



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102336751 A

(43) 申请公布日 2012. 02. 01

(21) 申请号 201010230629. 7 *A61K 31/5355*(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 07. 16 *A61P 31/12*(2006. 01)

(71) 申请人 爱维艾珂瑟有限公司 *A61P 31/18*(2006. 01)

地址 澳大利亚里士满

申请人 中国科学院上海有机化学研究所 *A61P 31/14*(2006. 01)

(72) 发明人 大卫·伊恩·罗兹
约翰·约瑟夫·戴德曼 黎江成
尼古拉斯·安德鲁·范德格拉夫
吕龙 李新明 冯骁 于长江

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限
责任公司 11240

代理人 李丙林 张英

(51) Int. Cl.

C07D 471/04(2006. 01)

A61K 31/519(2006. 01)

A61K 31/5377(2006. 01)

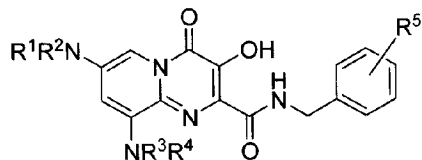
权利要求书 4 页 说明书 81 页

(54) 发明名称

新型抗病毒剂

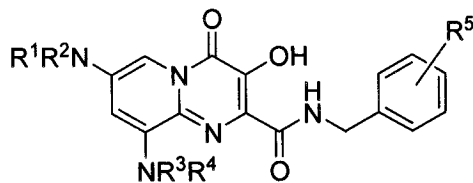
(57) 摘要

本发明提供了一种新型抗病毒剂。在一个方面,本发明提供了一种化学式 I 的化合物或其药用衍生物、盐或前药。另外,本发明提供了治疗或预防受治疗者中病毒感染的方法,包括给予所述受治疗者有效量的化学式 I 的化合物或其药用衍生物、盐或前药。本发明还提供了化学式 I 的化合物或其药用衍生物、盐或前药在制备用于治疗或预防受治疗者中的病毒感染的药物中的应用,



I

1. 化学式 I 的化合物或其药用衍生物、盐或前药，



I

其中：

R^1 和 R^2 各自独立地选自由氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基 C_{3-6} 环烷基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 CO_2C_{1-4} 烷基、 $-C(O)C(O)NR^6R^7$ 、 SO_2C_{1-4} 烷基、 $SO_2NR^6R^7$ 组成的组；或者 R^1 和 R^2 与连接的氮一起形成 5-7 元杂环，所述杂环包含选自 N、O 或 S 的 0 至 2 个另外的杂原子，其中 S 可以处于 S、S(O) 或 S(O)₂ 氧化态，并且其中所述杂环在碳或氮原子处可选地被选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、芳基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 SO_2C_{1-4} 烷基、 SO_2H 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-4} 烷基、 NR^6R^7 、 C_{1-4} 烷基 NR^6R^7 中的一个或多个取代基取代；另外其中所述杂环中的所述碳原子之一可选地为羰基碳；

其中 R^6 和 R^7 独立地选自由氢和 C_{1-4} 烷基、以及 C_{3-6} 环烷基组成的组；或 R^6 和 R^7 与连接的氮一起形成 5-7 元杂环，所述杂环包含 0 到 2 个选自 N 和 O 的另外的杂原子；

R^3 和 R^4 各自独立地选自由氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基 C_{3-6} 环烷基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 CO_2C_{1-4} 烷基、 $-C(O)C(O)NR^8R^9$ 、 SO_2C_{1-4} 烷基、 $SO_2NR^8R^9$ 组成的组；或者 R^3 和 R^4 与连接的氮一起形成 5-7 元杂环，所述杂环包含选自 N、O 或 S 的 0 到 2 个另外的杂原子，其中 S 可以处于 S、S(O) 或 S(O)₂ 氧化态，并且其中所述杂环在所述碳或氮原子处可选地被选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、芳基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 SO_2C_{1-4} 烷基、 SO_2H 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-4} 烷基、 NR^8R^9 、 C_{1-4} 烷基 NR^8R^9 中的一个或多个取代基取代；另外其中所述杂环中的所述碳原子之一可选地为羰基碳；

其中 R^8 和 R^9 各自独立地选自由氢、 C_{1-4} 烷基以及 C_{3-6} 环烷基组成的组；或 R^8 和 R^9 与连接的氮一起形成 5-7 元杂环，所述杂环包含 0 到 2 个选自 N 和 O 的另外的杂原子；

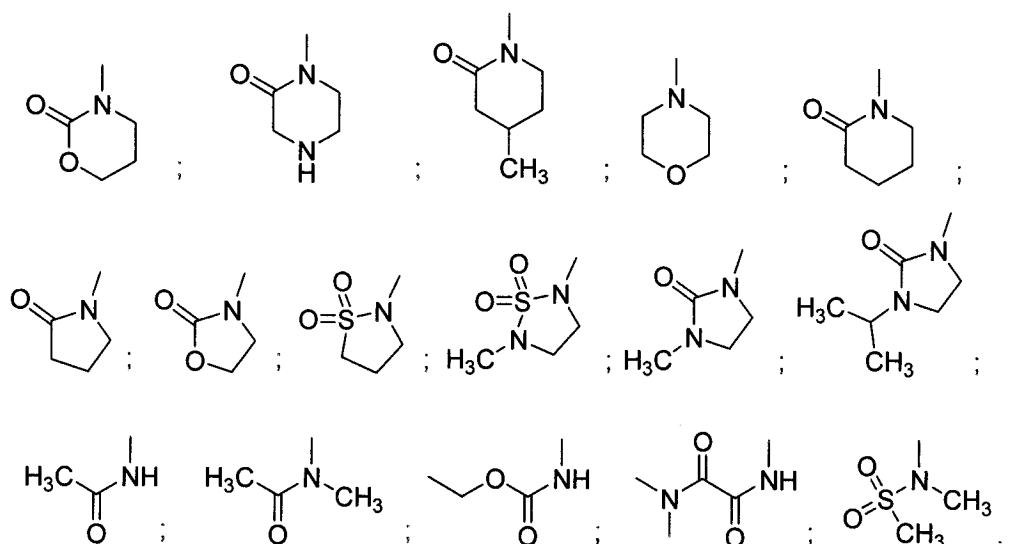
R^5 为 0-3 个取代基，其中每个取代基独立地选自由卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基 CO_2H 、 CO_2C_{1-4} 烷基、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 CF_3 、芳基、杂芳基、烷芳基、烷基杂芳基、 $-O-$ 烷芳基组成的组。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中， R^3 和 R^4 与所述连接的氮一起形成 5-7 元杂环，所述杂环包含选自 N、O 或 S 的 0 到 2 个另外的杂原子，其中 S 可以处于 S、S(O) 或 S(O)₂ 氧化态，并且其中所述杂环在所述碳或氮原子处可选地被一个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基取代。

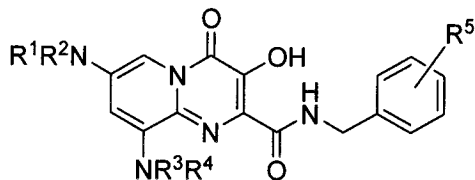
3. 根据权利要求 1 或 2 中任一项所述的化合物，其中， R^3 和 R^4 与所述连接的氮一起形成 5-7 元杂环，所述杂环包含至少一个与所述连接的氮相邻的处于 S(O)₂ 氧化态的另外的硫杂原子，并且其中所述环包含一个另外的氮原子，其中所述另外的氮原子可选地被 C_{1-4} 烷基取代。

4. 根据权利要求 3 所述的化合物，其中，所述另外的氮被甲基取代。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中， NR^3R^4 选自由以下组成的组：



6. 化学式 I 的化合物或其药用衍生物、盐或前药：

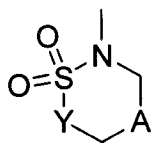


I

其中 R^1 和 R^2 各自独立地选自由氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基 C_{3-6} 环烷基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 CO_2C_{1-4} 烷基、 $-C(O)C(O)NR^6R^7$ 、 SO_2C_{1-4} 烷基、 $SO_2NR^6R^7$ 组成的组；或者 R^1 和 R^2 与连接的氮一起形成 5-7 元杂环，所述杂环包含选自 N、O 或 S 的 0 到 2 个另外的杂原子，其中 S 可以处于 S、S(O) 或 S(O)₂ 氧化态，并且其中所述杂环在所述碳或氮原子处可选地被选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、芳基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 SO_2C_{1-4} 烷基、 SO_2H 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-4} 烷基、 NR^6R^7 、 C_{1-4} 烷基 NR^6R^7 中的一个或多个取代基取代；另外其中所述杂环中的所述碳原子之一可选地为羰基碳；

其中 R^6 和 R^7 独立地选自由氢和 C_{1-4} 烷基、以及 C_{3-6} 环烷基组成的组；或 R^6 和 R^7 与连接的氮一起形成 5-7 元杂环，所述杂环包含 0 到 2 个选自 N 和 O 的另外的杂原子；

其中 NR^3R^4 形成化学式 II 的环状磺酰胺：



II

其中 Y 选自由 CH_2 、NH 和 NC_{1-4} 烷基组成的组；并且 A 为键或 CH_2 ；

或其中 NR^3R^4 ， R^3 为 C_{1-4} 烷基，并且 R^4 为 SO_2C_{1-4} 烷基；

其中 R^5 为 0-3 个取代基，其中每个取代基独立地选自由卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基 CO_2H 、 CO_2C_{1-4} 烷基、CN、 NH_2 、 NO_2 、 CF_3 、芳基、杂芳基、烷芳基、烷基杂芳基、 $-O-$ 烷芳基组成的组。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的化合物，其中， R^1 和 R^2 与连接的氮一起形成 5-7 元杂环，所述杂环包含选自 N 或 O 的 0 到 2 个另外的杂原子，其中所述杂环在所述碳或氮原

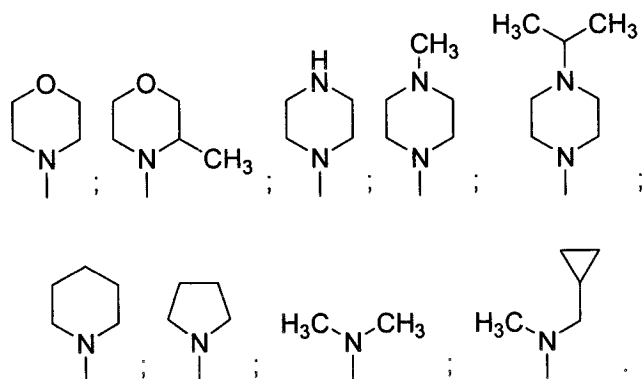
子处可选地被一个或多个 C_{1-4} 烷基取代基取代。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物,其中, R^1 和 R^2 与连接的氮一起形成吗啉。

9. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 与连接的氮一起形成哌嗪。

10. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物,其中, R^1 和 R^2 与连接的氮一起形成 N-甲基哌嗪。

11. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的化合物,其中, NR^1R^2 选自由以下组成的组:



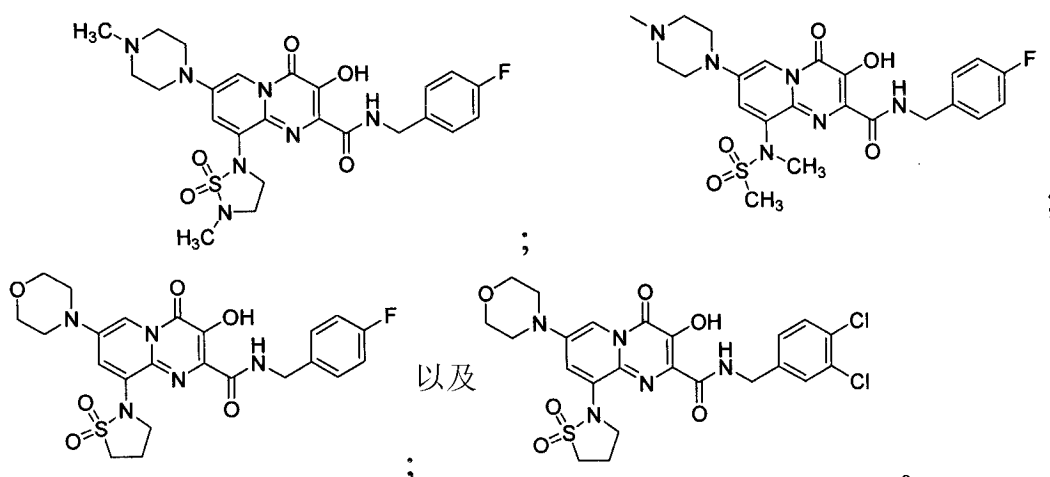
12. 根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的化合物,其中, R^5 为各自独立地选自卤素的 1-2 个取代基。

13. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物,其中, R^5 为各自独立地选自 Cl 或 F 的 1-2 个取代基。

14. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的化合物,其中, R^5 为在所述苯环的 4-位的氟取代基。

15. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的化合物,其中, R^5 为在所述苯环的 3 和 4-位的两个氯取代基。

16. 一种化合物,选自由以下组成的组:



17. 一种治疗或预防受治疗者中病毒感染的方法,包括给予所述受治疗者有效量的权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物或其药用衍生物、盐或前药。

18. 根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物或其药用衍生物、盐或前药在制备用于治疗或预防受治疗者中的病毒感染的药物中的应用。

19. 根据权利要求 17 所述的方法或根据权利要求 18 所述的应用,其中,所述病毒感染为 HIV 或 SIV 感染。

20. 一种药物组合物,包括根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物以及药用载体、稀释剂或赋形剂。

新型抗病毒剂

技术领域

[0001] 本发明涉及包括在 7 和 9 位的含氮取代基的新型双环嘧啶酮 (pyrimidinone) 化合物,用于治疗病毒感染,特别是 HIV 感染。

背景技术

[0002] 称作“人类免疫缺陷病毒”或“HIV”的反转录病毒是逐步破坏免疫系统的复合疾病的病原剂 (etioloical agent)。该疾病称作获得性免疫缺陷综合症或 AIDS。如在 2005 年 12 月,估计全世界四千万人患有 HIV,并且每年发生超过三百万例死亡。

[0003] 反转录病毒复制的特征包括病毒基因组反转录入前病毒 DNA 并且其整合入宿主细胞基因组。这些步骤是 HIV 复制所必须的并且分别由病毒编码的酶、反转录酶和整合酶介导。

[0004] HIV 感染遵循病毒颗粒结合至细胞表面受体和共受体的途径,导致病毒颗粒与细胞的融合。所述病毒的内容物被释放到细胞质中,在该细胞质中发生 HIV 基因组的反转录。通过一系列步骤,产生了双链的前病毒 DNA 拷贝。前病毒 DNA 在复合体中被转运到细胞核,所述复合体称作包含整合酶和其它病毒和可能的细胞蛋白的重整复合体 (整合前复合体, pre-integration complex) (PIC)。一旦在细胞核内,前病毒 DNA 经由整合酶的作用被整合入宿主细胞基因组中。一旦被整合,可以发生病毒基因组的转录和翻译,导致病毒蛋白和新的病毒 RNA 基因组的产生。这些蛋白和基因组装配在细胞表面,并且依赖于细胞类型,在可能的其它细胞内膜区室处装配。装配的颗粒随后从细胞芽出,并且在该过程期间或在该过程之后不久,通过病毒蛋白酶的作用成熟为感染性 HIV 颗粒。

[0005] 前病毒基因组整合入宿主细胞基因组需要整合酶的作用,所述整合酶在至少三个步骤,可能四个步骤中实施该过程。第一个步骤涉及病毒基因组装配入稳定的核蛋白复合体,第二,对来自基因组的 3' 端的两个核苷酸进行加工以产生具有游离 3'OH 残基的交错的末端,以及第三,将这些末端转移到宿主细胞基因组中。最后的步骤涉及间隙填充和宿主基因组中插入位点的修复。对于整合酶是否进行该最后的步骤或者是否它通过细胞修复酶实施仍存在一些猜想。

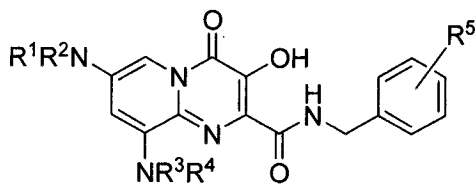
[0006] 目前,HIV 感染可以用市售的许多抑制剂处理 (治疗),所述抑制剂靶向反转录酶、蛋白酶或进入细胞。用这些药物或这些药物的组合处理 HIV 感染已知可有效处理 AIDS 和类似的疾病。使用目前的抑制剂的缺点包括耐药性和许多副作用的迅速出现和增加的发生率,因此需要靶向蛋白如整合酶的新类型的抑制剂。

[0007] 我们前面在 W0 2008/077188 (题为“Bicyclic Pyrimidinones and Uses Thereof”)中描述了用于处理病毒感染,尤其是 HIV 感染的化合物。现在我们已经发现先前没有被举例说明的一类带有两个含氮取代基的双环嘧啶酮。这类化合物显示出活性方面超出先前描述的化合物的显著和惊人的优势。

发明内容

[0008] 在第一方面,本发明提供了一种化学式 I 的化合物或其药用衍生物、盐或前药,其中:

[0009]



I

[0010] R^1 和 R^2 各自独立地选自由氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基 C_{3-6} 环烷基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 CO_2C_{1-4} 烷基、 $-C(O)C(O)NR^6R^7$ 、 SO_2C_{1-4} 烷基、 $SO_2NR^6R^7$ 组成的组;或者 R^1 和 R^2 与连接的氮一起形成 5-7 元杂环,该杂环包含选自 N、O 或 S 中的 0 到 2 个另外的杂原子,其中 S 可以处于 S、S(O) 或 S(O)₂ 氧化态,并且其中所述杂环在碳或氮原子处可选地被选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、芳基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 SO_2C_{1-4} 烷基、 SO_2H 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-4} 烷基、 NR^6R^7 、 C_{1-4} 烷基 NR^6R^7 中的一个或多个取代基取代;另外其中杂环中碳原子中的一个可选地为羰基碳;

[0011] 其中 R^6 和 R^7 独立地选自由氢和 C_{1-4} 烷基、以及 C_{3-6} 环烷基组成的组;或 R^6 和 R^7 与连接的氮一起形成 5-7 元杂环,该杂环包含 0 到 2 个选自 N 和 O 的另外的杂原子;

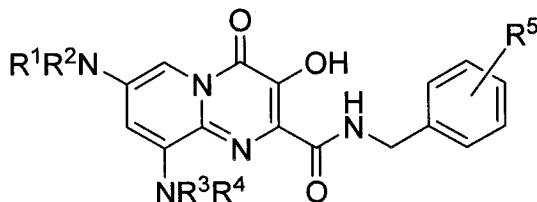
[0012] R^3 和 R^4 各自独立地选自由氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基 C_{3-6} 环烷基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 CO_2C_{1-4} 烷基、 $-C(O)C(O)NR^8R^9$ 、 SO_2C_{1-4} 烷基、 $SO_2NR^8R^9$ 组成的组;或者 R^3 和 R^4 与连接的氮一起形成 5-7 元杂环,该杂环包含选自 N、O 或 S 的 0 到 2 个另外的杂原子,其中 S 可以处于 S、S(O) 或 S(O)₂ 氧化态,并且其中所述杂环在碳或氮原子处可选地被选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、芳基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 SO_2C_{1-4} 烷基、 SO_2H 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-4} 烷基、 NR^8R^9 、 C_{1-4} 烷基 NR^8R^9 中的一个或多个取代基取代;另外其中杂环中碳原子中的一个可选地为羰基碳;

[0013] 其中 R^8 和 R^9 各自独立地选自由氢、 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基组成的组;或 R^8 和 R^9 与连接的氮一起形成 5-7 元杂环,该杂环包含 0 到 2 个选自 N 和 O 的另外的杂原子;

[0014] R^5 为 0-3 个取代基,其中每个取代基独立地选自由卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基 CO_2H 、 CO_2C_{1-4} 烷基、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 CF_3 、芳基、杂芳基、烷芳基、烷基杂芳基、 $-O-$ 烷芳基组成的组。

[0015] 本发明的发明人进一步发现其中 9 位被磺酰胺或环状磺酰胺取代的化学式 I 的双环嘧啶酮表现出针对 HIV 病毒的增强的活性。因此,在第二方面,本发明提供了一种化学式 I 的化合物或其药用衍生物、盐或前药:

[0016]



I

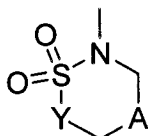
[0017] 其中 R^1 和 R^2 各自独立地选自由氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基 C_{3-6} 环烷基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、

CO₂C₁₋₄ 烷基、-C(O)C(O)NR⁸R⁹、SO₂C₁₋₄ 烷基、SO₂NR⁸R⁹ 组成的组；或者 R¹ 和 R² 与连接的氮一起形成 5-7 元杂环，该杂环包含选自 N、O 或 S 的 0 到 2 个另外的杂原子，其中 S 可以处于 S、S(O) 或 S(O)₂ 氧化态，并且其中所述杂环在碳或氮原子处可选地被选自 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、卤素、芳基、C(O)C₁₋₄ 烷基、SO₂C₁₋₄ 烷基、SO₂H、CO₂H、CO₂C₁₋₄ 烷基、NR⁶R⁷、C₁₋₄ 烷基 NR⁶R⁷ 中的一个或多个取代基取代；另外其中杂环中碳原子中的一个可选地为羰基碳；

[0018] 其中 R⁶ 和 R⁷ 独立地选自由氢和 C₁₋₄ 烷基、以及 C₃₋₆ 环烷基组成的组；或 R⁶ 和 R⁷ 与连接的氮一起形成 5-7 元杂环，该杂环包含 0 到 2 个选自 N 和 O 的另外的杂原子；

[0019] 其中 NR³R⁴ 形成化学式 II 的环状磺酰胺：

[0020]



II

[0021] 其中 Y 选自由 CH₂、NH 和 NC₁₋₄ 烷基组成的组；A 为键或 CH₂；

[0022] 或其中 NR³R⁴，R³ 为 C₁₋₄ 烷基，并且 R⁴ 为 SO₂C₁₋₄ 烷基；

[0023] 其中 R⁵ 为 0-3 个取代基，其中每个取代基独立地选自由卤素、C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 烯基、-O-C₁₋₁₀ 烷基、C(O)C₁₋₄ 烷基、CO₂H、CO₂C₁₋₄ 烷基、CN、NH₂、NO₂、CF₃、芳基、杂芳基、烷芳基、烷基杂芳基、-O- 烷芳基组成的组。

[0024] 在第三方面，本发明提供了一种治疗或预防受治疗者体内病毒感染的方法，包括给予所述受治疗者有效量的本发明的化合物或其药用衍生物、盐或前药。

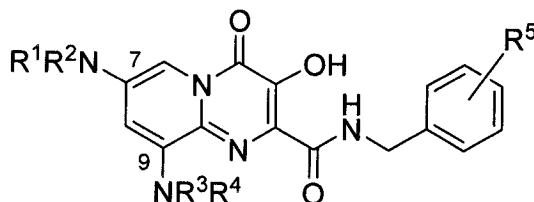
[0025] 在第四方面，本发明提供了本发明的化合物或其药用衍生物、盐或前药在制备用于治疗或预防受治疗者体内病毒感染的药物中的应用。

[0026] 在第五方面，本发明提供了一种药物组合物，该药物组合物包括本发明的化合物或其药用衍生物、盐或前药以及药用载体、稀释剂或赋形剂。

具体实施方式

[0027] 在下面的说明书中，其中我们提及位置 7 和 9，这指的是下面的化学式 I 的化合物上的部位：

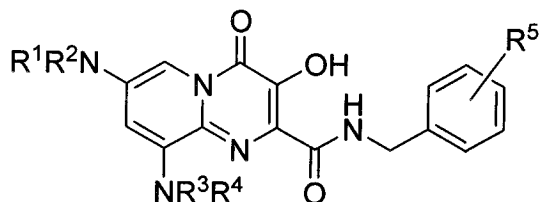
[0028]



I

[0029] 在第一方面，本发明提供了一种化学式 I 的化合物或其药用衍生物、盐或前药，其中：

[0030]



I

[0031] R^1 和 R^2 各自独立地选自由氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基 C_{3-6} 环烷基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 CO_2C_{1-4} 烷基、 $-C(O)C(O)NR^6R^7$ 、 SO_2C_{1-4} 烷基、 $SO_2NR^6R^7$ 组成的组；或者 R^1 和 R^2 与连接的氮一起形成 5-7 元杂环，该杂环包含选自 N、O 或 S 的 0 到 2 个另外的杂原子，其中 S 可以处于 S、S(O) 或 S(O)₂ 氧化态，并且其中所述杂环在碳或氮原子处可选地被选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、芳基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 SO_2C_{1-4} 烷基、 SO_2H 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-4} 烷基、 NR^6R^7 、 C_{1-4} 烷基 NR^6R^7 中的一个或多个取代基取代；另外其中杂环中碳原子中的一个可选地为羰基碳；

[0032] 其中 R^6 和 R^7 独立地选自由氢和 C_{1-4} 烷基、以及 C_{3-6} 环烷基组成的组；或 R^6 和 R^7 与连接的氮一起形成 5-7 元杂环，该杂环包含 0 到 2 个选自 N 和 O 的另外的杂原子；

[0033] R^3 和 R^4 各自独立地选自由氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基 C_{3-6} 环烷基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 CO_2C_{1-4} 烷基、 $-C(O)C(O)NR^8R^9$ 、 SO_2C_{1-4} 烷基、 $SO_2NR^8R^9$ 组成的组；或者 R^3 和 R^4 与连接的氮一起形成 5-7 元杂环，该杂环包含选自 N、O 或 S 的 0 到 2 个另外的杂原子，其中 S 可以处于 S、S(O) 或 S(O)₂ 氧化态，并且其中所述杂环在碳或氮原子处可选地被选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、芳基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 SO_2C_{1-4} 烷基、 SO_2H 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-4} 烷基、 NR^8R^9 、 C_{1-4} 烷基 NR^8R^9 中的一个或多个取代基取代；另外其中杂环中碳原子中的一个可选地为羰基碳；

[0034] 其中 R^8 和 R^9 各自独立地选自由氢、 C_{1-4} 烷基以及 C_{3-6} 环烷基组成的组；或 R^8 和 R^9 与连接的氮一起形成 5-7 元杂环，该杂环包含 0 到 2 个选自 N 和 O 的另外的杂原子；

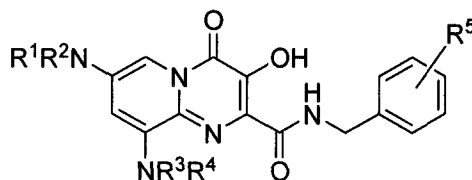
[0035] R^5 为 0-3 个取代基，其中每个取代基独立地选自由卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基 CO_2H 、 CO_2C_{1-4} 烷基、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 CF_3 、芳基、杂芳基、烷芳基、烷基杂芳基、 $-O-$ 烷芳基组成的组。

[0036] 在一个实施方式中， R^3 和 R^4 与连接的氮一起形成 5-7 元杂环，该杂环包含选自 N、O 或 S 的 0 到 2 个另外的杂原子，其中 S 可以处于 S、S(O) 或 S(O)₂ 氧化态，并且其中所述杂环在碳或氮原子处可选地被一个或多个选自 C_{1-4} 烷基的取代基取代；

[0037] 本发明的发明人进一步发现其中 9 位被磺酰胺或环状磺酰胺取代的化学式 I 的双环嘧啶酮表现出针对 HIV 病毒的增强的活性。这在下面的表 1 至表 5 中说明，其示出了本发明的一些化合物的生物活性。因此，在优选的实施方式中， R^3 和 R^4 与连接的氮一起形成 5-7 元杂环，该杂环包含至少一个与连接的氮相邻的处于 S(O)₂ 氧化态的另外的硫杂原子，并且其中所述环包含一个另外的氮原子，其中所述另外的氮原子可选地被 C_{1-4} 烷基，优选地被甲基取代。

[0038] 此外，在第二方面，本发明提供了一种化学式 I 的化合物或其药用衍生物、盐或前药；

[0039]



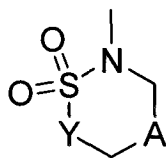
I

[0040] 其中 R^1 和 R^2 各自独立地选自由氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基 C_{3-6} 环烷基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 CO_2C_{1-4} 烷基、 $-C(O)C(O)NR^6R^7$ 、 SO_2C_{1-4} 烷基、 $SO_2NR^6R^7$ 组成的组；或者 R^1 和 R^2 与连接的氮一起形成 5-7 元杂环，该杂环包含选自 N、O 或 S 的 0 到 2 个另外的杂原子，其中 S 可以处于 S、S(O) 或 S(O)₂ 氧化态，并且其中所述杂环在碳或氮原子处可选地被选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、芳基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 SO_2C_{1-4} 烷基、 SO_2H 、 CO_2H 、 CO_2C_{1-4} 烷基、 NR^6R^7 、 C_{1-4} 烷基 NR^6R^7 中的一个或多个取代基取代；另外其中杂环中碳原子中的一个可选地为羰基碳；

[0041] 其中 R^6 和 R^7 独立地选自由氢和 C_{1-4} 烷基、以及 C_{3-6} 环烷基组成的组；或 R^6 和 R^7 与连接的氮一起形成 5-7 元杂环，该杂环包含 0 到 2 个选自 N 和 O 的另外的杂原子；

[0042] 其中 NR^3R^4 形成化学式 II 的环状磺酰胺：

[0043]



II

[0044] 其中 Y 选自由 CH_2 、NH 和 NC_{1-4} 烷基组成的组；并且 A 为键或 CH_2 ；

[0045] 或其中 NR^3R^4 ， R^3 为 C_{1-4} 烷基并且 R^4 为 SO_2C_{1-4} 烷基；

[0046] 其中 R^5 为 0-3 个取代基，其中每个取代基独立地选自由卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基 CO_2H 、 CO_2C_{1-4} 烷基、CN、 NH_2 、 NO_2 、 CF_3 、芳基、杂芳基、烷芳基、烷基杂芳基、 $-O-$ 烷芳基组成的组。

[0047] 在第一和第二方面的一个实施方式中， R^1 和 R^2 与连接的氮一起形成 5-7 元杂环，该杂环包含选自 N 或 O 的 0 到 2 个另外的杂原子，其中所述杂环在碳或氮原子处可选地被一个或多个 C_{1-4} 烷基取代基取代。

[0048] 在第一和第二方面的一个实施方式中， R^1 和 R^2 与连接的氮一起形成吗啉。

[0049] 在第一和第二方面的一个实施方式中， R^1 和 R^2 与连接的氮一起形成哌嗪。

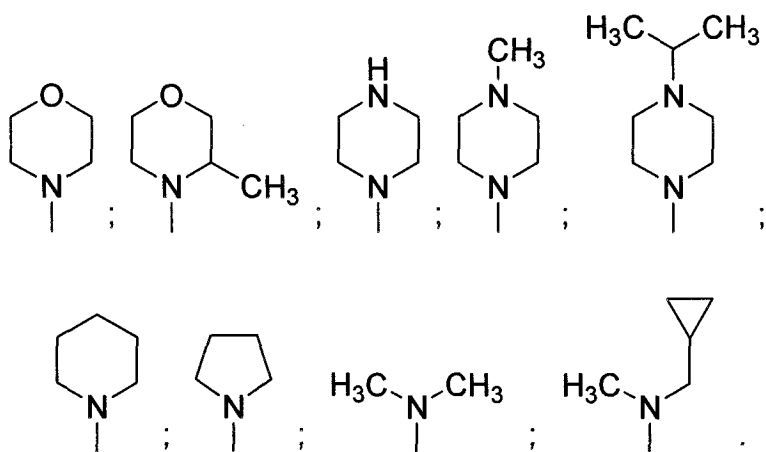
[0050] 在第一和第二方面的一个实施方式中， R^1 和 R^2 与连接的氮一起形成 N-甲基哌嗪。

[0051] 优选地， R^5 为 1-3 个取代基，更优选地 R^5 为 1-2 个取代基，甚至更优选地 R^5 为 1 或 2 个取代基。

[0052] 在第一和第二方面的一个实施方式中， R^5 为每个独立地选自卤素的 1-2 个取代基。优选地， R^5 为每个独立地选自 Cl 或 F 的 1-2 个取代基。在一个实施方式中， R^5 为在苯环的 4-位处的氟取代基。在另一个实施方式中， R^5 为在苯环的 3 和 4-位的每个处的两个氯取代基。

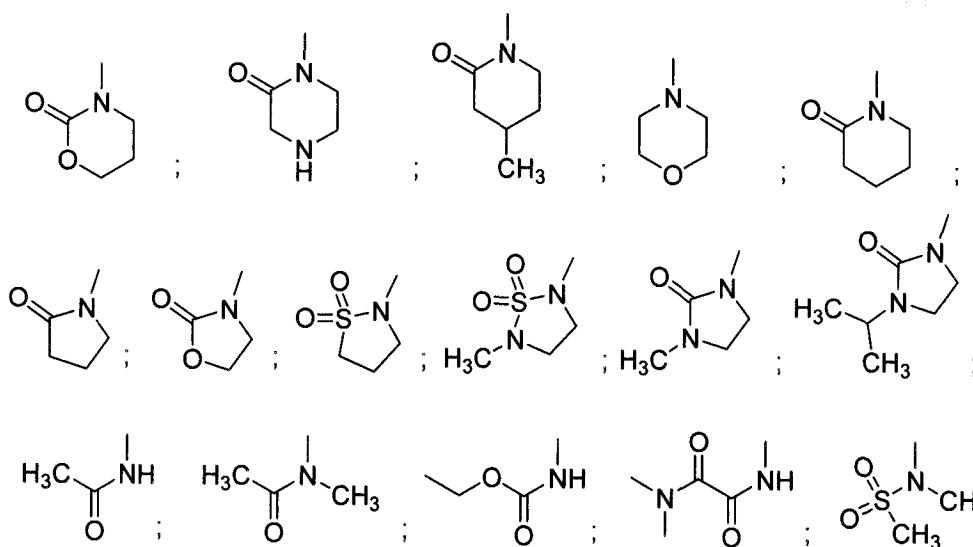
[0053] 在第一和第二方面的优选的实施方式中， NR^1R^2 选自由以下组成的组：

[0054]



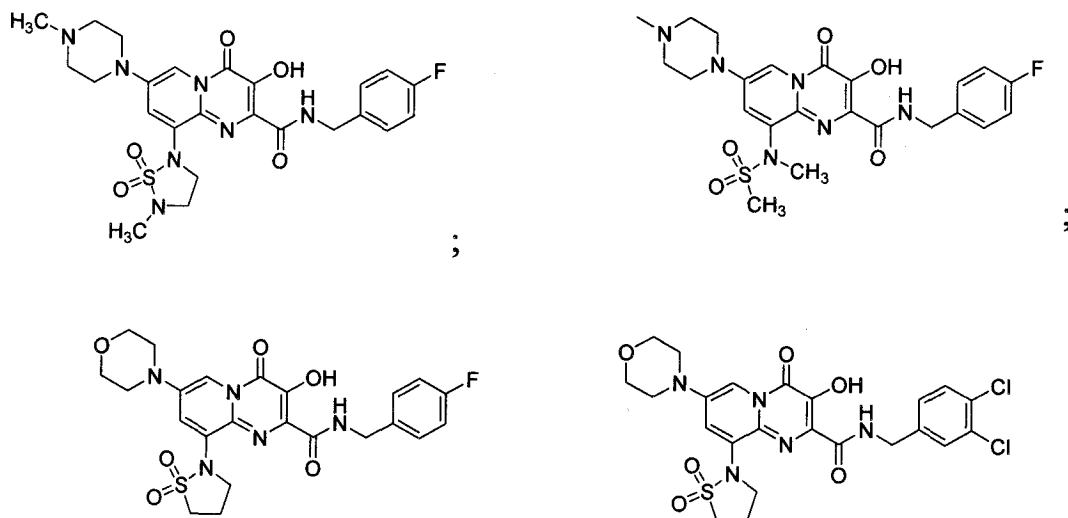
[0055] 在第一方面的优选的实施方式中, NR^3R^4 选自由以下组成的组:

[0056]



[0057] 在优选的实施方式中, 本发明包括选自由以下组成的组的化学式 I 的化合物:

[0058]



[0059] 如本文中所使用的, 术语“卤基”或“卤素”指的是氟(氟基)、氯(氯基)、溴(溴基)或碘(碘基)。

[0060] 如本文中所使用的,单独或在合成术语(化合物术语)如NH(烷基)或N(烷基)₂中使用的术语“烷基”指的是单价直链或支链烃基团,在适当的情况下,其具有1至3个、1至6个、或1至10个碳原子。例如,合适的烷基基团包括,但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、2-、3-或4-甲基戊基、2-乙基丁基、正己基或2-、3-、4-或5-甲基戊基。

[0061] 如本文中所使用的,术语“烯基”是指在碳原子之间具有一个或多个双键的直链或支链烃基。合适的烯基基团包括,但不限于,乙烯基、烯丙基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、戊烯基和己烯基。

[0062] 如本文中所使用的,术语“环烷基”指的是环烃基。合适的环烷基基团包括,但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0063] 如本文中所使用的,术语“芳基”指的是C₆-C₁₀芳烃基团,例如苯基或萘基。

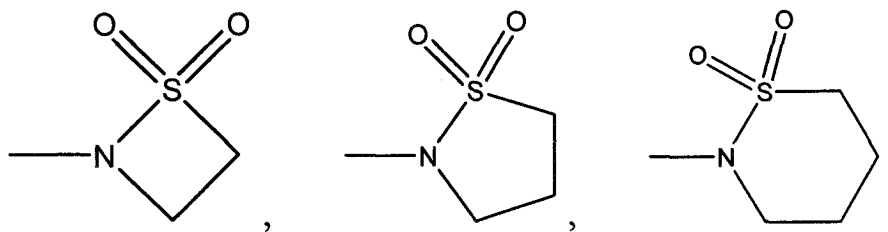
[0064] 术语“烷芳基”包括,例如,苄基。

[0065] 当单独或在合成词中使用时,术语“杂环”包括单环、多环、稠合或共轭烃残基,优选C₃₋₆,其中一个或多个碳原子(并且在适当的情况下,连接于其的氢原子)被杂原子置换以便提供非芳香族残基。原子之间的键可以是饱和的或不饱和的。合适的杂原子包括,O、N和S。在两个或多个碳原子被置换的情况下,其可以被两个或多个相同的杂原子或被不同的杂原子置换。杂环基团的合适的实例可以包括吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉代、喹啉基、异喹啉基、硫代吗啉代、二噁烷基、2,2'-二甲基-[1,3]-二氧戊环基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡咯基、环状磺酰胺如磺内酰胺等。

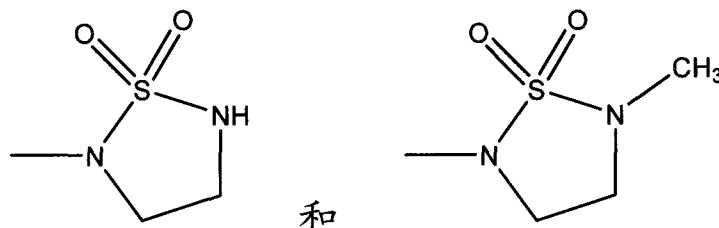
[0066] 术语“磺内酰胺”涉及环状磺酰胺,其中所述磺酰胺基团的氮和硫原子形成杂环的一部分。

[0067] 优选的磺内酰胺包括:

[0068]



[0069]



[0070] 术语“杂芳基”包括含有一个或多个选自O、N和S的杂原子的5-或6-元杂芳环。杂芳基基团的合适的实例包括呋喃基、噁吩基、四唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基(thioazolyl)、噻二唑基等。杂芳环可以稠合至5-或6-元芳香环或杂芳环以形成双环芳香环体系如苯并呋喃。

[0071] 除非另有说明,否则每个烷基、环烷基、烷芳基、芳基、杂环基、或杂芳基基团可以

可选地被 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6 芳基、杂环基、杂芳基、 C_1-C_3 烷基 OH、烷芳基、OH、 OC_1-C_3 烷基、卤素、CN、 NO_2 、 CO_2H 、 $CO_2C_1-C_3$ 烷基、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1-C_3$ 烷基)、 $CON(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、三氟甲基、 NH_2 、 $NH(C_1-C_3$ 烷基) 或 $N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 中的一个或多个取代。例如,可取代的芳基基团可以为 4- 甲基苯基或 4- 羟苯基基团,并且可取代的烷基基团可以为 2- 羟乙基、三氟甲基、或二氟甲基。每个可选的烷基、环烷基、烷芳基、芳基、杂环基、或杂芳基取代基也可以被可选地取代。

[0072] 可选的取代基的实例还包括合适的氮保护基团(参见“Protective Groups in Organic Synthesis”Theodora Greene and Peter Wuts, third edition, Wiley Interscience, 1999)。

[0073] 化学式 I 的化合物的盐优选为药用的(药学上可接受的),但是将认识到非药用盐也落入本发明的范围内,因为它们在制备药用盐中可用作中间体。

[0074] 术语“药用衍生物”可以包括任何药用盐、水合物或前药、或任何其它化合物,其在给予受治疗者后能够提供(直接或间接)化学式 I 的化合物或其抗菌活性代谢物或残余物。

[0075] 合适的药用盐包括,但不限于,药用无机酸的盐,如盐酸、硫酸、磷酸、硝酸、碳酸、硼酸、氨基磺酸、和氢溴酸的盐,或药用有机酸的盐,如醋酸、丙酸、丁酸、酒石酸、马来酸、羟基马来酸、富马酸、苹果酸、柠檬酸、乳酸、粘酸、葡糖酸、苯甲酸、琥珀酸、草酸、苯乙酸、甲磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、天冬氨酸、谷氨酸、乙二胺四乙酸、硬脂酸、棕榈酸、油酸、月桂酸、泛酸、丹宁酸(鞣酸)、抗坏血酸以及戊酸的盐。

[0076] 碱式盐包括但不限于那些与药用阳离子如钠、钾、锂、钙、镁、锌、铵、烷基铵形成的碱式盐,如由三乙胺形成的盐,烷氧基铵如那些与乙醇胺形成的盐以及由乙二胺、胆碱或氨基酸,如精氨酸、赖氨酸或组氨酸形成的盐。关于药用盐的类型和它们的形成的一般信息对于本领域技术人员来说是已知的,并且如在一般教科书,如“Handbook of Pharmaceutical salts”P. H. Stahl, C. G. Wermuth, 1st edition, 2002, Wiley-VCH 中所描述的。

[0077] 碱性的含氮基团可以用这样的制剂(药剂)加以季铵化,如低级烷基卤化物,如甲基、乙基、丙基、和丁基氯化物、溴化物以及碘化物;硫酸二烷基酯如硫酸二甲酯和硫酸二乙酯;等等。

[0078] 羟基基团可以用包括低级烷基羧酸,如乙酸和 2,2- 二甲基丙酸的基团加以酯化或用包括烷基磺酸,如甲基磺酸的基团加以磺化。

[0079] 本发明还包括药物组合物,该药物组合物包含化学式 I 的化合物的前药。本发明还包括通过给予化学式 I 的化合物的前药在受治疗者中治疗或预防病毒感染的方法。具有游离氨基、酰氨基、羟基或羧基的化学式 I 的化合物可以被转化成前药。

[0080] 前药包括这样的化合物,其中氨基酸残基、或两个或更多个(例如,两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链共价连接于化学式 I 的化合物的游离氨基、羟基和羧基基团。所述氨基酸残基包括 20 种天然存在的氨基酸(通常用三个字母符号指明)并且还包括 4- 羟基脯氨酸、羟赖氨酸、锁链赖氨酸(demosine)、异锁链赖氨酸、3- 甲基组氨酸、正缬氨酸、 β - 丙氨酸、 γ - 氨基丁酸、瓜氨酸、同型半胱氨酸、同型丝氨酸(高丝氨酸)、鸟氨酸以及甲硫氨酸砒。前药还包括这样的化合物,其中碳酸酯、氨基甲酸酯、酰胺以及烷基酯通过羰基碳前药侧链而共价连接于化学式 I 的上述取代基。前药还包括化学式 I 的化合物的磷酸盐

(酯)衍生物(如酸、酸的盐、或酯),其通过磷氧键连接于化学式 I 的化合物的游离羟基。

[0081] 还应当明了,化学式 I 的化合物可以具有不对称中心,因此能够以多于一种的立体异构形式存在。因此本发明还涉及在一个或多个不对称中心基本纯的同分异构形式的化合物,例如,大于约 90% ee,如约 95%或 97% ee 或大于 99% ee,以及其混合物,包括外消旋混合物。这样的异构体可以通过不对称合成来制备,例如利用手性中间体、或通过手性拆分。

[0082] 本发明提供了一种治疗或预防受治疗者中病毒感染的方法,包括给予所述受治疗者有效量的本发明的化合物或其药用衍生物、盐或前药。

[0083] 本发明提供了本发明的化合物或其药用衍生物、盐或前药在制备用于治疗或预防受治疗者中病毒感染的药物中的应用。

[0084] 优选地,所述病毒感染为 HIV 或 SIV 感染。

[0085] 本发明提供了一种药物组合物,该药物组合物包括本发明的化合物或其药用衍生物、盐或前药、以及药用载体、稀释剂或赋形剂。

[0086] 本发明的组合物可以包含如下所述的其它治疗剂,并且可以例如按照如在药物制剂领域熟知的那些技术,通过采用常规固体或液体载体或稀释剂、以及适合于期望的给药模式的类型的药物添加剂(例如,赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、芳香剂(flavors)等)加以配制。

[0087] 可以通过任何合适的方式来给予本发明的化合物,例如,胃肠道外,如通过皮下、静脉内、肌内、或脑池内注射或输注技术(例如,作为无菌注射水或非水溶液或悬浮液)。

[0088] 药物剂型包括那些用于口服、直肠、鼻、局部(包括颊和舌下)、阴道或胃肠道外(包括肌内、皮下以及静脉内)给予或以适合于通过吸入或喷射给予的形式的剂型。本发明的化合物与常规佐剂、载体或稀释剂一起由此可以被配制成药物组合物以及其单位剂量的形式,并且以这样的形式使得可以用作固体,如片剂或经填充的胶囊剂,或液体如溶液、悬浮液、乳剂、酏剂或填充有相同成分的胶囊剂,均用于口服使用,以栓剂的形式用于直肠给予;或以无菌注射溶液的形式用于胃肠道外(包括皮下)使用。

[0089] 除了灵长类动物如人类以外,各种其它哺乳动物还可以根据本发明的方法来治疗。例如,可以治疗包括,但不限于,母牛,绵羊,山羊,马,狗,猫,豚鼠,大鼠或它们牛、绵羊、马科动物、犬科动物、猫科动物、啮齿动物或鼠科动物物种的哺乳动物。然而,所述方法还可以在其它物种,如禽物种(例如,鸡)中被实践。

[0090] 以上述方法治疗的受治疗者是哺乳动物,包括但不限于,母牛,绵羊,山羊,马,狗,猫,豚鼠,大鼠或其它牛、绵羊、马科动物、犬科动物、猫科动物、啮齿动物或鼠科动物物种,并且优选人类,雄性或雌性。

[0091] 术语“有效量”是指将引发被科研人员、兽医、医生或其它临床医师所寻求的组织、系统、动物或人类的生物学或医学反应的主题组合物的量。

[0092] 如在治疗病毒感染,并且尤其是 HIV 感染的领域中的技术人员将理解的,术语“治疗(或处理)”不一定指病毒感染被完全治愈。术语“治疗”包括在接受治疗的受治疗者中病毒负荷量的任何减少和/或复制的抑制。

[0093] 如在本文中所使用的,术语“组合物”旨在涵盖包括指定量的指定成分的产品,以及任何直接或间接地由指定量的指定成分的组合产生的产品。术语“药用”是指载体、稀释

剂或赋形剂必须与剂型的其它成分相容并且并不有害于其接受者。

[0094] 术语“给药”和 / 或“给予”化合物应当被理解为是指向需要治疗的个体提供本发明的化合物。

[0095] 用于给予本发明的化合物的药物组合物可以方便地以剂量单位形式呈现并且可以通过制药领域中任何众所周知的方法来制备。所有方法包括使活性组分与构成一种或多种助剂的载体结合。通常,通过均匀和紧密地使活性组分与液体载体或磨碎的固体载体或两者结合,然后,如果有必要,使产品成形为所期望的剂型来制备药物组合物。在药物组合物中,包括足够量的活性目标化合物以对疾病过程或状态产生期望的效果。如在本文中所使用的,术语“组合物”旨在涵盖包括指定量的指定成分的产品,以及任何直接或间接地由指定量的指定成分的组合产生的产品。

[0096] 所述药物组合物可以为无菌注射含水或含油悬浮液的形式。可以按照已知的技术,利用上文已提及的那些适宜的分散剂或湿润剂以及悬浮剂来配制这种悬浮液。无菌注射制剂还可以是在非毒性胃肠道外 - 可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬浮液,例如作为在 1,3- 丁二醇中的溶液。在可以采用的可接受的载体和溶剂中有水、林格氏溶液以及等张氯化钠溶液。此外,无菌的固定油常规用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以采用任何温和的固定油,其包括合成的单甘油酯或甘油二酯。此外,脂肪酸如油酸可以用于注射剂的制备。

[0097] 本发明的药物组合物和方法可以进一步包括通常用于治疗上述病理状态的其它治疗活性化合物。用于联合疗法的适当试剂的选择可以由本领域普通技术人员按照传统制药原则来进行。治疗剂的组合可协同作用以实现治疗或预防上述各种障碍。利用这种方式,能够用每种药剂的较低剂量来获得治疗功效,从而降低有害副作用的潜力。

[0098] 当与本发明的化合物组合使用其它治疗剂时,它们可以例如以如在 Physician Desk Reference (PDR) 中所提到的或如由本领域普通技术人员确定的量被使用。

[0099] 在治疗或预防需要 HIV 抑制或 HIV 整合酶抑制的病症(情况)中,适当的剂量水平将通常为约 0.01 至 500mg/kg 患者体重 / 天,其可以以单个或多个剂量给予。优选地,所述剂量水平将是约 0.1 至约 250mg/kg/ 天;更优选约 0.5 至约 100mg/kg/ 天。合适的剂量水平可以是约 0.01 至 250mg/kg/ 天、约 0.05 至 100mg/kg/ 天、或约 0.1 至 50mg/kg/ 天。在该范围内,剂量可以是 0.05 至 0.5、0.5 至 5 或 5 至 50mg/kg/ 天。对于口服给药,所述组合物优选以片剂的形式提供,包含 1.0 至 1000 毫克的活性组分,尤其是 1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0、以及 1000.0 毫克的活性组分,用于对要治疗的患者的剂量进行症状调节。所述化合物可以基于 1 至 4 次 / 天,优选一次或两次 / 天的方案来给予。

[0100] 然而,应当理解,用于任何特定患者的具体剂量水平和频率可以变化并且将取决于各种因素,包括所采用的具体化合物的活性、所述化合物的代谢稳定性和作用的长度、年龄、体重、一般健康状态、性别、饮食、给予(给药)的方式和时间、排泄率、药物组合、特定状况(病症)的严重性、以及经受治疗的宿主。

[0101] 为了可以更清楚地理解本发明的特性,现在将参照以下非限制性实施例来描述其优选形式。

[0102] 实施例

[0103] 方法

[0104] HPLC 条件

[0105] 所有 HPLC 测量均在 Waters 2690 Alliance System 上进行。

[0106] 方法 1

[0107] 柱：

[0108] Waters Exterra C18 柱 (Part # 186000410), 在 30°C 下, 流速 0.4mL/ 分钟, 检测波长为 254nm

[0109] 缓冲剂：

[0110] 缓冲剂 A :100%水, 缓冲剂 B :100%乙腈, 缓冲剂 C :2% TFA 水溶液

[0111] 梯度 : (线性梯度曲线 6)

[0112]

85%A:10%B:5%C $\xrightarrow{5 \text{ min}}$ 0%A:95%B:5%C $\xrightarrow{2 \text{ min}}$ 0%A:95%B:5%C $\xrightarrow{0.25 \text{ min}}$ 85%A:10%B:5%C $\xrightarrow{2.75 \text{ min}}$ 85%A:10%B:5%C

[0113] 方法 2

[0114] 柱：

[0115] Merck C18 Chromolith 柱 (Part # 1.02129.0001), 在 30°C 下, 流速 4mL/ 分钟, 检测波长为 254nm

[0116] 缓冲剂：

[0117] 缓冲剂 A :100%水, 缓冲剂 B :100%乙腈, 缓冲剂 C :2% TFA 水溶液

[0118] 梯度 : (线性梯度曲线 6)

[0119]

92%A:3%B:5%C $\xrightarrow{2 \text{ min}}$ 80%A:15%B:5%C $\xrightarrow{1 \text{ min}}$ 80%A:15%B:5%C $\xrightarrow{0.15 \text{ min}}$ 92%A:3%B:5%C $\xrightarrow{0.85 \text{ min}}$ 92%A:3%B:5%C

[0120] 方法 3

[0121] 柱：

[0122] Merck C18 Chromolith 柱 (Part # 1.02129.0001), 在 30°C 下, 流速 4mL/ 分钟, 检测波长为 254nm

[0123] 缓冲剂：

[0124] 缓冲剂 A :100%水, 缓冲剂 B :100%乙腈, 缓冲剂 C :2% TFA 水溶液

[0125] 梯度 : (线性梯度曲线 6)

[0126]

85%A:10%B:5%C $\xrightarrow{2.3 \text{ min}}$ 45%A:50%B:5%C $\xrightarrow{0.7 \text{ min}}$ 45%A:50%B:5%C $\xrightarrow{0.15 \text{ min}}$ 85%A:10%B:5%C $\xrightarrow{0.85 \text{ min}}$ 85%A:10%B:5%C

[0127] 方法 4

[0128] 柱：

[0129] Merck C18Chromolith 柱 (Part # 1.02129.0001), 在 30°C 下, 流速 4mL/ 分钟, 检测波长为 254nm

[0130] 缓冲剂：

[0131] 缓冲剂 A :100%水, 缓冲剂 B :100%乙腈, 缓冲剂 C :2% TFA 水溶液

[0132] 梯度 : (线性梯度曲线 6)

[0133]

70%A:25%B:5%C $\xrightarrow{2.3 \text{ min}}$ 20%A:75%B:5%C $\xrightarrow{0.7 \text{ min}}$ 20%A:75%B:5%C $\xrightarrow{0.15 \text{ min}}$ 70%A:25%B:5%C $\xrightarrow{0.85 \text{ min}}$ 70%A:25%B:5%C

[0134] 方法 5

[0135] 柱：

[0136] Phenomenex Gemini C18 柱 (Part # 344382-3), 在 30°C 下, 流速 0.4mL/ 分钟, 检测波长为 254nm

[0137] 缓冲剂：

[0138] 缓冲剂 A :100% 水, 缓冲剂 B :100% 乙腈, 缓冲剂 C :2% TFA 水溶液

[0139] 梯度：(线性梯度曲线 6)

[0140]

49%A:50%B:1%C $\xrightarrow{5 \text{ min}}$ 4%A:95%B:1%C $\xrightarrow{1 \text{ min}}$ 4%A:95%B:1%C $\xrightarrow{0.25 \text{ min}}$ 49%A:50%B:1%C $\xrightarrow{3.75 \text{ min}}$ 49%A:50%B:1%C

[0141] 方法 6

[0142] 柱：

[0143] Phenomenex Gemini C18 柱 (Part # 344382-3), 在 30°C 下, 流速 0.4mL/ 分钟, 检测波长为 254nm

[0144] 缓冲剂：

[0145] 缓冲剂 A :100% 水, 缓冲剂 B :100% 乙腈, 缓冲剂 C :2% TFA 水溶液

[0146] 梯度：(线性梯度曲线 6)

[0147]

69%A:30%B:1%C $\xrightarrow{4 \text{ min}}$ 39%A:60%B:1%C $\xrightarrow{1 \text{ min}}$ 39%A:60%B:1%C $\xrightarrow{0.25 \text{ min}}$ 69%A:30%B:1%C $\xrightarrow{4.75 \text{ min}}$ 69%A:30%B:1%C

[0148] 方法 7

[0149] 柱：

[0150] Waters Symmetry[®] C18 柱 (Part No WAT045905), 在 25°C 下, 流速 1mL/ 分钟, 检测波长为 254nm

[0151] 缓冲剂：

[0152] 缓冲剂 A :100% 乙腈, 缓冲剂 B :0.1% TFA 水溶液

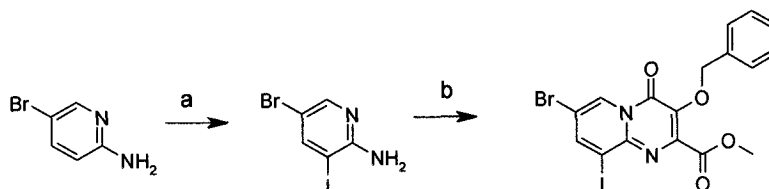
[0153] 梯度：(线性梯度曲线 6)

[0154] 10%A:90%B $\xrightarrow{5 \text{ min}}$ 10%A:90%B $\xrightarrow{10 \text{ min}}$ 100%A:0%B $\xrightarrow{10 \text{ min}}$ 100%A:0%B

[0155] 合成实施例

[0156] 起始物质的合成 - 合成图解 1

[0157]

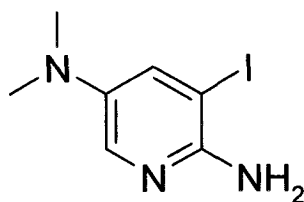


[0158] 试剂和条件 (a) I_2 、 HIO_4 、 H_2O 、 $AcOH$ 、 H_2SO_4 、 H_2O 、 $75^\circ C$ 、7h、70% (b) i) DAF、 $pTSAH$ 、 $100^\circ C$ 、30h; ii) $BnBr$ 、 K_2CO_3 、 DMF 、 $70^\circ C$ 、16h、16% 2-步。

[0159] 起始物质 3- 苄氧基 -7- 二甲基氨基 -9- 碘 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 羧酸甲酯的合成

[0160] 步骤 1 : 3- 碘 - N^5 , N^5 - 二甲基吡啶 -2,5- 二胺的制备

[0161]



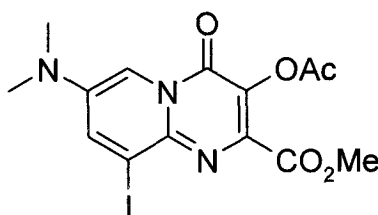
[0162] 将多聚甲醛 (1g, 33.3mmol) 悬浮在 $MeOH$ (30ml) 中并回流 2h, 然后冷却至室温。随后将 3- 碘吡啶 -2,5- 二胺 (2g, 8.5mmol) 加入到上述混合物中, 接着加入小部分的 $NaCNBH_3$ (4.7g, 76mmol)。在 TLC 板表明反应结束后, 在减压下去除大多数溶剂。加入水并且用乙酸乙酯提取混合物。用水洗涤合并的有机层, 干燥并在真空中浓缩。通过柱层析来纯化残留物以产生期望的产物 (0.8g, 35% 产率)。

[0163] 1H NMR (300MHz, $DMSO-d^6$) δ 2.72 (s, 6H), 5.32 (s, 2H), 7.48 (d, $J = 2.6Hz$, 1H), 7.62 (d, $J = 2.6Hz$, 1H)

[0164] MS (ESI $^+$) m/z 264 (M+1)

[0165] 步骤 2 : 3- 乙酰氧基 -7- 二甲基氨基 -9- 碘 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 羧酸甲酯的制备

[0166]



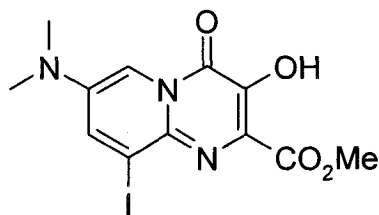
[0167] 将步骤 1 的产物 (100mg, 0.38mmol)、对甲苯磺酸 (10mg, 0.52mmol)、DAF (400mg, 1.53mmol) 混合在 $MeOH$ (0.5ml) 中。在 $80^\circ C$ 下搅拌混合物 8h, 其后蒸除溶剂, 并且加入溶于吡啶 (5ml) 中的乙酸酐 (400mg, 4mmol) 溶液。回流混合物 1h。在冷却至室温后, 在减压下浓缩混合物。通过柱层析来纯化所得到的残留物以产生期望的产物 (20mg, 12% 产率)。

[0168] 1H NMR (300MHz, $DMSO-d^6$) δ 2.31 (s, 3H), 3.03 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 8.00 (d, $J = 2.4Hz$, 1H), 8.56 (d, $J = 2.7Hz$, 1H)

[0169] MS (ESI $^+$) m/z 454 (M+23)

[0170] 步骤 3 : 7-(二甲基氨基)-3-羟基-9-碘-4-氧代-4H-吡啶并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 羧酸甲酯的制备

[0171]

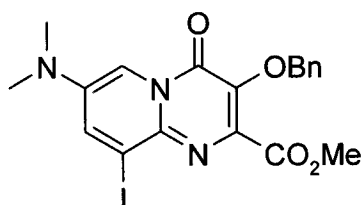


[0172] 向步骤2的产物(15mg, 0.035mmol)溶解于MeOH(5ml)中的溶液中加入 K_2CO_3 (30mg, 0.217mmol)。将混合物回流5h,然后用二氯甲烷和水提取。将有机层浓缩至干以产生标题的产物(12mg, 产率80%)。

[0173] 1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 2.97(s, 6H), 3.89(s, 3H), 7.84(d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.35(d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 10.18(s, 1H)

[0174] 步骤4:3-苄氧基-7-二甲基氨基-9-碘-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0175]

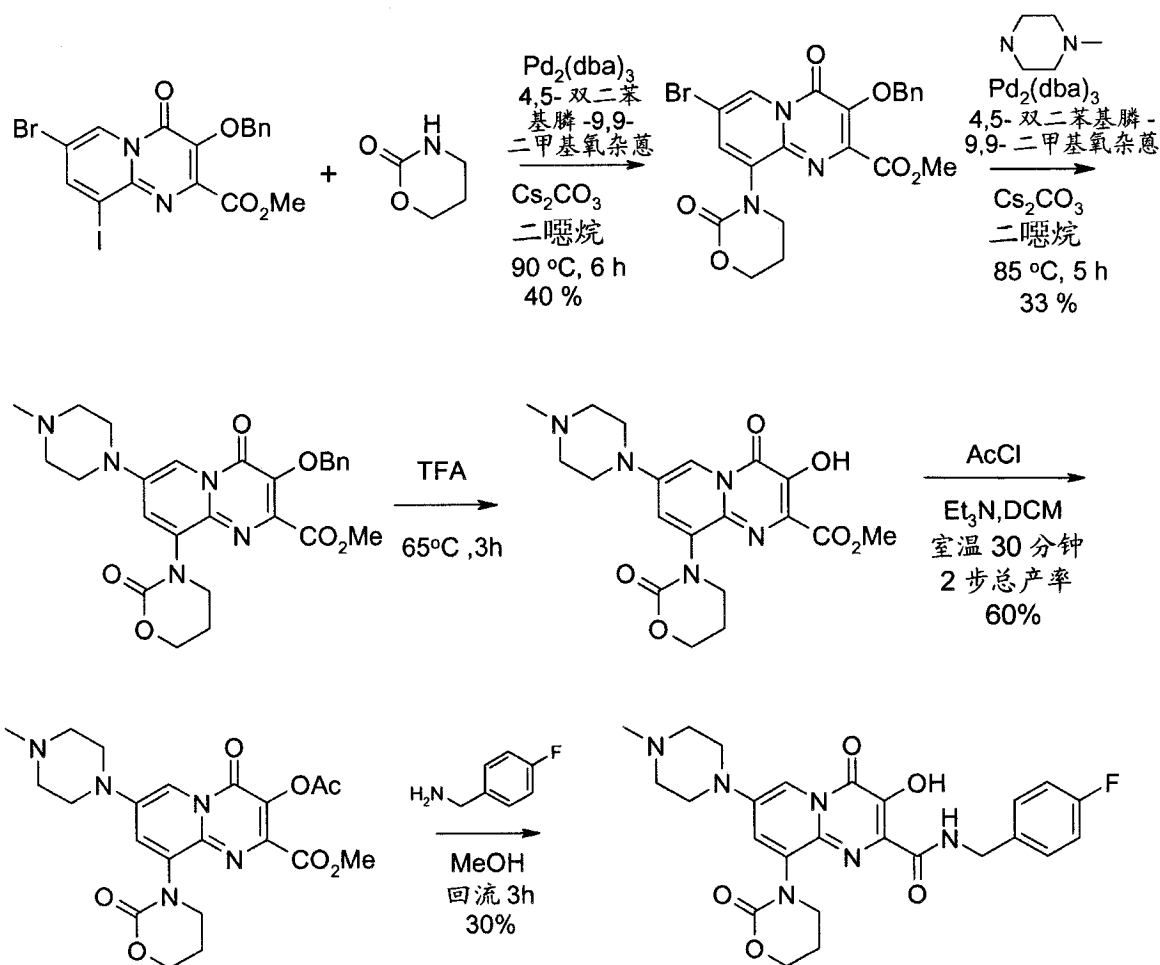


[0176] 通过参照授予Avexa Limited的国际专利申请公开号W02008/077188的实施例8.1中描述的方法,利用步骤3的产物来制备标题化合物。

[0177] 1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 3.02(s, 6H), 3.84(s, 3H), 5.17(s, 2H), 7.28-7.48(m, 5H), 8.05(d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.49(d, $J = 2.7$ Hz, 1H)

[0178] 实施例1:N-(4-氟苄基)-3-羟基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代-9-(2-氧代-1,3-噁嗪(oxazinan)-3-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺(carboxamide)的制备

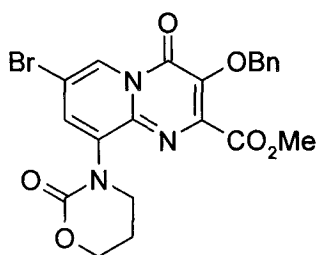
[0179]



[0180] 根据文献 Journal of Heterocyclic Chemistry, 1966, 3(1), 84-89 来制备 [1,3] 噁嗪基-2-酮。

[0181] 实施例 1.1: 甲基-3-(苄氧基)-7-溴-4-氧代-9-(2-氧代-1,3-噁嗪-3-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸酯的制备

[0182]



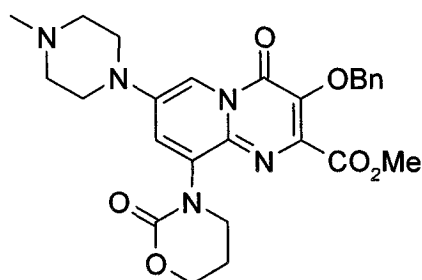
[0183] 将 [1,3] 噁嗪基-2-酮 (235mg, 2.23mmol)、3-(苄氧基)-7-溴-9-碘-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯 (1g, 1.94mmol)、 Pd_2dba_3 (179mg, 0.19mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (224mg, 0.39mmol) 和 Cs_2CO_3 (950mg, 2.9mmol) 的混合物混合在二噁烷 (10ml) 中。在 N_2 气氛下在 90°C 下加热混合物 6h。冷却至室温后, 在真空中去除二噁烷。通过柱层析 (EA/PE = 1/1) 来纯化残留物以产生期望的产物 (350mg, 40%)。

[0184] ^1H NMR (300M Hz, CDCl_3) δ 9.08 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.44-7.31 (m, 3H), 5.34 (s, 2H), 4.53 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.84-3.64 (m, 2H), 2.34-2.19 (m, 2H)。

[0185] MS(ESI⁺)m/z 488(M[Br⁷⁹]+1), 490(M[Br⁸¹]+1)

[0186] 实施例 1.2: 甲基-3-(苄氧基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代-9-(2-氧代-1,3-噁嗪-3-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸酯的制备

[0187]



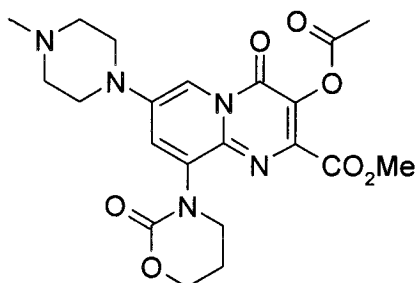
[0188] 将来自实施例 1.1 的产物 (300mg, 0.61mmol)、1-甲基哌嗪 (123mg, 1.23mmol)、Pd₂dba₃ (56mg, 0.06mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (69mg, 0.12mmol) 和 Cs₂CO₃ (298mg, 0.92mmol) 混合在二噁烷 (3ml) 中。在 N₂ 气氛下在 85℃ 下加热混合物 6h。冷却至室温后, 在真空中去除二噁烷。通过柱层析 (DCM/MeOH = 20/1) 来纯化残留物以产生期望的产物 (120mg, 33%)。

[0189] ¹H NMR (300M Hz, CDCl₃) δ 9.08 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.44-7.31 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 4.53 (t, J = 4.8Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.36-3.20 (m, 4H), 2.67-2.51 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.34-2.18 (m, 2H)。

[0190] MS(ESI⁺)m/z 508 (M+1)

[0191] 实施例 1.3: 甲基-3-乙酰氧基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代-9-(2-氧代-1,3-噁嗪-3-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸酯的制备

[0192]



[0193] 实施例 1.2 的产物 (120mg, 0.24mmol) 溶解在 TFA (2ml) 中, 将该溶液在 65℃ 下加热 2h。冷却至室温后, 在真空中去除 TFA 以产生粗产物 3-羟基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代-9-(2-氧代-1,3-噁嗪-3-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯, 其直接用于乙酰化步骤中。

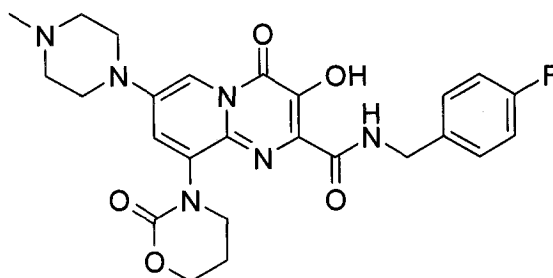
[0194] 向来自上一步骤的粗产物和 TEA (119mg, 1.18mmol) 在 DCM (3ml) 中的溶液中逐滴加入 AcCl (185mg, 2.36mmol)。在室温下搅拌混合物 1h, 然后加入水, 接着加入 EA。用水洗涤有机相 3 次, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并在真空中浓缩。通过柱层析 (DCM/MeOH = 20/1) 来纯化残留物以产生期望的产物 (62mg, 两步总共 60%)。

[0195] ¹H NMR (300M Hz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 4.56 (t, J = 4.8Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.89-3.73 (m, 2H), 3.48-3.28 (m, 4H), 2.80-2.58 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.31 (t, J = 4.9, 2H)。

[0196] MS(ESI⁺)m/z 460(M+1)

[0197] 实施例 1.4 :N-(4-氟苄基)-3-羟基-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氧代-9-(2-氧代-1,3-噁嗪-3-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

[0198]



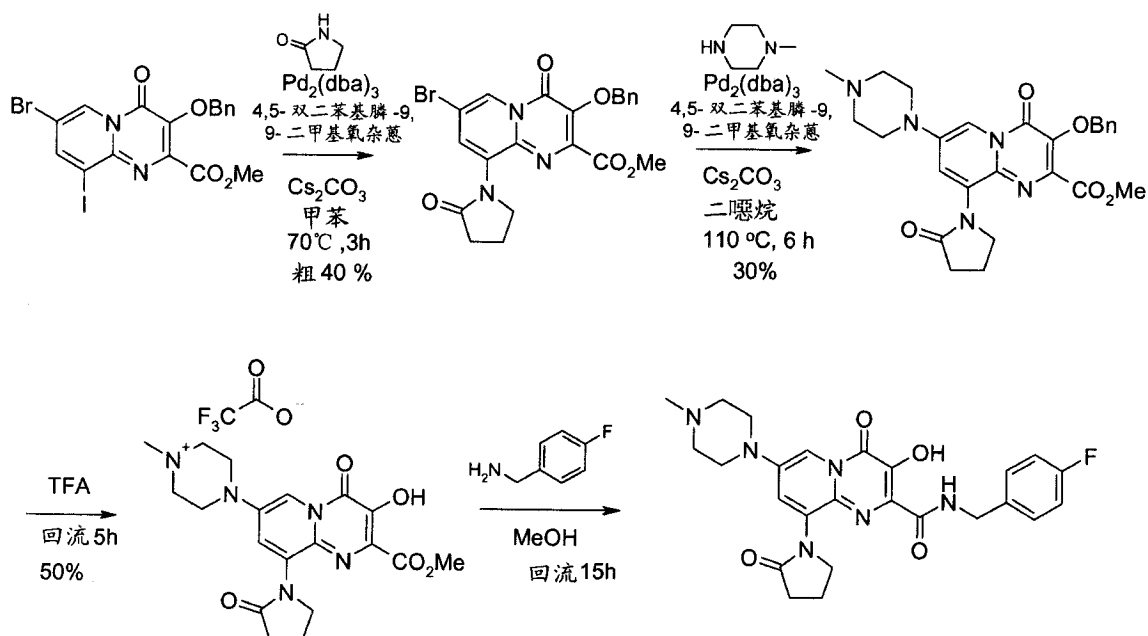
[0199] 实施例 1.3 的产物 (60mg, 0.13mmol) 和 (4-氟苄基) 甲胺 (84mg, 0.67mmol) 溶解在 MeOH(1ml) 中, 将该溶液在 65°C 下加热 4h。冷却至室温后, 在真空中去除 MeOH 以产生粗产物, 其在制备 HPLC 上利用 0.1% 甲酸作为洗脱液进一步纯化以产生期望的产物 (20mg, 30%)。

[0200] ¹H NMR(300M Hz, CDCl₃) δ 8.17(m, 1H), 7.86(m, 1H), 7.52(m, 1H), 7.46-7.34(m, 2H), 7.17-7.01(m, 2H), 4.73-4.46(m, 2H), 4.37-4.07(m, 2H), 3.74-3.52(m, 2H), 3.40-3.17(m, 4H), 2.78-2.59(m, 4H), 2.43(s, 3H), 2.15-1.89(m, 2H)。

[0201] MS(ESI⁺)m/z 511(M+1)

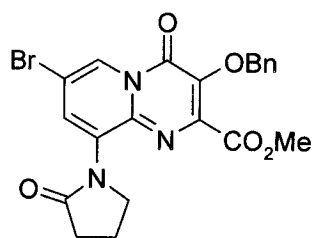
[0202] 实施例 2 :3-羟基-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-9-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0203]



[0204] 实施例 2.1 :3-苄氧基-7-溴-4-氧代-9-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0205]

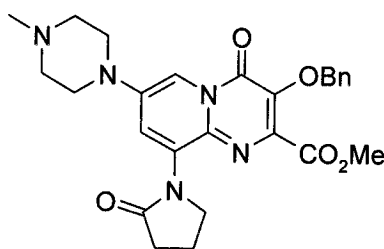


[0206] 参照实施例 1.1 中描述的过程来制备该化合物,粗产物用于下面的步骤中。

[0207] MS (ESI⁺) m/z 472 (M[Br⁷⁹]+1), 474 (M[Br⁸¹]+1)

[0208] 实施例 2.2 :3- 苄氧基 -7-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基) -4- 氧代 -9-(2- 氧代 - 吡咯烷 -1- 基) -4H- 吡啶并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 羧酸甲酯的制备

[0209]



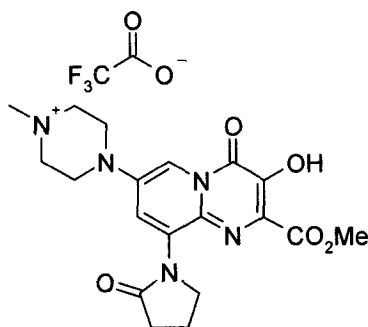
[0210] 通过参考实施例 1.2 中描述的过程来制备该化合物。

[0211] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.17-2.27 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.55-2.75 (m, 6H), 3.25-3.35 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.17 (t, J = 7.1Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.30-7.42 (m, 3H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.78 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.4Hz, 1H)。

[0212] MS (ESI⁺) m/z 492 (M+1)

[0213] 实施例 2.3 :4-[3- 羟基 -2- 甲氧基 羰基 -4- 氧代 -9-(2- 氧代 - 吡咯烷 -1- 基) -4H- 吡啶并 [1,2-a] 嘧啶 -7- 基] -1- 甲基 - 哌嗪 -1- 三氟 - 醋酸盐的制备

[0214]



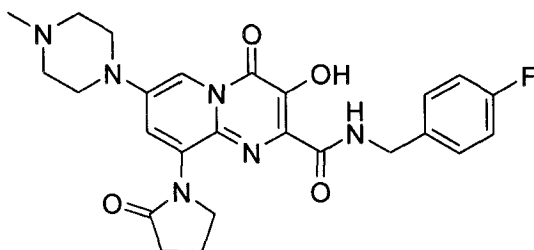
[0215] 将实施例 2.2 (300mg, 0.611mmol) 的产物溶于 TFA (5ml) 中的混合物加热至回流达 5h。在冷却至室温后,在真空中浓缩混合物。用 PE/EA/MeOH (10/3/1) 混合溶剂重结晶纯化所得的残留物,以产生标题化合物 (200mg, 81.6%)。

[0216] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 2.08-2.22 (m, 2H), 2.45-2.60 (m, 2H, 重叠), 2.87 (s, 3H), 2.95-3.95 (m, 8H), 3.88 (s, 3H), 3.97 (t, J = 7.0Hz, 2H), 7.86 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.3Hz, 1H), 9.80-10.02 (brs, 1H), 10.30 (s, 1H)

[0217] MS (ESI⁺) m/z 402 (M-TFA+1)

[0218] 实施例 2.4 :3- 羟基 -7-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基) -4- 氧代 -9-(2- 氧代 - 吡咯烷 -1- 基) -4H- 吡啶并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺的制备

[0219]



[0220] 在 N_2 气氛下,将来自实施例 2.3 的产物 (100mg, 0.25mmol) 悬浮在 MeOH(5ml) 中,然后加入 4-氟苄胺 (100mg, 1.00mmol)。在 75°C 下加热混合物 15h。在冷却至室温后,在真空中浓缩混合物。在 MeOH(2ml) 中超声处理残留物。通过过滤来收集所得到的固体,用冷甲醇洗涤并在真空中干燥以提供作为黄色固体的期望的产物 (70mg, 57%)。

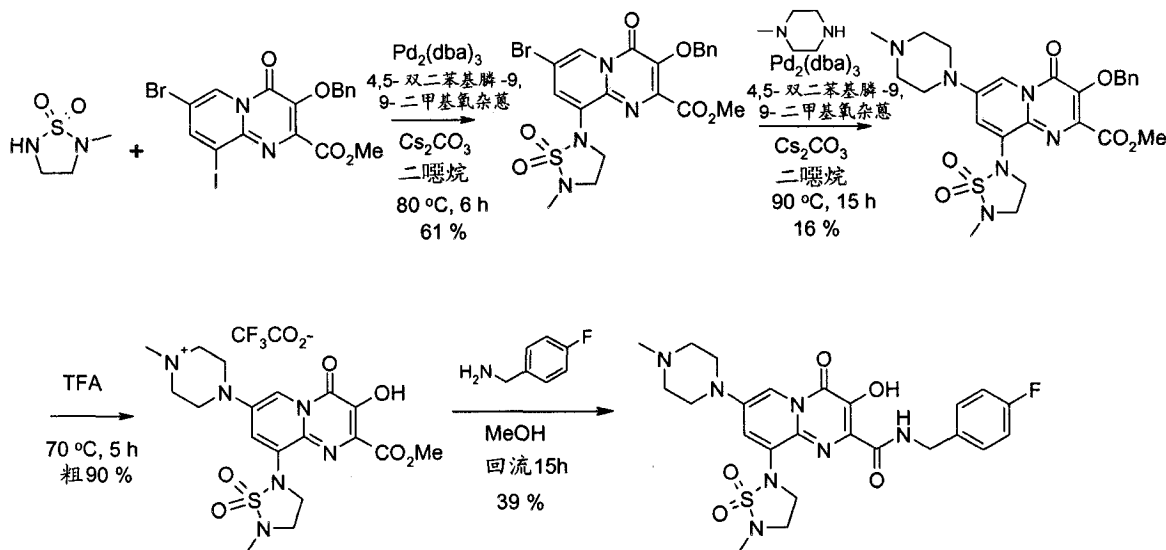
[0221] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2.00-2.15 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.47 (t, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 2.54-2.65 (m, 4H), 3.18-3.30 (m, 4H), 3.85 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 4.60 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 7.08 (t, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.82 (t, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 8.15 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 11.65-11.90 (brs, 1H)。

[0222] MS (ESI⁺) m/z 495 (M+1)

[0223] HPLC 98.4%

[0224] 实施例 3.3: 3-羟基-9-(5-甲基-1,1-二氧化-116-[1,2,5]噻二唑(thiadiazolidin)-2-基)-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟苄基酰胺的制备

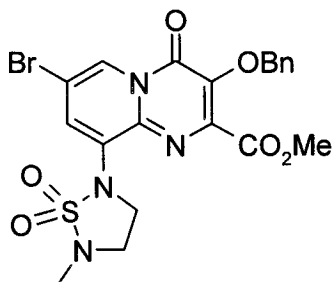
[0225]



[0226] 环状磺酰脲根据文献: Eur. J. Med. Chem. 2007, 42 (9), 1176-1183 来制备。目标化合物通过参考实施例 2 中描述的过程来制备。

[0227] 实施例 3.1: 3-苄氧基-7-溴-9-(5-甲基-1,1-二氧化-116-[1,2,5]噻二唑-2-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0228]



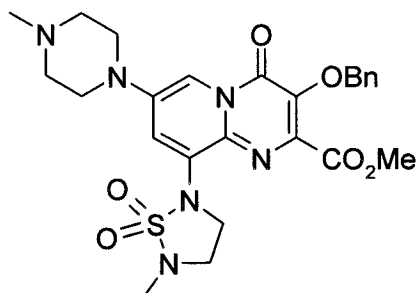
[0229] 对于实施例 3, 如图解的步骤 1 中陈述的来制备化合物。

[0230] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.89 (s, 3H), 3.57 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.37 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 5.34 (s, 2H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.48 (dd, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$, 2H), 7.97 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.98 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H)

[0231] MS (ESI $^+$) m/z 523 (M[Br 79]+1), 525 (M[Br 81]+1)

[0232] 实施例 3.2: 3-苄氧基-9-(5-甲基-1,1-二氧代-116-[1,2,5]噻二唑-2-基)-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0233]



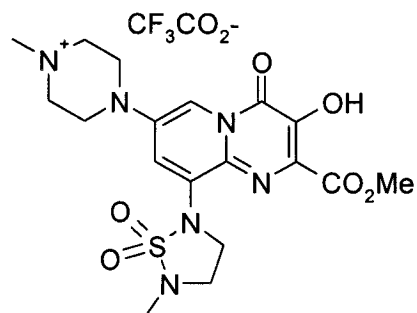
[0234] 对于实施例 3, 如图解的步骤 2 中陈述的来制备化合物。

[0235] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.38 (s, 3H), 2.55-2.65 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 3.24-3.35 (m, 4H), 3.59 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.39 (t, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.92 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H)。

[0236] MS (ESI $^+$) m/z 543 (M+1)

[0237] 实施例 3.3: 4-[3-羟基-2-甲氧基羰基-9-(5-甲基-1,1-二氧代-116-[1,2,5]噻二唑-2-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基]-1-甲基-哌嗪-1-三氟-醋酸盐的制备;

[0238]

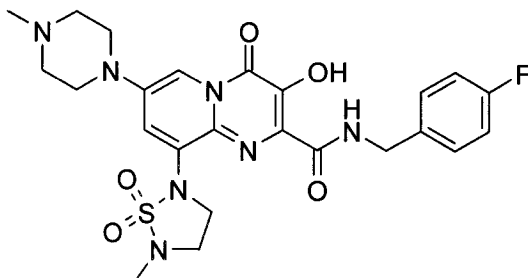


[0239] 对于实施例 3, 如图解的步骤 3 中陈述的来制备化合物, 并且粗产物用于下面的步骤中。

[0240] MS(ESI⁺)m/z 453(M-TFA+1)。

[0241] 实施例 3.4:3-羟基-9-(5-甲基-1,1-二氧代-116-[1,2,5]噻二唑烷-2-基)-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0242]



[0243] 对于实施例 3,利用实施例 3.3 的产物,如图解的步骤 4 中陈述的来制备化合物。

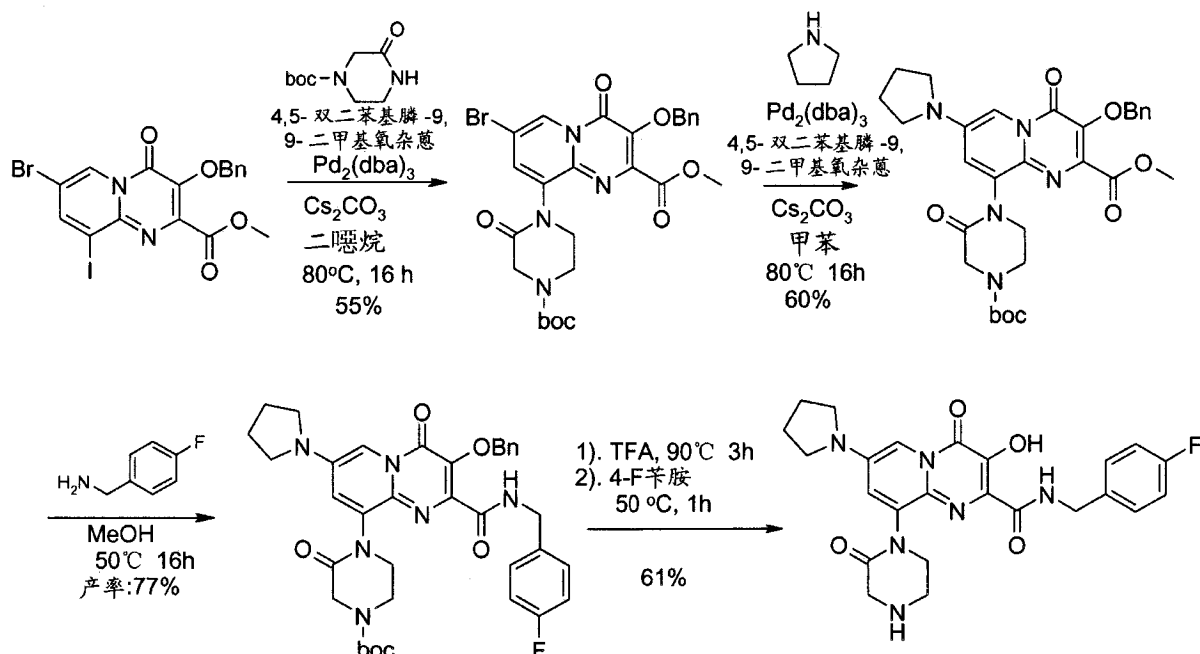
[0244] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2.38(s, 3H), 2.53-2.67(m, 4H), 2.76(s, 3H), 3.18-3.30(m, 4H), 3.50(t, J = 5.8Hz, 2H), 3.94(t, J = 5.8Hz, 2H), 4.59(t, J = 5.4Hz, 2H), 6.95-7.11(m, 3H), 7.32-7.44(m, 2H), 8.06(d, J = 1.6Hz, 1H), 9.38-9.50(brs, 1H), 12.15-12.35(brs, 1H)。

[0245] MS(ESI⁺)m/z 546(M+1)

[0246] HPLC = 96.7%

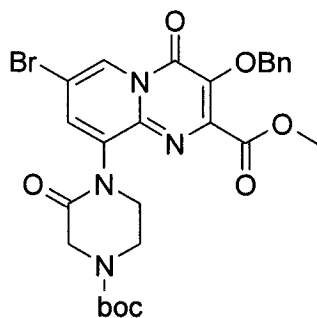
[0247] 实施例 4:3-羟基-4-氧代-9-(2-氧代-哌嗪-1-基)-7-吡咯烷-1-基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0248]



[0249] 实施例 4.1:3-苄氧基-7-溴-9-(4-叔丁氧基羰基-2-氧代-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0250]



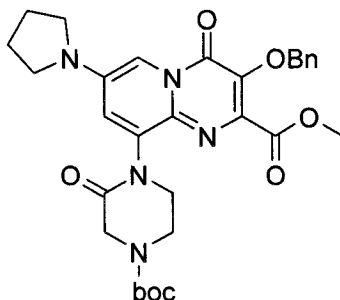
[0251] 对于实施例 4, 如图解的步骤 1 中陈述的来制备该化合物。

[0252] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.09 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 3H), 5.33 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.93-3.72 (m, 7H), 1.51 (s, 9H)

[0253] MS (ESI $^+$) m/z 587 (M[Br 79]+1), 589 (M[Br 81]+1)

[0254] 实施例 4.2 : 3- 苄氧基 -9-(4-叔丁氧基羰基 -2-氧代 -哌嗪 -1-基) -4-氧代 -7-吡咯烷 -1-基 -4H-吡啶并 [1,2-a] 嘧啶 -2-羧酸甲酯的制备

[0255]



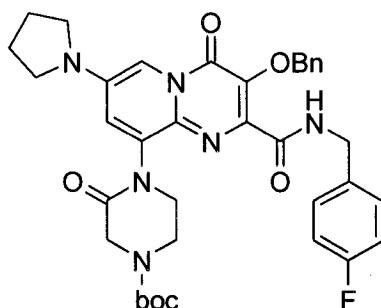
[0256] 通过参考实施例 1.2 中描述的过程来制备该化合物。

[0257] ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.41 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.70-3.96 (m, 7H), 3.31-3.49 (m, 4H), 2.01-2.15 (m, 4H), 1.51 (s, 9H)。

[0258] MS (ESI $^+$) m/z 578 (M+1)

[0259] 实施例 4.3 : 4-[3-苄氧基 -2-(4-氟 -苄基氨基甲酰基) -4-氧代 -7-吡咯烷 -1-基 -4H-吡啶并 [1,2-a] 嘧啶 -9-基] -3-氧代 -哌嗪 -1-羧酸叔丁酯的制备

[0260]



[0261] 将实施例 4.2 的产物 (224mg, 0.39mmol) 和 4-氟苄胺 (3.50g, 28.00mmol) 混合在甲醇 (4ml) 中。在 50 $^{\circ}\text{C}$ 下加热混合物 20h。在冷却至室温后, 用 DCM (20ml) 稀释混合物, 用 0.5N HCl (10ml \times 2) 和水 (20ml \times 2) 连续洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩。使用混合

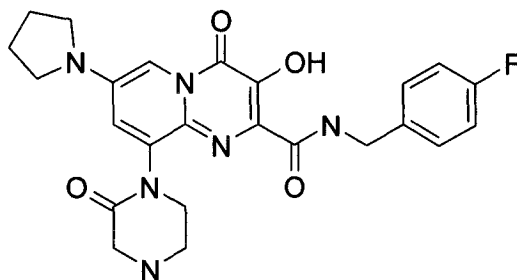
的溶剂 EA/PE (1 : 1) 作为洗脱液来柱层析纯化残留物以产生期望的产物 (202mg, 77%)。

[0262] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.30 (m, 3H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.05 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.52 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.85-3.75 (m, 4H), 3.50-3.30 (m, 4H), 2.15-2.05 (m, 4H), 1.51 (s, 9H)。

[0263] MS (ESI⁺) m/z 671 (M+1)

[0264] 实施例 4.4 : 3-羟基-4-氧代-9-(2-氧代-哌嗪-1-基)-7-吡咯烷-1-基-4H-吡啶并 [1,2-a] 嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0265]



[0266] 将来自实施例 4.3 的产物 (100mg, 0.15mmol) 混合在 TFA (2ml) 中。在 90°C 下加热混合物 3h。在冷却至室温后, 将混合物浓缩至干。在 EA 中超声处理残留物。通过过滤来收集所得的固体, 用 EA (2ml \times 2) 冲洗, 在真空中干燥。粗 TFA 盐在甲醇 (2ml) 中混合, 然后加入 4-氟苄胺 (100mg, 0.80mmol)。在 50°C 下加热混合物 1h。在冷却至室温后, 通过过滤来收集固体, 用无水甲醇 (2ml \times 3) 洗涤并在真空中干燥以产生最终的目标物 (44mg, 61%)。

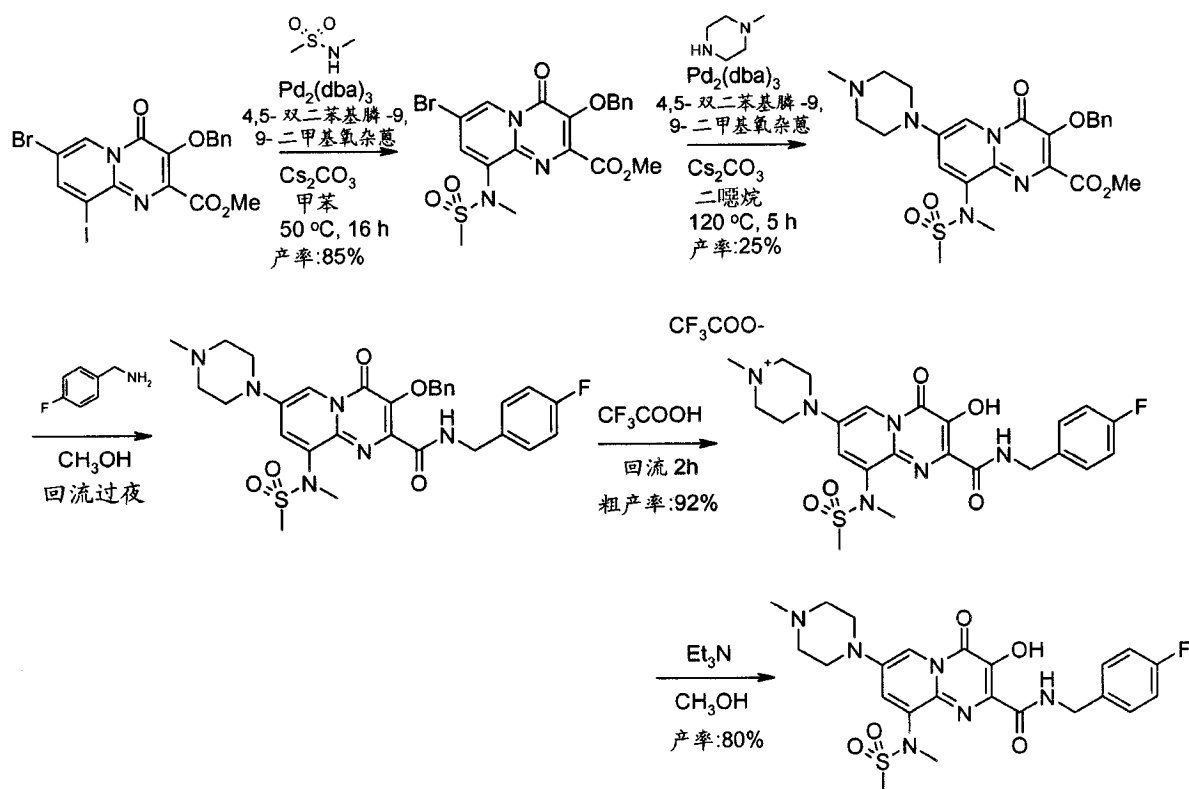
[0267] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 11.75-11.40 (brs, 1H), 8.13 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.08 (t, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 4.59 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 2H), 3.83-3.45 (m, 4H), 3.43-3.29 (m, 4H), 3.18-2.97 (brs, 2H), 2.15-1.94 (m, 4H)。

[0268] MS (ESI⁺) m/z 481 (M+1), 503 (M+23)

[0269] HPLC 97.48%

[0270] 实施例 5 : 3-羟基-9-(甲磺酰基-甲基-氨基)-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-吡啶并 [1,2-a] 嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

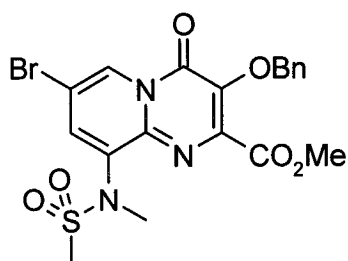
[0271]



[0272] 除了在脱盐步骤中使用 TEA 而非 4-氟苄胺外,通过参考实施例 4 中描述的过程来制备该目标物。

[0273] 实施例 5.1 :3-苄氧基-7-溴-9-(甲磺酰基-甲基-氨基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0274]



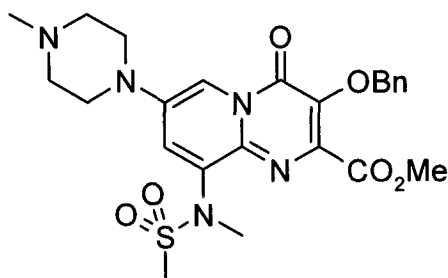
[0275] 通过参考实施例 4.1 中描述的过程来制备该化合物。

[0276] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 9.07(d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.84(d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.45(m, 2H), 7.42-7.33(m, 3H), 5.35(s, 2H), 3.89(s, 3H), 3.39(s, 3H), 3.22(s, 3H)。

[0277] MS(ESI $^+$) m/z 496(M[Br 79]+1), 498(M[Br 81]+1)

[0278] 实施例 5.2 :3-苄氧基-9-(甲磺酰基-甲基-氨基)-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0279]



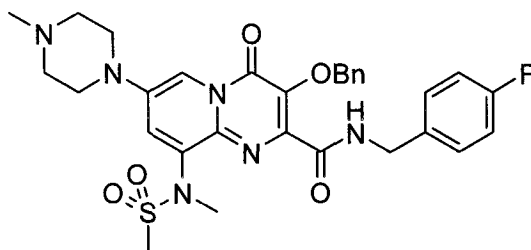
[0280] 通过参考实施例 4.2 中描述的过程来制备该化合物。

[0281] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.41-7.31 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.30-3.26 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 2.67-2.63 (m, 4H), 2.41 (s, 3H)。

[0282] MS (ESI $^+$) m/z 516 (M+1)

[0283] 实施例 5.3: 3-苄氧基-9-(甲磺酰基-甲基-氨基)-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0284]



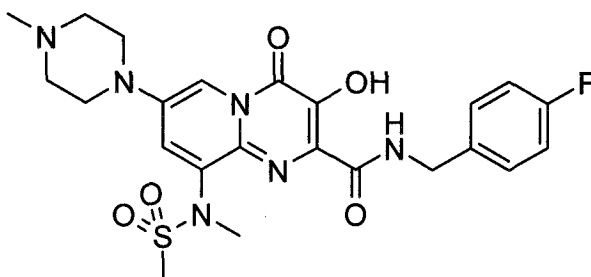
[0285] 通过参考实施例 4.3 中描述的过程来制备该化合物。

[0286] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.10 (t, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.27 (m, 5H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.09-6.96 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.48 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.33-3.24 (m, 4H), 2.63-2.59 (s, 4H), 2.38 (s, 3H)。

[0287] MS (ESI $^+$) m/z 609 (M+1)

[0288] 实施例 5.4: 3-羟基-9-(甲磺酰基-甲基-氨基)-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0289]



[0290] 通过参考实施例 4.4 中描述的过程来制备该化合物。

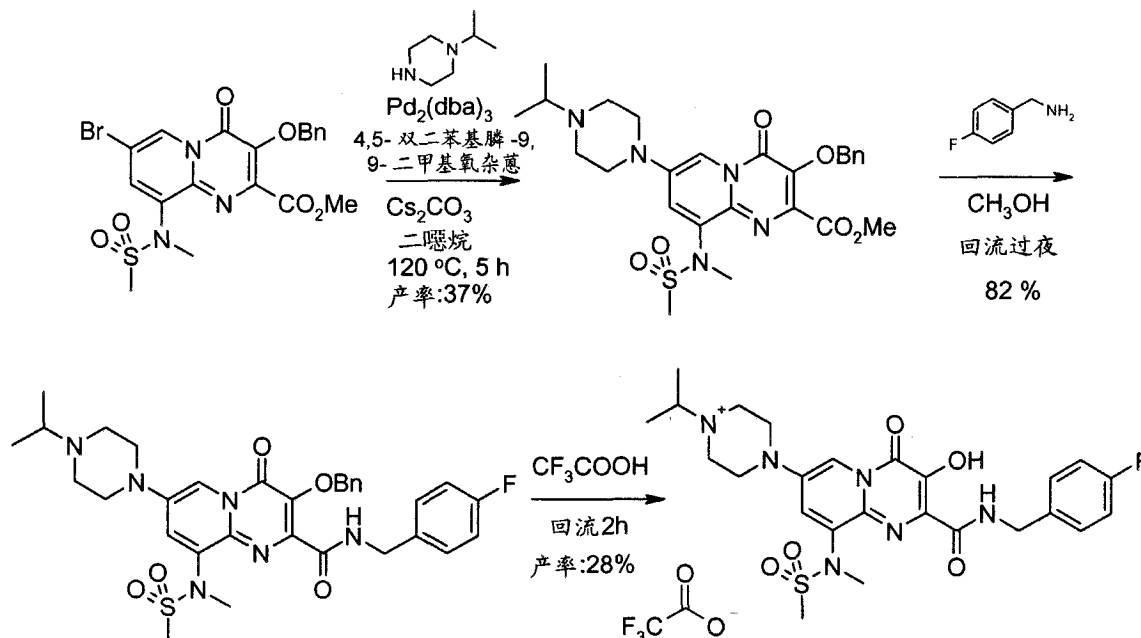
[0291] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.44 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 8.15 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.05 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 4.61 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 3.26 (s, 7H), 2.99 (s, 3H), 2.62 (s, 4H), 2.39 (s, 3H)。

[0292] MS (ESI $^+$) m/z 519 (M+1)

[0293] 实施例 6 :4-[2-(4-氟-苄基氨基甲酰基)-3-羟基-9-(甲磺酰基-甲基-氨基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基]-1-异丙基-哌嗪-1-三氟-醋酸盐的制备;

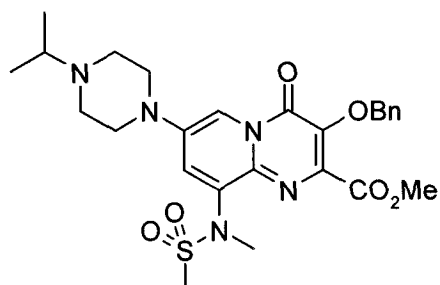
[0294] 除了没有进行脱盐之外,通过参考实施例 4 中描述的过程来制备该化合物。

[0295]



[0296] 实施例 6.1 :3-苄氧基-7-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-9-(甲磺酰基-甲基-氨基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0297]



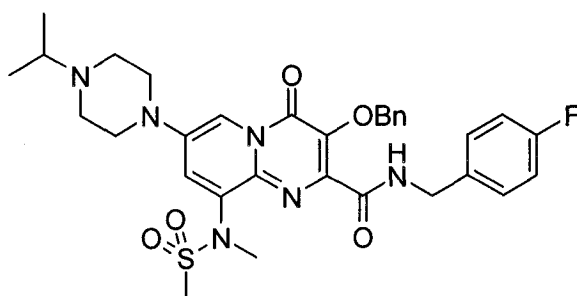
[0298] 通过参考实施例 1.2 中描述的过程来制备该化合物。

[0299] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.6Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 15.0, 7.4Hz, 3H), 5.31 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.30 (s, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.72 (s, 5H), 1.12 (s, 6H)。

[0300] MS (ESI⁺) m/z 544 (M+1)

[0301] 实施例 6.2 :3-苄氧基-7-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-9-(甲磺酰基-甲基-氨基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0302]



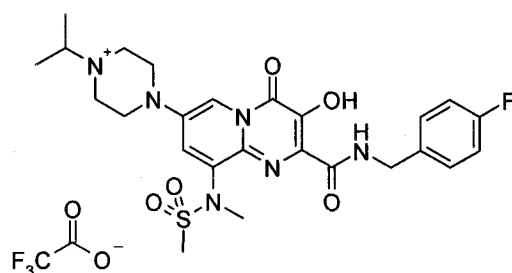
[0303] 通过参考实施例 4.3 中描述的过程来制备该化合物。

[0304] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.33 (s, 5H), 7.21-7.13 (m, 2H), 6.98 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.48 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.37-3.30 (m, 4H), 2.75-2.70 (m, 5H), 1.14-1.08 (s, 6H).

[0305] MS (ESI⁺) m/z 637 (M+1)

[0306] 实施例 6.3 : 4-[2-(4-氟-苄基氨基甲酰基)-3-羟基-9-(甲磺酰基-甲基-氨基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基]-1-异丙基-哌嗪-1-三氟-醋酸盐的制备;

[0307]



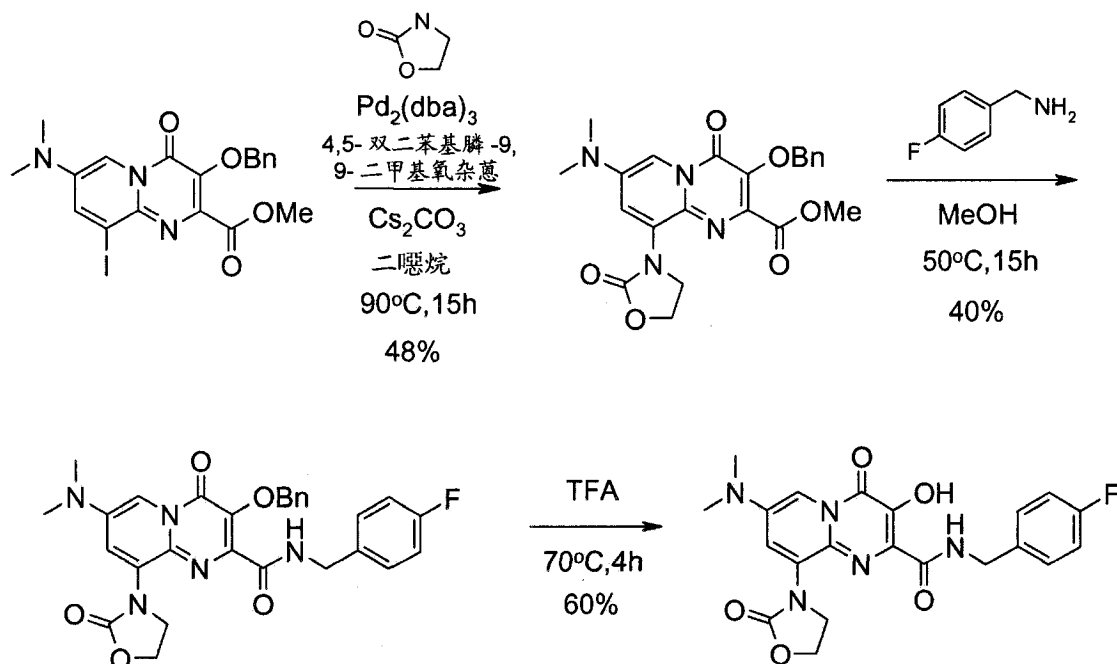
[0308] 除了没有进行脱盐外,通过参考实施例 4.4 中描述的过程来制备该化合物。

[0309] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.49 (m, 1H), 8.12 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.04 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 4.60 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 3.28-3.22 (m, 7H), 3.01 (s, 3H), 2.76-2.70 (m, 5H), 1.09 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H)。

[0310] MS (ESI⁺) m/z 547 (M-TFA+1)

[0311] 实施例 7 : 7-(二甲基氨基)-N-(4-氟苄基)-3-羟基-4-氧代-9-(2-氧代噁唑烷-3-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

[0312]

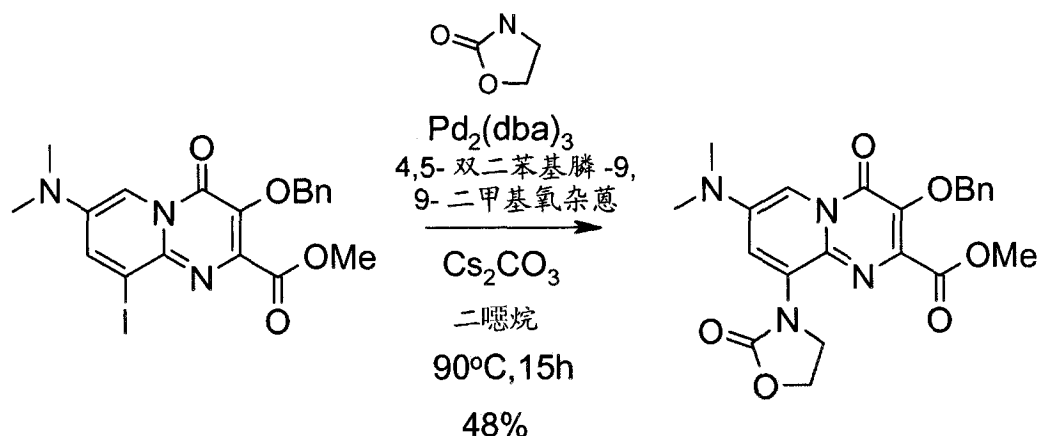


[0313] 起始物质 3-苄氧基-7-二甲基氨基-9-碘-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备如在本申请的说明书第 20 页第 20-21 行至第 23 页第 1-7 行（参见合成实施例部分的步骤 1 至步骤 4）中描述的过程进行。

[0314] 如合成图解中所示,7-位的取代基固定在核心阶段,并且 9-位的取代基通过偶联反应引入。酰胺反应和随后的 Bn 的脱保护产生期望的产物。

[0315] 实施例 7.1: 甲基 3-(苄氧基)-7-(二甲基氨基)-4-氧代-9-(2-氧代噁唑烷-3-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸酯的制备

[0316]



[0317] 通过参考实施例 1.1 中描述的过程,利用上面陈述的合成实施例的步骤 4(即,本申请的说明书第 22 页第 20-21 行至第 23 页第 1-7 行中描述的步骤 4)的产物来制备该化合物。

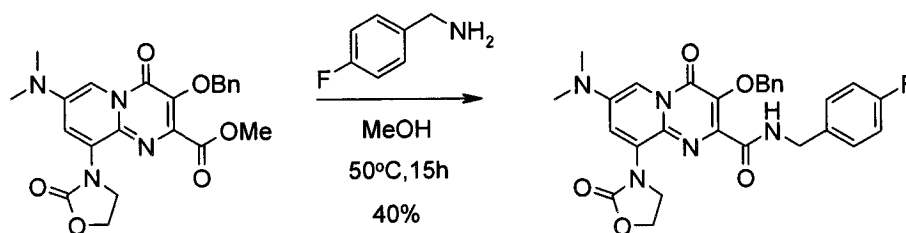
[0318] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.15(d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.86(d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.50(m, 2H), 7.43-7.32(m, 3H), 5.31(s, 2H), 4.60-4.50(m, 4H), 3.90(s, 3H), 3.08(s, 6H).

[0319] $\text{MS}(\text{ESI}^+)$ m/z 439(M+1), 461(M+23)

[0320] 实施例 7.2 : 3-(苄氧基)-7-(二甲基氨基)-N-(4-氟苄基)-4-氧代-9-(2-氧代

噁唑烷-3-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

[0321]



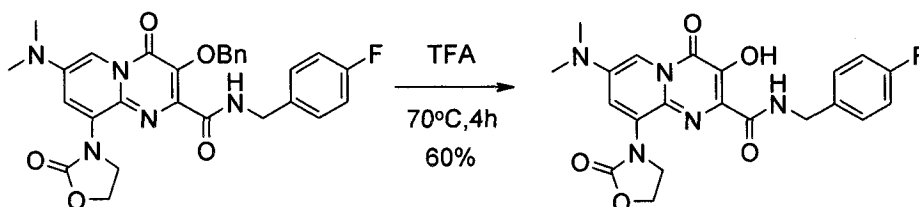
[0322] 通过参考实施例 4.3 中的过程来制备该化合物。

[0323] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, $J = 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.98-7.87 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.27-7.21 (m, 2H), 6.99 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.64-4.44 (m, 6H), 3.08 (s, 6H)。

[0324] MS (ESI⁺) m/z 532 (M+1), 554 (M+23)

[0325] 实施例 7.3 : 7-(二甲基氨基)-N-(4-氟苄基)-3-羟基-4-氧代-9-(2-氧代噁唑烷-3-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

[0326]



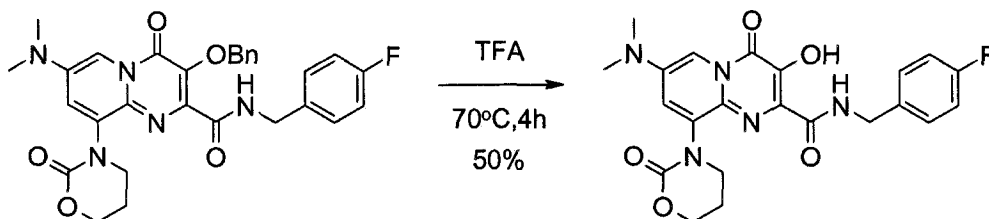
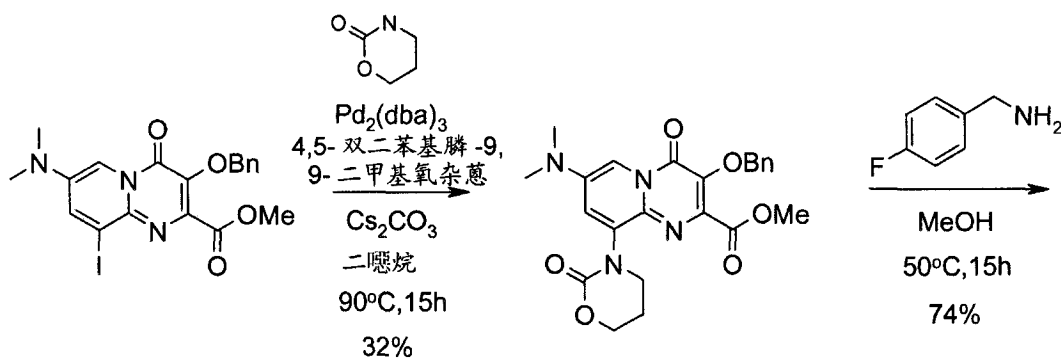
[0327] 将来自实施例 4.2 的产物 (60mg, 0.11mmol) 溶解在 TFA (5ml) 中并在 70°C 下加热 4h。在真空中去除 TFA, 然后加入甲醇 (5ml)。通过过滤来收集固体, 用甲醇冲洗并在真空中干燥, 以提供期望的化合物 (30mg, 60%)。

[0328] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.05 (s, 1H), 9.31 (t, $J = 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.33 (m, 2H), 7.17 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 4.59-4.51 (m, 4H), 4.19 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.98 (s, 6H)。

[0329] MS (ESI⁻) m/z 440 (M-1)

[0330] 实施例 8 : 7-(二甲基氨基)-N-(4-氟苄基)-3-羟基-4-氧代-9-(2-氧代-1,3-噁嗪-3-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

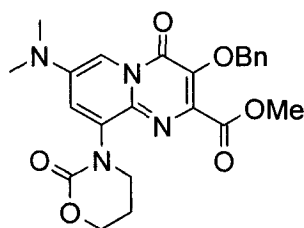
[0331]



[0332] 通过参考实施例 7 中描述的过程来制备该目标物。

[0333] 实施例 8.1 :3-(苄氧基)-7-(二甲基氨基)-4-氧代-9-(2-氧代-1,3-噁嗪-3-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0334]



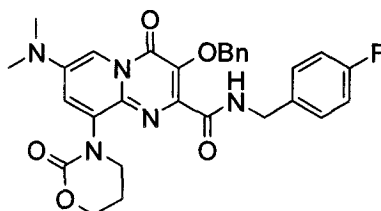
[0335] 通过参考实施例 7.1 中描述的过程来制备该化合物。

[0336] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.15(d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.62(d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.51(m, 2H), 7.43-7.31(m, 3H), 5.29(s, 2H), 4.53(t, $J = 2.7\text{Hz}$, 2H), 3.89(s, 3H), 3.84-3.71(m, 2H), 3.07(s, 6H), 2.35-2.24(m, 2H)。

[0337] MS (ESI⁺) m/z 453 (M+1), 475 (M+23)

[0338] 实施例 8.2 :3-(苄氧基)-7-(二甲基氨基)-N-(4-氟苄基)-4-氧代-9-(2-氧代-1,3-噁嗪-3-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

[0339]



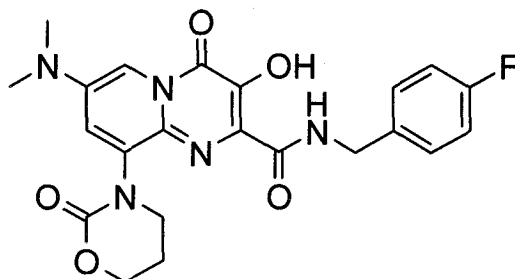
[0340] 通过参考实施例 7.2 中描述的过程来制备该化合物。

[0341] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.11(d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.55(m, 2H), 7.54-7.48(m, 2H), 7.38-7.27(m, 5H), 7.01(t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 5.31(s, 2H), 4.54(d, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 4.32(t, $J = 4.8\text{Hz}$, 2H), 3.78-3.66(m, 2H), 3.06(s, 6H), 2.18-2.07(m, 2H)。

[0342] MS(ESI⁺)m/z 546(M+1), 568(M+23)

[0343] 实施例 8.3 :7-(二甲基氨基)-N-(4-氟苄基)-3-羟基-4-氧代-9-(2-氧代-1,3-噁嗪-3-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

[0344]



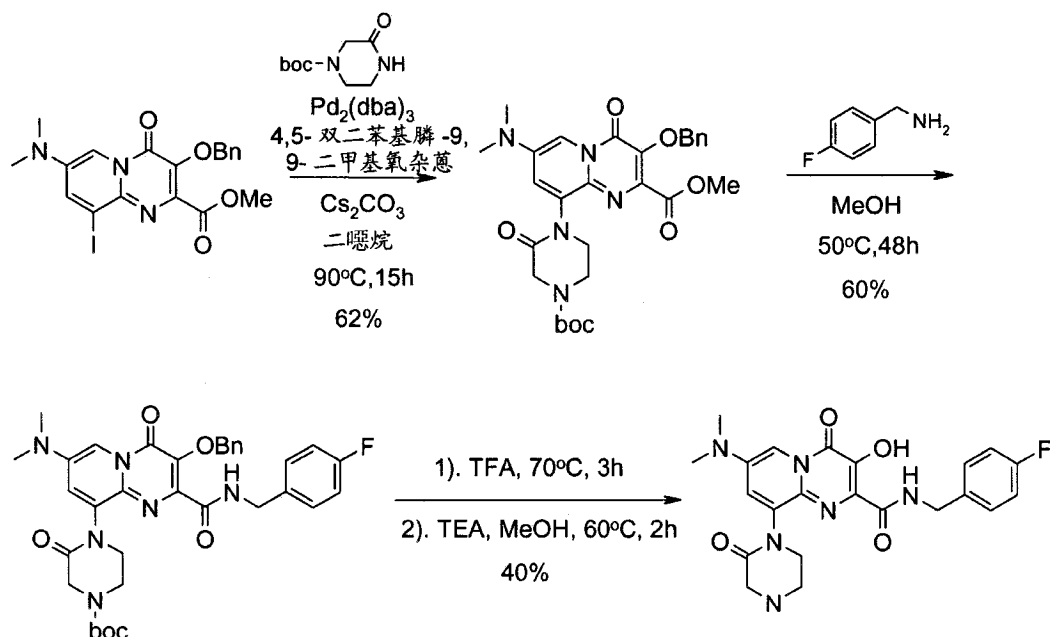
[0345] 通过参考实施例 7.3 中描述的过程来制备该化合物。

[0346] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d⁶) δ 11.88(s, 1H), 8.89(t, J = 6.6Hz, 1H), 7.95(d, J = 2.7Hz, 1H), 7.81(d, J = 2.7Hz, 1H), 7.47-7.33(m, 2H), 7.19(t, J = 8.7Hz, 2H), 4.57(d, J = 6.6Hz, 2H), 4.40(t, J = 4.5Hz, 2H), 3.94-3.47(m, 2H), 2.99(s, 6H), 2.22-2.07(m, 2H)。

[0347] MS(ESI⁺)m/z 456(M+1), 478(M+23)

[0348] 实施例 9 :7-(二甲基氨基)-N-(4-氟苄基)-3-羟基-4-氧代-9-(2-氧代哌嗪-1-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

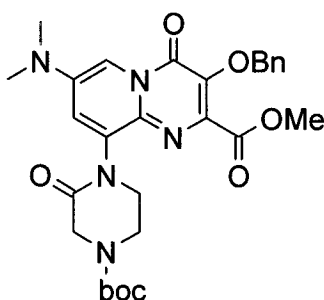
[0349]



[0350] 除了 TEA 用于脱保护产物的脱盐外,通过参考实施例 7 中描述的过程来制备该目标物。

[0351] 实施例 9.1 :3-(苄氧基)-9-(4-(叔丁氧基羰基)-2-氧代哌嗪-1-基)-7-(二甲基氨基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0352]



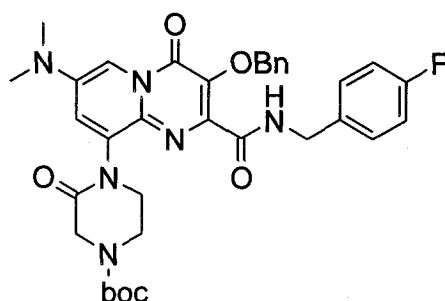
[0353] 通过参考实施例 7.1 中描述的过程来制备该化合物。

[0354] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.17 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.42-7.36 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.92-3.80 (m, 7H), 3.07 (s, 6H), 1.50 (s, 9H)。

[0355] MS (ESI⁺) m/z 552 (M+1), 574 (M+23)

[0356] 实施例 9.2 : 4-(3-(苄氧基)-7-(二甲基氨基)-2-(4-氟苄基氨基甲酰基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备

[0357]



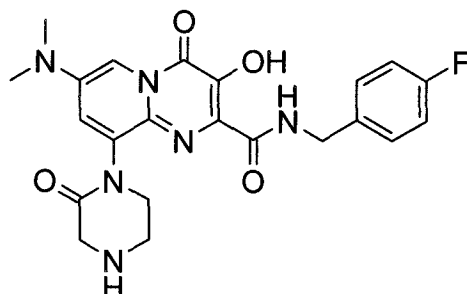
[0358] 通过参考实施例 7.2 中描述的过程来制备该化合物。

[0359] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.63 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 3H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.00 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.51 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.84-3.73 (m, 4H), 3.08 (s, 6H), 1.50 (s, 9H)。

[0360] MS (ESI⁺) m/z 645 (M+1), 667 (M+23)

[0361] 实施例 9.3 : 7-(二甲基氨基)-N-(4-氟苄基)-3-羟基-4-氧代-9-(2-氧代哌嗪-1-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

[0362]



[0363] 除了 TEA 用于脱保护产物的脱盐外,通过参考实施例 7.3 中描述的过程来制备该化合物。

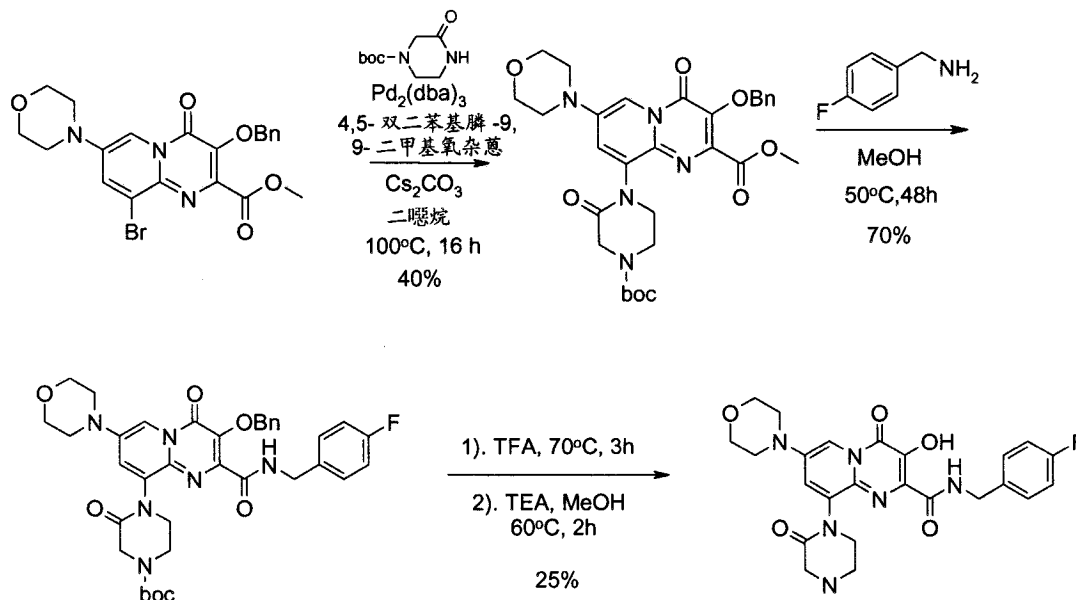
[0364] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.19 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 4.58 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 3.78-3.50 (m, 2H), 3.41 (s, 2H),

3.09-3.01 (m, 2H), 2.98 (s, 6H)。

[0365] MS(ESI⁺)m/z 455(M+1)

[0366] 实施例 10 :N-(4-氟苄基)-3-羟基-7-吗啉-4-氧代-9-(2-氧代哌嗪-1-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

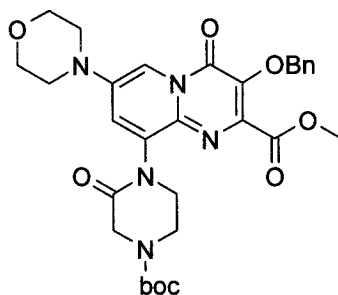
[0367]



[0368] 除了 TEA 用于脱保护产物的脱盐外,通过参考实施例 7 中描述的过程来制备该目标物。

[0369] 实施例 10.1 :3-苄氧基-9-(4-叔丁氧基羰基-2-氧代-哌嗪-1-基)-7-吗啉-4-基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0370]



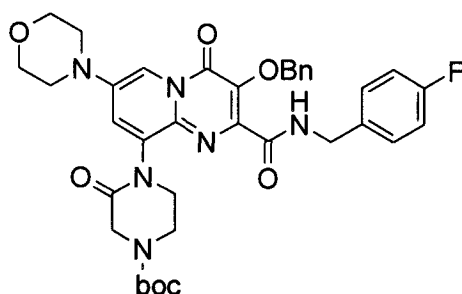
[0371] 通过参考实施例 7.1 中描述的过程来制备该化合物。

[0372] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.32(d, J = 2.6Hz, 1H), 7.62(d, J = 2.6Hz, 1H), 7.56-7.47(m, 2H), 7.42-7.32(m, 3H), 5.30(s, 2H), 4.31(s, 2H), 3.96-3.74(m, 11H), 3.30-3.18(m, 4H), 1.51(s, 9H)。

[0373] MS(ESI⁺)m/z 594(M+1)

[0374] 实施例 10.2 :4-(2-(4-氟苄基氨基甲酰基)-3-羟基-7-吗啉-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备

[0375]



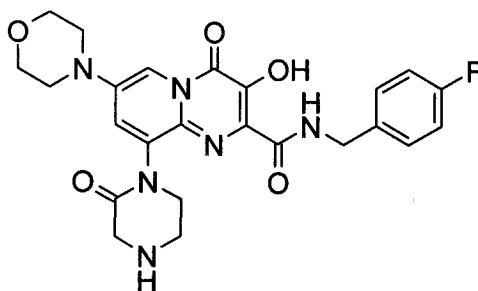
[0376] 通过参考实施例 7.2 中描述的过程来制备该化合物。

[0377] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.00 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.51 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.93-3.74 (m, 8H), 3.23 (t, $J = 4.3\text{Hz}$, 4H), 1.50 (s, 9H)。

[0378] MS (ESI⁺) m/z 687 (M+1), 709 (M+23)

[0379] 实施例 10.3 : N-(4-氟苄基)-3-羟基-7-吗啉-4-氧代-9-(2-氧代哌嗪-1-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

[0380]



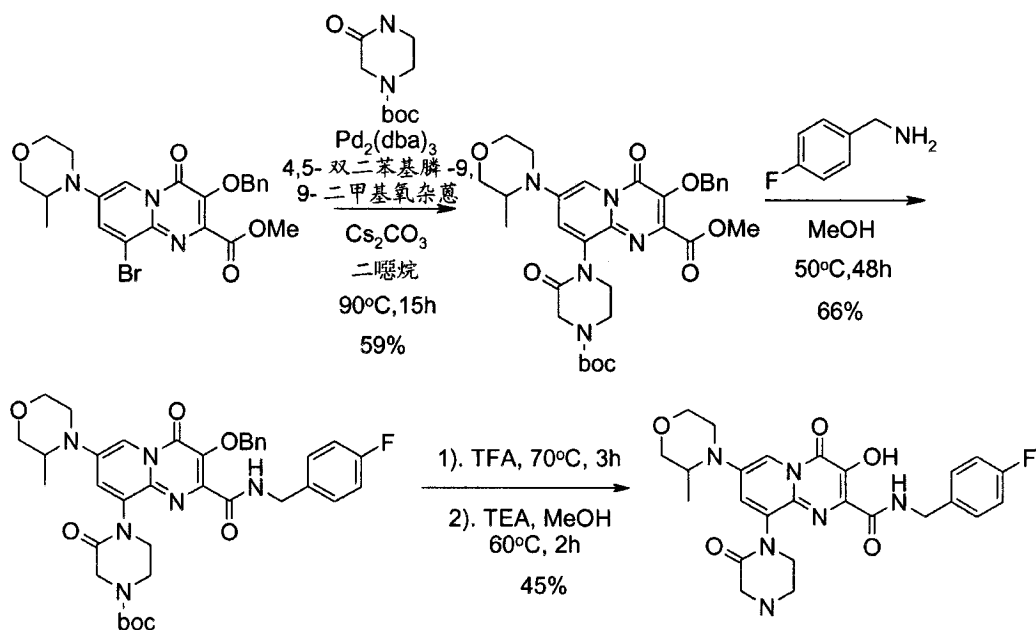
[0381] 除了 TEA 用于脱保护产物的脱盐外,通过参考实施例 7.3 中描述的过程来制备该化合物。

[0382] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.34 (m, 2H), 7.19 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 4.58 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 3.76 (t, $J = 4.3\text{Hz}$, 4H), 3.67-3.53 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.18 (t, $J = 4.3\text{Hz}$, 4H), 3.09-2.99 (m, 2H)。

[0383] MS (ESI⁺) m/z 497 (M+1), 519 (M+23)

[0384] 实施例 11 : N-(4-氟苄基)-3-羟基-7-(3-甲基吗啉基)-4-氧代-9-(2-氧代哌嗪-1-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

[0385]

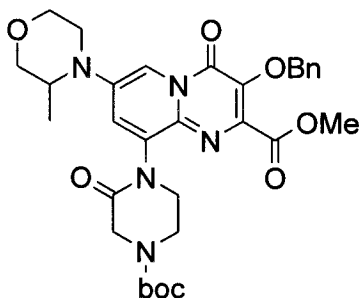


[0386] 除了 TEA 用于脱保护产物的脱盐外,通过参考实施例 7 中描述的过程来制备该目标物。

[0387] 以与其吗啉衍生物类似的方法来制备起始物质 7-(3-甲基吗啉基)-9-Br 核心。根据 US2005/38032A1 来制备 3-甲基吗啉。

[0388] 实施例 11.1 :3-(苄氧基)-9-(4-(叔丁氧基羰基)-2-氧代哌嗪-1-基)-7-(3-甲基吗啉基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0389]



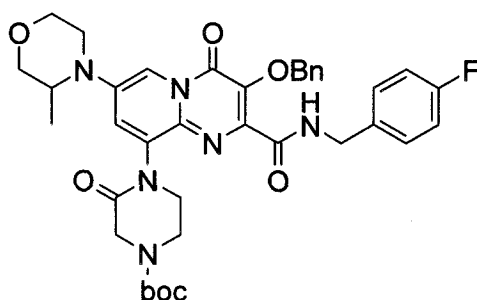
[0390] 通过参考实施例 7.1 中描述的过程来制备该化合物。

[0391] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.43-7.30 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.04 (d, $J = 10.2\text{Hz}$, 1H), 3.92-3.63 (m, 11H), 3.38-3.26 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.22 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H)。

[0392] MS (ESI⁺) m/z 608 (M+1), 630 (M+23)

[0393] 实施例 11.2 :4-(3-(苄氧基)-2-(4-氟苄基氨基甲酰基)-7-(3-甲基吗啉基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备

[0394]



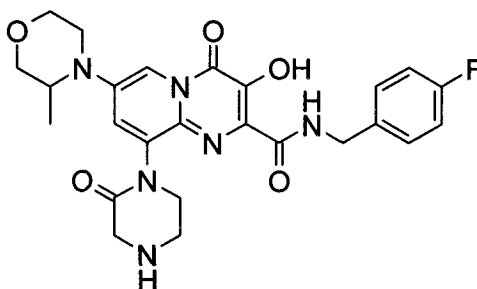
[0395] 通过参考实施例 7.2 中描述的过程来制备该化合物。

[0396] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 3H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.00 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.51 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.02 (d, $J = 9.9\text{Hz}$, 1H), 3.65-3.90 (m, 8H), 3.37-3.25 (m, 1H), 3.21-3.13 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.22 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H)。

[0397] MS (ESI $^+$) m/z 701 (M+1), 723 (M+23)

[0398] 实施例 11.3 :N-(4-氟苄基)-3-羟基-7-(3-甲基吗啉基)-4-氧代-9-(2-氧代哌嗪-1-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

[0399]



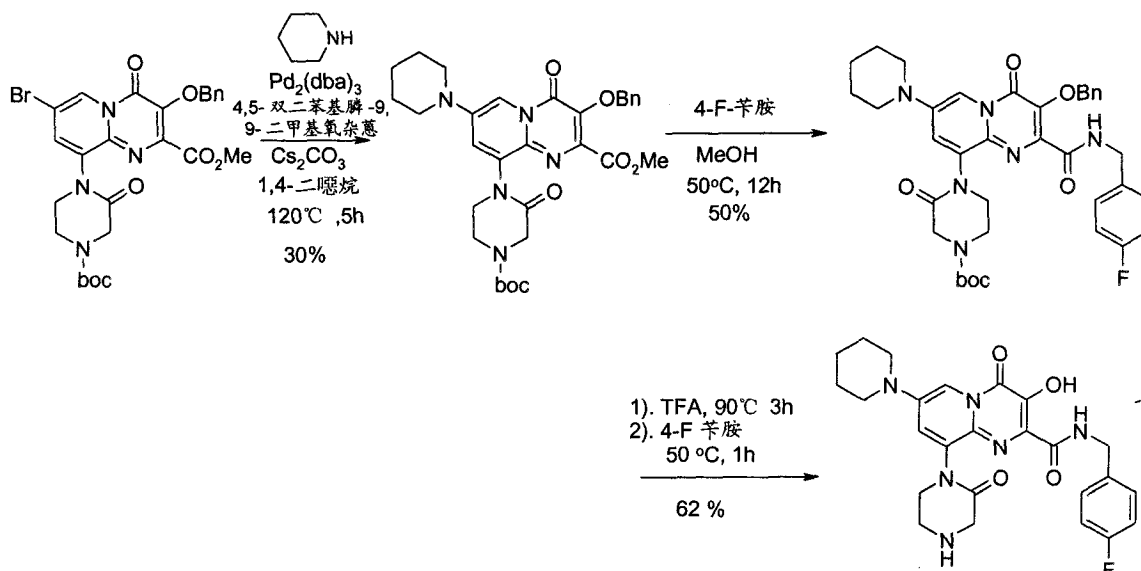
[0400] 除了 TEA 用于脱保护产物的脱盐外,通过参考实施例 7.3 中描述的过程来制备该化合物。

[0401] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.89 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.46-7.33 (m, 2H), 7.19 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 4.58 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.96 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.65-3.51 (m, 3H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.24-2.96 (m, 4H), 1.06 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H)。

[0402] MS (ESI $^+$) m/z 511 (M+1)

[0403] 实施例 12 :3-羟基-4-氧代-9-(2-氧代-哌嗪-1-基)-7-哌啶-1-基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

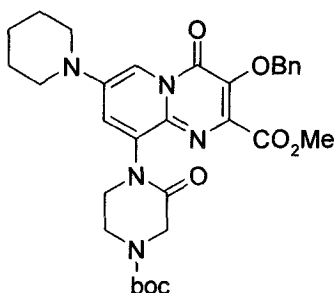
[0404]



[0405] 通过参考实施例 4 中描述的过程来制备该目标物。

[0406] 实施例 12.1 :3-苄氧基-9-(4-叔丁氧基羰基-2-氧代-哌嗪-1-基)-4-氧代-7-哌啶-1-基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0407]



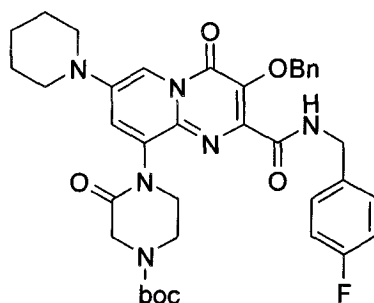
[0408] 通过参考实施例 4.2 中描述的过程来制备该化合物。

[0409] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.94-3.72 (m, 7H), 3.28-3.18 (m, 4H), 1.82-1.54 (m, 6H), 1.52 (s, 9H)。

[0410] MS (ESI⁺) m/z 614 (M+23)

[0411] 实施例 12.2 :4-[3-苄氧基-2-(4-氟-苄基氨基甲酰基)-4-氧代-7-哌啶-1-基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-基]-3-氧代-哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备

[0412]



[0413] 通过参考实施例 4.3 中描述的过程来制备该化合物。

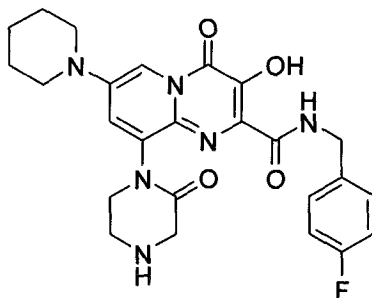
[0414] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.54 (m, 2H), 7.52-7.42 (m,

2H), 7.36-7.28(m, 3H), 7.26-7.20(m, 2H), 7.00(t, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 5.32(s, 2H), 4.52(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.23(s, 2H), 3.85-3.65(m, 4H), 3.28-3.18(m, 4H), 1.80-1.60(m, 6H), 1.51(s, 9H)。

[0415] MS(ESI⁺) m/z 685(M+1)

[0416] 实施例 12.3 :3-羟基-4-氧代-9-(2-氧代-哌嗪-1-基)-7-哌啶-1-基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0417]



[0418] 通过参考实施例 4.4 中描述的过程来制备该化合物。

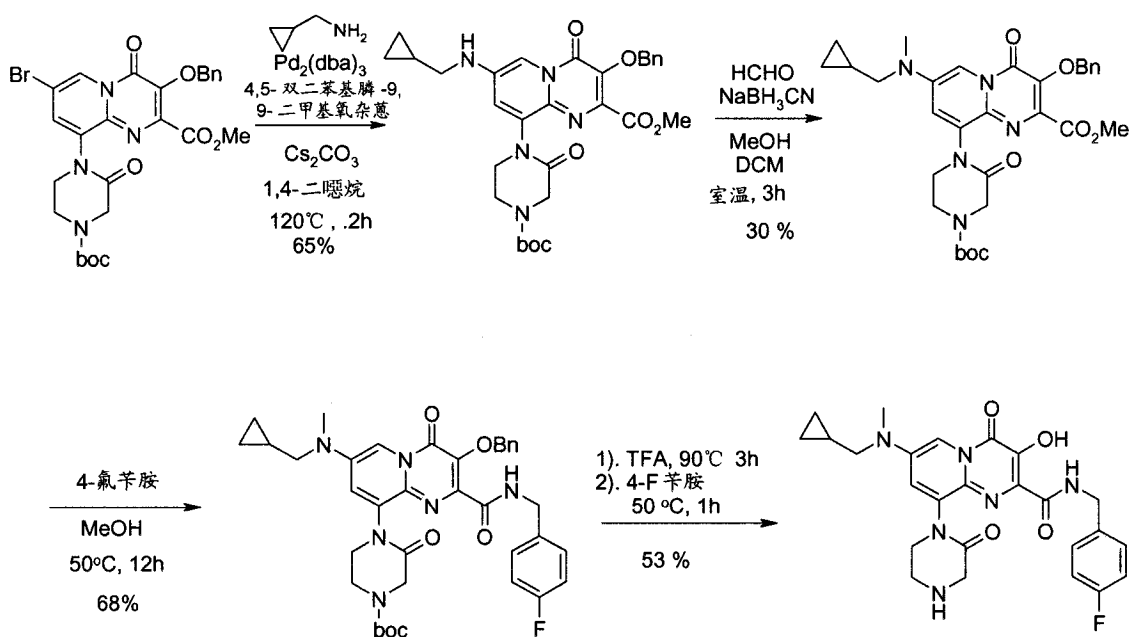
[0419] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.25-8.10(m, 2H), 7.46(d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.33(dd, $J = 6.0, 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.06(t, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 4.56(d, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.78-3.40(m, 4H), 3.25-2.90(m, 6H), 1.85-1.50(m, 6H)。

[0420] MS(ESI⁺) m/z 495(M+1)

[0421] 实施例 13 :7-(环丙基甲基-甲基-氨基)-3-羟基-4-氧代-9-(2-氧代-哌嗪-1-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

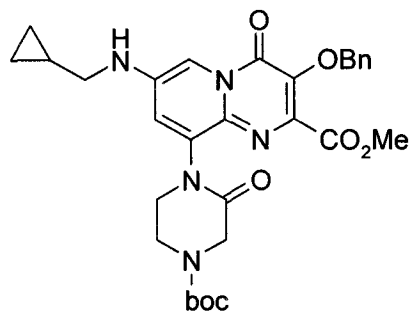
[0422] 除了另外需要还原胺化步骤外,通过参考实施例 4 中描述的过程来制备该目标物。

[0423]



[0424] 实施例 13.1 :3-苄氧基-9-(4-叔丁氧基羰基-2-氧代-哌嗪-1-基)-7-(环丙基甲基-氨基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0425]



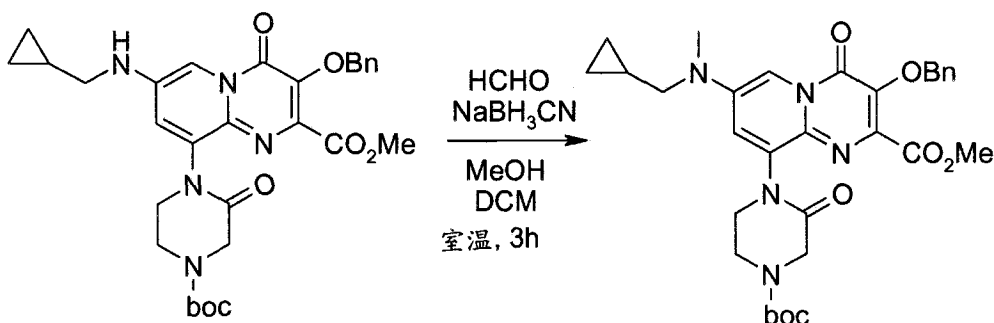
[0426] 通过参考实施例 4.2 中描述的过程来制备该化合物。

[0427] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.42-7.28 (m, 5H), 5.32 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.95-3.70 (m, 7H), 2.95 (s, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.25-1.15 (m, 1H), 0.68-0.54 (m, 2H), 0.32-0.22 (m, 2H)。

[0428] MS (ESI $^+$) m/z 578 (M+1)

[0429] 实施例 13.2 : 3-苄氧基-9-(4-叔丁氧基羰基-2-氧代-哌嗪-1-基)-7-(环丙基甲基-甲基-氨基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0430]



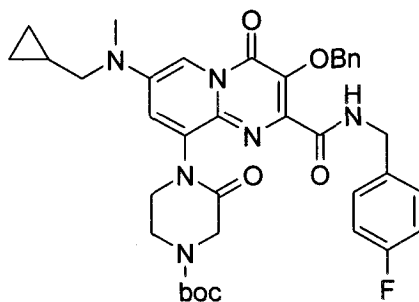
[0431] 将来自实施例 13.1 的产物 (450mg, 0.781mmol) 悬浮在 DCM (2ml) 和 MeOH (2ml) 的混合溶剂中。向上述搅拌的混合物中连续加入 HCHO (100mg, 3.30mmol)、HOAc (20 μ l)、 NaBH_3CN (200mg, 3.2mmol)。在室温下搅拌混合物 30 分钟, 其后在真空中浓缩该混合物。柱层析 (PE/EtOAc = 1/1) 纯化残留物以产生粗产物, 然后用制备 TLC 进一步纯化以提供期望的产物 (130mg, 30%)。

[0432] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.93-3.77 (m, 7H), 3.29 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.25-1.15 (m, 1H), 0.75-0.65 (m, 2H), 0.33-0.23 (m, 2H)。

[0433] MS (ESI $^+$) m/z 592 (M+1)

[0434] 实施例 13.3 : 4-[3-苄氧基-7-(环丙基甲基-甲基-氨基)-2-(4-氟-苄基氨基甲酰基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-基]-3-氧代-哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备

[0435]



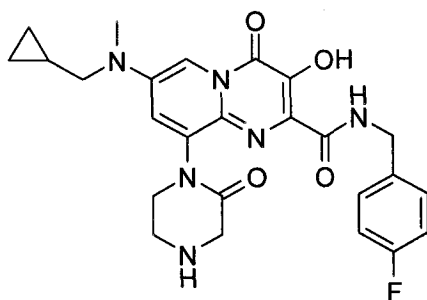
[0436] 通过参考实施例 4.3 中描述的过程来制备该化合物。

[0437] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.17 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.67-7.55 (m, 2H), 7.54-7.42 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 3H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.00 (t, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.52 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.85-3.70 (m, 4H), 3.29 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.10-1.00 (m, 1H), 0.69-0.55 (m, 2H), 0.30-0.20 (m, 2H)。

[0438] MS (ESI $^+$) m/z 685 (M+1)

[0439] 实施例 13.4 : 7-(环丙基甲基-甲基-氨基)-3-羟基-4-氧代-9-(2-氧代-哌嗪-1-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0440]



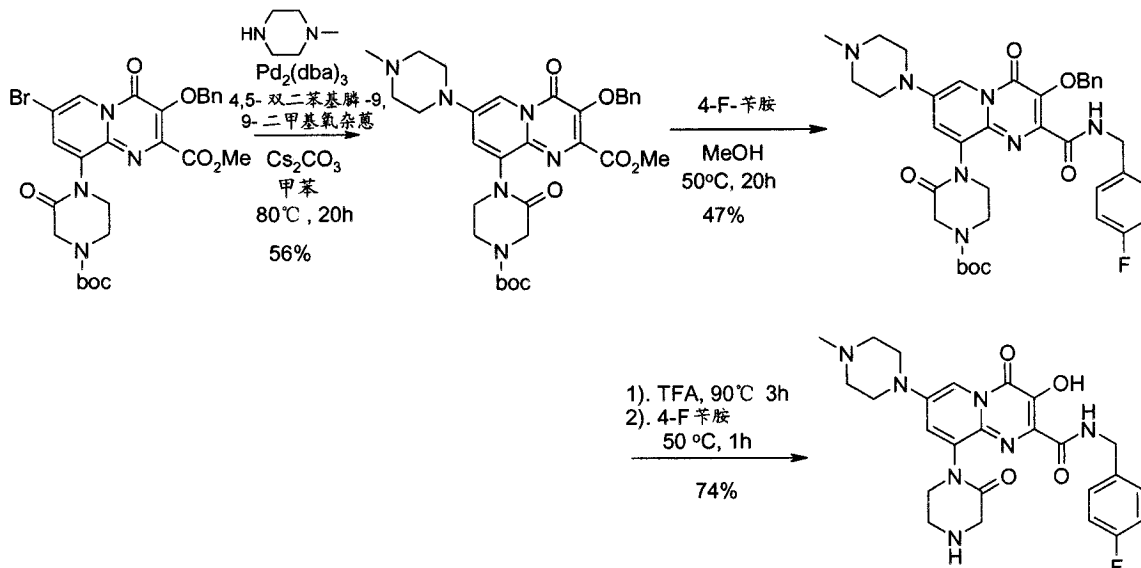
[0441] 通过参考实施例 4.4 中描述的过程来制备该化合物。

[0442] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.14 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.33 (dd, $J = 5.9, 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.07 (t, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 4.60 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.80-3.35 (m, 4H), 3.24 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 3.15-2.95 (m, 5H), 1.10-0.95 (m, 1H), 0.65-0.50 (m, 2H), 0.30-0.18 (m, 2H)。

[0443] MS (ESI $^+$) m/z 495 (M+1)

[0444] 实施例 14 : 3-羟基-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-9-(2-氧代-哌嗪-1-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

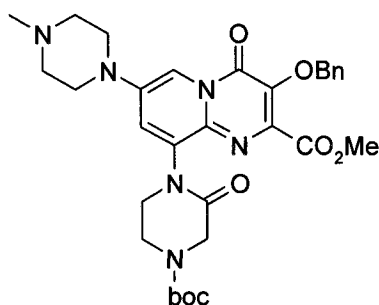
[0445]



[0446] 通过参考实施例 4 中描述的过程来制备该目标物。

[0447] 实施例 14.1 :3-苄氧基-9-(4-叔丁氧基羰基-2-氧代-哌嗪-1-基)-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0448]



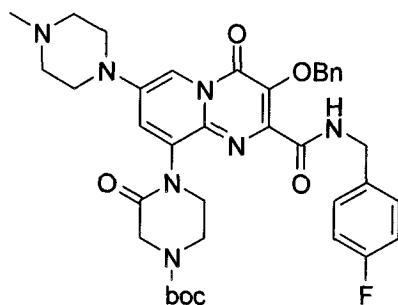
[0449] 通过参考实施例 4.2 中描述的过程来制备该化合物。

[0450] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.47-7.37 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.95-3.75 (m, 7H), 3.36-3.24 (m, 4H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

[0451] MS (ESI⁺) m/z 607 (M+1)

[0452] 实施例 14.2 :4-[3-苄氧基-2-(4-氟-苄基氨基甲酰基)-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-基]-3-氧代-哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备

[0453]



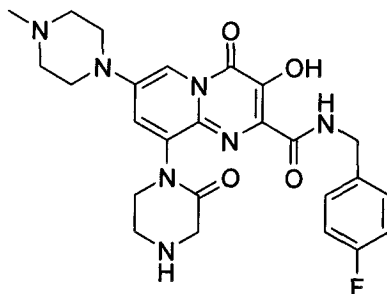
[0454] 通过参考实施例 4.3 中描述的过程来制备该化合物, 并且粗产物用于下面的步骤

中。

[0455] MS(ESI⁺)m/z 700(M+1).

[0456] 实施例 14.3 :3-羟基-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-9-(2-氧代-哌嗪-1-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0457]



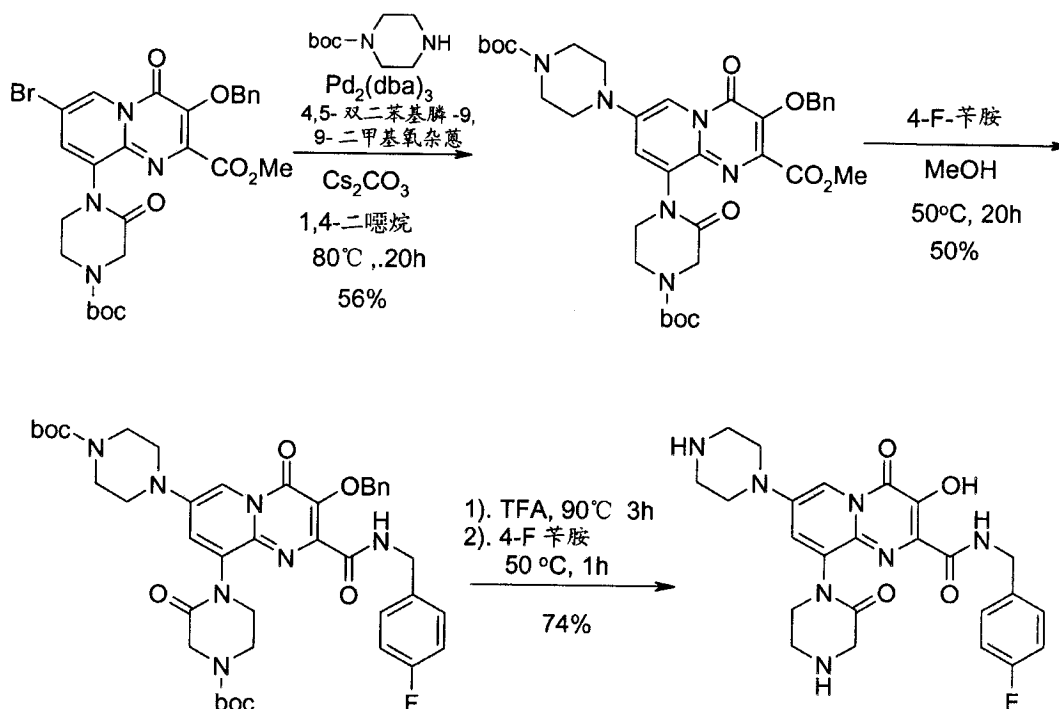
[0458] 通过参考实施例 4.4 中描述的过程来制备该化合物。

[0459] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.20-8.02(m, 2H), 7.48(d, J = 2.1Hz, 1H), 7.34(dd, J = 4.9, 8.1Hz, 2H), 7.07(t, J = 8.5Hz, 2H), 4.59(d, J = 5.1Hz, 2H), 3.80-3.40(m, 4H), 3.30-3.16(m, 4H), 3.08(s, 2H), 2.68-2.50(m, 4H), 2.36(s, 3H)。

[0460] MS(ESI⁺)m/z 510(M+1)

[0461] 实施例 15 :3-羟基-4-氧代-9-(2-氧代-哌嗪-1-基)-7-哌嗪-1-基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

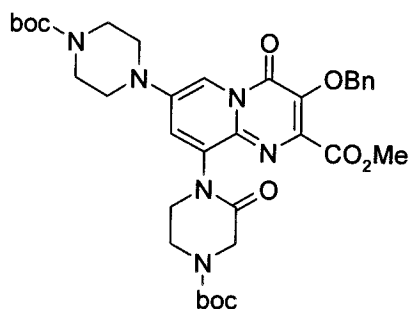
[0462]



[0463] 通过参考实施例 4 中描述的过程来制备该目标物。

[0464] 实施例 15.1 :3-苄氧基-9-(4-叔丁氧基羰基-2-氧代-哌嗪-1-基)-7-(4-叔丁氧基羰基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0465]



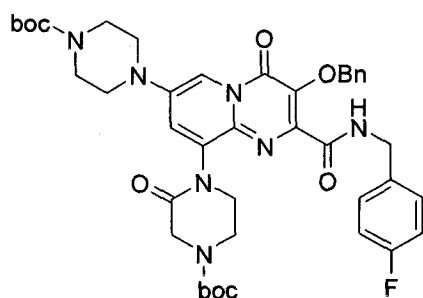
[0466] 通过参考实施例 4.2 中描述的过程来制备该化合物。

[0467] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.43-7.30 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.92-3.75 (m, 7H), 3.67-3.55 (m, 4H), 3.26-3.16 (m, 4H), 1.50 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 18H)。

[0468] MS (ESI $^+$) m/z 693 (M+1)

[0469] 实施例 15.2 : 4-[3-苄氧基-7-(4-叔丁氧基羰基-哌嗪-1-基)-2-(4-氟-苄基氨基甲酰基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-基]-3-氧代-哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备

[0470]



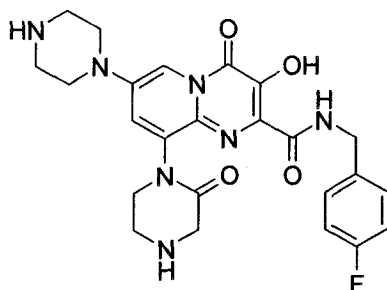
[0471] 通过参考实施例 4.3 中描述的过程来制备该化合物。

[0472] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.67-7.52 (m, 2H), 7.50-7.38 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.27-7.17 (m, 2H), 7.00 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.52 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.84-3.70 (m, 4H), 3.66-3.54 (m, 4H), 3.28-3.14 (m, 4H), 1.49 (d, $J = 3.1\text{Hz}$, 18H)

[0473] MS (ESI $^+$) m/z 786 (M+1)

[0474] 实施例 15.3 : 3-羟基-4-氧代-9-(2-氧代-哌嗪-1-基)-7-哌嗪-1-基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0475]



[0476] 通过参考实施例 4.4 中描述的过程来制备该化合物。

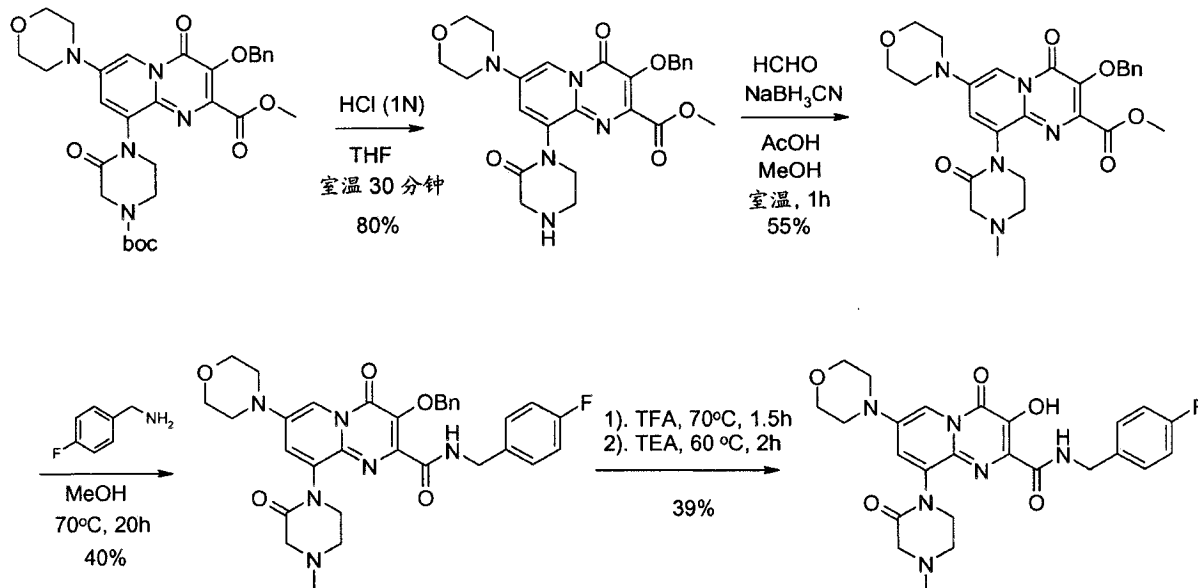
[0477] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.23-8.07 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.30 (m,

2H), 7.07 (t, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 4.59 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 2H), 3.80-3.40 (m, 4H), 3.25-3.12 (m, 4H), 3.12-2.95 (m, 6H)。

[0478] MS(ESI⁺) m/z 496 (M+1)

[0479] 实施例 16 : 3-羟基-9-(4-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)-7-吗啉-4-基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

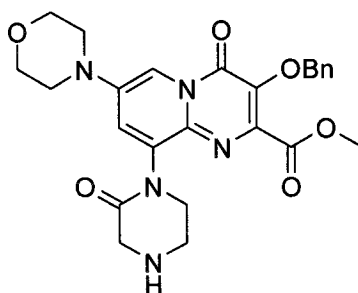
[0480]



[0481] 除了 TEA 用于最后的目标物的脱盐, 并且需要另外的步骤用于还原胺化外, 通过参考实施例 7 中描述的过程来制备该目标物。

[0482] 实施例 16.1 : 3-苄氧基-9-(4-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)-7-吗啉-4-基-4-氧代-9-(2-氧代-哌嗪-1-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0483]



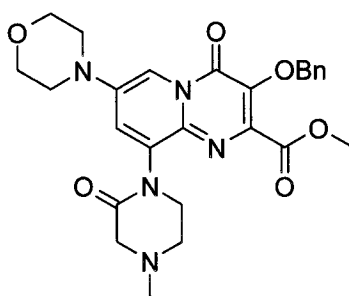
[0484] 通过参考实施例 7.1 中描述的过程来制备该化合物。

[0485] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.42-7.30 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 3.96-3.74 (m, 11H), 3.34 (t, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.28-3.16 (m, 4H)。

[0486] MS(ESI⁺) m/z 494 (M+1)

[0487] 实施例 16.2 : 3-苄氧基-9-(4-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)-7-吗啉-4-基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0488]



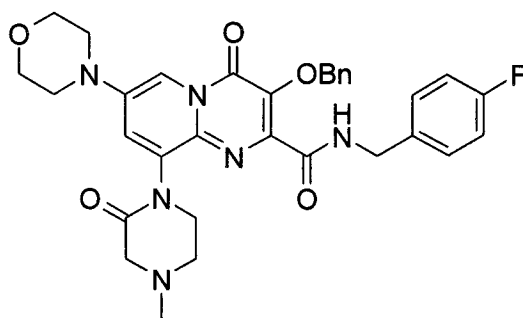
[0489] 通过参考实施例 13.2 中描述的过程来制备该化合物。

[0490] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.45 (m, 2H), 7.43-7.31 (m, 3H), 5.43-5.15 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.01-3.41 (m, 11H), 3.26 (t, $J = 4.5\text{Hz}$, 4H), 3.14 (s, 3H)。

[0491] MS (ESI $^+$) m/z 508 (M+1)

[0492] 实施例 16.3 :3-苄氧基-9-(4-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)-7-吗啉-4-基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0493]



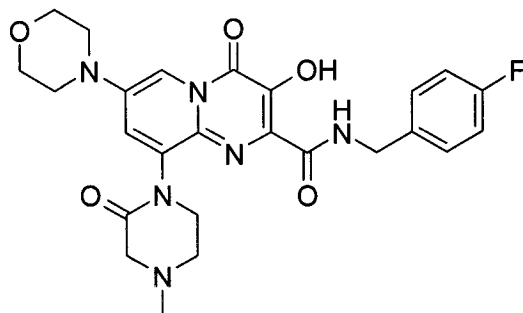
[0494] 通过参考实施例 7.2 中描述的过程来制备该化合物。

[0495] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.80-7.68 (m, 1H), 7.64-7.50 (m, 3H), 7.42-7.31 (m, 5H), 7.03 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.55 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 3.88 (t, $J = 4.6\text{Hz}$, 4H), 3.80-3.66 (brs, 2H), 3.30-3.10 (m, 6H), 2.77-2.60 (brs, 2H), 2.31 (s, 3H)。

[0496] MS (ESI $^+$) m/z 601 (M+1)

[0497] 实施例 16.4 :3-羟基-9-(4-甲基-2-氧代-哌嗪-1-基)-7-吗啉-4-基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0498]



[0499] 除了 TEA 用于脱盐外,通过参考实施例 7.3 中描述的过程来制备该化合物。

[0500] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.80-11.60 (brs, 1H), 8.54 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H),

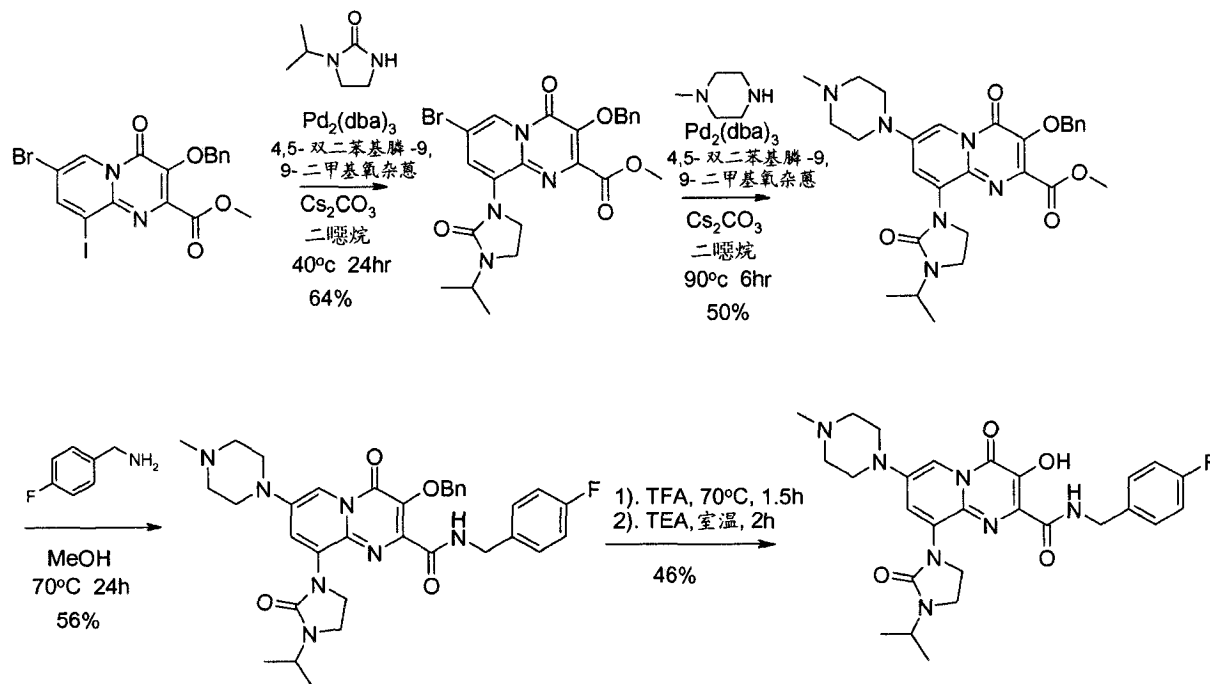
8.02-7.94 (m, 2H), 7.44 (dd, $J = 5.8, 8.2$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.57 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.82-3.70 (m, 4H), 3.66-3.50 (m, 2H), 3.25-3.14 (m, 4H), 3.09 (s, 2H), 2.76-2.62 (m, 2H), 2.22 (s, 3H)。

[0501] MS (ESI⁺) m/z 511 (M+1)

[0502] HPLC :98.9%

[0503] 实施例 17 :3-羟基-9-(3-异丙基-2-氧代-咪唑烷-1-基)-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

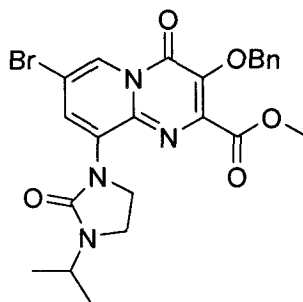
[0504]



[0505] 除了 TEA 用于脱盐步骤中外,通过参考实施例 4 中描述的过程来制备该目标物。

[0506] 实施例 17.1 :3-苄氧基-7-溴-9-(3-异丙基-2-氧代-咪唑烷-1-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0507]



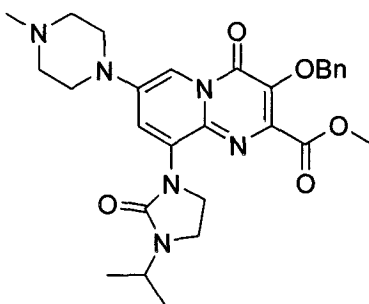
[0508] 通过参考实施例 4.1 中描述的过程来制备该化合物。

[0509] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.95 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.44-7.54 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 3H), 5.34 (s, 2H), 4.20-4.40 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.48 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

[0510] MS (ESI⁺) m/z 537 (M[Br⁷⁹]+23), 539 (M[Br⁸¹]+23)

[0511] 实施例 17.2 :3-苄氧基-9-(3-异丙基-2-氧代-咪唑烷-1-基)-7-(4-甲基-哌

嗪-1-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备
[0512]

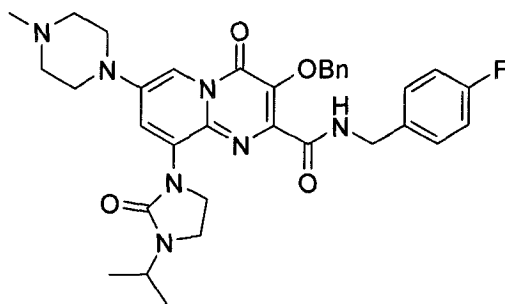


[0513] 通过参考实施例 4.2 中描述的过程来制备该化合物。

[0514] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.24(d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 8.01(d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.58(m, 2H), 7.28-7.42(m, 3H), 5.31(s, 2H), 4.39-4.16(m, 3H), 3.89(s, 3H), 3.48(t, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 3.24-3.36(m, 4H), 2.54-2.68(m, 4H), 2.38(s, 3H), 1.21(d, $J = 6.7\text{Hz}$, 6H)。

[0515] MS(ESI⁺) m/z 535(M+1)

[0516] 实施例 17.3 :3-苄氧基-9-(3-异丙基-2-氧代-咪唑烷-1-基)-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备
[0517]

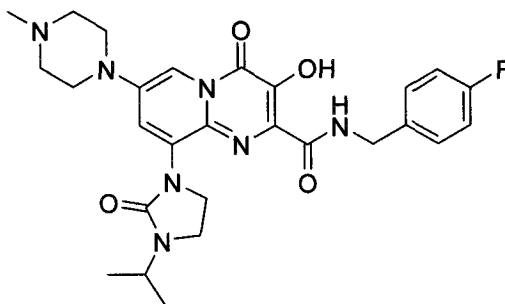


[0518] 通过参考实施例 4.3 中描述的过程来制备该化合物。

[0519] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.93(t, $J = 6.1\text{Hz}$, 1H), 8.13(d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.98(d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.42(m, 2H), 7.41-7.30(m, 5H), 7.07(t, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 5.14(s, 2H), 4.45(d, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 4.16-3.93(m, 3H), 3.42(t, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 3.30-3.12(m, 4H), 2.58-2.41(m, 4H), 2.24(s, 3H), 1.13(d, $J = 6.7\text{Hz}$, 6H)。

[0520] MS(ESI⁺) m/z 650(M+23)

[0521] 实施例 17.4 :3-羟基-9-(3-异丙基-2-氧代-咪唑烷-1-基)-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备
[0522]



[0523] 除了 TEA 用于脱盐中外,通过参考实施例 4.4 中描述的过程来制备该化合物。

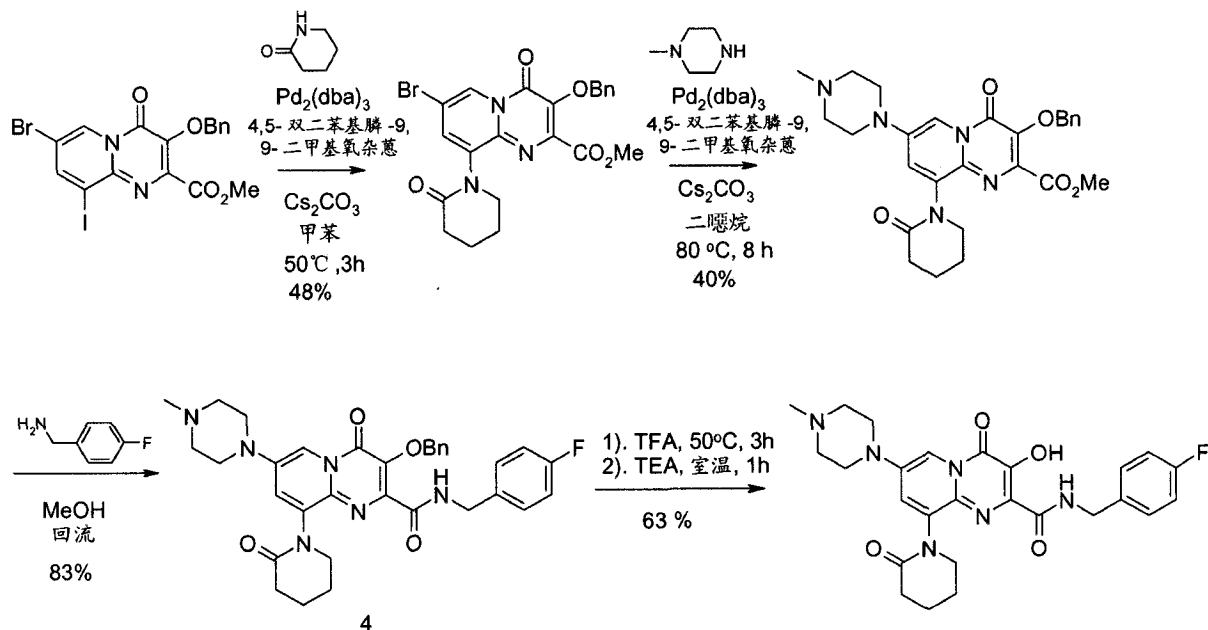
[0524] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 11.83-11.65(m, 1H), 8.13(d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.94(t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.61(d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.29(m, 2H), 7.07(t, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 4.62(d, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 4.24-4.08(m, 1H), 3.85(t, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 3.33(m, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 3.29-3.19(m, 4H), 2.66-2.50(m, 4H), 2.36(s, 3H), 1.11(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H)。

[0525] MS(ESI^+) m/z 560 ($M+23$)

[0526] HPLC :99.1%

[0527] 实施例 18 :3-羟基-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-9-(2-氧代-哌嗪-1-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

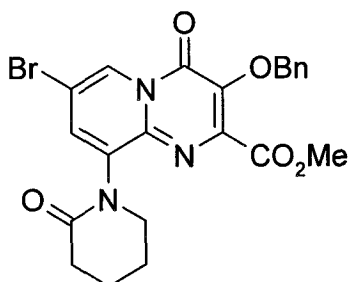
[0528]



[0529] 除了在脱盐步骤中使用 TEA 而非 4-氟苄胺外,通过参考实施例 4 中描述的过程来制备该目标物。

[0530] 实施例 18.1 :3-苄氧基-7-溴-4-氧代-9-(2-氧代-哌嗪-1-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0531]



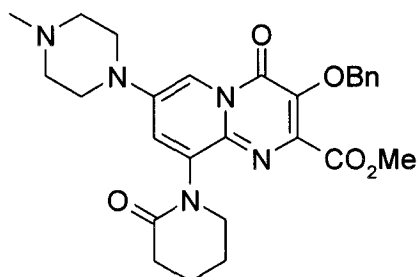
[0532] 通过参考实施例 4.1 中描述的过程来制备该化合物。

[0533] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 9.06(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.67(d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.45(m, 2H), 7.41-7.31(m, 3H), 5.31(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.75-3.60(brs, 2H), 2.64-2.53(m, 2H), 2.06-1.93(m, 4H)

[0534] MS(ESI^+) m/z 486 ($M+1$), 508 ($M+23$)

[0535] 实施例 18.2 :3-苄氧基-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-9-(2-氧代-哌嗪-

啶-1-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备
[0536]



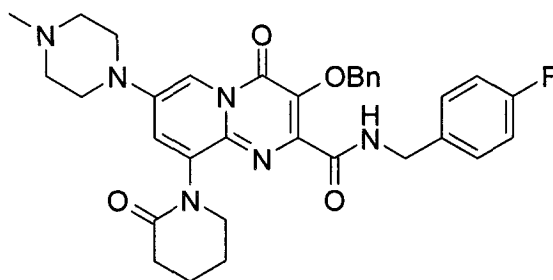
[0537] 通过参考实施例 4.2 中描述的过程来制备该化合物。

[0538] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.30 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.79-3.61 (m, 2H), 3.33-3.24 (m, 4H), 2.65-2.54 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.06-1.93 (m, 4H)

[0539] MS (ESI $^+$) m/z 506 (M+1), 528 (M+23)

[0540] 实施例 18.3: 3-苄氧基-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-9-(2-氧代-哌啶-1-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0541]



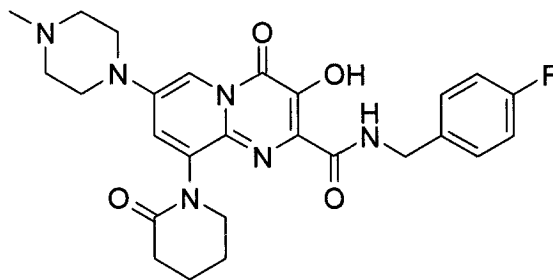
[0542] 通过参考实施例 4.3 中描述的过程来制备该化合物。

[0543] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.43 (m, 4H), 7.40-7.31 (m, 5H), 7.13-7.04 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.48-4.41 (m, 2H), 3.74-3.46 (m, 2H), 3.37-3.41 (m, 4H), 2.50-2.70 (m, 4H), 2.30-2.50 (m, 5H), 1.89-1.77 (m, 4H)

[0544] MS (ESI $^+$) m/z 599 (M+1)

[0545] 实施例 18.4: 3-羟基-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-9-(2-氧代-哌啶-1-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0546]



[0547] 除了在脱盐步骤中使用 TEA 而非 4-氟苄胺外,通过参考实施例 4.4 中描述的过程来制备该化合物。

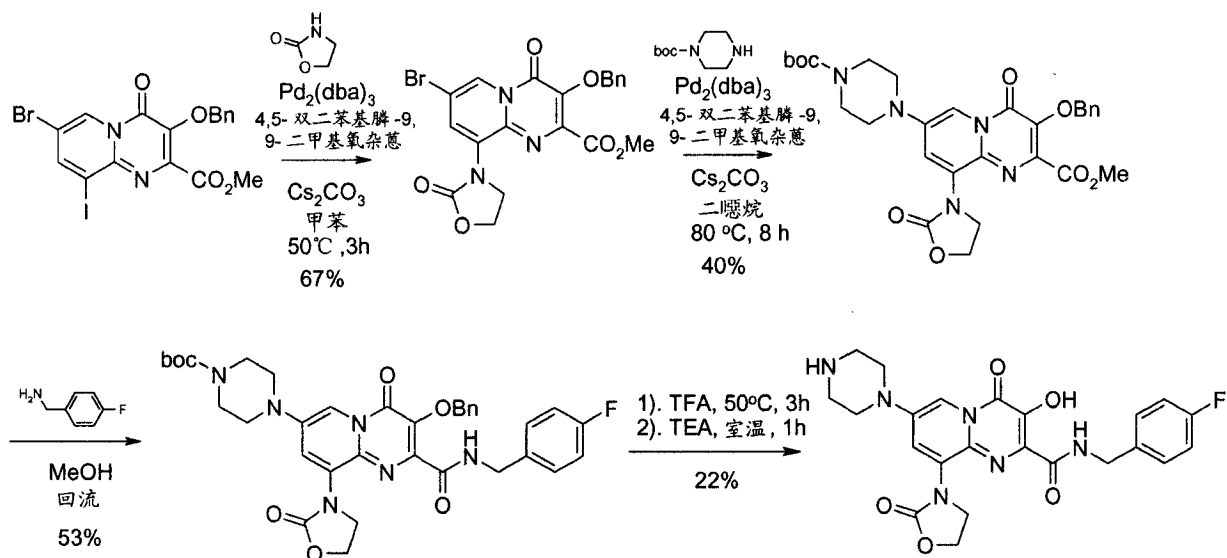
[0548] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 11.79 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.83 (m,

1H), 7.42 (d, J = 1.8, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.13-7.03 (m, 2H), 4.68-4.47 (m, 2H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.29-3.18 (m, 4H), 2.64-2.52 (m, 4H), 2.50-2.30 (m, 5H), 1.94-1.51 (m, 4H)

[0549] MS(ESI⁺) m/z 509 (M+1)

[0550] 实施例 19 : 3-羟基-4-氧代-9-(2-氧代-噁唑烷-3-基)-7-哌嗪-1-基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

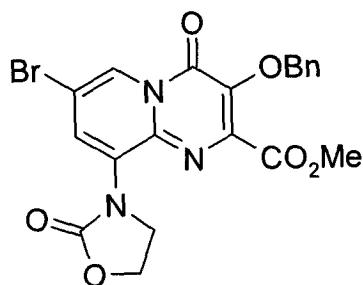
[0551]



[0552] 除了在脱盐步骤中使用 TEA 而非 4-氟苄胺外, 通过参考实施例 4 中描述的过程来制备该目标物。

[0553] 实施例 19.1 : 3-苄氧基-7-溴-4-氧代-9-(2-氧代-噁唑烷-3-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0554]



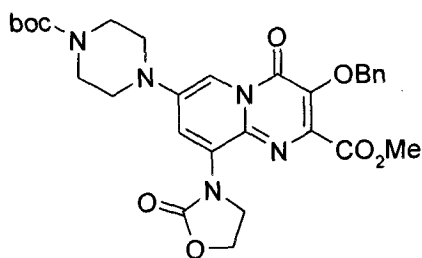
[0555] 通过参考实施例 4.1 中描述的过程来制备该化合物。

[0556] ¹H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.07 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.41-7.31 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75-3.62 (m, 2H), 2.63-2.55 (m, 2H)

[0557] MS(ESI⁺) m/z 474 (M+1)

[0558] 实施例 19.2 : 3-苄氧基-7-(4-叔丁氧基羰基-哌嗪-1-基)-4-氧代-9-(2-氧代-噁唑烷-3-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0559]



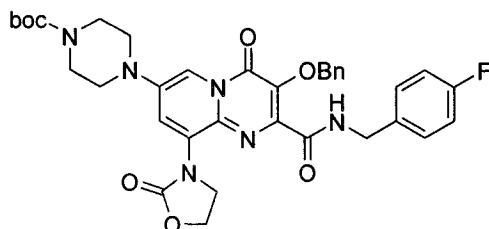
[0560] 通过参考实施例 4.2 中描述的过程来制备该化合物

[0561] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 4.57-4.50 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.65-3.57 (m, 4H), 3.25-3.17 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)

[0562] MS (ESI $^+$) m/z 580 (M+1), 602 (M+23)

[0563] 实施例 19.3 : 4-[3-苄氧基-2-(4-氟-苄基氨基甲酰基)-4-氧代-9-(2-氧代-噁唑烷-3-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备

[0564]



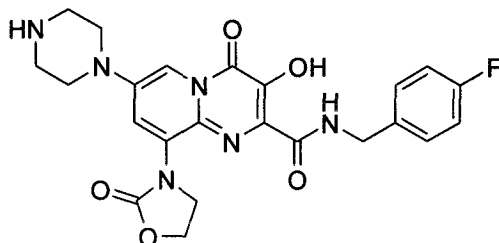
[0565] 通过参考实施例 4.3 中描述的过程来制备该化合物。

[0566] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.99 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 5H), 7.07 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.56-4.42 (m, 4H), 4.26-4.16 (m, 2H), 3.56-3.47 (m, 4H), 3.27-3.19 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)

[0567] MS (ESI $^+$) m/z 673 (M+1), 695 (M+23)

[0568] 实施例 19.4 : 3-羟基-4-氧代-9-(2-氧代-噁唑烷-3-基)-7-哌嗪-1-基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0569]



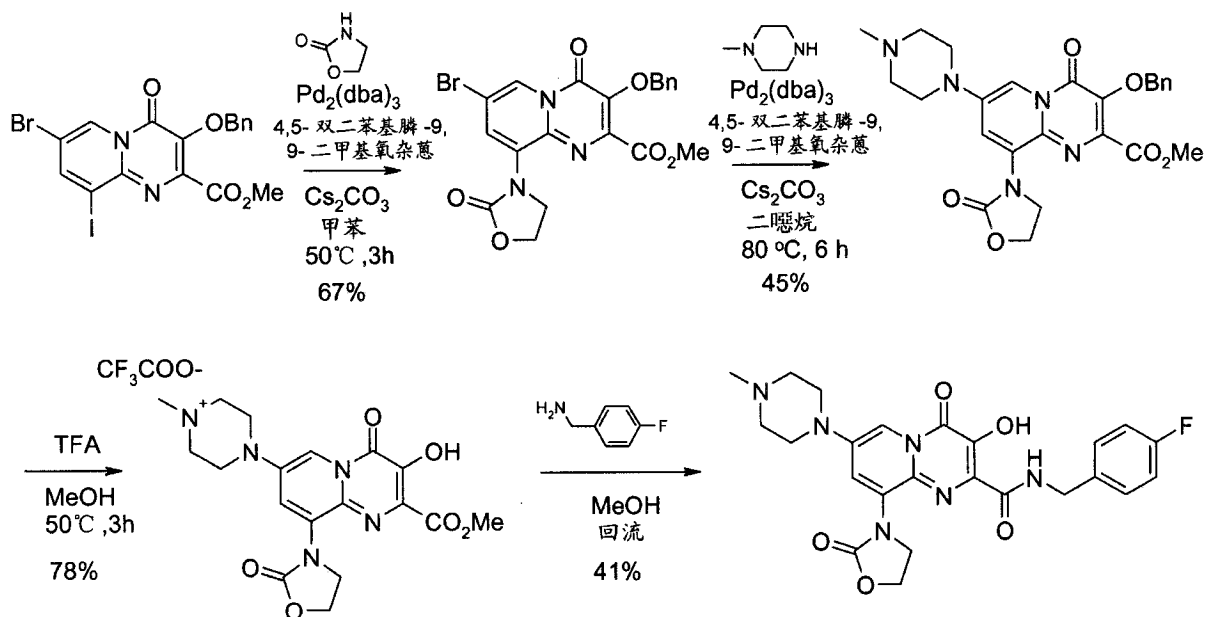
[0570] 除了在脱盐步骤中使用 TEA 而非 4-氟苄胺外,通过参考实施例 4.4 中描述的过程来制备该化合物。

[0571] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.15 (m, 1H), 7.91-7.81 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.08 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 4.65-4.59 (m, 2H), 4.44-4.35 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.22-3.14 (m, 4H), 3.09-3.01 (m, 4H)

[0572] MS(ESI⁺)m/z 483(M+1)

[0573] 实施例 20 :3-羟基-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-9-(2-氧代-噁唑烷-3-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

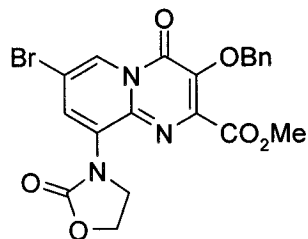
[0574]



[0575] 通过参考实施例 2 中描述的过程来制备该目标物。

[0576] 实施例 20.1 :3-苄氧基-7-溴-4-氧代-9-(2-氧代-噁唑烷-3-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0577]



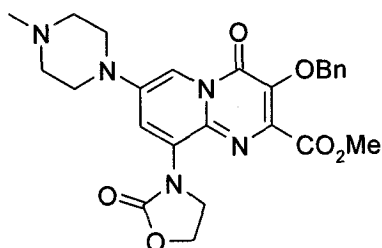
[0578] 通过参考实施例 2.1 中描述的过程来制备该化合物。

[0579] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 9.07(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.05(d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.45(m, 2H), 7.41-7.31(m, 3H), 5.31(s, 2H), 4.43-4.62(m, 4H), 3.88(s, 3H)

[0580] MS(ESI⁺) 没有离子化

[0581] 实施例 20.2 :3-苄氧基-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-9-(2-氧代-噁唑烷-3-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0582]

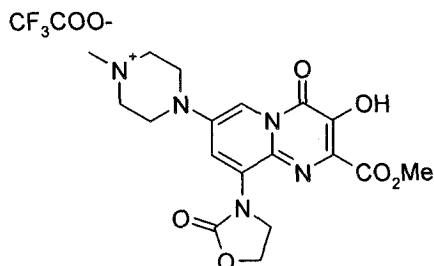


[0583] 通过参考实施例 2.2 中描述的过程来制备该化合物。

[0584] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.28 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.41-7.31 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 4.60-4.46 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.33-3.25 (m, 4H), 2.63-2.55 (m, 4H), 2.37 (s, 3H)

[0585] MS (ESI⁺) m/z 494 (M+1), 516 (M+23)

[0586] 实施例 20.3: 4-[3-羟基-2-甲氧基羰基-4-氧代-9-(2-氧代-噁唑烷-3-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基]-1-甲基-哌嗪-1-三氟-醋酸盐的制备
[0587]

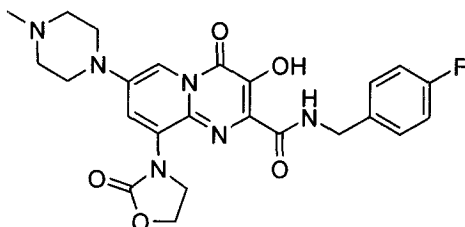


[0588] 通过参考实施例 2.3 中描述的过程来制备该化合物。

[0589] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d^6) δ 10.37-10.30 (brs, 1H), 10.05-9.92 (brs, 1H), 8.03 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.55-4.47 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 4.28-4.20 (t, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 3.77-3.98 (m, 5H), 3.69-3.46 (m, 2H), 3.33-2.96 (m, 4H), 2.88 (s, 3H)

[0590] MS (ESI⁺) m/z 404 (M-TFA+1)

[0591] 实施例 20.4: 3-羟基-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-4-氧代-9-(2-氧代-噁唑烷-3-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备
[0592]

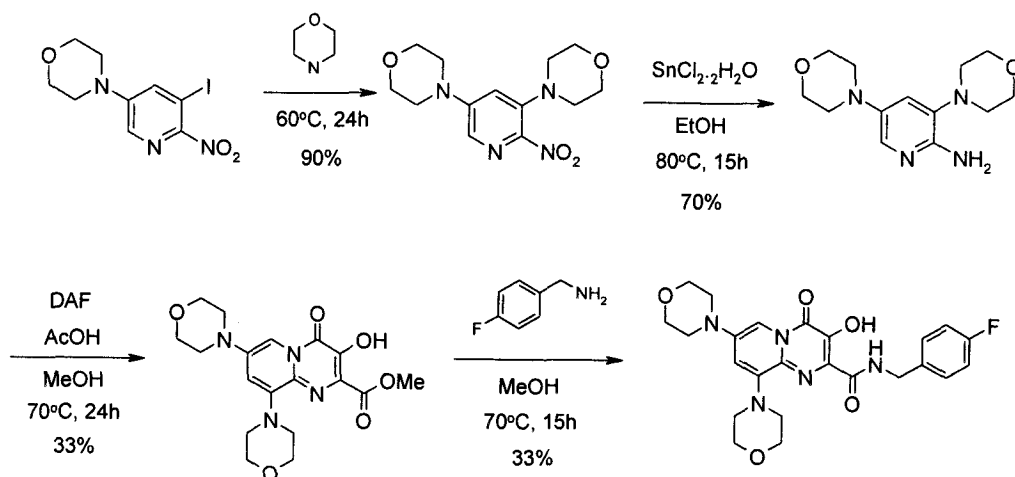


[0593] 通过参考实施例 2.4 中描述的过程来制备该化合物。

[0594] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d^6) δ 12.12-11.69 (brs, 1H), 9.45-9.29 (brs, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.21-7.11 (m, 2H), 4.58-4.47 (m, 4H), 4.22-4.13 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 4H), 2.60-2.40 (m, 4H), 2.25 (s, 3H)

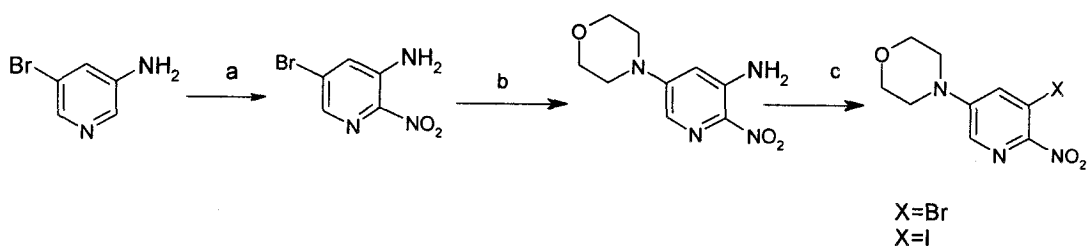
[0595] MS (ESI⁺) m/z 497 (M+1)

[0596] 实施例 21: N-(4-氟苄基)-3-羟基-7,9-二吗啉基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备
[0597]



[0598] 实施例 21.1 :4-(5-碘-6-硝基吡啶-3-基)吗啉的制备

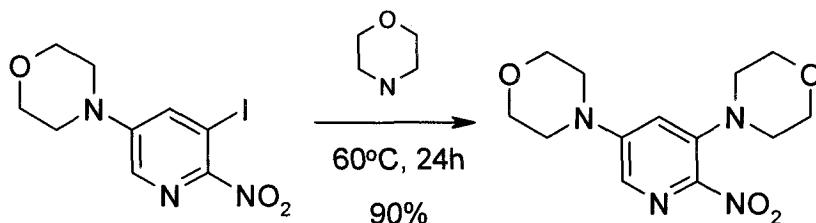
[0599]



[0600] 试剂和条件:(a) i) ClCOOEt , Py 93% ii) HNO_3 , H_2SO_4 , 30°C , 20h, 68% iii) KOH / $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, 75% (b) 吗啉, 140°C , 10h, 85% (c) NaNO_2 , H_2SO_4 , H_2O , 0°C , 2h 然后 80°C 2h, 75% 对于 $\text{X} = \text{OH}$ 或 CuBr , $\text{X} = \text{Br}$ 80% 或 CuI 对于 $\text{X} = \text{I}$, 30%。

[0601] 实施例 21.2 :4,4'-(2-硝基吡啶-3,5-二基)二吗啉的制备

[0602]



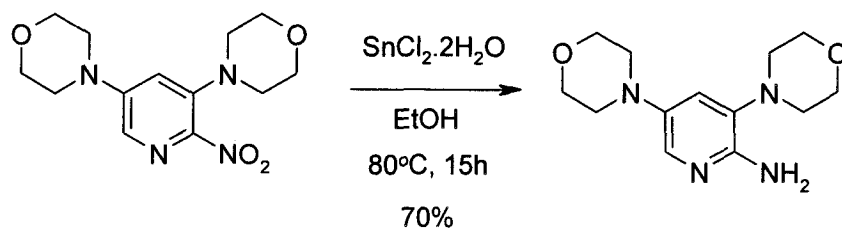
[0603] 4-(5-碘-6-硝基吡啶-3-基)吗啉 (1.0g, 3mmol) 和吗啉 (10ml) 的混合物在 60°C 下加热 24h。在冷却至室温后,加入乙醚 (20ml)。通过过滤来收集固体,用水冲洗三次,并在真空中干燥以提供期望的化合物 (790mg, 90%)。

[0604] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 3.96-3.84 (m, 8H), 3.36 (t, $J = 4.5\text{Hz}$, 4H), 3.10 (t, $J = 4.5\text{Hz}$, 4H)。

[0605] MS (ESI⁺) m/z 295 (M+1)

[0606] 实施例 21.3 :3,5-二吗啉基吡啶基-2-胺的制备

[0607]



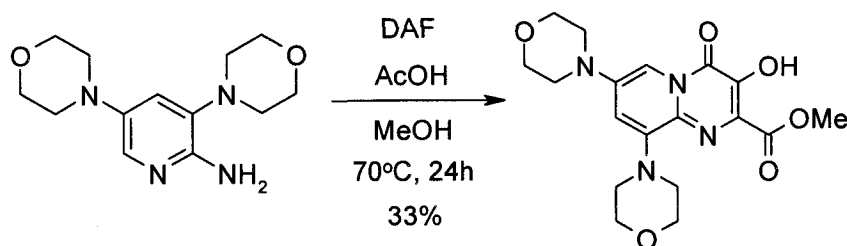
[0608] 将氯化亚锡 (II) (4.3g, 18.8mmol) 加入到实施例 21.2 的产物 (791mg, 2.7mmol) 溶于乙醇 (30ml) 的溶液中。在氮气氛围下将混合物加热至回流达 15h。然后在真空中去除大多数乙醇, 并且加入水 (30ml)。逐滴加入氢氧化钠 (4N) 水溶液以使 pH 达到约 9。然后, 用二氯甲烷提取混合物三次。合并有机层, 用水洗涤, 干燥, 并在减压下浓缩以提供期望的化合物 (500mg, 70%)。

[0609] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.91-3.79 (m, 8H), 3.02 (t, $J = 4.5\text{Hz}$, 4H), 2.92 (t, $J = 4.5\text{Hz}$, 4H)。

[0610] MS (ESI⁺) m/z 265 (M+1)

[0611] 实施例 21.4 : 3-羟基-7,9-二吗啉基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0612]



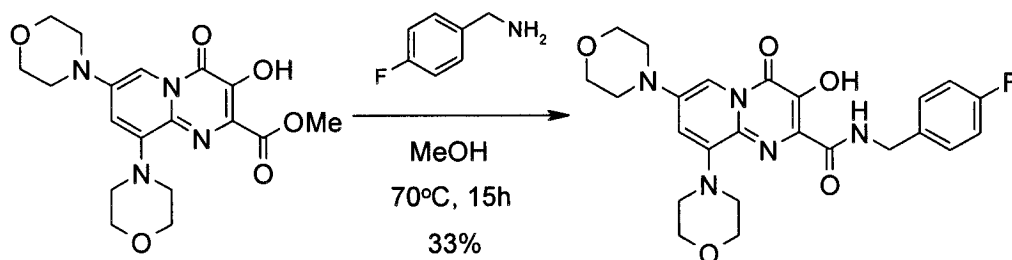
[0613] 将来自实施例 21.3 的产物 (250mg, 0.95mmol)、2,3-二乙酰氧基富马酸二甲酯 (369mg, 1.42mmol) 和醋酸 (57mg, 0.95mmol) 溶解在甲醇 (2ml) 中, 并且在 70°C 下加热混合物 24h。在冷却至室温后, 通过过滤来收集固体, 用甲醇洗涤, 并在真空中干燥以提供期望的化合物 (123mg, 33%)。

[0614] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.08 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82-3.73 (m, 8H), 3.34 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 4H), 3.17 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 4H)。

[0615] MS (ESI⁺) m/z 391 (M+1), 413 (M+23), 445 (M+55)

[0616] 实施例 21.5 : N-(4-氟苄基)-3-羟基-7,9-二吗啉基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

[0617]



[0618] 将 (4-氟苄基) 甲胺 (64mg, 0.5mmol) 加入到实施例 21.4 的产物 (80mg, 0.2mmol) 溶于甲醇 (5ml) 的溶液中, 并且在 70°C 下加热混合物 15h。在冷却至室温后, 通过过滤来收

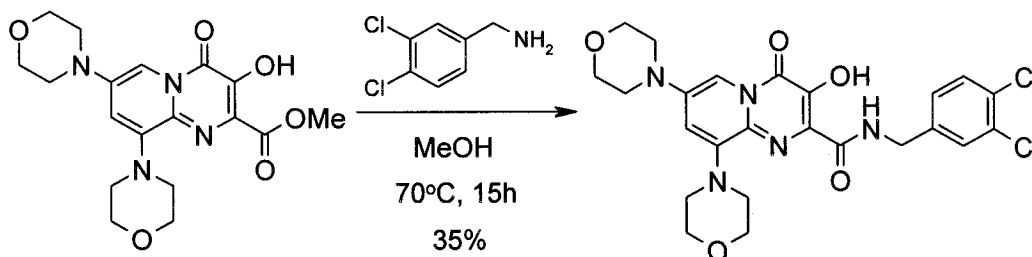
集固体,用甲醇洗涤三次,并在真空中干燥以提供期望的化合物(33mg,33%)。

[0619] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 11.71(s, 1H), 8.66(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.79(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.37(m, 2H), 7.20(t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.02(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.56(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.82-3.71(m, 8H), 3.24(t, $J = 4.2\text{Hz}$, 4H), 3.16(t, $J = 4.2\text{Hz}$, 4H)。

[0620] MS(ESI $^-$) m/z 482(M-1)

[0621] 实施例 22 :N-(3,4-二氯苄基)-3-羟基-7,9-二吗啉基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

[0622]



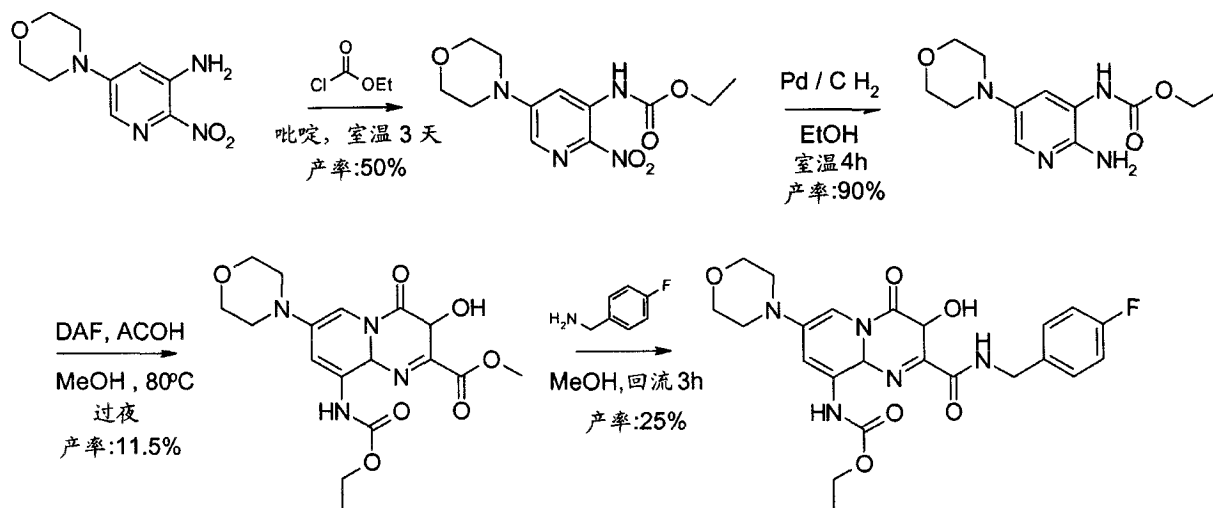
[0623] 通过参考实施例 21.5 中的过程来制备该化合物。

[0624] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 11.60(s, 1H), 8.80(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.80(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.67-7.61(m, 2H), 7.39-7.33(m, 1H), 7.03(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.58(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.81(t, $J = 4.5\text{Hz}$, 4H), 3.77(t, $J = 4.5\text{Hz}$, 4H), 3.26(t, $J = 4.5\text{Hz}$, 4H), 3.16(t, $J = 4.5\text{Hz}$, 4H)。

[0625] MS(ESI $^+$) m/z 534(M+1), 556(M+23)

[0626] 实施例 23 :2-(4-氟苄基氨基甲酰基)-3-羟基-7-吗啉基-4-氧代-4,9a-二氢-3H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-基氨基甲酸乙酯的制备

[0627]



[0628] 如实施例 21.1 中所描述的来制备 5-吗啉基-2-硝基吡啶基-3-胺。

[0629] 实施例 23.1 :5-吗啉基-2-硝基吡啶-3-基氨基甲酸乙酯的制备

[0630]



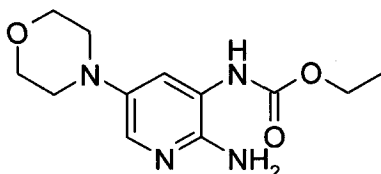
[0631] 在 0°C 下, 向 5-吗啉基-2-硝基吡啶基-3-胺 (2g, 8.8mmol) 在吡啶 (30ml) 溶液中加入氯甲酸乙酯 (1.1ml, 11mmol)。在室温下搅拌 3 天后, 加入 EA。用饱和 NaCl 水溶液洗涤有机相三次, 用 Na₂SO₄ 干燥并在真空中浓缩。通过柱层析 (EA/PE = 1/1) 来纯化残留物以产生期望的产物 (1.2g, 50%)。

[0632] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 10.06 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.1Hz, 1H), 4.26 (q, J₁ = 14.1Hz, J₂ = 7.2Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.4Hz, 4H), 3.45 (t, J = 5.4Hz, 4H), 1.35 (t, J = 6.6Hz, 3H)

[0633] MS (ESI⁺) m/z 351 (M+55)

[0634] 实施例 23.2 : 2-氨基-5-吗啉基吡啶-3-基氨基甲酸乙酯的制备

[0635]

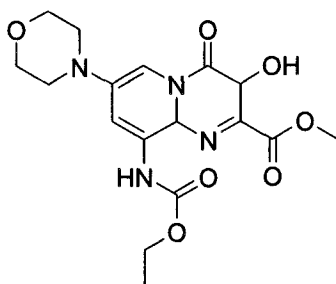


[0636] 在室温和 H₂ 气氛下, 搅拌实施例 23.1 的产物 (900mg, 3mmol) 和 Pd/C (90mg) 在 EtOH (10ml) 中的混合物 18h。过滤混合物, 并且在真空中浓缩滤液以产生标题的化合物 (730mg, 90%)。

[0637] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.57 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.24 (q, J₁ = 14.1Hz, J₂ = 6.9Hz, 2H), 3.84 (t, J = 4.8Hz, 4H), 3.05 (t, J = 4.8Hz, 4H), 1.32 (t, J = 6.9Hz, 3H)

[0638] 实施例 23.3 : 9-(乙氧羰基氨基)-3-羟基-7-吗啉基-4-氧代-4,9a-二氢-3H-吡啶并 [1,2-a] 嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0639]



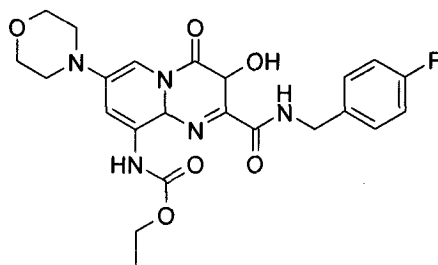
[0640] 实施例 23.2 的产物 (120mg, 0.45mmol)、DAF (176mg, 0.67mmol) 和 AcOH (13mg, 0.23mmol) 混合于 MeOH (0.5ml) 中。将该混合物在 80°C 下加热 18h。在冷却至室温后, 通过过滤来收集固体、用 MeOH 洗涤并在真空中干燥以产生期望的产物 (20mg, 11.5%)。

[0641] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.4Hz, 1H), 4.21 (q, J₁ = 14.1Hz, J₂ = 6.9Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84-3.72 (m, 4H), 3.17-3.06 (m, 4H), 1.27 (t, J = 6.9Hz, 3H)

[0642] MS (ESI⁻) m/z 393 (M-1)

[0643] 实施例 23.4 :2-(4-氟苄基氨基甲酰基)-3-羟基-7-吗啉基-4-氧代-4,9a-二氢-3H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-基氨基甲酸乙酯的制备

[0644]



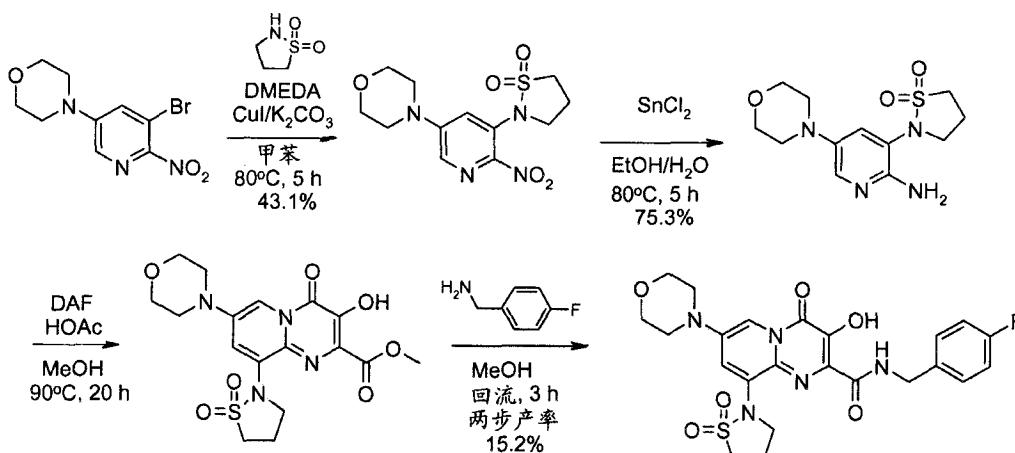
[0645] 实施例 23.3 的产物 (100mg, 0.25mmol) 和 (4-氟苄基) 甲胺 (158mg, 1.27mmol) 混合在 MeOH (2ml) 中。将该溶液在回流下加热 3h。在冷却至室温后,真空中浓缩 MeOH。通过过滤来收集固体、用 MeOH 洗涤并在真空中干燥以产生期望的产物 (30mg, 25%)。

[0646] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.41 (s, 1H), 10.41 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.38 (dd, $J_1 = 8.7\text{Hz}$, $J_2 = 5.7\text{Hz}$, 2H), 7.19 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 4.60 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.84-3.72 (m, 4H), 3.17-3.06 (m, 4H), 1.29 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H)

[0647] MS (ESI $^-$) m/z 486 (M-1)

[0648] 实施例 24 :N-(4-氟苄基)-9-(1,3-丙磺内酰胺 (propanesultam))-3-羟基-7-吗啉基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

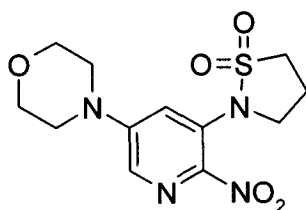
[0649]



[0650] 如实施例 21.1 中描述的来制备 4-(5-溴-6-硝基吡啶-3-基)吗啉。根据文献: J. Org. Chem., 52, 11, 1987, 2162-2166 来制备异噻唑烷 1,1-二氧化物。

[0651] 实施例 24.1 :4-[5-(1,3-丙磺内酰胺)-6-硝基吡啶-3-基]吗啉的制备

[0652]



[0653] 向 4-(5-溴-6-硝基吡啶-3-基)吗啉 (1.00g, 3.47mmol) 在甲苯 (20ml) 中的

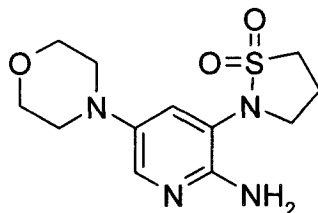
混合物中连续加入异噻唑烷 1,1- 二氧化物 (0.63g, 5.21mmol)、CuI (0.17g, 0.87mmol)、DMEDA (0.15g, 1.74mmol) 和 K_2CO_3 (0.96g, 6.94mmol)。在 80°C 下在氮气氛下加热混合物 5h。在冷却至室温后,过滤混合物,并且在减压下浓缩滤液。通过柱层析 (DCM/MeOH = 100/1) 来纯化残留物以产生期望的产物 (0.49g, 43.1%)。

[0654] 1H NMR (300MHz, d-DMSO) δ 8.16 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.79-3.72 (m, 6H), 3.43-3.34 (m, 6H), 2.43 (m, 2H)。

[0655] MS (ESI⁺) m/z 329 (M+1)

[0656] 实施例 24.2 :3-(1,3- 丙磺内酰胺)-5- 吗啉基吡啶 -2- 胺的制备

[0657]



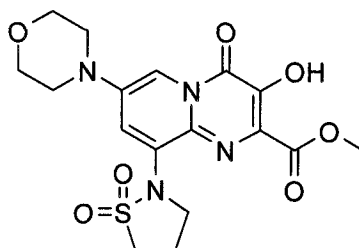
[0658] 向来自实施例 24.1 的产物 (1.20g, 3.66mmol) 在 EtOH (20ml) 中的溶液中加入 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (2.48g, 10.98mmol)。在 80°C 下加热混合物 5h。在冷却至室温后,用 KOH (20%) 调节混合物 pH 到 9 ~ 10,然后过滤。在减压下浓缩滤液。通过柱层析 (DCM/MeOH = 50/1) 来纯化残留物以提供作为棕色固体的产物 (0.82g, 75.3%)。

[0659] 1H NMR (300MHz, d-DMSO) δ 7.67 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.71-3.67 (m, 4H), 3.53 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.94-2.89 (m, 4H), 2.41-2.35 (m, 2H)。

[0660] MS (ESI⁺) m/z 299 (M+1)

[0661] 实施例 24.3 :9-(1,3- 丙磺内酰胺)-3- 羟基 -7- 吗啉基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 羧酸甲酯的制备

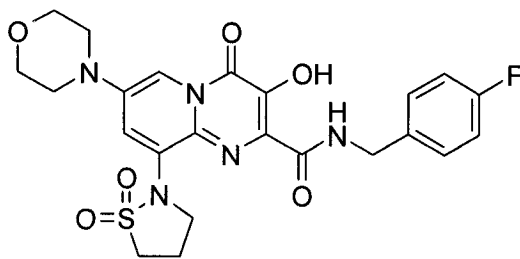
[0662]



[0663] 将来自实施例 24.2 的产物 (0.55g, 1.85mmol)、DAF (0.96g, 3.69mmol) 和 HOAc (0.02g, 0.37mmol) 混合在 MeOH (1.2ml) 中。在 90°C 下加热混合物 20h。该混合物直接用下面的步骤中。

[0664] 实施例 24.4 :N-(4- 氟苄基)-9-(1,3- 丙磺内酰胺)-3- 羟基 -7- 吗啉基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 甲酰胺的制备

[0665]



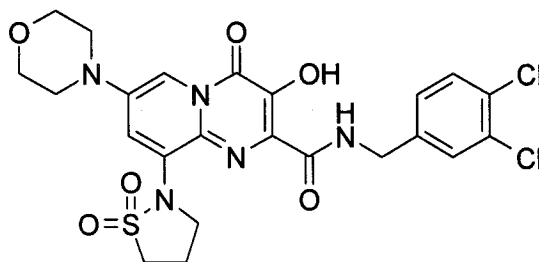
[0666] 用 MeOH(20ml) 稀释来自实施例 24.3 的混合物, 然后加入 (4- 氟苯基) 甲胺 (0.23g, 1.84mmol)。混合物在回流下加热 3h。在冷却至室温后, 通过过滤来收集所得到的沉淀物, 用 MeOH 洗涤并在真空中干燥, 以提供作为黄色固体的产物 (0.14g, 两步产率 15.2%)。

[0667] ^1H NMR(300MHz, d-DMSO) δ 11.89(s, 1H), 9.70(t, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 7.82(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.53(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.35(m, 2H), 7.16(t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 4.53(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 3.98(t, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 3.77-3.74(m, 4H), 3.47(t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 3.21-3.18(m, 4H), 2.47-2.44(m, 2H)。

[0668] MS(ESI $^-$)m/z 516(M-1)

[0669] 实施例 25 :N-(3,4-二氯苄基)-9-(1,3-丙磺内酰胺)-3-羟基-7-吗啉基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

[0670]



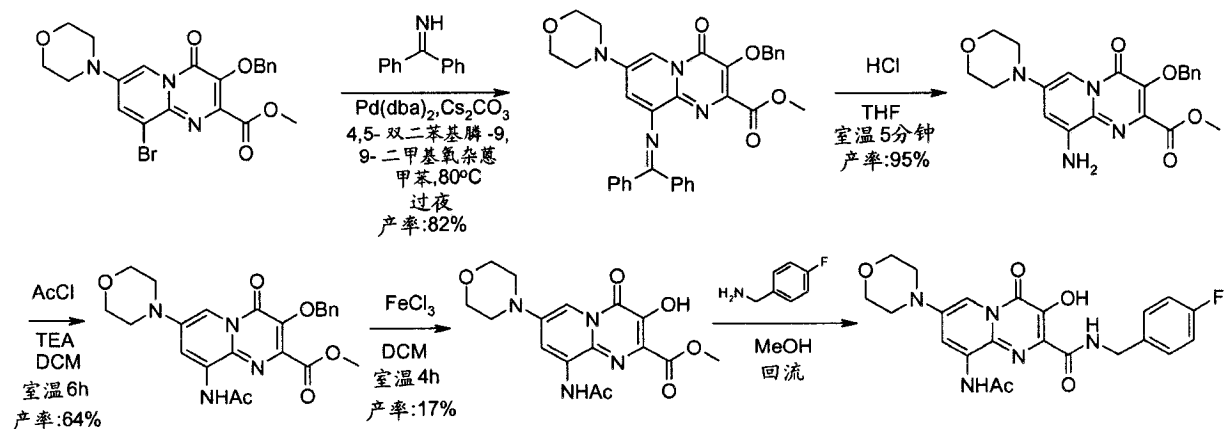
[0671] 以与实施例 24 类似的方式来制备该目标物。

[0672] ^1H NMR(300MHz, d-DMSO) δ 11.74(s, 1H), 9.71(t, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 7.82(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.57(m, 2H), 7.53(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.28(m, 1H), 4.57(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.99(t, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 3.78-3.74(m, 4H), 3.48(t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 3.20-3.14(m, 4H), 2.47-2.42(m, 2H)。

[0673] MS(ESI $^-$)m/z 566(M-1)

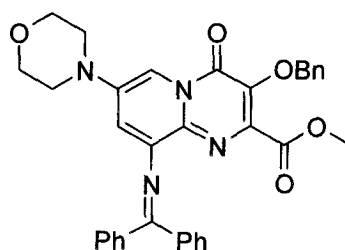
[0674] 实施例 26 :9-乙酰氨基-N-(4-氟苄基)-3-羟基-7-吗啉基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

[0675]



[0676] 实施例 26.1 :9-乙酰氨基-N-(4-氟苄基)-3-羟基-7-吗啉基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

[0677]



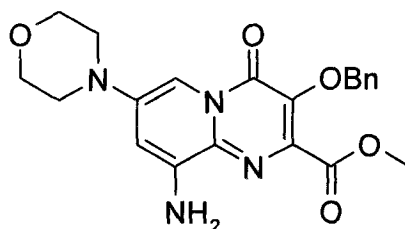
[0678] 将甲基-3-(苄氧基)-9-溴-7-吗啉基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸酯(471mg, 1.0mmol)、二苯基甲基亚胺(diphenylmethanimine)(0.2ml, 1.2mmol)、Pd₂dba₃(46mg, 0.05mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(58mg, 0.1mmol)和Cs₂CO₃(489mg, 1.5mmol)混合在甲苯(10ml)中。在N₂气氛下在80°C下加热混合物18h。在冷却至室温后,在真空中去除甲苯。通过柱层析(DCM/MeOH = 50/1)来纯化残留物,以产生期望的产物(470mg, 82%)。

[0679] ¹H NMR(300M Hz, CDCl₃) δ 7.91(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.75-7.65(m, 2H), 7.63-7.20(m, 3H), 7.41-7.31(m, 6H), 7.31-7.20(m, 3H), 7.19-7.09(m, 2H), 5.12(s, 2H), 3.76(s, 3H), 3.73-3.62(m, 4H), 3.16-3.02(m, 4H)

[0680] MS(ESI⁺)m/z 597(M+23)

[0681] 实施例 26.2 :9-氨基-3-(苄氧基)-7-吗啉基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0682]



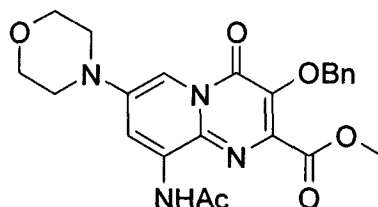
[0683] 向来自实施例 26.1 的产物(100mg, 0.17mmol)在THF(2ml)中的溶液中加入1N HCl(0.068ml)。在室温下搅拌5分钟后,加入NaHCO₃水溶液。用DCM提取混合物三次。合并有机相,用水洗涤,干燥并在真空中浓缩。通过硅胶柱层析(PE/EA = 1/1)来纯化残留物,

以产生标题化合物 (68mg, 95%)。

[0684] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d^6) δ 7.71 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 6.91 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (t, $J = 4.5\text{Hz}$, 4H), 3.13 (t, $J = 4.5\text{Hz}$, 4H)

[0685] 实施例 26.3 :9-乙酰氨基-3-(苄氧基)-7-吗啉基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0686]

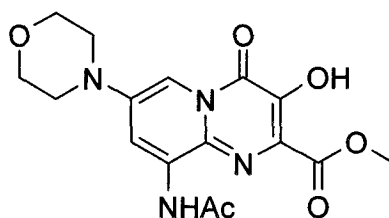


[0687] 在 0°C 下, 向来自实施例 26.2 的产物 (350mg, 0.9mmol) 在 DCM (10ml) 中的溶液中连续加入 TEA (370mg, 3.66mmol) 和 AcCl (143mg, 1.83mmol)。在室温下搅拌 6h 后, 加入水。用饱和盐水洗涤有机相三次, 用 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩。通过柱层析 (EA/PE = 1/1) 来纯化残留物以产生期望的产物 (250mg, 64%)。

[0688] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.26 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 4.02-3.83 (m, 7H), 3.34-3.19 (m, 4H), 2.31 (s, 3H)

[0689] 实施例 26.4 :9-乙酰氨基-3-羟基-7-吗啉基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0690]

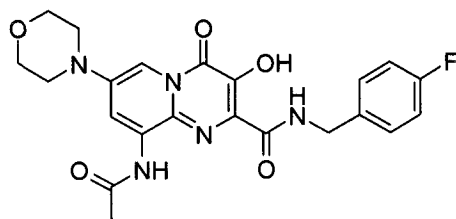


[0691] 将来自实施例 26.3 的产物 (300mg, 0.66mmol) 和 FeCl_3 (535mg, 3.3mmol) 混合在 DCM (5ml) 中。在室温下搅拌 4h 后, 加入稀 HCl。用饱和盐水洗涤有机相三次, 用 Na_2SO_4 干燥并在真空中浓缩。用 EA 洗涤残留物以产生期望的产物 (50mg, 17%)。

[0692] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d^6) δ 10.24 (s, 1H), 9.66-9.58 (m, 1H), 8.49 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82-3.71 (m, 4H), 3.19-3.06 (m, 4H), 2.25 (s, 3H)

[0693] 实施例 26.5 :9-乙酰氨基-N-(4-氟苄基)-3-羟基-7-吗啉基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

[0694]



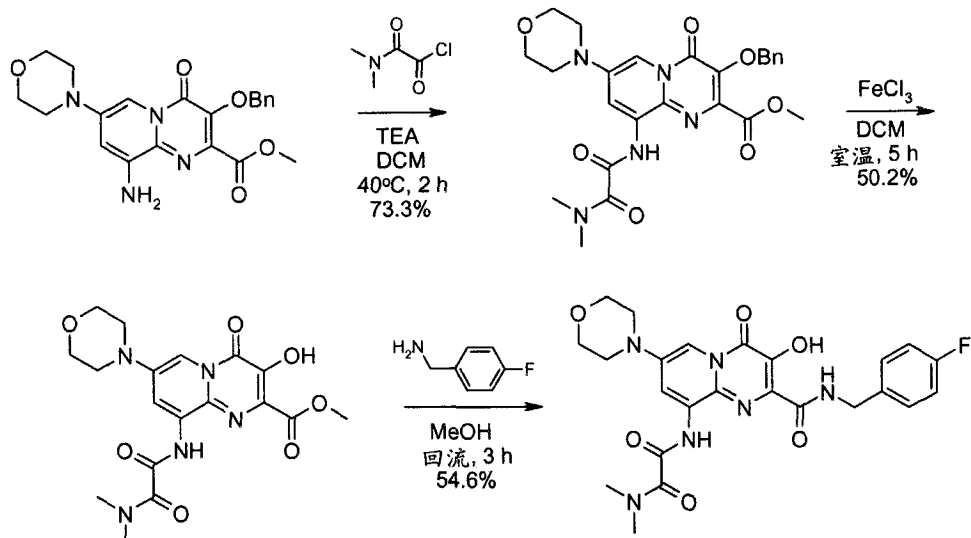
[0695] 来自实施例 26.4 的产物 (40mg, 0.11mmol) 和 (4-氟苄基) 甲胺 (69mg, 0.55mmol) 在 MeOH (3ml) 中的溶液在回流下加热 3h。在冷却至室温后, 在真空中浓缩 MeOH。通过过滤来收集固体, 用 MeOH 洗涤并在真空中干燥以产生期望的产物 (11mg, 22%)。

[0696] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 12.19–11.09 (m, 1H), 8.91–8.76 (m, 1H), 8.67 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.41–7.29 (m, 2H), 7.03 (t, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.96–3.75 (m, 4H), 3.29–3.06 (m, 4H), 2.27 (s, 3H)

[0697] MS (ESI $^+$) m/z 478 (M+23)

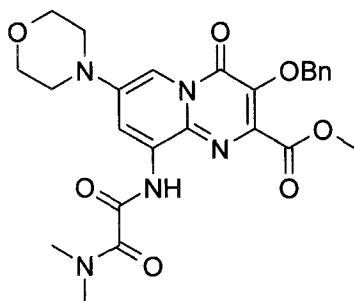
[0698] 实施例 27: N-(4-氟苄基)-9-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙酰氨基)-3-羟基-7-吗啉基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

[0699]



[0700] 实施例 27.1: 3-(苄氧基)-9-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙酰氨基)-7-吗啉基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0701]



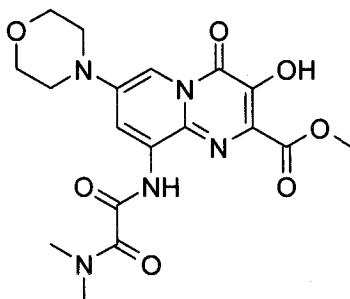
[0702] 向实施例 26.2 的产物 (0.12g, 0.29mmol) 和 TEA (0.11g, 0.88mmol) 在 DCM (5ml) 中的溶液中加入 2-(二甲基氨基)-2-氧代乙酰基氯化物 (49mg, 0.35mmol)。在 40°C 下加热混合物 3h。在冷却至室温后, 减压浓缩混合物, 并加入 EA (20ml)。用 H_2O ($3 \times 20\text{ml}$) 和盐

水依次洗涤混合物,用无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过柱层析 (PE/EA = 4/1) 来纯化残留物以产生粗产物 (0.11g, 粗产率 73.3%)。

[0703] MS(ESI⁺)m/z 510 (M+1)

[0704] 实施例 27.2 :9-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙酰氨基)-3-羟基-7-吗啉基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0705]



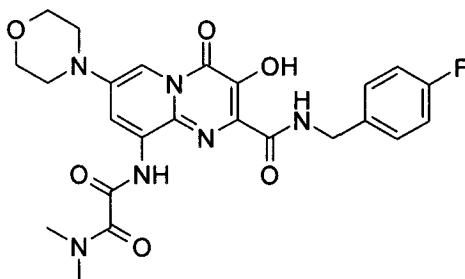
[0706] 通过参考实施例 26.4 中描述的过程来制备该化合物。

[0707] ¹H NMR(300MHz, d-DMSO) δ 10.66(s, 1H), 10.33(s, 1H), 8.47(d, J = 2.7Hz, 1H), 7.80(d, J = 2.4Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.80-3.75(m, 4H), 3.26(s, 3H), 3.17-3.13(m, 4H), 2.97(s, 3H)。

[0708] MS(ESI⁻)m/z 418 (M-1)

[0709] 实施例 27.3 :N-(4-氟苄基)-9-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙酰氨基)-3-羟基-7-吗啉基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

[0710]



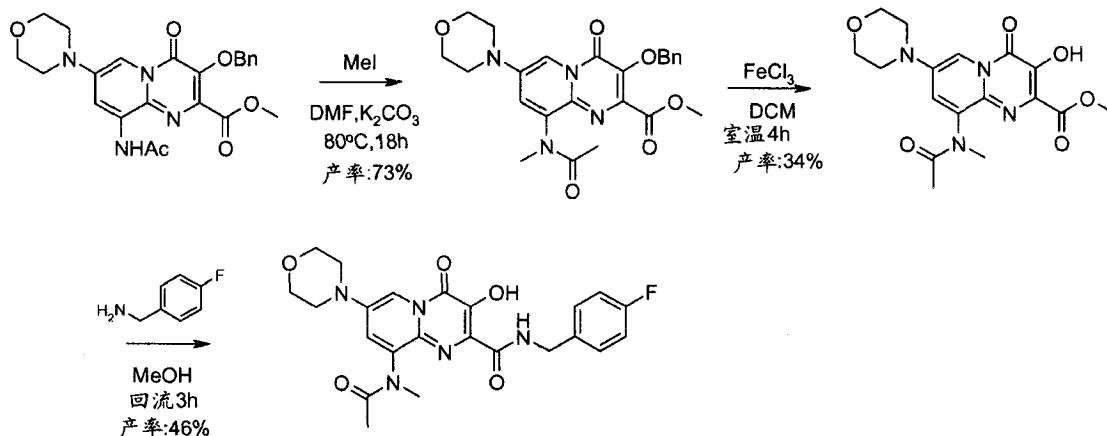
[0711] 通过参考实施例 26.5 中描述的过程来制备该产物。

[0712] ¹H NMR(300MHz, d-DMSO) δ 12.23(s, 1H), 10.82(s, 1H), 10.08(t, J = 6.3Hz, 1H), 8.45(d, J = 1.8Hz, 1H), 7.82(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.42-7.37(m, 2H), 7.23-7.16(m, 3H), 4.60(d, J = 6.3Hz, 2H), 3.80-3.74(m, 4H), 3.15-3.12(m, 4H), 2.92(s, 3H), 2.91(s, 3H)。

[0713] MS(ESI⁻)m/z 511 (M-1)

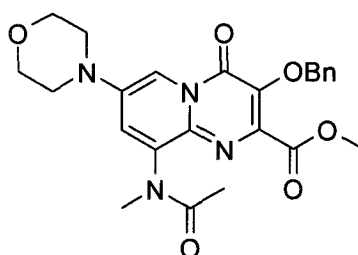
[0714] 实施例 28 :N-(4-氟苄基)-3-羟基-9-(N-甲基乙酰氨基)-7-吗啉基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

[0715]



[0716] 实施例 28.1 :3-(苄氧基)-9-(N-甲基乙酰氨基)-7-吗啉基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0717]



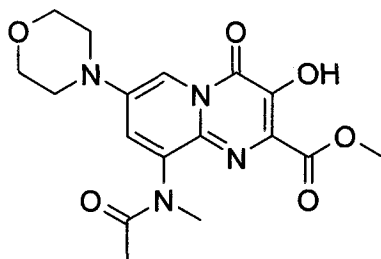
[0718] 将来自实施例 26.3 的产物 (500mg, 0.1mmol)、MeI (669mg, 4.71mmol)、和 K_2CO_3 (976mg, 7.07mmol) 混合在 DMF (10ml) 中。在 80°C 下搅拌 18h 后, 加入水。用 EA 提取反应混合物三次。合并有机层、干燥并在真空中浓缩。通过硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 30/1) 来纯化残留物, 以产生标题化合物 (380mg, 68%)。

[0719] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.36 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.43-7.29 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 3.95-3.84 (m, 7H), 3.32 (s, 3H), 3.29-3.18 (m, 4H), 1.97 (s, 3H)

[0720] MS (ESI⁺) m/z 489 (M+23)

[0721] 实施例 28.2 :3-羟基-9-(N-甲基乙酰氨基)-7-吗啉基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

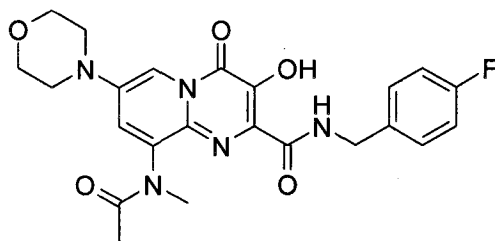
[0722]



[0723] 通过参考实施例 26.4 中描述的过程来制备粗产物, 其直接用于下面的步骤。

[0724] 实施例 28.3 :N-(4-氟苄基)-3-羟基-9-(N-甲基乙酰氨基)-7-吗啉基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

[0725]

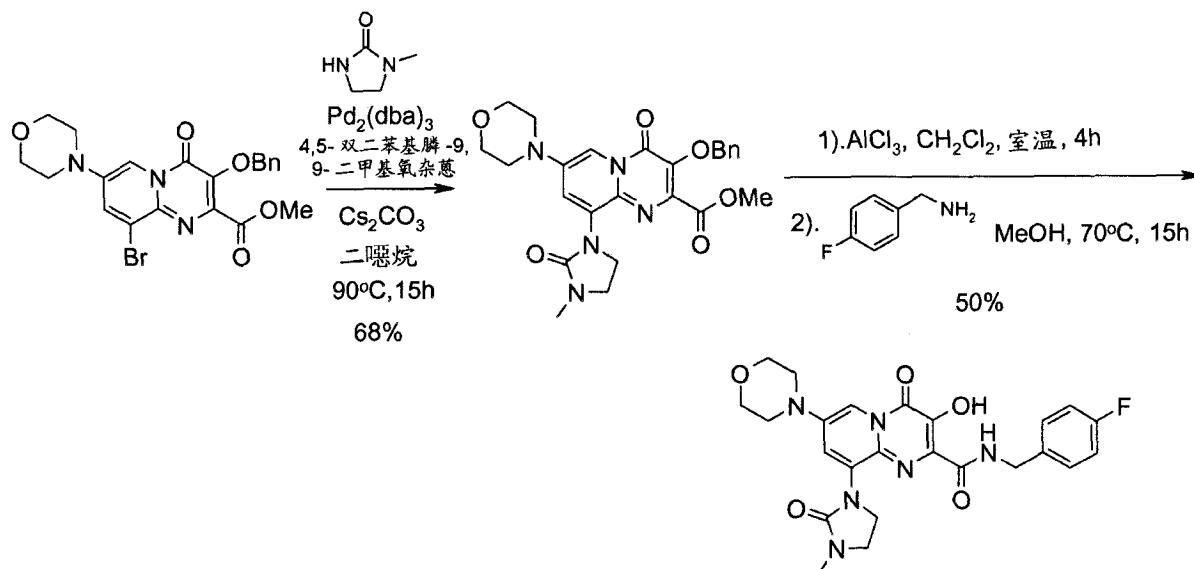


[0726] 通过参考实施例 26.5 中描述的过程来制备该目标物。

[0727] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 1H), 8.99 (t, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.10-7.99 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.17 (t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 4.56 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.81-3.72 (m, 4H), 3.25-3.04 (m, 7H), 1.81 (s, 3H)

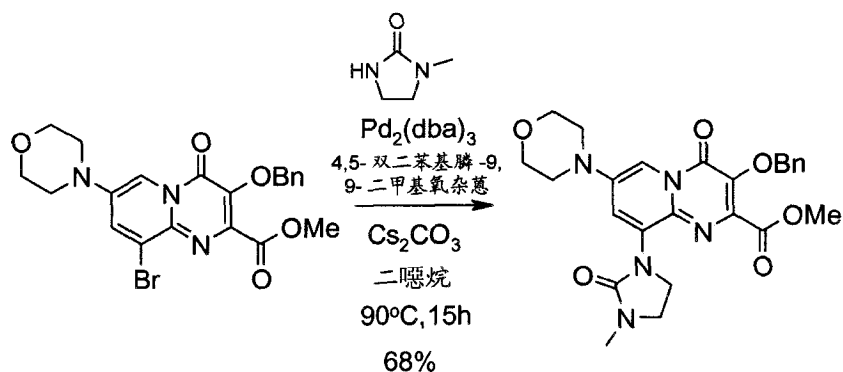
[0728] 实施例 29 :N-(4-氟苄基)-3-羟基-9-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)-7-吗啉基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

[0729]



[0730] 实施例 29.1 :3-(苄氧基)-9-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)-7-吗啉基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0731]



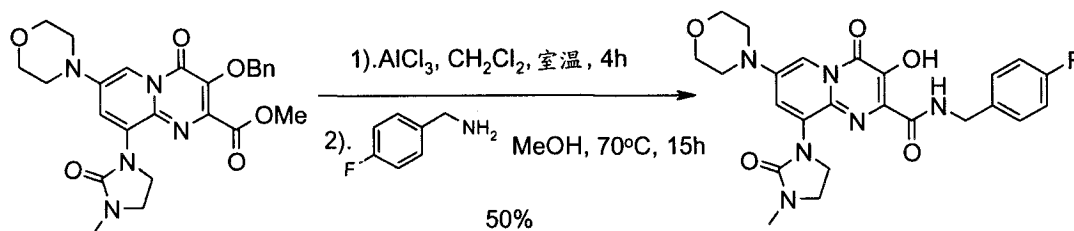
[0732] 通过参考实施例 2.1 中描述的过程来制备该化合物。

[0733] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 4.33 (t, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 3.91-3.84 (m, 7H), 3.54 (t, $J = 8.1\text{Hz}$, 3H), 3.24 (t, $J = 4.2\text{Hz}$, 4H), 2.93 (s, 3H)。

[0734] MS(ESI⁺)m/z 494(M+1), 516(M+23)

[0735] 实施例 29.2 :N-(4-氟苄基)-3-羟基-9-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)-7-吗啉基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

[0736]



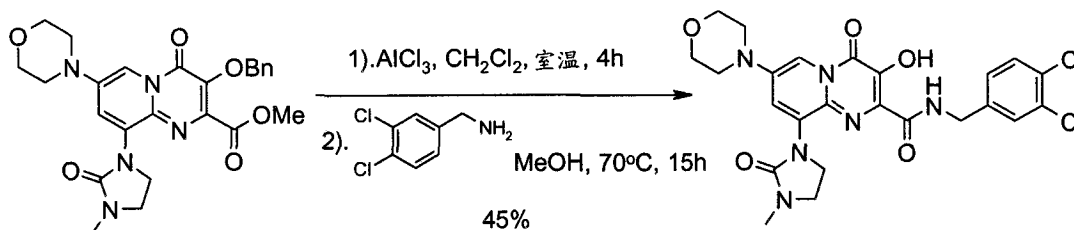
[0737] 将来自实施例 29.1 的产物 (100mg, 0.20mmol) 和三氯化铝 (162mg, 1.22mmol) 混合在二氯甲烷 (5ml) 中。在室温下搅拌混合物 4h。然后加入水 (10ml), 并且用二氯甲烷提取混合物。用 1N HCl 洗涤有机层三次, 用无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将残留物和 (4-氟苄基) 甲胺 (33mg, 0.26mmol) 混合在甲醇 (5ml) 中, 并且在 70°C 下加热混合物 15h。在冷却至室温后, 逐滴加入 6N HCl 直到混合物的 pH 为约 4。通过过滤来收集固体, 用甲醇洗涤, 并在真空中干燥以提供期望的化合物 (50mg, 50%)。

[0738] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d⁶) δ 12.01(s, 1H), 9.14(t, J = 6.0Hz, 1H), 7.95(d, J = 2.1Hz, 1H), 7.78(d, J = 2.1Hz, 1H), 7.45-7.36(m, 2H), 7.19(t, J = 8.7Hz, 2H), 4.55(d, J = 6.0Hz, 2H), 3.99(t, J = 8.7Hz, 2H), 3.76(t, J = 4.5Hz, 4H), 3.49(t, J = 8.7Hz, 2H), 3.15(t, J = 4.5Hz, 4H), 2.77(s, 3H)。

[0739] MS(ESI⁺)m/z 497(M+1), 519(M+23), 551(M+55)

[0740] 实施例 30 :N-(3,4-二氯苄基)-3-羟基-9-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)-7-吗啉基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-甲酰胺的制备

[0741]



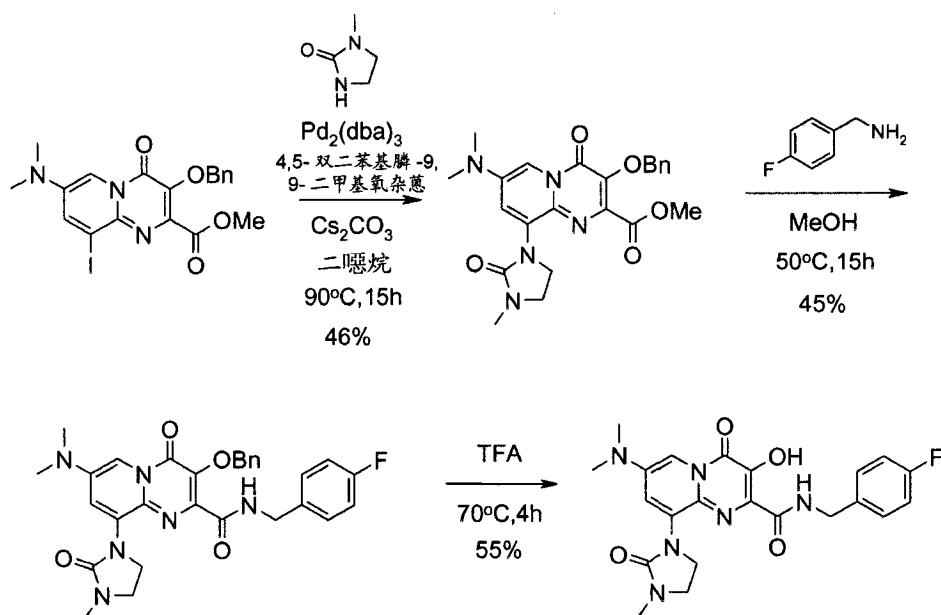
[0742] 通过参考实施例 29.2 中描述的过程来制备该化合物。

[0743] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d⁶) δ 11.87(s, 1H), 9.23(t, J = 6.0Hz, 1H), 7.95(d, J = 2.1Hz, 1H), 7.78(d, J = 2.1Hz, 1H), 7.66-7.60(m, 2H), 7.38-7.33(m, 1H), 4.57(d, J = 6.0Hz, 2H), 4.03(t, J = 8.1Hz, 2H), 3.76(t, J = 4.2Hz, 4H), 3.53(t, J = 8.1Hz, 2H), 3.15(t, J = 4.2Hz, 4H), 2.79(s, 3H)。

[0744] MS(ESI⁺)m/z 547(M+1), 569(M+23)

[0745] 实施例 31 :7-二甲基氨基-3-羟基-9-(3-甲基-2-氧代-咪唑烷-1-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

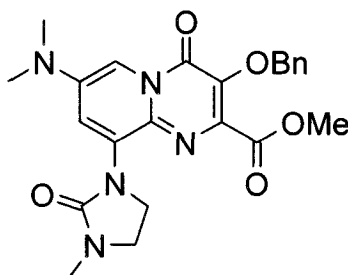
[0746]



[0747] 通过参考实施例 7 中描述的过程来制备该目标物。

[0748] 实施例 31.1 : 3- 苄氧基 -7- 二甲基氨基 -9-(3- 甲基 -2- 氧代 - 咪唑烷 -1- 基) -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 羧酸甲酯的制备

[0749]

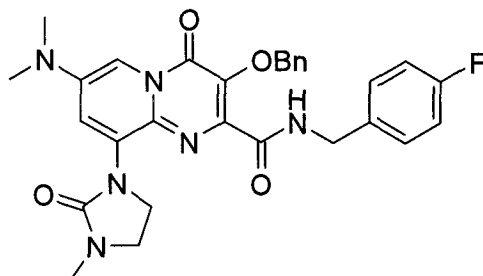


[0750] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.30 (m, 5H), 4.07 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.47 (t, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H), 3.02 (s, 6H), 2.80 (s, 3H)。

[0751] MS (ESI⁺) m/z 452 (M+1)

[0752] 实施例 31.2 : 3- 苄氧基 -7- 二甲基氨基 -9-(3- 甲基 -2- 氧代 - 咪唑烷 -1- 基) -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2-a] 嘧啶 -2- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺的制备

[0753]

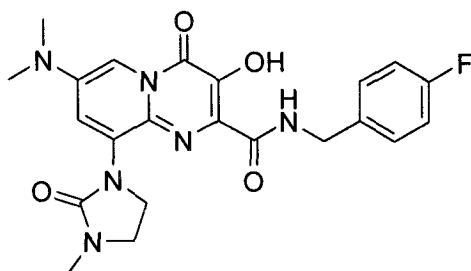


[0754] 粗产物用于下面的步骤中。

[0755] MS (ESI⁺) m/z 545 (M+1)

[0756] 实施例 31.3 : 7- 二甲基氨基 -3- 羟基 -9-(3- 甲基 -2- 氧代 - 咪唑烷 -1- 基) -4- 氧

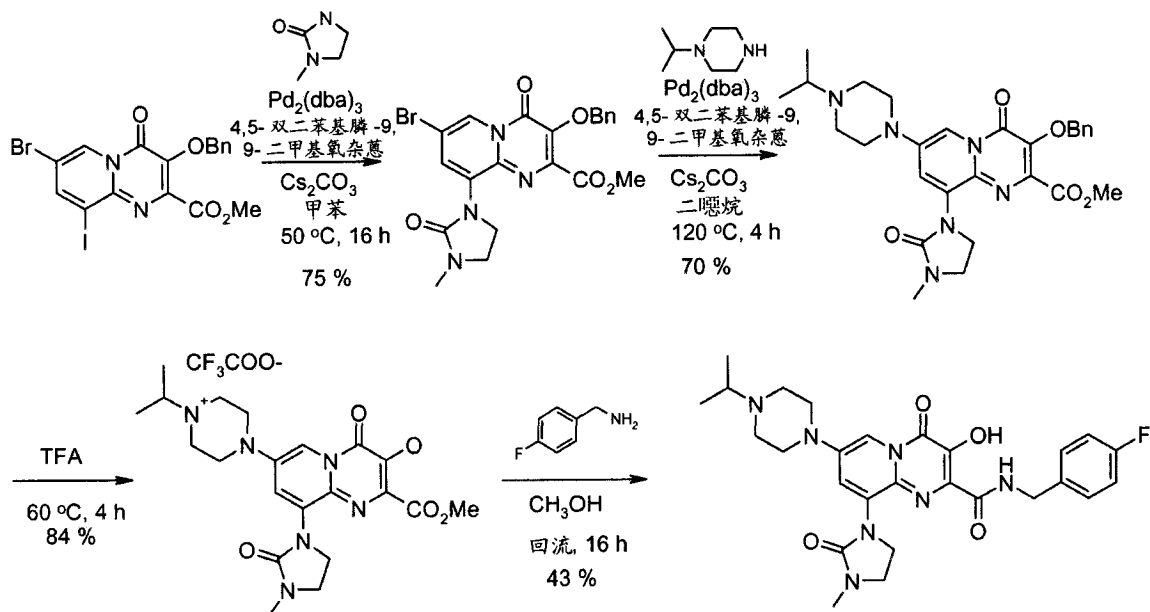
代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备
[0757]



[0758] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.89(s, 1H), 9.07(t, $J = 6.2\text{Hz}$, 1H), 7.78(d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.72(d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.41(dd, $J = 5.9, 8.2\text{Hz}$, 2H), 7.19(t, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 4.56(d, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 4.01(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.49(t, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H), 2.96(s, 6H), 2.77(s, 3H)。

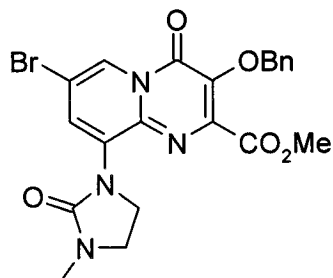
[0759] MS(ESI $^+$) m/z 455(M+1)

[0760] 实施例 32 :3-羟基-7-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-9-(3-甲基-2-氧代-咪唑烷-1-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备
[0761]



[0762] 通过参考实施例 2 中描述的过程来制备该目标物。

[0763] 实施例 32.1 :3-苄氧基-7-溴-9-(3-甲基-2-氧代-咪唑烷-1-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备
[0764]



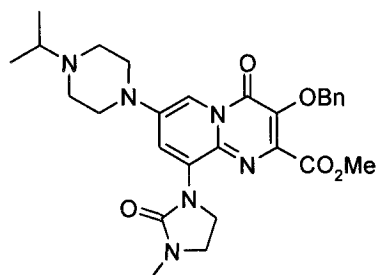
[0765] 通过参考实施例 2.1 中描述的过程来制备该化合物。

[0766] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.96 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.41-7.31 (m, 3H), 5.34 (s, 2H), 4.31 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.54 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.93 (s, 3H).

[0767] MS (ESI⁺) m/z 487 (M[Br⁷⁹]+1), 489 (M[Br⁸¹]+1)

[0768] 实施例 32.2 :3-苄氧基-7-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-9-(3-甲基-2-氧代-咪唑烷-1-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0769]



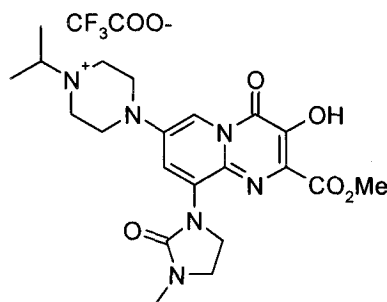
[0770] 通过参考实施例 2.2 中描述的过程来制备该化合物。

[0771] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.41-7.31 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 4.31 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.54 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 3.29 (s, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.68 (s, 5H), 1.09 (s, 6H)。

[0772] MS (ESI⁺) m/z 535 (M+1)

[0773] 实施例 32.3 :3-羟基-7-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-9-(3-甲基-2-氧代-咪唑烷-1-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0774]



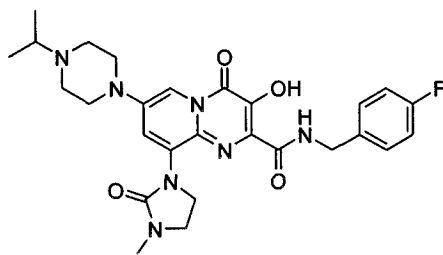
[0775] 通过参考实施例 2.3 中描述的过程来制备该化合物。

[0776] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.26 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 4.18-4.08 (m, 2H), 3.94-3.85 (m, 5H), 3.64-3.45 (m, 5H), 3.29-3.16 (m, 2H), 3.11-2.98 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H)。

[0777] MS (ESI⁺) m/z 445 (M-TFA+1)

[0778] 实施例 32.4 :3-羟基-7-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-9-(3-甲基-2-氧代-咪唑烷-1-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0779]



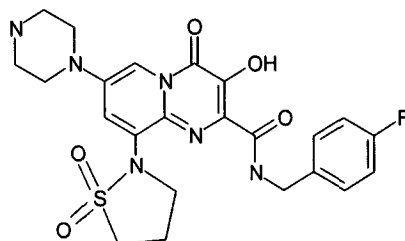
[0780] 通过参考实施例 2.4 中描述的过程来制备该化合物。

[0781] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.95 (s, 1H), 9.25-9.10 (brs, 1H), 7.90 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.40 (dd, $J = 5.8, 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.18 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 4.55 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 4.00 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 3.49 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 3.20-3.08 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 4H), 1.01 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 6H)。

[0782] MS (ESI $^+$) m/z 538 (M+1)

[0783] 实施例 33 :3-羟基-4-氧代-9-(1,3-丙磺内酰胺)-7-哌嗪-1-基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0784]



[0785] 通过参考实施例 15 和实施例 24 中描述的过程来制备该化合物。

[0786] 活性分析 (测定)

[0787] 利用下面的分析技术来测试本发明的化合物的生物活性：

[0788] HIV 复制的抑制

[0789] 以 50,000 个细胞 /50 μL /孔将 HuT-78 细胞接种到 96 孔微滴定板中,并在包含 2 $\mu\text{g/mL}$ 聚凝胺 (1,5-二甲基-1,5-二氮十一亚甲基聚甲溴化物, polybrene) (RF-10/2) 的 RF-10 中。将化合物制备成在 RF-10/2 中的 4x 最终浓度,并将 30 μL 加入到细胞中。将病毒 (在包含 1600pfu 的 RF-10/2 中的 40 μL) 加入到每个孔中或 40 μL RF-10/2,用于阴性对照以及用于测定化合物细胞毒性。在 24 小时以后,将另外的 90 μL 介质或包含 1x 化合物的介质加入到每个孔中。在感染后 4 天,从每个孔中除去 100 μL 的介质,并用有或没有化合物的 100 μL 的新鲜介质替换。48 小时以后,收获上清液并确定细胞外 p24 的水平。以 1/10,000 稀释上清液并利用 Vironostika p24 测定试剂盒测定 p24 水平。计算 EC_{50} 作为抑制 HIV p24 生产至没有药物对照的 50% 所需要的浓度。

[0790] 在下面的表中,该分析类型被称为 NL4-3。

[0791] 荧光素酶分析 (测定)

[0792] 报道病毒

[0793] 利用来自能够单轮感染的慢病毒载体的报道病毒的感染性分析用于确定化合物的活性 (EC_{50})。用于产生用于感染的病毒的 DNA 是已经被去除壳膜的全长 HIV-1 基因组。此外,将报道基因 (来自 *Photinus pyralis* 的萤火虫荧光素酶基因) 克隆入 HIV 主链的 nef

区用于方便分析读出。病毒经由慢病毒 - 来源的 DNA 骨架的脂质体转染产生, 伴随水泡性口炎病毒糖蛋白 (VSV-G) 表达质粒一起进入 293T 细胞。包含 VSV-G 假型病毒粒的培养上清液在转染后 64h 收获, 通过离心澄清以去除细胞碎片, 并在 -70°C 下冷冻直到使用。

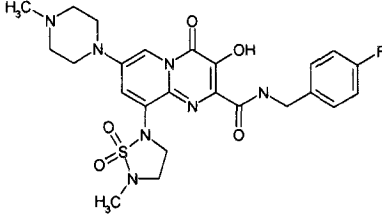
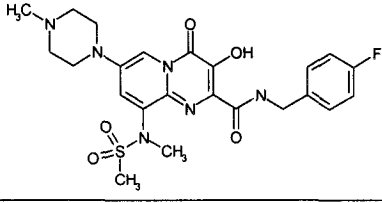
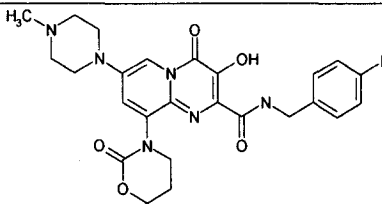
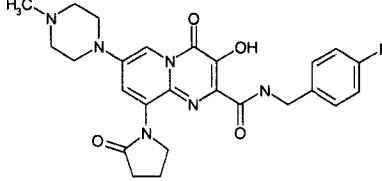
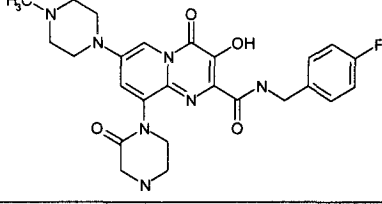
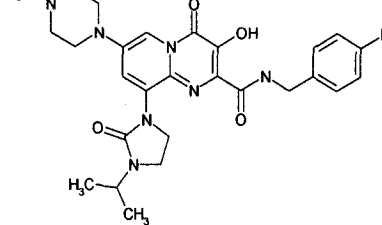
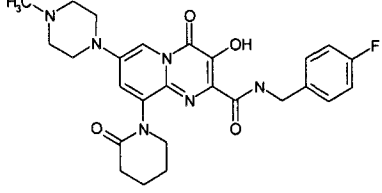
[0794] 分析方法:

[0795] 在化合物加入前 16h, 将 293FT 细胞以 12000 个细胞 / 孔平铺在 CellView 96- 孔细胞培养板 (Invitrogen) 上。在加入足以产生大约 10000 荧光素酶光单位 (如通过 Victor Wallace luminometer 测量) 的病毒之前, 化合物与细胞在 37°C 下预先孵育 4h, 利用 Bright-GloTM reagent (Promega), 根据生产商的指导, 在感染后 48h 进行分析。

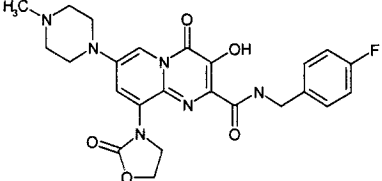
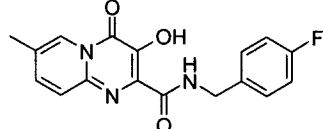
[0796] 在下面的表中, 该分析被称为 NLXLuc 或 HIV-Luc。

[0797] 表 1

[0798]

实施例	结构	分析类型	细胞类型	EC50
3.4		NLXLuc (WT)	293FT	+++++
5.4		NLXLuc (WT)	293FT	++++
1.4		NLXLuc (WT)	293FT	++
2.4		NLXLuc (WT)	293FT	++
14.3		NLXLuc (WT)	293FT	++
17.4		NLXLuc (WT)	293FT	+++
18.4		NLXLuc (WT)	293FT	+++

[0799]

20.4		NLXLuc (WT)	293FT	+++
比较例		NLXLuc (WT)	293FT	+

[0800] ++++++ 表明小于 1nM 的值

[0801] +++++ 表明在 1nM 到 10nM 之间的值

[0802] ++++ 表明在 10nM 到 20nM 之间的值

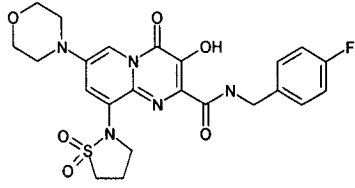
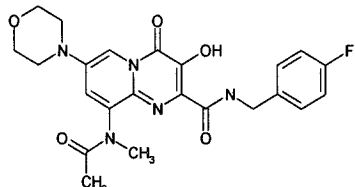
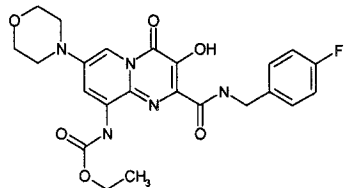
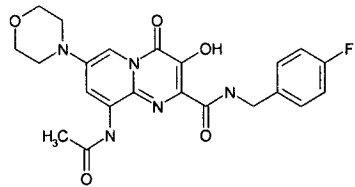
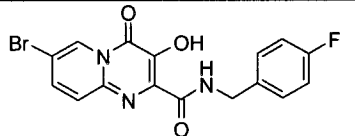
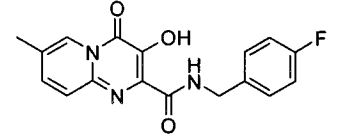
[0803] +++ 表明在 20nM 到 100nM 之间的值

[0804] ++ 表明在 100nM 到 1 μ M 之间的值

[0805] + 表明大于 1 μ M 的值

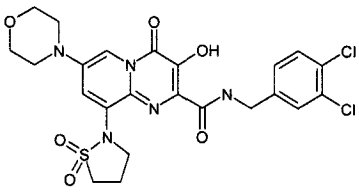
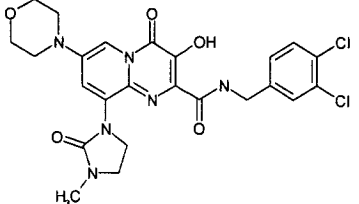
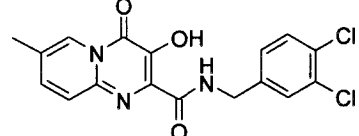
[0806] 表 2

[0807]

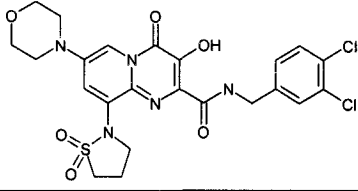
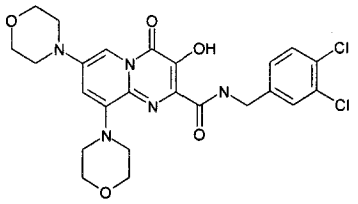
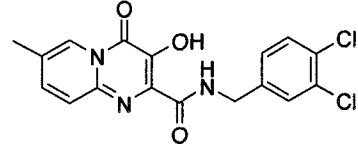
实施例	结构	分析类型	细胞类型	EC50
24.4		NL4-3	HuT-78	++++++
28.3		NL4-3	HuT-78	+++++
23.4		NL4-3	HuT-78	+++++
26.5		NL4-3	HuT-78	+++
比较例		NL4-3	HuT-78	++
比较例		NL4-3	HuT-78	++

[0808] 表 3

[0809]

实施例	结构	分析类型	细胞类型	EC50
25		HIV-Luc	293T	++++++
30		NLXLuc (WT)	293FT	+++
比较例		NLXLuc (WT)	293FT	++

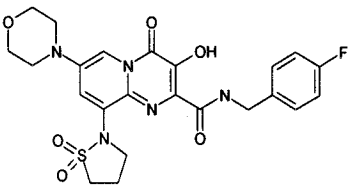
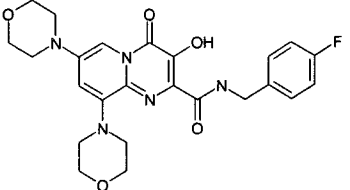
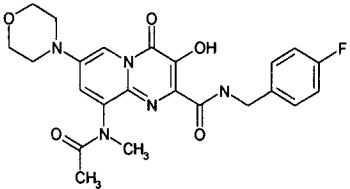
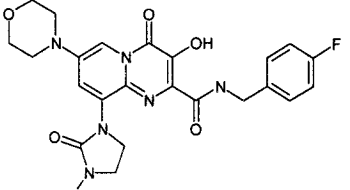
[0810] 表 4

实施例	结构	分析类型	细胞类型	EC50
25		NL4-3	HuT-78	++++++
22		NL4-3	HuT-78	+++++
比较例		NL4-3	HuT-78	++

[0812] 从表 1 至表 4 可以看出, 当与先前已经举例说明的化合物相比时, 本发明的化合物显示出针对 HIV 病毒的惊人的增强的活性。

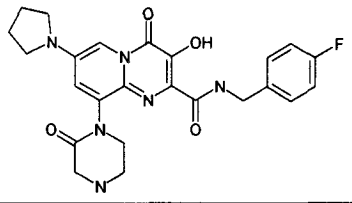
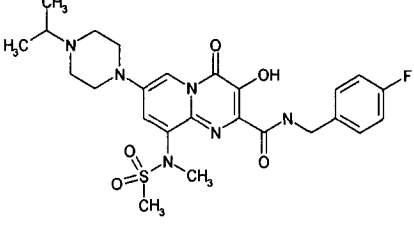
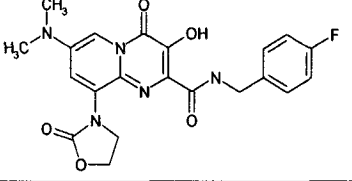
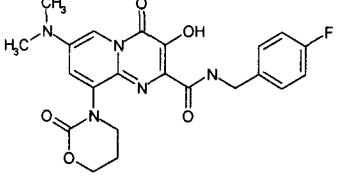
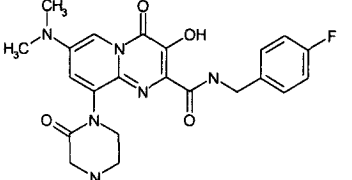
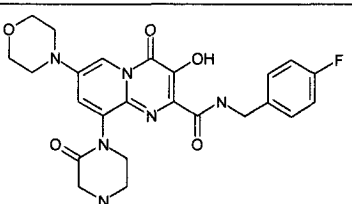
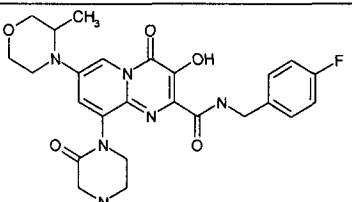
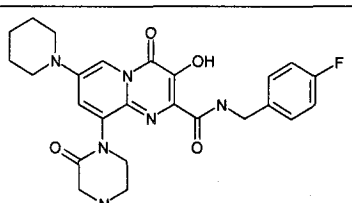
[0813] 表 5

[0814]

实施例	结构	分析类型	细胞类型	EC50
24.4		NLXLuc (WT)	293FT	++++
21.5		NLXLuc (WT)	293FT	++
28.3		NLXLuc (WT)	293FT	+++
29.2		NLXLuc (WT)	293FT	+++

[0815] 表 6

[0816]

实施例	结构	分析类型	细胞类型	EC50
4.4		NLXLuc (WT)	293FT	++
6.3		NLXLuc (WT)	293FT	++++
7.3		NLXLuc (WT)	293FT	++
8.3		NLXLuc (WT)	293FT	+++
9.3		NLXLuc (WT)	293FT	++
10.3		NLXLuc (WT)	293FT	++
11.3		NLXLuc (WT)	293FT	++
12.3		NLXLuc (WT)	293FT	+++

[0817]

13.4		NLXLuc (WT)	293FT	+++
15.3		NLXLuc (WT)	293FT	++
16.4		NLXLuc (WT)	293FT	+++
19.4		NLXLuc (WT)	293FT	+
31.3		NLXLuc (WT)	293FT	++
32.4		NLXLuc (WT)	293FT	++++
33		NLXLuc (WT)	293FT	++

[0818] 在静脉内和经口给予后雄性斯-道 (Sprague Dawley) 鼠中实施例 3.4 的化合物的生物利用度和药物动力学分布的评估

[0819] 方法: 对于 IV 注入超过 10 分钟, 实施例 3.4 的化合物溶解在 20% DMSO、30% PEG400 和 50% 的水中。对于口服 (PO) 剂量给予, AVX62738 溶解在 0.5% 苯甲醇 (苯醇) 和 0.4% 吐温 80 和 99.1% 0.5% 羟丙基甲基纤维素中。IV 剂量给予化合物, 然后在一周清除后, 在同样的大鼠中口服剂量给予 (体重: 大鼠 1: 254.7g; 大鼠 2: 253.4g)。利用定量的

下限的 LC-MS 方法,分析体外血浆样品的 AVX62738。(LLOQ) = 2.5ng/mL。

[0820] 结果:

[0821] 表 7:在静脉内和经口给予后雄性斯-道鼠中化合物 3.4 的血浆浓度

[0822]

样品	血浆浓度(ng/mL)					
	收集					
时间 (hr)	AVX62738 (IV-5 mg/kg)			AVX62738 (PO-10 mg/kg)		
	大鼠 1	大鼠 2	平均	大鼠 1	大鼠 2	平均
预剂量	BLQ	BLQ	NA	BLQ	BLQ	NA
0.083	2713.49	3352.49	3032.99	42.37	28.06	35.21
0.25	1994.77	2133.03	2063.90	66.22	78.08	72.15
0.5	1211.86	1064.57	1138.21	35.66	91.60	63.63
1	547.66	506.38	527.02	20.94	58.11	39.52
2	122.82	103.78	113.30	13.83	14.31	14.07
4	19.34	18.73	19.03	5.62	4.96	5.29
6	5.44	6.97	6.21	2.62	BLQ	1.31
8	2.64	2.19	2.41	148.29*	BLQ	NA
24	BLQ	BLQ	NA	4.66*	BLQ	NA

[0823] * 这些时间点的浓度没有被保留用于计算。

[0824] 定量的下限。(LLOQ) = 2.5ng/mL

[0825] BLQ:低于定量的界限

[0826] SD:标准偏差

[0827] NA:不适用、或不能收集样品

[0828] 表 8. 在静脉内和经口给予后雄性斯道鼠中化合物 3.4 的选择的药物动力学参数

[0829]

	AUC_(0-t)	AUC_(0-∞)	MRT_(0-∞)	t_{1/2z}	T_{max}	V_z	CL_z	C_{max}	F
	μg/L*hr	μg/L*hr	hr	hr	hr	L/kg	L/hr/kg	μg/L	%
IV (5 mg/kg)									
701	1856.72	1862.02	0.68	1.39	0.08	5.39	2.69	2713.49	
702	1852.06	1856.14	0.63	1.29	0.08	5.02	2.69	3352.49	
平均值	1854.39	1859.08	0.66	1.34	0.08	5.21	2.69	3032.99	
PO (10 mg/kg)									
801	82.79	89.04	2.03	1.65	0.25	NA	NA	66.22	2.39
802	124.14	130.06	1.22	0.83	0.50	NA	NA	91.60	3.50
平均值	103.47	109.55	1.63	1.24	0.38	NA	NA	78.91	2.95

[0830] 表 9. 临床观察

[0831]

临床观察

在静脉给予后，没有观察到明显的异常。

在口服给予后，没有观察到明显的异常。

[0832] 本领域技术人员应当明了，在不偏离如概括描述的本发明的范围的情况下，可以对本发明进行许多变化和 / 或改进，如在具体实施方式中所示出的。因此，本发明的实施方式在所有方面应被视为说明性的而不是限制性的。