

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 211/74 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580003386.0

[43] 公开日 2007年8月8日

[11] 公开号 CN 101014571A

[22] 申请日 2005.1.26

[21] 申请号 200580003386.0

[30] 优先权

[32] 2004.1.30 [33] US [31] 60/540,538

[86] 国际申请 PCT/US2005/002472 2005.1.26

[87] 国际公布 WO2005/074513 英 2005.8.18

[85] 进入国家阶段日期 2006.7.28

[71] 申请人 默克公司

地址 美国新泽西州

共同申请人 P·安杰莱蒂分子生物学研究所

[72] 发明人 P·琼斯 P·D·威廉斯

M·M·莫里塞特 M·S·扩

J·P·瓦卡

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王颖煜 李连涛

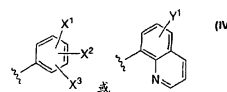
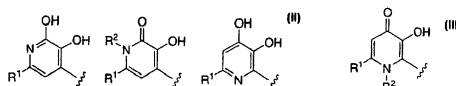
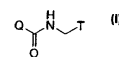
权利要求书 14 页 说明书 54 页

[54] 发明名称

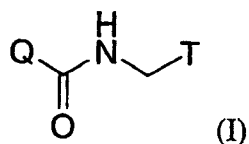
用作 HIV 整合酶抑制剂的 N-苄基-3,4-二羟基吡啶-2-羧酰胺类和 N-苄基-2,3-二羟基吡啶-4-羧酰胺类化合物

[57] 摘要

本发明涉及化合物 N-苄基-二羟基吡啶羧酰胺，是 HIV 整合酶抑制剂和 HIV 复制抑制剂。在一个实施方案中，二羟基吡啶羧酰胺如式(I)，其中 Q 是式(II)或式(III)；T 是式(IV)；R¹，R²，X¹，X²，X³ 和 Y¹ 如说明书的定义。所述化合物用于预防和治疗由 HIV 引起的感染及预防，延缓 AIDS 的发病和治疗 AIDS。所述化合物本身或以可药用盐的形式用于抵抗 HIV 引起的感染和 AIDS。所述化合物及其盐可以用作药物组合物的成分，也可任选地与其它抗病毒剂，免疫调节剂，抗生素或疫苗联合使用。

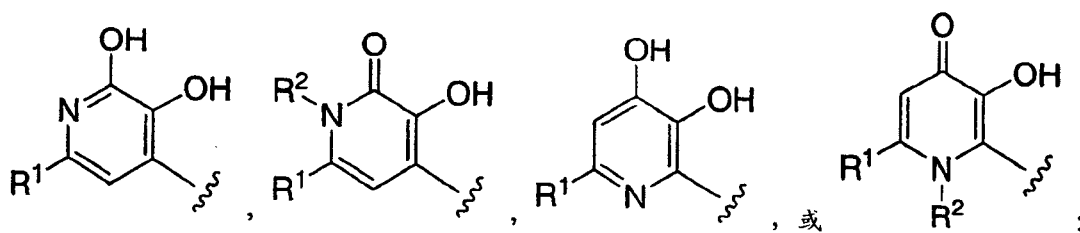


1、式I的化合物，或其可药用盐：

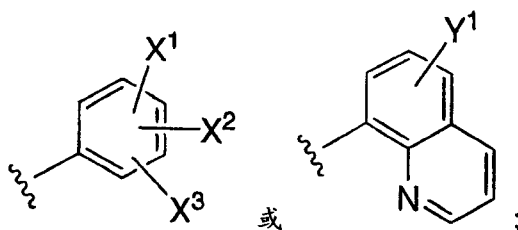


其中：

Q是：



T是：



X^1, X^2 和 X^3 各自互相独立地选自-H, 卤素, $-C_{1-4}$ 烷基, $-O-C_{1-4}$ 烷基, $-C_{1-4}$ 氟代烷基, $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基, $-C(=O)-NH(-C_{1-4}$ 烷基), $-C(=O)-N(-C_{1-4}$ 烷基)₂, 和 HetA

Y^1 是-H, 卤代, $-C_{1-4}$ 烷基, 或 $-C_{1-4}$ 氟代烷基;

R^1 是：

- (1)-H
- (2)- C_{1-6} 烷基,
- (3)- C_{1-6} 氟代烷基,
- (4)- C_{1-6} 烷基-N(R^a) R^b ,
- (5)- C_{1-6} 烷基-N(R^a)-C(=O)- R^b ,
- (6)-C(=O)- R^a ,
- (7)-C(=O)OR^a,

- (8) $-C(=O)-N(R^a)R^b$,
 (9) $-C(=O)-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基-芳基,
 (10) -HetB,
 (11) $-C(=O)-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基-HetB,
 (12) $-C_{1-6}$ 烷基-HetC,
 (13) $-C(=O)-HetC$,
 (14) $-C(=O)$ -芳基,或
 (15) $-C(=O)-HetB$;

HetA 各自独立地是包含 1-4 个独立选自 N, O 和 S 的杂原子的 5-或 6-元杂芳环,其中杂芳环任选被 1 或 2 个各自独立地是 $-C_{1-4}$ 烷基的取代基所取代;

HetB 是:

(A) 包含 1-4 个独立选自 N, O 和 S 的杂原子的 5-或 6-元杂芳环; 其中杂芳环通过环中的碳原子连接在化合物的其余部分, 并且其中杂芳环:

- (i) 任选地被 1 或 2 个各自独立地是 $-C_{1-4}$ 烷基的取代基所取代; 和
 (ii) 任选地被芳基或 $-C_{1-4}$ 烷基-芳基所取代; 或

(B) 包含 1-4 个独立选自 N, O 和 S 的杂原子的 9-或 10-元芳香杂双环稠合环系; 其中稠合环系由一个 6-元环与一个 5-元环或者与另一个 6-元环组成, 其中任一个环都是通过碳原子连接到化合物的其余部分; 其中通过碳原子连接到化合物其它部分的稠合环系的环包含至少一个杂原子; 并且其中稠合环系:

- (i) 任选地被 1 或 2 个各自独立地是 $-C_{1-4}$ 烷基的取代基所取代; 和
 (ii) 任选地被芳基或 $-C_{1-4}$ 烷基-芳基所取代;

HetC 是包含至少一个碳原子和共计 1-4 杂原子的 4-元至 7-元饱和杂环, 所述杂原子独立地选自 1-4 个 N 原子, 0-2 个 O 原子和 0-2 个 S 原子, 其中任何环的 S 原子任选地被氧化为 SO 或 SO_2 , 其中杂环任选地与苯环稠合, 其中杂环通过环中的 N 原子连接到化合物的其它部分, 其中杂环:

(i) 任选地被 1 或 2 个各自独立地选自 $-C_{1-4}$ 烷基, $-C_{1-4}$ 烷基- $N(R^a)R^b$, 或 $-C(=O)OR^a$ 的取代基取代; 和

(ii) 任选地被芳基, $-C_{1-4}$ 烷基-芳基, HetD, 或 $-C_{1-4}$ 烷基-HetD 取代; 其中 HetD 是 (i) 包含 1-4 个独立选自 N, O 和 S 的杂原子的 5-或 6-元杂芳环或 (ii) 包含至少一个碳原子和 1-4 个独立地选自 N, O 和 S 的杂原子的 4-至 7-元饱和

杂环;

R^2 是-C₁₋₆烷基或-C₁₋₆烷基-芳基;

芳基是苯基或萘基;

R^a 各自独立地是 H 或 C₁₋₆烷基; 和

R^b 各自独立地是 H 或 C₁₋₆烷基。

2、权利要求 1 的化合物, 或其可药用盐, 其中

R^1 是:

(1)-H,

(2)-C₁₋₃烷基,

(3)-C₁₋₃氟代烷基,

(4)-C₁₋₃烷基-NH₂,

(5)-C₁₋₃烷基-NH(-C₁₋₃烷基),

(6)-C₁₋₃烷基-N(-C₁₋₃烷基)₂,

(7)-C₁₋₃烷基-NH-C(=O)-C₁₋₃烷基,

(8)-C₁₋₃烷基-N(-C₁₋₃烷基)-C(=O)-C₁₋₃烷基,

(9)-C(=O)H,

(10)-C(=O)-C₁₋₃烷基,

(11)-CO₂H,

(12)-C(=O)O-C₁₋₃烷基,

(13)-C(=O)-NH(-C₁₋₃烷基),

(14)-C(=O)-N(-C₁₋₃烷基)₂,

(15)-C(=O)-NH-CH₂-苯基,

(16)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-苯基,

(17)-HetB,

(18)-C(=O)-NH-CH₂-HetB,

(19)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-HetB,

(20)-CH₂-HetC,

(21)-CH(CH₃)-HetC,或

(22)-C(=O)-HetC;

HetB 是:

(A) 包含共计 1-3 个杂原子的 5-或 6-元杂芳环, 所述杂原子独立地选自 0-3 个 N 原子, 0 或 1 个 O 原子, 和 0 或 1 个 S 原子; 其中杂芳环通过环中的碳原子连接在化合物的其它部分, 并且其中杂芳环:

- (i) 任选地被 1 或 2 个各自独立地是 $-C_{1-3}$ 烷基的取代基所取代; 和
- (ii) 任选地被苯基或 $-CH_2-$ 苯基所取代; 或

(B) 包含共计 1-4 个杂原子的 9-或 10-元芳香杂双环稠合环系, 所述杂原子独立地选自 1- 4 个 N 原子, 0 或 1 个 O 原子, 和 0 或 1 个 S 原子; 其中稠合环系由一个 6-元环与一个 5-元环或另一个 6-元环稠合组成, 任一个环通过碳原子连接到化合物的其它部分; 其中通过碳原子连接到化合物的其它部分的稠合环系的环包含至少一个杂原子; 并且稠合环系:

- (i) 任选地被 1 或 2 个各自独立地是 $-C_{1-3}$ 烷基的取代基所取代; 和
- (ii) 任选地被苯基或 $-CH_2-$ 苯基所取代; 和

HetC 是包含共计 1-3 个杂原子的 5-或 6-元饱和杂环, 所述杂原子独立地选自 1-3 个 N 原子, 0 或 1 个 O 原子, 和 0 或 1 个 S 原子, 其中任一个环 S 原子任选地被氧化为 SO 或 SO_2 , 其中杂环任选与苯环稠合, 其中杂环通过环中的 N 原子连接到化合物的其它部分, 其中杂环:

(i) 任选地被 $-C_{1-3}$ 烷基, $-(CH_2)_{1-2}-NH(-C_{1-3} \text{ 烷基})$, $-(CH_2)_{1-2}-N(-C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 或 $C(=O)O-C_{1-3}$ 烷基取代; 和

(ii) 任选地被苯基, $-CH_2-$ 苯基, HetD, 或 $-(CH_2)_{1-2}-HetD$ 所取代; 其中 HetD 是(i)包含共计 1-3 个杂原子的 5-或 6-元杂芳环, 所述杂原子独立地选自 0-3 个 N 原子, 0 或 1 个 O 原子, 和 0 或 1 个 S 原子或(ii)包含共计 1-3 个杂原子的 5-或 6-元饱和杂环, 所述杂原子独立地选自 1-3 个 N 原子, 0 或 1 个 O 原子, 和 0 或 1 个 S 原子。

3、根据权利要求 2 所述的化合物, 或其可药用盐, 其中 R^1 是:

- (1) $-CF_3$,
- (2) $-CH(CH_3)-N(CH_3)_2$,
- (3) $-C(=O)-CH_3$,
- (4) $-CO_2H$,
- (5) $-C(=O)O-CH_3$,
- (6) $-C(=O)-NH(-CH_3)$,

- (7) $-C(=O)-N(-CH_3)_2$,
 (8) $-C(=O)-NH(CH_2CH_3)$,
 (9) $-C(=O)-N(CH_2CH_3)_2$,
 (10) $-C(=O)-NH(CH(CH_3)_2)$,
 (11) $-C(=O)-NH-CH_2-$ 苯基,
 (12) $-C(=O)-N(CH_3)-CH_2-$ 苯基,
 (13) HetB,
 (14) $-C(=O)-NH-CH_2-$ HetB,
 (15) $-C(=O)-N(CH_3)-CH_2-$ HetB, 或
 (16) $-C(=O)-$ HetC ;

HetB 是杂芳环, 选自噁二唑基, 噻吩基, 吡唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 咪唑基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 和吡啶并咪唑基; 其中杂芳环通过环中的碳原子连接到化合物的其它部分, 并且其中杂芳环任选地被甲基或苯基所取代; 和

HetC 是杂环, 选自吡咯烷基, 吗啉基, 哌啶基, 哌嗪基, 和与苯环稠合的哌啶基; 其中杂环通过环中的 N 原子连接到化合物的其它部分, 并且其中杂环任选地被甲基, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, 吡啶基, $-CH_2-$ 吡啶基, $-CH_2-$ 吗啉基, 或 $-CH_2CH_2-$ 吗啉基所取代。

4、权利要求 1 的化合物, 或其可药用盐, 其中 T 是 4-氟代苄基。

5、权利要求 1 的化合物, 或其可药用盐, 其中 R^2 是甲基。

6、权利要求 1 的化合物, 或其可药用盐, 其中化合物选自:

1-苄基-N-(2,3-二甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-羧酰胺;

N-(4-氟代苄基)-3-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-羧酰胺;

N-(4-氟代苄基)-3-羟基-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-羧酰胺;

N^2 -苄基- N^2 -(4-氟代苄基)-5-羟基- N^2 ,1-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2,4-二羧酰胺;

6-乙酰基-N-(4-氟代苄基)-3,4-二羟基吡啶-2-羧酰胺;

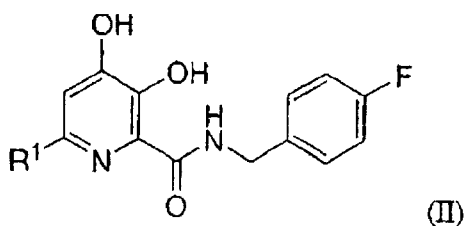
6-[1-(二甲基氨基)乙基]-N-(4-氟代苄基)-3,4-二羟基吡啶-2-羧酰胺;

6-[[4-氟代苄基]氨基]-羰基-4,5-二羟基吡啶-2-羧酸;

6-[[4-氟代苄基]氨基]-羰基-4,5-二羟基吡啶-2-羧酸甲酯;

N^2 -(4-氟代苄基)-3,4-二羟基- N^6 -甲基吡啶-2,6-二羧酰胺;
 N^2 -(4-氟代苄基)-3,4-二羟基- N^6 -(吡啶-3-基甲基)吡啶-2,6-二羧酰胺;
 N^2 -(4-氟代苄基)-3,4-二羟基- N^6 , N^6 -二甲基吡啶-2,6-二羧酰胺;
 N -(4-氟代苄基)-3,4-二羟基-6-吡咯烷-1-基羰基-吡啶-2-羧酰胺;
 N -(4-氟代苄基)-3,4-二羟基-6-(吗啉-4-基羰基)-吡啶-2-羧酰胺;
 N^6 -苄基- N^2 -(4-氟代苄基)-3,4-二羟基吡啶-2,6-二羧酰胺;
 N^2 -(4-氟代苄基)-3,4-二羟基- N^6 -异丙基吡啶-2,6-二羧酰胺;
 N^2 -(4-氟代苄基)-3,4-二羟基- N^6 , N^6 -二乙基吡啶-2,6-二羧酰胺;
 N -(4-氟代苄基)-3,4-二羟基-6-((5-甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-吡啶-2-羧酰胺;
 N -(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-[1-(吗啉-4-基)乙基]-4-吡啶羧酰胺;
6-{1-[乙酰基(甲基)氨基]乙基}- N -(4-氟代苄基)-2,3-二羟基异烟酰胺;
 N -(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-(2-噻吩基)-4-吡啶-羧酰胺;
 N -(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-(3-吡啶基)-4-吡啶-羧酰胺;
 N -(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-(2-吡啶基)-4-吡啶-羧酰胺;
 N^2 -苄基- N^4 -(4-氟代苄基)-5,6-二羟基- N^2 -甲基吡啶-2,4-二羧酰胺;
 N^2 -苄基- N^4 -(4-氟代苄基)-5,6-二羟基吡啶-2,4-二羧酰胺;
 N^4 -(4-氟代苄基)-5,6-二羟基- N^2 , N^2 -二甲基吡啶-2,4-二羧酰胺;
 N^4 -(4-氟代苄基)-5,6-二羟基- N^2 -甲基- N^2 -(1H-吡唑-5-基甲基)吡啶-2,4-二羧酰胺;
6-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基羰基)- N -(4-氟代苄基)-2,3-二羟基异烟酰胺;
 N -(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-(三氟甲基)异烟酰胺;
 N^4 -(4-氟代苄基)-5,6-二羟基- N^2 -(1,3-噻唑-5-基甲基)-吡啶-2,4-二羧酰胺;
 N -(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-(3-吡啶-2-基吡咯烷-1-基)羰基]异烟酰胺;
 N^4 -(4-氟代苄基)-5,6-二羟基- N^2 -甲基- N^2 -(1,3-噻唑-5-基甲基)吡啶-2,4-二羧酰胺;
 N -(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-[(3-吡啶-4-基吡咯烷-1-基)羰基]异烟酰胺;
 N -(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-[[4-(吗啉-4-基甲基)哌啶-1-基]羰基]异烟酰胺;
 N -(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-[[3-(吗啉-4-基甲基)哌啶-1-基]羰基]异烟酰胺;

- N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-[(2-吡啶-4-基吡咯烷-1-基)羰基]异烟酰胺;
- N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-[(2-吡啶-3-基吡咯烷-1-基)羰基]异烟酰胺;
- 6-({3-[(二甲基氨基)甲基]-哌啶-1-基}羰基)-N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基异烟酰胺;
- N^4 -(4-氟代苄基)-5,6-二羟基- N^2 -甲基- N^2 -[(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基]吡啶-2,4-二羧酰胺;
- N^4 -(4-氟代苄基)-5,6-二羟基- N^2 -甲基- N^2 -[(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)甲基]吡啶-2,4-二羧酰胺;
- N^4 -(4-氟代苄基)-5,6-二羟基- N^2 -(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)- N^2 -甲基吡啶-2,4-二羧酰胺;
- N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-{{4-(2-吗啉-4-基乙基)-哌嗪-1-基}羰基}-异烟酰胺;
- 4-[(4-{{(4-氟代苄基)-氨基}羰基}-5,6-二羟基-吡啶-2-基)羰基]哌嗪-1-羧酸乙酯;
- N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-[(4-吡啶-2-基哌嗪-1-基)羰基]异烟酰胺;
- N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]异烟酰胺;
- N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-[(2-吡啶-2-基吡咯烷-1-基)羰基]异烟酰胺;
- N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-{{4-(吡啶-3-基甲基)-哌嗪-1-基}羰基}-异烟酰胺;
- N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-噻啶-5-基异烟酰胺;
- N^4 -(4-氟代苄基)-5,6-二羟基- N^2 -(异噁唑-3-基甲基)- N^2 -甲基吡啶-2,4-二羧酰胺;
- N^4 -(4-氟代苄基)-5,6-二羟基- N^2 -甲基- N^2 -[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]吡啶-2,4-二羧酰胺;
- N^4 -(4-氟代苄基)-5,6-二羟基- N^2 -甲基- N^2 -[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]吡啶-2,4-二羧酰胺; 和
- N^4 -(4-氟代苄基)-5,6-二羟基- N^2 -甲基- N^2 -(吡嗪-2-基甲基)-吡啶-2,4-二羧酰胺。
- 7.式II的化合物,或其可药用盐:



其中 R¹ 是:

- (1)-C₁₋₄ 氟代烷基,
- (2)-C₁₋₄ 烷基-N(R^a)R^b,
- (3)-C(=O)-R^a,
- (4)-C(=O)OR^a,
- (5)-C(=O)-N(R^a)R^b,
- (6)-C(=O)-N(R^a)-C₁₋₄ 烷基-芳基,
- (7)-HetB,
- (8)-C(=O)-N(R^a)-C₁₋₄ 烷基-HetB,或
- (9)-C(=O)-HetC ;

HetB 是:

(A)包含 1-4 个独立选自 N, O 和 S 的杂原子的 5-或 6-元杂芳环; 其中杂芳环通过环中的碳原子连接在化合物的其余部分, 并且其中杂芳环:

- (i)任选地被 1 或 2 个各自独立地是-C₁₋₄ 烷基的取代基所取代; 和
- (ii)任选地被芳基或-C₁₋₄ 烷基-芳基所取代;或

(B)包含 1-4 个独立选自 N, O 和 S 的杂原子的 9-或 10-元芳香杂双环稠合环系; 其中稠合环系由一个 6-元环与一个 5-元环或者另一个 6-元环稠合组成, 其中任一个环都是通过碳原子连接到化合物的其余部分; 其中稠合环环系中通过碳原子连接到化合物的其它部分的环包含至少一个杂原子; 并且其中稠合环环系:

- (i)任选地被 1 或 2 个各自独立地是-C₁₋₄ 烷基的取代基所取代;和
- (ii)任选地被芳基或-C₁₋₄ 烷基-芳基所取代;

HetC 是包含至少一个碳原子和共计 1-4 杂原子的 4-元至 7-元饱和杂环, 所述杂原子独立地选自 1-4 个 N 原子, 0-2 个 O 原子和 0-2 个 S 原子, 其中任何环的 S 原子任选地被氧化为 SO 或 SO₂, 其中杂环任选地与苯环稠合, 其中杂环通过环中的 N 原子连接到化合物的其它部分, 并且其中杂环:

(i)任选地被1或2个各自独立地是-C₁₋₄烷基,-C₁₋₄烷基-N(R^a)R^b,或-C(=O)OR^a的取代基所取代; 和

(ii)任选地被芳基, -C₁₋₄烷基-芳基,HetD,或-C₁₋₄烷基-HetD 取代;其中 HetD 是(i)包含1-4个独立选自N,O和S的杂原子的5-或6-元杂芳环或(ii)包含至少一个碳原子和1-4个独立地选自N,O和S的杂原子的4-至7-元饱和杂环;

芳基是苯基或萘基;

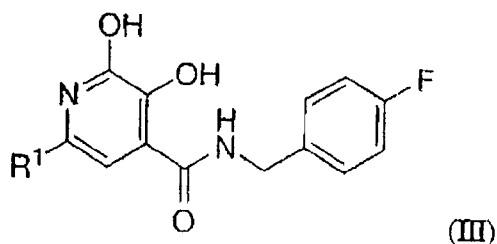
R^a各自独立地是H或C₁₋₄烷基;和

R^b各自独立地是H或C₁₋₄烷基。

8.权利要求7的化合物,或其可药用盐,其中R¹是:

- (1)-CF₃,
- (2)-C(=O)-CH₃,
- (3)-CO₂H,
- (4)-C(=O)OCH₃,
- (5)-C(=O)-NH(CH₃),
- (6)-C(=O)-N(CH₃)₂,
- (7)-C(=O)-NH(CH₂CH₃),
- (8)-C(=O)-N(CH₂CH₃)₂,
- (9)-C(=O)-NH(CH(CH₃)₂),
- (10)-C(=O)-NH-CH₂-苯基,
- (11)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-苯基,
- (12)-HetB,
- (13)-C(=O)-NH-CH₂-HetB,
- (14)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-HetB, 或
- (15)-C(=O)-HetC 。

9.式III的化合物,或其可药用盐:



其中:

R¹ 是:

- (1)-C₁₋₄ 氟代烷基,
- (2)-C₁₋₄ 烷基-N(R^a)-C(=O)-R^b,
- (3)-C(=O)-R^a,
- (4)-C(=O)OR^a,
- (5)-C(=O)-N(R^a)R^b,
- (6)-C(=O)-N(R^a)-C₁₋₄ 烷基-芳基,
- (7)-HetB,
- (8)-C(=O)-N(R^a)-C₁₋₄ 烷基-HetB,
- (9)-C₁₋₄ 烷基-HetC,或
- (10)-C(=O)-HetC;

HetB 是:

(A)包含 1-4 个独立选自 N, O 和 S 的杂原子的 5-或 6-元杂芳环; 其中杂芳环通过环中的碳原子连接在化合物的其余部分, 并且其中杂芳环:

- (i)任选地被 1 或 2 个各自独立地是-C₁₋₄ 烷基的取代基所取代; 和
- (ii)任选地被芳基或-C₁₋₄ 烷基-芳基所取代;或

(B)包含 1-4 个独立选自 N, O 和 S 的杂原子的 9-或 10-元芳香杂双环稠合环系; 其中稠合环系由一个 6-元环与一个 5-元环或者另一个 6-元环稠合组成, 其中任一个环是通过碳原子连接到化合物的其余部分; 其中稠合环环系中通过碳原子连接到化合物的其它部分的环包含至少一个杂原子; 并且其中稠合环系:

- (i)任选地被 1 或 2 个各自独立地是-C₁₋₄ 烷基的取代基所取代; 和
- (ii)任选地被芳基或-C₁₋₄ 烷基-芳基所取代;

HetC 是包含至少一个碳原子和共计 1-4 杂原子的 4-元至 7-元饱和杂环, 所述杂原子独立地选自 1-4 个 N 原子, 0-2 个 O 原子和 0-2 个 S 原子, 其中任何环的 S 原子任选地被氧化为 SO 或 SO₂, 并且其中杂环任选地与苯环稠合, 并且其中杂环通过环中的 N 原子连接到化合物的其它部分, 并且其中杂环:

(i)任选地被 1 或 2 个各自独立地为-C₁₋₄ 烷基,-C₁₋₄ 烷基-N(R^a)R^b,或-C(=O)OR^a 的取代基所取代; 和

(ii)任选地被芳基, $-C_{1-4}$ 烷基-芳基, HetD, 或 $-C_{1-4}$ 烷基-HetD 取代; 其中 HetD 是(i)包含 1-4 个独立选自 N, O 和 S 的杂原子的 5-或 6-元杂芳环或(ii)包含至少一个碳原子和 1-4 个独立地选自 N, O 和 S 的杂原子的 4-至 7-元饱和杂环;

芳基是苯基或萘基;

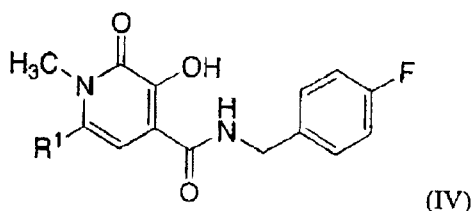
R^a 是 H 或 C_{1-4} 烷基; 和

R^b 是 H 或 C_{1-4} 烷基。

10. 权利要求 9 的化合物, 或其可药用盐, 其中 R^1 是:

- (1)- CF_3 ,
- (2)- $C(=O)-CH_3$,
- (3)- CO_2H ,
- (4)- $C(=O)OCH_3$,
- (5)- $C(=O)-NH(CH_3)$,
- (6)- $C(=O)-N(CH_3)_2$,
- (7)- $C(=O)-NH(CH_2CH_3)$,
- (8)- $C(=O)-N(CH_2CH_3)_2$,
- (9)- $C(=O)-NH(CH(CH_3)_2)$,
- (10)- $C(=O)-NH-CH_2$ -苯基,
- (11)- $C(=O)-N(CH_3)-CH_2$ -苯基,
- (12)-HetB,
- (13)- $C(=O)-NH-CH_2$ -HetB,
- (14)- $C(=O)-N(CH_3)-CH_2$ -HetB, 或
- (15)- $C(=O)$ -HetC 。

11. 式 IV 的化合物, 或其可药用盐:



其中 R^1 是:

- (1)-H,
- (2)- C_{1-4} 烷基,

- (3)-C₁₋₄ 氟代烷基,
 (4)-C(=O)-R^a,
 (5)-C(=O)OR^a,
 (6)-C(=O)(R^a)R^b,
 (7)-C(=O)-N(R^a)-C₁₋₄ 烷基-芳基,
 (8)-HetB,
 (9) -C(=O)-N(R^a)-C₁₋₄ 烷基-HetB,或
 (10) -C(=O)-HetC;

HetB 是:

(A)包含 1-4 个独立选自 N, O 和 S 的杂原子的 5-或 6-元杂芳环; 其中杂芳环通过环中的碳原子连接在化合物的其余部分, 并且其中杂芳环:

- (i)任选地被 1 或 2 个各自独立地是-C₁₋₄ 烷基的取代基所取代; 和
 (ii)任选地被芳基或-C₁₋₄ 烷基-芳基所取代;或

(B)包含 1-4 个独立选自 N, O 和 S 的杂原子的 9-或 10-元芳香杂双环稠合环系; 其中稠合环系由一个 6-元环与一个 5-元环或者另一个 6-元环稠合组成, 其中任一个环是通过碳原子连接到化合物的其余部分; 其中稠合环系中通过碳原子连接到化合物的其它部分的环包含至少一个杂原子; 并且其中稠合环系:

- (i)任选地被 1 或 2 个各自独立地是-C₁₋₄ 烷基的取代基所取代; 和
 (ii)任选地被芳基或-C₁₋₄ 烷基-芳基所取代;

HetC 是包含至少一个碳原子和共计 1-4 杂原子的 4-元至 7-元饱和杂环, 所述杂原子独立地选自 1-4 个 N 原子, 0-2 个 O 原子和 0-2 个 S 原子, 其中任何环的 S 原子任选地被氧化为 SO 或 SO₂, 并且其中杂环任选地与苯环稠合, 并且其中杂环通过环中的 N 原子连接到化合物的其它部分, 并且其中杂环:

(i)任选地被 1 或 2 个各自独立地选自-C₁₋₄ 烷基,-C₁₋₄ 烷基-N (R^a)R^b,或-C(=O)OR^a的取代基所取代; 和

(ii)任选地被芳基, -C₁₋₄ 烷基-芳基,HetD,或-C₁₋₄ 烷基-HetD 取代;其中 HetD 是(i)包含 1-4 个独立选自 N,O 和 S 的杂原子的 5-或 6-元杂芳环或(ii)包含至少一个碳原子和 1-4 个独立地选自 N,O 和 S 的杂原子的 4-至 7-元饱和杂环;

芳基是苯基或萘基;

R^a 是 H 或 C₁₋₄ 烷基;和

R^b 是 H 或 C₁₋₄ 烷基。

12. 权利要求 11 的化合物,或其可药用盐, 其中 R¹ 是:

- (1)-CF₃,
- (2)-C(=O)-CH₃,
- (3)-CO₂H,
- (4)-C(=O)OCH₃,
- (5)-C(=O)-NH(CH₃),
- (6)-C(=O)-N(CH₃)₂,
- (7)-C(=O)-NH(CH₂CH₃),
- (8)-C(=O)-N(CH₂CH₃)₂,
- (9)-C(=O)-NH(CH(CH₃)₂),
- (10)-C(=O)-NH-CH₂-苯基,
- (11)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-苯基,
- (12)-HetB,
- (13)-C(=O)-NH-CH₂-HetB,
- (14)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-HetB,或
- (15)-C(=O)-HetC。

13. 药物组合物, 包含有效量权利要求 1-12 任一项所述的化合物或其可药用盐, 和可药用载体。

14. 在需要所述治疗的主体中抑制 HIV 整合酶的方法, 包括给予该主体有效量的权利要求 1-12 任一项所述的化合物, 或其可药用盐。

15. 在需要所述治疗的主体中抑制或治疗由 HIV 引起的感染, 或者预防, 治疗或延缓 AIDS 发病的方法, 包括给予该主体有效量的权利要求 1-12 任一项所述的化合物, 或其可药用盐。

16. 药物组合物, 其中包括(i)根据权利要求 1-12 任一项所述的化合物, 或其可药用盐, 和(ii)选自 HIV 蛋白酶抑制剂, 非核苷 HIV 逆转录酶抑制剂和核苷 HIV 逆转录酶抑制剂的 HIV 感染/AIDS 抗病毒剂,其中 (i) 的化合物或其可药用盐和 (ii) 的 HIV 感染/AIDS 抗病毒剂各自的用量能够使该组合有效抑制 HIV 整合酶, 治疗或预防由 HIV 引起的感染, 或者预防, 治疗或延缓 AIDS 发病。

17. 根据权利要求 1-12 任一项所述的化合物, 或其可药用盐, 用于制备抑制需要所述治疗的主体中的 HIV 整合酶的药物。

18. 根据权利要求 1-12 任一项所述的化合物, 或其可药用盐, 用于制备药物, 该药物用于治疗在需要所述治疗的主体中的由 HIV 引起的感染, 或者预防, 治疗或延缓 AIDS 发病。

用作 HIV 整合酶抑制剂的
N-苄基-3,4-二羟基吡啶-2-羧酰胺
类和 N-苄基-2,3-二羟基吡啶-4-羧酰胺类化合物

发明领域

本发明涉及 N-苄基-二羟基吡啶羧酰胺类化合物及其可药用盐,它们的合成,和它们作为 HIV 整合酶抑制剂的用途。本发明的化合物及其可药用盐可用于预防或治疗由 HIV 引起的感染以及预防,治疗或延缓 AIDS 的发病。

发明背景

被称为人类免疫缺陷病毒(HIV)的逆转录病毒是复杂疾病的病原体,其包括免疫系统的渐进破坏(获得性免疫缺陷综合症; AIDS)以及中枢的和外周神经系统的衰退。这类病毒早先被称为 LAV、HTLV-III 或 ARV。逆转录病毒复制的共同特点在于,借助于前病毒 DNA 的病毒编码的整合酶插入到宿主细胞基因组中,是 HIV 在人的 T-淋巴细胞和单核细胞样细胞内复制的必要步骤。借助于整合酶的整合被认为是通过三个步骤调节的:用病毒 DNA 序列进行稳定的核蛋白复合体的装配;从线性前病毒 DNA 的 3'末端剪切下来两个核苷酸;在宿主靶标位点的交错切口处与凹进的 3'OH 末端共价结合。此过程的第四步,修复合成生成的缺口,可由细胞酶来完成。

HIV 的核苷酸序列显示了在一个开放阅读框中存在 pol 基因 [Ratner, L. 等, *Nature*, 313,277 (1985)]。氨基酸序列的同源性为 pol 序列编码逆转录酶,整合酶和 HIV 蛋白酶提供了证据[Toh,H. 等,EMBO J.4,1267(1985); Power, M.D. 等, *Science*, 231,1567 (1986); Pearl, L.H. 等, *Nature*, 329,351 (1987)]。这三种酶都已经被证明对 HIV 复制是必要的。

已知一些作为 HIV 复制抑制剂的抗病毒化合物在 AIDS 和类似疾病的治疗中是有效药剂,包括逆转录酶抑制剂例如叠氮胸苷(艾滋病防护药)(AZT)和依发韦仑(efavirenz)及蛋白酶(1986);Pearl,L.H.等, *Nature*, 329,351(1987)]。这三种酶都已经被证明对 HIV 的复制是必要的。

已知一些作为 HIV 复制抑制剂的抗病毒化合物在治疗 AIDS 和类似疾病

的治疗中是有效药剂,包括逆转录酶抑制剂例如叠氮胸苷(艾滋病防护药)(AZT)以及依发韦仑和蛋白酶抑制剂如茚地那韦(indinavir)和奈非那韦(nelfinavir)。本发明化合物是 HIV 整合酶抑制剂和 HIV 复制抑制剂。体外整合酶和细胞内 HIV 复制的抑制是在 HIV 感染的细胞内抑制体外重组细胞整合酶催化的链位转移反应的直接结果。本发明的优点在于高度专一抑制 HIV 整合酶和 HIV 复制。

以下参考文献作为背景技术:

US 6380249,US 6306891,和 US 6262055 公开了 2,4-二氧代丁酸和其酸酯用作 HIV 整合酶抑制剂。

WO01/00578 公开了 1-(芳香-或芳香杂环-取代的)-3-(芳香杂环取代的)-1,3-丙二酮用作 HIV 整合酶抑制剂。

US 2003/0055071(对应 WO 02/30930),WO 02/30426,和 WO02/55079 均公开了某些 8-羟基-1,6-二氮杂萘-7-羧酰胺用作 HIV 整合酶抑制剂。

WO 02/036734 公开了某些氮杂-和多氮杂-萘基酮用作 HIV 整合酶抑制剂。

WO 03/016275(对应 EP 1422218)公开了某些具有整合酶抑制活性的化合物。

WO 03/35076 公开了某些 5,6-二羟基嘧啶-4-羧酰胺用作 HIV 整合酶抑制剂,和 WO 03/35077 公开了某些 N-取代 5-羟基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-羧酰胺用作 HIV 整合酶抑制剂。

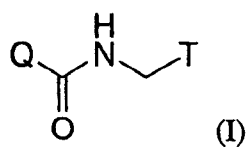
WO 03/062204 公开了某些羟基二氮杂萘酮羧酰胺(hydroxynaphthyridinone carboxamides)用作 HIV 整合酶抑制剂。

WO 04/004657 公开了某些羟基吡咯衍生物用作 HIV 整合酶抑制剂。WO 2004/062613 公开了某些嘧啶羧酰胺用作 HIV 整合酶抑制剂。

发明概述

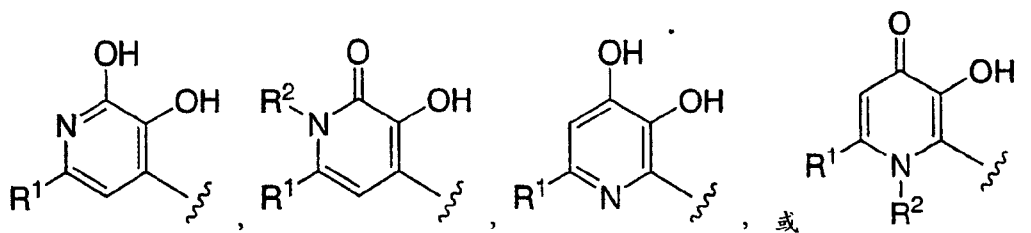
本发明涉及 N-苄基-二羟基吡啶羧酰胺类化合物。所述化合物可以以化合物或它们的可药用盐或水合物(如果合适的话),或者作为药物组合物成分的形式,无论是与或不与其它 HIV/AIDS 抗病毒剂,抗感染药物,免疫调节剂,抗生素或疫苗联合,用于抑制 HIV 整合酶,预防由 HIV 引起的感染,治疗由 HIV 引起的感染以及用于预防,治疗和延缓 AIDS 和/或 ARC 的发病。

更具体地,本发明包括式 I 化合物,和其可药用盐:

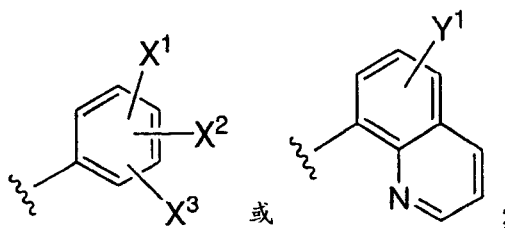


其中:

Q 是:



T 是:



X^1 , X^2 和 X^3 分别独立地选自-H, 卤素, $-C_{1-4}$ 烷基, $-O-C_{1-4}$ 烷基, $-C_{1-4}$ 氟代烷基, $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基, $-C(=O)-NH-(C_{1-4}$ 烷基), $-C(=O)-N-(C_{1-4}$ 烷基) $_2$, 和 HetA

Y^1 是-H, 卤素, $-C_{1-4}$ 烷基, 或 $-C_{1-4}$ 氟代烷基;

R^1 是:

- (1)-H
- (2)- C_{1-6} 烷基,
- (3)- C_{1-6} 氟代烷基,
- (4)- C_{1-6} 烷基- $N(R^a)R^b$,
- (5)- C_{1-6} 烷基- $N(R^a)-C(=O)-R^b$,
- (6)- $C(=O)-R^a$,
- (7)- $C(=O)OR^a$,
- (8)- $C(=O)-N(R^a)R^b$,

- (9)-C(=O)-N(R^a)-C₁₋₆ 烷基-芳基,
 (10)-HetB,
 (11)-C(=O)-N(R^a)-C₁₋₆ 烷基-HetB,
 (12)-C₁₋₆ 烷基-HetC,
 (13)-C(=O)-HetC,
 (14)-C(=O)-芳基,或
 (15)-C(=O)-HetB ;

HetA 各自独立地是包含 1-4 个独立地选自 N, O 和 S 杂原子的 5-或 6-元杂芳环,其中杂芳环任选地由 1 或 2 个各自独立的-C₁₋₄ 烷基取代基取代;

HetB 是:

(A)包含 1-4 个独立地选自 N, O 和 S 的杂原子的 5-或 6-元杂芳环; 其中杂芳环通过环中的一个碳原子连接在化合物的其余部分, 并且其中杂芳环:

- (i) 任选地由 1 或 2 个各自独立的-C₁₋₄ 烷基取代基取代; 和
 (ii)任选地由芳基或-C₁₋₄ 烷基-芳基取代;或

(B)包含 1-4 个独立选自 N, O 和 S 的杂原子的 9-或 10-元芳香杂双环稠合环系; 其中稠合环系由一个 6-元环与一个 5-元环或者另一个 6-元环稠合的 6-元环, 其中任一个环都是通过碳原子连接到化合物的其余部分; 其中稠合环系中通过碳原子连接到化合物的其它部分的环包含至少一个杂原子; 并且其中稠合环系:

- (i)任选地由 1 或 2 个各自独立的-C₁₋₄ 烷基的取代基取代;和
 (ii)任选地由芳基或-C₁₋₄ 烷基-芳基取代;

HetC 是包含至少一个碳原子和共计 1-4 杂原子的 4-元至 7-元饱和杂环, 所述杂原子独立地选自 1-4 个 N 原子, 0-2 个 O 原子和 0-2 个 S 原子, 其中任何环的 S 原子任选地被氧化为 SO 或 SO₂,其中杂环任选地与苯环稠合, 并且其中杂环通过环中的 N 原子连接到化合物的其它部分, 并且其中杂环:

(i)任选地被 1 或 2 个分别独立地选自-C₁₋₄ 烷基,-C₁₋₄ 烷基-N (R^a) R^b, 或-C(=O)OR^a 的取代基所取代; 和

(ii)任选地被芳基, -C₁₋₄ 烷基-芳基, HetD, 或-C₁₋₄ 烷基-HetD 取代;其中 HetD 是 (i) 包含 1-4 个独立选自 N,O 和 S 杂原子的 5-或 6-元杂芳环或 (ii)包含至少一个碳原子和 1-4 个独立地选自 N,O 和 S 杂原子的 4-至 7-元饱和杂环;

R^2 是 $-C_{1-6}$ 烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基-芳基;

芳基是苯基或萘基;

各 R^a 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基;和

各 R^b 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基。

本发明还包括含有本发明化合物的药物组合物和制备所述药物组合物的方法。本发明进一步包括治疗 AIDS 的方法, 延缓 AIDS 发病的方法, 预防 AIDS 的方法, 预防由 HIV 引起的感染的方法, 和治疗由 HIV 引起的感染的方法。

在随后的说明书, 实施例和附加的权利要求中, 本发明的其他实施方案, 情况和特性或者被进一步描述或者将是显而易见的。

发明详述

本发明包括上述式 I 化合物, 及其可药用盐。这些化合物及其可药用盐是 HIV 整合酶抑制剂。

本发明第一个实施方案是式 I 化合物, 或其可药用盐, 其中 R^1 是 (1) 包含至少一个 CF_3 基团的 $-C_{1-6}$ 氟代烷基, (2) $-C(=O)-R^a$, (3) $-C(=O) OR^a$, (4) $-C(=O)-N(R^a)R^b$, (5) $-C(=O)-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基-芳基, (6) $-C(=O)-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基-HetB, 或 (7) $-C(=O)-HetC$; 其它所有变量如最初的定义 (即, 如发明概述中的定义)。本实施方案基于这样一个发现, 相对于没有取代或被推电子基团取代, 吡啶 2-羧酰胺的 6-位或吡啶 4-羧酰胺的 2-位的吸电子基团 (如, 上述基团 (1)-(7)) 的存在引起提高整合酶抑制活性的结果。在本实施方案的一个方面, 吸电子基团位于吡啶 2-羧酰胺的 6-位。

本发明第二个实施方案是式 I 化合物, 或其可药用盐, 其中 R^1 是:

- (1)-H,
- (2)- C_{1-3} 烷基,
- (3)- C_{1-3} 氟代烷基,
- (4)- C_{1-3} 烷基- NH_2 ,
- (5)- C_{1-3} 烷基- $NH(-C_{1-3}$ 烷基),
- (6)- C_{1-3} 烷基- $N(-C_{1-3}$ 烷基) $_2$,
- (7)- C_{1-3} 烷基- $NH-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基,
- (8)- C_{1-3} 烷基- $N(-C_{1-3}$ 烷基)- $C(=O)-C_{1-3}$ 烷基,
- (9)- $C(=O)H$,

- (10)-C(=O)-C₁₋₃ 烷基,
 (11)-CO₂H,
 (12)-C(=O)O-C₁₋₃ 烷基,
 (13)-C(=O)-NH(-C₁₋₃ 烷基),
 (14)-C(=O)-N(-C₁₋₃ 烷基)₂,
 (15)-C(=O)-NH-CH₂-苯基,
 (16)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-苯基,
 (17)-HetB,
 (18)-C(=O)-NH-CH₂-HetB,
 (19)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-HetB,
 (20)-CH₂-HetC,
 (21)-CH(CH₃)-HetC,或
 (22)-C(=O)-HetC;

其它所有变量如最初的定义。

本发明的第三个实施方案是式 I 化合物,或其可药用盐, 其中 R¹ 是:

- (1)包含至少一个 CF₃ 的-C₁₋₃ 氟代烷基,
 (2)-C₁₋₃ 烷基-N(-C₁₋₃ 烷基)₂,
 (3)-C(=O)-C₁₋₃ 烷基,
 (4)-CO₂H,
 (5)-C(=O)O-C₁₋₃ 烷基,
 (6)-C(=O)-NH(-C₁₋₃ 烷基),
 (7)-C(=O)-N(-C₁₋₃ 烷基)₂,
 (8)-C(=O)-NH-CH₂-苯基,
 (9)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-苯基,
 (10)-HetB,
 (11)-C(=O)-NH-CH₂-HetB,
 (12)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-HetB,或
 (13)-C(=O)-HetC ;

其它所有变量如上述最初的定义。在第三个实施方案的一个方面中, R¹ 是上述基团(1) 和 (3) 至 (13)中的任一个 (即,R¹ 的定义排除(2)-C₁₋₃ 烷基-N(-C₁₋₃

烷基)₂)。

本发明的第四个实施方案是式 I 化合物,或其可药用盐,其中 R¹ 是:

- (1)-CF₃,
- (2)-CH(CH₃)-N(CH₃)₂,
- (3)-C(=O)-CH₃,
- (4)-CO₂H,
- (5)-C(=O)O-CH₃,
- (6)-C(=O)-NH(-CH₃),
- (7)-C(=O)-N(-CH₃)₂,
- (8)-C(=O)-NH(CH₂CH₃),
- (9)-C(=O)-N(CH₂CH₃)₂,
- (10)-C(=O)-NH(CH(CH₃)₂),
- (11)-C(=O)-NH-CH₂-苯基,
- (12)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-苯基,
- (13)-HetB,
- (14)-C(=O)-NH-CH₂-HetB,
- (15)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-HetB, 或
- (16)-C(=O)-HetC ;

其它所有变量如上述最初的定义。在第四个实施方案的一个方面中, R¹ 是上述基团(1) 和 (3) 至 (16)中的任一个(即, R¹ 定义排除(2)-CH(CH₃)-N(CH₃)₂)。

本发明的第五个实施方案是式 I 化合物,或其可药用盐,其中 HetB 是:

(A)包含共计 1-3 个杂原子的 5-或 6-元杂芳环,所述杂原子独立地选自 0-3 个 N 原子,0 或 1 个 O 原子,和 0 或 1 个 S 原子;其中杂芳环通过环中的一个碳原子连接在化合物的其它部分,并且其中杂芳环是:

- (i)任选地被 1 或 2 个各自独立地是-C₁₋₃ 烷基的取代基取代; 和
- (ii)任选地被苯基或-CH₂-苯基取代;或

(B)包含共计 1-4 个杂原子的 9-或 10-元芳香杂双环稠合环系,所述杂原子独立地选自 1-4 个 N 原子,0 或 1 个 O 原子,和 0 或 1 个 S 原子;其中稠合环系由一个 6-元环与一个 5-元环或另一个 6-元环稠合组成,其中任一个环通过碳原子连接到化合物的其它部分;其中通过碳原子连接到化合物的其它部分的稠合环

系上的环包含至少一个杂原子；并且其中稠合环系：

(i) 任选地被 1 或 2 个各自独立地是 $-C_{1-3}$ 烷基的取代基所取代；和

(ii) 任选地被苯基或 $-CH_2-$ 苯基所取代；

其它所有变量如最初的定义或如任一个前述实施方案中的定义。

本发明的第六个实施方案是式 I 化合物,或其可药用盐, 其中 HetB 是杂芳环, 选自噁二唑基, 噁吩基 (或者在本领域中称作“噁吩基”), 吡唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 咪唑基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 和吡啶并咪唑基; 其中杂芳环通过环中的碳原子连接到化合物的其它部分, 并且其中杂芳环任选地被甲基或苯基所取代;

其它所有变量如最初的定义或如最先四个实施方案中任一个的定义。

本发明的第七个实施方案是式 I 化合物,或其可药用盐, 其中 HetC 是包含共计 1-3 个杂原子的 5-或 6-元饱和杂环, 所述杂原子独立地选自 1- 3 个 N 原子, 0 或 1 个 O 原子, 和 0 或 1 个 S 原子, 其中任一个环 S 原子任选地被氧化为 SO 或 SO_2 , 并且其中杂环任选地与苯环稠合, 并且其中杂环通过环中的 N 原子连接到化合物的其它部分, 并且其中杂环:

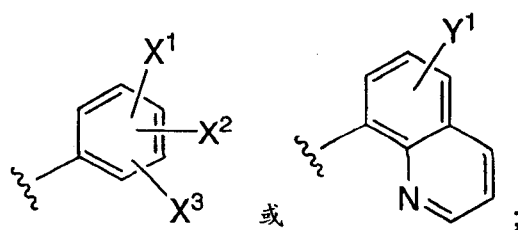
(i) 任选地被 $-C_{1-3}$ 烷基, $-(CH_2)_{1-2}-NH(-C_{1-3} \text{ 烷基})$, $-(CH_2)_{1-2}-N(-C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 或 $C(=O)O-C_{1-3}$ 烷基取代; 和

(ii) 任选地被苯基, $-CH_2-$ 苯基, HetD, 或 $-(CH_2)_{1-2}-HetD$ 取代; 其中 HetD 是 (i) 包含共计 1-3 个杂原子的 5-或 6-元杂芳环, 所述杂原子独立地选自 0-3 个 N 原子, 0 或 1 个 O 原子, 和 0 或 1 个 S 原子或 (ii) 包含共计 1-3 个杂原子的 5-或 6-元饱和杂环, 所述杂原子独立地选自 1-3 个 N 原子, 0 或 1 个 O 原子, 和 0 或 1 个 S 原子;

其它所有变量如最初的定义或如任一个前述实施方案中的定义。

本发明的第八个实施方案是式 I 化合物,或其可药用盐, 其中 HetC 是杂环, 选自吡咯烷基, 吗啉基, 哌啶基, 哌嗪基和与苯环稠合的哌啶基; 其中杂环通过环中的 N 原子连接到化合物的其它部分, 并且其中杂环任选地被甲基, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, 吡啶基, $-CH_2-$ 吡啶基, $-CH_2-$ 吗啉基, 或 $-CH_2CH_2-$ 吗啉基取代; 其它所有变量如最初的定义或如任意最先六个实施方案中的定义。

本发明的第九个实施方案是式 I 化合物,或其可药用盐, 其中 T 是:



X^1 是氟, 氯, 甲基, 三氟甲基, 甲氧基, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 或噁二唑基;

X^2 和 X^3 各自独立地选自-H, 氟, 氯, 甲基, 三氟甲基, 甲氧基, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{CH}_3)$, 和 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

Y^1 是-H, 氟, 氯, 甲基, 或三氟甲基;

其它所有变量如最初的定义或如任一个前述实施方案中的定义。

本发明的第十个实施方案是式 I 化合物, 或其可药用盐, 其中 T 是 4-氟苯基; 其它所有变量如最初的定义或如任一个最先八个实施方案中的定义。

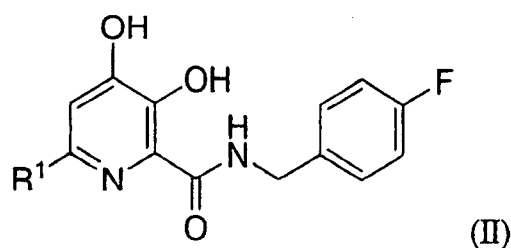
本发明的第十一个实施方案是式 I 化合物, 或其可药用盐, 其中 R^2 是 C_{1-3} 烷基或 $-\text{CH}_2$ -苯基; 其它所有变量如最初的定义或如任一个前述实施方案中的定义。

本发明的第十二个实施方案是式 I 化合物, 或其可药用盐, 其中 R^2 是甲基; 其它所有变量如最初的定义或如任一个最先十个实施方案中的定义。

本发明的第十三个实施方案是式 I 化合物, 或其可药用盐, 其中 R^a 和 R^b 各自独立地是 H 或 C_{1-4} 烷基; 其它所有变量如最初的定义或如任一个前述实施方案中的定义。

本发明的第十四个实施方案是式 I 化合物, 或其可药用盐, 其中 R^a 和 R^b 各自独立地是 H 或甲基; 其它所有变量如最初的定义或如任一个最先十二个实施方案中的定义。

本发明的第一类包括式 II 化合物, 及其可药用盐:



其中 R¹ 是:

- (1)-C₁₋₄ 氟代烷基,
- (2)-C₁₋₄ 烷基-N(R^a)R^b,
- (3)-C(=O)-R^a,
- (4)-C(=O)OR^a,
- (5)-C(=O)-N(R^a)R^b,
- (6)-C(=O)-N(R^a)-C₁₋₄ 烷基-芳基,
- (7)-HetB,
- (8)-C(=O)-N(R^a)-C₁₋₄ 烷基-HetB,或
- (9)-C(=O)-HetC;

HetB 和 HetC 各自如上述最初的定义;

芳基是苯基或萘基;

R^a 各自独立地是 H 或 C₁₋₄ 烷基;和

R^b 各自独立地是 H 或 C₁₋₄ 烷基。

第一类的亚类包括式 II 化合物,及其可药用盐,其中 R¹ 是基团(1)和(3)-(9)中的任一个(即, R¹ 的定义排除(2)-C₁₋₄ 烷基-N(R^a)R^b);其他所有变量如第一类的定义。

第一类的另一个亚类包括式 II 化合物,及其可药用盐,其中 R¹ 是:

- (1)-C₁₋₃ 氟代烷基,
- (2)-C₁₋₃ 烷基-N(-C₁₋₃ 烷基)₂,
- (3)-C(=O)-C₁₋₃ 烷基,
- (4)-CO₂H,
- (5)-C(=O)O-C₁₋₃ 烷基,
- (6)-C(=O)-NH(-C₁₋₃ 烷基),
- (7)-C(=O)-N(-C₁₋₃ 烷基)₂,
- (8)-C(=O)-NH-CH₂-苯基,
- (9)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-苯基,
- (10)-HetB,
- (11)-C(=O)-NH-CH₂-HetB,
- (12)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-HetB,或

(13)-C(=O)-HetC;

HetB 如第五个实施方案中的定义; HetC 如第七个实施方案中的定义;其他所有变量如上述第一类的定义。按照该亚类的特征, R¹ 是基团(1)和(3)至(13)中的任一个 (即,R¹的定义排除(2)-C₁₋₃烷基-N(-C₁₋₃烷基)₂).

第一类的又一个亚类包括式 II 化合物, 及其可药用盐, 其中 R¹ 是:

(1)-CF₃,

(2)-C(=O)-CH₃,

(3)-CO₂H,

(4)-C(=O)OCH₃,

(5)-C(=O)-NH(CH₃),

(6)-C(=O)-N(CH₃)₂,

(7)-C(=O)-NH(CH₂CH₃),

(8)-C(=O)-N(CH₂CH₃)₂,

(9)-C(=O)-NH(CH(CH₃)₂),

(10)-C(=O)-NH-CH₂-苯基,

(11)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-苯基,

(12)-HetB,

(13)-C(=O)-NH-CH₂-HetB,

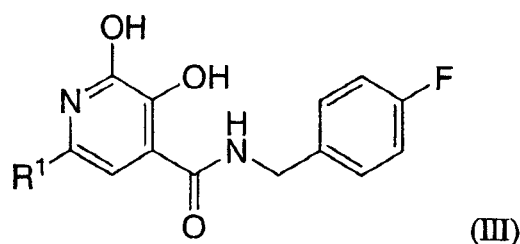
(14)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-HetB, 或

(15)-C(=O)-HetC ;

其它所有变量如第一类或前述亚类的定义。

第一类的又一个亚类包括式 II 化合物,及其可药用盐, 其中 R¹ 的定义如前述亚类的定义, 只是除了基团(1)至 (15), R¹ 还可以是-CH(CH₃)-N(CH₃)₂;其他所有变量如前述亚类的定义。

本发明的第二类包括式 III 化合物, 及其可药用盐:



其中:

R^1 是:

- (1)- $C_{1,4}$ 氟代烷基,
- (2)- $C_{1,4}$ 烷基- $N(R^a)-C(=O)-R^b$,
- (3)- $C(=O)-R^a$,
- (4)- $C(=O)OR^a$,
- (5)- $C(=O)-N(R^a)R^b$,
- (6)- $C(=O)-N(R^a)-C_{1,4}$ 烷基-芳基,
- (7)-HetB,
- (8)- $C(=O)-N(R^a)-C_{1,4}$ 烷基-HetB,
- (9)- $C_{1,4}$ 烷基-HetC,或
- (10)- $C(=O)-HetC$;

HetB 和 HetC 各自如上述最初的定义;

芳基是苯基或萘基;

R^a 为 H 或 $C_{1,4}$ 烷基;和

R^b 为 H 或 $C_{1,4}$ 烷基。

第二类的亚类包括式 III 化合物, 及其可药用盐, 其中 R^1 是基团(1),(3)至(8)和(10)中的任一个 (即, R^1 的定义排除(2)- $C_{1,4}$ 烷基- $N(R^a)-C(=O)-R^b$ 和(9)- $C_{1,4}$ 烷基-HetC);其他所有变量如第二类的定义。

第二类的另一亚类包括式 III 化合物, 及其可药用盐, 其中 R^1 是:

- (1)- $C_{1,3}$ 氟代烷基,
- (2)- $C_{1,3}$ 烷基- $N(-C_{1,3}$ 烷基)- $C(=O)-C_{1,3}$ 烷基,
- (3)- $C(=O)-C_{1,3}$ 烷基,
- (4)- CO_2H ,
- (5)- $C(=O)O-C_{1,3}$ 烷基,
- (6)- $C(=O)-NH(-C_{1,3}$ 烷基),
- (7)- $C(=O)-N(-C_{1,3}$ 烷基)₂,
- (8)- $C(=O)-NH-CH_2$ -苯基,
- (9)- $C(=O)-N(CH_3)-CH_2$ -苯基,
- (10)-HetB,

- (11)-C(=O)-NH-CH₂-HetB,
 (12)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-HetB,
 (13)-CH₂-HetC,
 (14)-CH(CH₃)-HetC,或
 (15)-C(=O)-HetC ;

HetB 如第五个实施方案的定义; HetC 如第七个实施方案的定义;其它所有变量如上述第二类的定义。按照该亚类的特征, R¹ 是基团 (1), (3)至(12),和(15)中的任一个(即,R¹ 的定义排除(2)-C₁₋₃ 烷基-N(-C₁₋₃ 烷基)-C(=O)-C₁₋₃ 烷基,(13)-CH₂-HetC,和 (14)-CH(CH₃)-HetC)。

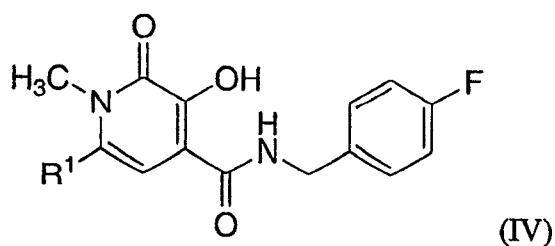
第二类的又一亚类包括式 III 化合物, 及其可药用盐, 其中 R¹ 是:

- (1)-CF₃,
 (2)-C(=O)-CH₃,
 (3)-CO₂H,
 (4)-C(=O)OCH₃,
 (5)-C(=O)-NH(CH₃),
 (6)-C(=O)-N(CH₃)₂,
 (7)-C(=O)-NH(CH₂CH₃),
 (8)-C(=O)-N(CH₂CH₃)₂,
 (9)-C(=O)-NH(CH(CH₃)₂),
 (10)-C(=O)-NH-CH₂-苯基,
 (11)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-苯基,
 (12)-HetB,
 (13)-C(=O)-NH-CH₂-HetB,
 (14)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-HetB,或
 (15)-C(=O)-HetC;

其他所有变量如第二类或前述亚类的定义。

第二类的又一亚类包括式 III 化合物, 及其可药用盐, 其中 R¹ 如前述亚类的定义, 只是除了基团(1)至(15)R¹ 还可以是-CH(CH₃)-N(CH₃)-C(=O)CH₃,-CH₂-HetC,或-CH(CH₃)-HetC;其它所有变量如前述亚类的定义。

本发明的第三类包括式 IV 化合物, 及其可药用盐;



其中 R¹ 是:

- (1)-H,
- (2)-C₁₋₄ 烷基,
- (3)-C₁₋₄ 氟代烷基,
- (4)-C(=O)-R^a,
- (5)-C(=O)OR^a,
- (6)-C(=O)N(R^a)R^b,
- (7)-C(=O)-N(R^a)-C₁₋₄ 烷基-芳基,
- (8)-HetB,
- (9)-C(=O)-N(R^a)-C₁₋₄ 烷基-HetB, 或
- (10)-C(=O)-HetC;

HetB 和 HetC 均如上述最初的定义;

芳基是苯基或萘基;

R^a 是 H 或 C₁₋₄ 烷基; 和

R^b 是 H 或 C₁₋₄ 烷基。

第三类的亚类包括式 IV 化合物, 及其可药用盐, 其中 R¹ 是基团(3)至(10)中的任一个(即, R¹ 的定义排除(1)-H 和(2)-C₁₋₄ 烷基); 其它所有变量如第三类的定义。

第三类的另一亚类包括式 IV 化合物, 及其可药用盐, 其中 R¹ 是:

- (1)-H,
- (2)-C₁₋₃ 烷基,
- (3)-C₁₋₃ 氟代烷基,
- (4)-C(=O)-C₁₋₃ 烷基,
- (5)-CO₂H,
- (6)-C(=O)O-C₁₋₃ 烷基,

- (7)-C(=O)-NH(-C₁₋₃ 烷基),
- (8)-C(=O)-N(-C₁₋₃ 烷基)₂,
- (9)-C(=O)-NH-CH₂-苯基,
- (10)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-苯基,
- (11)-HetB,
- (12)-C(=O)-NH-CH₂-HetB,
- (13)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-HetB,或
- (14)-C(=O)-HetC ;

HetB 如第五个实施方案的定义;HetC 如第七个实施方案的定义;其它所有变量如第三类的定义。按照该亚类的特征, R¹ 是基团(3)至(14)中的任一个(即,R¹的定义排除(1)-H 和(2)-C₁₋₃ 烷基)。

第三类的又一亚类包括式 IV 化合物, 及其可药用盐, 其中 R¹ 是:

- (1)-CF₃,
- (2)-C(=O)-CH₃,
- (3)-CO₂H,
- (4)-C(=O)OCH₃,
- (5)-C(=O)-NH(CH₃),
- (6)-C(=O)-N(CH₃)₂,
- (7)-C(=O)-NH(CH₂CH₃),
- (8)-C(=O)-N(CH₂CH₃)₂,
- (9)-C(=O)-NH(CH(CH₃)₂),
- (10)-C(=O)-NH-CH₂-苯基,
- (11)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-苯基,
- (12)-HetB,
- (13)-C(=O)-NH-CH₂-HetB,
- (14)-C(=O)-N(CH₃)-CH₂-HetB,或
- (15)-C(=O)-HetC。

其它所有变量如第三类或前述亚类的定义。

第三类的又一亚类包括式 III 化合物, 及其可药用盐, 其中 R¹ 的定义如前述亚类中的定义, 只是除了基团(1)至(15), R¹还可以是-H 或甲基;其它所有变量

如前述亚类的定义。

本发明第十五个实施方案是化合物或其可药用盐，选自下述表 1 显示的化合物。

本发明其它实施方案包括如下：

(a) 包含有效量的式(I)化合物和可药用载体的药物组合物。

(b) 包含通过组合（如，混合）有效量的式(I)化合物和可药用载体制备的产物的药物组合物。

(c) (a)或(b)的药物组合物,进一步包含一种有效量的选自 HIV/AIDS 抗病毒剂, 免疫调节剂和抗感染药剂的 HIV 感染/AIDS 治疗药剂。

(d) (c)的药物组合物,其中 HIV 感染/AIDS 治疗药剂是选自 HIV 蛋白酶抑制剂,非核苷 HIV 逆转录酶抑制剂,和核苷 HIV 逆转录酶抑制剂的抗病毒剂。

(e) 药物组合, 是(i) 式 I 化合物和 (ii)选自 HIV/AIDS 抗病毒剂,免疫调节剂,和抗感染药剂的 HIV 感染/AIDS 治疗药剂;其中式 I 化合物和 HIV 感染/AIDS 治疗药剂各自以实施有效抑制 HIV 整合酶, 治疗或预防 HIV 感染, 或预防, 治疗或延缓 AIDS 发病的组的量使用。

(f) (e)的组合,其中 HIV 感染/AIDS 治疗药剂是选自 HIV 蛋白酶抑制剂, 非核苷 HIV 逆转录酶抑制剂,和核苷 HIV 逆转录酶抑制剂的抗病毒剂。

(g) 抑制在需要所述治疗的主体中的 HIV 整合酶的方法, 其中包括给予该主体有效量的式 I 化合物。

(h) 预防或治疗在需要所述治疗的主体中的由 HIV 引起的感染的方法, 其中包括给予该主体有效量的式 I 化合物。

(i) (h)的方法,其中式(I)化合物与有效量的至少一种选自 HIV 蛋白酶抑制剂,非核苷 HIV 逆转录酶抑制剂,和核苷 HIV 逆转录酶抑制剂的抗病毒剂共同给药。

(j) 预防, 治疗或延缓在需要所述治疗的主体中的 AIDS 发病的方法, 其中包括给予该主体有效量的式 I 化合物。

(k) (j)的方法,其中化合物与有效量的至少一种选自 HIV 蛋白酶抑制剂, 非核苷 HIV 逆转录酶抑制剂,和核苷 HIV 逆转录酶抑制剂的抗病毒剂共同给药。

(l) 抑制在需要所述治疗的主体中的 HIV 整合酶的方法, 其中包括给予该主体药物组合物(a),(b),(c)或(d)或(e)或(f)的组合。

(m) 预防或治疗在需要所述治疗的主体中由 HIV 引起的感染的方法, 其中包括给予该主体药物组合物(a),(b),(c)或 (d)或(e)或(f)的组合。

(n) 预防, 治疗或延缓在需要所述治疗的主体中的 AIDS 发病的方法, 其中包括给予该主体药物组合物(a),(b),(c) 或(d)或(e)或(f)的组合。

本发明还包括本发明化合物(i)用于,(ii)用作药物, 或(iii)用于制备药物: (a) 抑制 HIV 整合酶, (b)预防或治疗由 HIV 引起的感染, 或(c)预防, 治疗或延缓 AIDS 发病。在这些应用中, 本发明的化合物可任选地与一种或多种选自 HIV/AIDS 抗病毒剂, 抗感染药剂, 和免疫调节剂的 HIV/AIDS 治疗药剂共同使用。

本发明另外的实施方案包括上述(a)- (n)列举的药物组合物, 组合和方法以及前段列举的用途, 其中所用之处的本发明化合物是一种如上所述化合物的实施方案, 方面, 种类, 亚类或特征之一的化合物。在所有这些实施方案中, 化合物可任选地以可药用盐的形式使用。

本文中使用的术语"烷基"指在特定范围内含有多个碳原子的任何直链或支链烷基。因此, 例如, "C₁₋₆ 烷基" (或"C₁-C₆ 烷基")指所有己基烷基和戊基烷基异构体以及正、异、仲-和叔-丁基,正-和异丙基, 乙基和甲基。作为另一个例子, "C₁₋₄ 烷基"指正、异、仲-和叔-丁基, 正-和异丙基,乙基和甲基。

术语"-烷基-"指在特定范围内任何含有许多碳原子的直链或支链亚烷基(或"烷二基")。因此, 例如, "-C₁₋₆ 烷基-"指 C₁ 至 C₆ 直链或支链亚烷基。与本发明特别相关的一类亚烷基是-(CH₂)₁₋₆-,特别相关的亚类包括-(CH₂)₁₋₄-, (CH₂)₁₋₃-, (CH₂)₁₋₂-, 和-CH₂-。还相关的是亚烷基-CH(CH₃)-。

术语"卤素"(或"卤代")指氟, 氯, 溴和碘 (或指氟代,氯代, 溴代和碘代)。

术语"氟代烷基"指上述定义的烷基, 其中的一个或多个氢原子被氟取代。因此, 例如"C₁₋₄ 氟代烷基"(或"C₁-C₄ 氟代烷基")指上述定义的 C₁ 至 C₄ 直链或支链烷基, 具有一个或多个氟取代基。特别适宜的氟代烷基包含至少一个三氟甲基, 如(CH₂)₀₋₃CF₃ 系列 (如,三氟甲基, 2,2,2-三氟乙基,和 3,3,3-三氟正丙基)。

除非有相反的确切陈述, 本文引用的所有范围都是包括在内的。例如, 所述含"1-4 个杂原子"的杂环指该环可含 1,2,3 或 4 个杂原子。还可理解为本文引用的任意范围包括该范围的所有亚范围在内。因此,例如,所述含"1-4 个杂原子"的杂环指的是包括杂环以其各种方式包含 2 至 4 个杂原子, 3 或 4 个杂

原子, 1 至 3 个杂原子, 2 或 3 个杂原子, 1 或 2 个杂原子, 1 个杂原子, 2 个杂原子等等。

当任何变量(如, R^a 或 R^b)在任何组分或者化学式 I 或描绘和描述本发明化合物的任何其它化学式中存在一次以上时, 其在各处的定义与所有其它处的定义无关。此外, 取代基和/或变量的组合只有当所述组合产生稳定化合物时才是可允许的。

术语"取代的"(例如, 在"任选地被 1-5 个取代基取代……"中)包括借助于指定取代基的单-和多-取代, 以至于单一-或多重取代(包括在同一位置的多重取代)从化学上来分析是允许的。除非有相反的确切陈述, 指定取代基的取代在一个环(例如, 芳基, 杂芳环, 或饱和杂环)中的任意原子上是允许的, 前提是所述环取代从化学上分析是允许的, 并且产生稳定化合物。

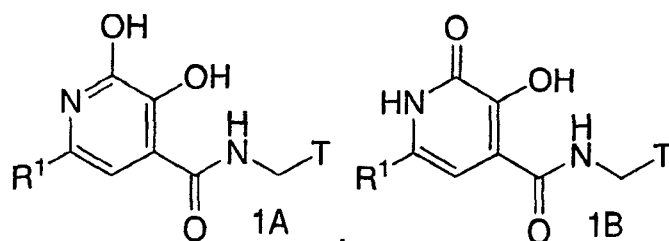
"稳定的"化合物是一种可以制备并分离的化合物, 其结构和特性在一段时间内基本上保持或能保持不变而足以允许使用适合于本文所述目的的化合物(例如, 向主体治疗的或预防的给药)。

在基团的结构式中的开放键前的符号" \sim "表示该基团与分子的其余部分连接的点。

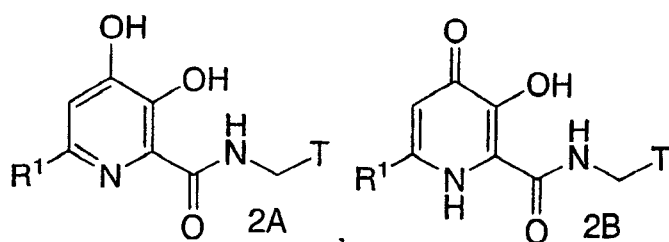
当本发明化合物具有一个或多个不对称中心而因此以光学异构体(例如, 对映异构体或非对映异构体)存在时, 不言而喻的是本发明单一地和以混合的方式包括所述化合物的所有同分异构体。

如本领域普通技术人员可辨认的, 本发明某些化合物可以互变异构体的形式存在, 如下述:

组 1-



组 2-



为了本发明的目的, 本文涉及的式 I(或 II, III 或 IV)化合物指式 I(或 II, III 或 IV)化合物本身, 或指任何一个其互变异构体本身(例如, 1A, 1B, 2A, 2B 等等), 或指前述的两种或多种的混合物。

本发明化合物用于抑制 HIV 整合酶, 预防或治疗人类免疫缺陷病毒(HIV)的感染和预防, 治疗或延缓随之发生的病理状况如 AIDS 的发病。预防 AIDS, 治疗 AIDS, 延缓 AIDS 发病, 或者预防或治疗由 HIV 引起的感染被称为包括但不限于治疗各种各样 HIV 感染的状态: AIDS, ARC(与 AIDS 有关的综合症), 有症状的和无症状的, 以及实际的或潜在的接触 HIV。例如, 本发明化合物用于治疗在怀疑过去通过输血, 体液交换, 叮咬, 意外针刺或在外科手术中接触了病人血液的方式接触 HIV 之后的由 HIV 引起的感染。

本发明化合物可用于抗病毒化合物筛选试验的准备和实施。例如, 本发明化合物用于分离酶突变体, 它是用于更强功能的抗病毒化合物的优良筛选工具。此外, 本发明化合物可用于确定或测定其它抗病毒剂与 HIV 整合酶的结合位点, 如, 通过竞争性抑制。因此本发明化合物是用于这些目的的商品。

本发明代表性化合物已在整合酶链转移活性试验中进行抑制作用试验。该试验以 WO 02/30930 所述的方式进行。本发明代表性化合物在该试验中显示了链转移活性的抑制作用。例如, 下述表 1 列举的化合物在整合酶试验中进行了试验并被证明 IC_{50} 约 5.5 微摩尔或更小。关于使用预组成的复合体进行该试验的进一步记载可见 Hazuda 等, *J. Virol.* 1997, 71 : 7005-7011; Hazuda 等, *Drug Design and Discovery* 1997, 15: 17-24; 和 Hazuda 等, *Science* 2000, 287 : 646-650。

根据 Vacca, J.P. 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, 91 : 4096, 本发明代表性化合物还进行了 T-淋巴样细胞急性 HIV 感染的抑制试验。本发明代表性化合物在该试验中显示了 HIV 感染的抑制作用。例如, 下述表 1 列举的化合物被证明 IC_{95} 小于约 20 微摩尔。

本发明化合物可以可药用盐的形式给药。术语"可药用盐"指一种盐,具有母体化合物的效果,并且在生物学上或其它方面不是不良的(例如,对其接受者既不是有毒的也不是其它有害的)。合适的盐包括酸加成盐,例如可以由本发明化合物的溶液与可药用酸如盐酸,硫酸,乙酸,三氟乙酸,或苯甲酸的溶液混合生成。许多本发明化合物携带酸性部分,在此情况下其合适的可药用盐可以包括碱金属盐(例如,钠盐或钾盐),碱土金属盐(例如,钙盐或镁盐),以及与合适的有机配合基形成的盐如季铵盐。此外,在酸基(-COOH)或醇基存在的情况下,可药用酯可用于调节化合物的溶解性或水解性。

为了抑制 HIV 整合酶,预防或治疗 HIV 感染,或者预防,治疗或延缓 AIDS 发病,本发明化合物可以通过口服,胃肠外(包括皮下注射,静脉内,肌肉内,胸骨内注射或输液技术),吸入喷雾剂或直肠给药,或以单位剂量含有效量化合物和常规无毒可药用载体,助剂和媒介物的药物组合物的形式给药。

涉及本发明化合物的术语"给药"及其不同的形式(例如,"给予"一种化合物)意指向需要治疗的个体提供该化合物或该化合物的前体药物。当本发明化合物或其前体药物与一种或多种其它活性药物(例如,用于治疗 HIV 感染或 AIDS 的抗病毒剂)共同给予时,"给药"及其不同表达形式应各自被理解为包括同时地和相继地给予该化合物或前体药物和其它药剂。

本文使用的术语"组合物"意指包括含有特定含量的特定成分的产品,也指由组合特定含量的特定成分直接地或间接地得到的任何产品。

以"可药用"的方式意思是药物组合物的成分必须彼此相容,并且对接受者不是有害的。

本文使用的术语"主体"(或本文称作"患者")意指动物,优选哺乳动物,最优选人类,作为治疗,观察或试验的主体。

本文使用的术语"有效量"指活性化合物或药物制剂的用量足以在器官,系统,动物或人中引起被研究人员,兽医,内科医生或其它临床医生追求的生物学或医学反应。在一种实施方案中,有效量是指为了减轻疾病症状或已治疗的状态的"治疗有效量"。在另一种实施流程图中,有效量是指为了预防疾病症状或已预防的状态的"预防有效量"。该术语在本文中还包括足以抑制 HIV 整合酶从而引起所追求的反应的活性化合物用量(即,"抑制有效量")。当活性化合物(即,活性成分)以盐的形式给药时,活性成分的用量是根据该化合物的游离酸或

游离碱形式确定的。

药物组合物可以是口服给药的悬浮液或片剂或胶囊，鼻气雾剂，无菌注射剂，例如无菌注射液状或油性混悬剂，或者栓剂。这些组合物可以用本领域熟知的方法来制备，以及含有本领域熟知的赋形剂。合适的方法和成分记载在 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版，由 A.R. Gennaro 编辑, Mack Publishing Co. 出版, 1990，在本文中全部引作参考。

本发明化合物可以每天 0.001 至 1000mg/kg 哺乳动物（如人）体重的剂量范围单剂量或分剂量口服给药。一种优选的剂量范围是每天 0.01 至 500mg/kg 体重单剂量或分剂量口服。另一个优选剂量范围是每天 0.1 至 100mg/kg 体重单剂量或分剂量口服。对于口服给药，组合物可以片剂或胶囊的形式提供给要治疗的患者，其含有 1.0 至 500 毫克尤其是 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400 和 500 毫克用于调节症状的有效成分的剂量。对于任何一名特定患者，其具体药物剂量和用药频率可以不同并且取决于各种因素，包括所用具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性及作用时效、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食状况、用药方式和时间、排泄速率、药物组合方式、具体症状的严重程度以及受到治疗的宿主。

如上述提及的，本发明还涉及本发明的 HIV 整合酶抑制化合物与一种或多种用于治疗 HIV 感染或 AIDS 的药剂组合使用。例如，无论在前暴露期和/或后暴露期，本发明化合物可以和一种或多种有效量的用于治疗 HIV 感染或 AIDS 的 HIV/AIDS 抗病毒药剂，免疫调节剂，抗感染药剂或疫苗组合有效地给药，如那些在 WO01/38332 的表 1 或 WO 02/30930 的表中公开的，所述两篇文献在此全部被引作参考。可以理解的是，本发明化合物与 HIV/AIDS 抗病毒剂，免疫调节剂，抗感染药剂或疫苗组合的范围不局限于上述参考的 WO01/38332 和 WO 02/30930 的表格中列举的，原则上还包括与任何用于治疗 AIDS 的药物组合物的组合。HIV/AIDS 抗病毒剂和其它药剂以其现有技术公开的常规剂量范围和服法应用在这些组合中，包括例如记载在 Physicians' Desk Reference, 第 57 版, Thomson PDR, 2003 中的剂量。在这些组合中本发明化合物的剂量范围如上述列举的。

用于说明书尤其是实施流程图和实施例的缩写，包括如下：

AIDS=获得性免疫缺陷综合症

ARC= AIDS 相关的综合症

Bn = 苄基

BOP = 苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)磷鎓

t-BuLi = 叔丁基锂

DCM = 二氯甲烷

DMF = N, N-二甲基甲酰胺

DMSO = 二甲亚砜

EDC = 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺

ES = 电喷雾

Et = 乙基

EtOH = 乙醇

EtOAc = 乙酸乙酯

FIA-MS = 流动注射分析质谱分析法

HIV = 人类免疫缺陷病毒

HOBT 或 HOBt = 1-羟基苯并三唑水合物

HPLC = 高效液相色谱法

m-CPBA = 间-氯过苯甲酸

Me = 甲基

MeOH = 甲醇

MOM = 甲氧甲基

NMR = 核磁共振

Ph = 苯基

Py = 吡啶

TFA = 三氟乙酸

THF = 四氢呋喃

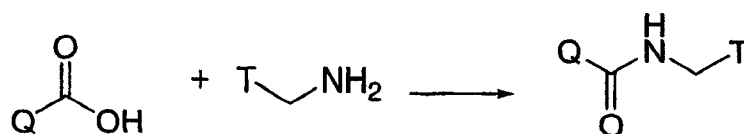
TMSCN = 三甲基甲硅烷氰化物

本发明化合物可以根据下述反应流程和实施例或其改良方法, 使用易得的起始原料, 试剂和常规合成方法容易地制备。在这些反应中, 还可以利用本领域普通技术人员熟知但未更详细提及的不同形式。此外, 根据下述反应流程和实施例, 制备本发明化合物的其它方法对本领域普通技术人员来说是显而易见

的。除非另有说明，所有的变量如上述定义。

如下述流程图 1 中所示，本发明化合物可以通过适当官能化的吡啶甲酸(或酸衍生物如酰卤或酯)与适当的胺类偶合来制备。生成的产物可以是本身具有活性的或可以经过进一步合成步骤改良产生本发明的其它化合物。

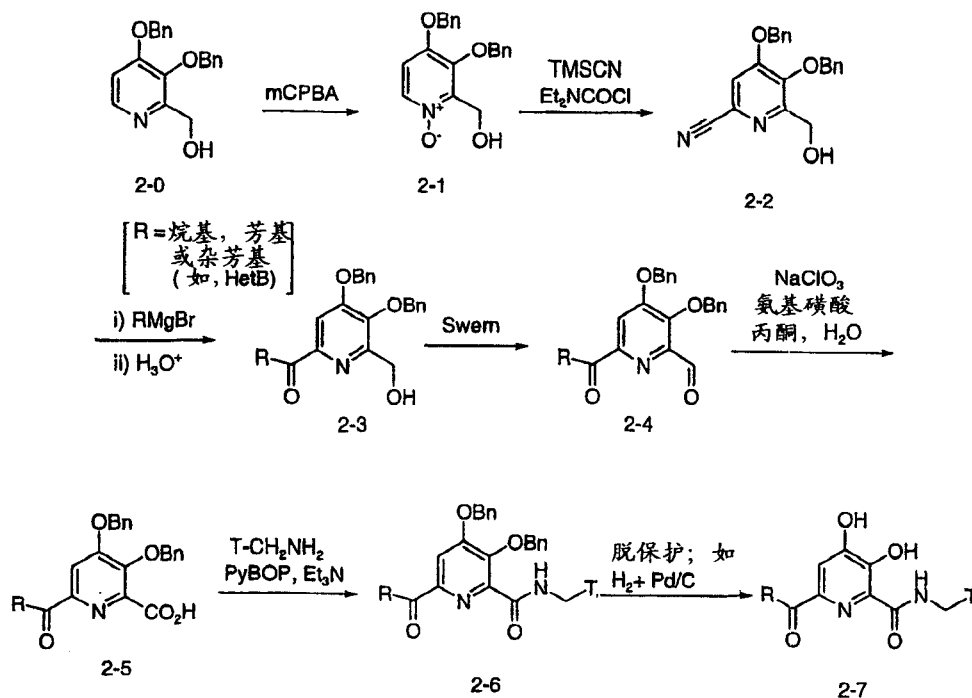
流程图 1



将羧酸(和酸衍生物)与胺偶合生成羧酰胺的方法是本领域公知的。例如合适的方法记载于 Jerry March, Advanced Organic Chemistry, 第三版, John Wiley & Sons, 1985, pp. 370-376。式 T-CH₂NH₂ 的胺可以使用描述于 Richard Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc, 1989, pp 385-438 的方法, 或其常规变种来制备。

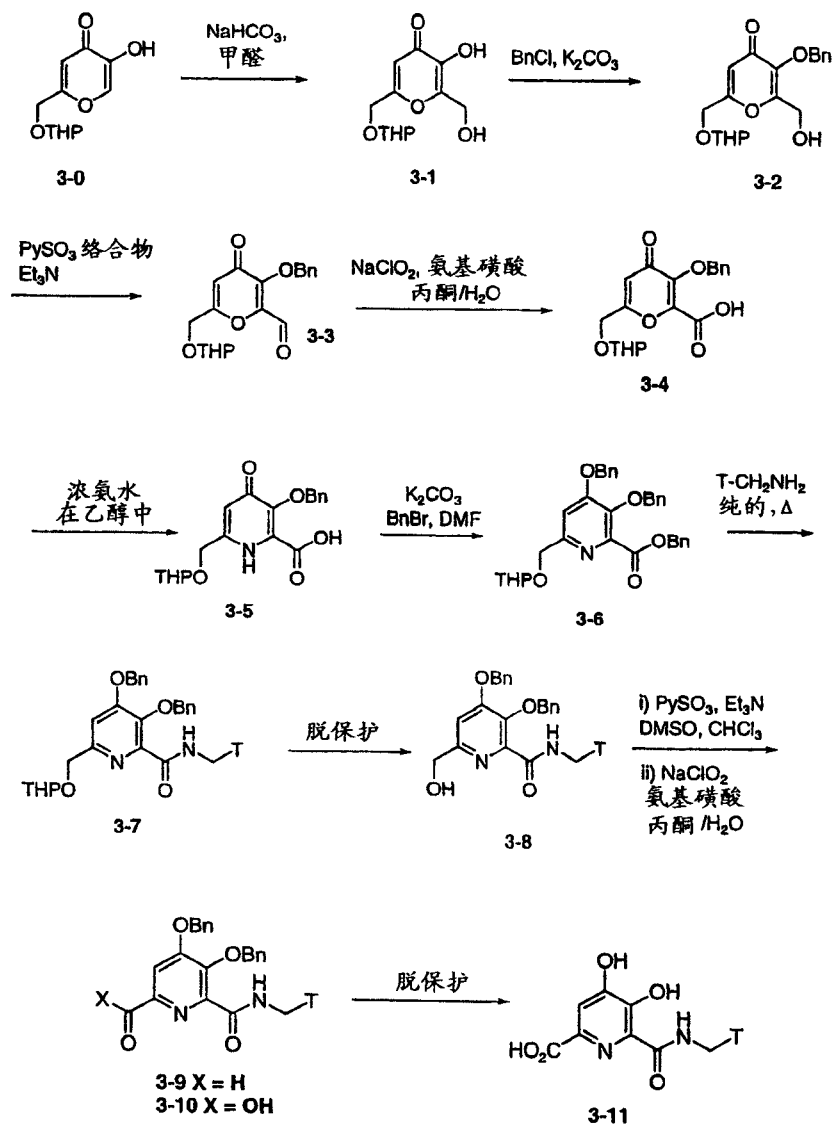
下述流程图 2 至 10 图解和详细叙述了流程图 1 中描述的化学过程。流程图 2 中适当官能化的吡啶(例如 2-0, *Tetrahedron* 2001,57, 3479) 可以被氧化为相应的 N-氧化物 2-1 (如用 m-CPBA)。该吡啶可以如 Wilmer K. Fife *J. Org. Chem.* 1983, 48,1375-1377 和 Sheng-Tung Huang 和 Dana M. Gordon *Tetrahedron Lett.* 1998,39, 9335 中描述的(如用 TMS-CN 和 Et₂NCOCI)转化成相应的腈 (2-2)。用过量的适当有机金属试剂, 如格氏试剂来处理腈, 在全面酸处理后可以产生相应的酮 2-3。随后的氧化反应产生醛 2-4, 接着是酸 2-5 (合适的方法描述于 Jerry March, Advanced Organic Chemistry, 第三版, John Wiley & Sons, 和 Richard Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc, 1989)。酰胺偶合(例如使用 PyBOP 和叔胺碱)会形成 2-6, 其脱保护可产生 2-7 (例如 Theodora W. Greene 和 Peter G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第三版, WileyInterscience 中描述的使用氢和钯碳)。

流程图 2



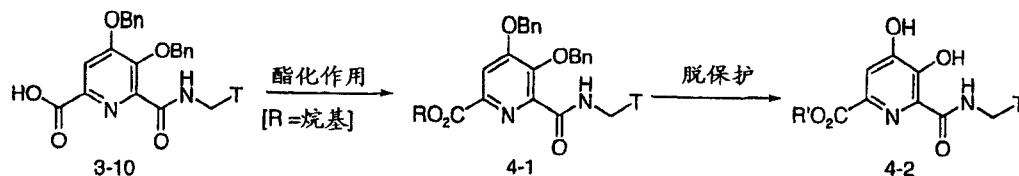
在流程图 3 中适当官能化的吡喃 (例如 3-0, *J. Med. Chem.* 1988,31, 1052)与描述于 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001,9, 563 中的甲醛发生烷基化产生羟甲基衍生物 3-1。该化合物可以在标准条件下保护(Theodora W. Greene 和 Peter G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第三版,Wiley-Interscience)得到 3-苄氧基吡喃 3-2。该化合物可以如上描述的氧化得到酸 3-4。如 WO01/17497 所述, 该吡喃在醇溶剂中通过浓氨水处理可以转化成相应的吡啶酮 3-5。该化合物可以用苄基溴和 K_2CO_3 双重烷基化为 3-6。用过量的合适的胺回流该酯将产生酰胺 3-7。其 THP-保护基团可以脱保护产生 3-8 (例如, Theodora W. Greene 和 Peter G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第三版, Wiley-Interscience 中描述的用 THF 中的 HCl)。如上所述流程图 2 中的氧化作用和脱保护作用可以产生吡啶 3-11。

流程图 3



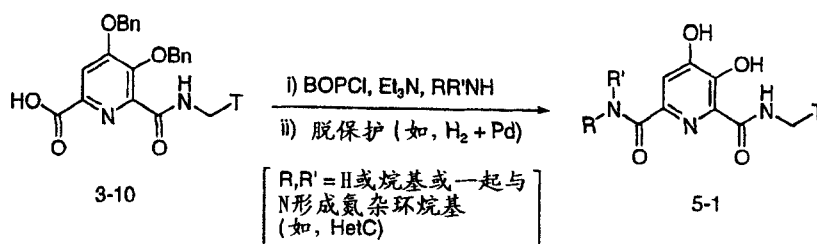
在流程图4中适当保护的吡啶甲酸如3-10用Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*, 第三版, John Wiley & Sons, 1985,和Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers Inc, 1989中描述的流程图转化成相应的酯,合适的方法包括用三甲基甲硅烷基重氮甲烷处理或用碱和适当的有机卤化物进行烷基化。进行如前面描述的脱保护产生相应的吡啶4-2。

流程图 4



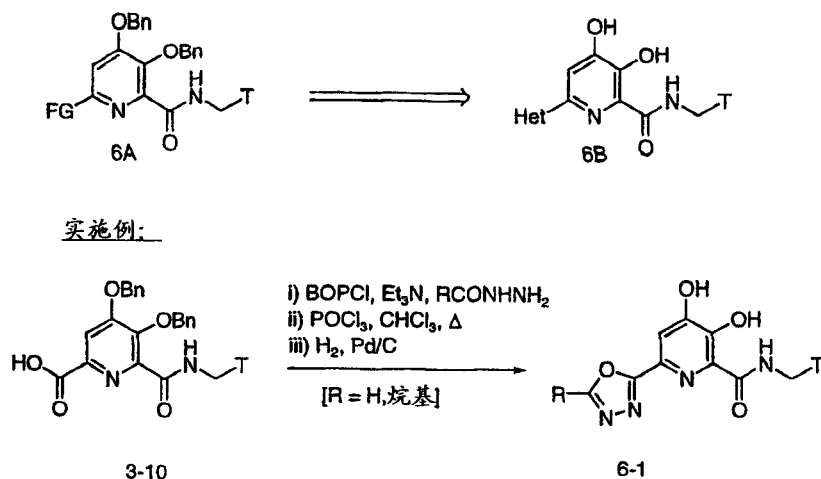
在流程图 5 中, 适当保护的吡啶甲酸如 3-10 可以与多种胺偶合, 并在脱保护后得到所需的酰胺 5-1。合适的偶合条件包括使用 BOPCl, 在流程图中有举例说明, 以及其它于 Jerry March, Advanced Organic Chemistry, 第三版, John Wiley & Sons, 1985 中描述。

流程图 5



流程图 6 举例说明了杂环衍生物如何被引入到吡啶的 C-6 位以获得化合物如化合物 6B (Het = 杂环), 其中这些杂环可以用 Alan Katritzky, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, (Pergamon Press, New York, 1984) 和 Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, (Pergamon Press, New York, 1996) 中列举的方法从包含一个功能团(FG; 如, 酸, 酯, 或脒)的起始底物 6A 来制备。一个说明性例子如下所示, 其中酸 3-10 可以偶合到酰肼上, 得到的中间体用脱水试剂如三氯氧磷可以环化为嘧二唑。所述环化产物可以前述流程图中描述的方式进行脱保护从而得到所需的化合物 6-1。

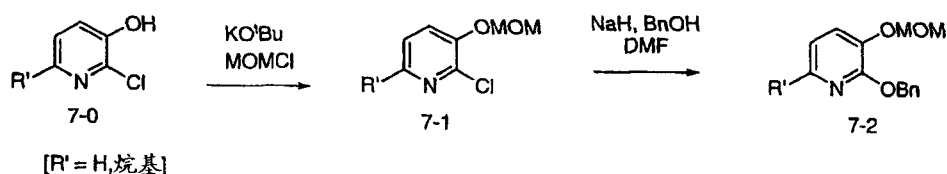
流程图 6

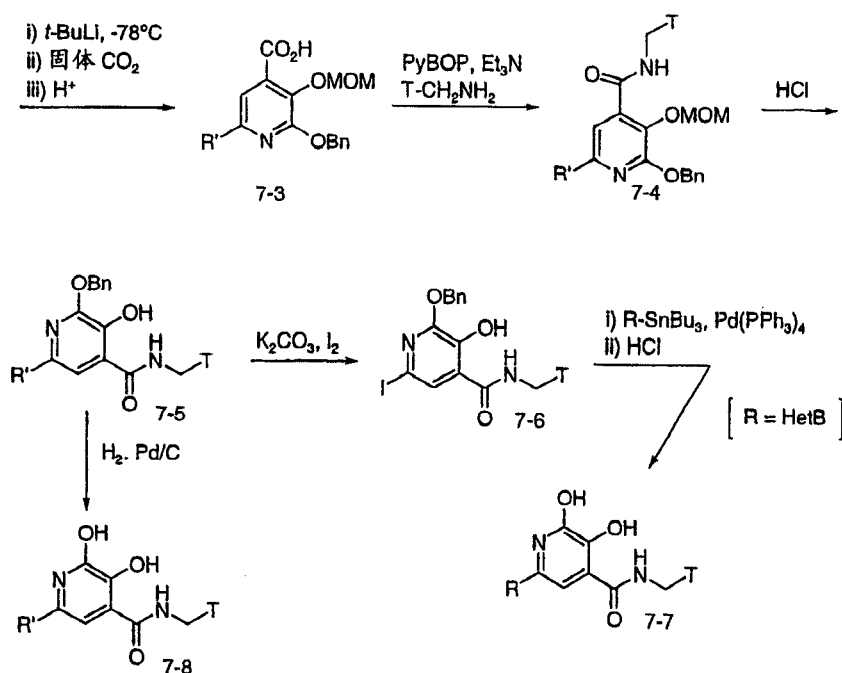


多官能团化的吡啶还可以按照流程图 7 中描述的方法制备, 其中 2-氯-3-羟基吡啶可以按照 Theodora W. Greene 和 Peter G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第三版, Wiley-Interscience 中描述方法进行保护得到 7-2 (例如用苄基或 MOM-基)。所述 MOM 基团接着可以按照 *J.Org. Chem.* 1994,59, 6173-8 中描述的方法直接用于邻位-锂化, 生成的锂衍生物可以在固体二氧化碳上冷却以获得相应的酸 7-3。该酸可以前述流程图中描述的方法与合适的胺偶合得到 7-4。该物质可以继续脱保护得到 7-5, 并且 7-5 上游离的 3-羟基可以按照 *J.Org. Chem.* 1998,63,7851 中描述的方法直接用于 C-6 上的碘化以得到 7-6。

按照 Jiro Tsuji, Palladium Reagents and Catalysts, Wiley p. 228 中描述的, 有机锡烷的钯催化的交叉偶合将得到一种用酸脱保护后可获得 7-7 的中间体。可选地, 苄基通过氢解作用去除可得到 7-8。

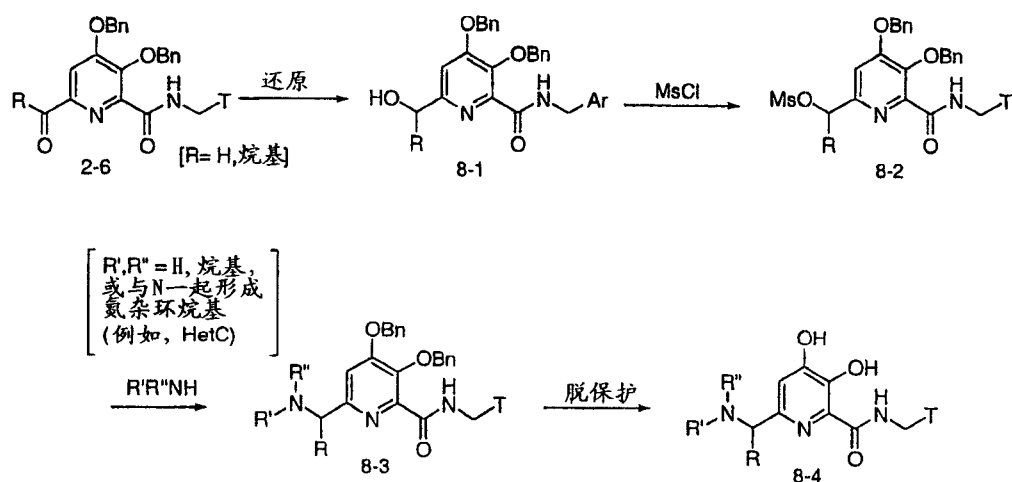
流程图 7





流程图 8 中示意的化学反应过程显示了如何将吡啶上 C-6 位的酮还原为相应的醇 8-1 (例如用 NaBH_4)，并且该醇随后可以被转化为一个离去基团(例如，甲磺酸酯 8-2，氯化物或溴化物，参见 Richard Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc, 1989)。该离去基团接着用伯胺或仲胺取代生成化合物 8-3。如前述流程图的脱保护作用获得 8-4。

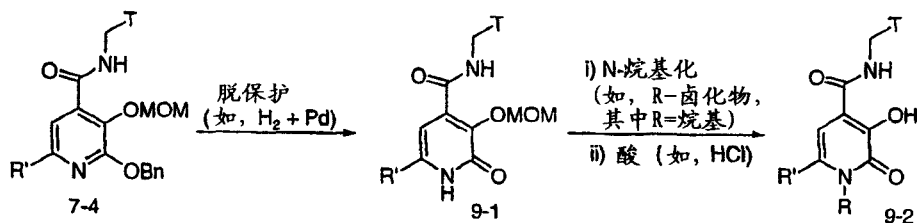
流程图 8



N-取代的吡啶酮可以用流程图 9 所述的方法制备。其中化合物 7-4 可以通过氢化反应进行选择性脱保护得到 9-1，该化合物接着在碱(例如, K_2CO_3)存在下

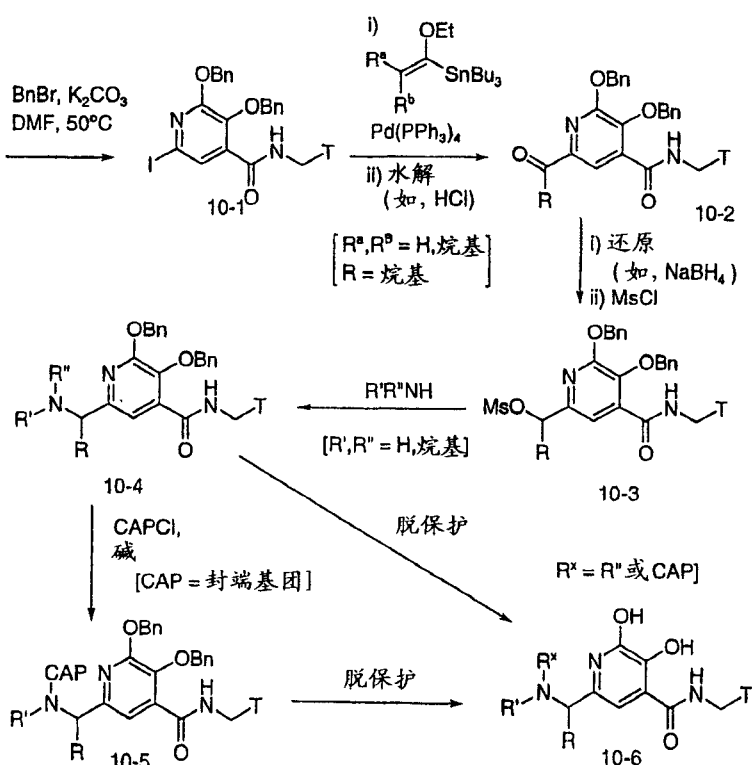
用合适的亲电子试剂(例如,有机卤化物, 甲磺酸酯, 或甲苯磺酸酯)进行 N-烷基化, 接着进行前述流程图中的脱保护得到化合物 9-2。

流程图 9



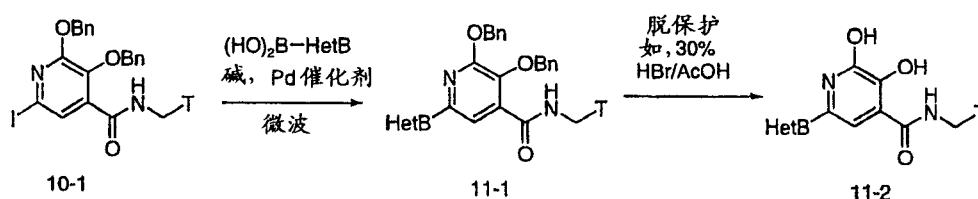
流程图 10 描述了在吡啶的 C-6 位上引入一个基团的可选方法。碘化物 7-5 可以进行保护(例如,用所示的苄基), 接着用锡烷化烷基烯醇醚(参见 *Chemistry Lett.*1989, 1959-62)进行钯催化的交叉偶合得到中间体烯醇醚,用酸水解可得到相应的酮 10-2。所述酮用流程图 8 中描述的相同方法转化为胺 10-4。所述胺接着既可以被脱保护(例如,被氢化)得到 10-6, 也可以与合适的封端基团(Cap-Cl)如酰氯, 磺酰氯,或氨基甲酰氯反应。这些反应是在碱(例如, 三乙胺)存在下进行从而清除 HCl 副产物。脱保护得到 10-6。

流程图 10



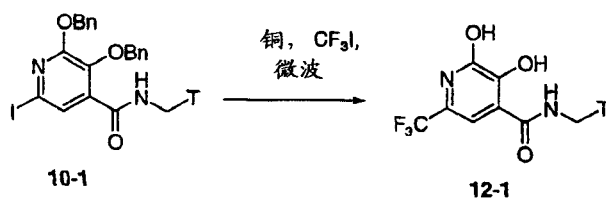
流程图 11 提供了一种在吡啶环 C-6 位上引入杂芳基的方法, 其中中间体 10-1 用于与有机硼烷的 Suzuki 钯催化的交叉偶合 (在约 120°C 的微波中, 使用 Pd 催化剂例如 Pd/P (t-Bu)₃ 和碱如碳酸铯) 产生 11-1 类型的化合物 (参见 Buchwald 等, *Organic Letters* 2000,2 : 1729)。这些化合物可以在 AcOH 中使用例如 HBr 进行脱保护得到 11-2 类型的化合物。

流程图 11



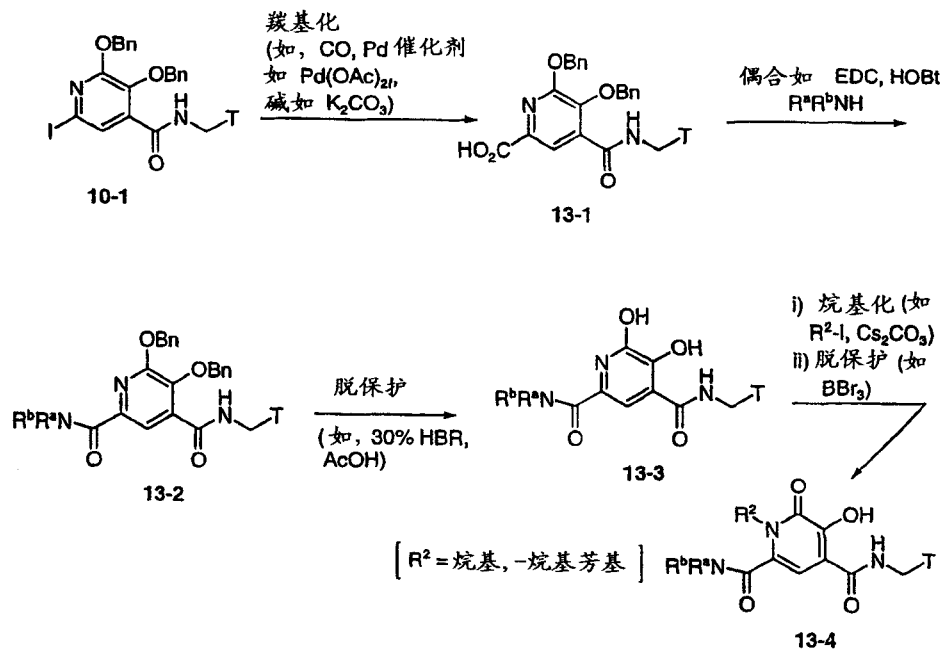
流程图 12 描述了碘化中间体 10-1 与三氟碘甲烷和铜的反应, 以 Humber, L. 等 *J. Med. Chem.* 1984,27, 255 中描述的类似方式, 在微波条件下得到三氟甲基产物 12-1。

流程图 12



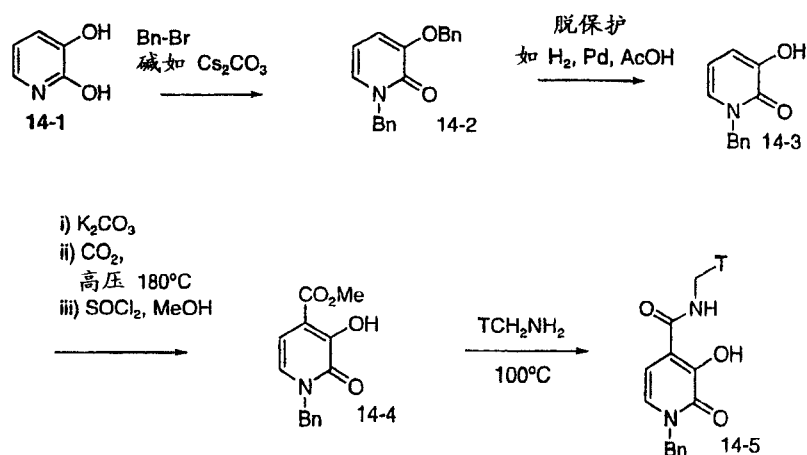
流程图 13 描述了在钯催化剂 (例如, 参见 Jiro Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, p. 188) 存在下通过用一氧化碳羰基化将碘化物 10-1 转化为相应的酸 13-1 的过程。酸 13-1 可以与胺偶合得到酰胺 13-2, 13-2 被脱保护 (例如在 HOAc 中使用氢化反应或 HBr) 得到 13-3 类型的化合物。接着, 13-3 类化合物可以与合适的亲电子试剂 (例如烷基碘) 和碱例如碳酸铯, 进行双烷基化, 用试剂如 BBr₃ 去除 O-烷基后得到化合物如 13-4。

流程图 13



在流程图 14 中描述了一种 N-苄基化化合物的制备方法, 其中 2,3-二羟基吡啶双烷基化得到 14-2。O-苄基可以选择性去除, 例如通过氢化反应。通过柯尔比-施米特 (Kolbe-Schmitt) 反应(A. S. Lindsey, H. Jeskey, *Chem. Rev.* 1957 (57) 583-620, K. Raymond 等 *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 7245-7246, K. Raymond, J. Xu. US 5624901), 3-羟基可用于在 C-4 位上引入羧酸酯基团。如 M. Brenner 和 W. Huber in *Helv. Chem. Acta* 1953, 1109 所述, 用甲醇和亚硫酸氯转化酸得到甲酯 14-4。与纯取代苄胺反应得到 14-5 类化合物。

流程图 14



下述实施例仅用于说明本发明及其实施。这些实施例不应被解释为对本发明范围或精神上的限制。

实施例 1

6-乙酰基-N-(4-氟代苄基)-3,4-二羟基吡啶-2-羧酰胺

步骤 1: [3,4-双(苄氧基)-1-氧化吡啶-2-基]甲醇(A1)

在 0°C 温度下, 将 mCPBA (2.0 当量) 分批加入到搅拌的 [3,4-双(苄氧基) 吡啶-2-基] 甲醇 (Tetrahedron 2001,57, 3479) (1 当量) 的 DCM 溶液中, 并将该混合物在 0°C 温度下搅拌 1 小时。移去冷却浴, 反应在室温下搅拌中继续进行 2 小时。该反应混合物用 DCM 稀释, 并依次用饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤。有机物在减压条件下浓缩, 并通过硅胶柱色谱法用 4% MeOH/DCM 洗脱进而纯化得到所需的吡啶-N-氧化物 A1。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (1H, d, J = 8 Hz), 7.55-7.40 (5H, m), 7.38-7.23 (5H, m), 6.83 (1H, d, J = 8 Hz), 5.21 (2H, s), 5.12 (2H, s), 4.78 (2H, s)。

步骤 2: 4,5-双(苄氧基)-6-(羟甲基)吡啶-2-甲腈(A2)

将吡啶-N-氧化物 A1 (1 当量) 的 DCM 溶液用 TMSCN (1.5 当量) 处理, 5 分钟后加入 Et₂NCOCI (1.5 当量)。得到的混合物在室温下继续搅拌 18 个小时, 之后再依次加入另外的 TMSCN (1 当量) 和 Et₂NCOCI (0.5 当量)。该反应继续进行 2 小时, 接着减压浓缩。用加入的 1N HCl 和 THF 吸收粗残余物。将所得混合物搅拌 10 分钟, 然后用 2N NaOH 溶液中和。产物用 DCM 提取, 并将 DCM 提取物干燥 (Na₂SO₄), 然后减压浓缩得到所需的腈 A2。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.25 (12H, m), 5.22 (2H, s), 5.16 (2H, s), 4.67 (2H, s)。 MS (ES) C₂₁H₁₈N₂O₃ 理论值: 346, 实测值: 347 (M+H⁺)。

步骤 3: 1-[4,5-双(苄氧基)-6-(羟甲基)吡啶-2-基]乙酮 (A3)

在室温下并在 N₂ 中, 将 MeMgBr 的 Et₂O (5 当量) 溶液经 10 分钟滴加到搅拌的腈 A2 (1 当量) 的 THF 溶液中。将反应物搅拌 10 分钟, 接着用 1M HCl 溶液小心地淬灭。搅拌 10 分钟后混合物用 2N NaOH 溶液中和, 接着用 EtOAc 提取产物。合并的有机物提取物用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 和减压浓缩。得到的酮 A3 不需进一步纯化即可使用。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (1H, s), 7.50-7.25 (10H, m), 5.28 (2H, s), 5.18 (2H, s), 4.67 (2H, s), 2.71 (3H, s)。 MS (ES) C₂₂H₂₁NO₄ 理论值: 363, 实测值:

364 (M+H⁺)。

步骤 4: 6-乙酰基-3,4-双(苄氧基)吡啶-2-甲醛(A4)

在-78°C温度下并在 N₂ 中, 将无水 DMSO(2.4 当量)经 10 分钟滴加入到搅拌的草酰氯(1.2 当量)的干燥 DCM 溶液中。得到的混合物接着在此温度下搅拌 5 分钟, 经 20 分钟滴加上述醇 A3(1 当量)的 DCM 溶液。在-78°C下继续搅拌 25 分钟后, 经 5 分钟滴加入 Et₃N(5.0 当量),接着该混合物搅拌 10 分钟, 移去冷却浴后, 反应升温至室温并搅拌 1 小时。用 DCM 稀释后,混合物先后用 H₂O 和盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄)和减压浓缩。通过硅胶柱色谱法用 25-40% EtOAc/石油醚洗脱而纯化残余物得到所需的酮醛 A4。

¹H NMR (400 MHz,CDCl₃) δ 10.25(1H, s), 7.88 (1H, s), 7.50-7.25 (10H, m), 5.38 (4H, s), 2.81 (3H, s)。 MS (ES) C₂₂H₁₉NO₄ 理论值:361,实测值: 362(M+H⁺)。

步骤 5: 6-乙酰基-3,4-双(苄氧基)吡啶-2-羧酸(A5)

依次将氨基磺酸(1.4 当量)和亚氯酸钠(1.1 当量)加入搅拌的醛 A4(1 当量)的丙酮和 H₂O 的混合溶液中。将得到的混合物在室温下搅拌 45 分钟, 接着在减压下去除丙酮。用 DCM 提取有机物,接着用盐水洗涤 DCM 提取物, 在此阶段中加入一些 EtOAc 助溶。提取物干燥(Na₂SO₄)和减压浓缩得到所需的酸 A5。

¹H NMR (400 MHz,d₆-DMSO) δ 7.81 (1H, s), 7.53 (2H, d, J = 7 Hz), 7.48-7.25 (8H, m), 5.41 (2H, s), 5.14 (2H, s), 2.59 (3H, s)。 MS (ES)C₂₂H₁₉NO₅ 理论值 : 377, 实测值: 378 (M+H⁺)。

步骤 6: 6-乙酰基-N-[(4-氟代苄基)甲基]-3,4-双(苄氧基)-2-吡啶羧酰胺(A6)

将 PyBOP (1.2 当量) 加入到搅拌的酸 A5 (1 当量), 4-氟苄基胺 (1.2 当量) 和 Et₃N (2.5 当量) 的 DCM 溶液, 然后将混合物室温下搅拌过夜。反应用 DCM 稀释, 并依次用 0.5N HCl 溶液, 饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤, 接着干燥 (Na₂SO₄)。得到的溶液在减压下浓缩, 接着通过硅胶柱色谱法用 35-60%EtOAc/石油醚洗脱而纯化得到所需的酰胺 A6。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (1H, s), 7.77 (1H, t, J=6Hz), 7.50-7.25 (12H, m), 7.02 (2H, t, J=8Hz), 5.37 (2H, s), 5.31 (2H, s), 4.63 (2H, d, J = 6 Hz), 2.81 (3H, s)。 MS (ES) C₂₉H₂₅N₂O₄F 理论值: 484,实测值: 485 (M+H⁺)。

步骤 7: 6-乙酰基-N-(4-氟代苄基)-3,4-二羟基吡啶-2-羧酰胺(A7)

向搅拌的含有 1M HCl 溶液 (1 当量) 的酰胺 A6 (1 当量) 的 MeOH 溶

液中加入 10%钯碳，接着在反应容器脱气之后，引入 H₂，反应在搅拌中进行 2 小时。通过硅藻土将催化剂滤出，将滤板用 MeOH 充分洗涤。减压下浓缩有机物，并将残余物用反相 HPLC 纯化得到所需的二羟基吡啶 A7。

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 13.03 (1H, br. s), 11.12 (1H, br. s), 9.65 (1H, t, *J* = 6 Hz), 7.50 (1H, s), 7.42 (2H, dd, *J* = 8.8, 5.7 Hz), 7.18 (2H, t, *J* = 8.8 Hz), 4.57 (2H, d, *J* = 6 Hz), 2.68 (3H, s)。 MS (ES) C₁₅H₁₃N₂O₄F 理论值: 304, 实测值: 305 (M+H⁺)。

实施例 2

6-[[4-氟代苄基]氨基]羰基]-4,5-二羟基吡啶-2-羧酸

步骤 1: 3-羟基-2-(羟甲基)-6-[(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]-4H-吡喃-4-酮 (B1)

将 5-羟基-2-[(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]-4H-吡喃-4-酮(1 当量)(*J. Med. Chem.* 1988,31, 1052) 加入搅拌的 NaOH(1.1 当量) 水溶液，在该化合物已经溶解的 5 分钟之后，经 5 分钟滴加甲醛(30%,1.12 当量)水溶液。得到的反应混合物在搅拌中过夜，然后用 6N HCl 中和。所需的物质用 DCM 提取，接着 DCM 提取物干燥(Na₂SO₄)并在减压下浓缩得到所需的醇 B1。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.53 (1H, s), 4.74-4.65 (1H, m), 4.68 (2H, s), 4.55 (1H, d, *J* = 14.6 Hz), 4.39 (1H, d, *J* = 14.6 Hz), 3.89-3.77 (1, m), 3.60-3.48 (1H, m), 1.95-1.45 (6H, m)。 MS (ES) C₂₂H₂₆O₆ 理论值 : 256, 实测值: 257 (M+H⁺)。

步骤 2: 3-(苄氧基)-2-(羟甲基)-6-[(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]-4H-吡喃-4-酮(B2)

将溶于 DMF 的吡喃 B1(1 当量), 苄基氯(2 当量)和 K₂CO₃(2 当量) 混合物在 130°C 温度下加热 1 小时，再冷却到室温。该混合物用水稀释并用 EtOAc 提取。EtOAc 提取物用水和盐水充分洗涤，然后干燥 (Na₂SO₄)和在减压浓缩。通过硅胶柱色谱法用 40%EtOAc/石油醚洗脱而纯化粗残余物得到所需的受保护物质 B2。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.30 (5H, m), 6.52 (1H, s), 4.72 (2H, s), 4.74-4.68 (1H, m), 4.52 (1H, d, *J* = 14.8 Hz), 4.37-4.25 (3H, m), 3.89-3.75 (1, m), 3.58-3.48 (1H, m), 1.95-1.50 (6H, m)。

步骤 3: 3-(苄氧基)-4-氧代-6-[(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]-4H-吡喃-2-甲

醛 (B3)

在 0℃ 温度下并在 N₂ 中，将吡啶三氧化硫复合物(5 当量)加入到搅拌的醇 B2(1 当量)的 CHCl₃，无水 DMSO 和 Et₃N(6 当量)溶液中。得到的混合物经 4 小时缓慢升温到室温。接着用 DCM 稀释并用水和盐水洗涤。干燥(Na₂SO₄)后，混合物在减压下浓缩，接着通过硅胶柱色谱法用 40%EtOAc/石油醚洗脱而纯化得到所需的醛 B3。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.88 (1H, s), 7.40-7.30 (5H, m), 6.62 (1H, s), 5.50 (2H, s), 4.74- 4.68 (1H, m), 4.52 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 4.37 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 3.89-3.77 (1, m), 3.59-3.46 (1H, m), 1.87-1.50 (6H, m)。

步骤 4:3-(苄氧基)-4-氧代-6-[(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]-4H-吡喃-2- 羧酸(B4)

根据实施例 1 步骤 5，将醛 B3 氧化成相应的酸 B4。

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 7.53-7.30 (5H, m), 6.57 (1H, s), 5.13 (2H, s), 4.73 (1H, s), 4.47 (1H, d, *J* = 15.5 Hz), 4.41 (1H, d, *J* = 15.5 Hz), 3.80-3. 68 (1H, m), 3.52-3. 41 (1H, m), 1.79-1.40 (6H, m)。 MS (ES)C₁₉H₂₀O₇ 理论值: 360,实测值: 361(M+H⁺)。

步骤 5:3-(苄氧基)-4-氧代-6-[(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]-1,4-二羟基吡啶-2-羧酸(B5)

将酸 B4(1 当量)溶解于 EtOH，加入浓氨水。在室温下搅拌混合物一个星期，接着在减压下浓缩。物质 B5 无需进一步纯化即可使用。

¹H NMR (300 MHz,CD₃OD) δ 7.85-7.70 (2H, m), 7.57-7.37 (3H, m), 6.68 (1H, s), 5.35 (2H, s), 4.95-4.72 (3H, m), 4.18-4.06 (1H, m), 3.85-3. 71 (1H, m), 2.14-1.70 (6H, m)。 MS (ES)C₁₉H₂₁NO₆ 理论值: 359,实测值: 358(M-H)。

步骤 6:苄基 3,4-双(苄氧基)-6-[(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]吡啶-2- 羧酸酯(B6)

用 DMF 吸收上述 B5(1 当量)的粗残余物，并加入 K₂CO₃(3 当量)和苄基溴 (2.2 当量)。反应在室温下搅拌进行 48 小时，再加入另外的苄基溴(1.1 当量)，反应在 70℃ 下加热 3 小时。然后减压下浓缩混合物并同时与二甲苯共沸蒸馏。向残余物中加入水，用 EtOAc 提取所需的物质。EtOAc 提取物用水和盐水洗涤，接着干燥(Na₂SO₄)并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法用 35-40% EtOAc/

石油醚洗脱而纯化粗残余物得到所需的受保护物质 B6。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.27 (16H, m), 5.37 (2H, s), 5.26 (2H, s), 5.03 (2H, s), 4.86 (1H, d, $J=13.9$ Hz), 4.73-4.65 (1H, m), 4.59 (1H, d, $J=13.9$ Hz), 3.92-3.69 (1H, m), 3.59-3.44 (1H, m), 1.95-1.45 (6H, m)。MS (ES) $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{NO}_6$ 理论值: 539, 实测值: 540($\text{M}+\text{H}^+$)。

步骤 7: 3,4-双(苄氧基)-N-(4-氟代苄基)-6-[(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]吡啶-2-羧酰胺(B7)

将上述酯 B6 (1 当量) 和 4-氟代苄基胺 (10 当量) 的混合物在 110°C 下加热 90 分钟。冷却到室温后, 通过硅胶柱色谱法用 60% EtOAc/石油醚洗脱而纯化混合物得到所需的酰胺 B7。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05-7.93 (1H, m), 7.47-7.17 (13H, m), 6.96 (2H, t, $J=8.8$ Hz), 5.21 (2H, s), 5.16 (2H, s), 4.78 (1H, d, $J=13.7$ Hz), 4.70-4.64 (1H, m), 4.61-4.52 (3H, m), 3.89-3.76 (1H, m), 3.56-3.43 (1H, m), 1.89-1.48 (6H, m)。MS (ES) $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}$ 理论值: 556, 实测值: 557($\text{M}+\text{H}^+$)。

步骤 8: 3,4-双(苄氧基)-N-(4-氟代苄基)-6-(羟甲基)吡啶-2-羧酰胺(B8)

用 THF 吸收酰胺 B7 (1 当量), 再用 1M HCl 溶液处理。混合物在室温下搅拌 1 小时, 随即用 1M NaOH 溶液中和。有机物用 EtOAc 提取, 干燥(Na_2SO_4), 并在减压下浓缩得到所需的醇 B8。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85-7.75 (1H, m), 7.43-7.20 (12H, m), 7.07-6.93 (3H, m), 5.18 (2H, s), 5.07 (2H, s), 4.69 (2H, s), 4.56 (2H, d, $J=6$ Hz)。MS (ES) $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}$ 理论值: 472, 实测值: 473 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

步骤 9: 3,4-双(苄氧基)-N-(4-氟代苄基)-6-甲酰基吡啶-2-羧酰胺(B9)

根据实施例 2 的步骤 3, 将醇 B8 氧化, 接着通过硅胶柱色谱法将得到的残余物用 45-60% EtOAc/石油醚洗脱而纯化得到所需的醛 B9。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.93 (1H, s), 7.88 (1H, br.s), 7.77 (1H, s), 7.45-7.18 (12H, m), 7.04 (2H, t, $J=8.8$ Hz), 5.27 (2H, s), 5.23 (2H, s), 4.60 (2H, d, $J=6$ Hz)。MS (ES) $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}$ 理论值: 470, 实测值: 471($\text{M}+\text{H}^+$)。

步骤 10: 4,5-双(苄氧基)-6-[(4-氟代苄基)氨基]羰基吡啶-2-羧酸(B10)

根据实施例 1 的步骤 5, 氧化醛 B9 得到所需的酸 B10。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 13.05 (1H, br.s), 9.21 (1H, t, $J=6$ Hz), 7.90 (1H,

s), 7.57-7.20 (12H,m), 7.09 (2H,t, $J = 8.8$ Hz), 5.39 (2H, s), 5.08 (2H, s), 4.47 (2H,d, $J = 6$ Hz)。MS (ES) $C_{28}H_{23}N_2O_5F$ 理论值: 486, 实测值: 487($M+H^+$)。

步骤 11: N-(4-氟代苄基)-6-羧基-3,4-二羟基-吡啶-2-羧酰胺(B11)

将 10% 钨碳加入到搅拌的酸 B10(1 当量)的 MeOH 溶液中, 接着将反应器脱气之后引入 H_2 , 将反应搅拌进行 1 小时。用硅藻土滤出催化剂, 并用 MeOH 充分洗涤滤板。减压下浓缩有机物, 用己烷研磨残余物并过滤。真空下干燥得到的固体获得所需的二羟基吡啶 B11。

1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.85 (1H,br.s), 10.05-9.95 (1H,m), 7.61 (1H, s), 7.44-7.33 (2H, m), 7.07 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.55 (2H, d, $J = 6$ Hz)。MS (ES) $C_{14}H_{11}N_2O_5F$ 理论值: 306, 实测值: 307($M+H^+$)。

实施例 3

6-[[4-氟代苄基]氨基]-羰基}-4,5-二羟基吡啶-2-羧酸甲酯

步骤 1: 4,5-双(苄氧基)-6-[[4-氟代苄基]氨基]羰基}吡啶-2-羧酸甲酯(C1)

用 MeOH 吸收 4,5-双(苄氧基)-6-[[4-氟代苄基]氨基]羰基}吡啶-2-羧酸 B10(1 当量)(实施例 2 步骤 10), 在 5 分钟内滴加三甲代甲硅烷基重氮甲烷的己烷(3 当量)溶液。将得到的溶液搅拌持续一夜, 接着减压下浓缩。获得的酯 C1 无需进一步纯化即可使用。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95-7.85 (2H, m), 7.45-7.18 (12H, m), 6.98 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 5.27 (2H, s), 5.23 (2H, s), 4.63 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.93 (3H, s)。MS (ES) $C_{29}H_{25}N_2O_5F$ 理论值: 500, 实测值: 501 ($M+H^+$)。

步骤 2: 6-[[4-氟代苄基]氨基]-羰基}-4,5-二羟基吡啶-2-羧酸甲酯(C2)

将 10% 的钨碳加入搅拌的酯 C1(1 当量)的 MeOH 和 EtOAc 溶液, 接着在将反应器脱气之后引入 H_2 , 将反应在搅拌中进行 1 小时。用硅藻土将催化剂滤出, 并用 MeOH 充分洗涤滤板。减压下浓缩有机物, 用己烷研磨残余物并过滤。将得到的固体在真空下干燥, 获得所需的二羟基吡啶 C2。

1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.38 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.44-7.36 (2H, m), 7.13 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.53 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.85 (3H, s)。MS (ES) $C_{15}H_{13}N_2O_5F$ 理论值: 320, 实测值: 321 ($M+H^+$)。

实施例 4

N^2 -(4-氟代苄基)-3,4-二羟基- N^6 -(吡啶-3-基甲基)吡啶-2,6-二羧酰胺

步骤 1:3,4-双(苄氧基)-N²-(4-氟代苄基)-N⁶-(吡啶-3-基甲基)吡啶-2,6-二羧酰胺(D1)

用DCM吸收4,5-双(苄氧基)-6-[(4-氟代苄基)氨基]羰基}吡啶-2-羧酸B10(1当量)(实施例2步骤10), 并加入3-氨基甲基吡啶(1.3当量), Et₃N(1.5当量), 最后加入BOPCl(1.3当量)。该反应在室温下搅拌进行3小时, 随后用DCM稀释, 接着用饱和NaHCO₃溶液洗涤。减压下浓缩DCM层, 通过柱色谱法将粗残余物在硅胶层析柱上用3% MeOH/DCM洗脱而纯化得到所需的双-酰胺D1。MS (ES) C₃₄H₂₉N₄O₄F 理论值:576,实测值: 577(M+H⁺)。

步骤 2:N²-(4-氟代苄基)-3,4-二羟基-N⁶-(吡啶-3-基甲基)吡啶-2,6-二羧酰胺(D2)

将10%钨碳加入搅拌的酰胺D1(1当量)的MeOH和EtOAc溶液,接着在将反应容器脱气之后引入H₂, 反应在室温下搅拌进行2.5小时。用硅藻土将催化剂滤出, 并用MeOH充分洗涤滤板。减压下浓缩有机物, 用己烷研磨随后的残余物并过滤。将得到的固体在真空下干燥, 获得所需的二羟基吡啶D2。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 10.13-10.00 (1H, m), 9.68-9.55 (1H, m), 8.56 (1H, s), 8.45-8.38 (1H, m), 7.67 (1H, d, J= 7.7 Hz), 7.59 (1H, s), 7.45-7.31 (3H, m), 7.13 (2H, t, J= 8.8 Hz), 4.62-4.48 (4H,m)。MS (ES)C₂₀H₁₇N₄O₄F 理论值: 396,实测值: 395(M-H)。

实施例 5

N-(4-氟代苄基)-3,4-二羟基-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-羧酰胺

步骤 1:3,4-双(苄氧基)-N-(4-氟代苄基)-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基) 吡啶-2-羧酰胺(E1)

用DCM吸收4,5-双(苄氧基)-6-[(4-氟代苄基)氨基]羰基}吡啶-2-羧酸B10(1当量)(实施例2步骤10), 然后加入乙酰肼(1.2当量),Et₃N (2.0当量), 最后加入BOPCl(1.2当量)。反应混合物在室温下搅拌2小时, 接着用DCM稀释, 并用0.5 N NaOH溶液洗涤。干燥(Na₂SO₄) 并减压浓缩DCM层。MS (ES) C₃₀H₂₇N₄O₅F 理论值: 542,实测值: 543 (M+H⁺)。用CHCl₃吸收粗残余物,然后加入POCl₃ (7当量)。将混合物加热回流3小时, 然后在60°C下放置过夜。随后用DCM稀释, 再加入0.5 N NaOH溶液, 将得到的混合物在室温下搅拌30分钟。将各相分离, 并用另外的DCM提取水相。混合的DCM层用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄)并减

压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法用 50-100%EtOAc/石油醚洗脱而纯化得到所需的噁二唑 E1。MS (ES) $C_{30}H_{25}N_4O_4F$ 理论值:524,实测值: 525(M+H⁺)。

步骤 2:N-(4-氟代苄基)-3,4-二羟基-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-羧酰胺(E2)

将 10%钨碳加入搅拌的噁二唑 E1(1 当量)的 MeOH 和 EtOAc 溶液,接着在将反应容器脱气之后引入 H₂, 反应在室温下搅拌进行 2 小时。用硅藻土将催化剂滤出,并用 MeOH 充分洗涤滤板。减压下浓缩有机物,残余物用反相 HPLC 纯化得到所需的二羟基吡啶 E2。

¹H NMR (300 MHz,d₆-DMSO) δ 12.94 (1H, br. s), 11.44 (1H, br. s), 9.49. 9.40 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.46-7.37 (2H, m), 7.14 (2H, t, J = 8.8 Hz), 4.56 (2H, d, J = 6 Hz), 2.62 (3H, s)。MS (ES) $C_{16}H_{13}N_4O_4F$ 理论值:344,实测值:345(M+H⁺)。

实施例 6

N-[(4-氟代苄基)甲基]-2,3-二羟基-6-(2-噁吩基)-4-吡啶羧酰胺

步骤 1:2-氯-3-(甲氧基甲氧基)吡啶(F1)

在 0℃温度下并在 N₂ 中,经 5 分钟将叔丁醇钾(1.2 当量)加入搅拌的 2-氯吡啶-3-醇(1 当量)的 DMF 溶液。将混合物搅拌 10 分钟,接着经 5 分钟滴加 MOMCl(1.4 当量)。将反应混合物搅拌过夜并逐渐升温至室温。接着减压浓缩并用二甲苯共沸蒸馏。加入 H₂O,然后用 EtOAc 提取有机物。混合的 EtOAc 提取物用 2N NaOH 和盐水洗涤,接着干燥(Na₂SO₄)和减压浓缩。将油状残余物在室温下放置一夜,并有固体从中结晶析出。所述固体,就是所需的吡啶 F1,通过倾析除去不需要的油分离出来的。¹H NMR (400 MHz,CDCl₃) δ 8.05 (1H, dd, J = 4.8, 1.4 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.1,4.8 Hz), 5.27 (2H, s), 3.54 (3H, s)。

步骤 2:2-(苄氧基)-3-(甲氧基甲氧基)吡啶(F2)

在室温下在 N₂ 中,经 30 分钟将 NaH 分批加入搅拌的苯甲醇(4 当量)的无水 DMF 溶液。完成添加后立即将混合物继续搅拌 1 小时,接着再加入上述氯化物 F1(1 当量)的 DMF 溶液。将混合物在 90 °C 下加热 5 小时后,随即冷却到室温。减压去除溶剂的同时用二甲苯共沸蒸馏。用 Et₂O 吸收残余物,然后依次用饱和 NH₄Cl 溶液和盐水洗涤。干燥(Na₂SO₄)Et₂O 层,并在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法用 6-10% EtOAc/石油醚洗脱而纯化得到所需的吡啶 F2。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (1H, dd, $J = 5.0, 1.5\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.40-7.26 (4H, m), 6.83 (1H, dd, $J = 7.9, 5.0\text{Hz}$), 5.51 (2H, s), 5.26 (2H, s), 3.51 (3H, s)。

步骤 3: 2-(苄氧基)-3-(甲氧甲氧基)异烟酸(F3)

在 -78°C 温度下在 N_2 中, 经 5 分钟将叔丁基锂的 Et_2O (1.4 当量) 溶液滴加到吡啶 F2 (1 当量) 的无水 Et_2O 溶液中。随即产生沉淀, 然后将得到的悬浮液继续搅拌 20 分钟。加入固体 CO_2 , 然后移去冷却浴以使反应可升温至室温。一到达室温立即将反应混合物用 1 M HCl 淬灭, 接着用 EtOAc 提取。合并的有机提取物干燥 (Na_2SO_4), 然后在减压下浓缩得到无需进一步纯化即可使用的粗品酸 F3。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (1H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 7.53-7.30 (6H, m), 5.51 (2H, s), 5.38 (2H, s), 3.51 (3H, s)。MS (ES) $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ 理论值: 289, 实测值: 288 (M-H)。

步骤 4: 2-(苄氧基)-N-(4-氟代苄基)-3-(甲氧甲氧基) 异烟酰胺(F4)

按照实施例 1 步骤 6 所述的方法将上述粗制酸 F3 与 4-氟代苄基胺偶合, 通过硅胶柱色谱法用 35% EtOAc/石油醚洗脱而纯化粗残余物得到所需的酰胺 F4。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$) δ 8.93 (1H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 7.40-7.25 (5H, m), 7.16 (2H, t, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 5.39 (2H, s), 5.09 (2H, s), 4.43 (2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.26 (3H, s)。MS (ES) $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_4$ 理论值: 396, 实测值: 397 (M+H⁺)。

步骤 5: 2-(苄氧基)-N-(4-氟代苄基)-3-羟基-6-碘代异烟酰胺(F5)

将溶于 THF 的酰胺 F4 (1 当量) 与 1M HCl (5 当量) 的混合物在 60°C 搅拌 2.5 小时。将混合物冷却到室温, 用 2N NaOH 溶液 (5 当量) 对其进行淬灭。MS (ES) $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3$ 理论值: 352, 实测值: 353 (M+H⁺)。向该溶液中加入 K_2CO_3 (2 当量), 随后加入碘 (2 当量), 然后将混合物在室温下搅拌 30 分钟。用 1M HCl 溶液中中和反应, 并用 DCM 进行提取。用饱和硫代硫酸钠溶液洗涤混合的 DCM 提取物, 接着进行干燥 (Na_2SO_4)。减压浓缩后, 通过硅胶柱色谱法用 50 % EtOAc/石油醚洗脱而纯化残余物得到所需的碘化物 F5。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.83 (1H, s), 7.47 (2H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.37-7.24 (6H, m), 7.04 (2H, t, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.92-6.83 (1H, m), 5.43 (2H, s), 4.56 (2H, d, $J = 5.7$

Hz)。MS (ES) $C_{20}H_{16}FN_2O_3$ 理论值:477,实测值: 476(M-H)。

步骤 6:N-[(4-氟代苄基)甲基] -2, 3-二羟基-6- (2-噻吩基)-4-吡啶羧酰胺(F6)

在 90°C 下并在 N_2 中, 将在 DMF 里的碘化物 F5 (1 当量)和 2-噻吩基三丁基锡烷(3 当量)和 $Pd(PPh_3)_4$ (10 mol%) 的混合物加热过夜。减压下除去溶剂同时与二甲苯共沸蒸馏, 通过硅胶柱色谱法用 25 %EtOAc/石油醚洗脱而纯化残余物并得到所需的吡啶。MS (ES) $C_{24}H_{19}FN_2O_3S$ 理论值: 434, 实测值: 435(M+H⁺)。用 THF 吸收该得到的物质, 并用 6 N HCl 处理 ;将该混合物在 60 °C 下加热 12 小时, 随即在减压浓缩。将残余物在反相 HPLC 上纯化得到所需的噻吩 F6。

1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.02 (1H, br. s), 7.78-7.52 (2H, m), 7.38 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.27-7.12 (3H, m), 6.76 (1H, br. s), 4.53 (2H, d, $J = 6$ Hz)。MS (ES) $C_{17}H_{13}FN_2O_3S$ 理论值: 344,实测值: 345(M+H⁺)。

实施例 7

6-[1-二甲基氨基)乙基]-N-(4-氟代苄基)-3, 4-二羟基-吡啶-2-羧酰胺,其 TFA 盐

步骤 1: 3,4-双(苄氧基)-N-(4-氟代苄基)-6-(1-羟乙基)吡啶-2-羧酰胺(G1)

将硼氢化钠(2 当量)加入到搅拌的 6-乙酰基-N- [(4-氟代苄基)甲基] -3, 4-双- (苄氧基)-2-吡啶羧酰胺 A6 的 EtOH 溶液中, 将得到的混合物在室温下搅拌 30 分钟。减压除去溶剂, 接着加入饱和 NH_4Cl 水溶液, 再用 DCM 提取有机物。所述有机提取物减压浓缩, 并通过硅胶柱色谱法用 5-7 % MeOH/DCM 洗脱而纯化得到所需的醇 G1。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88-7.72 (1H, m), 7.55-7.20 (12H, m), 7.13 (1H, s), 7.06 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 5.25 (2H, s), 5.15 (2H, s), 4.89 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.62 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.53 (3H, d, $J = 7.1$ Hz)。MS (ES) $C_{29}H_{27}N_2O_4F$ 理论值: 486,实测值: 487(M+H⁺)。

步骤 2:1-(4,5-双(苄氧基)-6-[(4-氟代苄基)氨基]羰基)吡啶-2-基)乙基甲烷磺酸酯(G2)

经 3 分钟, 向醇 G1(1 当量)和 Et_3N (1.5 当量)的 DCM 冰冷溶液中滴加入 $MsCl$ (1.5 当量) 。将得到的溶液升温至室温, 并在室温下搅拌 1 小时, 随后用 DCM 稀释, 再用饱和 $NaHCO_3$ 溶液和盐水洗涤。使有机物干燥(Na_2SO_4)和减压浓缩得到粗制甲磺酸酯 G2。

步骤 3: 3,4-双(苄氧基) -6- [1-(二甲基氨基)乙基]-N-(4-氟代苄基)吡啶-2-羧

酰胺(G3)

在 75°C 温度下, 将所述粗制甲磺酸酯 G2(1 当量)和 2 M 的 Me_2NH 的 THF (25 当量)溶液的混合物在封闭管中加热 14 小时。用 DCM 稀释该混合物, 并用饱和 NaHCO_3 溶液, H_2O 和盐水洗涤。使有机物干燥(Na_2SO_4)和减压浓缩得到所需的胺 G3。

MS(ES) $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_3$ 理论值: 513, 实测值: 514(M+H⁺)。

步骤 4: 6-[1-(二甲基氨基)乙基]-N-(4-氟代苄基)-3, 4-二羟基吡啶-2-羧酰胺, TFA 盐 (G4)

将 10% 钨碳加入搅拌的酰胺 G3 (1 当量)的 EtOH 和 1M HCl (2 当量)溶液中, 然后在将反应容器脱气之后引入 H_2 , 将反应在室温下搅拌进行 2 小时。用硅藻土滤出催化剂, 并用 EtOH 充分洗涤滤板。减压下浓缩有机物, 将随后得到的残余物在反相 HPLC 上纯化得到所需的胺 G4, 为 TFA 盐。¹H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.45 (1H, s), 11.18 (1H, s), 9.67 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 9.44 (1H, br. s), 7.43-7.35 (2H, m), 7.19 (2H, t, $J=8.8$ Hz), 7.07 (1H, s), 4.61 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 4.53-4.40 (1H, m), 2.82 (3H, s), 2.75 (3H, s), 1.54 (3H, d, $J=7.2$ Hz)。MS(ES) $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3$ 理论值: 333, 实测值: 334(M+H⁺)。

实施例 8

N-(4-氟代苄基)-3-羟基-1-甲基-2-氧代-1, 2-二氢吡啶-4-羧酰胺

步骤 1: N-(4-氟代苄基)-3-(甲氧甲氧基)-2-氧代-1, 2-二氢吡啶-4-羧酰胺 (H1)

将 10% 钨碳加入搅拌的 2-(苄氧基)-N-(4-氟代苄基)-3-(甲氧甲氧基) 异烟酰胺 F4 (1 当量)的 MeOH 溶液中, 然后在将反应容器脱气之后引入 H_2 , 将反应在室温下搅拌进行 105 分钟。用硅藻土滤出催化剂, 并用 MeOH 充分洗涤滤板。减压下浓缩有机物, 得到 2-吡啶酮 H1。MS(ES) $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_4$ 理论值: 306, 实测值: 305 (M-H)。

步骤 2: N-(4-氟代苄基)-3-羟基-1-甲基-2-氧代-1, 2-二氢吡啶-4-羧酰胺 (H3)

将 MeI (7 当量)加入到搅拌的吡啶酮 H1(1 当量), K_2CO_3 (3 当量)在 MeOH 中的混合物中, 将混合物在室温下搅拌 12 小时。用 1 M HCl 溶液中和反应, 接着在减压下除去 MeOH。用 DCM 提取有机物, 减压下浓缩这些 DCM 提取物。通过硅胶柱色谱法将残余物用 4 % MeOH/DCM 洗脱而纯化得到所需的 N-

甲基化吡啶酮 H2。MS (ES) $C_{16}H_{17}FN_2O_4$ 理论值: 320, 实测值: 343(M+Na⁺)。用 1 M HCl 处理 N-甲基化吡啶酮 H2 (1 当量) 的 THF 混合物; 将混合物回流加热 5 小时, 随后冷却到室温, 并用 2 N NaOH 中和。用 DCM 提取有机物, 减压下浓缩这些提取物。用反相 HPLC 纯化残余物得到所需的吡啶酮 H3。

¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 11.52 (1H, br. s), 8.84 (1H, t, *J* = 6.1 Hz), 7.36 (2H, dd, *J* = 8.9, 5.7 Hz), 7.20 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.15 (2H, t, *J* = 8.9 Hz), 6.52 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 4.48 (2H, d, *J* = 6.1 Hz), 3.48 (3H, s)。MS (ES) $C_{14}H_{13}FN_2O_3$ 理论值: 276, 实测值: 277(M+H⁺)。

实施例 9

6- {1- [乙酰基(甲基)氨基]乙基}-N-(4-氟代苄基)-2, 3-二羟基异烟酰胺

步骤 1: 2,3-双(苄氧基)-N-(4-氟代苄基)-6-碘代异烟酰胺(I1)

用 DMF 吸收 2-(苄氧基)-N-(4-氟代苄基)-3-羟基-6-碘代异烟酰胺 F5 (1 当量)之后, 加入 K₂CO₃ (2 当量)和苄基溴(1.2 当量)。将反应在 50 温度 °C 下加热 1.5 小时。用 1 M HCl 中和混合物, 再在减压下浓缩同时与二甲苯共沸蒸馏。将得到的残余物溶解在 DCM 中, 然后减压下浓缩同时干燥负载到硅胶上。通过硅胶柱色谱法将粗残余物用 15 % EtOAc/石油醚洗脱而纯化得到所需的受保护的物质 I1。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08-8.00 (1H, m), 7.96 (1H, s), 7.55-7.47 (2H, m), 7.44-7.21 (6H, m), 7.17-7.06 (4H, m), 6.96 (2H, t, *J* = 8.8 Hz), 5.47 (2H, s), 5.04 (2H, s), 4.38 (2H, d, *J* = 6.0 Hz)。MS (ES) $C_{27}H_{22}FIN_2O_3$ 理论值: 567, 实测值: 568 (M+H⁺)。

步骤 2: 6-乙酰基-2,3-双(苄氧基)-N-(4-氟代苄基)异烟酰胺(I2)

按照类似于实施例 6 步骤 6 中描述的方法, 将碘化物 I1 (1 当量)与 2-乙氧基乙烯基三丁基锡烷交叉偶合。将与二甲苯共沸蒸馏后得到的粗残余物用 THF 吸收, 然后用 1 M HCl 在室温下处理 40 分钟。用 2 N NaOH 溶液中和该溶液, 然后用 EtOAc 提取。混合的有机提取物用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄)并在减压下浓缩得到粗制甲基酮 I2。MS (ES) $C_{29}H_{25}FN_2O_4$ 理论值 :484, 实测值: 485(M+H⁺)。

步骤 3 : 1-(5,6-双(苄氧基)-4-{{(4-氟代苄基)氨基}羰基}吡啶-2-基)乙基甲烷磺酸酯(I3)

根据实施例 7 步骤 1 和 2,将粗制甲基酮 I2 转化为甲磺酸酯 I3, (通过硅胶柱色谱法, 将中间体醇用 40-50 % EtOAc/石油醚洗脱纯化), 得到甲磺酸酯 I3。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18-8.08 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.55-7.47 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.43-7.25 (6H, m), 7.18-7.09 (4H, m), 6.97 (2H, t, $J=8.8$ Hz), 5.72 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 5.52 (2H, s), 5.12 (2H, s), 4.42 (2H, d, $J=2.9$ Hz), 2.86 (3H, s), 1.73 (3H, d, $J=6.6$ Hz)。

步骤 4: 2,3-双(苄氧基)-N-(4-氟代苄基)-6-[1-(甲基氨基)乙基] 异烟酰胺(I4)

在封闭管中, 将甲磺酸酯 I3 (1 当量)与在 DMSO 中的 $\text{MeNH}_3^+ \text{Cl}^-$ (10 当量) 和 Et_3N (10 当量)在 60°C 温度下反应 36 小时。加入 DCM, 用饱和 NaHCO_3 水溶液和 H_2O 洗涤混合物并干燥(Na_2SO_4)。减压下除去溶剂得到粗制胺 I4。MS (ES) $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_3$ 理论值: 499, 实测值: 500($\text{M}+\text{H}^+$)。

步骤 5: 6-[1-[乙酰基(甲基)氨基]乙基]-2, 3-双(苄氧基)-N-(4-氟代苄基)异烟酰胺(I5)

用 DCM 吸收粗制胺 I4 (1 当量), 然后与 AcCl (4 当量)和 Et_3N (4 当量)在室温下反应 2 小时。加入 DCM, 用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤该混合物。减压下除去溶剂, 通过硅胶柱色谱法将粗残余物用 25-100%EtOAc/石油醚洗脱而纯化得到所需的乙酰胺 I5。MS (ES) $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_4$ 理论值: 541, 实测值: 542($\text{M}+\text{H}^+$)。

步骤 6: 6-[1-[乙酰基(甲基)氨基]乙基]-N-(4-氟代苄基)-2, 3-二羟基异烟酰胺 (I6)

根据实施例 7 步骤 4 将乙酰胺 I5 脱保护, 经反相 HPLC 纯化后得到所需的吡啶 I6。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$)主要旋转异构体: δ 11.95 (1H, br. s), 11.45 (1H, br. s), 9.05-8.95 (1H, m), 7.45-7.33 (2H, m), 7.14 (2H, t, $J=8.8$ Hz), 6.45 (1H, s), 5.43 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.48 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.77 (3H, s), 2.05 (3H, s), 1.30 (3H, d, $J=7.0$ Hz)。MS (ES) $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4$ 理论值: 361, 实测值: 362 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

实施例 10 1-苄基-N-(2,3-二甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1, 2-二氢吡啶-4-羧酰胺

步骤 1: 1-苄基-3-(苄氧基) 吡啶-2 (1H)-酮(J1)

将 2,3-二羟基吡啶 (1 当量)溶解到 DMF 中, 然后加入碳酸铯(3 当量)。再加入苄基溴 (2.5 当量), 将反应在室温下搅拌过夜。将粗反应产物进行过滤, 减压下除去溶剂。残余物在 Et_2O 和水之间分配。 Et_2O 层用水洗涤数次, 干燥

(MgSO₄), 蒸发得到粗产物用于下一反应的褐色固体 J1。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.42 (2H, m), 7.4-7.25 (8H, m), 6.9 (1H, d, *J* = 7 Hz), 6.6 (1H, d, *J* = 7 Hz), 6.0 (1H, app. t, *J* = 7 Hz), 5.17 (2H, s), 5.11 (2H, s)。

步骤 2: 1-苄基-3-羟基吡啶-2(1H)-酮(J2)

将 1-苄基-3-(苄氧基) 吡啶-2(1H)-酮 J1 (1 当量) 溶解到 EtOAc 中, 再加入 10% 钯碳(0.5 当量)和几滴冰醋酸, 反应在氢气球压下并在室温下搅拌过夜。用硅藻土过滤粗产物, 减压除去溶剂得到用于下一反应的粗产物 J2。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.4-7.2 (5H, m), 6.81 (1H, d, *J* = 7 Hz), 6.78 (1H, d, *J* = 7 Hz), 6.12 (1H, app. t, *J* = 7 Hz), 5.17 (2H, s), 5.18(2H, s)。

步骤 3: 甲基 1-苄基-3-羟基-2-氧代-1, 2-二氢吡啶-4-羧酸酯(J3)

将 1-苄基-3-羟基吡啶-2(1H)-酮 J2(1 当量) 和 K₂CO₃ (5 当量)研磨成细粉, 然后在高真空下放入圆底烧瓶中。将烧瓶加热至 60°C 持续 24 小时, 并在真空泵上保持 5 天。该样品接着被放入经二氧化碳净化三次的帕氏高压容器 (Parr high pressure vessel) 中, 加压至 900psi 并加热至 180°C。该反应被允许进行 3 天, 接着冷却至室温并解除压力。将粗制固体悬浮于 MeOH 中, 滤出 K₂CO₃。浓缩溶液, 并将粗物质溶解于 MeOH, 然后用亚硫酰氯(4 当量)处理, 接着回流过夜。将反应蒸发至干, 再从 DCM 中蒸发 3 次, 然后用反相色谱纯化得到产物 J3。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.3 (5H, m), 6.8 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 6.4 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 5.14 (2H, s), 3.92 (3H, s)。

步骤 4: 1-苄基-N-(2, 3-二甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1, 2-二氢吡啶-4-羧酰胺(J4)

在 2,3-二甲氧基苄基胺(35 当量)中, 甲酯 J3(1 当量)在 100 °C 温度下加热过夜。将反应冷却, 用水稀释后, 用 DCM 提取。有机相干燥, 浓缩, 并将残余物用反相色谱纯化两次得到所需的酰胺 J4。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.1 (1H, br. s), 7.3 (3H, m), 7.25 (2H, m), 7.0 (2H, m), 6.95 (1H, m), 6.83 (3H, m), 5.14 (2H, s), 4.64 (2H, d, *J* = 5.6 Hz), 3.88 (3H, s), 3.84 (3H, s)。

实施例 11

N²-苄基-N⁴-(4-氟代苄基)-5, 6-二羟基-N²-甲基吡啶-2, 4-二羧酰胺

步骤 1: 5,6-双(苄氧基)-4- { [(4-氟代苄基) 氨基]-羰基}-吡啶-2-羧酸(K1)

在一氧化碳气球下, 向搅拌的 2,3-双(苄氧基)-N-(4-氟代苄基)-6- 碘代异烟酰胺 II (1 当量)的 DMF/H₂O (1: 1)溶液加入 K₂CO₃ (4 当量)和醋酸钨(II)(4 mol%)。该反应在环境温度下搅拌 18 小时。加入水, 将生成的沉淀物滤去。将滤液在真空中浓缩, 残余物溶解在最小量的 MeOH 和水中。加入饱和 NH₄Cl 溶液将 pH 调至 7, 过滤收集生成的沉淀物, 并在真空下干燥得到白色固体酸 K1。HPLC 保留时间(RT)= 3.42 min, [Hewlett-Packard Zorbax SB-C8 柱, λ = 215 nm, 95%H₂O/MeCN 至 5%H₂O/MeCN(+0.1 % TFA)历时 4.5 min, 流速=3.0 mL/min]; LC-MS C₂₈H₂₃FN₂O₅ 理论值: 486,实测值: 487(M+H⁺)。

步骤 2: N²-苄基-5,6-双(苄氧基)-N⁴- (4-氟代苄基)-N²-甲基吡啶-2, 4- 二羧酰胺 (K2)

向酸 K1(1 当量), N-甲基苄基胺(1 当量),和 HOBT·H₂O(1.1 当量) 的 DMF 溶液中加入 EDC (1.5 当量)。接着分批加入二异丙基乙胺将溶液的 pH 调至如在湿润的 E. Merck pH 试纸条上所测的 6-7。混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后在减压下除去溶剂。残余物直接经过硅胶塞过滤纯化, 先后以 5%, 10%, 最后是 15%的 MeOH 的 DCM 溶液作为洗脱液。所需的馏分在真空下浓缩并得到黏性黄色油状酰胺 K2 。

HPLC 保留时间 (RT) = 3.80 min, [Hewlett-Packard Zorbax SB-C8 柱, λ = 215 nm, 95%H₂O/MeCN 至 5%H₂O/MeCN(+0.1 % TFA) 历时 4.5min, 流速 =3.0mL/min]; LC-MS C₃₆H₃₂FN₃O₄ 理论值: 589,实测值: 590(M+H⁺)。

步骤 3: N²-苄基-N⁴- (4-氟代苄基)-5, 6-二羟基-N²-甲基吡啶-2, 4- 二羧酰胺 (K3)

在环境温度下, 向酰胺 K2 (1 当量)的 EtOH 溶液中加入钯黑。在氢气球下搅拌溶液 4 小时, 接着经硅藻土层过滤。在真空下浓缩滤液得到所需的二羟基吡啶 K3。HPLC 保留时间 (RT) = 2.81 min, [Hewlett-Packard Zorbax SB-C8 柱, λ = 215 nm, 95% H₂O/MeCN 至 5% H₂O/MeCN (+0.1 % TFA) 历时 4.5min, 流速 =3.0mL/min]; LC- MS C₂₂H₂₀FN₃O₄ 理论值: 409,实测值: 410(M+H⁺)。

实施例 12

N²-苄基-N⁴- (4-氟代苄基)-5-羟基-N², 1-二甲基-6-氧代-1, 6-二氢吡啶-2,4-二羧酰胺

步骤 1:N²-苄基-N⁴-(4-氟代苄基)-5-甲氧基-N², 1-二甲基-6-氧代-1, 6-二氢吡啶-2,4-二羧酰胺(L1)

在环境温度下, 向 N²-苄基-N⁴-(4-氟代苄基)-5, 6-二羟基-N²-甲基吡啶-2, 4-二羧酰胺 K3 (1 当量) 的 THF 溶液加入碘甲烷(5 当量) 和碳酸铯(2 当量)。在环境温度下回流 6 小时并搅拌 72 小时。混合物在真空下浓缩, 残余物在 EtOAc 和水之间分离。有机层分离, 干燥(Na₂SO₄), 并在真空下浓缩。残余物经反相 HPLC 纯化, 将所需的馏分在真空下浓缩得到粘性黄色油状 LI。HPLC 保留时间 (RT) = 2.92 min, [Hewlett-Packard Zorbax SB-C8 柱, λ = 215 nm, 95%H₂O/MeCN 至 5%H₂O/MeCN (+0.1 % TFA) 历时 4.5 min, 流速 =3.0 mL/min]; LC-MS C₂₄H₂₄FN₃O₄ 理论值: 437, 实测值: 438(M+H⁺)。

步骤 2:N²-苄基-N⁴-(4-氟代苄基)-5-羟基-N², 1-二甲基-6-氧代-1, 6-二氢吡啶-2, 4-二羧酰胺 (L2)

在 0°C 温度下并在 N₂ 中, 向 5-甲氧基-1-甲基吡啶 LI(1 当量) 的 DCM 溶液中加入三溴化硼(5 当量)。允许反应在 3 小时内与环境温度平衡和用 MeOH 淬灭。混合物在真空下浓缩, 并经反相 HPLC 纯化。将所需的馏分在真空下浓缩得到所需的粉红色无定形固体 N-甲基吡啶 L2。HPLC 保留时间(RT) = 2.88 min, [Hewlett-Packard Zorbax SB-C8 柱, λ = 215 nm, 95%H₂O/MeCN 至 5%H₂O/MeCN (+0.1 % TFA) 历时 4.5 min, 流速 =3.0mL/min]; LC-MS C₂₃H₂₂FN₃O₄ 理论值: 423, 发现: 424(M+H⁺); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 主要旋转异构体: δ 7.3-7.4 (6H, m), 7.15(1H, d, J = 7.14Hz), 7.03 (2H, t, J = 8.79 Hz), 6.71(1H, s), 4.72 (2H, s), 4.58 (1H, br. s), 4.54 (2H, s), 4.52(1H, s), 3.48 (3H, s), 2.92 (3H,s)。

实施例 13

N-(4-氟代苄基)-2, 3-二羟基-6-{ [4-(吗啉-4-基甲基)哌啶-1-基]羰基}异烟酰胺

向 5,6-双(苄氧基)-4-[(4-氟代苄基)氨基]-羰基吡啶-2-羧酸 KI (1 当量), 4-(4-吗啉代甲基)哌啶盐酸盐 (1 当量), 和 HOBT 水合物(1.2 当量) 的 DMF 溶液中加入 EDC (1.5 当量)。接着分批加入二异丙基乙胺将溶液的 pH 调至如在湿润的 E. Merck pH 试纸条上所测的 6-7。混合物在环境温度下搅拌 18 小时, 然后在减压下去除溶剂。将残余物溶解到 HOAc 中, 并加入 30% HBr 的 HOAc 溶液。将混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后减压去除溶剂。残余物用制备反

相 HPLC 纯化, 混合所需的馏分, 然后在真空下蒸干得到无定形固体即标题化合物的 TFA 盐。HPLC 保留时间 (RT) = 2.16 min, [Hewlett-Packard Zorbax SB-C8 柱, $\lambda = 215$ nm, 95% H_2O /MeCN 至 5% H_2O /MeCN (+0.1 % TFA) 历时 4.5min, 流速 = 3.0 mL/min]; LC-MS $C_{24}H_{29}FN_4O_5$ 理论值: 472, 实测值: 473(M+H⁺)。

实施例 14

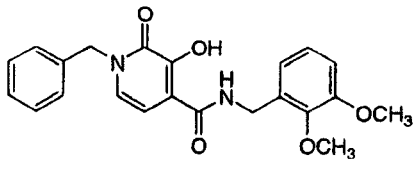
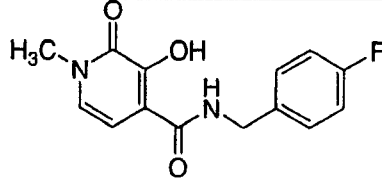
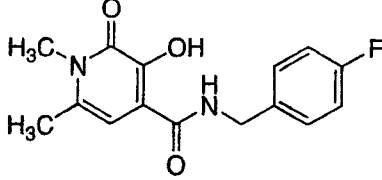
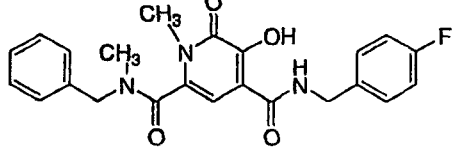
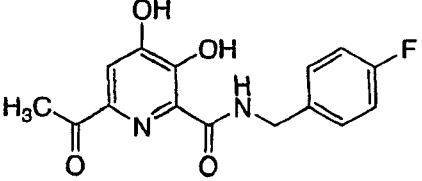
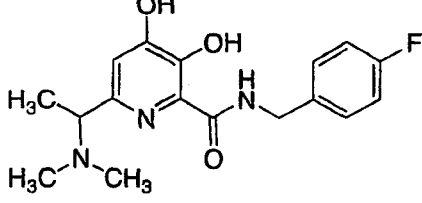
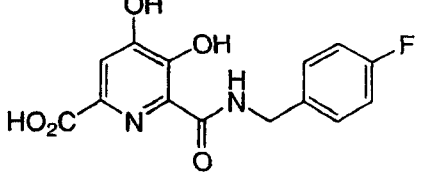
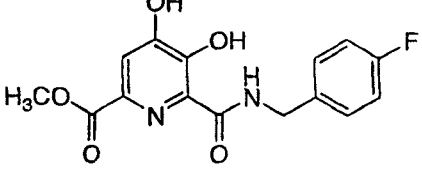
N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-(三氟甲基)异烟酰胺

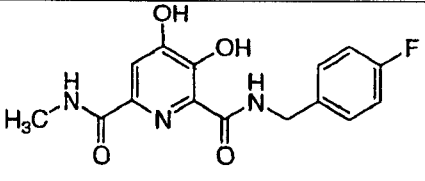
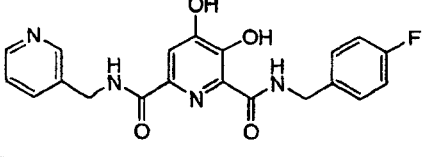
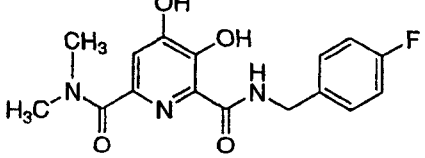
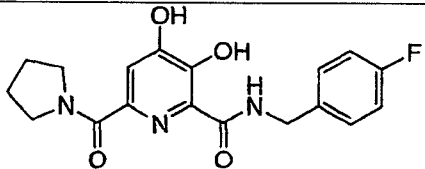
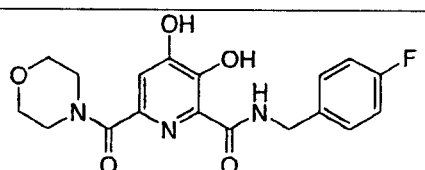
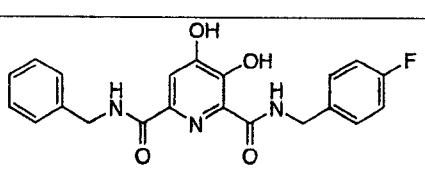
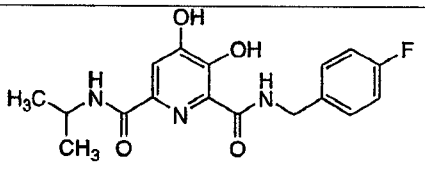
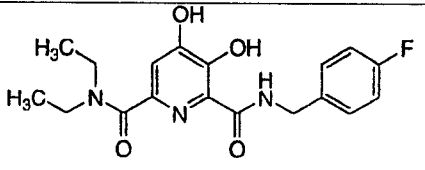
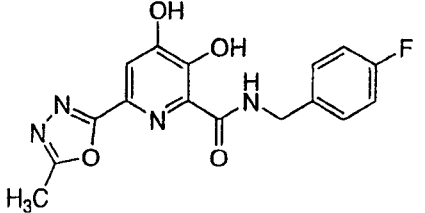
在 -78°C 温度下, 向搅拌的 2,3-双(苄氧基)-N-(4-氟代苄基)-6-碘代异烟酰胺 (1 当量) 的吡啶溶液中加入浓缩碘代三氟甲烷 (ca. 30 当量)。加入铜粉 (1 当量) 后, 将反应容器密封, 并在微波炉中在 150°C 温度下加热 30 分钟。溶剂真空下除去, 残余物用制备反相 HPLC 纯化, 混合所需的馏分后在真空下蒸干得到无定形固体即标题化合物。HPLC 保留时间 (RT) = 2.76 min, [Hewlett-Packard Zorbax SB-C8 柱, $\lambda = 215$ nm, 95% H_2O /MeCN 至 5% H_2O /MeCN (+0.1 % TFA) 历时 4.5min, 流速 = 3.0 mL/min]; LC-MS $C_{14}H_{10}F_4N_2O_3$ 理论值: 330, 实测值: 331(M+H⁺)。

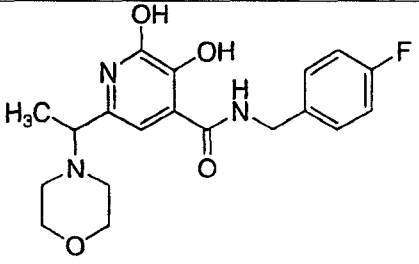
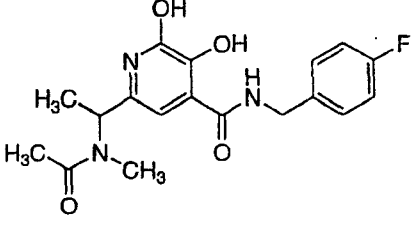
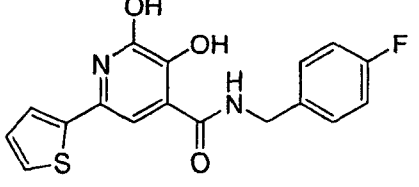
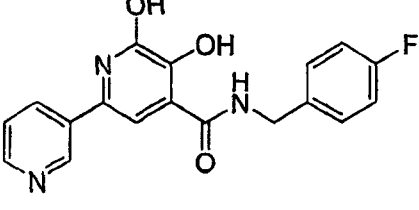
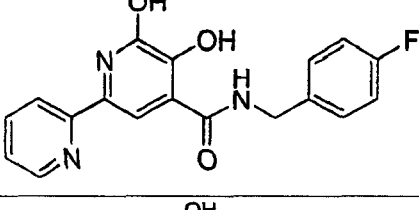
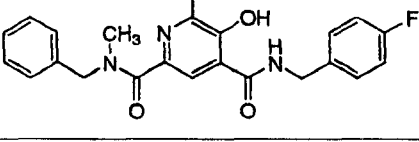
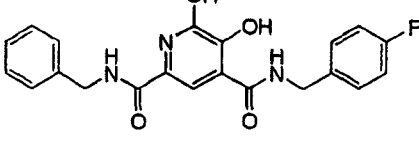
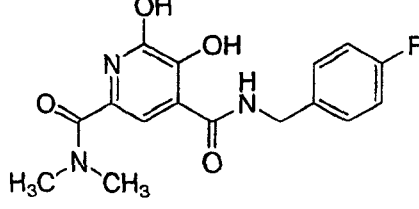
实施例 15 N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-嘧啶-5-基异烟酰胺

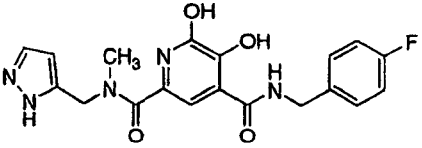
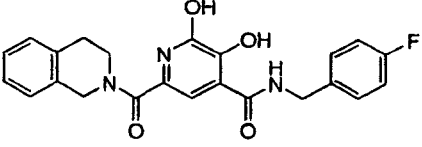
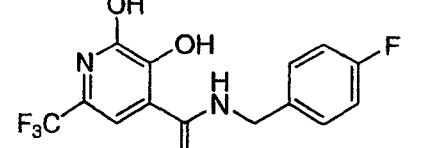
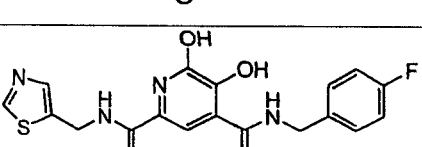
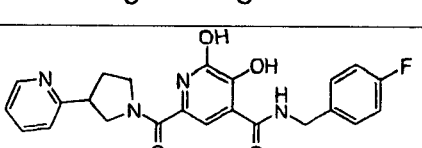
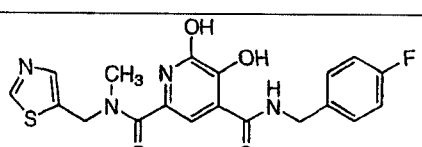
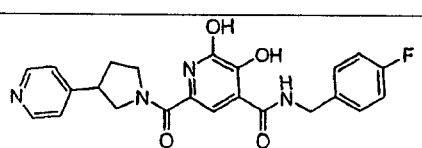
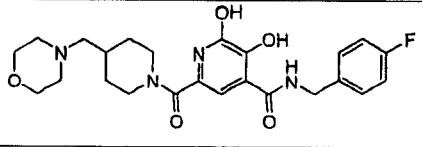
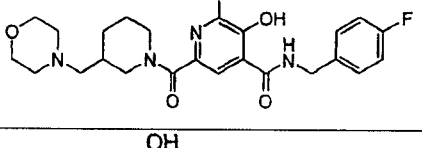
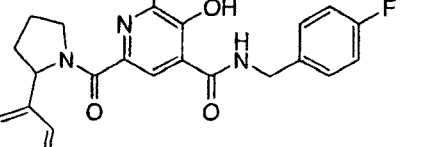
向 2,3-双(苄氧基)-N-(4-氟代苄基)-6-碘代异烟酰胺 II (1 当量) 的 DMF 溶液加入嘧啶-5-硼酸 (1.3 当量), 向搅拌的溶液中通入 N_2 气泡脱气。先加入碳酸铯 (1.3 当量), 随后加入双-(三-叔丁基膦) 钯 (15 mol%)。混合物在微波炉中在 120°C 温度下加热搅拌 40 分钟。混合物在制备反相 HPLC 中纯化, 所需的馏分混合并在真空下去除溶剂。将残余物溶解在 30% HBr 的 HOAc 溶液中。5 分钟后, 反应完成并将溶剂在真空下除去。残余物用制备反相 HPLC 纯化, 所需的馏分混合并在真空下除去溶剂进而得到标题化合物的 TFA 盐。HPLC 保留时间 (RT) = 2.59 min [Hewlett-Packard Zorbax SB-C8 柱, $\lambda = 215$ nm, 95% H_2O /MeCN 至 5% H_2O /MeCN (+0.1% TFA) 历时 4.5 min, 流速 = 3.0 mL/min]; LC-MS $C_{17}H_{13}FN_4O_3$ 理论值: 340, 实测值: 341(M+H⁺)。

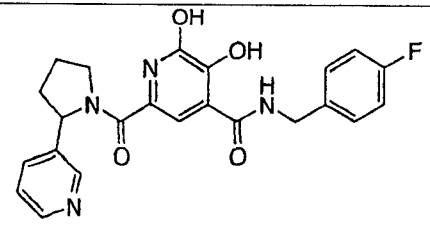
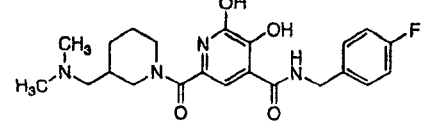
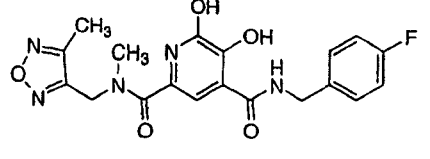
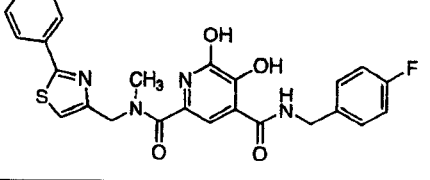
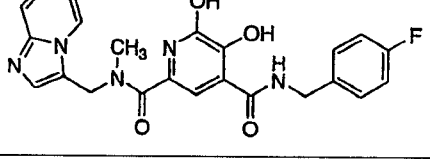
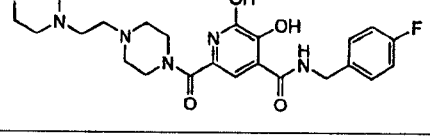
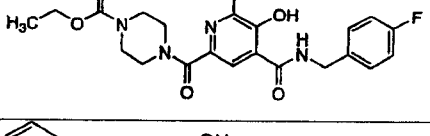
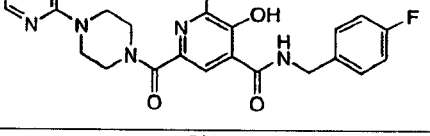
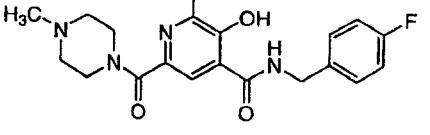
下述表 1 列举了已制备的本发明化合物。表中提供了每个化合物的结构和名称, FIA-MS 或 ES 测定的分子离子质量加 1 (M⁺) 或分子离子质量减 1 (M), 及制备实施例的参考文献, 所述参考为其本身实施例, 或是制备所述化合物采用方法的代表。

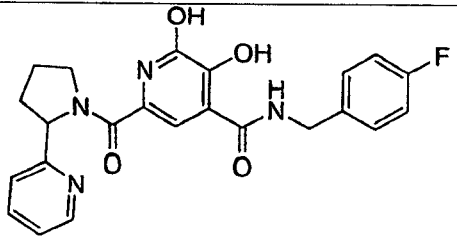
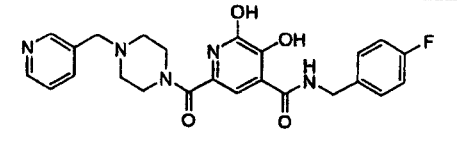
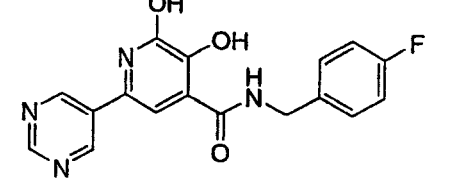
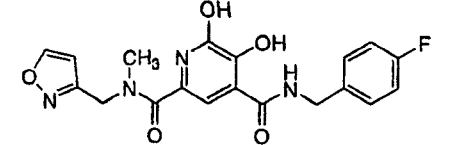
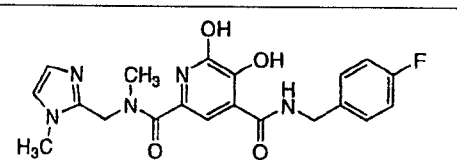
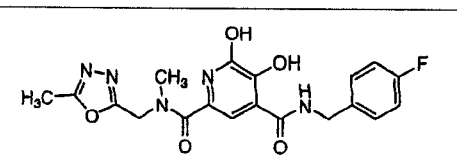
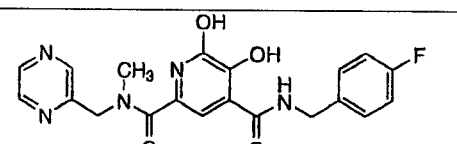
结构式	名称	Ex	M+H ⁺
	1-苄基-N-(2,3-二甲氧基苄基)-3-羟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-羧酰胺	10	395
	N-(4-氟代苄基)-3-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-羧酰胺	8	277
	N-(4-氟代苄基)-3-羟基-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-羧酰胺	12	291
	N ² -苄基-N ⁴ -(4-氟代苄基)-5-羟基-N ² ,1-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2,4-二羧酰胺	12	424
	6-乙酰基-N-(4-氟代苄基)-3,4-二羟基吡啶-2-羧酰胺	1	305
	6-[1-(二甲基氨基)乙基]-N-(4-氟代苄基)-3,4-二羟基吡啶-2-羧酰胺	7	334
	6-[[4-(4-氟代苄基)氨基]羰基]-4,5-二羟基吡啶-2-羧酸	2	307
	6-[[4-(4-氟代苄基)氨基]羰基]-4,5-二羟基吡啶-2-羧酸甲酯	3	321

	N²-(4-氟代苄基)-3,4-二羟基-N⁶-甲基吡啶-2,6-二羧酰胺	4	320
	N²-(4-氟代苄基)-3,4-二羟基-N⁶-(吡啶-3-基甲基)吡啶-2,6-二羧酰胺	4	395 (M-H)
	N²-(4-氟代苄基)-3,4-二羟基-N⁶,N⁶-二甲基吡啶-2,6-二羧酰胺	4	334
	N-(4-氟代苄基)-3,4-二羟基-6-吡咯烷-1-基羰基-吡啶-2-羧酰胺	4	360
	N-(4-氟代苄基)-3,4-二羟基-6-(吗啉-4-基羰基)-吡啶-2-羧酰胺	4	376
	N⁶-苄基-N²-(4-氟代苄基)-3,4-二羟基吡啶-2,6-二羧酰胺	4	396
	N²-(4-氟代苄基)-3,4-二羟基-N⁶-异丙基吡啶-2,6-二羧酰胺	4	362
	N²-(4-氟代苄基)-3,4-二羟基-N⁶,N⁶-二乙基吡啶-2,6-二羧酰胺	4	348
	N-(4-氟代苄基)-3,4-二羟基-6-((5-甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-吡啶-2-羧酰胺	5	345

	N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-[1-(吗啉-4-基)乙基]-4-吡啶羧酰胺	9	376
	6-{1-[乙酰基(甲基)氨基]乙基}-N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基异烟酰胺	9	362
	N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-(2-噻吩基)-4-吡啶羧酰胺	6	345
	N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-(3-吡啶基)-4-吡啶羧酰胺	6	340
	N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-(2-吡啶基)-4-吡啶羧酰胺	6	340
	N ² -苄基-N ⁴ -(4-氟代苄基)-5,6-二羟基-N ² -甲基吡啶-2,4-二羧酰胺	11	410
	N ² -苄基-N ⁴ -(4-氟代苄基)-5,6-二羟基吡啶-2,4-二羧酰胺	13	396
	N ⁴ -(4-氟代苄基)-5,6-二羟基-N ² ,N ² -二甲基吡啶-2,4-二羧酰胺	13	334

	N¹-(4-氟代苄基)-5,6-二羟基-N²-甲基-N²-(1H-吡唑-5-基甲基)吡啶-2,4-二羧酰胺	13	400
	6-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基羰基)-N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基异喹啉酰胺	13	422
	N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-(三氟甲基)异喹啉酰胺	14	331
	N¹-(4-氟代苄基)-5,6-二羟基-N²-(1,3-噻唑-5-基甲基)吡啶-2,4-二羧酰胺	13	403
	N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-(3-吡啶-2-基吡咯烷-1-基)羰基异喹啉酰胺	13	437
	N¹-(4-氟代苄基)-5,6-二羟基-N²-甲基-N²-(1,3-噻唑-5-基甲基)吡啶-2,4-二羧酰胺	13	417
	N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-[(3-吡啶-4-基吡咯烷-1-基)羰基]异喹啉酰胺	13	437
	N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-[[4-(吗啉-4-基甲基)哌啶-1-基]羰基]异喹啉酰胺	13	473
	N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-[[3-(吗啉-4-基甲基)哌啶-1-基]羰基]异喹啉酰胺	13	473
	N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-[(2-吡啶-4-基吡咯烷-1-基)羰基]异喹啉酰胺	13	437

	N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-[(2-吡啶-3-基吡咯烷-1-基)氨基]异烟酰胺	13	437
	6-({3-[(二甲基氨基)甲基]哌啶-1-基}氨基)-N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基异烟酰胺	13	431
	N ⁴ -(4-氟代苄基)-5,6-二羟基-N ² -甲基-N ² -[(4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-基)甲基]吡啶-2,4-二羧酰胺	13	416
	N ⁴ -(4-氟代苄基)-5,6-二羟基-N ² -甲基-N ² -[(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)甲基]吡啶-2,4-二羧酰胺	13	493
	N ⁴ -(4-氟代苄基)-5,6-二羟基-N ² -(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基甲基)-N ² -甲基吡啶-2,4-二羧酰胺	13	450
	N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-{[4-(2-吗啉-4-基乙基)吡咯烷-1-基]氨基}-异烟酰胺	13	488
	4-[4-{[(4-氟代苄基)-氨基]氨基}-5,6-二羟基-吡啶-2-基]氨基]吡咯烷-1-羧酸乙酯	13	447
	N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-[(4-吡啶-2-基吡咯烷-1-基)氨基]异烟酰胺	13	452
	N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-[(4-甲基吡咯烷-1-基)氨基]异烟酰胺	13	389

	N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-[(2-吡啶-2-基吡咯烷-1-基)羰基]异烟酰胺	13	437
	N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-[[4-(吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-基]羰基]-异烟酰胺	13	466
	N-(4-氟代苄基)-2,3-二羟基-6-咪唑-5-基异烟酰胺	15	341
	N ⁴ -(4-氟代苄基)-5,6-二羟基-N ² -(异噁唑-3-基甲基)-N ² -甲基吡啶-2,4-二羧酰胺	13	401
	N ⁴ -(4-氟代苄基)-5,6-二羟基-N ² -甲基-N ² -[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]吡啶-2,4-二羧酰胺	13	414
	N ⁴ -(4-氟代苄基)-5,6-二羟基-N ² -甲基-N ² -[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基]吡啶-2,4-二羧酰胺	13	416
	N ⁴ -(4-氟代苄基)-5,6-二羟基-N ² -甲基-N ² -(吡啶-2-基甲基)-吡啶-2,4-二羧酰胺	13	412

前述说明书教导了本发明的基本原理，而实施例只用于举例说明，本发明的实施包括了所有在下述权利要求范围内常规的不同形式，适应性改变和/或改进方法。