



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110526864 A

(43)申请公布日 2019.12.03

---

(21)申请号 201910678793.5	C07D 213/74(2006.01)
(22)申请日 2013.10.07	C07D 501/34(2006.01)
(30)优先权数据	C07D 487/22(2006.01)
3114/DEL/2012 2012.10.05 IN	C07D 401/12(2006.01)
(62)分案原申请数据	C07D 417/14(2006.01)
201380060822.2 2013.10.07	C07D 501/22(2006.01)
(71)申请人 斯菲拉制药私人有限公司	C07C 219/16(2006.01)
地址 新加坡新加坡市	C07D 213/66(2006.01)
(72)发明人 S·杜加尔 F·P·霍林格	C07D 213/80(2006.01)
D·马哈詹 R·C·迪欧卡	C07D 213/803(2006.01)
(74)专利代理机构 上海申新律师事务所 31272	A61K 31/546(2006.01)
代理人 董科	A61K 31/4439(2006.01)
(51)Int.Cl.	A61K 31/265(2006.01)
C07D 213/82(2006.01)	A61K 31/551(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)	A61K 31/44(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)	A61K 31/519(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)	A61K 31/506(2006.01)
C07D 471/14(2006.01)	A61K 31/444(2006.01)
	A61P 23/00(2006.01)

---

权利要求书13页 说明书41页

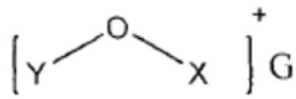
(54)发明名称

新型化合物、其合成及其用途

(57)摘要

本发明公开通过使具有式1提供的结构的修饰剂与具有改良的化学和生物学特性的化合物中的杂环系统的官能团或杂原子共价连接所获得的新型化合物;其中:Y是药物-CO;药物-OCO;药物-NRCO,且X是选自。

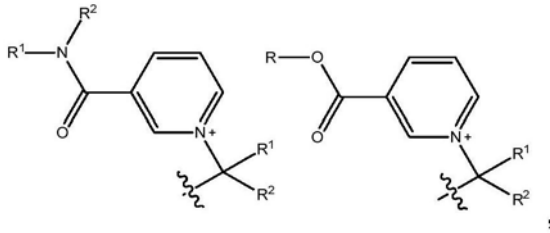
1. 一种新型化合物,其通过使具有式1提供的结构的修饰剂与具有改良的化学和生物学特性的化合物中的杂环系统的官能团或杂原子共价连接所获得;



其中:

Y是药物-CO; 药物-OCO; 药物-NRCO, 且

X选自



前提条件是可在所述药物中的一个以上官能团处进行修饰。

或者:

Y是药物-CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, 且

X是COR、CONRR<sup>2</sup>、COOR

前提条件是所述药物的N与CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>相连接。

前提条件是可在所述药物中的一个以上官能团处进行修饰。

G<sup>-</sup>可选自碘离子、氯离子、溴离子、甲磺酸根、甲苯磺酸根或四氟硼酸根或任何其它药学上可接受的阴离子。G<sup>-</sup>可以是用来平衡电荷的一个或多个反离子;

R、R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立地是H、任选地含有1-3个选自O、N、S、SO或SO<sub>2</sub>的杂原子的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>直链或支链烷基; 任选地含有1-3个选自O、N、S、SO或SO<sub>2</sub>的杂原子的3-7员环烷基和或低级烷基、直链或支链烷基、烷氧基; 烷芳基、芳基、杂芳基或烷杂芳基; 或独立地是任选地含有另外1至2个选自O、N、S、SO、SO<sub>2</sub>的杂原子而且还任选地经烷氧基、F或Cl取代的3-7员环的一部分。

2. 如权利要求1所要求的新颖化合物, 其中:

i. 1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓甲磺酸盐;

ii. 1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶鎓甲磺酸盐;

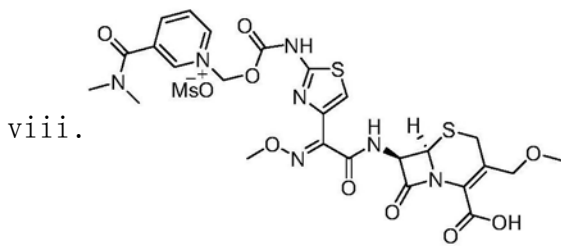
iii. 3-氨基甲酰基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰氧基)甲基)吡啶鎓甲磺酸盐;

iv. 1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶鎓碘化物;

v. (E)-3-(二甲基氨基甲酰基)-1-(((2-甲氧基-4-((8-甲基壬-6-烯酰胺基)甲基)苯氧基)羰氧基)甲基)吡啶鎓碘化物;

vi. (E)-3-(二甲基氨基甲酰基)-1-(((2-甲氧基-4-((8-甲基壬-6-烯酰胺基)甲基)苯氧基)羰氧基)甲基)吡啶鎓甲磺酸盐;

vii. 3-(二甲氨基)-1-(((4-((1E,4Z,6E)-5-羟基-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3-氧代庚-1,4,6-三烯基)-2-甲氧基苯氧基)羰氧基)甲基)吡啶鎓碘化物;



ix. 3-(二甲基氨基甲酰基)-1-((2-(4-异丁基苯基)丙酰氧基)甲基)吡啶鎓碘化物;

x. 1-((2-乙酰氧基苯甲酰基氧基)甲基)-3-氨基甲酰基吡啶鎓碘化物;

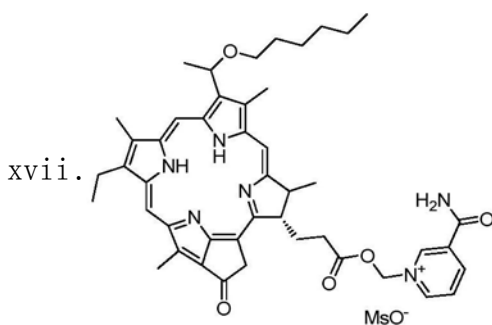
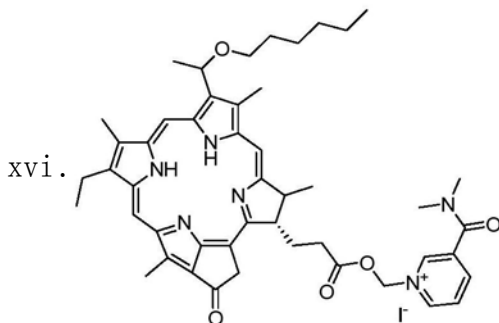
xi. 1-((2-乙酰氧基苯甲酰基氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶鎓碘化物;

xii. 1-((2-乙酰氧基苯甲酰基氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓碘化物;

xiii. 1-((2-乙酰氧基苯甲酰基氧基)甲基)-3-氨基甲酰基吡啶鎓甲磺酸盐;

xiv. 1-((2-乙酰氧基苯甲酰基氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓甲磺酸盐;

xv. 1-((2-乙酰氧基苯甲酰基氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶鎓甲磺酸盐;



xviii. 3-氨基甲酰基-1-((2-(1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙酰氧基)甲基)吡啶鎓碘化物;

xix. 1-((2-(1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓碘化物;

xx. 1-((2-(1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓甲磺酸盐;

xxi. 1-((2-(2-(2,6-二氯苯基氨基)苯基)乙酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓碘化物;

xxii. 1-(2-(4-乙酰氨基苯氧基)-2-氧代乙基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓碘化物

xxiii. 1-((((((1S,2R)-1-苯甲酰氨基-3-(((2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-6,12b-二乙酰氧基-12-(苯甲酰基氧基)-4-(((3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓-

1-基)甲氧基)羰基)氧基)-11-羟基-4a,8,13,13-四甲基-5-氧代-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-十二氢-1H-7,11-亚甲基环癸[3,4]苯并[1,2-b]氧杂环丁-9-基)氧基)-3-氧代-1-苯基丙烷-2-基)氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓二碘化物;

xxiv.1-(((6R,7R)-7-(E)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰氨基)-3-(甲氧基甲基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

xxv.L(S)-1-(2-(羧甲基)-4-甲基戊基氨基甲酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓甲磺酸盐;

xxvi.(S)-1-(2-(羧甲基)-4-甲基戊基氨基甲酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓碘化物;

xxvii.1-(2-(E)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((1S,8R)-5-((3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓-1-基)甲氧基)羰基)-7-氧代-4-乙烯基-2-硫杂双环[4.2.0]辛-4-烯-8-基氨基)-2-氧代亚乙基氨基氧基)乙酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓;

xxviii.1-(2-(E)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((1S,8R)-5-((3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓-1-基)甲氧基)羰基)-7-氧代-4-乙烯基-2-硫杂双环[4.2.0]辛-4-烯-8-基氨基)-2-氧代亚乙基氨基氧基)乙酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓;

xxix.1-(4-(E)-2-((6R,7R)-2-羧基-8-氧代-3-乙烯基-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-7-基氨基)-1-(羧基甲氧基亚氨基)-2-氧代乙基)噻唑-2-基氨基甲酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓;

xxx.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓碘化物;

xxxi.3-氨基甲酰基-1-(((2,6-二异丙基-苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓碘化物;

xxxii.1-(((异丙基氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(2-(2-甲基-5-((3-(4-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

xxxiii.1-(((异丙氧基羰基)氧基)甲基)-3-(2-(2-甲基-5-((3-(4-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

xxxiv.3-(2-(2-甲基-5-((3-(4-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1-(2-苯基乙酰氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

xxxv.1-(异丁酰氧基)甲基)-3-(2-(2-甲基-5-((3-(4-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

xxxvi.4-(4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-(异丁酰氧基)甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎓碘化物;

xxxvii.4-(4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-(异丁酰氧基)甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎓甲磺酸盐;

xxxviii.4-(4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-(((异丙氧基羰基)氧基)甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎓碘化物;

xxxix.4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-(((异丙氧基羰基)氧基)甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎓甲磺酸盐;

xl.1-(乙酰氧基甲基)-4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-甲基哌嗪-1-鎓碘化物;

xli.1-(乙酰氧基甲基)-4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-甲基哌嗪-1-鎓甲磺酸盐;

xlii.4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-(((异丙基氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎓甲磺酸盐;

xliii.4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-(((异丙基氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎓碘化物;

xliv.(S)-1-(((2-(羧甲基)-4-甲基戊基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

xlv.(S)-3-氨基甲酰基-1-(((2-(羧甲基)-4-甲基戊基)氨基甲酰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

xlvi.(S)-1-(((3-(氨基甲基)-5-甲基己酰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

xlvii.(S)-1-(((3-(氨基甲基)-5-甲基己酰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

xlviii.(S)-1-(((3-(氨基甲基)-5-甲基己酰基)氧基)甲基)-3-氨基甲酰基吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

xlix.3-(二甲基氨基甲酰基)-1-(((4-((1E,4Z,6E)-5-羟基-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3-氧代庚-1,4,6-三烯-1-基)-2-甲氧基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

l.1-(((4-((1E,4Z,6E)-5-羟基-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3-氧代庚-1,4,6-三烯-1-基)-2-甲氧基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲基-氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

li.3-氨基甲酰基-1-(((4-((1E,4Z,6E)-5-羟基-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3-氧代庚-1,4,6-三烯-1-基)-2-甲氧基-苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

lii.3-(二甲基氨基甲酰基)-1-(((1-苯基丙烷-2-基)氨基甲酰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

liii.1-(((1-羧基-2-(3,4-二羟基苯基)乙基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

liv.1-(((1-羧基-2-(3,4-二羟基苯基)乙基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

lv.3-氨基甲酰基-1-(((1-羧基-2-(3,4-二羟基苯基)乙基)氨基甲酰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

lvi.1-(((3,4-二羟基苯乙基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

lvii.1-(((3,4-二羟基苯乙基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

lviii.3-氨基甲酰基-1-(((3,4-二羟基-苯乙基)氨基甲酰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

lix.1-(((4-乙酰氨基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

lx.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲氧基羰基)吡啶-1-鎓碘化物;

lxi.3-羧基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓碘化物;

lxii.2-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N,N,N-三甲基乙烷-1-铵碘化物;

lxiii.2-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N,N-二甲基乙烷-1-铵氯化物;

lxiv.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(羟基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓碘化物;

lxv.3-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)氨基甲酰基)-1-甲基吡啶-1-鎓碘化物;

lxvi.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-N,N-二甲基-铵碘化物;

lxvii.2-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-N,N-二甲基乙烷-1-铵碘化物;

lxviii.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-4-甲酰基-3-羟基-5-(羟基甲基)-2-甲基吡啶-1-鎓碘化物;

lix.3-((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

lxx.2-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N,N,N-三甲基乙烷-1-铵甲磺酸盐;

lxxi.1-(((11-环丙基-4-甲基-6-氧代-6,11-二氢-5H-二吡啶并[3,2-b:2',3'-e][1,4]二氮杂草-5-羰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

lxxii.1-(((11-环丙基-4-甲基-6-氧代-6,11-二氢-5H-二吡啶并[3,2-b:2',3'-e][1,4]二氮杂草-5-羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

lxxiii.3-氨基甲酰基-1-(((11-环丙基-4-甲基-6-氧代-6,11-二氢-5H-二吡啶并[3,2-b:2',3'-e][1,4]二氮杂草-5-羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

lxxiv.3-(二甲基氨基甲酰基)-1-((2-(4-异丁基苯基)丙酰氧基)甲基)吡啶鎓甲磺酸盐;

lxxv.(S)-1-(((2-(羧甲基)-2,4-二甲基戊基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓碘化物;

lxxvi.(S)-1-(((2-(羧甲基)-2,4-二甲基戊基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

lxxvii.3-氨基甲酰基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓溴化物;

lxxviii.3-氨基甲酰基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓氯化物;

lxxix.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-

鎏四氟硼酸盐；

lxxx.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎏硝酸盐；

lxxxi.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎏氯化物；

lxxxii.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲氧基羰基)吡啶-1-鎏甲磺酸盐；

lxxxiii.3-羧基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎏甲磺酸盐。

3. 如权利要求1所要求的新颖化合物，其中：

i.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎏甲磺酸盐

ii.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎏碘化物

iii.3-氨基甲酰基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎏碘化物

iv.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲氧基羰基)吡啶-1-鎏碘化物

v.3-羧基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎏碘化物

vi.3-((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)-1-甲基吡啶-1-鎏碘化物

vii.2,6-二异丙基苯基烟酸酯盐酸盐

viii.3-((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)-1-((异丙基氨基甲酰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎏甲磺酸盐

ix.3-((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎏碘化物

x.2-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N,N,N-三甲基乙烷-1-铵碘化物

xi.2-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N,N-二甲基乙烷-1-铵氯化物

xii.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(羟基氨基甲酰基)吡啶-1-鎏碘化物

xiii.3-((((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)氨基甲酰基)-1-甲基吡啶-1-鎏碘化物

xiv.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-N,N-二甲基甲铵碘化物

xv.2-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-N,N-二甲基乙烷-1-铵碘化物

xvi.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-4-甲酰基-3-羟基-5-(羟基甲基)-2-甲基吡啶-1-鎏碘化物。

4. 如权利要求1所要求的新颖化合物，其作为其盐、溶剂合物或反离子存在。

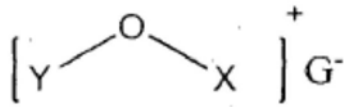
5. 如权利要求3和4所要求的新颖化合物，其作为其盐、溶剂合物或反离子存在。

6. 如权利要求1所要求的新颖化合物，其中所述反离子是碘离子、氯离子、溴离子、甲磺酸根、甲苯磺酸根或四氟硼酸根。

7. 化合物1的衍生剂的用途，其用于对药剂和/或生物活性物质进行修饰以改变物理化

学、生物学和/或药物动力学特性。

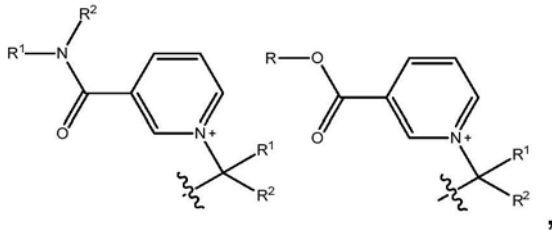
8. 一种通过使具有式1提供的结构的修饰剂与具有改良的化学和生物学特性的化合物中的杂环系统的官能团或杂原子共价连接来获得新型化合物的方法；其中



其中：

Y是药物-CO；药物-OCO；药物-NRCO，且

X选自



或者：

Y是药物-CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>，且

X是COR、CONRR<sup>2</sup>、COOR；

前提条件是所述药物的N与CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>相连接；

前提条件是可在所述药物中的一个以上官能团处进行修饰。

G<sup>-</sup>可选自碘离子、氯离子、溴离子、甲磺酸根、甲苯磺酸根或四氟硼酸根或任何其它药理学上可接受的阴离子。G<sup>-</sup>可以是用来平衡电荷的一个或多个反离子。

R、R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立地是H、任选地含有1-3个选自O、N、S、SO或SO<sub>2</sub>的杂原子的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>直链或支链烷基；任选地含有1-3个选自O、N、S、SO或SO<sub>2</sub>的杂原子的3-7员环烷基和或低级烷基、直链或支链烷基、烷氧基；烷芳基、芳基、杂芳基或烷杂芳基；或独立地是任选地含有另外1-2个选自O、N、S、SO、SO<sub>2</sub>的杂原子而且还任选地经烷氧基、F或Cl取代的3-7员环的一部分。

9. 如权利要求8所要求的用于获得所述新型化合物的方法，其中所述化合物是：

i. 1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓甲磺酸盐；

ii. 1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶鎓甲磺酸盐；

iii. 3-氨基甲酰基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰氧基)甲基)吡啶鎓甲磺酸盐；

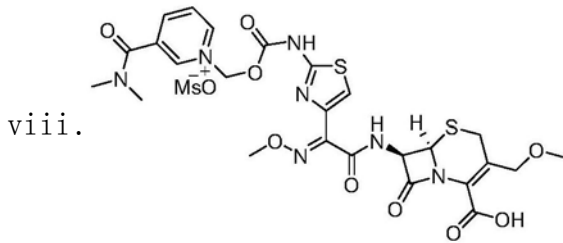
iv. 1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶鎓碘化物；

v. (E)-3-(二甲基氨基甲酰基)-1-(((2-甲氧基-4-((8-甲基壬-6-烯酰胺基)甲基)苯氧基)羰氧基)甲基)吡啶鎓碘化物；

vi. (E)-3-(二甲基氨基甲酰基)-1-(((2-甲氧基-4-((8-甲基壬-6-烯酰胺基)甲基)苯氧基)羰氧基)甲基)吡啶鎓甲磺酸盐；

vii. 3-(二甲氨基)-1-(((4-((1E,4Z,6E)-5-羟基-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3-氧代庚-1,4,6-三烯基)-2-甲氧基苯氧基)羰氧基)甲基)吡啶鎓碘化物；





ix. 3-(二甲基氨基甲酰基)-1-((2-(4-异丁基苯基)丙酰氧基)甲基)吡啶鎓碘化物;

x. 1-((2-乙酰氧基苯甲酰基氧基)甲基)-3-氨基甲酰基吡啶鎓碘化物;

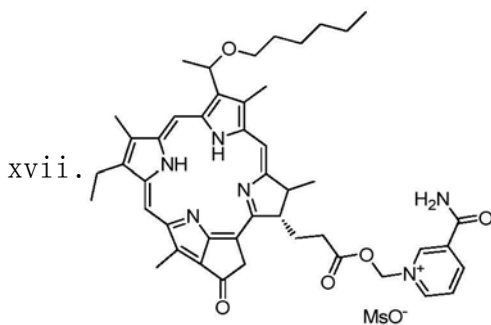
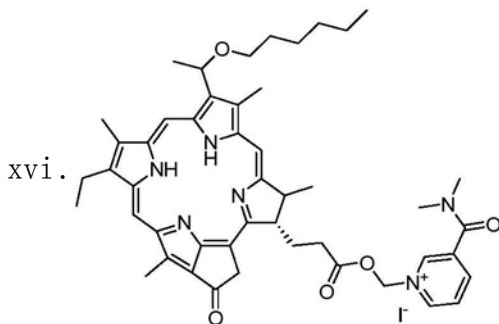
xi. 1-((2-乙酰氧基苯甲酰基氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶鎓碘化物;

xii. 1-((2-乙酰氧基苯甲酰基氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓碘化物;

xiii. 1-((2-乙酰氧基苯甲酰基氧基)甲基)-3-氨基甲酰基吡啶鎓甲磺酸盐;

xiv. 1-((2-乙酰氧基苯甲酰基氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓甲磺酸盐;

xv. 1-((2-乙酰氧基苯甲酰基氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶鎓甲磺酸盐;



xviii. 3-氨基甲酰基-1-((2-(1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙酰氧基)甲基)吡啶鎓碘化物;

xix. 1-((2-(1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓碘化物;

xx. 1-((2-(1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓甲磺酸盐;

xxi. 1-((2-(2-(2,6-二氯苯基氨基)苯基)乙酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓碘化物;

xxii. 1-(2-(4-乙酰氨基苯氧基)-2-氧代乙基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓碘化物;

xxiii. 1-((((((1S,2R)-1-苯甲酰氨基-3-(((2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-6.12b-二乙酰氧基-12-(苯甲酰基氧基)-4-(((3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓-

1-基)甲氧基)羰基)氧基)-11-羟基-4a,8,13,13-四甲基-5-氧代-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-十二氢-1H-7,11-亚甲基环癸[3,4]苯并[1,2-b]氧杂环丁-9-基)氧基)-3-氧代-1-苯基丙烷-2-基)氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓二碘化物;

xxiv.1-(((6R,7R)-7-(E)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰氨基)-3-(甲氧基甲基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

xxv.L(S)-1-(2-(羧甲基)-4-甲基戊基氨基甲酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓甲磺酸盐;

xxvi.(S)-1-(2-(羧甲基)-4-甲基戊基氨基甲酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓碘化物;

xxvii.1-(2-(E)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((1S,8R)-5-((3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓-1-基)甲氧基)羰基)-7-氧代-4-乙烯基-2-硫杂双环[4.2.0]辛-4-烯-8-基氨基)-2-氧代亚乙基氨基氧基)乙酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓;

xxviii.1-(2-(E)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((1S,8R)-5-((3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓-1-基)甲氧基)羰基)-7-氧代-4-乙烯基-2-硫杂双环[4.2.0]辛-4-烯-8-基氨基)-2-氧代亚乙基氨基氧基)乙酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓;

xxix.1-(4-(E)-2-((6R,7R)-2-羧基-8-氧代-3-乙烯基-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-7-基氨基)-1-(羧基甲氧基亚氨基)-2-氧代乙基)噻唑-2-基氨基甲酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓;

xxx.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓碘化物;

xxxi.3-氨基甲酰基-1-(((2,6-二异丙基-苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓碘化物;

xxxii.1-(((异丙基氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(2-(2-甲基-5-((3-(4-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

xxxiii.1-(((异丙氧基羰基)氧基)甲基)-3-(2-(2-甲基-5-((3-(4-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

xxxiv.3-(2-(2-甲基-5-((3-(4-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1-(2-苯基乙酰氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

xxxv.1-(异丁酰氧基)甲基)-3-(2-(2-甲基-5-((3-(4-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

xxxvi.4-(4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-(异丁酰氧基)甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎓碘化物;

xxxvii.4-(4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-(异丁酰氧基)甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎓甲磺酸盐;

xxxviii.4-(4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-(((异丙氧基羰基)氧基)甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎓碘化物;

xxxix.4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-(((异丙氧基羰基)氧基)甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎓甲磺酸盐;

xl.1-(乙酰氧基甲基)-4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-甲基哌嗪-1-鎓碘化物;

xli.1-(乙酰氧基甲基)-4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-甲基哌嗪-1-鎓甲磺酸盐;

xlii.4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-(((异丙基氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎓甲磺酸盐;

xliii.4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-(((异丙基氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎓碘化物;

xliv.(S)-1-(((2-(羧甲基)-4-甲基戊基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

xlv.(S)-3-氨基甲酰基-1-(((2-(羧甲基)-4-甲基戊基)氨基甲酰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

xlvi.(S)-1-(((3-(氨基甲基)-5-甲基己酰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

xlvii.(S)-1-(((3-(氨基甲基)-5-甲基己酰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

xlviii.(S)-1-(((3-(氨基甲基)-5-甲基己酰基)氧基)甲基)-3-氨基甲酰基吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

xlix.3-(二甲基氨基甲酰基)-1-(((4-((1E,4Z,6E)-5-羟基-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3-氧代庚-1,4,6-三烯-1-基)-2-甲氧基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

l.1-(((4-((1E,4Z,6E)-5-羟基-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3-氧代庚-1,4,6-三烯-1-基)-2-甲氧基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲基-氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

li.3-氨基甲酰基-1-(((4-((1E,4Z,6E)-5-羟基-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3-氧代庚-1,4,6-三烯-1-基)-2-甲氧基-苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

lii.3-(二甲基氨基甲酰基)-1-(((1-苯基丙烷-2-基)氨基甲酰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

liii.1-(((1-羧基-2-(3,4-二羟基苯基)乙基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

liv.1-(((1-羧基-2-(3,4-二羟基苯基)乙基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

lv.3-氨基甲酰基-1-(((1-羧基-2-(3,4-二羟基苯基)乙基)氨基甲酰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

lvi.1-(((3,4-二羟基苯乙基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

lvii.1-(((3,4-二羟基苯乙基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

lviii.3-氨基甲酰基-1-(((3,4-二羟基-苯乙基)氨基甲酰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

lix.1-(((4-乙酰氨基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

lx.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲氧基羰基)吡啶-1-鎓碘化物;

lxi.3-羧基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓碘化物;

lxii.2-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N,N,N-三甲基乙烷-1-铵碘化物;

lxiii.2-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N,N-二甲基乙烷-1-铵氯化物;

lxiv.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(羟基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓碘化物;

lxv.3-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)氨基甲酰基)-1-甲基吡啶-1-鎓碘化物;

lxvi.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-N,N-二甲基-铵碘化物;

lxvii.2-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-N,N-二甲基乙烷-1-铵碘化物;

lxviii.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-4-甲酰基-3-羟基-5-(羟基甲基)-2-甲基吡啶-1-鎓碘化物;

lix.3-((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

lxx.2-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N,N,N-三甲基乙烷-1-铵甲磺酸盐;

lxxi.1-(((11-环丙基-4-甲基-6-氧代-6,11-二氢-5H-二吡啶并[3,2-b:2',3'-e][1,4]二氮杂草-5-羰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

lxxii.1-(((11-环丙基-4-甲基-6-氧代-6,11-二氢-5H-二吡啶并[3,2-b:2',3'-e][1,4]二氮杂草-5-羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

lxxiii.3-氨基甲酰基-1-(((11-环丙基-4-甲基-6-氧代-6,11-二氢-5H-二吡啶并[3,2-b:2',3'-e][1,4]二氮杂草-5-羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

lxxiv.3-(二甲基氨基甲酰基)-1-((2-(4-异丁基苯基)丙酰氧基)甲基)吡啶鎓甲磺酸盐;

lxxv.(S)-1-(((2-(羧甲基)-2,4-二甲基戊基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓碘化物;

lxxvi.(S)-1-(((2-(羧甲基)-2,4-二甲基戊基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

lxxvii.3-氨基甲酰基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓溴化物;

lxxviii.3-氨基甲酰基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓氯化物;

lxxix.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-

鎔四氟硼酸盐；

lxxx.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎔硝酸物；

lxxxi.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎔氯化物；

lxxxii.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲氧基羰基)吡啶-1-鎔甲磺酸盐；

lxxxiii.3-羧基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎔甲磺酸盐。

10. 如权利要求8所要求的用于获得新型化合物的方法,其中所述化合物是:

i.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎔甲磺酸盐

ii.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎔碘化物

iii.3-氨基甲酰基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎔碘化物

iv.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲氧基羰基)吡啶-1-鎔碘化物

v.3-羧基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎔碘化物

vi.3-((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)-1-甲基吡啶-1-鎔碘化物

vii.2,6-二异丙基苯基烟酸酯盐酸盐

viii.3-((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)-1-(((异丙基氨基甲酰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎔甲磺酸盐

ix.3-((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎔碘化物

x.2-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N,N,N-三甲基乙烷-1-铵碘化物

xi.2-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N,N-二甲基乙烷-1-铵氯化物

xii.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(羟基氨基甲酰基)吡啶-1-鎔碘化物

xiii.3-((((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)氨基甲酰基)-1-甲基吡啶-1-鎔碘化物

xiv.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-N,N-二甲基甲铵碘化物

xv.2-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-N,N-二甲基乙烷-1-铵碘化物

xvi.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-4-甲酰基-3-羟基-5-(羟基甲基)-2-甲基吡啶-1-鎔碘化物。

11. 如权利要求8所要求的方法,其作为其盐、溶剂合物或反离子存在。

12. 如权利要求9和10所要求的方法,其作为其盐、溶剂合物或反离子存在。

13. 如权利要求8所要求的方法,其中所述反离子是任何药学上可接受的离子。

14. 如权利要求8所要求的方法,其中所述反离子是碘离子、氯离子、溴离子、甲磺酸根、甲苯磺酸根、硝酸根或四氟硼酸根。

15. 如权利要求8所要求的方法,其中所述化合物作为其立体异构体或立体异构体的混合物存在。

## 新型化合物、其合成及其用途

### 发明领域

[0001] 本发明描述新型化合物及一种对分子进行化学修饰以改变其药效动力学和药物动力学特性的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 针对靶具有有效活性的化学实体是药物发现过程中的首个步骤。然而，有效化合物仅在施用后以可接受的速率向作用位点输送适当量时有效。有效化合物甚至受益于所述方面的优化。许多有效化学实体不具有最佳的药物动力学参数，且因此这些药物的药效动力学特性也是次优的。另外，市场上已经有几种可用的具有有限的药物动力学特性且因此无法以便于患者施用的方式来配制的化学实体。

[0004] 输送至血液循环中的速率和程度可以通过向初始分子中增加某些基团来控制，由此对分子及其特性进行修饰。分子修饰是对已知且先前已表征的先导化合物的化学修饰，目的在于增强其作为药物的适用性。这可能意味着增强其对特定靶位点的特异性、增加其效能、改良其吸收速率和程度、改变活性组分在体内变为生物可用所经历的时程（例如，时间释放配方）、降低其毒性和/或改变其物理或化学特性（例如，溶解度）以优化用于特定应用的那些方面。

[0005] 然而，用于药物分子修饰的部分必须使得化合物的治疗效能得以维持和/或增强，同时导致药物动力学特性修饰。此外，新型化合物在施用时对化学实体的安全性、毒性和效力的不利影响必须不超过可容忍的程度。

[0006] 尽管存在某些方法用以改变化合物的药物动力学特征，这些方法可能导致或不导致药效动力学特征改变，但尚无可用的方法适用于大范围的药物。

[0007] 因此，需要一种对药物进行修饰的新型方法，其可改变药物的药物动力学和药效动力学特征。

[0008] 发明详述：

[0009] 本发明提供在化学修饰后展示改良特性且适合于药物用途的新型化合物、药物或分子实体。通过使用本发明的新型试剂获得的所得新型化合物适用于药物动力学和/或药效动力学特征发生改变，但维持所需的安全性和毒性特征的药物和/或药剂。本发明还提供一种制备在盐水中和/或在生物学适用的pH下更可溶的药剂和其它生物活性物质的方法、一种影响药剂和其它生物活性物质的药物动力学特性的方法、一种通过对化学结构进行修饰影响新型药剂和其它生物活性物质转化为初始的药剂和生物活性物质的速率的方法。

[0010] 化合物经修饰导致生物系统发生改变和/或在温血动物体内的转化位置发生改变。

[0011] 本发明公开了可为具有改变的药物动力学/药效动力学特征的新型化合物的列表。可为新型的且如本文所公开的化合物选自PCT/IN2012/000248。如本文所公开的化合物经化学修饰展现惊人且有利的特性：

[0012] A. 本发明的新型化合物

[0013] 选自如下文所列类别的化合物如在本发明的方法的权利要求中所要求的那样可

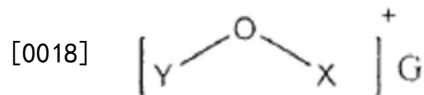
能是新型的,且所述化合物经修饰导致药效动力学和药物动力学特征改变。

[0014] 中枢神经系统药物,诸如CNS/呼吸兴奋剂、止痛剂、麻醉激动剂、麻醉激动剂/拮抗剂、非类固醇消炎剂/止痛剂、行为改变剂、镇定剂/镇静剂、麻醉剂(Anesthetic Agent)、吸入剂、麻醉剂(Narcotics)、逆转剂、抗惊厥剂、肌肉松弛剂、骨骼、肌肉松弛剂、Smooth、安乐死药剂、心血管药剂、变力剂(Inotropic Agent)、抗心律不齐药物、抗胆碱能药物、血管舒张剂、用于治疗休克的药剂、 $\alpha$ -肾上腺素能阻断剂、 $\beta$ -肾上腺素能阻断剂、呼吸道药物、支气管扩张剂、拟交感神经药、抗组胺、镇咳剂、用于尿失禁/滞留的肾脏和尿路药剂、尿碱化剂、尿酸化剂、胆碱能兴奋剂、用于尿石病的药剂、胃肠道药剂、止吐剂、抗酸剂、H2拮抗剂、胃粘膜保护剂、质子泵抑制剂、刺激食欲剂、G1止痉药物-抗胆碱能药物、G1兴奋剂、缓泻药、盐水(批量生产)、润滑剂、表面活性剂、止泻药、激素/内分泌物/生育药物(Reproductive Agent)、性激素、合成代谢类固醇、垂体后叶激素、肾上腺皮质类固醇、糖皮质激素、抗糖尿病剂、甲状腺药物、甲状腺激素、混杂内分泌物/生育药物、前列腺素、抗感染药物、抗寄生物药剂、抗球虫剂、抗生素、抗癆剂、氨基环醇、头孢菌素、大环内酯、青霉素、四环素、林可酰胺、喹诺酮、磺酰胺、混杂抗菌剂、抗真菌剂、抗病毒剂、血液修饰剂、止血剂、抗凝剂、红血球生成剂、抗肿瘤药/免疫抑制剂、烷化剂、解毒剂、骨/关节药剂、皮肤病药剂(全身性)、维生素和矿物质/营养素、全身酸化剂、全身碱化剂、抗癌剂和抗病毒剂。

[0015] B. 对本发明的化合物进行修饰的方法

[0016] 本发明还公开了一种对化合物进行修饰以改变其药物动力学和药效动力学特征的方法。在根据本发明的方法改变化合物时,可获得本发明的新型化合物。

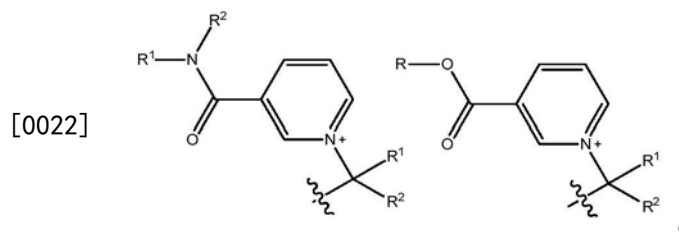
[0017] 本发明公开了通过使具有式1提供的结构的修饰剂与具有改良的化学和生物学特性的化合物中的杂环系统的官能团或杂原子共价连接所获得的新型化合物;



[0019] 其中:

[0020] Y是药物-CO(DRUG-CO);药物-OCO;药物-NRCO,且

[0021] X选自



[0023] 前提条件是可在药物中的一个以上官能团处进行修饰。

[0024] 或者:

[0025] Y是药物- $\text{CR}^1\text{R}^2$ ,且

[0026] X是COR、 $\text{CONRR}^2$ 、COOR

[0027] 前提条件是药物的N与 $\text{CR}^1\text{R}^2$ 相连接。

[0028] 前提条件是可在药物中的一个以上官能团处进行修饰。

[0029]  $\text{G}^-$ 可选自碘离子、氯离子、溴离子、甲磺酸根、甲苯磺酸根或四氟硼酸根或任何其

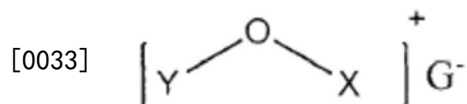


它药学上可接受的阴离子。 $G^-$ 可以是用来平衡电荷的一个或多个反离子。

[0030]  $R$ 、 $R^1$ 和 $R^2$ 独立地是H、任选地含有1-3个选自O、N、S、SO或SO<sub>2</sub>的杂原子的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>直链或支链烷基；任选地含有1-3个选自O、N、S、SO或SO<sub>2</sub>的杂原子的3-7员环烷基和或低级烷基、直链或支链烷基、烷氧基；烷芳基、芳基、杂芳基或烷杂芳基；或独立地是任选地含有另外1-2个选自O、N、S、SO、SO<sub>2</sub>的杂原子而且还任选地经烷氧基、F或Cl取代的3-7员环的一部分。

[0031] 根据本发明对化合物进行修饰的方法涉及以下步骤：使式1化合物与杂环系统的官能团或杂原子共价连接以获得具有改良的化学和生物学特性的新型化合物。

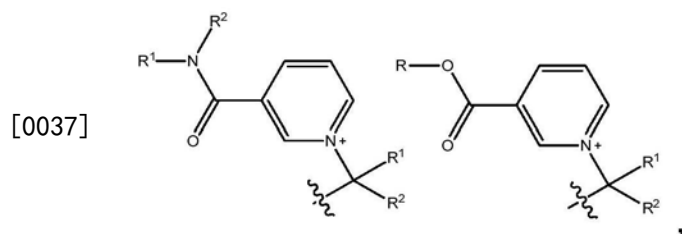
[0032] 通过使具有式1提供的结构的修饰剂与具有改良的化学和生物学特性的化合物中的杂环系统的官能团或杂原子共价连接获得新型化合物的方法；其中



[0034] 其中：

[0035] Y是药物-CO；药物-OCO；药物-NRCO，且

[0036] X选自



[0038] 或者：

[0039] Y是药物-CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>，且

[0040] X是COR、CONRR<sup>2</sup>、COOR

[0041] 前提条件是药物的N与CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>相连接。

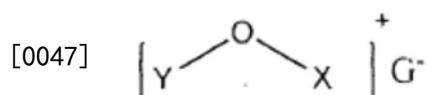
[0042] 前提条件是可在药物中的一个以上官能团处进行修饰。

[0043]  $G^-$ 可选自碘离子、氯离子、溴离子、甲磺酸根、甲苯磺酸根或四氟硼酸根或任何其它药学上可接受的阴离子。 $G^-$ 可以是用来平衡电荷的一个或多个反离子。

[0044]  $R$ 、 $R^1$ 和 $R^2$ 独立地是H、任选地含有1-3个选自O、N、S、SO或SO<sub>2</sub>的杂原子的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>直链或支链烷基；任选地含有1-3个选自O、N、S、SO或SO<sub>2</sub>的杂原子的3-7员环烷基和或低级烷基、直链或支链烷基、烷氧基；烷芳基、芳基、杂芳基或烷杂芳基；或独立地是任选地含有另外1-2个选自O、N、S、SO、SO<sub>2</sub>的杂原子而且还任选地经烷氧基、F或Cl取代的3-7员环的一部分。

[0045] B.1式(1)化合物

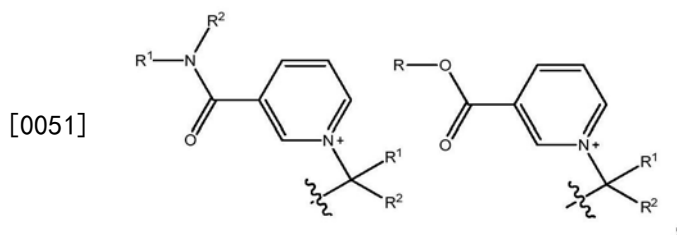
[0046] 式(1)化合物可如下文表示：



[0048] 其中：

[0049] Y是药物-CO；药物-OCO；药物-NRCO，且

[0050] X选自



[0052] 前提条件是可在药物中的一个以上官能团处进行修饰。

[0053] 或者：

[0054] Y是药物- $CR^1R^2$ ，且

[0055] X是COR、CONRR<sup>1</sup>、COOR

[0056] 前提条件是药物的N与 $CR^1R^2$ 相连接。

[0057] 前提条件是可在药物中的一个以上官能团处进行修饰。

[0058]  $G^-$ 可选自碘离子、氯离子、溴离子、甲磺酸根、甲苯磺酸根或四氟硼酸根或任何其它药学上可接受的阴离子。 $G^-$ 可以是用来平衡电荷的一个或多个反离子。

[0059] R、 $R^1$ 和 $R^2$ 独立地是H、任选地含有1-3个选自O、N、S、SO或SO<sub>2</sub>的杂原子的C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>直链或支链烷基；任选地含有1-3个选自O、N、S、SO或SO<sub>2</sub>的杂原子的3-7员环烷基和或低级烷基、直链或支链烷基、烷氧基；烷芳基、芳基、杂芳基或烷杂芳基；或独立地是任选地含有另外1-2个选自O、N、S、SO、SO<sub>2</sub>的杂原子而且还任选地经烷氧基、F或Cl取代的3-7员环的一部分。

[0060] 术语“烷基”指的是饱和脂族基团，包括直链烷基和支链烷基。在优选的实施方案中，直链或支链烷基的主链中具有30个或更少的碳原子（例如，对于直链而言为C<sub>1</sub>至C<sub>30</sub>，对于支链而言为C<sub>3</sub>至C<sub>30</sub>）且更优选地是20个或更少。在某些实施方案中，烷基是低级烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基和正戊基。

[0061] 此外，如说明书、实施例和权利要求书通篇中所用的术语“烷基”（或“低级烷基”）意在包括“未经取代的烷基”和“经取代的烷基”，后者指的是在烃主链的一个或多个碳上具有置换氢的取代基的烷基部分。在某些实施方案中，直链或支链烷基的主链中具有30个或更少的碳原子（例如，对于直链而言为C<sub>1</sub>至C<sub>30</sub>，对于支链而言为C<sub>3</sub>至C<sub>30</sub>）。在优选的实施方案中，链的主链中具有10个或更少的碳原子（C<sub>1</sub>至C<sub>10</sub>）。在其它实施方案中，链的主链中具有6个或更少的碳原子（C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>）。

[0062] 如本文所用的术语“烯基”指的是含有至少一个双键的脂族基团且意在包括“未经取代的烯基”和“经取代的烯基”，后者指的是在烯基的一个或多个碳上具有置换氢的取代基的烯基部分。所述取代基可出现在一个或多个双键中所包括或不包括的一个或多个碳上。此外，所述取代基包括如下文论述关于烷基所涵盖的所有取代基，除了抑制稳定性的以外。举例而言，涵盖了由一个或多个烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基取代烯基。在优选的实施方案中，直链或支链烯基的主链中具有1-12个碳，优选主链中具有1-8个碳，且更优选主链中具有1-6个碳。示例性烯基包括烯丙基、丙烯基、丁烯基、2-甲基-2-丁烯基等。

[0063] 如本文所用的术语“炔基”指的是含有至少一个三键的脂族基团且意在包括“未经取代的炔基”和“经取代的炔基”，后者指的是在炔基的一个或多个碳上具有置换氢的取代基的炔基部分。所述取代基可出现在一个或多个三键中所包括或不包括的一个或多个碳上。此外，所述取代基包括如下文论述关于烷基所涵盖的所有取代基，除了抑制稳定性的以外。举例而言，涵盖由一个或多个烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基取代炔基。在优选的

实施方案中,炔基的主链中具有1-12个碳,优选主链中具有1-8个碳,且更优选地是主链中具有1-6个碳。示例性炔基包括丙炔基、丁炔基、3-甲基戊-1-炔基等。

[0064] 术语烷氧基指的是单独与氧键合的烷基。

[0065] 如本文所用的术语“芳烷基”指的是经一个或多个芳基取代的烷基。

[0066] 如本文所用的术语“芳基”包括经取代的或未经取代的单环芳族基团,其中环的每个原子都是碳。环优选地是5至7员环,更优选地是6员环。芳基包括苯基、苯酚、苯胺、萘基、联苯基、蒽基等。

[0067] 如本文所用的术语“环烷基”指的是饱和脂族环的基团。在优选的实施方案中,环烷基的环结构中具有3-10个碳原子,且更优选地是环结构中具有5-7个碳原子。合适的环烷基包括环庚基、环己基、环戊基、环丁基及环丙基。

[0068] 术语“环烷基”和“环烯基”指的是具有3至12个碳原子的环状烃基。

[0069] 如本文所用的术语“卤素”、“卤化物”和“卤基”意指卤素且包括氟、氯、溴和碘。

[0070] 术语“不饱和环”包括部分不饱和及芳族环。

[0071] 术语“杂环基(heterocyclyl)”、“杂环(heterocycle)”、“杂环(heterocyclo)”和“杂环(heterocyclic)”指的是经取代或未经取代的非芳族环结构,优选地是3至10员环、更优选地是3至7员环,其环结构包括至少一个杂原子、优选一至四个杂原子、更优选一个或两个杂原子。杂环基可连接至环或环系统的任何杂原子或碳原子。示例性单环杂环基包括吡咯烷基、吡咯基、吡啶基、氧杂环丁烷基、吡啶啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂基、氮杂基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫吗啉基、硫杂吗啉基亚砷(thiamorpholinyl sulfoxide)、硫杂吗啉基砷(thiamorpholinyl sulfone)、1,3-二氧戊环和四氢-1,1-二氧噻吩基、三唑基、三嗪基等。示例性双环杂环基包括吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噻吩基、奎宁环基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲哚嗪基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、噌啉基、喹啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(诸如呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基)或呋喃并[2,3-b]吡啶基)、二氢异吲哚基、二氢喹啉基(诸如3,4-二氢-4-氧代-喹啉基)、四氢喹啉基等。示例性三环杂环基包括咪唑基、benzidolyl、菲咯啉基、吡啶基、菲啶基、咕吨基等。

[0072] 如本文所用的术语“杂烷基”指的是包括至少一个杂原子(例如,O,S或NR<sup>4</sup>,诸如其中R<sup>4</sup>是H或低级烷基)的碳原子饱和链或不饱和链。

[0073] 术语“杂芳基”包括经取代的或未经取代的芳族单环结构,优选地是5至7员环,更优选地是5至6员环,其环结构包括至少一个杂原子(例如,O,N或S),优选地包括一至四个或一至三个杂原子,更优选地包括一个或两个杂原子。当杂芳基环中存在两个或更多个杂原子时,它们可相同或不同。术语“杂芳基”还包括具有两个或更多个环状环的多环状环系统,其中两个或更多个碳为两个邻接环所共有,其中至少一个环是杂芳族的,例如其它环状环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。优选的多环状环系统具有两个环状环,其中两个环都是芳族的。示例性杂芳基包括吡咯基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、喹

啉基、哒嗪基、三唑基、三嗪基等。

[0074] 本文中的术语“亚烷基”分别包括直链和支链、饱和和不饱和(即,含有一个双键)的二价亚烷基和单价烷基。

[0075] 本文中的术语“烷醇”同样包括烷醇基团的直链和支链、饱和和不饱和的烷基组分,其中羟基可位于烷基部分的任意位置处。术语“环烷醇”包括未经取代或经取代的(例如,甲基或乙基)环醇。

[0076] 术语“烷氧基”意在意指如本文定义的直接与氧原子相连接的烷基。一些实施方案是1至5个碳、一些实施方案是1至4个碳、一些实施方案是1至3个碳且一些实施方案是1或2个碳。实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、5-异丁氧基、仲丁氧基等。

[0077] 如本文所用的术语“杂原子”意指除碳或氢以外的任意元素的原子。优选的杂原子是氮、氧和硫。

[0078] 术语“经取代的”指的是具有取代基置换主链的一个或多个碳上的氢的部分。应了解,“取代”或“经……取代”包括隐含的前提条件,即所述取代根据经取代原子和取代基的允许化合价且取代产生稳定的化合物,例如不诸如通过重排、环化、消除等而自发经历转化的化合物。如本文所用,预期术语“经取代”包括有机化合物的所有允许的取代基。在一个广泛方面,允许的取代基包括有机化合物的非环状和环状、分支和未分支、碳环状和杂环状、芳族和非芳族的取代基。对于适当的有机化合物而言,允许的取代基可以是一个或多个且相同或不同。对于本发明目的而言,诸如氮的杂原子可具有氢取代基和/或本文所述的满足杂原子化合价的有机化合物的任何允许的取代基。

[0079] 将叔胺转化为季铵化合物的过程被称为季铵化,且上述过程中所用的药剂被称为“季铵化剂”。

[0080] 药剂包括被认为是医药、药物或药剂的任何物质或药剂。

[0081] 生物活性物质包括展现如本领域技术人员所理解的生物活性的任何物质。

[0082] 化学和生物学特性包括药物动力学和药效动力学特性。

[0083] 在另一个优选的实施方案中,本发明包括一种使用这些新型衍生剂对药物化合物的一种或多种物理化学和药物动力学及药效动力学特性进行修饰的方法。如本文所示的实例所表明,本发明的方法可容易地适用于多种化合物从而以所需方式对其特性进行修饰。

[0084] 药剂包括被认为是医药、药物或药剂的任何物质或药剂。

[0085] 生物活性物质包括展现如本领域技术人员所理解的生物活性的任何物质。

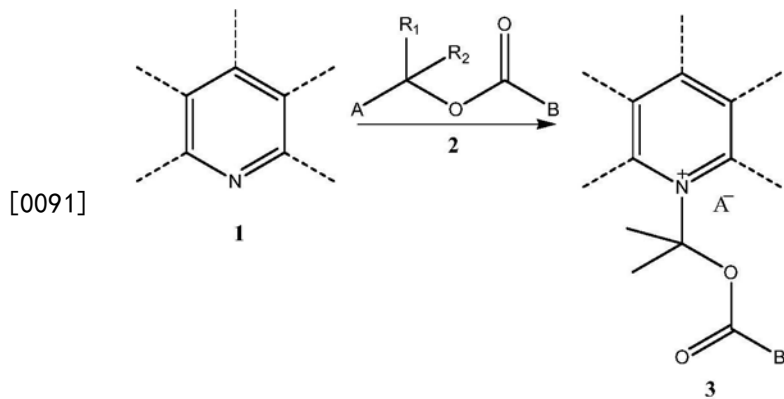
[0086] 化学和生物学特性包括药物动力学和药效动力学特性。

[0087] 在另一个优选的实施方案中,本发明包括一种使用这些新型衍生剂对药物化合物的一种或多种物理化学和药物动力学及药效动力学特性进行修饰的方法。如本文所示的实例所表明,本发明的方法可容易地适用于多种化合物从而以有利的方式对其特性进行修饰。

[0088] B.3. 一般合成方案

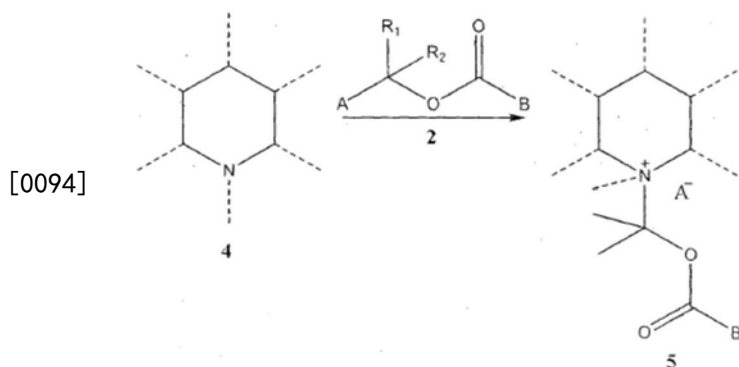
[0089] 下文以说明的方式提供化合物的一般合成方案。在下文的方案中, $R^x$ 、 $R^y$ 是H或烷基,且 $R^1$ 或 $R^2$ 如上文所定义。

[0090] 方案1:具有诸如吡啶、咪唑、三唑等含氮杂环的化合物。



[0092] 具有诸如吡啶的芳族氮的生物学重要的任何化合物都可以与所需的甲基甲酰基试剂(I型(B=R)或II型(B=NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)或III型(B=OR))在诸如乙腈/四氢呋喃/二氯甲烷的溶剂中,典型地在环境温度至60°C范围内的温度下,在无水条件下反应。完成后,可以通过蒸发多余的有机溶剂来浓缩反应物从而得到所需的产物,如果需要可以通过在有机化学实验室中实践的任何通用纯化方法,诸如结晶或制备柱纯化来纯化产物。

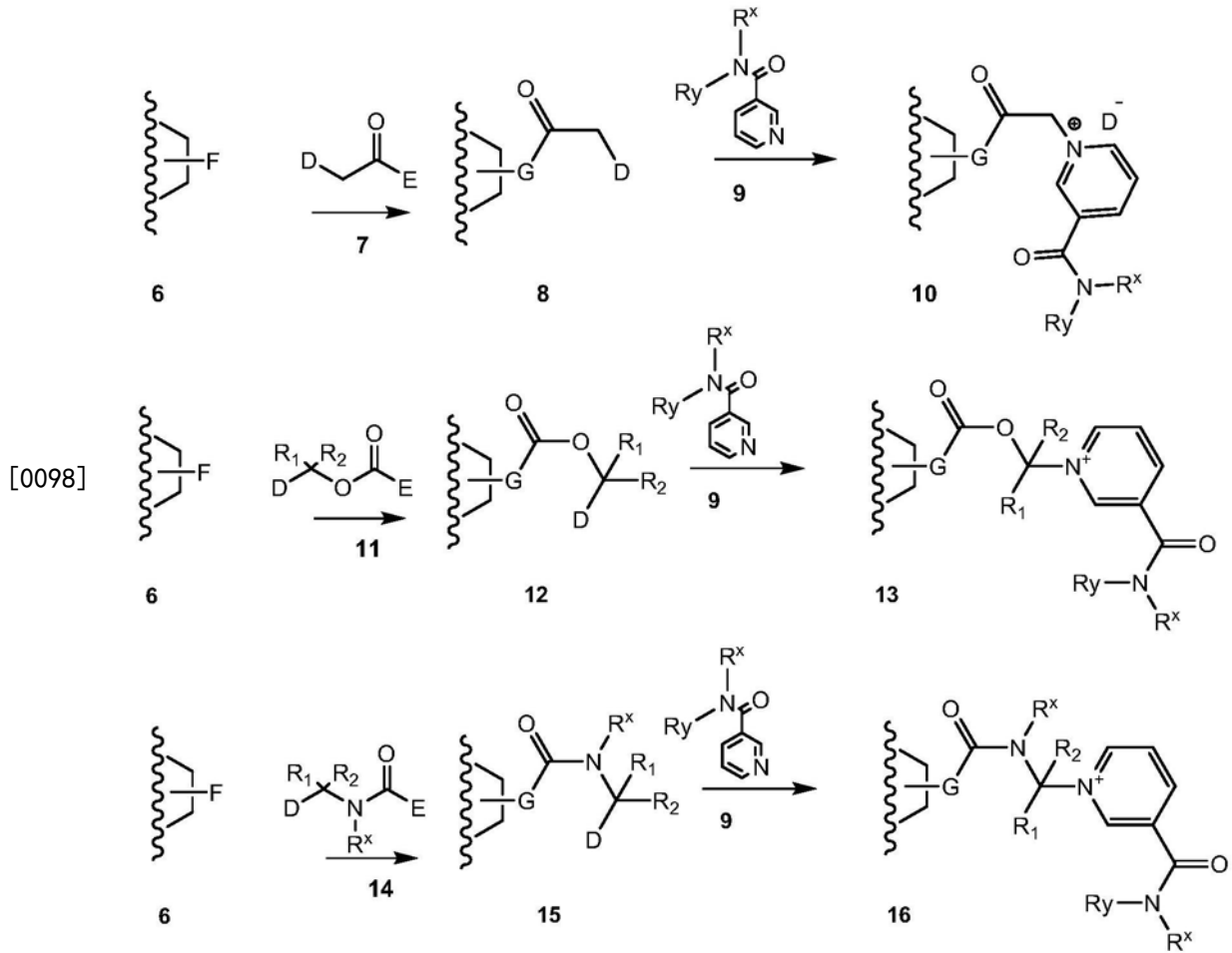
[0093] 方案2:对含有诸如哌啶、哌嗪和三烷基胺的脂族叔胺的药物/生物活性分子进行修饰。



[0095] 具有诸如哌啶的脂族叔氮的生物学重要的任何药物或分子都可以与所需的甲基甲酰基试剂(I型(B=R)或II型(B=NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)或III型(B=OR))在诸如乙腈/四氢呋喃/二氯甲烷的溶剂中,典型地在环境温度至60°C范围内的温度下,在无水条件下反应。完成后,可以通过蒸发多余的有机溶剂来浓缩反应物从而得到所需的产物,如果需要可以通过在有机化学实验室中实践的任何通用纯化方法,诸如结晶或制备柱纯化来纯化产物。

[0096] 具有伯醇和仲醇和/或伯酚和仲酚和/或伯胺和仲胺的药物或生物活性分子也可以与所需的甲基甲酰基试剂反应,接着使用诸如吡啶的胺制备季铵阳离子,例如烟酰胺是一种优选的实施方案。药物或生物活性分子的这类转化的非限制性实例在方案3中示出。

[0097] 方案3:



[0099] 其中, F=OH、NH<sub>2</sub>或NHR; G=O、NH或NR; R<sup>x</sup>/R<sup>y</sup>=H或烷基或可连接在一起以形成3-6员环;

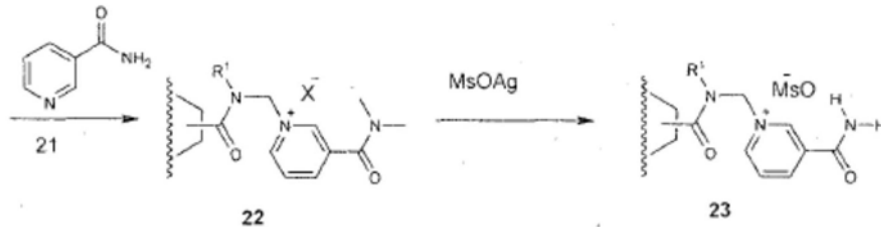
[0100] 因此, 具有级伯氨基和仲氨基[6]的药物或生物活性分子可以与所需的甲基甲酰基试剂在诸如乙腈/四氢呋喃/二氯甲烷的溶剂中, 典型地在环境温度至60℃范围内的温度下, 在无水条件下反应。完成后, 可以通过蒸发多余的有机溶剂来浓缩反应物从而得到所需的产物, 如果需要可以通过在有机化学实验室中实践的任何通用纯化方法, 诸如结晶或制备柱纯化来纯化产物

[0101] 通过使用方案3中提到的相同程序, 以下含有酚基的化学部分是编号1001、1002、1003、1004、1005、1006、1007的新型化合物。

[0102] 方案4: 含有酰胺(CONHR)作为官能团的化学部分

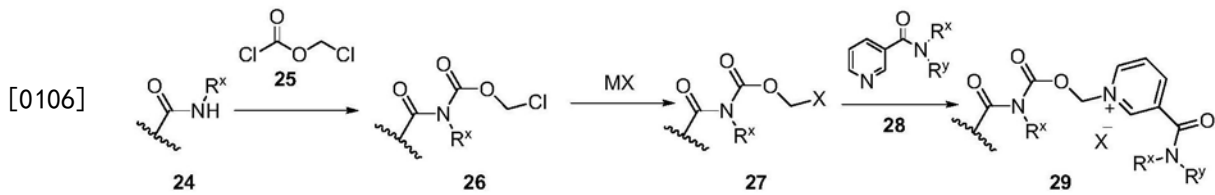


[0103]



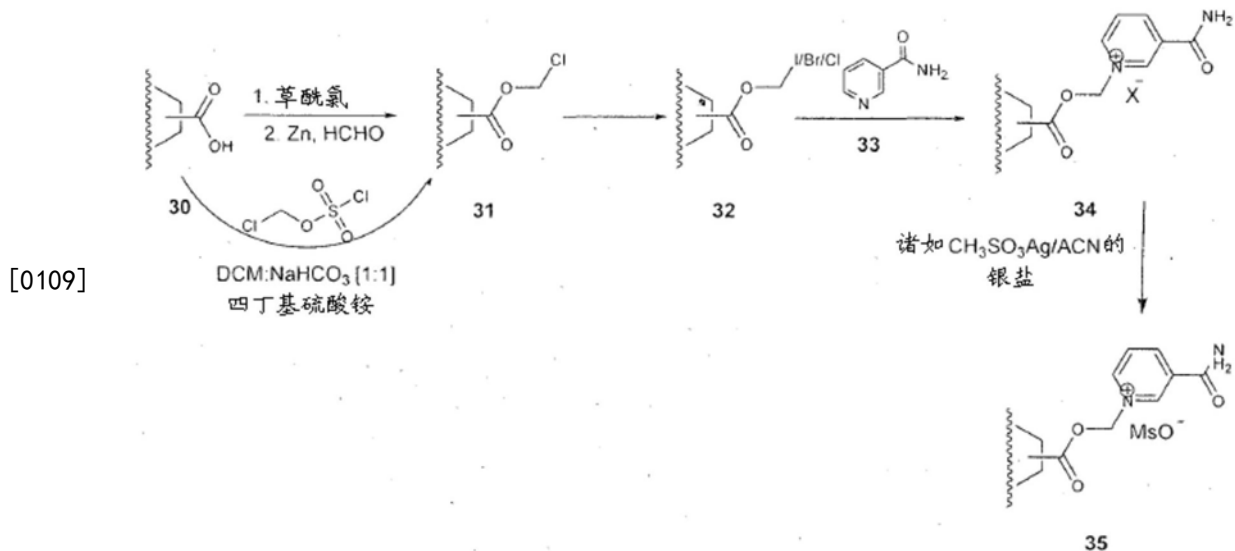
[0104] 具有酰胺基团的药物或生物活性分子[17]可以在回流条件下与低聚甲醛反应以产生中间物沉淀[18],将其过滤并干燥。通过在诸如DMF的溶剂中使用诸如亚硫酰氯的试剂将该所得中间物转化为相应的氯甲基衍生物[19],其可原样与烟酰胺[20]进一步反应或通过使用诸如碘化钠的金属卤化物、在诸如丙酮或DCM或ACN的溶剂中、在室温至回流下将其分别转化为溴甲基或碘甲基衍生物。经过标准后处理产生相应的碘季铵盐(iodo quat)[21],其经过诸如甲磺酸银的银盐在诸如乙腈的溶剂中进一步处理产生所需的最终新型药物或生物活性分子[22]。

[0105] 方案5:含有酰胺 (CONHR) 作为官能团的化学部分



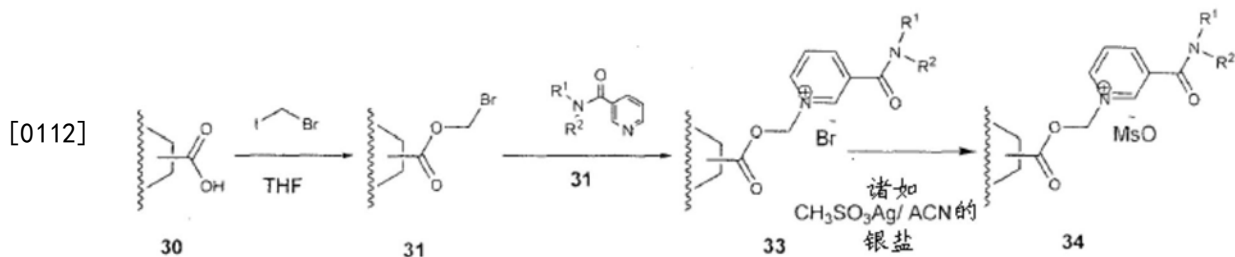
[0107] 含有酰胺的药物或生物活性分子诸如[24]可在诸如吡啶的碱和诸如DCM的溶剂存在下与氯甲酸氯甲酯[25]反应。标准后处理反应混合物产生中间物[26]。此中间物经过在诸如丙酮的溶剂中在从环境温度开始到加热的所需温度下与诸如碘化钠的合适金属盐反应,接着标准后处理产生化合物[27]。化合物[27]经过在室温下使用诸如DCM的溶剂与诸如烟酰胺[28]的合适季铵化试剂反应,接着蒸发有机溶剂提供所需的新型药物或生物活性分子[29]。

[0108] 方案6:用羧酸部分对药物/生物活性分子进行修饰



[0110] 以类似的方式,具有羧酸基团的相应药物或生物活性分子[30]可在-10°C至60°C范围内的温度下与诸如氯化锌(无水)的路易斯酸(Lewis acid)及诸如低聚甲醛的醛反应长达20-24小时的时间。标准后处理反应混合物产生中间物[31];或者,具有羧酸基团的相应药物或生物活性分子[30]二氯甲烷也可以经诸如碳酸氢钠和四丁基硫酸氢铵的碱处理,接着滴加在诸如二氯甲烷的溶剂中的氯硫酸氯甲酯。反应完成后,用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液洗涤有机层,接着标准后处理并纯化,产生中间物[31],其可原样与烟酰胺[33]进一步反应或通过在室温下使用诸如碘化钠的金属卤化物在诸如丙酮或DCM或ACN的溶剂中将其分别转化为溴甲基衍生物或碘甲基[32]衍生物。经过标准后处理产生相应的碘季铵盐[34],其经过诸如甲磺酸银的银盐在诸如乙腈的溶剂中进一步处理产生所需的最终新型药物或生物活性分子[34]或[35]。

[0111] 方案7:含有COOH作为官能团的化学部分



[0113] 以类似的方式,具有羧酸基团的相应药物或生物活性分子[63]可与诸如碳酸铯的碱反应,接着加入在诸如THF的溶剂中的诸如溴碘甲烷的试剂。反应完成后,接着标准处理且纯化,产生经取代的甲基甲酰基试剂[78],其可在诸如ACN的溶剂中与诸如烟酰胺[30]的季铵化试剂进一步反应。反应混合物经蒸发产生所需的产物[79],其经过以诸如甲磺酸银的银盐在诸如乙腈的溶剂中进一步处理产生所需的最终新型药物或生物活性分子[80]。

[0114] 通过使用方案12中提到的相同程序,含有酸基的以下化学部分是新型的,如1008、1010、1011、1012、1014、1015、1016、1018、1019、1020、1021、1022。

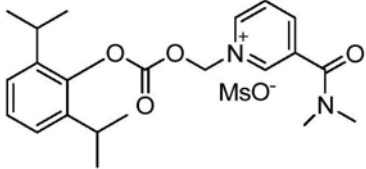
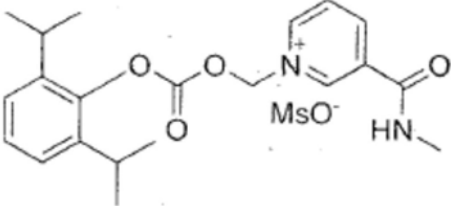
[0115] C. 本发明的某些新型化合物

[0116] 说明本发明的某些化合物在表1中列出

[0117] 表1:本发明的说明性化合物



[0118]

编号	IUPAC 名称	结构
1001	1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓甲磺酸盐	
1002	1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶鎓甲磺酸盐	

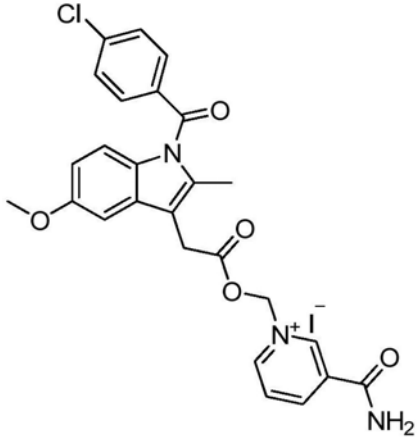
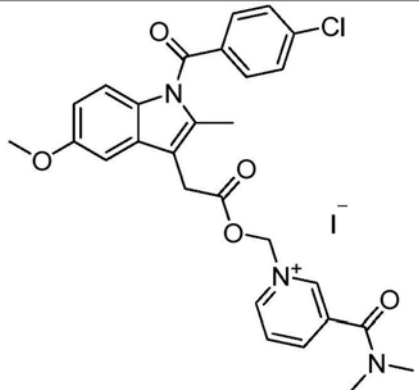
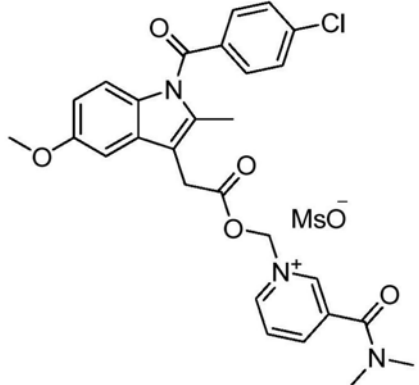
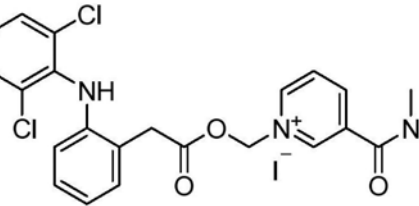
[0119]

1003	3-氨基甲酰基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰氧基)甲基)吡啶鎓甲磺酸盐	
1004	1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶鎓碘化物	
1005	(E)-3-(二甲基氨基甲酰基)-1-(((2-甲氧基-4-((8-甲基壬-6-烯酰胺基)甲基)苯氧基)羰氧基)甲基)吡啶鎓碘化物	
1006	(E)-3-(二甲基氨基甲酰基)-1-(((2-甲氧基-4-((8-甲基壬-6-烯酰胺基)甲基)苯氧基)羰氧基)甲基)吡啶鎓甲磺酸盐	
1007	3-(二甲基氨基)-1-(((4-(((1E,4Z,6E)-5-羟基-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3-氧代庚-1,4,6-三烯基)-2-甲氧基苯氧基)羰氧基)甲基)吡啶鎓碘化物	
1008	3-(二甲基氨基甲酰基)-1-((2-(4-异丁基苯基)丙酰氧基)甲基)吡啶鎓碘化物	
1009		
1010	1-(2-乙酰氧基苯甲酰基氧基)甲基)-3-氨基甲酰基吡啶鎓碘化物	
1011	1-(2-乙酰氧基苯甲酰基氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶鎓碘化物	

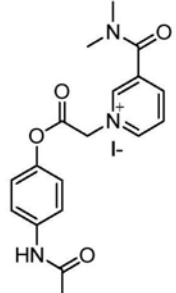
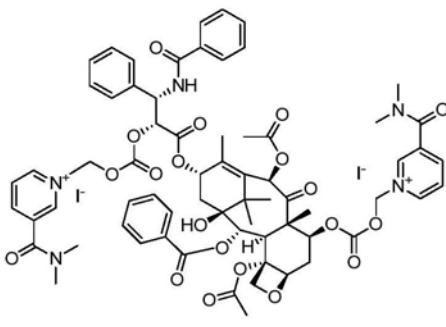
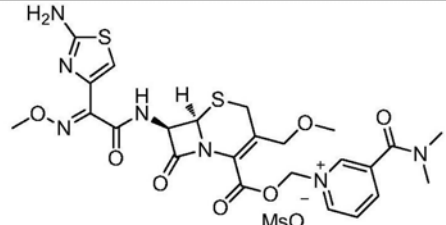
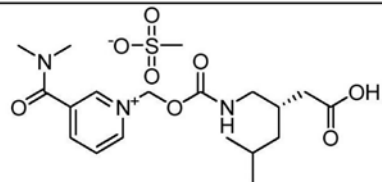
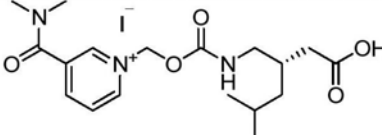
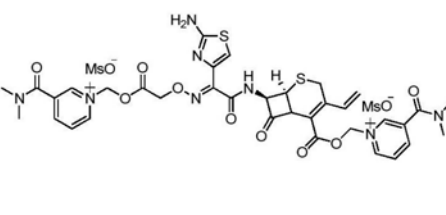
[0120]

1012	1-((2-乙酰氧基苯甲酰基氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓碘化物	
1013	1-((2-乙酰氧基苯甲酰基氧基)甲基)-3-氨基甲酰基吡啶鎓甲磺酸盐	
1014	1-((2-乙酰氧基苯甲酰基氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓甲磺酸盐	
1015	1-((2-乙酰氧基苯甲酰基氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶鎓甲磺酸盐	
1016		
1017		

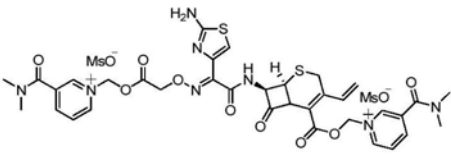
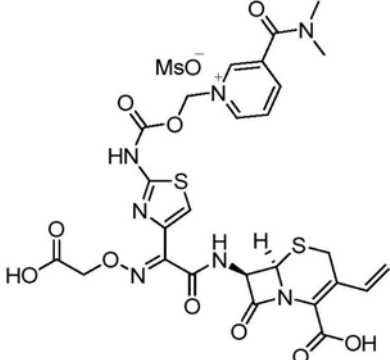
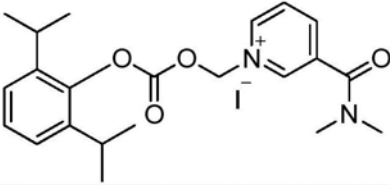
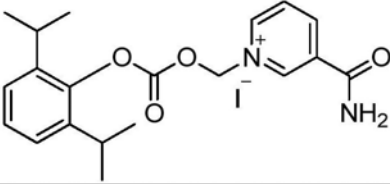
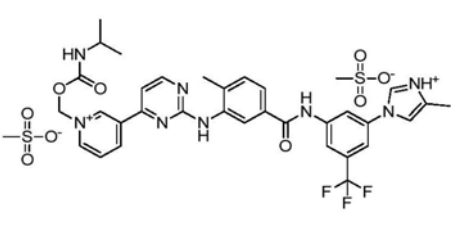
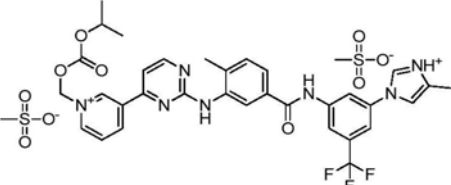
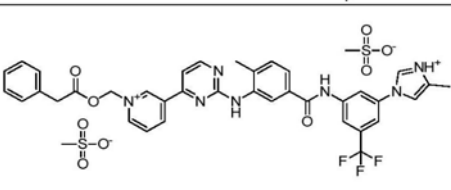
[0121]

1018	3-氨基甲酰基-1-((2-(1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙酰氧基)甲基)吡啶鎓碘化物	
1019	1-((2-(1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓碘化物	
1020	1-((2-(1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓甲磺酸盐	
1021	1-((2-(2-(2,6-二氯苯基氨基)苯基)乙酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓碘化物	

[0122]

<p>1022</p>	<p>1-(2-(4-乙酰氨基苯氧基)-2-氧代乙基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓碘化物</p>	
<p>1023</p>	<p>1-((((((1S,2R)-1-苯甲酰氨基-3-(((2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-6,12b-二乙酰氧基-12-(苯甲酰基氧基)-4-(((3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓-1-基)甲氧基)羰基)氧基)-11-羟基-4a,8,13,13-四甲基-5-氧代-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-十二氢-1H-7,11-亚甲基环癸[3,4]苯并[1,2-b]氧杂环丁-9-基)氧基)-3-氧代-1-苯基丙烷-2-基)氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓二碘化物</p>	
<p>1024</p>	<p>1-((((6R,7R)-7-((E)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰氨基)-3-(甲氧基甲基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐</p>	
<p>1025</p>	<p>L(S)-1-((2-(羧甲基)-4-甲基戊基氨基甲酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓甲磺酸盐</p>	
<p>1026</p>	<p>(S)-1-((2-(羧甲基)-4-甲基戊基氨基甲酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓碘化物</p>	
<p>1027</p>	<p>1-((2-((E)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((1S,8R)-5-(((3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓-1-基)甲氧基)羰基)-7-氧代-4-乙烯基-2-硫杂双环[4.2.0]辛-4-烯-8-基氨基)-2-氧代亚乙基氨基氧基)乙酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓</p>	

[0123]

<p>1028</p> <p>1-((2-((E)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((1S,8R)-5-((3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓-1-基)甲氧基)羰基)-7-氧代-4-乙烯基-2-硫杂双环[4.2.0]辛-4-烯-8-基氨基)-2-氧代亚乙基氨基氧基)乙酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓</p>	
<p>1029</p> <p>1-((4-((E)-2-((6R,7R)-2-羧基-8-氧代-3-乙烯基-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-7-基氨基)-1-(羧基甲氧基亚氨基)-2-氧代乙基)噻唑-2-基氨基甲酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓</p>	
<p>1030</p> <p>1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓碘化物</p>	
<p>1031</p> <p>3-氨基甲酰基-1-(((2,6-二异丙基-苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓碘化物</p>	
<p>1-(((异丙基氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(2-((2-甲基-5-((3-(4-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)氨基)噻啉-4-基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐</p>	
<p>1-(((异丙基氧基羰基)氧基)甲基)-3-(2-((2-甲基-5-((3-(4-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)氨基)噻啉-4-基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐</p>	
<p>1034</p> <p>3-(2-((2-甲基-5-((3-(4-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)氨基)噻啉-4-基)-1-((2-苯基乙酰氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐</p>	

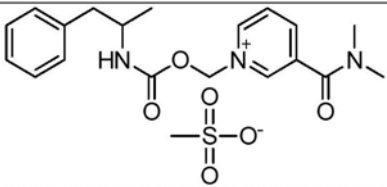
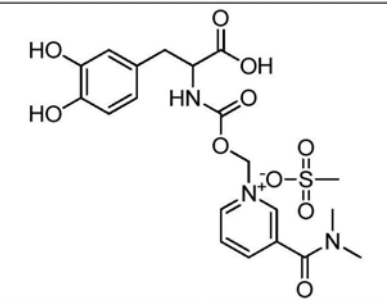
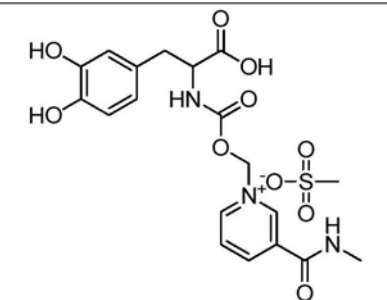
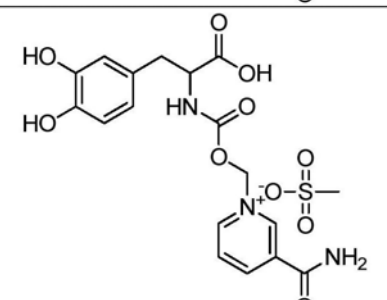
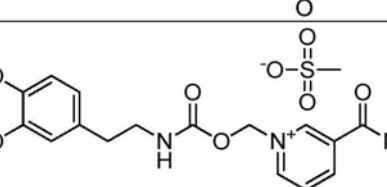
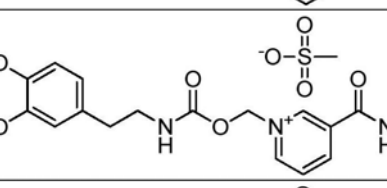
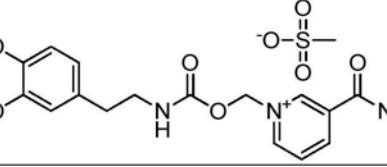
[0124]

1035	1-((异丁酰氧基)甲基)-3-(2-((2-甲基-5-((3-(4-甲基-1H-咪唑-3-鎦-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-1-鎦甲磺酸盐	
1036	4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-((异丁酰氧基)甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎦碘化物	
1037	4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-((异丁酰氧基)甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎦甲磺酸盐	
1038	4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-(((异丙氧基羰基)氧基)甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎦碘化物	
1039	4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-(((异丙氧基羰基)氧基)甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎦甲磺酸盐	
1040	1-(乙酰氧基甲基)-4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-甲基哌嗪-1-鎦碘化物	
1041	1-(乙酰氧基甲基)-4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-甲基哌嗪-1-鎦甲磺酸盐	
1042	4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-(((异丙基氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎦甲磺酸盐	
1043	4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-(((异丙基氨基甲酰基)氧基)甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎦碘化物	

[0125]

1044	(S)-1-(((2-(羧甲基)-4-甲基戊基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐	
1045	(S)-3-氨基甲酰基-1-(((2-(羧甲基)-4-甲基戊基)氨基甲酰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐	
1046	(S)-1-(((3-(氨基甲基)-5-甲基己酰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐	
1047	(S)-1-(((3-(氨基甲基)-5-甲基己酰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐	
1048	(S)-1-(((3-(氨基甲基)-5-甲基己酰基)氧基)甲基)-3-氨基甲酰基吡啶-1-鎓甲磺酸盐	
1049	3-(二甲基氨基甲酰基)-1-(((4-((1E,4Z,6E)-5-羟基-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3-氧代庚-1,4,6-三烯-1-基)-2-甲氧基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐	
1050	1-(((4-((1E,4Z,6E)-5-羟基-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3-氧代庚-1,4,6-三烯-1-基)-2-甲氧基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲基-氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐	
1051	3-氨基甲酰基-1-(((4-((1E,4Z,6E)-5-羟基-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3-氧代庚-1,4,6-三烯-1-基)-2-甲氧基-苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐	



1052	3-(二甲基氨基甲酰基)-1-(((1-苯基丙烷-2-基)氨基甲酰基)氧基)甲基吡啶-1-鎓甲磺酸盐	
1053	1-(((1-羧基-2-(3,4-二羟基苯基)乙基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐	
1054	1-(((1-羧基-2-(3,4-二羟基苯基)乙基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐	
1055	3-氨基甲酰基-1-(((1-羧基-2-(3,4-二羟基苯基)乙基)氨基甲酰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐	
1056	1-(((3,4-二羟基苯乙基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐	
1057	1-(((3,4-二羟基苯乙基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐	
1058	3-氨基甲酰基-1-(((3,4-二羟基-苯乙基)氨基甲酰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐	

[0126]

[0127]

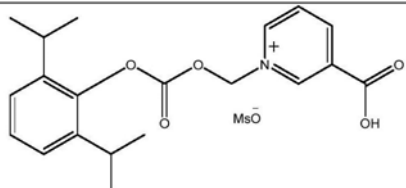
1059	1-(((4-乙酰氨基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐	
1060	1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲氧基羰基)吡啶-1-鎓碘化物	
1061	3-羧基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓碘化物	
1062	2-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N,N,N-三甲基乙烷-1-铵碘化物	
1063	2-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N,N-二甲基乙烷-1-铵氯化物	
1064	1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(羟基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓碘化物	
1065	3-((((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)氨基甲酰基)-1-甲基吡啶-1-鎓碘化物	
1066	1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-N,N-二甲基-甲铵碘化物	
1067	2-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-N,N-二甲基乙烷-1-铵碘化物	

1068	1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-4-甲酰基-3-羟基-5-(羟基甲基)-2-甲基吡啶-1-鎓碘化物	
1069	3-((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐	
1070	2-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N,N,N-三甲基乙烷-1-铵甲磺酸盐	
1071	1-(((11-环丙基-4-甲基-6-氧代-6,11-二氢-5H-二吡啶并[3,2-b:2',3'-e][1,4]二氮杂草-5-羰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐	
1072	1-(((11-环丙基-4-甲基-6-氧代-6,11-二氢-5H-二吡啶并[3,2-b:2',3'-e][1,4]二氮杂草-5-羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐	
1073	3-氨基甲酰基-1-(((11-环丙基-4-甲基-6-氧代-6,11-二氢-5H-二吡啶并[3,2-b:2',3'-e][1,4]二氮杂草-5-羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐	

[0128]

1074	3-(二甲基氨基甲酰基)-1-((2-(4-异丁基苯基)丙酰氧基)甲基)吡啶鎓甲磺酸盐	
1075	(S)-1-(((2-(羧甲基)-2,4-二甲基戊基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓碘化物	
1076	(S)-1-(((2-(羧甲基)-2,4-二甲基戊基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐	
1077	3-氨基甲酰基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓溴化物	
1078	3-氨基甲酰基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓氯化物	
1079	1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓四氟硼酸盐	
1080	1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓硝酸盐	
1081	1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓氯化物	
1082	1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲氧基羰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐	

[0129]

[0130]	1083 3-羧基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐	
--------	---	--

[0131] 本发明的化合物包括：

[0132] i. 1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓甲磺酸盐；

[0133] ii. 1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶鎓甲磺酸盐；

[0134] iii. 3-氨基甲酰基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶鎓甲磺酸盐；  
1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶鎓碘化物；

[0135] iv. (E)-3-(二甲基氨基甲酰基)-1-(((2-甲氧基-4-((8-甲基壬-6-烯酰胺基)甲基)苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶鎓碘化物；

[0136] v. (E)-3-(二甲基氨基甲酰基)-1-(((2-甲氧基-4-((8-甲基壬-6-烯酰胺基)甲基)苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶鎓甲磺酸盐；

[0137] vi. 3-(二甲氨基)-1-(((4-((1E,4Z,6E)-5-羟基-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3-氧代庚-1,4,6-三烯基)-2-甲氧基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶鎓碘化物；

[0138] vii. 3-(二甲基氨基甲酰基)-1-((2-(4-异丁基苯基)丙酰氧基)甲基)吡啶鎓碘化物；

[0139] viii. 1-((2-乙酰氧基苯甲酰基氧基)甲基)-3-氨基甲酰基吡啶鎓碘化物；

[0140] ix. 1-((2-乙酰氧基苯甲酰基氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶鎓碘化物；

[0141] x. 1-((2-乙酰氧基苯甲酰基氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓碘化物；

[0142] xi. 1-((2-乙酰氧基苯甲酰基氧基)甲基)-3-氨基甲酰基吡啶鎓甲磺酸盐；

[0143] xii. 1-((2-乙酰氧基苯甲酰基氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓甲磺酸盐；

[0144] xiii. 1-((2-乙酰氧基苯甲酰基氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶鎓甲磺酸盐；

[0145] xiv. 3-氨基甲酰基-1-((2-(1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙酰氧基)甲基)吡啶鎓碘化物；

[0146] xv. 1-((2-(1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓碘化物；

[0147] xvi. 1-((2-(1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓甲磺酸盐；

[0148] xvii. 1-((2-(2-(2,6-二氯苯基氨基)苯基)乙酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓碘化物；

[0149] xviii. 1-(2-(4-乙酰氨基苯氧基)-2-氧代乙基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓碘化物；

[0150] xix. 1-((((((1S,2R)-1-苯甲酰氨基-3-(((2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,

12bS)-6,12b-二乙酰氧基-12-(苯甲酰基氧基)-4-(((3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓-1-基)甲氧基)羰基)氧基)-11-羟基-4a,8,13,13-四甲基-5-氧代-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-十二氢-1H-7,11-亚甲基环癸[3,4]苯并[1,2-b]氧杂环丁-9-基)氧基)-3-氧代-1-苯基丙烷-2-基)氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓二碘化物;

[0151] xx.1-(((6R,7R)-7-((E)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰氨基)-3-(甲氧基甲基)-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

[0152] xxi.L(S)-1-((2-(羧甲基)-4-甲基戊基氨基甲酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓甲磺酸盐;

[0153] xxii.(S)-1-((2-(羧甲基)-4-甲基戊基氨基甲酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓碘化物;

[0154] xxiii.1-((2-((E)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((1S,8R)-5-(((3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓-1-基)甲氧基)羰基)-7-氧代-4-乙炔基-2-硫杂双环[4.2.0]辛-4-烯-8-基氨基)-2-氧代亚乙基氨基氧基)乙酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓;

[0155] xxiv.1-((2-((E)-1-(2-氨基噻唑-4-基)-2-((1S,8R)-5-(((3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓-1-基)甲氧基)羰基)-7-氧代-4-乙炔基-2-硫杂双环[4.2.0]辛-4-烯-8-基氨基)-2-氧代亚乙基氨基氧基)乙酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓;

[0156] xxv.1-((4-((E)-2-((6R,7R)-2-羧基-8-氧代-3-乙炔基-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-7-基氨基)-1-(羧基甲氧基亚氨基)-2-氧代乙基)噻唑-2-基氨基甲酰氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶鎓;

[0157] xxvi.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

[0158] xxvii.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓碘化物;

[0159] xxviii.3-氨基甲酰基-1-(((2,6-二异丙基-苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓碘化物;

[0160] xxix.1-(((异丙基氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(2-((2-甲基-5-((3-(4-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

[0161] xxx.1-(((异丙氧基羰基)氧基)甲基)-3-(2-((2-甲基-5-((3-(4-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

[0162] xxxi.3-(2-((2-甲基-5-((3-(4-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1-((2-苯基乙酰氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

[0163] xxxii.1-((异丁酰氧基)甲基)-3-(2-((2-甲基-5-((3-(4-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

[0164] xxxiii.4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-((异丁酰氧基)甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎓碘化物;

[0165] xxxiv.4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-d]

- 嘧啶-5-基) 苯基) 磺酰基)-1-((异丁酰氧基) 甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎗甲磺酸盐;
- [0166] xxxv.4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基) 苯基) 磺酰基)-1-(((异丙氧基羰基) 氧基) 甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎗碘化物;
- [0167] xxxvi.4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基) 苯基) 磺酰基)-1-(((异丙氧基羰基) 氧基) 甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎗甲磺酸盐;
- [0168] xxxvii.1-(乙酰氧基甲基)-4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基) 苯基) 磺酰基)-1-甲基哌嗪-1-鎗碘化物;
- [0169] xxxviii.1-(乙酰氧基甲基)-4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基) 苯基) 磺酰基)-1-甲基哌嗪-1-鎗甲磺酸盐;
- [0170] xxxix.4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基) 苯基) 磺酰基)-1-(((异丙基氨基甲酰基) 氧基) 甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎗甲磺酸盐;
- [0171] xl.4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基) 苯基) 磺酰基)-1-(((异丙基氨基甲酰基) 氧基) 甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎗碘化物;
- [0172] xli.(S)-1-(((2-(羧甲基)-4-甲基戊基) 氨基甲酰基) 氧基) 甲基)-3-(甲基氨基甲酰基) 吡啶-1-鎗甲磺酸盐;
- [0173] xlii.(S)-3-氨基甲酰基-1-(((2-(羧甲基)-4-甲基戊基) 氨基甲酰基) 氧基) 甲基) 吡啶-1-鎗甲磺酸盐;
- [0174] xliii.(S)-1-(((3-(氨基甲基)-5-甲基己酰基) 氧基) 甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基) 吡啶-1-鎗甲磺酸盐;
- [0175] xliv.(S)-1-(((3-(氨基甲基)-5-甲基己酰基) 氧基) 甲基)-3-(甲基氨基甲酰基) 吡啶-1-鎗甲磺酸盐;
- [0176] xlv.(S)-1-(((3-(氨基甲基)-5-甲基己酰基) 氧基) 甲基)-3-氨基甲酰基吡啶-1-鎗甲磺酸盐;
- [0177] xlvi.3-(二甲基氨基甲酰基)-1-(((4-((1E,4Z,6E)-5-羟基-7-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-3-氧代庚-1,4,6-三烯-1-基)-2-甲氧基苯氧基) 羰基) 氧基) 甲基) 吡啶-1-鎗甲磺酸盐;
- [0178] xlvii.1-(((4-((1E,4Z,6E)-5-羟基-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3-氧代庚-1,4,6-三烯-1-基)-2-甲氧基苯氧基) 羰基) 氧基) 甲基)-3-(甲基-氨基甲酰基) 吡啶-1-鎗甲磺酸盐;
- [0179] xlviii.3-氨基甲酰基-1-(((4-((1E,4Z,6E)-5-羟基-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3-氧代庚-1,4,6-三烯-1-基)-2-甲氧基-苯氧基) 羰基) 氧基) 甲基) 吡啶-1-鎗甲磺酸盐;
- [0180] xlix.3-(二甲基氨基甲酰基)-1-(((1-苯基丙烷-2-基) 氨基甲酰基) 氧基) 甲基) 吡啶-1-鎗甲磺酸盐;
- [0181] l.1-(((1-羧基-2-(3,4-二羟基苯基) 乙基) 氨基甲酰基) 氧基) 甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基) 吡啶-1-鎗甲磺酸盐;
- [0182] li.1-(((1-羧基-2-(3,4-二羟基苯基) 乙基) 氨基甲酰基) 氧基) 甲基)-3-(甲基氨基甲酰基) 吡啶-1-鎗甲磺酸盐;

- [0183] l ii.3-氨基甲酰基-1-(((1-羧基-2-(3,4-二羟基苯基)乙基)氨基甲酰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎦甲磺酸盐;
- [0184] l iii.1-(((3,4-二羟基苯乙基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎦甲磺酸盐;
- [0185] l iv.1-(((3,4-二羟基苯乙基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎦甲磺酸盐;
- [0186] l v.3-氨基甲酰基-1-(((3,4-二羟基-苯乙基)氨基甲酰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎦甲磺酸盐;
- [0187] l vi.1-(((4-乙酰氨基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎦甲磺酸盐;
- [0188] l vii.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲氧基羰基)吡啶-1-鎦碘化物;
- [0189] l viii.3-羧基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎦碘化物;
- [0190] l ix.2-((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N,N,N-三甲基乙烷-1-铵碘化物;
- [0191] l x.2-((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N,N-二甲基乙烷-1-铵氯化物;
- [0192] l xi.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(羟基氨基甲酰基)吡啶-1-鎦碘化物;
- [0193] l xii.3-((((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)氨基甲酰基)-1-甲基吡啶-1-鎦碘化物;
- [0194] l xiii.1-((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-N,N-二甲基甲铵碘化物;
- [0195] l xiv.2-((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-N,N-二甲基乙烷-1-铵碘化物;
- [0196] l xv.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-4-甲酰基-3-羟基-5-(羟基甲基)-2-甲基吡啶-1-鎦碘化物;
- [0197] l xvi.3-((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎦甲磺酸盐;
- [0198] l xvii.2-((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N,N,N-三甲基乙烷-1-铵甲磺酸盐;
- [0199] l xviii.1-((11-环丙基-4-甲基-6-氧代-6,11-二氢-5H-二吡啶并[3,2-b:2',3'-e][1,4]二氮杂草-5-羰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎦甲磺酸盐;
- [0200] l xix.1-((11-环丙基-4-甲基-6-氧代-6,11-二氢-5H-二吡啶并[3,2-b:2',3'-e][1,4]二氮杂草-5-羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎦甲磺酸盐;
- [0201] l xx.3-氨基甲酰基-1-((11-环丙基-4-甲基-6-氧代-6,11-二氢-5H-二吡啶并[3,2-b:2',3'-e][1,4]二氮杂草-5-羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎦甲磺酸盐;
- [0202] l xxi.3-(二甲基氨基甲酰基)-1-((2-(4-异丁基苯基)丙酰氧基)甲基)吡啶鎦甲磺酸盐;
- [0203] l xxii.(S)-1-(((2-(羧甲基)-2,4-二甲基戊基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎦甲磺酸盐;



[0204] lxxiii.3-氨基甲酰基-1-(((11-环丙基-4-甲基-6-氧代-6,11-二氢-5H-吡啶并[3,2-b:2',3'-e][1,4]二氮杂草-5-羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

[0205] lxxiv.3-氨基甲酰基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓溴化物;

[0206] lxxv.3-氨基甲酰基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓氯化物;

[0207] lxxvi.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓四氟硼酸盐;

[0208] lxxvii.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓硝酸盐;

[0209] lxxviii.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓氯化物;

[0210] lxxix.1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲氧基羰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐;

[0211] lxxx.3-羧基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐。

[0212] D. 盐和异构体及反离子

[0213] 本发明在其范围内包括盐和异构体。在通过经取代的甲基甲酰基试剂成为新型之后的本发明的化合物,在某些情形下可以形成也在本发明范围内的盐。如本文所用的术语“盐”表示与无机和/或有机酸及碱形成的酸式盐和/或碱式盐。两性离子(内盐)包括在如本文所用的术语“盐”中(且例如在R取代基包含诸如羧基的酸部分时可形成)。本文还包括季铵盐,诸如烷基铵盐。

[0214] 药学上可接受的(即,无毒、生理学上可接受)盐是优选的,尽管其它盐例如在制备期间所采用的分离或纯化步骤中也可用。化合物的盐例如可以通过使化合物与一定量的酸或碱(诸如相等量)在诸如盐在其中沉淀的介质中或在含水介质中反应,接着进行冻干而形成。

[0215] 示例性酸加成盐包括乙酸盐(诸如与乙酸或三卤代乙酸(例如三氟乙酸)形成的那些盐)、己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡糖庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐(诸如与硫酸形成的那些盐)、磺酸盐(诸如本文提到的那些)、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一烷酸盐等。

[0216] 示例性碱式盐(例如,其中取代基包含诸如羧基的酸性部分时形成)包括铵盐、碱金属盐(诸如钠盐、锂盐及钾盐)、碱土金属盐(诸如钙盐及镁盐)、与有机碱(例如有机胺,诸如苜星青霉素、二环己胺、海巴明、N-甲基-D-葡萄糖胺、N-甲基-D-葡萄糖酰胺、叔丁胺)形成的盐及与氨基酸(诸如精氨酸、赖氨酸等)形成的盐等。碱性含氮基团可以由以下试剂季铵化,诸如低级烷基卤化物(例如,甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、二烷基硫酸

盐(例如,二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸盐)、长链卤化物(例如,癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂酰基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基卤化物(例如,苯甲基和苯乙基溴化物)及其它。

[0217] 本文中涵盖本发明化合物的溶剂合物。式I化合物的溶剂合物优选地是水合物或任何其它药学上可接受的溶剂合物。

[0218] 本发明的范围中涵盖本发明化合物的所有立体异构体,诸如由于化合物的R取代基上的不对称碳而存在的那些立体异构体,包括对映体形式和非对映体形式。本发明化合物的单个立体异构体例如可基本上不含其它异构体或例如可作为外消旋体或与所有其它或其它选定立体异构体混合。本发明的手性中心可具有S或R构型。

[0219] 本发明在其范围内还预期了选择合适反离子的影响。可以通过选择能够在所述pH范围内离子化的药物的离解常数来选择本发明化合物的反离子。通过评估任何化合物的离子化和非离子化药物浓度(使用明确确定的方程式,诸如汉-哈二氏方程式(Henderson-Hasselbach equation)),药物的溶解度可以是新型的,且因此其吸收度可以是新型的。

[0220] 本发明在其范围内包括对氘化化合物进行修饰。氘化化合物是其中化合物选择性地掺入氘来代替氢的那些化合物。氘化化合物可根据如本文所公开的程序通过本发明的经取代化合物而更为新型。

[0221] E. 含有本发明的新型实体的组合物

[0222] 本发明因此还提供如本文定义的新型实体用于人类医学或兽医学的用途。用作药物的化合物可呈现为药物制剂的形式。

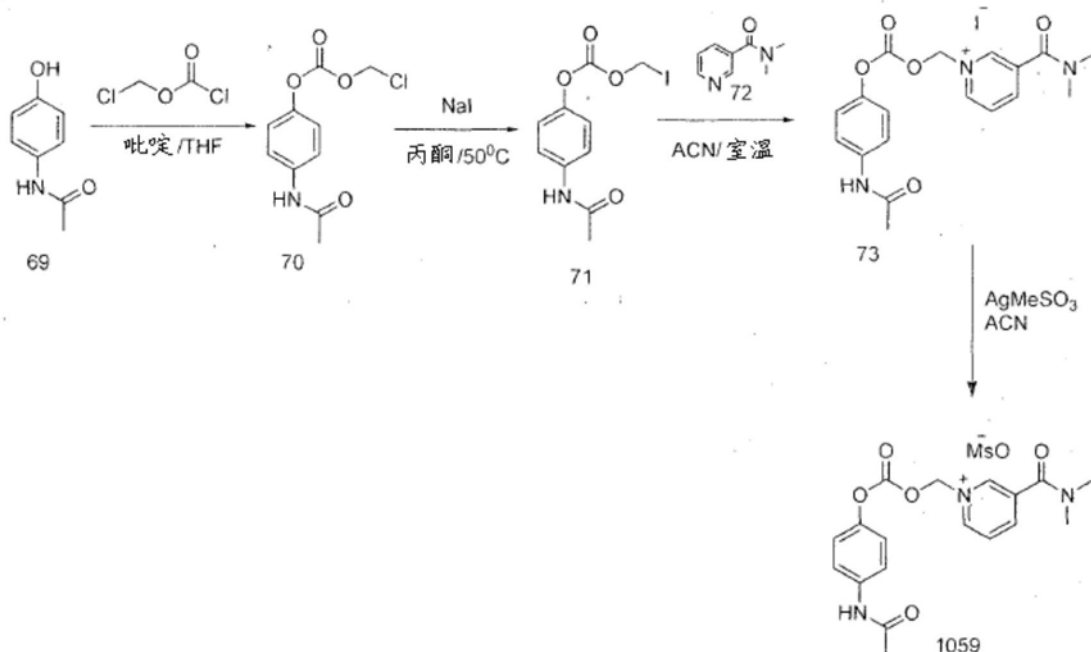
[0223] 本发明因此在另一方面提供一种药物制剂,其包含本发明的新型化合物及其药学上可接受的载剂和任选的其它治疗成分和/或预防成分。就与配方的其它成分可相容且对其接受者无害方面而言,载剂必须是“可接受的”。药物制剂合适地将呈适当的单位剂型。

[0224] 药物制剂可以是任何制剂且包括适合口服、鼻内、眼内或肠胃外(包括肌肉内和静脉内)施用的制剂。适当时,制剂可方便地呈离散的剂量单位且可以通过药学领域中熟知的任何方法来制备。所有方法都包括使活性化合物与液体载剂或细粉状固体载剂或二者缔合,且然后若必要则使产物成形为所需制剂的步骤。

[0225] 为了这些目的,本发明的化合物可以在含有常规的无毒药学上可接受的载剂、佐剂和媒介物的剂型单位制剂中经口、局部、鼻内、眼内、肠胃外、通过吸入喷雾或经直肠施用。如本文所用的术语肠胃外包括皮下注射、静脉内注射、肌肉内注射、胸骨内注射或输注技术。除了治疗诸如小鼠、大鼠、马、狗、猫等温血动物以外,本发明的化合物可有效治疗人类。

## 实施例

[0226] 实施例1:1-(((4-乙酰氨基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐[1059]



[0227]

[0228] 步骤1:

[0229] 在氩气氛下在00C下,向氯甲酸氯甲酯 (CMCF) [69] (0.294g, 22.8mmol, 1.2当量) 在无水THF (10ml) 中的溶液中加入吡啶 (0.375g, 47.5mmol, 2.5当量)。在0°C下,向上述反应混合物中加入N-(4-羟基苯基)乙酰胺、N-(4-羟基苯基)乙酰胺[210] (0.300g, 19.0mmol, 1.0当量) 在无水THF中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌20小时。由TLC监控反应进程。20小时后,用二氯甲烷 (50ml) 稀释反应混合物,用水 (15ml)、10%NaHCO<sub>3</sub>溶液 (15ml)、稀HCl (10ml) 洗涤,接着用盐水 (10ml) 洗涤,且经无水硫酸钠干燥有机层。在真空下蒸发溶剂产生粗产物。通过使用MeOH:DCM (2%) 作为洗脱液的硅胶柱色谱 (100至200目) 纯化粗产物以得到灰白色产物4-乙酰氨基苯基(氯甲基)碳酸酯[76]。(0.330g, 68%)。m/z: 244

[0230] 步骤2:

[0231] 向4-乙酰氨基苯基(氯甲基)碳酸酯[76] (0.20g, 29mmol, 1.0当量) 在丙酮中的溶液中加入碘化钠 (0.454g, 107mmol, 3.7当量)。将得到的反应混合物在50°C下加热6小时。由TLC监控反应进程。将反应混合物冷却至室温并通过硅胶床 (100至200目)。将硅胶床用丙酮洗涤几次并收集级分且在真空下蒸发,得到所需产物,4-乙酰氨基苯基(碘甲基)碳酸酯[38], (0.27g, 98%)。m/z: 336

[0232] 步骤3:

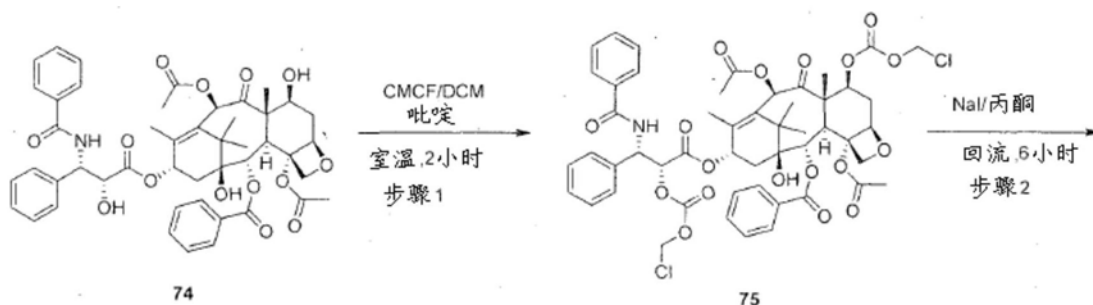
[0233] 在氩气氛下,向4-乙酰氨基苯基(碘甲基)碳酸酯[71] (0.05g, 15mmol, 1.0当量) 在无水乙腈 (2ml) 中的溶液中加入二甲基烟酰胺[72] (0.022g, 15mmol, 1.0当量)。将得到的反应混合物在室温下搅拌2天。由TLC监控反应进程。在真空下除去溶剂以得到粗产物。将获得的粗产物用二乙醚 (10ml × 2) 研磨以产生所需产物,1-(((4-乙酰氨基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓碘化物[73] (0.021g, 29%)。m/z: 358。

[0234] 步骤4:

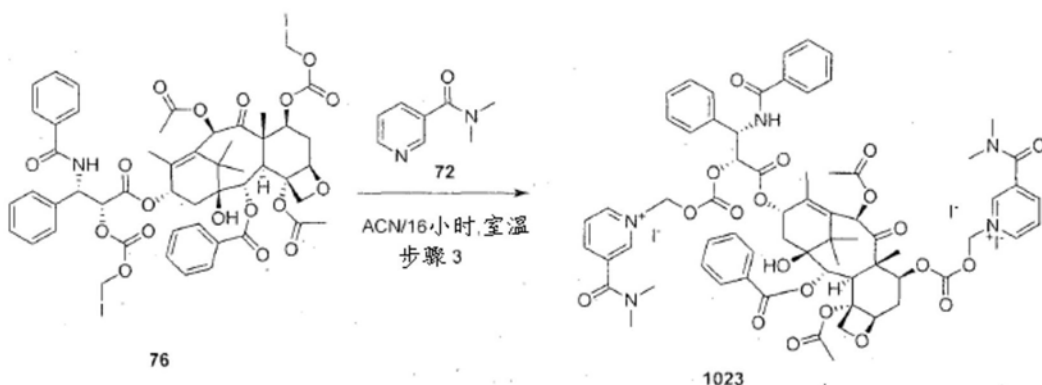
[0235] 在室温下,向1-(((4-乙酰氨基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基-氨基甲酰基)吡啶-1-鎓[73] (0.0163g, 0.027mmol, 1.0当量) 在ACN (2ml) 中的搅拌溶液中加入甲磺酸银 (I) (0.0054g, 0.027mmol, 1.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。过滤反应物以除

去碘化银。在真空下浓缩滤液,将其用无水醚(2×5ml)研磨,通过倾析除去醚且在真空下干燥产物以得到呈浅黄色固体的所需产物1-((((4-乙酰氨基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐[1059](0.0122g,66%)。m/z:358。

[0236] 实施例2:合成1-((((((1S,2R)-1-苯甲酰氨基-3-((2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-6,12b-二乙酰氧基-12-(苯甲酰基氧基)-4-((((3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓-1-基)甲氧基)羰基)氧基)-11-羟基-4a,8,13,13-四甲基-5-氧代-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-十二氢-1H-7,11-亚甲基环癸[3,4]苯并[1,2-b]氧杂环丁-9-基)氧基)-3-氧代-1-苯基丙烷-2-基)氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)二吡啶-1-鎓碘化物[1023]



[0237]



[0238] 步骤1:

[0239] 在氩气氛下在0℃下,向氯甲酸氯甲酯(CMCF)(0.020g,23.0mmol,2当量)在无水二氯甲烷中的溶液中加入吡啶(0.026g,23.0mmol,2当量)。在0℃下,加入(2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\beta$ ,7 $\beta$ ,10 $\beta$ ,13 $\alpha$ )-4,10-双(乙酰氧基)-13-[[ (2R,3S)-3-(苯甲酰基氨基)-2-羟基-3-苯基丙酰基]氧基]-1,7-二羟基-9-氧代-5,20-环氧基紫杉-11-烯-2-基苯甲酸酯[74](0.100g,11.7mmol,1当量)在无水二氯甲烷中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌2小时。由TLC监控反应进程。2小时后,用二氯甲烷(25ml)稀释反应混合物,用10%NaHCO<sub>3</sub>溶液(15ml)、盐水(10ml)洗涤且随后经无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂产生呈白色固体的所需产物[75](2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-9-(((2R,3S)-3-苯甲酰氨基-2-((氯甲氧基)羰基)氧基)-3-苯基丙酰基)氧基)-12-(苯甲酰基氧基)-4-(((氯甲氧基)羰基)氧基)-11-羟基-4a,8,13,13-四甲基-5-氧代-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-十二氢-1H-7,11-亚甲基环癸[3,4]苯并[1,2-b]氧杂环丁-6,12b-二基二乙酸盐(0.110g,90%)。m/z=1038.3

[0240] 步骤2:

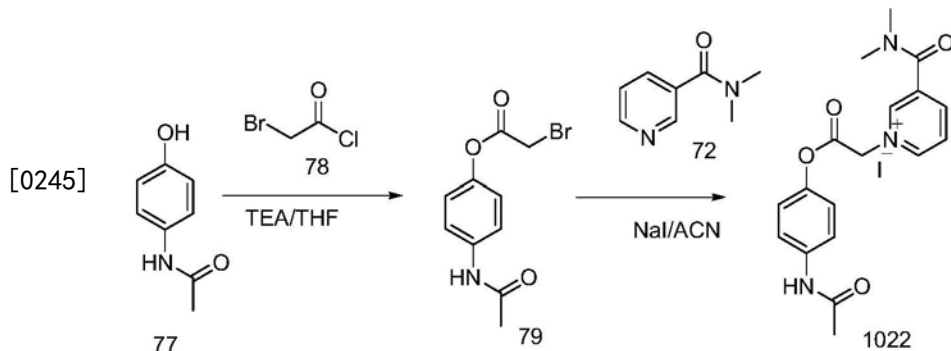
[0241] 向[75](0.030g,29mmol)在丙酮中的溶液中加入碘化钠(22mg,145mmol)。使得到

的反应混合物在60℃下回流6小时。由TLC监控反应进程。使反应混合物冷却至室温并通过硅胶床(100至200目)。用丙酮洗涤硅胶床,将其收集并蒸发以产生呈白色固体的所需产物[76](2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-9-(((2R,3S)-3-苯甲酰氨基-2-(((碘甲氧基)羰基)氧基)-3-苯基丙酰基)氧基)-12-(苯甲酰基氧基)-11-羟基-4-(((碘甲氧基)羰基)氧基)-4a,8,13,13-四甲基-5-氧代-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-十二氢-1H-7,11-亚甲基环癸[3,4]苯并[1,2-b]氧环丁烯-6,12b-二基二乙酸盐(0.020g,70%)。m/z=1221.7

[0242] 步骤3:

[0243] 在氩气氛下,向[76](0.010g,10mmol)在无水乙腈中的溶液中加入烟酸二甲酯[72](0.003g,20mmol)。将得到的黄色反应混合物在室温下搅拌16小时。由TLC监控反应进程。在高真空泵下除去溶剂以得到粗产物。用乙醚(10ml×2)研磨获得的粗产物以得到呈黄色固体的所需产物[1023]单(1-((((((1S,2R)-1-苯甲酰氨基-3-(((2aR,4S,4aS,6R,9S,11S,12S,12aR,12bS)-6,12b-二乙酰氧基-12-(苯甲酰基氧基)-4-(((3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓-1-基)甲氧基)羰基)氧基)-11-羟基-4a,8,13,13-四甲基-5-氧代-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-十二氢-1H-7,11-亚甲基环癸[3,4]苯并[1,2-b]氧杂环丁-9-基)氧基)-3-氧代-1-苯基丙烷-2-基)氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓)二碘化物(0.014g,60%)。m/z=1268。

[0244] 实施例3:合成1-(2-(4-乙酰氨基苯氧基)-2-氧代乙基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓碘化物,[1022]



[0246] 步骤1:

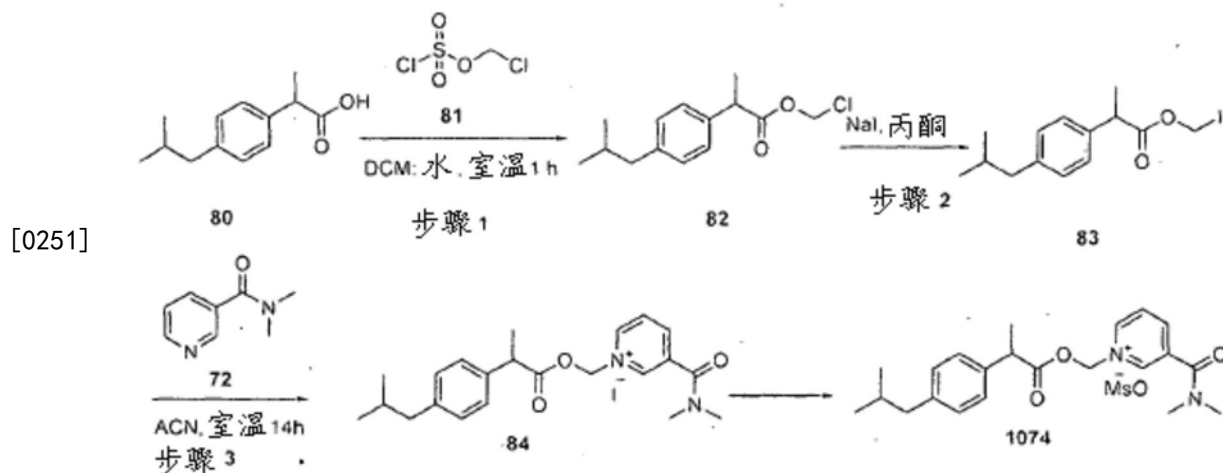
[0247] 在氩气氛下,向N-(4-羟基苯基)乙酰胺、N-(4-羟基苯基)乙酰胺[77](0.10g,0.66mmol,1.0当量)在无水THF中的溶液中加入TEA(0.28ml,1.98mmol,3.0当量)。在0℃下,加入溴乙酰氯[78](0.123g,0.79mmol,1.2当量)。将反应混合物在室温下搅拌24小时。24小时后,在真空下蒸发溶剂,且使残余物溶于二氯甲烷(50ml)中并用10%NaHCO<sub>3</sub>溶液(15ml)洗涤,且随后用盐水(10ml)洗涤,接着经无水硫酸钠干燥有机层。蒸发溶剂提供白色固体,通过硅胶柱色谱(0.5%MeOH:DCM,100至200目硅胶)将其纯化以产生产物4-乙酰氨基苯基2-溴乙酸盐[79](0.05g,28%)。m/z=272

[0248] 步骤2:

[0249] 向4-乙酰氨基苯基2-溴乙酸盐[79](0.050g,1.84mmol,1.0当量)在乙腈(5ml)中的溶液中加入碘化钠(0.083g,5.52mmol,3.0当量),接着加入二甲基烟酰胺[72](0.027g,1.84mmol,1.0当量)。将得到的反应混合物在40℃下搅拌48小时。由TLC监控反应进程。在高

真空下除去溶剂以得到粗产物。将粗产物溶于DCM中以使多余的碘化钠和溴化钠沉淀,通过过滤将其除去并蒸发滤液以得到黄色固体,将其用乙醚(10ml)洗涤且随后在真空下干燥以产生浅黄色固体,1-(2-(4-乙酰氨基苯氧基)-2-氧代乙基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓碘化物[1022], (0.038g, 44%)。m/z: 342。

[0250] 实施例4: 3-(二甲基氨基甲酰基)-1-(((2-(4-异丁基苯基)丙酰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐[1074]



[0252] 步骤1:

[0253] 将(RS)-2-(4-(2-甲基丙基)苯基)丙酸[80] (0.1g, 0.48mmol, 1.0当量)、DCM (2ml)、水(2ml)、碳酸氢钠(0.131g, 1.8mmol, 3.81当量)和四丁基硫酸氢铵(0.016g, 0.05mmol, 0.1当量)在25℃下搅拌2分钟。向上述反应混合物中滴加氯硫酸氯甲酯[81] (0.08ml, 0.51mmol, 1.1当量)在DCM(1ml)中的溶液并将两相系统在室温下搅拌1小时。分离有机层并经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在真空下蒸发溶剂产生呈无色油状的所需产物[82] (2-(4-异丁基苯基)丙酸氯甲酯) (0.06ml, 50%)。

[0254] 步骤2:

[0255] 向[82] (0.06g, 0.22mmol, 1.0当量)在丙酮(5ml)中的溶液中加入碘化钠(0.14g, 0.925mmol, 4.0当量)。将得到的反应混合物在室温下搅拌14小时。由TLC监控反应进程。在真空下除去溶剂以得到粗产物。随后向粗产物中加入DCM以使碘化钠沉淀出来,通过过滤将其分离且在真空下蒸发滤液以得到黄色油状物[83] 2-(4-异丁基苯基)丙酸碘甲酯(0.07g, 86%)。

[0256] 步骤3:

[0257] 在ACN(3ml)中加入2-(4-异丁基苯基)丙酸碘甲酯[83] (0.07g, 0.23mmol, 1.0当量)和二甲基烟酰胺[72] (0.03g, 0.22mmol, 1.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。由TLC监控反应进程。在真空下除去溶剂以得到粗产物。用二乙醚(2×5ml)研磨获得的粗产物以得到所需产物[84], 3-(二甲基氨基甲酰基)-1-(((2-(4-异丁基苯基)丙酰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓碘化物(0.045g, 60%)。

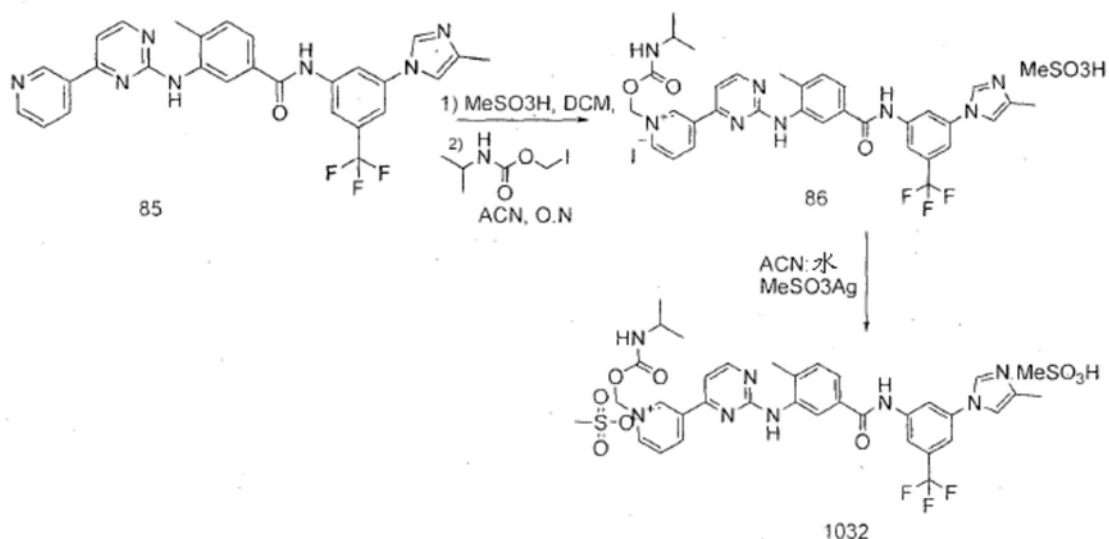
[0258] 步骤4:-

[0259] 在室温下,向3-(二甲基氨基甲酰基)-1-(((2-(4-异丁基苯基)丙酰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓碘化物[84] (0.03g, 0.006mmol, 1.0当量)在ACN(2ml)中的搅拌溶液中加入甲磺酸银(I) (0.012g, 0.006mmol, 1.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。过滤反应物

以除去碘化银。在真空下浓缩滤液,将其用无水醚(2×5ml)研磨,通过倾析除去醚且在真空下干燥产物以得到呈浅黄色固体的所需产物3-(二甲基氨基甲酰基)-1-((2-(4-异丁基苯基)丙酰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓碘化物甲磺酸盐[1074](0.025g,90%)。m/z:495

[0260] 通过实施例4中所述的程序来制备编号1008、1011-16、1018-22、1024、1025、1028、1047-1049的化合物。

[0261] 实施例5:合成1-((异丙基氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(2-((2-甲基-5-((3-(4-甲基-1H-咪唑-3-鎓-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)氨基)咪啉-4-基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐[1032]



[0262]

[0263] 步骤1:-

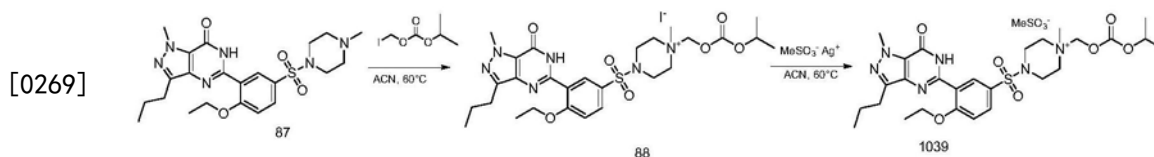
[0264] 在0℃下,向4-甲基-N-(3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-((4-(吡啶-3-基)咪啉-2-基)氨基)苯甲酰胺[85](0.09g,0.00017mmol,1.0当量)在DCM(5ml)中的搅拌溶液中加入甲磺酸(0.016g,0.00017mmol,1.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。蒸发有机溶剂且向获得的残余物中加入ACN(5ml)。加入异丙基氨基甲酸碘甲酯(0.041g,0.00017mmol,1.0当量)。将反应混合物在50℃下加热过夜,蒸发有机溶剂以得到粗物质,将粗产物溶解于蒸馏水(5mL)中并用DCM洗涤,使水层冻干以产生呈黄色固体的1-((异丙基氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(2-((2-甲基-5-((3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)氨基)咪啉-4-基)吡啶-1-鎓碘化物甲磺酸盐[86](0.09g,90%)。质量:m/z为646

[0265] 步骤2:-

[0266] 在室温下,向1-((异丙基氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(2-((2-甲基-5-((3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)氨基)咪啉-4-基)吡啶-1-鎓碘化物甲磺酸盐[86](0.04g,0.00004mmol,1.0当量)在ACN:水(2:2mL)中的搅拌溶液中加入甲磺酸银(I)(0.00093g,0.00004mmol,1.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。过滤反应物以除去碘化银。使滤液冻干以得到呈浅黄色固体的所需产物1-((异丙基氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(2-((2-甲基-5-((3-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯基)氨基)咪啉-4-基)二吡啶-1-鎓二甲磺酸盐[1032](0.021g,55%)。质量:m/z为646。

[0267] 通过实施例6中所述的程序来制备编号1032-35的化合物

[0268] 实施例6:合成4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-4,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-(((异丙氧基羰基)氧基)甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎓碘化物[1039]



[0270] 步骤1:-

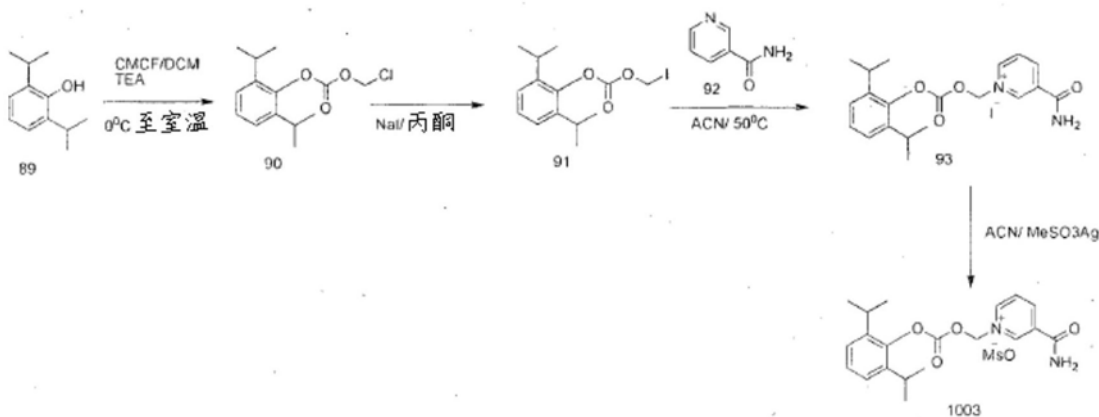
[0271] 在室温下,向1-[4-乙氧基-3-(6,7-二氢-1-甲基-7-氧代-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基磺酰基]-4-甲基哌嗪1-[4-乙氧基-3-(6,7-二氢-1-甲基-7-氧代-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基磺酰基]-4-甲基哌嗪) ([87], 0.107g, 0.225mmol, 1.0当量) 在ACN (15ml) 中的搅拌溶液中加入异丙基碳酸碘甲酯 (0.085g, 0.348mmol, 1.54当量)。将反应物在60°C下搅拌3-4小时。在真空下除去ACN;用醚研磨产物以得到呈灰白色固体的4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-(((异丙氧基羰基)氧基)甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎓碘化物 ([88], 0.137g, 84%)。

[0272] 步骤2:-

[0273] 在室温下,向4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-(((异丙氧基羰基)氧基)甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎓碘化物 ([88], 0.137g, 0.190mmol, 1.0当量) 在ACN (7mL) 中的溶液中加入甲磺酸盐的银盐 (0.037g, 0.182mmol, 0.96当量)。将反应物在室温下搅拌20分钟且经0.45μ的尼龙过滤器过滤,蒸发ACN并用醚、且随后用正戊烷研磨化合物以得到呈灰白色固体的4-((4-乙氧基-3-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)磺酰基)-1-(((异丙氧基羰基)氧基)甲基)-1-甲基哌嗪-1-鎓甲磺酸盐 [1039] (0.0724g, 55%)。质量=m/z为591。

[0274] 通过实施例6中所述的程序制备编号1036-43的化合物。

[0275] 实施例7:合成3-氨基甲酰基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰氧基)甲基)吡啶鎓甲磺酸盐[1003]



[0277] 步骤1:-

[0278] 在0°C下,向丙泊酚[89] (0.1g, 0.53mmol, 1当量) 在5ml二氯甲烷中的溶液中加入



三乙胺并将得到的溶液在0℃下搅拌20分钟。在0℃下搅拌20分钟后,滴加氯甲酸氯甲酯(0.12ml,0.84mmol,1.5当量)且在0℃下搅拌2小时并在室温下搅拌2小时。在反应进行期间,溶液变成白色沉淀。由TLC监控反应进程。用二氯甲烷(50ml)稀释反应混合物,用水(15ml)、10%NaHCO<sub>3</sub>溶液(15ml)、稀HCl(10ml)洗涤,接着用盐水(10ml)洗涤,且经无水硫酸钠干燥有机层。在真空下蒸发溶剂产生呈无色凝胶的粗产物(2,6-二异丙基苯基)碳酸氯甲酯[90]。(0.012g,80%)。m/z:271

[0279] 步骤2:

[0280] 向(2,6-二异丙基苯基)碳酸氯甲酯[90](0.120g,0.44mmol,1.0当量)在丙酮中的溶液加入碘化钠(0.2g,1.3mmol,3.0当量)。将得到的反应混合物在室温下搅拌5小时。由TLC监控反应进程。通过滤纸过滤反应混合物以除去在反应期间形成的氯化钠。随后蒸发溶剂并通过硅胶床(100至200目)。将硅胶床用二氯甲烷洗涤几次,且收集级分并在真空下蒸发以产生所需产物2,6-二异丙基苯基(碘甲基)碳酸酯[91](0.109g,90%)。m/z:363

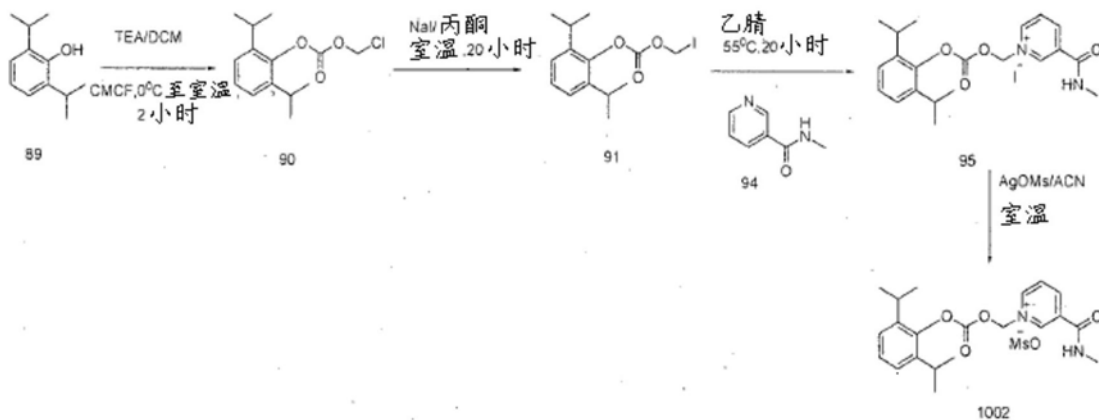
[0281] 步骤3:

[0282] 在氩气氛下,向2,6-二异丙基苯基(碘甲基)碳酸酯[91](0.07g,0.16mmol,1.0当量)在无水乙腈(2ml)中的溶液中加入烟酰胺[92](0.02g,0.16mmol,1.0当量)。将得到的反应混合物在50℃下搅拌20小时。由TLC监控反应进程。在真空下除去溶剂以得到粗产物。用二乙醚(10ml×2)研磨获得的粗产物以产生呈黄色固体的所需产物3-氨基甲酰基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓碘化物[93](0.050g,65%)。m/z:358。

[0283] 步骤4:

[0284] 在室温下,向3-氨基甲酰基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓碘化物[93](0.045g,0.09mmol,1.0当量)在ACN(2ml)中的搅拌溶液中加入甲磺酸银(I)(0.019g,0.09mmol,1.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。过滤反应物以除去碘化银。在真空下浓缩滤液,将其用无水醚(2×5ml)研磨、通过倾析除去醚且在真空下干燥产物以得到呈浅黄色固体的所需产物3-氨基甲酰基-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓碘化物甲磺酸盐[1003](0.035g,83%)。m/z:358。

[0285] 实施例8:合成(甲磺酰基)-11-氧烷,1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓盐[1002]



[0286]

[0287] 步骤1:

[0288] 在0℃下,在氮气气氛下向2,6-二异丙基苯酚[89](2.5g,0.014mmol,1.0当量)在无

水DCM(30ml)中的溶液中加入三乙胺(4.0ml,0.028mmol,2.0当量),接着加入氯甲酸氯甲酯(1.54ml,0.017mmol,和1.25当量)。将反应混合物在0℃下搅拌2小时且由TLC监控反应进程。2小时后,将反应混合物用二氯甲烷(250ml)稀释,用水(100ml)、10%NaHCO<sub>3</sub>溶液(150ml)、稀HCl(100ml)洗涤,接着用盐水(100ml)洗涤。经无水硫酸钠干燥由此获得的有机层。在真空下蒸发溶剂提供粗产物,将其以使用环己烷:二氯甲烷(3%)作为洗脱液的硅胶柱色谱(100至200目)纯化以获得无色液体[90](3.1g,83%)。m/z:271

[0289] 步骤2:

[0290] 向(2,6-二异丙基苯基)碳酸氯甲酯[90](3.1g,0.012mol,1.0当量)在丙酮中的溶液中加入碘化钠(7.0g,0.046mol,4.0当量)。将得到的反应混合物在室温下搅拌20小时。由TLC监控反应进程。随后滤除反应混合物且用过量丙酮洗涤残余物。蒸发滤液并通过硅胶床(100至200目)。用环己烷洗脱化合物以产生呈无色液体的产物[91](3.3g,80%)。m/z:363

[0291] 步骤3:

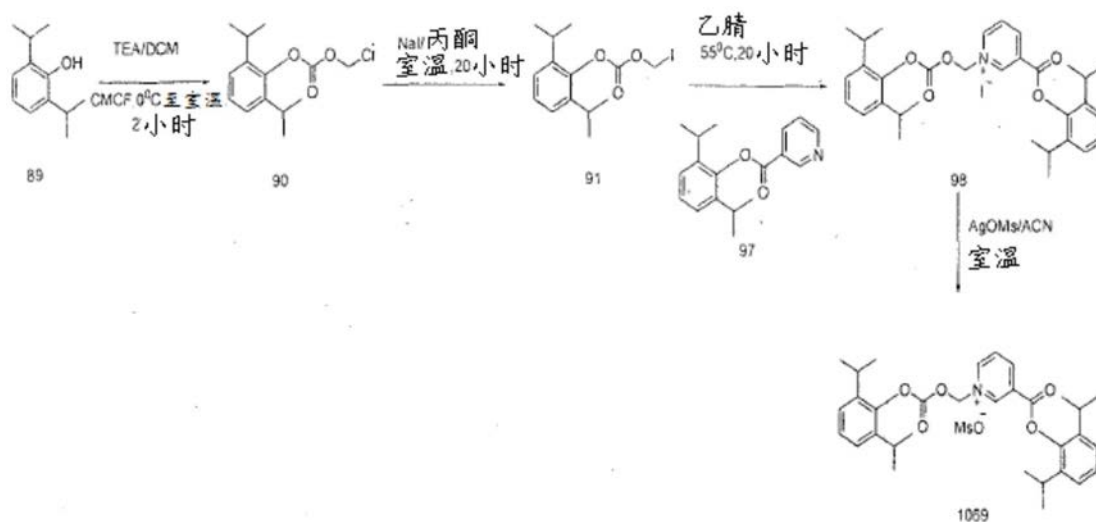
[0292] 在氮气氛下,向(2,6-二异丙基苯基)碳酸碘甲酯[91](2.0g,0.0055mol,1.0当量)在无水乙腈(20ml)中的溶液中加入N-甲基烟酰胺[94](0.68g,0.0049mol,0.9当量)。将得到的反应混合物在50℃下搅拌20小时。由TLC监控反应进程。随后在真空下除去溶剂以得到呈深褐色固体的粗产物。将粗产物溶解于DCM中且随后用二乙醚研磨以产生呈黄色粉末的所需产物[95](2.1g,78%)。m/z:371

[0293] 步骤4:

[0294] 在室温下,向1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)-3-(甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓碘化物[95](0.035g,0.00007mol,1.0当量)在ACN(2ml)中的搅拌溶液中加入甲磺酸银(I)(14mg,0.00007mol,1.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。过滤反应物以除去碘化银。在真空下浓缩滤液,用二乙醚将其研磨以产生呈无色固体状的产物[1002](0.030g,95%)。m/z:371

[0295] 通过实施例8中所述的程序来制备编号1001、1004、1031、1060、1061的化合物。

[0296] 实施例9:-合成(甲磺酰基)-11-氧烷,3-((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)-1-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓盐[1069]

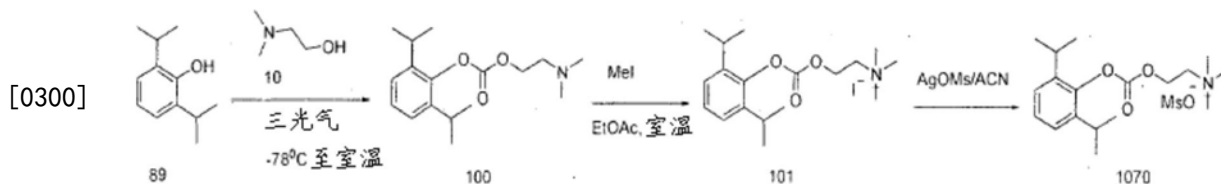


[0297]

[0298] 通过实施例8中所述的程序来制备化合物[1069]。

[0299] 实施例10:合成2-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N,N,N-三甲基乙烷-1-铵

## 甲磺酸盐[1070]



[0301] 步骤1:

[0302] 将三光气(0.145g,0.00049mol,0.35当量)溶解于10ml二氯甲烷中且冷却至-78℃。将丙泊酚[89](0.25g,0.0014mol,1.0当量)溶解于7ml二氯甲烷和吡啶(0.44g,0.0056mol,4.0当量)中且随后加入三光气溶液中。将反应物缓慢加温至室温且再搅拌2小时。使反应混合物冷却回-78℃,接着加入预溶解在3ml二氯甲烷中的二甲氨基乙醇(0.11g,0.00126mol,0.9当量)。将反应混合物缓慢加温至室温且再搅拌1小时。用DCM(100ml)稀释反应混合物且用水、饱和NaHCO<sub>3</sub>和盐水溶液连续洗涤。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层,且蒸发以产生[100]的无色凝胶(0.38g,92%)。m/z:-294

[0303] 步骤2:

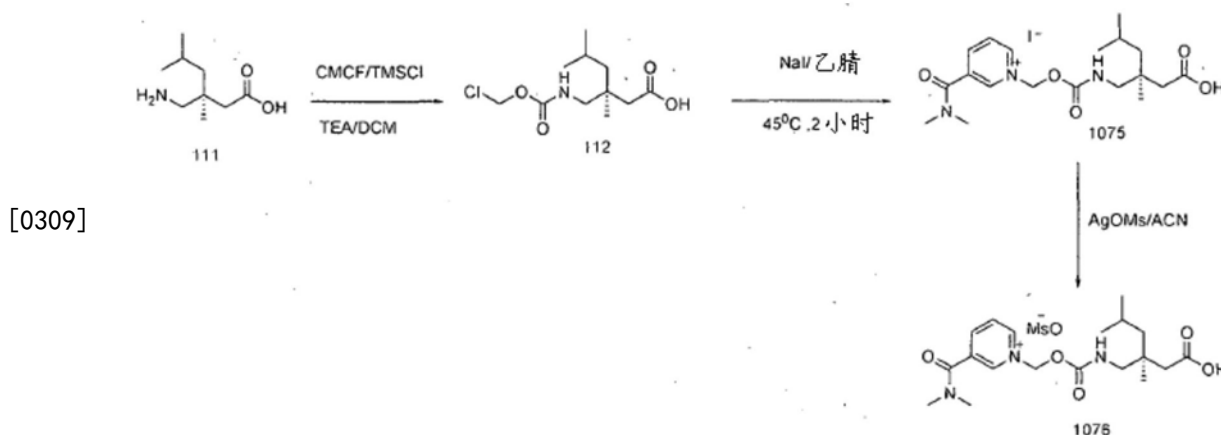
[0304] 向2,6-二-异丙基苯基(2-(二甲氨基)乙基)碳酸酯[100](0.05g,0.00017mol,1.0当量)在10ml乙酸乙酯中的溶液中加入碘甲烷(0.05ml,0.00034mol,2.0当量)。将溶液在室温下搅拌1小时,导致形成白色沉淀。滤除沉淀并用二乙醚洗涤以除去任何残留的碘甲烷。干燥沉淀以产生[101]呈无色固体的产物(0.06g,81%)。m/z:-308

[0305] 步骤3:

[0306] 在室温下,向2-(((2,6-二异丙基苯氧基)羰基)氧基)-N,N,N-三甲基乙烷-1-铵碘化物[101](0.030g,0.00007mol,1.0当量)在ACN(2ml)中的搅拌溶液中加入甲磺酸银(I)(0.014g,0.00007mol,1.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。过滤反应物以除去银盐。在真空下浓缩滤液且再溶解于二氯甲烷中,接着过滤,导致固体物质分离。在真空下将滤液蒸发成呈无色固体的所需产物[1070](0.022g,78%)。m/z:308

[0307] 通过实施例10中所述的程序来制备编号1062和1063的化合物。

[0308] 实施例11:- (S)-1-(((2-(羧甲基)-2,4-二甲基戊基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐[1076]



[0310] 步骤1:-

[0311] 在0℃下,向(S)-3-(氨基甲基)-3,5-二甲基己酸[111](0.4g,2.5mmol,1当量)在

50ml DCM中的搅拌悬浮液中加入TEA并搅拌10分钟。向其中加入TMSCl且在相同温度下再将其搅拌1小时且随后在室温下搅拌15分钟。随后使其冷却回0°C且滴加CMCF并将得到的反应混合物在室温下搅拌过夜。由TLC监控反应进程。随后通过用10%的柠檬酸水溶液猝灭使得到的硅烷基酯转化为酸,并用DCM(100ml×2)萃取化合物。随后用盐水溶液洗涤DCM层并通过硅胶色谱(100至200目大小)纯化粗产物且用MeOH:DCM(2%)洗脱化合物以产生呈无色凝胶的产物(S)-3-(((氯甲氧基)羰基)氨基)甲基)-3,5-二甲基己酸[112](0.35g,55%),M+1:-266

[0312] 步骤2:-

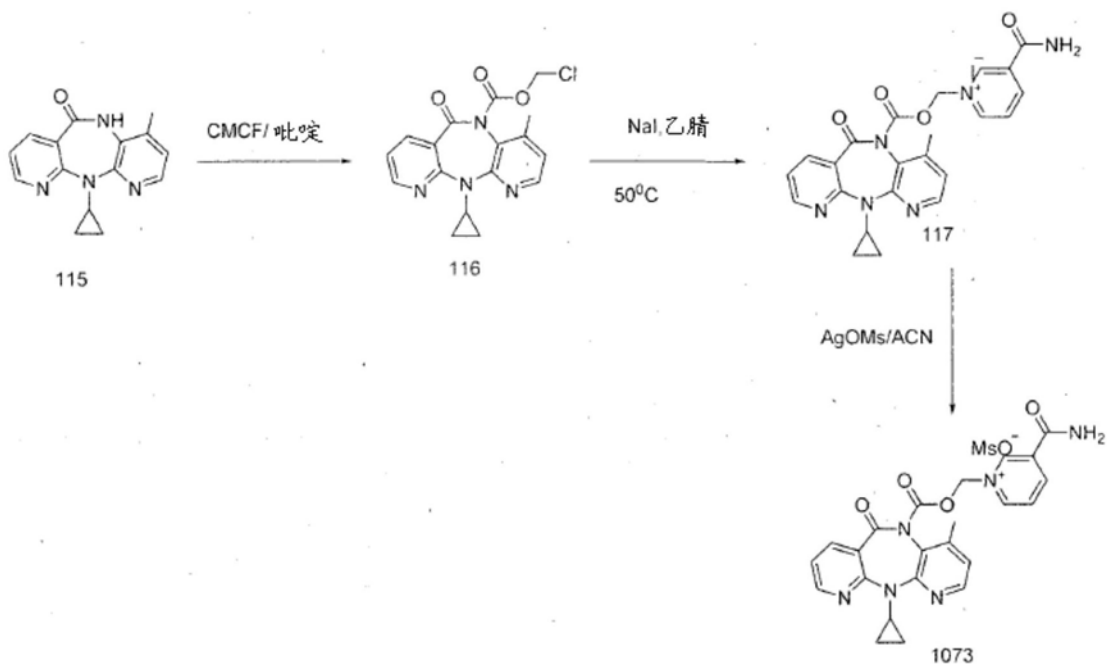
[0313] 向(S)-3-(((氯甲氧基)羰基)氨基)甲基)-3,5-二甲基己酸[112](0.1g,3.0mmol,1.0当量)在乙腈中的溶液中加入碘化钠(0.050g,3.3mmol,1.1当量)和二甲基烟酰胺(0.057g,3.0mmol,1.0eq)并将得到的反应混合物在45°C下加热2小时。由TLC监控反应进程。随后将其冷却至室温且滤除固体状的NaCl并蒸发滤液以得到粗残余物,将其用DCM连续洗涤。随后将残余物溶解于DCM:MeOH(9:1)的混合物中且用二乙醚研磨以产生呈黄色固体的(S)-1-(((2-(羧甲基)-2,4-二甲基戊基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓碘化物[1075](0.08g,42%)。M+峰:-380

[0314] 步骤3:-

[0315] 在室温下,向(S)-1-(((2-(羧甲基)-2,4-二甲基戊基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓碘化物[1075](0.06g,0.12mmol,1.0当量)在ACN(2ml)中的搅拌溶液中加入甲磺酸银(I)(0.025g,0.12mmol,1.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。过滤反应物以除去银盐。在真空下浓缩滤液且再溶解于二氯甲烷中,接着过滤,导致固体物质分离。在真空下使滤液蒸发成呈无色固体的所需产物(S)-1-(((2-(羧甲基)-2,4-二甲基戊基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3-(二甲基氨基甲酰基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐[1076](0.03g,54%)。M+峰:380

[0316] 通过实施例11中所述的程序来制备编号1044、1045、1052、1054、1055、1057和1058的化合物。

[0317] 实施例12:-3-氨基甲酰基-1-(((11-环丙基-4-甲基-6-氧代-6,11-二氢-5H-二吡啶并[3,2-b:2',3'-e][1,4]二氮杂草-5-羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓甲磺酸盐[1073]



[0318]

[0319] 步骤1:-

[0320] 在0℃下,向CMCF (0.146ml, 1.69mmol, 1.5当量)在DCM中的冷却溶液中加入吡啶 (0.178ml, 1.69mmol, 1.5当量)并将其搅拌10分钟。随后加入11-环丙基-4-甲基-5,11-二氢-6H-二吡啶并[3,2-b:2',3'-e][1,4]二氮杂草-6-酮[115] (0.3g, 1.1mmol, 1.0当量)并搅拌,将得到的反应混合物回流至50℃持续4小时。由TLC监控反应。用水猝灭反应并用DCM (100ml)萃取化合物,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并蒸发以产生呈凝胶的粗产物,将其通过使用硅胶柱色谱 (100至200目大小)纯化并用MeOH:DCM (1%)洗脱化合物以产生呈浅棕色固体的11-环丙基-4-甲基-6-氧代-6,11-二氢-5H-二吡啶并[3,2-b:2',3'-e][1,4]二氮杂草-5-甲酸氯甲酯[116] (0.31g, 75%)。M+1峰在359处。

[0321] 步骤2:-

[0322] 向11-环丙基-4-甲基-6-氧代-6,11-二氢-5H-二吡啶并[3,2-b:2',3'-e][1,4]二氮杂草-5-甲酸氯甲酯[116] (0.1g, 2.7mmol, 1.0当量)在乙腈中的溶液中加入碘化钠 (0.081g, 5.4mmol, 2.0当量)和二甲基烟酰胺 (0.041g, 2.7mmol, 1.0当量)并将得到的反应混合物在50℃下加热过夜。由TLC监控反应进程。随后将其冷却至室温并滤除固体状的NaCl且蒸发滤液以产生粗残余物,将其用DCM连续洗涤。随后用二乙醚研磨残余物以产生呈白色固体的3-氨基甲酰基-1-((11-环丙基-4-甲基-6-氧代-6,11-二氢-5H-二吡啶并[3,2-b:2',3'-e][1,4]二氮杂草-5-羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓碘化物[117] (0.10g, 78%)。M+峰:-445。

[0323] 步骤3:-

[0324] 在室温下,向3-氨基甲酰基-1-((11-环丙基-4-甲基-6-氧代-6,11-二氢-5H-二吡啶并[3,2-b:2',3'-e][1,4]二氮杂草-5-羰基)氧基)甲基)吡啶-1-鎓碘化物[117] (0.085g, 0.145mmol, 1.0当量)在ACN (2ml)中的搅拌溶液中加入甲磺酸银 (I) (0.029g, 0.145mmol, 1.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。过滤反应物以除去银盐。在真空下浓缩滤液并用二乙醚洗涤以产生呈无色固体的所需产物3-氨基甲酰基-1-((11-环丙基-4-甲基-6-氧代-6,11-二氢-5H-二吡啶并[3,2-b:2',3'-e][1,4]二氮杂草-5-羰基)氧

基) 甲基) 吡啶-1-鎓甲磺酸盐 [1073] (0.03g, 54%)。M+峰: 445。

[0325] 通过实施例12中所述的程序来制备编号1071-73的化合物。

[0326] 实施例13: 化合物1004的大鼠和人类血浆转化研究:

[0327] 在DMSO中制备浓度为10mg/ml的化合物1004的储备溶液。向加入微量离心管 (Eppendorf tube) 中的450ul人类/大鼠血浆中加入化合物1004以得到200ug/ml的最终浓度。孵育温度是37°C。在每个时间点取出50ul样品并用200ul的100%乙腈停止反应。由HPLC分析上清液。为对化合物1004进行HPLC分析, 使用Agilent Eclipse, XDB-C18 (4.6×150mm) 柱和在MQ水和乙腈中的流动相0.1% TFA。流速保持在1.5ml/分钟, 且注射体积为10ul。使用在乙腈中不同浓度的SPR10820产生标准的校正曲线。从200ug/ml的化合物1004预期71.5ug/ml丙泊酚的最大浓度。

[0328] 实施例14: 丙泊酚新型药物化合物1004的全身麻醉活性

[0329] 在大鼠体内评估丙泊酚新型药物化合物1004的全身麻醉活性。所有动物实验都是根据CPCSEA准则来进行的。在重量范围120至180g的斯泼累格·多雷 (Sprague Dawley, SD) 大鼠中通过10秒钟时间的静脉内尾静脉给药来进行研究。在预混物PEG400和盐水中制备用于对大鼠静脉内 (IV) 给药的化合物1004制剂。在15%PEG400和85%生理盐水中制备等效于5mpk (14mpk的化合物1004) 和7.5mpk (等效于21mpk的化合物1004) 的母体药物丙泊酚的1004制剂。在给药时间期间开始监控可辨识水平的镇静作用, 并继续监控直到动物恢复意识。记录睡眠的发作、持续时间和恢复时间。(表2)。

[0330] 表2: 丙泊酚和异丙酚新型药物化合物1004号的全身麻醉活性

化合物	媒介物	丙泊酚当量 (mpk)	全身麻醉 (GA)	持续时间	恢复
[0331] 1004	15%PEG400、85%NS	7.5	1 分钟后	3'45"	完全
丙泊酚	15%PEG400、85%NS	7.5	无 GA	4'	完全

[0332] PK方案

[0333] 在禁食过夜后, 对每组3只雌性斯泼累格·多雷 (SD) 大鼠经口给药:(通过灌胃) 3mg/kg剂量水平的在蒸馏水中的伊马替尼 (imatinib) 及其新型药物 (5ml/kg)。通过在0.16小时、0.5小时、1小时、2小时、4小时、6小时、8小时和24小时连续抽血将血液收集在肝素抗凝试管中。在4°C下将血液样品以10,000rpm离心10分钟以获得血浆, 将血浆抽吸到单独的标记试管中并储存在-80°C下。使用在乙腈中400ng/ml的维拉帕米 (Verapamil) 作为药物萃取溶剂来从血浆萃取药物。向血浆中加入萃取溶剂、涡流并在振荡器上振荡10分钟、在4°C下以10000rpm离心10分钟。保持上清液用于分析。

[0334] 产生乙腈和血浆校正曲线并测定自血浆回收药物的百分比。通过使用多反应检测的液相色谱串联质谱法 (API3000LC-MS/MS) 进行定量分析。使用5.04版的Graph Pad PRISM来计算 $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、AUC和 $t_{1/2}$ 。

[0335] 表3: 某些示范性化合物的PK参数

[0336]

化合物编号	T <sub>max</sub> (小时)	C <sub>max</sub> (uM)	AUC (uM)	t <sub>1/2</sub> (小时)
西地那非 (Sildenafil)	0.08	3084	1451	2.67
1049	0.25	232	146	2.46
1046	0.5	434	438	2.44
1047	0.59	301	285	2.42
1045	0.83	558	610	2.08
1052	1.83	134	261	2.77

[0337] \*一式三份对大鼠以10mpk给药

[0338] 基于表3, 显然可见本发明的新型化合物与非新型药物相比具有改善的药物动力学特性。