



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114230579 A

(43) 申请公布日 2022. 03. 25

(21) 申请号 202111336306.0

A61K 31/499 (2006.01)

(22) 申请日 2021.11.12

A61P 31/18 (2006.01)

(71) 申请人 南京艾迪医药科技有限公司

地址 210000 江苏省南京市江北新区药谷大道9号龙山湖会展中心19层

申请人 江苏艾迪药业股份有限公司

(72) 发明人 史一安 田宗勇 陈鹿鹿 扈田进 傅和亮

(74) 专利代理机构 北京超凡宏宇专利代理事务所(特殊普通合伙) 11463

代理人 张金铭

(51) Int. Cl.

C07D 498/20 (2006.01)

C07D 498/22 (2006.01)

A61K 31/537 (2006.01)

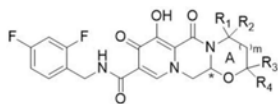
权利要求书3页 说明书26页

(54) 发明名称

多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物及其制备方法和药物组合物

(57) 摘要

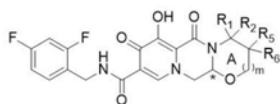
本发明涉及治疗艾滋病感染的药物技术领域,具体而言,涉及多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物及其制备方法和药物组合物。多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物包括式(I)-1或式(I)-2所示化合物、其异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂



式(I)-1:

化物,

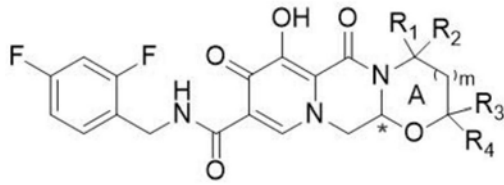
下述(1)-



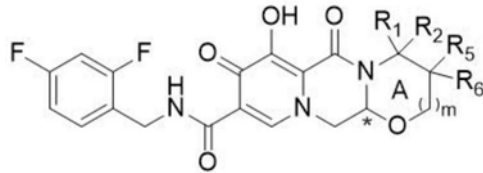
式(I)-2,

(3) 中至少一组官能团组和其与A环相连的碳原子形成螺环或螺杂环:(1) R₁和R₂; (2) R₃和R₄; (3) R₅和R₆; 该多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物能选择性的抑制艾滋病毒整合酶的活性,继而可以用于预防和治疗艾滋病感染。

1. 一种多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物, 其特征在于, 其包括式 (I) - 1 或式 (I) - 2 所示化合物、其异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,



式 (I) - 1;



其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 各自独立的选

式 (I) - 2,

自氢、卤素、取代或未取代烷基、取代或未取代环烷基、取代或未取代烯基、取代或未取代炔基, $-OR_7$ 、取代或未取代芳基、取代或未取代单环杂芳基环、取代或未取代单杂环和氰基中的任意一种;

且下述 (1) - (3) 中至少一组官能团组和其与 A 环相连的碳原子形成螺环或螺杂环:

(1) R_1 和 R_2 ; (2) R_3 和 R_4 ; (3) R_5 和 R_6 ;

R_7 选自氢、取代或未取代烷基、取代或未取代烯基和取代或未取代炔基中的任意一种;
m 为 0-5 之间的任意自然数。

2. 根据权利要求 1 所述的多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物, 其特征在于, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 各自独立的选自氢、卤素、C1-4 烷基、卤代 C1-4 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基, $-OR_7$ 、C3-C8 环烷基、C6-C10 芳基、5-6 元单环杂芳基环、4-6 元饱和单杂环和氰基中的任意一种;

且下述 (1) - (3) 中至少一组官能团组和其与 A 环相连的碳原子形成 3-8 元螺环或 3-8 元螺杂环: (1) R_1 和 R_2 ; (2) R_3 和 R_4 ; (3) R_5 和 R_6 ;

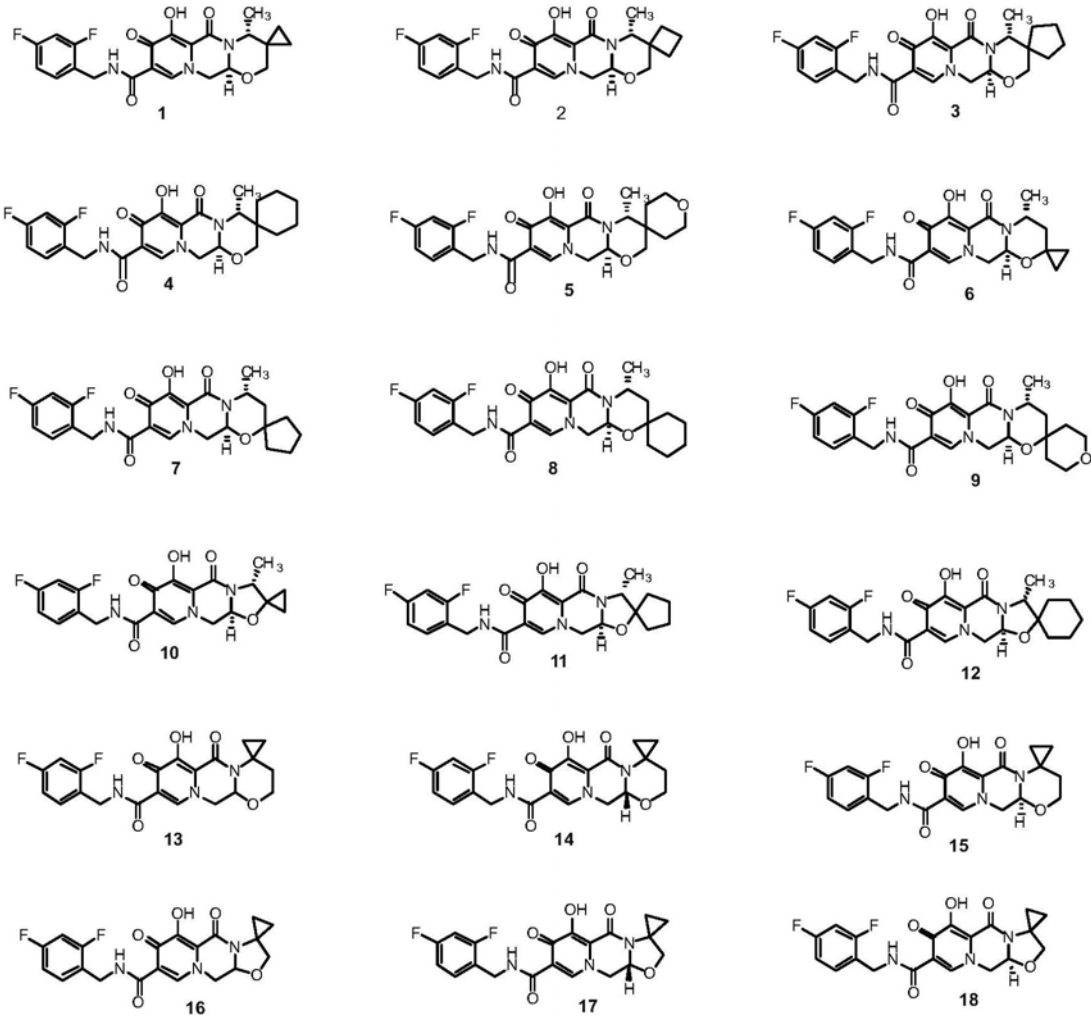
R_7 选自氢、C1-4 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基和卤代 C1-4 烷基中的任意一种;
m 为 0、1、2 或 3。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物, 其特征在于, 式 (I) - 1 和式 (I) - 2 所示化合物中 A 环与稠和吡啶环连接的叔碳原子具有手性;

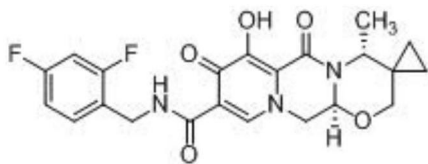
优选地, 式 (I) - 1 和式 (I) - 2 所示化合物的构型均包括单一构型;

优选地, 所述异构体包括互变异构体、顺反异构体、内消旋化合物和具有对映或非对映关系的光学异构体中的至少一种。

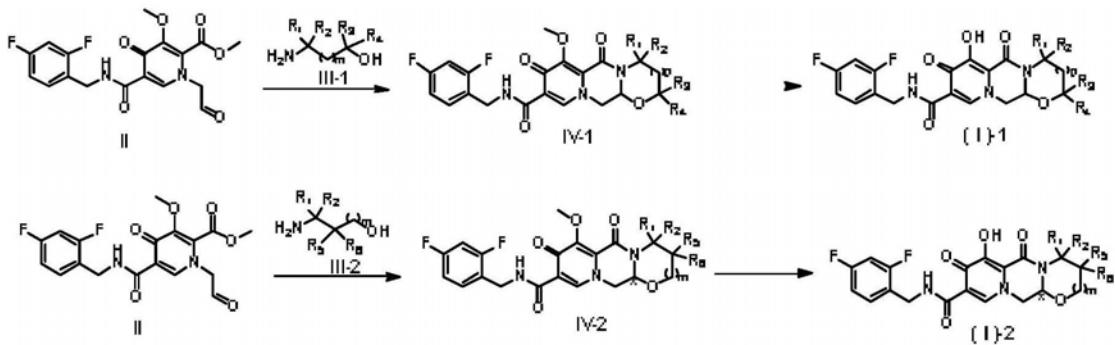
4. 根据权利要求 1 所述的多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物, 其特征在于, 所述多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物选自下述结构式所示化合物中的任意一种:



5. 根据权利要求1所述的多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物,其特征在于,所述多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物为下述结构式所示化合物;



6. 一种权利要求1-5任一项所述的多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物的制备方法,其特征在于,参照下述合成路径合成所述多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物:



7. 根据权利要求6所述的制备方法,其特征在于,制备中间体IV-1的条件包括:化合物

II与化合物III-1的摩尔比为1:1-1:5,温度为30-100℃;时间为5分钟-16小时;

制备中间体IV-2的条件包括:化合物II与化合物III-2的摩尔比为1:1-1:5,温度为30-100℃;时间为5分钟-16小时;

制备通式(I)-1所示化合物的条件包括:温度为30-100℃;时间为5分钟-16小时;

制备通式(I)-2所示化合物的条件包括:温度为30-100℃;时间为5分钟-16小时。

8. 一种药物组合物,其特征在于,其包括权利要求1-5任一项所述的多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物、其异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物和其药学上可接受的载体。

9. 根据权利要求8所述的药物组合物,其特征在于,所述药学上可接受的载体选自注射用水、冻干粉剂辅料或口服制剂辅料。

10. 一种权利要求1-5任一项所述的多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物或权利要求8或9中所述的药物组合物在制备预防和/或治疗艾滋病毒性感染介导的疾病的药物中的用途。

多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物及其制备方法和药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及治疗艾滋病感染的药物技术领域,具体而言,涉及多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物及其制备方法和药物组合物。

背景技术

[0002] 艾滋病,全称“获得性免疫缺陷综合征”(AIDS),是由人类免疫缺陷病毒(HIV)感染引起的高病死率恶性传染病。HIV病毒能够特异性地攻击和破坏人体免疫细胞,造成人类免疫系统损害、相关免疫功能逐步丧失、逐渐成为许多疾病的攻击目标,进而导致各种严重的机会性感染、肿瘤等发生,并最终发展成为艾滋病。

[0003] HIV是一种逆转录病毒,其遗传信息储存于核糖核酸(RNA)上。HIV选择性地识别和侵犯表面带有CD4分子的免疫细胞(CD4+淋巴细胞),通过其表面蛋白与CD4分子相互作用进入宿主细胞。一旦进入宿主细胞,HIV的遗传物质单链RNA即被用作模板,在逆转录酶作用下形成互补双链DNA进入宿主细胞核中,经整合酶催化后整合至宿主细胞基因组中,随后转录、翻译并在蛋白酶的作用下裂解成新的病毒蛋白,最终形成新的成熟病毒颗粒释放到细胞外,侵染更多的宿主细胞,周而复始。

[0004] 人体内细胞没有整合酶的功能类似物,在使用过程中药物毒性比较小,因此整合酶成为抗HIV药物的理想靶点。整合酶抑制剂主要通过抑制病毒复制所需的HIV整合酶,防止感染早期HIV基因组共价插入或整合到宿主细胞基因组,从而产生抗病毒作用。整合酶抑制剂疗效较为显著,可以较快降低病毒数量且一般都有较好的耐受性,已经越来越被国内外相关指南补充列入一线治疗方案。目前已上市整合酶抑制剂为早期一代艾维雷韦(Elvitegravir,EVG)与拉替拉韦(Raltegravir,RAL),近年上市的二代多替拉韦(Dolutegravir,DTG)、含有Bictegravir(BIC)的复方必妥维以及长效制剂形式的Cabotegravir(CAB)。

[0005] 早期上市的整合酶抑制剂耐药屏障较低,一两个突变即降低了病毒敏感性且存在较高交叉耐药性。后续上市的如多替拉韦耐药屏障较高,自上市以来得到广泛应用。尽管整合酶抑制剂具有很高的耐药屏障,但与蛋白酶抑制剂和反转录酶抑制剂一样,也不可避免地出现耐药性。

[0006] 就目前的医疗技术手段,一旦感染HIV即需要终身服药。终身治疗已成为高效抗逆转录病毒(HARRT)的长期目标,但需要考虑的问题仍很多,耐药就是一个不可忽略的问题,是影响HARRT是否成功的关键因素。

[0007] 因此有必要开发新型整合酶抑制剂,以提高口服生物利用度,改善临床毒副作用,提高耐药屏障,为患者提供更好的药物选择和更好的依从性具有重要意义。

[0008] 鉴于此,特提出本发明。

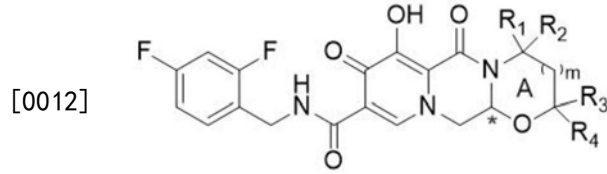
发明内容

[0009] 本发明的目的在于提供多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物及其制备方法和药物组合

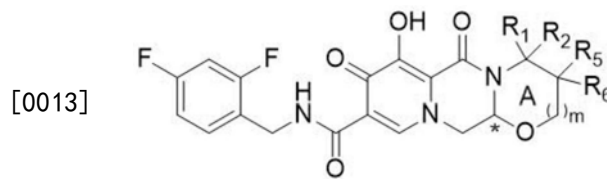
物。该多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物能选择性的抑制艾滋病毒整合酶的活性,继而可以用于预防和/或治疗艾滋病感染。

[0010] 本发明是这样实现的:

[0011] 第一方面,本发明提供一种多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物,其包括式(I)-1或式(I)-2所示化合物、其异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,



式(I)-1;



其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 各自独立

式(I)-2,

的选自氢、卤素、取代或未取代烷基、取代或未取代环烷基、取代或未取代烯基、取代或未取代炔基、 $-OR_7$ 、取代或未取代芳基、取代或未取代单环杂芳基环、取代或未取代单杂环和氰基中的任意一种;

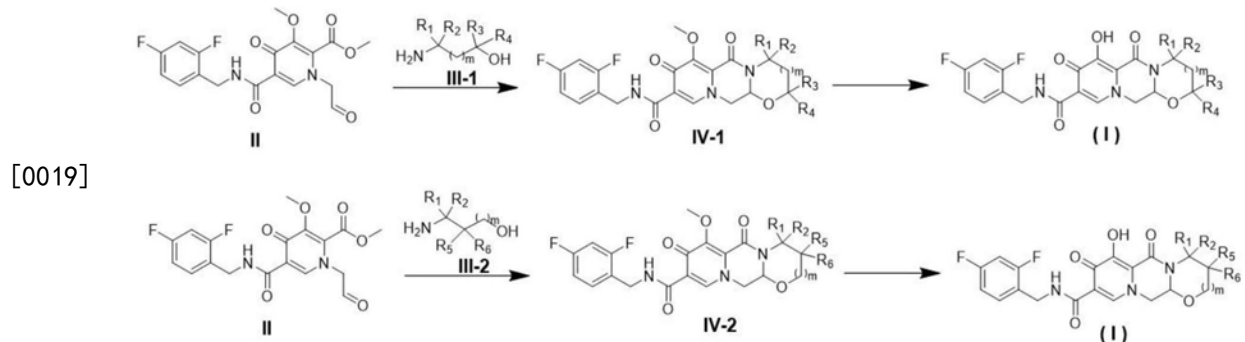
[0014] 且下述(1)-(3)中至少一组官能团组和其与A环相连的碳原子形成螺环或螺杂环:

[0015] (1) R_1 和 R_2 ; (2) R_3 和 R_4 ; (3) R_5 和 R_6 ;也就是说,当多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物为式(I)-1所示化合物时, R_1 和 R_2 形成的官能团组或 R_3 和 R_4 形成的官能团组和其与A环相连的碳原子形成螺环或螺杂环;当多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物为式(I)-2所示化合物时, R_1 和 R_2 形成的官能团组或 R_5 和 R_6 形成的官能团组和其与A环相连的碳原子形成螺环或螺杂环。

[0016] R_7 选自氢、取代或未取代烷基、取代或未取代烯基和取代或未取代炔基中的任意一种;

[0017] m 为0-5之间的任意自然数。 m 为0是,表明A环为5元环。

[0018] 第二方面,本发明提供一种前述实施方式任一项所述的多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物的制备方法,参照下述合成路径合成所述多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物:



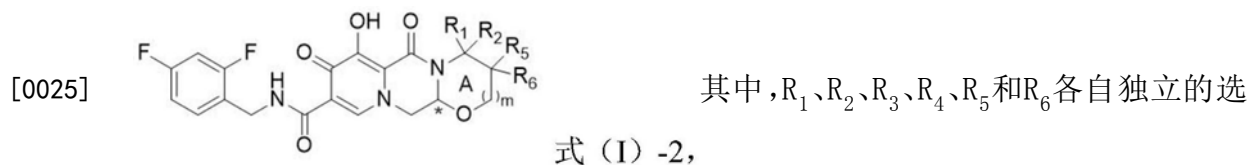
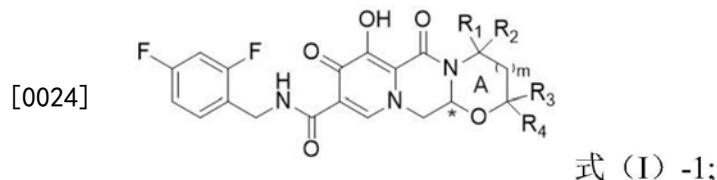
[0020] 第三方面,本发明提供一种药物组合物,其包括前述实施方式任一项所述的多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物、其异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物和其药学上可接受的载体。

[0021] 本发明具有以下有益效果:本发明实施例提供的多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物能选择性的抑制艾滋病毒整合酶的活性,继而可以广泛用于预防和/或治疗艾滋病感染。

具体实施方式

[0022] 为使本发明实施例的目的、技术方案和优点更加清楚,下面将对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述。实施例中未注明具体条件者,按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市售购买获得的常规产品。

[0023] 本发明实施例提供一种多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物,其包括式(I)-1或式(I)-2所示化合物、其异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,

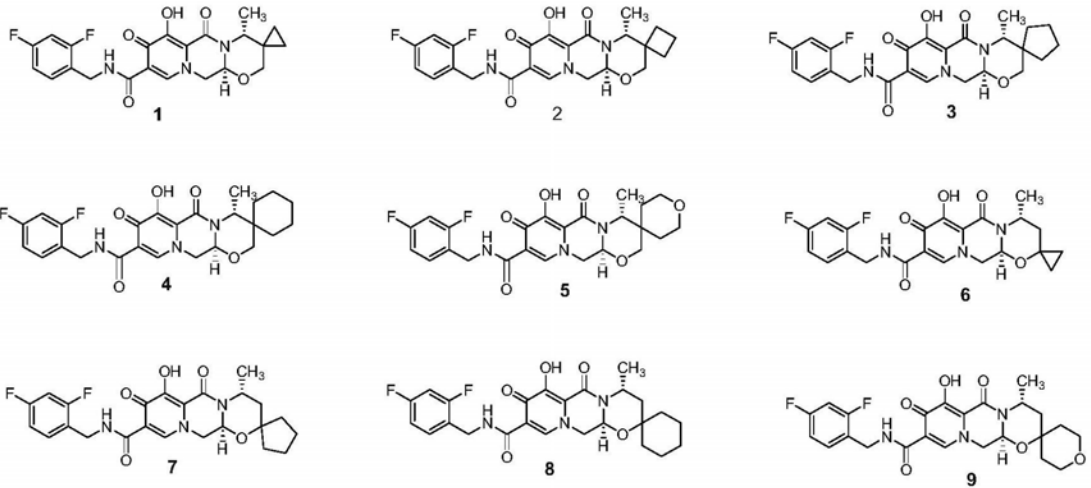


自氢、卤素、取代或未取代烷基、取代或未取代环烷基、取代或未取代烯基、取代或未取代炔基, $-OR_7$ 、取代或未取代芳基、取代或未取代单环杂芳基环、取代或未取代单杂环和氰基中的任意一种;且下述(1)-(3)中至少一组官能团组和其与A环相连的碳原子形成螺环或螺杂环:(1) R_1 和 R_2 ; (2) R_3 和 R_4 ; (3) R_5 和 R_6 ; R_7 选自氢、取代或未取代烷基、取代或未取代烯基和取代或未取代炔基中的任意一种; m 为0-5之间的任意自然数。

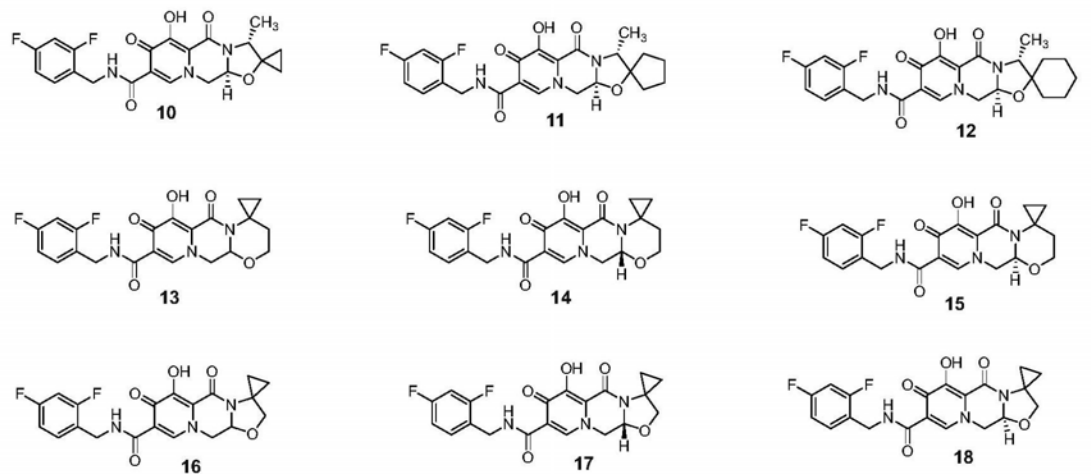
[0026] 进一步地, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 各自独立的选自氢、卤素、C1-4烷基、卤代 C1-C4烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基, $-OR_5$ 、C3-C8环烷基、C6-C10芳基、5-6元单环杂芳基环、4-6元饱和单杂环和氰基中的任意一种;且下述(1)-(3)中至少一组官能团组和其与A环相连的碳原子形成3-8元螺环或3-8元螺杂环:(1) R_1 和 R_2 ; (2) R_3 和 R_4 ; (3) R_5 和 R_6 ; R_7 选自氢、C1-4烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基和卤代C1-C4 烷基中的任意一种; m 为0、1、2或3。

[0027] 进一步地,式(I)-1和式(I)-2所示化合物中A环与稠和吡嗪环连接的叔碳原子具有手性;式(I)-1和式(I)-2所示化合物的构型可以是单一构型也可以是多种构型的混合物。且异构体包括互变异构体、顺反异构体、内消旋化合物和具有对映或非对映关系的光学异构体中的至少一种。

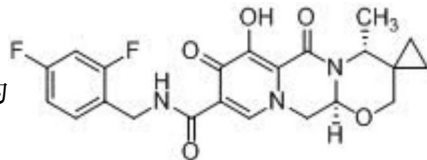
[0028] 进一步地,多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物选自下述结构式所示化合物中的任意一种:



[0029]



[0030] 优选地,为



[0031] 本发明实施例中提及的术语具有下列的含义:

[0032] “卤素”为氟、氯、溴、碘。

[0033] “C1-C4烷基”为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

[0034] “环烷基”为单环或多环的饱和或部分未饱和的脂肪族碳环环状化合物衍生的单价基,C3-C8环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

[0035] 环辛基、环辛烯基、环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基或环庚烯基。

[0036] “烯基”为烃基团衍生出的单价基,C2-C6烯基是指含有2至6个碳原子且至少含有一个碳-碳双键的烯基,包括但不限于,乙烯基、丙烯基、丁烯基、2-甲基-2-丁烯、2-甲基-2-戊烯及类似基团。

[0037] “炔基”为指含有2至6个碳原子且至少含有一个碳-碳三键的炔基,包括但不限于,乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、及类似基团。

[0038] “芳基”为芳香族环烃基,具有一或多个芳香环,稠环或非稠环的碳环系统,例如:苯基和萘基等。“芳基”可以是取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以

下基团,独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基或氰基等。

[0039] “杂芳基”为含有1至4个选自N、S或O的杂原子的5至6元单环杂芳基或其与苯环、吡啶环或吡咯环稠而成的双环式杂芳基,它可以是部分饱和的,例如:吡啶基、嘧啶基、咪唑基等。

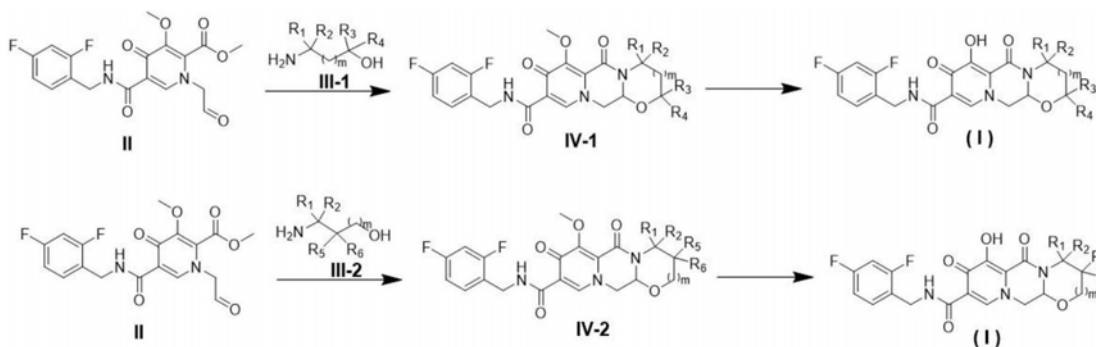
[0040] “螺环”指单环之间共用一个碳原子的多环基团,这些可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。根据环的数目将螺环分为双螺环或多螺环,优选为双螺环。

[0041] “螺杂环”指单环之间共用一个原子的多环基团,其中一个或两个环原子选自NR₆ (R₆为氢、氧、烷基或卤代烷基)、氧或S (O)_n (n为0、1或2)的杂原子,其中氮上,其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。根据环的数目将螺杂环分为双螺杂环或多螺杂环,优选双螺杂环。

[0042] “药学上可接受的盐”为相对无毒的本发明实施例提供的化合物的酸加成盐或碱加成盐。所述酸加成盐为本发明实施例提供的式(I)-1或(I)-2所示化合物与合适的无机酸或者有机酸形成的盐。例如:盐酸盐、富马酸盐等。

[0043] 所述碱加成盐为本发明实施例提供的式(I)-1或(I)-2所示化合物与合适的无机碱或者有机碱形成的盐。例如:钠盐、甲胺盐等。

[0044] 第二方面,本发明实施例提供上述多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物的制备方法,参照下述合成路径合成所述多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物:



[0046] 即本发明实施例提供的式(I)-1或(I)-2所示化合物的制备过程如下:以化合物II为起始原料,酸催化作用下和化合物III-1或III-2,经分子内关环得到中间体IV-1或IV-2,中间体IV-1或2进行去甲基反应。

[0047] 其中,通式(II)所示化合物可通过文献Organic.Letter,2015,17,564-567中提供的方法制备,也可通过本领域的其它常规方法制备得到。

[0048] 制备中间体IV-1或IV2时,采用的酸催化剂为有机酸催化剂、无机酸催化剂,如甲酸、醋酸、三氟乙酸、三氟甲磺酸、对甲苯磺酸、硫酸镁、硫酸钠、4A分子筛或三氟甲磺酸镁等,优选醋酸。

[0049] 具体地,制备中间体IV-1的条件包括:化合物II与化合物III-1的摩尔比为1:1-1:5,优选1:1.5-1:3;化合物II和酸催化剂的摩尔比为1:1-1:10,优选1:4-1:8;温度为30-100℃;优选60-80℃;反应溶剂为乙腈、甲苯等,优选乙腈;时间为5分钟-16小时;

[0050] 制备中间体IV-2的条件包括:化合物II与化合物III-2的摩尔比为1:1-1:5,优选1:1.5-1:3;化合物II和酸催化剂的摩尔比为1:1-1:10,优选1:4-1:8;温度为30-100℃;优选60-80℃;反应溶剂为乙腈、甲苯等,优选乙腈;时间为5分钟-16小时。

[0051] 制备通式(I)-1或(I)-2所示化合物时,去甲基试剂为:三溴化硼、溴化钠、碘化钠、溴化镁、溴化锂、氯化镁,优选溴化锂。

[0052] 具体地,制备通式(I)-1所示化合物的条件包括:中间体IV-1和去甲基试剂的摩尔比为1:1-1:10,优选1:4-1:6;反应温度为30-100℃,优选50-70℃;反应溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃等,优选四氢呋喃;反应时间为数分钟至数小时,优选5分钟至16小时。

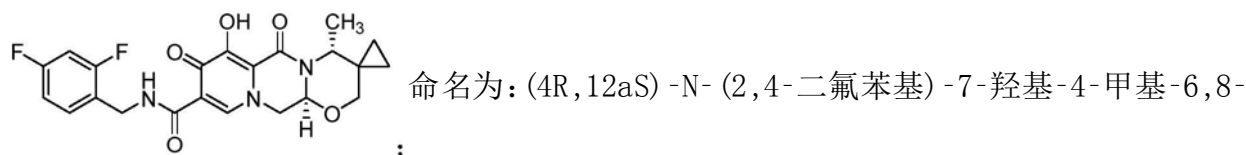
[0053] 制备通式(I)-2所示化合物的条件包括:中间体IV-2和去甲基试剂的摩尔比为1:1-1:10,优选1:4~1:6;反应温度为30-100℃,优选50-70℃;反应溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃等,优选四氢呋喃;反应时间为数分钟至数小时,优选5分钟至16小时。

[0054] 第三方面,本发明提供一种药物组合物,其包括前述实施方式任一项所述的多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物、其异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物和其药学上可接受的载体。其中,所述药学上可接受的载体选自注射用水、冻干粉剂辅料或口服制剂辅料。

[0055] 以下结合实施例对本发明的特征和性能作进一步的详细描述。

[0056] 实施例1

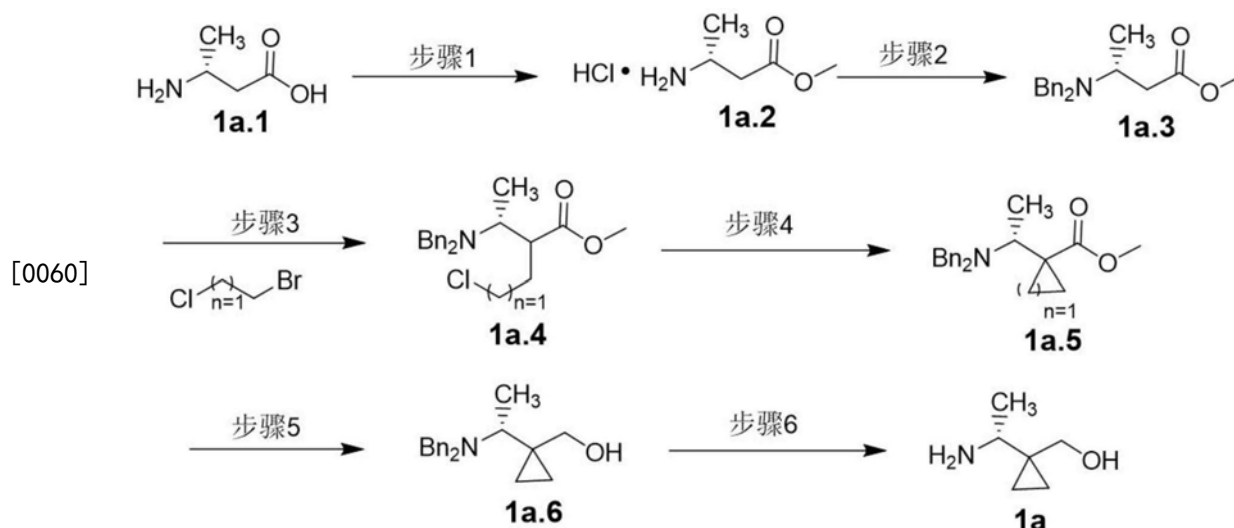
[0057] 本发明实施例提供一种多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物,其结构式如下所示:



二氧代-6,8,12,12a-四氢-2H,4H-螺[环丙烷-1,3-吡啶并[1,2:4,5]吡嗪[2,1-b][1,3]噁嗪]-9'-甲酰胺。

[0058] 本发明实施例提供一种上述多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物的制备方法,包括:

[0059] 中间体1a的制备:



[0061] 步骤1:二氯亚砷(20.4g,172mmol)加入至160mL甲醇中,降温至0℃,向反应液中滴加化合物1a.1(12g,116mmol),滴毕后于室温搅拌反应5h,反应结束后减压浓缩除去溶剂得浓缩物,浓缩物中加入甲醇/二氯甲烷(1:1)持续多次浓缩除去剩余二氯亚砷,得类白色固体1a.2(14.8g)。

[0062] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.34 (br s, 3H), 3.79 (br s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.95 (d, J=

15.9Hz, 1H), 2.72 (d, J=15.8Hz, 1H), 1.46 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 171.0, 52.4, 45.1, 38.2, 18.7。

[0063] 步骤2: 化合物1a.2 (10g, 65mmol) 和碳酸氢钠 (35.8g, 426.8mmol) 加入至120mL 四氢呋喃和80mL的DMSO混合溶剂中, 最后加入溴化苄 (29.2g, 170.7mmol), 于 90-100 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应12h。冷却至室温后, 加入水和乙酸乙酯淬灭, 分液得有机层, 饱和氯化钠溶液洗涤、无水硫酸钠干燥的混合物。硅胶柱层析纯化, 乙酸乙酯和石油醚 (1:19) 洗脱, 得白色固体 1a.3 (19g, 98%)。

[0064] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.28 (m, 8H), 7.27-7.21 (m, 2H), 3.69 (d, J=13.7 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.47 (d, J=13.7Hz, 2H), 3.40-3.28 (m, 1H), 2.68 (dd, J=14.0, 8.1Hz, 1H), 2.32 (dd, J=14.0, 6.9Hz, 1H), 1.13 (d, J=6.7Hz, 3H)。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 172.8, 140.1, 128.9, 128.2, 126.9, 53.4, 51.5, 50.9, 39.2, 14.0。

[0065] 步骤3: 化合物1a.3 (0.5g, 1.7mmol) 加入4mL无水THF, 氮气保护, 降温至-78 $^{\circ}\text{C}$, 滴加2.6mL LDA (2M的THF溶液, 3.0equiv.), 搅拌反应1-2h后, -78 $^{\circ}\text{C}$ 下继续滴加末端取代的溴氯烷烃, 实例1化合物选择n=1为1-溴-2氯乙烷 (1.45g, 10.1mmol, 6 equiv.), 滴毕后转移至室温搅拌反应24h。加入氯化铵溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得混合物。经硅胶柱层析, 乙酸乙酯和石油醚 (1:19) 洗脱纯化得油状物 1a.4 (0.9g), 直接用于下一步反应。

[0066] 步骤4: 化合物1a.4 (0.8g) 加入除水5mL THF和DMPU (1:1), 氮气氛围下降温至-78 $^{\circ}\text{C}$, 滴加5.6mL LiHMDS (1M的THF溶液, 2.5equiv.)。滴毕后于室温搅拌反应 4-5h。加入氯化铵溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得混合物。经三氧化二铝柱层析, 乙酸乙酯:石油醚 (1:19) 洗脱纯化得无色油状物1a.5 (0.43g, 两步产率 30%)。

[0067] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.16 (m, 10H), 3.85 (d, J=13.6Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.40 (d, J=13.6Hz, 2H), 3.37 (q, J=6.9Hz, 1H), 1.30-1.21 (m, 1H), 0.96 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.89-0.76 (m, 2H), 0.63-0.54 (m, 1H)。

[0068] 步骤5: 化合物1a.5 (0.42g) 加入无水乙醚10mL, 氮气氛围下, 降温至0 $^{\circ}\text{C}$, 加入四氢铝锂 (75mg, 1.96mmol, 1.5equiv.) 搅拌反应2-3h。反应结束后在0 $^{\circ}\text{C}$ 缓慢加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 保护氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后, 三氧化二铝柱层析, 乙酸乙酯和石油醚 (1:9) 洗脱纯化得无色油状物1a.6 (0.25g, 65%)。

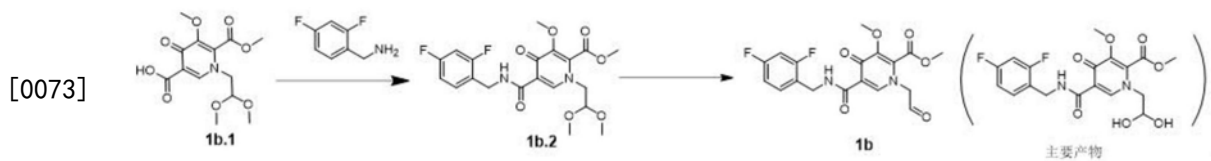
[0069] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.20 (m, 10H), 4.01 (d, J=13.0Hz, 2H), 3.52 (dd, J=11.2, 1.7Hz, 1H), 3.37 (q, J=6.8Hz, 1H), 3.30 (d, J=13.0Hz, 2H), 3.19 (d, J=11.2Hz, 1H), 0.80 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.82-0.72 (m, 1H), 0.69-0.61 (m, 1H), 0.33-0.23 (m, 1H), 0.13-0.05 (m, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 139.0, 129.4, 128.7, 127.4, 72.3, 55.5, 54.1, 22.9, 7.0, 6.5, 5.9。

[0070] 步骤6: 化合物1a.6 (0.25g, 0.84mmol) 加入至5mL甲醇, 加入80mg $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20%负载炭的50%含水物), 氢气氛围下 (气球) 室温搅拌反应12h。反应结束后, 硅藻土助滤除炭, 减压浓缩滤液后得无色油状物化合物1a (90mg, 93%)。

[0071] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.18 (dd, J=11.2, 1.8Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 2.94 (dd, J=11.3, 1.3Hz, 1H), 2.61 (qd, J=6.6, 1.2Hz, 1H), 1.23 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.69-0.60 (m, 1H),

0.51-0.42 (m, 1H), 0.33-0.20 (m, 2H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 68.4, 54.8, 25.7, 19.9, 11.4, 7.6.

[0072] 中间体1b的制备:



[0074] 步骤1: 化合物1b.1 (50g, 158.6mmol)、N,N'-羰基二咪唑 (30.8g, 190.3mmol) 加入到500mL乙腈中, 氮气保护, 搅拌下升温回流反应2-3h。降温至0-10℃, 缓慢滴加2,4-二氟苄胺 (27.2g, 190.3mmol) 和30mL乙腈混合溶液, 滴加完毕后, 室温下反应1h。反应结束后, 加入200mL水淬灭, 减压旋蒸除去乙腈, 加入乙酸乙酯300mL 稀释, 分别用2M盐酸300mL洗涤、饱和碳酸氢钠溶液洗涤2次, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到浅黄色固体, 乙醚淋洗后干燥得到类白色固体1b.2 (53.4g, 77%)。

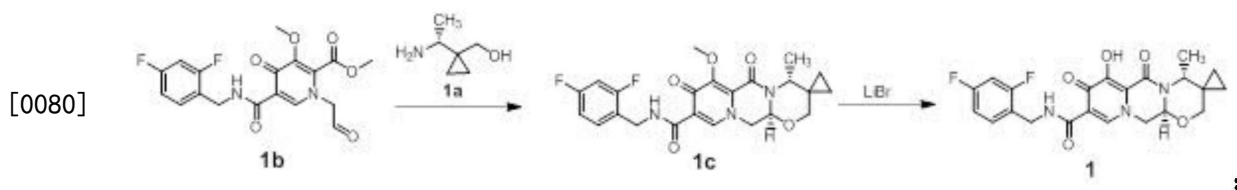
[0075] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.39 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 6.85-6.77 (m, 2H), 4.62 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.50 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.04 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.39 (s, 6H)。

[0076] 步骤2: 化合物1b.2 (20g, 45.4mmol) 加入至100mL甲酸中, 于60℃搅拌3h, 反应结束后旋蒸除去溶剂, 乙腈稀释并反复浓缩数次, 加入80mL甲基叔丁基醚搅拌析晶10-12h, 过滤, 干燥得到白色固体1b (17.2g)。

[0077] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (水合物) δ 10.31 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 6.28-6.72 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.39 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.96 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.53 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 3.95 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (s, 3H)。

[0078] 化合物1b为缩醛去保护产物 (^1H NMR显示以水合物为主), 不管哪一种结构方式并不影响关环反应, 以下实例中化合物1b (MW: 412.1) 按照水合物计量。

[0079] 化合物1的制备



[0081] 步骤1: 化合物1b (160mg, 0.39mmol)、化合物1a (90mg, 0.78mmol) 和乙酸 (140 mg, 2.34mmol) 加入至2mL乙腈于70-80℃搅拌反应5-6h。反应结束后, 加入碳酸氢钠水溶液洗涤, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得中间体1c, 直接用于下一步反应。MS m/z (ESI): 460.2 $[M+1]^+$ 。

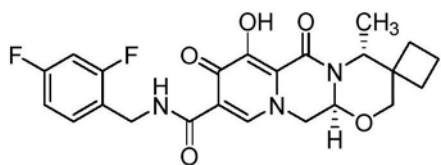
[0082] 步骤2: 中间体1c加入至无水THF, 加入LiBr (4.0equiv.) 于70-80℃搅拌反应 5-6h, 反应结束后0.5M硫酸溶液淬灭, 加入乙酸乙酯萃取, 碳酸氢钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥浓缩得混合物。硅胶柱层析分离, 二氯甲烷/甲醇梯度洗脱, 纯化得化合物1 (类白色固体, 128mg, 两步收率74.0%)。MS m/z (ESI): 446.2 $[M+1]^+$ 。

[0083] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.51 (br s, 1H), 10.36 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 5.53 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 4.59 (dd,

$J=14.1, 3.9\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.55 (d, $J=5.9\text{Hz}, 2\text{H}$), 4.49 (dd, $J=14.0, 5.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.33 (d, $J=11.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.09 (q, $J=6.9\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.10 (d, $J=11.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 1.37 (d, $J=7.0\text{Hz}, 3\text{H}$), $0.56-0.52$ (m, 3H), $0.44-0.42$ (m, 1H)。

[0084] 实施例2

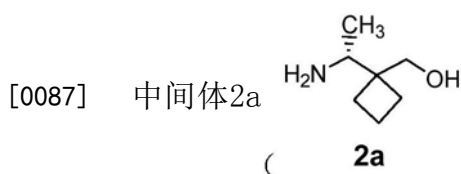
[0085] 本发明实施例提供一种多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物,其结构式如下所示:



命名为:(4'R,12a'S)-N-(2,4-二氟苯基)-7'-羟基-4'-甲

基-6',8'-二氧代-6',8',12',12a'-四氢-2'H,4'H-螺[环丁烷-1,3'-吡啶并[1',2':4,5]吡嗪[2,1-b][1,3]吡嗪]-9'-甲酰胺。

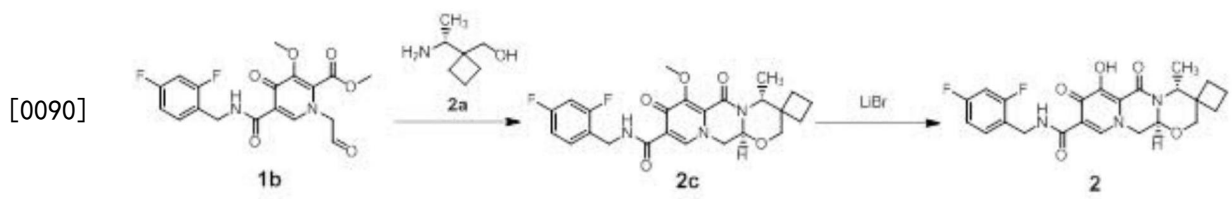
[0086] 本发明实施例提供一种上述多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物的制备方法,包括:



溴氯烷烃选择 $n=2$ 为1-溴-3氯-丙烷,依次经LDA催化取代、LiHMDS下关环得环丁烷螺中间体,接着还原、去保护反应制得中间体2a(无色油状物,490mg)。

[0088] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.89 (dd, $J=11.1, 1.2\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.67 (dd, $J=11.0, 1.2\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.43 (s, 1H), 3.29 (qd, $J=6.6, 1.2\text{Hz}, 1\text{H}$), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.97-1.75 (m, 3H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.52-1.41 (m, 1H), 1.01 (d, $J=6.6\text{Hz}, 3\text{H}$); $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 67.9, 55.5, 44.4, 27.9, 26.3, 16.8, 14.9。

[0089] 化合物2的合成:



[0091] 步骤1:化合物1b(412mg, 1mmol)、化合物2a(260mg, 2mmol)和乙酸(360mg, 6mmol)加入至4mL乙腈于70-80℃搅拌反应6-7h。反应结束后,加入碳酸氢钠水溶液洗涤,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得中间体2c,直接用于下一步反应。MS m/z (ESI): 474.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

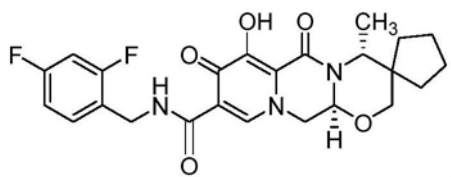
[0092] 步骤2:中间体2c加入至无水THF,加入LiBr(4.0equiv.),于70-80℃搅拌反应7-8h,反应结束后0.5M硫酸溶液淬灭,加入乙酸乙酯萃取,碳酸氢钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥浓缩得混合物。硅胶柱层析分离,二氯甲烷/甲醇梯度洗脱,纯化得化合物2(类白色固体,260mg,两步收率56.6%)。MS m/z (ESI): 460.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0093] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 12.48 (br s, 1H), 10.38 (t, $J=5.84\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.32 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 2H), 5.18 (dd, $J=6.0, 4.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.88 (q, $J=7.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.65 (dd, $J=15.9, 6.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.61 (dd, $J=15.9, 6.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.28 (dd, $J=13.6, 4.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.12 (dd, $J=13.5, 5.9\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.92 (d, $J=12.2\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.87 (d, $J=11.8\text{Hz}, 1\text{H}$),

2.07-1.55 (m, 6H), 1.23 (d, J=7.0Hz, 3H)。

[0094] 实施例3

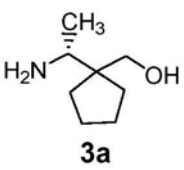
[0095] 本发明实施例提供一种多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物,其结构式如下所示:



命名为:(4'R,12a'S)-N-(2,4-二氟苯基)-7'-羟基-4'-

甲基-6',8'-二氧化-6',8',12',12a'-四氢化-2'H,4'H-螺[环戊烷-1,3'-吡啶并[1',2':4,5]吡嗪[2,1-b][1,3]噁嗪]-9'-甲酰胺。

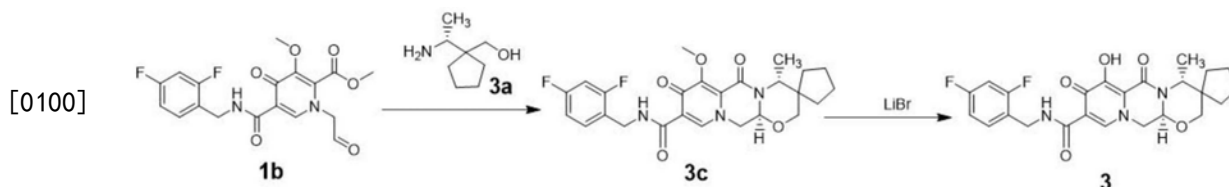
[0096] 本发明实施例提供一种上述多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物的制备方法,包括:

[0097] 中间体3a  的制备:参照实例1的中间体1a的合成,其中步骤3中溴

氯烷烃选择n=4为1-溴-4氯-丁烷,依次经LDA催化取代、LiHMDS下关环得环戊烷螺中间体,还原、去保护反应制得中间体3a(无色油状物,320mg)。

[0098] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.73 (dd, J=10.9, 1.3Hz, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.34 (dd, J=10.9, 1.3Hz, 1H), 3.06 (qd, J=6.6, 1.3Hz, 1H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.72-1.50 (m, 4H), 1.40-1.20 (m, 3H), 1.18 (d, J=6.6Hz, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 68.1, 56.6, 49.5, 33.7, 32.1, 25.3, 25.2, 19.0。

[0099] 化合物3的合成:



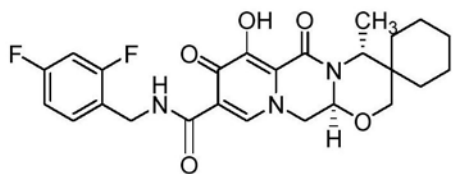
[0101] 步骤1:化合物1b(412mg, 1mmol)、化合物3a(311mg, 2.17mmol)和乙酸(360 mg, 6mmol)加入至4mL乙腈于70-80°C搅拌反应6-7h。反应结束后,加入碳酸氢钠水溶液洗涤,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得中间体3c,直接用于下一步反应。MS m/z (ESI): 488.2[M+1]⁺。

[0102] 步骤2:中间体3c加入至无水THF,加入LiBr(5.0equiv.)于70-80°C搅拌反应8h,继续补加LiBr(5.0equiv.)反应12h,反应结束后加入0.5M硫酸溶液淬灭,加入乙酸乙酯萃取,碳酸氢钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥浓缩得混合物。硅胶柱层析分离,二氯甲烷/甲醇梯度洗脱,纯化得化合物2(淡黄色固体,170mg,两步收率36.0%)。MS m/z (ESI): 474.2[M+1]⁺。

[0103] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 12.48 (br s, 1H), 10.40 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 2H), 5.24 (dd, J=6.1, 4.2Hz, 1H), 4.69-4.59 (m, 3H), 4.28 (dd, J=13.6, 4.2Hz, 1H), 4.13 (dd, J=13.5, 6.2Hz, 1H), 3.82 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.56 (d, J=11.6Hz, 1H), 1.87-1.16 (m, 8H), 1.33 (d, J=7.04Hz, 3H)。

[0104] 实施例4

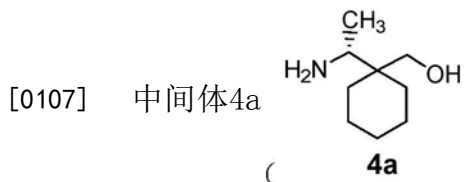
[0105] 本发明实施例提供一种多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物,其结构式如下所示:



命名为: (4'R,12a'S)-N-(2,4-二氟苯基)-7'-羟基-4'-

甲基-6',8'-二氧化-6',8',12',12a'-四氢化-2'H,4'H-螺[环己烷-1,3'-吡啶并[1',2':4,5]吡嗪[2,1-b][1,3]噁嗪]-9'-甲酰胺。

[0106] 本发明实施例提供一种上述多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物的制备方法,包括:

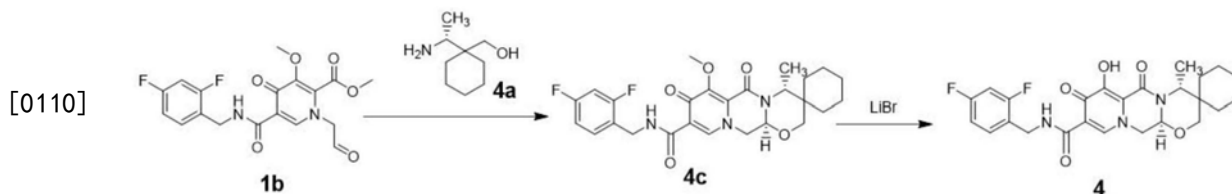


的制备:参照实例1的中间体1a的合成,其中步骤3 中溴

氯烷烃选择n=5为1-溴-5氯-戊烷,依次经LDA催化取代、LiHMDS下关环得环己烷螺中间体,接着还原、去保护反应制得中间体4a(无色油状物,130mg)。

[0108] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.77 (d, $J=11.1\text{Hz}$, 1H), 3.59 (dd, $J=11.2, 1.4\text{Hz}$, 1H), 3.03 (qd, $J=6.6, 1.4\text{Hz}$, 1H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.63-1.39 (m, 4H), 1.35-1.25 (m, 4H), 1.14 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.08-0.97 (m, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 66.5, 55.6, 38.5, 30.9, 30.4, 26.4, 21.7, 21.5, 17.4。

[0109] 化合物4的合成:



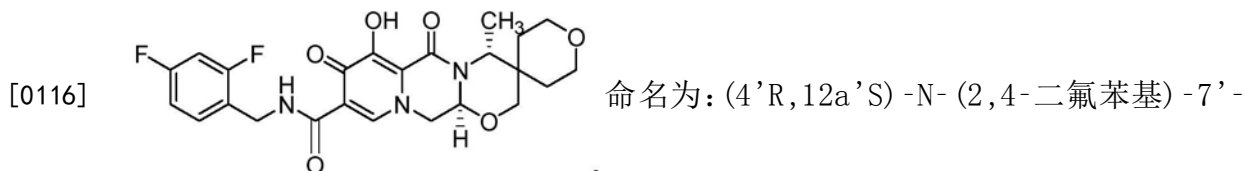
[0111] 步骤1:化合物1b(173mg, 0.42mmol)、化合物4a(130mg, 0.84mmol)和乙酸(185 mg, 2.5mmol)加入至2mL乙腈于70-80°C搅拌反应7-8h。反应结束后,加入碳酸氢钠水溶液洗涤,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得中间体4c,直接用于下一步反应。MS m/z (ESI): 502.2[M+1]⁺。

[0112] 步骤2:中间体4c加入至无水THF,加入LiBr(4.0equiv.),于70-80°C搅拌反应22h,反应结束后加入0.5M硫酸溶液淬灭,加入乙酸乙酯萃取,碳酸氢钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥浓缩得混合物。硅胶柱层析分离,二氯甲烷/甲醇梯度洗脱,纯化得化合物4(淡黄色固体,90mg,两步收率43.9%)。MS m/z (ESI): 488.2[M+1]⁺。

[0113] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 12.52 (br s, 1H), 10.41 (t, $J=8.96\text{Hz}$, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 2H), 5.17 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.87 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.68-4.58 (m, 2H), 4.32 (dd, $J=13.6, 3.8\text{Hz}$, 1H), 4.15 (dd, $J=13.6, 5.4\text{Hz}$, 1H), 3.73 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.67 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 1.57-1.08 (m, 10H), 1.31 (d, $J=7.08\text{Hz}$, 3H)。

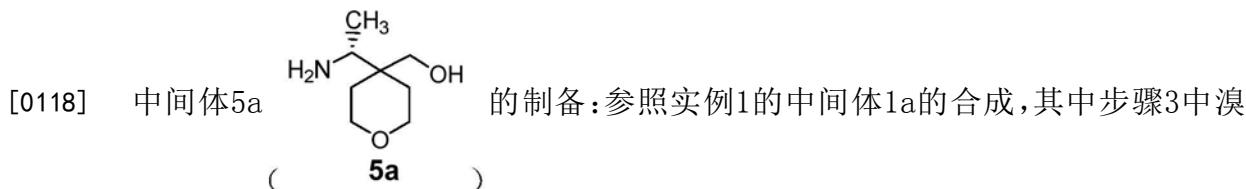
[0114] 实施例5

[0115] 本发明实施例提供一种多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物,其结构式如下所示:



羟基-4'-甲基-6',8'-二氧代-2,3,5,6,6',8',12',12a'-八氢-2'H,4'H-螺[吡喃-4,3'-吡啶并[1',2':4,5]吡嗪 [2,1-b][1,3]噁嗪]-9'-甲酰胺。

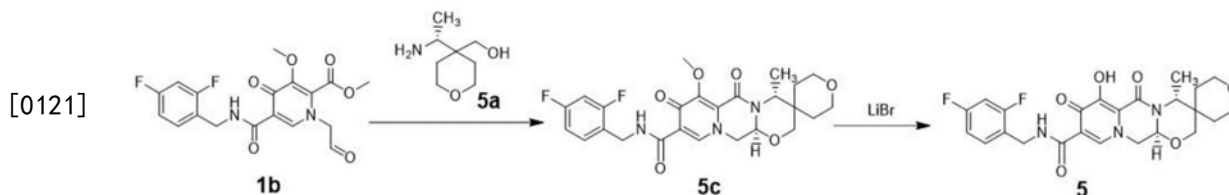
[0117] 本发明实施例提供一种上述多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物的制备方法,包括:



氯烷烃采用:1-溴-2-(2-氯乙氧基)乙烷,依次经LDA催化取代、LiHMDS作用下关环得吡喃螺中间体,还原、去保护反应制得中间体4a(无色油状物,0.29g)。

[0119] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.80-3.75 (m, 3H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.64 (td, $J=11.8$, 2.6Hz, 1H), 3.43 (td, $J=11.8$, 3.0Hz, 2H), 2.95 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.53-1.41 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H), 1.23-1.55 (m, 1H), 1.12 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 64.1, 63.68, 63.65, 57.1, 36.6, 30.5, 17.0。

[0120] 化合物5的合成:



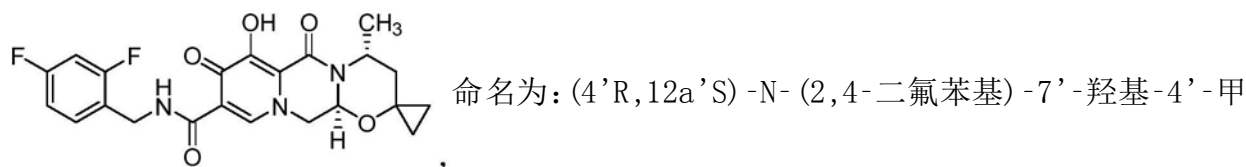
[0122] 步骤1:化合物1b(412mg, 1mmol)、化合物5a(270mg, 1.7mmol)和乙酸(360 mg, 6mmol)加入至4mL乙腈于70-80°C搅拌反应7-8h。反应结束后,加入碳酸氢钠水溶液洗涤,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得中间体5c,直接用于下一步反应。MS m/z (ESI): 504.2[M+1]⁺。

[0123] 步骤2:中间体5c加入至无水THF,加入LiBr(4.0equiv.)于70-80°C搅拌反应21 h,反应结束后加入0.5M硫酸溶液淬灭,加入乙酸乙酯萃取,碳酸氢钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥浓缩得混合物。硅胶柱层析分离,二氯甲烷/甲醇梯度洗脱,纯化得化合物4(淡黄色固体, 72mg, 两步收率14.7%)。MS m/z (ESI): 490.2[M+1]⁺。

[0124] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 12.38 (br s, 1H), 10.37 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 2H), 5.21 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.91 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J=16.3$, 5.1Hz, 1H), 4.61 (dd, $J=16.6$, 5.1Hz, 1H), 4.17 (dd, $J=13.7$, 4.1Hz, 1H), 3.98 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.80-3.55 (m, 4H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.64-1.59 (m, 1H), 1.54-1.48 (m, 1H), 1.34 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.32-1.29 (m, 1H)。

[0125] 实施例6

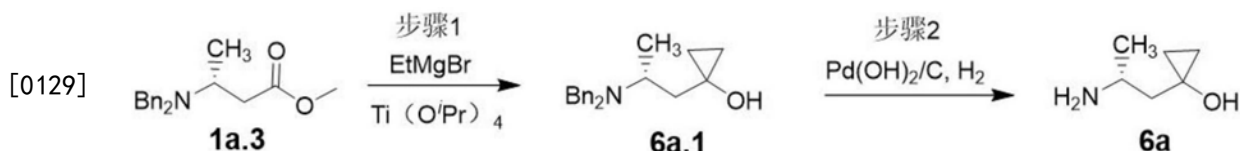
[0126] 本发明实施例提供一种多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物,其结构式如下所示:



基-6',8'-二氧化-3',4',6',8',12',12a'-六氢化螺[环丙烷-1,2'-吡啶并[1',2':4,5]吡嗪[2,1-b][1,3]噁嗪]-9'-甲酰胺。

[0127] 本发明实施例提供一种上述多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物的制备方法,包括:

[0128] 中间体6a的制备:



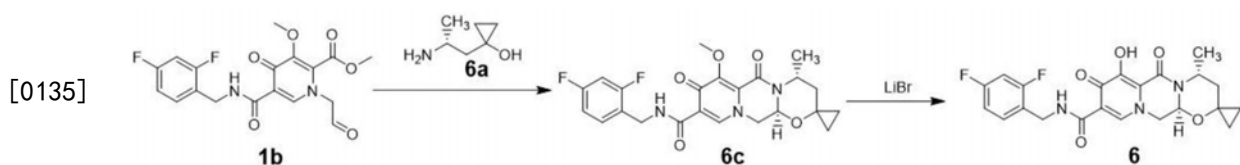
[0130] 步骤1:化合物1a.3 (500mg, 1.7mmol) 加入至无水THF (10mL) 中,氮气保护下降温至-30℃,依次滴加Ti(OⁱPr)₄ (0.25equiv.)、EtMgBr (3M/Et₂O, 3.0equiv.),转移至室温搅拌反应10-12h.反应结束后,加入氯化铵溶液淬灭,乙酸乙酯萃取,氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥后减压浓缩.三氧化二铝柱层析分离,乙酸乙酯和石油醚(1:9)洗脱,得中间体6a.1 (无色油状物,254mg, 51%)。

[0131] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.40-7.19 (m, 10H), 6.78 (s, 1H), 3.99 (d, J=12.9Hz, 2H), 3.38-3.24 (m, 1H), 3.28 (d, J=12.9Hz, 2H), 2.52 (ddd, J=14.3, 12.4, 1.9Hz, 1H), 1.07 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.77 (dd, J=14.6, 2.9Hz, 1H), 0.74-0.65 (m, 1H), 0.39-0.22 (m, 2H), 0.01-(-0.10) (m, 1H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ: 138.5, 129.5, 128.5, 127.4, 56.6, 53.6, 53.3, 40.1, 12.7, 12.6, 12.0。

[0132] 步骤2:去Bn保护基的反应参考化合物1a步骤6,得化合物6a (无色油状物, 390mg, ~100%)。

[0133] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 3.46 (s, 1H), 3.35-3.19 (m, 1H), 1.80 (ddd, J=14.4, 9.9, 1.7 Hz, 1H), 1.28-1.22 (m, 1H), 1.17 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.82-0.73 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H), 0.50-0.38 (m, 1H), 0.38-0.29 (m, 1H)。

[0134] 化合物6的制备:



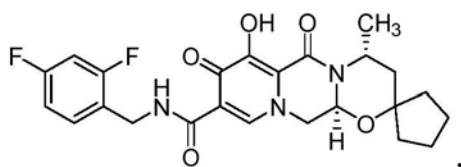
[0136] 步骤1:化合物1b (268mg, 0.65mmol)、化合物6a (150mg, 1.3mmol) 和乙酸 (234 mg, 3.9mmol) 加入至3mL乙腈于70-80℃搅拌反应6-8h.反应结束后,加入碳酸氢钠水溶液洗涤,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得中间体6c,直接用于下一步反应. MS m/z (ESI): 460.2[M+1]⁺。

[0137] 步骤2:中间体6c加入至无水THF,加入LiBr (4.0equiv.),于70-80℃搅拌反应14h,反应结束后加入0.5M硫酸溶液淬灭,加入乙酸乙酯萃取,碳酸氢钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥浓缩得混合物.硅胶柱层析分离,二氯甲烷/甲醇梯度洗脱,纯化得化合物4 (淡黄色固体, 110mg, 两步收率38%)。MS m/z (ESI): 446.2[M+1]⁺。

[0138] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 12.50 (br s, 1H), 10.39 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 6.84-6.76 (m, 2H), 5.21 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 5.08-5.01 (m, 1H), 4.63 (dd, $J=16.3, 6.2\text{Hz}$, 1H), 4.59 (dd, $J=16.0, 6.1\text{Hz}$, 1H), 4.35 (dd, $J=13.4, 3.0\text{Hz}$, 1H), 4.15 (dd, $J=12.5, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.62 (dd, $J=13.1, 5.2\text{Hz}$, 1H), 1.49 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.13 (dd, $J=13.9, 1.1\text{Hz}$, 1H), 1.05-0.98 (m, 1H), 0.88-0.82 (m, 1H), 0.70-0.64 (m, 1H), 0.56-0.50 (m, 1H)。

[0139] 实施例7

[0140] 本发明实施例提供一种多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物,其结构式如下所示:

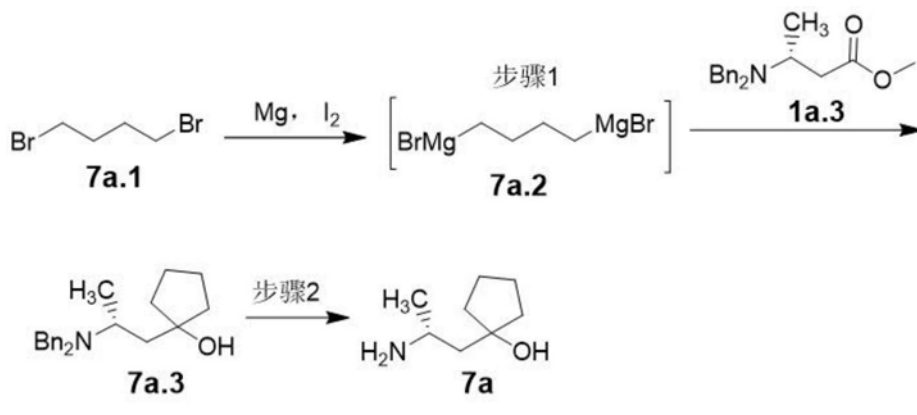


命名为: (4'R, 12a'S) -N-(2,4-二氟苯基)-7'-羟基-4'-

甲基-6',8'-氧代-3',4',6',8',12',12a'-六氢化螺[环戊烷-1,2'-吡啶并[1',2':4,5]吡嗪[2,1-b][1,3]噁嗪]-9'-甲酰胺。

[0141] 本发明实施例提供一种上述多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物的制备方法,包括:

[0142] 中间体7a.3的制备:



[0143]

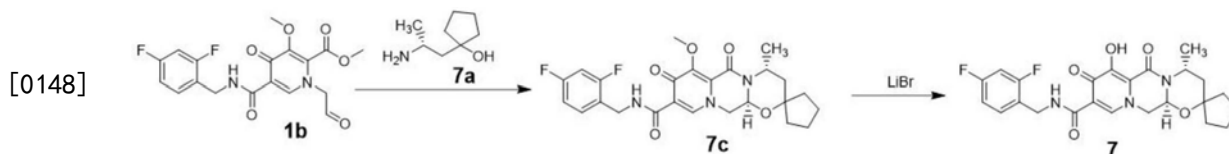
[0144] 步骤1: 氮气氛围下依次加入镁屑(14.59g, 600mmol)、碘粒(0.91g, 3.6mmol) 和 50mL 无水 THF。加热至 60°C , 快速滴加 1,2-二溴乙烷(0.1mL) 后再滴加 1,4-二溴丁烷(14.3mL, 120mmol), 滴毕搅拌反应 1h。待反应结束后, 升温至 80°C 后加中间体 1a.3(8.92g 溶于 20mL 无水 THF, 30mmol), 并在该温度下继续搅拌反应 2h。待反应结束后, 加入氯化铵溶液淬灭, 过滤得滤液, 乙酸乙酯萃取, 氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸浓缩得到混合物。硅胶柱层析分离, 乙酸乙酯和石油醚洗脱得到中间体 7a.3(淡黄色油状物 4.36g, 45%)。

[0145] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.29 (m, 8H), 7.28-7.22 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.93 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.21 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 2.18 (dd, $J=14.6, 11.8\text{Hz}$, 1H), 1.78-1.62 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 1H), 1.47-1.33 (m, 3H), 1.13 (dd, $J=14.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 1.08 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 0.95-0.84 (m, 1H), 0.80-0.71 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 138.39, 129.76, 128.45, 127.33, 82.41, 52.88, 51.46, 42.37, 41.53, 38.08, 23.96, 23.47, 12.39。

[0146] 步骤2: 参照 1a 的脱 Bn 合成操作, 得白色固体中间体 7a, 直接用于下一步反应。 ^1H

NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.21-3.08 (m, 1H), 1.88-1.40 (m, 10H), 1.13 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 82.2, 47.4, 46.5, 41.7, 39.2, 28.2, 24.1, 23.7。

[0147] 化合物7的制备:



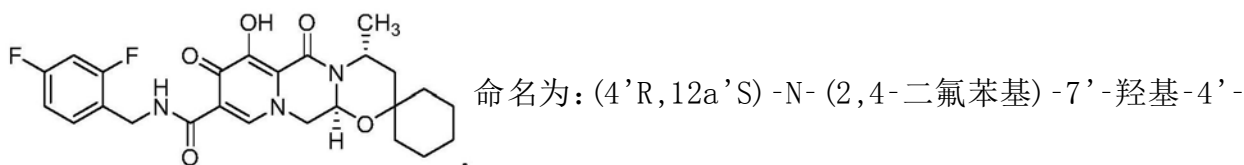
[0149] 步骤1: 化合物1b (346mg, 0.84mmol)、化合物7a (300mg, 2.1mmol) 和乙酸 (403 mg, 7.72mmol) 加入至4mL乙腈于70-80°C搅拌反应6h。反应结束后, 加入碳酸氢钠水溶液洗涤, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得中间体7c, 直接用于下一步反应。MS m/z (ESI): 488.2[M+1]⁺。

[0150] 步骤2: 中间体7c加入至无水THF, 加入LiBr (4.0equiv.), 于70-80°C搅拌反应6 h, 反应结束后加入0.5M硫酸溶液淬灭, 加入乙酸乙酯萃取, 碳酸氢钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥浓缩得混合物。硅胶柱层析分离, 二氯甲烷/甲醇梯度洗脱, 纯化得化合物 4 (淡黄色固体, 70mg, 两步收率17.6%)。MS m/z (ESI): 474.2[M+1]⁺。

[0151] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 12.47 (br s, 1H), 10.42 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 2H), 5.35 (t, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.66 (dd, $J=15.3, 6.0\text{Hz}$, 1H), 4.60 (dd, $J=15.3, 5.8\text{Hz}$, 1H), 4.30 (dd, $J=13.7, 3.4\text{Hz}$, 1H), 4.17 (dd, $J=13.7, 3.5\text{Hz}$, 1H), 2.11 (dd, $J=14.5, 6.8\text{Hz}$, 1H), 2.07-1.89 (m, 2H), 1.83 (dd, $J=14.5, 8.1\text{Hz}$, 1H), 1.80-1.49 (m, 6H), 1.39 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[0152] 实施例8

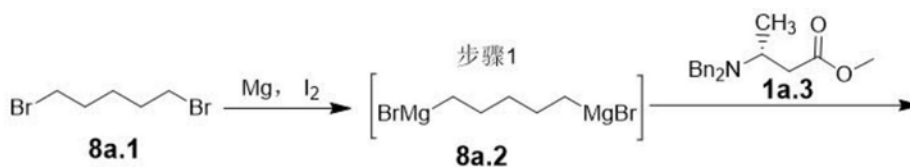
[0153] 本发明实施例提供一种多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物, 其结构式如下所示:



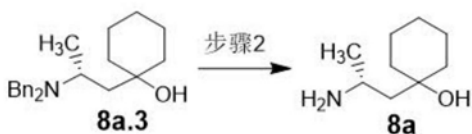
甲基-6',8'-氧代-3',4',6',8',12',12a'-六氢化螺[环己烷-1,2'-吡啶并[1',2':4,5]吡嗪[2,1-b][1,3]噁嗪]-9'-甲酰胺。

[0154] 本发明实施例提供一种上述多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物的制备方法, 包括:

[0155] 中间体8a的制备:



[0156]

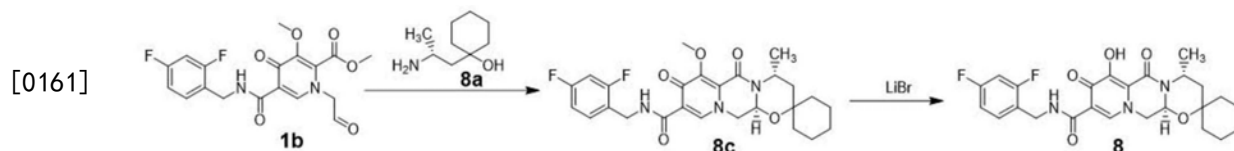


[0157] 步骤1: 参考中间体7a.3的操作条件, 采用1,5-二溴戊烷制备得中间体8a.3 (白色固体, 2.68g, 16%)。

[0158] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.30 (m, 8H), 7.27-7.21 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 3.92 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 3.24-3.13 (m, 1H), 3.19 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 1.81 (dd, $J=14.8, 12.0\text{Hz}$, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.52 (dd, $J=12.9, 5.6\text{Hz}$, 1H), 1.46-1.32 (m, 3H), 1.25-1.08 (m, 4H), 1.05 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 0.71 (dd, $J=7.3, 4.8\text{Hz}$, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 138.50, 129.90, 128.52, 127.40, 71.51, 52.95, 49.18, 42.67, 40.60, 35.77, 26.14, 22.24, 22.13, 12.52.

[0159] 步骤2: 参照中间体1a的去Bn操作条件, 制备得白色固体中间体8a, 直接用于下一步反应。

[0160] 化合物8的合成:



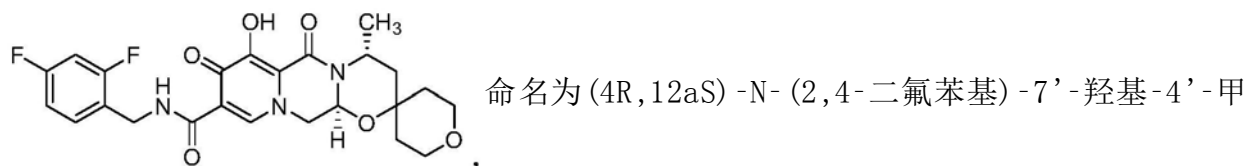
[0162] 步骤1: 化合物1b (412mg, 1mmol)、化合物8a (300mg, 2.2mmol) 和乙酸 (360 mg, 6mmol) 加入至4mL乙腈于70-80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应16h。反应结束后, 加入碳酸氢钠水溶液洗涤, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得中间体7c, 直接用于下一步反应。MS m/z (ESI): 502.2[M+1] $^{+}$ 。

[0163] 步骤2: 中间体8c加入至无水THF, 加入LiBr (4.0equiv.), 于70-80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应6 h, 反应结束后加入0.5M硫酸溶液淬灭, 加入乙酸乙酯萃取, 碳酸氢钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥浓缩得混合物。硅胶柱层析分离, 二氯甲烷/甲醇梯度洗脱, 纯化得化合物 8 (淡黄色固体, 194mg, 两步收率40.0%)。MS m/z (ESI): 488.2[M+1] $^{+}$ 。

[0164] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 12.40 (br s, 1H), 10.48 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 6.85-6.77 (m, 2H), 5.35 (t, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 4.70-4.59 (m, 3H), 4.28 (dd, $J=13.9, 3.1\text{Hz}$, 2H), 2.04 (dd, $J=15.0, 6.9\text{Hz}$, 1H), 1.80 (dd, $J=15.0, 10.4\text{Hz}$, 1H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.44-1.21 (m, 8H), 1.35 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

[0165] 实施例9

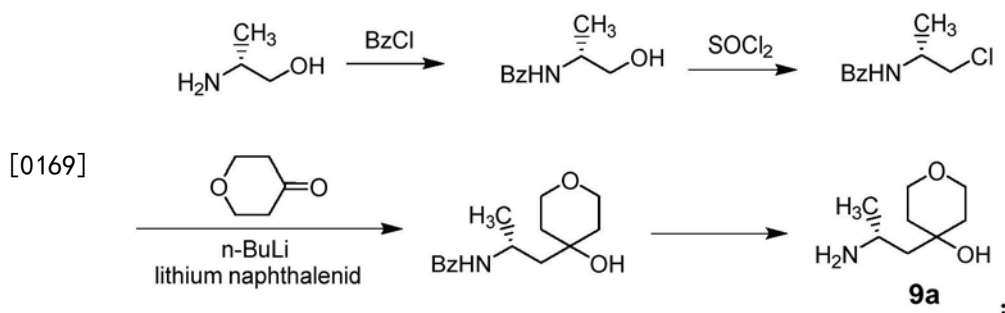
[0166] 本发明实施例提供一种多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物, 其结构式如下所示:



基-6',8'-二氧化-2,3,3',4',5,6,6',8',12',12a'-十氢化螺[吡喃-4,2'-吡啶并[1',2':4,5]吡嗪[2,1-b][1,3]噁嗪]-9'-甲酰胺。

[0167] 本发明实施例提供一种上述多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物的制备方法, 包括:

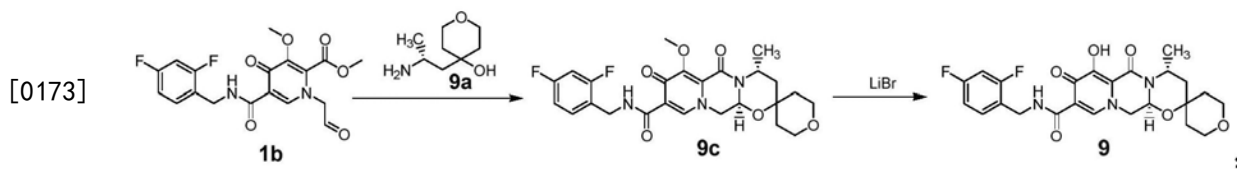
[0168] 中间体9a的制备:



[0170] 步骤:制备方法参照文献Tetrahedron Asymmetry 1996,2911-2922,以(R)-2-氨基丙醇为原料,经Bz胺基保护、羟基氯代后,在n-BuLi/Lithium naphthalenid体系中对四氢吡喃酮加成反应,最后去保护Bz得中间体9a。MS m/z (ESI):160.23[M+1]⁺。

[0171] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ3.64-3.48 (m, 4H), 3.53-3.36 (m, 3H), 3.12-2.85 (m, 1H), 1.51-1.26 (m, 6H), 1.02 (d, J=6.4Hz, 3H);

[0172] 化合物9的合成:



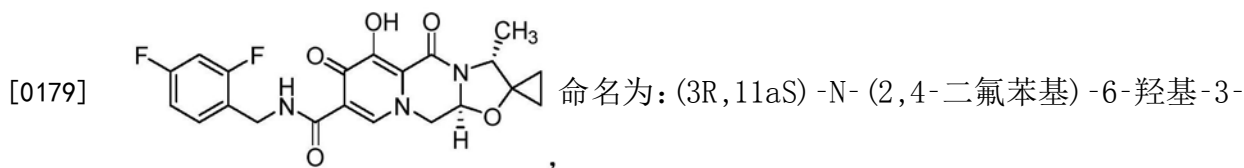
[0174] 步骤1:化合物1b(412mg, 1mmol)、化合物9a(318mg, 2mmol)和乙酸(360mg, 6mmol)加入至4mL乙腈于70-80℃搅拌反应10-12h。反应结束后,加入碳酸氢钠水溶液洗涤,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得中间体9c,直接用于下一步反应。MS m/z (ESI):504.2[M+1]⁺。

[0175] 步骤2:中间体9c加入至无水THF,加入LiBr(4.0equiv.),于70-80℃搅拌反应6-8h,反应结束后加入0.5M硫酸溶液淬灭,加入乙酸乙酯萃取,碳酸氢钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥浓缩得混合物。硅胶柱层析分离,二氯甲烷/甲醇梯度洗脱,纯化得化合物9(淡黄色固体,68mg,两步收率13.9%)。MS m/z (ESI):490.2[M+1]⁺。

[0176] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ12.31 (br s, 1H), 10.40 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 6.85-6.77 (m, 2H), 5.39 (t, J=2.1Hz, 1H), 4.74-4.60 (m, 3H), 4.31 (dd, J=13.9, 3.0Hz, 1H), 4.24 (dd, J=14.0, 1.9Hz, 1H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.60 (dt, J=11.6, 4.2 Hz, 1H), 3.48 (td, J=11.1, 2.6Hz, 1H), 2.04 (dd, J=15.0, 6.9Hz, 1H), 1.90 (dd, J=15.0, 10.3Hz, 1H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.59 (dd, J=10.8, 4.7Hz, 1H), 1.55 (dd, J=10.8, 4.6Hz, 1H), 1.39 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[0177] 实施例10

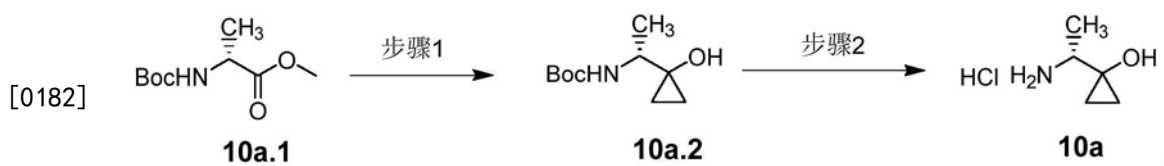
[0178] 本发明实施例提供一种多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物,其结构式如下所示:



[0179] 命名为:(3R, 11aS)-N-(2,4-二氟苯基)-6-羟基-3-甲基-5,7-二氧代-5,7,11,11a-四氢-3H-螺[环丙烷-1,2-噁唑[3,2-a]吡啶并[1,2-d]吡嗪]-8-甲酰胺。

[0180] 本发明实施例提供一种上述多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物的制备方法,包括:

[0181] 中间体10a的制备:



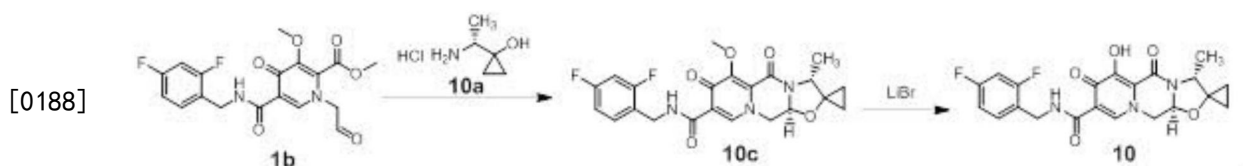
[0183] 步骤1:氮气氛围下,化合物1a.1 (4.06g, 20mmol) 加入至40mL无水THF,降温至-30~-35°C,滴加 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0.3equiv.)、 EtMgBr s (2M/ Et_2O , 3.0equiv.), 搅拌反应1 h后转移至-5~0°C搅拌反应10-12h。反应结束后,加入氯化铵溶液淬灭,乙酸乙酯萃取,氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥后减压浓缩。硅胶柱层析分离,乙酸乙酯和石油醚梯度洗脱,得中间体10a.2 (白色固体0.6g, 15%)。

[0184] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.31 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.23 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 0.82-0.72 (m, 3H), 0.54-0.51 (s, 1H)。

[0185] 步骤2:中间体10a.2 (390mg, 1.94mmol) 加入至4mL二氧六环中,滴加3M二氧六环盐酸液 (7.76mmol) (3M盐酸的配制:1mL浓盐酸加入至3mL二氧六环) 于室温搅拌反应20-22h,反应结束后减压浓缩反应液,乙腈多次带水后得粉色油状物,加入4mL乙腈冷藏10-12h,过滤,冷乙腈洗涤,干燥得中间体10a (白色固体180mg, 91.8%)。

[0186] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.15 (br s, 3H), 5.81 (br s, 1H), 2.79-2.74 (m, 1H), 1.23 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 0.72-0.54 (m, 4H)。

[0187] 化合物10的合成:



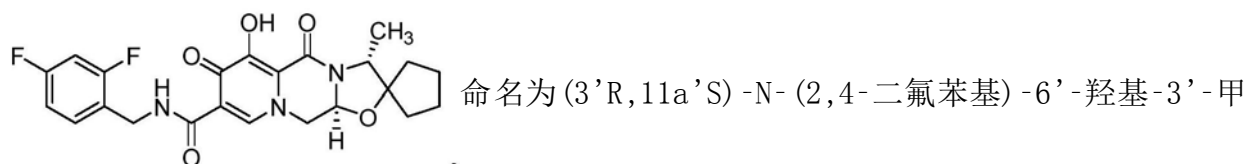
[0189] 步骤1:化合物1b (206mg, 0.5mmol) 加入至3mL乙腈溶液中,另一化合物10a 盐酸盐 (138mg, 1mmol) 的乙腈 (2mL) 溶液中加入DIEA (130mg, 1mmol) 混合均匀后,将该混合液加入至化合物1b的乙腈溶液,最后加入乙酸 (150mg, 2.5mmol), 混合液于70-80°C搅拌反应4-5h。反应结束后,加入碳酸氢钠水溶液洗涤,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得中间体10c,直接用于下一步反应。MS m/z (ESI): 446.2 $[M+1]^+$ 。

[0190] 步骤2:中间体10c加入至无水THF,加入LiBr (4.0equiv.), 于70-80°C搅拌反应 6-8h,反应结束后加入0.5M硫酸溶液淬灭,加入乙酸乙酯萃取,碳酸氢钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥浓缩得混合物。硅胶柱层析分离,二氯甲烷/甲醇梯度洗脱,纯化得化合物10 (类白色固体, 142mg, 两步收率66%)。MS m/z (ESI): 432.2 $[M+1]^+$ 。

[0191] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.47 (br s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 6.83-6.78 (m, 2H), 5.41-5.39 (m, 1H), 4.68-4.56 (m, 1H), 4.45 (dd, $J=12.3, 3.0\text{Hz}$, 1H), 4.35 (q, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 3.98 (t, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 1.34 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H), 1.25-1.10 (m, 1H), 0.94-0.76 (m, 3H)。

[0192] 实施例11

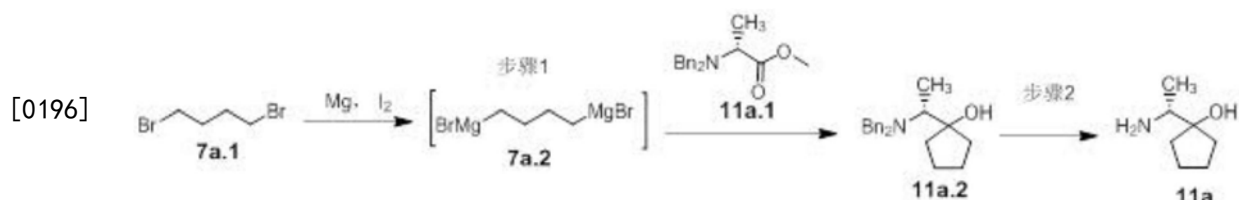
[0193] 本发明实施例提供一种多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物,其结构式如下所示:



基-5',7'-二氧化-5',7',11',11a'-四氢-3'H-螺[环戊烷-1,2'-噁唑[3,2-a]吡啶并[1,2-d]吡嗪]-8'-甲酰胺。

[0194] 本发明实施例提供一种上述多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物的制备方法,包括:

[0195] 中间体11a的制备:

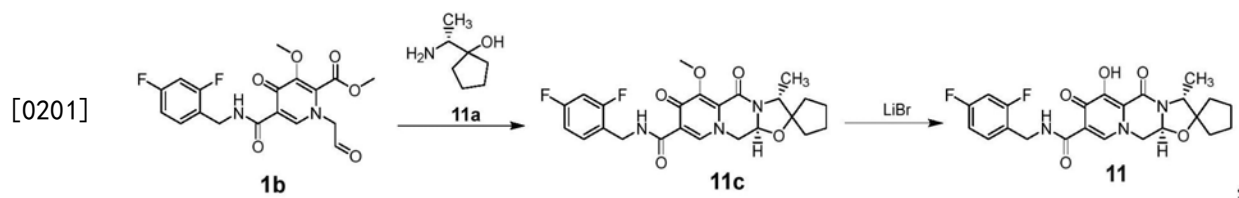


[0197] 步骤1:参考7a.3的操作条件,将中间体11a.1加入至新鲜制备的格氏反应液7a.2中,制备得中间体11a.2(淡黄色油状物3.91g,50%)。

[0198] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.27 (m, 8H), 7.26-7.21 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 3.89 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 2H), 3.34 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 2H), 2.92 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 3H), 1.52-1.38 (m, 3H), 1.09 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 139.53, 129.09, 128.55, 127.30, 82.63, 59.33, 55.09, 38.98, 35.53, 24.89, 23.12, 7.13。

[0199] 步骤2:参照1a的脱Bn操作条件,制备得油状物11a,直接用于下一步反应。

[0200] 化合物11的合成:



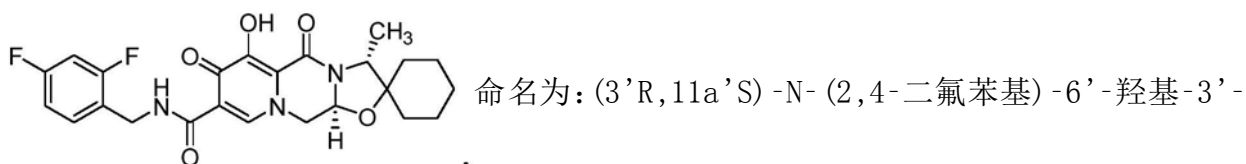
[0202] 步骤1:化合物1b (251mg, 0.84mmol)、化合物7a (160mg, 1.22mmol) 和乙酸 (220mg, 3.66mmol) 加入至3mL乙腈于70-80 $^\circ\text{C}$ 搅拌反应16h。反应结束后,加入碳酸氢钠水溶液洗涤,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得中间体11c,直接用于下一步反应。MS m/z (ESI): 474.2[M+1] $^+$ 。

[0203] 步骤2:中间体11c加入至无水THF,加入LiBr (4.0equiv.), 于70-80 $^\circ\text{C}$ 搅拌反应 6-8h,反应结束后加入0.5M硫酸溶液淬灭,加入3-5mL水搅拌析出固体,过滤,THF/水=1:1洗涤,干燥得化合物11(白色固体,230mg,两步收率63.5%)。MS m/z (ESI): 432.2[M+1] $^+$ 。

[0204] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.44 (br s, 1H), 10.33 (t, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 5.42 (d, $J=10.2, 4.0\text{Hz}$, 1H), 4.83 (d, $J=12.2, 4.0\text{Hz}$, 1H), 4.59-4.50 (m, 2H), 4.17 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 3.99 (dd, $J=11.6, 10.44\text{Hz}$, 1H), 1.79-1.59 (m, 8H), 1.30 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

[0205] 实施例12

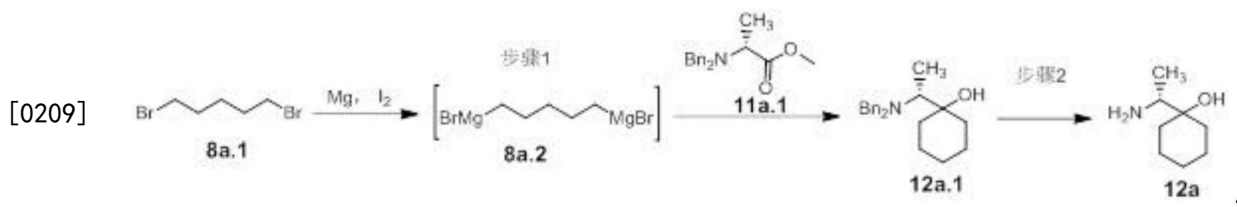
[0206] 本发明实施例提供一种多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物,其结构式如下所示:



甲基-5',7'-二氧代-5',7',11',11a'-四氢-3'H-螺[环己烷-1,2'-噁唑[3,2-a]吡啶并[1,2-d]吡嗪]-8'-甲酰胺。

[0207] 本发明实施例提供一种上述多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物的制备方法,包括:

[0208] 中间体12a的制备:

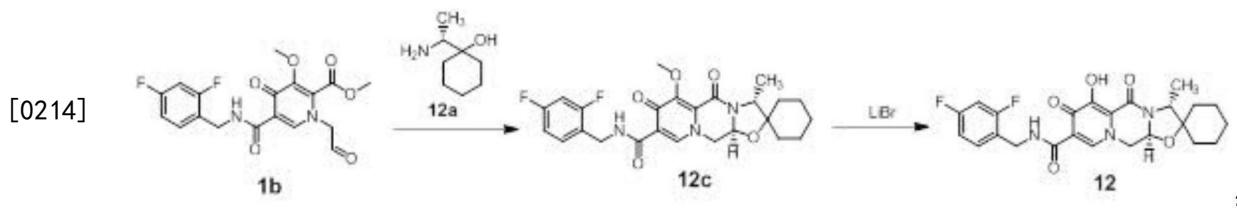


[0210] 步骤1:参考7a.3的操作条件,采用中间体11a.1进行格氏化反应制备得中间体12a.1 (白色固体,2.03g,12%)。

[0211] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.29 (m, 7H), 7.28-7.21 (m, 1H), 3.89 (d, $J=13.7$ Hz, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.36 (d, $J=13.7$ Hz, 2H), 2.61 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 1.73-1.18 (m, 10H), 1.09 (d, $J=7.1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 139.62, 129.10, 128.53, 127.28, 72.56, 62.38, 56.18, 36.32, 33.35, 26.05, 22.42, 21.96, 7.50.

[0212] 步骤2:参照1a的去Bn操作条件,制备得油状物12a,直接用于下一步反应。

[0213] 化合物12的合成:



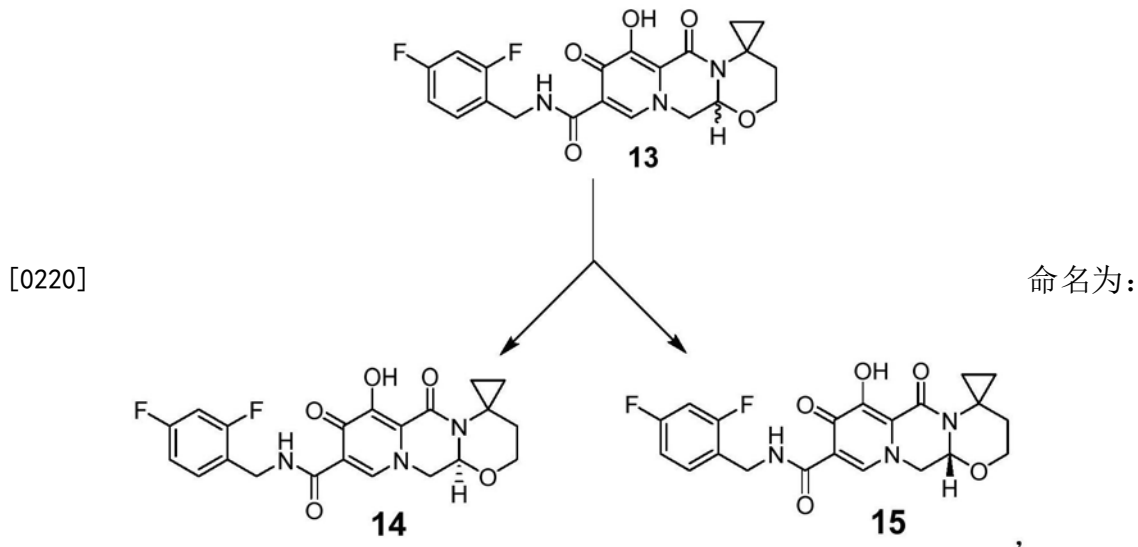
[0215] 步骤1:化合物1b (231mg, 0.56mmol)、化合物12a (200mg, 1.4mmol) 和乙酸 (202mg, 3.36mmol) 加入至3mL乙腈于70-80 $^\circ\text{C}$ 搅拌反应4-5h。反应结束后,加入碳酸氢钠水溶液洗涤,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩得中间体11a,直接用于下一步反应。MS m/z (ESI): 488.2[M+1] $^+$ 。

[0216] 步骤2:中间体11c加入至无水THF,加入LiBr (4.0equiv.) ,于70-80 $^\circ\text{C}$ 搅拌反应10-12h,反应结束后加入0.5M硫酸溶液淬灭,加入乙酸乙酯萃取,碳酸氢钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩得混合物,加入甲基叔丁基醚搅拌析晶2-4h,过滤,甲基叔丁基醚洗涤,干燥得化合物12 (类白色固体,180mg,两步收率67.9%)。MS m/z (ESI): 474.2[M+1] $^+$ 。

[0217] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.55 (br s, 1H), 10.33 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 2H), 5.40 (dd, $J=10.1, 4.0$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J=16.0, 6.2$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J=16.2, 6.2$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J=12.4, 4.2$ Hz, 1H), 4.13 (q, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J=12.3, 10.3$ Hz, 1H), 1.80-1.50 (m, 10H), 1.36 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

[0218] 实施例13

[0219] 本发明实施例提供一种多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物,其结构式如下所示:



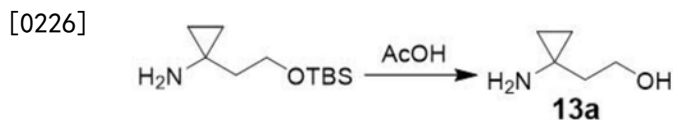
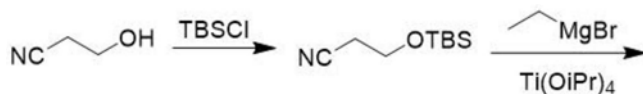
[0221] (2,4-二氟苯基)-7'-羟基-6',8'-二氧代-2',3',6',8',12',12a'-六氢螺[环丙烷-1,4'-吡啶并[1',2':4,5]吡嗪[2,1-b][1,3]噁嗪]-9'-甲酰胺(化合物13);

[0222] (S)-N-(2,4-二氟苯基)-7'-羟基-6',8'-二氧代-2',3',6',8',12',12a'-六氢螺[环丙烷-1,4'-吡啶并[1',2':4,5]吡嗪[2,1-b][1,3]噁嗪]-9'-甲酰胺(化合物14);

[0223] (R)-N-(2,4-二氟苯基)-7'-羟基-6',8'-二氧代-2',3',6',8',12',12a'-六氢螺[环丙烷-1,4'-吡啶并[1',2':4,5]吡嗪[2,1-b][1,3]噁嗪]-9'-甲酰胺(化合物15)。

[0224] 本发明实施例提供一种上述多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物的制备方法,包括:

[0225] 中间体13a的制备:

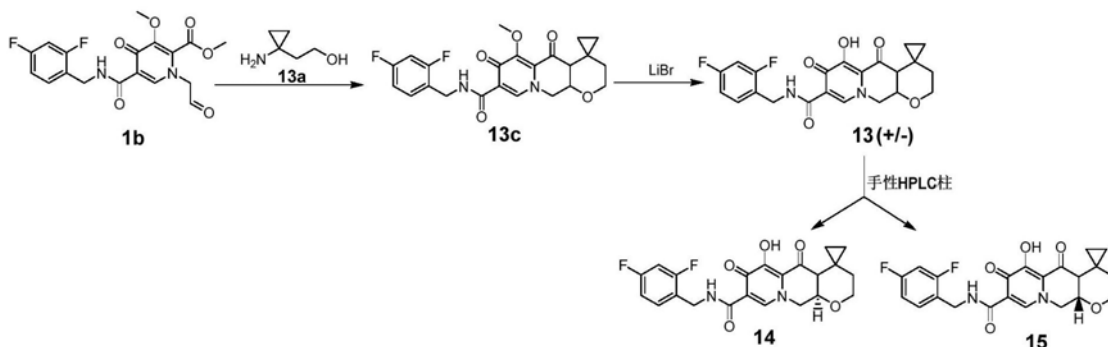


[0227] 步骤1和2:参照文献Journal of Medicinal Chemistry,2016,59,8,3732-3749合成路线,以2-氰基乙醇为原料,依次经TBSCl保护羟基,kulinovich环丙烷的反应制得TBS保护的氨基醇。

[0228] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.78 (t, J=6.8Hz, 1H), 1.65 (br s, 2H), 1.53 (t, J=6.9Hz, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.37-0.30 (m, 3H), 0.04 (s, 6H)。

[0229] 步骤3:经醋酸去保护TBS后得红棕色油状物13a,直接用于下一步反应。

[0230] 化合物13、14和15的合成:



[0231]

[0232] 步骤1: 化合物1b (412mg, 1mmol)、化合物13a (202mg, 2mmol) 和乙酸 (360mg, 6mmol) 加入至4mL乙腈于70-80℃搅拌反应14-16h。反应结束后, 加入碳酸氢钠水溶液洗涤, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得中间体13c, 直接用于下一步反应。MS m/z (ESI): 446.1 [M+1]⁺。

[0233] 步骤2: 中间体13c加入至无水THF, 加入LiBr (4.0equiv.), 于70-80℃搅拌反应 4-6h, 反应结束后加入0.5M硫酸溶液淬灭, 加入水搅拌析晶1-3h, 过滤, THF:水=1:1 洗涤固体, 得化合物13 (类白色固体, 177mg, 两步收率41%)。MS m/z (ESI): 432.2 [M+1]⁺。

[0234] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.53 (br s, 1H), 10.41 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 5.38-5.34 (d, 1H), 4.74 (dd, J=14.7, 1.2Hz, 1H), 4.63 (dd, J=15.2, 6.2Hz, 1H), 4.57 (dd, J=15.0, 5.7Hz, 1H), 4.43 (dd, J=14.4, 2.9Hz, 1H), 4.15 (dd, J=11.1, 4.8Hz, 1H), 4.07 (td, J=11.8, 2.3Hz, 1H), 2.33 (td, J=12.4, 5.2, 1H), 1.52-1.47 (m, 1H), 1.18-1.08 (m, 2H), 0.88-0.82 (m, 1H), 0.77-0.72 (m, 1H)。

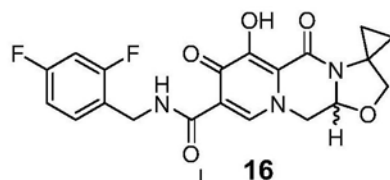
[0235] 手性化合物14和化合物15的制备:

[0236] 混旋物13 (50mg) SFC分离方法 (制备柱: ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10μm; 流动相: A相CO₂/B相异丙醇, 梯度: B25%; 流速: 70ml/min; 柱压: 100巴; 柱温 38℃, 波长 220nm), 分别制备得化合物14 (保留时间: 1.21min), MS m/z (ESI): 432.1 [M+1]⁺, 化合物15 (保留时间: 1.46min), m/z (ESI): 432.1 [M+1]⁺。

[0237] 手性HPLC纯度方法 (制备柱: ChiralPak AD, 150×4.6mm I.D., 3μm; 流动相: A相CO₂/B相异丙醇 (0.05% DEA), 梯度: B40%; 流速: 2.5ml/min; 柱压: 100巴; 柱温 35℃, 波长 220nm)。

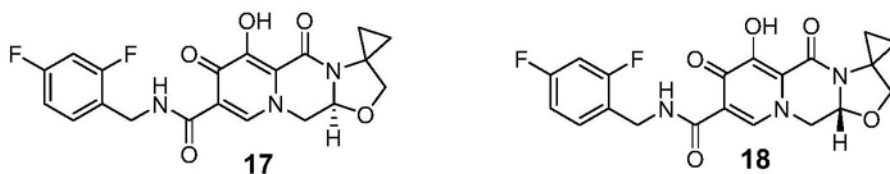
[0238] 实施例14

[0239] 本发明实施例提供一种多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物, 其结构式如下所示:



[0240]

命名如下:



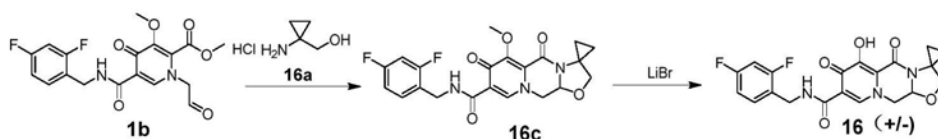
[0241] N-(2,4-二氟苯基)-6'-羟基-5',7'-二氧代-5',7',11',11a'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-噁唑 [3,2-a]吡啶并[1,2-d]吡嗪]-8'-甲酰胺(化合物16);

[0242] (S)-N-(2,4-二氟苯基)-6'-羟基-5',7'-二氧代-5',7',11',11a'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-噁唑 [3,2-a]吡啶并[1,2-d]吡嗪]-8'-甲酰胺(化合物17);

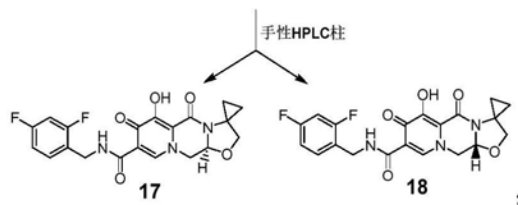
[0243] (R)-N-(2,4-二氟苯基)-6'-羟基-5',7'-二氧代-5',7',11',11a'-四氢-2'H-螺[环丙烷-1,3'-噁唑 [3,2-a]吡啶并[1,2-d]吡嗪]-8'-甲酰胺(化合物18)。

[0244] 本发明实施例提供一种上述多环氨基甲酰基吡啶酮衍生物的制备方法,包括:

[0245] 化合物16、17和18的合成:



[0246]



[0247] 步骤1:化合物1b(618mg,1.5mmol)加入至5mL乙腈溶液中,另一化合物16a 盐酸盐(371mg,3mmol)的乙腈(1mL)溶液中加入DIEA(387mg,3mmol)混合均匀后,将该混合液加入至化合物1b的乙腈溶液,最后加入乙酸(540mg,9mmol),混合液于70-80℃搅拌反应20-24h。反应结束后,加入碳酸氢钠水溶液洗涤,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得中间体16c,直接用于下一步反应。MS m/z (ESI): 432.2[M+1]⁺。

[0248] 步骤2:中间体16c加入至无水THF,加入LiBr(4.0equiv.),于70-80℃搅拌反应6-8h,反应结束后加入0.5M硫酸溶液淬灭,搅拌2-4h析出固体,过滤,THF/水=1:1 淋洗,干燥得化合物10(类白色固体,230mg,两步收率36.7%)。MS m/z (ESI): 418.2[M+1]⁺。

[0249] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ11.70(br s,1H),10.25(s,1H),8.27(s,1H),7.31-7.25(m,1H),6.77-6.71(m,2H),5.32(dd,J=10.1,3.6Hz,1H),4.56(d,J=5.8Hz,2H),4.41(dd,J=12.2,3.5Hz,1H),4.13(d,J=8.6Hz,1H),4.06-3.95(m,2H),2.19-2.11(m,1H),2.02-1.94(m,1H),0.83-0.73(m,2H)。

[0250] 手性化合物17和18的制备:

[0251] 混旋物16(100mg)经SFC分离(制备柱:ChiralPak AD,250×30mm I.D.,10μm;流动相:A相CO₂/B相异丙醇(0.1%氨水),梯度:B40%;流速:80ml/min;柱压:100 巴;柱温38℃,波长220nm)。

[0252] 分别制备得化合物17(51mg,保留时间2.79min),MS m/z (ESI):418.1[M+1]⁺,化合物18(39mg,保留时间5.84min),MS m/z (ESI):418.1[M+1]⁺。

[0253] 手性HPLC纯度方法(制备柱:ChiralPak AD,150×4.6mm I.D.,3μm;流动相:A相CO₂/B相异丙醇(0.05%DEA),梯度:B40%;流速:2.5ml/min;柱压:100巴;柱温 35℃,波长220nm)。

[0254] 实验例活性测试

[0255] 1. 实验材料

[0256] ——病毒:本实验所用HIV-1假病毒为复制缺陷型病毒,由药明康德构建。

[0257] ——细胞株HEK 293T细胞购自ATCC,货号CRL-11268。细胞于添加了10%胎牛血清和1%双抗的DMEM培养液中培养。

[0258] ——试剂

试剂名称	供应商	货号
胎牛血清(FBS)	Excell Bio	FSP500
双抗溶液(PS)	Hyclone	SV30010
DMEM	Gibco	11960-051
荧光素酶报告基因检测试剂Britelite plus kit	PerkinElmer	6066769
细胞活力检测试剂kit CellTiter Glo	Promega	G7553

[0260] ——主要仪器

仪器名称	供应商/型号	型号
多标记微孔板检测仪Envision	PerkinElmer	Envision2104
酶标仪	Bio Tek	Synergy

[0262] 2. 实验方法

[0263] HIV-1假病毒感染实验方法

病毒株	细胞	处理时间(天)/实验	对照化合物
HIV-1假病毒	HEK 293T	3/Luc	RAL

[0265] (1) 细胞铺板:

[0266] 第一天,HEK 293T细胞以每孔55,000个细胞,每孔100μL的密度接种到96孔测试板中,并于5%CO₂、37℃培养箱中培养过夜。

[0267] (2) 化合物处理和病毒感染:

[0268] 第二天,受试化合物(本发明实施例提供的化合物)和对照化合物用细胞培养液进行4倍倍比稀释,共8个浓度点,每孔加入50μL稀释后的化合物,做双复孔。

[0269] 随后将HIV-1假病毒用细胞培养液稀释为100TCID₅₀/50μL,每孔加入50μL 稀释后的病毒。

[0270] 设置细胞对照(细胞,无化合物处理或病毒感染)和病毒对照(细胞感染病毒,无化

合物处理)。受试化合物和对照化合物最终起始测试浓度为1000nM(表1),病毒感染量为每孔100TCID₅₀。细胞培养液的总体积为每孔200μL,培养液中DMSO终浓度为0.5%。

[0271] 细胞于5%CO₂、37℃培养箱中继续培养3天。

[0272] (3) 荧光素酶活性检测:

[0273] 第五天,抗病毒活性检测板中,每孔吸去100μL的细胞上清,避光加入100μL 的2×荧光素酶报告基因检测试剂Britelite plus。用Envision检测测试板中每孔荧光素酶活性。数据用于样品抗病毒活性分析。

[0274] (4) 细胞毒性检测:

[0275] 第五天,细胞毒性检测板中,每孔吸去100μL的细胞上清,避光加入100μL的细胞活力检测试剂CellTiter Glo。用BioTek酶标仪检测每孔细胞活力,数据用于样品细胞毒性分析。

[0276] (5) 数据处理:

[0277] 用GraphPad Prism软件绘制剂量-效应曲线。抗病毒活性(% Inhibition)和细胞活力(%cell viability)的计算公式如下:

[0278] 抗病毒活性(%) = (测试孔读值 - 病毒对照平均值) / (细胞对照平均值 - 病毒对照平均值) × 100; 细胞活力(%) = (测试孔读值 - 培养基对照平均值) / (细胞对照平均值 - 培养基对照平均值) × 100;

[0279] EC₅₀和CC₅₀值使用GraphPad Prism(version 5)软件,对化合物的抑制活性和细胞活率进行非线性拟合分析,拟合方法为“log(inhibitor) vs. response--Variable slope”。

[0280] 3. 测应用HIV-1假病毒实验,测定受试化合物在HEK 293T细胞上的体外抗病毒活性和对细胞毒性的影响,实验结果见下表。

化合物 编号	EC50 (nM)	CC50 (nM)
1	1.08	>1,000
2	1.19	>1,000
3	5.63	>1,000
4	5.83	>1,000
5	4.45	>1,000

[0281]

	6	3.03	>1,000
	7	11.64	>1,000
	8	13.70	>1,000
	9	5.09	>1,000
	10	2.7	>1,000
	11	2.63	>1,000
	12	4.93	>1,000
[0282]	13	1.05	>1,000
	14	8.72	>1,000
	15	13.96	>1,000
	16	1.11	>1,000
	17	3.73	>1,000
	18	3.34	>1,000
	RAL	3.42	>1,000
	DTG	1.49	>1,000

[0283] 注：RAL=Raltegravir,DTG=dolutegravir

[0284] EC_{50} ：保护50%感染HIV的MT-4细胞免于细胞病变的化合物浓度；

[0285] CC_{50} ：目标化合物使50%未感染HIV的细胞发生病变的浓度。

[0286] 结果显示,对照化合物RAL、DTG和受试化合物对HIV-1假病毒均有抗病毒活性,并且化合物在HEK 293T细胞上没有显示出明显的细胞毒性,CC50值大于最高测试浓度。

[0287] 以上所述仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,对于本领域的技术人员来说,本发明可以有各种更改和变化。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。