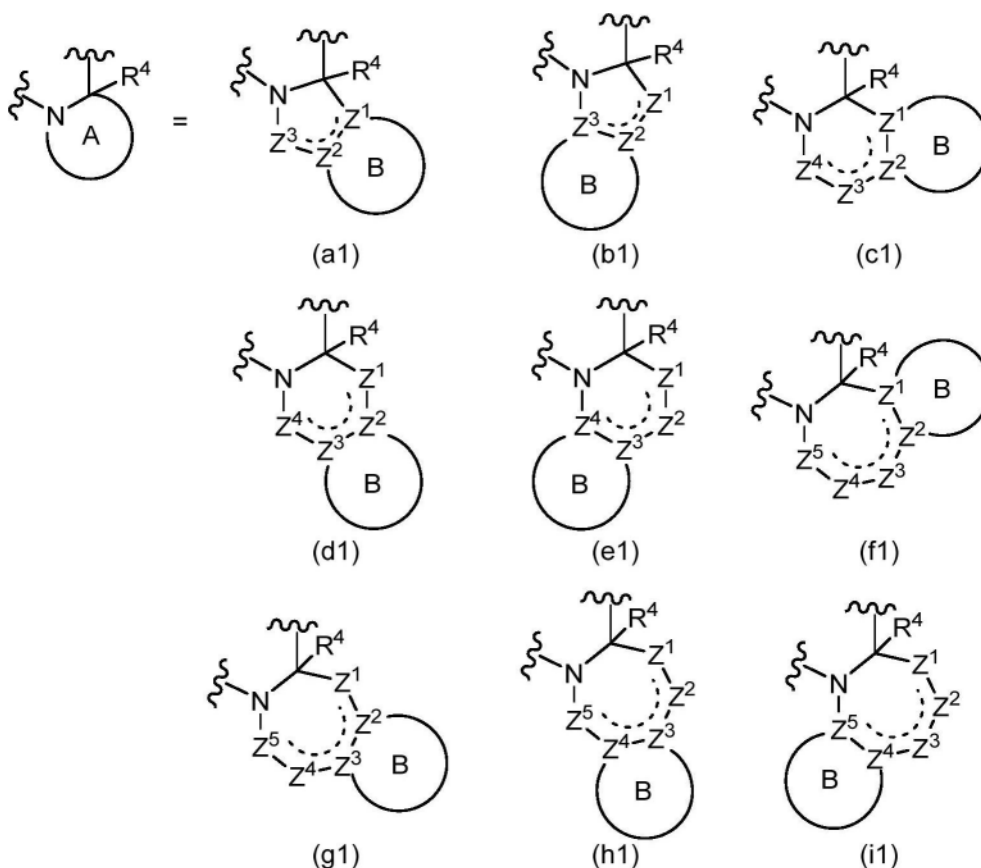
[0048] 同一碳原子上的 R^{5a} 和 R^{5b} 可以一起形成取代或未取代的非芳族碳环或取代或未取代的非芳族杂环；

[0049] R^{5c} 是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的芳族碳环基、取代或未取代的非芳族碳环基、取代或未取代的芳族杂环基或取代或未取代的非芳族杂环基；

[0050] R^3 和 R^4 可以与相邻的原子一起形成取代或未取代的非芳族杂环)

[0051] [3][1]所述的化合物或其可药用盐,其中环A是以下的任一种环：

[0052] [化学式3]



[0053]

[0054] (式中,

[0055] R^4 是氢或取代或未取代的烷基;

[0056] 虚线表示键的存在或不存在;

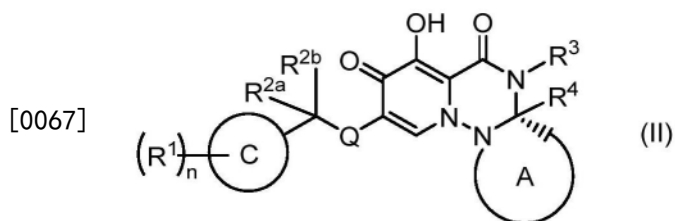
[0057] 环B是取代或未取代的碳环或取代或未取代的杂环;

[0058] Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 和 Z^5 各自独立地是 $CR^{5a}R^{5b}$ 、 CR^{5a} 、C、O、N、 NR^{5c} 或S(其中,在为环B的构成原子的情形,是 CR^{5a} 、C或N);[0059] Z^1 和 Z^3 、 Z^1 和 Z^4 、 Z^1 和 Z^5 、 Z^2 和 Z^4 、 Z^2 和 Z^5 、 Z^3 和 Z^5 、 R^4 和 Z^2 、 R^4 和 Z^3 、 R^4 和 Z^4 或 R^4 和 Z^5 可以一起形成取代或未取代的C2-C4桥连,所述取代或未取代的C2-C4桥连中可以掺入一个选自 NR^{5c} 、O和S的杂原子;[0060] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地是氢、卤素、取代或未取代的烷基或取代或未取代的烷氧基;[0061] 同一碳原子上的 R^{5a} 和 R^{5b} 可以一起形成取代或未取代的非芳族碳环或取代或未取代的非芳族杂环;[0062] R^{5c} 是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的芳族碳环基、取代或未取代的非芳族碳环基、取代或未取代的芳族杂环基或取代或未取代的非芳族杂环基;[0063] R^3 和 R^4 可以与相邻的原子一起形成取代或未取代的非芳族杂环

[0064] [4]下式所示的[1]~[3]中任一项所述的化合物或其可药用盐。

[0065] 式(II):

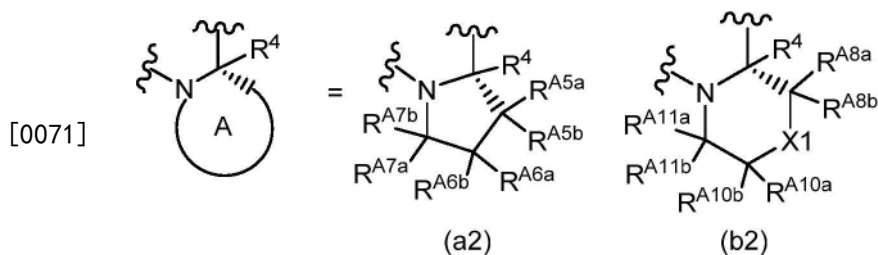
[0066] [化学式4]



[0068] (式中,

[0069] 环A是以下的任一环;

[0070] [化学式5]



[0072] X1是CR^{A9a}R^{A9b}或O;

[0073] R^{A5a}、R^{A5b}、R^{A6a}、R^{A6b}、R^{A7a}和R^{A7b}各自独立地是氢、烷基、烷氧基或烷氧基烷基;

[0074] R^{A5a}和R^{A6a}、或R^{A6a}和R^{A7a}可以与相邻的原子一起形成任选地被卤素取代的芳族碳环、任选地被卤素取代的3-6元非芳族碳环或任选地被卤素取代的4-6元非芳族杂环(其中,在形成芳族碳环的情形,R^{A5b}和R^{A6b}、或R^{A6b}和R^{A7b}一起形成键);

[0075] R^{A5b}和R^{A6b}可以一起形成键;

[0076] R^{A8a}、R^{A8b}、R^{A9a}、R^{A9b}、R^{A10a}、R^{A10b}、R^{A11a}和R^{A11b}各自独立地是氢、烷基、烷氧基或烷氧基烷基;

[0077] R^{A8a}和R^{A10a}可以一起形成C1-C3桥连;

[0078] R^{A10a}和R^{A11a}可以与相邻的原子一起形成5元非芳族碳环;

[0079] R^{A9a}和R^{A9b}可以与相邻的原子一起形成4元非芳族碳环或5元非芳族杂环;

[0080] R^{A8a}和R^{A9a}可以一起形成键;

[0081] 环C是苯环或吡啶环;

[0082] Q是5元芳族杂环;

[0083] R¹各自独立地是卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、氰基或卤代烷氧基;

[0084] R^{2a}和R^{2b}各自独立地是氢、烷基或卤代烷基;

[0085] R³是烷基或卤代烷基;

[0086] R⁴是氢或烷基;

[0087] n是1~3的整数)

[0088] [5][1]~[3]中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中R³是烷基或卤代烷基。

[0089] [6][1]~[4]中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中R³是烷基。

[0090] [7][1]~[3]、[5]或[6]中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中R⁴是氢或烷基。

[0091] [8][1]~[7]中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中R¹各自独立地是卤素、烷基或卤代烷基。

[0092] [9][1] ~ [7]中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中R¹各自独立地是卤素。

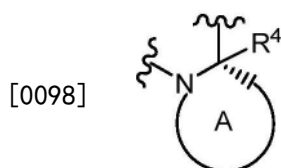
[0093] [10][1] ~ [3]、或[5] ~ [9]中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中R^{2a}是氢、R^{2b}是氢或烷基;或R^{2a}和R^{2b}与相邻的碳原子一起形成C3-C4碳环。

[0094] [11][1] ~ [9]中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中R^{2a}是氢、R^{2b}是氢或烷基。

[0095] [12][1] ~ [3]或[5] ~ [11]中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中Q是5元芳族杂环。

[0096] [13][1] ~ [3]或[5] ~ [12]中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中邻接R⁴的碳原子的立体构型如下。

[0097] [化学式6]



[0099] (式中,环A和R⁴如[1]中所定义)

[0100] [14][1]所述的化合物或其可药用盐,其中所述化合物选自由化合物I-2、I-6和I-8组成的组。

[0101] [15][1]所述的化合物或其可药用盐,其中所述化合物选自由化合物II-3、II-18、II-23、II-24、II-27、II-29、II-33、II-37、II-38、II-44、II-48、II-50、II-51、II-52、II-54、II-55、II-56、II-57、II-58、II-61、II-62、II-63、II-65、II-67和II-68组成的组。

[0102] [16]药物组合物。其含有[1] ~ [15]中任一项所述的化合物或其可药用盐。

[0103] [17][16]所述的药物组合物,其是抗HIV剂。

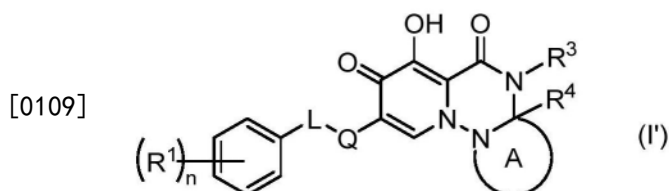
[0104] [18]HIV整合酶抑制剂,其含有[1] ~ [15]中任一项所述的化合物或其可药用盐。

[0105] [19]HIV感染症的治疗和/或预防方法,其特征在于施与[1] ~ [15]中任一项所述的化合物或其可药用盐。

[0106] [20][1] ~ [15]中任一项所述的化合物或其可药用盐,其用于HIV感染症的治疗和/或预防。

[0107] [1']下式(I')所示的化合物或其可药用盐:

[0108] [化学式7]



[0110] (式中,

[0111] 环A是取代或未取代的杂环;

[0112] Q是杂环,其任选地被卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或烷基氨基取代;

[0113] R¹各自独立地是卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、腈或卤代烷氧基;

[0114] L是取代或未取代的亚烷基;

[0115] R³是取代或未取代的烷基、取代或未取代的非芳族碳环基、或取代或未取代的非

芳族杂环基；

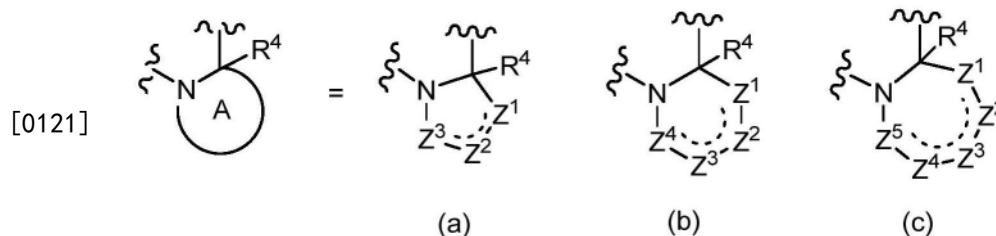
[0116] R^4 是氢或取代或未取代的烷基；

[0117] R^3 和 R^4 、或 R^3 和环A上的取代基可以与相邻的原子一起形成取代或未取代的杂环；

[0118] n是1~3的整数)

[0119] [2'] [1']所述的化合物或其可药用盐,其中环A是以下的任一种环。

[0120] [化学式8]



[0122] (式中,

[0123] R^4 是氢或取代或未取代的烷基；

[0124] 虚线表示键的存在或不存在；

[0125] Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 和 Z^5 各自独立地是 $CR^{5a}R^{5b}$ 、 CR^{5a} 、O、N、 NR^{5c} 、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、或 $S(=O)=NR^{5c}$,其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 和 Z^5 中杂原子的数目是0或1个；

[0126] Z^1 和 Z^3 、 Z^1 和 Z^4 、 Z^1 和 Z^5 、 Z^2 和 Z^4 、 Z^2 和 Z^5 、 Z^3 和 Z^5 、 R^4 和 Z^2 、 R^4 和 Z^3 、 R^4 和 Z^4 、或 R^4 和 Z^5 可以一起形成取代或未取代的C2-C4桥连；

[0127] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地是氢、卤素、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的脲基、取代或未取代的芳族碳环基、取代或未取代的非芳族碳环基、取代或未取代的芳族杂环基、取代或未取代的非芳族杂环基、取代或未取代的芳族碳环环氧基、取代或未取代的非芳族碳环环氧基、取代或未取代的芳族杂环环氧基、或取代或未取代的非芳族杂环环氧基；

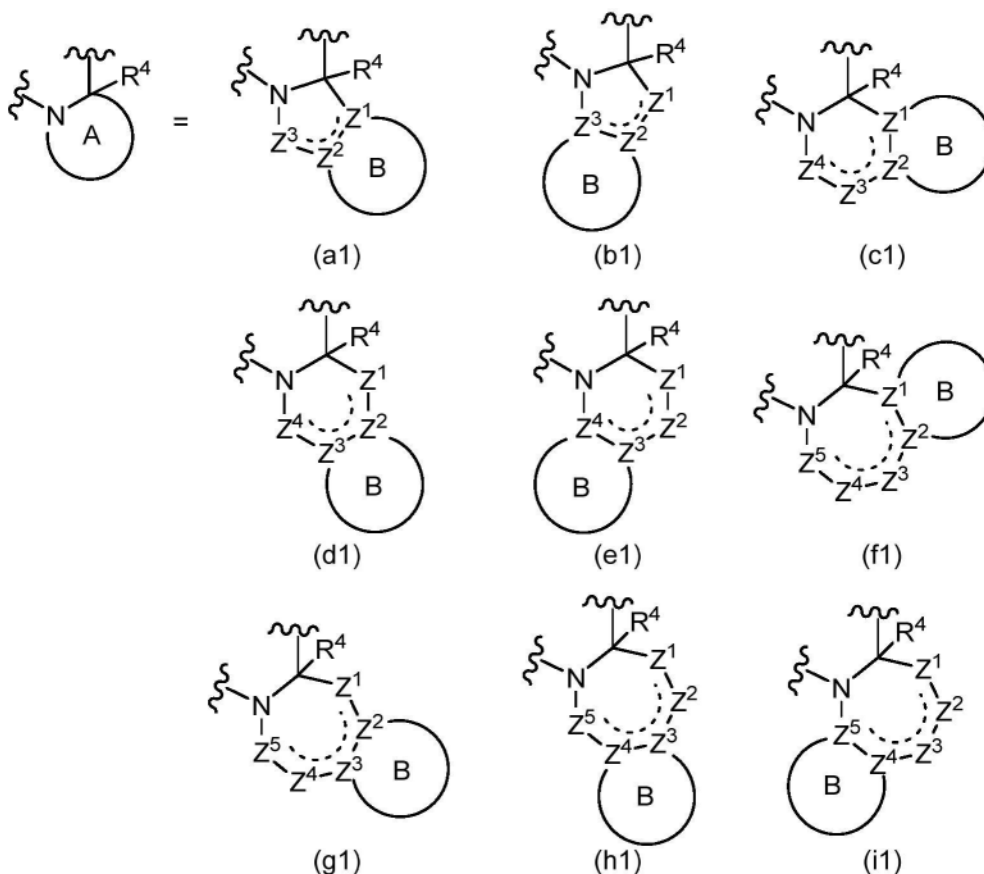
[0128] 同一碳原子上的 R^{5a} 和 R^{5b} 可以一起形成氧代、硫代或取代或未取代的螺环；

[0129] R^{5c} 是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的芳族碳环羰基、取代或未取代的非芳族碳环羰基、取代或未取代的芳族杂环羰基、取代或未取代的非芳族杂环羰基、取代或未取代的芳族碳环环氧基羰基、取代或未取代的非芳族碳环环氧基羰基、取代或未取代的芳族杂环环氧基羰基、或取代或未取代的非芳族杂环环氧基羰基；

[0130] R^3 和 R^4 、或 R^3 和 Z^1 上的取代基可以与相邻的原子一起形成取代或未取代的杂环)

[0131] [3'] [1']所述的化合物或其可药用盐,其中环A是以下的任一种环：

[0132] [化学式9]



[0133]

[0134] (式中,

[0135] R^4 是氢或取代或未取代的烷基;

[0136] 虚线表示键的存在或不存在;

[0137] 环B是取代或未取代的碳环或取代或未取代的杂环;

[0138] Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 和 Z^5 各自独立地是 $CR^{5a}R^{5b}, CR^{5a}, C, O, N, NR^{5c}, S, S(=O), S(=O)_2$,或 $S(=O)=NR^{5d}$ (其中,在是环B的构成原子的情形,是 CR^{5a}, C 或 N);[0139] Z^1 和 Z^3, Z^1 和 Z^4, Z^1 和 Z^5, Z^2 和 Z^4, Z^2 和 Z^5, Z^3 和 Z^5, R^4 和 Z^2, R^4 和 Z^3, R^4 和 Z^4 或 R^4 和 Z^5 可以一起形成取代或未取代的C2-C4桥连;[0140] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地是氢、卤素、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的脲基、取代或未取代的芳族碳环基、取代或未取代的非芳族碳环基、取代或未取代的芳族杂环基、取代或未取代的非芳族杂环基、取代或未取代的芳族碳环氧基、取代或未取代的非芳族碳环氧基、取代或未取代的芳族杂环氧基、或取代或未取代的非芳族杂环氧基;[0141] 同一碳原子上的 R^{5a} 和 R^{5b} 可以一起形成氧代、硫代或取代或未取代的螺环;[0142] R^{5c} 是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的芳族碳环羰基、取代或未取代的非芳族碳环羰基、取代或未取代的芳族杂环羰基、取代或未取代的非芳族杂环羰基、取代或未取代的芳族碳环氧基羰基、取代或未取代的非芳族碳环氧基羰基、取代或未取代的芳族杂环氧基羰基、或取代或未取代的非芳族杂环氧基羰基;

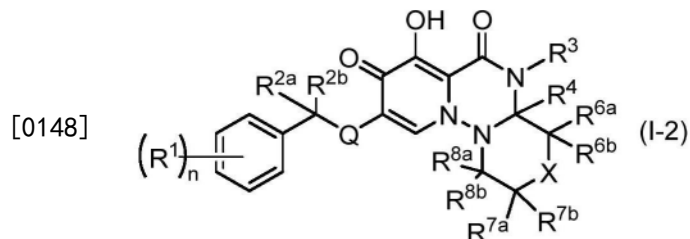
[0143] R^{5d} 是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的芳族碳环羰基、取代或未取代的非芳族碳环羰基、取代或未取代的芳族杂环羰基、取代或未取代的非芳族杂环羰基、取代或未取代的芳族碳环氧基羰基、取代或未取代的非芳族碳环氧基羰基、取代或未取代的芳族杂环氧基羰基、或取代或未取代的非芳族杂环氧基羰基；

[0144] R^3 和 R^4 、或 R^3 和 Z^1 上的取代基可以与相邻的原子一起形成取代或未取代的杂环)

[0145] [4']下式所示的[1']~[4']中任一项所述的化合物或其可药用盐。

[0146] 式(I-2)：

[0147] [化学式10]



[0149] (式中，

[0150] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地是氢、烷基或卤代烷基；

[0151] R^{2a} 和 R^{2b} 可以与相邻的碳原子一起形成碳环或杂环；

[0152] R^3 是取代或未取代的烷基、取代或未取代的非芳族碳环基、或取代或未取代的非芳族杂环基；

[0153] R^4 是氢或取代或未取代的烷基；

[0154] X是 $CR^{9a}R^{9b}$ 、 NR^{10} 、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、或 $S(=O)=NR^{11}$ ；

[0155] R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 、和 R^{9b} 各自独立地是氢、卤素、羟基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、或取代或未取代的氨基；

[0156] R^{6b} 和 R^{9b} 、 R^{9b} 和 R^{7b} 、或 R^{7b} 和 R^{8b} 可以与相邻的原子一起形成取代或未取代的碳环或取代或未取代的杂环；

[0157] R^4 和 R^{7b} 、或 R^{6b} 和 R^{8b} 可以一起形成取代或未取代的C2-C4桥连；

[0158] R^{6b} 和 R^{10} 、或 R^{10} 和 R^{7b} 可以与相邻的原子一起形成取代或未取代的杂环；

[0159] R^3 和 R^4 、或 R^3 和 R^{6b} 可以与相邻的原子一起形成取代或未取代的杂环；

[0160] R^{10} 是取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的芳族碳环羰基、取代或未取代的非芳族碳环羰基、取代或未取代的芳族杂环羰基、取代或未取代的非芳族杂环羰基、取代或未取代的非芳族杂环烷基羰基、取代或未取代的芳族碳环氧基羰基、取代或未取代的非芳族碳环氧基羰基、取代或未取代的芳族杂环氧基羰基、或取代或未取代的非芳族杂环氧基羰基；

[0161] R^{11} 是取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的芳族碳环羰基、取代或未取代的非芳族碳环羰基、取代或未取代的芳族杂环羰基、取代或未取代的非芳族杂环羰基、取代或未取代的芳族碳环氧基羰基、取代或未取代的非芳族碳环氧基羰基、取代或未取代的芳族杂环氧基羰基、或取代或未取代的非芳族杂环氧基羰基；

[0162] Q、R¹和n如[1']中所定义)

[0163] [5'] [1'] ~ [4']中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中R³是烷基或卤代烷基。

[0164] [6'] [1'] ~ [5']中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中R⁴是氢。

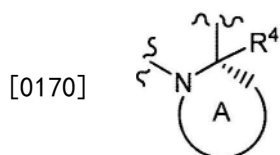
[0165] [7'] [1'] ~ [6']中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中n是整数2或3、R¹各自独立地是卤素、烷基或卤代烷基。

[0166] [8'] [4'] ~ [7']中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中R^{2a}是氢、R^{2b}是氢或烷基;或R^{2a}和R^{2b}与相邻的碳原子一起形成C3-C4碳环。

[0167] [9'] [1'] ~ [8']中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中Q是5元或6元芳族杂环,所述5元或6元芳族杂环任选地被卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或烷基氨基取代。

[0168] [10'] [1'] ~ [9']中任一项所述的化合物或其可药用盐,其中邻接R⁴的碳原子的立体构型如下。

[0169] [化学式11]



[0171] (式中,环A和R⁴如[1']中所定义)

[0172] [11'] [1]所述的化合物或其可药用盐,其中所述化合物选自由化合物I-2、I-4、I-5、I-6和I-8组成的组。

[0173] [12']含有[1'] ~ [11']中任一项所述的化合物或其可药用盐的药物组合物。

[0174] [13'] [12']所述的药物组合物,其是抗HIV剂。

[0175] [14'] [12']所述的药物组合物,其是HIV整合酶抑制剂。

[0176] 本发明进一步提供了HIV的预防或治疗方法,特征在于对人施与有效量的上述化合物。

[0177] 本发明进一步提供了上述化合物作为抗HIV药的用途。

[0178] 发明的效果

[0179] 本发明的化合物对病毒、特别地HIV或其耐药性病毒具有整合酶抑制活性和/或细胞增殖抑制活性。因此,对涉及整合酶的各种疾病或病毒感染症(例如,艾滋病)等的预防或治疗是有用的。更优选地,本发明化合物作为长效整合酶抑制剂是有用的。进一步地,在难以使新的HIV耐药性病毒发生等耐药性特征方面也是优异的。进一步优选地,本发明的化合物对HIV药剂耐药性病毒也具有预防或治疗效果。进一步更优选地,本发明的化合物清除率小、体内半寿期长、溶解性、代谢稳定性或生物利用度等优异,并且对细胞毒性或副作用(例如,致突变性、心电图QT间隔延长、心律不齐)的担忧少,作为医药品是有用的。

具体实施方式

[0180] 下面将描述在本说明书中使用的各术语的含义。除非另有特别说明,否则各术语在单独使用或与其他术语组合使用时以相同的意思使用。

[0181] 术语“由...组成”表示仅具有构成要件的意思。

[0182] 术语“包含”意指不限于构成要件,且不排除未记载的要素。

[0183] “卤素”包含氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。特别地,氟原子和氯原子是优选的。

[0184] “烷基”包含碳原子数1~15个、优选地,碳原子数1~10个,更优选地,碳原子数1~6个、进一步优选地,碳原子数1~4个的直链或支链烷基。可以例举例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、正庚基、异庚基、正辛基、异辛基、正壬基、正癸基等。

[0185] 作为“烷基”的优选实施方案,可以例举甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基。作为进一步优选的实施方案,可以例举甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基。

[0186] “链烯基”包含在任意位置处具有一个或多个双键的、碳原子数2~15个、优选地碳原子数2~10个、更优选地碳原子数2~6个、进一步优选地碳原子数2~4个的直链或支链烯基。可以例举例如乙烯基、烯丙基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、异戊二烯基(prenyl)、丁二烯基、戊烯基(pentenyl)、异戊烯基(isopentenyl)、戊二烯基、己烯基、异己烯基、己二烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、十一碳烯基、十二碳烯基、十三碳烯基、十四碳烯基、十五碳烯基等等。

[0187] 作为“链烯基”的优选实施方案,可以例举乙烯基、烯丙基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基。

[0188] “亚烷基”包含碳原子数1~15个、优选地碳原子数1~10个,更优选地碳原子数1~6个、进一步优选地碳原子数1~4个的直链或支链二价烃基。可以例举例如亚甲基、亚乙基、1,3-亚丙基、1,2-亚丙基、四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基等。

[0189] 进一步地,“亚烷基”也包含如以下的桥连基。

[0190] [化学式12]



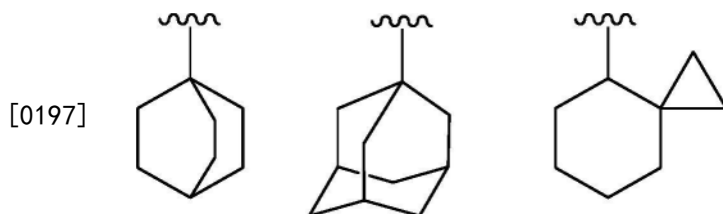
[0192] “芳族碳环基”是指单环或双环以上的环状芳族烃基。可以例举例如苯基、萘基、蒽基、菲基等。

[0193] 作为“芳族碳环基”的优选实施方案,可以例举苯基。

[0194] “非芳族碳环基”是指单环或双环以上的、环状饱和烃基或环状非芳族不饱和烃基。双环以上的“非芳族碳环基”也包含上述“芳族碳环基”中的环稠合于单环或双环以上的非芳族碳环基。

[0195] 进一步地,“非芳族碳环基”也包含如下所示的桥连的基团或形成螺环的基团。

[0196] [化学式13]



[0198] 作为单环的非芳族碳环基,优选地,碳原子数3~16个,更优选地,碳原子数3~12

个、进一步优选地,碳原子数4~8个。可以例举例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环己二烯基等。

[0199] 作为双环以上的非芳族碳环基,优选地碳原子数8~20个,更优选地碳原子数8~16个。可以例举例如茛满基(indanyl)、茛基(indenyl)、茛烯基(acenaphthyl)、四氢萘基、芴基等。

[0200] “芳族杂环基”是指在环内具有一个或多个任意地选自O、S和N的相同或不同杂原子的单环或双环以上的芳族环基。

[0201] 双环以上的芳族杂环基也包含上述“芳族碳环基”中的环稠合于单环或双环以上的芳族杂环基而成的那些,可以在任意环上具有该结合键。

[0202] 作为单环的芳族杂环基,5~8元是优选的,更优选地是5元或6元。作为5元芳族杂环基,可以例举例如吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噁唑基、噁二唑基、异噻唑基、噻唑基、噻二唑基等。作为6元芳族杂环基,可以例举例如吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等。

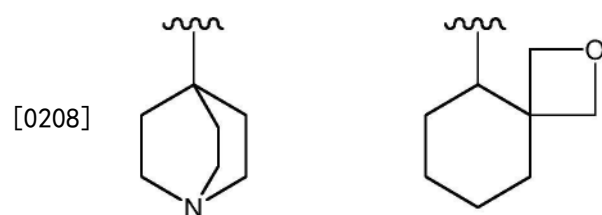
[0203] 作为双环的芳族杂环基,8~10元是优选的,更优选地是9元或10元。可以例举例如吡啶基、异吡啶基、吡唑基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪、喹唑啉基、萘啶基、喹喔啉基、嘌呤基、喋啶基、苯并咪唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑、苯并异噻唑、苯并噻唑基、苯并噻二唑、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、咪唑并吡啶基、三唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吡嗪并哒嗪基、噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基等。

[0204] 作为三环以上的芳族杂环基,13~15元是优选的。可以例举例如呋唑基、吡啶基、咕吨基、吩噻嗪基、吩噻噻基(phenoxathiinyl)、吩噻嗪基、二苯并呋喃等等。

[0205] “非芳族杂环基”是指环内具有一个或多个任意地选自O、S和N的相同或不同杂原子的单环或双环以上的非芳族环基。双环以上的非芳族杂环基包含上述“芳族碳环基”、“非芳族碳环基”、和/或“芳族杂环基”中的各环稠合于单环或双环以上的非芳族杂环基而成的那些,进一步地包含上述“芳族杂环基”中的环稠合于单环或双环以上的非芳族碳环基而成的那些,可以在任意环上具有该结合键。

[0206] 进一步地,“非芳族杂环基”也包含如下所示的桥连的基团或形成螺环的基团。

[0207] [化学式14]



[0209] 作为单环的非芳族杂环基,3~8元是优选的,更优选地是5元或6元。

[0210] 作为3元非芳族杂环基,可以例举例如环硫乙烷基(thiiranyl)、环氧乙烷基、氮丙啶基。作为4元非芳族杂环基,可以例举例如氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基。作为5元非芳族杂环基,可以例举例如氧杂硫杂环戊基、噻唑烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、四氢呋喃基、二氢噻唑基、四氢异噻唑基、二氧戊环基、间二氧杂环戊烯基、四氢噻吩基(thiolanyl)等。作为6元非芳族杂环基,可以例举例如二噁烷基、噻吩

基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吗啉代、硫代吗啉基、硫代吗啉代、二氢吡啶基、四氢吡啶基、四氢吡喃基、二氢噁嗪基、四氢吡嗪基、六氢嘧啶基、二噁嗪基、噻吩基、噻嗪基等。作为7元非芳族杂环基，可以例举例如六氢氮杂卓基、四氢二氮杂卓基、氧杂环庚烷基(oxepanyl)。

[0211] 作为双环以上的非芳族杂环基，8~20元是优选的，更优选地是8~10元。可以例举例如吡啶基、异吡啶基、苯并二氢吡喃基、异苯并二氢吡喃基等。

[0212] “芳族碳环”、“非芳族碳环”、“芳族杂环”和“非芳族杂环”分别是指衍生自上述“芳族碳环基”、“非芳族碳环基”、“芳族杂环基”和“非芳族杂环基”的环。

[0213] “碳环”是指上述“芳族碳环”或“非芳族碳环”。

[0214] “杂环”是指上述“芳族杂环”或“非芳族杂环”。

[0215] “螺环”是指上述“非芳族碳环”或“非芳族杂环”。

[0216] 在本说明书中，“任选地被取代基组 α 取代”是指“任选地被选自取代基组 α 的一个或多个基团取代”。“任选地被取代基组 β 取代”、“任选地被取代基组 γ 取代”、和“任选地被取代基组 γ' 取代”也是同样。

[0217] 作为“取代烷基”、“取代烷氧基”、“取代烷基羰基”、“取代烷氧基羰基”、“取代C1-C4桥连”、“取代C2-C4桥连”和“取代亚烷基”的取代基，可以例举以下的取代基组A。任意位置的碳原子可以键合选自以下取代基组A的一个或多个基团。

[0218] 取代基组A：卤素、羟基、羧基、甲酰基、甲酰基氧基、硫烷基、亚磺基、磺基、硫代甲酰基、硫代羧基、二硫代羧基、硫代氨基甲酰基、氰基、硝基、亚硝基、叠氮基、胍基、脒基、脍基、胍基、胍基、任选地被取代基组 α 取代的烷氧基、任选地被取代基组 α 取代的链烯氧基、任选地被取代基组 α 取代的烷基羰氧基、任选地被取代基组 α 取代的链烯基羰氧基、任选地被取代基组 α 取代的烷基羰基、任选地被取代基组 α 取代的链烯基羰基、任选地被取代基组 α 取代的烷氧基羰基、任选地被取代基组 α 取代的链烯氧基羰基、任选地被取代基组 α 取代的烷基硫烷基、任选地被取代基组 α 取代的链烯基硫烷基、任选地被取代基组 α 取代的烷基亚磺酰基、任选地被取代基组 α 取代的链烯基亚磺酰基、任选地被取代基组 α 取代的烷基磺酰基、任选地被取代基组 α 取代的链烯基磺酰基、任选地被取代基组 β 取代的氨基、任选地被取代基组 β 取代的亚氨基、任选地被取代基组 β 取代的氨基甲酰基、任选地被取代基组 β 取代的氨基磺酰基、任选地被取代基组 β 取代的脒基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环氧基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环氧基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环氧基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环氧基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环羰基氧基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环羰基氧基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环羰基氧基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环羰基氧基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环羰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环羰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环羰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环羰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环氧基羰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环氧基羰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环氧基羰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环氧基羰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环烷氧基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环烷氧基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环烷氧基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环烷氧基、任选地被取

代基组 γ 取代的芳族碳环烷氧基羰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环烷氧基羰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环烷氧基羰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环烷氧基羰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环硫烷基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环硫烷基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环硫烷基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环硫烷基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环亚磺酰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环亚磺酰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环亚磺酰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环亚磺酰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环磺酰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环磺酰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环磺酰基、和任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环磺酰基。

[0219] 取代基组 α : 卤素、羟基、羧基、烷氧基、卤代烷氧基、链烯基氧基、硫烷基、氰基、硝基和胍基。

[0220] 取代基组 β : 任选地被取代基组 α 取代的烷基、任选地被取代基组 α 取代的链烯基、任选地被取代基组 α 取代的烷基羰基、任选地被取代基组 α 取代的链烯基羰基、任选地被取代基组 α 取代的烷基硫烷基、任选地被取代基组 α 取代的链烯基硫烷基、任选地被取代基组 α 取代的烷基亚磺酰基、任选地被取代基组 α 取代的链烯基亚磺酰基、任选地被取代基组 α 取代的烷基磺酰基、任选地被取代基组 α 取代的链烯基磺酰基、

[0221] 任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环烷基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环烷基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环烷基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环烷基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环羰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环羰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环羰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环羰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环氧基羰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环氧基羰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环氧基羰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环硫烷基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环硫烷基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环硫烷基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环硫烷基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环亚磺酰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环亚磺酰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环亚磺酰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环亚磺酰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环磺酰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环磺酰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环磺酰基、和任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环磺酰基。

[0222] 取代基组 γ : 取代基组 α 、烷基、卤代烷基、羟基烷基、链烯基、烷基羰基、卤代烷基羰基和链烯基羰基。

[0223] 取代基组 γ' : 取代基组 γ 和氧代基。

[0224] 作为“取代碳环”、“取代杂环”、“取代芳族碳环基”、“取代芳族杂环基”、“取代芳族碳环氧基”、“取代芳族杂环氧基”、“取代芳族碳环羰基”、“取代芳族杂环羰基”、“取代芳族碳环氧基羰基”和“取代芳族杂环氧基羰基”的“芳族碳环”和“芳族杂环”的环上的取代基，可以例举以下的取代基组B。环上的任意位置的原子可以与选自以下取代基组B的一个或多个基键合。

[0225] 取代基组B: 卤素、羟基、羧基、甲酰基、甲酰氧基、硫烷基、亚磺基、磺基、硫代甲酰基、硫代羧基、二硫代羧基、硫代氨基甲酰基、氰基、硝基、亚硝基、叠氮基、胍基、脒基、脞基、和胍基、任选地被取代基组 α 取代的烷基、任选地被取代基组 α 取代的链烯基、任选地被取代基组 α 取代的烷氧基、任选地被取代基组 α 取代的链烯基氧基、任选地被取代基组 α 取代的烷基羰基氧基、任选地被取代基组 α 取代的链烯基羰基氧基、任选地被取代基组 α 取代的烷基羰基、任选地被取代基组 α 取代的链烯基羰基、任选地被取代基组 α 取代的烷氧基羰基、任选地被取代基组 α 取代的链烯基氧基羰基、任选地被取代基组 α 取代的烷基硫烷基、任选地被取代基组 α 取代的链烯基硫烷基、任选地被取代基组 α 取代的烷基亚磺酰基、任选地被取代基组 α 取代的链烯基亚磺酰基、任选地被取代基组 α 取代的烷基磺酰基、任选地被取代基组 α 取代的链烯基磺酰基、任选地被取代基组 β 取代的氨基、任选地被取代基组 β 取代的亚氨基、任选地被取代基组 β 取代的氨基甲酰基、任选地被取代基组 β 取代的氨磺酰基、任选地被取代基组 β 取代的脒基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环氧基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环氧基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环氧基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环氧基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环羰基氧基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环羰基氧基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环羰基氧基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环羰基氧基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环羰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环羰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环羰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环羰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环氧基羰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环氧基羰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环氧基羰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环氧基羰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环烷基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环烷基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环烷基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环烷基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环烷氧基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环烷氧基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环烷氧基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环烷氧基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环烷氧基羰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环烷氧基羰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环烷氧基羰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环烷氧基羰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环烷氧基烷基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环烷氧基烷基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环烷氧基烷基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环烷氧基烷基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环硫烷基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环硫烷基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环硫烷基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环硫烷基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环亚磺酰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环亚磺酰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环亚磺酰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环亚磺酰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环磺酰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环磺酰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环磺酰基、和任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环磺酰基。

[0226] 作为“取代碳环”、“取代杂环”、“取代非芳族碳环基”、“取代非芳族杂环基”、“取代非芳族碳环氧基”、“取代非芳族杂环氧基”、“取代非芳族碳环羰基”、“取代非芳族杂环羰基”

基”、“取代非芳族碳环氧基羰基”和“取代非芳族杂环氧基羰基”的“非芳族碳环”和“非芳族杂环”的环上的取代基,可以例举以下的取代基组C。环上的任意位置的原子可以与选自以下取代基组C的一个或多个基键合。

[0227] 取代基组C:取代基组B和氧代基。

[0228] 作为“取代氨基”、“取代氨基甲酰基”、“取代脲基”的取代基,可以例举以下的取代基组D。任选地用选自取代基组D的1个或2个基团取代。

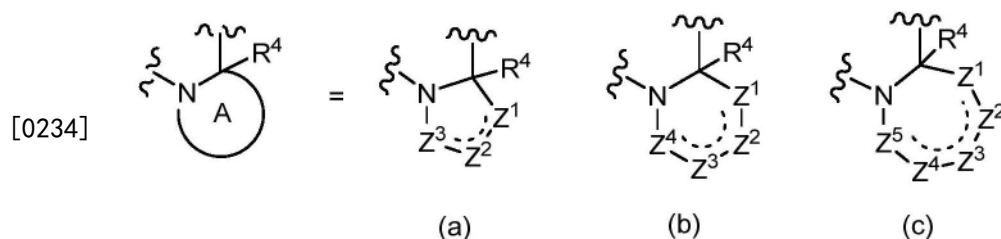
[0229] 取代基组D:任选地被取代基组 α 取代的烷基、任选地被取代基组 α 取代的链烯基、任选地被取代基组 α 取代的烷基羰基、任选地被取代基组 α 取代的链烯基羰基、任选地被取代基组 α 取代的烷基硫烷基、任选地被取代基组 α 取代的链烯基硫烷基、任选地被取代基组 α 取代的烷基亚磺酰基、任选地被取代基组 α 取代的链烯基亚磺酰基、任选地被取代基组 α 取代的烷基磺酰基、任选地被取代基组 α 取代的链烯基磺酰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环烷基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环烷基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环烷基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环烷基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环羰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环羰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环羰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环羰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环氧基羰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环氧基羰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环氧基羰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环氧基羰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环硫烷基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环硫烷基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环硫烷基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环硫烷基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环亚磺酰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环亚磺酰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族杂环亚磺酰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环亚磺酰基、任选地被取代基组 γ 取代的芳族碳环磺酰基、任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族碳环磺酰基、和任选地被取代基组 γ' 取代的非芳族杂环磺酰基。

[0230] 式(I)、(I')或(II)所示的化合物中,各符号的优选实施方案示于以下。作为式(I)、(I')或(II)所示的化合物,例示了如下所示的具体例的所有组合的实施方案。

[0231] 作为环A,可以例举取代或未取代的非芳族杂环。

[0232] 环A优选地是含有1~3个、优选地1~2个O、S和/或N原子的5~7元环,更优选地选自上述的非芳族杂环。环A的优选实施方案之一是以下(a)、(b)或(c)的环,更优选地,是(a)或(b)的环。

[0233] [化学式15]



[0235] Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 和 Z^5 各自独立地是 $CR^{5a}R^{5b}$ 、 CR^{5a} 、O、N、 NR^{5c} 或S,其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 和 Z^5 中构

成环A的环结构的杂原子的数目是0或1个。

[0236] Z^1 的优选实施方案之一是 $CR^{5a}R^{5b}$ 、O、S或 NR^{5c} ， $CR^{5a}R^{5b}$ 是更优选的。

[0237] Z^2 的优选实施方案之一是 $CR^{5a}R^{5b}$ 、O、S或 NR^{5c} ， $CR^{5a}R^{5b}$ 、O或 NR^{5c} 是更优选的， $CR^{5a}R^{5b}$ 或O是特别优选的。

[0238] Z^3 的优选实施方案之一是 $CR^{5a}R^{5b}$ 、O、S或 NR^{5c} ， $CR^{5a}R^{5b}$ 或O是更优选的， $CR^{5a}R^{5b}$ 是特别优选的。

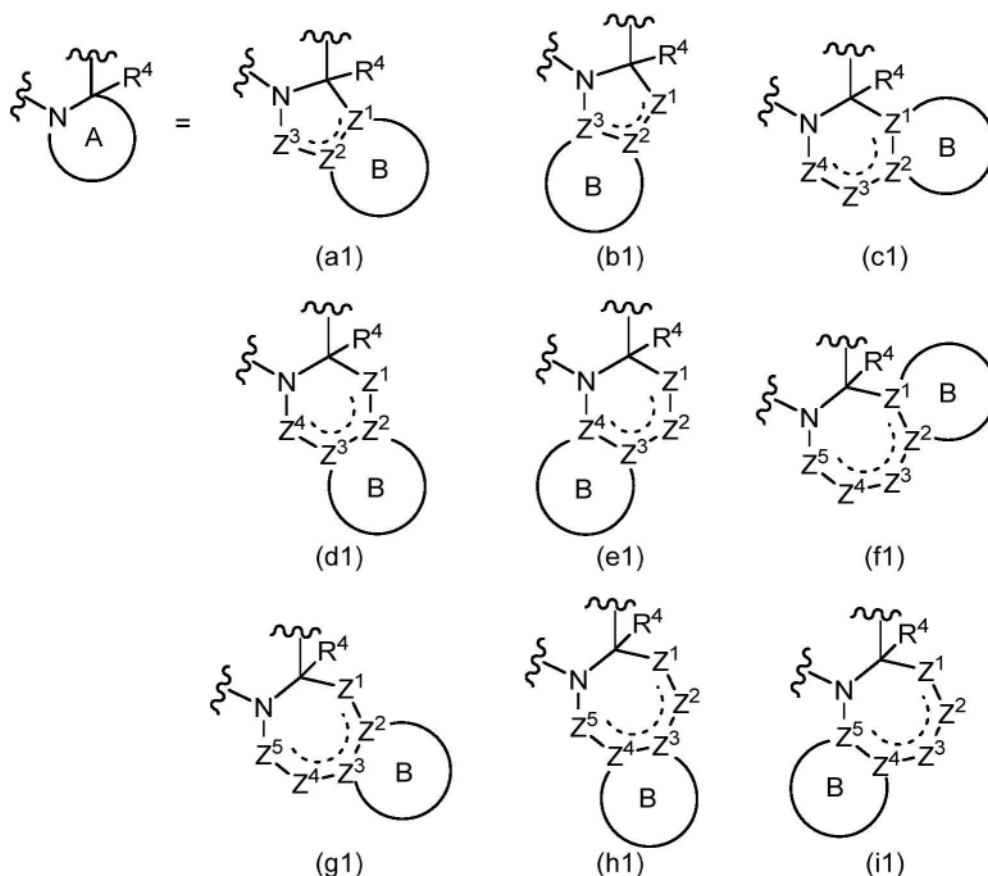
[0239] Z^4 的优选实施方案之一是 $CR^{5a}R^{5b}$ 、O、S或 NR^{5c} ， $CR^{5a}R^{5b}$ 是更优选的。

[0240] Z^5 的优选实施方案之一是 $CR^{5a}R^{5b}$ 、O、S或 NR^{5c} ， $CR^{5a}R^{5b}$ 是更优选的。

[0241] 或者， Z^1 和 Z^3 、 Z^1 和 Z^4 、 Z^1 和 Z^5 、 Z^2 和 Z^4 、 Z^2 和 Z^5 、 Z^3 和 Z^5 、 R^4 和 Z^2 、 R^4 和 Z^3 、 R^4 和 Z^4 或 R^4 和 Z^5 可以一起形成取代或未取代的C1-C4桥连。优选地， Z^1 和 Z^3 、 Z^1 和 Z^4 、 Z^1 和 Z^5 、 Z^2 和 Z^4 、 Z^2 和 Z^5 或 Z^3 和 Z^5 可以一起形成取代或未取代的(C1-C4)桥连。

[0242] 环A进一步地可以如以下那样具有环B。在这种情形，构成环B的 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 和 Z^5 各自独立地是 CR^{5a} 、C或N。

[0243] [化学式16]

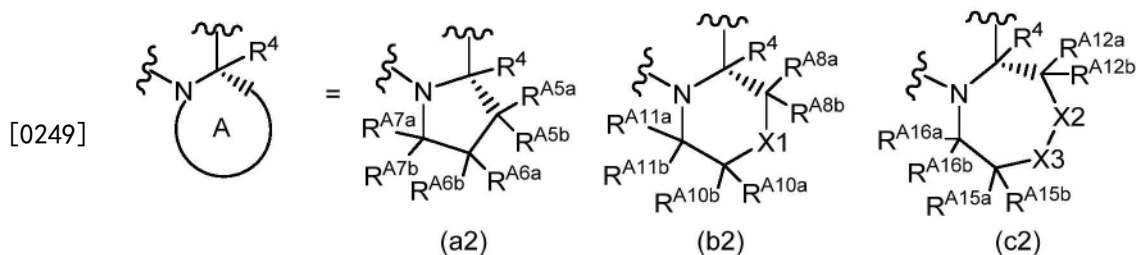


[0245] 环A更优选地是(a1)、(b1)、(c1)或(e1)的环，特别优选地是(a1)或(b1)的环。

[0246] 环B优选地是取代或未取代的3~7元碳环(取代基的例子:烷基、卤素、羟基、卤代烷基)或取代或未取代的4~7元杂环(取代基的例子:烷基、卤素、羟基、卤代烷基)，更优选地，苯环、5~6元非取代碳环或5~6元非取代杂环。

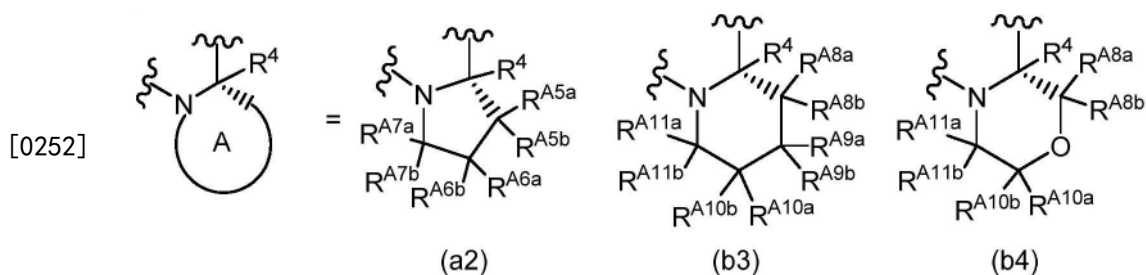
[0247] 环A的其他优选实施方案之一可以例举下述环:

[0248] [化学式17]



[0250] 环A的更优选实施方案之一是以下的任一环。

[0251] [化学式18]



[0253] 环A的更优选实施方案是上述 (a2) 或 (b3) 的环。

[0254] 作为X1, 可以例举 $CR^{A9a}R^{A9b}$ 、O或 NR^{A9c} 。

[0255] X1的优选实施方案之一是 $CR^{A9a}R^{A9b}$ 或O。

[0256] 作为X2, 可以例举 $CR^{A13a}R^{A13b}$ 、O或 NR^{A13c} 。

[0257] X2的优选实施方案之一是 $CR^{A13a}R^{A13b}$ 或O。

[0258] 作为X3, 可以例举 $CR^{A14a}R^{A14b}$ 、O或 NR^{A14c} 。

[0259] X3的优选实施方案之一是 $CR^{A14a}R^{A14b}$ 或O。

[0260] 其中, X2或X3中的任一个是 NR^{A13c} 、 NR^{A14c} 或O时, X2或X3中的另一个是 $CR^{A13a}R^{A13b}$ 或 $CR^{A14a}R^{A14b}$ 。

[0261] R^{A5a} 、 R^{A5b} 、 R^{A6a} 、 R^{A6b} 、 R^{A7a} 和 R^{A7b} 各自独立地可以例举是氢、烷基、烷氧基或烷氧基烷基。

[0262] R^{A5a} 的优选实施方案之一是氢或烷基, 优选地, 是氢。

[0263] R^{A5b} 的优选实施方案之一是氢或烷基, 优选地, 是氢。

[0264] R^{A6a} 的优选实施方案之一是氢、烷基或烷氧基烷基, 优选地, 是氢。

[0265] R^{A6b} 的优选实施方案之一是氢。

[0266] R^{A7a} 的优选实施方案之一是氢、烷基或烷氧基烷基, 优选地, 是烷氧基烷基。

[0267] R^{A7b} 的优选实施方案之一是氢。

[0268] R^{A5a} 和 R^{A6a} 、或 R^{A6a} 和 R^{A7a} 可以与相邻的原子一起形成任选地被卤素取代的芳族碳环、任选地被卤素取代的3-6元非芳族碳环或任选地被卤素取代的4-6元非芳族杂环(其中, 在形成芳族碳环的情形, R^{A5b} 和 R^{A6b} 、或 R^{A6b} 和 R^{A7b} 一起形成键)。

[0269] R^{A5b} 和 R^{A6b} 可以一起形成键。

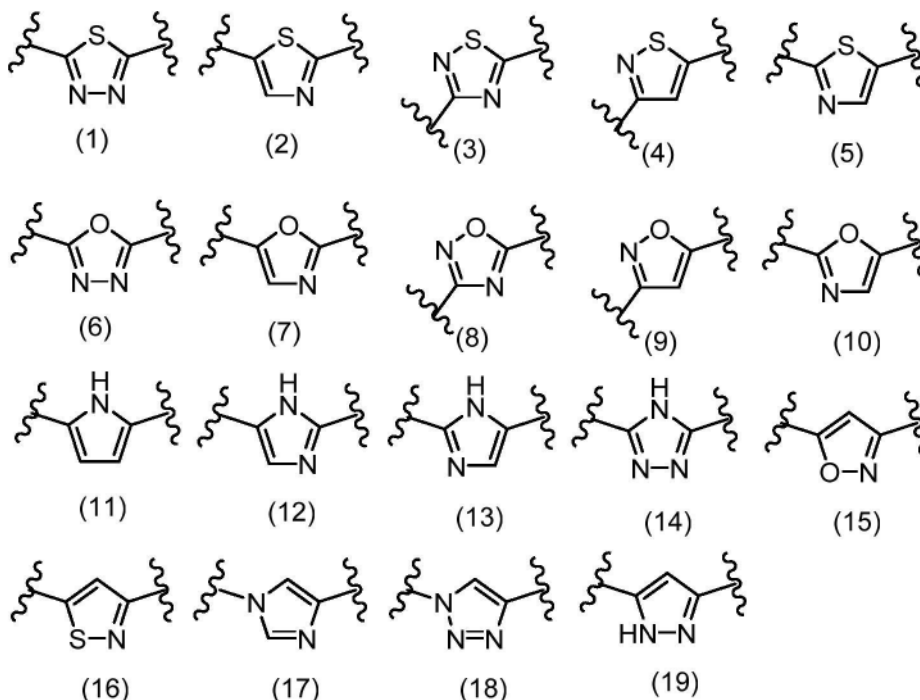
[0270] R^{A6a} 和 R^{A6b} 可以与相邻的原子一起形成3-6元非芳族碳环或4-6元非芳族杂环。

[0271] R^{A8a} 、 R^{A8b} 、 R^{A9a} 、 R^{A9b} 、 R^{A10a} 、 R^{A10b} 、 R^{A11a} 和 R^{A11b} 各自独立地可以例举是氢、烷基、卤代烷基、烷氧基或烷氧基烷基。

[0272] R^{A8a} 的优选实施方案之一是氢或烷基, 优选地, 是氢。

- [0273] R^{A8b} 的优选实施方案之一是氢或烷基,优选地,是氢。
- [0274] R^{A9a} 的优选实施方案之一是氢、烷基或烷氧基烷基。
- [0275] R^{A9b} 的优选实施方案之一是氢或烷基,优选地,是氢。
- [0276] R^{A10a} 的优选实施方案之一是氢、烷基或烷氧基,优选地,是氢。
- [0277] R^{A10b} 的优选实施方案之一是氢。
- [0278] R^{A11a} 的优选实施方案之一是氢或烷基,优选地,是氢。
- [0279] R^{A11b} 的优选实施方案之一是氢原子。
- [0280] R^{A8a} 和 R^{A10a} 或 R^{A8a} 和 R^{A11a} 可以一起形成C1-C3桥连。
- [0281] R^{A10a} 和 R^{A11a} 可以与相邻的原子一起形成5元非芳族碳环。
- [0282] R^{A9a} 和 R^{A9b} 可以与相邻的原子一起形成4元非芳族碳环或5元非芳族杂环。
- [0283] R^{A8a} 和 R^{A9a} 可以一起形成键。
- [0284] R^{A9c} 是氢、烷基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基氨基甲酰基、芳族碳环基、芳族杂环基、芳族碳环烷基、或芳族杂环烷基。
- [0285] R^{A12a} 、 R^{A12b} 、 R^{A13a} 、 R^{A13b} 、 R^{A14a} 、 R^{A14b} 、 R^{A15a} 、 R^{A15b} 、 R^{A16a} 和 R^{A16b} 各自独立地是氢、烷基、烷氧基或烷氧基烷基。
- [0286] R^{A13c} 或 R^{A14c} 各自独立地是烷基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基氨基甲酰基、芳族碳环基、芳族杂环基、芳族碳环烷基、或芳族杂环烷基。
- [0287] 作为Q,可以例举5元芳族杂环。
- [0288] Q的优选实施方案之一是任选地被卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或烷基氨基取代的5~6元杂环。
- [0289] Q优选地是任选地被卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或烷基氨基取代的下列环(其中,左侧的结合键是与L键合);

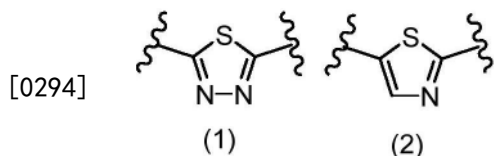
[0290] [化学式19]



[0292] 更优选地是任选地被卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、或烷基氨基取代

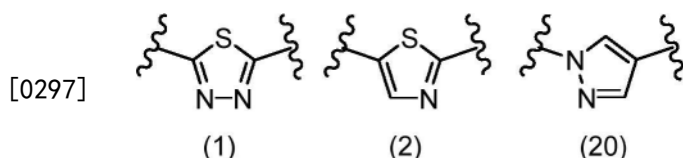
的下述环(左侧的结合键是与L键合);

[0293] [化学式20]



[0295] Q的其他优选实施方案之一是以下的任一环(左侧的结合键是与L键合);

[0296] [化学式21]



[0298] Q的进一步优选实施方案之一是上述(1)所示的环。

[0299] R^1 各自独立地可以例举是卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、氰基或卤代烷氧基。

[0300] R^1 的优选实施方案之一是卤素、烷基或卤代烷基。

[0301] R^1 优选地是卤素。

[0302] L是取代或未取代的亚烷基(取代基的例子:卤素),更优选地是亚甲基。

[0303] R^3 是取代或未取代的烷基(取代基的例子:卤素、烷氧基、卤代烷氧基、非芳族环基、非芳族杂环基)、取代或未取代的非芳族碳环基(取代基的例子:卤素)、或取代或未取代的非芳族杂环基(取代基的例子:卤素)。

[0304] R^3 的优选实施方案之一是烷基或卤代烷基。

[0305] R^3 优选地是烷基。

[0306] 作为 R^4 ,可以例举氢或烷基。

[0307] R^4 的优选实施方案之一是氢或甲基,作为进一步优选的实施方案是氢。

[0308] R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地可以例举是氢、卤素、取代或未取代的烷基(取代基的例子:卤素、烷氧基)或取代或未取代的烷氧基(取代基的例子:卤素),同一碳原子上的 R^{5a} 和 R^{5b} 可以一起形成取代或未取代的非芳族碳环(取代基的例子:卤素)或取代或未取代的非芳族杂环(取代基的例子:卤素)。

[0309] 作为 R^{5a} 和 R^{5b} 的优选实施方案之一,各自独立地是氢、烷基、或烷氧基烷基。

[0310] R^{5c} 各自独立地可以例举是氢、取代或未取代的烷基(取代基的例子:烷氧基、芳族碳环基、芳族杂环基)、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烷氧基羰基、取代或未取代的氨基甲酰基(取代基的例子:烷基)、取代或未取代的芳族碳环基、取代或未取代的非芳族碳环基、取代或未取代的芳族杂环基或取代或未取代的非芳族杂环基。

[0311] 作为 R^{5c} 的优选实施方案之一,各自独立地是氢、或取代或未取代的烷基(取代基的例子:烷氧基)。

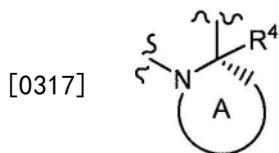
[0312] 作为n,可以例举1~3的整数。

[0313] n的优选实施方案之一是2~3的整数。

[0314] n的进一步优选实施方案之一是1~2的整数。

[0315] 邻接 R^4 的碳原子的立体构型优选如下。

[0316] [化学式22]



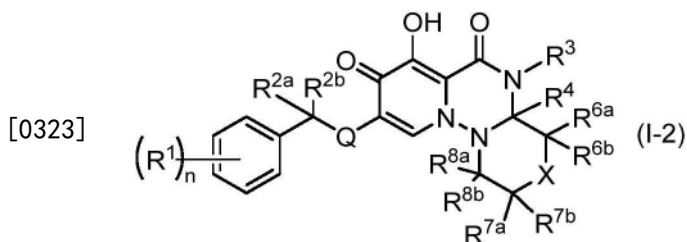
[0318] (式中,各符号如上述所定义)

[0319] 作为环C,可以例举苯环或吡啶环。

[0320] 作为环C的优选实施方案之一是苯环。

[0321] 另外,式(I')所示的化合物优选是以下式(I-2)所示的化合物。

[0322] [化学式23]



[0324] 式(I-2)所示的化合物中各符号的优选实施方案示于以下。作为式(I-2)所示的化合物,例示了如下所示的具体例的所有组合的实施方案。

[0325] 邻接 R^1 、 R^3 、 R^4 、Q、n和 R^4 的碳原子的立体构型与上述式(I')所示的化合物的优选实施方案相同。

[0326] R^{2a} 和 R^{2b} 的优选实施方案之一是氢。

[0327] R^{2a} 和 R^{2b} 的其他优选实施方案之一是与相邻的碳原子一起成环。

[0328] R^{2a} 优选地是氢。

[0329] R^{2b} 优选地是氢或甲基。

[0330] R^{2a} 和 R^{2b} 优选地是与相邻的碳原子一起形成C3-C4非芳族碳环。

[0331] X的优选实施方案之一是 $CR^{9a}R^{9b}$ 、 NR^{10} 、或O, $CR^{9a}R^{9b}$ 或 NR^{10} 是更优选的, $CR^{9a}R^{9b}$ 是特别优选的。

[0332] R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 、和 R^{9b} 的优选实施方案之一为各自独立地是氢、或取代或未取代的烷基。

[0333] R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 、和 R^{9b} 优选地各自独立地是氢、或取代或未取代的烷基(取代基的例子:卤素),氢或甲基是特别优选的。

[0334] R^{10} 的优选实施方案之一是取代或未取代的烷基。

[0335] 本发明化合物的特征是在式(I)、(I')、(I-2)或(II)中,通过形成环A,具有耐药性特征、体内动力学和安全性优异的点。进一步地,通过规定环A的立体构型,具有优异的耐药性特征的点。

[0336] 除非另有说明,否则本发明的化合物不限于特定的异构体,并且包含所有可能的异构体(例如,酮-烯醇异构体、亚胺-烯胺异构体、非对映异构体、光学异构体、旋转异构体)、外消旋体或它们的混合物。

[0337] 作为本发明化合物的药学上可接受的盐,可以例举例如,本发明化合物与碱金属(例如锂、钠、钾等)、与碱土金属(例如钙、钡等)、与镁、与过渡金属(例如锌、铁等)、与氨、与有机碱(例如三甲胺、三乙胺、二环己胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、葡甲胺、乙二胺、吡

啉、甲基吡啉、喹啉等)及与氨基酸的盐,或与无机酸(例如盐酸、硫酸、硝酸、碳酸、氢溴酸、磷酸、氢碘酸等)及与有机酸(例如甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、柠檬酸、乳酸、酒石酸、草酸、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、扁桃酸、戊二酸、苹果酸、苯甲酸、苯二甲酸、抗坏血酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸等)的盐。这些盐可通过常规方法形成。

[0338] 本发明化合物或其可药用盐存在形成溶剂合物(例如水合物等)、共结晶和/或多晶型的情况,本发明也包含这些各种溶剂合物、共结晶和多晶型。关于“溶剂合物”,可对本发明化合物进行与任意数量的溶剂分子(例如,水分子等)配位。本发明的化合物或其可药用盐在大气中放置时,存在吸收水分从而附着吸附的水的情形或形成水合物的情形。另外,本发明的化合物或其可药用盐存在通过重结晶形成多晶型的情形。“共结晶”是指本发明的化合物或盐和抗衡分子在同一晶格内存在,可以与任意数量的抗衡分子形成共结晶。

[0339] 本发明化合物或其可药用盐存在形成前体药物的情形,本发明也包含这样的各种前体药物。前体药物是具有化学或代谢可分解基团的本发明化合物的衍生物,是通过加溶剂分解或在体内生理学条件下成为药学活性的本发明化合物的化合物。前体药物包含在生物体内的生理条件下受到酶的氧化、还原、加水分解等变化为式(I)、(I')、(I-2)或(II)所示化合物的化合物,通过胃酸等加水分解变化为式(I)、(I')、(I-2)或(II)所示化合物的化合物等。选择合适的前体药物衍生物和制造其的方法描述于例如“Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, 1985”。存在前体药物本身具有活性情形。

[0340] 式(I)、(I')、(I-2)或(II)所示的化合物或其可药用盐具有羟基时,可以例示例如通过将具有羟基的化合物和合适的酰基卤、合适的酸酐、合适的磺酰氯、合适的磺酐和混合酸酐反应或通过使用缩合剂并反应而制造的如酰氧基衍生物或磺酐氧基衍生物这样的前体药物。例如,可以例举 CH_3COO^- 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}^-$ 、 tert-BuCOO^- 、 $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}^-$ 、 PhCOO^- 、 $(m\text{-NaOOCPh})\text{COO}^-$ 、 $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}^-$ 、 CH_3SO_3^- 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3^-$ 、 CF_3SO_3^- 、 $\text{CH}_2\text{FSO}_3^-$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3^-$ 、 $p\text{-CH}_3\text{O-PhSO}_3^-$ 、 PhSO_3^- 、 $p\text{-CH}_3\text{PhSO}_3^-$ 。

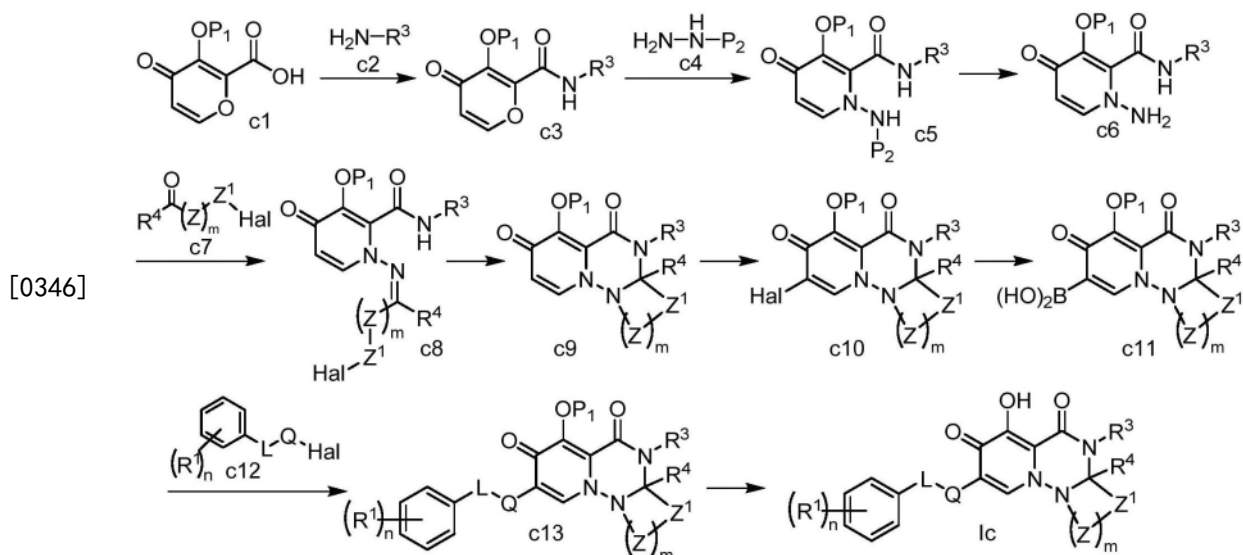
[0341] (本发明化合物的制造法)

[0342] 本发明化合物可以例如通过如下所示的一般合成法而制造。关于提取、纯化等等,进行通常在有机化学实验中进行的处理即可。

[0343] 本发明化合物可以参考该领域中的公知方法而合成。

[0344] (制法1)

[0345] [化学式24]



[0347] (式中, P^1 是羟基保护基; P^2 是氨基保护基; Z 是 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 或 Z^5 ; m 是 1 ~ 4 的整数; Hal 是卤素; P^1 和 P^2 只要是能够用 Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) 等中所述的方法保护和/或脱保护的基团即可, 例如 P^1 是芳族碳环烷基等, P^2 是烷氧基羰基等等; 其他符号如上述所定义。

[0348] 工序1

[0349] 在 DMF、DMA、NMP、THF、氯仿、二氯甲烷等溶剂存在下, 向市售或通过公知方法可制备的化合物 c1 加入 HATU、WSC · HCl、PyBOP 等缩合剂、加入市售或通过公知方法可制备的化合物 c2、以及加入三乙胺、N-甲基吗啉、吡啶、二异丙基乙胺等叔胺; 通过于 10°C ~ 60°C 、优选地 20°C ~ 40°C 反应 0.1 小时 ~ 24 小时、优选地 1 小时 ~ 12 小时, 可获得化合物 c3。

[0350] 工序2

[0351] 在 DMF、DMA、NMP 等溶剂存在下, 向化合物 c3 加入市售或通过公知方法可制备的化合物 c4 和乙酸、对甲苯磺酸吡啶鎓、对甲苯磺酸、甲磺酸等酸, 通过于 20°C ~ 120°C 、优选地 60°C ~ 100°C 反应 0.1 小时 ~ 24 小时、优选地 1 小时 ~ 12 小时, 可获得化合物 c5。

[0352] 工序3

[0353] 对化合物 c5 通过进行氨基保护基的公知常规脱保护反应可获得化合物 c6。

[0354] 工序4

[0355] 在二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、甲醇、乙醇、甲苯、DMF、DMA、THF 等溶剂存在下, 向化合物 c6 加入市售或通过公知方法可制备的化合物 c7 和乙酸、对甲苯磺酸、甲磺酸等酸, 通过于 20°C ~ 130°C 、优选地 20°C ~ 100°C 反应 0.1 小时 ~ 24 小时、优选地 1 小时 ~ 12 小时, 可获得化合物 c8。

[0356] 工序5

[0357] 在 DMF、DMA、NMP、THF 等溶剂存在下, 向化合物 c8 加入碳酸铯或碳酸钾等碱和碘化钠或碘化钾等盐, 通过于 0°C ~ 60°C 、优选地 0°C ~ 40°C 反应 0.1 小时 ~ 24 小时、优选地 1 小时 ~ 12 小时, 可获得化合物 c9。

[0358] 工序6

[0359] 在二氯甲烷、二氯乙烷、乙腈、DMF 等溶剂中, 向化合物 c9 加入溴或 NBS、NCS、NIS 等卤素化试剂, 在 Hal 是溴的情形, 通过于 -30°C ~ 50°C 、优选地 -10°C ~ 20°C 反应 0.1 小时 ~ 10

小时、优选地0.5小时~2小时,可获得J。在Ha1是氯或碘的情形,通过于10°C~150°C、优选地60°C~120°C反应0.5小时~24小时、优选地1小时~6小时,可获得化合物c10。

[0360] 工序7

[0361] 在二噁烷、DMF、DME、THF、DMSO等溶剂或混合溶剂中,向化合物c10加入Pd(PPh₃)₄、Pd(OAc)₂、Pd(PPh₃)₂Cl₂、Pd(dppf)₂Cl₂或Pd(dtbbpf)等钯催化剂、乙酸钾、乙酸钠、碳酸钾或磷酸钾等碱、双(频哪醇合)二硼(bis(pinacolato)diboron),通过于氮环境下,0°C~150°C、优选地60°C~120°C反应0.5小时~24小时、优选地1小时~12小时,可获得化合物c11。

[0362] 工序8

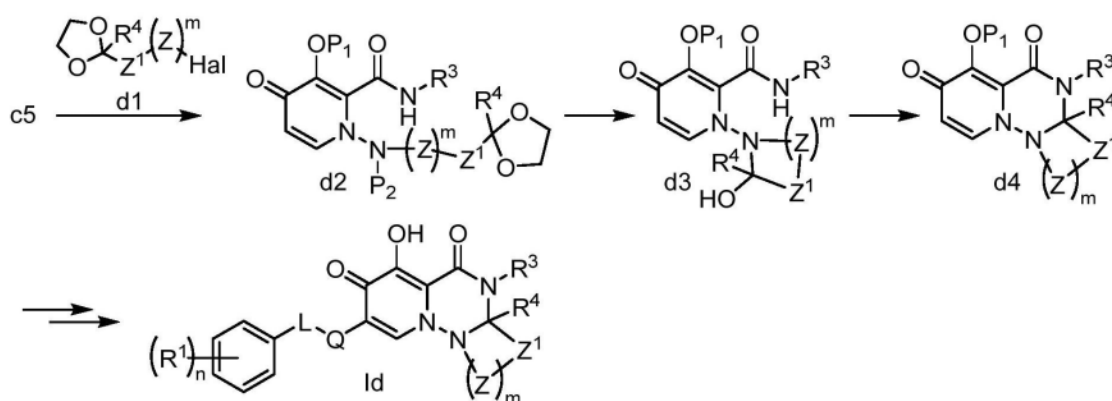
[0363] 在二噁烷、DMF、DME、THF、水等溶剂或混合溶剂中,向化合物c11加入Pd(PPh₃)₄、Pd(OAc)₂、Pd(PPh₃)₂Cl₂、Pd(dppf)₂Cl₂或Pd(dtbbpf)等钯催化、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯或磷酸钾等碱、和市售或通过公知方法可制备的化合物c12,通过于氮环境下,0°C~150°C、优选地60°C~120°C反应0.5小时~24小时、优选地1小时~12小时,可获得化合物c13。

[0364] 工序9

[0365] 对化合物c13通过进行羟基保护基的公知常规脱保护反应,可获得化合物Ic。

[0366] (制法2)

[0367] [化学式25]



[0369] (式中,各符号如上述所定义)

[0370] 工序1

[0371] 在DMF、DMA、NMP、THF等溶剂存在下,向化合物c5加入碳酸铯或碳酸钾、三乙胺等碱、市售或通过公知方法可制备的化合物d1,进一步地,在Ha1是氯时加入碘化钠或碘化钾等盐,通过于0°C~60°C、优选地20°C~40°C反应0.1小时~24小时、优选地1小时~12小时,可获得化合物d2。

[0372] 工序2

[0373] 对化合物d2通过进行缩醛的公知常规脱保护反应,可获得化合物d3。

[0374] 工序3

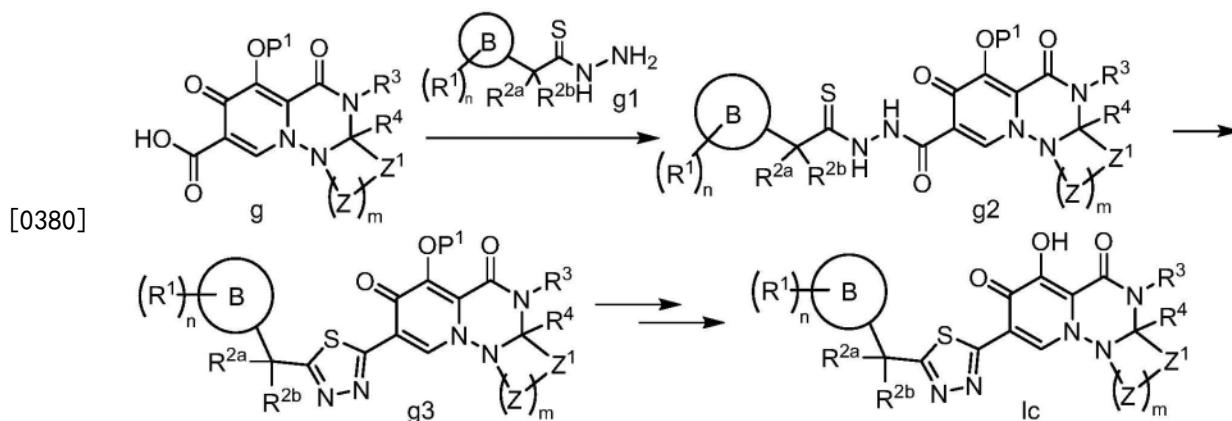
[0375] 在二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、甲醇、乙醇、甲苯、DMF、DMA、THF等溶剂存在下,向化合物d3加入乙酸、对甲苯磺酸、甲磺酸等酸,通过于20°C~130°C、优选地80°C~120°C反应0.1小时~24小时、优选地1小时~12小时,可获得化合物d4。

[0376] 工序4

[0377] 根据上述制法1的工序6~9可以合成化合物Id。

[0378] (制法3)

[0379] [化学式26]



[0381] (式中,其他符号如上述所定义。)

[0382] 工序1

[0383] 在二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、DMF、DMA、NMP、THF等溶剂存在下,向化合物g加入三乙胺或二异丙基乙胺等碱、氯甲酸乙酯等形成酰基氯后,加入市售或通过公知方法可制备的化合物g1,通过于0℃~60℃、优选地0℃~20℃反应0.1小时~24小时、优选地1小时~12小时,可获得化合物g2。

[0384] 工序2

[0385] 在乙酸乙酯,二氯甲烷,二氯乙烷,氯仿,二噁烷,DMF、DMA、THF等溶剂存在下,对化合物g2进行T3P,三氟乙酸、磷酸、盐酸、硫酸、臭化氢酸等酸作用,通过于20℃~130℃、优选地60℃~100℃反应0.1小时~24小时、优选地1小时~12小时,可获得化合物g3。

[0386] 工序3

[0387] 根据制法1的工序9可合成化合物Ic。

[0388] 也可以进一步化学修饰上述获得的本发明化合物,合成其他的化合物。另外,在上述反应中,当侧链部分等处存在反应性官能基(例如,OH、COOH、NH₂)的情形,根据需要,可以在反应前保护所述官能基、反应后脱保护。

[0389] 作为保护基(氨基保护基、羟基保护基等),可以例举Protective Groups in Organic Synthesis,T.W.Green著,John Wiley&Sons Inc.(1991年)等中所述的保护基,例如乙氧羰基、叔丁氧羰基、乙酰基、苄基等。保护基的引入和脱离方法是有机合成化学中常用的方法[例如,参见Protective Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene著,John Wiley&Sons Inc.(1991年)]等中所述的方法或者与它们等效的方法。另外,各取代基中包含的官能基的变换也可以通过上述制造法以外的公知方法[例如,Comprehensive Organic Transformations,R.C.Larock著(1989年)等]进行,本发明化合物中也有一些化合物能够作为合成中间体来进一步导致新的衍生物。可以对上述各制造法中的中间体和目的化合物使用有机合成化学中常用的纯化法,例如中和、过滤、提取、洗涤、干燥、浓缩、重结晶、各种色谱法等进行分离纯化。另外,对中间体不经特别地纯化而供下一步反应也是可能的。

[0390] 本发明的化合物作为例如抗病毒药等的药物是有用的。本发明的化合物对病毒的整合酶具有显著的抑制作用。因此,可以预期本发明的化合物对动物细胞内感染时产生至少整合酶而增殖的病毒引起的各种疾病具有预防或治疗效果,例如,对逆转录病毒(例如

HIV-1、HIV-2、HTLV-1、SIV、FIV等)作为整合酶抑制剂是有用的、作为抗HIV药等是有用的。更优选的化合物具有作为体内动力学的血中浓度高、效果的持续时间长、和/或组织移行性显著等特征。另外,优选的化合物是在副作用(例如,对CYP酶的抑制、致突变性、心电图QT间隔延长、心律不齐)方面安全。

[0391] 另外,本发明的化合物还可以与逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂和/或侵入阻止剂等具有不同作用机制的抗HIV药组合用于联合治疗。

[0392] 进一步地,作为上述用途,不仅包括作为抗HIV用合剂,还包括用作在鸡尾酒疗法等中提高其他抗HIV药的抗HIV活性的联用剂。

[0393] 另外,在基因治疗领域中使用基于HIV或MLV的逆转录病毒载体时,本发明的化合物可用于防止逆转录病毒载体的感染扩散到目的组织以外的组织。特别地,在试验管内用载体感染细胞等后再植回到体内的情形,预先施用本发明的化合物可以防止不必要的体内感染。

[0394] 本发明的药物组合物可通过口服、非口服的任意方法进行给药。作为非口服给药的方法,可以例举经皮、皮下、静脉内、动脉内、肌肉内、腹膜内、经黏膜、吸入、经鼻、滴眼、滴耳、阴道内给药等。

[0395] 口服给药的情况下,依据常规方法,制备成内用固体制剂(例如片剂、粉剂、颗粒剂、胶囊剂、丸剂、膜剂等)、内用液体制剂(例如悬浮剂、乳剂、酞剂、糖浆剂、柠檬水剂、酞剂、芳香水剂、萃取剂、煎剂、酞剂等)等通常所用的任意剂型进行给药即可。片剂可为糖衣片、膜衣片、肠溶性包衣片、缓释片、含片、舌下片、颊含片、咀嚼片或口腔内崩解片,粉剂及颗粒剂可为干糖浆,胶囊剂可为软胶囊剂、微胶囊剂或缓释性胶囊剂。

[0396] 非口服给药的情况下,可以注射剂、点滴剂、外用剂(例如滴眼剂、滴鼻剂、滴耳剂、喷雾剂、吸入剂、洗剂、注入剂、涂抹剂、含嗽剂、洗肠剂、软膏剂、硬膏剂、冻胶剂、霜剂、贴剂、糊剂、外用粉剂、栓剂等)等通常所用的任意剂型进行合适地给药。注射剂可为O/W、W/O、O/W/O、W/O/W型等乳化液。

[0397] 根据需要,对有效量的本发明化合物混合适于其剂型的赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等各种药物用添加剂而可制成药物组合物。进一步地,该药物组合物也可通过适当变更本发明化合物的有效量、剂型和/或各种药物用添加剂而制成儿童用、老年人用、重症患者用或手术用药物组合物。例如,儿童用药物组合物能够对新生儿(出生后未满4周)、乳儿(出生后4周~未满1岁)、幼儿(1岁以上7岁未满)、小儿(7岁以上15岁未满)或15岁~18岁的患者进行给药。例如,老年人用药物组合物可以对65岁以上的患者进行给药。

[0398] 本发明的药物组合物的给药量较理想为考虑了患者的年龄、体重、疾病之种类或程度、给药途径等而进行设定,在口服给药的情况下,通常为0.05~100mg/kg/天,优选地为0.1~10mg/kg/天的范围内。在非口服给药的情况下,根据给药途径而大不相同,通常为0.005~10mg/kg/天,优选地为0.01~1mg/kg/天的范围内。可以将它们1天1次~1个月1次或3个月1次给药。

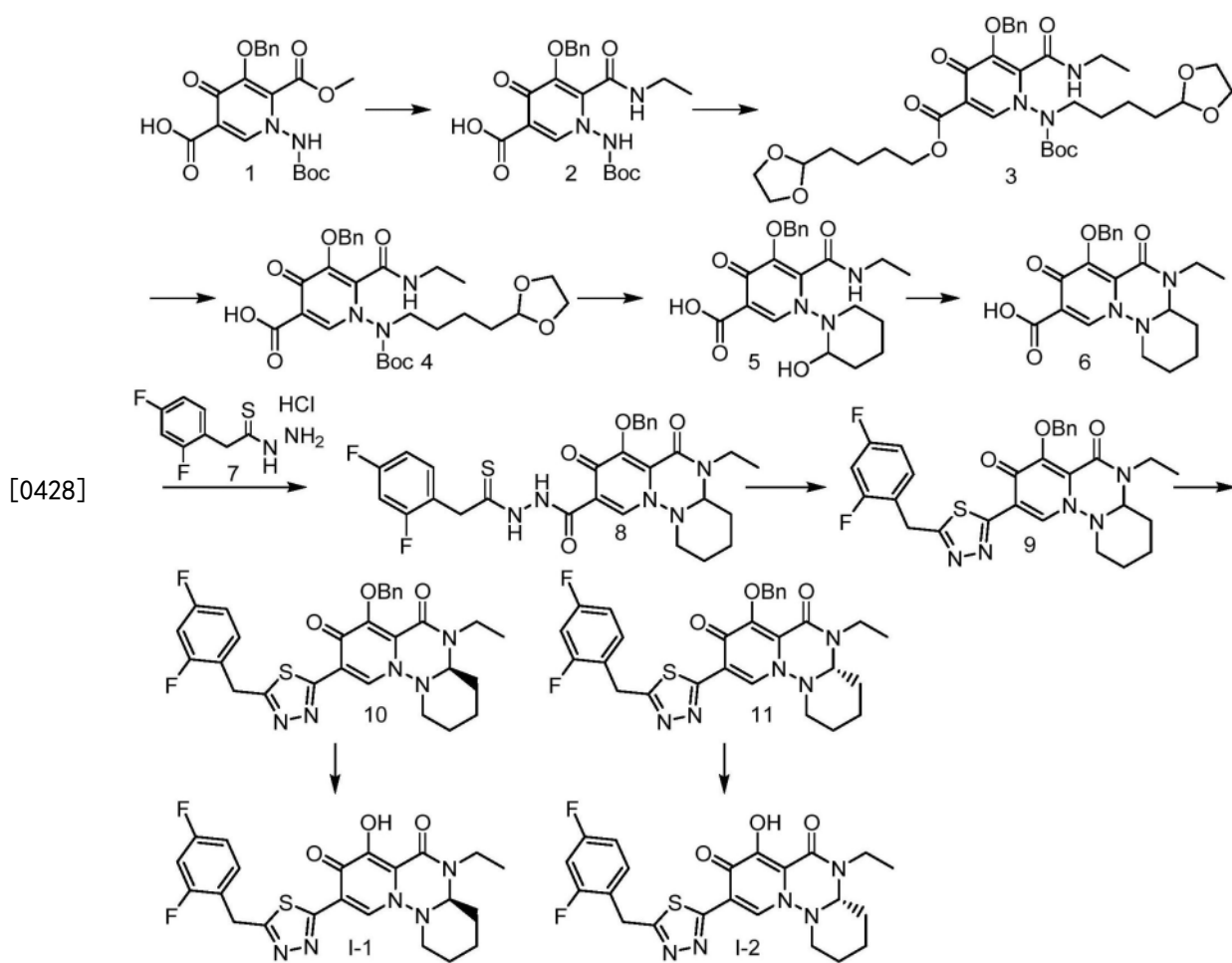
[0399] 实施例

[0400] 以下示出实施例。

[0401] 〈缩略语〉

[0402] Bn: 苄基

- [0403] DMA: 二甲基乙酰胺
- [0404] DME: 二甲氧基乙烷
- [0405] DMF: 二甲基甲酰胺
- [0406] DMSO: 二甲基亚砜
- [0407] HATU: 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基铷六氟磷酸盐
- [0408] NBS: N-溴琥珀酰亚胺
- [0409] NCS: N-氯琥珀酰亚胺
- [0410] NIS: N-碘琥珀酰亚胺
- [0411] NMP: N-甲基吡咯烷酮
- [0412] PyBOP: 六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷磷
- [0413] THF: 四氢呋喃
- [0414] WSC·HCl: 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐
- [0415] 各实施例得到的NMR分析是在300MHz或400MHz进行的,使用DMSO-d₆、CDCl₃测定。另外,在显示NMR数据时,存在没有记载测定的全部峰的情形。
- [0416] 在实施例中,“No.”是化合物编号、“结构(Structure)”是化学结构、“MS”表示用LC/MS(液相色谱/质量分析)的分子量。
- [0417] (测定条件)
- [0418] (A)柱: ACQUITY UPLC(注册商标)BEH C18(1.7μm i.d.2.1x50mm)(Waters)
- [0419] 流速: 0.8mL/分钟; UV检测波长: 254nm;
- [0420] 流动相: [A]是含有0.1%甲酸的水溶液, [B]是含有0.1%甲酸的乙腈溶液
- [0421] 运行5%-100%溶剂[B]的线性梯度3.5分钟后,维持100%溶剂[B]0.5分钟。
- [0422] (B)柱: Shim-pack XR-ODS(2.2μm, i.d.50x3.0mm)(Shimadzu)
- [0423] 流速: 1.6mL/分钟; UV检测波长: 254nm;
- [0424] 流动相: [A]是含有0.1%甲酸的水溶液、[B]是含有0.1%甲酸的乙腈溶液
- [0425] 梯度: 运行10%-100%溶剂[B]的线性梯度3分钟,维持100%溶剂[B]0.5分钟。
- [0426] 实施例1
- [0427] [化学式27]



[0429] 工序1

[0430] 向化合物1 (1.50g, 3.59mmol) 添加2mol/L乙胺的甲醇溶液 (17.9ml, 35.9mmol), 微波照射下100℃搅拌1小时。减压蒸馏出反应液的溶剂后, 加入稀盐酸使呈酸性, 用乙酸乙酯提取。有机层用硫酸钠干燥后, 蒸馏出溶剂。通过硅胶柱色谱法 (氯仿-甲醇) 纯化获得的残渣, 得到化合物2 (1.15g, 收率74%)。

[0431] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 14.53 (s, 1H), 8.64 (brs, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.37 (m, 5H), 6.57 (brs, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.24 (dt, $J=14.0, 6.6\text{Hz}$, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.02 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 4H)。

[0432] 工序2

[0433] 向化合物2 (3g, 6.95mmol) 的DMF (60ml) 溶液中加入碳酸钾 (2.02g, 14.6mmol) 和2-(4-溴丁基)-1,3-二氧戊环 (2.53ml, 16.7mmol), 室温反应一晚。用1mol/L盐酸中和反应液, 用乙酸乙酯提取。用水、饱和食盐水洗涤有机层, 用硫酸钠干燥后, 蒸馏出溶剂, 获得化合物3。

[0434] MS: $m/z=688$ [M+H]⁺

[0435] 工序3

[0436] 向化合物3的THF (47.8mL) 溶液中加入2mol/L氢氧化钠水溶液 (17.38ml, 139mmol), 室温搅拌2小时。向反应液中小量加入2mol/L盐酸中和, 用乙酸乙酯提取。用饱和食盐水洗涤有机层, 用硫酸钠干燥后, 减压蒸馏出溶剂, 获得化合物4。

[0437] MS: $m/z=560$ [M+H]⁺

[0438] 工序4

[0439] 向化合物4的1,4-二噁烷(5mL)溶液中加入4mol/L氯化氢(1,4-二噁烷溶液, 34.8ml, 139mmol), 室温搅拌1小时。蒸馏出反应液的溶剂, 加入甲苯再度蒸馏出溶剂, 获得化合物5。

[0440] MS:m/z=416[M+H]⁺

[0441] 工序5

[0442] 向化合物5的甲苯(50mL)溶液中, 加入数滴乙酸, 110℃搅拌30分钟。蒸馏出反应液的溶剂, 将获得的残渣用乙醇/异丙基醚固体化, 获得化合物6(2.44g, 4工序收率88%)。

[0443] ¹H-NMR(CDC1₃) δ: 15.1(s, 1H), 8.48(s, 1H), 7.57-7.55(m, 2H), 7.36-7.29(m, 3H), 5.53(d, J=10.4Hz, 1H), 5.36(d, J=10.4Hz, 1H), 4.93-4.91(m, 1H), 4.20(td, J=21.6, 7.2Hz, 1H), 3.24-3.02(m, 3H), 2.28-1.73(m, 5H), 1.41-1.31(m, 1H), 1.18(t, J=7.2Hz, 3H)。

[0444] 工序6

[0445] 向化合物6(300mg, 0.755mmol)的二氯甲烷(3ml)溶液中0℃加入三乙胺(0.419ml, 3.02mmol)和氯甲酸乙酯(90.0mg, 0.830mmol), 室温搅拌30分钟。向反应液加入化合物7(216mg, 0.906mmol), 室温搅拌1小时。浓缩反应液, 通过硅胶柱色谱法(氯仿-甲醇)纯化获得的残渣, 得到化合物8(466mg, 收率100%)。

[0446] MS:m/z=582[M+H]⁺

[0447] 工序7

[0448] 向化合物8(439mg, 0.755mmol)的乙酸乙酯(6ml)溶液中加入50%T3P/乙酸乙酯溶液(2.25ml, 7.55mmol), 100℃搅拌1小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯提取。用水洗涤有机层, 用硫酸钠干燥后, 蒸馏出溶剂。将获得的残渣通过硅胶柱色谱法(氯仿-甲醇)纯化, 获得化合物9(300mg, 收率71%), 为外消旋混合物。

[0449] ¹H-NMR(CDC1₃) δ: 8.80(s, 1H), 7.60(m, 2H), 7.34-7.27(m, 4H), 6.85(t, J=8.9Hz, 2H), 5.55(d, J=10.3Hz, 1H), 5.33(d, J=10.4Hz, 1H), 4.97(m, 1H), 4.46(s, 2H), 4.40(m, 1H), 3.23(m, 1H), 3.10-3.03(m, 2H), 2.24(m, 1H), 2.02(m, 1H), 1.89(m, 2H), 1.72(m, 1H), 1.42(m, 1H), 1.17(t, J=7.2Hz, 3H)。

[0450] 工序8

[0451] 通过SFC光学拆分化合物9, 获得化合物10和11。

[0452] 柱: CHIRALPAK IA/SFC(5μm, i.d.250x20mm)

[0453] 流速: 20mL/分钟

[0454] UV检测波长: 220nm

[0455] 分级条件: 维持MeOH/CO₂=65/35的组成比, 送液25分钟。

[0456] 工序9

[0457] 将化合物11(110mg, 0.195mmol)溶解在DMF(1.1ml)中, 加入氯化锂(83.0mg, 1.95mmol), 90℃搅拌2小时。向反应液中加入水, 用10%柠檬酸水溶液使呈酸性, 用乙酸乙酯提取。用水洗涤有机层, 用硫酸钠干燥后, 蒸馏出溶剂。使获得的粗产物从二乙基醚中固体化, 获得化合物I-2(63mg, 收率68%)。

[0458] MS:m/z=474[M+H]⁺

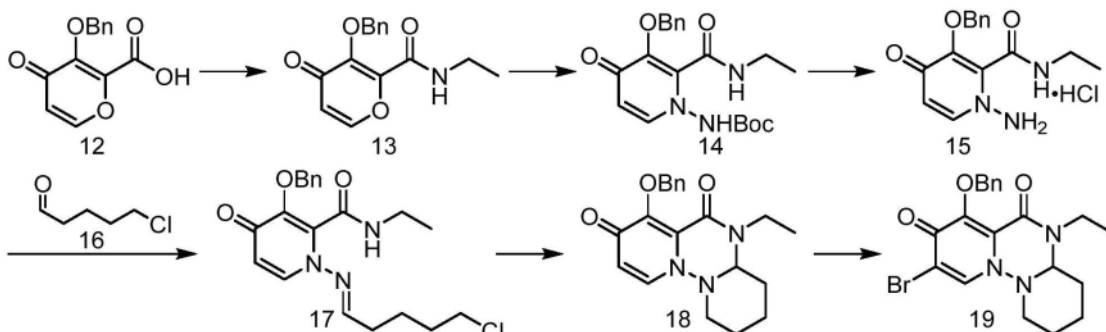
[0459] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 12.04 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.84 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.26-3.04 (m, 3H), 2.33 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 2.08 (t, $J=14.7\text{Hz}$, 1H), 1.91 (m, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.24 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

[0460] 另外, 通过将化合物10也进行同样的反应条件, 获得化合物I-1。

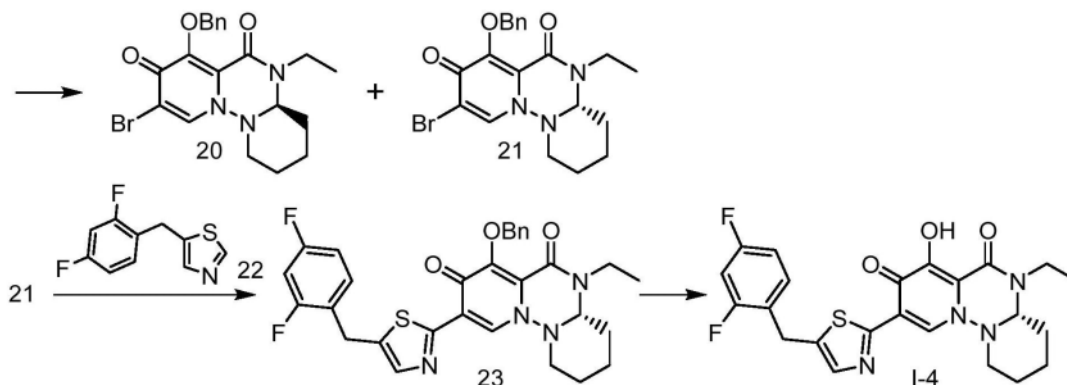
[0461] MS: $m/z=474$ [M+H]⁺

[0462] 实施例2

[0463] [化学式28]



[0464]



[0465] 工序1

[0466] 将化合物12 (12g, 48.7mmol) 的DMF (60mL) 溶液冷却至0℃, 加入HOBt (7.9g, 58.5mmol)、EDC (11.2g, 58.5mmol)、三乙胺 (8.1mL, 58.5mmol) 和乙胺盐酸盐 (4.8g, 58.5mmol), 室温搅拌1小时。向反应液中加入水, 用乙酸乙酯提取。用饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏出溶剂。将获得的固体悬于异丙基醚中, 通过滤取获得化合物13 (10.7g, 收率80%)。

[0467] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.84 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.41-7.39 (m, 5H), 6.49 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.29-3.26 (m, 2H), 0.97 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。

[0468] 工序2

[0469] 将化合物13 (10g, 36.6mmol) 溶解在DMA (100mL) 中, 加入对甲苯磺酸吡啶鎓 (27.6g, 109.8mmol) 后加热至60℃。向反应液中将胍基甲酸叔丁酯 (8.7g, 65.9mmol) 以1小时的间隔分6次加入。反应液放冷至室温后, 加入1mol/L氢氧化钠水溶液使为碱性, 用二乙基醚洗涤。向水层加入2mol/L盐酸使为酸性后, 用乙酸乙酯提取。用饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏出溶剂。将获得的固体用乙酸乙酯/二异丙醚洗涤, 获得化合物14 (6.3g, 收率44%)。

[0470] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.31 (br s, 1H), 7.36-7.34 (m, 6H), 6.59 (s, 1H), 6.40 (d, $J=$

8.0Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.99 (t, J=7.3Hz, 3H) .

[0471] 工序3

[0472] 将化合物14(0.5g, 1.3mmol)溶解在4mol/L氯化氢-乙酸乙酯溶液(5mL)中,室温搅拌30分钟。减压蒸馏出溶剂,获得化合物15的粗生成物。

[0473] MS:m/z=288 [M+H]⁺

[0474] 工序4

[0475] 将化合物15的粗生成物(0.13g)溶解在二氯甲烷(1mL)中,加入化合物16(46.2mg, 0.38mmol),室温搅拌1小时。减压蒸馏出反应液的溶剂,通过硅胶柱色谱法(氯仿-甲醇)纯化获得的残渣,得到化合物17(0.13g, 收率96%)。

[0476] MS:m/z=390 [M+H]⁺

[0477] 工序5

[0478] 将化合物17(0.13g, 33.3mmol)溶解在DMF(1.0mL)中,加入碳酸铯(0.34g, 1.0mmol)和碘化钠(0.16g, 1.0mmol), 50℃过夜搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯,滤去产生的固体后,减压蒸馏出溶剂。将获得的粗纯化物通过硅胶柱色谱法(氯仿-甲醇)纯化,获得化合物18(52mg, 收率44%)。

[0479] ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.60 (d, J=7.0Hz, 2H), 7.32-7.28 (m, 4H), 6.40 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.48 (d, J=10.5Hz, 1H), 5.27 (d, J=10.5Hz, 1H), 4.88-4.90 (m, 1H), 4.43-4.39 (m, 1H), 3.12-2.97 (m, 3H), 2.24-2.20 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 1H), 1.40-1.38 (m, 1H), 1.14 (t, J=7.0Hz, 3H) .

[0480] 工序6

[0481] 将化合物18(1.0g, 2.8mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液冷却至0℃,加入NBS(0.56g, 3.1mmol),室温过夜搅拌。减压蒸馏出反应液的溶剂,通过硅胶柱色谱法(氯仿-甲醇)纯化获得的残渣,得到化合物19(1.4g, 收率93%)。

[0482] ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.83 (s, 1H), 7.64 (d, J=7.0Hz, 2H), 7.34-7.27 (m, 3H), 5.48 (d, J=10.3Hz, 1H), 5.26 (d, J=10.3Hz, 1H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.43-4.39 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.26-2.22 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.84-1.82 (m, 2H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.41-1.39 (m, 1H), 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H) .

[0483] 工序7

[0484] 通过SFC光学拆分化合物19,得到化合物20和21。

[0485] 柱: CHIRALPAK IB/SFC (5μm, i.d. 250x20mm)

[0486] 流速: 30mL/分钟

[0487] UV检测波长: 220nm

[0488] 分级条件: 维持MeOH/CO₂=35/65的组成比,送液21分钟。

[0489] 工序8

[0490] 将化合物21(250mg, 0.58mmol)溶解在甲苯中,加入化合物22(183mg, 0.87mmol)、Pd(OAc)₂(13.0mg, 0.06mmol)、2-二环己基膦基-2'- (N,N-二氨基)联苯(46mg, 0.12mmol)和碳酸铯(565mg, 1.7mmol),密封,140℃搅拌2小时。放冷至室温,用Celite过滤除去不溶物,减压蒸馏出溶剂。将获得的残渣通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯)粗纯化,通过逆相纯化获得化合物23(40mg, 收率12%)。

[0491] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.63 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 3H), 7.34-7.19 (m, 4H), 6.83-6.79 (m, 2H), 5.58 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 5.33 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.22-3.18 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.01-1.97 (m, 1H), 1.86-1.84 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.43-1.40 (m, 1H), 1.17 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H).

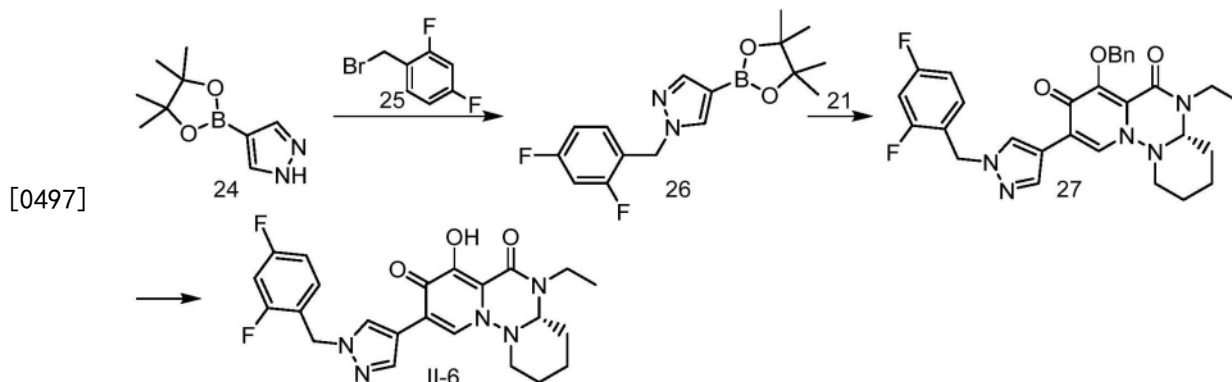
[0492] 工序9

[0493] 通过对化合物23 (40mg, 0.071mmol) 进行与实施例1的工序9同样的反应条件, 获得化合物I-4 (22mg, 收率67%)。

[0494] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.81 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.83-6.78 (m, 2H), 5.11-5.09 (m, 1H), 4.40-4.31 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.24-3.02 (m, 3H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.46-1.36 (m, 1H), 1.23 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H).

[0495] 实施例3

[0496] [化学式29]



[0498] 工序1

[0499] 向化合物24 (528mg, 2.10mmol) 的THF (5.0mL) 溶液中 0°C 加入氢化钠 (60wt%, 135mg, 3.38mmol), 0°C 搅拌10分钟。向反应液中加入化合物25 (500mg, 2.415mmol), 升温至室温, 并反应一晚。向反应液中加入水, 用乙酸乙酯提取。用饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥后蒸馏出溶剂。将获得的残渣通过硅胶柱色谱法 (己烷-乙酸乙酯) 纯化, 获得化合物26 (517mg, 收率67%)。

[0500] MS: $m/z = 321$ [M+H] $^+$

[0501] 工序2

[0502] 将化合物26 (89mg, 0.278mmol)、化合物21 (60mg, 0.139mmol)、碳酸铯 (68mg, 0.208mmol)、四-三苯磷钨 (16mg, 0.014mmol) 溶解在二噁烷 (1.8mL) 中, 90°C 反应7小时。向反应液中加入水, 用乙酸乙酯提取。用饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥后蒸馏出溶剂。将获得的残渣通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯-甲醇) 进行粗纯化。

[0503] MS: $m/z = 546$ [M+H] $^+$

[0504] 工序3

[0505] 通过与实施例1的工序9同样的方法, 获得化合物II-6。

[0506] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.66 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.86-6.80 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.20-2.95 (m, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.01-1.40 (m, 6H), 1.22 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

[0507] 也同样地合成以下所示的化合物。

[0508] [表1]

No.	结构	No.	结构
I-003		I-013	
I-005		I-014	
I-006		II-001	
I-007		II-002	
I-008		II-003	
I-009		II-004	
I-010		II-005	
I-011		II-007	
I-012		II-008	

[0509]

[0510] [表2]

No.	结构	No.	结构
II-009		II-017	
II-010		II-018	
II-011		II-019	
II-012		II-020	
II-013		II-021	
II-014		II-022	
II-015		II-023	
II-016		II-024	

[0511] [表3]

No.	结构	No.	结构
II-025		II-033	
II-026		II-034	
II-027		II-035	
II-028		II-036	
II-029		II-037	
II-030		II-038	
II-031		II-039	
II-032		II-040	

[0512]

[0513] [表4]

No.	结构	No.	结构
II-041		II-049	
II-042		II-050	
II-043		II-051	
II-044		II-052	
II-045		II-053	
II-046		II-054	
II-047		II-055	
II-048		II-056	

[0514] [表5]

No.	结构	No.	结构
II-057		II-064	
II-058		II-065	
II-059		II-066	
II-060		II-067	
II-061		II-068	
II-062		II-069	
II-063			

[0515]

[0516] 以下显示了各化合物的物理数据。

[0517] [表6]

[0518]

No.	MS	电荷	No.	MS	电荷	No.	MS	电荷	No.	MS	电荷	No.	MS	电荷
I-001	474	M+H	II-004	478	M+H	II-021	474	M+H	II-038	486	M+H	II-055	486	M+H
I-002	474	M+H	II-005	456	M+H	II-022	474	M+H	II-039	494	M+H	II-056	489	M+H
I-003	473	M+H	II-006	456	M+H	II-023	474	M+H	II-040	494	M+H	II-057	506	M+H
I-004	473	M+H	II-007	472	M+H	II-024	504	M+H	II-041	474	M+H	II-058	492	M+H
I-005	490	M+H	II-008	472	M+H	II-025	492	M+H	II-042	492	M+H	II-059	502	M+H
I-006	490	M+H	II-009	462	M+H	II-026	492	M+H	II-043	474	M+H	II-060	520	M+H
I-007	492	M+H	II-010	462	M+H	II-027	492	M+H	II-044	506	M+H	II-061	506	M+H
I-008	492	M+H	II-011	480	M+H	II-028	460	M+H	II-045	520	M+H	II-062	518	M+H
I-009	490	M+H	II-012	480	M+H	II-029	460	M+H	II-046	520	M+H	II-063	504	M+H
I-010	490	M+H	II-013	473	M+H	II-030	478	M+H	II-047	502	M+H	II-064	508	M+H
I-011	492	M+H	II-014	473	M+H	II-031	478	M+H	II-048	502	M+H	II-065	508	M+H
I-012	492	M+H	II-015	476	M+H	II-032	474	M+H	II-049	484	M+H	II-066	488	M+H
I-013	492	M+H	II-016	476	M+H	II-033	531	M+H	II-050	484	M+H	II-067	488	M+H
I-014	492	M+H	II-017	494	M+H	II-034	474	M+H	II-051	500	M+H	II-068	506	M+H
II-001	476	M+H	II-018	494	M+H	II-035	506	M+H	II-052	518	M+H	II-069	478	M+H
II-002	476	M+H	II-019	458	M+H	II-036	506	M+H	II-053	534	M+H			
II-003	460	M+H	II-020	458	M+H	II-037	522	M+H	II-054	534	M+H			

[0519] 以下描述了本发明化合物的生物试验例。

[0520] 本发明化合物是显著地抑制病毒的整合酶的化合物即可。

[0521] 具体而言,在以下所述的评价方法中,EC₅₀ 100nM以下是优选的,更优选10nM以下,进一步优选地是5nM。

[0522] 试验例1(抗HIV活性)

[0523] 在96孔微量培养板中制备了受试样品的阶段稀释系列(50μL/孔)。将2.5 × 10⁵个/mL MT-4细胞悬液以100μL/孔分配到加入了受试样品的板后,以50μL/孔分配HIV病毒液。用板混合器混和,用CO₂培养箱培养4天。以各孔30μL分配MTT(3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基溴化四唑)液。在CO₂培养箱中反应1小时。自各孔不吸上细胞那样地除去150μL上清。加入150μL细胞裂解液,用板混合器充分混合直至细胞完全裂解。将混和的板用微量培养板读数仪在560nm/690nm这两个波长处测定吸光度。以下示出了使用4参数Logistic曲线拟合模型从浓度依赖性曲线确定的50%HIV抑制浓度(EC₅₀)。

[0524] $y = A + ((B - A) / (1 + (C/x)^D))$

[0525] A=抑制率的最小值(阴性对照,0%)

[0526] B=抑制率的最大值(阳性对照,100%)

[0527] C=拐点处的化合物浓度

[0528] D=斜率系数

[0529] x=化合物浓度

[0530] y=抑制率(%)

[0531] (结果)

[0532] [表7]

No.	EC50_nM	No.	EC50_nM	No.	EC50_nM	No.	EC50_nM	No.	EC50_nM	No.	EC50_nM
I-001	3.40	II-001	4.30	II-015	1.60	II-029	0.66	II-043	3.50	II-057	1.70
I-002	3.20	II-002	1.60	II-016	0.19	II-030	1.40	II-044	1.40	II-058	0.69
I-003	7.10	II-003	0.62	II-017	1.10	II-031	0.13	II-045	2.00	II-059	1.00
I-004	3.20	II-004	0.70	II-018	0.52	II-032	0.13	II-046	0.60	II-060	2.70
I-005	3.20	II-005	9.70	II-019	2.10	II-033	1.70	II-047	1.40	II-061	1.80
I-006	2.70	II-006	3.70	II-020	0.70	II-034	0.13	II-048	0.74	II-062	5.20
[0533] I-007	2.20	II-007	14.00	II-021	2.60	II-035	0.28	II-049	1.60	II-063	0.60
I-008	1.60	II-008	4.50	II-022	0.67	II-036	2.00	II-050	0.66	II-064	0.73
I-009	7.20	II-009	1.30	II-023	1.20	II-037	0.62	II-051	0.66	II-065	0.37
I-010	3.80	II-010	1.30	II-024	0.13	II-038	0.13	II-052	0.66	II-066	1.10
I-011	5.00	II-011	0.50	II-025	0.90	II-039	3.80	II-053	1.30	II-067	0.30
I-012	4.80	II-012	0.25	II-026	0.39	II-040	1.30	II-054	1.00	II-068	1.20
I-013	3.00	II-013	32.00	II-027	1.90	II-041	0.25	II-055	0.14	II-069	0.24
I-014	1.30	II-014	61.00	II-028	0.13	II-042	0.20	II-056	0.76		

[0534] 以上的试验结果表明,本发明的化合物显示了高的抗HIV活性,因此具有作为HIV药的有用性。

[0535] 试验例2:耐药性评价试验

[0536] 在96孔微量培养板中制备了受试样品的阶段稀释系列(50 μ L/孔)。将 2.5×10^5 个/mL HeLa-CD4细胞悬液以100 μ L/孔分配到加入了受试样品的板后,以50 μ L/孔分配HIV病毒液(野生株及突变株)。用板混合器混和,用CO₂培养箱培养3天。吸引除去各孔的培养上清,将报告分子测定试剂盒中的细胞裂解缓冲液分注100 μ L,用冷冻库(-80 $^{\circ}$ C)冷冻。室温解冻冷冻库冷冻的板之后,用板混合器混和,1200rpm离心5分钟。分取各孔的上清各20 μ L至96孔微量培养板(BLACK)。分配100 μ L报告分子测定试剂盒中的化学发光试剂,室温约1小时反应后,用MicroBeta TRILUX测定发光量。以下示出了使用4参数Logistic曲线拟合模型从浓度依赖性曲线确定的50% HIV抑制浓度(EC50)。

[0537] $y = A + ((B - A) / (1 + (C/x)^D))$

[0538] A=抑制率的最小值(阴性对照,0%)

[0539] B=抑制率的最大值(阳性对照,100%)

[0540] C=拐点处的化合物浓度

[0541] D=斜率系数

[0542] x=化合物浓度

[0543] y=抑制率(%)

[0544] 另外,根据以下计算式算出各突变株的耐药度(倍数变化(Fold change(FC)))。

[0545] $FC = \text{突变株的EC50} / \text{野生株的EC50}$

[0546] (结果)

[0547] 表中显示了对突变株1(E138K/G140S/Q148H/N155H)的FC和对突变株2(E92Q/E138T/G140S/Q148H)的FC。

[0548] [表8]

NO.	突变株1	突变株2	NO.	突变株1	突变株2	NO.	突变株1	突变株2
I-002	5.6	7.5	II-037	10	11	II-055	15	11
I-008	3.8	6.9	II-038	20	31	III-056	5.9	8.8
I-012	23	46	II-041	5.8	8	II-057	3	3.6
II-003	8.8	12	II-043	6.8	11	II-058	6.1	6.1
II-010	25	22	II-044	11	26	II-061	5.1	7.3

II-018	15	20	II-046	17	20	II-062	8.3	6.6
II-023	4.1	2.5	II-048	7.9	19	II-063	14	12
II-024	8.2	11	II-050	20	29	II-065	27	17
II-027	4.7	7	II-051	2.5	3.9	II-067	5.2	5.1
II-029	7.2	6.5	II-052	2.3	3.5	II-068	3.5	4.6
II-033	2	4.8	II-054	3.5	8.2	II-069	30	25

[0550] 对突变株3 (E92Q/E138K/G140S/Q148H) 的FC

[0551] 化合物I-2:7.7

[0552] 对突变株 (T97A/E138T/G140S/Q148H) 的FC

[0553] 化合物I-2:3.2

[0554] 由以上试验结果可见,本发明的化合物耐药性屏障高,难以发生HIV耐药性病毒。

[0555] 试验例3:CYP抑制试验

[0556] 使用市售的合并的人肝微粒体,将作为主要的5种人类CYP分子 (CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4) 的典型的底物代谢反应的7-乙氧基吩噻嗪酮的O-脱乙基化 (CYP1A2)、甲苯磺丁脲的甲基-羟化 (CYP2C9)、美芬妥英的4'-羟化 (CYP2C19)、右美沙芬的O-脱甲基化 (CYP2D6)、特芬那定的羟化 (CYP3A4) 设为指标,评价本发明化合物对各代谢物生成量的抑制程度。

[0557] 反应条件如下所述:底物:0.5 μ mol/L乙氧基吩噻嗪酮 (CYP1A2)、100 μ mol/L甲苯磺丁脲 (CYP2C9)、50 μ mol/L S-美芬妥英 (CYP2C19)、5 μ mol/L右美沙芬 (CYP2D6)、1 μ mol/L特芬那定 (CYP3A4);反应时间:15分钟;反应温度:37 $^{\circ}$ C;酶:合并的人肝微粒体,0.2mg蛋白质/mL;本发明化合物浓度:1、5、10、20 μ mol/L (4种)。

[0558] 向96孔板内在50mmol/L HEPES缓冲液中以上述组成添加各5种底物、人肝微粒体、本发明化合物,添加作为辅酶的NADPH,开始设为指标的代谢反应。在37 $^{\circ}$ C反应15分钟后,通过添加甲醇/乙腈=1/1 (V/V) 溶液而使反应停止。以3000rpm进行15分钟的离心后,通过荧光多标记计数仪或LC/MS/MS定量离心上清液中的吩噻嗪酮 (CYP1A2代谢物),通过LC/MS/MS定量甲苯磺丁脲氢氧化物 (CYP2C9代谢物)、美芬妥英4' 氢氧化物 (CYP2C19代谢物)、右啡烷 (CYP2D6代谢物)、特芬那定醇体 (CYP3A4代谢物)。

[0559] 取代本发明的化合物,仅将作为溶解化合物的溶剂的DMSO添加至反应溶液的作为对照 (100%),算出残余活性 (%);使用浓度和抑制率,通过基于Logistic模型的逆推法算出IC₅₀。

[0560] 试验例4:CYP3A4 (MDZ) MBI试验

[0561] 关于本发明化合物的CYP3A4抑制,是从本发明的化合物因为代谢反应引起的抑制作用增强来评价基于机理的抑制 (Mechanism based inhibition (MBI)) 能力的试验。使用合并的人肝微粒体,以咪达唑仑 (MDZ) 1-羟化反应作为指标评价CYP3A4抑制。

[0562] 反应条件如下所述:底物:10 μ mol/L MDZ;预反应时间:0或30分钟;底物代谢反应时间:2分钟;反应温度:37 $^{\circ}$ C;合并的人肝微粒体:预反应时0.5mg/mL、反应时0.05mg/mL (10倍稀释时);本发明化合物预反应时的浓度:1、5、10、20 μ mol/L (4种) 或0.83、5、10、20 μ mol/L (4种)。

[0563] 向96孔板内作为预反应液的K-Pi缓冲液 (pH值7.4) 中以上述预反应的组成添加合

并的人肝微粒体、本发明的化合物溶液,将其一部分移至另一96孔板,使得用包含底物的K-Pi缓冲液稀释1/10,添加作为辅酶的NADPH,设为指标开始反应(无预反应:预孵育0分钟),经过特定时间的反应后,通过添加甲醇/乙腈=1/1(V/V)溶液使反应停止。另外,也在残留的预反应液中添加NADPH而开始预反应(有预反应:预孵育30分钟),经过特定时间的预反应后,将一部分移至另一板中,使得用包含底物的K-Pi缓冲液稀释1/10,开始设为指标的反应。经过特定时间的反应后,通过添加甲醇/乙腈=1/1(V/V)溶液使反应停止。将进行了各指标反应的板3000rpm离心15分钟后,用LC/MS/MS定量离心上清中的1-羟基咪达唑仑。

[0564] 取代本发明的化合物,仅将作为溶解化合物的溶剂的DMSO添加至反应液的作为对照(100%),算出本发明的化合物以各浓度添加时的残余活性(%);使用浓度和抑制率,通过基于Logistic模型的逆推法算出IC。以预孵育0分钟的IC/预孵育30分钟的IC作为变化的IC(Shifted IC)值,变化的IC为1.5以上的话,作为阳性(+),变化的IC为1.0以下的话,作为阴性(-)。

[0565] (结果)

[0566] 化合物II-37: (-)

[0567] 化合物II-51: (-)

[0568] 试验例5:BA试验

[0569] 口服吸收性的研究实验材料与方法

[0570] (1) 使用动物:使用大鼠。

[0571] (2) 饲养条件:使大鼠自由摄取固体饲料及灭菌自来水。

[0572] (3) 施与量、分组的设定:以特定施与量进行经口施与和静脉内施与。如下所述设定组。(施与量根据各化合物而有所变更)

[0573] 经口施与2~60 μ mol/kg或1~30mg/kg(n=2~3)

[0574] 静脉内施与1~30 μ mol/kg或0.5~10mg/kg(n=2~3)

[0575] (4) 施与液的制备:经口施与是作为溶液或悬液施与。静脉内施与是使之可溶化并施与。

[0576] (5) 施与方法:经口施与是通过口喂管向胃内强制施与。静脉内施与是通过装有注射针的注射器自尾静脉施与。

[0577] (6) 评价项目:经时采血,使用LC/MS/MS测定血浆中本发明化合物的浓度。

[0578] (7) 统计分析:根据血浆中本发明化合物的浓度变化,使用Moment分析法算出血浆中浓度-时间曲线下面积(AUC),由经口施与组与静脉内施与组的施与量比和AUC比算出本发明化合物的生物利用度(BA)。

[0579] 试验例6:清除率评价试验

[0580] 实验材料和方法

[0581] (1) 使用动物:使用大鼠。

[0582] (2) 饲养条件:使大鼠自由摄取固体饲料及灭菌自来水。

[0583] (3) 施与量、分组的设定:以特定施与量静脉内施与。如下所述设定组。

[0584] 静脉内施与1 μ mol/kg(n=2)

[0585] (4) 施与液的制备:使用二甲基亚砜/丙二醇=1/1溶剂使可溶化并施与。

[0586] (5) 施与方法:通过装有注射针的注射器自尾静脉施与。

[0587] (6) 评价项目:经时采血,使用LC/MS/MS测定血浆中本发明化合物的浓度。

[0588] (7) 统计分析:根据血浆中本发明化合物的浓度变化,使用Moment分析法算出全身清除率(Cltot)和消失半寿期(t1/2)。

[0589] (结果)

[0590] 化合物II-13:0.0226mL/min/kg,35.4hr

[0591] 化合物II-24:0.0364mL/min/kg,23.6hr

[0592] 由以上结果判明了本发明化合物的清除率小,消失半寿期长,因此作为长效整合酶抑制剂是有用的。

[0593] 试验例7(代谢稳定性试验)

[0594] 使市售的混合人肝微粒体与本发明化合物进行一定时间的反应,通过比较反应样品与未反应样品而算出残余率,评价本发明化合物在肝脏中的代谢程度。

[0595] 在包含人肝微粒体0.5mg蛋白质/mL的0.2mL缓冲液(50mmol/L Tris-HCl pH7.4、150mmol/L氯化钾、10mmol/L氯化镁)中,在存在1mmol/L NADPH下,于37°C反应0分钟或30分钟(氧化反应)。反应后,对100 μ L的甲醇/乙腈=1/1(v/v)溶液添加50 μ L反应液,混合,3000rpm离心15分钟。通过LC/MS/MS或固相提取(SPE)/MS定量该离心上清中的本发明化合物,以0分钟反应时的化合物量为100%来计算反应后的本发明化合物的残余量。

[0596] (结果)在化合物浓度0.5 μ mol/L时的残余率在下表中示出。

[0597] [表9]

NO.	残余率	NO.	残余率	NO.	残余率	NO.	残余率	NO.	残余率	NO.	残余率
I-002	93	II-023	98.3	II-038	92.4	II-050	103	II-057	82.5	II-067	93
I-008	97.7	II-024	96.5	II-041	95.5	II-051	92.9	II-058	94.2	II-068	91.3
I-012	72.2	II-027	90.5	II-043	103	II-052	83.4	II-061	91.5	II-069	102
II-003	109	II-029	85.3	II-044	88.5	II-054	98.8	II-062	71.7		
II-010	106	II-033	81.3	II-046	97.2	II-055	93.9	II-063	96.5		
II-018	95.3	II-037	93.4	II-048	100	II-056	102	II-065	94.6		

[0599] 试验例8:波动Ames试验

[0600] 评价了本发明化合物的致突变性。

[0601] 将冷冻保存的鼠伤寒沙门氏杆菌(*Salmonella typhimurium* TA98株,TA100株)20 μ L接种至10mL液体营养培养基(2.5%Oxoid营养肉汁No.2)中,于37°C进行10小时的振荡前培养。对于TA98株,将7.70~8.00mL的菌液离心(2000 \times g,10分钟)去除培养液。使菌悬浮于与用于离心的菌液同体积的Micro F缓冲液(K₂HPO₄:3.5g/L、KH₂PO₄:1g/L、(NH₄)₂SO₄:1g/L、柠檬酸三钠二水合物:0.25g/L、MgSO₄·7H₂O:0.1g/L)中,添加至120mL暴露(Exposure)培养基(包含生物素:8 μ g/mL、组氨酸:0.2 μ g/mL、葡萄糖:8mg/mL的Micro F缓冲液)中。对于TA100株,将3.10~3.42mL菌液添加至120~130mL暴露培养基中,制备试验菌液。将本发明化合物DMSO溶液(自最高用量50mg/mL起以2~3倍公比稀释数阶段)、作为阴性对照的DMSO、作为阳性对照的下述DMSO溶液(于非代谢活化条件下,对于TA98株采用50 μ g/mL的4-硝基喹啉-1-氧化物DMSO溶液,对于TA100株采用0.25 μ g/mL的2-(2-呋喃基)-3-(5-硝基-2-呋喃基)丙烯酰胺DMSO溶液;在代谢活化条件下,对于TA98株采用40 μ g/mL的2-氨基蒽DMSO溶液,对于TA100株采用20 μ g/mL的2-氨基蒽DMSO溶液)各12 μ L分别与试验菌液588 μ L(在代谢活化条件下为试验菌液498 μ L与S9mix 90 μ L的混合液)混合,于37°C振荡培养90分钟。将暴露于

本发明化合物的菌液460 μ L混合至Indicator培养基(包含生物素:8 μ g/mL、组氨酸:0.2 μ g/mL、葡萄糖:8mg/mL、溴甲酚紫:37.5 μ g/mL的Micro F缓冲液)2300 μ L中,以每孔50 μ L的用量分注至微量培养板48孔中,于37 $^{\circ}$ C静置培养3天。包含通过氨基酸(组氨酸)合成酶基因的突变而获得增殖能力的菌的孔会由于pH变化而自紫色变为黄色,因此计数各单位用量的48孔中变色为黄色的菌增殖孔,与阴性对照组比较来评价。将致突变性为阴性者记为(-),为阳性者记为(+)

[0602] 试验例9:hERG试验

[0603] 为了评价本发明化合物的心电图QT间隔延长危险性,使用表达人ether-a-go-go相关基因(hERG)通道的CHO细胞,研究本发明化合物对于心室再极化过程中发挥重要作用的延迟整流K⁺电流(I_{Kr})的作用。

[0604] 使用全自动膜片钳系统(QPatch;Sophion Bioscience A/S)通过全细胞膜片钳法,记录将细胞保持于-80mV的膜电位,施加-50mV的Leak电位后,施加+20mV的去极化刺激2秒,进一步施加-50mV的再极化刺激2秒时所诱发的I_{Kr}。调整二甲基亚砜为0.1%的细胞外液(NaCl:145mmol/L、KCl:4mmol/L、CaCl₂:2mmol/L、MgCl₂:1mmol/L、葡萄糖:10mmol/L、HEPES(4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸):10mmol/L、pH=7.4)为媒介,将媒介及以目的浓度溶解了本发明化合物的细胞外液分别于室温条件下应用于细胞7分钟以上。自获得的I_{Kr},使用分析软件(QPatch Assay software;Sophion Bioscience A/S),以保持膜电位的电流值作为基准,测量最大尾电流的绝对值。进一步地,算出本发明化合物应用后的最大尾电流除以媒介应用后的最大尾电流,作为抑制率,由此评价本发明化合物对I_{Kr}的影响。

[0605] 试验例10:溶解性试验

[0606] 在1%DMSO添加条件下确定了本发明化合物的溶解度。利用DMSO制备10mmol/L化合物溶液。将本发明化合物溶液2 μ L分别添加至JP-1液、JP-2液198 μ L中。室温振荡1小时后,吸引过滤混合液。将滤液用甲醇/水=1/1(V/V)或乙腈/甲醇/水=1/1/2(V/V/V)10或100倍稀释,通过绝对校准曲线法,使用LC/MS或固相提取(SPE)/MS测定滤液中浓度。

[0607] JP-1液的组成如下。

[0608] 向氯化钠2.0g、盐酸7.0mL中加入水至1000mL。

[0609] JP-2液的组成如下。

[0610] 将磷酸二氢钾3.40g和无水磷酸氢二钠3.55g溶解于水至1000mL,向1体积的该溶液中加入1体积的水。

[0611] 试验例11:粉末溶解度试验

[0612] 在适宜容器内装入适量的本发明化合物,向各容器内添加各为200 μ L的JP-1液(向氯化钠2.0g、盐酸7.0mL中加入水至1000mL)、JP-2液(将磷酸二氢钾3.40g和无水磷酸氢二钠3.55g溶解于水至1000mL,向1体积的该溶液中加入1体积的水)、20mmol/L牛胆酸钠(TCA)/JP-2液(向1.08g TCA加入JP-2液至100mL)。在试验液添加后全部量溶解了的情况下,适当追加本发明化合物。密闭、于37 $^{\circ}$ C振荡1小时后进行过滤,对各滤液100 μ L添加甲醇100 μ L而进行2倍稀释。稀释倍数视需要变更。确认有无气泡及析出物,密闭并振荡。通过绝对校准曲线法,使用HPLC定量本发明化合物。

[0613] 试验例12:Ames试验

[0614] 以鼠伤寒沙门氏杆菌(Salmonella typhimurium)TA98株、TA100株、TA1535株、

TA1537株和大肠杆菌 (*Escherichia coli*) WP2uvrA株为试验菌株,通过Ames试验评价本发明化合物的致突变性。向0.1mL本发明化合物的DMSO溶液中,在代谢活性化条件下混和0.5mL S9mix、非代谢活性化条件下混和0.5mL磷酸缓冲液、和0.1mL试验菌液,然后与含有组氨酸和生物素、或含有色氨酸的覆盖层用软琼脂2mL一起覆盖在最小葡萄糖琼脂平板上。同时对于阴性对照物质 (DMSO) 和阳性对照物质 (2-(2-呋喃基)-3-(5-硝基-2-呋喃基) 丙烯酰胺、叠氮化钠、9-氨基吡啶、或2-氨基蒽) 也同样地实施。37°C培养48小时后,计数出现的回复突变菌落,并与阴性对照组比较,进行评价。将回复突变菌落数为浓度依赖性增加且为阴性对照组菌落数的2倍以上时,判定为阳性(+)

[0615] 试验例13:Nav试验

[0616] 为了评价本发明化合物的催生心律不齐风险,使用表达SCN5A基因编码的电压门控钠通道 (Voltage gated sodium channel) (Nav1.5通道) 的HEK细胞,研究了本发明化合物对在心肌的去极化过程中起重要作用的Na⁺电流 (I_{Na}) 的作用。

[0617] 使用全自动膜片钳系统 (QPatch; Sophion Bioscience A/S), 通过全细胞膜片钳法,记录将细胞保持于-100mV的膜电位,施加-10mV的去极化刺激20毫秒时诱发的I_{Na}。以二甲亚砜调整为0.3%的细胞外液 (NaCl:145mmol/L、KCl:4mmol/L、CaCl₂:2mmol/L、MgCl₂:1mmol/L、葡萄糖:10mmol/L、HEPES (4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸):10mmol/L、TEA (四乙基氢氧化铵):10mmol/L, pH=7.4) 为媒介,将媒介及以目的浓度溶解了本发明化合物的细胞外液分别于室温条件下应用于细胞5分钟以上。自获得的I_{Na},使用分析软件 (QPatch Assay software; Sophion Bioscience A/S), 以保持膜电位的电流值作为基准,测量最大峰电流的绝对值。进一步地,算出本发明化合物应用时的最大峰电流除以媒介应用时的最大峰电流的比率,由此评价本发明化合物对I_{Na}的影响。

[0618] (结果)

[0619] 化合物I-8 103%

[0620] 化合物I-2 102%

[0621] 化合物I-12 97.1%

[0622] 化合物II-3 96.7%

[0623] 化合物II-18 109%

[0624] 化合物II-23 93.3%

[0625] 化合物II-24 89.3%

[0626] 化合物II-37 88.8%

[0627] 化合物II-38 86.2%

[0628] 化合物II-41 78.8%

[0629] 化合物II-33 90.7%

[0630] 由以上结果没有观察到明显的电流增大,判明对本发明化合物通过Na电流增大引起心律不齐的担心低。

[0631] 试验例14:使用健康人的外周血单个核细胞 (Peripheral Blood Mononuclear Cell (PBMC)) 的抗HIV活性评价试验

[0632] 在96孔微量培养板中制备了受试样品的阶段稀释系列 (50μL/孔)。将1.0 x 10⁵个/孔的被植物血凝素 (PHA) 刺激的PBMC和HIV病毒液混合在所需数量的孔中,37°C反应1小

时。反应后,离心细胞悬液并弃去上清,将感染细胞分散在按150 μ L/孔的所需孔数量的培养液中,对加入了受试样品的96孔微量培养板分配150 μ L/孔。用板混合器混和,用CO₂培养箱培养4天。测定培养液中的逆转录酶活性。使用以下示出的4参数Logistic曲线拟合模型,自浓度依赖性曲线确定90% HIV抑制浓度(EC90)。

$$[0633] \quad y = A + (B - A) / (1 + (C/x)^D)$$

[0634] A=抑制率的最小值(阴性对照,0%)

[0635] B=抑制率的最大值(阳性对照,100%)

[0636] C=拐点处的化合物浓度

[0637] D=斜率系数

[0638] x=化合物浓度

[0639] y=抑制率(%),

[0640] (结果)

[0641] 化合物I-8 1.0nM

[0642] 化合物II-23 1.7nM

[0643] 试验例15:人血清蛋白质存在下的抗HIV活性评价试验

[0644] 在96孔微量培养板中制备了受试样品的阶段稀释系列(50 μ L/孔)。将人血清蛋白质溶液(人血清蛋白质浓度50%)以100 μ L/孔分配到加入了受试样品的96孔微量培养板,室温静置1小时。对不存在血清的板,以100 μ L/孔分配培养液。将3.0 x 10⁵个/孔的MT-4细胞和3 μ L/孔的HIV病毒液混合在所需的孔数中,37 $^{\circ}$ C反应1小时。反应后,离心细胞悬液并弃去上清,将感染细胞分散在按50 μ L/孔的所需孔数量的培养液中,对加入了受试样品、人血清蛋白质的96孔微量培养板分配50 μ L/孔(人血清蛋白质最终浓度:25%)。用板混合器混和,用CO₂培养箱培养4天。以各孔30 μ L分配MTT(3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基溴化四唑)液。在CO₂培养箱中反应1小时。自各孔不吸上细胞那样地除去150 μ L上清。加入150 μ L细胞裂解液,用板混合器充分混合直至细胞完全裂解。将混和的板用微量培养板读数仪在560nm/690nm这两个波长处测定吸光度。以下示出了使用4参数Logistic曲线拟合模型从浓度依赖性曲线确定的50% HIV抑制浓度(EC50)。

$$[0645] \quad y = A + (B - A) / (1 + (C/x)^D)$$

[0646] A=抑制率的最小值(阴性对照,0%)

[0647] B=抑制率的最大值(阳性对照,100%)

[0648] C=拐点处的化合物浓度

[0649] D=斜率系数

[0650] x=化合物浓度

[0651] y=抑制率(%)

[0652] 另外,基于以下计算式,算出效能转移(PS)。又,PS是人血清蛋白质浓度100%外推值。

[0653] $PS = 4x$ (人血清蛋白质25%存在下的EC50/人血清蛋白质不存在下的EC50)

[0654] (结果)

[0655] 表中示出了人血清蛋白质存在下的PS(100%外推值)。

[0656] 化合物I-8 116

[0657] 化合物II-23 56

[0658] 制剂例

[0659] 本发明的化合物可以通过任意的常规途径,特别地经肠,例如口服,例如,以片剂或胶囊剂形式;或非口服,例如以注射剂或混悬剂形式,局部地,例如,以洗剂、凝胶剂、软膏或霜剂的形式,或经鼻形式或栓剂形式,作为药物组合物施与。包含游离形式或药学上可接受的盐形式的本发明的化合物以及至少一种药学上可接受的载体或稀释剂的药物组合物可以根据常规方法通过混合、制粒或包衣方法制备。例如,口服用组合物可以制成含有赋形剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂等和有效成分等的片剂、颗粒剂、胶囊剂。另外,注射用组合物可以制成溶液剂或悬浮剂,并且可以被灭菌,另外,还可以含有防腐剂、稳定剂、缓冲剂等。

[0660] 产业可利用性

[0661] 本发明的化合物对病毒、特别地对HIV具有整合酶抑制活性和/或细胞增殖抑制活性。因此,对涉及整合酶的各种疾病或病毒感染症(例如:艾滋病)等的预防或治疗是有用的。