

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/495

C07D471/04



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01805504.4

[43] 公开日 2003年3月19日

[11] 公开号 CN 1404392A

[22] 申请日 2001.1.19 [21] 申请号 01805504.4

[30] 优先权

[32] 2000.2.22 [33] US [31] 60/184,004

[86] 国际申请 PCT/US01/02009 2001.1.19

[87] 国际公布 WO01/62255 英 2001.8.30

[85] 进入国家阶段日期 2002.8.22

[71] 申请人 布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 T·王 O·B·瓦拉斯 Z·张

N·A·米恩韦尔 J·A·本德

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 刘 玥

权利要求书 12 页 说明书 108 页

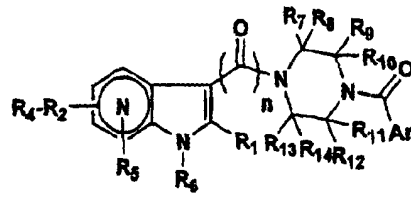
[54] 发明名称 抗病毒的氮杂吡啶衍生物

[57] 摘要

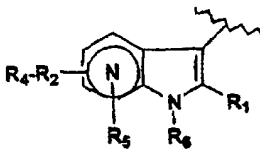
本发明涉及一系列表现出 HIV-1 抑制活性的化学物品。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

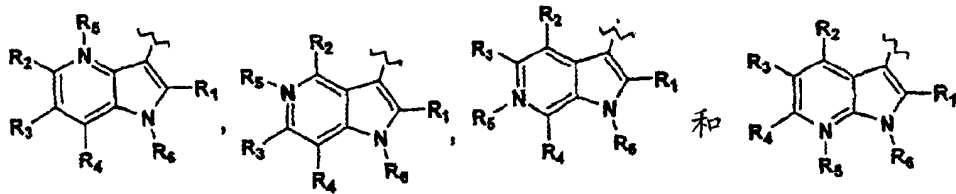
## 1. 式 1 化合物或其可药用盐



5 其中:



是选自以下基团:



10

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 各自独立地选自 H、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_3 - C_6$ 环烷基、 $C_2 - C_6$ 链烯基、 $C_4 - C_6$ 环烯基、 $C_2 - C_6$ 炔基、卤素、CN、苯基、硝基、 $OC(O)R_{15}$ 、 $C(O)R_{15}$ 、 $C(O)OR_{16}$ 、 $C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $OR_{19}$ 、 $SR_{20}$ 和  $NR_{21}R_{22}$ ;

$R_{15}$ 独立地选自 H、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_3 - C_6$ 环烷基、 $C_2 - C_6$ 链烯基和  
15  $C_4 - C_6$ 环烯基;

$R_{16}$ 、 $R_{19}$ 和  $R_{20}$ 各自独立地选自 H、 $C_1 - C_6$ 烷基、被 1-3 个卤原子取代的  $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_3 - C_6$ 环烷基、 $C_2 - C_6$ 链烯基、 $C_4 - C_6$ 环烯基和  $C_3 - C_6$ 炔基; 条件是,  $R_{16}$ 、 $R_{19}$ 或  $R_{20}$ 与氧或硫的连接点不是构成  $C_3 - C_6$ 炔基的含碳-碳三键的碳原子;

$R_{17}$  和  $R_{18}$  各自独立地选自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_3-C_6$  链烯基、 $C_4-C_6$  环烯基和  $C_3-C_6$  炔基；条件是， $R_{17}$  和  $R_{18}$  与氮的连接点不是构成  $C_3-C_6$  链烯基的碳-碳双键或  $C_3-C_6$  炔基的碳-碳三键的碳原子；

5  $R_{21}$  和  $R_{22}$  各自独立地选自 H、OH、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_3-C_6$  链烯基、 $C_5-C_6$  环烯基、 $C_3-C_6$  炔基和  $C(O)R_{23}$ ；条件是， $R_{21}$  和  $R_{22}$  与氮的连接点不是构成  $C_3-C_6$  链烯基、 $C_4-C_6$  环烯基的碳-碳双键或  $C_3-C_6$  炔基的碳-碳三键的碳原子；

$R_{23}$  是选自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_4-C_6$  环烯基和  $C_2-C_6$  炔基；

$R_5$  是  $(O)_m$ ，其中  $m$  是 0 或 1；

$n$  是 1 或 2；

$R_6$  是选自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_4-C_6$  环烯基、 $C(O)R_{24}$ 、 $C(O)OR_{25}$ 、 $C(O)NR_{26}R_{27}$ 、 $C_3-C_6$  链烯基和  $C_3-C_6$  炔基；条件是， $R_6$  与氮的连接点不是构成  $C_3-C_6$  链烯基的碳-碳双键或  $C_3-C_6$  炔基的碳-碳三键的碳原子；

$R_{24}$  是选自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_3-C_6$  链烯基、 $C_4-C_6$  环烯基和  $C_3-C_6$  炔基；

$R_{25}$  是选自  $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_4-C_6$  环烯基和  $C_3-C_6$  炔基；条件是， $R_{25}$  与氧的连接点不是构成  $C_3-C_6$  炔基的碳-碳三键的碳原子；

$R_{26}$  和  $R_{27}$  各自独立地选自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_3-C_6$  链烯基、 $C_5-C_6$  环烯基和  $C_3-C_6$  炔基；条件是， $R_{26}$  和  $R_{27}$  与氮的连接点不是构成  $C_3-C_6$  链烯基、 $C_5-C_6$  环烯基的碳-碳双键或  $C_3-C_6$  炔基的碳-碳三键的碳原子；

$R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  和  $R_{14}$  各自独立地选自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_4-C_6$  环烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $CR_{28}R_{29}OR_{30}$ 、 $O(O)R_{31}$ 、 $CR_{32}(OR_{33})OR_{34}$ 、 $CR_{35}NR_{36}R_{37}$ 、 $C(O)OR_{38}$ 、 $C(O)NR_{39}R_{40}$ 、 $CR_{41}R_{42}F$ 、 $CR_{43}F_2$  和  $CF_3$ ；

30  $R_{28}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{31}$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{35}$ 、 $R_{41}$ 、 $R_{42}$  和  $R_{43}$  各自独立地选自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_4-C_6$  环烯基、 $C_2-C_6$  炔基和  $O(O)R_{44}$ ；

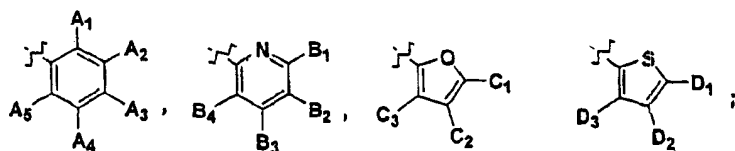
$R_{33}$ 、 $R_{34}$  和  $R_{38}$  各自独立地选自 H、 $C_1 - C_6$  烷基、 $C_3 - C_6$  环烷基、 $C_3 - C_6$  链烯基、 $C_4 - C_6$  环烯基和  $C_3 - C_6$  炔基；条件是， $R_{34}$  与  $R_{38}$  与氧的连接点不是构成  $C_3 - C_6$  炔基的碳-碳三键的碳原子；

5  $R_{36}$  和  $R_{37}$  各自独立地选自 H、 $C_1 - C_6$  烷基、 $C_3 - C_6$  环烷基、 $C_3 - C_6$  链烯基、 $C_4 - C_6$  环烯基和  $C_3 - C_6$  炔基；条件是， $R_{36}$  与  $R_{37}$  与氮的连接点不是构成  $C_3 - C_6$  炔基的碳-碳三键的碳原子；

$R_{39}$  和  $R_{40}$  各自独立地选自 H、 $C_1 - C_6$  烷基、 $C_3 - C_6$  环烷基、 $C_2 - C_6$  链烯基、 $C_4 - C_6$  环烯基和  $C_3 - C_6$  炔基；条件是， $R_{39}$  与  $R_{40}$  与氮的连接点不是构成  $C_3 - C_6$  炔基的碳-碳三键的碳原子；

10  $R_{44}$  是选自 H、 $C_1 - C_6$  烷基、 $C_3 - C_6$  环烷基、 $C_2 - C_6$  链烯基、 $C_4 - C_6$  环烯基和  $C_2 - C_6$  炔基；

Ar 选自以下基团；



15  $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $A_4$ 、 $A_5$ 、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、 $B_4$ 、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $D_1$ 、 $D_2$  和  $D_3$  各自独立地选自 H、CN、卤素、 $NO_2$ 、 $C_1 - C_6$  烷基、 $C_3 - C_6$  环烷基、 $C_2 - C_6$  链烯基、 $C_4 - C_6$  环烯基、 $C_2 - C_6$  炔基、 $OR_{45}$ 、 $NR_{46}$ 、 $R_{47}$ 、 $SR_{48}$ 、 $N_3$  和  $CH(-N=N-)-CF_3$ ；

20  $R_{45}$  是选自 H、 $C_1 - C_6$  烷基、 $C_3 - C_6$  环烷基、 $C_2 - C_6$  链烯基、 $C_4 - C_6$  环烯基和  $C_3 - C_6$  炔基；条件是， $R_{45}$  与氧的连接点不是构成  $C_3 - C_6$  炔基的碳-碳三键的碳原子；

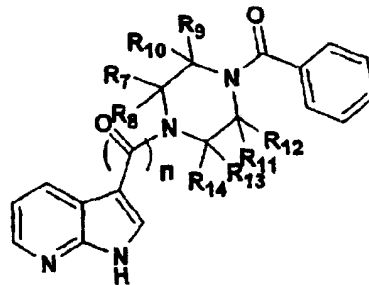
25  $R_{46}$  和  $R_{47}$  各自独立地选自 H、 $C_1 - C_6$  烷基、 $C_3 - C_6$  环烷基、 $C_3 - C_6$  链烯基、 $C_5 - C_6$  环烯基、 $C_3 - C_6$  炔基和  $C(O)R_{50}$ ；条件是， $R_{46}$  和  $R_{47}$  与氮的连接点不是构成  $C_5 - C_6$  链烯基、 $C_4 - C_6$  环烯基的碳-碳双键或  $C_3 - C_6$  炔基的碳-碳三键的碳原子；

$R_{48}$  是选自 H、 $C_1 - C_6$  烷基、 $C_3 - C_6$  环烷基、 $C_2 - C_6$  链烯基、 $C_4 - C_6$  环烯基、 $C_3 - C_6$  炔基和  $C(O)R_{49}$ ；条件是， $R_{48}$  与硫的连接点不是构成  $C_3 - C_6$  炔基的碳-碳三键的碳原子；

$R_{49}$  是  $C_1 - C_6$  烷基或  $C_3 - C_6$  环烷基；

$R_{50}$  是选自 H、 $C_1 - C_6$  烷基和  $C_3 - C_6$  环烷基。〈权利要求〉

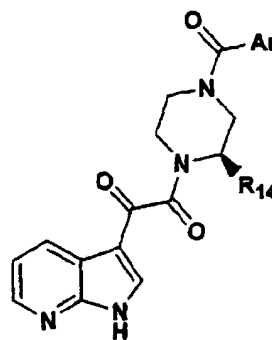
2. 权利要求 1 的化合物或其可药用的盐，选自确定如下的化合物 5a、5b、5c、5d、5e、5f、5g、5h、5i 和 5ai：

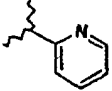
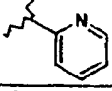
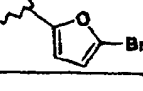


化合物 #	n	R
5a	2	$R_{7-13} = H, R_{14} = (R)\text{-Me}$
5b	2	$R_{7-8} = R_{10-14} = H, R_9 = Et$
5c	1	$R_{7-8} = R_{10-14} = H, R_9 = Et$
5d	2	$R_{7-14} = H$
5e	2	$R_{7-8} = R_{10-14} = H, R_9 = Me$
5f	2	$R_{7-13} = H, R_{14} = (S)\text{-Me}$
5g	2	$R_{7-13} = H, R_{14} = Et$
5h	2	$R_{7-12} = H, R_{13} = R_{14} = Me$
5i	2	$R_{7-8} = R_{10-13} = H, R_9 = R_{14} = Me$
5ai	2	$R_{7-8} = R_{9-13} = H, R_{14} = Me$

5

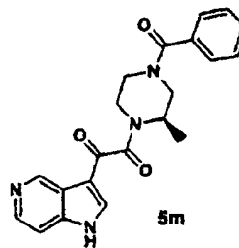
3. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐，选自确定如下的化合物 5j、5k 和 5L：



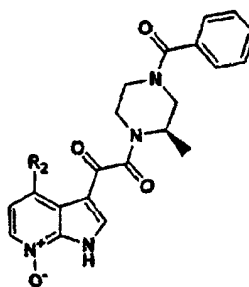
化合物 #	R <sub>14</sub>	Ar
5j	H	
5k	(R)-Me	
5l	(R)-Me	

4. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐，具有确定如下的化学式 5m:

5



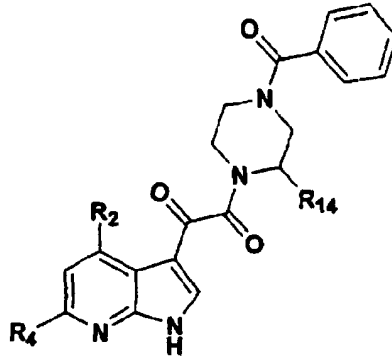
5. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐，选自确定如下的化合物 8a、15a、16a、16d 和 16e:



化合物 #	R <sub>2</sub>
8a	H
15a	NO <sub>2</sub>
16a	OMe
16d	OEt
16e	SPr

10

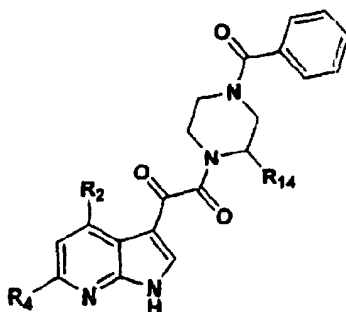
6. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 选自确定如下的化合物 9a、9b、10a、11a、11b、11c、12a、14a、17a-17f、18a、19a 和 20a:



化合物 #	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>14</sub>
9a	Cl	H	(R)-Me
9b	H	Cl	(R)-Me
10a	NO <sub>2</sub>	F	(R)-Me
11a	H (当 R <sub>4</sub> = Me), Me (当 R <sub>4</sub> = H)	Me (当 R <sub>2</sub> = H), H (当 R <sub>2</sub> = Me)	(R)-Me
11b	H (当 R <sub>4</sub> = Ph), Ph (当 R <sub>4</sub> = H)	Ph (当 R <sub>2</sub> = H), H (当 R <sub>2</sub> = Ph)	(R)-Me
11c	H (当 R <sub>4</sub> = 乙烯基), 乙烯基 (当 R <sub>4</sub> = H)	乙烯基 (当 R <sub>2</sub> = H), H (当 R <sub>2</sub> = 乙烯基)	(R)-Me
12a	H	CN	(R)-Me
14a	H	OH	(R)-Me
17a	OMe	H	(R)-Me
17d	OMe	H	(S)-Me
17e	OMe	H	Me
17b	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	(R)-Me
17c	O-i-Pr	H	(R)-Me
17f	H	PrS	(R)-Me
18a	NO <sub>2</sub>	H	(R)-Me
19a	NHOH	H	(R)-Me
20a	NH <sub>2</sub>	H	(R)-Me

氢、卤素和氨基，其余的是氢。

13. 下式的权利要求 1 化合物或其可药用盐：



5 其中：

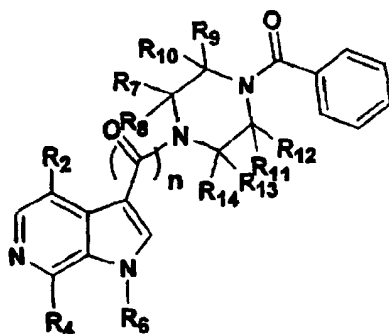
$R_2$  是选自 H、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OPr$ 、卤素、CN、 $NO_2$  和 NHOH；

$R_4$  是选自 H、卤素、 $-CN$  和羟基；

$R_4$  是  $CH_3$  或 H。

10 14. 权利要求 1 的化合物，其中  $R_4$  是选自 OH、CN、卤素、 $-OCOCH_3$  和  $C_1-C_6$  烷基。

15. 下式的权利要求 1 的化合物或其可药用盐：



15 其中：

$R_2$  选自 H、F、Cl、Br、OMe、CN 和 OH；

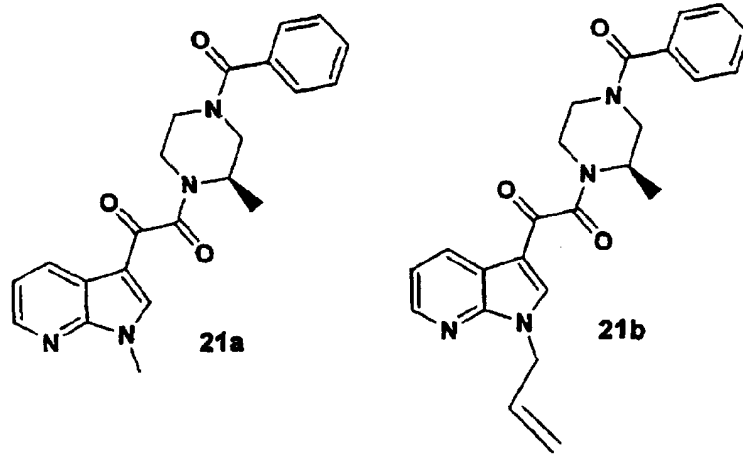
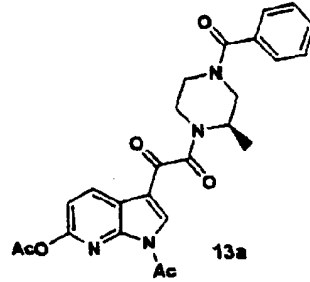
$R_4$  选自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_5-C_6$  环烯基、Cl、OMe、CN、OH、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHMe$ 、 $C(O)NHEt$ 、苯基和  $-C(O)CH_3$ ；



7. 权利要求 6 的化合物或其可药用盐, 其中  $R_2$  是  $O-Me$ ,  $R_4$  是氢,  $R_{14}$  是  $(R)-$  甲基。

8. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 选自确定如下的化合物 13a、21a 和 21b:

5



9. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其中  $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  各自独立地选自基团  $H$ 、 $-OCH_3-$ 、 $-OCH_2CF_3-$ 、 $-OiPr-$ 、 $-OnPr-$ 、卤素、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $C_1-C_6$  烷基、 $NHOH$ 、 $NH_2$ 、 $Ph$ 、 $SR_{20}$  和  $N(CH_3)_2$ 。

10 10. 权利要求 9 的化合物或其可药用盐, 其中  $n$  为 2;  $R_1$  选自  $H$ 、 $C_1-C_6$  烷基和  $CH_2CH_2=CH_2$ ;  $R_5$  是  $(O)_m$ , 其中  $m$  为 0。

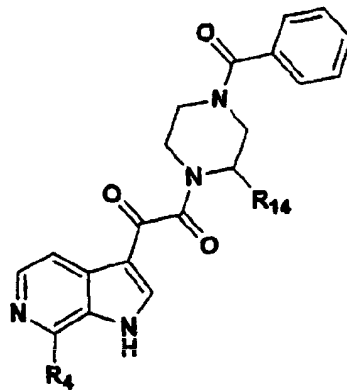
11. 权利要求 10 的化合物或其可药用盐, 其中  $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  和  $R_{14}$  各自独立地为  $H$  或  $CH_3$  条件是, 基团  $R_7-R_{14}$  中的 1 或 2 个是  $CH_3$ , 其余的是  $H$ 。

15 12. 权利要求 11 的化合物或其可药用盐, 其中  $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $A_4$ 、 $A_5$ 、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、 $B_4$ 、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $D_1$ 、 $D_2$  和  $D_3$  基团中有一个是选自

n 为 2 ;

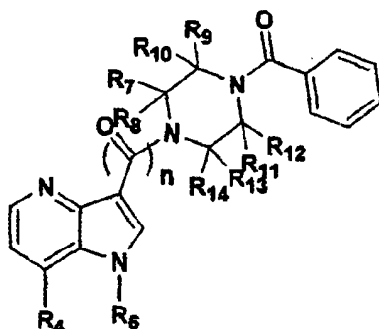
$R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  和  $R_{14}$  各自独立地是 H 或  $CH_3$ , 条件是,  
 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  和  $R_{14}$  中的 0-2 个可以是  $CH_3$ , 其余的是 H;  
 $R_6$  是 H 或  $CH_3$ 。

- 5 16. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 选自确定如下的化合物  
 5p、5r、5s、5q、5t、5u、5v 和 27c:



化合物 #	$R_4$	$R_{14}$
5p	H	H
5r	H	(R)-Me
5s	H	(S)-Me
5q	H	Me
5t	Cl	H
5u	Cl	(R)-Me
5v	OMe	(R)-Me
27c	$NMe_2$	(R)-Me

- 10 17. 下式的权利要求 1 的化合物或其可药用盐:



其中:

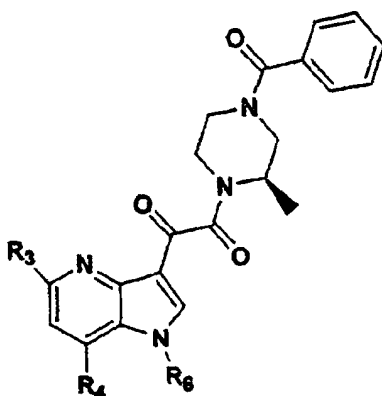
$R_4$  选自 H、 $C_1 - C_6$  烷基、 $C_2 - C_6$  链烯基、 $C_3 - C_6$  环烷基、 $C_5 - C_6$  环烯基、Cl、OMe、CN、OH、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHMe$ 、 $C(O)NHEt$ 、苯基和  $-C(O)CH_3$ ;

$n$  是 2;

$R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  和  $R_{14}$  各自独立地是 H 或  $CH_3$ , 条件是, 基团  $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  和  $R_{14}$  中的 0-2 个可以是  $CH_3$ , 其余的是 H;

$R_6$  是 H 或  $CH_3$ 。

18. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 选自确定如下的化合物 5w、5x、5y、5z、和 5ak:

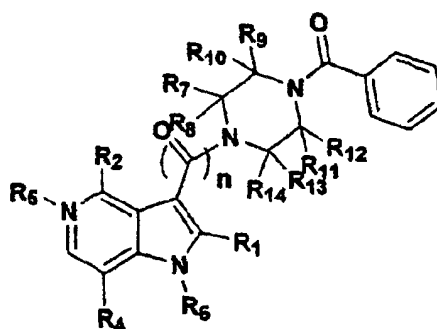


化合物 #	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>6</sub>
5w	H	H	H
5x	H	Me	H
5y	H	Cl	H
5z	H	OMe	Me
5ak	Cl	Me	H

19. 权利要求 15 的化合物, 其中 R<sub>4</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub> 和 R<sub>14</sub> 是 H, R<sub>2</sub> 是 -OMe。

20. 权利要求 15 的化合物, 其中 R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、  
5 R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub> 和 R<sub>14</sub> 是 H。

21. 下式的权利要求 1 化合物或其可药用盐:



其中:

10 R<sub>2</sub> 是 H、F、Cl、Br、OMe、CN 和 OH;

R<sub>4</sub> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 链烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 环烯基、  
Cl、OMe、CN、OH、C(O)NH<sub>2</sub>、C(O)NHMe、C(O)NH<sub>2</sub>Et、Ph 或 -C(O)CH<sub>3</sub>;

n 是 2;

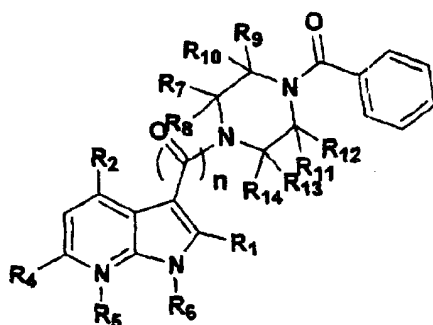
15 R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub> 和 R<sub>14</sub> 各自独立地是 H 或 CH<sub>3</sub>, 条件是,  
这些取代基中最多有 2 个可以是甲基;

R<sub>1</sub> 是氢;

R<sub>5</sub> 是未被取代的; 和

R<sub>6</sub> 是氢或甲基。

22. 下式的权利要求 1 化合物或其可药用盐:



其中：

- 5  $R_2$  是 H、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OPr$ 、卤素、CN、 $NO_2$  和 NHOH；  
 $R_4$  是氢、卤素、 $-CN$  或羟基；  
 $R_7 - R_{14}$  中的 1 或 2 个是甲基，其余的是氢；  
 $n$  是 2；  
 $R_1$  是氢；  
 $R_5$  是  $(O)_m$ ，其中  $m$  是 0；和  
 10  $R_6$  是氢、甲基或烯丙基。

23. 一种药用组合物，其中含有抗病毒有效量的权利要求 1-22 中任一项的式 I 化合物，包括其可药用的盐。

24. 权利要求 23 的药用组合物，它可用于治疗 HIV 的感染，该组合物还另外含有选自以下药剂的抗病毒有效量的艾滋病治疗剂：

- 15 (a) 抗艾滋病毒剂；  
 (b) 抗感染剂；  
 (c) 免疫调节剂；和  
 (d) HIV 进入抑制剂。

20 25. 一种治疗受病毒感染的哺乳动物的方法，包括向该哺乳动物施用抗病毒有效量的权利要求 1-22 中任一项的式 I 化合物，包括其可药用的盐。

26. 权利要求 25 的方法，包括向该哺乳动物施用抗病毒有效量的式 I 化合物和与其组合的抗病毒有效量的艾滋病治疗剂，后者是选自：抗艾滋病毒剂、抗感染剂、免疫调节剂和 HIV 进入抑制剂。

25 27. 权利要求 25 和 26 的方法，其中的病毒是 HIV。

感染的治疗中起着越来越重要的作用 (Pedersen & Pedersen, Ref.15)。文献 (De Clercq, Ref (16)) 中已报道了至少 30 种不同的 NNRTI, 其中几种已作了临床试验。联吡啶并二氮杂萘酮 (尼维拉平)、苯并噁嗪酮 (efavirenz) 和双 (杂芳基) 哌嗪衍生物 (delavirdine) 已被批准临床使用。然而, 开发和使用 NNRTI 的主要缺点是在组织细胞培养物和被治疗的个体中, 特别是在进行单一疗法的个体中, 迅速出现抗药品系的倾向。因此, 对于鉴别不易产生抗性的 NNRTI 有很大的兴趣 (Pedersen & Pedersen, Ref.15)。

曾报道过作为 HIV-1 逆转录酶抑制剂的几种吡啶衍生物, 包括吡啶-3-砜、哌嗪并吡啶、吡嗪并吡啶和 5H-吡啶并 [3,2-b] [1,5] 苯并硫氮杂萘衍生物 (Greenlee 等, Ref. 1; Williams 等, Ref. 2; Romero 等, Ref. 3; Font 等, Ref. 17; Romero 等, Ref. 18; Young 等, Ref. 19; Genin 等, Ref. 20; Silvestri 等, Ref. 21)。还提到吡啶 2-甲酰胺是细胞粘着和 HIV 感染的抑制剂 (Boschelli 等, US 5,424,329, Ref. 4)。最后, 3-取代的吡啶天然产物 (半可皆霉素 A 和 B, 双脱甲基星霉酮以及异可皆霉素) 被指出是 HIV-1 蛋白酶的抑制剂 (Fredenhagen 等, Ref. 22)。

此前已公开了结构上相关的氮杂吡啶酰胺衍生物 (Kato 等, Ref. 23; Levacher 等, Ref. 24; Mantovanini 等, Ref. 5(a); Cassidy 等, Ref. 5(b); Scheriocck 等, Ref. 5(c))。但是, 这些结构与本发明中提出的不同, 它们是氮杂吡啶单酰胺, 而不是不对称的氮杂吡啶哌嗪二酰胺衍生物, 并且没有提到这些化合物在抗病毒感染, 特别是 HIV 感染方面的应用。这些参考文献不能被认为公开或提出了本发明的新颖化合物及其对于抑制 HIV 感染的应用。

## 参考文献

### 专利文献

1. Greenlee, W.J.; Srinivasan, P.C. 吡啶逆转录酶抑制剂 U.S. Patent 5,124,327。
2. Williams, T.M.; Ciccarone, T.M.; Saari, W.S.; Wai, J.S.; Greenlee, W.J.; Balani, S.K.; Goldman, M.E.; Theohrides, A.D. 作为 HIV 逆转录酶抑制剂的吡啶类化合物。European Patent 530907。
3. Romero, D.L.; Thomas, R.C.; 作为抗艾滋病药物的取代吡啶的

## 抗病毒的氮杂吡啶生物

## 发明背景

5 发明的领域

本发明提供具有药物性质和影响生物性能的化合物，它们的药用组合物及其使用方法。特别是，本发明涉及具有独特的抗病毒活性的氮杂吡啶哌嗪二酰胺衍生物。更具体地说，本发明涉及可用于治疗 HIV 和 AIDS 的化合物。

10 背景技术

HIV-1 (人免疫缺损病毒-1) 感染仍然是重要的医学问题，估计全世界有 3360 万人受到感染。HIV 和 AIDS (获得性免疫缺损综合症) 的病例数上升迅速。在 1999 年，报道说新感染者 560 万人，而死于艾滋病的达 260 万人。目前可用于治疗 HIV 的药物包括 6 种核苷逆转录酶 (RT) 抑制剂 (叠氮胸苷、地达诺斯、司他夫定、拉夫去定、扎西他宾和 abacavir), 3 种非核苷逆转录酶抑制剂 (尼维拉平、delavirdine 和 efavirenz), 以及 5 种拟肽蛋白酶抑制剂 (噻嗪那韦、英地那韦、利托那韦、nelfinavir 和 amprenavir)。这些药物如果单独使用，都只能暂时限制病毒的复制。然而，当组合使用时，这些药物对于病毒血症和疾病的发展有很强的影响。实际上，近来已经报道，由于广泛采用组合疗法，AIDS 患者的死亡率已经显著降低。但是，尽管这些结果给人印象深刻，患者中有 30~50% 最终中断组合药物治疗。药效不足、不顺应、受限的组织渗透和在某些细胞类型内的药物特异性限制 (例如，大多数核苷类似物在静息细胞内不能磷酸化) 可能是敏感病毒的不完全抑制的原因。另外，HIV-1 的高复制速率和快速转化与频繁的突变掺入相结合，导致药物抗性变种的出现和低于最佳药物浓度时治疗失败 (Larder 和 Kemp; Gulik; Kuritzkes; Morris-Jones 等; Schinazi 等; Vacca 和 Condra; Flexner; Berkhout 和 Ren 等 (Ref 6-14))。因此，需要有显示不同抗性模式，有利的药物动力学及安全状况的新的抗 HIV 药物，以提供更多的治疗选择方案。

目前上市的 HIV-1 药物中占支配地位的是核苷逆转录酶抑制剂或拟肽蛋白酶抑制剂。非核苷逆转录酶抑制剂 (NNRTI) 近来在 HIV

制备。PCT WO93/01181。

4. Boschelli, D.H.; Connor, D.T.; Unangst, P.C.作为细胞粘着抑制剂的吲哚-2-甲酰胺。U.S. Patent 5,424,329。

5. (a) Mantovanini, M.; Melillo, G.; Daffonchio, L.作为镇咳剂的托品基7-氮杂吲哚-3-基甲酰胺。PCT WO95/04742 (Dompe Spa)。

(b) Cassidy, F.; Hughes, I.; Rahman, S.; Hunter, D.J.具有5HT<sub>2C/2B</sub>拮抗剂活性的双杂芳基羰基和甲酰胺衍生物。PCT WO96/11929。

(c) Scherlock, M.H.; Tom, W.C.取代的1H-吡咯并吡啶-3-甲酰胺。U.S. Patent 5,023,265

#### 10 其它文献

6. Larder, B.A.; Kemp, S.D. HIV-1 逆转录酶中的多重突变造成对叠氮胸苷 (AZT) 的高水平抗性。Science, 1989,246,1155 - 1158。

7. Gulick, R.M.当前抗逆转录病毒疗法评述。Quality of Life Research,1997,6,471 - 474。

15 8. Kuritzkes, D.R. HIV 对当前疗法的抗性。Antiviral Therapy, 1997,2 (Supplement 3), 61 - 67。

9. Morris-Jones, S.; Moyle, G.; Easterbrook, P.J. HIV-1 感染的抗逆转录病毒疗法。Expert Opinion on Investigational Drugs, 1997,6(8), 1049 - 1061。

20 10. Schinazi, R.F.; Larder, B.A.; Mellors, J.W.与抗药性有关的逆转录病毒基因中的突变。International Antiviral News, 1997,5,129 - 142。

11. Vacca, J.P.; Condra, J.H.临床有效的 HIV-1 蛋白酶抑制剂。Drug Discovery Today, 1997,2,261 - 272。

25 12. Flexner, D. HIV 蛋白酶抑制剂。Drug Therapy, 1998,338,1281 - 1292。

13. Berkhout, B.在蛋白酶抑制剂的压制下的 HIV 白进化：爬过病毒适应性的台阶。J. Biomed. Sci., 1999,6,298 - 305。

14. Ren, S.; Lien, E.J. HIV 蛋白酶抑制剂的开发概述。Prog. Drug Res., 1998,51,1 - 31。

30 15. Pedersen, O.S.; Pedersen, E.B.非核苷逆转录酶抑制剂：景气的 NNRTI Antiviral Chem. Chemother. 1999, 10, 285 - 314。

16. (a) De Clercq, E.非核苷逆转录酶抑制剂 (NNRTI) 在治疗 HIV



- 1 感染中的作用。Antiviral Research, 1998, 38, 153 - 179。(b) De Clercq, E. 非核苷逆转录酶抑制剂 (NNRTI) 在治疗 HIV 感染中的前景。IL. Farmaco, 1999, 54, 26 - 45。
17. Font, M.; Monge, A.; Cuartero, A.; Elorriaga, A.; Martinez - lrujo, J.J.; Alberdi, E.; Santiago, E.; Prieto, I.; Lasarte, J.J.; Sarobe, P. and Borrás, F. 吡啶和吡嗪并 [4,5 - b] 吡啶作为 HIV - 1 逆转录酶的非核苷类似物抑制剂。Eur. J. Med. Chem., 1995, 30, 963 - 971。
18. Romero, D.L.; Morge, R.A.; Genin, M.J.; Biles, C.; Busso, M.; Resnick, L.; Althaus, I.W.; Reusser, F.; Thomas, R.C and Tarpley, W.G. 双 (杂芳基) 吡嗪 (BHAP) 逆转录酶抑制剂: 新的取代吡啶类似物的结构 - 活性关系和 1 - [ (5 - 甲磺酰胺基 - 1H - 吡啶 - 2 - 基) 羰基] - 4 - [3 - [1 - (甲基乙基) 氨基] 吡啶基] 吡嗪 - 甲磺酸盐 (U - 901525) 的鉴定, 一种第二代临床候选药物。J. Med Chem., 1993, 36, 1505 - 1508。
19. Young, S.D.; Amblard, M.C.; Britcher, S.F.; Grey, V.E.; Tran, L.O.; Lumma, W.C.; Huff, J.R.; Schleif, W.A.; Emini, E.E.; O' Brien, J.A.; Pettibone, D.J. 2 - 杂环吡啶 - 3 - 砜作为 HIV - 逆转录酶抑制剂。Bioorg. Med. Chem. Lett, 1995, 5, 491 - 496。
20. Genin, M.J.; Poel, T.J.; Yagi, Y.; Biles, C.; Althaus, I.; Keiser, B.J.; Kopta, L.A.; Friis, J.M.; Reusser, F.; Adams, W.J.; Olmsted, R.A.; Voorman, R.L.; Thomas, R.C. and Romero, D.L. 新的双 (杂芳基) 吡嗪 (BHAP) 逆转录酶抑制剂的合成与生物活性: 新的取代的吡啶类似物的结构 - 活性关系和提高了的代谢稳定性。J. Med. Chem. 1996, 39, 5267 - 5275。
21. Silvestri, R.; Artico, M.; Bruno, B.; Massa, S.; Novellino, E.; Greco, G.; Marongiu, M.E.; Pani, A.; De Montis, A and La Colla, P. 设计作为人免疫缺损病毒 I 型逆转录酶抑制剂 L - 737 - 126 的构想限制类似物的 5H - 吡啶并 [3,2 - b] [1,5] 苯并硫氮杂萘衍生物的合成与生物评价。Antiviral Chem. Chemother. 1998, 9, 139 - 148。
22. Fredenhagen, A.; Petersen, F.; Tintelnot - Blomley, M.; Rosel, J.; Mett, H and Hug, P.J. 半可替霉素 A 和 B: 与真菌金孢子菌产生的星霉醌有关的 HIV - 1 蛋白酶和 EGF - R 蛋白酪氨酸激酶的抑制剂。

Antibiotics, 1997,50,395 - 401。

23. Kato, M.; Ito, K.; Nishino, S.; Yamakuni, H.; Takasugi, H.新的 5-HT<sub>3</sub> (血清素-3) 受体拮抗剂 IV 氮杂双环烷基乙酰胺衍生物的合成和结构-活性关系。Chem. Pharm. Bull., 1995,43,1351 - 1357。

5 24. Levacher, V.; Benoit, R.; Duflos, J.; Dupas, G.; Bourguignon, J.; Queguiner, G.使用手性和非手性吡咯并 [2,3-b] 吡啶衍生物拓宽 NADH 模型的范围。Tetrahedron, 1991,47,429 - 440。

25. (a) Mahadevan, I.; Rasmussen, M.吡咯并吡啶 (氮杂吲哚) 的合成 J. Het. Chem., 1992,29,359 - 367。 (b) Hands, D.; Bishop, B.;

10 Cameron, M.; Edwards, J.S.; Cottrell, I.F.; Wright, S.H.B.一种方便的制备 5-, 6- 和 7- 氮杂吲哚及其衍生物的方法。Synthesis, 1996,877 - 882。 (c) Dobson, D.; Todd, A.; Gilmore, J. 7- 烷基吲哚的合成。Synth. Commun. 1991,21,611 - 617。

26. Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Iwashita, S.; Yamanaka, H 稠合的  
15 杂芳环体系 XII 由 2- 溴苯氨基甲酸乙酯合成吲哚衍生物。Chem. Pharm. Bull. 1987,35,1823 - 1828。

27. Shadrina, L.P.; Dormidontov, Yu.P.; Ponomarev, V.G.; Lapkin, I.I. 7- 氮杂和苯并吲哚的有机镁衍生物与草酸二乙酯的反应及乙草酰吲哚的反应活性。Khim Geterotsikl. Soedin., 1987,1206 - 1209。

20 28. Sycheva, T.V.; Rubtsov, N.M.; Sheinker, Yu.N.; Yakhontov, L.N. 5- 氰基-6- 氯-7- 氮杂吲哚的一些反应和在 5- 氰基-6- 羟基-7- 氮杂二氢吲哚中的内酰胺-内酰亚胺互变异构现象。Khim. Geterotsikl. Soedin., 1987,100 - 106。

29. Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C.; Romoff, T.; Goodman,  
25 M.3 - (Diethoxyphosphoryloxy) - 1,2,3 - benzotriazin - 4(3H) - one (DEPBT): 对于外消旋有显著抗性的一种新的偶合剂。Organic Lett., 1999,1,91 - 93。

30. (a) Desai, M.; Watthey, J.W.H.; Zuckerman, M. 1- 芳酰基哌嗪的一种方便的制备方法。Org. Prep. Proced. Int., 1976,8,85 - 86。

30 (b) Adamczyk, M.; Fino, J.R. 普鲁卡因酰胺代谢物的合成。N- 乙酰基脱乙基普鲁卡因酰胺和脱乙基普鲁卡因酰胺。Org. Prep. Proced. Int. 1996,28,470 - 474。 (c) Rossen, K.; Weissman, S.A.; Sager, J.;

- Reamer, R.A.; Askin, D.; Volante, R.P.; Reider, P.J. 四氢吡嗪的不对称加氢: 制备 HIV 蛋白酶抑制剂英地那韦时的一种中间体 (S) - 哌嗪 2-叔丁基甲酰胺的合成。Tetrahedron Lett., 1995,36,6419 - 6422。
- (d) Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. 二价阴离子的苯甲酰化: 单本甲酰化的对称的仲二胺。J. Org. Chem., 1999,64,7661 - 7662。
- (e) Wang, T.; Zhang, Z.; Meanwell, N.A. 不对称的哌嗪的区域选择性单苯甲酰化作用。J. Org. Chem. 2000,65,4740 - 4742。
31. Harada, N.; Kawaguchi, T.; Inoue, I.; Ohashi, M.; Oda, K.; Hashiyama, T.; Tsujihara, K. 2-(2'氧代烷氧基)-9-羟基艾力替新季铵盐的合成与抗肿瘤活性。Chem. Pharm. Bull., 1997,45,134 - 137。
32. Antonini, I.; Claudi, F.; Cristalli, G.; Franchetti, P.; Crifantini, M.; Martelli, S. 作为潜在的抗肿瘤药物的 4-氨基-1-B-D-呋喃核糖基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1-脱氮杀结核菌素)的合成。J. Med. Chem., 1982,25,1258 - 1261。
33. (a) Schneller, S. W.; Luo, J.-K. 4-氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1,7-二脱氮腺嘌呤)和 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-醇(1,7-二脱氮次黄嘌呤)的合成。J. Org. Chem., 1980,45,4045 - 4048。
- (b) Wozniak, M.; Grzegozek, M. 4-硝基喹啉用液体甲胺/高锰酸钾胺基化。Chemistry of Heterocyclic Compounds 1998,837 - 840。
34. Shiotani, S.; Taniguchi, K. 呋喃并吡啶, XXII [1] 与呋喃并[2,3-b]-、[3,2-b]-、[2,3-c]-和-[3,2-c]吡啶的杂原子成 $\alpha$ 位的 C-取代基详述。J. Heterocyclic Chem., 1997,34,901 - 907。
35. Minakata, S.; Komatsu, M.; Ohshiro, Y. 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶通过其 N-氧化物的区域选择性官能化。Synthesis, 1992,661 - 663。
36. Klemm, L. H.; Hartling, R. 噻吩并吡啶的化学。XXIV 噻吩并[2,3-b]吡啶 7-氧化物的两种转化(1)。J. Heterocyclic Chem., 1976,13,1197 - 1200。
37. Shiotani, S.; Taniguchi, K. 呋喃并吡啶, XXIII [1]。呋喃并[2,3-b]-、-[2,3-c]-和-[3,2-c]吡啶的氯吡啶衍生物的合成和反应。J. Heterocyclic Chem. 1997,34,925 - 929。

38. Hayashida, M.; Honda, H.; Hamana, M. 喹啉 1-氧化物的脱氧 2-烷氧基化。Heterocycles 1990,31,1325 - 1331。
39. Miura, Y.; Takaku, S.; Fujimura, Y.; Hamana, M. 由 3-取代的喹啉 1-氧化物合成 2,3-稠合的喹啉。Part 1. Heterocycles 5 1992,34,1055 - 1063。
40. Solekhova, M.A.; Kurbatov, Yu.V. 喹啉 N-氧化物与 2-氨基吡啶的一种新的还原性氨基化反应。Zh. Org. Khim. 1996,32,956。
41. (a) Regnouf De Vains, J.B.; Papet, A.L.; Marsura, A. 新的对称和不对称的多官能化的 2,2'-联吡啶。J. Het. Chem., 1994,31,1069  
10 - 1077。 (b) Miura, Y.; Yoshida, M.; Hamana, M. 由 3-取代的喹啉 1-氧化物合成 2,3-稠合的喹啉。Part II, Heterocycles, 1993,36,1005 - 1016。 (c) Profft, V.E.; Rolle, W. 关于 4-巯基结尾的 2-甲基吡啶。J. Prakt. Chem., 1960,283, (11), 22 - 34。
42. Nesi, R.; Giomi, D.; Turchi, S.; Tedeschi, P.; Ponticelli, F.  
15 一种新的一步合成异噁唑并 [4,5-b] 吡啶体系的方法。Synth. Comm., 1992,22,2349 - 2355。
43. (a) Walser, A.; Zenchoff, G.; Fryer, R.I. 喹唑啉和 1,4-苯并二氮杂萘, 7,7-羟基氨基苯并二氮杂萘及其衍生物。J. Med. Chem., 1976,19,1378 - 1381。 (b) Barker, G.; Ellis, G.P. 苯并吡喃酮部分 1,6  
20 - 氨基-和 6-羟基-2-取代的色酮。J. Chem. Soc., 1970,2230 - 2233。
44. Ayyangar, N.R.; Lahoti, R.J.; Daniel, T. 3,4-二氨基二苯酮及  
甲苯咪唑的另一合成方法。Org. Prep. Proced. Int., 1991,23,627 - 631。
45. Mahadevan, I.; Rasmussen, M. 两可杂环活性: 吡咯并吡啶 (氮  
25 杂吡啶、二氮杂茛) 的烷基化。Tetrahedron, 1993,49,7337 - 7352。
46. (a) Sakamoto, T.; Ohsawa, K. 芳基和杂芳基碘化物用氰化铜  
(I) 进行钨催化的氰化作用。J. Chem. Soc, Perkin Trans 1 1999,2323  
- 2326。 (b) Halley, F.; Sava, X. 5-氰基吡啶和 1-甲基与 1-芳  
基-5-氰基吡啶的合成。Synth. Commun. 1997,27,1199 - 1207。 (c)  
30 Yamaguchi, S.; Yoshida, M.; Miyajima, I.; Araki, T.; Hirai,  
Y. 苯并咪唑并喹啉的合成 X, 一些苯并咪唑并 [3,2-c] 异喹啉衍生物。  
J. Heterocyclic Chem. 1995,32,1517 - 1519。 (d) Funhoff, D. J. H.; Staab,

- H.A.环〔d.e.d.e.e.d.e.d.e.e.〕十联苯 (decaakisbenzene), 一种新的环芳烃。Angew Chem., Int. Ed. Engl. 1986,25,742。
47. Klimesova, V.; Otcenasek, M.; Waisser, K.潜在的抗真菌剂, 2-烷基硫代吡啶-4-硫代甲酰胺的合成与活性。Eur. J. Med. Chem. 5 1996,31,389-395。
48. Katritzky, A.; Rachwal, S.; Smith, T. P.; Steel, P. J. 2,6-二氨基-4-甲基-3-吡啶甲腈的合成与反应活性。J. Heterocyclic Chem. 1995,32,979-984。
49. (a) Miletin, M.; Hartl, J.; Machacek, M. 2-烷基-4-吡啶羧酸的某些酰苯胺 (Anilides) 的合成及其光合成抑制活性。Collect. 10 Czech. Chem. Commun. 1997,62,672-678。(b) Shiotani, S.; Taniguchi, K. 咪喃并吡啶 XVII〔1〕咪喃〔3,2-b〕吡啶 N-氧化物的氰化、氯化 and 硝化。J. Heterocyclic Chem. 1996,33,1051-1056。(c) El Hadri, A.; Leclerc, G. 顺-4-(硫甲基)哌啶-2-羧酸的一种方便的合成方法: 15 NMR 指认。J. Heterocyclic Chem. 1993,30,631-635。
50. (a) Heirtzler, F.R. 通过 1,2-双取代的乙酰酮制备不对称的 2,3-双 (2,2'-低聚吡啶基) 哌嗪。Synlett. 1999,1203-1206。(b) Norrby, T.; Roerje, A.; Zhang, L.; Aakermark, B. 2,2'-联吡啶的区域选择性官能化和转化成用于配位化学的不对称配件。Acta Chem. Scand. 20 1998,52,77-85。
51. (a) Sitsun'van; Borisova, E. Ya.; Golovkov, P.V.; Burdelev, O.T.; Guzeneva, N.A.; Cherkashin, M.I.; Tolstikov, G.A. Zh Org Khim 1995,31,1169-1172。(b) Reich, S.H.; Melnick, M.; Pino, M.J.; Fuhry, M.A.M.; Trippe, A.J.; Appelt, K.; Davies, J.F.II; Wu, B.-W.; 25 Musick, L. 作为非肽型 HIV 蛋白酶抑制剂的取代的 2-丁醇的基于结构的设计与合成: 仲酰胺系列。J. Med. Chem. 1996,39,2781-2794。(c) Salfetnikova, Yu. N.; Vasil'ev, A.V.; Rudenko, A.P. Zh. Org. Khim. 1998,34,888-894。
52. (a) Oki, A.R.; Morgan, R.J. 4,4'-二羧基-2,2'联吡啶的一种 30 有效的制备方法。Synth, Commun. 1995,25,4093-4097。(b) Garelli, N.; Vierling, P. 新的两亲性全氟烷基化联吡啶的合成。J. Org. Chem. 1992,57,3046-3051。(c) Koyama, J.; Ogura, T.; Tagahara, K. 1,2,3

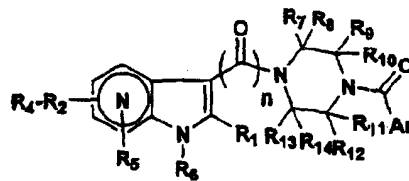
- 三嗪与醛烯胺的 Dieis - Alder 反应。Heterocycles 1994,38,1595 - 1600。
53. (a) Yasuda, M.; Boger, D.L.链黑霉素和 Lavendacymin 部分结构, 7-氨基-2-(2'-吡啶基)喹啉-5,8-醌-6'-羧酸的制备: 对天然存在的抗肿瘤-抗生素的最小有效药效团的探索。J. Heterocyclic Chem, 1987,24,1253 - 1260。 (b) Levine, R.; Sneed, J.K.某些酮的酰化反应中异构的吡啶甲酸甲酯的相对反应活性, 含吡啶环的 $\beta$ -二酮的合成。J. Am. Chem. Soc. 1951,73,5614 - 5616。 (c) Hoemann, M.Z.; Melikian - Badalian, A.; Kumarave, G. Hauske, J.R.利用杂环 N-氧化物化学固相合成取代的喹啉和异喹啉衍生物。Tetrahedron Lett. 1998,39,4749 - 4752。
54. (a) Norman, M.H.; Navas, F. Lll; Thompson, J.B.; Rigdon, G.C.作为潜在的抗精神病药物的杂环甲酰胺的合成与评价。J. Med. Chem. 1996,39,4692 - 4703。 (b) Jursic, B.S.; Zdravkovski, Z.通过将酸和胺的混合物加热制备酰胺的一种简单的方法。Synth. Commun. 1993,23,2761 - 2770。 (c) Streckowski, L.; GulevicH,Y.; Baranowski, T.C.; Parker, A.N.; Kiselyov, A.S.; Lin, S. - Y.; Tanious, F.A.; Wilson, W.D. DNA 三螺旋特异性嵌入剂的合成和结构 - DNA 结合性关系。J. Med. Chem. 1996,39,3980 - 3983。 (d) Shi, G.; Takagishi, S.; Schlosser, M.作为反应中间体的金属化的氟吡啶和氟喹啉: 它们区域选择性发生的新方式。Tetrahedron 1994,50,1129 - 1134。
55. Chen, B.K.; Saksela, K.; Andino, R.; Baltimore, D.利用被重组的荧光素酶编码病毒非生产性感染的细胞系的超感染揭示出人免疫缺陷 1 型原病毒潜伏状态的明确模式。J. Virol., 1994,68,654 - 660。
56. Clark, G.J.; Deady, L.W.吡啶-3-醇及衍生物中顺序环位活性的合成应用 Aust. J. Chem. 1981,34,927 - 932。
57. Anderson, H.J.; Loader, C.E.; Foster, A.吡咯化学 XXII, 由吡咯“单釜法”合成某些 4-酰基吡咯-2-羰基醛 Can. J. Chem. 1980,58,2527 - 2530。
58. Suzuki, H.; Iwata, C.; Sakurai, K.; Tokumoto, K.; Takahashi, H.; Hanada, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y. 1-取代的 4-氧化的 $\beta$ -吡啶的一般合成途径 (吡啶及相关化合物的合成研究 41)

Tetrahedron, 1997,53 (3), 1593-1606。

59. Marfat, A.; and Robinson, R.P.; 氮氧杂吡啶衍生物 US. Patent 5,811,432 1998。

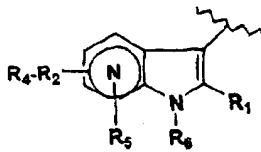
### 发明概要

- 5 本发明包括式 I 化合物或其可药用的盐，它们是有有效的抗病毒剂，特别是 HIV 抑制剂。

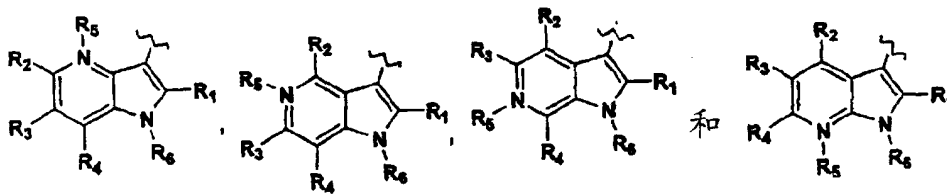


其中：

10



是选自以下基团：



- 15  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  各自独立地选自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_4-C_6$  环烯基、 $C_2-C_6$  炔基、卤素、CN、苯基、硝基、 $OC(O)R_{15}$ 、 $C(O)R_{15}$ 、 $C(O)R_{16}$ 、 $C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $OR_{19}$ 、 $SR_{20}$  和  $NR_{21}R_{22}$ ；

$R_{15}$  独立地选自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_2-C_6$  链烯基和  $C_4-C_6$  环烯基；

- 20  $R_{16}$ 、 $R_{19}$  和  $R_{20}$  各自独立地选自 H、 $C_1-C_6$  烷基、被 1-3 个卤原

子取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_4-C_6$  环烯基和  $C_{3-6}$  炔基；条件是， $R_{16}$ 、 $R_{19}$  或  $R_{20}$  与氧或硫的连接点不是构成  $C_3-C_6$  炔基的含碳-碳三键的碳原子；

5  $R_{17}$  和  $R_{18}$  各自独立地选自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_3-C_6$  链烯基、 $C_4-C_6$  环烯基和  $C_3-C_6$  炔基；条件是， $R_{17}$  和  $R_{18}$  与氮的连接点不是构成  $C_3-C_6$  链烯基的碳-碳双键或  $C_3-C_6$  炔基的碳-碳三键的碳原子；

10  $R_{21}$  和  $R_{22}$  各自独立地选自 H、OH、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_3-C_6$  链烯基、 $C_5-C_6$  环烯基、 $C_3-C_6$  炔基和  $C(O)R_{23}$ ；条件是， $R_{21}$  和  $R_{22}$  与氮的连接点不是构成  $C_3-C_6$  链烯基、 $C_4-C_6$  环烯基的碳-碳双键或  $C_3-C_6$  炔基的碳-碳三键的碳原子；

$R_{23}$  是选自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_4-C_6$  环烯基和  $C_2-C_6$  炔基；

15  $R_5$  是  $(O)_m$ ，其中 m 是 0 或 1；

$n$  是 1 或 2；

$R_6$  是选自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_4-C_6$  环烯基、 $C(O)R_{24}$ 、 $C(O)OR_{25}$ 、 $C(O)NR_{26}R_{27}$ 、 $C_3-C_6$  链烯基和  $C_3-C_6$  炔基；条件是， $R_6$  与氮的连接点不是构成  $C_3-C_6$  链烯基的碳-碳双键或  $C_3-C_6$  炔基的碳-碳三键的碳原子；

20  $R_{24}$  是选自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_3-C_6$  链烯基、 $C_4-C_6$  环烯基和  $C_3-C_6$  炔基；

$R_{25}$  是选自  $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_4-C_6$  环烯基和  $C_3-C_6$  炔基；条件是， $R_{25}$  与氧的连接点不是构成  $C_3-C_6$  炔基的碳-碳三键的碳原子；

25  $R_{26}$  和  $R_{27}$  各自独立地选自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_3-C_6$  链烯基、 $C_5-C_6$  环烯基和  $C_3-C_6$  炔基；条件是， $R_{26}$  和  $R_{27}$  与氮的连接点不是构成  $C_3-C_6$  链烯基、 $C_5-C_6$  环烯基的碳-碳双键或  $C_3-C_6$  炔基的碳-碳三键的碳原子；

30  $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  和  $R_{14}$  各自独立地选自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_4-C_6$  环烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $CR_{28}R_{29}OR_{30}$ 、 $O(O)R_{31}$ 、 $CR_{32}(OR_{33})OR_{34}$ 、 $CR_{35}NR_{36}R_{37}$ 、 $C(O)OR_{38}$ 、 $C(O)NR_{39}R_{40}$ 、 $CR_{41}R_{42}F$ 、 $CR_{43}F_2$  和  $CF_3$ ；



$R_{28}$ 、 $R_{29}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{31}$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{35}$ 、 $R_{41}$ 、 $R_{42}$  和  $R_{43}$  各自独立地选自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_4-C_6$  环烯基、 $C_2-C_6$  炔基和  $O(O)R_{44}$ ;

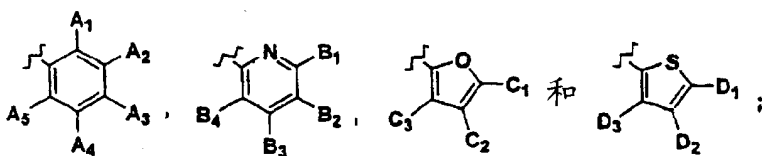
5  $R_{33}$ 、 $R_{34}$  和  $R_{38}$  各自独立地选自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_3-C_6$  链烯基、 $C_4-C_6$  环烯基和  $C_3-C_6$  炔基; 条件是,  $R_{34}$  与  $R_{38}$  与氧的连接点不是构成  $C_3-C_6$  炔基的碳-碳三键的碳原子;

$R_{36}$  和  $R_{37}$  各自独立地选自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_3-C_6$  链烯基、 $C_4-C_6$  环烯基和  $C_3-C_6$  炔基; 条件是,  $R_{36}$  与  $R_{38}$  与氮的连接点不是构成  $C_3-C_6$  炔基的碳-碳三键的碳原子;

10  $R_{39}$  和  $R_{40}$  各自独立地选自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_4-C_6$  环烯基和  $C_3-C_6$  炔基; 条件是,  $R_{39}$  与  $R_{40}$  与氮的连接点不是构成  $C_3-C_6$  炔基的碳-碳三键的碳原子;

$R_{44}$  是选自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_4-C_6$  环烯基和  $C_2-C_6$  炔基;

15 Ar 选自以下基团;



20  $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $A_4$ 、 $A_5$ 、 $B_1$ 、 $B_2$ 、 $B_3$ 、 $B_4$ 、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $D_1$ 、 $D_2$  和  $D_3$  各自独立地选自 H、CN、卤素、 $NO_2$ 、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_4-C_6$  环烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $OR_{45}$ 、 $NR_{46}R_{47}$ 、 $SR_{48}$ 、 $N_3$  和  $CH(-N=N-)-CF_3$ ;

$R_{45}$  是选自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_4-C_6$  环烯基和  $C_3-C_6$  炔基; 条件是,  $R_{45}$  与氧的连接点不是构成  $C_3-C_6$  炔基的碳-碳三键的碳原子;

25  $R_{45}$  和  $R_{47}$  各自独立地选自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_3-C_6$  链烯基、 $C_5-C_6$  环烯基、 $C_3-C_6$  炔基和  $C(O)R_{50}$ ; 条件是,  $R_{46}$  和  $R_{47}$  与氮的连接点不是构成  $C_5-C_6$  链烯基、 $C_4-C_6$  环烯基的碳-碳双键或  $C_3-C_6$  炔基的碳-碳三键的碳原子;

$R_{48}$  是选自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_4-C_6$

环烯基、 $C_3-C_6$ 炔基和  $C(O)R_{49}$ ；条件是， $R_{48}$  与硫的连接点不是构成  $C_3-C_6$ 炔基的碳-碳三键的碳原子；

$R_{49}$  是  $C_1-C_6$ 烷基或  $C_3-C_6$ 环烷基；

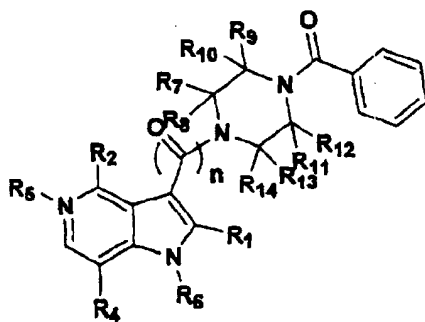
$R_{50}$  是选自 H、 $C_1-C_6$ 烷基和  $C_3-C_6$ 环烷基。

- 5 优选式 I 化合物或其可药用盐中  $R_2-R_4$  各自独立地是 H、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OiPr$ 、 $-OnPr$ 、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、NHOH、 $NH_2$ 、Ph、 $SR_{20}$  或  $N(CH_3)_2$ 。

还优选式 I 化合物中  $R_7-R_{14}$  中的 1 或 2 个独立地是甲基，其它的取代基是氢。

- 10 还优选的是，式 I 化合物中  $A_1-A_5$ 、 $B_1-B_4$ 、 $C_1-C_3$  或  $D_1-D_3$  中的一个为氢、卤素或氨基，其余的取代基是氢。

还优选的是下式化合物：



- 15 其中：

$R_2$  是 H、F、Cl、Br、OMe、CN 或 OH；

$R_4$  是  $C_1-C_6$ 烷基、 $C_2-C_6$ 链烯基、 $C_3-C_6$ 环烷基、 $C_5-C_6$ 环烯基、Cl、OMe、CN、OH、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHMe$ 、 $C(O)NHEt$ 、Ph 或  $-C(O)CH_3$ ；

$n$  是 2；

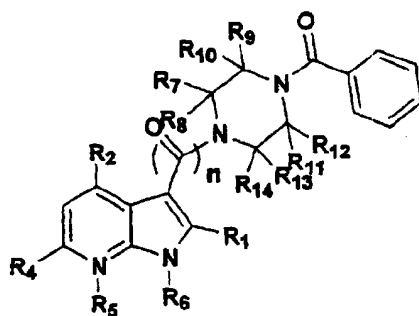
- 20  $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  和  $R_{14}$  各自独立地是 H 或  $CH_3$ ，条件是，这些取代基中最多两个可以是甲基；

$R_1$  是氢；

$R_5$  是未被取代的；

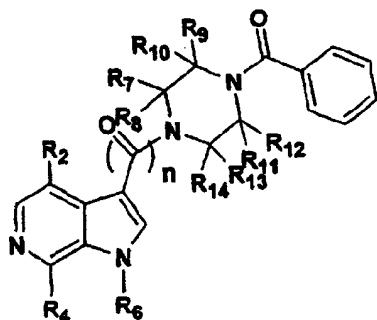
$R_6$  是氢或甲基。

- 25 本发明的一种很优选的情况是下式的化合物或其可药用的盐



其中：

- 5  $R_2$  是 H、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-Opr$ 、卤素、CN、 $NO_2$  或 NHOH；  
 $R_4$  是 H、卤素、 $-CN$  或羟基；  
 $R_7 - R_{14}$  中的 1 或 2 个是甲基，其余的为氢；  
 $n$  是 2；  
 $R_1$  是氢；  
 $R_5$  是  $(O)_m$ ，其中  $m$  为 0；  
10  $R_6$  是氢、甲基或烯丙基。  
 本发明的另一种很优选的情况是下式化合物：



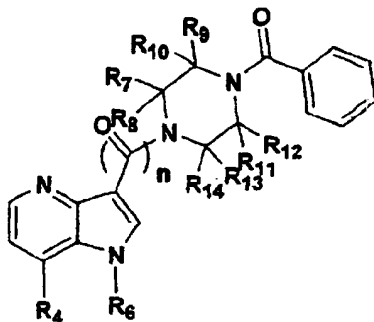
其中：

- 15  $R_2$  是选自 H、F、Cl、Br、OMe、CN 和 OH；  
 $R_4$  是选自 H、 $C_1 - C_6$  烷基、 $C_2 - C_6$  链烯基、 $C_3 - C_6$  环烷基、 $C_5 - C_6$  环烯基、Cl、OMe、CN、OH、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHMe$ 、 $C(O)NHEt$ 、苯基或  $-C(O)CH_3$ ；  
 $n$  是 2；

$R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  和  $R_{14}$  各自独立地为 H 或  $CH_3$ , 条件是,  $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  和  $R_{14}$  中的 0-2 个可以是  $CH_3$ , 其余的是 H;  $R_6$  是 H 或  $CH_3$ 。

本发明的又一种很优选的情况是下式化合物:

5



其中:

$R_4$  是选自 H、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_3-C_6$  环烷基、 $C_5-C_6$  环烯基、Cl、OMe、CN、OH、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHMe$ 、 $C(O)NHEt$ 、  
10 苯基和  $-C(O)CH_3$ ;

$n$  是 2;

$R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  和  $R_{14}$  各自独立地是 H 或  $CH_3$ , 条件是,  $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$  和  $R_{14}$  中的 0-2 个可以是甲基, 其余的是 H;

15  $R_6$  是 H 或  $CH_3$ 。

因为本发明化合物可以具有不对称中心并因此以非对映异构体和  
对映体的混合物形式存在, 所以本发明包括式 I 化合物的各个非对映  
异构形式及对映体形式。

20 本发明的另一实施方案是含有抗病毒有效量的式 I 化合物的药用  
组合物。

本发明是再一实施方案是一种治疗被病毒感染的哺乳动物的方  
法, 所述病毒为 HIV, 该方法包括使哺乳动物服用抗病毒有效量的式 I  
化合物。

25 本发明的又一实施方案是一种治疗被病毒 (例如 HIV) 感染的哺  
乳动物的方法, 该方法包括使哺乳动物服用抗病毒有效量的式 I 化合

物和与其组合的抗病毒有效量的一种艾滋病治疗药物，该药物选自：

(a) 抗艾滋病毒剂；(b) 抗感染剂；(c) 免疫调节剂；和 (d) HIV 进入抑制剂。

#### 发明详述

5 式 I 的新型氮杂吡啶哌嗪二酰胺类似物的制备步骤和抗 HIV-1 活性总结如下。各种名词的定义如下。

这里和权利要求中所用的“C<sub>1-6</sub> 烷基”一词（除非文中另外说明）是指直链或支链的烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等。类似地，“C<sub>1-6</sub> 链烯基”或“C<sub>1-6</sub> 炔基”包括直链或支链基团。

“卤素”指氯、溴、碘或氟。

本文所公开的化合物的生理上可接受的盐和前药是在本发明的范围之内。这里和权利要求中所用的术语“可药用盐”意指无毒的碱加成盐。合适的盐包括由有机和无机酸衍生形成的盐，这些酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、甲磺酸、乙酸、酒石酸、乳酸、亚磺酸、柠檬酸、马来酸、富马酸、山梨酸、乌头酸、水杨酸、苯二甲酸等。这里所说的“可药用盐”还打算包括酸性基团（例如羧基）与例如铵等反离子形成的盐、碱金属盐（特别是钠或钾盐）、碱土金属盐（特别是钙或镁盐），以及与合适的有机碱，例如低级烷基胺（甲胺、乙胺、环己胺等）或取代的低级烷基胺（如，羟基取代的烷基胺，例如二乙醇胺、三乙醇胺或三（羟甲基）氨基甲烷），或与诸如吡啶或吗啉等碱形成的盐。

在本发明方法中，“抗病毒有效量”一词是指本方法中足以显示出患者确实受益，即，以抑制 HIV 感染为特征的急性症状痊愈时的各活性组分的总量。当用于单独给药的各个活性组分时，此术语指单独的组分。当用于组合给药的情形时，此术语指产生治疗效果的各活性组分的总量，不管是混合给药、顺序给药或同时给药。这里和权利要求中使用的“治疗”一词是指预防或减轻与 HIV 感染有关的疾病。

本发明还涉及本发明化合物与一种或多种可用于治疗 AIDS 的药物的组合。例如，本发明化合物可以有效地与有效数量的抗艾滋病毒剂、免疫调节剂、抗感染剂或疫苗，例如下表中列出的那些，在感染前和/或感染后组合施用。

<u>药物名称</u>	<u>抗病毒剂</u> <u>制造商</u>	<u>适应症</u>
097	Hoechst/Bayer	HIV 感染, AIDS, ARC 非核苷逆转录酶 (RT)抑制剂
Amprenivir 141 W94 GW 141	Glaxo Wellcome	HIV 感染, AIDS, ARC 蛋白酶抑制剂
Abacavir (1592U89) GW 1592	Glaxo Wellcome	HIV 感染, AIDS, ARC (RT 抑制剂)
(乙酰吗喃)	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
(阿昔洛韦)	Burroughs Wellcome	HIV 感染, AIDS, ARC 与 AZT 组合
AD-439	Tanox Biosystems	HIV 感染, AIDS, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	HIV 感染, AIDS, ARC
Adefovir Dipivoxil	Gilead Sciences	HIV 感染
AL-721	Ethigen (Los Angeles, CA)	ARC, PGL HIV 阳性, AIDS

( $\alpha$ -干扰素)	Glaxo Wellcome	卡波济肉瘤 HIV 与 w/叠氮胸苷组合
(安沙霉素) LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
中和 pH 易变的异常 $\alpha$ -干扰素的抗体	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	AIDS, ARC
AR177	Aronex Pharm	HIV 感染, AIDS, ARC
Beta-氟-ddA	Nat'l Cancer Institute	与艾滋病有关的疾病
BMS-232623 (CGP-73547)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	HIV 感染, AIDS, ARC (蛋白酶抑制剂)
BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/Novartis	HIV 感染, AIDS, ARC (蛋白酶抑制剂)
CI-1012	Warner-Lambert	HIV-1 感染
(西多伏韦)	Gilead Science	CMV 视网膜炎, 疱疹, 乳头状瘤病毒
(凝胶多糖 硫酸盐)	AJI Pharma USA	HIV 感染
巨细胞病毒	MedImmune	CMV 视网膜炎

免疫球蛋白		
(甘昔洛韦)	Syntex	危及视力的 CMV 外周 CMA 视网膜炎
Delaviridine	Pharmacia-Upjohn	HIV 感染, AIDS, ARC (RT 抑制剂)
葡聚糖硫酸酯	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd.(Osaka, Japan)	AIDS, ARC, HIV 阳性无症状
ddC 双脱氧胸苷	Hoffman-La Roche	HIV 感染, AIDS, ARC
ddI 双脱氧肌苷	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染, AIDS, ARC 与 AZT/d4T 组合
DMP-450	AVID(Camden, NJ)	HIV 感染, AIDS, ARC (蛋白酶抑制剂)
Efavirenz (DMP 266) (-)-6-氯-4-(S)- 环丙基乙炔基 -4-(S)-三氟甲基 -1,4-二氢-2H-3,1 苯并噁嗪-2-酮 STOCRINE	DuPont Merck	HIV 感染, AIDS, ARC (非核苷 RT 抑制剂)
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV 感染



(泛西洛维)	Smith Kline	带状疱疹，单纯疱疹
FTC	Emory University	HIV 感染，AIDS，ARC (逆转录酶抑制剂)
GS 840	Gilead	HIV 感染，AIDS，ARC (逆转录酶抑制剂)
HBY 097	Hoechst Marion Roussel	HIV 感染，AIDS，ARC (非核苷逆转录酶抑制剂)
(金丝桃苷)	VIMRx Pharm	HIV 感染，AIDS，ARC
重组人 干扰素 $\beta$	Triton Biosciences (Alameda, CA)	AIDS，卡波济 肉瘤，ARC
干扰素 $\alpha$ -n3	Interferon Sciences	ARC，AIDS
(英地那韦)	Merck	HIV 感染，AIDS，ARC 无症状 HIV 阳性，也与 AZT/ddI/ddC 组合
ISIS 2922	ISIS Pharmaceuticals	CMV 视网膜炎
KNI-272	Nat'l Cancer Institute	与 HIV 有关的疾病
(拉米夫定)	Glaxo Wellcome	HIV 感染，AIDS，ARC (逆转录酶抑制剂)； 也与 AZT 组合
Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	CMV 感染

Nelfinavir (尼维拉平)	Agouron Pharmaceuticals	HIV 感染, AIDS, ARC (蛋白酶抑制剂)
(诺瓦普伦)	Boeheringer Ingleheim	HIV 感染, AIDS, ARC (RT 抑制剂)
多肽 T 八肽序列	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	HIV 抑制剂
磷酰甲酸 三钠	Peninsula Labs (Belmont, CA)	AIDS
PNU-140690	Astra Pharm. Products, Inc	CMV 视网膜炎 HIV 感染 其它 CMV 感染
(丙丁酚)	Pharmacia Upjohn	HIV 感染, AIDS, ARC (蛋白酶抑制剂)
RBC-CD4	Vyrex	HIV 感染, AIDS
(利托那韦)	Sheffield Med. Tech(Houston, TX)	HIV 感染, AIDS, ARC
(噻嗪那韦)	Abbott	HIV 感染, AIDS, ARC (蛋白酶抑制剂)
(司他夫定)d4T 二脱氢脱氧胸苷	Hoffmann-LaRoche	HIV 感染, AIDS, ARC (蛋白酶抑制剂)
	Bristol-Myers Squibb	HIV 感染, AIDS, ARC

(阿昔洛韦 缬氨酸酯)	Glaxo Wellcome	生殖器 HSV & CMV 感染
(三氮唑核苷) (利巴韦林)	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	无症状 HIV 阳性 LAS, ARC
VX-478	Vertex	HIV 感染, AIDS, ARC
(扎西他宾)	Hoffmann-LaRoche	HIV 感染, AIDS, ARC 与 AZT 组合
(叠氮胸苷)	Glaxo Wellcome	HIV 感染, AIDS, ARC 卡波济肉瘤, 与其它 治疗剂组合

免疫调节剂

<u>药名</u>	<u>制造商</u>	<u>适应症</u>
AS - 101	Wyeth - Ayerst	ADIS
(溴匹利明) (乙酰吗喃)	Pharmacia Uplohn Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	晚期 AIDS AIDS, ARC
CL246,738	American Cyanamid Lederle Labs	AIDS 波卡济肉瘤
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	HIV 感染

IMREG - 1	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, 卡波济肉瘤 ARC, PGL
IMREG - 2	Imreg (New Orleans, LA)	AIDS, 卡波济肉瘤 ARC, PGL
伊姆塞尔,二硫代 氨基甲酸二乙酯	Merieux Institute	AIDS, ARC
$\alpha$ -2 干扰素	Schering Plough	卡波济肉瘤 w/AZT, AIDS
甲硫丁氨酸 - 脑啡肽	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	AIDS, ARC
MTP - PE 胞壁酰三肽	Ciba - Geigy Corp	卡波济肉瘤
粒细胞集落 刺激因子	Amgen	AIDS, 与 w/AZT 组合
Remune	Immune Response Corp	免疫疗法
rCD4 重组的 可溶性人 CD4	Genentech	AIDS, ARC
rCD4 - IgG 杂合体		AIDS, ARC
重组的可溶 性人 CD4	Biogen	AIDS, ARC

FP - 21399	Fuki ImmunoPharm	阻断 HIV 与 CD4+ 细胞融合
$\gamma$ -干扰素	Genentech	ARC 与 w/TNF (肿瘤 坏死因子) 组合
粒细胞巨噬细胞 集落刺激因子	Genetics Institute Sandoz	AIDS
粒细胞巨噬细胞 集落刺激因子	Hoechst - Roussel Immunex	AIDS
粒细胞巨噬细胞 集落刺激因子	Schering - Plough	AIDS 与 w/AZT 组合
HIV 核心颗粒 免疫刺激剂	Rorer	血清阳性 HI
IL - 2 白介素 - 2	Cetus	AIDS 与 w/AZT 组合
IL - 2 白介素 - 2	Hoffman - LaRoche Immunex	AIDS, ARC, HIV, 与 w/AZT 组合
IL - 2 白介素 - 2 (aldeslukin)	Chiron	AIDS, CD4 细胞计数增加
免疫球蛋白 静脉内 (人)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	儿科 AIDS, 与 w/AZT 组合

干扰素 $\alpha$ -2a	Hoffman - La Roche	卡波济肉瘤 AIDS, ARC 与 w/AZT 组合
SK&F106528 Soluble T4  (胸酰喷丁)	Smith Kline  Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	HIV 感染  HIV 感染
肿瘤坏死因子	Genentech <u>抗感染剂</u>	ARC, 与 w/ $\gamma$ 干扰素组合
<u>药名</u>	<u>制造商</u>	<u>适应症</u>
氯洁霉素与伯氨喹  (氟康唑)	Pharmacia Upjohn  Pfizer	PCP  隐球菌性脑膜炎, 念珠菌病
(制霉菌素锭剂)	Squibb Corp	预防口腔念珠菌病
(依氟鸟氨酸)	Merrell Dow	PCP
异硫代羟酸五味 (IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	PCP 治疗
(甲氧苄啶)		杀菌
(甲氧苄啶)		杀菌

吡曲克辛	Burroughs Wellcome	PCP 治疗
吸入用的 异硫代羟酸五味	Fisons Corporation	PCP 预防
螺旋霉素	Rhone - Poulenc Diarrhea	隐孢子虫病
Intraconazole - R51211	Janssen - Pharm	组织胞浆菌病； 隐球菌性脑膜炎
(曲美沙特)	Warner - Lambert	PCP
柔红霉素	NeXstar, Sequus	卡波济肉瘤
重组的人血红蛋白	Ortho Pharm. Corp	与 AZT 治疗有关的 严重贫血
重组的人生长激素	Serono	与 AIDS 有关的 消瘦，极度瘦弱
去氢甲孕酮	Bristol - Myers Squibb	与 W/AIDS 有关的 厌食的治疗
睾丸酮	Alza, Smith Kline	与 AIDS 有关的消瘦
Total Enteral Nutrition	Norwich Eaton Pharmaceuticals	与 AIDS 有关的腹泻 和吸收不良

另外，本发明化合物可以在包括三种以上的抗 HIV 药物组合物中使用。四种甚至五种 HIV 药物的组合正在研究之中，本发明化合物预期是这类组合物中的有用组分。

另外，本发明化合物可以用来与被称为 HIV 进入抑制剂的治疗 AIDS 的另一类药物组合。HIV 进入抑制剂的实例公开于 *Drugs of the Future* 1999, 24 (12), 1355 - 1362; *Cell*, V.9.243 - 246, Oct.29, 1999; 和 *Drug Discovery Today*, 5, No5, May 2000, 183 - 194。

5 应该清楚，本发明化合物与抗艾滋病毒剂、免疫调节剂、抗感染剂、HIV 进入抑制剂或疫苗的组合不限于上表的名单，而是原则上包括与可用于治疗艾滋病的任何药物组合物的组合。

10 优选的组合是用本发明化合物和一种 HIV 蛋白酶抑制剂和/或非核苷型 HIV 逆转录酶抑制剂同时或交替治疗。组合物中可任意加入的第四组分是一种 HIV 逆转录病毒的核苷型抑制剂，例如 AZT、3TC、ddC 或 ddI。一种优选的 HIV 蛋白酶抑制剂是英地那韦，它是 N - (2 (R) - 羟基 - 1 - (S) - 二氢化茛基) - 2 (R) - 苯基甲基 - 4 - (S) - 羟基 - 5 - (1 - (4 - (3 - 吡啶基甲基) - 2 (S) - N' - (叔丁基甲酰胺基) 哌嗪基) 戊酰胺乙醇化物的硫酸盐，按照 US 5,413,999 合成。英地那韦一般以 800mg 的剂量一天服用 3 次。其它的优选的蛋白酶抑制剂是 nelfinavir 和利托那韦。另一种优选的 HIV 蛋白酶抑制剂是噻嗪那韦，它以 600 或 1200mg 是剂量每日三次给药。最后，一种正进行临床试验的新的蛋白酶抑制剂 MBS - 232632 可能会成为优选的抑制剂。优选的非核苷型 HIV 逆转录酶抑制剂包括 efavirenz。在 EPO 20 0,484,071 中叙述了 ddC, ddI 和 AET 的制备。这些组合药剂在限制 HIV 的传播与感染程度方面可能有出乎意料的作用。优选的组合包括与以下药物的组合：(1) 英地那韦与 efavirenz，以及任意加入的 AET 和/或 3TC 和/或 ddI 和/或 ddC；(2) 英地那韦以及 AET 和/或 ddI 和/或 ddC 和/或 3TC 中的任一种，特别是，英地那韦和 AET 及 3TC；(3) 司他夫定和 3TC 及/或叠氮胸苷；(4) 叠氮胸苷和拉米夫定及 141W94 和 25 1592U89；(5) 叠氮胸苷和拉米夫定。

在这些组合中，本发明化合物和其它活性药物可以分别给药或是同时给药。此外，一种组分的服用可以是其在它药物服用之前、同时或之后。

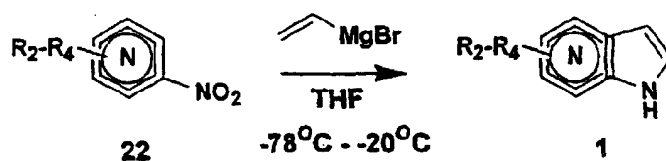
30 母体氮杂吡啶，例如 4 - 氮杂吡啶、5 - 氮杂吡啶、6 - 氮杂吡啶或 7 - 氮杂吡啶，是用文献方法(Mahaderan 等, Ref.25 (a) 或 Hands 等, Ref.25 (b)) 制备，或是可由商业渠道得到(7 - 氮杂吡啶得自 Aldrich



Co.)。这一参考文献和类似的参考文献展示了取代的氮杂吲哚的一些实例。本领域的熟练化学家会认识到，该通用方法可以扩展到在起始物中有不同取代基的氮杂吲哚。氮杂吲哚也通过在方案 1 和方案 2 中所述的途径制备。

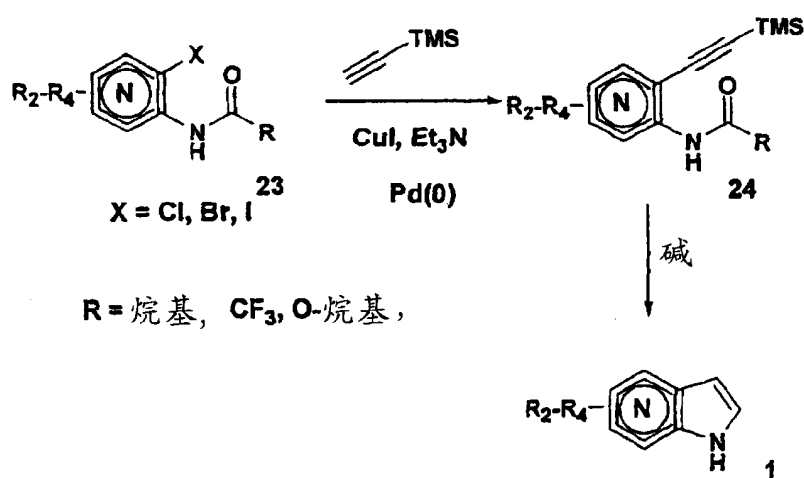
5

## 方案 1



在方案 1 中，Bartoli 吲哚合成法 (Dobson 等, Ref.25 (c)) 被扩  
 10 展到制备取代的氮杂吲哚。硝基吡啶与过量的乙烯基溴化镁在  $-78^{\circ}\text{C}$   
 反应。温热至  $-20^{\circ}\text{C}$  以后，反应形成了所要的氮杂吲哚 1。通常该温度  
 范围是最佳范围，但在特殊情形可以有通常不超过  $20^{\circ}\text{C}$  的变化，但有  
 15 时改变更多以使产率最优。乙烯基溴化镁可以从商家以四氢呋喃溶液  
 的形式得到，有时更好是由乙烯基溴和镁用本领域熟知的文献方法新  
 鲜制备。在某些情形也可以用乙烯基氯化镁。

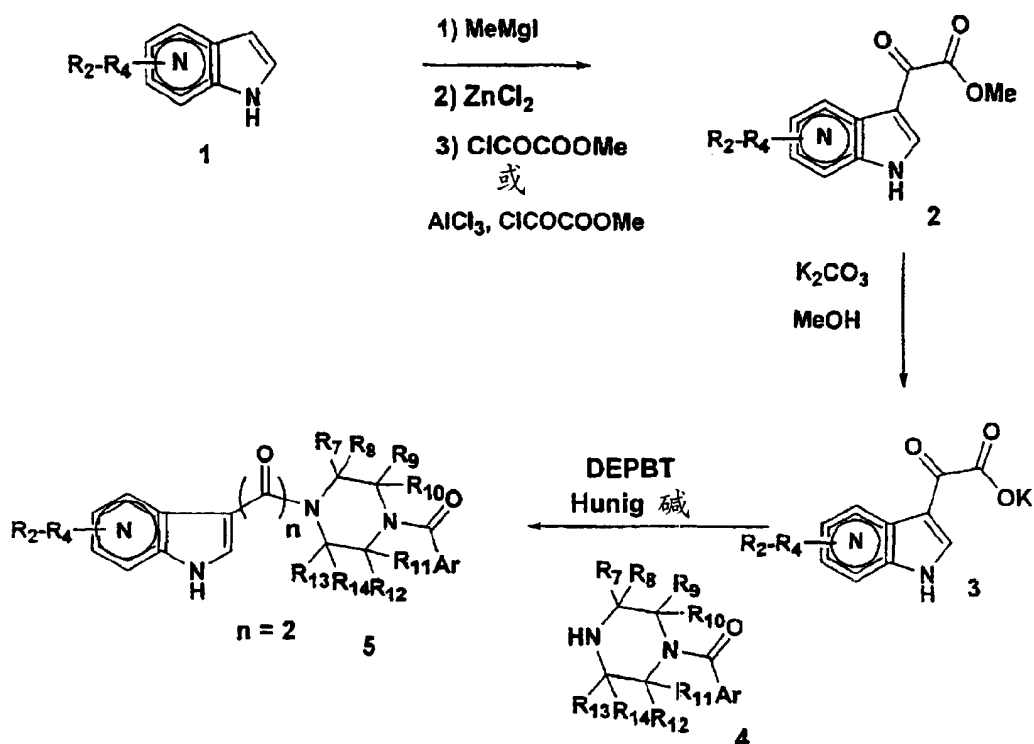
## 方案 2



- 5 在方案 2 中，利用 Pd(O) 催化剂将乙炔耦合在卤代吡啶 23 上，以得到化合物 24。随后用碱处理进行化合物 24 的环化，得到氮杂吲哚 1 (Sakamoto 等, Ref.26)。适合第二步的碱包括甲醇钠或其它钠、锂或钾的醇盐。

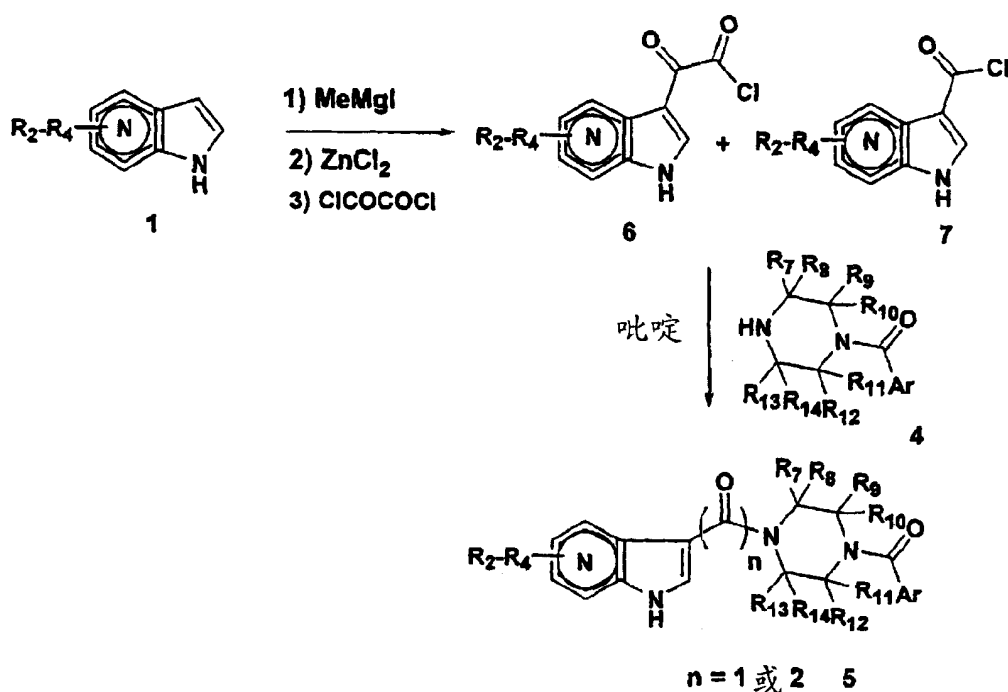
制备式 1 的氮杂吲哚哌嗪二酰胺 5 的通用步骤述于方案 3 和方案 10 4 中。

## 方案 3



- 5 氮杂吲哚 1 与 MeMgI (甲基碘化镁) 和 ZnCl<sub>2</sub> (氯化锌) 反应, 随后加入 ClCOCOOMe (氯氧代乙酸甲酯), 得到氮杂吲哚乙醛酰甲酯 2 (Shadrina 等, Ref.27)。或者是, 化合物 2 可以通过氮杂吲哚 1 与过量的 ClCOCOOMe 在 AlCl<sub>3</sub> (氯化铝) 存在下反应制备 (Sycheva 等, Ref.28)。该甲酯 2 的水解得到钾盐 3, 它与一苯甲酰化的哌嗪衍生物 4 在 DEPBT (3-(二乙氧基磷酰氧基)-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮) 和 N,N-二异丙基乙酰 (通常称为 Hunig 碱) 存在下偶合, 得到氮杂吲哚哌嗪二酰胺 5 (Li 等, Ref.29)。该一苯甲酰化的哌嗪衍生物 4 可以按照已充分确立的方法制备, 例如 Desai 等, Ref.30 (a), Adamczyk 等, Ref.30 (b), Rossen 等, Ref.30 (c), 和 wang 等, Ref.30
- 10  
 15 (d) 和 30 (e)。

## 方案 4



5 另一种制备 5 的方法包括用 MeMg I 和  $\text{EnCl}_2$  处理接着文献方法制备的或由市场购得的氮杂吲哚 1, 随后加入  $\text{ClCOCOCi}$  (草酰氯) 的 THF (四氢呋喃) 或乙醚溶液, 得到方案 4 中预期产物乙醛酰氯 6 和酰氯 7 的混合物。然后使形成的乙醛酰氯 6 和酰氯 7 的混合物与一苯甲酰化的哌嗪衍生物 4 在碱性条件下偶合, 得到产物 5, 是两种化合物 ( $n = 1$  和 2) 的混合物。

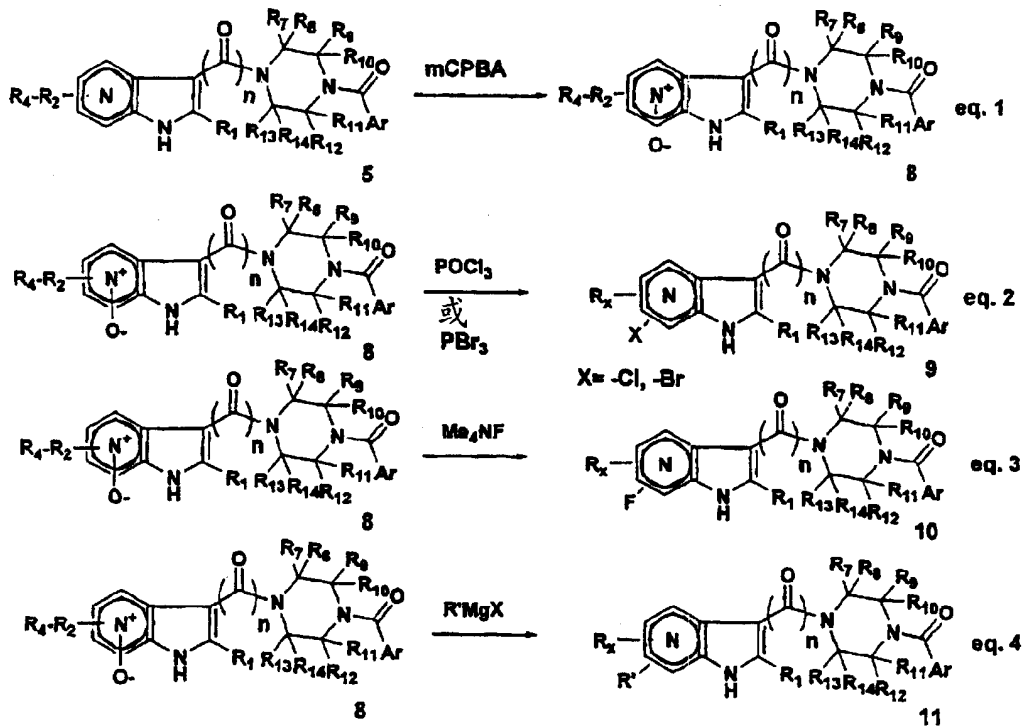
10 方案 5 列出了将氮杂吲哚环进一步官能化的一般途径。应当清楚, 符号  $\text{R}_x$  是代表氮杂吲哚环上  $\text{R}_4 - \text{R}_2$  中剩余取代基的一般描述。如方案 5 中所述, 氮杂吲哚可以通过在丙酮或 DMF (二甲基甲酰胺) 中使用 mCPBA (间氯过苯甲酸) 氧化成相应的 N-氧化物 (eq.1, Harada 等, Ref.31 和 Antonini 等, Ref.32)。N-氧化物 8 可以通过使用大量报道的试剂, 例如磷酰氯 ( $\text{POCl}_3$ ) (eq.2, Schneller 等, Ref.33 (a)) 或三  
15 溴化磷 (eq, 2, Wozniak 等, Ref.33 (b))、Grignard 试剂  $\text{RMgX}$  ( $\text{R} =$  烷基,  $\text{X} = \text{Cl}$ 、 $\text{Br}$  或  $\text{I}$ ) (eq, 4, Shiotani 等, Ref.34) / 氯化三甲基硅烷 ( $\text{TMSCN}$ ) (eq, 5, Minakata 等, Ref.35)、 $\text{AC}_2\text{O}$  (eq, 6, Klemm 等, Ref.36)、由硫醇钠或其它硫醇盐得到的硫醇 (eq, 7, Shiotani 等,

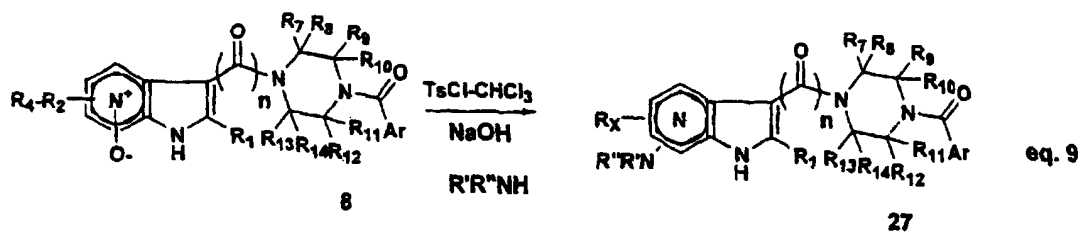
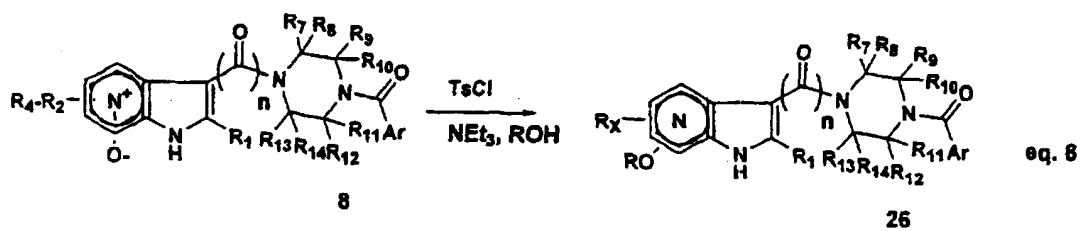
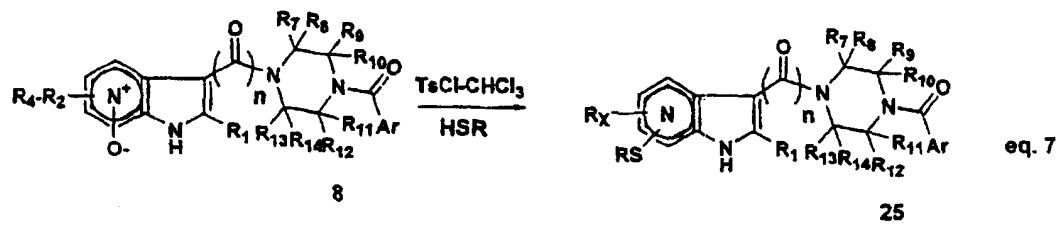
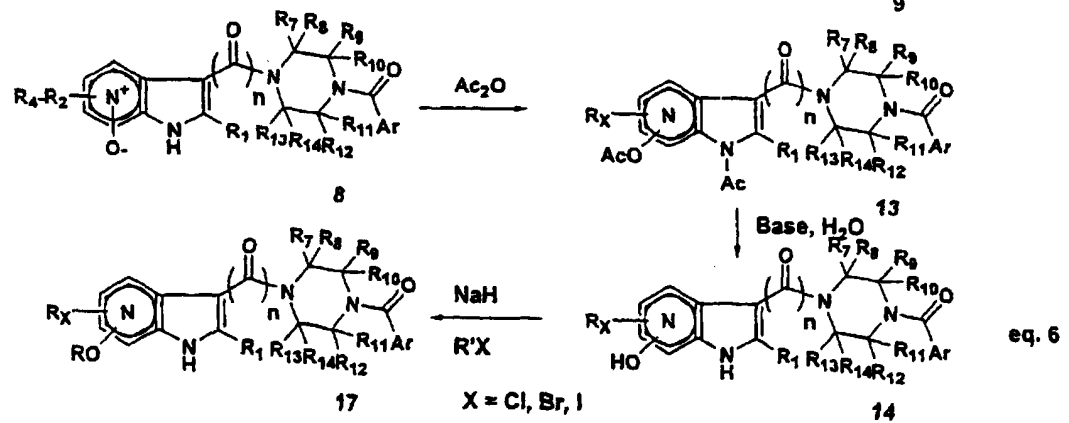
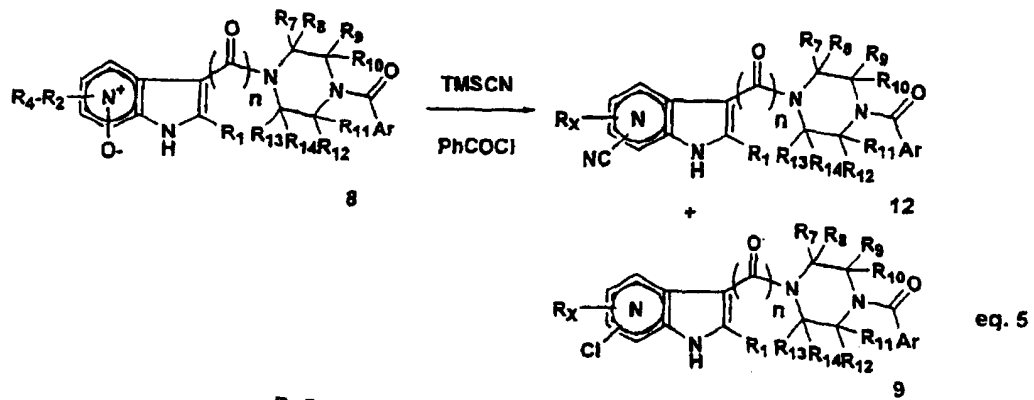
Ref.37)、如 ref.37 经由金属醇盐得到的醇 (eq. 8, Hayashida 等, Ref.38), 以及胺 (eq. 9, 在氯仿/水中于 TsCl 存在用使用氨或胺, 如 Miura 等, Ref.39; 或在类似条件下, 但还含 10% NaOH 水溶液, 如 Solekhova 等, Ref.40), 转化成各式各样的取代的氮杂吲哚衍生物。在这些条件下 (分

5 别地), 可以将氯或溴原子、腈基、烷基、羟基、硫羟基、烷氧基和氨基引入到吡啶环中。类似地, 氟化四甲铵 ( $\text{Me}_4\text{NF}$ ) 将 N-氧化物 8 转化成氟氮杂吲哚 (eq.3)。OH 基团的进一步的标准改性还会得到烷氧官能基 (eq.6)。

## 方案 5

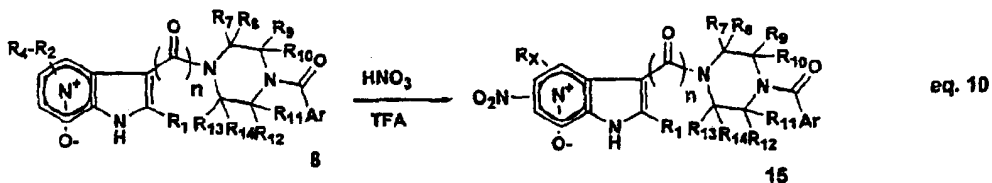
10



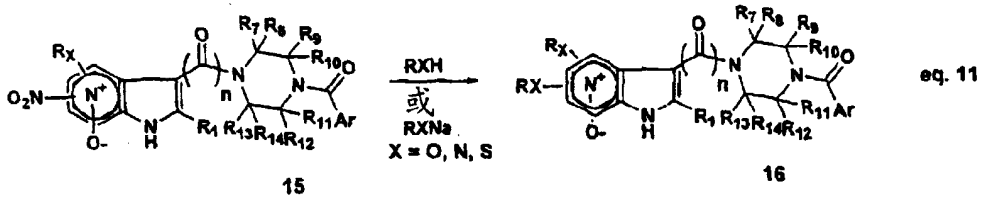


氮杂吲哚 N-氧化物的硝化向氮杂吲哚环引入了硝基, 如方案 6 中所示 (eq.10, Antonini 等, Ref.32)。该硝基随后可按照充分确定的化学方式, 用各种亲核试剂 (例如 OR、NR'R<sup>2</sup> 或 SR) 取代 (eq.11, Regnouf De Vains 等, Ref.41 (a), Miura 等, Ref.41 (b), Profft 等, Ref.41 (c))。形成的 N-氧化物 16 容易用三氯化磷 (PCl<sub>3</sub>) (eq.12, Antonini 等, Ref.32 和 Nesi 等, Ref.42) 或其它还原剂还原成相应的氮杂吲哚 17。类似地, 硝基取代的 N-氧化物 15 可以用三氯化磷还原成氮杂吲哚 18 (eq.13)。化合物 18 的硝基可以通过小心地选择不同的还原条件, 还原成羟胺 (NHOH) (eq.14, Walser 等, Ref.43 (a) 和 Barker 等, Ref.43 (b)) 或氨基 (NH<sub>2</sub>) (eq.15, NeSi 等, Ref.42 和 Ayyangar 等, Ref.44)。

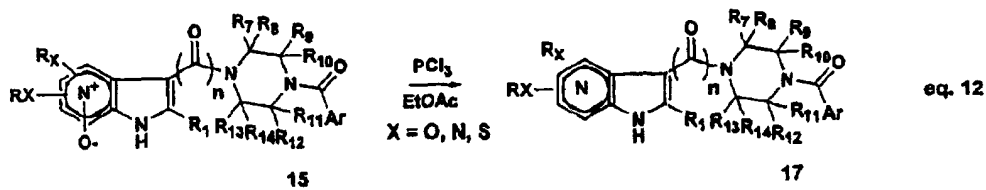
## 方案 6



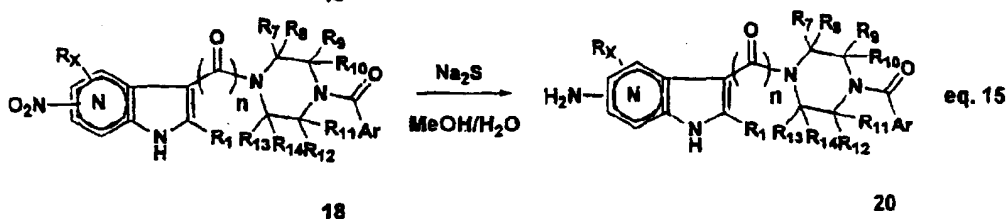
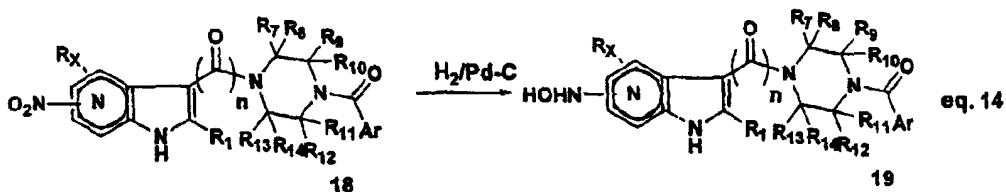
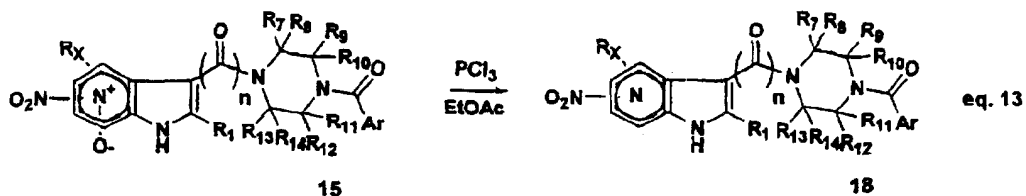
eq. 10



eq. 11



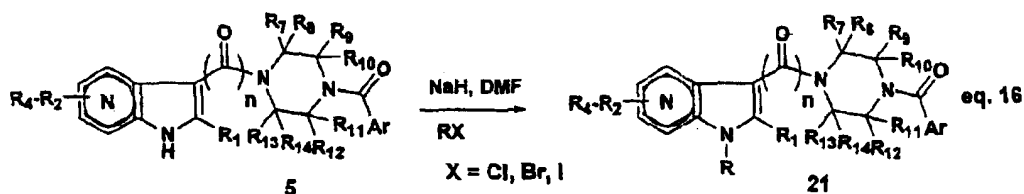
eq. 12



氮杂吲哚衍生物 1 位上的氮原子的烷基化可以按照文献 (Mahadevan 等, Ref.45) 中所述方法, 以 NaH 作为碱、DMF 作为溶剂、

5 烷基卤化物或磺酸酯作为烷基化试剂来实现 (eq.16, 方案 7)。

#### 方案 7



卤化物可以用已充分确立的方法转化成各式各样的官能基, 例如

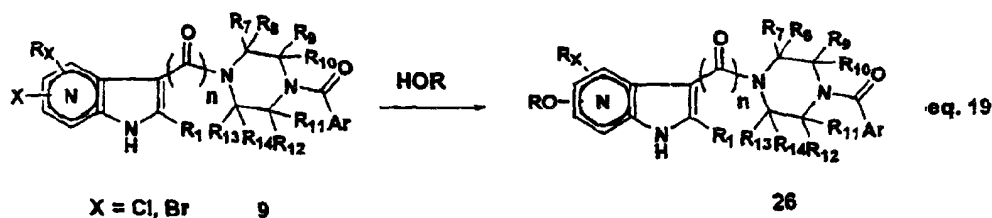
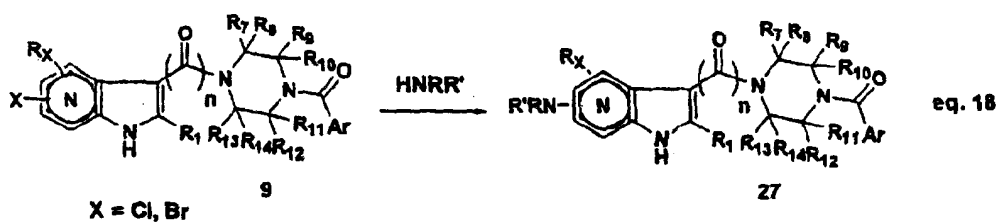
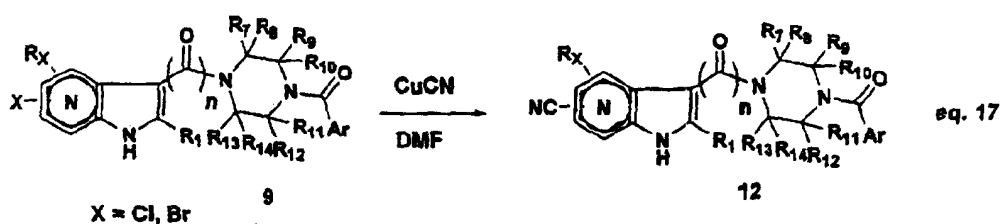
10 腈基 (eq.17)、氨基 (eq.18) 和/或烷氧基 (eq.19) (方案 8)。eq.17 中所述的这类转化的实例示于以下文献: Sakamoto 等 (Ref.46 (a)), 其中使用氰化亚铜由卤化物形成腈; Halley 等 (Ref.46 (b)), 通过在 DMF 中用氰化亚铜形成腈; Yamaguchi 等 (Ref.46 (c)); Funhoff 等 (Ref.46 (d)), 在 NMD 中使用 CuCN; Shiotani 等 (Ref.37)。

15 通常, CuCN 置换卤化物的反应需要加热。已发现在例如 145°C 的温度



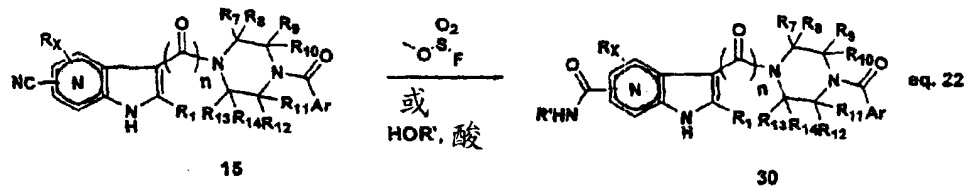
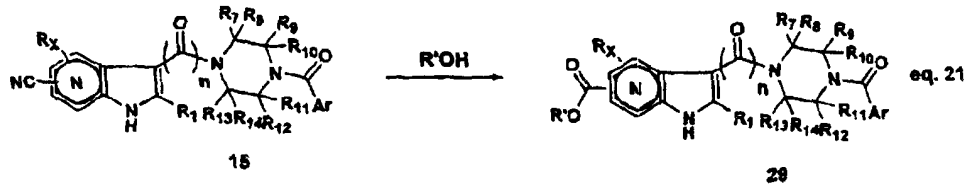
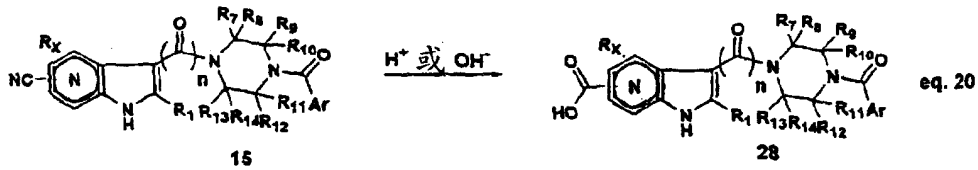
下 18 小时是优选条件，但这些条件可以改变。温度可以升高或降低最多 100℃，反应时间可以从短至 30 分钟到长至 80 小时，这取决于反应温度和底物。作为对 Eq.17 的一种替代方法，Klimesova 等使用伯酰胺前体（可按另处所述由羧酸得到）和磷酰氯得到腈（Ref.47），及 Katritzky 等（Ref.48）。如 eq.18 中所示，卤化物可以被胺或氨置换。在 Shiotani 等的 eq.37 和 Katritzky 等的 Ref.48 中列举了一些实例条件。例如，在作为溶剂的过量伯胺或仲胺中将卤化物 9 于回流温度（或 20~200℃）加热会造成卤化物的置换反应，形成胺 27。在使用氨或挥发性胺的情形，可以使用在 Katritzky 等 Ref.48 中所述的压力反应器进行反应，而不会在加热期间损失挥发性胺。该反应可用 TLC 或液相色谱法监测，提高反应温度直到观察到反应。在胺价格昂贵时可以使用助溶剂，如二氧杂环己烷或吡啶。另一种方法使用 Hartwig（Yale）或 Buchwald(MIT) 的改良的钨催化法在温和的条件下进行置换。如方案 8 中 eq.19 所示，可以用烷氧基化物取代 9 中的卤素并形成醚 26。通常这一转化最好是通过向母体醇的溶液中加入钠来进行以生成链烷酸酯。或者是，可以使用强碱，例如 NaN 或 NaH(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。也可以使用相应的锂或钾碱或金属。通常使用相对于要被取代的卤化物过量的碱。链烷酸酯的用量通常为 2-20 当量，优选为 10 当量。反应在回流下或在 30-200℃ 的温度下进行。通常为约 80℃。反应可持续 4-80 小时以达到完全反应，一般为 12-48 小时。如上面对 eq.18 所述，可以监测反应的进行。在 Shiotani 等的 Ref.37 中关于该文献的实例 5a、5c 和 6 的一般制备步骤中提供了在甲醇中用甲醇钠取代的典型条件。

## 方案 8



腈基可以转化成羧酸 28 (eq.20,如 Miletin 等, Ref.49 (a), 在乙醇中用氢氧化钠水溶液; 或如 Shiotani 等 Ref.49 (b), 在乙醇水溶液中用 KOH,或如 EL Hadri 等, Ref.49 (c), 用 6N HCl)。腈基可以转化成酯 29 (eq.21,在甲醇中用甲醇钠, 如 Heirtzler 等, Ref.59 (a); 或在甲醇中用 HCl, 如 Norrby 等, Ref.50 (b))。腈基可以转化成酰胺 30 (eq.22,使用硫酸, 如 Sitsun'Van 等, Ref.51 (a); 或用乙酸、叔丁醇、硫酸和乙腈, 如 Reich 等, 51(b); 或用 MeOS(O)<sub>2</sub>F, 如 Salfetnikova 等, 51 (c))。

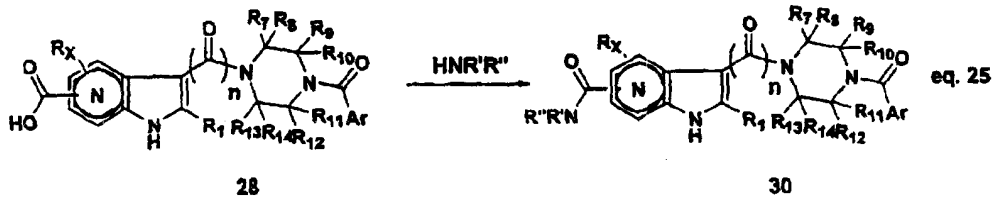
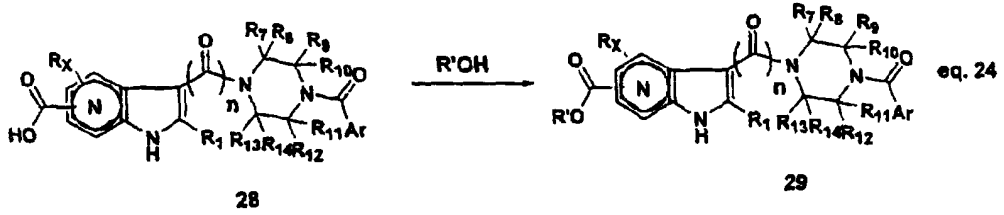
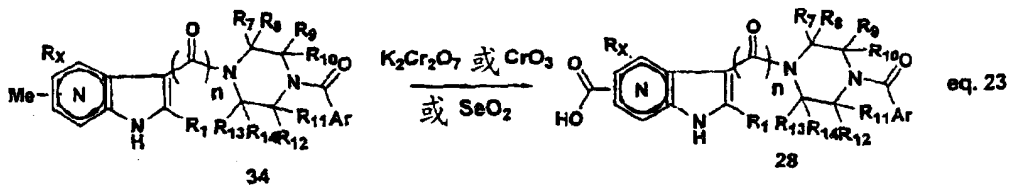
## 方案 9



在方案 10 中，吡啶环上的甲基也可从用  $K_2Cr_2O_7/98\%$  硫酸氧化成羧酸 28, 如 eq.23, Oki 等, Ref.52 (a) ; 或用浓硫酸中的三氧化铬, 如 Garelli 等, Ref.52 (b) ; 或在吡啶中用二氧化硒, 如 Koyama 等, Ref.52 (c)。该羧酸可以用以下方法转化成酯 29: 在 10% 甲醇中用 HCl (eq.24, Yasuda 等, Ref.53 (a)) ; 或用亚硫酸二氯, 随后用烷基醇钠 (Lavine 等, 53 (b)) ; 或在 NMM、DMAP 和 DEF 中用醇和 PyBOP (Hoemann, 53 (c)) 。该羧酸可以用以下方法转化成酰胺 30: 使用 KOH 水溶液, 随后用草酰氯苯溶液, 再在二氯甲烷中用三乙胺 (eq.25, Norman 等, Ref.54 (a)) ; 或将一种胺与该酸加热 (Jursic 等, 54 (b)) ; 或用 N, N-羰基二咪唑使该酸与胺偶合 (Strekowski 等, 54 (c)) ; 或者用草酰氯/乙醚和一种胺 (Shi 等, 54 (d)) 。

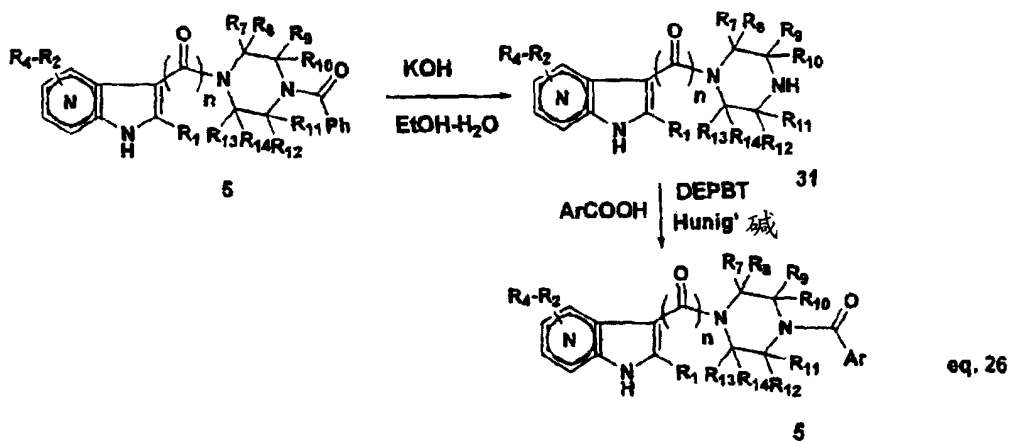
15

## 方案 10



合成含不同取代基 Ar 的化合物的另一方法示于方案 11。二酰胺 5 的苯甲酰胺部分可以选择性水解以得到中间体 31。将胺 31 与其它的羧酸在 DEBPT 和碱存在下采用以上对较早的偶合所述的条件进行偶合，得到其它的新型二酰胺 5。

## 方案 11



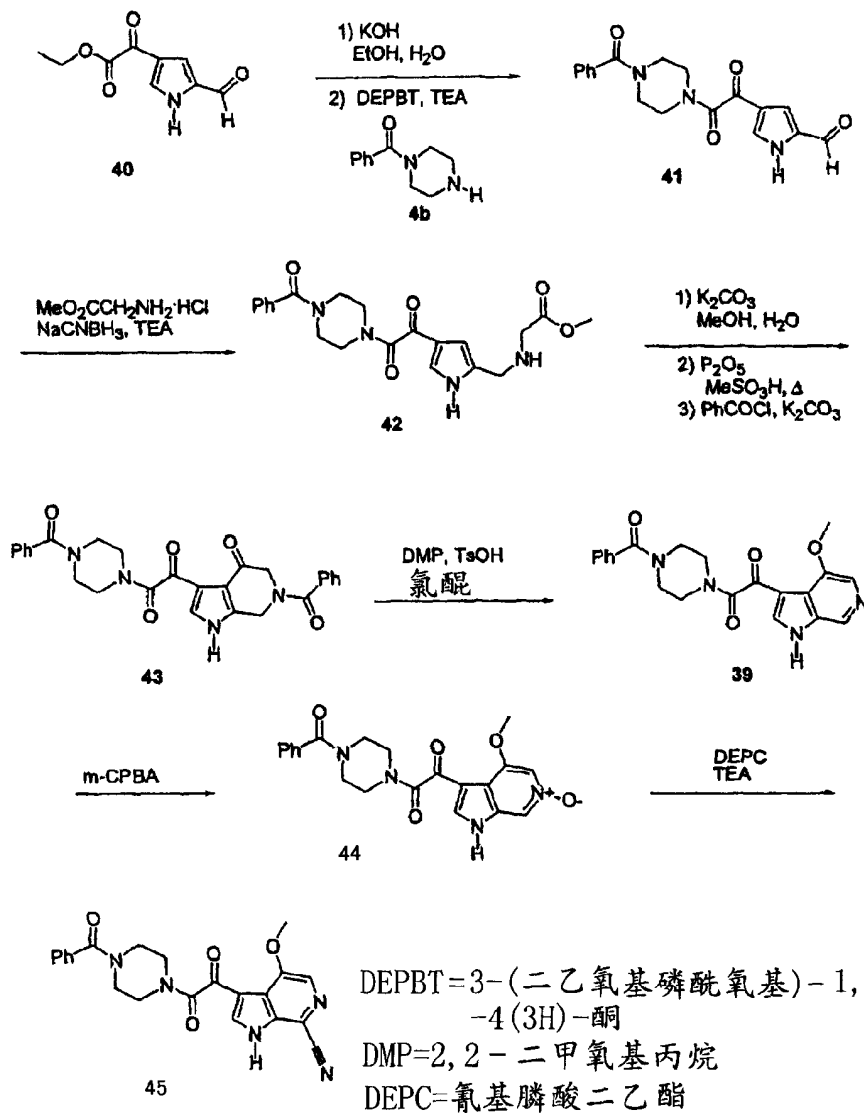


化物混合物。将方案 3 中所示的用氯代草酸甲酯在 3-位上酰化的另一方法如图所示地用于 37,得到中间体 38。然后可按照方案 3 的方法得到化合物 39。虽然方案 12 中的方法是制备化合物 39 和其它式 1 化合物的优选方法,但仍发展了方案 13 中所示的另一方法用以制备这些化合物。吡咯 40 是通过 Anderson, H.J.ref.57 中所述的方法制备;酯 40 用标准方法水解,例如在室温下于氢氧化钾/乙醇中水解约 2 小时,或直至水解完全,得到 2-吡咯甲醛-4-氧代乙酸钾。将此羧酸盐、N-苯甲酰哌嗪盐酸盐、3-(二乙氧基磷酰氧基)-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮和三乙胺在 DMF 中的溶液搅拌约 1 天或直至反应完全,经后处理和结晶后,得到酰胺 41。将酰胺/醛 41 以在乙醇中的浆体形式搅拌由 1-60 分钟的短时间,冷却到 0℃(或-15℃至 20℃),然后与甘氨酸甲酯盐酸盐、三乙胺(或 Hunig 碱, 2,6-二甲基吡啶,或无碱)和氰基硼氢化钠一起搅拌,得到胺 42。这一转化也可以用醛 41、甘氨酸甲酯盐酸盐和三乙酰氧基硼氢化钠在二氯甲烷、四氢呋喃或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 醇等溶剂中进行。或者是,甘氨酸甲酯的游离碱可以按照任一步骤被取代,并且在反应中可以在加入硼氢化物还原剂之前使用脱水剂,例如分子筛。或者是,此转化反应进行时可先将吡咯氮用苯甲酰(由苯甲酰氯和叔胺形成)或苄基部分(苄基溴, NaH 或 DBU 于 THF 中)保护起来。保护基团可在需要时分别用碱水溶液水解或氢化来除掉。甲酯 42 在甲醇中用碳酸钾水解,经 HCl 酸化后得到相应的羧酸。将该酸置于预热 15-40 分钟的含五氧化磷的无水甲磺酸中,在约 110℃(通常为 90-150℃)短时间加热约 15 分钟,但一般少于 1 小时,然后倒在冰上。产物用例如改良的 Schotten-Bauman 条件(二氯甲烷,碳酸钾和苯甲酰氯)酰化或苯甲酰化,得到酮 43。与二甲氧基丙烷和无水对甲苯磺酸反应,得到中间体烯醇醚,它与氯醌反应得到化合物 39。该烯醇醚也可以用原乙酸三甲酯和磺酸催化剂制备。氮杂吲哚,例如 39,可以官能化形成脒,该脒是多功能的中间体,可氧化成 N-氧化物后与 DEPC 和 TEA 反应,或与烯酰氯反应后与 CuCN 在 DMF 中反应。在文献 58 中描述了采用这些条件对类似的底物由 41 转化成 43-45 的反应的细节,该文献是 Suzuki, H.; Iwata, C.; Sakurai, K.; Tokumoto, K.; Takahashi, H.; Hanada, M.; Yokoyama, Y.; Murakami, Y.; Tetrahedron, 1997,53 (5), 1593-1606。显然,在方案 12 和 13 中,

46 可以用方案 4 中式 4 表示的任何底物代替。同样很显然，吲哚 37、39、44 和 45 可以用方案 5-11 中所述的适当的化学方法加工，这些方案描述了将氮杂吲哚官能化的一般方法。

### 方案 13

5



应当指出，2-氯-5-氟-3-硝基吡啶可以用 Ref.59(Marfat 等) 的实例 5B 中的方法制备。方案 1 和 3 中的化学方法提供了与通式 5 相应的衍生物，它具有 6-氮杂环，并且  $R_2 = \text{F}$ ,  $R_4 = \text{Cl}$ 。特别是，2-氯-5-氟-硝基吡啶在本文所述的典型条件下与 3 当量的乙烯基溴化镁反应，以高产率得到 4-氟-7-氯-6-氮杂吲哚。将此化合物于室

温和搅拌下加到三氯化铝的二氯甲烷溶液中，30 分钟后再加入草酰氯甲酯或氯乙酯，得到一种酯。按照标准步骤用 KOH 水解，得到酸式盐，它与哌嗪 4（例如 1-苯甲酰哌嗪）在 DEPBT 存在下于标准条件下反应，得到前面刚提到的化合物 5。这种带有苯甲酰哌嗪的化合物是 N-

5 (苯甲酰) - N' - [ (4-氟-氯-6-氮杂吡啶-3-基) 氧乙酰基] 哌嗪，化合物 5av。5av 中的 7-氯部分可以用本发明的方法加以利用，得到其中 R<sub>4</sub> 是按照权利要求取代的所要的衍生物。例如，5av 与甲醇钠在甲醇中回流会得到化合物 5ay，其中的 6-氮杂吡啶环含有一个 4-氟和 7-甲氧基取代基。或者是，该 4-氟-7-氯-6-氮杂吡啶可以

10 与甲醇钠反应，然后按照上述顺序进行反应，得到 N - (苯甲酰) - N' - [ (4-氟-7-甲氧基-6-氮杂吡啶-3-基) 氧乙酰基] 哌嗪，5ay。4-氟-7-氯-6-氮杂吡啶也可以如 eq.17 中所述与 CuCN/DMF 反应，得到 7-氟基中间体，它可按照 eq.21 (方案 9) 中所述，在甲醇中用 HCl 于室温下水解 12 小时，随后回流使反应完全，

15 形成酸。该酸可以通过在搅拌下向它的重氮甲烷溶液中于室温或更低温度加入重氮甲烷/乙醚而顺利地转化成甲酯。这是使用重氮甲烷的标准条件，它可方便地按照 Aldrich Chemical Co 配套供应的使用说明，由 Diazald® 形成其乙醚溶液。上述甲酯可以按方案 4 所示用草酰氯进行酰化反应，随后与哌嗪（例如苯甲酰哌嗪）偶合，得到相应的 4-氟

20 - 7-甲氧基-6-氮杂吡啶，它在加到甲胺水溶液中后得到 5az，即，N - (苯甲酰) - N' - [ (4-氟-7- (N-甲基甲酰胺基) - 6-氮杂吡啶-3-基) 氧乙酰基] 哌嗪。上述的对于 4-氟-7-氯吡啶的化学

反应序列同样可用 7-氯-4-氮杂吡啶和 (R) - 3-甲基-N-苯甲酰哌嗪 4a 进行，以得到 5abc，即，(R) - N - (苯甲酰) - 3-甲基

25 - N' - [ (7-甲氧基-4-氮杂吡啶-3-基) 氧乙酰基] 哌嗪，或 5abd，即，(R) - N - (苯甲酰) - 3-甲基 - N' - [ (7- (N-甲基甲酰胺基) - 4-氮杂吡啶-3-基) 氧乙酰基] 哌嗪。起始物 7-氯-4-氮杂吡啶是化合物 11，其制备方案如实验部分中的实施例所述。

应当清楚，除了化合物 5a - 5adb 之外，化合物 8、11-30、39、44

30 和 45 都是式 I 化合物，它们全在本发明的范围之内。

本发明化合物的哌嗪类似物的制备方法和本文所述的一般反应的进行条件，很多在 2000 年 12 月 21 日公布的 PCT WO 00/76521 中有说



明。

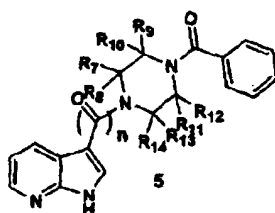
在用于取代上述的氮杂吡啶环的一般方法中，每种方法均可重复使用，而且这些方法可以组合以得到结合着多个取代基的氮杂吡啶。这些方法的应用提供了另外的式 I 化合物。

### 5 抗病毒活性

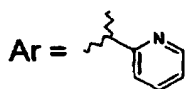
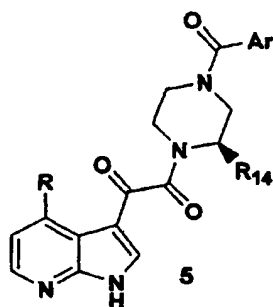
化合物的抗病毒活性是在浓度 $\leq 10\mu\text{M}$ 的化合物存在下在用单次感染的 HIV-1 报道病毒感染的 HeLa CD4 CCR<sub>5</sub> 细胞中测定。病毒感染是在感染 3 天后通过测定被感染细胞中整合病毒 NDA 的荧光素酶表达而定量化 (Chen 等, Ref.55)。各化合物的抑制百分数通过定量确定在各化合物存在下被感染的细胞中荧光素酶表达水平相当于在化合物不存在时被感染的细胞中的观测值的百分数并由 100 中减去这一测定值而算出。表 1 列出了在 $\leq 10\mu\text{M}$ 的浓度下具有抗病毒活性且无明显毒性的化合物。

表 1

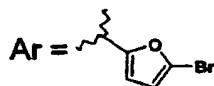
15



化合物 #	n	R <sub>7-14</sub>	< 10 μM 时的平均抑制 %
5a	2	R <sub>7-13</sub> = H, R <sub>14</sub> = (R)-Me	>99%
5b	2	R <sub>7-8</sub> = R <sub>10-14</sub> = H, R <sub>9</sub> = Et	90%
5c	1	R <sub>7-8</sub> = R <sub>10-14</sub> = H, R <sub>9</sub> = Et	80%
5d	2	R <sub>7-14</sub> = H	98%
5e	2	R <sub>7-8</sub> = R <sub>10-14</sub> = H, R <sub>9</sub> = Me	80%
5f	2	R <sub>7-13</sub> = H, R <sub>14</sub> = (S)-Me	80%
5g	2	R <sub>7-13</sub> = H, R <sub>14</sub> = Et	70%
5h	2	R <sub>7-12</sub> = H, R <sub>13</sub> = R <sub>14</sub> = Me	80%
5i	2	R <sub>7-8</sub> = R <sub>10-13</sub> = H, R <sub>9</sub> = R <sub>14</sub> = Me	89%

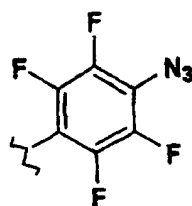


化合物 #	R	R <sub>14</sub>	< 10 μM 时的平均抑制 %
5j	H	H	90%
5k	H	(R)-Me	>99%

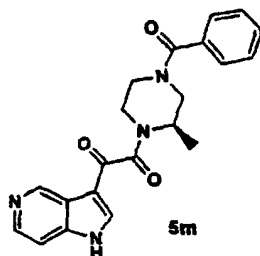


化合物 #	R	R <sub>14</sub>	< 10 μM 时的平均抑制 %
5l	H	(R)-Me	>99%

Ar =

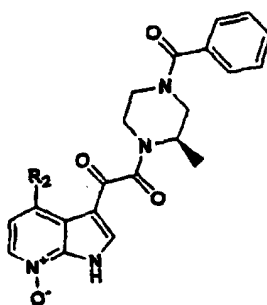


化合物 #	R	R <sub>14</sub>	≅10μM 时平均抑制 %
5n	H	(R)-Me	93%

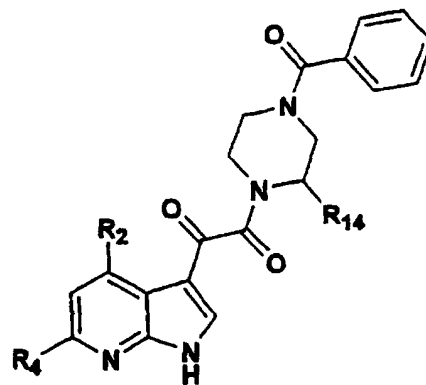


化合物 #	≅10μM 时平均抑制 %
5m	60%

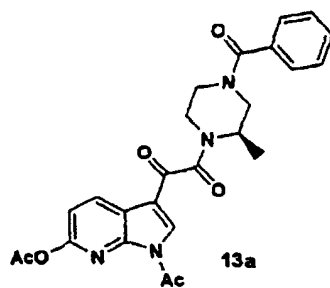
5



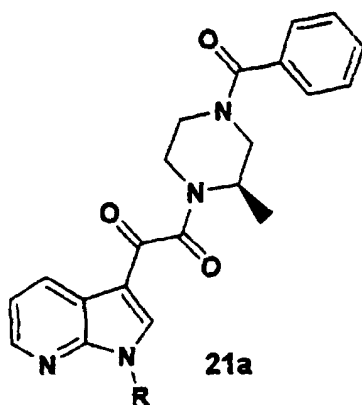
化合物 #	R <sub>2</sub>	≅10μM 时平均抑制 %
8a	H	90%
15a	NO <sub>2</sub>	70%
16a	OMe	>99%
16d	OEt	88%
16e	SPr	50%



化合物 #	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>14</sub>	< 10 μM 时的平均抑制 %
9a	Cl	H	(R)-Me	>99%
9b	H	Cl	(R)-Me	>99%
10a	NO <sub>2</sub>	F	(R)-Me	>99%
11a	H (当 R <sub>4</sub> =Me), Me (当 R <sub>4</sub> =H)	Me (当 R <sub>2</sub> =H), H (当 R <sub>2</sub> =Me)	(R)-Me	99%
11b	H (当 R <sub>4</sub> =Ph), Ph (当 R <sub>4</sub> =H)	Ph (当 R <sub>2</sub> =H), H (当 R <sub>2</sub> =Ph)	(R)-Me	85%
11c	H (当 R <sub>4</sub> =乙烯基) 乙烯基 (当 R <sub>4</sub> =H)	乙烯基 (当 R <sub>2</sub> =H), H (当 R <sub>2</sub> =乙烯基)	(R)-Me	48%
12a	H	CN	(R)-Me	>99%
14a	H	OH	(R)-Me	>99%
17a	OMe	H	(R)-Me	>99%
17d	OMe	H	(S)-Me	98%
17e	OMe	H	Me	94%
17b	OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	(R)-Me	99%
17c	O- <i>t</i> -Pr	H	(R)-Me	>99%
18a	NO <sub>2</sub>	H	(R)-Me	80%
19a	NHOH	H	(R)-Me	98%
20a	NH <sub>2</sub>	H	(R)-Me	95%
17f	H	PrS	(R)-Me	>99%

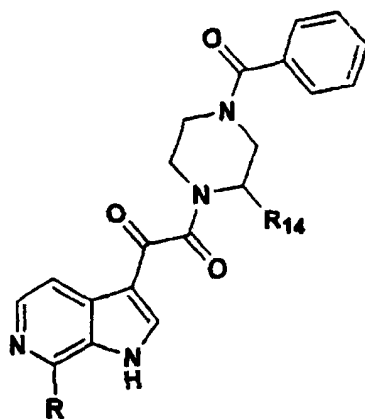


化合物 #	$\leq 10\mu\text{M}$ 时平均抑制 %
13a	>99%

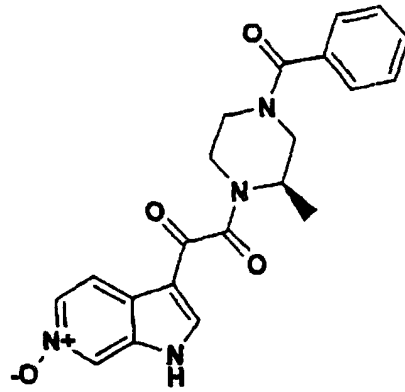


化合物 #	R	$\leq 10\mu\text{M}$ 时平均抑制 %
21a	Me	70%
21b	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	95%

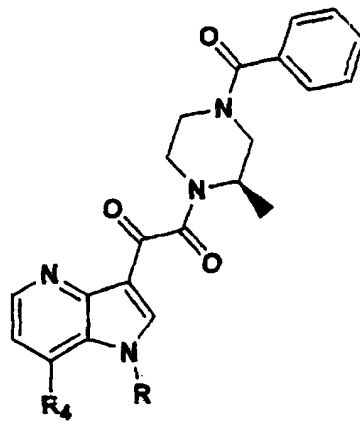
5



化合物 #	R	R <sub>14</sub>	≅ 10μM 时平均抑制 %
5p	H	H	40%
5r	H	(R)-Me	>99%
5s	H	(S)-Me	56%
5q	H	Me	97%
5t	Cl	H	>99%
5u	Cl	(R)-Me	99%
5v	OMe	(R)-Me	>99%
27c	NMe <sub>2</sub>	(R)-Me	63%



化合物 #	≅ 10μM 时平均抑制 %
8b	91%



化合物 #	R <sub>4</sub>	R	≤ 10μM 时平均抑制 %
5w	H	H	98%
5x	Me	H	99%
5y	Cl	H	>99%
5z	OMe	Me	97%

### 实验步骤

#### 生物学

在表 1 和以后，采用以下定义。

- 5 “μM”指微摩尔（体积）浓度；
- “ml”或“mL”指毫升；
  - “μl”指微升；
  - “mg”指毫克；
  - “nM”指纳摩尔（体积）浓度；
- 10 • “a”是指用至少两次实验、每次实验重复测定两次的平均值代表的抑制百分数数据。

下面说明用来得到列在表 1 中结果的材料和实验步骤。

#### 细胞

- 15 病毒生产：人胚胎肾细胞系，293,在含 10%胎牛血清（FBS, Sigma, St. Louis, MO）的 Dulbecco 改进的 Eagle 培养基（Life Technologies, Gaithersburg, MD）中增殖。

- 20 病毒感染：表达 HIV-1 报道基因 CD4 和 CCR5 的人上皮细胞系 HeLa 在 Dubecco 改良的 Eagle 培养基（Life Technologies, Gaithersburg, MD）中增殖，该培养基中含 10%胎牛血清（FBS, Sigma, St.Louis, MD）并补充 0.2mg/ml 的 Geneticin（Life Technologies, Gaitnersburg, MD）和 0.4mg/ml 的 Zeocin（Invitrogen, Carlsbad, CA）。

- 25 病毒单次感染的报道病毒是用 HIV-1 包膜 DNA 表达载体和含包膜缺失突变的原病毒 cDNA 共转染人胚胎肾 293 细胞产生的，在 HIV-1 nef 序列处插入荧光素酶报道基因（Chen 等, Ref.55）。使用 LipofectAMINE PLUS 试剂，按照制造商（Life Technologies, Gaitnersburg, MD）所述进行转染。

## 实验

1. 将化合物以 $<20\mu\text{m}$ 的浓度加到置于96孔板内的HeLa CD4 CCR5细胞中，每孔中含10%胎牛血清的100 $\mu\text{l}$  Dulbecco改良的Eagle培养基中有 $5\times 10^4$ 个细胞。

5 2. 向板中细胞和化合物以约0.01的感染复数(MDI)加入100 $\mu\text{l}$ 在Dulbecco改良的Eagle培养基中的单次感染的报道病毒，使得每孔的最终体积为200 $\mu\text{l}$ ，化合物最终浓度 $<10\mu\text{m}$ 。

3. 感染72小时后收取样品。

10 4. 利用荧光素酶报道基因分析盒 (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN) 通过测定感染的细胞中病毒DNA的荧光素酶表达，监测病毒感染。除去受感染的细胞上清液，每孔中加入50 $\mu\text{l}$  Dulbecco改良的Eagle培养基(无酚红)和按照制造商 (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN) 所述重新构成的50 $\mu\text{l}$  荧光素酶分析试剂。然后用Wallac Microbeta闪烁计数器，通过测定发光定量确定荧光素酶活性。

15 5. 定量确定在各化合物存在下感染的细胞中荧光素酶表达水平相当于在化合物不存在时受感染细胞的观测值的百分数，并从100中减去这一测定值，计算出各化合物的抑制百分数。

### 外延至 $10\mu\text{M}$ 处抑制百分数的方法

20 表1中的数据是用以上的一般步骤和以下方法得到的。没有列出所有化合物的数据，因为在表2中用另一方法列出了所有化合物的数据。各化合物的抑制%是通过定量确定在化合物存在时被感染细胞中荧光素酶表达的水平相当于在化合物不存在时被感染细胞的观测值的百分数，并由100中减去这一测定值而算出的。对于在低于 $10\mu\text{m}$ 下  
25 试验的化合物，利用Microsoft Excel电子数据表软件的XL fit曲线拟合特性，通过外延确定在 $10\mu\text{M}$ 下的抑制%。使用一个四参数的计算模型 (XL fit模型205:  $Y = A + ((B - A) / (1 + ((C/X)^D)))$ ) 由10个数据点 (在10个化合物浓度测得的抑制%) 得到曲线，其中，A = 最小y值，B = 最大y值，C =  $\log EC_{50}$ , D = 斜率因子，X和Y是已知数据值。在A和  
30 B参考开启的情况下进行外延。

### 表达成 $EC_{50}$ 的生物学数据

表2表示了根据 $EC_{50}$ 值分类的化合物数据，它提供了另一种比较



本发明化合物的抗病毒效力的方法。这些值是用以下方法计算的。50%抑制的有效浓度 ( $EC_{50}$ ) 是用 Microsoft Excel XLfit 曲线拟合软件计算的。对于各种化合物, 利用四参数计算模型 (模型 205), 由在 10 个不同浓度下计算出的抑制%形成曲线。

5 表 2 用  $EC_{50}$  表示的生物学数据

化合物*, $EC_{50}$	化合物, $EC_{50}$ 在 1 - 5 $\mu$ M 之间	化合物, $EC_{50}$ 小于 1 $\mu$ M
>0.4 $\mu$ M: 5ac.  >0.5 $\mu$ M: 5m, 5p, 5s, 5ab, 5ad, 5ae, 16b, 16c, 16H, 17f, 17g, 17H, >5 $\mu$ M: 5af, 5ag, 5aH, 8e, 11c, 16e, 17g,	5H, 11b, 18a,	5a, 5b, 5c, 5d, 5e, 5f, 5g, 5i, 5j 5k, 5l, 5n, 5q, 5r, 5t, 5u, 5v, 5w, 5x, 5y, 5z, 5ai, 5ak, 8a, 8b, 9a, 9b, 10a, 11a, 12a, 13a, 15a, 16a, 16d, 17a, 17b, 17c, 17d, 17e, 19a, 20a, 21a, 21b, 27c, 39

\*这些化合物中的一些是在低于其  $EC_{50}$  的浓度下试验, 但显示出造成抑制的能力, 因此应当在更高的浓度下评价, 以确定准确的  $EC_{50}$ 。作了近似尝试, 以便排除没有抑制能力的化合物 (其  $EC_{50}$  可能大于 100 $\mu$ M)。

## 10 化学

所有液相色谱 (LC) 数据均在岛津 LC-10AS 液相色谱代上记录, 该仪器使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器, 与用电喷雾方式 LC 用 Micro mass Platform 测得的质谱 (MS) 数据联用。

### LC/MS 方法 (即, 化合物鉴定)

- 15 柱 A: YMC ODS - A ST 3.0 $\times$ 50mm 柱  
柱 B: PHX-LUNA C 18 4.6 $\times$ 30mm 柱  
梯度: 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B

梯度时间：2 分钟

停留时间：1 分钟

流速：5ml/min

检测器波长：220nm

5 溶剂 A：10% MeOH/90% H<sub>2</sub>O/0.1% 三氟乙酸

溶剂 B：10% H<sub>2</sub>O/90% MeOH/0.1% 三氟乙酸

将用制备型 HPLC 纯化的化合物在 1.2ml 甲醇中稀释，用以下方法在岛津 LC-10A 自动式制备型 HPLC 系统中纯化。

制备型 HPLC 方法（即，化合物纯化）

10 纯化方法：起始梯度（30% B，70% A），在 20 分钟内直线变化至最终梯度（100% B，0% A），保持 3 分钟（100% B，0% A）

溶剂 A：10% MeOH/90% H<sub>2</sub>O/0.1% 三氟乙酸

溶剂 B：10% H<sub>2</sub>O/90% MeOH/0.1% 三氟乙酸

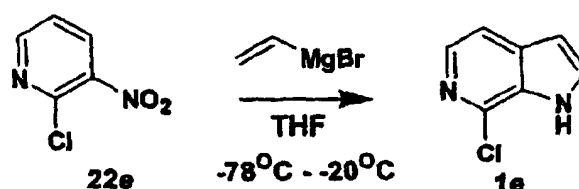
柱：YMC C18 SS 20 × 100mm 柱

15 监测器波长：220nm

选择的实施例的典型制备步骤与鉴定

方案 1 中化合物的典型制备步骤

1) 氮杂吲哚 1 的制备

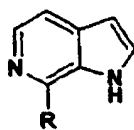


20

氮杂吲哚的制备，方法 A：7-氯-6-氮杂吲哚 1e 的制备：将 2-氯-3-硝基吡啶 22e (5.0g) 溶于无水 THF (200ml) 中。将溶液冷却到 -78°C 后，加入过量的乙烯基溴化镁 (1.0M THF 溶液，100ml)。然后将反应混合物在 -20°C 放置 8 小时，随即用 20% NH<sub>4</sub>Cl (150ml)

25 使反应停止。水相用 EtOAc (3 × 150ml) 萃取。合并的有机层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。经过滤和浓缩后，粗产物用硅胶柱色谱法纯化，得到 1.5g 7-氯-6-氮杂吲哚 1e，产率 31%。

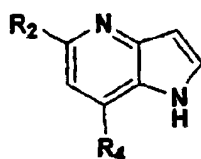
总结在下面的是具有以下结构的化合物 1 的鉴定：



化合物 1e, R = Cl, 7-氯-6-氮杂吡啶:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDOD}_3$ )  $\delta$  7.84 (的 1H,  $J = 7.95$  Hz), 7.76(M, 2H), 6.61 (d, 1H,  $J = 5.45$ Hz). MS m/z:(M+H) $^+$  计算值  $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClN}_2$ :153.02;实验值:152.93。HPLC 保留时间: 0.51 分 (柱 A)。

化合物 1f, R = OMe, 7-甲氧基-6-氮杂吡啶: MS m/z:(M+H) $^+$  计算值  $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$ : 149.07; 实验值: 149.00. HPLC 保留时间: 0.42 分 (柱 A)。

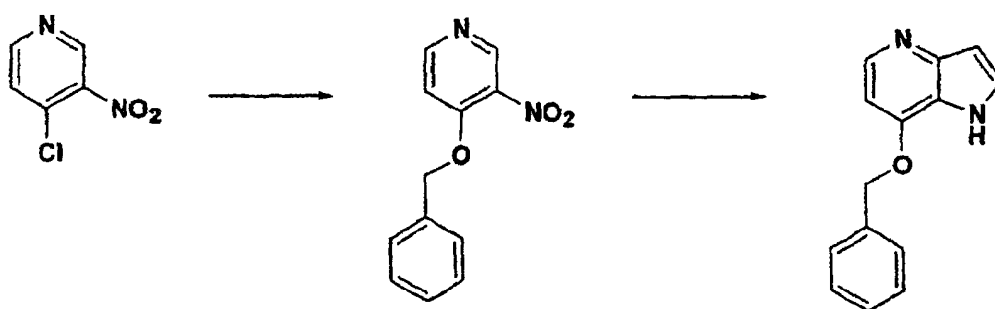
10 用以上方法制备的具有以下结构的化合物 1 的鉴定:



化合物 1g,  $\text{R}_2 = \text{H}$ ,  $\text{R}_4 = \text{Me}$ , 7-甲基-4-氮杂吡啶: MS m/z:(M+H) $^+$  计算值  $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2$ : 133.08; 实验值: 133.01。HPLC 保留时间: 0.34 分 (柱 A)。

化合物 1ak,  $\text{R}_2 = \text{Cl}$ ,  $\text{R}_4 = \text{Me}$ , 5-氯-7-甲基-4-氮杂吡啶: MS m/z:(M+H) $^+$ , 计算值  $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}_2$ : 167.04; 实验值: 166.99. HPLC 保留时间: 1.22 分 (柱 B)。

20



氮杂吲哚的制备, 方法 A: 7-苄氧基-4-氮杂吲哚 1j 的制备:  
 向苯甲醇 (16.6g) 在 200ml DMF 中的溶液缓慢加入 NaH (4.8g)。将  
 5 混合物在室温下搅拌 2 小时以得到苯甲醇钠, 将其转移到 4-氯-3-  
 硝基吡啶盐酸盐 22j (20g) 在 DMF (100ml) 中的溶液里。形成的混  
 合物保持搅拌 10 小时, 然后用水停止反应。在减压除去 DMF 之后,  
 将粗产物悬浮于水中, 用 EtOAc (3 × 250ml) 萃取。有机相用 MgSO<sub>4</sub>  
 干燥并浓缩, 得到的残余物经重结晶纯化, 生成 6.1g 4-苄氧基  
 10 (benzoxy) - 3 - 硝基吡啶 22j。

化合物 22j 的鉴定:

4-苄氧基-3-硝基吡啶: MS *m/z*: (M+H)<sup>+</sup>, 计算值 C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:  
 231.08; 实验值: 231.06。HPLC 保留时间: 1.46 分 (柱 A)。

化合物 1j (7-苄氧基-4-氮杂吲哚) 的制备: 按照对于制备 1e  
 15 所用的 Bartoli 型反应所述的一般步骤和条件。

化合物 1j 的鉴定:

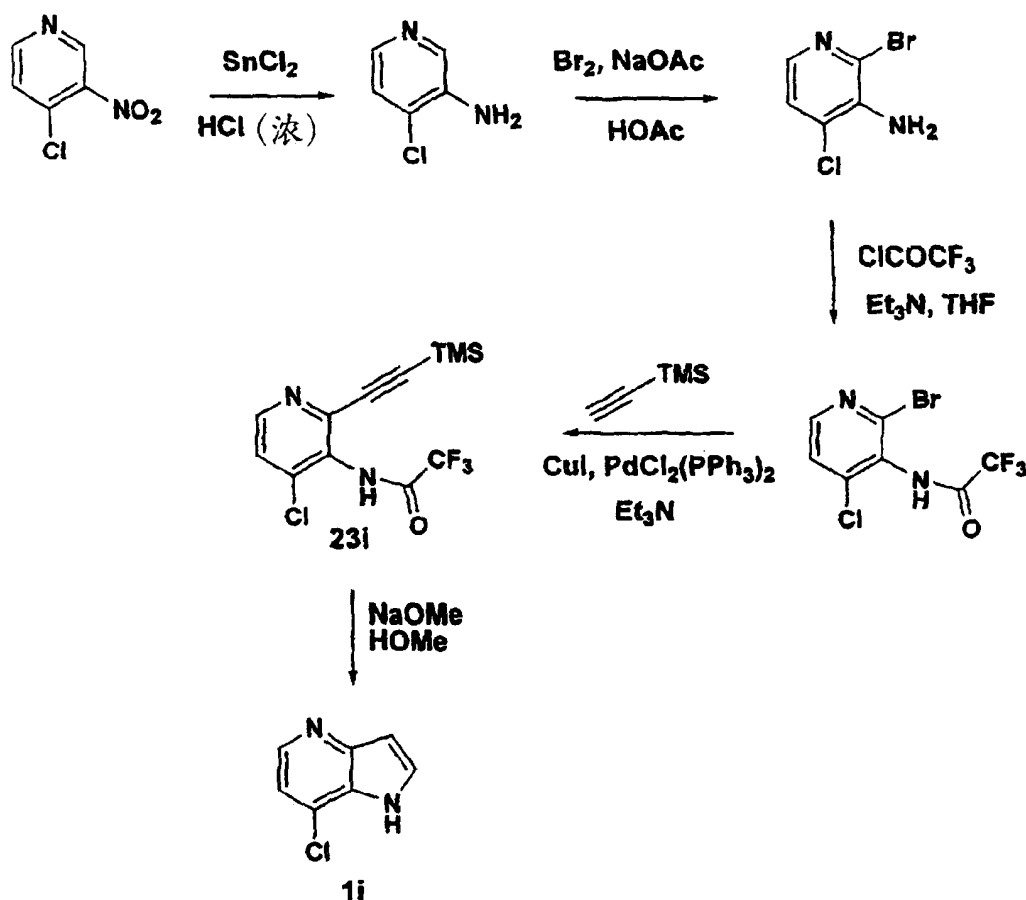
化合物 1j, 7-苄氧基-4-氮杂吲哚: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (b, 1H), 8.34 (d, 1H, *J* = 5.35 Hz), 7.40 (m, 6H), 6.72 (d, 1H,  
*J* = 3.25 Hz), 6.67 (d, 1H, *J* = 5.45 Hz), 5.35 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz,  
 CDCl<sub>3</sub>) δ 151.1, 147.9, 145.2, 135.8, 128.8, 128.6, 127.9, 126.3, 119.6,  
 103.9, 99.6, 70.2. MS *m/z*: (M+H)<sup>+</sup>

20 计算值 C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O: 225.10; 实验值: 225.03。HPLC 保留时间: 1.11  
 分 (柱 A)

氮杂吲哚的制备, 方法 B 典型实例: 7-氯-4-氮杂吲哚 1i 的制

备：



向 4-氯-3-硝基吡啶盐酸盐 (5g) 的浓盐酸溶液中小心地加入  
 5 过量的  $\text{SnCl}_2$  (25g), 将反应混合物搅拌 12 小时。在压力下浓缩, 得  
 到的混合物用 2N NaOH 中和至 pH6-7。水相用 EtOAc ( $5 \times 100\text{ml}$ )  
 萃取。将有机层合并, 用无水  $\text{MgSO}_4$  干燥, 减压浓缩, 得到粗产物 (2.2g)  
 4-氯-3-硝基吡啶, 其纯度足以直接用于下一步反应。

将上一步骤的 7g 粗产物溶在 200ml TFA 中, 然后小心地向此混合  
 10 溶液中加入 10.7g NBS。8 小时后减压除去溶剂。将残余物溶在 2N NaOH  
 (200ml) 中, 水层用 EtOAc ( $3 \times 200\text{ml}$ ) 萃取。合并的有机层用  $\text{MgSO}_4$   
 干燥, 浓缩, 得到的粗产物在己烷中重结晶纯化, 得到 5g 3-氨基-2-  
 -溴-4-氯吡啶。

3-氨基-2-溴-4-氯吡啶的鉴定: MS  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$ , 计算值  
 15  $\text{C}_5\text{H}_5\text{BrClN}_2$ : 206.93; 实验值: 206.86。HPLC 保留时间: 1.32 分 (柱

B)。

在 0℃下向 3-氨基-2-溴-4-氯吡啶在 250ml 乙醚中的溶液加入 8.4g 三氟乙酸酐。10 分钟后加入 5.3g  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  将反应混合物在室温下搅拌 10 小时，然后加水(100ml)停止反应。水相用 EtOAc(3 × 150ml) 5 萃取。合并的有机层用  $\text{MgSO}_4$  干燥，浓缩得到残余物，经硅胶柱色谱法纯化得到 3.7g 化合物 23i。

化合物 23i 的鉴定：

2-溴-4-氯-3-三氟乙酰氨基吡啶：MS m/z:  $(\text{M}+\text{H})^+$ ，计算值  $\text{C}_7\text{H}_4\text{BrClF}_3\text{N}_2\text{O}$ : 302.90；实验值：302.91。HPLC 保留时间：1.48 10 分(柱 B)。

将化合物 23i (0.9g)、三甲基甲硅烷基乙炔(0.49g)、 $\text{PdCl}_2(\text{pPh}_3)_2$  (0.1g) 和  $\text{CuI}$  (0.05g) 在三乙胺(1.5ml)中的混合物于封管中在 100℃加热 10 小时。然后减压除去溶剂。将残余物分配在水(10ml)和 EtOAc (10ml)之中。水相用 EtOAc(2 × 10ml)萃取。合并的有机层用  $\text{MgSO}_4$  15 干燥，减压浓缩，得到粗产物 24i，它在用于下一反应前不再纯化。

化合物 24i 的鉴定：

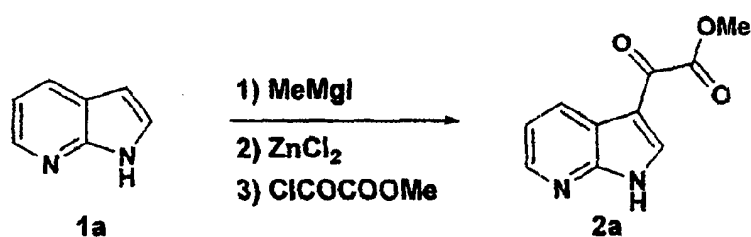
化合物 24i, 4-氯-3-三氟乙酰氨基-2-(三甲基甲硅烷基乙炔基)吡啶：MS m/z:  $(\text{M}+\text{H})^+$ ， $\text{C}_7\text{H}_4\text{BrClF}_3\text{N}_2\text{O}$  计算值：321.04；实验值：320.99。HPLC 保留时间：1.79 分(柱 B)

20 将化合物 24i (0.28g) 和乙醇钠(0.30ml)在 20ml 乙醇中的混合物在氮气氛下加热回流 10 小时。减压除去溶剂后，残余物用岛津自动式制备型 HPLC 系统纯化，得到化合物 1i (0.1g)。

化合物 1i 的鉴定：

25 化合物 1i, 7-氯-4-氮杂吡啶： $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.50 (d 1H,  $J = 6.20$  Hz), 8.10 (d, 1H,  $J = 3.20$ Hz), 7.71 (d, 1H,  $J = 6.30$ Hz), 6.91 (d, 1H,  $J = 3.25$ Hz)。MS m/z:  $(\text{M}+\text{H})^+$  计算值  $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClN}_2$ : 153.02；实验值：152.90。HPLC 保留时间：0.45 分(柱 A)。

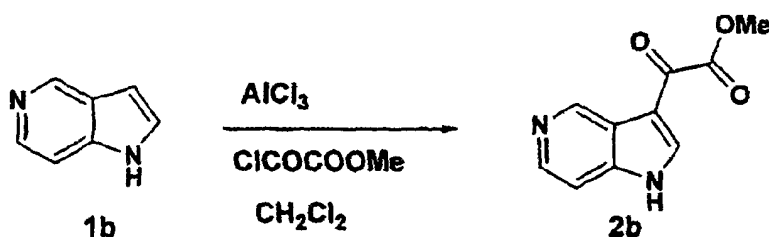
## 1) 氮杂吲哚 3-乙醛酰甲基酯 2 的制备



氮杂吲哚的酰化，方法 A: (7-氮杂吲哚-3-基) 氧乙酸甲酯 2a 的制备: 在室温下向 7-氮杂吲哚 1a (20.0g, 0.169mol) 在无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1000ml) 中的溶液加入 62.1ml MeMgI (3.0M 乙醚溶液, 0.186mol)。将形成的混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后加入  $\text{ZnCl}_2$  (27.7g, 0.203mol)。一小时后, 向溶液中逐滴注入氯氧乙酸甲酯 (24.9g, 0.203mol)。然后将反应混合物搅拌 8 小时, 再加甲醇使反应停止。

10 在所有溶剂蒸发后, 残余物分配在乙酸乙酯 (500ml) 和水 (300ml) 中。水相用饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液中和至 pH6-6.5, 用乙酸乙酯 (3×500ml) 萃取。将有机相合并, 用 0.1 N HCl (3×200ml) 洗, 用无水  $\text{MgSO}_4$  干燥, 减压浓缩, 得到粗产物 2a (14.3g, 41.5%), 其纯度足以用于进一步的反应。

15



氮杂吲哚的酰化，方法 B: (5-氮杂吲哚-3-基) 氧乙酸甲酯 2b 的制备: 向  $\text{AlCl}_3$  (2.8g, 21.0mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100ml) 中的悬浮液加入 5-氮杂吲哚 1b (0.5g, 4.2mmol)。室温下继续搅拌 1 小时, 然后逐滴加入氯氧乙酸甲酯 (2.5g, 21.0mmol)。将反应混合物搅拌 8 小时。小心地加入 20ml NaOH 以停止反应后, 减压除去溶剂。固体残余物用硅胶柱色谱法纯化 (EtOAc/MeOH = 10: 1), 得到 0.6g (70%)

20

酰化的产物 2b。

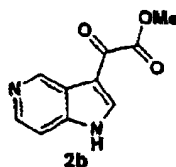
化合物 2 的鉴定:

化合物 2a, (7-氮杂吲哚-3-基)氧乙酸甲酯:  $^1\text{H NMR}$  (300

MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.60 (s, 1H), 8.47 (d, 1H,  $J = 7.86$  Hz), 8.40 (d, 1H,  $J = 4.71$  Hz), 7.34 (dd, 1H,  $J = 7.86, 4.77$  Hz), 3.99 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  178.7, 163.3, 149.0, 145.1, 138.8, 129.7, 119.0, 118.0, 111.2, 52.7. MS  $m/z$ : (M+H) $^+$

5

计算值  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3$ : 205.06; 实验值: 205.04。HPLC 保留时间: 0.94 分 (柱 A)

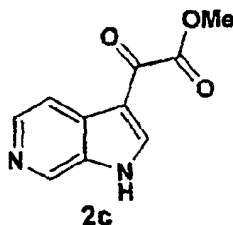


10 化合物 2b, (5-氮杂吲哚-3-基)氧乙酸甲酯:  $^1\text{H NMR}$  (500

MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.61 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.59 (d, 1H,  $J = 6.63$  Hz), 8.15 (d, 1H,  $J = 6.60$  Hz), 4.00 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  178.9, 163.0, 145.6, 144.2, 138.3, 135.0, 124.7, 116.3, 112.1, 53.8. MS  $m/z$ : (M+H) $^+$

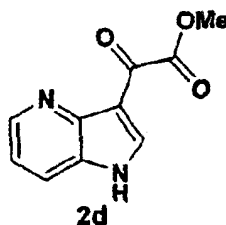
计算值  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3$ : 205.06; 实验值: 205.04。HPLC 保留时间: 0.32 分 (柱 A)

15



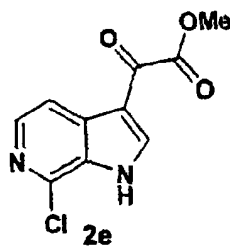


化合物 2c, (6-氮杂吲哚-3-基)氧乙酸甲酯: MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$ , 计算值  $C_{10}H_9N_2O_3$ : 205.06; 实验值: 205.14。 HPLC 保留时间: 0.61 分 (柱 A)



5

化合物 2d, (4-氮杂吲哚-3-基)氧乙酸甲酯: MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$ , 计算值  $C_{10}H_9N_2O_3$ : 205.06; 实验值: 204.99。 HPLC 保留时间: 0.34 分 (柱 A)。

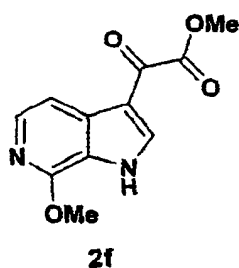


10

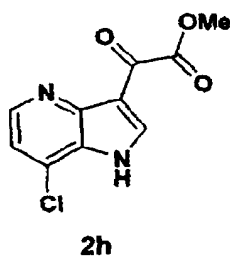
化合物 2e, (7-氯-6-氮杂吲哚-3-基)氧乙酸甲酯  $^1H$

NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.66 (s, 1H), 8.17 (d, 1H,  $J = 5.35$  Hz), 8.05 (d, 1H,  $J = 5.30$  Hz), 3.91 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  178.4, 162.7, 141.3, 140.9, 134.6, 133.0, 130.1, 115.4, 113.0, 52.8. MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$

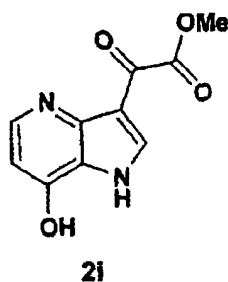
计算值  $C_{10}H_8ClN_2O_3$ : 239.02; 实验值: 238.97。 HPLC 保留时间:  
15 1.18 分 (柱 A)



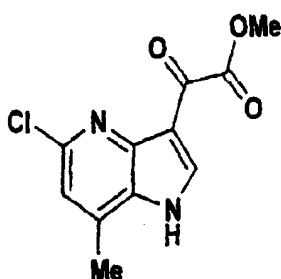
化合物 2f, (7-甲氧基-6-氮杂吲哚-3-基) 氧乙酸甲酯: MS m/z: (M+H)<sup>+</sup>, 计算值 C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 235.07; 实验值: 234.95。 HPLC 5 保留时间: 0.95 分 (柱 A)。



化合物 2h, (7-氯-4-氮杂吲哚-3-基) 氧乙酸甲酯: MS m/z: (M+H)<sup>+</sup>, 计算值 C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 239.02; 实验值: 238.97。 HPLC 保  
10 留时间: 0.60 分 (柱 A)。

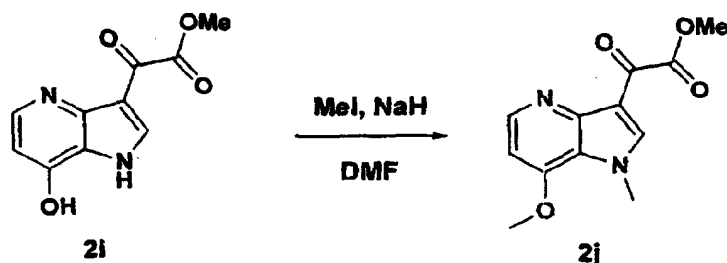


化合物 2i, (7-羟基-4-氮杂吲哚-3-基) 氧乙酸甲酯: MS m/z: (M+H)<sup>+</sup>, 计算值 C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 221.06; 实验值: 220.96。 HPLC 保留  
15 时间: 0.76 分 (柱 A)。



化合物 2ak, (5-氯-7-甲基-4-氮杂吲哚-3-基) 氧乙酸甲酯: MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$ ,  $C_{11}H_{10}ClN_2O_3$  计算值: 253.04, 实验值: 252.97。

5 HPLC 保留时间: 1.48 分 (柱 B)。



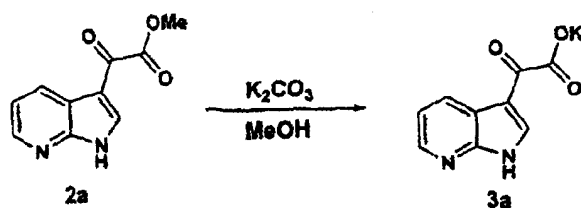
化合物 2j 的制备, (7-甲氧基-1-甲基-4-氮杂吲哚-3-基) 氧乙酸甲酯: 向化合物 2i (27mg) 在 10ml 无水 DMF 中的溶液加入 4.4mg NaH。1 小时后, 加入 26mg MeI, 将混合物在室温下搅拌 10 小时, 减压除去 DMF, 得到粗产物 2j, 它不经纯化直接用于进一步的反应。

化合物 2j 的鉴定:

化合物 2j, (7-甲氧基-1-甲基-4-氮杂吲哚-3-基) 氧乙酸甲酯: MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$ ,  $C_{12}H_{13}N_2O_4$  计算值: 249.09; 实验值: 249.33。

15 HPLC 保留时间: 0.91 分 (柱 A)。

2) 氮杂吲哚 3-乙醛酸钾 3 的制备



(7-氮杂吲哚-3-基)氧乙酸钾 3a 的制备: 将化合物 2a (43g, 0.21mol) 和  $K_2CO_3$  (56.9g, 0.41mol) 溶于甲醇 (200ml) 和水 (200ml) 中。8 小时后, 产物 3a 自溶液中沉淀。过滤后得到 43g 化合物 3a, 为白色固体, 产率 90.4%。

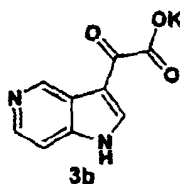
化合物 3 的鉴定:

化合物 3a, (7-氮杂吲哚-3-基)氧乙酸钾:  $^1H$  NMR

(300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.42 (d, 1H,  $J = 7.86$  Hz), 8.26 (d, 1H,  $J = 4.71$  Hz), 8.14 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H,  $J = 7.86, 4.71$ Hz);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  169.4, 148.9, 143.6, 135.1, 129.3, 118.2, 117.5, 112.9. MS

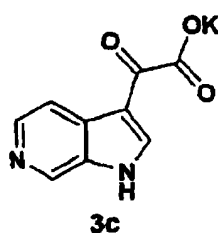
10

m/z (M+H), 化合物 3a 的相应的酸(3a-K+H) $C_9H_7N_2O_3$  计算值: 191.05; 实验值: 190.97。 HPLC 保留时间: 0.48 分 (柱 A)。

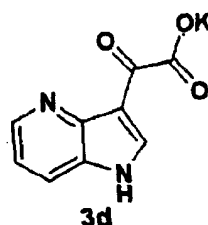


15

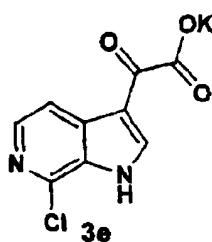
化合物 3b, (5-氮杂吲哚-3-基)氧乙酸钾: MS m/z: (M+H)<sup>+</sup>, 化合物 3b 的相应的酸 (3b-K+H), 计算值  $C_9H_7N_2O_3$ : 191.05; 实验值: 191.02。 HPLC 保留时间: 0.13 分 (柱 A)。



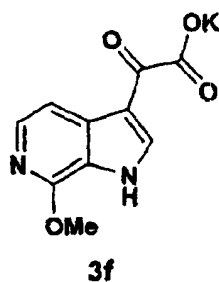
化合物 3c, (6-氨基吡啶-3-基) 氧乙酸钾: MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$ ,  
化合物 3c 的相应的酸 (3c-K+H), 计算值  $C_9H_7N_2O_3$ : 191.05; 实验值:  
5 190.99。HPLC 保留时间: 0.23 分 (柱 A)。



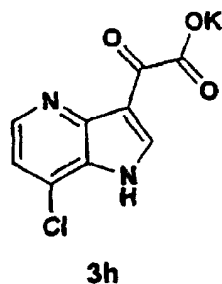
化合物 3d, (4-氨基吡啶-3-基) 氧乙酸钾: MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$   
化合物 3d 的相应的酸 (3d-K+H), 计算值  $C_9H_7N_2O_3$ : 191.05; 实验  
10 值: 190.87。HPLC 保留时间: 0.19 分 (柱 A)。



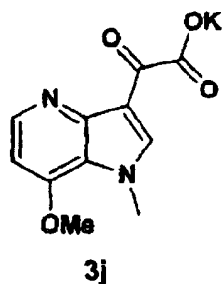
化合物 3e, (7-氯-6-氨基吡啶-3-基) 氧乙酸钾: MS  $m/z$ :  
 $(M+H)^+$ , 化合物 3e 的相应的酸 (3e-K+H)<sup>+</sup>, 计算值  $C_9H_6ClN_2O_3$ :  
15 225.01; 实验值: 224.99。HPLC 保留时间: 0.93 分 (柱 A)。



化合物 3f, (7-甲氧基-6-氮杂吲哚-3-基)氧乙酸钾: MS m/z:  $(M+H)^+$ , 化合物 3f 的相应的酸  $(3f-K+H)^+$ , 计算值  $C_{10}H_9N_2O_4$ : 221.06; 5 实验值: 220.97。HPLC 保留时间: 0.45 分 (柱 A)。

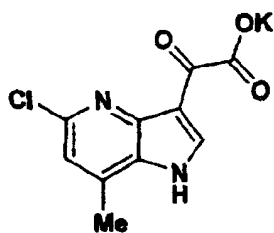


化合物 3h, (7-氯-4-氮杂吲哚-3-基)氧乙酸钾: MS m/z:  $(M+H)^+$ , 化合物 3h 的相应的酸  $(3h-K+H)^+$ , 计算值  $C_9H_6ClN_2O_3$ : 225.01; 10 实验值: 225.27。HPLC 保留时间: 0.33 分 (柱 A)。



化合物 3j, (7-甲氧基-1-甲基-4-氮杂吲哚-3-基)氧乙酸钾: MS m/z:  $(M+H)^+$ , 化合物 3j 的相应的酸  $(3j-K+H)^+$ , 计算值  $C_{11}H_{11}N_2O_4$ : 235.07; 15 实验值: 235.01。HPLC 保留时间: 0.36 分 (柱

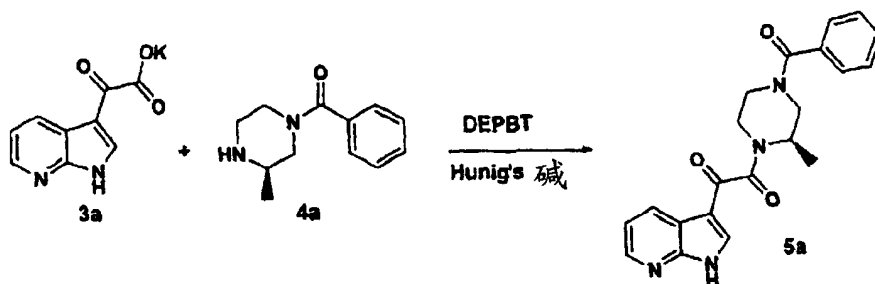
A)。



化合物 3ak, (5-氯-7-甲基-4-氮杂吲哚-3-基) 氧乙酸钾:  
 5 MS m/z: (M+H)<sup>+</sup>, 化合物 3ak 的相应的酸 (3ak-K+H)<sup>+</sup>, 计算值  
 C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 239.02; 实验值: 238.94。HPLC 保留时间: 1.24 分 (柱  
 B)。

1) 氮杂吲哚哌嗪二酰胺 5 的制备  
 方案 3 中化合物的典型制备步骤

10

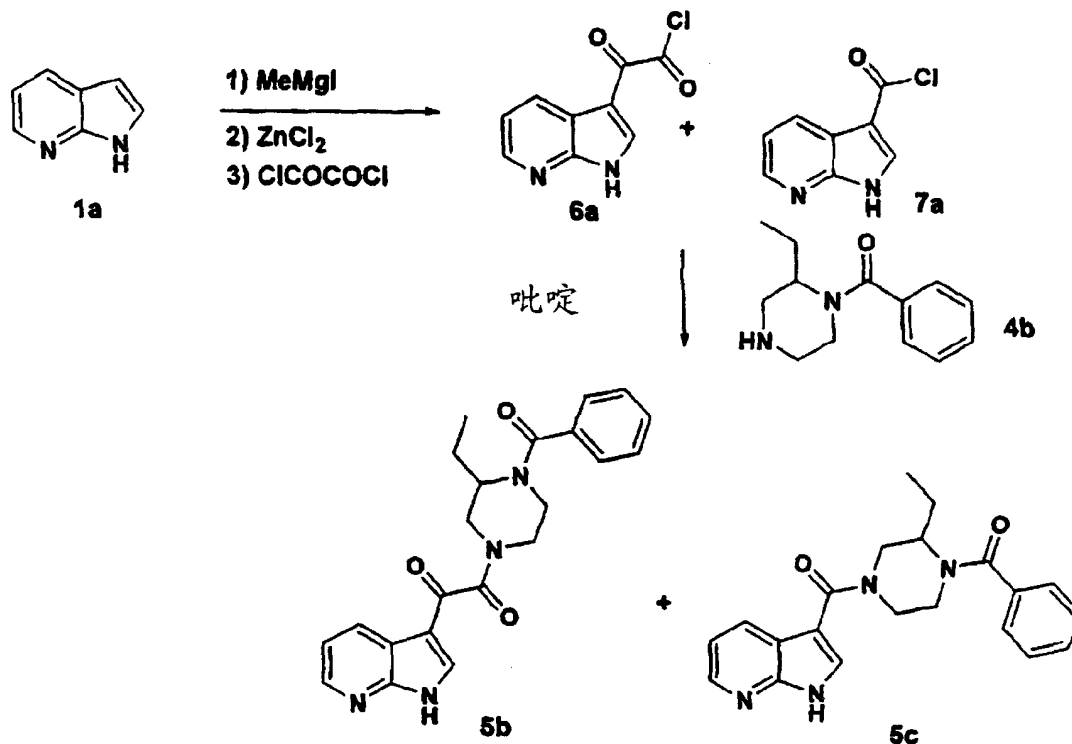


(R-N-(苯甲酰)-3-甲基-N'-[(7-氮杂吲哚-3-基)  
 氧乙酰基]哌嗪 5a 的制备: 将 7-氮杂吲哚 3-乙醛酸钾 3a (25.4g,  
 0.111mol)、(R)-3-甲基-N-苯甲酰哌嗪 4a (22.7g, 0.111mol)、  
 15 3-(二乙氧基磷酰氧基)-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮 (DEPBT)  
 (33.3g, 0.111mol) 和 Hunig 碱 (28.6g, 0.222mol) 在 500ml DMF 中  
 混合。在室温下搅拌该混合物 8 小时。

在减压下蒸除 DMF, 残余物分配在乙酸乙酯 (2000ml) 和 5%  
 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (2×400ml) 中。水层用乙酸乙酯 (3×300ml) 萃取。  
 20 合并的有机相用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥。减压浓缩, 得到粗产物, 用  
 EtOAc/MeOH (50: 1) 以硅胶柱色谱法纯化, 得到 33g 产物 5a, 产率

81%。

方案4中化合物的典型制备步骤

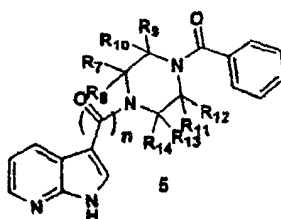


5 N-(苯甲酰)-2-乙基-N'-[(7-氮杂吲哚-3-基)氧乙酰基]哌嗪 5b 和 N-(苯甲酰)-2-乙基-N'-[(7-氮杂吲哚-3-基)羰基]哌嗪 5c 的制备：在室温下向 7-氮杂吲哚 1a (1.0g, 8.5mmol) 在无水乙醚 (20ml) 中的溶液加入 3.1ml MeMg I (3.0M 乙醚溶液, 9.3mmol)。形成的混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后加入 ZnCl<sub>2</sub> (1M 乙醚溶液, 10.2ml, 10.2mmol)。一小时后, 小心地向溶液中注入草酰氯 (10.7g, 85mmol)。将反应混合物搅拌 8 小时后, 减压除去溶剂和多余的草酰氯, 得到含 6a 和 7a 混合物的残余物。

15 将残余物溶于无水乙腈 (8ml) 中, 依次向溶液中加入一苯甲酰化哌嗪 4b (0.25g, 1.15mmol) 和吡啶 (1g, 12.7mmol)。1 小时后除去溶剂, 残余物用岛津自动式制备型 HPLC 系统纯化, 得到化合物 5b (20mg, 0.6%) 和化合物 5c (16mg, 0.5%)。



具有以下亚结构的化合物 5 的鉴定:



化合物 5a,  $n = 2, R_{7-13} = H, R_{14} = (R) - Me, (R) - N - (苯甲酰)-3-甲基-N'-[(7-氮杂吲哚-3-基)氧乙酰基]哌嗪$ :  $^1H$  NMR (300 MHz,

$CD_3OD$ )  $\delta$  8.57 (d, 1H,  $J = 5.97$  Hz), 8.38 (d, 1H,  $J = 4.20$  Hz), 8.27 (m, 1H), 7.47 (s, 5H), 7.35 (t, 1H,  $J = 5.13$  Hz), 4.75-2.87 (m, 7H), 1.31 (b, 3H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  185.6, 172.0, 166.3, 148.9, 144.6, 137.0, 134.8, 130.2, 129.9, 128.4, 126.6, 118.6, 118.0, 112.2, 61.3, 50.3, 45.1, 35.5, 14.9, 13.7. MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$

计算值  $C_{21}H_{21}N_4O_3$ : 377.16; 实验值: 377.18。 HPLC 保留时间: 1.21 分 (柱 A)

10 化合物 5ai,  $n = 2, R_{7-13} = H, R_{14} = Me, N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(7-氮杂吲哚-3-基)氧乙酰基]哌嗪$ : MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$ , 计算值  $C_{21}H_{21}N_4O_3$ : 377.16; 实验值: 377.05。

15 化合物 5b,  $n = 2, R_{7-8} = R_{10-14} = H, R_9 = Et, N - (苯甲酰) - 2 - 乙基 - N' - [(7-氮杂吲哚-3-基)氧乙酰基]哌嗪$ :  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$

8.63 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.42 (m, 6H), 4.70-2.90 (m, 7H), 1.80-0.60 (m, 5H);  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  186.8, 174.2, 168.3, 149.6, 145.4, 138.8, 136.9, 132.6, 131.3, 130.0, 128.0, 120.2, 117.7, 114.1, 58.4, 52.2, 47.5, 44.8, 23.0, 10.9, 10.7. MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$

计算值  $C_{22}H_{23}N_4O_3$ : 391.18; 实验值: 391.22。 HPLC 保留时间: 1.35 分 (柱 A)

化合物 5c,  $n = 1, R_{7-8} = R_{10-14} = H, R_9 = Et, N - (苯甲酰) - 2 - 乙基 -$

N'-[(7-氮杂吲哚-3-基)羰基]哌嗪:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$

8.33(m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.47 (m, 5H), 7.33 (m, 1H), 4.74-2.90 (m, 7H),  
1.78-0.75 (m, 5H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  168.0, 164.2, 162.8,  
147.0, 142.8, 136.9, 133.1, 132.8, 131.3, 130.4, 130.0, 128.0, 118.4,  
110.3, 57.0, 53.4, 46.7, 24.0, 10.7. MS  $m/z$ : (M+H) $^+$

计算值  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$ : 363.18; 实验值: 363.22。 HPLC 保留时间:  
5 1.14 分 (柱 A)

化合物 5d,  $n = 2, R_{7-14} = \text{H}, \text{N} - (\text{苯甲酰}) - \text{N}' - [(7 - \text{氮杂吲哚} - 3 - \text{基}) \text{氧乙酰基}] \text{哌嗪}$ :

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.62 (s, 1H), 8.44 (s,  
1H), 8.26 (s, 1H), 7.46 (s, 5H), 7.29 (m, 1H), 3.97-3.31 (m, 8H). MS  $m/z$ :  
(M+H) $^+$

10 计算值  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3$ : 363.15; 实验值: 363.24。 HPLC 保留时间:  
1.18 分 (柱 A)

化合物 5e,  $n = 2, R_{7-8} = R_{10-14} = \text{H}, R_9 = \text{Me}, \text{N} - (\text{苯甲酰}) - 2 - \text{甲基} - \text{N}' - [(7 - \text{氮杂吲哚} - 3 - \text{基}) \text{氧乙酰基}] \text{哌嗪}$ :  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,

$\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.64 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.42 (m, 6H), 4.48-2.90  
(m, 7H), 1.26 (m, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  185.3, 171.4,  
166.8, 164.0, 147.9, 143.6, 137.3, 135.3, 131.2, 129.8, 128.4, 126.2,  
118.6, 112.4, 49.4, 45.9, 45.6, 45.1, 40.8, 40.4, 14.1. MS  $m/z$ : (M+H) $^+$

15

计算值  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$ : 377.16; 实验值: 377.21。 HPLC 保留时间:  
1.26 分 (柱 A)

化合物 5f:  $n = 2, R_{7-13} = \text{H}, R_{14} = (\text{S}) - \text{Me}, (\text{S}) - \text{N} - (\text{苯甲酰}) - 3 - \text{甲基} - \text{N}' - [(7 - \text{氮杂吲哚} - 3 - \text{基}) \text{氧乙烯基}] \text{哌嗪}$ :  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,

20

CD<sub>3</sub>OD) δ 8.64 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.44 (m, 6H), 4.71-3.79 (m, 7H), 1.26 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 185.5, 171.9, 166.0, 158.4, 147.6, 143.5, 137.2, 134.8, 131.3, 129.8, 128.3, 126.6, 118.6, 112.4, 50.3, 45.1, 41.2, 40.3, 14.9, 13.7. MS *m/z*: (M+H)<sup>+</sup>

C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 计算值: 377.16; 实验值: 377.21。HPLC 保留时间: 1.25 分 (柱 A)

- 5 化合物 5g, n = 2, R<sub>7-13</sub> = H, R<sub>14</sub> = Et, N - (苯甲酰) - 3 - 乙基 - N' - [(7-氮杂吲哚-3-基) 氧乙酰基] 哌嗪:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.65 (b, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.46 (m, 6H), 4.73-3.00 (m, 7H), 1.80-0.58 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 187.1, 173.0, 168.0, 149.2, 145.0, 138.8, 136.4, 133.0, 131.4, 129.9, 128.2, 120.2, 114.1, 57.5, 46.0, 43.0, 37.5, 23.0, 10.7. MS *m/z*: (M+H)<sup>+</sup>

- 10 C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 计算值: 391.18; 实验值: 391.20。HPLC 保留时间: 1.33 分 (柱 A)

化合物 5H, n = 2, R<sub>7-12</sub> = H, R<sub>13</sub> = R<sub>14</sub> = Me, N - (苯甲酰) - 3,3 - 二甲基 - N' - [(7-氮杂吲哚-3-基) 氧乙酰基] 哌嗪: MS *m/z*: (M+H)<sup>+</sup>, 计算值 C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 391.18; 实验值: 390.98。HPLC 保留时间: 1.22 分 (柱 A)。

- 15 化合物 5i, n = 2, R<sub>7-8</sub> = R<sub>10-13</sub> = H, R<sub>9</sub> = R<sub>14</sub> = Me, 反 - N - (苯甲酰) - 2,5 - 二甲基 - N' - [(7-氮杂吲哚-3-基) 氧乙酰基] 哌嗪: <sup>1</sup>H

NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.58 (m, 1H), 8.37 (d, 1H, J = 15.7 Hz), 8.25 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.46 (m, 5H), 5.09-3.16 (m, 6H), 1.30 (m, 6H). MS *m/z*: (M+H)<sup>+</sup>

- 20 C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 计算值: 391.18; 实验值: 391.11。HPLC 保留时间: 1.22 分 (柱 A)。

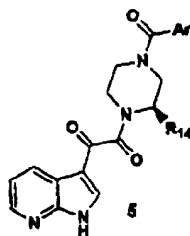
化合物 5ab,  $n = 2, R_{7-9} = R_{10-13} = H, R_{14} = \text{异丙基}$ , N- (苯甲酰)-3-异丙基-N'-[(7-氮杂吲哚-3-基)氧乙酰基]哌嗪: MS m/z:  $(M+H)^+$ , 计算值  $C_{23}H_{25}N_4O_3$ : 405.19; 实验值: 405.22。HPLC 保留时间: 1.52 分 (柱 A)。

5 化合物 5ac,  $n = 2, R_{7-8} = R_{10-14} = H, R_9 = \text{异丙基}$ , N- (苯甲酰基)-2-异丙基-N'-[(7-氮杂吲哚-3-基)氧乙酰基]哌嗪: MS m/z:  $(M+H)^+$  计算值  $C_{23}H_{25}N_4O_3$ : 405.19; 实验值: 405.25。HPLC 保留时间: 1.53 分 (柱 A)。

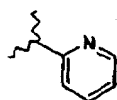
10 化合物 5ad,  $n = 1, R_{7-8} = R_{10-14} = H, R_9 = \text{异丙基}$ , N- (苯甲酰基)-2-异丙基-N'-[(7-氮杂吲哚-3-基)羰基]哌嗪: MS m/z:  $(M+H)^+$  计算值  $C_{22}H_{25}N_4O_2$ : 377.20; 实验值: 377.23。HPLC 保留时间: 1.34 分 (柱 A)。

15 化合物 5ae,  $n = 2, R_{7-8} = R_{10-14} = H, R_9 = \text{戊基}$ , 反-N- (苯甲酰)-2-戊基-N'-[(7-氮杂吲哚-3-基)氧乙酰基]哌嗪: MS m/z:  $(M+H)^+$  计算值  $C_{25}H_{29}N_4O_2$ : 433.22; 实验值: 433.42。HPLC 保留时间: 1.74 分 (柱 A)。

具有以下亚结构的化合物 5 的鉴定:



20 当 Ar =



化合物 5j,  $R_{14} = H, N-$  (吡啶-2-基)-N'-[(7-氮杂吲哚-3-基)氧乙酰基]哌嗪:  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.65 - 7.30 (m,

8H), 4.00 - 3.33(m, 8H)。MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$  计算值  $C_{19}H_{18}N_5O_3$ : 364.14; 实验值: 364.08。HPLC 保留时间: 0.97 分 (柱 A)。

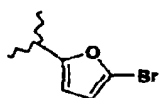
化合物 5k,  $R_{14} = (R) - Me, (R) - N - (吡啶 - 2 - 基) - 3 - 甲基 - N' - [(7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基]$  哌嗪:

5

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.67-7.38 (m, 8H), 4.76-3.00 (m, 7H), 1.35 (m, 3H);  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  186.0, 168.9, 166.6, 152.9, 148.5, 144.0, 138.7, 137.8, 131.8, 125.6, 124.0, 119.0, 112.9, 51.3, 50.9, 50.7, 46.7, 46.2, 45.7, 42.6, 42.0, 41.8, 40.8, 36.6, 35.7, 15.5, 14.2。MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$

$C_{20}H_{20}N_5O_3$  计算值: 378.16; 实验值: 378.14。HPLC 保留时间: 1.02 分 (柱 A)

10 当 Ar =



化合物 5l,  $R_{14} = (R) - Me, (R) - N - (5 - 溴呋喃 - 2 - 基) - 3 - 甲基 - N' - [(7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基]$  哌嗪:  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$

15

8.59 (d, 1H,  $J = 9.4$  Hz), 8.37 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.34 (d, 1H,  $J = 10.1$  Hz), 7.06 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.56-3.16 (m, 7H), 1.30 (m, 3H);  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  187.2, 167.8, 161.0, 150.1, 149.8, 145.8, 138.7, 132.1, 127.0, 120.5, 120.2, 119.8, 114.8, 113.9, 51.8, 47.0, 42.0, 37.0, 16.6, 15.4。MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$

$C_{19}H_{18}BrN_4O_4$  计算值: 445.05; 实验值: 445.18。HPLC 保留时间: 1.35 分 (柱 A)

化合物 5q, X = H, Y = Me, N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(6 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪: MS m/z: (M+H)<sup>+</sup> 计算值 C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 377.16; 实验值: 377.11。HPLC 保留时间: 0.99 分 (柱 A)。

5 化合物 5r, X = H, Y = (R) - Me, (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(6 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪: MS m/z: (M+H)<sup>+</sup> 计算值 C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 377.16; 实验值: 377.10。HPLC 保留时间: 0.99 分 (柱 A)。

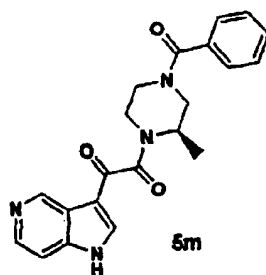
10 化合物 5s, X = H, Y = (S) - Me, (S) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(6 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪: MS m/z: (M+H)<sup>+</sup> 计算值 C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 377.16; 实验值: 377.10。HPLC 保留时间: 1.00 分 (柱 A)。

15 化合物 5t, X = Cl, Y = H, N - (苯甲酰) - N' - [(7 - 氯 - 6 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪: MS m/z: (M+H)<sup>+</sup> 计算值 C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 397.11; 实验值: 397.26。HPLC 保留时间: 1.60 分 (柱 B)。

20 化合物 5u, X = Cl, Y = (R) - Me, (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(7 - 氯 - 6 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪: MS m/z: (M+H)<sup>+</sup> 计算值 C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 411.12; 实验值: 411.16。HPLC 保留时间: 1.43 分 (柱 A)。

化合物 5v, X = OMe, Y = (R) - Me, (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(7 - 甲氧基 - 6 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪: MS m/z: (M+H)<sup>+</sup> 计算值 C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 407.17; 实验值: 407.13。HPLC 保留时间: 1.31 分 (柱 A)。

25 具有以下亚结构的化合物 5 的鉴定:



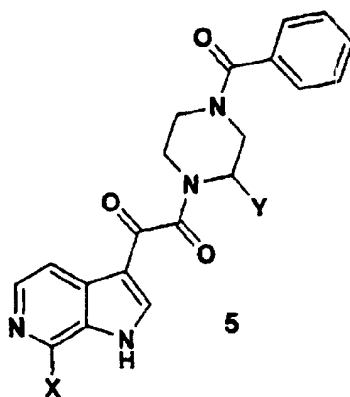
化合物 5m 的鉴定

化合物 5m, (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [ (5 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基 ] 哌嗪:

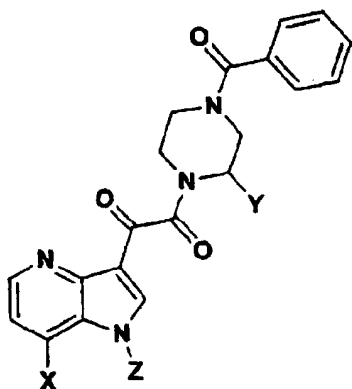
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.62 (b, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.61 (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz), 8.16 (d, 1H,  $J = 5.8$  Hz), 7.51 (b, 6H), 4.90-3.10 (m, 7H), 1.35 (b, 3H). MS  $m/z$ : (M+H) $^+$

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$  计算值: 377.16; 实验值: 377.15。HPLC 保留时间: 0.89 分 (柱 A)

10 具有以下亚结构的化合物 5 的鉴定



化合物 5p, X = H, Y = H, N - (苯甲酰) - N' - [ (6 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基 ] 哌嗪: MS  $m/z$ : (M+H) $^+$  计算值  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3$ : 363.15; 实验值: 363.09。HPLC 保留时间: 0.96 分 (柱 A)。



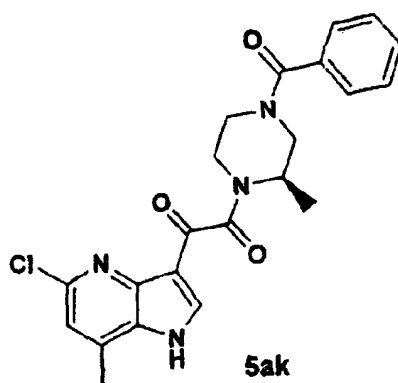
化合物 5w, X = H, Y = (R) - Me, Z = H, (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [ (4 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基 ] 哌嗪: MS m/z: (M+H)<sup>+</sup>计算值 C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 377.16; 实验值: 377.14。 HPLC 保留时间: 0.96 分 (柱 A)。

化合物 5x, X = CH<sub>3</sub>, Y = (R) - Me, Z = H, (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [ (7 - 甲基 - 4 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基 ] 哌嗪: MS m/z: (M+H)<sup>+</sup>计算值 C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 391.18; 实验值: 391.15。 HPLC 保留时间: 1.15 分 (柱 A)。

化合物 5y, X = Cl, Y = (R) - Me, Z = H, (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [ (7 - 氯 - 4 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基 ] 哌嗪: MS m/z: (M+H)<sup>+</sup>计算值 C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 411.12; 实验值: 411.04。 HPLC 保留时间: 1.10 分 (柱 A)。

15 化合物 5z, X = OMe, Y = (R) - Me, Z = Me, (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [ (7 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 4 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基 ] 哌嗪: MS m/z: (M+H)<sup>+</sup>计算值 C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 421.19; 实验值: 421.05。 HPLC 保留时间: 1.06 分 (柱 A)。

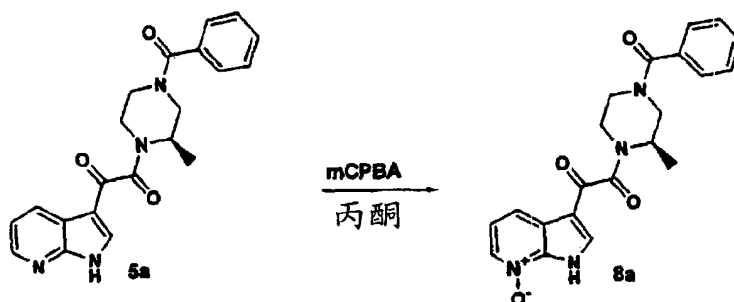




化合物 5ak, (R)-N-(苯甲酰)-3-甲基-N'-[(5-氯-7-甲基-4-氮杂吲哚-3-基)氧乙酰]哌嗪: MS m/z: (M+H)<sup>+</sup> 计算值 C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 425.24; 实验值: 425.04。HPLC 保留时间: 1.72 分(柱 B)。

方案 5、6 和 7 中化合物的典型制备步骤

1)N-氧化物形成 (eq.1, 方案 5)

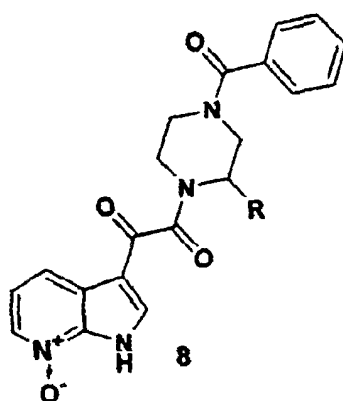


10

(R)-N-(苯甲酰)-3-甲基-N'-[(7-氧化物-7-氮杂吲哚-3-基)氧乙酰基]哌嗪 8a 的制备: 将 10g 7-氮杂吲哚哌嗪二酰胺 5a(26.6mmol)溶于 250ml 丙酮中。向该溶液中加入 9.17g mCPBA (53.1mmol)。8 小时后自溶液沉淀出白色固体产物 8a, 用过滤法收集。经真空干燥后, 以 91% 的产率得到 9.5g 化合物 8a。不需要进一步纯化。

15

具有以下亚结构的化合物 8 的鉴定:



化合物 8a, R = (R) - Me, (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(7 - 氧化物 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪:

5

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.30 (d, 1H,  $J = 12.2$  Hz), 8.26 (d, 1H,  $J = 10.1$  Hz), 8.00 (d, 1H,  $J = 7.41$  Hz), 7.41 (s, 5H), 7.29 (m, 1H), 4.57-2.80 (m, 7H), 1.19 (b, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  186.2, 170.0, 165.0, 139.5, 136.9, 136.7, 135.5, 133.5, 129.7, 128.5, 126.9, 121.6, 119.9, 113.6, 49.4, 44.3, 15.9, 14.8. MS  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$

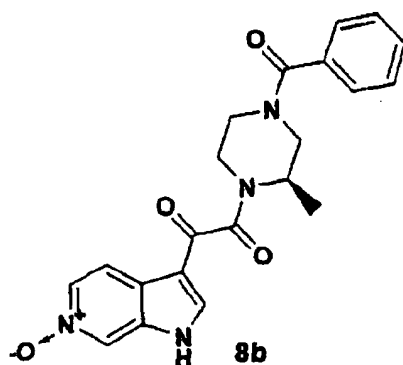
$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$  计算值: 393.16; 实验值: 393.16。 HPLC 保留时间: 1.05 分 (柱 A)

化合物 8e, R = H, N - (苯甲酰) - N' - [(7 - 氧化物 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪: MS  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  计算值  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4$ : 379.14; 实验值: 379.02。 HPLC 保留时间: 1.15 分 (柱 A)。

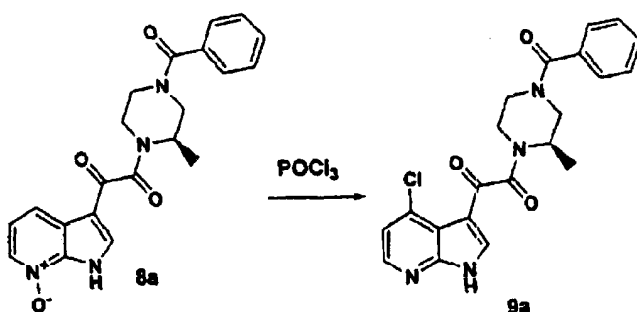
化合物 8c, R = (S) - Me, (S) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(7 - 氧化物 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪: MS  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  计算值  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$ : 393.16; 实验值: 393.05。

15 化合物 8d, R = Me, N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(7 - 氧化物 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪: MS  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  计算值  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$ : 393.16; 实验值: 393.05。

化合物 8b 的鉴定:



- 化合物 8b, (R)-N-(苯甲酰)-3-甲基-N'-[(6-氧化物-6-氮杂吲哚-3-基)氧乙酰基]哌嗪: MS m/z: (M+H)<sup>+</sup>计算值  
 5 C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 393.16; 实验值: 393.08, HPLC 保留时间: 1.06 分(柱 A)。  
 2) 氯化 (eq.2, 方案 5)



- (R)-N-(苯甲酰)-3-甲基-N'-[(4-氯-7-氮杂吲  
 10 哚-3-基)氧乙酰基]哌嗪 9a 的制备: 将 55mg 7-氮杂吲哚哌嗪二  
 酰胺 N-氧化物 (0.14mmol) 8a 溶于 5ml POCl<sub>3</sub> 中。将反应混合物在 60  
 °C 加热 4 小时。冷却后将混合物倒入冰冷冷却的 NaHCO<sub>3</sub> 饱和溶液中,  
 水相用 EtOAc (3×50ml) 萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥, 减压浓  
 15 缩。粗产物用岛津自动式制备型 HPLC 系统纯化以得到化合物 9a  
 (15mg, 26%)。

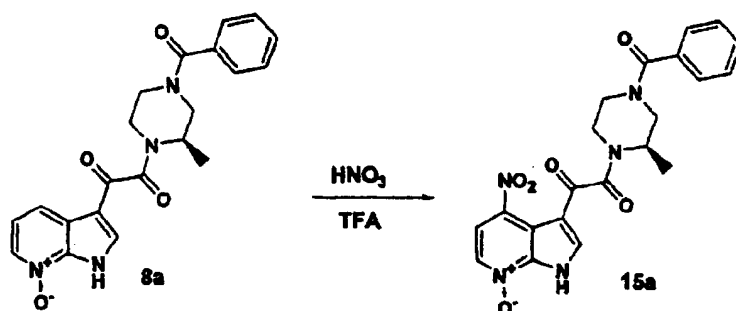
化合物 9a 的鉴定:

化合物 9a, (R)-N-(苯甲酰)-3-甲基-N'-[(4-氯-7-氮杂吲哚-3-基)氧乙酰基]哌嗪

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13.27 (b, 1H), 8.46 (m, 2H), 7.43 (m, 6H), 5.00-2.80 (m, 7H), 1.23 (b, 3H). MS  $m/z$ : (M+H) $^+$

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$  计算值: 411.12; 实验值: 411.09。HPLC 保留时间: 1.32 分 (柱 A)

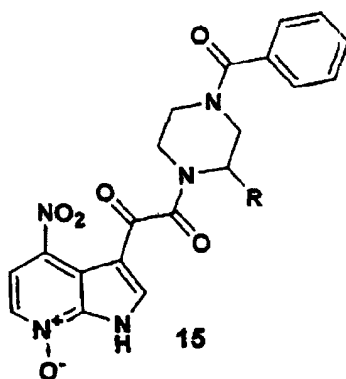
5 3) N-氧化物的硝化 (eq.10, 方案 6)



(R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [ (4 - 硝基 - 7 - 氧化物 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基 ] 哌嗪 15a 的制备: 将 N-氧化物 10 物 8a (10.8g, 27.6mmol) 溶于 200ml 三氟乙酸和 20ml 发烟硝酸中。搅拌该反应混合物 8 小时, 加甲醇停止反应。过滤后, 将滤液减压浓缩, 得到棕色固体的粗产物 15a, 不经纯化进行下一步骤。取少量的粗产物用岛津自动式制备型 HPLC 系统纯化, 得到 3mg 化合物 15a。

具有以下亚结构的化合物 15 的鉴定:

15

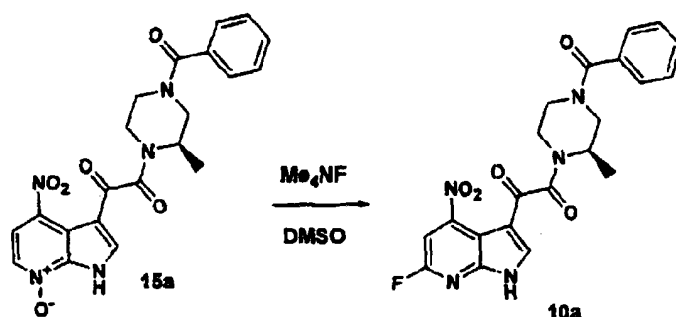


化合物 15a, R = (R) - Me, (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(4 - 硝基 - 7 - 氧化物 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪: MS m/z: (M+H)<sup>+</sup> 计算值 C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 438.14; 实验值: 438.07。HPLC 保留时间: 1.18 分 (柱 A)。

5 化合物 15b, R = (S) - Me, (S) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(4 - 硝基 - 7 - 氧化物 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪: MS m/z: (M+H)<sup>+</sup> 计算值 C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 438.14; 实验值: 438.02。HPLC 保留时间: 1.18 分 (柱 A)。

10 化合物 15c, R = Me, N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(4 - 硝基 - 7 - 氧化物 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪: MS m/z: (M+H)<sup>+</sup> 计算值 C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>: 438.14; 实验值: 438.02。HPLC 保留时间: 1.18 分 (柱 A)。

4) 氟化 (eq.5, 方案 3)



15

(R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(4 - 硝基 - 6 - 氟 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪 10a 的制备: 将 20mg 粗制的 4 - 硝基 - 7 - 氮杂吲哚哌嗪二酰胺 N - 氧化物 15a 和过量的 Me<sub>4</sub>NF (300mg) 溶于 5ml DMSO - d<sub>6</sub> 中。反应混合物在 100℃ 加热 8 小时。  
20 冷却后, 吹入氮气除掉 DMSO - d<sub>6</sub>。残余物分配在乙酸乙酯 (10ml) 和 2N NaOH 溶液 (10ml) 中。水相用 EtOAc (2 × 10ml) 萃取。将有机层合并, 减压浓缩, 得到的残余物进一步用岛津自动式制备型 HPLC 系统纯化, 得到化合物 10a (8.3mg)。

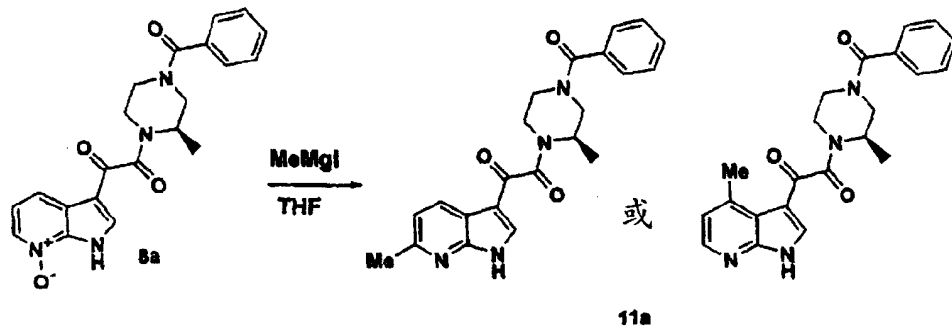
化合物 10a 的鉴定:

25 化合物 10a: (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(4 - 硝基 - 6 - 氟 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪: <sup>1</sup>H NMR (300

MHz, 丙酮- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (d, 1H,  $J = 8.24\text{Hz}$ ), 7.47 (s, 6H), 4.80 - 3.00(m, 7H), 1.29 (b, 3H)。MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$  计算值  $C_{21}H_{19}FN_5O_5$ : 440.14; 实验值: 440.14。HPLC 保留时间: 1.40 分 (柱 B)。

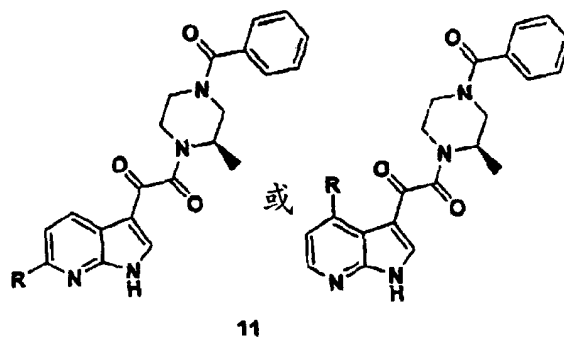
5) 烷基化和芳基化 (eq.4, 方案 5)

5



(R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(4 或 6) 甲基 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪 11a 的制备: 向 7 - 氮杂吲哚哌嗪二酰胺 N - 氧化物 8a (25mg, 0.064mmol) 的溶液中加入过量的 MeMgI (3M THF 溶液, 0.21ml, 0.63mmol)。将反应混合物在室温下搅拌, 然后加甲醇停止反应。减压除去溶剂, 残余物用甲醇稀释, 用岛津自动式制备型 HPLC 系统纯化, 得到化合物 11a (6.7mg, 27%)。

具有以下亚结构的化合物 11 的鉴定:



15

化合物 11a: R = Me, (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(4 或 6) 甲基 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪: MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$  计算值  $C_{22}H_{23}N_4O_3$ : 391.18; 实验值: 391.17。HPLC 保留时间: 1.35 分 (柱 B)。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.39 (m, 2H), 7.42 (m, 6H), 5.00-2.80 (m, 7H), 1.19 (b, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  185.8, 170.0, 165.1, 147.9, 145.1, 137.4, 135.4, 132.2, 129.5, 128.3, 126.8, 118.6, 116.1, 111.8, 49.3, 47.2, 44.2, 15.6, 14.5. MS  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$

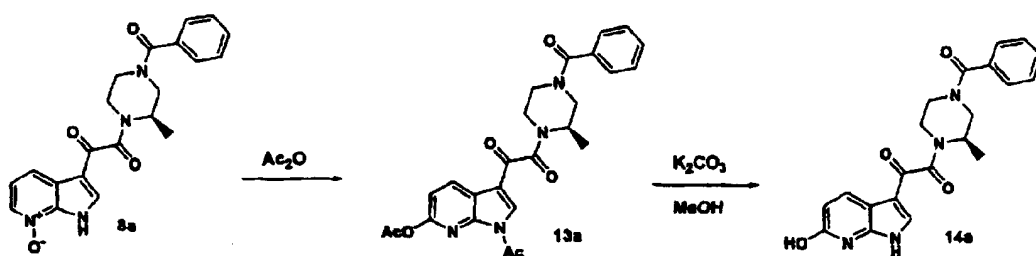
$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$  计算值: 411.12; 实验值: 411.09。HPLC 保留时间: 1.43 分 (柱 A)

- 5 化合物 12a, (R)-N-(苯甲酰)-3-甲基-N'-[(6-氟基-7-氮杂吲哚-3-基)氧乙酰基]哌嗪

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.67 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.42 (m, 5H), 4.80-2.80 (m, 7H), 1.22 (b, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  185.7, 170.0, 164.8, 148.5, 140.9, 135.3, 130.3, 129.5, 128.3, 126.8, 126.2, 123.0, 120.4, 118.0, 111.8, 49.4, 47.3, 44.2, 15.6, 14.5. MS  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$

- 10  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_3$  计算值: 402.16; 实验值: 402.13。HPLC 保留时间: 1.29 分 (柱 A)

7) 羟基化 (eq.6, 方案 5)



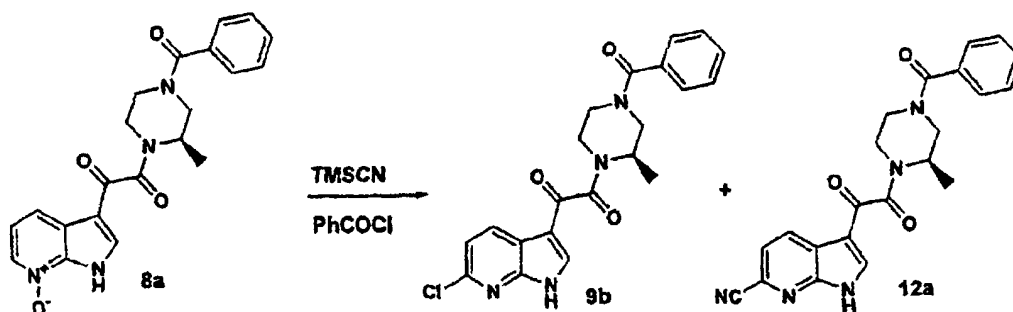
- 15 (R)-N-(苯甲酰)-3-甲基-N'-[(1-乙酰基-6-乙酰氧基-7-氮杂吲哚-3-基)氧乙酰基]哌嗪 13a 的制备: 20mg 7-氮杂吲哚哌嗪二酰胺 N-氧化物 8a 溶于 5ml 乙酸酐 ( $\text{Ac}_2\text{O}$ ) 中, 将此反应混合物加热回流 8 小时。冷却后, 减压除去溶剂, 得到产物

化合物 11b: R = Ph, (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(4 或 6) - 苯基 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧杂乙酰基] 哌嗪: MS m/z: (M+H)<sup>+</sup> 计算值 C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 453.19; 实验值: 454.20。HPLC 保留时间: 1.46 分 (柱 B)。

5 化合物 11c: R = CH=CH<sub>2</sub>, (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(4 或 6) - 乙烯基 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧杂乙酰基] 哌嗪: MS m/z: (M+Na)<sup>+</sup> 计算值 C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>3</sub>: 425.16; 实验值: 425.23。HPLC 保留时间: 1.12 分 (柱 A)。

6) 腈取代和氯化 (eq.5, 方案 5)

10



(R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(6 - 氯 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧杂乙酰基] 哌嗪 9b 和 (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(6 - 氰基 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧杂乙酰基] 哌嗪 12a 的制备: 将 N - 氧化物 8a (0.2g, 0.51mmol) 悬浮于 20ml 无水 THF 中, 加入 TNSCN (0.3g, 3.0mmol) 和 BECl (0.28g, 2.0mmol)。在室温下搅拌该反应混合物 2 小时, 然后回流加热 5 小时。冷却后, 将混合物倒入 100ml 饱和 NaHCO<sub>3</sub> 中, 水相用 EtOAc (3 × 50ml) 萃取。将有机相合并, 减压浓缩得到残余物, 将其用甲醇稀释, 用岛津自动式  
15  
20 制备型 HPLC 系统纯化, 得到化合物 12a (42mg, 20%) 和化合物 9b (23mg, 11%)。

化合物 9b 和 12a 的鉴定:

化合物 9b, (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(6 - 氯 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧杂乙酰基] 哌嗪

25



13a, 其纯度足以用于进一步的反应。

化合物 13a 的鉴定:

化合物 13a, (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [ (1 - 乙酰基 - 6 - 乙酰氧基 - 7 - 氮杂吡啶 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪

5  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 丙酮 -  $d_6$ )  $\delta$

8.67 (m, 2H), 7.47 (s, 5H), 7.27 (d, 1H,  $J = 8.34$  Hz), 4.90-2.80 (m, 7H),  
2.09 (s, 6H), 1.30 (b, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, 丙酮 -  $d_6$ )  $\delta$  187.0, 170.8,  
169.0, 168.6, 164.9, 155.3, 136.5, 134.7, 134.2, 133.2, 130.0, 129.8,  
127.5, 118.9, 115.4, 113.8, 50.3, 45.4, 41.3, 36.3, 25.5, 20.5, 16.0, 14.8.  
MS  $m/z$ : (M+Na) $^+$

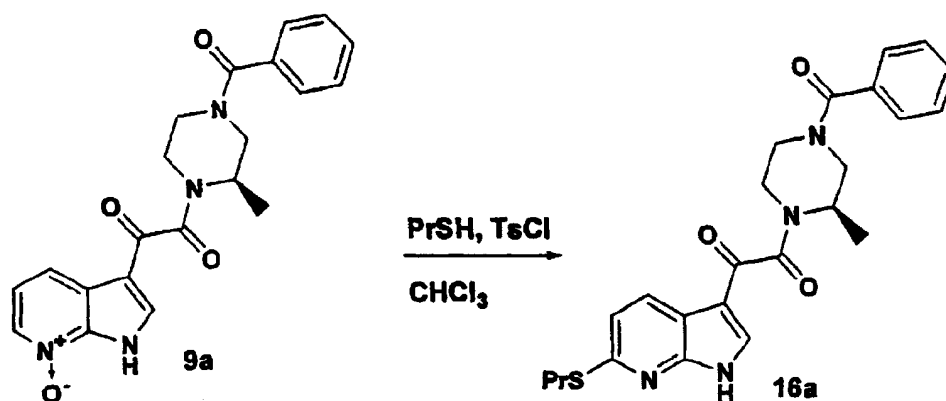
$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6\text{Na}$  计算值: 499.16; 实验值: 499.15。HPLC 保留时间: 1.46 分 (柱 B)

10 (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [ (6 - 羟基 - 7 - 氮杂吡啶 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪 14a 的制备: 将粗制的化合物 13a 和过量  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (100mg) 在甲醇: 水 (1: 1) 中混合。将反应混合物搅拌 8 小时。减压除去甲醇, 水相用 EtOAc ( $3 \times 10\text{ml}$ ) 萃取, 将有机层合并后浓缩。粗产物用岛津自动式制备型 HPLC 系统纯化, 得到 1mg 14a (自  
15 化合物 8a 产率为 5%)。

化合物 14a 的鉴定:

化合物 14a, (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [ (6 - 羟基 - 7 - 氮杂吡啶 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪: MS  $m/z$ : (M+H) $^+$  计算值  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$ : 393.16; 实验值: 393.12。HPLC 保留时间: 1.13 分 (柱  
20 A)。

8) 硫醇形成 (eq.7, 方案 5)

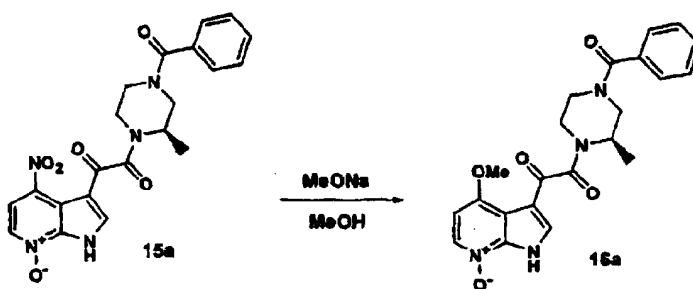


(R)-N-(苯甲酰)-3-甲基-N'-[(6-丙硫基-7-氮杂吲哚-3-基)氧乙酰基]哌嗪 17f 的制备：向 100mg 化合物 9a 在 10ml  $\text{CHCl}_3$  的溶液中加入 TsCl (63mg)，将溶液搅拌 5 分钟。然后加入 2ml 丙硫醇，将反应混合物搅拌 8 小时。浓缩后，粗产物用岛津自动式制备型 HPLC 系统纯化，得到 1.4mg 化合物 17f。

化合物 17f 的鉴定：

化合物 17f, (R)-N-(苯甲酰)-3-甲基-N'-[(6-丙硫基-7-氮杂吲哚-3-基)氧乙酰基]哌嗪：MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$  计算值  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ : 451.18；实验值：451.09。HPLC 保留时间：1.45 分 (柱 A)。

9) 硝基的置换 (eq.11, 方案 6)

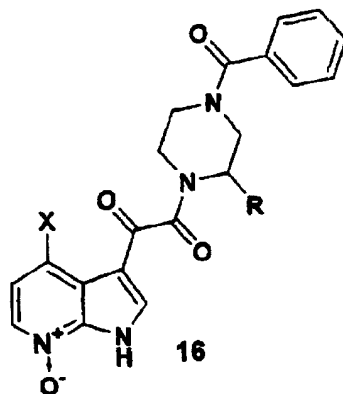


15

(R)-N-(苯甲酰)-3-甲基-N'-[(4-甲氧基-7-氧化物-7-氮杂吲哚-3-基)氧乙酰基]哌嗪 16a 的制备：将 100mg 得自先前步骤的化合物 15a 粗品溶于 6ml 0.5M 的甲醇钠/甲醇溶液中。

将反应混合物回流 8 小时，减压除去溶剂，得到含产物 16a 及其它无机盐的混合物。此混合物用于下一步骤前不作进一步纯化。取一小份粗制混合物用岛津自动式制备型 HPLC 系统纯化，得到 5mg 化合物 16a。

5 具有以下亚结构的化合物 16 的鉴定：



化合物 16a, X = OMe, R = (R) - Me, (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [ (4 - 甲氧基 - 7 - 氧化物 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) - 氧乙酰基 ] 哌嗪：MS m/z: (M+H)<sup>+</sup> 计算值 C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 423.17；实验值：423.04。HPLC 保留时间：0.97 分（柱 A）。

化合物 16f, X = OMe, R = (S) - Me, (S) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [ (4 - 甲氧基 - 7 - 氧化物 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基 ] 哌嗪：MS m/z: (M+H)<sup>+</sup> 计算值 C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 423.17；实验值：423.02。

化合物 16g, X = OMe, R = Me, N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [ (4 - 甲氧基 - 7 - 氧化物 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基 ] 哌嗪：MS m/z: (M+H)<sup>+</sup> 计算值 C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 423.17；实验值：423.03。

化合物 16b, X = OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, R = (R) - Me, (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [ (4 - (2,2,2 - 三氟乙氧基) - 7 - 氧化物 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基 ] 哌嗪：

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.44 (b, 1H), 8.30 (m, 1H), 7.50 (b, 5H), 7.14 (b, 1H), 4.90-3.10 (m, 9H), 1.30 (m, 3H). MS m/z: (M+H)<sup>+</sup>

计算值  $C_{23}H_{22}F_3N_4O_5$ : 491.15; 实验值: 491.16。HPLC 保留时间: 1.17 分 (柱 A)

5 化合物 16c,  $X = OCH(CH_3)_2$ ,  $R = (R) - Me$ ,  $(R) - N -$  (苯甲酰) - 3 - 甲基 -  $N'$  - [ (4 - (1 - 甲基乙氧基) - 7 - 氧化物 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪:

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.48 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.46 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 5.03-3.00 (m, 8H), 1.49-1.15 (m, 9H). MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$

$C_{24}H_{27}N_4O_5$  计算值: 451.20; 实验值: 451.21。HPLC 保留时间: 1.14 分 (柱 A)

10 化合物 16d,  $X = OCH_2CH_3$ ,  $R = (R) - Me$ ,  $(R) - N -$  (苯甲酰) - 3 - 甲基 -  $N'$  - [ (4 - 乙氧基 - 7 - 氧化物 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪: MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$  计算值  $C_{23}H_{25}N_4O_5$ : 437.18; 实验值: 437.13。HPLC 保留时间: 1.08 分 (柱 A)。

15 化合物 16e,  $X = SCH_2CH_2CH_3$ ,  $R = (R) - Me$ ,  $(R) - N -$  (苯甲酰) - 3 - 甲基 -  $N'$  - [ (4 - 丙硫基 - 7 - 氧化物 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪:  $^1H$

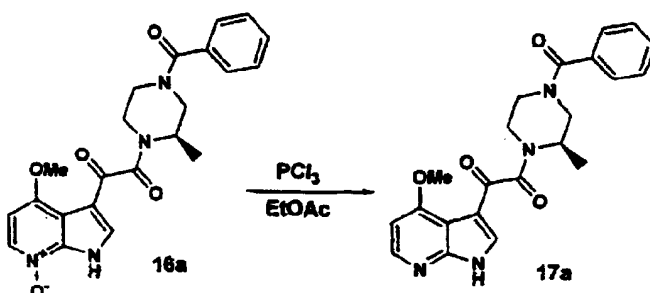
NMR (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.24 (m, 2H), 7.45 (m, 5H), 7.25 (s, 1H), 4.90-3.00 (m, 9H), 1.81 (b, 2H), 1.30 (m, 6H). MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$

20  $C_{24}H_{27}N_4O_4S$  计算值: 467.18; 实验值: 467.14。HPLC 保留时间: 1.30 分 (柱 A)

化合物 16h,  $X = NHMe$ ,  $R = (R) - Me$ ,  $(R) - N -$  (苯甲酰) - 3 - 甲基 -  $N'$  - [ (4 - 甲基氨基 - 7 - 氧化物 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪: MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$  计算值  $C_{22}H_{24}N_5O_4$ : 422.18; 实验值: 422.09。HPLC 保留时间: 1.19 分 (柱 A)。

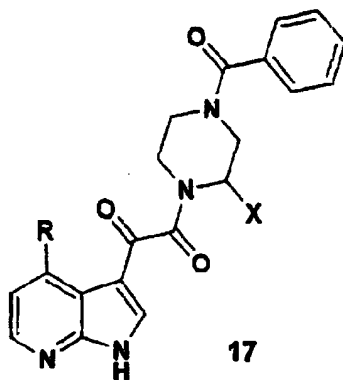
25

## 10) N-氧化物的还原 (eq.12, 方案 6)



(R) - N - ( 苯甲酰 ) - 3 - 甲基 - N' - [ ( 4 - 甲氧基 - 7 - 氮杂  
5 吲哚 - 3 - 基 ) 氧乙酰基 ] 哌嗪 17a 的制备：在室温下将 48mg 粗制的  
16a 悬浮于 30ml 乙酸乙酯中。加入 1ml  $\text{PCl}_3$  将反应混合物搅拌 8 小时，  
然后小心地倒入冰冷却的 2N NaOH 溶液中。分离出有机层后，水相用  
乙酸乙酯 (6×80ml) 萃取。将有机层合并，减压浓缩，得到的残余物  
用岛津自动式制备型 HPLC 系统纯化，得到 38mg 化合物 17a。

10 具有以下亚结构的化合物 17 的鉴定：



化合物 17a, R = OMe, X = (R) - Me, (R) - N - ( 苯甲酰 )  
- 3 - 甲基 - N' - [ ( 4 - 甲氧基 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基 ) 氧乙酰基 ]  
15 哌嗪： $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,

CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.24 (d, 1H,  $J = 5.7$  Hz), 8.21(m, 1H), 7.47 (s, 5H), 6.90 (d, 1H,  $J = 5.7$  Hz), 4.71-3.13 (m, 10H), 1.26 (b, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  185.3, 172.0, 167.2, 161.2, 150.7, 146.6, 135.5, 134.8, 129.9, 128.3, 126.7, 112.8, 106.9, 100.6, 54.9, 50.2, 48.1, 45.1, 14.5, 13.8. MS  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup>

C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 计算值: 407.17; 实验值: 407.19。 HPLC 保留时间: 1.00 分 (柱 A)

5 化合物 17d, R = OMe, X = (S) - Me, (S) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(4 - 甲氧基 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪: MS  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> 计算值 C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 407.17; 实验值: 407.03。

化合物 17e, R = OMe, X = Me, N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(4 - 甲氧基 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪: MS  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup>  
10 计算值 C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 407.17; 实验值: 407.03。

化合物 17b, R = OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, X = (R) - Me, (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(4 - (2,2,2 - 三氟乙氧基) - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪:

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.33 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 4.90-3.00 (m, 9H), 1.29 (b, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  185.7, 174.0, 168.3, 162.0, 151.0, 146.1, 138.5, 136.4, 131.4, 130.0, 128.2, 114.8, 109.5, 103.6, 67.2, 66.9, 52.0, 47.0, 16.4, 15.3. MS  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup>

15

C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 计算值: 475.16; 实验值: 475.23。 HPLC 保留时间: 1.22 分 (柱 A)

化合物 17c, R = OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, X = (R) - Me, (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(4 - (1 - 甲基乙氧基) - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪: <sup>1</sup>H  
20

NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.42 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.47 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 5.20-3.00 (m, 8H), 1.51 (b, 6H), 1.22 (b, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  185.4, 173.6, 167.9, 166.1, 145.3, 141.4, 138.2, 136.4, 131.5, 129.7, 128.2, 113.9, 111.4, 104.0, 75.5, 54.4, 53.7, 51.8, 46.9, 22.1, 16.4, 15.3. MS *m/z*: (M+H)<sup>+</sup>

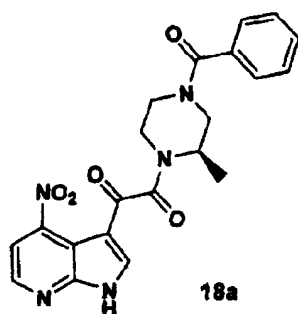
C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 计算值: 435.20; 实验值: 435.20。HPLC 保留时间: 1.15 分 (柱 A)

5 化合物 17m, R = OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, X = (R) - Me, (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(4 - 乙氧基 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪: MS *m/z*: (M+H)<sup>+</sup> 计算值 C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 421.19; 实验值: 421.13。HPLC 保留时间: 1.13 分 (柱 A)。

10 化合物 17g, R = SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, X = (R) - Me, (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(4 - 丙硫基 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪: MS *m/z*: (M+H)<sup>+</sup> 计算值 C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: 451.18; 实验值: 451.13。HPLC 保留时间: 1.50 分 (柱 A)。

15 化合物 17h, R = NHMe, X = (R) - Me, (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(4 - 甲基氨基 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氮乙酰基] 哌嗪: MS *m/z*: (M+H)<sup>+</sup> 计算值 C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 406.19; 实验值: 406.03。HPLC 保留时间: 1.19 分 (柱 A)。

化合物 18a 的鉴定

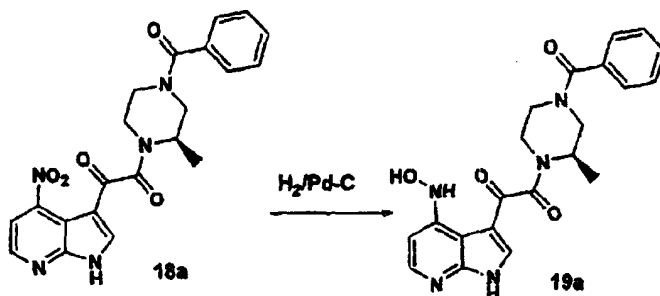


20 化合物 18a, (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(4 - 硝基 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪:

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.58 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (s, 5H), 4.90-3.00 (m, 7H), 1.30 (b, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  184.1, 172.1, 165.6, 151.9, 149.6, 145.5, 139.4, 134.8, 129.7, 128.4, 126.7, 111.6, 111.2, 107.4, 53.7, 48.4, 45.9, 15.0, 13.7. MS  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_5$  计算值: 422.15; 实验值: 422.09。HPLC 保留时间: 1.49 分 (柱 B)

5 11) 硝基还原成羟胺基 (eq.14, 方案 6)



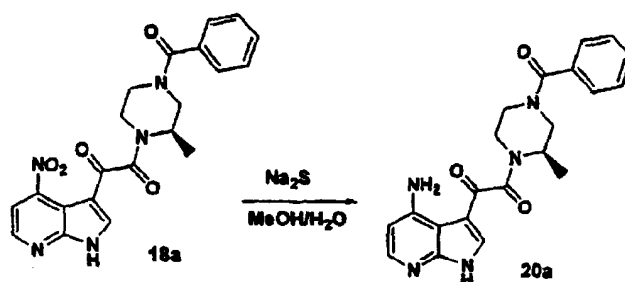
(R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [ (4 - 羟氨基 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基 ] 哌嗪 19a 的制备: 在氢气氛下向化合物 18a (48mg, 0.11mmol) 在甲醇中的溶液加入 10mg Pd (10%, 在活性炭上)。将反应混合物在室温下搅拌 8 小时。过滤后, 减压浓缩滤液, 得到的残余物用岛津自动式制备型 HPLC 系统纯化, 得到化合物 19a (7.9mg, 17%)。

化合物 19a 的鉴定:

15 化合物 19a, (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [ (4 - 羟氨基 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基 ] 哌嗪: MS  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  计算值  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_4$ : 408.17; 实验值: 408.21。HPLC 保留时间: 1.03 分 (柱 A)。

20 12) 硝基还原为胺基 (eq.15, 方案 6)





(R)-N-(苯甲酰)-3-甲基-N'-[(4-氨基-7-氮杂  
 5 吲哚-3-基)氧乙酰基]哌嗪 20a 的制备：向化合物 18a (20mg,  
 0.048mmol) 在 MeOH(5ml) 和水(5ml) 中的溶液加入 114mg  $\text{Na}_2\text{S} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$   
 (1mmol)。将反应混合物加热回流 8 小时。冷却后，将反应混合物  
 减压浓缩，得到的残余物用岛津自动式制备型 HPLC 系统纯化，得到 4mg  
 化合物 20a (21.3%)。

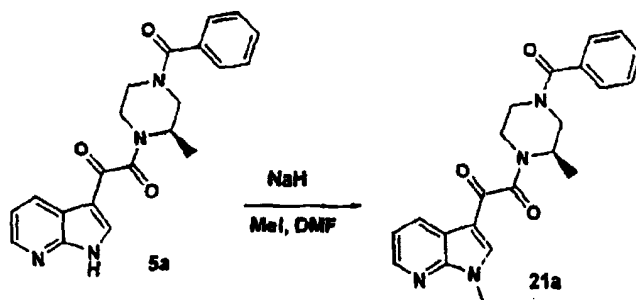
化合物 20a 的鉴定：

10 化合物 20a, (R)-N-(苯甲酰)-3-甲基-N'-[(4-氮  
 基-7-氮杂吲哚-3-基)氧乙酰基]哌嗪：

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.16 (m, 1H),  
 8.01(d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.47 (m, 5H), 6.66 (s, 1H), 4.90-3.00 (m, 7H), 1.30  
 (b, 3H). MS  $m/z$ : (M+H) $^+$

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_3$  计算值：392.17；实验值：392.14。HPLC 保留时间：  
 15 0.96 分 (柱 A)

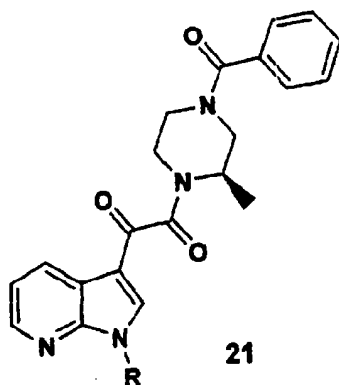
13) 1 位上氮原子的烷基化 (eq.16, 方案 17)



(R) - N - ( 苯甲酰 ) - 3 - 甲基 - N' - [ ( 1 - 甲基 - 7 - 氮杂  
 吡啶 - 3 - 基 ) 氧乙酰基 ] 哌嗪 21a: 向化合物 5a (10mg, 0.027mmol)  
 的 DNF 溶液中加入 NaH (2mg, 60% 纯度, 0.05mmol)。30 分钟后,  
 用注射器向混合物中加入甲基碘 (5mg, 0.035mmol)。将反应混合物  
 5 在室温下搅拌 8 小时, 用甲醇停止反应。将该混合物分配在乙酸乙酯  
 (2ml) 和水 (2ml) 之中。水相用 EtOAc (3×2ml) 萃取。将有机层  
 合并, 用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 减压浓缩, 得到粗产物, 将其用岛津自动  
 式制备型 HPLC 系统纯化, 得到化合物 21a (2.5mg, 24%)。

具有以下亚结构的化合物 21 的鉴定:

10



化合物 21a, R = Me, (R) - N - ( 苯甲酰 ) - 3 - 甲基 - N' - [ ( 1 - 甲基  
 - 7 - 氮杂吡啶 - 3 - 基 ) 氧乙酰基 ] 哌嗪: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.56

(b, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (m, 1H), 7.47 (m, 6H), 4.90-3.00 (m, 7H), 3.96  
 (s, 3H), 1.28 (b, 3H). MS m/z: (M+Na)<sup>+</sup>

15

C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Na 计算值: 413.16; 实验值: 413.15。HPLC 保留时  
 间: 1.47 分 (柱 B)

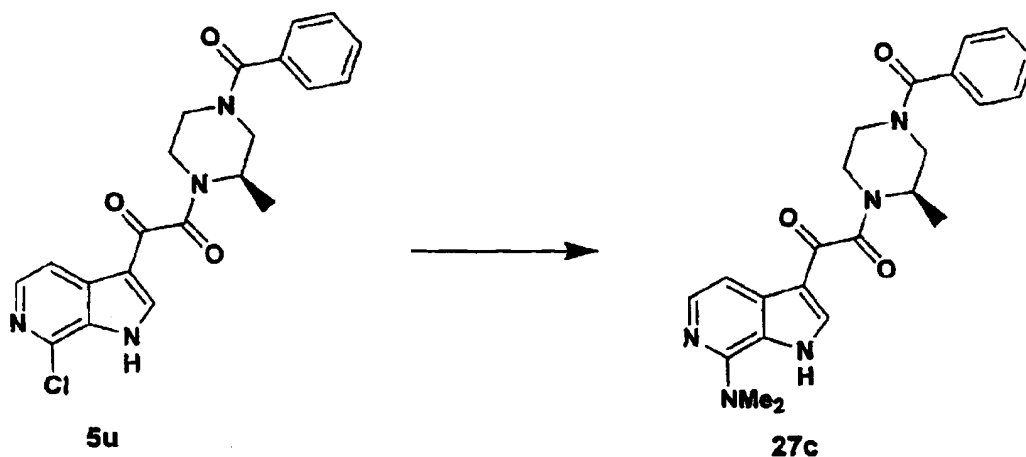
化合物 21b, R = CH<sub>2</sub> - CH = CH<sub>2</sub>, (R) - N - ( 苯甲酰 ) - 3 - 甲  
 基 - N' - [ ( 1 - 烯丙基 - 7 - 氮杂吡啶 - 3 - 基 ) 氧乙酰基 ] 哌嗪:

20 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ

8.37 (m, 3H), 7.44 (m, 6H), 6.08 (m, 1H), 5.22 - 3.06 (m, 11H), 1.27 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  184.2, 184.1, 170.8, 165.0, 146.7, 143.5, 137.9, 133.8, 131.4, 129.2, 128.8, 127.3, 125.6, 117.9, 117.4, 116.3, 110.3, 50.4, 49.7, 49.1, 45.7, 44.0, 41.0, 39.6, 34.8, 14.0, 12.8, MS  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$

$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$  计算值: 417.19; 实验值: 417.11。HPLC 保留时间: 1.43 分 (柱 A)

5 14) 卤化物的基团转化反应 (eq.18, 方案 8)

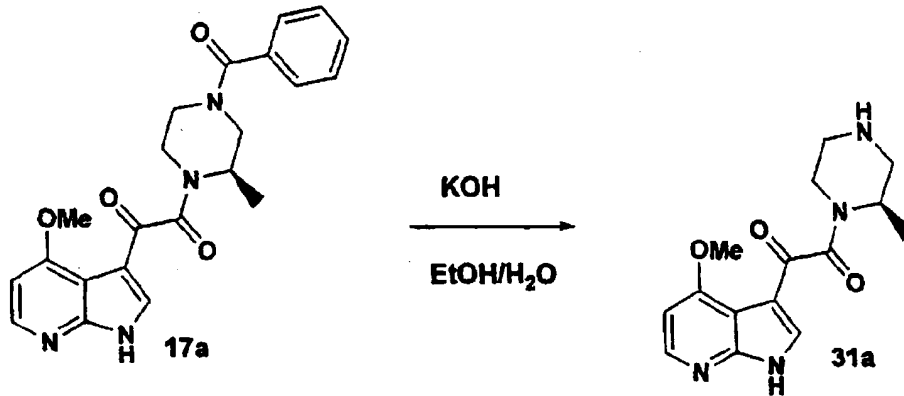


(R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [ (7 - 二甲基氨基 - 6 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基 ] 哌嗪 27c 的制备: 将化合物 5u (50mg) 和 4ml 二甲胺 (40% 水溶液) 的混合物在封管中于  $150^\circ\text{C}$  加热 18 小时。然后减压除去溶剂, 残余物用岛津自动式制备型 HPLC 系统纯化, 得到 10mg 化合物 27c。

化合物 27c 的鉴定:

15 化合物 27c, (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [ (7 - 二甲基氨基 - 6 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基 ] 哌嗪: MS  $m/z$ :  $(\text{M}+\text{H})^+$  计算值  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_3$ : 420.20; 实验值: 420.16。HPLC 保留时间: 1.13 分 (柱 A)。

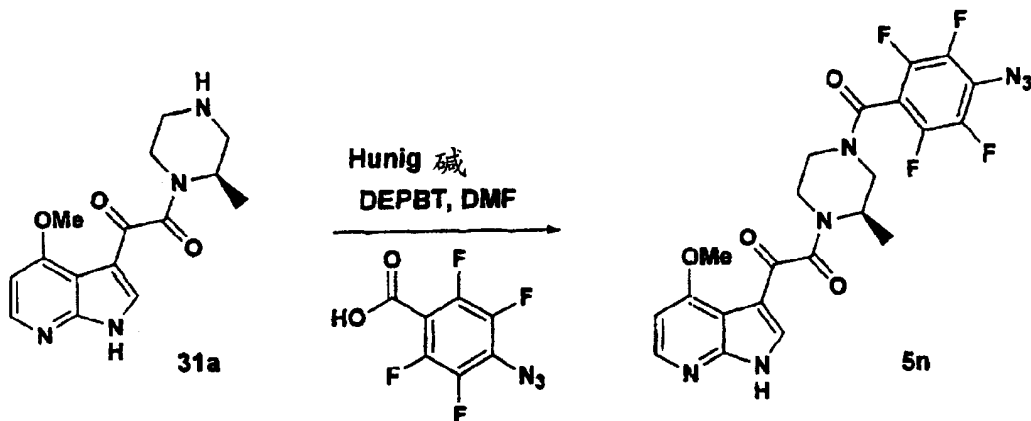
15) 苯甲酰部分的改性 (eq.26, 方案 11)



苯甲酰胺的水解，(R)-2-甲基-N-[(4-甲氧基-7-氮杂吲哚-3-基)氧乙酰基]哌嗪 31a 的水解：将化合物 17a (0.9g) 和 KOH (2.0g) 在乙醇 (15ml) 和水 (15ml) 的溶液中混合。将反应混合物回流 48 小时。减压除去溶剂，形成的残余物用硅胶柱色谱法 (EtOAc/Et<sub>3</sub>N = 100:1 至 3:1) 纯化，得到 0.6g 化合物 31a。

化合物 31a 的鉴定：

化合物 31a，(R)-2-甲基-N-[(4-甲氧基-7-氮杂吲哚-3-基)氧乙酰基]哌嗪：MS m/z: (M+H)<sup>+</sup> 计算值 C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 303.15；实验值：303.09。HPLC 保留时间：0.29 分 (柱 A)。



二酰胺的形成：(R)-N-[(4-叠氮基-2,3,5,6-四氟苯甲酰)-3-甲基-N'-[(4-甲氧基-7-氮杂吲哚-3-基)氧乙酰基]哌嗪 5n 的制备：胺 31a (0.15g)，4-叠氮基-2,3,5,6-四氟苯甲酸

(0.12g)、3-(二乙氧基磷酰氧基)-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮 (DEPBT) (0.15g) 和 Hunig 碱 (0.5ml) 在 5ml DMF 中混合。将该混合物在室温下搅拌 8 小时, 然后减压除去溶剂, 残余物用岛津自动式制备型 HPLC 系统纯化, 得到 10mg 化合物 5n。

5 化合物 5n 的鉴定:

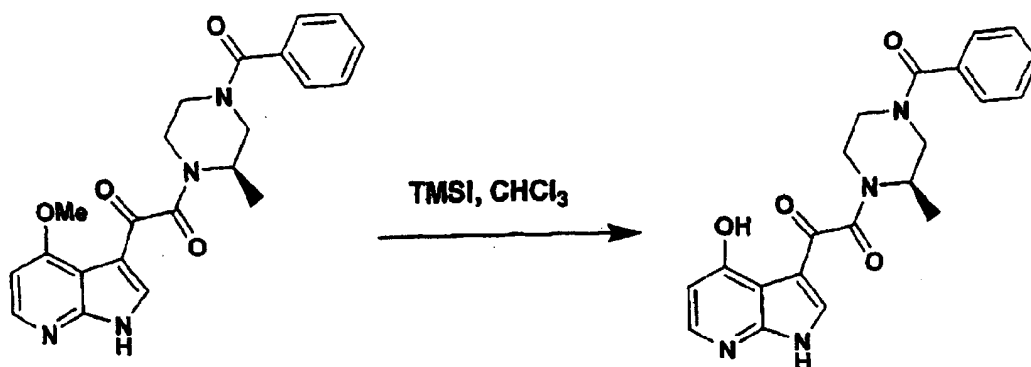
化合物 5n, (R)-N-[(4-叠氮基-2,3,5,6-四氟苯甲酰)-3-甲基-N'-[(4-甲氧基-7-氮杂吲哚-3-基)氧乙酰基]哌嗪: MS m/z: (M+H)<sup>+</sup> 计算值 C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>: 520.14; 实验值: 520.05。HPLC 保留时间: 1.42 分 (柱 A)。

10 化合物 5af, Ar = 4,5-二溴苄基, (R)-N-(3,5-二溴苄基)-3-甲基-N'-[(4-甲氧基-7-氮杂吲哚-3-基)氧乙酰基]哌嗪: MS m/z: (M+H)<sup>+</sup> 计算值 C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 562.99; 实验值: 562.99。HPLC 保留时间: 1.54 分 (柱 A)。

15 化合物 5ag, Ar = 4-[3-(三氟甲基)-3H-二氮杂环丙烯-3-基]苄基, (R)-N-[4-(3-(三氟甲基)-3H-二氮杂环丙烯-3-基)苄基]-3-甲基-N'-[(4-甲氧基-7-氮杂吲哚-3-基)氧乙酰基]哌嗪: MS m/z: (M+H)<sup>+</sup> 计算值 C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: 515.17; 实验值: 515.02。HPLC 保留时间: 1.55 分 (柱 A)。

新反应式:

20



(R)-N-(苯甲酰)-3-甲基-N'-[(4-羟基-7-氮杂吲哚-3-基)氧乙酰基]哌嗪 5ah 的制备: 粗制化合物 17a (100mg) 和过量的 TMSI (0.25ml) 在 CHCl<sub>3</sub> 中混合。将反应混合物搅拌 6 天。  
25 减压除去溶剂, 粗产物用岛津自动式制备型 HPLC 系统纯化, 得到 4.4mg

化合物 5ah。

化合物 5ah 的鉴定：

化合物 5ah, (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(4 - 羟基 - 7 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪：MS  $m/z$ : (M+H)<sup>+</sup> 计算值 C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 393.16；实验值：393.11。HPLC 保留时间：1.46 分（柱 B）。

用于合成化合物 39 的另一方法

5,7 - 二溴 - 4 - 甲氧基 - 7 - 氮杂吲哚 36 的制备：在 30 分钟内于搅拌下向 2,6 - 二溴 - 3 - 甲氧基 - 5 - 硝基吡啶 (7.4g, 23.7mmol) 在 THF (160ml) 中的 -75℃ 溶液加入乙烯基溴化镁 (0.85M THF 溶液, 97.7ml, 83.0mmol)。将该溶液在 -75℃ 搅拌 1 小时, -20℃ 搅拌过夜, 在冷却到 -75℃, 加饱和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (~100ml) 停止反应。将反应混合物温热至室温, 用盐水 (~100ml) 洗, 用乙醚 (150ml) 和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×100ml) 萃取。将合并的有机相干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤后浓缩。残余物用快速柱色谱法 (SiO<sub>2</sub>, 3:1 己烷/乙酸乙酯) 纯化, 得到 5,7 - 二溴 - 4 - 甲氧基 - 7 - 氮杂吲哚 36 (1.10g, 3.60mmol, 15%), 为浅黄色固体。

化合物 36 的鉴定：

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.73 (br s, 1H), 7.41 (dd,  $J = 3.1, 2.8$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 3.1, 2.2$  Hz, 1H), 4.13 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 146.6, 133.7, 128.8, 127.5, 120.2, 115.6, 101.9, 60.7. MS  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>

20

C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O 计算值：304.88；实验值：304.88。HPLC 保留时间：1.31 分（柱 A）

4 - 甲氧基 - 7 - 氮杂吲哚 37 的制备：将 5,7 - 二溴 - 4 - 甲氧基 - 7 - 氮杂吲哚 36 (680mg, 2.22mmol)、5% Pd/C (350mg, 0.17mmol) 和肼 (2.5ml, 80mmol) 在乙醇中的溶液加热回流 1 小时。将反应混合物冷却至室温, 经硅藻土过滤, 将滤液浓缩。向残余物中加入 NH<sub>4</sub>OH 水溶液 (11% 水溶液, 45ml), 溶液用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×30ml) 萃取。将合并的有机相干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤和浓缩, 得到 4 - 甲氧基 - 7 - 氮杂吲

啉 37 (290mg, 1.95mmol, 88%), 为橙色固体。

化合物 37 的鉴定:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.61 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.30 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 4.03 (s, 3H). MS  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>

5  $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$  计算值: 149.06; 实验值: 148.99。HPLC 保留时间: 0.61 分 (柱 A)

化合物 38 的制备: 向 4-甲氧基-6-氮杂吡啉 (15mg, 0.10mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2ml) 溶液中加入三氯化铝 (67mg, 0.50mmol), 在室温下搅拌 30 分。加入氯氧乙酸甲酯 (0.020ml, 0.21mmol), 将反应混合物搅拌过夜。加 0.20ml MeOH 使反应停止, 搅拌 5 小时, 过滤 (用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  冲洗)。滤液用饱和  $\text{NH}_4\text{OAc}$  水溶液 ( $2 \times 10\text{ml}$ ) 和水 (10ml) 洗, 浓缩后得到 38 (5mg), 为黄色固体。

38 的鉴定:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.65 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 3H). MS  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>

15

计算值  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ : 235.06; 实验值: 234.96。HPLC 保留时间: 0.63 分 (柱 B)。

N-苯甲酰-N'-[(2-甲醛吡咯-4-基)氧乙酰基]哌嗪 41 的制备: 将 4-氧乙酰基-2-吡咯甲醛乙酯 40 (17.0g, 87.1mmol) 在 25ml KOH (3.56M 水溶液, 88.8mmol) 和乙醇 (400ml) 中的溶液搅拌 2 小时。过滤收集形成的白色沉淀, 用乙醇 (~30ml) 和乙醚 (~30ml) 洗, 在高真空下干燥, 得到 15.9g 2-吡咯甲醛-4-氧乙酸钾, 为白色固体, 不经进一步纯化直接使用。将 2-吡咯甲醛-4-氧乙酸钾 (3.96g, 19.3mmol)、N-苯甲酰哌嗪盐酸盐 (4.54g, 19.7mmol)、3-(二乙氧基磷酰氧基)-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮 (5.88g, 19.7mmol) 和三乙胺 (3.2ml, 23mmol) 在 DMF (50ml) 中的溶液搅拌 1 天。将反应混合物过滤到水 (300ml) 中, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取, 合并

的有机相在旋转蒸发仪上浓缩除去  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 。然后用水 (200ml) 稀释粗物质 (仍在 DMF 中), 令其重结晶 48 小时。过滤收集固体, 在高真空下干燥 ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ), 得到 N-苯甲酰-N'-[(2-甲醛吡咯-4-基)氧乙酰基]哌嗪 41 (3.3g, 9.7mmol, 两步产率 45%), 为浅黄固体, 5 无需进一步纯化。

化合物 41 的鉴定:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.79 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51-7.34 (m, 6H), 4.05-3.35 (m, 8H). MS  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>

计算值  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4$ : 340.12; 实验值: 340.11。HPLC 保留时间: 1.04 10 分 (柱 A)。

化合物 42 的制备: 将 N-苯甲酰-N'-[(2-甲醛吡咯-4-基)氧乙酰基]哌嗪 41 (3.3g, 9.7mmol) 在乙醇 (100ml) 中以浆体形式搅拌 15 分, 冷却到 0°C, 然后与甘氨酸甲酯盐酸盐 (3.66g, 29.2mmol)、三乙胺 (1.50ml, 11mmol) 和氰基硼氢化钠 (672mg, 10.7mmol) 15 反应。将反应混合物温热至室温, 搅拌 24 小时, 倒入冰 (~400ml) 中。该溶液用 EtOAc 萃取 (3×300ml), 合并的有机相用盐水 (300ml) 洗, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 减压浓缩。残余物用制备型薄层色谱法纯化 ( $\text{SiO}_2$ , 9:1 EtOAc/MeOH,  $R_f = 0.2$ ), 得到化合物 42 (2.4g, 5.8mmol, 60%), 为白色固体。

20 化合物 42 的鉴定:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.33 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.58-7.32 (m, 5H), 6.50 (s, 1H), 3.90-3.35 (m, 8H), 3.81 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.40 (s, 2H). MS  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>

计算值  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5$ : 413.17; 实验值: 413.17。HPLC 保留时间: 0.84 分 (柱 A)。

25 化合物 43 的制备: 将甲酯 42 (485mg, 1.17mmol) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (325mg, 2.35mmol) 在甲醇 (6ml) 和水 (6ml) 中于室温下搅拌 3 小时。然后

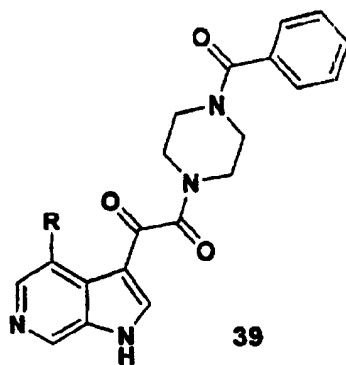


加浓盐酸 (0.40ml) 使反应停止, 在高真空下浓缩。将一部分固体残余物 (200mg, 0.37mmol) 于搅拌下加到  $P_2O_5$  (400mg, 1.4mmol) 的甲磺酸 (4.0g, 42mmol) 溶液 (已在  $110^\circ C$  搅拌 45 分钟) 在  $11^\circ C$  搅拌 15 分钟中。将反应混合物倒入碎冰 ( $\sim 20g$ ) 中, 搅拌 1 小时, 用  $K_2CO_3$  (5.0g, 38mmol) 碱化, 加  $CH_2Cl_2$  (20ml) 和苯甲酰氯 (1.0ml, 8.5mmol) 稀释, 搅拌 1 小时。反应混合物用  $CH_2Cl_2$  ( $3 \times 20ml$ ) 萃取, 合并的有机相用  $Na_2SO_4$  干燥, 减压浓缩。残余物用制备型薄层色谱法 ( $SiO_2$ , EtOAc,  $R_f = 0.5$ ), 得到化合物 43 (101mg, 0.21mmol, 57%), 为灰白色固体。

10 化合物 43 的鉴定: MS  $m/z$ :  $(M+H)^+$  计算值  $C_{27}H_{24}N_4O_5$ : 485.17; 实验值: 485.07。HPLC 保留时间: 1.15 分 (柱 A)

化合物 39 的制备.  $R = OMe$ ,  $N - (苯甲酰) - N' - [(4 - 甲氧基 - 6 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基]$  哌嗪:

15 在装有 Dean-Stark 分水器的烧瓶中, 将对甲苯磺酸水合物 (55mg, 0.29mmol) 和苯 (5ml) 加热回流 1 小时。将溶液冷却到室温, 与 2,2 - 二甲氧基丙烷 (0.10ml, 0.81mmol) 和化合物 43 (46mg, 0.095mmol) 反应。将反应混合物搅拌 1 小时, 用  $CH_2Cl_2$  (2ml) 稀释, 搅拌 30 分后用四氯苯醌 (150mg, 0.61mmol) 氧化, 搅拌过夜。将反应混合物  
20 倒入 5% NaOH 水溶液 (20ml) 中, 用  $CH_2Cl_2$  ( $3 \times 25ml$ ) 萃取。合并的有机相用  $Na_2SO_4$  干燥, 减压浓缩。残余物用制备型薄层色谱法 ( $Et_2O$ ) 分离, 基线物质经萃取和制备型薄层色谱 ( $SiO_2$ , 9:1 EtOAc/MeOH,  $R_f = 0.15$ ) 再分离后, 得到化合物 39 (3mg, 0.008mmol, 6%), 为白色固体。



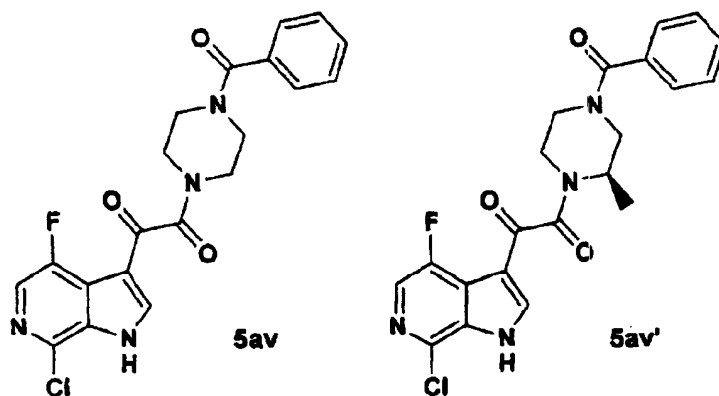
化合物 39, R = OMe, N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(4 - 甲氧基 - 6 - 氮杂吡啶 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪:

39 的鉴定:

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8.49 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.53-7.38 (m, 5H), 4.02 (s, 3H), 3.97-3.42 (m, 8H). MS  $m/z$  (M+H) $^+$

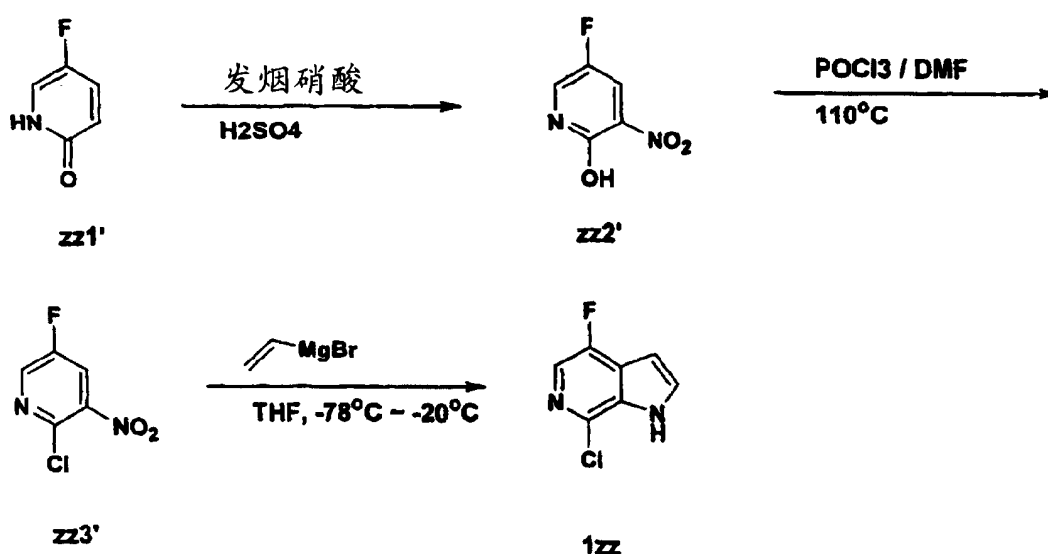
5

计算值  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_5$ : 393.15; 实验值: 393.13。HPLC 保留时间: 0.85 分 (柱 A)。



10 化合物 5av N - (苯甲酰) - N' - [(4 - 氟 - 7 - 氯 - 6 - 氮杂吡啶 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪和 5av' (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [(4 - 氟 - 7 - 氯 - 6 - 氮杂吡啶 - 3 - 基) 氧乙酰基] 哌嗪的制备

15 应当指出, 2 - 氯 - 5 - 氟 - 3 - 硝基哌啶可以用参考文献 59(Marfat 等) 的实例 58 中的方法制备。以下示意图提供了提高此方法的产率的一些细节。使用方案 1 中的 Bartoli 反应制备氮杂吡啶 1zz, 这也评述如下。



将化合物 **zz1'** (1.2g, 0.01mol) 在室温下溶于 2.7ml 硫酸中。在  $5\sim 10^\circ\text{C}$  下向化合物 **zz1'** 的该溶液中滴加预先混合的发烟硝酸 (1ml) 和硫酸。将反应混合物在  $85^\circ\text{C}$  加热 1 小时，然后冷却至室温，倒入冰 (20g) 中。过滤收集黄色的固体产物 **zz2'**，用水洗，空气干燥，得到 1.01g 化合物 **zz2'**。

将化合物 **zz2'** (500mg, 3.16mmol) 在室温下溶于磷酸氯 (1.7ml, 18.9mmol) 和 DMF (催化量) 中。将反应混合物在  $110^\circ\text{C}$  加热 5 小时。多余的  $\text{POCl}_3$  减压去除。残余物在硅胶上色谱分离 ( $\text{CHCl}_3$ , 100%)，得到 176mg 产物 **zz3'**。

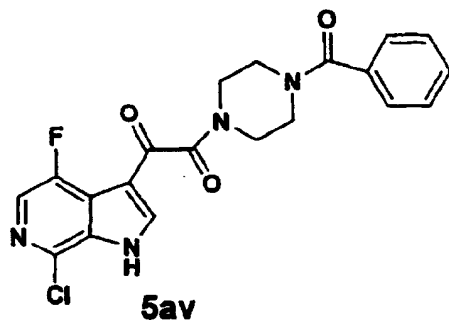
将化合物 **zz3'** (140mg, 0.79mmol) 溶于 THF (5ml) 中，在  $\text{N}_2$  下冷却到  $-78^\circ\text{C}$ 。逐滴加入乙烯基溴化镁 (1.0M 乙醚溶液, 1.2ml)。加完后将反应混合物在  $-20^\circ\text{C}$  保持约 15 小时，然后用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  使反应停止，用 EtOAc 萃取。合并的有机相用盐水洗，用  $\text{MgSO}_4$  干燥，浓缩和色谱分离，得到约 130mg 化合物 **1zz**。

方案 3 中的化学反应提供了与通式 5 相应的衍生物，它们具有一个 6-氮杂环，而且  $\text{R}_2 = \text{F}$  和  $\text{R}_4 = \text{Cl}$ 。具体地说，2-氯-5-氟-3-硝基吡啶与 3 当量的乙烯基溴化镁在本文所述的典型条件下反应，以高产率得到 4-氟-7-氯-6-氮杂吲哚。将此化合物在室温和搅拌下加到三氯化铝/二氯甲烷溶液中，30 分钟后加入草酸氯甲酯或草酸氯乙

酯，得到一种酯。按本文中的标准步骤用 KOH 水解，得到一种酸式盐，它在本文所述的标准条件下在 DEPBT 存在下与哌嗪 4（例如 1-苯甲酰哌嗪）反应，形成上述的化合物 5。含有苯甲酰哌嗪的该化合物是 N-（苯甲酰）-N'-〔（4-氟-7-氯-6-氮杂吡啶-3-基）氧乙酰基〕哌嗪，即化合物 5av。

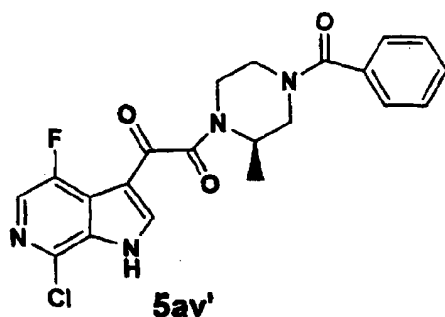
含有（R）-甲基苯甲酰哌嗪的该化合物是 5av'。（R）-N-（苯甲酰）-3-甲基-N'-〔（4-氟-7-氯-6-氮杂吡啶-3-基）氧乙酰基〕哌嗪，即化合物 5av'。

化合物 5av N-（苯甲酰）-N'-〔（4-氟-7-氯-6-氮杂吡啶-3-基）氧乙酰基〕哌嗪和化合物 5av'（R）-N-（苯甲酰）-3-甲基-N'-〔（4-氟-7-氯-6-氮杂吡啶-3-基）氧乙酰基〕哌嗪的鉴定。



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.40 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.46 (bs, 5H), 3.80 ~ 3.50 (m, 8H).

LC/MS: (ES+)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 415, RT = 1.247.

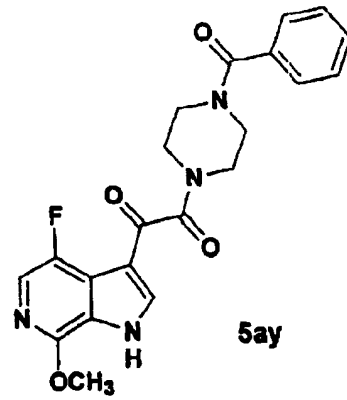


$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.42 (s, 1/2H), 8.37 (s, 1/2H), 8.03 (s, 1H), 7.71 ~ 7.45 (m, 5H), 4.72 ~ 3.05 (m, 7H), 1.45 ~ 1.28 (m, 3H).

LC/MS: (ES+)  $m/z$  (M+H) $^+$  = 429, RT = 1.297.

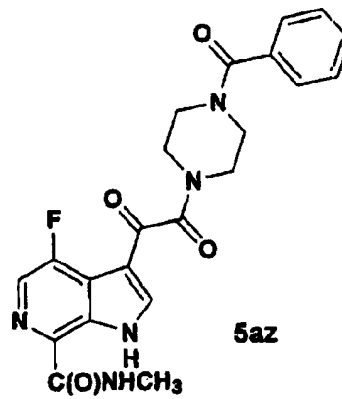
LC/MS 柱: YMC ODS - A C18 S7 3.0 × 50mm。起始 %B = 0, 最终 %B = 100, 梯度 = 2min, 流速 = 5ml/min。波长 = 220nm。溶剂 A = 10 % MeOH - 90 %  $\text{H}_2\text{O}$  - 0.1 % TFA。溶剂 B = 90 % MeOH - 10 %  $\text{H}_2\text{O}$  - 0.1 % TFA。

类似地, 可以制得化合物 5ay、5az、5abc 和 5abd:



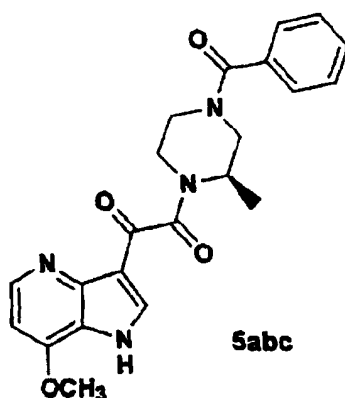
5ay N - (苯甲酰) - N' - [ (4 - 氟 - 7 - 甲氧基 - 6 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基 ] 哌嗪

5



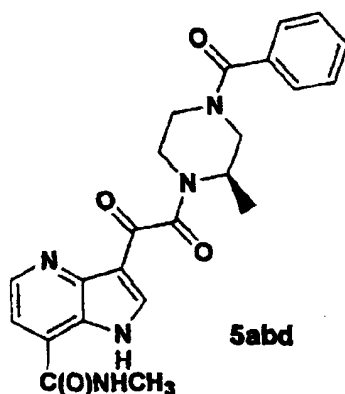
5az N - (苯甲酰) - N' - [ (4 - 氟 - 7 (N - 甲基甲酰氨基) - 6 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基 ] 哌嗪

10



5abc (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [ (7 - 甲氧基 - 4 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基 ] 哌嗪

5



5abd (R) - N - (苯甲酰) - 3 - 甲基 - N' - [ (7 - (N - 甲基甲酰胺基) - 4 - 氮杂吲哚 - 3 - 基) 氧乙酰基 ] 哌嗪。

10 本发明化合物可以以含有常规的无毒可药用载体、辅助剂及赋形剂的剂量单位制剂的形式口服、肠道外（包括皮下注射、静脉注射、肌肉、胸骨内注射或输注法）、吸入喷雾或经直肠给药。

因此，根据本发明，还提供了一种用于治疗病毒感染（例如 HIV 感染）和艾滋病的治疗方法及其药用组合物。该治疗包括对需要这种治疗的患者施用含有药用载体和治疗有效量的本发明化合物的药用组合物。

15

这种药用组合物的形式可以是可口服用药的悬浮剂或片剂，经鼻

喷雾剂，灭菌的可注射制剂，例如，灭菌的可注射水基或油基悬浮液或栓剂。

5 当以悬浮剂的形式口服时，这些组合物可以按照药物制剂领域众所周知的方法制备，并可含有作为增量剂的微晶纤维素，作为悬浮剂的藻酸钠或藻酸钠、作为增粘剂的甲基纤维素和本领域已知的甜味/矫味剂。作为立即释放的片剂，这些组合物可以含有微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁和乳糖，以及/或本领域已知的其它赋形剂、粘合剂、增量剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂。

10 可注射的溶液或悬浮液可以按照已知技术使用合适的无毒、可肠道外使用的稀释剂或溶剂来制备，例如使用甘露醇、1,3-丁二醇、水、Ringer 溶液或等渗的氯化钠溶液，或者用合适的分散或润湿及悬浮剂，例如无菌、无刺激性、不易挥发的油，包括合成的甘油单酯或双酯，以及脂肪酸，包括油酸。

15 本发明化合物可以以每 Kg 体重 1~100mg 的剂量范围按分剂量对人口服给药。优选的剂量范围是每 Kg 体重分剂量口服 1~10mg。另一优选的剂量范围是分剂量口服 1~20mg/Kg 体重。但是应该清楚，对于任何特定的患者，具体的剂量水平和用药频率可以变化，这取决于多种因素，包括所用的具体化合物的活性，该化合物的代谢稳定性和作用时间长短，年龄、体重、一般健康状况、性别、食欲规律、用药的方式和时间、排泄速度、药物组合、具体症状的严重程度以及进行治疗的宿主。

20

#### 缩写或别称

TFA	三氟甲酸
DMF	二甲基甲酰胺
THF	四氢呋喃
MeOH	甲醇
Ether	乙醚
DMSO	二甲基亚砷
EtOAc	乙酸乙酯
Ac	乙酰基
Bz	苯甲酰
Me	甲基



Et	乙基
Pr	丙基
Py	吡啶
Hunig's Base	N, N-二异丙基乙胺
DEPBT	3- (二乙氧基磷酰氧基) - 1,2,3-苯并三嗪-4- (3H)-酮
DEPC	氰基磷酸二乙酯
DMP	2,2-二甲氧基丙烷
mCPBA	间氯过苯甲酸
azaindole	1H-吡咯并-吡啶
4- azaindole	1H-吡咯并 [3,2-b] 吡啶
5- azaindole	1H-吡咯并 [3,2-c] 吡啶
6- azaindole	1H-吡咯并 [2,3-c] 吡啶
7- azaindole	1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶