



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101723949 B

(45) 授权公告日 2013. 10. 23

(21) 申请号 200910258536. 2

C07D 487/04 (2006. 01)

(22) 申请日 2004. 12. 24

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

US 3657221 A, 1972. 04. 18, 全文.

2003907196 2003. 12. 24 AU

审查员 解佳烨

(62) 分案原申请数据

200480039049. 2 2004. 12. 24

(73) 专利权人 生物区科学管理控股有限公司

地址 澳大利亚维多利亚州

(72) 发明人 S·邦德 V·A·桑福德

J·N·兰伯特 C·Y·里姆

J·P·米切尔 A·G·德拉芬

R·H·尼尔恩

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 韦东

(51) Int. Cl.

C07D 487/14 (2006. 01)

权利要求书20页 说明书85页

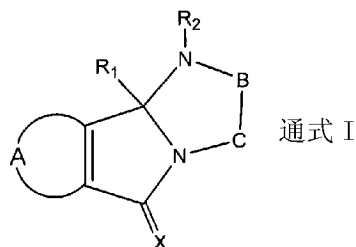
(54) 发明名称

用于治疗呼吸道合胞体病毒感染的多环试剂

(57) 摘要

本发明公开了通式 I 的化合物, 及其在治疗涉及肺病毒亚科 (RSV) 病毒感染中的应用。在通式中, 环 A 可以是苯基、吡啶基等, B-C 可以是 CH₂-CH₂ 等, R₁ 可以是苯基及其取代形式, R₂ 可以

是各种取代基。

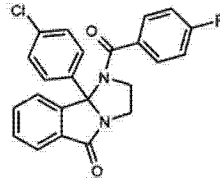


1. 选自以下的化合物：

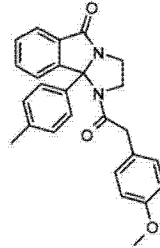
化合物编号

结构

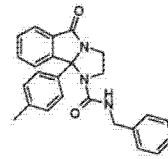
12



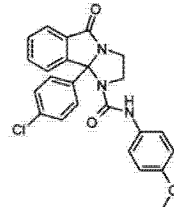
66



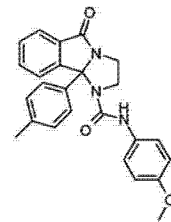
82



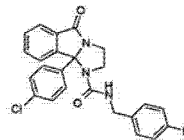
85



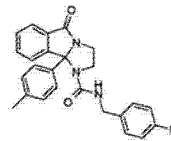
86



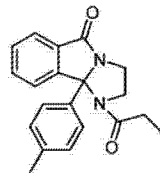
87

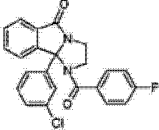
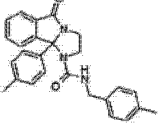
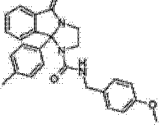
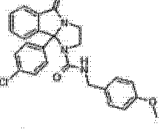
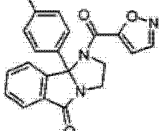
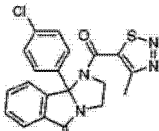
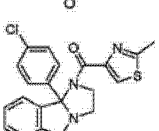
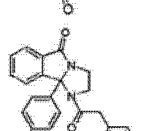
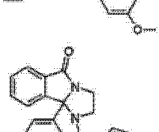
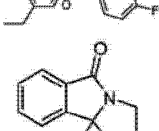
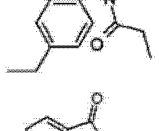


88



117

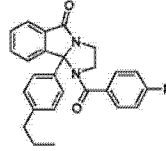


化合物编号	结构
144	
178	
179	
180	
183	
184	
188	
190	
191	
192	
199	

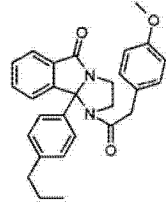
化合物编号

结构

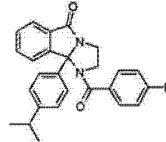
200



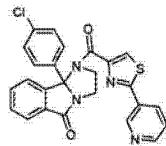
201



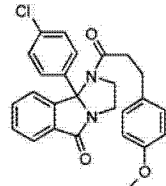
203



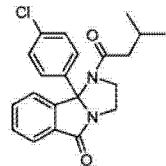
205



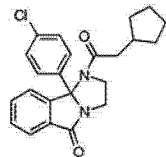
211



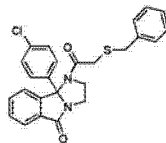
214



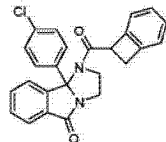
216



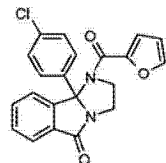
217



218



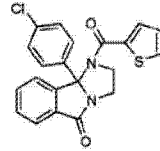
219



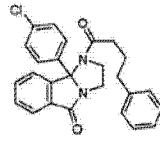
化合物编号

结构

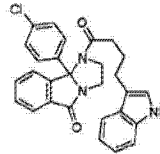
224



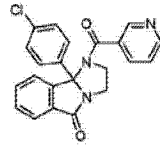
227



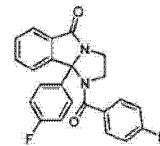
228



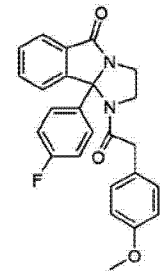
230



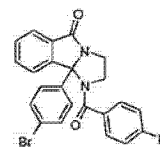
231



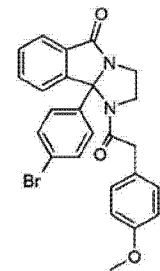
232



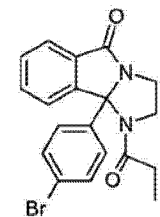
234



235



236

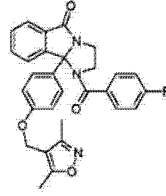


化合物编号	结构
237	
238	
239	
242	
243	
245	
250	
260	
261	
262	

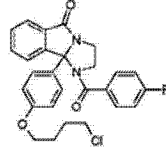
化合物编号

结构

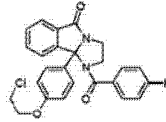
263



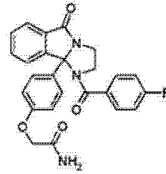
264



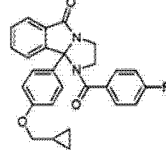
265



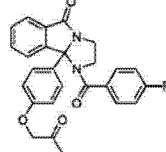
266



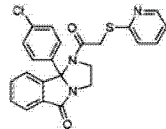
267



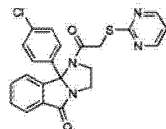
268



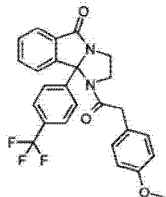
299



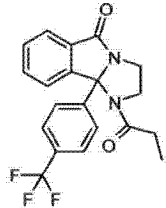
303

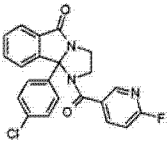
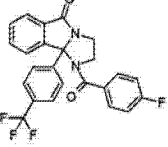
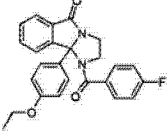
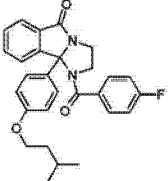
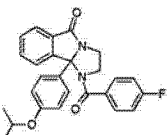
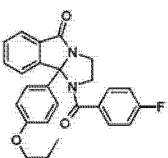
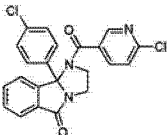
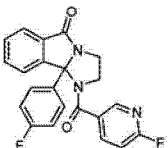
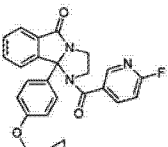
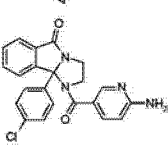
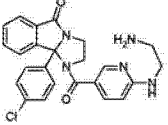


304



305

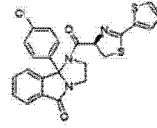


化合物编号	结构
306	
307	
308	
309	
310	
311	
312	
314	
316	
319	
320	

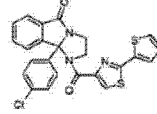
化合物编号

结构

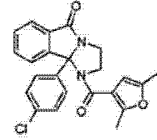
323



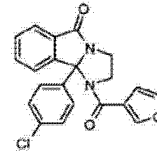
324



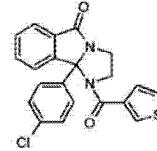
325



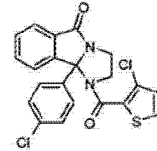
326



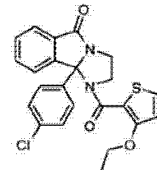
327



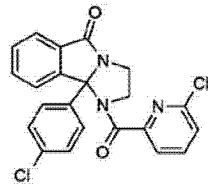
328



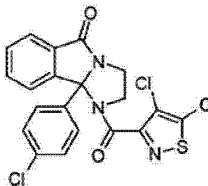
329



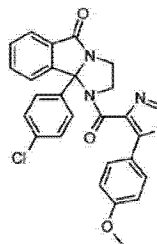
330



331



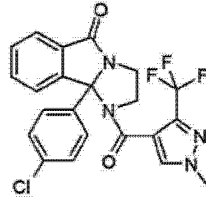
332



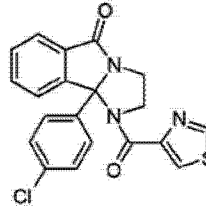
化合物编号

结构

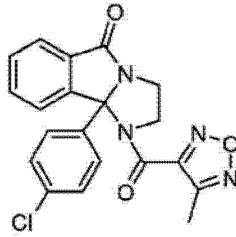
333



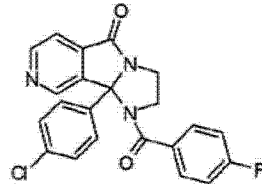
334



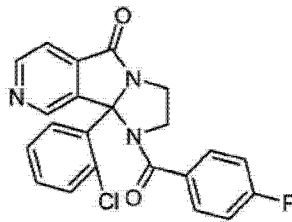
335



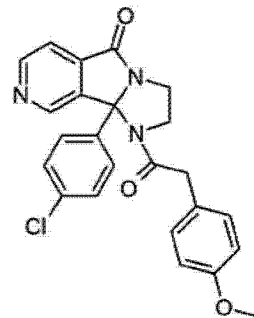
336



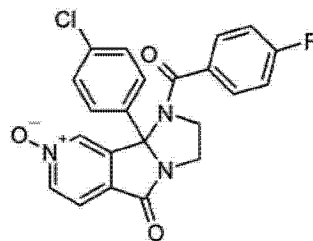
344



351



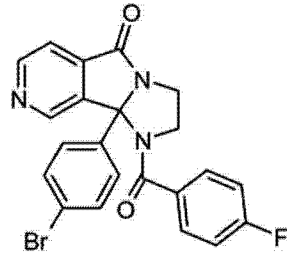
352



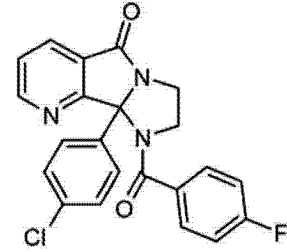
化合物编号

结构

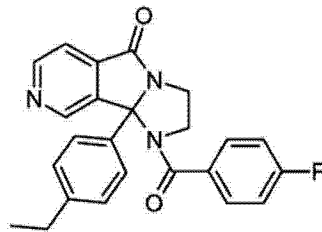
358



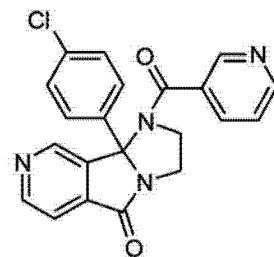
360



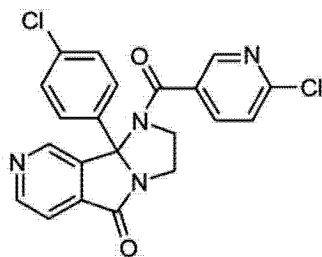
361



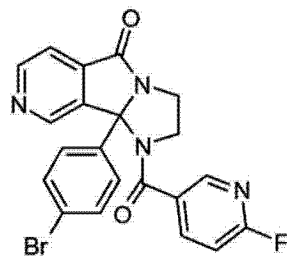
363



364



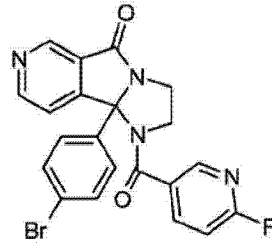
366



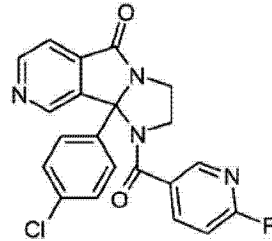
化合物编号

结构

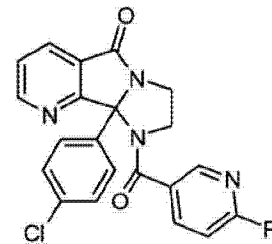
367



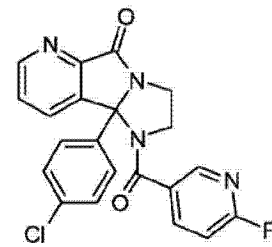
368



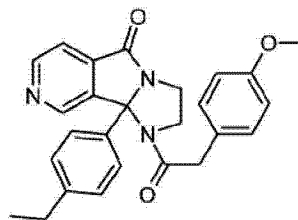
369



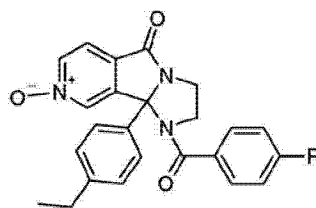
370



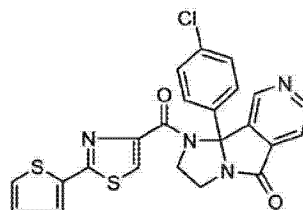
371



372



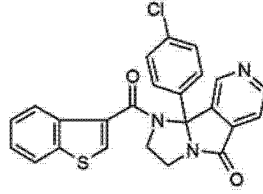
377



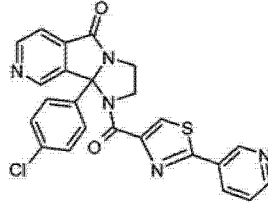
化合物编号

结构

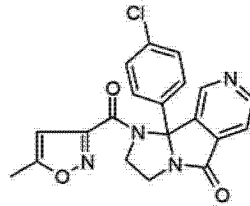
379



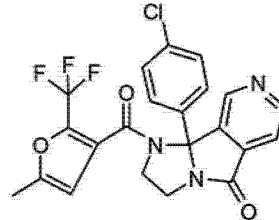
381



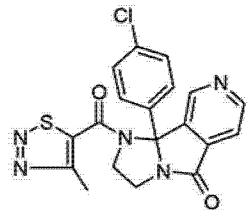
382



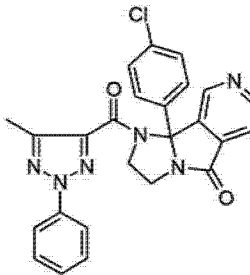
385



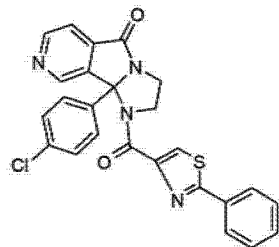
386



387



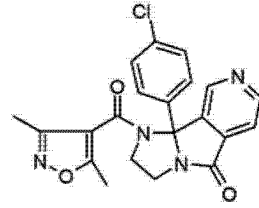
391



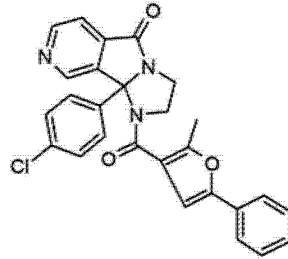
化合物编号

结构

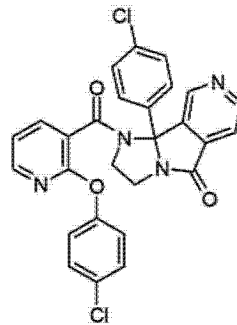
392



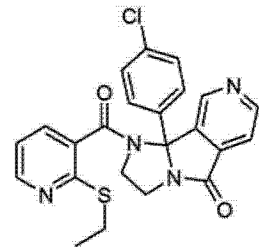
394



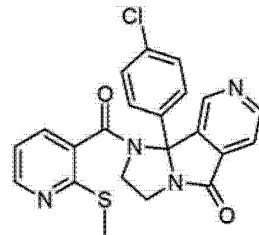
395



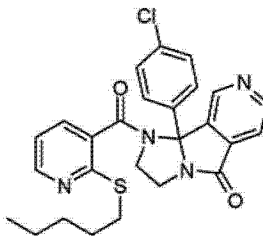
397



398



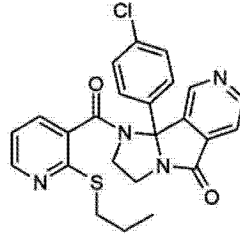
399



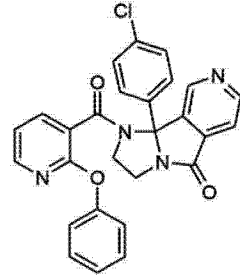
化合物编号

结构

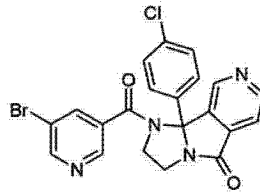
401



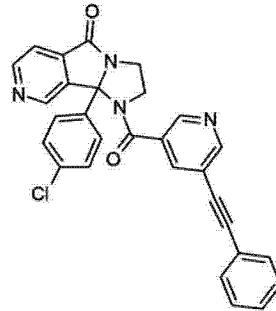
404



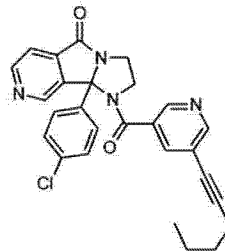
405



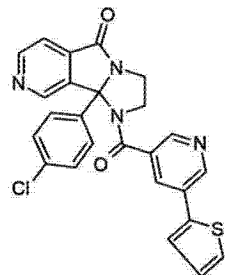
406



408



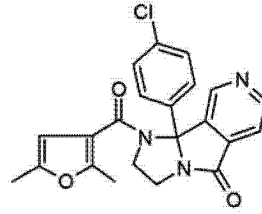
409



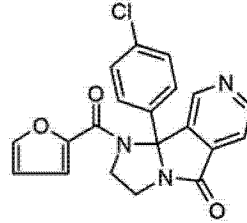
化合物编号

结构

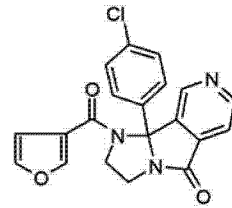
412



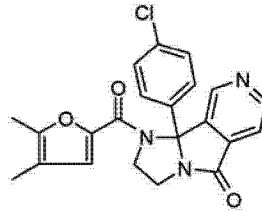
413



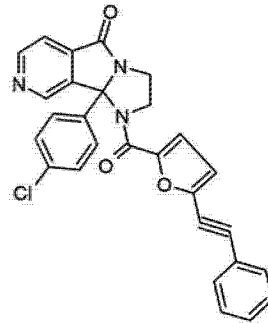
414



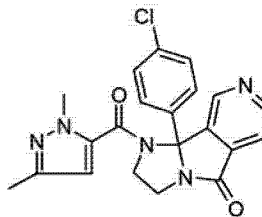
415



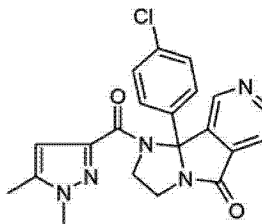
416



420



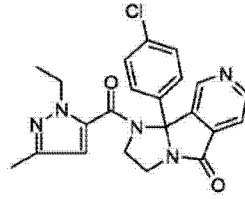
421



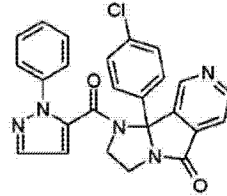
化合物编号

结构

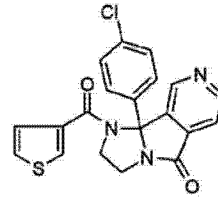
422



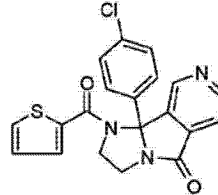
423



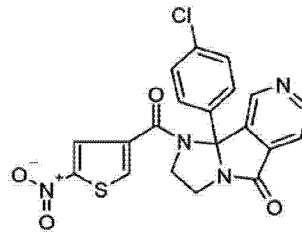
430



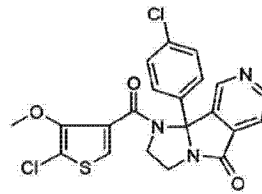
431



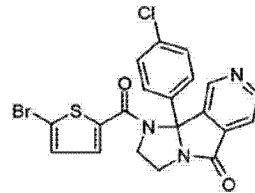
434



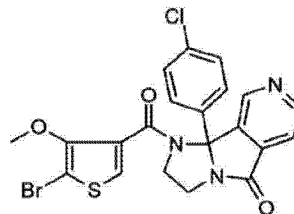
436



437



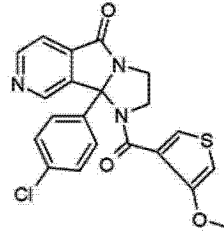
438



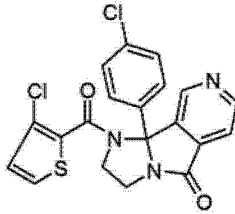
化合物编号

结构

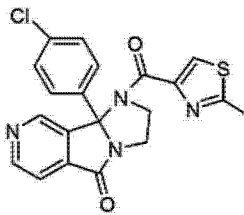
441



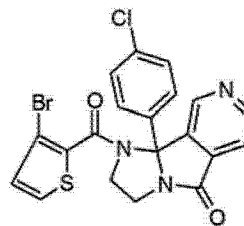
442



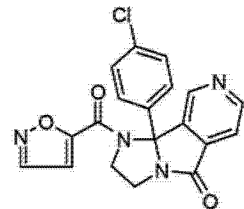
444



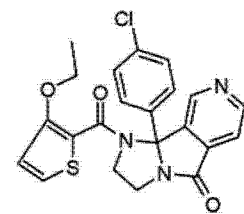
445



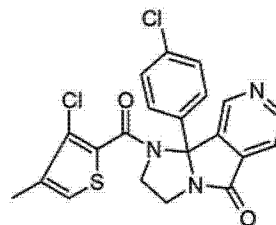
448



449



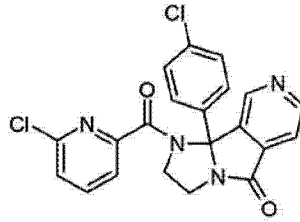
450



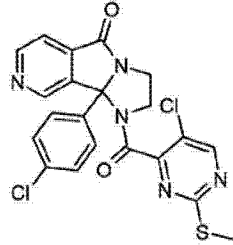
化合物编号

结构

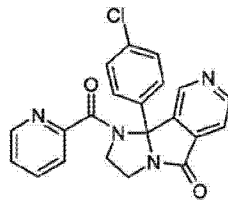
453



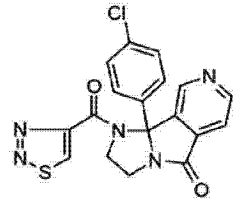
454



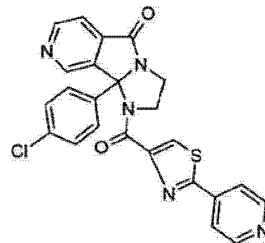
455



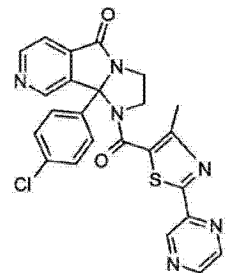
456



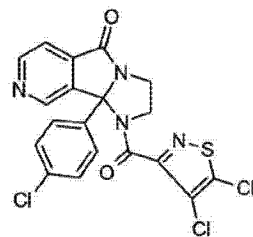
457



458



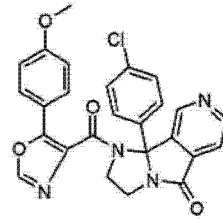
461



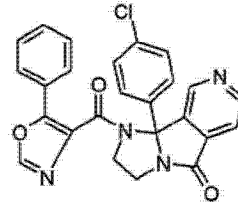
化合物编号

结构

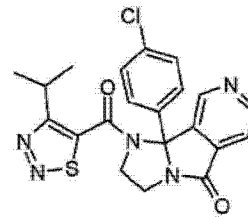
462



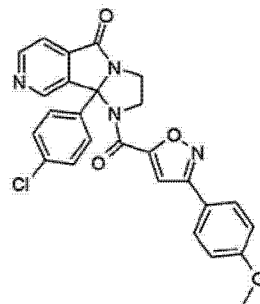
463



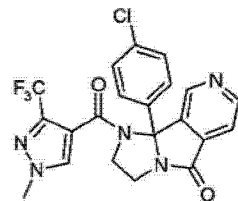
464



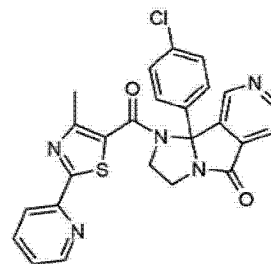
465



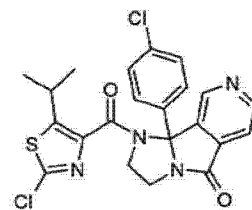
467



468



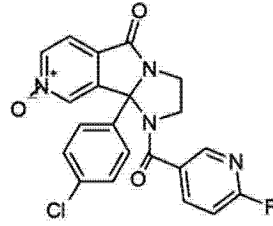
474



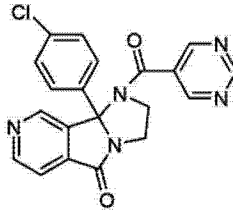
化合物编号

结构

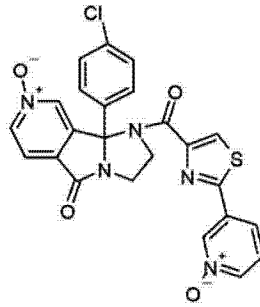
480



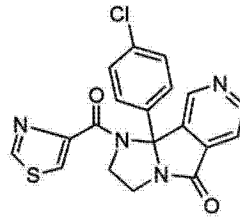
481



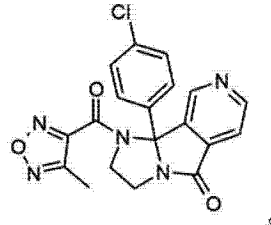
482



483



484



2. 一种用于治疗呼吸道合胞体病毒感染的药物制剂,所述制剂包含如权利要求 1 所述的化合物、其盐或药学上可接受的衍生物。

用于治疗呼吸道合胞体病毒感染的多环试剂

[0001] 本发明专利申请是国际申请号为 PCT/AU2004/001830、国际申请日为 2004 年 12 月 24 日、进入中国国家阶段的申请号为 200480039049.2、名称为“用于治疗呼吸道合胞体病毒感染的多环试剂”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及抗病毒化合物,其制备方法和包含该化合物的组合物,以及该化合物和组合物在制备病毒感染中的应用。具体地说,本发明涉及通式 I 的化合物在治疗呼吸道合胞体病毒感染中的应用。

背景技术

[0003] 呼吸道合胞体病毒 (RSV) 是成人和青少年中下呼吸道感染的首要原因。在西方世界,大概所有儿童 2 岁前感染过该病毒。大多数情况下,RSV 感染只会引起轻微上呼吸道感染,症状类似于普通感冒。然而,严重感染该病毒可引起细支气管炎或肺炎,导致住院治疗或死亡。早产或具有先天肺部疾病的婴儿易发生严重感染和并发症。

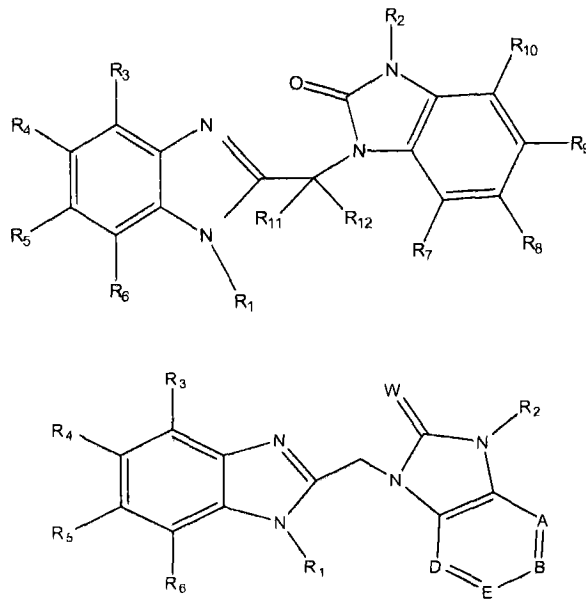
[0004] 呼吸道合胞体病毒 (RSV) 是单分子负链 RNA 病毒目 (Mononegalirales) 成员,包括副粘病毒科 (Paramyxoviridae)、弹状病毒科 (Rhabdoviridae) 和线状病毒科 (Filoviridae) 中的非分节段负链 RNA 病毒。人的 RSV (常称为 RSV 或 HRSV) 是副粘病毒科中肺病毒亚科肺病毒属的成员。肺病毒属的其它成员包括诸如牛 RSV (BRSV)、羊 RSV (ORSV) 和鼠肺炎病毒 (MPV) 等病毒。肺病毒亚科也包括间质肺病毒 (Metapneumovirus) 属,间质肺病毒属包括近来鉴定的重要的人病原体人间质肺病毒。

[0005] 除上述基因组特征外,科特征还包括一脂质包膜,它包含一个或多个认为与附着和进入宿主细胞有关的糖蛋白。认为进入细胞需要病毒包膜与宿主细胞膜融合的过程。在某些情况下,受感染细胞与(例如)邻近细胞融合也可导致形成融合的多核细胞,称为合胞体。认为融合过程是糖蛋白介导的,并且是其它分类群中多种包膜病毒共有的特征。对于所有属的副粘病毒科病毒,特征性表达介导膜融合的融合糖蛋白 (F)。

[0006] 目前已批准用于治疗严重 RSV 的唯一药物是抗病毒药物病毒唑,也称为利巴韦林。该药物是具有抑制病毒作用的广谱抗病毒药物,通过抑制 RSV 复制起作用。它也可改善动脉血氧合作用。遗憾的是,该药物有毒,给药受限于医疗设备。为了使可能的某些副作用降至最小,给药时需要按照严格程序过程,使得给药更加复杂。该药物具有许多副作用,包括呼吸功能突然衰退(支气管痉挛)。该药物的效力仍有争议,因的确需要一种治疗 RSV 感染的替代药物。

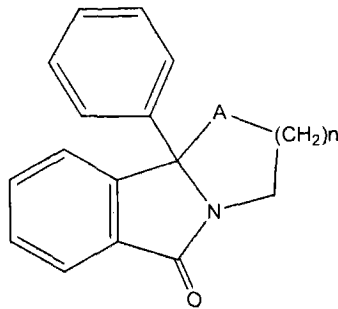
[0007] 已知许多药物可抑制 RSV。公开的专利申请 WO 01/95910 和 WO 02/26228 (Bristol Myers Squibb Company),其内容交叉参考结合于此,在背景技术的描述中描述了许多不同类型的显示抗 RSV 活性的化合物。而且,这些申请描述了具有抗 RSV 抗病毒活性的化合物,通式如下:

[0008]



[0009] 还有许多专利申请说明书公开了咪唑并-[2,1-a]-异吲哚衍生物用于RSV治疗以外的应用。美国专利3,507,863公开了许多具有抗炎和抗惊厥活性的多环化合物。这些化合物具有以下结构通式：

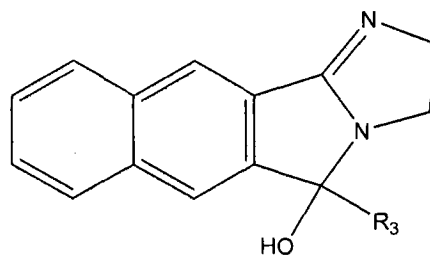
[0010]



[0011] 其中, A 是 -NH-, -O- 或 -S-, n 为 1-3。

[0012] 美国专利 3,770,766 公开了具有抗抑郁活性的多环化合物, 具有以下结构通式：

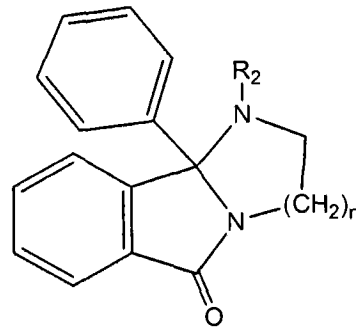
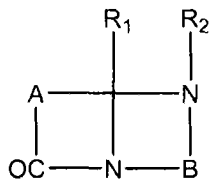
[0013]



[0014] 其中, R_3 选自各种芳族取代基。

[0015] 美国专利 4,058,529 公开了通式 A 的抗炎和抗惊厥活性的多环化合物, 包括通式 B 的化合物, 其中 R_2 是氢或低级烷基 (包括氨基取代基), n 为 1-3。

[0016]



[0017] 通式 A 通式 B

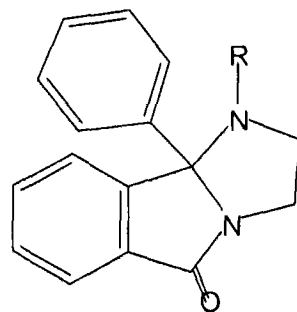
[0018] CH 482,697(Graf) 公开了许多上述通式 B 的化合物,其中, R_2 是 $-CO-CHR-N_3$, R 是氢或烷基;以及中间体,其中 R_2 是 $-CO-CHR-NH_2$ 、 $-CO-CHR-OH$ 或氢。同样,美国专利 3,590,043(Graf) 涉及通式 B 的化合物,其中 R_2 是 $-CO-CHR-NR'R''$ 。该专利中, n 为 1-3, R 是 H 或低级烷基、R' 和 R'' 可为低级烷基或苄基,或一起形成哌啶环或吗啉环。Graf 化合物可用于抗炎。

[0019] WO 02/066479(Banyu Pharmaceutical) 列出了一些通式 B 的化合物,其中, R_2 是低级烷基、 $-CO-C_2H_5$ 和选择的其它部分。该专利看来还提出通式 B 的化合物,其中稠合苯环被吡啶基取代, R_2 是甲基。不清楚是否制备了所有这些化合物。该化合物用于治疗高血压和糖尿病。

[0020] GB 1,038,735 公开了通式 B 的抗炎化合物,其中, n 为 1-3, R_2 是低级烷基,或例如二甲基氨基乙基。

[0021] 加拿大专利申请 2,108,899(也可见 WO 92/16207) 公开了多种噁唑并-[2,3-a]-异吲哚和咪唑并-[2,1-a]-异吲哚衍生物,用作抗病毒药物,尤其用于治疗 AIDS 和 HIV。HIV 和 RSV 病毒之间、它们所涉及的疾病之间、所述化合物各自的起作用方式之间都存在显著差异。该说明书一般描述了 R 是 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 酰基的以下结构的化合物,具体公开了 R 是 $-COCH_3$ 或 $-CH_3$ 的化合物。

[0022]



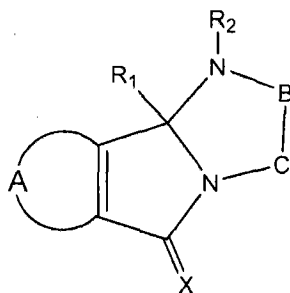
[0023] 许多文献公开了上述通式或其替代形式的化合物,其中 R 是氢。例如参见美国专利 4,726,838 和 4,846,876 中公开的除草化合物。

发明内容

[0024] 本发明涉及以下发现:某些化合物通过抑制 RSV 病毒必需融合过程显示有益的抗 RSV 活性。

[0025] 本发明提供通式 I 的化合物、

[0026]



[0027] 通式 I

[0028] 其盐及其药学上可接受的衍生物、在治疗呼吸道合胞体病毒 (RSV) 感染中的应用,

[0029] 其中, R_1 选自: C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 $-(CH_2)_n C_{3-7}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n C_{4-7}$ 环烯基、 $-(CH_2)_n$ 芳基、 $-(CH_2)_n$ 芳基 C_{1-12} 烷基、 $-(CH_2)_n$ 芳基 C_{2-12} 烯基、 $-(CH_2)_n$ 芳基 C_{2-12} 炔基和 $-(CH_2)_n$ 杂环基; n 为 0-6, 所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基和杂环基任选地被取代;

[0030] R_2 选自: $-CH_2R_3$ 、 $-C(Y)R_3$ 、 $-C(Y)OR_3$ 、 $-C(Y)N(R_4)R_3$ 、 $-C(Y)CH_2N(R_4)R_3$ 、 $-C(Y)CH_2SR_3$ 和 $-S(O)_wR_5$, 其中 R_3 选自氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 $-(CH_2)_m C_{3-7}$ 环烷基、 $-(CH_2)_m C_{4-7}$ 环烯基、 $-(CH_2)_m$ 芳基、 $-(CH_2)_m$ 芳基 C_{1-12} 烷基、 $-(CH_2)_m$ 芳基 C_{2-12} 烯基、 $-(CH_2)_m$ 芳基 C_{2-12} 炔基和 $-(CH_2)_m$ 杂环基; 若 R_2 是 $-CH_2R_3$ 或 $-C(Y)R_3$, 则 R_3 也可选自 $-S-R_5$ 和 $-O-R_5$; m 为 0-6; R_4 是氢或 C_{1-6} 烷基; R_5 是 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{4-7} 环烯基、苄基、芳基或杂环基; w 为 0、1 或 2, 所述烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基和杂环基任选地被取代;

[0031] X 和 Y 独立地选自 O、S 和 NR_6 , 其中, R_6 独立地选自氢、低级烷基、羟基和低级烷氧基;

[0032] A 与它所连接的原子一起, 形成任选取代的芳环;

[0033] $B-C$ 与它们所连接的原子一起, 形成具有 5-8 个环原子的任选取代的杂环。

[0034] 本发明还提供通式 I 的化合物、其盐及其药学上可接受的衍生物通过抑制病毒融合过程在治疗 RSV 感染中的应用。

[0035] 本发明还提供新颖的通式 I 的化合物、其盐及其药学上可接受的衍生物。

具体实施方式

[0036] 如本文所用, 术语“芳族”指芳环或环系统以及芳族杂环或环系统, 也称为杂芳环或杂芳环。

[0037] 如本文所用, 术语“芳基”指碳环 (非杂环) 芳环或环系统。芳环可以是单环或双环系统。芳环或环系统通常由 5-10 个碳原子构成。合适的芳基的例子包括但不限于: 苯基、联苯基、萘基、四氢萘基等。

[0038] 优选的芳基包括苯基、萘基、茛基、萹基、芴基或蒽基。

[0039] 术语“杂环”或“杂环基”如本文所用, 指包含一个或多个选自 N、S 和 O 杂原子的单环或双环或环系统。环或环系统除杂原子外通常还包含 1-9 个碳原子, 并且可以是饱和、不饱和或芳香 (包括拟芳香) 的。术语“拟芳香”指不是严格芳香的, 但通过电子离域作用稳定且表现方式类似于芳环的环系统。芳香包括拟芳香环系统, 例如咪唑环、噻吩环和吡咯环。

[0040] 5-元单环杂环的例子包括：呋喃基、噻吩基、吡咯基、H-吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、噁唑基、噁二唑基（包括1,2,3和1,2,4噁二唑基）、噻唑基、异噻唑基、呋咱基（fuzanyl）、异噻唑基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、三唑基（包括1,2,3和1,3,4三唑基）、四唑基、噻二唑基（包括1,2,3和1,3,4噻二唑基）。6-元单环杂环的例子包括吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡喃基、吡嗪基、哌啶基、1,4-二噁烷基、吗啉基、1,4-二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、1,3,5-三噻烷基和三嗪基。杂环可任选地被许多取代基所取代，优选是C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤素、羟基、巯基、三氟甲基、氨基、氰基或单或双（C₁₋₆烷基）氨基。

[0041] 杂环可与碳环如苯基、萘基、茛基、萹基、茱基和葱基稠合。

[0042] 8,9和10-元双环杂环的例子包括1H噻吩并[2,3-c]吡唑基、噻吩并[2,3-b]呋喃基、吲哚基、异吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑基、吲唑基、异喹啉基、喹啉基、喹喔啉基、尿苷基、嘌呤基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、苯并三嗪基、1,5-二氮杂萘基、蝶啶基等。这些杂环可任选取代，例如用C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤素、羟基、巯基、三氟甲基、氨基、氰基或单或双（C₁₋₆烷基）氨基取代。

[0043] 优选的杂环的例子包括（任选取代）异噁唑、异噻唑、1,3,4-噁二唑、1,3,4-噻二唑、1,2,4-噁二唑、1,2,4-噻二唑、噁唑、噻唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并异噁唑、苯并异噻唑、喹啉和喹喔啉。这些杂环可任选地被诸如以下的基团所取代：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤素、羟基、巯基、三氟甲基、氨基、氰基或单或双（C₁₋₆烷基）氨基。

[0044] 尤其优选的杂环的例子包括呋喃基、噻吩基、吡啶基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋咱基、异噻唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、哒嗪基、嘧啶基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基和苯并异噻唑基。

[0045] 不饱和5-元杂环的例子包括：噁唑、噻唑、咪唑、1,2,3三唑、异噁唑、异噻唑、吡唑、呋喃、噻吩和吡咯。不饱和6-元杂环的例子包括：吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪和1,2,4-三嗪。

[0046] 在优选的实施方式中，杂环是芳环。本文使用杂芳基和杂芳族表示这种杂环亚类。杂芳环包括：呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、异噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑-5-酮、1,2,3-三唑基、1,3,4-噻二唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、1H噻吩并[2,3-c]吡唑基、噻吩并[2,3-b]呋喃基、中氮茛基、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基、二氢吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、四唑基、尿苷基和胞嘧啶基。

[0047] 更优选的杂芳基或杂芳族选自：异噻唑基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、呋咱基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、呋喃基、吡唑基、哒嗪基、噻吩基以及芳基稠合的杂芳环如苯并呋喃基、苯并噻吩基和苯并异噻唑基。

[0048] 在另一个优选的实施方式中，杂环是非芳环，选自：吡咯烷、咪唑啉、2-咪唑啉酮、2-吡咯烷酮、吡咯啉-2-酮、四氢呋喃、1,3-二氧戊环、哌啶、四氢吡喃、噁唑啉、1,3-二噁烷、1,4-哌嗪、吗啉和硫代吗啉。

[0049] 含连接基团B-C的杂环可选自上述杂环，只要环符合包含至少两个氮原子的要求

且排除芳环系统。

[0050] 除非另有说明,本文所用术语“任选取代”指可包含一个或多个不影响通式 I 化合物的结合活性的取代基的基团。在一些情况下,可选择取代基来改善结合。该基团可被一个或多个选自下组的取代基所取代:卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_p C_{3-7}$ 环烷基、 $-(CH_2)_p C_{4-7}$ 环烯基、 $-(CH_2)_p$ 芳基、 $-(CH_2)_p$ 杂环基、 $-C_6H_4S(O)_t C_{1-6}$ 烷基、 $-C(Ph)_3$ 、 $-(CH_2)_p Z$ 、 $-COZ$ 、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-O-(CH_2)_{1-6}-R$ 、 $-O-(CH_2)_{1-6}-OR$ 、 $-OCOR$ 、 $-COR$ 、 $-COOR$ 、 $-OCONR' R''$ 、 $-NR' R''$ 、 $-NRCOR' R''$ 、 $-NRCONR' R''$ 、 $-NRC(S)NR' R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NRCOOR'$ 、 $-C(NR)NR' R''$ 、 $-CRNOR'$ 、 $-C(=NOH)NR' R''$ 、 $-CONR' R''$ 、 $-C(=NCN)-NR' R''$ 、 $-C(=NR)NR' R''$ 、 $-C(=NR')SR''$ 、 $-NR' C(=NCN)SR''$ 、 $-CONRSO_2R'$ 、 $-C(S)NR' R''$ 、 $-S(O)_t R$ 、 $-SO_2NR' R''$ 、 $-SO_2NRCOR' R''$ 、 $-OS(O)_2R$ 、 $-PO(OR)_2$ 和 $-NO_2$;其中, p 为 0-6, t 为 0-2, Z 是 N-连接的氨基酸,选自丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、2-吡啶酸、 α -氨基-丁酸、 α -氨基丙酸和亚氨基二醋酸, Z 通过所述 N-连接氨基酸的氮原子与碳原子连接, R 、 R' 和 R'' 各自独立地选自: H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{4-7} 环烯基、芳基、杂环基、 C_{1-6} 烷基芳基和 C_{1-6} 烷基杂环基,其中烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂环基、 C_{1-6} 烷基芳基或 C_{1-6} 烷基杂环基可任选地被一至六个选自下组的相同或不同基团所取代:卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、 $-CO_2H$ 、 CF_3 、 CN 、苯基、 NH_2 和 $-NO_2$;或当 R' 和 R'' 连接于同一氮原子时,它们可与它们所连接的氮原子一起形成 5-7 元含氮杂环。

[0051] 当任选取代基是或包含烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基或杂环基时,该基团本身可任选地被一个到六个选自下组的相同或不同基团所取代:卤原子、羟基、低级烷基、低级烷氧基、卤代 $-C_{1-6}$ 烷基(包括 $-CF_3$)、苯基、苄基、 $-CN$ 、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、巯基、 $-NH_2$ 、单或双(低级烷基)氨基或 $-NO_2$ 。

[0052] 对于含氮杂环,除非另有说明,任选取代包括吡啶鎓盐和合适的环氮原子的 N-氧化物形式。

[0053] 对于非芳族碳环或杂环化合物,除非另有说明,代替或除上述任选取代基以外,该化合物还可任选地被一个或两个 $=O$ 基团所取代。

[0054] 任选取代基的例子包括卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、苯基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4})_2$ 、 $-CN$ 、巯基、 C_{1-4} 烷基羰基和 C_{1-4} 烷氧基羰基。

[0055] 如本文所用,术语“ C_{1-12} 烷基”指具有 1-12 个碳原子的直链或支链饱和烃基团。这种烷基的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。类似地,“ C_{1-6} 烷基”或“低级烷基”指具有 1-6 个碳原子的这种基团。

[0056] 如本文所用,术语“ C_{3-7} 环烷基”指具有 3-7 个碳原子的非芳族饱和环状基团。例子包括环戊基和环己基。

[0057] 如本文所用,术语“烷氧基”指通过 O 键共价结合的直链或支链烷基,术语“ C_{1-6} 烷氧基”和“低级烷氧基”指包含 1-6 个碳原子的这种基团,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基等。

[0058] 如本文所用,术语“ C_{2-12} 烯基”指包含一个或多个双键的由 C_{2-12} 直链或支链非环形成的基团。 C_{2-12} 烯基的例子包括:烯丙基、1-甲基乙烯基、丁烯基、异丁烯基、1,3-丁二烯基、3-甲基-2-丁烯基、1,3-丁二烯基、1,4-戊二烯基、1-戊烯基、1-己烯基、3-己烯基、1,

3-己二烯基、1,4-己二烯基和 1,3,5-己三烯基。

[0059] 如本文所用,术语“ C_{4-7} 环烯基”指具有 4-7 个碳原子和一个或多个双键的非芳族碳环。例子包括环戊烯基、1-甲基-环戊烯基、环己烯基、1,3-环戊二烯基,1,3-环己二烯基和 1,4-环己二烯基。

[0060] 如本文所用,术语“ C_{2-12} 炔基”指包含一个或多个三键,优选一个或两个三键的 C_{2-12} 直链或支链非环烃。例子包括 2-丙炔基和 2-或 3-丁炔基。

[0061] 术语“芳基 C_{1-12} 烷基”指如上所述的碳环芳环或环系统,并且如上所述被 C_{1-12} 烷基取代。同样,术语“芳基 C_{2-12} 烯基”和“芳基 C_{2-12} 炔基”指如上所述的碳环芳环或环系统,并且如上所述被 C_{2-12} 烯基或 C_{2-12} 炔基取代。

[0062] 芳基和烷基、烯基或炔基可任选地被取代。优选地,芳基不被任选取代。

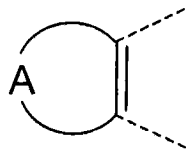
[0063] 优选地,烷基、烯基或炔基被任选取代,更优选被选自卤素、-CN、-NR' R''、-COR、-COOR 或 -CONR' R'' 的取代基取代。优选地,R、R' 和 R'' 独立地选自氢或低级烷基。

[0064] 如本文所用,术语“卤素”指氟、氯、溴和碘。

[0065] 如本文所用,“卤代烷基”指烷基上一个或多个氢原子被卤素所取代。例子包括 $-CF_3$ 。

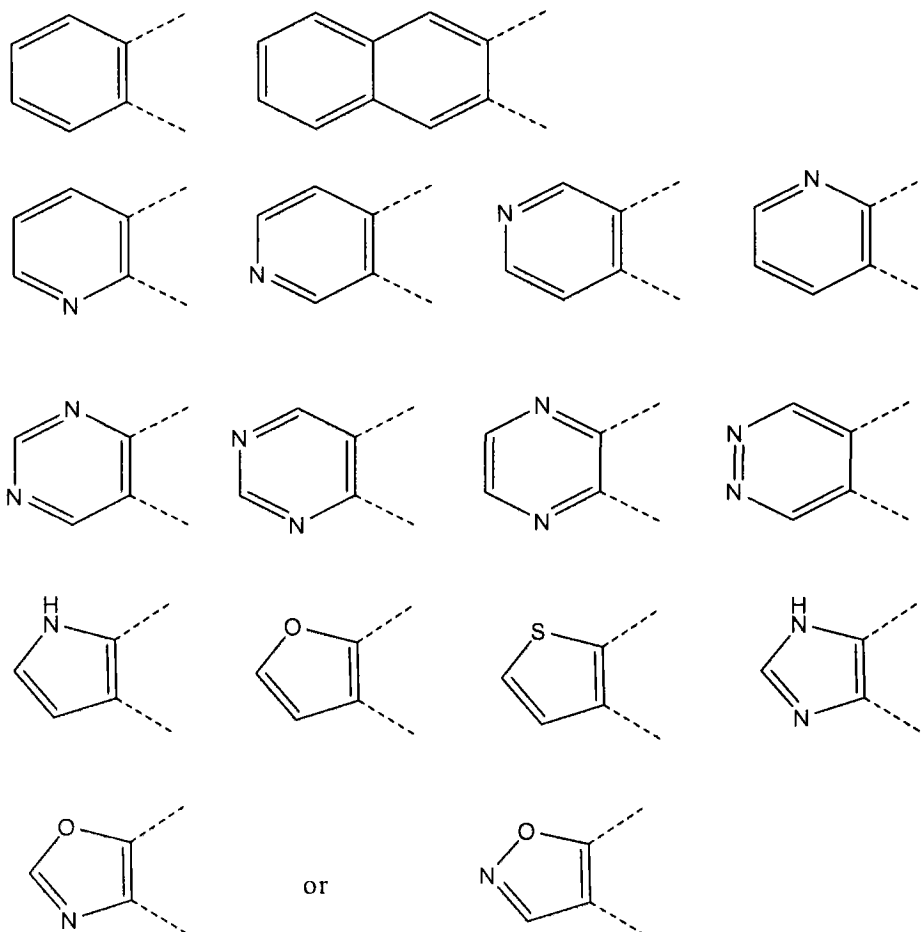
[0066] 本发明尤其优选的化合物包括以下化合物,其中 A 是 3 或 4 个选自 C、N、O 和 S 原子的二价连接体。在该结构中,A 与它们所连接的原子一起形成具有 5 或六个环原子的芳环。如果连接原子团全部是碳,则形成的环是碳环芳环或环系统。如果连接原子包括 N、O 或 S 中的一个或多个,则形成的环是芳香杂环。例子包括以下亚结构

[0067]



[0068] 是：

[0069]



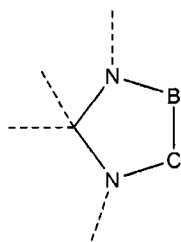
[0070] 优选地,环 A 是任选取代的芳环或杂芳环,更优选苯环、吡啶环、哒嗪环、嘧啶环或吡嗪环,最优选苯环或吡啶环。任选取代基包括环上的氮原子的 N-氧化物。

[0071] 芳环可任选地被取代,优选被不多于 3 个取代基取代。在任选取代基中,尤其优选采用 1-3 个选自下组的取代基:卤素、低级烷基、低级烷基的卤代形式、羟基、低级烷氧基、硝基、氨基、低级烷基氨基、羧基、羧酰氨基、苯基和苄基。也优选含氮环的氮原子的 N-氧化物形式。若 A 是吡啶环,环上的氮可以是 N-氧化物形式,或环可以是吡啶鎓盐形式。

[0072] 对于 B-C 形成的杂环,应理解,由于 B-C 所连接的原子,环不能选自所有上述术语定义的杂环。此环限于包含至少两个氮原子的单环、非芳香杂环。环可包括其它杂原子且可部分不饱和。

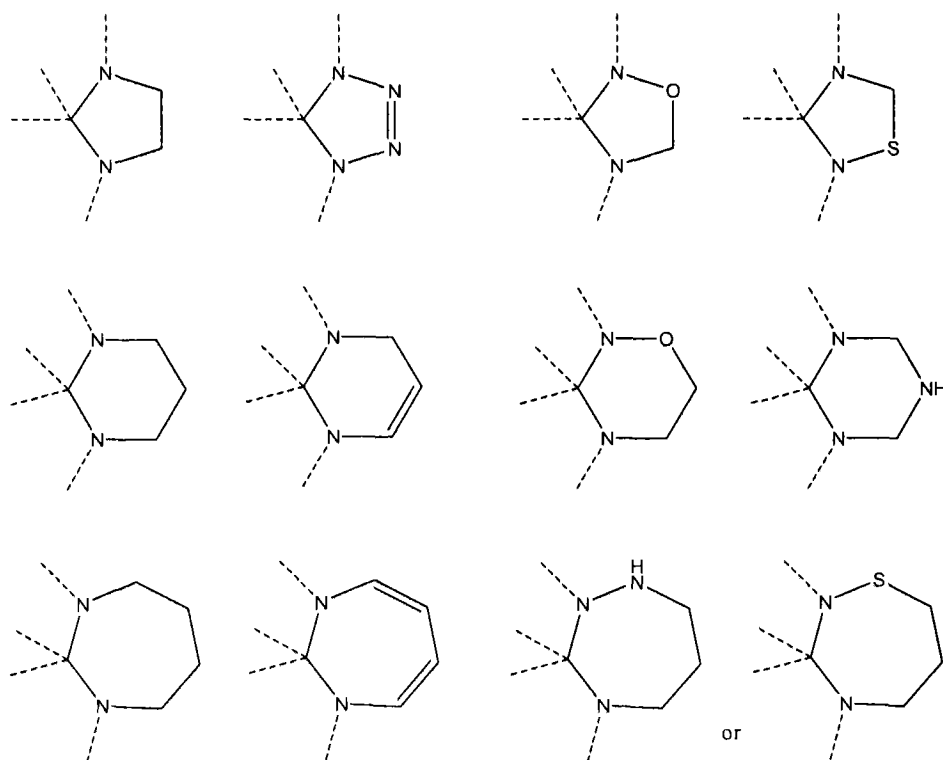
[0073] 尤其优选的是以下化合物,其中, B-C 代表 1-3 个原子的二价连接体。连接体 B-C 与它所连接的原子一起形成非芳香杂环。例子包括以下亚结构

[0074]



[0075] 是:

[0076]



[0077] 在本发明优选形式中，B-C 是 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_z-$ ，其中， z 为 1-4，更优选 1、2 或 3，更加优选 1 或 2，最优选 z 为 1。

[0078] 形成连接体 B-C 的原子可任选地被取代，优选被不多于 3 个取代基取代。许多取代基都是可能的，包括卤素、低级烷基、羟基、低级烷氧基、苯基和苄基。

[0079] 本发明的优选形式包括 B-C 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 的化合物。

[0080] 优选地，X 是氧或硫，更优选 X 是氧。

[0081] 在一个本发明实施方式中，稠合环 A 和包含二价连接体 B-C 的环任选地被一个或两个独立地选自卤素和 C_{1-6} 烷基的取代基取代。优选稠合环 A 和包含二价连接 B-C 的环未取代。

[0082] R_1 可以是任选取代的芳基、烷基或杂环基。优选地， R_1 是任选取代的芳基或杂环基，更优选苯基、噻吩基、吡咯基或吡啶基环。 R_1 也可以是 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基苯基。 R_1 环可任选地被卤素、羟基、硝基、 $-\text{NR}'\text{R}''$ （其中， R' 和 R'' 独立地选自氢、低级烷基和 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 的基团， R 是 C_{1-6} 烷基、苯基或杂环基）、 C_{1-12} 烷基、苯基和 $-\text{O}-\text{R}_a$ 取代，其中 R_a 是 $-\text{C}_{1-12}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-7}$ 环烷基、 $-\text{C}_{1-12}$ 烷基 C_{3-7} 环烷基、苯基或 $-\text{C}_{1-12}$ 烷基苯基； C_{1-12} 烷基、苯基或 R_a 可任选地被卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 或 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 取代，其中， R 、 R' 和 R'' 独立地选自氢或低级烷基。优选地，环是苯环，且在对位或 4- 位任选取代。

[0083] R_1 可以是 C_{1-10} 烷基链取代的 - 苯基，其中，烷基链被卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 或 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 取代， R 、 R' 和 R'' 独立地选自氢或低级烷基。更优选烷基链在苯环的 4- 位，取代基与烷基游离端上的碳连接。

[0084] R_1 可以是任选地被选自以下的基团取代的苯基：卤素、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基卤、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 CN 、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基卤、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基 CO_2NH_2 、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基 CN 、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基 C_{3-7} 环烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基 C_6H_5 、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基 OCH_3 、 $-\text{OC}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{OC}_6\text{H}_4$ 卤、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ （其中， R' 和 R'' 独立地选自氢、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基

CO_2H 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基 CO_2CH_3 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基 C_6H_5 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基 $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基 C_6H_4 卤)、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_6\text{H}_4$ 卤和 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基。

[0085] 优选地, R_1 是卤代苯基, 更优选 4- 氯苯基。

[0086] R_2 是氢的化合物不构成本发明部分。这些化合物可用作中间体, 制备 R_2 不是氢的本发明化合物。

[0087] 优选地, R_2 不是未取代 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基或未取代 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基。

[0088] 若 R_2 是 $-\text{CH}_2-\text{R}_3$, 则优选 R_3 为 $-(\text{CH}_2)_m$ 芳基或 $-(\text{CH}_2)_m$ 杂环基, 其中 m 为 0-3。 R_3 可以是苄基 ($m = 1$)。环原子可任选被许多取代基取代。优选取代基选自卤素、低级烷基、羟基、低级烷氧基和苯基。

[0089] 若 R_2 是 $-\text{C}(\text{Y})-\text{R}_3$, 则优选 Y 为 O 。也优选 R_3 为 $-(\text{CH}_2)_m$ 芳基或 $-(\text{CH}_2)_m$ 杂芳基, 其中, m 为 0-3。尤其优选 R_3 是芳基或杂芳基 ($m = 0$), 更优选 5 或 6 元单环杂环或 9 或 10 元双环杂环或芳基。

[0090] 若 R_2 是 $-\text{C}(\text{Y})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_4)\text{R}_3$ 或 $-\text{C}(\text{Y})\text{CH}_2\text{SR}_3$, 则优选 R_3 为 $-(\text{CH}_2)_m$ 芳基或 $-(\text{CH}_2)_m$ 杂环基, 其中 m 为 0-3。杂环本身可被氧代基团、羟基或低级烷基取代。

[0091] 更优选 R_3 是苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、H- 吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、噁唑基、噁二唑基 (包括 1, 2, 3 和 1, 2, 4 噁二唑基)、噻唑基、异噻唑基、呋咱基、异噻唑基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、三唑基 (包括 1, 2, 3 和 1, 3, 4 三唑基)、四唑基、噻二唑基 (包括 1, 2, 3 和 1, 3, 4 噻二唑基)、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡喃基、吡嗪基、哌啶基、1, 4- 二噁烷基、吗啉基、1, 4- 二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、1, 3, 5- 三噻烷基、三嗪基、1H 噻吩并 [2, 3-c] 吡唑基、噻吩并 [2, 3-b] 呋喃基、吡啶基、异吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑基、吡啶基、异喹啉基、喹啉基、喹喔啉基、尿苷基、嘌呤基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、苯并三嗪基、1, 5- 二氮杂萘基或蝶啶基。

[0092] 杂环可与碳环如苯基、萘基、茚基、萹基、茱基和葱基稠合。

[0093] 芳基或杂环可任选地被许多取代基取代, 优选被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素、羟基、巯基、三氟甲基、氨基、硝基、氰基和单或双 (C_{1-6} 烷基) 氨基取代。取代基也包括苯基、苄基和杂环基。

[0094] 最优选 R_3 选自: 苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋咱基、异噁唑基、异噻唑基、1, 2, 3- 三唑基、1, 3, 4- 三唑基、1, 2, 3- 噻二唑基、1, 3, 4- 噻二唑基、哒嗪基、嘧啶基、苯并 [b] 呋喃基、苯并 [b] 噻吩基和苯并异噁唑基。

[0095] 若 R_2 是 $-\text{COR}_3$, 则也优选 R_3 为 - 苯基 C_{1-10} 烷基, 其中烷基被卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 或 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 取代, 其中, R 、 R' 和 R'' 独立地选自氢或低级烷基。更优选烷基链在苯环的 4- 位, 取代基与烷基游离端上的碳连接。

[0096] 若 R_2 是 $-\text{CON}(\text{R}_4)\text{R}_3$, 则优选 R_4 为氢, R_3 为 $-(\text{CH}_2)_m$ 芳基或 $-(\text{CH}_2)_m$ 杂芳基。优选 m 为 0-2, 更优选 0-1。芳基和杂芳环原子可任选地被许多取代基取代。优选的取代基包括卤素、低级烷基、羟基、低级烷氧基和苯基。

[0097] 另一个本发明优选实施方式是 R_2 是 $-\text{COR}_3$ 、稠合环 A 包含至少一个环上的氮原子的化合物。

[0098] 当本发明涉及通式 I 的化合物时, 优选 R_1 是未取代苯基时, X 为 O , A 与它所连接的原子一起形成未取代苯环, $B-C$ 为 $-CH_2CH_2-$, R_2 不是未取代 C_{1-6} 烷基或 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基。

[0099] 应理解, 通式 I 的化合物及其一些衍生物可具有至少一个不对称中心, 因而可以一种以上立体异构形式存在。本发明包括这些形式中的每一种单独形式及其混合物, 包括外消旋物。习惯上用色谱法或利用拆分试剂可分离这些异构体。或者, 可使用手性中间体, 通过不对称合成制备各个异构体。当化合物具有至少一个碳碳双键时, 它可以是 Z - 和 E - 形式, 且化合物的所有异构体形式包括在本发明范围内。

[0100] 优选通式 I 的化合物的盐是药学上可接受的, 但应理解, 非药学上可接受的盐也包括在本发明范围内, 因为它们可用作制备药学上可接受的盐的中间体。

[0101] 术语“药学上可接受的衍生物”包括化合物或衍生物的药学上可接受的酯、前药、溶剂化物和水合物以及药学上可接受的加成盐。药学上可接受的衍生物可包括任何药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或任何其它化合物或前药, 前药给予受试对象后, 能够提供 (直接或间接) 通式 I 的化合物或其抗病毒活性代谢物或残基。

[0102] 药学上可接受的盐包括酸加成盐、碱加成盐、药学上可接受的酯的盐以及季铵盐和吡啶鎓。酸加成盐由本发明化合物与药学上可接受的无机或有机酸形成, 包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、醋酸、丙酸、抗坏血酸、柠檬酸、丙二酸、富马酸、马来酸、乳酸、水杨酸、氨基磺酸或酒石酸。季铵和吡啶鎓反荷离子包括氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、磷酸根、甲磺酸根、柠檬酸根、醋酸根、丙二酸根、富马酸根、氨基磺酸根和酒石酸根。碱加成盐包括但不限于钠盐、钾盐、钙盐、锂盐、镁盐、铵盐和烷基铵盐。并且, 碱性含氮基团可以用诸如低级烷基卤试剂季铵化, 这些试剂例如氯代、溴代和碘代的甲烷、乙烷、丙烷和丁烷; 二烷基硫酸酯如硫酸二甲酯和硫酸二乙酯; 等等。可以已知方式制备盐, 例如在合适的溶剂存在下, 用合适的酸或碱处理化合物, 制备盐。

[0103] 本发明化合物可以是晶体或溶剂化物 (例如水合物) 形式, 这两种形式都包含在本发明范围内。术语“溶剂化物”是溶质 (在本发明中, 是本发明化合物) 与溶剂形成的可变化学计量复合物。溶剂应不影响溶质的生物活性。例如, 溶剂可以是水、乙醇或醋酸。溶剂化方法是本领域公知的。

[0104] 广义上使用术语“前药”, 其包括体内转化为本发明化合物的那些衍生物。本领域技术人员容易想到这种衍生物, 包括 (例如) 游离羟基转化为酯衍生物或环上的氮原子转化为 N - 氧化物的化合物。酯衍生物的例子包括: 烷基酯、磷酸酯以及那些由氨基酸, 优选缬氨酸形成的酯衍生物。是本发明化合物前药的任何化合物是在本发明范围和精神内。制备合适的本发明前药的常用方法如教科书所述, 例如“前药的设计” (“*Design of Prodrugs*”) H. Bundgaard 编著, Elsevier, 1985。

[0105] 术语“药学上可接受的酯”包括本发明化合物生物学上可接受的酯, 例如磺酸、磷酸和羧酸衍生物。

[0106] 因此, 本发明的另一方面, 提供了通式 I 的化合物的前药或药学上可接受的酯。

[0107] 本发明的另一方面, 提供了一种药物组合物, 该药物组合物包含治疗有效量的一种或多种上述通式 I 的抗 RSV 化合物, 包括其药学上的衍生物, 及任选地药学上可接受的载体或稀释剂。

[0108] 除非另有说明, 在本发明方法或应用的内容中, 术语“治疗”包括治疗和预防治疗。

[0109] 本发明的又一方面,提供了通式 I 的化合物、其盐或其药学上可接受的衍生物在制备用于治疗(治疗或预防)RSV 感染的药物中的应用。

[0110] 本发明的另一方面,提供了治疗 RSV 的方法,该方法包括对需要治疗的患者给予通式 I 的化合物,包括给予通式 I 化合物药学上可接受的盐,或衍生物如前药或包含至少一种通式 I 的化合物的组合物。

[0111] 本发明的又一方面,提供了治疗感染 RSV 且需要治疗的哺乳动物的方法,该方法包括给予所述哺乳动物治疗有效量的一种或多种上述通式 I 的化合物或其药学上可接受的衍生物。

[0112] 本发明的另一方面,提供了预防哺乳动物感染 RSV 的方法,该方法包括给予所述哺乳动物治疗有效量的一种或多种上述通式 I 的化合物,或其药学上可接受的衍生物。

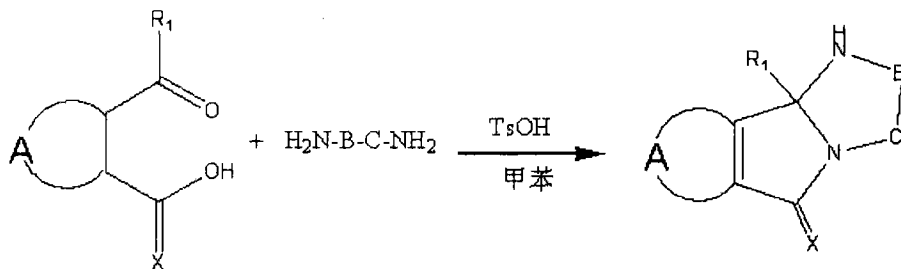
[0113] 虽然描述了本发明来治疗 RSV,尤其是人 RSV 感染,但应理解本发明也可用于治疗肺病毒亚科的其它病毒,更具体地说,肺病毒属和间质肺病毒属,更具体是 RSV 和间质肺病毒属的动物和人株的感染。

[0114] 本发明的又一方面,提供了制备通式 I 的化合物的方法。可使用下面列出的方法制备这些化合物。

[0115] 反应式 1 表示了制备通式 III 的化合物的一般方法。通式 III 的化合物是类似通式 I 但 R_2 是 H 的中间体。可由合适的通式 II 的原料制备通式 III 的化合物。制备 2-(芳酰基)苯甲酸和通式 II 的 3-(芳酰基)吡啶-2-羧酸的一般方法参见 Yamaguchi, M. 等, J. Med. Chem. 1993, 36, 4052-4060 和 Natsugari, H. 等, J. Med. Chem. 1995, 38, 3106-3120。

[0116] 反应式 1

[0117]



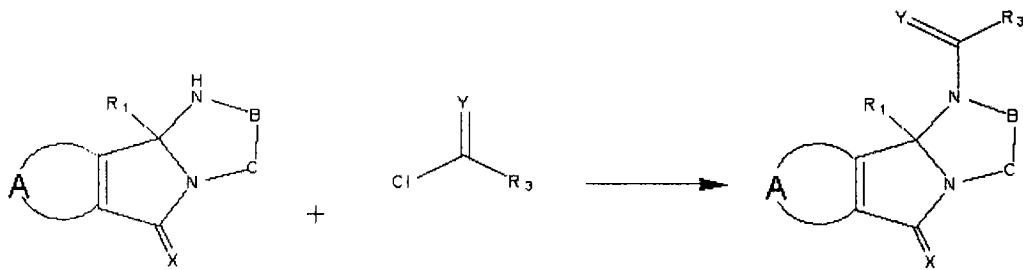
[0118] 通式 II 通式 III

[0119] 一般,1 当量合适的通式 II 的酮-酸与约 3 当量合适的通式 $H_2N-B-C-NH_2$ 的二胺反应。用 Dean-Stark 装置,在惰性溶剂如甲苯或二甲苯中回流加热混合物 3-10 小时。可使用催化剂如酸性甲苯磺酸盐。然后冷却反应物,过滤产物并在合适的溶剂中重结晶。如果没有沉淀形成,则真空蒸发溶剂,重结晶或通过快速色谱或制备型 HPLC 纯化残留物。

[0120] 也可根据 US 4,058,529, Sulkowski, T. S., 等, J. Org. Chem. 1967, 32, 2180-2184 和 Houlihan, W. J., 等, J. Med. Chem. 1975, 18, 182-185 所述方法,制备通式 III 的化合物。可通过酰化通式 III 的化合物得到其它(新颖)通式 I 的化合物,如反应式 2 所述。

[0121] 反应式 2

[0122]

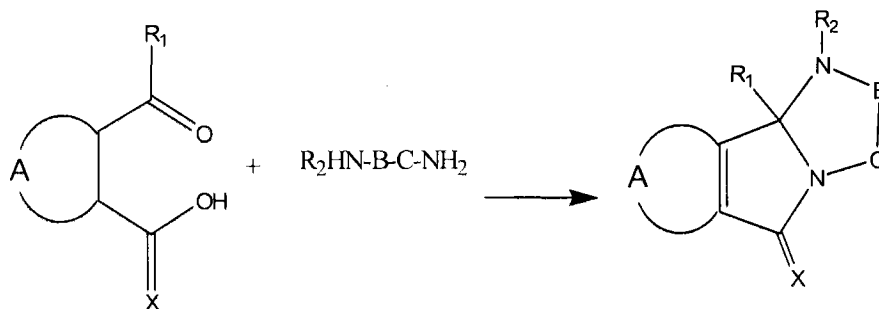


[0123] 通式 III 通式 I

[0124] 一种方法中,0℃下,将 2 当量的二异丙基乙胺或三乙胺加入到 1 当量通式 III 化合物的 THF 中。将酰氯或其它酰化试剂加入到混合物中,用 HPLC 监测反应。反应完成时,用水终止反应,将产物萃取到合适的有机溶剂中,根据标准方法操作。也可通过将 1 当量通式 III 的化合物与 1 当量合适的酰氯在二甲苯中在 120℃反应 1-24 小时,进行类似的酰化反应。然后冷却反应混合物,分离产物。或者,可在约 -5℃下,用约 2.2 当量合适的酰氯或酸酐在吡啶中处理通式 III 的化合物。将混合物加热至室温,搅拌 2-24 小时后,用标准方法分离产物。也可通过用合适的羧酸(3 当量)、TFFH(3.3 当量)和 DIEA(3.3 当量)在 DMF 中处理合适的通式 III 的化合物,加热至 45℃持续约 14 天,实现酰化。然后,用标准方法分离产物。

[0125] 最好使用合适的 N-取代二胺制备通式 I 化合物的 N-烷基化物和 N-磺酰化物这可通过已知方法制备,例如 Kruse L. I.,等, J. Med. Chem. 1990, 33, 781-789 所述。

[0126]



[0127] 其中, R₂ 是 -CHR₃ 或 -S(O)₂R₅, 如发明概述中所定义的那样。

[0128] 因此,将合适的酮-酸(2 当量)和 N-取代二胺(1 当量)的氯苯、甲苯或二甲苯溶液置于装有搅拌器和 Dean-Stark 水分离器的烧瓶中,加热回流直到不再有水被分离出来(1-8 小时)。然后,蒸馏除去溶剂,冷却残留物。可用标准方法纯化残留物。

[0129] 采用下面的方法制备通式 I 的化合物,其中 R₂ 是脲或硫脲。

[0130] 20-120℃下,1 当量合适的通式 III 的化合物与 1 当量合适的异氰酸酯或异硫氰酸酯在 THF 或二甲苯中反应 1-24 小时。然后冷却反应混合物,过滤、洗涤产物,一般在合适的溶剂中重结晶。如果不形成沉淀,则用标准色谱法纯化产物。

[0131] 可通过加入、除去或修饰存在的取代基制备其它通式 I 的化合物。这可通过采用工业中公知的标准官能团互变技术来实现,例如 Larock R C, New York, VCH Publishers, Inc. 1989 在综合有机转化:官能团制备的指南(Comprehensive organic transformations: a guide to functional group preparations)中所述的那样。

[0132] 官能团互变的例子有:用或不用催化金属氰化物如 NaCN 和 HNR' R'' 在 CH₃OH 中,通过加热, -CO₂CH₃ 转化为 -C(O)NR' R'' ;用 ClC(O)R 在吡啶中, -OH 转化为 -OC(O)

R;用烷基异硫氰酸酯或硫氰酸, $-NHR$ 转化为 $-NC(S)NR'R''$;用氯甲酸烷基酯, $-NHR$ 转化为 $-NRC(O)OR'$;用异氰酸酯如 $HN=C=O$ 或 $RN=C=O$ 处理, $-NHR$ 转化为 $-NRC(O)NR'R''$;用 $ClC(O)R'$ 在吡啶中处理, $-NHR$ 转化为 $-NRC(O)R'$;用 $H_3NR^+OAc^-$, 通过在醇中加热, $-C(NR'R'')SR$ 转化为 $-C(=NR)NR'R''$;用 $R-I$, 在惰性溶剂如丙酮中, $-C(S)NR'R''$ 转化为 $-C(NR'R'')SR$;用 $HNR'R''$, $-C(S)NH_2$ 转化为 $-C(S)NR'R''$ (其中, R' 或 R'' 不是氢);用 NH_2CN , 通过在水乙醇中加热, $-C(=NR'R'')-SR$ 转化为 $-C(=NCN)-NR'R''$, 或用 $BrCN$ 和 $NaOEt$ 在 $EtOH$ 中处理, $-C(=NH)-NR'R''$ 转化为 $-C(=NCN)-NR'R''$;用 $(RS)_2C=NCN$ 处理, $-NHR'$ 转化为 $-NR-C(=NCN)SR$;用 $ClSO_2R$ 处理, 通过在吡啶中加热, $-NHR'$ 转化为 $-NR''SO_2R$;用 Lawesson 试剂 [2,4-二(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫代二磷烷 (phosphetane)-2,4-二硫化物] 处理, $-NR'C(O)R$ 转化为 $-NR'C(S)R$;用三氟甲磺酸酐 (triflic anhydride) 和碱, $-NHR$ 转化为 $-NRSO_2CF_3$, 用 $Na(Hg)$ 和 $HCl/EtOH$, $-CH(NH_2)C(O)OR'$ 转化为 $-CH(NH_2)CHO$;用 $SOCl_2$ 、再用 CH_2N_2 、然后用 H_2O/Ag_2O 处理, $-C(O)OH$ 转化为 $-CH_2C(O)OH$;用 $PhMgX/HX$ 、再用醋酸酐、然后用 CrO_3 处理, $-CH_2C(O)OCH_3$ 转化为 $-C(O)OH$;通过 $R''CO_3H$, $RC(O)R'$ 转化为 $R-OC(O)R'$;用 $Na/R'OH$, $-C(O)OR'$ 转化为 $-CCH_2OH$;通过 Chugaev 反应, $-CH_2CH_2OH$ 转化为 $-CHCH_2$;通过 Curtius 反应, $-C(O)OH$ 转化为 $-NH_2$;用 $TsCl/碱$, 再用 H_2O , $-C(O)NHOH$ 转化为 $-NH_2$;通过采用 Dess-Martin Periodinane 试剂或 $CrO_3/aqH_2SO_4/丙酮$, $-CHCHOHCHR$ 转化为 $-CHC(O)CHR$;用 CrO_2Cl_2 , $-C_6H_5CH_3$ 转化为 $-C_6H_5CHO$;用 $SnCl_2/HCl$, $-CN$ 转化为 $-CHO$;用 PCl_5 , $-C(O)NHR$ 转化为 $-CN$;用 N_2H_4/KOH , $-C(O)R$ 转化为 $-CH_2R$ 。

[0133] 反应期间, 需要保护许多部分。合适的保护基是工业上公知的, 如许多文献中所描述的那样, 例如有机合成中的保护基团 (Protecting Groups in Organic Synthesis), Greene T W, Wiley-Interscience, New York, 1981。

[0134] 除非另有说明, 本文中, 包括反应式 I-II 和实验部分中所用缩写如下所示:

[0135] DCM: 二氯甲烷

[0136] DIEA: 二异丙基乙胺

[0137] DMF: 二甲基甲酰胺

[0138] Et: 乙基

[0139] EtOAc: 乙酸乙酯

[0140] Me: 甲基

[0141] MeOH: 甲醇

[0142] MS: 质谱

[0143] NMR: 核磁共振

[0144] Ph: 苯基

[0145] HPLC: 高效液相色谱

[0146] TEA: 三乙胺

[0147] TFA: 三氟乙酸

[0148] TFFH: 六氟磷酸氟 $-N, N, N'', N''$ -四甲基甲脒鎓

[0149] THF: 四氢呋喃

[0150] TsCl: 甲苯磺酰氯

[0151] TsOH: 甲苯磺酸

[0152] 本发明也涉及包含至少一种通式 I 的化合物, 包括药学上可接受的盐或前药的治疗组合物。

[0153] 该组合物还可包含一种或多种对 RSV 具有抗病毒活性的其它化合物, 例如病毒唑或其它试剂如 RSV 免疫球蛋白注射剂 (RespiGam) 或呼吸道合胞体病毒单抗 (Synagis)。

[0154] 该组合物还可包含其它治疗疾病症状的药物例如抗炎药或与之联合给予。

[0155] 术语“组合物”旨在包括活性成分与常用载体和辅料的制剂, 也可用包囊材料作为载体, 得到活性成分 (含或不合其它载体) 被包囊载体包围的胶囊。

[0156] 如本领域技术人员所理解的那样, 给药途径和药学上可接受的载体的性质将取决于疾病的性质和待治疗动物。认为本领域技术人员容易确定特定载体或递送系统, 以及给药途径的选择。在含本发明化合物制剂的制备过程中, 应注意确保制备过程中不破坏化合物的活性, 化合物能够达到作用部位而不被破坏。在一些情况下, 需要通过本领域已知方法保护化合物, 例如, 微胶囊化。类似地, 选择的给药途径应使化合物到达作用部位。

[0157] 药物组合物或制剂包括适合口服、直肠、鼻腔、局部 (含服和舌下)、阴道或胃肠道外 (包括肌内、皮下和静脉内) 给药, 或适合吸入或吹入给药形式的组合物或制剂。考虑组合物应以适合口服或鼻腔给药的形式, 或通过吸入或吹入提供。

[0158] 可将本发明化合物, 与常用辅料、载体或稀释剂一起置于药物组合物及其单位剂量中, 以固体如片剂或填充胶囊, 或液体如溶液剂、混悬剂、乳剂、酞剂或填充该液体的胶囊形式使用, 均用于口服; 栓剂用于直肠给药; 无菌注射用溶液用于胃肠道外 (包括皮下) 应用。

[0159] 这种药物组合物及其单位剂量形式可包含常规比例的常规成分, 含或不合其它活性成分或主要成分, 这种单位剂量形式可包含日使用剂量相当的任何合适有效量的活性成分。因此, 合适的代表性的单位剂量形式是每片包含 10 毫克活性成分, 或更广地包含 0.1-100 毫克的制剂。

[0160] 可以多种口服或胃肠道外剂型给予本发明化合物。本领域技术人员会明白, 以下剂型可包含本发明化合物或本发明化合物的药学上可接受的盐作为活性成分。

[0161] 为了从本发明化合物制备药物组合物, 药学上可接受的载体可为固体或液体。固体形式的制剂包括粉末剂、片剂、小丸、胶囊、扁胶囊、栓剂和可分散的颗粒剂。固体载体可以是一种或多种也可用作稀释剂、矫味剂、增溶剂、润滑剂、混悬剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包囊材料的物质。

[0162] 粉末剂中, 载体是在具有细微活性组分的混合物中的细微固体。

[0163] 片剂中, 将活性组分以适当比例与具有必需粘合能力的载体混合, 压制成所需的形状和大小。

[0164] 粉末剂和片剂优选包含 5 或 10% 到约 70% 的活性化合物。合适的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可豆脂等。术语“制剂”旨在包括活性化合物与作为载体的包囊材料的制剂, 提供活性组分 (含或不合载体) 被载体包围, 因而与之结合的胶囊。类似地, 包括扁胶囊和糖锭。片剂、粉末剂、胶囊、小丸、扁胶囊和糖锭可用作适合口服给药的固体形式。

[0165] 为制备栓剂, 首先熔化低熔点蜡如脂肪酸甘油酯或可可豆脂混合物, 搅拌下将活

性组分均匀分散其中。然后将熔化的均匀混合物倒入适当大小的模具中,冷却,从而固化。

[0166] 适合阴道给药的制剂可以除活性成分以外还包含本领域已知是合适的载体的阴道栓剂、棉塞、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫、喷雾剂形式存在这些。

[0167] 液体形式的制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂,例如水或水-丙二醇溶液剂。例如,可在水性聚乙二醇溶液中配制胃肠外注射用液体制剂。

[0168] 无菌液体形式的组合物包括无菌溶液剂、混悬剂、乳剂、糖浆剂和酏剂。可将活性成分溶解或混悬在药学上可接受的载体如无菌水、无菌有机溶剂或两者的混合物中。

[0169] 因此,可配制胃肠外给药(例如,注射,如快速浓注(bolus injection)或连续输注)的本发明组合物,并且,可以安瓿、预充满注射器、小容量输注的单位剂量形式或含防腐剂的多剂量容器形式存在。组合物可以采用以下这些形式,例如混悬剂、溶液剂或油性或水性运载体中的乳剂,可包含助悬剂、稳定剂和/或分散剂等试剂。或者,活性成分可以是粉末形式,通过无菌固体的无菌分离或通过溶液冷冻干燥获得,使用前用合适的运载体如无菌、无致热原的水构建。

[0170] 适用于注射应用的药物形式包括无菌注射用溶液或分散体和用于当场制备无菌注射用溶液的无菌粉末。它们应在生产和储存条件下稳定,抗氧化和抗微生物如细菌或真菌的污染作用下储存。

[0171] 本领域技术人员采用常规方法容易确定本发明化合物的适合制剂。确定优选的pH范围和合适的辅料,例如抗氧化剂,是本领域常规工作(例如参见Cleland等,1993)。常规使用缓冲体系提供所需范围的pH值,包括羧酸缓冲液如醋酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐和琥珀酸盐。有许多可用于这种制剂的抗氧化剂,包括酚类化合物如BHT或维生素E,还原剂如蛋氨酸或亚硫酸盐,以及金属整合剂如EDTA。

[0172] 注射用溶液或分散体的溶剂或分散体介质可包括化合物的任何常用溶剂或载体体系,包括(例如)水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等),它们合适的混合物以及植物油。例如可通过使用包衣如卵磷脂,对于分散体是通过维持所需的粒度,和通过使用表面活性剂,来维持合适的流动性。需要时可通过加入各种抗菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等,来防止微生物的作用。在许多情况下,优选包含调节渗透压的试剂,例如糖或氯化钠。优选地,注射用制剂与血等渗。可通过在组合物中使用延迟吸收的试剂如单硬脂酸铝和明胶,促使注射用组合物延迟吸收。可通过任何合适的途径,包括静脉内、肌内、大脑内、鞘内、硬膜外注射或输注,来递送适用于注射的药物形式。

[0173] 通过将所需量的活性化合物加入到合适的溶剂中,需要时加入各种上述其它成分,然后过滤灭菌,制备无菌注射用溶液。通常,通过将各种无菌活性成分加入到含有基本分散介质和所需其它上述成分的无菌运载体中,制备分散体。对于制备无菌注射用溶液的无菌粉末,优选的制备方法是真空干燥或冷冻干燥上述活性成分和任何其它所需成分的无菌过滤过的溶液。

[0174] 若适当保护活性成分,则它们可与惰性稀释剂或与可吸收的食用载体一起口服,或者可包含入硬或软壳明胶胶囊中,或可压制成片,或可直接掺入食物中。对于口服治疗给药,活性化合物可与辅料混合,以可摄食的片剂、含服片剂、糖锭、胶囊、酏剂、混悬剂、糖浆剂、糯米纸囊剂等形式使用。这些组合物和制剂优选包含至少1重量%的活性化合物。当

然,组合物和制剂的百分比可变化,一般约为单位重量的5-80%。治疗用组合物中活性化合物的量应足够,以获得合适的剂量。

[0175] 片剂、糖锭、小丸、胶囊等也可包含以下组分:粘合剂如树胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;赋形剂如磷酸二钙;崩解剂如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸等;润滑剂如硬脂酸镁;甜味剂如蔗糖、乳糖或糖精,或可加入矫味剂如薄荷、冬青油或樱桃矫味剂。当剂量单位形式是胶囊时,除上述物质外,它还可包含液体载体。

[0176] 可存在各种其它物质作为包衣,或改进剂量单位的物理形式。例如,可用虫胶、糖或两者包覆片剂、小丸或胶囊。糖浆剂或酏剂可包含活性化合物、蔗糖作为甜味剂、尼泊金甲酯和尼泊金丙酯作为防腐剂,染料和芳香剂如樱桃或桔子矫味剂。当然,制备任何剂量单位形式中使用的任何物质在用量上应是药物纯且基本上无毒。此外,可将一种或多种活性化合物包含入缓释制剂中,包括将活性肽特定递送至消化道特定区域的制剂。

[0177] 可通过将活性组分溶解在水中,需要时加入合适的着色剂、矫味剂、稳定剂和增稠剂,制备适用于口服应用的水性溶液剂。

[0178] 可通过将细微活性组分和粘性物质如天然或合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或其它公知的助悬剂分散在水中,制备适合口服应用的水性混悬剂。

[0179] 药学上可接受的载体和/或稀释剂包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟试剂等。将这些介质和试剂应用于药用活性物质是本领域公知的。除非任何常用介质或试剂与活性成分不相容,考虑其用于治疗组合物中。组合物中也可包含补充的活性成分。

[0180] 还包括固体形式的制剂,使它们刚好在使用前转化为液体形式,用于口服给药。这些液体剂型包括溶液、混悬剂和乳剂。除活性组分以外,这些制剂还可包含着色剂、矫味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0181] 对于体表给药,可将本发明化合物配制成软膏剂、乳膏剂或洗剂,或是透皮贴剂。软膏剂和乳膏剂可与(例如)水性或油性基质配制,加入合适的增稠剂和/或胶凝剂。洗剂可与水性或油性基质配制,通常还包含一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、助悬剂、增稠剂或着色剂。

[0182] 适用于口腔局部给药的制剂包括:在矫味基质(通常是蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶)中的含活性剂的锭剂;惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的含活性成分的软锭剂;合适的液体载体中的含活性成分的漱口剂。

[0183] 可通过常规方法将溶液剂或混悬剂直接应用于鼻腔,例如用滴管、吸管或喷雾器。制剂可以单剂量或多剂量形式提供。对于多剂量形式的滴管和吸管,这可通过患者施加合适的预定体积的溶液或混悬液来实现。对于喷雾器,这可通过计量雾化喷雾泵来实现。为提高鼻腔递送和保留,可用环糊精包裹本发明化合物,或其它可提高鼻粘膜中递送和保留的试剂一起配制。

[0184] 也可通过气雾剂的方式实现消化道给药,活性成分以具有合适的抛射剂如氯氟烃(CFC),例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷,二氧化碳或其它合适的气体的加压包装的形式提供。气雾剂也宜包含表面活性剂如卵磷脂。通过设置的计量阀控制药物剂量。

[0185] 或者,活性成分可以干粉形式提供,例如化合物在合适的粉末基质如乳糖、淀粉、

淀粉衍生物如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 中的粉末混合物。适宜地,粉末载体在鼻腔中会形成凝胶。粉末组合物可以单位剂量形式存在,例如明胶或泡眼包装的胶囊或药筒,粉末通过吸入器给药。

[0186] 在呼吸道给药的制剂中,包括鼻内制剂,化合物通常具有小粒度,例如 5-10 微米或更小。可通过本领域已知方法,例如通过微粉化得到该粒度。

[0187] 需要时,可采用适合持续释放活性成分的制剂。

[0188] 优选药物制剂是单位剂型。在这种形式中,制剂被细分为含适量活性组分的单位剂量。单位剂型可以是包装的制剂,包装包含独立量的制剂,例如包装的片剂、胶囊、小管或安瓿中的粉末。并且,单位剂型可以是胶囊、片剂、扁胶囊或锭剂本身,或是包装形式的合适数量的任何这些剂型。

[0189] 尤其优选配制剂量单位形式的胃肠道外组合物,以便于给药和剂量均匀性。本文所用剂量单位形式指适合单剂量给予治疗对象的物理独立单位;各单位包含用于产生所需治疗效果的计算预定量的活性物质和所需的药物载体。描述本发明新颖剂量单位形式的规格取决于且直接依赖于 (a) 活性物质的独特性质和达到的特定治疗效果,以及 (b) 本领域配混用于在患病活体中治疗疾病的这种活性物质中固有的限制,在患病活体中身体健康受损,如本文详细描述的那样。

[0190] 本发明也包括不含载体的化合物,化合物为单位剂型。

[0191] 可每天给予约 10-2000mg 通式 I 的化合物,取决于化合物活性和待治疗的疾病。

[0192] 鼻内给药的液体或粉末剂,口服给药的片剂或胶囊,静脉内给药的液体是优选的组合物。

[0193] 实验数据

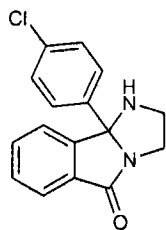
[0194] ^1H NMR 谱被记录在 Bruker Avance DRX 400、AC 200 或 AM 300 波谱仪上。 CDCl_3 、 d_6 -丙酮、 CD_3OD 或 d_6 -DMSO 条件下记录光谱,用残留溶剂峰作为参照。化学位移记录为百万分之 δ (ppm),用下面的约定表示多样性:s(单峰),d(双峰),t(三峰),q(四重峰)m(多重峰)和前缀 b(宽峰)。质谱 (ESI) 记录在 Micromass Platform QMS 或 Finnigan LCQ Advantage 分析仪上。在 40-63 μm 硅胶 60 (Merck No. 9385) 上进行快速色谱。用 Waters 600 泵,Waters 717 自动进样器和 Waters 490E UV 检测器进行分析型 HPLC。用带有 Gilson 215 液体处理器的 Gilson 322 泵和 HP1 100PDA 检测器进行制备型 HPLC。两种 HPLC 系统都采用 Phenomenex C8(2) 柱,用乙腈或含 0.06% TFA 水溶液的乙腈或含 0.1% TFA 的水溶液。

[0195] 方法 A

[0196] 1 当量合适的通式 II 的酮-酸与约 3 当量合适的通式 $\text{H}_2\text{N}-\text{B}-\text{C}-\text{NH}_2$ 的二胺反应。采用 Dean-Stark 装置,在惰性溶剂如甲苯或二甲苯中回流加热混合物 3-10 小时。可使用催化剂如酸性甲苯磺酸盐。然后冷却反应混合物,过滤产物,并在合适的溶剂中重结晶。如果没有沉淀形成,则真空蒸发溶剂,重结晶或使用快速色谱或制备型 HPLC 纯化残留物。

[0197] 化合物 1

[0198]



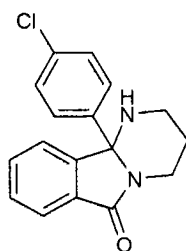
[0199] 采用方法 A, 使用 2-(4-氯苯甲酰基) 苯甲酸和乙二胺制备化合物 1。

[0200] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.05 (bs, 1H), 3.11-3.26 (m, 2H), 3.61-3.68 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.30 (d, J 8.9Hz, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.62 (d, J 8.8Hz, 2H), 7.74-7.80 (m, 1H)。

[0201] MS m/z 285 ($[\text{M}+\text{H}^+]$)

[0202] 化合物 2

[0203]



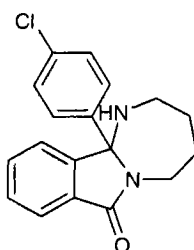
[0204] 使用方法 A, 从 2-(4-氯苯甲酰基) 苯甲酸和 1,3-二氨基丙烷制备化合物 2。

[0205] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.48-1.62 (m, 2H), 2.83-2.96 (m, 1H), 2.97-3.13 (m, 2H), 4.47-4.60 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.38-7.47 (m, 2H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.82-7.89 (m, 1H)。

[0206] MS m/z ($[\text{M}+\text{H}^+]$) 299

[0207] 化合物 7

[0208]



[0209] 使用方法 A, 从 2-(4-氯苯甲酰基) 苯甲酸和 1,4-二氨基丁烷制备化合物 7。

[0210] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.13-1.32 (m, 2H), 1.33-1.57 (m, 2H), 2.15-2.44 (m, 2H), 2.73-2.90 (m, 1H), 3.32-3.49 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 1H), 7.21-7.34 (m, 4H), 7.35-7.49 (m, 2H), 7.60-7.71 (m, 1H)。

[0211] MS m/z ($[\text{M}+\text{H}^+]$) 313

[0212] 形成通式 III 的化合物的方法参见 US 4,058,529, Sulkowski, T. S., 等, J. Org. Chem. 1967, 32, 2180-2184 和 Houlihan, W. J., 等, J. Med. Chem. 1975, 18, 182-185。

[0213] 方法 B

[0214] 0°C 下, 将 2 当量的二异丙基乙胺或三乙胺加入到 1 当量通式 III 化合物的 THF 中。将酰氯或其它酰化试剂加入到混合物中, 用 HPLC 监测反应。反应完成时, 用水终止反应, 将

产物萃取到 EtOAc 中。然后用饱和 NH_4Cl (水性) : 水的 1 : 1 溶液, 饱和 Na_2CO_3 (水性) : 水的 1 : 1 溶液和饱和 Na_2CO_3 (水性) 洗涤 EtOAc。干燥 (Na_2SO_4) EtOAc, 真空蒸发溶剂, 重结晶或通过用 EtOAc/ 己烷的快速色谱或用制备型 HPLC 纯化残留物。

[0215] 方法 C

[0216] 1 当量合适的通式 III 的化合物与 1 当量合适的酰氯在二甲苯中在 120°C 下反应 1-24 小时。然后冷却反应混合物, 过滤产物, 用合适的溶剂重结晶。如果没有沉淀形成, 则用快速色谱或制备型 HPLC 纯化反应产物。

[0217] 方法 D

[0218] 根据 Kruse L. I., 等, J. Med. Chem. 1990, 33, 781-789 所述方法制备 N-烷基化二胺。

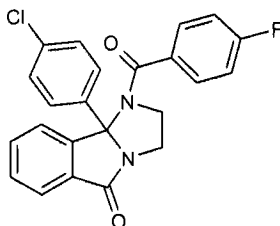
[0219] 将合适的酮-酸 (2 当量) 和 N-取代二胺 (1 当量) 的氯苯、甲苯或二甲苯溶液置于具有搅拌器和 Dean-Stark 水分离器的烧瓶中。回流混合物直到不再有水被分离出 (1-8 小时), 然后蒸发除去溶剂, 冷却残留物。用快速色谱或制备型 HPLC 纯化残留物。

[0220] 方法 E

[0221] $20-120^\circ\text{C}$ 下, 1 当量合适的通式 III 的化合物与 1 当量合适的异氰酸酯或异硫氰酸酯在 THF 或二甲苯中反应 1-24 小时。然后冷却反应混合物, 过滤、洗涤产物, 并从合适的溶剂重结晶。如果没有沉淀形成, 则用快速色谱或制备型 HPLC 纯化反应产物。

[0222] 化合物 12

[0223]



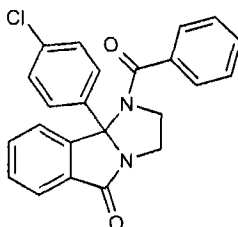
[0224] 使用方法 C, 用化合物 1 和 4-氟苯甲酰氯制备化合物 12。

[0225] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 3.22-3.34 (m, 1H), 3.73-3.82 (m, 1H), 3.91-4.03 (m, 1H), 4.28-4.36 (m, 1H), 7.05-7.13 (m, 2H), 7.17 (d, J 7.8Hz, 2H), 7.33 (d, J 7.8Hz, 2H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.54-7.65 (m, 2H), 7.84-7.90 (m, 1H), 8.00-8.06 (m, 1H)。

[0226] MS m/z 407 ($[\text{M}+\text{H}^+]$)

[0227] 化合物 13

[0228]



[0229] 使用方法 C, 用化合物 1 和苯甲酰氯制备化合物 13。

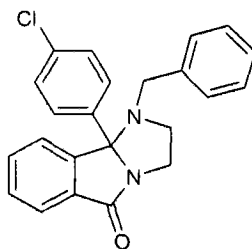
[0230] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 3.21-3.31 (m, 1H), 3.72-3.79 (m, 1H), 3.91-4.00 (m, 1H), 4.26-4.33 (m, 1H), 7.20 (d, J 8.8Hz, 2H), 7.34 (d, J 8.8Hz, 2H), 7.38-7.48 (m, 5H),

7.56-7.61 (m, 2H), 7.85-7.88 (m, 1H), 8.04-8.07 (m, 1H)。

[0231] MS m/z 389 ([M+H]⁺)

[0232] 化合物 33

[0233]



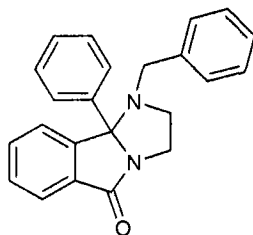
[0234] 使用方法 D, 从 2-(4-氯苯甲酰基) 苯甲酸和 N-苄基乙二胺制备化合物 23。

[0235] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.97 (d, J_{AB} 13Hz, 1H), 3.07-3.32 (m, 3H), 3.42 (d, J_{AB} 13Hz, 1H), 3.83-3.96 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.17-7.38 (m, 8H), 7.39-7.46 (m, 1H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.81-7.86 (m, 1H)。

[0236] MS m/z ([M+H]⁺) 375

[0237] 化合物 24

[0238]



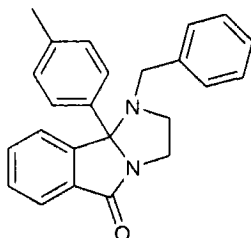
[0239] 使用方法 D, 从 2-苯甲酰基苯甲酸和 N-苄基乙二胺制备化合物 24。

[0240] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.99 (d, J_{AB} 13Hz, 1H), 3.10-3.29 (m, 3H), 3.44 (d, J_{AB} 13Hz, 1H), 3.84-3.99 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.18-7.44 (m, 10H), 7.73-7.81 (m, 2H), 7.82-7.87 (m, 1H)。

[0241] MS m/z ([M+H]⁺) 341

[0242] 化合物 25

[0243]



[0244] 使用方法 D, 从 2-(4-甲苯酰) 苯甲酸和 N-苄基乙二胺制备化合物 25。

[0245] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.36 (s, 3H), 3.00 (d, J_{AB} 13Hz, 1H), 3.11-3.29 (m, 3H), 3.45 (d, J_{AB} 13Hz, 1H), 3.86-3.98 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.22-7.44 (m, 7H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.81-7.86 (m, 1H)。

[0246] MS m/z ([M+H]⁺) 355

[0247] 化合物 106

[0248] 使用方法 A, 采用 3- 溴-(4- 氯苯甲酰基) 苯甲酸和乙二胺制备化合物 106。

[0249] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 3. 12-3. 25(m, 2H), 3. 64-3. 71 (m, 1H), 3. 76-3. 83 (m, 1H), 7. 13, (dd, J 8. 1, 0. 6Hz, 1H), 7. 33(d, J 8. 7Hz, 2H), 7. 57-7. 61 (m, 3H), 7. 91(dd, J 1. 8, 0. 6Hz, 1H)。

[0250] MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 365

[0251] 化合物 107

[0252] 使用方法 A, 采用 4- 溴-(4- 氯苯甲酰基) 苯甲酸和乙二胺制备化合物 107。

[0253] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 3. 11-3. 24(m, 2H), 3. 69-3. 63 (m, 1H), 3. 76-3. 82 (m, 1H), 7. 34, (d, J 8. 7Hz, 1H), 7. 39(dd, J 1. 5, 0. 6Hz, 1H), 7. 59-7. 66 (m, 4H)。

[0254] MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 365

[0255] 方法 F

[0256] 将 2 当量硼酸或酯、5 当量 Na_2CO_3 和钯碳 (催化) 或 0. 1 当量 $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$ (二氯 [1, 1' 二(二苯基膦基) 二茂铁] 钯 (II) 二氯甲烷加合物) 加入到合适的通式 III 的溴取代化合物的 DME/ H_2O (93 : 7) 中。反应加热至 50°C , 持续 1-4 小时。然后冷却反应, 过滤, 真空蒸发, 得到固体或油状残留物。然后, 重结晶或通过用 EtOAc/ 己烷的快速色谱或制备型 HPLC 纯化残留物。

[0257] 方法 G

[0258] 将 3 当量硼酸或酯、6 当量 K_2CO_3 和 0. 3 当量四(三苯膦) 钯加入到合适的通式 III 的溴取代化合物的甲苯中。反应加热至 100°C , 持续 1-24 小时。然后用 CH_2Cl_2 终止反应, 用水洗涤。干燥 (Na_2SO_4) CH_2Cl_2 层, 真空蒸发, 得到固体或油状残留物。然后, 重结晶或通过用 EtOAc/ 己烷的快速色谱或制备型 HPLC 纯化残留物。

[0259] 方法 H

[0260] -5°C 下, 向合适的通式 III 化合物 (0. 1mmol) 的吡啶溶液 (500 μL) 中, 直接加入作为液体的酰氯或酸酐或异氰酸酯或异硫氰酸酯 (2. 2 当量), 或加入上述固体试剂的吡啶溶液 ($\sim 1\text{M}$)。搅拌反应, 升高至室温, 持续 2-24 小时, 这段时间之后原料已耗尽。然后用水稀释反应混合物, CH_2Cl_2 (3 \times) 萃取。用 1N NaOH (3 \times) 和 10% HCl (3 \times) 洗涤合并的 CH_2Cl_2 萃取物。对于碱性产物, 省去酸洗, 对于酸性产物, 省去碱洗。对于中性或碱性产物, 在碳酸酯树脂 (MP-Carbonate ~ 3 当量) 的存在下, 搅拌合并的 CH_2Cl_2 萃取物 0. 5-12 小时, 可显著提高粗产品纯度。干燥 (MgSO_4) CH_2Cl_2 萃取物, 真空蒸发溶剂。然后利用 EtOAc/ 己烷溶剂体系, 用快速色谱法纯化粗产品。

[0261] 化合物 120

[0262] 使用方法 F, 用化合物 107 和 4- 甲基硼酸制备化合物 120。

[0263] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 3. 19-3. 26 (m, 2H), 3. 65-3. 72 (m, 1H), 3. 86-3. 89 (m, 1H), 7. 23, (d, J 8. 1Hz, 2H), 7. 34(d, J 8. 7Hz, 2H), 7. 39-7. 45 (m, 3H), 7. 65-7. 71 (m, 3H), 7. 82(dd, J 8. 1, 0. 6Hz, 4H)。

[0264] MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 375

[0265] 化合物 132

[0266] 使用方法 G, 用化合物 107 和正丁基硼酸制备化合物 132。

[0267] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 0.89 (t, J 7.5Hz, 3H), 1.23-1.37 (m, 3H), 1.48-1.56 (m, 2H), 2.59 (t, J 7.8Hz, 2H), 3.12-3.26 (m, 2H), 3.62-3.69 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 3H), 7.62-7.69 (m, 3H)。

[0268] MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 341

[0269] 方法 I

[0270] 氮气下,将合适的羧酸 (3 当量) 和 TFFH (3.3 当量) 混合物悬浮在无水 DMF (0.25M) 和 DIEA (3.3 当量) 中。45°C 下将混合物加热 30 分钟。氮气下,将该溶液加入到合适的通式 III 的化合物 (1 当量) 中,45°C 下加热 14 天。将反应混合物转移到 10mL 试管中,用 CH_2Cl_2 (2mL) 稀释。用 10% 柠檬酸 (2mL)、饱和 NaHCO_3 (水性) (2mL) 洗涤有机相,蒸发至干。在硅胶上,采用 0.4% 甲醇 / CH_2Cl_2 作为洗脱剂,用快速色谱纯化残留物,以分离所需产物。

[0271] 方法 J

[0272] 本方法是修改了 Copéret, C. 等., J. Org. Chem., 1998, 63, 1740-1741 所述方法。室温下,将 30% 过氧化氢 (10 当量) 加入到合适的通式 I 或通式 III 的化合物 (1 当量) 和 2.5mol% 三氧铈的 CH_2Cl_2 溶液中 (过氧化氢溶液体积的 4 倍)。将该混合物搅拌过夜,然后用水稀释混合物,再搅拌 30 分钟。然后,分离 CH_2Cl_2 ,再用 CH_2Cl_2 (2 \times) 萃取水层。干燥合并的萃取物,真空蒸发溶剂,得到所需产物,根据需要用结晶或色谱法纯化该产物。

[0273] 方法 K

[0274] 使用方法 H,制备合适的通式 I 的底物,其中, $\text{R}_2 = 6\text{-氟烟酰基}$ 或 6-氯烟酰基 。在该底物中,加入过量合适的胺。在合适的溶剂如 THF 或乙醇中,在密闭容器中将该混合物加热至约 150°C,持续 1-5 小时 (或者,当亲核试剂是胍时,60°C 持续 72 小时)。然后蒸发溶剂,用快速色谱或制备型 HPLC 纯化残留物。

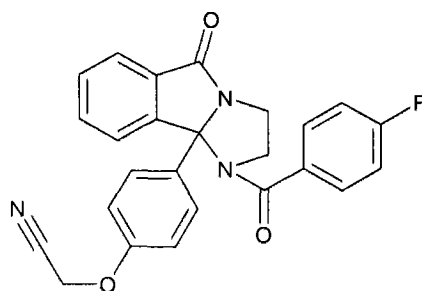
[0275] 方法 L

[0276] 根据方法 H,酰化合适的通式 III 的酚化合物。然后通过室温下将产物溶解在最小体积的甲醇中并用过量的 1M NaOH (水性) 处理进行酯水解。然后酸化反应混合物,用二氯甲烷萃取,快速色谱纯化,得到通式 I 的酚化合物。

[0277] 需要时,采用工业上已知标准技术,将此酚转化为苯基醚,如实用有机化学的 Vogel 教科书 (Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry), B. S. Furniss 等., Harlow, Longman Scientific & Technical, 1989 或 Mitsunobu, O. Synthesis 1981, 1 所述。然后,用快速色谱或制备型 HPLC 纯化粗产品。

[0278] 化合物 239

[0279]



[0280] 使用方法 L,从 9b-(4-羟基苯基)-1,2,3,9b-四氢咪唑并[2,1-a]异吲哚-5-酮制备化合物 239。根据方法 H,用 4-氟苯甲酰基氯二-酰化四氢咪唑异吲哚酮,用碱性水解

将所得酚酯官能团转化为酚。然后用氯乙腈和 K_2CO_3 的丙酮溶液处理该产物,回流加热 30 小时,得到苯基醚化合物 239。

[0281] 1H NMR(300MHz, d_6 -丙酮) δ 3.28-3.38(m, 1H), 3.91-3.97(m, 1H), 4.09-4.27(m, 2H), 5.12(s, 2H), 7.08(d, J 9.0Hz, 2H), 7.17-7.26(m, 2H), 7.30(d, J 9.0Hz, 2H), 7.61-7.71(m, 4H), 7.79-7.82(m, 1H), 8.05-8.08(m, 1H)。

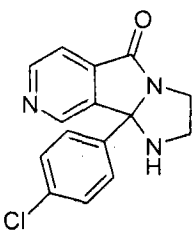
[0282] 方法 M

[0283] 本方法涉及 R_2 的亲核置换,其中, R_2 代表 2- 卤代乙酰基。室温下,将合适的通式 I 的化合物 ($R_2 = COCH_2Br$) (1 当量) 和合适的胺 (3 当量) 的溶液或悬浮液静置 3 天。将该混合物蒸发至干,用 30% 乙腈 / 水冻干残留物,用制备型 HPLC 纯化所得粗产品。

[0284] 方法 N

[0285] 本方法用于制备化合物 153。

[0286]



[0287] 室温下,将氯化铝 (2.88mol) 加入到搅拌的 3,4-吡啶酮 (1.31mol) 的氯苯 (1.21) 悬浮液中,得到橙色悬浮液,加热至 110°C 持续 5 小时。冷却混合物,用水 (21) 小心水解,回流加热 1 小时,趁热过滤,干燥,得到褐色固体。将该固体悬浮在水 (3.51) 中,用 10% NaOH 溶液 (350ml) 碱化。过滤所得溶液,用 2N HCl 酸化至 pH = 3.1。过滤形成的沉淀,用乙醇 (21) 回流,得到白色固体 (67g)。将该物质溶解在 10% NaOH(400ml) 中,用 2N HCl 酸化至 pH 6.3,过滤,得到白色固体的 3-(4-氯代-苯甲酰基)-异烟酸 (53g)。

[0288] 1H -NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.59(d, J 8.6Hz, 2H), 7.68(d, J 8.6Hz, 2H), 7.88(dd, J 0.7, 5.0Hz, 1H), 8.74(d, J 0.7Hz, 1H), 8.93(d, J 5.0Hz, 1H), 13.9(bs, 1H) ppm。

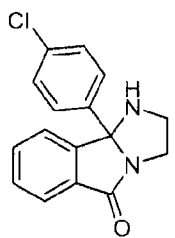
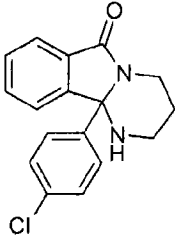
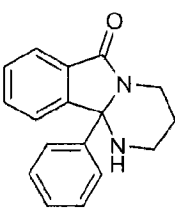
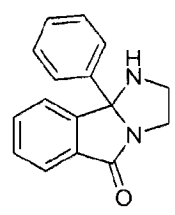
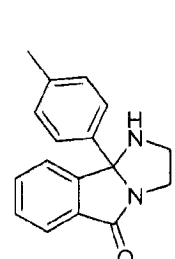
[0289] 将 3-(4-氯-苯甲酰基)-异烟酸 (53g) 和乙二胺 (67.7ml) 在二甲苯 (1.81) 中回流 4 小时。趁热过滤溶液,减压蒸发滤液,得到黄色固体 (58g)。用乙醇重结晶该物质,得到白色固体的化合物 153(46.4g)。

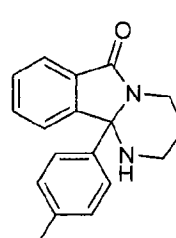
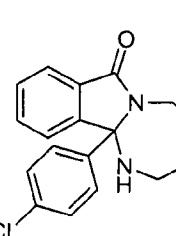
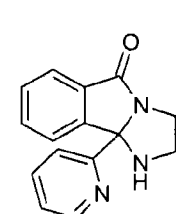
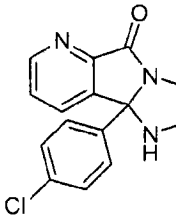
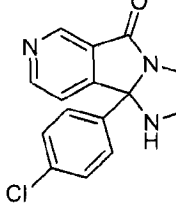
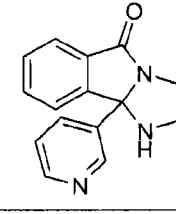
[0290] 1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 2.12(bs, 1H, NH), 3.19(m, 1H), 3.21(m, 1H), 3.71(m, 1H), 3.83(m, 1H), 7.36(d, J 8.8Hz, 2H), 7.63(d, J 8.8Hz, 2H), 7.66(dd, J 1.1, 4.9Hz, 1H), 8.64(d, J 1.1Hz, 1H), 8.79(d, J 4.9Hz, 1H) ppm。MS m/z ($[M+H]^+$) 286

[0291] 上述方法用于制备下表 1-3 中列出的化合物。得到所有如表所示的化合物。表中列出的化合物编号、结构、实测质量 (非计算值) 和制备化合物所用的方法 (基于相应不同的原料)。标有 * 的两种化合物的实测质量未包括在内。

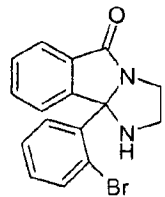
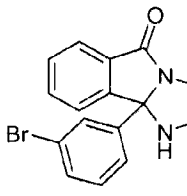
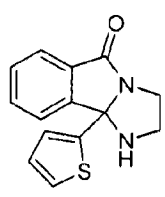
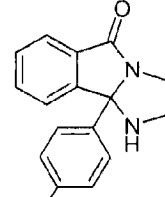
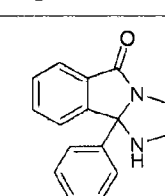
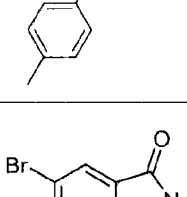
[0292] 表 1:通式 III 的化合物 (中间体)

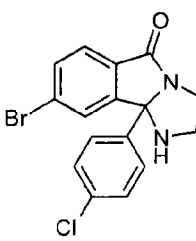
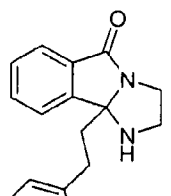
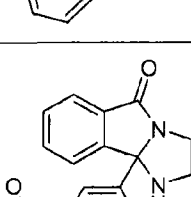
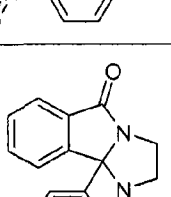
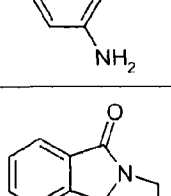
[0293]

编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
1		285	A
2		299	A
3		265	A
4		251	A
5		265	A

编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
6		279	A
7		313	A
8		252	A
9		286	A
10		286	A
11		252	A

[0294]

编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
96		331	A
7		331	A
100		257	A
102		281	A
103		341	F
106		365	A

编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
107		365	A
110		279	A
111		296	A
112		266	A
115		308	H

[0295]

编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
116		388	H
120		375	F
121		429	F
122		364	H
126		336	H

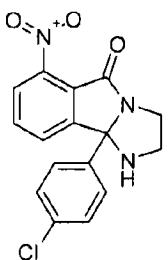
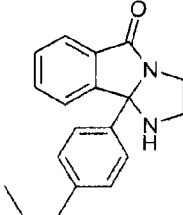
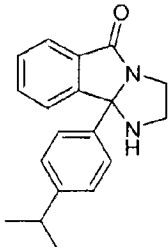
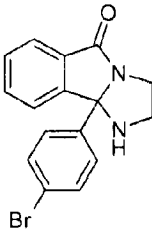
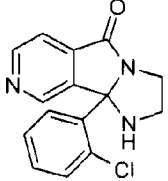
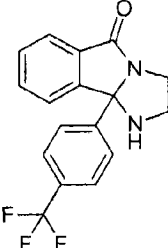
编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
127		380	H
128		366	H
130		414	B
131		350	H
132		341	G
133		362	F

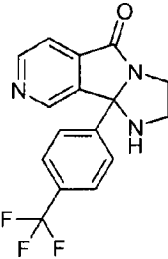
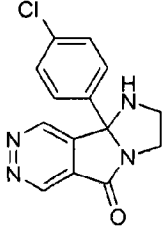
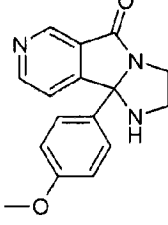
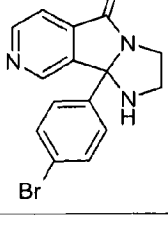
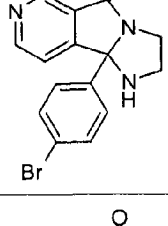
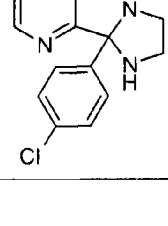
[0296]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
134		285	A
136		267	A
140		300	A
142		307	A
150		269	A
151		267	A

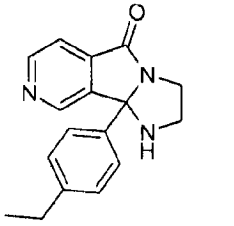
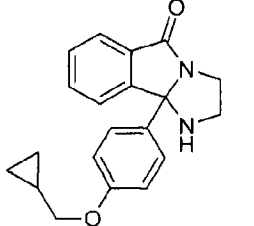
编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
152		339	A
153		286	N
154		287	A
155		280	A
156		279	A
157		*	A

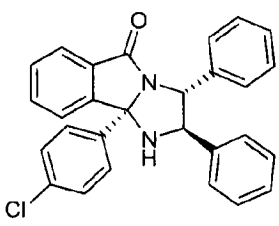
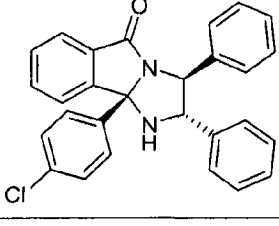
[0297]

编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
158		330	A
159		293	A
160		293	A
161		329	A
162		286	A
163		319	A

编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
164		320	A
165		287	A
166		282	A
167		332	A
168		332	A
169		286	A

[0298]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
170		280	A
171		321	A

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
176		437	A
177		437	A

[0299] 表 2: 本发明化合物 (通式 I, 其中 A 是芳基)

[0300]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
12		407	B
13		389	B
14		404	E
15		418	E
16		341	B

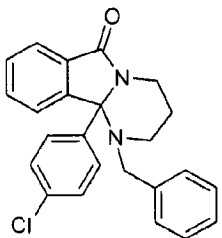
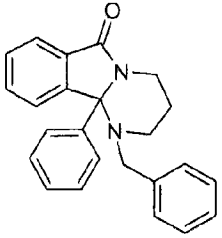
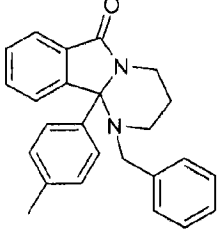
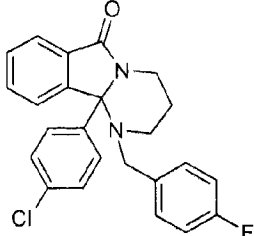
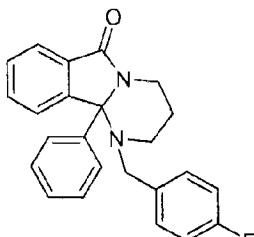
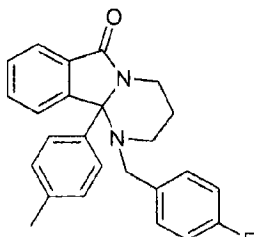
编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
17		355	B
18		397	B
19		439	B
20		381	B
21		361	B
22		523	B

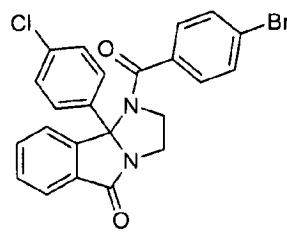
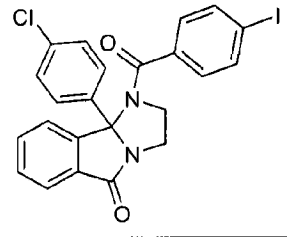
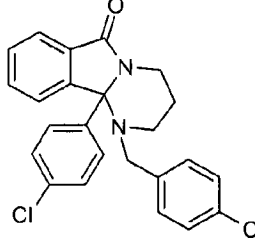
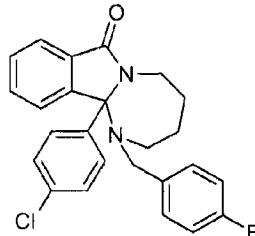
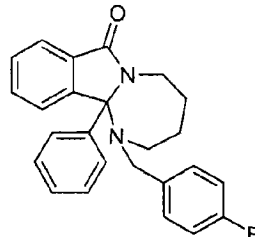
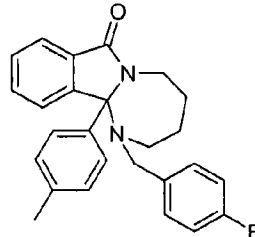
[0301]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
23		375	D
24		341	D
25		355	D
26		389	D
27		355	D
28		369	D

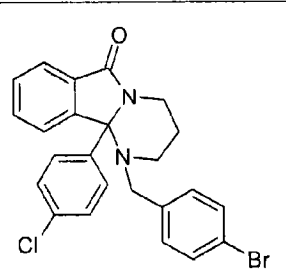
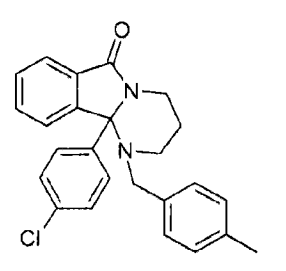
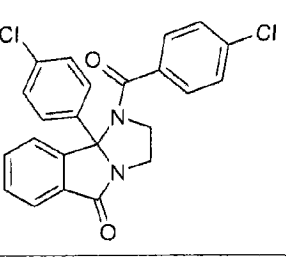
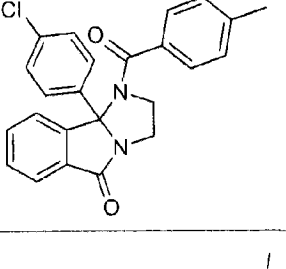
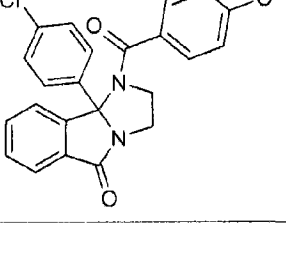
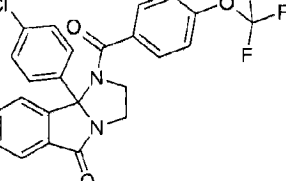
编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
29		375	D
30		409	D
31		389	D
32		393	D
33		359	D
34		373	D

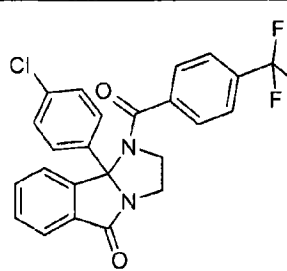
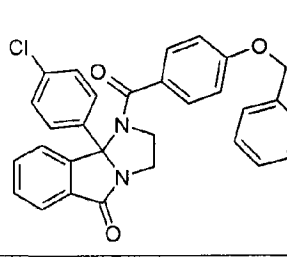
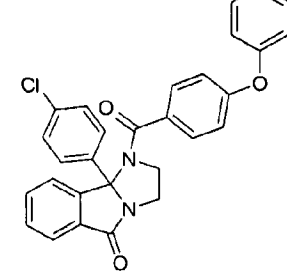
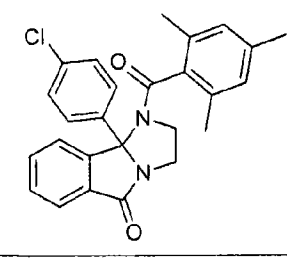
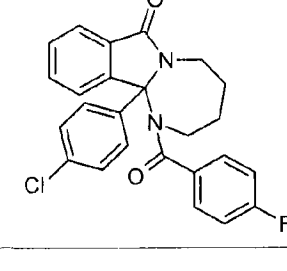
[0302]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
35		389	D
36		355	D
37		369	D
38		407	D
39		373	D
40		387	D

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
41		469	C
42		515	C
43		423	D
44		421	D
45		387	D
46		401	D

[0303]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
47		468	D
48		403	D
49		423	C
50		403	C
51		419	C
52		473	C

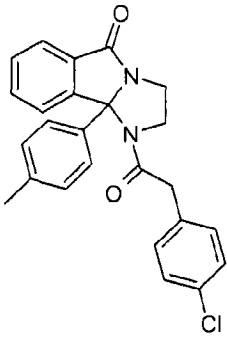
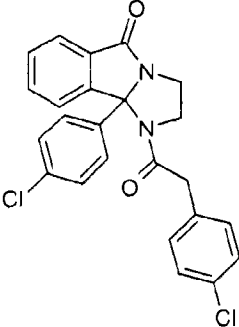
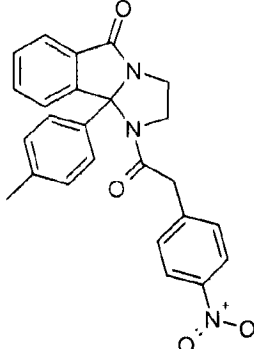
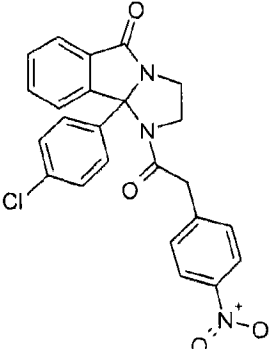
编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
53		457	C
54		495	C
55		481	C
56		431	C
57		435	C

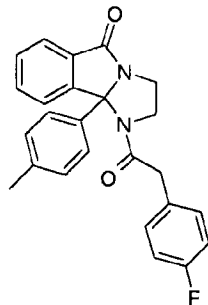
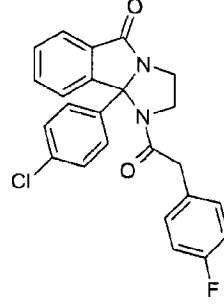
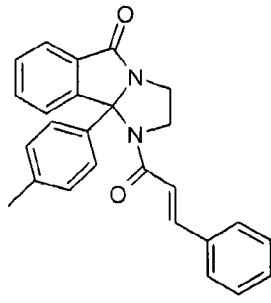
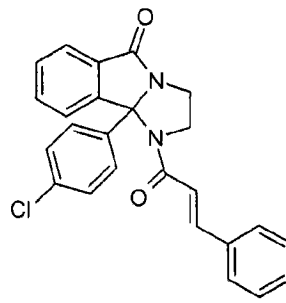
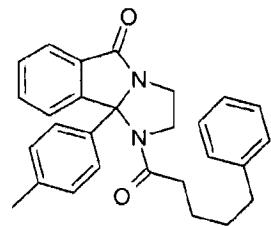
[0304]

编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
58		439	D
59		390	C
60		373	C
61		387	C
62		486	D

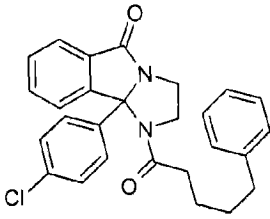
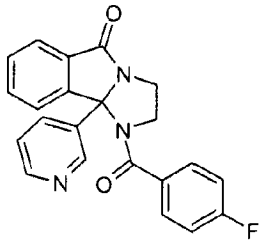
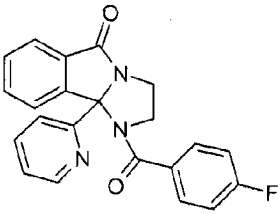
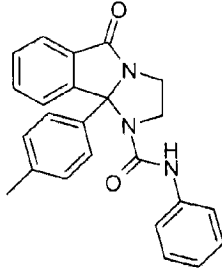
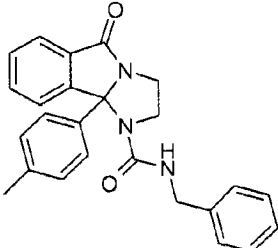
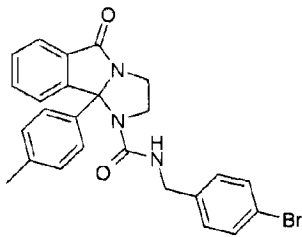
编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
64		417	C
65		397	C
66		413	C
67		433	C

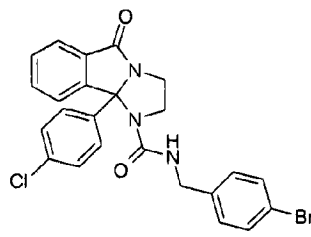
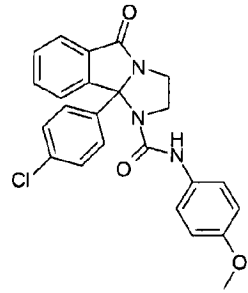
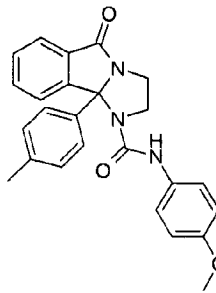
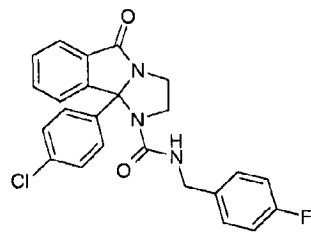
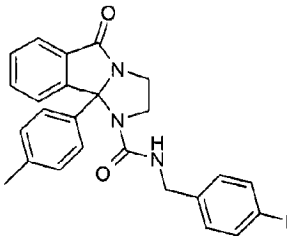
[0305]

编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
68		417	C
69		437	C
70		428	C
71		448	C

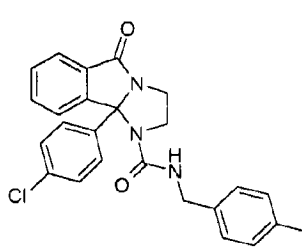
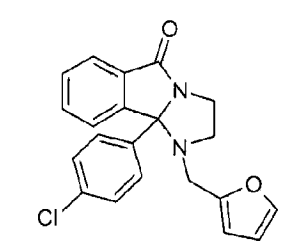
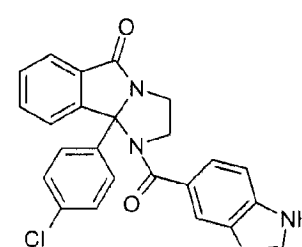
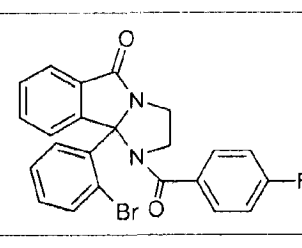
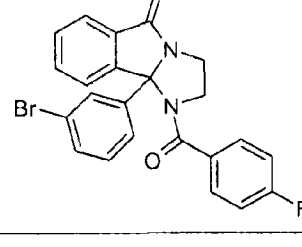
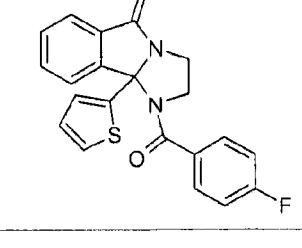
编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
72		401	C
73		421	C
74		395	C
75		415	C
76		425	C

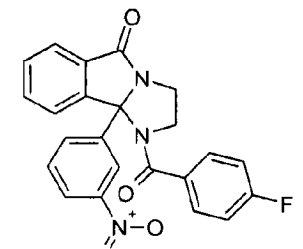
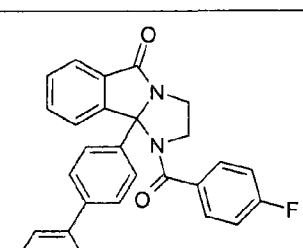
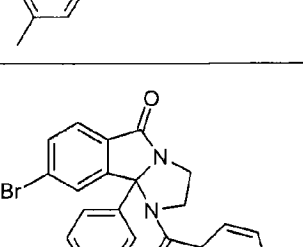
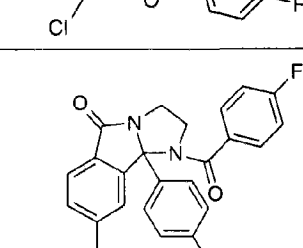
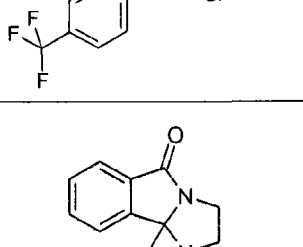
[0306]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
77		445	C
79		374	C
80		374	C
81		384	E
82		398	E
83		477	E

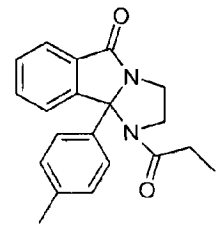
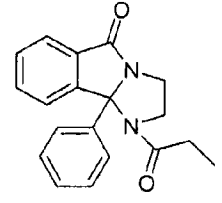
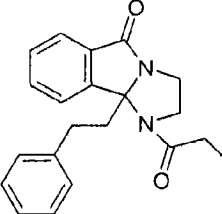
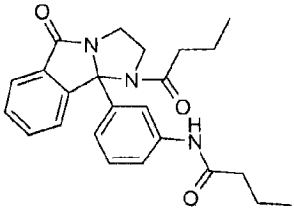
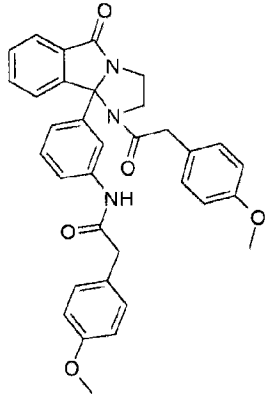
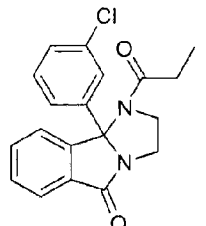
编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
84		497	E
85		434	E
86		414	E
87		436	E
88		416	E

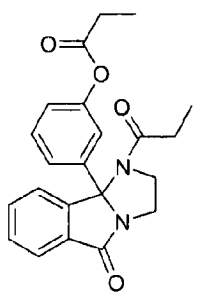
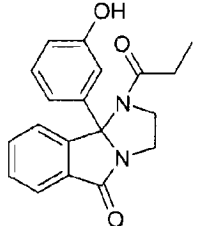
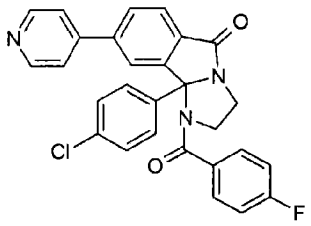
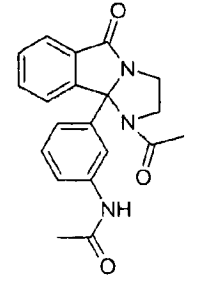
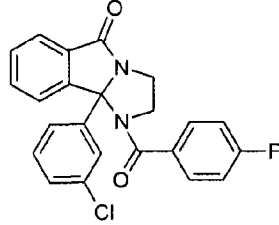
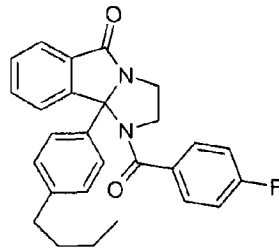
[0307]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
89		432	E
91		365	D
94		429	B
98		453	B
99		453	B
101		379	B

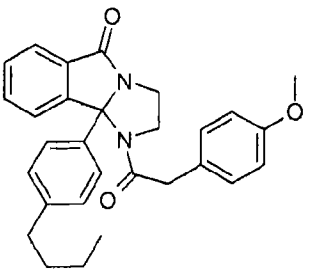
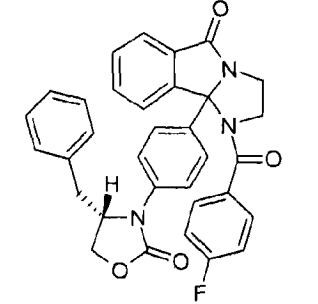
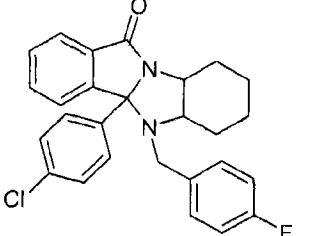
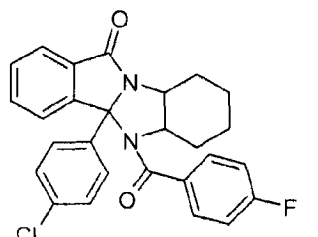
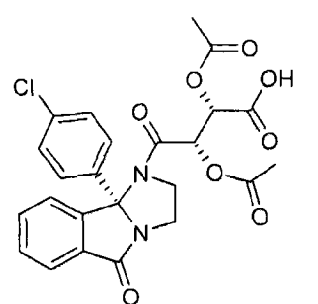
编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
104		418	B
105		463	B
108		487	C
109		551	H
114		327	H

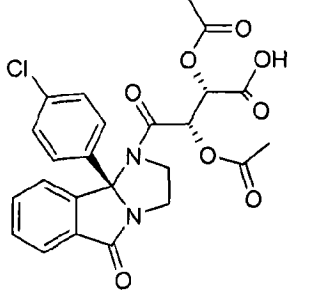
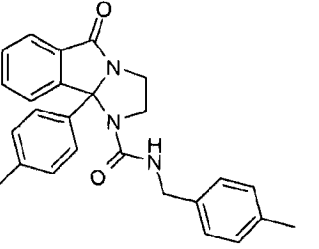
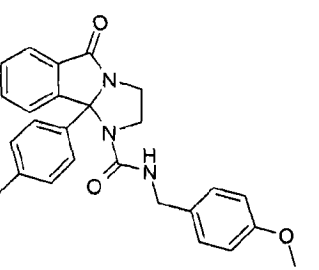
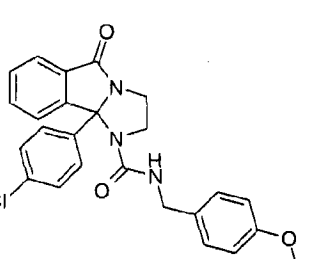
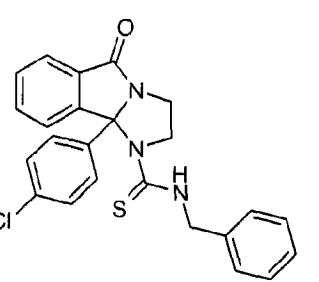
[0308]

编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
117		321	B
118		307	B
124		335	H
125		406	H
129		562	H
135		341	H

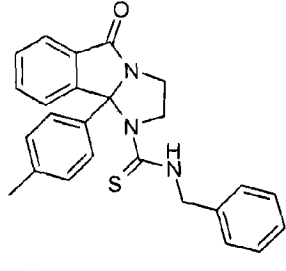
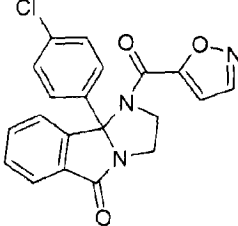
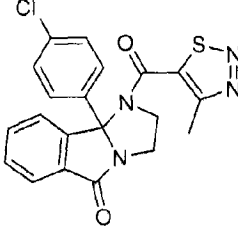
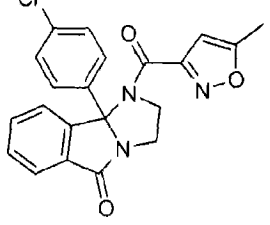
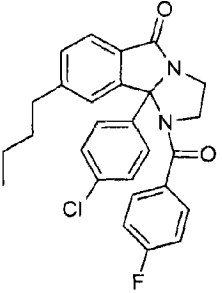
编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
137		379	H
138		323	L
139		484	C
143		350	H
144		407	H
145		429	H

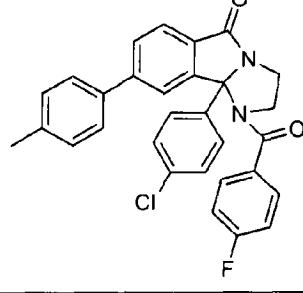
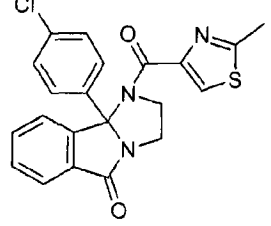
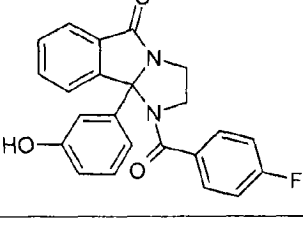
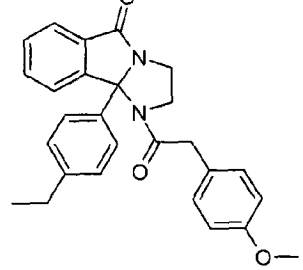
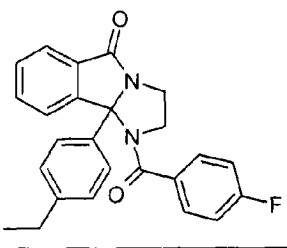
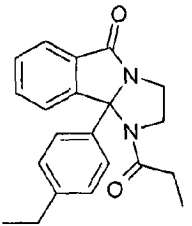
[0309]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
146		455	H
147		548	H
172		447	D
173		461	C
174		501	B

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
175		501	B
178		412	E
179		428	E
180		448	E
181		434	E

[0310]

编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
182		414	E
183		380	H
184		411	H
185		394	H
186		463	H

编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
187		497	H
188		410	H
189		389	L
190		427	H
191		401	H
192		335	H

[0311]

编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
193		337	H
194		403	H
195		429	H
196		492	H
197		426	H

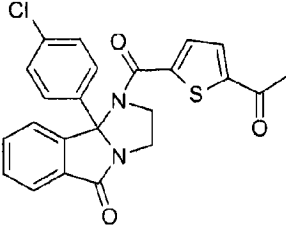
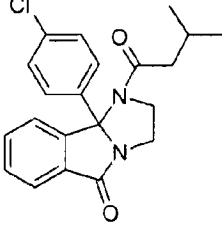
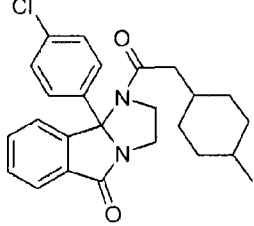
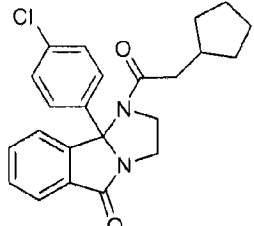
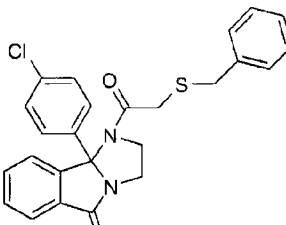
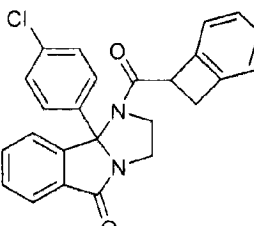
编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
198		384	H
199		349	H
200		415	H
201		441	H
202		349	H

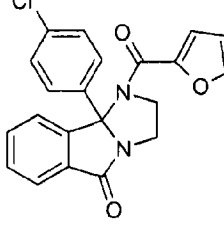
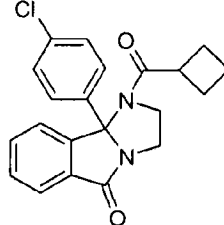
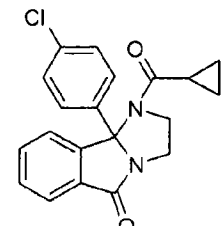
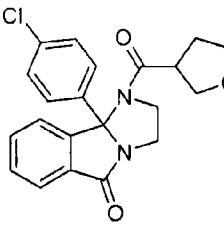
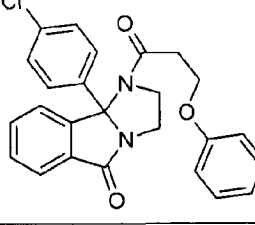
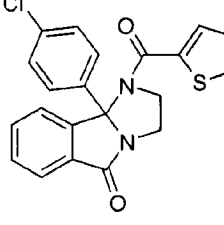
[0312]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
203		415	H
204		441	H
205		473	C
206		456	C
207		475	C

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
208		421	C
209		411	I
210		510	I
211		447	I
212		433	I

[0313]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
213		437	I
214		369	I
215		423	I
216		395	I
217		449	I
218		415	I

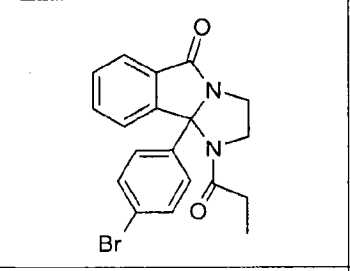
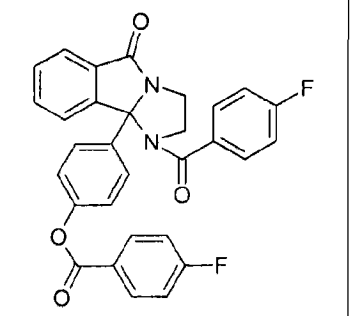
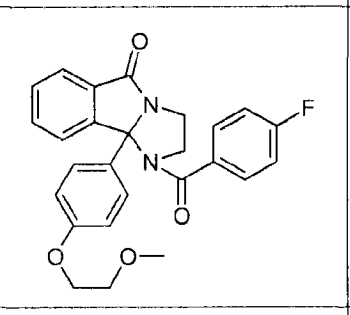
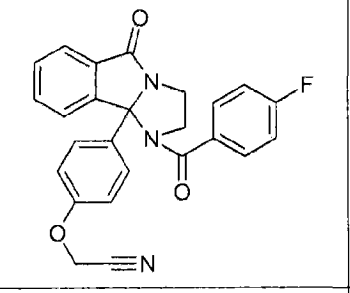
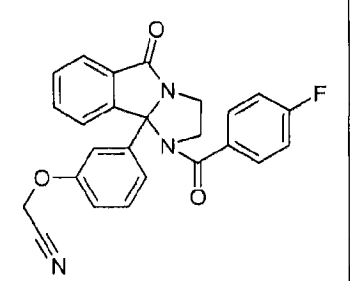
编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
219		379	I
220		367	I
221		353	I
222		383	I
223		433	I
224		395	I

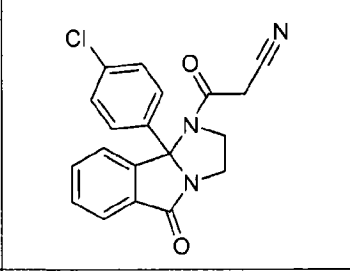
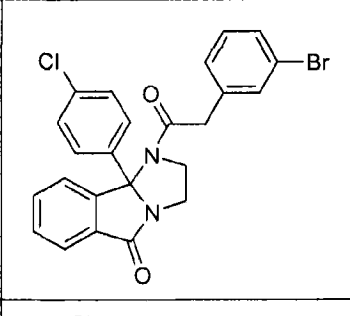
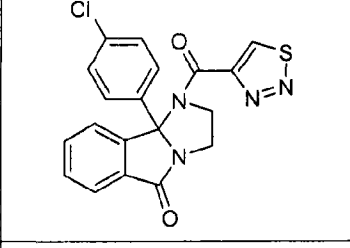
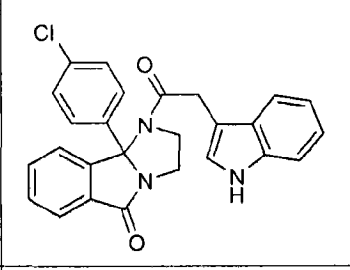
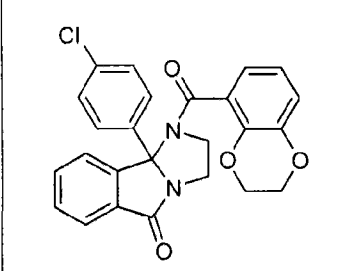
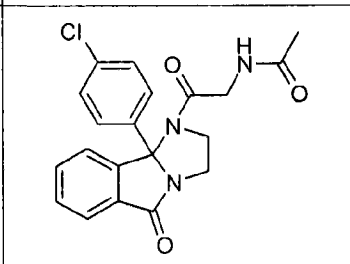
[0314]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
225		493	I
226		357	I
227		431	I
228		470	I
229		401	I
230		390	H

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
231		391	H
232		417	H
233		325	H
234		453	H
235		479	H

[0315]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
236		387	H
237		511	H
238		447	L
239		428	L
240		428	L

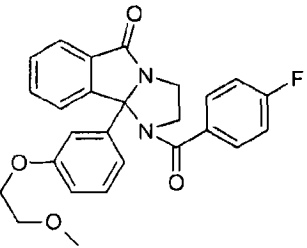
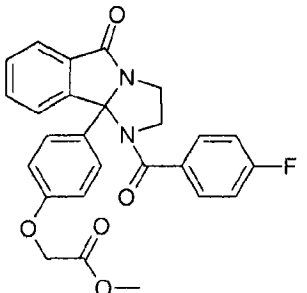
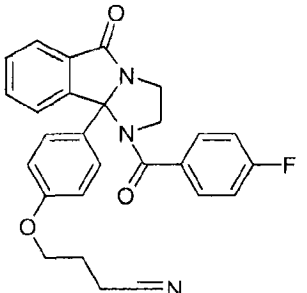
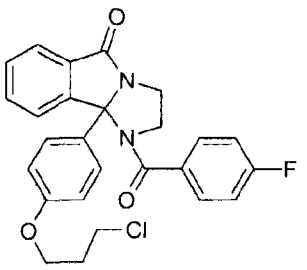
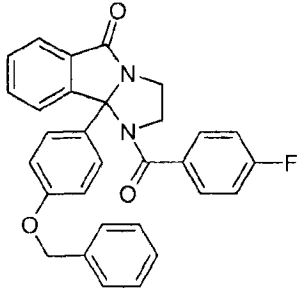
编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
241		352	I
242		481	I
243		397	I
244		442	I
245		447	I
246		384	I

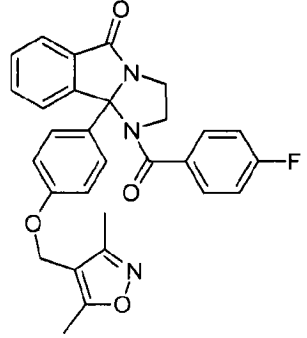
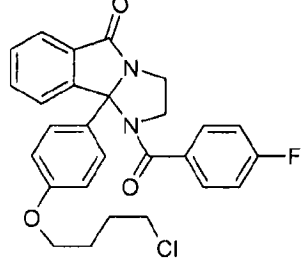
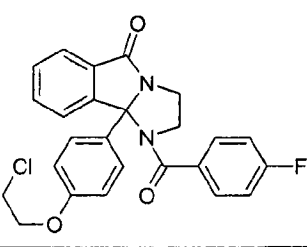
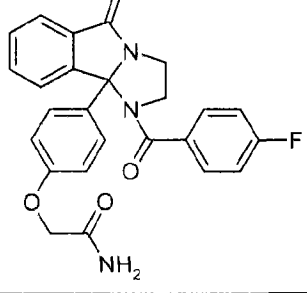
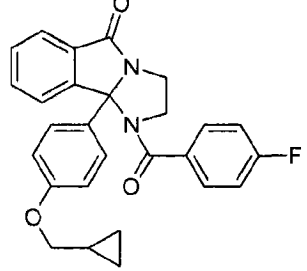
[0316]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
247		409	I
248		455	I
249		397	I
250		367	I
251		423	I
252		405	I

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
253		453	I
254		443	I
255		451	I
256		509	I
257		389	L

[0317]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
258		447	L
259		461	L
260		456	L
261		465	L
262		479	L

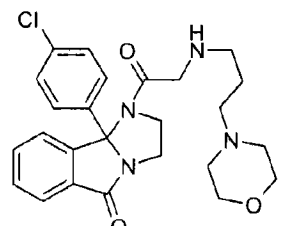
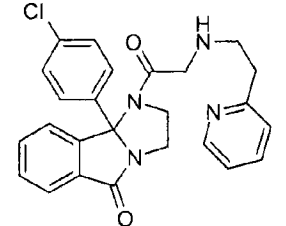
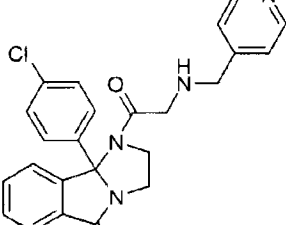
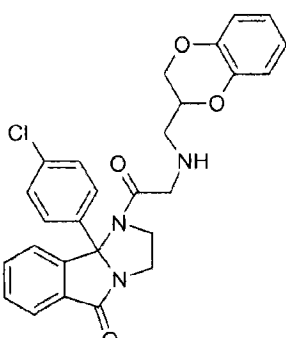
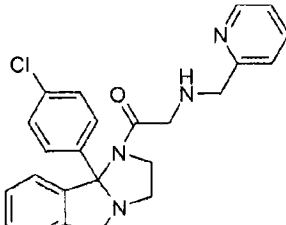
编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
263		498	L
264		479	L
265		451	L
266		446	L
267		443	L

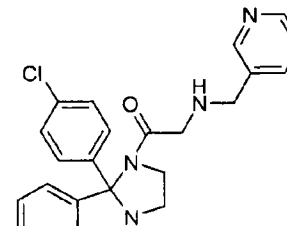
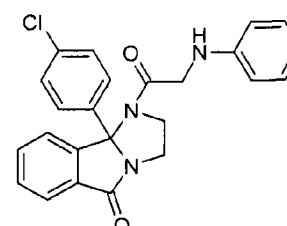
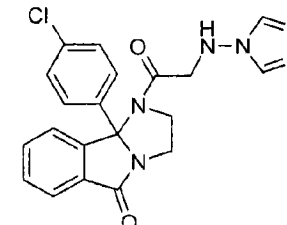
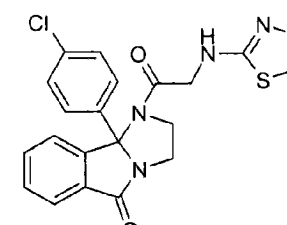
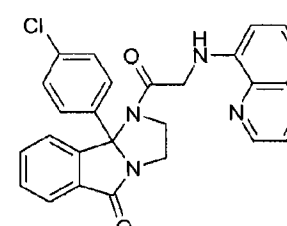
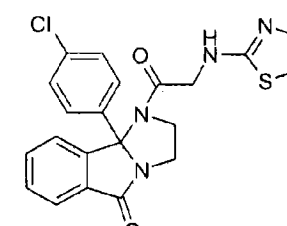
[0318]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
268		445	L
269		447	L
270		454	M
271		439	M
272		439	M

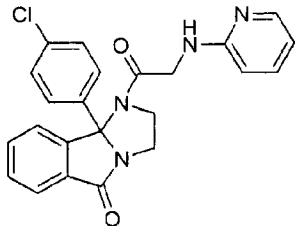
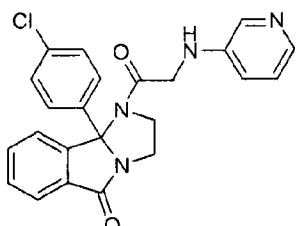
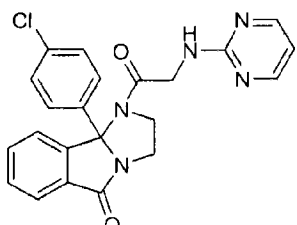
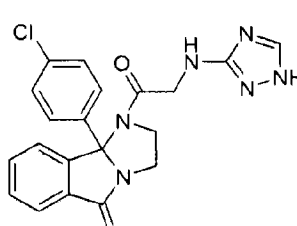
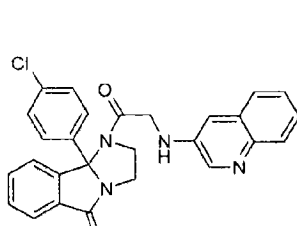
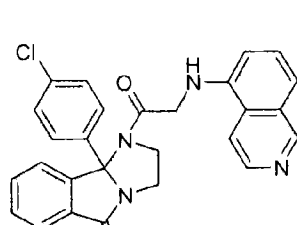
编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
273		453	M
274		447	M
275		447	M
276		467	M
277		450	M
278		455	M

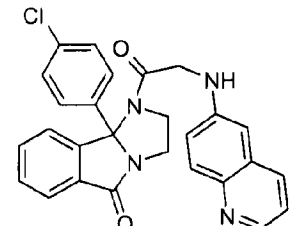
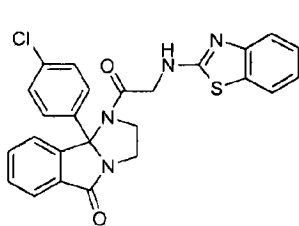
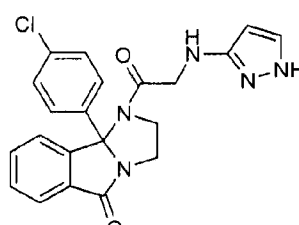
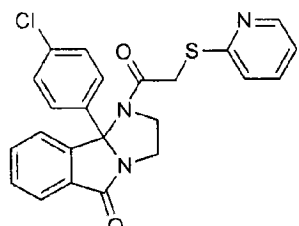
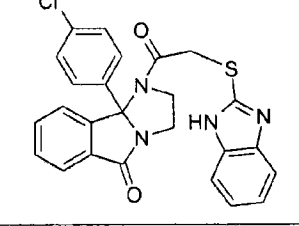
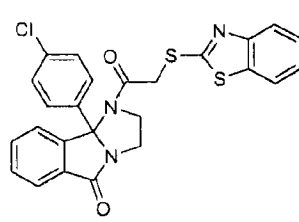
[0319]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
279		469	M
280		447	M
281		433	M
282		490	M
283		433	M

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
284		433	M
285		419	M
286		409	M
287		426	M
288		469	M
289		425	M

[0320]

编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
290		419	M
291		419	M
292		420	M
293		409	M
294		469	M
295		469	M

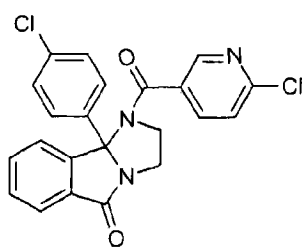
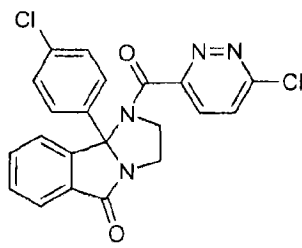
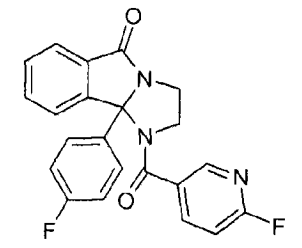
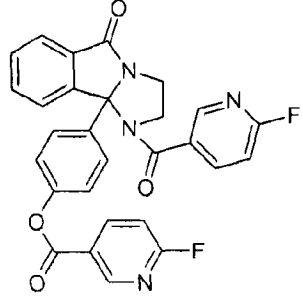
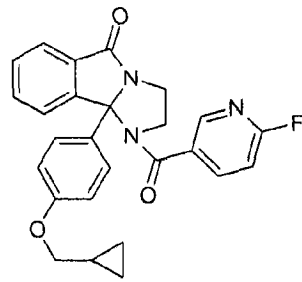
编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
296		469	M
297		475	M
298		408	M
299		436	M
300		475	M
301		492	M

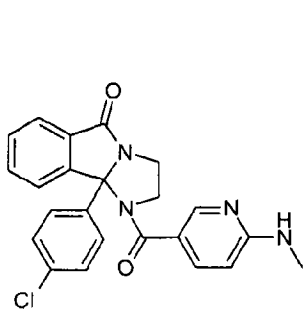
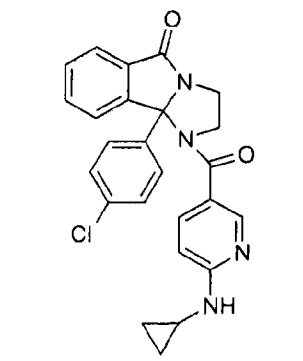
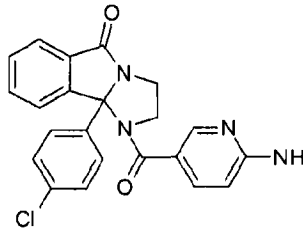
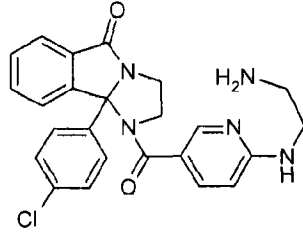
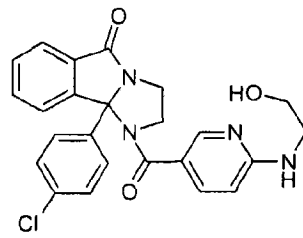
[0321]

编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
302		425	M
303		437	M
304		467	H
305		375	H
306		408	H

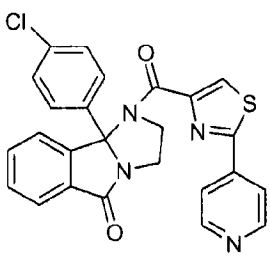
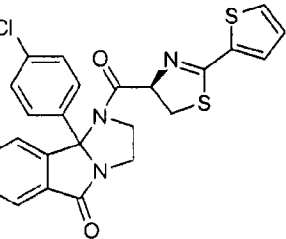
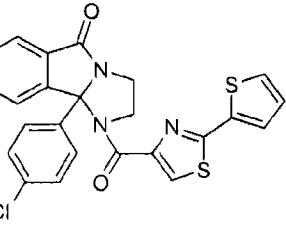
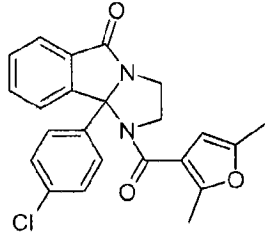
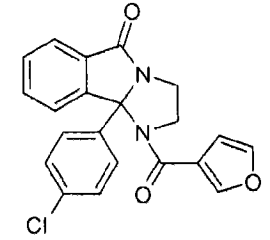
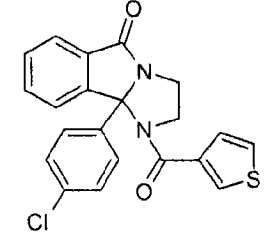
编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
307		441	H
308		417	L
309		459	L
310		431	L
311		431	L

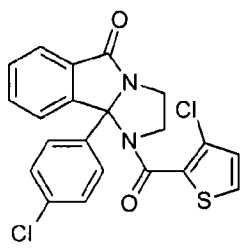
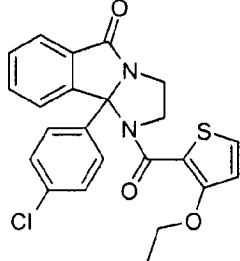
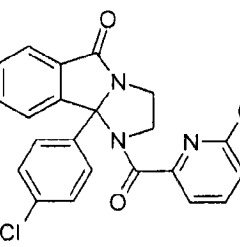
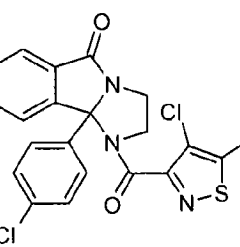
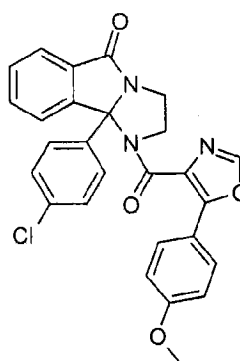
[0322]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
312		424	H
313		425	H
314		392	H
315		513	H
316		444	H

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
317		419	K
318		445	K
319		405	K
320		448	K
321		449	K

[0323]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
322		473	H
323		480	H
324		478	H
325		407	H
326		379	H
327		395	H

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
328		429	H
329		439	H
330		424	H
331		466	H
332		486	H

[0324]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
333		461	H
334		396	H

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
335		395	H
503		489	J

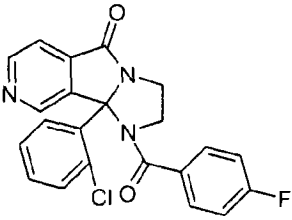
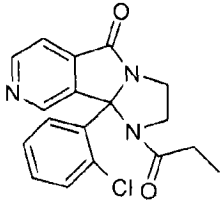
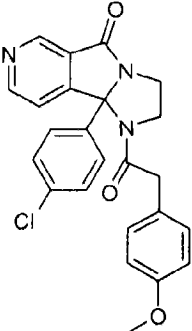
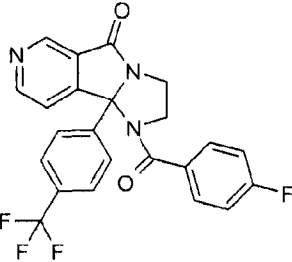
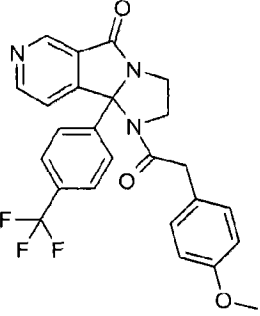
[0325] 表 3: 本发明化合物 (通式 I, 其中 A 是杂芳基)

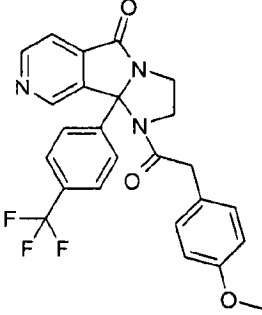
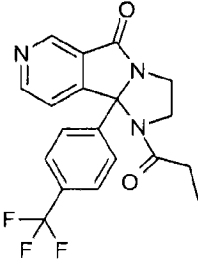
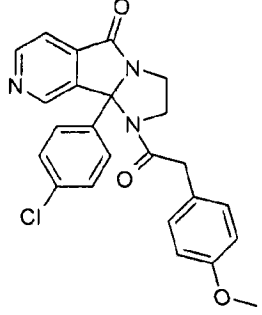
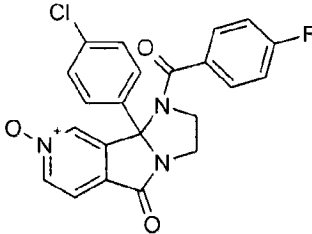
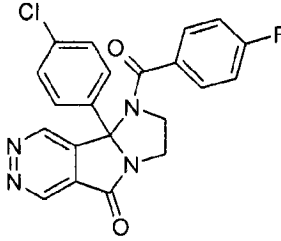
[0326]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
63		408	C
78		408	C
123		342	H
336		408	C
337		342	H
338		388	H

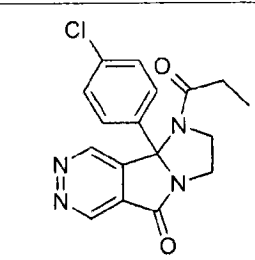
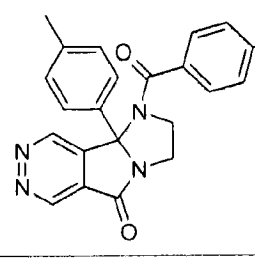
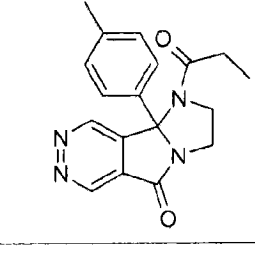
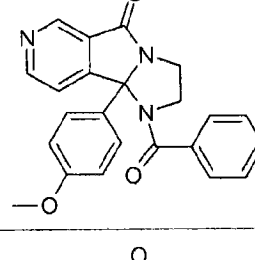
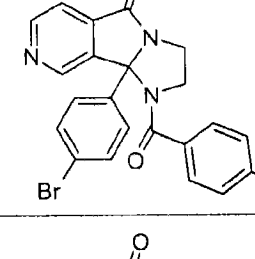
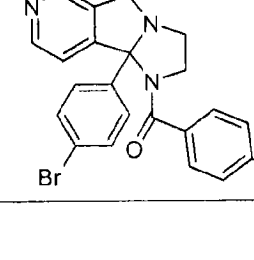
编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
339		322	H
340		409	H
341		435	H
342		343	H
343		414	H

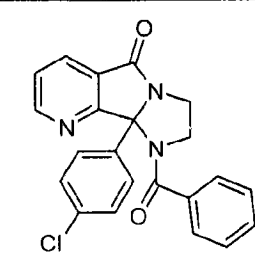
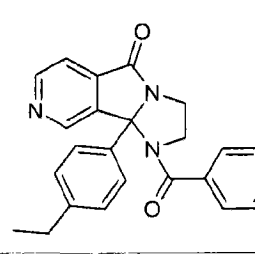
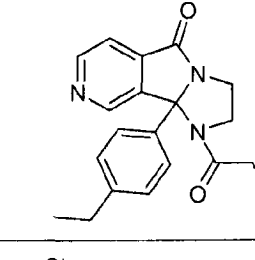
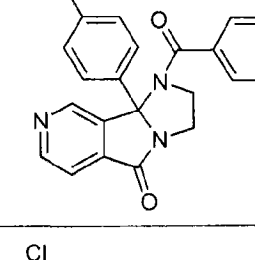
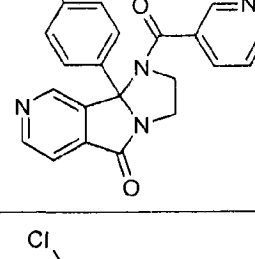
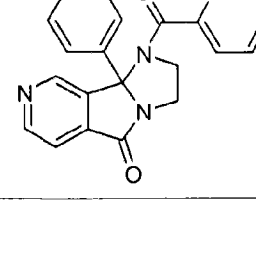
[0327]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
344		408	H
345		342	H
346		434	H
347		442	H
348		468	H

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
349		468	H
350		376	H
351		434	H
352		424	J
353		409	H

[0328]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
354		343	H
355		389	H
356		323	H
357		404	H
358		452	H
359		454	H

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
360		408	H
361		402	H
362		336	H
363		391	H
364		425	H
365		426	H

[0329]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
366		455	H
367		455	H
368		409	H
369		409	H
370		409	H
371		428	H

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
372		418	J
373		444	J
374		352	J
375		403	H
376		483	H
377		479	H

[0330]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
378		450	H
379		446	H
380		441	H
381		474	H
382		395	H
383		476	H

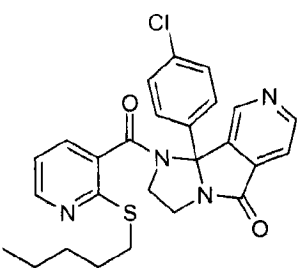
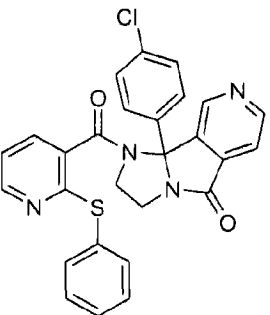
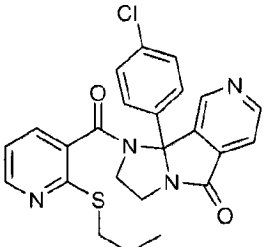
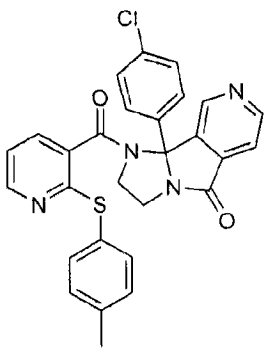
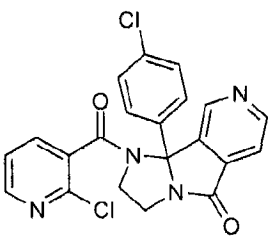
编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
384		464	H
385		462	H
386		412	H
387		471	H
388		472	H

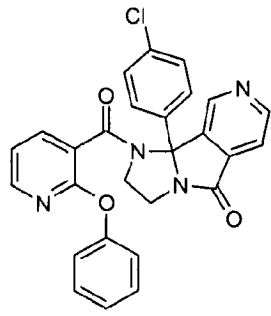
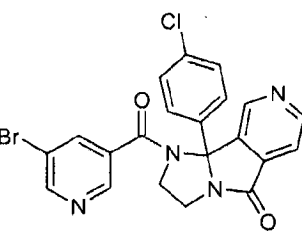
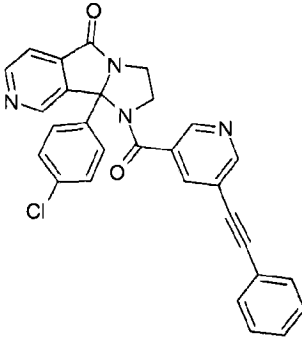
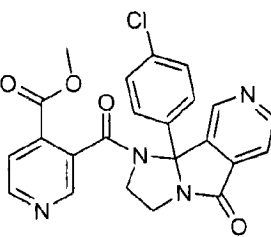
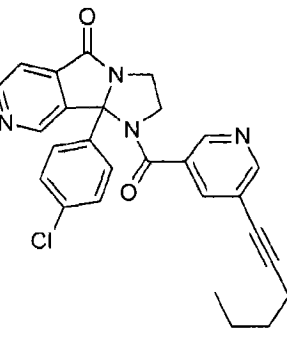
[0331]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
389		474	H
390		488	H
391		473	H
392		409	H
393			H

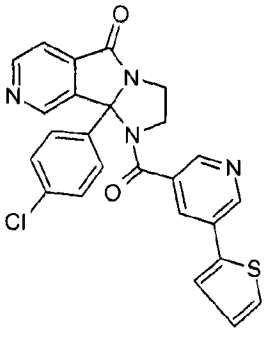
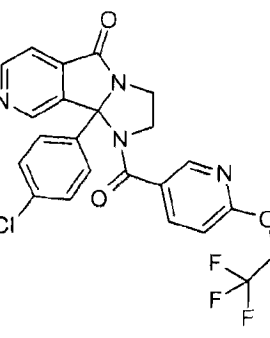
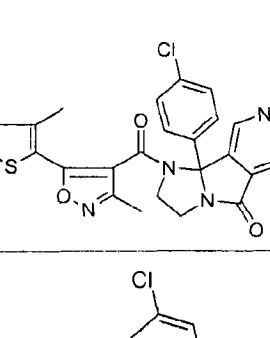
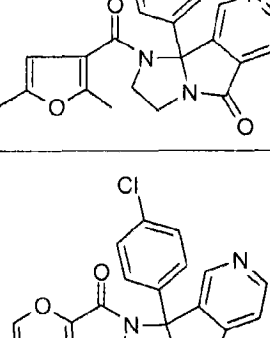
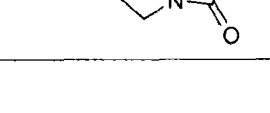
编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
394		470	H
395		517	H
396		501	H
397		451	H
398		437	H

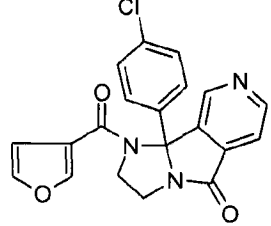
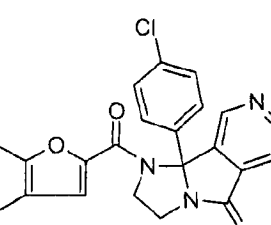
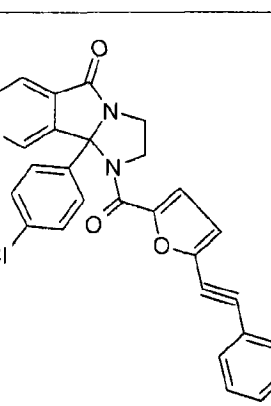
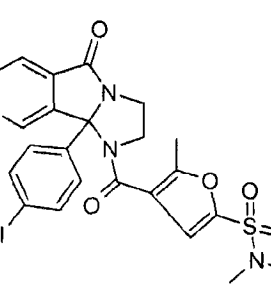
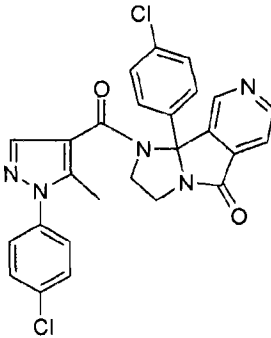
[0332]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
399		493	H
400		499	H
401		465	H
402		513	H
403		425	H

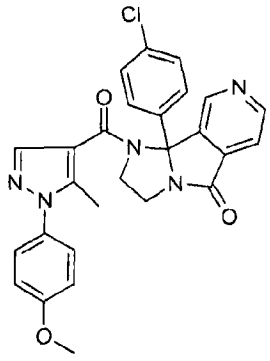
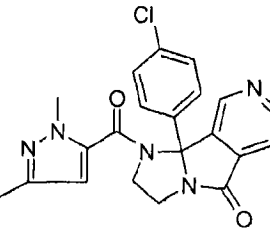
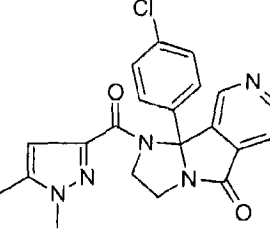
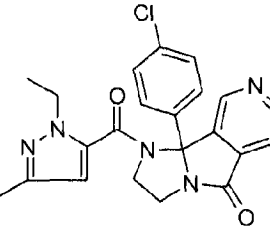
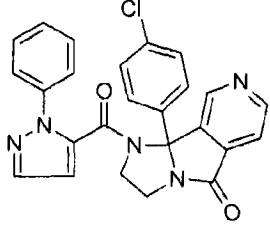
编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
404		483	H
405		471	H
406		491	H
407		449	H
408		471	H

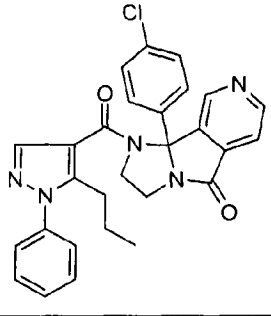
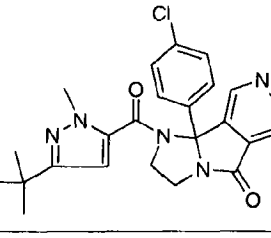
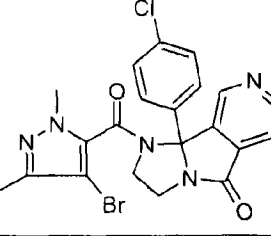
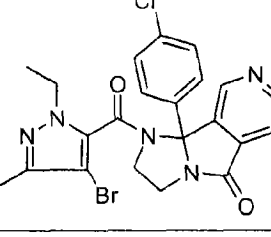
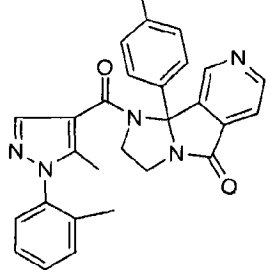
[0333]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
409		473	H
410		489	H
411		493	H
412		408	H
413		380	H

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
414		380	H
415		408	H
416		480	H
417		501	H
418		504	H

[0334]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
419		500	H
420		408	H
421		408	H
422		422	H
423		456	H

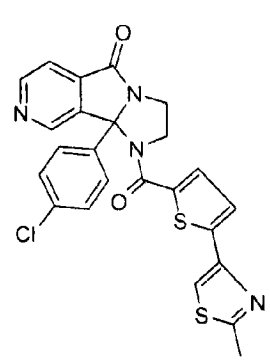
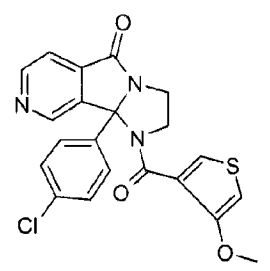
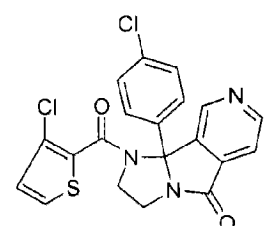
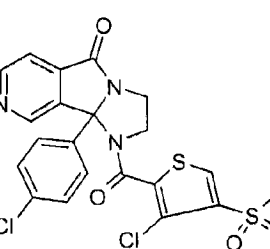
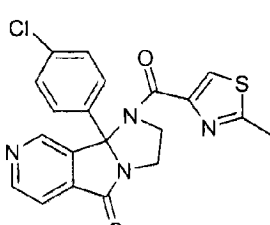
编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
424		498	H
425		450	H
426		488	H
427		502	H
428		484	H

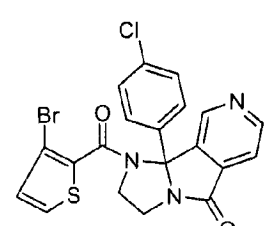
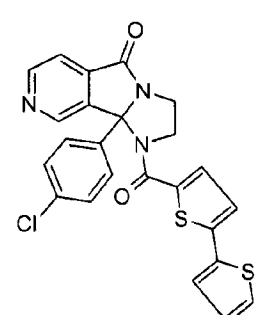
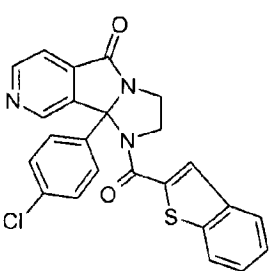
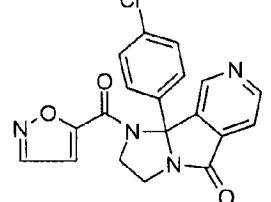
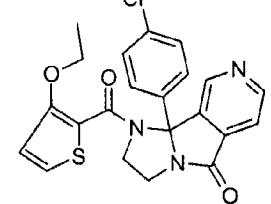
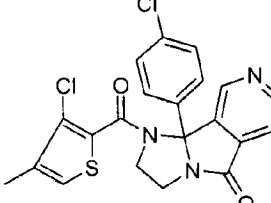
[0335]

编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
429		470	H
430		396	H
431		396	H
432		452	H
433		473	H

编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
434		441	H
435		491	H
436		460	H
437		476	H
438		506	H
439		474	H

[0336]

编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
440		493	H
441		426	H
442		430	H
443		508	H
444		411	H

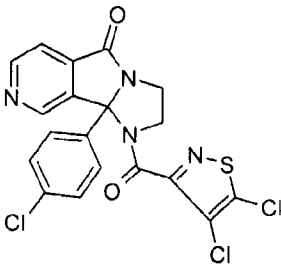
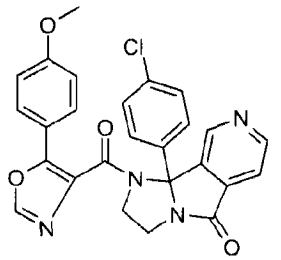
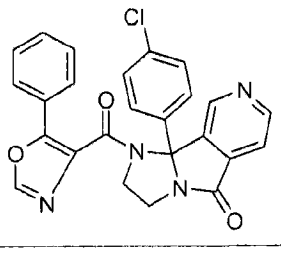
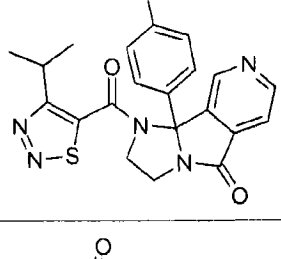
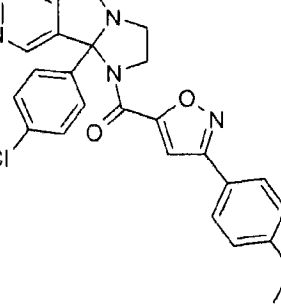
编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
445		476	H
446		478	H
447		446	H
448		381	H
449		440	H
450		444	H

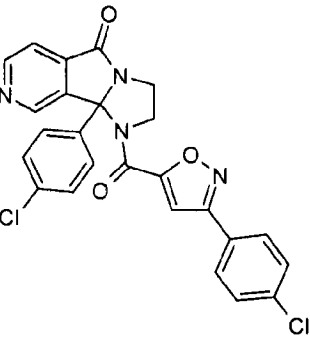
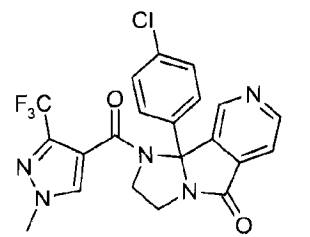
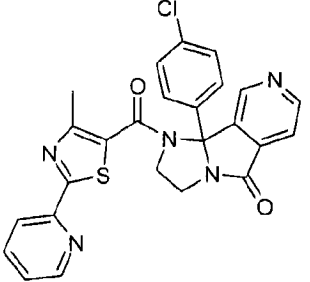
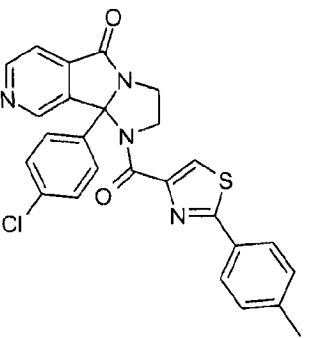
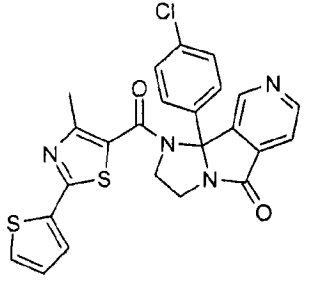
[0337]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
451		471	H
452		449	H
453		425	H
454		472	H
455		391	H

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
456		398	H
457		474	H
458		489	H
459		430	H
460		431	H

[0338]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
461		465	H
462		487	H
463		457	H
464		440	H
465		487	H

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
466		491	H
467		462	H
468		488	H
469		487	H
470		493	H

[0339]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
471		507	H
472		457	H
473		488	H
474		473	H

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
475		516	H
476		503	H
477		487	H
478		394	H

[0340]

编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
479		491	H
480		425	J
481		392	H
482		506	J
483		397	H

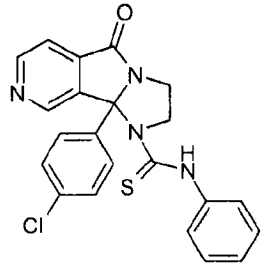
编号	结构	m/z $M+H^+$	方法
484		396	H
485		437	H
486			H
487		447	H
488		435	H

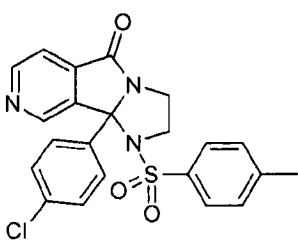
[0341]

编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
489		460	H
490		*	H
491		457	H
492		512	H
493		394	A

编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
494		366	A
495		342	A
497		377	A
498		419	H
499		405	H
500		435	H

[0342]

编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
501		421	H

编号	结构	m/z M+H ⁺	方法
502		440	D

[0343] 方法 0 :手性色谱分离立体异构体

[0344] 采用手性固定相的色谱柱,用 HPLC 将选定的本发明化合物分成单一立体异构体。例如,可在下述条件下,将以下外消旋化合物分离成对映体。

[0345] 柱:Chirex 3014(Chirex(S)-VAL 和 (R)-NEA)) 250 x 10.0mm

[0346] 检测波长:220nm

[0347] 分离化合物 12

[0348] 流动相 A:己烷

[0349] 流动相 B:异丙醇

[0350] 流速:4mL/min

[0351] 等度洗脱:93%流动相 A,7%流动相 B

[0352] 运行时间:20 分钟

[0353] 柱温:35℃

[0354] 进样量:20 μ l

[0355] 分离化合物 188

[0356] 流动相 A:己烷

[0357] 流动相 B:异丙醇

[0358] 流速:4mL/min

[0359] 等度洗脱:93%流动相 A,7%流动相 B

[0360] 运行时间:26 分钟

[0361] 柱温:35℃

[0362] 进样量:15 μ l

[0363] 分离化合物 306

[0364] 流动相 A:己烷

[0365] 流动相 B:乙醇

[0366] 流速:4mL/min

[0367] 柱温:25℃

[0368] 进样量:20 μ l

[0369] 梯度时间表:

[0370]

时间 (min)	%流动相 B
0	5
15	25
15	25
17	5
22	5

[0371] 分离化合物 336

[0372] 流动相 A :己烷

[0373] 流动相 B :异丙醇

[0374] 流速 :4mL/min

[0375] 等度洗脱 :93%流动相 A,7%流动相 B

[0376] 运行时间 :50 分钟

[0377] 柱温 :35℃

[0378] 进样量 :25 μ l

[0379] 分离化合物 352

[0380] 流动相 A :己烷

[0381] 流动相 B :乙醇

[0382] 流速 :4mL/min

[0383] 柱温 :25℃

[0384] 进样量 :15 μ l

[0385] 梯度时间表 :

[0386]

时间 (min)	%流动相 B
0	15
15	20
23	20
24	15
29	15

[0387] 分离化合物 363

[0388] 流动相 A :己烷

[0389] 流动相 B :异丙醇

- [0390] 流速 :4mL/min
 [0391] 柱温 :50℃
 [0392] 进样量 :15 μ l
 [0393] 梯度时间表 :
 [0394]

时间 (min)	%流动相 B
0	17
25	35
26	17
31	17

- [0395] 分离化合物 368
 [0396] 流动相 A :己烷
 [0397] 流动相 B :乙醇
 [0398] 流速 :4mL/min
 [0399] 柱温 :25℃
 [0400] 进样量 :15 μ l
 [0401] 梯度时间表 :
 [0402]

时间 (min)	%流动相 B
0	5
15	25
24	25
25	5
30	5

- [0403] 分离化合物 381
 [0404] 流动相 A :己烷
 [0405] 流动相 B :乙醇
 [0406] 流速 :4mL/min
 [0407] 柱温 :30℃
 [0408] 进样量 :20 μ l
 [0409] 梯度时间表 :
 [0410]

时间 (min)	%流动相 B
0	3
15	20
24	20
25	3
30	3

[0411] 分离化合物 414

[0412] 流动相 A :己烷

[0413] 流动相 B :乙醇

[0414] 流速 :4mL/min

[0415] 等度洗脱 :92%流动相 A,8%流动相 B

[0416] 运行时间 :25 分钟

[0417] 柱温 :40℃

[0418] 进样量 :20 μ l

[0419] 表 4 :用 Chirex 3014 柱分离对映体

[0420]

化合物编号	对映体 A 的保留时间 (分钟)	对映体 B 的保留时间 (分钟)
12	13.1	14.6
188	13.4	14.8
306	12.9	13.7
336	6.7	7.4
352	20.4	21.3
363	17.6	19.5
368	15.8	16.9
381	20.8	21.9
414	21.5	22.3

[0421] 柱 :Chiracel OD-H(250mm x 4.6mm)

[0422] 等度洗脱 :己烷 :乙醇 (70 : 30)

[0423] 检测波长 :254nm

[0424] 流速 :0.7ml/min

[0425] 进样量 :20 μ l

[0426] 柱温 :25 $^{\circ}$ C

[0427] 表 5 :用 Chiracel OD-H 柱分离对映体

[0428]

化合物编号	对映体 A 的保留时间 (分钟)	对映体 B 的保留时间 (分钟)
153	15.4	12.4
363	89.6	55.1
414	23.8	17.6

[0429] 方法 P :通过非对映体成盐试验拆分通式 III 的化合物

[0430] 将化合物 153(1.0g, 3.5mmol) 和 (R)-(-)-1,1'-联萘基-2,2'-二基磷酸氢酯 ((R)-(-) 联萘酚磷酸酯) (0.85g, 2.44mmol, 0.7 当量) 的乙醇 (90ml) 混合液回流直到形成澄清溶液。15 分钟后, 混合液冷却至室温 1 小时, 然后继续在冰冷冷却的条件下搅拌 1.5 小时。过滤白色结晶盐, 用乙醇 (5ml) 淋洗, 减压干燥 30 分钟, 得到 1.09g 盐。

[0431] 将该白色盐悬浮在水 (25ml) 中, 用 10% NaOH 溶液 (0.7ml) 碱化至 pH 11。用乙酸乙酯 (100ml, 然后 2 \times 75ml) 萃取水相。用饱和 NaCl 溶液洗涤合并的有机萃取物, 干燥 (MgSO₄), 浓缩, 得到白色粉末的化合物 153B (0.49g)。

[0432] 用乙酸乙酯 (2 \times 100ml) 萃取, 从酸性水层 (pH 2) 回收 (R)-(-)-1,1'-联萘基-2,2'-二基磷酸氢酯。用饱和 NaCl 溶液洗涤合并的有机相, 干燥 (MgSO₄), 浓缩, 得到白色粉末 (0.54g)。

[0433] RSV 抗病毒试验

[0434] 方法 Q :RSV 抗病毒试验方案

[0435] 检测本发明化合物抗呼吸道合胞体病毒的抗病毒活性。基本根据文献 (例如参见 Watanabe 等, J. Virological Methods, 1994, 48, 257) 所述方法, 进行致细胞病变效应 (CPE) 试验。试验介质中制备试验化合物的系列稀释液。低感染复数 (例如, RSV A2 的感染复数为 0.01) 下, 用 RSV 感染 HEp2 细胞 (1.0 \times 10⁴ 细胞/孔), 在培养物中加入 100 μ L, 评价抗病毒活性; 并向培养物中加入无病毒的细胞, 评价化合物的细胞毒性。37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 环境下, 将培养物孵化约 5 天。通过活体染料溴化 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎓 (MTT) 的代谢确定 CPE 的程度。试验介质中制备 3mg/ml MTT 储备液, 每孔中加入 100 μ L, 使 MTT 最终浓度为 1mg/ml。37 $^{\circ}$ C 孵化 2 小时后, 除去培养基-MTT 溶液, 加入 200 μ L 异丙醇溶解该活体染料结晶。震荡培养板, 540nm 测定吸光度。用 Excel 曲线拟合程序计算抑制 CPE 50% (EC50) 和显示细胞毒性 (CC50) 时的化合物浓度。

[0436] 本发明化合物抗 RSV A2 的代表性数据如表 6-8 所示, 其中, EC50 值范围为 A : < 100ng/ml, B : 100-250ng/ml 和 C : 250-1000ng/ml。

[0437] 表 6 :表 2 化合物的 RSV A2 抗病毒数据

[0438]

化合物编号	活性范围
12	B
66	B
82	C
85	B
86	B
87	B
88	A
117	C
144	B
178	C
179	C
180	C
183	B
184	A
188	C
190	C
191	A
192	C
199	C
200	A
201	C
203	C
205	A

211	C
214	C
216	C
217	B
218	C
219	A
224	A
227	C
228	C
230	A
231	C
232	C
234	A
235	B
236	B
237	C
238	B
239	B
242	B
243	A
245	C
250	C
260	B
261	B

262	B
263	B
264	C
265	B
266	C
267	A
268	C
299	C
303	C
304	C
305	C
306	A
307	B
308	B
309	C
310	C
311	B
312	C
314	B
316	A
319	C

[0439]

化合物编号	活性范围
320	C
323	C
324	B
325	A
326	B
327	B
328	B
329	B
330	B
331	C
332	A
333	A
334	B
335	A

[0440] 表 7 :表 3 化合物的 RSV A2 抗病毒数据

[0441]

化合物编号	活性范围
336	B
344	C
351	C
352	B
358	B
360	C
361	B

363	A
364	C
366	A
367	C
368	A
369	B
370	C
371	C
372	C
377	A
379	B
381	A
382	C
385	A
386	B
387	B
391	A
392	B
394	C
395	C
397	B
398	B
399	C
401	B
404	C

[0442]

化合物编号	活性范围
405	B
406	C
408	C
409	B
412	A
413	A
414	A
415	C
416	C
420	C
421	C
422	C
423	C
430	A
431	A
434	C
436	B
437	C
438	C
441	B
442	A
444	B

445	A
448	B
449	A
450	B
453	A
454	B
455	C
456	A
457	C
458	B
461	A
462	A
463	A
464	C
465	C
467	A
468	C
474	B
480	A
481	C
482	A
483	A
484	A

[0443]

[0444] 表 8 :表 4 和 5 化合物 (B 对映体) 的 RSV A2 抗病毒数据

[0445] 化合物编号 活性范围

[0446] 12B A

[0447] 188B B

[0448] 306B A

[0449] 336B A

[0450] 352B A

[0451] 363B A

[0452] 368B A

[0453] 381B A

[0454] 414B A

[0455] 方法 R :RSV 融合试验

[0456] 测定选定的本发明化合物抑制呼吸道合胞体病毒基本融合过程的能力。

[0457] RSV-F 构建物的产生

[0458] 合成产生包含最佳密码子且不含潜在聚 (A) 加成或剪接位点的编码 RSV A2F 糖蛋白部分的单链合成 DNA 寡核苷酸 (Mason 等, W00242326)。基本上根据上述专利中和 Morton 等, Virology, 2003, 311, 275 中所述方法, 产生膜锚定全长 F。

[0459] 合胞体形成试验

[0460] 基本上根据 Morton 等, Virology, 2003, 311, 275 所述方法, 在 293 个细胞中测定 RSV-F 构建物的融合活性。例如 :通过加入携带感兴趣构建物的质粒 DNA (2 μ g/孔) 的 CaPO₄ 溶液, 转染 6 孔板中约 80% 融合的细胞。甘油震荡和洗涤后, 酶解转染细胞, 将 1.5 \times 10⁴ 细胞 / 孔加入到含有试验化合物半对数系列稀释液的 96- 孔板中。肉眼观察合胞体的形成, 转染后 48 小时通过加入 20 μ L CellTiter 960ne Solution (Promega), 然后 37 $^{\circ}$ C 孵化 4 小时来进行定量。然后, 每孔中加入 25 μ L 10% SDS 终止颜色反应, 并在 492nm 处测定吸光度。用 Excel 曲线拟合程序计算相对于未处理对照培养物吸光度降低 50% (EC50) 的化合物浓度。

[0461] 本发明化合物的代表性数据如表 9 所示, 其中, EC50 值范围为 A : < 750ng/ml, B : 750-1500ng/ml 和 C : 1500-2250ng/ml。

[0462] 表 9 :RSV 融合试验数据

	化合物编号	RSV 融合试验 EC50
[0463]	12	C
	16	B
	66	B
	336	A

[0464] 方法 S :RSV 棉鼠模型

[0465] 基本上根据文献 (Wyde 等, Antiviral Res. 2003, 60, 221) 所述方法进行棉鼠模型试验。简言之, 用异氟烷 (isoflurane) 轻度麻醉重 50-100g 的棉鼠, 口服给予 100mg/kg/天化合物或载体对照。2 小时后每只动物鼻内滴注约 1000 TCID₅₀ RSV A2 后处理以类似方式麻醉的棉鼠, 进行病毒感染。病毒接种 4 天后, 处死各只棉鼠, 取出肺, 噬菌斑试验测定 RSV

滴度。

[0466] 表 10 :RSV 棉鼠模型数据

[0467]

化合物编号	相对于病毒对照下降的 %
352	68
306	72
336	96

[0468] 方法 T :RSV Balb/c 小鼠模型

[0469] 基本上根据 Cianci 等 (Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2004, 48, 413) 所述方法, 进行小鼠模型试验。简言之, 称重 8 周龄雌性 Balb/c 小鼠, 用 Avertin™ 对其进行腹膜内麻醉, 并且感染前 6 小时, 口服给予化合物或载体。每只动物用约 10000 TCID₅₀ RSV A2 鼻内接种小鼠。病毒接种 3 天后, 处死各只小鼠, 取出肺, 噬菌斑试验测定 RSV 滴度。

[0470] 表 11 :RSV Balb/c 小鼠模型数据

[0471]

化合物编号	相对于对照下降的 %
336	80

[0472] 本领域技术人员应理解, 在不背离一般描述的本发明的精神或范围的条件下, 可对本发明进行各种改变和 / 或改进。因此, 认为本发明实施方式在所有方面都是示例性的, 而不是限制性的。

[0473] 本说明书和所附权利要求书中, 除非上下文另有要求, 应理解术语“包含”及其变化形式“包括”和“含有”表示包括所示整数或步骤或整数组或步骤组, 但不排除任何其它整数或步骤或整数组或步骤组。

[0474] 本说明书中参考的任何现有技术不应被视为, 承认或以任何形式暗示在澳大利亚该现有技术构成普通常识部分。