



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102863512 B

(45) 授权公告日 2016.04.20

(21) 申请号 201110190069.1

(22) 申请日 2011.07.07

(73) 专利权人 上海泓博智源医药技术有限公司  
地址 201201 上海市浦东新区瑞庆路 528 号  
1 幢乙二楼

(72) 发明人 陈平 周鼎 彭少平 蔡振伟

(74) 专利代理机构 上海硕力知识产权代理事务  
所 31251

代理人 王建国

(51) Int. Cl.

C07K 5/078(2006.01)

A61K 38/05(2006.01)

C07D 317/66(2006.01)

A61K 31/36(2006.01)

C07D 405/12(2006.01)

A61K 31/4155(2006.01)

A61K 31/443(2006.01)

A61K 31/4178(2006.01)

A61P 31/12(2006.01)

A61P 31/14(2006.01)

A61P 31/16(2006.01)

A61P 31/18(2006.01)

A61P 31/20(2006.01)

(56) 对比文件

CN 101678064 A, 2010.03.24,

Jiong Shi et al.. "Small-Molecule Inhibition of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection by Virus Capsid Destabilization". 《JOURNAL OF VIROLOGY》. 2010, 第 85 卷 (第 1 期), 第 543 页 FIG 1.

Jiong Shi et al.. "Small-Molecule Inhibition of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection by Virus Capsid Destabilization". 《JOURNAL OF VIROLOGY》. 2010, 第 85 卷 (第 1 期), 第 543 页 FIG 1.

Wade S. Blair et al.. "HIV Capsid is a Tractable Target for Small Molecule Therapeutic Intervention". 《PLoS Pathogens》. 2010, 第 6 卷 (第 12 期), 第 2 页 Figure 1、第 5 页右栏第 3 段、第 6 页 Figure 5.

Wade S. Blair et al.. "HIV Capsid is a Tractable Target for Small Molecule Therapeutic Intervention". 《PLoS Pathogens》. 2010, 第 6 卷 (第 12 期), 第 2 页 Figure 1、第 5 页右栏第 3 段、第 6 页 Figure 5.

审查员 申俊杰

权利要求书6页 说明书61页

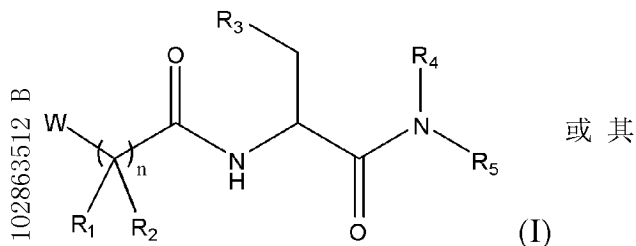
(54) 发明名称

抗病毒化合物

染例如治疗类似 HIV 的病毒。

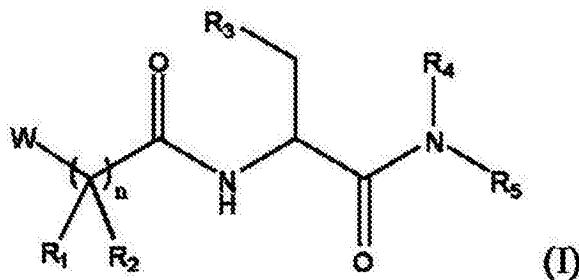
(57) 摘要

本发明涉及如通式 I 所示结构的化合物,



对映体、非对映体、共振体,或药学上可接受的盐或溶剂化物,其中的符号在本说明书中都有定义;用其药学组份类似的化合物来治疗或预防病毒感

## 1. 通式为 (I) 的化合物



或其对映体、非对映体、共振体,或药学上可接受的盐,其中:

W 是带有取代基的 5-7 元单环化合物,包含碳环和杂环;

$R_1$  和  $R_2$  独立表示氢、 $(C_1-C_4)$  烷基、羟基、氟、或  $NR_bR_c$ , 或者  $R_1$  和  $R_2$  一起形成  $(C_3-C_5)$  环烷基、或取代的  $(C_3-C_5)$  环烷基;

$R_3$  是苯基、取代的苯基、杂环基或取代的杂环基;

$R_4$  是氢、 $(C_1-C_4)$  烷基、或取代的  $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  的环烷基、或取代的  $(C_3-C_7)$  的环烷基;

$R_5$  是  $(CR_8R_9)_q$ -环烷基、 $(CR_8R_9)_q$ -取代的环烷基、 $(CR_8R_9)_q$ -芳环基、 $(CR_8R_9)_q$ -取代的芳环基、 $(CR_8R_9)_q$ -杂原子芳环基、 $(CR_8R_9)_q$ -取代的杂原子芳环基、 $(CR_8R_9)_q$ -杂环基、 $(CR_8R_9)_q$ -取代的杂环基;

$R_8$  和  $R_9$  独立表示氢、或  $(C_1-C_4)$  烷基、羟基、氟、或  $NR_bR_c$ , 或者  $R_8$  和  $R_9$  一起形成  $(C_3-C_5)$  环烷基、或取代的  $(C_3-C_5)$  环烷基;

其中  $R_b$  和  $R_c$  独立表示氢、烷基、或取代的烷基,也就是说  $R_b$  和  $R_c$  与 N 原子一起形成杂环基或取代的杂环基;

其中  $q$  分别指 0、1、2、3 或 4;  $n$  是 1 或 2。

2. 权利要求中 1 中的化合物,其 W 是用  $(R_6)_n$  各自独立取代的 5 元芳杂环、6 元芳杂环或者苯环;  $R_1$  和  $R_2$  独立表示氢或  $(C_1-C_4)$  烷基;

$R_3$  是苯基、杂环基;

$R_4$  是氢、 $(C_1-C_4)$  烷基、或  $(C_3-C_7)$  的环烷基;

$R_5$  是  $(CR_8R_9)_q$ -环烷基、 $(CR_8R_9)_q$ -芳环基、 $(CR_8R_9)_q$ -杂环基;

$R_6$  独立表示氢、卤素、腈基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基或取代的烷基、烯基或取代的烯基、炔基或取代的炔基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、环炔基或取代的炔基、杂环基或取代的杂环基、芳环基或取代的芳环基、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2R_a$ 、 $S(=O)_2OR_a$ 、 $NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_a$ 、 $NR_bC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、 $(CR_8R_9)_q-OH$ 、 $(CR_8R_9)_q-O-(C_1-C_4)$  烷基、 $(CR_8R_9)_q-NR_bR_c$ 、 $(CR_8R_9)_q$ -环烷基、 $(CR_8R_9)_q$ -取代的环烷基、 $(CR_8R_9)_q$ -苯基或  $(CR_8R_9)_q$ -取代的苯基、 $(CR_8R_9)_q$ -杂芳环基或  $(CR_8R_9)_q$ -取代的杂芳环基;

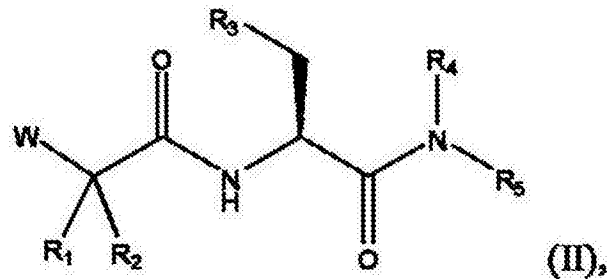
$R_8$  和  $R_9$  独立表示氢或  $(C_1-C_4)$  烷基;

在此出现的  $R_a$ 、 $R_b$  和  $R_c$  独立表示氢、烷基或取代的烷基、烯基或取代的烯基、炔基或取代的炔基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、环炔基或取代的炔基、杂环基或取代的杂环基、芳环基或取代的芳环基,或者  $R_b$  和  $R_c$  与 N 原子一起形成杂环基或取代的杂环基;

m 和 q 独立表示 0、1、2、3 或 4；

n 是 1 或 2。

3. 权利要求为 1 的化合物具有通式 (II) 的结构：



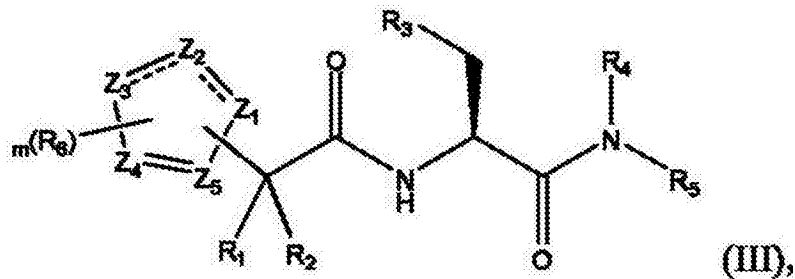
其中 W、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>和 R<sub>5</sub>在权利要求 1 或 2 中已经定义。

4. 权利要求 3 中的化合物, 其中的 W 是 (R<sub>6</sub>)<sub>m</sub>取代的 5 元芳杂环基。

5. 权利要求 3 中的化合物, 其中的 W 是 (R<sub>6</sub>)<sub>m</sub>取代的 6 元芳杂环基。

6. 权利要求 3 中的化合物, 其中的 W 是 (R<sub>6</sub>)<sub>m</sub>取代的苯环基。

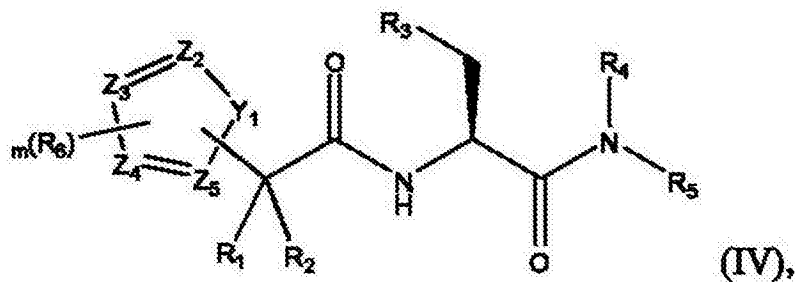
7. 权利要求 3 中的化合物具有通式 (III) 的结构：



其中  $\begin{matrix} Z_2 \\ // \\ Z_3 \\ // \\ Z_4 \end{matrix}$  代表  $\begin{matrix} Z_2 \\ // \\ Z_3 \\ // \\ Z_4 \end{matrix}$  或  $\begin{matrix} Z_2 \\ // \\ Z_3 \\ // \\ Z_4 \end{matrix}$ ; Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>和 Z<sub>5</sub>各自是独立的 CH

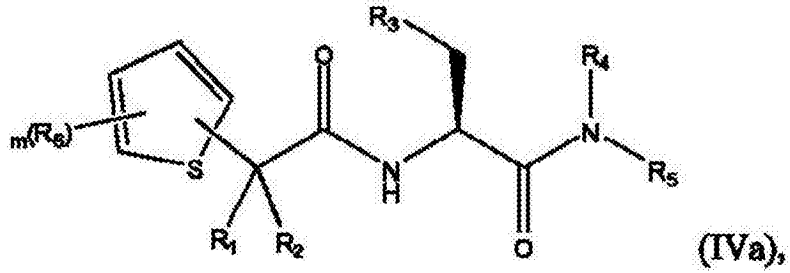
或 N, 规定 Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>和 Z<sub>5</sub>其中至少有一个是 N; R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>和 R<sub>6</sub>在权利要求 2 中已经定义; m 是 0、1、2 或 3。

8. 权利要求 3 中的化合物具有通式 (IV) 的结构：



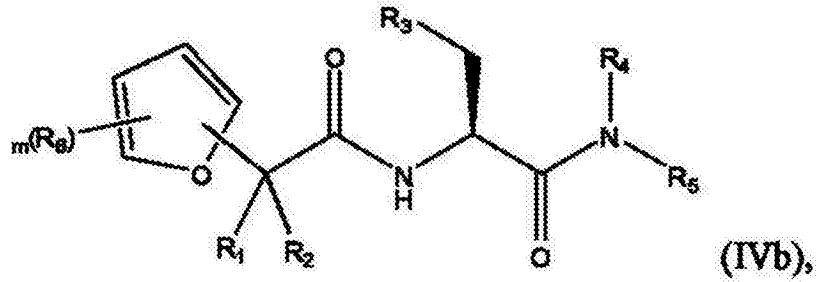
其中 Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>和 Z<sub>5</sub>各自是独立的 CH 或 N; Y<sub>1</sub>是 O 或 S; R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>和 R<sub>6</sub>在权利要求 2 中已经定义; m 是 0、1、2 或 3。

9. 权利要求 3 中的化合物具有通式 (IVa) 的结构：



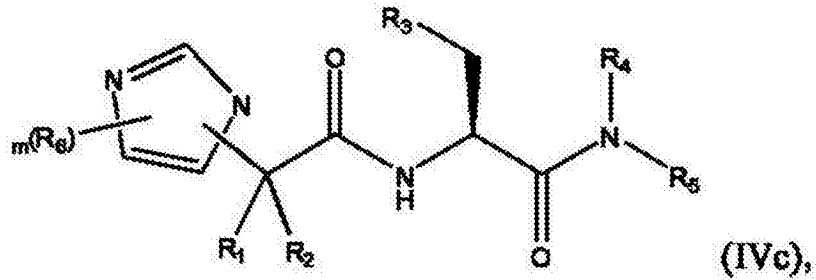
其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  在权利要求 2 中已经定义； $m$  是 0、1、2 或 3。

10. 权利要求 3 中的化合物具有通式 (IVb) 的结构：



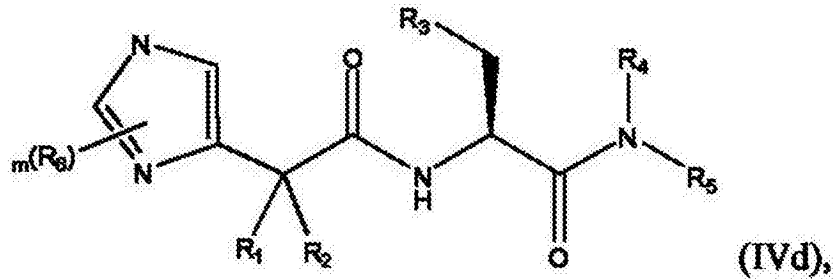
其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  在权利要求 2 中已经定义； $m$  是 0、1、2 或 3。

11. 权利要求 3 中的化合物具有通式 (IVc) 的结构：



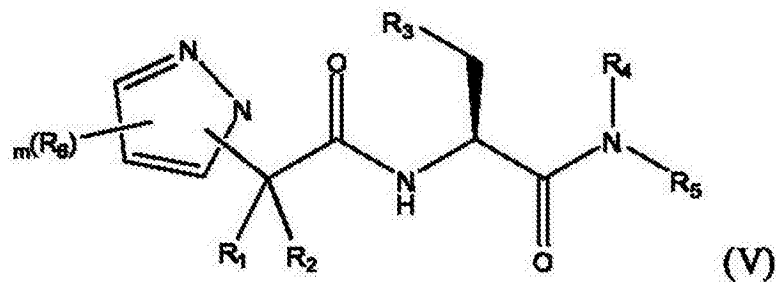
其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  在权利要求 2 中已经定义； $m$  是 0、1、2 或 3。

12. 权利要求 3 中的化合物具有通式 (IVd) 的结构：



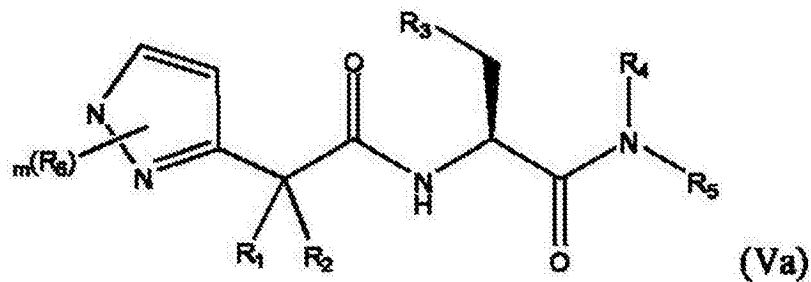
其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  在权利要求 2 中已经定义； $m$  是 0、1、2 或 3。

13. 权利要求 7 中的化合物具有通式 (V) 的结构：



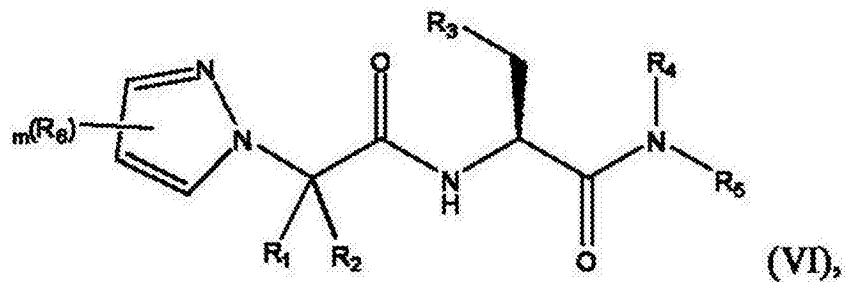
其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  在权利要求 2 中已经定义 ;  $m$  是 0、1、2 或 3。

14. 权利要求 7 中的化合物具有通式 (Va) 的结构 :



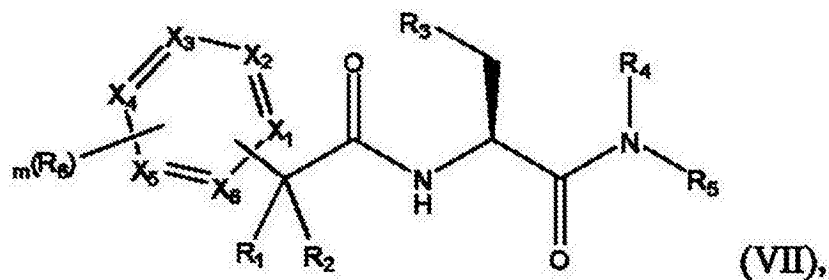
其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  在权利要求 2 中已经定义 ;  $m$  是 0、1、2 或 3。

15. 权利要求 7 中的化合物具有通式 (VI) 的结构 :



其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  在权利要求 2 中已经定义 ;  $m$  是 0、1、2 或 3。

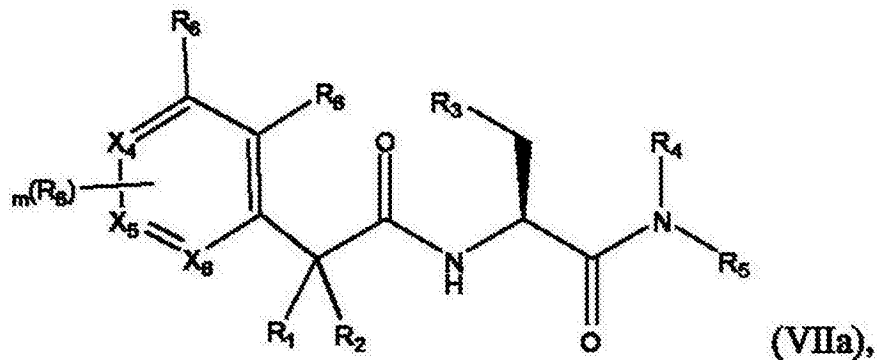
16. 权利要求 3 中的化合物具有通式 (VII) 的结构 :



其中  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$  和  $X_6$  各自是独立的 CH 或 N, 规定其中至少有一个是 N ;  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  在权利要求 2 中已经定义 ;  $m$  是 0、1、2 或 3。

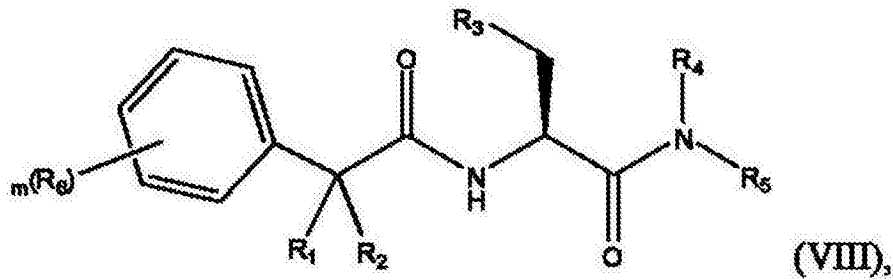
17. 权利要求 16 中的化合物中  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$  和  $X_6$  至少有一个是 N, 其余是 CH。

18. 权利要求 3 中的化合物具有通式 (VIIa) 的结构 :



其中  $X_4$ 、 $X_5$  和  $X_6$  各自是独立的 CH 或 N, 规定  $X_4$ 、 $X_5$  和  $X_6$  其中只有一个是 N, 其余  $X_4$ 、 $X_5$  和  $X_6$  是 CH ;  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  在权利要求 2 中已经定义 ;  $m$  是 0、1、2 或 3。

19. 权利要求 3 中的化合物具有通式 (VIII) 的结构 :



其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  在权利要求 2 中已经定义； $m$  是 0、1、2 或 3。

20. 权利要求 1-19 任一项中任何一个化合物，其中的  $R_1$  和  $R_2$  独立的代表氢。

21. 权利要求 1-19 任一项中任何一个化合物，其中的  $R_3$  代表苯基。

22. 权利要求 1-19 任一项中任何一个化合物，其中的  $R_3$  代表被 1-3 个取代基取代的苯基，取代基包括 H、 $(C_1-C_4)$  烷基、 $O-(C_1-C_4)$  烷基、卤素、硝基、CN、 $CF_3$ 、和  $OCF_3$ 。

23. 权利要求 1-19 任一项中任何一个化合物，其中的  $R_3$  代表没有取代的苯基。

24. 权利要求 1-19 任一项中任何一个化合物，其中的  $R_3$  代表被 1-3 个取代基取代的芳杂环基，取代基包括 H、 $(C_1-C_4)$  烷基、 $O-(C_1-C_4)$  烷基、卤素、硝基、CN、 $CF_3$ 、和  $OCF_3$ 。

25. 权利要求 1-19 任一项中任何一个化合物，其中的  $R_3$  代表没有取代的芳杂环基。

26. 权利要求 1-19 任一项中任何一个化合物，其中的  $R_4$  代表氢。

27. 权利要求 1-19 任一项中任何一个化合物，其中的  $R_4$  代表  $(C_1-C_3)$  烷基。

28. 权利要求 1-19 任一项中任何一个化合物，其中的  $R_4$  代表甲基。

29. 权利要求 1-19 任一项中任何一个化合物，其中的  $R_5$  代表  $(CH_2)_q$ -环烷基、 $(CH_2)_q$ -取代的环烷基、 $(CH_2)_q$ -芳基、 $(CH_2)_q$ -取代的芳基、 $(CH_2)_q$ -杂芳环基、 $(CH_2)_q$ -取代的杂芳环基，其中  $q$  是 0 或 1。

30. 权利要求 1-19 任一项中任何一个化合物，其中的  $R_5$  代表芳基、或杂芳环基。

31. 权利要求 1-19 任一项中任何一个化合物，其中的  $R_5$  代表苯基。

32. 权利要求 1-19 任一项中任何一个化合物，其中的  $R_5$  代表吡啶基。

33. 权利要求 1-19 任一项中任何一个化合物，其中

$R_5$  是 1-4 个取代基取代的芳基或芳杂环基，取代基包括 H、卤素、氰基、硝基、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_2-C_6)$  烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_3-C_7)$  环烯基、3-10 元的单环或双环的杂环，其中至少含有氮、硫或氧之中的一个杂原子，苯基、萘基、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2R_a$ 、 $S(=O)_2OR_a$ 、 $NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_a$ 、 $NR_bC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、 $(CR_8R_9)_q-OH$ 、 $(CR_8R_9)_q-O-(C_1-C_4)$  烷基、 $(CR_8R_9)_q-NR_bR_c$ 、 $(CR_8R_9)_q$ -环烷基、 $(CR_8R_9)_q$ -取代的环烷基、 $(CR_8R_9)_q$ -苯基或  $(CR_8R_9)_q$ -取代的苯基、 $(CR_8R_9)_q$ -杂芳环基或  $(CR_8R_9)_q$ -取代的杂芳环基；其中  $R_8$  和  $R_9$  独立表示氢或  $(C_1-C_4)$  烷基；在此出现的  $R_a$ 、 $R_b$  和  $R_c$  独立表示氢、烷基或取代的烷基、烯基或取代的烯基、炔基或取代的炔基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、环炔基或环取代的炔基、杂环基或取代的杂环基、芳环基或取代的芳环基，或者说  $R_b$  和  $R_c$  与 N 原子一起形成杂环基或取代的杂环基； $q$  独立表示 0、1、2、3 或 4。

34. 权利要求 1-19 任一项中任何一个化合物，其中：

$R_5$  代表苯基或吡啶基，其中带有 1 到 4 个取代基，这些取代基包括氢、卤素、腈基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、 $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_2-C_6)$  烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_3-C_7)$

环烯基、3-10 元的单环或双环的杂环,其中至少含有氮、硫或氧之中的一个杂原子,苯基、萘基、 $(\text{CH}_2)_q\text{-OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{-O-(C}_1\text{-C}_4\text{) 烷基}$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{-NR}_b\text{R}_c$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{-(C}_3\text{-C}_7\text{) 环烷基}$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{-}$  取代的  $(\text{C}_3\text{-C}_7\text{) 环烷基}$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{-}$  苯基或  $(\text{CH}_2)_q\text{-}$  取代的苯基、 $(\text{CH}_2)_q\text{-}$  杂芳环或  $(\text{CH}_2)_q\text{-}$  取代的杂芳环基;在此出现的  $\text{R}_b$  和  $\text{R}_c$  独立表示氢、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{) 烷基}$ 、 $(\text{C}_3\text{-C}_7\text{) 环烷基}$ 、3-10 元的单环或双环的杂环基,其中至少含有氮、硫或氧之中的一个杂原子,或芳环基,或者说  $\text{R}_b$  和  $\text{R}_c$  与 N 原子一起形成杂环基或取代的杂环基;q 独立表示 0、1、2、3 或 4。

35. 权利要求 2-19 任一项中任何一个化合物,其中:

$\text{R}_6$  独立的代表氢、卤素、腈基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{) 烷基}$ 、 $(\text{C}_2\text{-C}_6\text{) 烯基}$ 、 $(\text{C}_2\text{-C}_6\text{) 炔基}$ 、 $(\text{C}_3\text{-C}_7\text{) 环烷基}$ 、 $(\text{C}_3\text{-C}_7\text{) 环烯基}$ 、3-10 元的单环或双环的杂环基,其中至少含有氮、硫或氧之中的一个杂原子,苯基、萘基、 $\text{OR}_a$ 、 $\text{SR}_a$ 、 $\text{S(=O)R}_a$ 、 $\text{S(=O)}_2\text{R}_a$ 、 $\text{S(=O)}_2\text{OR}_a$ 、 $\text{NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{C(=O)OR}_a$ 、 $\text{C(=O)R}_a$ 、 $\text{C(=O)NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{OC(=O)R}_a$ 、 $\text{OC(=O)NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C(=O)OR}_a$ 、 $\text{NR}_b\text{C(=O)NR}_b\text{R}_c$ 、 $\text{NR}_b\text{C(=O)R}_a$ 、 $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{-OH}$ 、 $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{-O-(C}_1\text{-C}_4\text{) 烷基}$ 、 $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{-NR}_b\text{R}_c$ 、 $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{-}$  环烷基、 $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{-}$  取代的环烷基、 $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{-}$  苯基或  $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{-}$  取代的苯基、 $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{-}$  杂芳环基或  $(\text{CR}_8\text{R}_9)_q\text{-}$  取代的杂芳环基; $\text{R}_8$  和  $\text{R}_9$  独立表示氢或  $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{) 烷基}$ ;在此出现的  $\text{R}_a$ 、 $\text{R}_b$  和  $\text{R}_c$  独立表示氢、烷基或取代的烷基、烯基或取代的烯基、炔基或取代的炔基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、环炔基或环取代的炔基、杂环基或取代的杂环基、芳环基或取代的芳环基,或者说  $\text{R}_b$  和  $\text{R}_c$  与 N 原子一起形成杂环基或取代的杂环基;q 独立表示 0、1、2、3 或 4。

36. 权利要求 2-19 任一项中任何一个化合物,其中:

$\text{R}_6$  独立的代表氢、卤素、腈基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{) 烷基}$ 、 $(\text{C}_2\text{-C}_6\text{) 烯基}$ 、 $(\text{C}_2\text{-C}_6\text{) 炔基}$ 、 $(\text{C}_3\text{-C}_7\text{) 环烷基}$ 、3-10 元的单环或双环的杂环基,其中至少含有氮、硫或氧之中的一个杂原子,苯基、萘基、 $(\text{CH}_2)_q\text{-OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{-O-(C}_1\text{-C}_4\text{) 烷基}$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{-NR}_b\text{R}_c$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{-(C}_3\text{-C}_7\text{) 环烷基}$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{-}$  取代的  $(\text{C}_3\text{-C}_7\text{) 环烷基}$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{-}$  苯基或  $(\text{CH}_2)_q\text{-}$  取代的苯基、 $(\text{CH}_2)_q\text{-}$  杂芳环基或  $(\text{CH}_2)_q\text{-}$  取代的杂芳环基;在此出现的  $\text{R}_b$  和  $\text{R}_c$  独立表示氢、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{) 烷基}$ 、 $(\text{C}_3\text{-C}_7\text{) 环烷基}$ 、3-10 元的单环或双环的杂环基,其中至少含有氮、硫或氧之中的一个杂原子,或芳环基,或者说  $\text{R}_b$  和  $\text{R}_c$  与 N 原子一起形成杂环基或取代的杂环基;q 独立表示 0、1、2、3 或 4。

37. 权利要求 2-19 任一项中任何一个化合物,其中  $\text{R}_b$  和  $\text{R}_c$  独立表示氢、 $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{) 烷基}$ ,或者说  $\text{R}_b$  和  $\text{R}_c$  与 N 原子一起形成 3-8 元杂环基。

38. 一种药学组合物,该药学组合物包含权利要求 1-19 任一项中的至少一个化合物或在药学上可接受的载体或稀释剂。

39. 一种治疗或预防哺乳动物病毒感染的药物,该药物包括以权利要求 1-19 任一项中的至少一个化合物在医学上有效剂量来治疗哺乳动物的病毒感染。

40. 一种治疗或预防的 HIV 病毒在哺乳动物中的感染药物,该药物包括以权利要求 1-19 任一项中的至少一个化合物在医学上有效剂量来治疗哺乳动物的 HIV 病毒感染。

## 抗病毒化合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及能应用于治疗如 HIV、HBV 和 HCV 病毒的新型抗病毒化合物及其制备方法；还包括含这些化合物的药物组合以及应用这些化合物的方法。

### 背景技术

[0002] 尽管以膜蛋白、逆转录酶 (RT)、整合酶 (IN) 和蛋白酶 (PR) 为靶标的各种多种抗逆转录病毒药物的开发对阻止艾滋病在 HIV 感染者中的蔓延取得了重大成就,然而随之出现的耐药性、副作用以及与现有治疗方法之间不相容等问题限制了其广泛使用,针对艾滋病全新的、安全的治疗方案仍然是当前急需解决的课题。目前市场上 20 多个在治疗的 HIV-1 感染的药物中,19 个是以病毒酶、逆转录酶 (RT) 或蛋白酶 (PR) 中的一个或两个为靶标,已获批准的药物耐药病毒株的最终出现降低了治疗方案的选择性和有效性。因此,艾滋病治疗领域对开发具有独特作用机制和高效抗病毒活性的新型药物仍然有着急迫的需求。

[0003] 以全新作用机制抑制艾滋病毒复制周期的新型药物不会与现有的药物产生交叉耐药性,这类药物的研发给携带抗 HIV 病毒变异体的病人带来了很大的希望,对新型的组合疗法也很有帮助。此外,由于艾滋病目前的治疗标准要求为病毒感染者提终生治疗,开发高效、低毒且具有良好安全性(改善安全治疗窗)的新型药物,将会为艾滋病患者携带者(携带野生型或是突变体/抗病毒株)都提供更多的帮助。

[0004] 病毒分子的结构是单个病毒通过多个相对较弱的非共价键相互作用形成的,从抗病毒介入这一治疗思路来看,阻止病毒分子的组装是一个非常具有吸引力的方法。然而,由于缺乏对病毒结构及各亚单元结合方式等方面的了解,加上没有合适筛选方法,迄今为止仅有极少数的病毒组装抑制剂被发现。

[0005] 艾滋病毒从感染的细胞释放出来,这些感染的细胞是在病毒膜下载有大约 5000 Gag 分子的球形蛋白外壳的不成熟的、非传染性的病毒颗粒。与病毒释放伴随而来的是由病毒蛋白酶产生的 Gag 多聚蛋白连续水解过程,导致一个成熟的、带有独立蛋白结构的圆锥体外壳的传染性病毒的形成。圆锥体外壳的结构含有载体 (MA)、外壳 (CA)、核外壳 (NC) 以带有 SP1 和 SP2 二肽蛋白空间的 p6 蛋白。尤为重要的是,最后关键的 CA-SP1 蛋白水解裂解步骤生成一个成熟的 p24 蛋白,它能形成包含成熟病毒核心的高度有序的复合物。在这个成熟的情况下,病毒颗粒保持其非传染性。

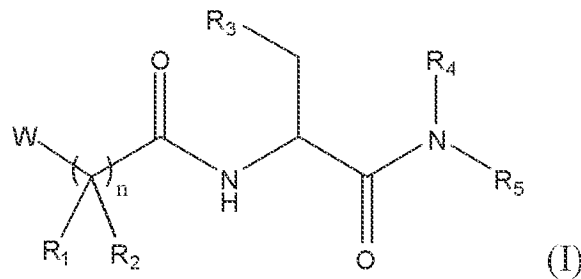
[0006] 以病毒的成熟为靶标的若干新机制的抗病毒药物目前已进入临床试验阶段<sup>1-6</sup>。以 HIV-1 外壳为靶标的也有报道,包括:螺旋肽酶抑制剂 (CAI)<sup>7-9</sup>,两个小分子抑制剂 CAP-1 和 CAP-2<sup>10</sup>和几个硫脲为基础的抑制剂<sup>11</sup>。此外,也有关与作用于 HIV 外壳已公开的化合物专利的申请<sup>12-16</sup>。

### 发明内容

[0007] 其一,本发明提供的化合物结构如公式 I 所示,

[0008]





[0009] 或其对映体、非对映体、共振体,或药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0010] W 可以是带有取代基的 5-7 元单环化合物,包含碳环和杂环;

[0011]  $R_1$ 和 $R_2$ 可以独立表示氢、或 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_3-C_5)$ 环烷基、羟基、氟或 $NR_bR_c$ ,或者 $R_1$ 和 $R_2$ 可以一起可以形成 $(C_3-C_5)$ 环烷基;

[0012]  $R_3$ 是苯基或芳杂环;

[0013]  $R_4$ 是氢、 $(C_1-C_4)$ 烷基、或 $(C_3-C_7)$ 的环烷基;

[0014]  $R_5$ 是 $(CR_8R_9)_q$ -环烷基、 $(CR_8R_9)_q$ -芳环、或 $(CR_8R_9)_q$ -杂环;

[0015]  $R_8$ 和 $R_9$ 可以独立表示氢、或 $(C_1-C_4)$ 烷基、羟基、氟、或 $NR_bR_c$ ,或 $R_8$ 和 $R_9$ 可以一起可以形成 $(C_3-C_5)$ 环烷基;

[0016] 其中 $R_b$ 和 $R_c$ 可以独立表示氢、烷基、或取代的烷基,或者说 $R_b$ 和 $R_c$ 与N原子一起可以形成杂环或取代的杂环;

[0017] 其中q 分别指 0、1、2、3 或 4;n 是 1 或 2。

[0018] 其二,本发明提供了药物组物包含至少一种为上文描述化合物,和药学上可接受的载体。

[0019] 其三,本发明提供了治疗或防止某种病毒引发的感染的方法,其方法包括对需要进行药物治疗的所有哺乳动物物种给予包含本发明描述或涵盖的化合物,以及其有效治疗的剂量进行相关治疗。相关疾病或病变类涵盖病毒引发的感染。

[0020] 其四,本发明提供了治疗或防止 HIV 病毒引发的感染的方法,其方法包括对需要进行药物治疗的所有哺乳动物物种给予包含本发明描述或涵盖的化合物,以及其有效治疗的剂量进行相关治疗。

## 具体实施方式

### [0021] 定义

[0022] 下列是本说明书中所使用术语的定义。除非另外指出,本文提供的基团或术语的最初定义单独或作为其它基团的一部分应用于本说明书中。

[0023] 术语“烷基”是指直链或支链烷烃基,包含 1-12 个碳原子,尤其指 1-6 个碳原子。典型的“烷基”包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、异戊基、庚基、4,4-二甲基戊基,辛基,2,2,4-三甲基戊基,壬基,癸基、十一烷基,十二烷基等等。术语“(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基”指的是直链或支链烷基,包括从 1-4 个碳原子,如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基。“取代烷基”是指烷基中的一个或多个位置被取代,尤其是 1-4 个取代基,可在任何位置上取代。典型的取代包括但不限于一个或多个以下基团:如氢,卤素(例如,单卤素取代基或多卤素取代基,后者如三氟甲基或包含 Cl<sub>3</sub>的烷基)、腈基、硝基、氧(如=O)、三氟甲基、三氟甲氧基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳环、OR<sub>a</sub>、SR<sub>a</sub>、S(=O)

$R_e, S(=O)_2R_e, P(=O)_2R_e, S(=O)_2OR_e, P(=O)_2OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)_2R_e, NR_bP(=O)_2R_e, S(=O)_2NR_bR_c, P(=O)_2NR_bR_c, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)_2NR_bR_c, NR_dP(=O)_2NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a$ 、或  $NR_bP(=O)_2R_e$ ，其中在此出现的  $R_a$  可以独立表示氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳环， $R_b, R_c$  和  $R_d$  可以独立表示氢、烷基、环烷基、杂环或芳环，或者说  $R_b$  和  $R_c$  与 N 原子一起可以形成杂环； $R_e$  可以独立表示氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳环。上述典型的取代基，如烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳环可以任选取代。

[0024] 术语“烯基”是指直链或支链烃基含有 2-12 个碳原子，至少一个碳碳双键的取代基。典型的基团包括乙烯基或烯丙基。术语“(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烯基”是指直链或支链的含有 2-6 个碳原子，至少有一个碳碳双键的基团，如乙烯基、丙烯基、2-丙烯基、(E)-2-丁烯基、(Z)-2-丁烯基、(E)-2-甲基-2-丁烯基、(Z)-2-甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、(Z)-2-戊烯基、(E)-1-戊烯基、(Z)-1-己烯基、(E)-2-戊烯基、(Z)-2-己烯基、(E)-1-己烯基、(Z)-1-己烯基、(E)-2-己烯基、(Z)-3-己烯基、(E)-3-己烯基和 (E)-1,3-己二烯基。“取代烯基”是指烯基中的一个或多个位置被取代，尤其是 1-4 个取代基，可在任何位置上取代。典型的取代包括但不限于一个或多个以下基团：如氢，卤素（例如，单卤素取代基或多卤素取代基，后者如三氟甲基或包含 Cl<sub>3</sub> 的烷基）、腈基、硝基、氧（如=O）、三氟甲基、三氟甲氧基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳环、OR<sub>a</sub>、SR<sub>a</sub>、S(=O)R<sub>e</sub>、S(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>、P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>、S(=O)<sub>2</sub>OR<sub>e</sub>、P(=O)<sub>2</sub>OR<sub>e</sub>、NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>、NR<sub>b</sub>P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>、S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、P(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、C(=O)OR<sub>d</sub>、C(=O)R<sub>a</sub>、C(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、OC(=O)R<sub>a</sub>、OC(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>C(=O)OR<sub>e</sub>、NR<sub>d</sub>C(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>P(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>C(=O)R<sub>a</sub>、或 NR<sub>b</sub>P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>，其中在此出现的  $R_a$  可以独立表示氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳环， $R_b, R_c$  和  $R_d$  可以独立表示氢、烷基、环烷基、杂环或芳环，或者说  $R_b$  和  $R_c$  与 N 原子一起可以形成杂环； $R_e$  可以独立表示氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳环。上述典型的取代基，如烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳环可以任选取代。

[0025] 术语“炔基”是指直链或支链烃基含有 2-12 个碳原子，至少一个碳碳三键的取代基。典型的基团包括乙炔基。术语“(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基”是指直链或支链的含有 2-6 个碳原子，至少有一个碳碳双键的基团，如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基。“取代炔基”是指炔基中的一个或多个位置被取代，尤其是 1-4 个取代基，可在任何位置上取代。典型的取代包括但不限于一个或多个以下基团：如氢，卤素（例如，单卤素取代基或多卤素取代基，后者如三氟甲基或包含 Cl<sub>3</sub> 的烷基）、腈基、硝基、氧（如=O）、三氟甲基、三氟甲氧基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳环、OR<sub>a</sub>、SR<sub>a</sub>、S(=O)R<sub>e</sub>、S(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>、P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>、S(=O)<sub>2</sub>OR<sub>e</sub>、P(=O)<sub>2</sub>OR<sub>e</sub>、NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>、NR<sub>b</sub>P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>、S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、P(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、C(=O)OR<sub>d</sub>、C(=O)R<sub>a</sub>、C(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、OC(=O)R<sub>a</sub>、OC(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>C(=O)OR<sub>e</sub>、NR<sub>d</sub>C(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>P(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>C(=O)R<sub>a</sub>、或 NR<sub>b</sub>P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>，其中在此出现的  $R_a$  可以独立表示氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳环， $R_b, R_c$  和  $R_d$  可以独立表示氢、烷基、环烷基、杂环或芳环，或者说  $R_b$  和  $R_c$  与 N 原子一起可以形成杂环； $R_e$  可以独立表示氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳环。典型的取代基可以任选取代。

[0026] 术语“环烷基”是指完全饱和的环状烃类化合物基团，包括 1-4 个环，每个环中含

有 3-8 个碳原子。“ $(C_3-C_7)$  环烷基”是指环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基。“取代环烷基”是指环烷基中的一个或多个位置被取代,尤其是 1-4 个取代基,可在任何位置上取代。典型的取代包括但不限于一个或多个以下基团:如氢,卤素(例如,单卤素取代基或多卤素取代基,后者如三氟甲基或包含  $Cl_3$  的烷基)、腈基、硝基、氧(如=O)、三氟甲基、三氟甲氧基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳环、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、 $S(=O)R_c$ 、 $S(=O)_2R_c$ 、 $P(=O)_2R_c$ 、 $S(=O)_2OR_c$ 、 $P(=O)_2OR_c$ 、 $NR_bR_c$ 、 $NR_bS(=O)_2R_c$ 、 $NR_bP(=O)_2R_c$ 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $P(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_d$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_c$ 、 $NR_dC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、或  $NR_bP(=O)_2R_c$ ,其中在此出现的  $R_a$  可以独立表示氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳环,  $R_b$ 、 $R_c$  和  $R_d$  可以独立表示氢、烷基、环烷基、杂环或芳环,或者说  $R_b$  和  $R_c$  与 N 原子一起可以形成杂环;  $R_e$  可以独立表示氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳环。上述典型的取代基可以任选取代。典型的取代还包括螺环或稠环取代基,尤其是螺环烷基、螺环烯基、螺环杂环(不包括杂芳环)、稠环烷基、稠环烯基、稠环杂环基或稠环芳环基,上述环烷基、环烯基、杂环基和杂环芳基可以任选取代。

[0027] 术语“环烯基”是指部分不饱和的环状烃类化合物基团,包括 1-4 个环,每个环中含有 3-8 个碳原子。典型的环烯基如环丁烯基、环戊烯基、环己烯基等等。“取代环烯基”是指环烷基中的一个或多个位置被取代,尤其是 1-4 个取代基,可在任何位置上取代。典型的取代包括但不限于一个或多个以下基团:如氢,卤素(例如,单卤素取代基或多卤素取代基,后者如三氟甲基或包含  $Cl_3$  的烷基)、腈基、硝基、氧(如=O)、三氟甲基、三氟甲氧基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳环、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、 $S(=O)R_c$ 、 $S(=O)_2R_c$ 、 $P(=O)_2R_c$ 、 $S(=O)_2OR_c$ 、 $P(=O)_2OR_c$ 、 $NR_bR_c$ 、 $NR_bS(=O)_2R_c$ 、 $NR_bP(=O)_2R_c$ 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $P(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_d$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_c$ 、 $NR_dC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、或  $NR_bP(=O)_2R_c$ ,其中在此出现的  $R_a$  可以独立表示氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳环,  $R_b$ 、 $R_c$  和  $R_d$  可以独立表示氢、烷基、环烷基、杂环或芳环,或者说  $R_b$  和  $R_c$  与 N 原子一起可以形成杂环;  $R_e$  可以独立表示氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳环。上述典型的取代基可以任选取代。典型的取代还包括螺环或稠环取代基,尤其是螺环烷基、螺环烯基、螺环杂环(不包括杂芳环)、稠环烷基、稠环烯基、稠环杂环基或稠环芳环基,上述环烷基、环烯基、杂环基和杂环芳基可以任选取代。

[0028] 术语“芳基”是指芳香环状烃类化合物基团,具有 1-5 个环,尤其指单环和双环基团,如苯基、联苯基或萘基。凡含有两个或两个以上芳香环(双环等),芳基基团的芳香环可由单键联接(如联苯),或稠合(如萘、蒽等等)。“取代芳基”是指芳基中的一个或多个位置被取代,尤其是 1-3 个取代基,可在任何位置上取代。典型的取代包括但不限于一个或多个以下基团:如氢,卤素(例如,单卤素取代基或多卤素取代基,后者如三氟甲基或包含  $Cl_3$  的烷基)、腈基、硝基、氧(如=O)、三氟甲基、三氟甲氧基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳环、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、 $S(=O)R_c$ 、 $S(=O)_2R_c$ 、 $P(=O)_2R_c$ 、 $S(=O)_2OR_c$ 、 $P(=O)_2OR_c$ 、 $NR_bR_c$ 、 $NR_bS(=O)_2R_c$ 、 $NR_bP(=O)_2R_c$ 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $P(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_d$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_c$ 、 $NR_dC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、或  $NR_bP(=O)_2R_c$ ,其中在此出现的  $R_a$  可以独立表示氢、烷基、环烷基、

烯基、环烯基、炔基、杂环或芳环,  $R_b$ 、 $R_c$  和  $R_d$  可以独立表示氢、烷基、环烷基、杂环或芳环, 或者说  $R_b$  和  $R_c$  与 N 原子一起可以形成杂环;  $R_e$  可以独立表示氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳环。上述典型的取代基可以任选取代。典型的取代还包括稠环取代基, 尤其是稠环烷基、稠环烯基、稠环杂环基或稠环芳环基, 上述环烷基、环烯基、杂环基和杂环芳基可以任选取代。

[0029] 术语“碳环”是指完全饱和或部分不饱和的环状烃类化合物基团, 包括 1-4 个环, 每个环中含有 3-8 个碳原子。或者芳香环状烃类化合物基团, 具有 1-5 个环, 尤其指单环和双环基团, 如苯基、联苯基或萘基。术语“碳环”包括环烷基、环烯基、环炔基和上文定义的芳基。术语“取代碳环”是指碳环或者碳环取代基中的一个或多个位置被取代, 尤其是 1-4 个取代基, 可在任何位置上取代。典型的取代包括但不限于上文描述的基团: 如取代环烷基、取代环烯基、取代环炔基和取代芳基。典型的取代包括在任意位置上的螺环或稠环取代基, 尤其是螺环烷基、螺环烯基、螺环杂环 (不包括杂芳环)、稠环烷基、稠环烯基、稠环杂环基或稠环芳环基, 上述环烷基、环烯基、杂环基和杂环芳基可以任选取代。

[0030] 术语“杂环”及“杂环的”是指完全饱和的、或部分不饱和的、或完全不饱和的包括芳环 (如杂芳环) 的环状基团 (如 4-7 元单环, 7-11 元双环, 或 8-16 元三环系统), 其中至少有一个杂原子存在于至少有一个碳原子的环中。每个含有杂原子的杂环可以带有 1, 2, 3 或 4 个杂原子, 这些杂原子选自氮原子、氧原子 / 或硫原子, 其中氮原子或硫原子可以被氧化, 氮原子也可以被季铵化。(术语“杂芳环离子”是指含有季碳的、带正电荷的杂芳环基团。) 杂环基团可以连接到环或环系分子的任何杂原子或碳原子的残基上。典型的单环杂环包括氮杂环丁烷基、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、异噁唑烷基、异噁唑基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噻吩二唑基、哌啶基、哌啶基、2-氧代哌啶基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代吡咯基、吡啶基、六氢吡啶基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三氮嘧啶基、三氮唑基、四氮唑基、四氢吡喃基、吗啡啉基、硫代吗啡啉基、硫代吗啡啉亚砷基、硫代吗啡啉砷基、1,3-二噁烷基和四氢-1,1-二氧噻吩等等。典型的双环杂环包括吡啶基、异吡啶基、苯并噻唑基、苯并恶唑基、苯并氧二唑基、苯并噻吩基、苯并 [d] [1,3] 二氧烷基、2,3-二氢苯并 [b] [1,4] 二氧烷基、奎宁基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、二氢吡啶基、苯并呋喃基、苯并二氢呋喃基、色满基、香豆素基、噌啉基、喹啉基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基 (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)、二氢异吡啶基、二氢喹啉基 (如 3,4-二氢-4-氧代喹啉基)、三氮杂吡啶基、四氢喹啉基等等。典型的三环杂环包括咪唑基、苯并咪唑、菲咯啉基、吡啶基、菲啶基、占吨基等等。术语“杂环”可能包括取代的杂环。

[0031] “取代杂环”和“取代杂环的” (如取代杂芳环) 是指杂环或杂环基团中的一个或多个位置被取代, 尤其是 1-4 个取代基, 可在任何位置上取代。典型的取代包括但不限于一个或多个以下基团: 如氢, 卤素 (例如, 单卤素取代基或多卤素取代基, 后者如三氟甲基或包含  $Cl_3$  的烷基)、腈基、硝基、氧 (如 = O)、三氟甲基、三氟甲氧基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳环、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、 $S(=O)R_e$ 、 $S(=O)_2R_e$ 、 $P(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2OR_e$ 、 $P(=O)_2OR_e$ 、 $NR_bR_c$ 、 $NR_bS(=O)_2R_e$ 、 $NR_bP(=O)_2R_e$ 、 $S(=O)_2NR_bR_c$ 、 $P(=O)_2NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_d$ 、 $C(=O)R_e$ 、 $C(=$

O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、OC(=O)R<sub>a</sub>、OC(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>C(=O)OR<sub>e</sub>、NR<sub>d</sub>C(=O)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>d</sub>P(=O)<sub>2</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、NR<sub>b</sub>C(=O)R<sub>a</sub>、或NR<sub>b</sub>P(=O)<sub>2</sub>R<sub>e</sub>，其中在此出现的R<sub>a</sub>可以独立表示氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳环，R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub>和R<sub>d</sub>可以独立表示氢、烷基、环烷基、杂环或芳环，或者说R<sub>b</sub>和R<sub>c</sub>与N原子一起可以形成杂环；R<sub>e</sub>可以独立表示氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳环。上述典型的取代基可以任选取代。典型的取代还包括稠环取代基，尤其是稠环烷基、稠环烯基、稠环杂环基或稠环芳环基，上述环烷基、环烯基、杂环基和杂环芳基可以任选取代。

[0032] 术语“烷基胺”是指带有结构的-NHR'基团，其中R'是指卤素、烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基，如上文所定义。烷基胺的例子包括但不限于一个或多个以下基团：如甲胺基、乙胺基、正丙胺基、异丙胺基、环丙胺基、正丁胺基、叔丁胺基、新戊胺基、正戊胺基、己胺基、环己胺基等等。

[0033] 术语“二烷基胺”是指带有结构的-NRR'基团，其中R和R'可以独立的代表烷基或取代的烷基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、芳基或取代的芳基、杂环或取代的杂环，如上文所定义。R和R'在二烷基胺片段中可以相同或不同。二烷基胺的例子包括但不限于一个或多个以下基团：如二甲胺基、甲基乙基胺基、二乙胺基、甲基丙基胺基、二（正丙基）胺基、二（异丙基）胺基、二（环丙基）胺基、二（正丁基）胺基、二（叔丁基）胺基、二（新戊基）胺基、二（正戊基）胺基、二（己基）胺基，二（环己基）胺基等等。在某些实例中，R和R'连在一起形成一个环状结构。由此产生的环状结构可以是芳香环或非芳香环。环状二烷基胺包括但不限于以下基团，如氮杂环丙基、吡咯啉基、哌啶基、吗啉基、吡咯基、咪唑基、1,3,4-三氮唑基和四氮唑基。

[0034] 术语“卤素”或“卤”是指氯、溴、氟、碘。

[0035] 除非另外说明，假定任何不满价态的杂原子有足够的氢原子补充其价态。

[0036] 本发明中的化合物可能形成的盐也是属于本发明的范围。除非另有说明，本发明中的化合物被理解为包括其盐类。在此使用的术语“盐”，指用无机或有机酸和碱形成酸式或碱式的盐。此外，当本发明中的化合物含一个碱性片段时，它包括但不限于吡啶或咪唑，含一个酸性片段时，包括但不限于羧酸，可能形成的两性离子（“内盐”）包含在术语“盐”的范围内。药学上可接受的（即无毒，生理可接受的）盐是首选，虽然其他盐类也有用，例如可以用在制备过程中的分离或纯化步骤。本发明的化合物可能形成盐，例如，化合物I与一定量如等当量的酸或碱反应，在介质中盐析出来，或在水溶液中冷冻干燥得来。

[0037] 本发明中的化合物含有的碱性片段，包括但不限于胺或吡啶或咪唑环，可能会和有机或无机酸形成盐。可以成盐的典型的酸包括醋酸盐（如用醋酸或三卤代醋酸，如三氟乙酸）、己二酸盐、藻朊酸盐、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、樟脑盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二甘醇酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、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、羟基乙磺酸盐（如，2-羟基乙磺酸盐）、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐（如，2-萘磺酸盐）、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、苯丙酸盐（如3-苯丙酸盐）、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（如与硫酸形成的）、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲磺酸盐如对甲苯磺酸盐、十二烷酸盐等等。

[0038] 本发明的化合物含有的酸性片段，包括但不限于羧酸，可能会和各种有机或无机

碱形成盐。典型的碱形成的盐包括铵盐、碱金属盐如钠、锂、钾盐,碱土金属盐如钙、镁盐,和有机碱形成的盐(如有机胺),如苄基、二环己基胺、海巴胺(与N,N-二(去氢枞基)乙二胺形成的盐)、N-甲基-D-葡萄糖胺、N-甲基-D-葡萄糖酰胺、叔丁基胺,以及和氨基酸如精氨酸、赖氨酸等等形成的盐。碱性含氮基团可以与卤化物季铵盐,如小分子烷基卤化物(如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物及碘化物),二烷基硫酸盐(如,硫酸二甲酯、二乙酯,二丁酯和二戊酯),长链卤化物(如癸基、十二烷基、十四烷基和十四烷基的氯化物、溴化物及碘化物),芳烷基卤化物(如苄基和苯基溴化物)等等。

[0039] 本发明中化合物的前药及溶剂化物也在涵盖的范围之内。此处术语“前药”是指一种化合物,在治疗相关疾病时,经过代谢或化学过程的化学转化而产生本发明中的化合物、盐、或溶剂化物。本发明的化合物包括溶剂化物,如水合物。

[0040] 本发明中的化合物、盐或溶剂化物,可能存在的互变异构形式(例如酰胺和亚胺醚)。所有这些互变异构体都是本发明的一部分。

[0041] 所有化合物的立体异构体(例如,那些由于对各种取代可能存在的不对称碳原子),包括其对映体形式和非对映形式,都属于本发明的设想范围。本发明中的化合物独立的立体异构体可能不与其他异构体同时存在(例如,作为一个纯的或者实质上是纯的光学异构体具有特殊的活性),或者也可能是混合物,如消旋体,或与所有其他立体异构体或其中的一部分形成的混合物。本发明的手性中心有S或R两种构型,由理论与应用化学国际联合会(IUPAC)1974年建议定义。外消旋形式可通过物理方法解决,例如分步结晶,或通过衍生为非对映异构体分离结晶,或通过手性柱色谱法分离。单个的光学异构体可通过合适的方法由外消旋体得到,包括但不限于传统的方法,例如与光学活性酸成盐后再结晶。

[0042] 本发明中的化合物,依次通过制备、分离纯化获得的该化合物其重量含量等于或大于90%,例如,等于或大于95%,等于或大于99% (“非常纯”的化合物),在正文描述列出。此处这种“非常纯”本发明的化合物也作为本发明的一部分。

[0043] 本发明的化合物所有的构型异构体都在涵盖的范围之内,无论是混合物、纯的或非常纯的形式。在本发明化合物的定义包含顺式(Z)和返式(E)两种烯烃异构体,以及碳环和杂环的顺式和反式异构体。

[0044] 在整个说明书中,基团和取代基可以被选择以提供稳定的片段和化合物。

[0045] 特定官能团和化学术语定义都详细介绍如下。对本发明来说,化学元素与Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. 中定义的一致。特定官能团的定义也在其中描述。此外,有机化学的基本原则以及特定官能团和反应性在“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito :1999, 也有说明,其全部内容纳入参考文献之列。

[0046] 本发明的某些化合物可能存在于特定的几何或立体异构体形式。本发明涵盖所有的化合物,包括其顺式和反式异构体、R和S对映异构体、非对映体、(D)型异构体、(L)型异构体、外消旋混合物和其它混合物。另外不对称碳原子可表示取代基,如烷基。所有异构体以及它们的混合物,都包涵在本发明中。

[0047] 按照本发明,同分异构体的混合物含有异构体的比率可以是多样的。例如,在只有两个异构体的混合物可以有以下组合:50:50,60:40,70:30,80:20,90:10,95:5,96:4,97:3,98:2,99:1,或100:0,异构体的所有比率都在本发明范围之内。本专

业内一般技术人员容易理解的类似的比率,及为更复杂的异构体的混合物的比率也在本发明范围之内。

[0048] 本发明还包括同位素标记的化合物,等同于原始化合物在此公开。不过实际上对一个或更多的原子被与其原子量或质量序数不同的原子取代通常会出现。可以列为本发明的化合物同位素的例子包括氢,碳,氮,氧,磷,硫,氟和氯同位素,分别如  $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$  和  $^{36}\text{Cl}$ 。本发明中的化合物,或对映体,非对映体,异构体,或药学上可接受的盐或溶剂化物,其中含有上述化合物的同位素或其他其他同位素原子都在本发明的范围之内。本发明中某些同位素标记化合物,例如  $^3\text{H}$  和  $^{14}\text{C}$  的放射性同位素也在其中,在药物和底物的组织分布实验中是有用的。氚,即  $^3\text{H}$  和碳-14,即  $^{14}\text{C}$ ,它们的制备和检测比较容易。是同位素中的首选。此外,较重同位素取代如氘,即  $^2\text{H}$ ,由于其很好的代谢稳定性在某些疗法中有优势,例如在体内增加半衰期或减少用量,因此,在某些情况下可以优先考虑。同位素标记的化合物可以用一般的方法,通过用易得的同位素标记试剂替换为非同位素的试剂,用批露在示意图中及(或)示例中的方案可以制备。

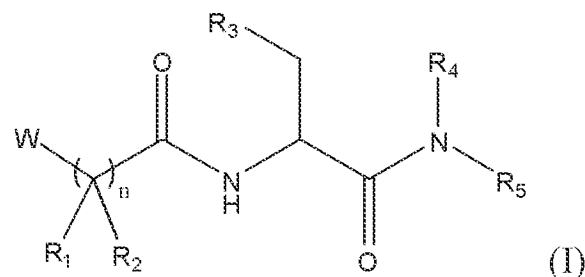
[0049] 如果要设计一个本发明的化合物特定的对映体的合成,它可以不对称合成制备,或用手性辅剂衍生化,将所产生的非对映混合物分离,再除去手性辅剂而得到纯的对映体。另外,如果分子中含有一个碱性官能团,如氨基酸,或酸性官能团,如羧基,可以用合适的光学活性的酸或碱的与之形成非对映异构体盐,再通过分离结晶或色谱等常规手段分离,然后就得到了纯的对映体。

[0050] 如本文所述,本发明中的化合物可与任何数量取代基或官能团取而扩大其包涵范围。通常,术语“取代”不论在术语“可选”前面或后面出现,在本发明配方中包括取代基的通式,是指用指定结构取代基,代替氢自由基。当特定结构中的多个在位置被多个特定的取代基取代时,取代基每一个位置可以是相同或不同。本文中所使用的术语“取代”包括所有允许有机化合物取代。从广义上讲,允许的取代基包括非环状的、环状的、支链的非支链的、碳环的和杂环的,芳环的和非芳环的有机化合物。在本发明中,如杂原子氮可以有氢取代基或任何允许的上文所述的有机化合物来补充其价态。此外,本发明是无意以任何方式限制允许取代有机化合物。本发明认为取代基和可变基团的组合在以稳定化合物形式在疾病的治疗上是很好的,例如传染病或增生性疾病。此处术语“稳定”是指具有稳定的化合物,在足够长的时间内检测足以维持化合物结构的完整性,最好是在足够长的时间内都在效,本文在此用于上述目的。

[0051] 化合物

[0052] 一方面,本发明提供的化合物结构如公式 I 所示,

[0053]



[0054] 或其对映体、非对映体、共振体,或药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0055] W 是带有取代基的 5-7 元单环化合物, 包含碳环和杂环;

[0056]  $R_1$  和  $R_2$  可以独立表示氢、 $(C_1-C_4)$  烷基、羟基、氟、或  $NR_bR_c$ , 或者  $R_1$  和  $R_2$  可以一起形成  $(C_3-C_5)$  环烷基、或取代的  $(C_3-C_5)$  环烷基;

[0057]  $R_3$  是苯基、取代的苯基、杂环或取代的杂环;

[0058]  $R_4$  是氢、 $(C_1-C_4)$  烷基、或取代的  $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  的环烷基、或取代的  $(C_3-C_7)$  的环烷基;

[0059]  $R_5$  是  $(CR_8R_9)_q$ - 环烷基、 $(CR_8R_9)_q$ - 取代的环烷基、 $(CR_8R_9)_q$ - 芳环、 $(CR_8R_9)_q$ - 取代的芳环、 $(CR_8R_9)_q$ - 杂原子芳环、 $(CR_8R_9)_q$ - 取代的杂原子芳环、 $(CR_8R_9)_q$ - 杂环、 $(CR_8R_9)_q$ - 取代的杂环;

[0060]  $R_8$  和  $R_9$  可以独立表示氢、或  $(C_1-C_4)$  烷基、羟基、氟、或  $NR_bR_c$ , 或者  $R_1$  和  $R_2$  可以一起形成  $(C_3-C_5)$  环烷基、或取代的  $(C_3-C_5)$  环烷基;

[0061] 其中  $R_b$  和  $R_c$  可以独立表示氢、烷基、或取代的烷基, 或者说  $R_b$  和  $R_c$  与 N 原子一起可以形成杂环或取代的杂环;

[0062] 其中 q 分别指 0、1、2、3 或 4; n 是 1 或 2。

[0063] 在某些特定的事例中, W 是 5 元芳杂环、6- 元芳杂环或苯环, 其中杂环或者苯环是被  $(R_6)_n$  各自独立的取代;

[0064]  $R_1$  和  $R_2$  可以独立表示氢或  $(C_1-C_4)$  烷基;

[0065]  $R_3$  是苯基、取代的苯基、杂环或取代的杂环;

[0066]  $R_4$  是氢、 $(C_1-C_4)$  烷基、或取代的  $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  的环烷基、或取代的  $(C_3-C_7)$  的环烷基;

[0067]  $R_5$  是  $(CR_8R_9)_q$ - 环烷基、 $(CR_8R_9)_q$ - 取代的环烷基、 $(CR_8R_9)_q$ - 芳环、 $(CR_8R_9)_q$ - 取代的芳环、 $(CR_8R_9)_q$ - 杂原子芳环、 $(CR_8R_9)_q$ - 取代的杂原子芳环、 $(CR_8R_9)_q$ - 杂环、 $(CR_8R_9)_q$ - 取代的杂环

[0068]  $R_6$  可以独立表示氢、卤素、膦基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基或取代的烷基、烯基或取代的烯基、炔基或取代的炔基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、环炔基或环取代的炔基、杂环或取代的杂环、芳环或取代的芳环、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2R_a$ 、 $S(=O)_2OR_a$ 、 $NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_a$ 、 $NR_bC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、 $(CR_8R_9)_q-OH$ 、 $(CR_8R_9)_q-O-(C_1-C_4)$  烷基、 $(CR_8R_9)_q-NR_bR_c$ 、 $(CR_8R_9)_q$ - 环烷基、 $(CR_8R_9)_q$ - 取代的环烷基、 $(CR_8R_9)_q$ - 苯基或  $(CR_8R_9)_q$ - 取代的苯基、 $(CR_8R_9)_q$ - 杂芳环或  $(CR_8R_9)_q$ - 取代的杂芳环;

[0069]  $R_8$  和  $R_9$  可以独立表示氢或  $(C_1-C_4)$  烷基;

[0070] 在此出现的  $R_a$ 、 $R_b$  和  $R_c$  可以独立表示氢、烷基或取代的烷基、烯基或取代的烯基、炔基或取代的炔基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、环炔基或环取代的炔基、杂环或取代的杂环、芳环或取代的芳环, 或者说  $R_b$  和  $R_c$  与 N 原子一起可以形成杂环或取代的杂环;

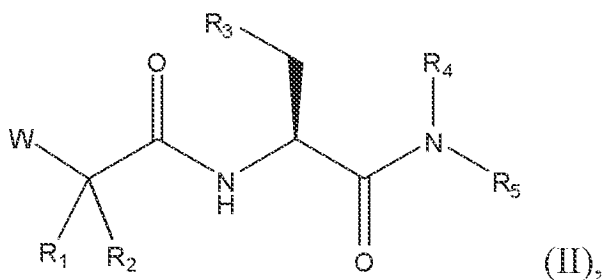
[0071] m 和 q 可以独立表示 0、1、2、3 或 4;

[0072] n 是 1 或 2。

[0073] 在某些其它特定的例子中, 具有通式 (I) 的化合物可表示为通式 (II) 的结构;

[0074]



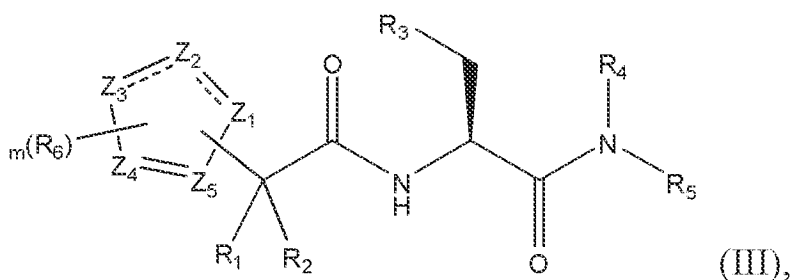


[0075] 其中 W、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>和 R<sub>5</sub>在权利要求 1 或 2 中已经定义。

[0076] 在某些特定的事例中, W 是被 (R<sub>6</sub>)<sub>m</sub>取代 5 元芳杂环; 在一些其他特定的事例中, W 是被 (R<sub>6</sub>)<sub>m</sub>取代的 6 元芳杂环; 在另外一些特定的事例中, W 是被 (R<sub>6</sub>)<sub>m</sub>取代的苯环, 其中杂环或者苯基是被 (R<sub>6</sub>)<sub>m</sub>各自独立的取代;

[0077] 在其它特定的例子中, 具有通式 (I) 的化合物可表示为通式 (III) 的结构:

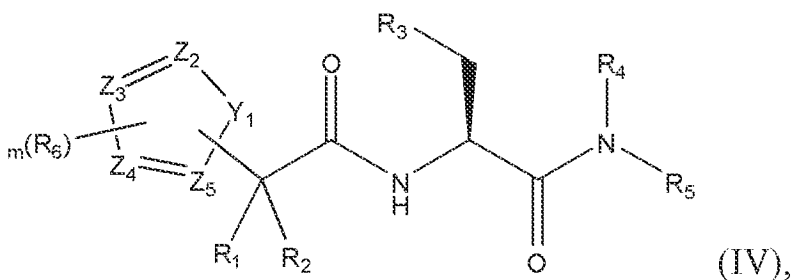
[0078]



[0079] 其中  $\begin{matrix} & Z_2 & \\ & // & \\ Z_3 & & Z_1 \end{matrix}$  代表  $\begin{matrix} & Z_2 & \\ & // & \\ Z_3 & & Z_1 \end{matrix}$  或  $\begin{matrix} & Z_2 & \\ & // & \\ & & Z_1 \end{matrix}$ ; Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub> 和 Z<sub>5</sub> 各自是独立的 C 或 N, 规定 Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub> 和 Z<sub>5</sub> 中至少有一个是 N; R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 在权利要求 2 中已经定义; m 是 0、1、2 或 3。

[0080] 在其它特定的例子中, 具有通式 (I) 的化合物可表示为通式 (IV) 的结构:

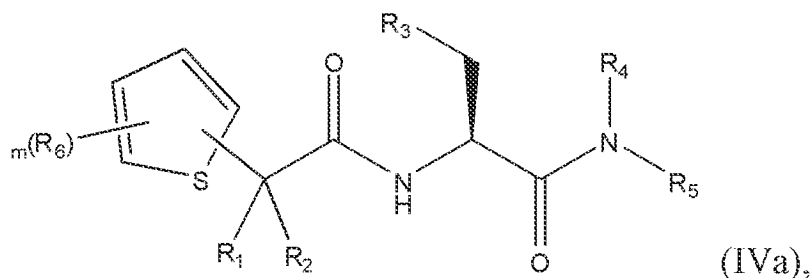
[0081]



[0082] 其中 Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub> 和 Z<sub>5</sub> 各自是独立的 C 或 N; Y<sub>1</sub> 是 O 或 S; R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 在权利要求 2 中已经定义; m 是 0、1、2 或 3。

[0083] 在其它特定的例子中, 具有通式 (I) 的化合物可表示为通式 (IVa) 的结构:

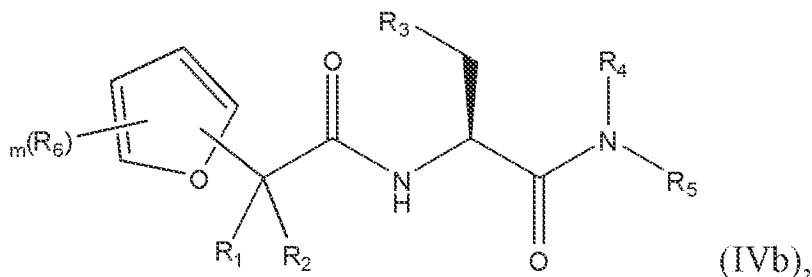
[0084]



[0085] 其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  在权利要求 2 中已经定义； $m$  是 0、1、2 或 3。

[0086] 在其它特定的例子中，具有通式 (I) 的化合物可表示为通式 (IVb) 的结构：

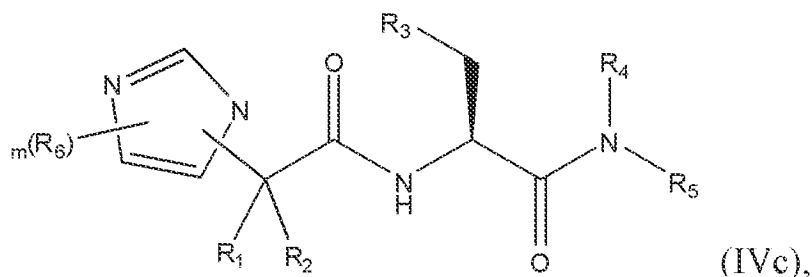
[0087]



[0088] 其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  在权利要求 2 中已经定义； $m$  是 0、1、2 或 3。

[0089] 在其它特定的例子中，具有通式 (I) 的化合物可表示为通式 (IVc) 的结构：

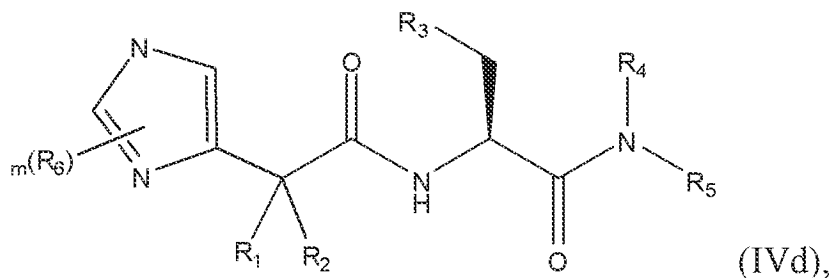
[0090]



[0091] 其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  在权利要求 2 中已经定义； $m$  是 0、1、2 或 3。

[0092] 在其它特定的例子中，具有通式 (I) 的化合物可表示为通式 (IVd) 的结构：

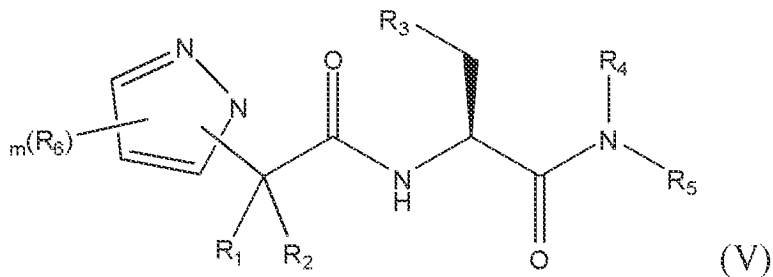
[0093]



[0094] 其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  在权利要求 2 中已经定义； $m$  是 0、1、2 或 3。

[0095] 在其它特定的例子中，具有通式 (I) 的化合物可表示为通式 (V) 的结构：

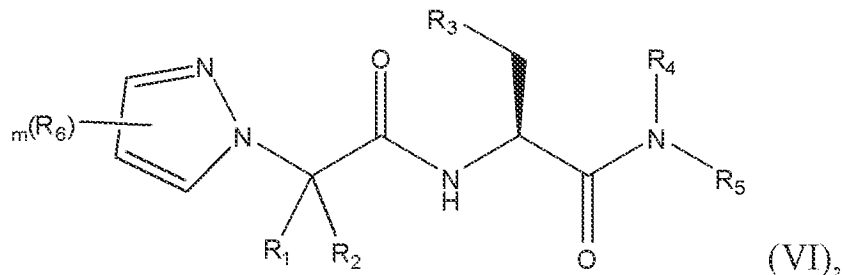
[0096]



[0097] 其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  在权利要求 2 中已经定义； $m$  是 0、1、2 或 3。

[0098] 在其它特定的例子中，具有通式 (I) 的化合物可表示为通式 (VI) 的结构：

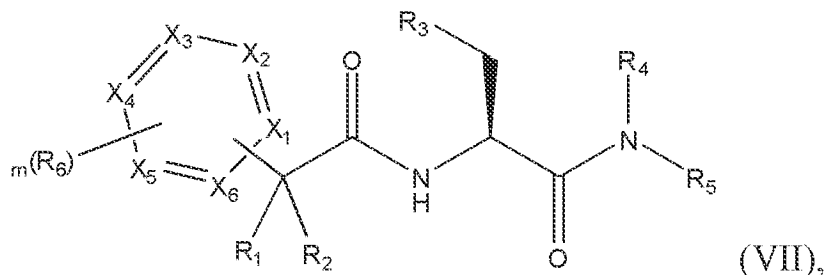
[0099]



[0100] 其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  在权利要求 2 中已经定义； $m$  是 0、1、2 或 3。

[0101] 在其它特定的例子中，具有通式 (I) 的化合物可表示为通式 (VII) 的结构：

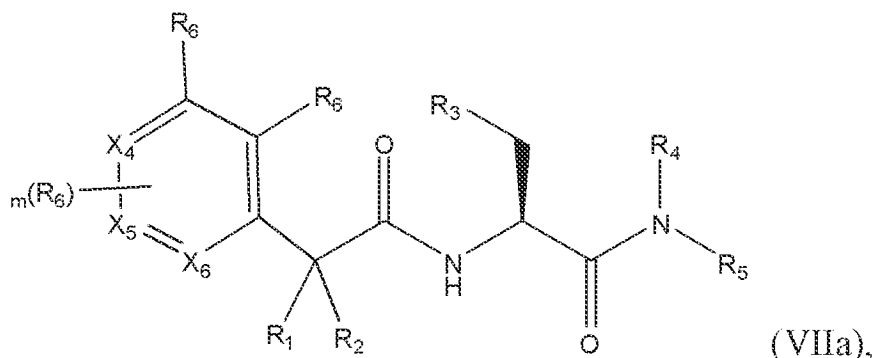
[0102]



[0103] 其中  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$  和  $X_6$  各自是独立的 C 或 N，规定  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$  和  $X_6$  中至少有一个是 N； $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  在权利要求 2 中已经定义； $m$  是 0、1、2 或 3。

[0104] 在其它特定的例子中，具有通式 (I) 的化合物可表示为通式 (VIIa) 的结构：

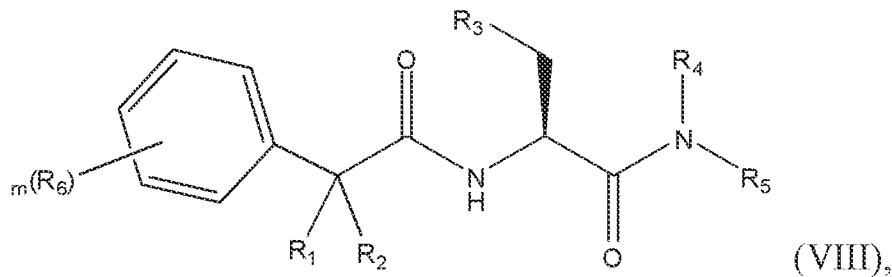
[0105]



[0106] 其中  $X_4$ 、 $X_5$  和  $X_6$  各自是独立的 C 或 N，规定  $X_4$ 、 $X_5$  和  $X_6$  中只有一个是 N，其余的  $X_4$ 、 $X_5$  和  $X_6$  是 C； $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  在权利要求 2 中已经定义； $m$  是 0、1、2 或 3。

[0107] 在其它特定的例子中，具有通式 (I) 的化合物可表示为通式 (VIII) 的结构：

[0108]



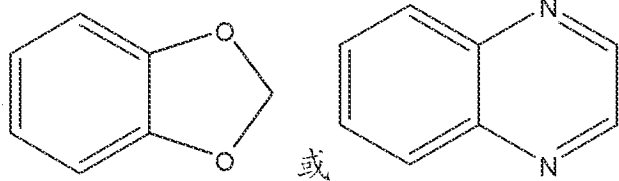
[0109] 其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  在权利要求 2 中已经定义； $m$  是 0、1、2 或 3。

[0110] 在某些例子中， $R_1$  和  $R_2$  可独立的代表氢。在某些例子中， $R_3$  代表苯基。在其它一些例子中， $R_3$  代表 1-3 个取代基取代的苯基，取代基包括 H、 $(C_1-C_4)$  烷基、 $O-(C_1-C_4)$  烷基、卤素、硝基、CN、 $CF_3$  和  $OCF_3$ 。在其它一些例子中， $R_3$  代表没有取代的苯基。在其它一些例子中， $R_3$  代表 1-3 个取代基取代的芳杂环，取代基包括 H、 $(C_1-C_4)$  烷基、 $O-(C_1-C_4)$  烷基、卤素、硝基、CN、 $CF_3$  和  $OCF_3$ 。在其它一些例子中， $R_3$  代表没有取代的芳杂环。

[0111] 在某些特定例子中， $R_4$  代表氢。在其它一些例子中， $R_4$  是  $(C_1-C_4)$  烷基。在另外一些例子中， $R_4$  是甲基。

[0112] 在某些特定例子中， $R_5$  是  $(CH_2)_q$ -环烷基、 $(CH_2)_q$ -芳基或  $(CH_2)_q$ -芳杂环基，其中  $q$  是 0 或 1。在某些特定例子中， $R_5$  是芳基或芳杂环基。在其他一些例子中， $R_5$  是苯基。在另外一些例子中， $R_5$  是吡啶基。

[0113] 在某些特定例子中， $R_5$  是 1-4 个取代基取代的芳基（如苯基）或芳杂环基（如吡

啶基、 ) 取代基包括 H、卤素、氰基、硝基、 $CF_3$ 、

$OCF_3$ 、 $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_2-C_6)$  烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_3-C_7)$  环烯基、3-10 元的单环或双环的杂环，其中至少含有氮、硫或氧之中的一个杂原子，苯基、萘基、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2R_a$ 、 $S(=O)_2OR_a$ 、 $NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_a$ 、 $NR_aC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、 $(CR_8R_9)_q-OH$ 、 $(CR_8R_9)_q-O-(C_1-C_4)$  烷基、 $(CR_8R_9)_q-NR_bR_c$ 、 $(CR_8R_9)_q$ -环烷基、 $(CR_8R_9)_q$ -取代的环烷基、 $(CR_8R_9)_q$ -苯基或  $(CR_8R_9)_q$ -取代的苯基、 $(CR_8R_9)_q$ -杂芳环或  $(CR_8R_9)_q$ -取代的杂芳环；其中  $R_8$  和  $R_9$  可以独立表示氢或  $(C_1-C_4)$  烷基；

[0114] 在此出现的  $R_a$ 、 $R_b$  和  $R_c$  可以独立表示氢、烷基或取代的烷基、烯基或取代的烯基、炔基或取代的炔基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、环炔基或环取代的炔基、杂环或取代的杂环、芳环或取代的芳环，或者说  $R_b$  和  $R_c$  与 N 原子一起可以形成杂环或取代的杂环； $q$  可以独立表示 0、1、2、3 或 4。

[0115] 在某些特定例子中， $R_5$  代表苯基或吡啶基，其中带有 1 到 4 相取代基，这些取代基包括氢、卤素、腈基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、 $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_2-C_6)$  烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_3-C_7)$  环烯基、3-10 元的单环或双环的杂环，其中至少含有氮、硫或氧之中的一个杂原子，苯基、萘基、 $(CH_2)_q-OH$ 、 $(CH_2)_q-O-(C_1-C_4)$  烷基、 $(CH_2)_q-NR_bR_c$ 、 $(CH_2)_q-(C_3-C_7)$  环烷基、 $(CH_2)_q$ -取代的  $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(CH_2)_q$ -苯基或  $(CH_2)_q$ -取代的苯基、 $(CH_2)_q$ -杂芳环或  $(CH_2)_q$ -取代的杂芳环；在此出现的  $R_b$  和  $R_c$  可以独立表示氢、 $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷

基、3-10 元的单环或双环的杂环,其中至少含有氮、硫或氧之中的一个杂原子,或芳环,或者说  $R_b$  和  $R_c$  与 N 原子一起可以形成杂环或取代的杂环;  $q$  可以独立表示 0、1、2、3 或 4。

[0116] 在某些例子中,  $R_b$  可以独立的代表氢、卤素、腈基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、 $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_2-C_6)$  烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_3-C_7)$  环烯基、3-10 元的单环或双环的杂环,其中至少含有氮、硫或氧之中的一个杂原子,苯基、萘基、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、 $S(=O)R_a$ 、 $S(=O)_2R_a$ 、 $S(=O)_2OR_a$ 、 $NR_bR_c$ 、 $C(=O)OR_a$ 、 $C(=O)R_a$ 、 $C(=O)NR_bR_c$ 、 $OC(=O)R_a$ 、 $OC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)OR_a$ 、 $NR_bC(=O)NR_bR_c$ 、 $NR_bC(=O)R_a$ 、 $(CR_8R_9)_q-OH$ 、 $(CR_8R_9)_q-O-(C_1-C_4)$  烷基、 $(CR_8R_9)_q-NR_bR_c$ 、 $(CR_8R_9)_q$ -环烷基、 $(CR_8R_9)_q$ -取代的环烷基、 $(CR_8R_9)_q$ -苯基或  $(CR_8R_9)_q$ -取代的苯基、 $(CR_8R_9)_q$ -杂芳环或  $(CR_8R_9)_q$ -取代的杂芳环;

[0117]  $R_8$  和  $R_9$  可以独立表示氢或  $(C_1-C_4)$  烷基;在此出现的  $R_a$ 、 $R_b$  和  $R_c$  可以独立表示氢、烷基或取代的烷基、烯基或取代的烯基、炔基或取代的炔基、环烷基或取代的环烷基、环烯基或取代的环烯基、环炔基或环取代的炔基、杂环或取代的杂环、芳环或取代的芳环,或者说  $R_b$  和  $R_c$  与 N 原子一起可以形成杂环或取代的杂环;  $q$  可以独立表示 0、1、2、3 或 4。

[0118] 在其它一些例子中,  $R_b$  可以独立的代表氢、卤素、腈基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、 $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_2-C_6)$  烯基、 $(C_2-C_6)$  炔基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、3-10 元的单环或双环的杂环,其中至少含有氮、硫或氧之中的一个杂原子,苯基、萘基、 $(CH_2)_q-OH$ 、 $(CH_2)_q-O-(C_1-C_4)$  烷基、 $(CH_2)_q-NR_bR_c$ 、 $(CH_2)_q-(C_3-C_7)$  环烷基、 $(CH_2)_q$ -取代的  $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(CH_2)_q$ -苯基或  $(CH_2)_q$ -取代的苯基、 $(CH_2)_q$ -杂芳环或  $(CH_2)_q$ -取代的杂芳环;

[0119] 在此出现的  $R_b$  和  $R_c$  可以独立表示氢、 $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、3-10 元的单环或双环的杂环,其中至少含有氮、硫或氧之中的一个杂原子、或芳环,或者说  $R_b$  和  $R_c$  与 N 原子一起可以形成杂环或取代的杂环;  $q$  可以独立表示 0、1、2、3 或 4。

[0120] 在某些例子中,在此出现的  $R_b$  和  $R_c$  可以独立表示氢、 $(C_1-C_4)$  烷基,或者说  $R_b$  和  $R_c$  与 N 原子一起可以形成 3-8 元杂环。

[0121] 其一,本发明提供的化合物选自实例 1 至 52,如本文所述。

[0122] 其二,本发明提供的药学组分中包含本文描述的至少一个化合物或在药学上可接受的载体或稀释剂。

[0123] 其三,本发明提供了一种治疗或预防哺乳动物病毒感染的方法,该方法包括本文描述的至少一个化合物在医学上有效剂量来治疗哺乳动物的病毒感染。在某些例子中,病毒感染 HIV 病毒的感染。在其它一些例子中,病毒感染是 HBV 病毒感染。还有一些例子中,病毒感染是 HCB 病毒感染。还有一些例子中,病毒感染是 A 型流感病毒感染,严重急性呼吸道综合征冠状病毒感染或牛痘病毒感染。

[0124] 其四,本发明提供了一种治疗或预防的 HIV 病毒在哺乳动物中的感染方法,该方法包括本文描述的至少一个化合物在医学上有效剂量来治疗哺乳动物的 HIV 病毒感染。

[0125] 缩略语

[0126]

ACN	乙腈
EA	乙酸乙酯
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
PE	石油醚
DCM	二氯甲烷
THF	四氢呋喃
HOBt	1-羟基苯并三唑
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺
HBTU	2-(1 <i>H</i> -苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐
HATU	2-(7-偶氮苯并三氮唑)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脲六氟磷酸盐
PyBOP	苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷鎓六氟磷酸盐
BOPCl	双(2-氧代-3-恶唑烷基)次磷酰氯
BOP	苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐
TEA	三乙胺
DIPEA	二异丙基乙基胺
DMAP	<i>N,N</i> -二甲基-4-氨基吡啶
9-BBN	9-硼双环(3,3,1)-壬烷
TFA	三氟乙酸
TMSCl	三甲基氯硅烷
TLC	薄层板色谱法
NMP	<i>N</i> -甲基吡咯烷酮
Boc	叔丁氧羰基

[0127]

DME	乙二醇二甲醚
LiHMDS	六甲基硅基氨基锂
LDA	二异丙基氨基锂
CAN	硝酸铯铵
n-BuLi	正丁基锂

## [0128] 制备方法

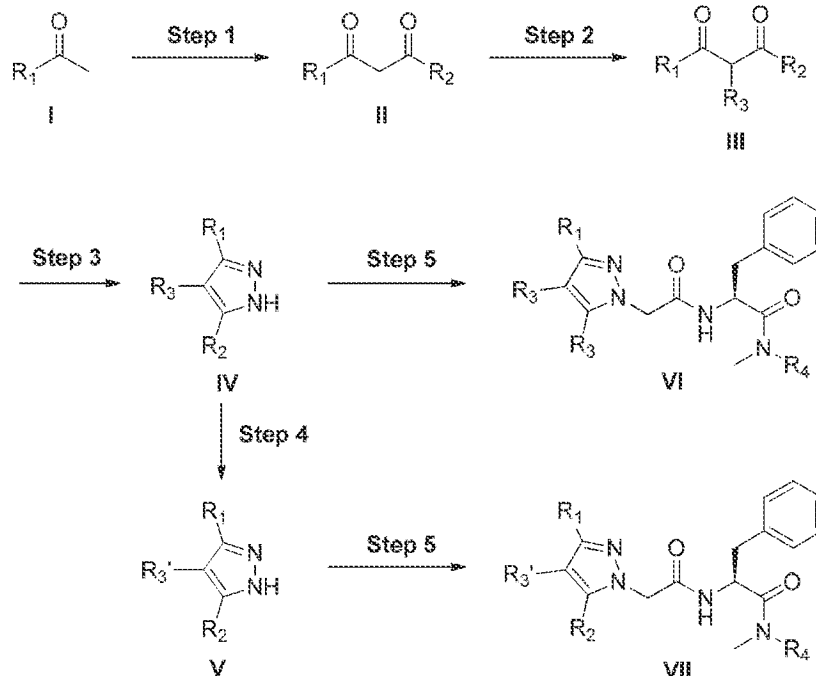
[0129] 本发明中涵盖的化合物可以通过已知的传统技术合成。这些化合物可以从方便可用的起始原料便利地合成。以下是本发明合成的化合物一般合成方案。此处公开的这些方案是描述性的,并不表示限制本领域的技术人员使用其它可能的方法合成化合物。各种方法都是本领域中的常规技术。另外,不同的合成步骤可以应用在不同的方案中合成目标化合物。在此引用的所有文献都以参考文献的方式并入本文之中。

[0130] 具有通式 I 的化合物可以通过以下方案和有经验的个人在这个领域里的知识来合成。方案 1-7 描述了合成这些中间体的不同方法,这些方法可以应用在本发明专利中具有通式 I-VIII 结构的化合物的制备上。本领域的技术人员可以通过这些方法的各种修饰来完成作者下面所描述的相似化合物的合成。

[0131] 具有通式 VI and VII 的化合物制备如下所示(方案 1):

[0132] 方案 1

[0133]



[0134] 步骤 1

[0135] 酮 I 先和碱(如氢氧化钠、叔丁醇钾或叔丁醇钠)反应,然后用酯  $R_2COOR'$  处理得到酮酯中间体 II。

[0136] 步骤 2

[0137] 以 DME、二氧六环以及 THF 等作为溶剂,中间体 II 在碱(如氢氧化钠和碳酸钾)存在

下和卤代物（如碘甲烷和溴乙酸乙酯等等）反应得到中间体 III。

[0138] 步骤 3

[0139] 中间体 III 和肼或水合肼在 THF、醇或乙酸中反应得到吡唑 IV。

[0140] 步骤 4

[0141] 如果中间体 IV 中的 R<sub>3</sub> 集团是酯或者酸，IV 和还原剂（如氢化铝锂或硼烷）得到中间体 V。

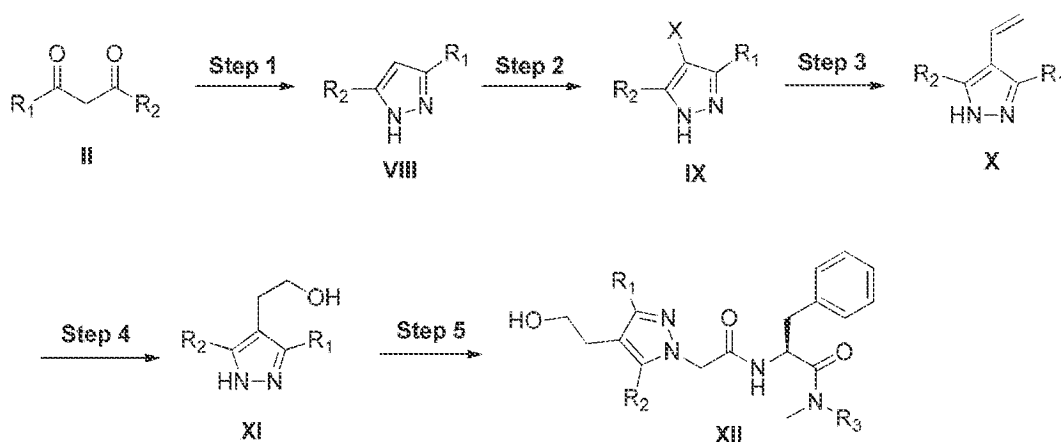
[0142] 步骤 5

[0143] 吡唑 IV 或 V 和卤代乙酰胺在碱（如 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、TEA、DIPEA 或 DMAP）的存在下在 DCM、DMF 或 THF 等溶剂中反应得到最终化合物 VI 或 VII。

[0144] 具有通式 XII 的化合物制备如下所示（方案 2）：

[0145] 方案 2

[0146]



[0147] 步骤 1

[0148] 中间体 II 和肼或其水合物在 THF、醇或乙酸中反应得到吡唑 VIII。

[0149] 步骤 2

[0150] 吡唑中间体 VIII 和卤代试剂（如 NBS、NCS、NIS、I<sub>2</sub> 或 Br<sub>2</sub>）在 DMF 或 THF 中反应得到卤代物 IX。

[0151] 步骤 3

[0152] 以 THF、DMF 或 DME 为溶剂，中间体 IX 和乙烯基偶联试剂（如硼酸、有机锡试剂、格氏试剂或有机锌试剂）在催化剂（如钯试剂）的催化下偶联得到产物 X。

[0153] 步骤 4

[0154] 中间体 X 在 THF 或 DME 中先和硼烷或 9-BBN 反应，随后在碱（如氢氧化钠或氢氧化钾）的存在下用过氧化氢处理得到产物 XI。

[0155] 步骤 5

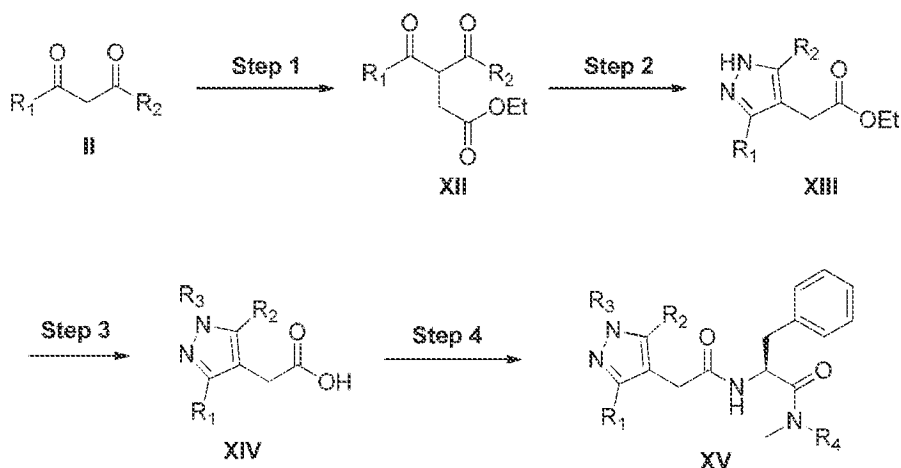
[0156] 胺 XI 和卤代乙酰胺在碱（如 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、TEA、DIPEA 或 DMAP）的存在下在 DCM、DMF 或 THF 等溶剂中反应得到最终化合物 XII。

[0157] 具有通式 XV 的化合物制备如下所示（方案 3）：

[0158] 方案 3

[0159]





[0160] 步骤 1

[0161] 以 DME、二氧六环以及 THF 等作为溶剂, 中间体 II 在碱 (如氢氧化钠和碳酸钾) 存在下和溴乙酸乙酯反应得到中间体 XII。

[0162] 步骤 2

[0163] 中间体 XII 和胍或其水合物在 THF、醇或乙酸中反应得到吡啶 XIII。

[0164] 步骤 3

[0165] 中间体 XIII 和卤代物 (如碘甲烷或溴乙烷等) 在碱 (如氢氧化钠和碳酸钾) 存在下反应, 随后用另外一个碱 (如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾) 皂化得到吡啶酸 XIV。

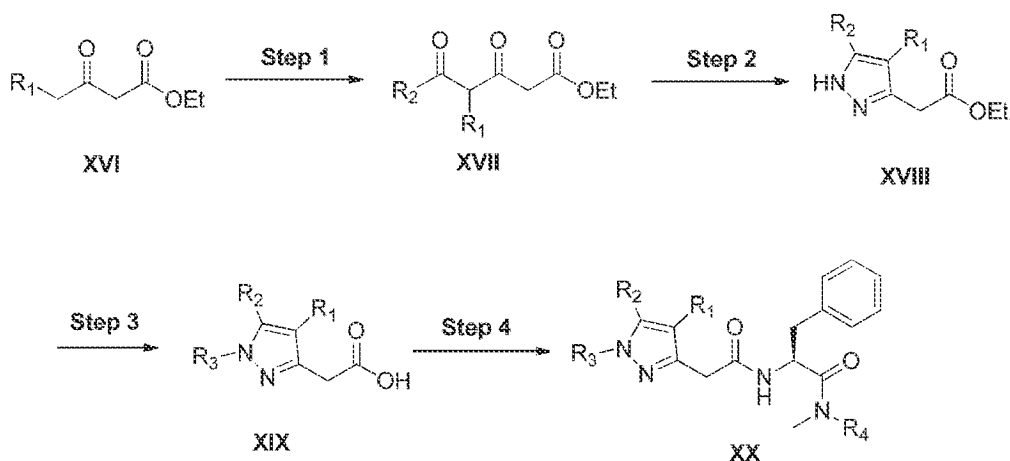
[0166] 步骤 4

[0167] 以 DCM、DMF 或 THF 等为溶剂, 吡啶酸 XIV 和相应的胺在缩合试剂 (如 HOBt/EDCI、HATU、HBTU、PyBOP、BOPCl 或 BOP 试剂) 在碱 (如 TEA、DIPEA 或 DMAP) 存在下反应得到产物 XV。

[0168] 具有通式 XX 的化合物制备如下所示 (方案 4) :

[0169] 方案 4

[0170]



[0171] 步骤 1

[0172] 中间体 XVI 经过碱 (如氢氧化钠) 处理后再加入另外一个碱 (如正丁基锂), 随后和具有 R<sub>2</sub> 基团的 Weinreb 酰胺反应得到中间体 XVII。

[0173] 步骤 2

[0174] 中间体 XVII 和肼或其水合物在 THF、乙醇或乙酸中反应得到吡唑 XVIII。

[0175] 步骤 3

[0176] 中间体 XVIII 和卤代物（如碘甲烷或溴乙烷等）在碱（如氢氧化钠和碳酸钾）存在下反应，随后用另外一个碱（如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾）皂化得到吡唑酸 XIX。

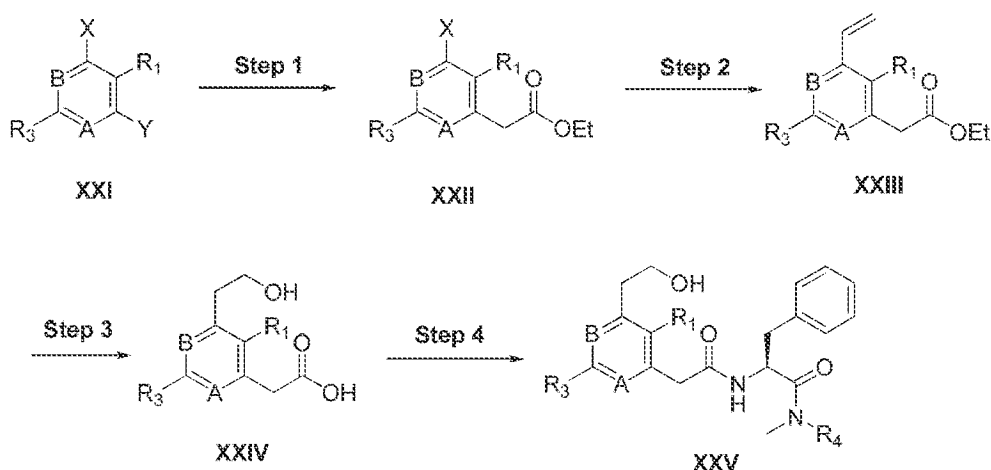
[0177] 步骤 4

[0178] 以 DCM、DMF 或 THF 等为溶剂，酸 XIV 和相应的胺在缩合试剂（如 HOBt/EDCI、HATU、HBTU、PyBOP、BOPCl 或 BOP 试剂）和碱（如 TEA、DIPEA 或 DMAP）存在下，反应得到产物 XX。

[0179] 具有通式 XXV 的化合物制备如下所示（方案 5）：

[0180] 方案 5

[0181]



[0182] (where A, B = CH or N independently or in combination, Y = Me or halogen)

[0183] 步骤 1

[0184] 以 DME、dioxane 或 THF 等为溶剂，中间体 XII 用碱（如 n-BuLi、LDA 或 LiHMDS）处理，然后加入碳酸二乙酯（如果 Y 是甲基），或 MeCN（如果 Y 是卤素），最后用 TMSCl 和乙醇处理得到中间体 XXII。

[0185] 步骤 2

[0186] 以 THF、DMF 或 DME 为溶剂，中间体 XXII 和乙烯基偶联试剂（如硼酸、有机锡试剂、格氏试剂或有机锌试剂）在催化剂（如钯试剂）作用下偶联得到产物 XXIII。

[0187] 步骤 3

[0188] 中间体 XXIII 和硼烷或 9-BBN 在 THF 和 DME 中反应，随后在碱（如氢氧化钠或氢氧化钾）存在下用过氧化氢处理得到产物 XXIV。

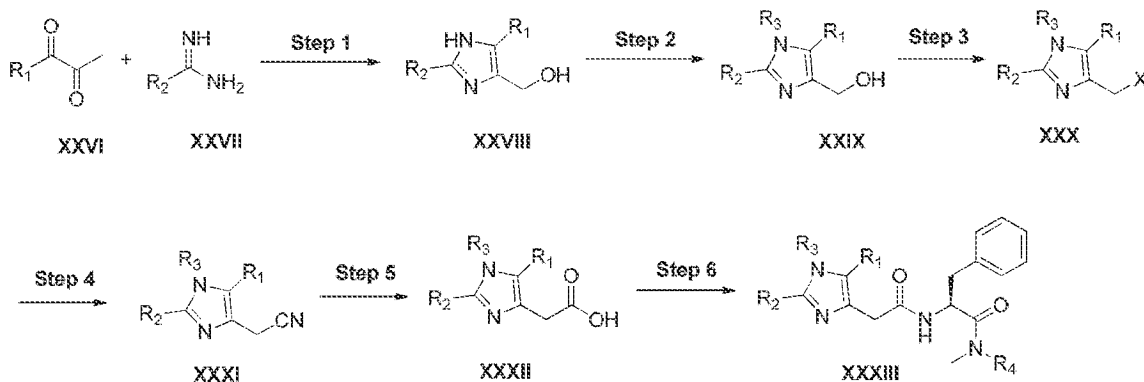
[0189] 步骤 4

[0190] 以 DCM、DMF 或 THF 等为溶剂，酸 XXIV 和相应的胺在缩合试剂（如 HOBt/EDCI、HATU、HBTU、PyBOP、BOPCl 或 BOP 试剂）和碱（如 TEA、DIPEA 或 DMAP）存在下反应得到产物 XXV。

[0191] 具有通式 XXXIII 的化合物制备如下所示（方案 6）：

[0192] 方案 6

[0193]



[0194] 步骤 1

[0195] 中间体 XXVI 和中间体脒 XXVII 在碱（如醋酸钠）存在下反应得到中间体 XXVIII。

[0196] 步骤 2

[0197] 中间体 XXVIII 和卤代物（如碘甲烷或溴乙烷等）在碱（如氢氧化钠和碳酸钾）存在下反应，随后用另外一个碱（如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾）皂化得到中间体 XXIX。

[0198] 步骤 3

[0199] 中间体 XXIX 用氯化试剂如氯化亚砷处理得到氯甲基吡唑中间体 XXX。

[0200] 步骤 4

[0201] 中间体 XXX 用氰化试剂（如 NaCN、KCN 和 TMSCN）在碱（如碳酸钠和碳酸钾）存在下处理得到中间体 XXXI。

[0202] 步骤 5

[0203] 中间体 XXXI 用酸（如浓盐酸或 TMSCl）或碱（如 NaOH 或 KOH 等）水解得到酸 XXXII。

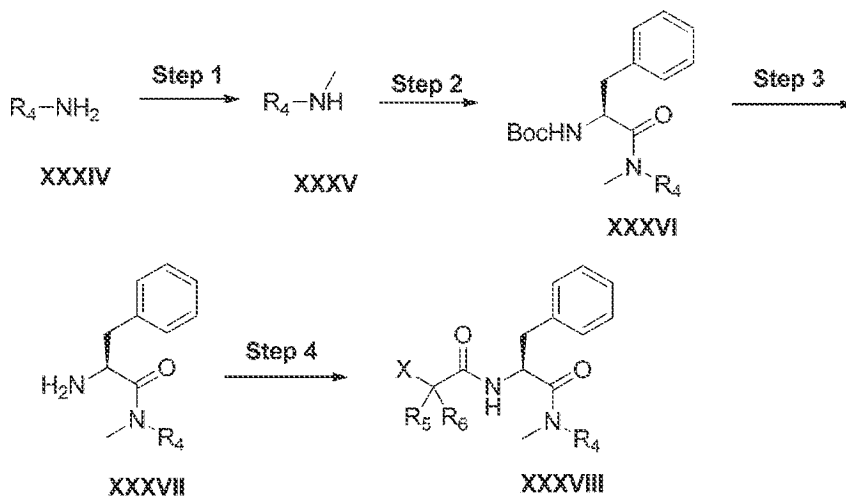
[0204] 步骤 6

[0205] 以 DCM、DMF 或 THF 等为溶剂，酸 XXXII 和相应的胺在缩合试剂（如 HOBt/EDCI、HATU、HBTU、PyBOP、BOPCl 或 BOP 试剂）和碱（如 TEA、DIPEA 或 DMAP）的存在下反应得到产物 XXXIII。

[0206] 具有通式 XXXVII 和 XXXVIII 的化合物制备如下所示（方案 7）：

[0207] 方案 7

[0208]



[0209] 步骤 1

[0210] 伯胺 XXXIV 和醛（如多聚甲醛或乙醛等）在碱如甲醇钠或路易斯酸存在下在醇中反应，随后用还原试剂（如  $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{NaBH}_3\text{CN}$  或  $\text{NaBH}_3\text{OAc}$ ）处理得到二级胺 XXXVIII。

[0211] 步骤 2

[0212] 以 DCM、DMF 或 THF 等为溶剂，胺 XXXV 和 N-叔丁氧羰基苯丙氨酸在缩合试剂（如 HOBt/EDCI、HATU、HBTU、PyBOP、BOPCl 或 BOP 试剂）和碱（如 TEA、DIPEA 或 DMAP）的存在下反应得到产物 XXXVI。

[0213] 步骤 3

[0214] 中间体 XXXVI 用氯化氢溶液（如氯化氢甲醇溶液或氯化氢四氢呋喃溶液等）处理得到中间体胺 XXXVII。

[0215] 步骤 4

[0216] 胺 XXXVII 和卤乙酰卤代物在碱（如 TEA、DIPEA 或 DMAP）存在下在 DCM、DMF 或 THF 等溶剂中反应得到化合物 XXXVIII。

[0217] 药物组合

[0218] 本发明还提供一种药物组合，包含本文描述的至少一个化合物或在药学上可接受的盐、溶剂化物或药学上可接受的载体。

[0219] 这里所用的短语“药学上可接受的载体”是指药学接受的材料、成份或介质，如液体或固体填料、稀释剂、辅料、溶剂或封装材料，包括从一个器官或身体的某部分到另一个器官或身体的某部分携带或运输主要药学试剂。每个载体必须是“可以接受”，能兼容其他形式的药物成而对病人不造成伤害。一些可作为药学上可以接受的载体的例子包括：糖，如乳糖、葡萄糖和蔗糖糖；淀粉，如小麦淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，如钠羧甲基纤维素、乙基纤维素、醋酸纤维素，粉状西黄蓍胶、麦芽、明胶、滑石粉；辅料，如可可黄油和栓剂蜡；油，如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和豆油；甘醇，如乙二醇；多元醇，如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；酯，如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂，如氢氧化镁和氢氧化铝；海藻酸；无热原水；生理盐水；林格氏液；乙醇；磷酸盐缓冲液，以及其他无毒的应用在药物制剂的可兼容物质。

[0220] 如上文所述，本药剂的某些实例可以体现为在药学上可接受的盐的形式。在这方面，本发明中的术语“药学接受的盐”，指的是相对无毒的、有机和无机化合物加入形成的盐。本发明中的这些盐类可以是在最后分离与纯化化合物时现场产生的，或本发明中在单个的反应中纯化化合物时用合适的有机或无机酸与游离碱形成的，从而分离而形成盐。典型的盐包括氢溴酸盐、盐酸、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、醋酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、对甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、茶酚盐、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖酸盐、和十二烷基磺酸盐等等。（例子参见 Berge et al., (1977) “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. 66 :1-19.）

[0221] 药学上可接受的盐的主要化合物包括传统的无毒化合物的盐或季铵盐，如无毒的有机或无机酸。这种无毒的盐类包括无机酸的衍生物，如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、氨基磺酸盐、磷酸盐、硝酸盐等等；比有机酸制备的盐，如醋酸盐、丁酸盐、琥珀酸盐、甘醇酸盐、硬脂酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、棕榈酸盐、马来酸盐、羟基马来酸盐、苯乙酸盐、谷氨酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、对氨基苯磺酸盐、2-乙酰氧基苯甲酸盐、富马酸盐、甲苯磺酸盐、甲烷磺酸盐、乙烷二磺酸氢盐、草酸盐、羟乙基磺酸盐等等。

[0222] 在其他情况下,本发明的化合物可能包含一个或更多的酸性官能团,因此能与药学上可接受的碱形成与药学上可接受的盐。在这种情况下术语“药学接受的盐”指的是本发明化合物与相对无毒的无机和有机碱形成的盐。本发明中的这些盐同样可以在最后分离与纯化化合物时现场产生的,或本发明中在单个的反应中纯化化合物时用合适的有机或无机碱与游离酸形成的,如药学接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐,或氨水、药学接受的有机伯胺、仲胺或叔胺。典型的碱金属盐或碱土盐类包括锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、铝盐等等。典型的用于形成盐的有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等等。(例子参见 Berge et al., supra.)

[0223] 润湿剂,乳化剂和润滑剂,如十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁、聚乙烯氧化物与聚丁烯氧化物的共聚物,以及着色剂、脱模剂、涂层剂、甜味剂、香料和薰香剂、防腐剂 and 抗氧化剂也存在于此成份之中。

[0224] 本发明的配方包括那些合适的口腔、鼻腔、外用(包括口腔和舌下)、直肠、阴道和静脉治疗。该配方可以方便地成为单元剂型,并可由药学上任何已知的方法制备。活性成份的剂量可以与一个载体材料相结合产生单一的剂型,会因受体的治疗方式、特定服用模式的不同而不同。有效成份的剂量可与载体材料相结合产生单一的剂型,一般将作为该化合物产生治疗的剂量。一般来说,100%之外,这一剂量的活性成份介于约1% -99%之间,最好是从约5% -70%左右,最优是约10% -30%左右。

[0225] 本发明中制备这些配方或化学成份的方法包括化合物进入并结合一个或多个载体和辅剂成份的步骤。在一般情况下,配方制备成均匀能、能密切地与本发明中的载体结合,如液体载体、固体细末载体、或两者兼而有之。然后,如有必要塑造成产品。

[0226] 本发明的适合口服的制剂可以有以下的形式,如胶囊、扁囊剂、丸剂、片剂、含片(通常是蔗糖和金合欢或西黄蓍胶,有一定的味道)、粉剂、颗粒剂,或作为一个溶液或在悬浮在水中的非水性液体,或作为油包水或水包油的乳状液体,或作为酏剂或糖浆,或粒状(使用诸如明胶和甘油,蔗糖和金合欢的惰性基质)和/或漱口水之类,每个都包含本发明化合物作为活性成份的一个预定剂量。本发明化合物也可作为大药丸,膏剂或粘帖膏药。

[0227] 在发明的口服固体制剂(胶囊、片剂、丸剂、糖衣丸、粉末、颗粒等),其有效成份与一个或多个药学上可接受的载体混合,如柠檬酸钠或磷酸氢钙,和/或任何以下内容:填料或填充剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇;和/或硅酸,例如粘合剂、羧甲基纤维素钠、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮,蔗糖和/或阿拉伯树胶,保湿剂,如甘油;崩解剂,如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、褐藻酸、某些硅酸盐、碳酸钠、乙醇和淀粉钠;解缓凝剂,如石蜡,吸收促进剂,如季铵盐化合物;润湿剂,如十六醇,甘油单硬脂酸酯和聚环氧乙烷,聚氧化共聚物;吸收剂,如高岭土粘土,膨润土,润滑剂,如滑石粉,硬脂酸钙,硬脂酸镁,固体聚乙二醇,十二烷基硫酸钠及其混合物;和着色剂。在胶囊、片剂、丸剂的情况下,药物组合可能还包括缓释剂。相似的固体类型成份可使用辅料成为软填充和硬填充胶囊,如乳糖或牛奶糖,以及超高分子量聚乙烯乙二醇之类的填充物。

[0228] 片剂可以选择一个或多个辅助成份压缩或成型。压缩片剂可用粘结剂制备(如明胶或羟基丁基甲基纤维素),润滑油,惰性稀释剂,保鲜剂,崩解剂(如乙醇或淀粉钠交联羧甲基纤维素钠),表面活性或分散剂。模型片剂可能通过粉末状化合物与惰性液体稀释液的混合物,在一个合适的注塑机上的注塑而成。

[0229] 活性成分可以用上述的辅料微胶囊化。片剂以及本发明的其他固体制剂的药物组合,如糖衣丸,胶囊剂,丸剂,颗粒剂,可以选择地用涂层和外壳制备或塑形,如肠溶涂层,以及已知的其他制药形式的涂层。也可能提供缓慢或控制释放的活性成份的制剂,例如,羟基丁基甲基纤维素在不同的情况下提供所需的释放曲线,其他聚合物基质,脂质体和/或微纤维素。他们可能可以消毒,例如,通过一个过滤细菌挡过滤器,或合并杀菌试剂和无菌的固体成份,它们可溶于无菌水中,或一些无菌可注射介质中。这些成份也可能含有乳浊剂的成份,或者缓慢释放的活性物质的成份,或优先在胃肠道的某些部分形成一种延迟的方式。嵌入成份可以使用的物质包括聚合物和蜡。活性成分也可以采用一个或多个辅料制备成微胶囊形式。

[0230] 对本发明的化合物口服液剂型包括药学上可接受的乳液,微乳液,溶液,悬浮液,糖浆和酏剂。除了活性成分,剂型的液体可能含有药学上常用的惰性稀释剂,例如水或其他溶剂,溶解试剂和乳化剂,如乙醇,异丁醇,碳酸乙酯,乙酸乙酯,苯甲醇,苯甲酸苄酯,丁烯乙二醇,1,3-丁二醇,油(特别是棉籽油,花生油,玉米胚芽油,橄榄油,蓖麻油,芝麻油),甘油,四氢呋喃醇,聚乙二醇和脂肪酸酯类山梨醇及其混合物。此外,环糊精,如羟丁基-beta-环糊精,也可用于溶解的化合物。

[0231] 除了惰性稀释剂,口服成份还可以包括如润湿剂,乳化和悬浮剂,甜味剂,香精,色素,保鲜剂和防腐剂。

[0232] 除了活性化合物,悬浮液可能含有悬浮剂,例如异硬脂酸乙酯,聚氧乙烯山梨醇和山梨醇酯,微晶纤维素,铝金属氢氧化物,膨润土,琼脂和西黄蓍胶及其混合物。

[0233] 本发明治疗直肠或阴道药物组合物配方可以是栓剂,它可以由一个或多个发明的化合物混合与一个或多个合适的无刺激性赋形剂或载体包括准备主办,例如,可可脂,聚乙二醇,一栓剂蜡或水杨酸,并在室温下是固体,但体温的液体,因此,将融化在直肠或阴道腔和释放活性药剂的发明。

[0234] 本发明的配方是适于治疗阴道类疾病,包括含有药学中已知载体如子宫套,棉球,膏剂,凝胶,膏状,泡沫或喷雾制剂。

[0235] 对于本发明化合物的局部或透皮给药剂型包括粉剂,喷雾剂,软膏,油膏,面霜,乳液,凝胶,溶液,膏药和吸入剂。在活性化合物无菌条件下与药学接受的载体,及任何防腐剂,缓冲剂,或可能需要混合。

[0236] 除了本发明中的活性化合物外,药膏,油膏,软膏和凝胶中可能包含如动物和植物脂肪的辅料,油,蜡,石蜡,淀粉,西黄蓍胶,纤维素衍生物,聚乙二醇,有机硅,有机膨润土活性化合物,硅酸,滑石粉,氧化锌,或它们的混合物。

[0237] 除了本发明中的活性化合物外,粉末和喷剂可以包含的辅料如乳糖,滑石,硅酸,氢氧化铝,钙硅酸盐和聚酰胺粉,或这些物质的混合物。喷剂可能添加常用的,如氟氯烃和挥发性无取代的碳氢化合物,如丁烷和丁烯。

[0238] 本发明中化合物的贴剂对药物在身体中可控制的分布有额外的好处。这种剂型可通过溶解或分散在缓冲介质中的药剂而形成。吸收促进剂也可用于增加对皮肤本发明中的药剂的通量。这种变化率可以通过任何一方提供的速率控制膜或分散在聚合物基体或凝胶化合物得到控制。

[0239] 眼科制剂,眼药膏,粉末,溶液等等,也属于本发明的范围之内。

[0240] 本发明合适的一个或多个化合物的药物组合在肠外治疗中包括与一个或多个药学上可接受的无菌生理水溶液或非水溶液,分散剂,悬浮剂或乳液,或无菌粉末。它们可能重组为无菌注射或优先使用的分散剂,可能含有抗氧化剂,缓冲器,抑菌剂,能使制剂与预期接受人的血液或悬浮剂或增稠剂等渗溶合。

[0241] 在某些情况下,为了延长药效,可以延缓药物从皮下或肌肉注射的吸收。这可以通过一个具有结晶或无定形物质的不良的水溶解度的悬浊液来完成。对药物的吸收率则取决于其溶解速率,同时可能要取决于晶粒尺寸和晶型。另外,延迟一个肠外治疗剂型的吸收是通过溶解或悬浮在油介质中药物来实现的。其中储藏式注射策略包括使用聚乙烯氧化物-聚丁烯氧化物,其中使用的介质在室温是流动,在体温时凝固。

[0242] 储藏式注射剂型是由主体化合物在生物可降解的聚合物,如聚胶酯-聚乙醇酸胶酯下形成微胶囊而制成的。根据药物与聚合物的比例,和特殊的聚合物的性质,药物释放率是可以控制的。其他生物降解聚合物聚的例子包括多聚原酸酯和多聚酸酐。储藏式注射剂型还可以通过将药物包埋在脂质体或微乳液而制备,这与人体组织是相容的。

[0243] 当本发明的化合物作为药剂给人类和动物进行治疗时,它们可以本身或作为药物组合物而给药。例如,包含 0.1% -99.5% (最好是 0.5% -90%) 的活性成分和药学上可接受的载体。

[0244] 本发明中的化合物和药物组合物可以应用于组合疗法,即化合物和药物组合物可同时前或后,一个或多个所需的药物使用的治疗或医疗程序。这种应用在组合规则的特定的组合疗法(治疗或程序)将考虑到实现所需的治疗兼容性和/或程序和理想的治疗效果。此疗法的应用对相同的疾病可实现所需要的效果(例如,本发明的化合物可能与另一个抗 HCV 试剂同时起作用),或者有可能达到不同的效果(如控制任何不良影响)。

[0245] 本发明的化合物可通过静脉注射,肌肉注射,腹腔注射,皮下注射,外用,口服,或其他可接受的办法来治疗疾病。这些化合物可用于治疗关节炎的条件哺乳动物(例如,人类,家畜和家养动物),鸟类,蜥蜴,和任何可以兼容这些化合物其他生物。

[0246] 本发明还提供了药品包装或套件,包括一个或多个的包装,其中含有对本发明中一个或多个成分的药物组合。可选的此类包装以公告的形式由政府机构规范生产,以生产法规中许可的公开方法使用或销售药品或生物制品,使用或销售对人的治疗制剂。

#### [0247] 类似的描述

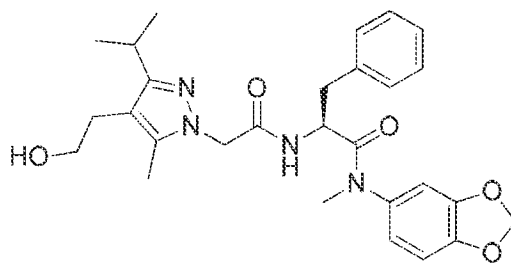
[0248] 下面有代表性的例子旨在帮助阐述本发明,而不是有意也不应该被解释为限制本发明的范围。事实上,除了那些出现和描述于此的以外,本发明中文件的全部内容,包括依据此处引用的科技文献和专利的例子,以及由此产生的各种修饰和许多进一步变化对本专业内一般技术人员都是清晰明白的。还应当明白,这些参考文献的引用有助于陈述本文内容。下面的例子包含了重要的补充信息、范例和指导,可适应于本发明中各种变化及类似情况。

#### [0249] 实例

#### [0250] 实例 1

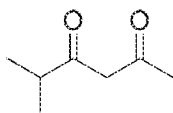
[0251] (S)-N-(苯并[d][1,3]二氧-5-基)-2-(2-(4-(2-羟乙基)-3-异丙基 5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-N-甲基-3-苯基丙酰胺

[0252]



[0253] 实例 1A. 5-甲基己烷-2,4-二酮的制备

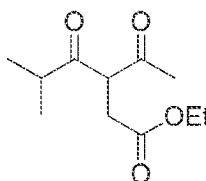
[0254]



[0255] 将叔丁醇钾 (20g, 178mmol, 1.5eq) 分批加入到 3,3-二甲基丁烷-2-酮 (10g, 119mmol, 1.0eq) 中并搅拌 30 分钟。随后乙酸乙酯 (35mL, 357mmol, 3.0eq) 在 55°C 下滴加进入反应液, 反应液在 55°C 反应 12 小时。TLC (石油醚 / 乙酸乙酯 = 1 : 1) 跟踪分析显示反应完全。反应液倒入到冰和盐酸的混合体系中并用乙酸乙酯 (2x100mL) 萃取。合并的有机相依次用 4M 的盐酸 (2x30mL) 和饱和食盐水洗涤 (30mL), 干燥浓缩得到粗产物。粗产物柱层析分离得到 5-甲基己烷-2,4-二酮 (4.0g, 产率 : 26%)。LC/MS : m/z (M<sup>+</sup>+1) = 129。

[0256] 实例 1B. 3-乙酰基-5-甲基-4-氧己酸乙酯的制备

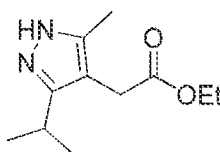
[0257]



[0258] 将氢氧化钾 (0.6g, 10.7mmol, 1.0eq) 在 0°C 分批加入到 5-甲基己烷-2,4-二酮 (2g, 10.7mmol, 1.0eq) 的二氧六环 (20mL) 和水 (10mL) 的混合溶液中。混合物在室温反应 30 分钟。2-溴乙酸乙酯 (1.77g, 10.7mmol, 1eq) 在 0°C 滴加到反应体系中, 随后反应混合物在室温搅拌 12 小时。TLC (石油醚 / 乙酸乙酯 = 1 : 1) 跟踪分析显示反应完全。反应混合物用乙酸乙酯 (2x50mL) 萃取。有机相合并后用饱和食盐水 (3x20mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥后减压浓缩得到粗产品。粗产物柱层析分离得到 3-乙酰基-5-甲基-4-氧己酸乙酯 (1.5g, 产率 : 75%)。LC/MS : m/z (M<sup>+</sup>+1) = 215。

[0259] 实例 1C. 2-(3-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基) 乙酸乙酯的制备

[0260]

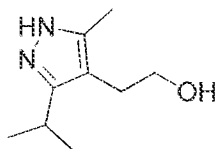


[0261] 3-乙酰基-5-甲基-4-氧己酸乙酯 (1.5g, 8mmol, 1.0eq) 和水合肼 (0.43g, 8mmol, 1.0eq) 在乙酸 (0.5mL) 中回流反应 3 小时。TLC (石油醚 / 乙酸乙酯 = 1 : 1) 跟踪分析显示反应完全。反应体系真空浓缩得到 2-(3-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基) 乙酸乙酯 (1.3g, 产率 : 83%)。LC/MS : m/z (M<sup>+</sup>+1) = 211。

[0262] 实例 1D. 2-(3-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基) 乙醇的制备



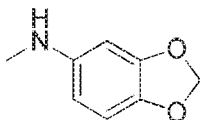
[0263]



[0264] 将 2-(3-异丙基-5-甲基-1H-吡啶-4-基)乙酸乙酯 (0.2g, 1mmol, 1eq) 的干燥的四氢呋喃溶液 (100mL) 在 0℃ 滴加到 LiAlH<sub>4</sub> (84mg, 2mmol, 2eq) 的干燥的四氢呋喃溶液 (50mL) 中。然后混合物在室温搅拌 3 小时。TLC (石油醚 / 乙酸乙酯 = 1 : 1) 跟踪分析显示反应完全。反应混合物用 10% NaOH 水溶液 (20mL) 淬灭后用乙酸乙酯 (100mL) 稀释。有机相用饱和食盐水 (20mL) 洗涤后用无水硫酸钠干燥真空浓缩后得到粗产品。粗产物柱层析分离得到 2-(3-异丙基-5-甲基-1H-吡啶-4-基)乙醇 (0.11g, 产率 : 65%)。LC/MS : m/z (M<sup>+</sup>+1) = 169。

[0265] 实例 1E. N-甲基苯并 [d] [1,3] 二氧杂环 -5- 胺的制备

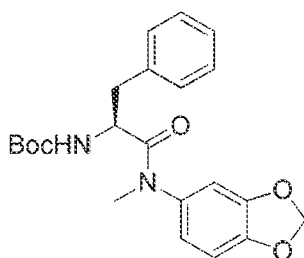
[0266]



[0267] 将多聚甲醛 (4.59g, 153mmol, 10.0eq) 和苯并 [d] [1,3] 二氧杂环 -5- 胺 (2.10g, 15.3mmol, 1.0eq) 在室温下加入到甲醇钠 (4.13g, 76.5mmol, 5.0eq) 的甲醇溶液中 (50mL)。反应混合物在室温反应 25 小时直至 TLC 显示原料消失。硼氢化钠 (1.74g, 45.9mmol, 3.0eq) 缓慢分批加入。反应体系在 40℃ 继续反应 3h。得到的混合物过滤, 滤液浓缩后溶于乙酸乙酯, 分别用水和饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。溶剂蒸发除去后得到的粗产品用柱层析提纯得到目标产物 N-甲基苯并 [d] [1,3] 二氧杂环 -5- 胺 (2.27g, 15.0mmol, 产率 : 98%)。LC/MS : m/z (M<sup>+</sup>+1) = 152。

[0268] 实例 1F. (S)-2-(叔丁基甲酸酯)-3-苯丙氨酸 (S)-N-(苯并 [d] [1,3] 二氧杂环 -5-基 (甲胺基))-1-氧代-3-苯丙-2-基) 胺基甲酸叔丁酯的制备

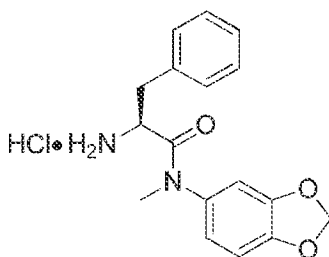
[0269]



[0270] 将 (S)-2-(叔丁基甲酸酯)-3-苯丙氨酸 (2.17g, 8.18mmol, 1.3eq)、N-甲基苯并 [d] [1,3] 二氧杂环 -5- 胺基 (950mg, 6.29mmol, 1.0eq)、EDCI (1.8g, 9.43mmol, 1.5eq)、HOBt (1.7g, 12.6mmol, 2.0eq) 和 DIPEA (1.62g, 12.6mmol, 2.0eq) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中。混合物室温下搅拌过夜, 水洗后 EA 萃取, 氯化锂水溶液洗涤, 有机层浓缩后柱层析纯化, 即得产品 (2.2g, 产率 : 88%)。LC/MS : m/z M<sup>+</sup>+1 = 399。

[0271] 实例 1G. (S)-N-(苯并 [d] [1,3] 二氧杂环 -5-基)-N-甲基-3-苯丙酰胺-2-胺盐酸盐的制备

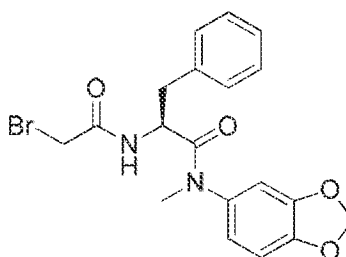
[0272]



[0273] 将(S)--(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基(甲胺基))-1-氧代-3-苯丙-2-基甲酸叔丁酯(2.2g, 5.52mmol, 1.0eq)溶解于甲醇的盐酸溶液中(1M, 6mL)溶液中。混合物在室温下搅拌一小时后浓缩得粗产品(2.2g, 产率:98%)。LC/MS:m/z  $M^+1 = 299$ 。

[0274] 实例1H. (S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-溴乙酰胺)-N-甲基-3-苯丙酰胺的制备

[0275]



[0276] 将2-溴乙酰胺(2.6mL, 30.0mmol, 3.0eq)在0℃于15分钟内滴加到(S)-2-胺基-N-(苯并[d][1,3]二氧杂-5-基)-N-甲基-3-苯丙酰胺(3.0g, 10.0mmol, 1.0eq)和二异丙基乙胺(2.5mL, 15.0mmol, 1.5eq)的无水二氯甲烷中。反应混合物在室温反应30分钟直至TLC显示原料消失。得到的反应混合物用水淬灭后用乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩。粗产物用石油醚和乙酸乙酯重结晶得到(S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-溴乙酰胺)-N-甲基-3-苯丙酰胺(1.6g, 3.8mmol, 产率:38.1%)。LC/MS:m/z ( $M^+1$ ) = 419。

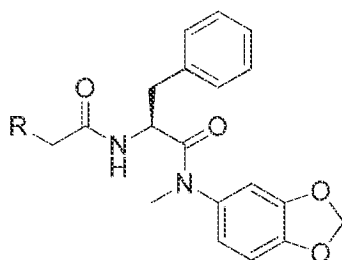
[0277] 实例1I. (S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(4-(2-羟乙基)-3-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺的制备

[0278] 2-(3-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)乙醇(110mg, 0.65mmol, 1eq)、(S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-溴乙酰胺)-N-甲基-3-苯丙酰胺(410mg, 0.98mmol, 1.5eq)和碳酸钾(269mg, 1.95mmol, 3eq)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中于80℃反应12小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=10:1)跟踪分析显示反应完全。反应混合物倒入冰水中,然后用乙酸乙酯(2x30mL)萃取。有机相合并用饱和食盐水(3x10mL)洗涤,再用无水硫酸钠干燥后真空减压浓缩得到粗产品。粗产物用制备色谱提纯得到目标产物(S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(4-(2-羟乙基)-3-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺(36.7mg, 产率:11%)。LC/MS:m/z ( $M^+1$ ) = 507, HPLC保留时间=2.61min(HPLC条件;如下);<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD)  $\delta$  7.28-7.21(m, 4H), 6.94(dd, J = 6.6, 2.9Hz, 2H), 6.72(d, J = 8.3Hz, 1H), 6.10(d, J = 8.3Hz, 1H), 6.02(s, 2H), 4.73(dd, J = 13.8, 6.8Hz, 1H), 4.64(t, J = 13.8Hz, 2H), 3.76(dd, J = 10.8, 5.9Hz, 2H), 3.07(d, J = 17.2Hz, 3H), 3.03(d, J = 6.9Hz, 1H), 2.80(dd, J = 13.3, 7.8Hz, 1H), 2.67(dd, J = 12.7, 6.7Hz, 3H), 2.14(s, 3H), 1.34(dd, J = 13.0, 6.9Hz, 6H)。

[0279] 化合物 2-10 是使用与实例 1 相似的制备方法,以相应的吡唑为原料制得。

[0280] 实例 2 至 10

[0281]



[0282]

实例	R	名称	[M+H]	HPLC 保留时 (min)*
2		(S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(4-(2-羟乙基)-5-异丁基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-N-甲基 1-3-苯丙酰胺	521	3.37
3		(S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(4-(2-羟乙基)-3-异丁基-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-N-甲基 1-3-苯丙酰胺	521	2.71
4		(S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(3-乙基-4-(2-羟乙基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-N-甲基 1-3-苯丙酰胺	493	2.47
5		(S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(5-乙基-4-(2-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-N-甲基 1-3-苯丙酰胺	493	2.48

[0283]

6		(S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(4-(2-羟乙基)-5-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-N-甲基 1-3-苯丙酰胺	507	2.62
7		(S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(3-环丙-4-(2-羟乙基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-N-甲基 1-3-苯丙酰胺	505	2.49
8		(S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(4-(2-羟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-N-甲基 1-3-苯丙酰胺	479	2.36
9		(S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(4-(2-羟乙基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-N-甲基 1-3-苯丙酰胺	465	2.85
10		(S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(4-(2-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-N-甲基 1-3-苯丙酰胺	465	2.85

[0284] \* HPLC 条件: Chromolith SpeedROD, RP-18e, 50x4.6mm; 40 °C; 溶剂 A: 0.05% FA 溶于 10% MeCN/H<sub>2</sub>O; 溶剂 B: 0.05% FA 溶于 90% MeCN/H<sub>2</sub>O; 流速: 3mL/min; 运行时间: 0.8min@10% B, 2.7min 梯度 (10-95% B), 然后 0.8min@95% B; 检测波长 254/220nm.

[0285] 实例 2: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (dd, J = 9.8, 6.8Hz, 4H), 6.96 (dd, J = 6.4, 3.0Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.13 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.82-4.69 (m, 1H), 4.70-4.56 (m, 2H), 3.73 (dq, J = 10.8, 4.8Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.81 (dd, J = 13.2, 7.9Hz, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.63 (t, J = 5.8Hz, 2H), 2.39 (ddd, J = 22.0, 14.8, 7.1Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.9Hz, 1H), 0.91 (dd, J = 10.6, 6.6Hz, 6H).

[0286] 实例 3: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (dd, J = 11.0, 8.5Hz, 4H), 6.93 (dd, J = 6.5, 2.8Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.99 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 14.2, 7.1Hz, 1H), 4.65 (t, J = 13.4Hz, 2H), 3.80-3.67 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.80 (dd, J =

13. 2, 7. 9Hz, 1H), 2. 66(dt, J = 11. 9, 6. 2Hz, 3H), 2. 48(dd, J = 14. 5, 7. 4Hz, 2H), 2. 15(d, J = 8. 7Hz, 3H), 2. 03(d, J = 6. 7Hz, 1H), 0. 98(t, J = 10. 5Hz, 6H).

[0287] 实例 4:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7. 25(dd, J = 11. 8, 9. 1Hz, 4H), 6. 93(dd, J = 6. 5, 2. 9Hz, 2H), 6. 72(d, J = 8. 1Hz, 1H), 6. 11(d, J = 8. 4Hz, 1H), 6. 02(s, 2H), 4. 76(dd, J = 14. 7, 7. 7Hz, 1H), 4. 72-4. 56(m, 2H), 3. 81-3. 66(m, 2H), 3. 10(d, J = 5. 5Hz, 3H), 2. 82(dd, J = 13. 2, 7. 7Hz, 1H), 2. 73-2. 58(m, 5H), 2. 12(s, 3H), 1. 29(t, J = 7. 6Hz, 3H).

[0288] 实例 5:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7. 26(dd, J = 10. 8, 8. 0Hz, 4H), 6. 94(dd, J = 6. 5, 3. 0Hz, 2H), 6. 71(d, J = 8. 2Hz, 1H), 6. 20(d, J = 7. 5Hz, 1H), 6. 02(s, 2H), 4. 76(dd, J = 14. 8, 7. 9Hz, 1H), 4. 72-4. 57(m, 2H), 3. 74(td, J = 6. 2, 2. 1Hz, 2H), 3. 22-3. 01(m, 3H), 2. 95-2. 80(m, 1H), 2. 70(dd, J = 13. 2, 6. 3Hz, 1H), 2. 63(t, J = 6. 1Hz, 2H), 2. 54(dt, J = 17. 0, 7. 5Hz, 2H), 2. 27(s, 3H), 1. 09(t, J = 7. 6Hz, 3H).

[0289] 实例 6:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, MeOD)  $\delta$  7. 28-7. 22(m, 4H), 6. 97(d, J = 3. 8Hz, 2H), 6. 69(s, 1H), 6. 06(d, J = 8. 5Hz, 1H), 6. 02(s, 2H), 4. 82-4. 62(m, 3H), 3. 77(t, J = 5. 5Hz, 2H), 3. 12(dd, J = 16. 9, 8. 7Hz, 1H), 3. 07(s, 3H), 2. 81(dd, J = 13. 2, 8. 6Hz, 1H), 2. 71(dd, J = 8. 3, 5. 2Hz, 3H), 2. 28(s, 3H), 1. 26(dd, J = 7. 2, 3. 5Hz, 6H).

[0290] 实例 7:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7. 26(dd, J = 10. 5, 7. 4Hz, 4H), 6. 93(dd, J = 6. 0, 3. 1Hz, 2H), 6. 73(d, J = 8. 1Hz, 1H), 6. 14(d, J = 8. 4Hz, 1H), 6. 03(s, 2H), 4. 76(dt, J = 14. 9, 5. 3Hz, 1H), 4. 67-4. 43(m, 2H), 3. 81(t, J = 6. 0Hz, 2H), 3. 11(s, 3H), 2. 74(tdd, J = 19. 8, 13. 3, 7. 1Hz, 4H), 2. 11(s, 3H), 1. 87-1. 79(m, 1H), 0. 96-0. 87(m, 4H).

[0291] 实例 8:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8. 41(d, J = 7. 8Hz, 1H), 7. 30- 7. 14(m, 3H), 6. 92(t, J = 7. 9Hz, 3H), 6. 69(d, J = 24. 1Hz, 2H), 6. 08(s, 2H), 4. 58-4. 45(m, 3H), 3. 39(s, 2H), 3. 09(s, 3H), 2. 90(dd, J = 13. 4, 5. 2Hz, 1H), 2. 66(dd, J = 13. 4, 9. 0Hz, 1H), 2. 40(t, J = 7. 4Hz, 2H), 2. 01(s, 3H), 1. 92(s, 3H).

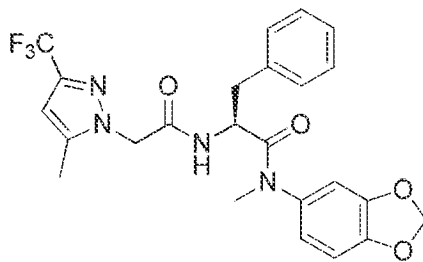
[0292] 实例 9:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8. 47(d, J = 7. 7Hz, 1H), 7. 28(s, 1H), 7. 22(q, J = 6. 2Hz, 3H), 6. 92(dt, J = 5. 3, 1. 8Hz, 3H), 6. 66(s, 2H), 6. 08(d, J = 1. 7Hz, 2H), 4. 68-4. 51(m, 3H), 4. 50-4. 37(m, 1H), 3. 52-3. 40(m, 2H), 3. 08(s, 3H), 2. 90(dd, J = 13. 5, 5. 3Hz, 1H), 2. 74-2. 62(m, 1H), 2. 45(t, J = 7. 2Hz, 2H), 1. 94(s, 3H).

[0293] 实例 10:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8. 47(d, J = 7. 7Hz, 1H), 7. 28(s, 1H), 7. 22(q, J = 6. 2Hz, 3H), 6. 92(dt, J = 5. 3, 1. 8Hz, 3H), 6. 66(s, 2H), 6. 08(d, J = 1. 7Hz, 2H), 4. 68-4. 51(m, 3H), 4. 50-4. 37(m, 1H), 3. 52-3. 40(m, 2H), 3. 08(s, 3H), 2. 90(dd, J = 13. 5, 5. 3Hz, 1H), 2. 74-2. 62(m, 1H), 2. 45(t, J = 7. 2Hz, 2H), 2. 04(s, 3H).

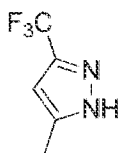
[0294] 实例 11

[0295] (S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-N-甲基-2-(2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-3-苯丙酰胺

[0296]



[0297] 实例 11A. 5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑的制备  
[0298]



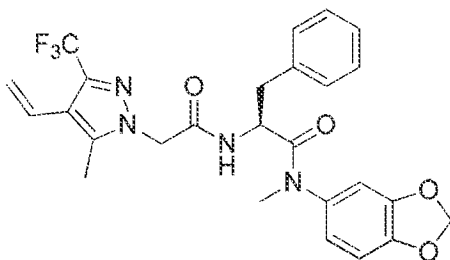
[0299] 1,1,1-三氟甲基戊烷-2,4-二酮 (10g, 65mmol, 1eq) 和水合肼 (3.5g, 65mmol, 1eq) 在乙醇 (30mL) 中回流反应 3 小时。TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1) 跟踪分析显示反应完全。反应体系真空浓缩得到 5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑 (6.0g, 产率:61%)。LC/MS :m/z (M<sup>+</sup>+1) = 151。

[0300] 实例 11B. (S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-N-甲基-2-(2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-3-苯丙酰胺

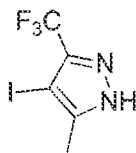
[0301] 以 5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑为原料按照 11 类似方法制备得到目标产物。LC/MS :m/z M<sup>+</sup>+1 = 489; HPLC 保留时间 = 3.00min; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.76 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.27-7.14 (m, 3H), 6.96-6.86 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.81 (dd, J = 34.5, 16.7Hz, 2H), 4.50 (dd, J = 13.5, 8.5Hz, 1H), 3.09 (d, J = 5.0Hz, 3H), 2.94 (dd, J = 13.5, 5.1Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 13.5, 9.1Hz, 1H), 2.08 (s, 3H)。

[0302] 实例 12

[0303] (S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-N-甲基-2-(2-(5-甲基-3-三氟甲基-4-乙烯基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-3-苯丙酰胺  
[0304]



[0305] 实例 12A. 4-碘-5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑的制备  
[0306]

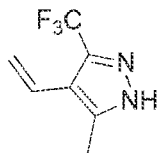


[0307] 将 I<sub>2</sub> (7.6g, 30mmol, 1eq) 和硝酸铈铵 (8.22g, 15mmol, 0.5eq) 一次性加入到 5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑 (6.0g, 30mmol, 1eq) 的乙腈溶液中 (60mL)。混合物在室温搅拌

过夜。TLC 显示反应完全。反应物倒入水中后用乙酸乙酯 (2x100mL) 萃取。合并的有机相依次用饱和食盐水 (3x40mL) 和亚硫酸钠水溶液 (2x30mL) 洗涤,用无水硫酸钠干燥后真空减压浓缩得到粗产物。粗产物用硅胶柱层析得到 4-碘-5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑 (5.0g,产率:60.6%)。LC/MS :m/z (M<sup>+</sup>+1) = 277。

[0308] 实例 12B. 5-甲基-3-三氟甲基-4-乙烯基-1H-吡唑

[0309]



[0310] 4-碘-5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑 (3.0g,10mmol,1eq)、三丁基乙烯基锡 (12.68g,40mmol,4eq) 和 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (200mg) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (30mL) 在氮气保护下回流反应过夜。TLC (石油醚:乙酸乙酯=1:1) 跟踪分析显示反应完全。反应混合物倒入冰水中用乙酸乙酯 (2x100mL) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (3x30mL) 洗涤,用无水硫酸钠干燥后真空减压浓缩得到粗产物。粗产物用硅胶柱层析得到 5-甲基-3-三氟甲基-4-乙烯基-1H-吡唑 (1.4g,产率:70%)。LC/MS :m/z (M<sup>+</sup>+1) = 177。

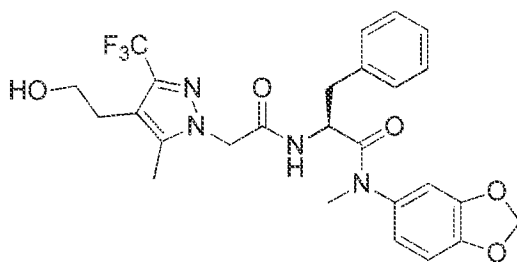
[0311] 12C. (S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-N-甲基-2-(2-(5-甲基-3-三氟甲基-4-乙烯基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-3-苯丙酰胺的制备

[0312] 以 5-甲基-3-三氟甲基-4-乙烯基-1H-吡唑为原料按照 1I 类似方法制备得到目标产物。LC/MS :m/z (M<sup>+</sup>+1) = 515 ;HPLC 保留时间= 3.20min ;<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25-7.20(m, 3H), 6.88(dd, J = 6.6, 2.9Hz, 2H), 6.77(d, J = 8.1Hz, 1H), 6.59(dd, J = 18.0, 11.5Hz, 1H), 6.38(d, J = 7.9Hz, 1H), 6.04(s, 2H), 5.47-5.35(m, 2H), 4.81(d, J = 7.6Hz, 1H), 4.73(d, J = 7.5Hz, 2H), 3.19(s, 3H), 2.92(dd, J = 13.4, 6.8Hz, 1H), 2.71(dd, J = 13.4, 7.5Hz, 1H), 2.21(s, 3H)。

[0313] 实例 13

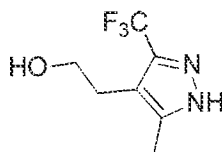
[0314] (S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(4-(2-羟乙基)-5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺

[0315]



[0316] 实例 13A. 2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)乙醇的制备

[0317]



[0318] 将硼烷的四氢呋喃溶液 (1M, 5.1mL, 5.1mmol, 3eq) 在氮气保护下加入到 5-甲

基-3-三氟甲基-4-乙烯基-1H-吡唑 (0.30g, 1.7mmol, 1eq) 的四氢呋喃溶液中 (20mL)。滴加完毕反应混合物在室温反应 5 小时。TLC (石油醚 / 乙酸乙酯 = 1 : 1) 跟踪分析显示反应完全。混合物真空减压浓缩后溶于过氧化氢水溶液 (10mL) 和 NaOH 水溶液 (2mL, 40%) 的混合体系中, 然后在室温搅拌 5 小时。TLC (石油醚 / 乙酸乙酯 = 1 : 1) 跟踪分析显示反应完全。反应混合物用乙酸乙酯 (3x50mL) 萃取。有机相合并后依次用 6M 亚硫酸钠水溶液 (2x10mL) 和饱和食盐水 (30mL), 用无水硫酸钠干燥后真空减压浓缩得到粗产品。粗产物用硅胶柱层析得到 2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)乙醇 (80mg, 产率: 24%)。LC/MS :m/z (M<sup>+</sup>+1) = 195。

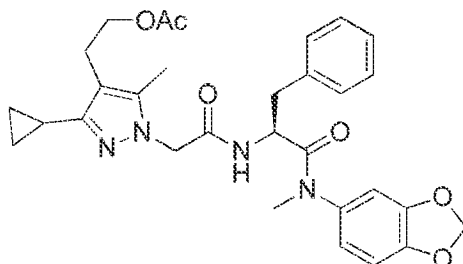
[0319] 实例 13B. (S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(4-(2-羟乙基))-5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺的制备

[0320] 以 2-(5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)乙醇为原料按照 11 类似方法制备得到目标产物。LC/MS :m/z (M<sup>+</sup>+1) = 533, HPLC 保留时间 = 3.22min; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28-7.20 (m, 4H), 6.91 (dd, J = 6.3, 3.1Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.03 (d, J = 8.6Hz, 2H), 5.93 (d, J = 8.7Hz, 1H), 4.83 (t, J = 11.6Hz, 1H), 4.80-4.67 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.11 (d, J = 23.9Hz, 3H), 2.85 (dd, J = 13.4, 7.2Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 11.7, 6.1Hz, 2H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 3H)。

[0321] 实例 14

[0322] (S)-2-(1-(2-((1-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基(甲基)胺基)-1-氧代-3-苯丙-2-基)胺基)-2-氧乙基)-3-环丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基乙酸酯

[0323]



[0324] (S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(3-环丙基-4-(2-羟乙基))-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺 (25mg, 0.05mmol, 1.0eq) 和乙酸酐 (10mg, 0.1mmol, 2.0eq) 在吡啶中 (1ml) 在室温反应 1 小时。反应物用水稀释后用乙酸乙酯萃取。有机相真空减压浓缩后得到粗产品。粗产物用硅胶柱层析 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 3 : 1) 得到 (S)-2-(1-(2-((1-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基(甲基)胺基)-1-氧代-3-苯丙-2-基)胺基)-2-氧乙基)-3-环丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基乙酸酯 (16mg, 产率: 60%)。LC/MS :m/z (M<sup>+</sup>+1) = 547; HPLC 保留时间 = 2.91min; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29-7.18 (m, 4H), 6.91 (dd, J = 6.4, 2.9Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.75 (dd, J = 15.6, 6.5Hz, 1H), 4.56 (q, J = 17.1Hz, 2H), 4.15 (q, J = 7.6Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.83 (dq, J = 30.3, 7.6Hz, 3H), 2.69 (td, J = 13.2, 6.8Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.81 (dt, J = 10.7, 6.9Hz, 1H), 0.93 (dd, J = 8.9, 5.6Hz, 4H)。

[0325] 实例 15

[0326] (S)-2-(1-(2-((1-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基(甲基)胺基)-1-氧代-3-苯





80.4%) ;LC/MS :m/z (M<sup>+</sup>+1) = 447。

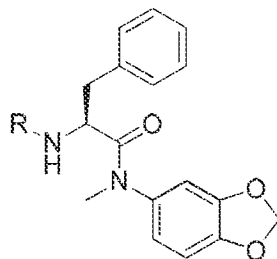
[0335] 实例 16B. (S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(3-环丙基-4-(2-羟乙基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺的制备

[0336] 将(S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-溴-2-甲基丙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺(100mg, 0.22mmol, 1.0eq)滴加到2-(3-环丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)乙醇(36.5mg, 0.22mmol, 1.0eq)和氢氧化钠(44mg, 1.10mmol, 5.0eq, 60%)的无水N,N-二甲基甲酰胺溶液中(5mL)。混合物在室温搅拌30分钟直至TLC显示原料消失。反应用冰水淬灭后用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。合并的有机相依次用LiCl水溶液(10%)、水和饱和食盐水洗涤,然后用无水硫酸钠干燥后真空减压浓缩得到粗产品。粗产品用制备板薄层层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)分离得到(S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(3-环丙基-4-(2-羟乙基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-2-甲基丙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺(15mg, 产率:12.8%)。LC/MS :m/z (M<sup>+</sup>+1) = 533 ;HPLC保留时间= 2.85min ;<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25(dd, J = 13.5, 10.4Hz, 4H), 6.93-6.85(m, 2H), 6.76(d, J = 8.1Hz, 1H), 6.34(s, 1H), 6.03(s, 2H), 5.55(d, J = 8.7Hz, 1H), 4.75(q, J = 7.5Hz, 1H), 3.82(t, J = 5.8Hz, 2H), 3.12(s, 3H), 2.79(dd, J = 13.2, 7.1Hz, 1H), 2.75-2.63(m, 2H), 2.60(dd, J = 13.3, 7.4Hz, 1H), 2.07(d, J = 6.0Hz, 3H), 1.85-1.75(m, 1H), 1.70(d, J = 7.1Hz, 6H), 0.92-0.85(m, 4H)。

[0337] 化合物 17-21 是使用与实例 16 相似的制备方法,以相应的酸为原料制得。

[0338] 实例 17 至 21

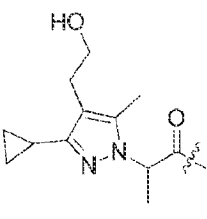
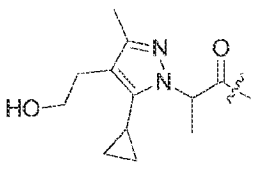
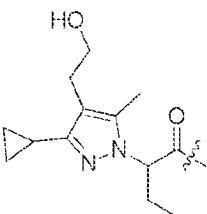
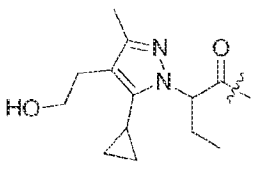
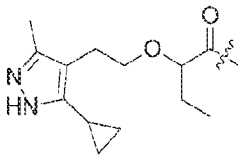
[0339]



[0340]

实例	R	名称	[M+H]	HPLC 保留 时间 (min)

[0341]

17		(2S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(3-环丙基-4-(2-羟乙基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)丙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺	519	2.36
18		(2S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(5-环丙基-4-(2-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)丙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺	519	2.36
19		N-((S)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)(甲基)胺基)-1-氧代-3-苯丙基-2-(2-(3-环丙基-4-(2-羟乙基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)丁酰胺	533	3.02
20		N-((S)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)(甲基)胺基)-1-氧代-3-苯丙基-2-(2-(5-环丙基-4-(2-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)丁酰胺	533	2.92
21		N-((S)-1-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)(甲基)胺基)-1-氧代-3-苯丙基-2-(2-(2-(3-环丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基)丁酰胺	533	2.82

[0342] 实例 17:  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23 (ddd,  $J = 10.7, 7.1, 2.7\text{Hz}$ , 4H), 6.91 (ddd,  $J = 9.3, 7.6, 3.3\text{Hz}$ , 2H), 6.72 (t,  $J = 9.6\text{Hz}$ , 1H), 6.35 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 6.03 (s, 2H), 4.73-4.62 (m, 2H), 3.92-3.74 (m, 2H), 3.21-3.05 (m, 3H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.73 (ddd,  $J = 14.6, 9.1, 3.8\text{Hz}$ , 2H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.11 (d,  $J = 32.4\text{Hz}$ , 3H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.67 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 4H), 1.08-0.98 (m, 1H), 0.97-0.84 (m, 3H).

[0343] 实例 18:  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28-7.27 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 3H), 6.85 (dd,  $J = 7.3, 2.0\text{Hz}$ , 2H), 6.72 (dd,  $J = 14.1, 8.0\text{Hz}$ , 2H), 6.03 (s, 2H), 4.71-4.63 (m, 2H), 3.78 (tt,  $J = 10.6, 5.3\text{Hz}$ , 2H), 3.15 (s, 3H), 2.81 (dd,  $J = 13.3, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 2.74 (td,  $J = 6.3, 3.3\text{Hz}$ , 2H), 2.63 (dd,  $J = 13.2, 6.7\text{Hz}$ , 1H), 2.07 (s, 3H), 1.84-1.80 (m, 1H), 1.74 (d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.05-0.96 (m, 1H), 0.93-0.86 (m, 3H).

[0344] 实例 19:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26(dd,  $J = 5.1, 1.8\text{Hz}$ , 4H), 6.99(dd,  $J = 7.0, 2.4\text{Hz}$ , 2H), 6.86(d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.73(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.02(s, 2H), 4.69(dd,  $J = 15.8, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 4.41(dd,  $J = 10.0, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 3.88-3.78(m, 2H), 3.08(s, 3H), 2.84(dt,  $J = 13.1, 6.6\text{Hz}$ , 1H), 2.74(qd,  $J = 9.2, 3.0\text{Hz}$ , 2H), 2.66(dd,  $J = 12.6, 6.5\text{Hz}$ , 1H), 2.19-2.12(m, 4H), 2.10-1.95(m, 2H), 1.85(tt,  $J = 7.7, 5.2\text{Hz}$ , 1H), 1.03(dt,  $J = 14.2, 5.8\text{Hz}$ , 1H), 0.97-0.87(m, 3H), 0.83(t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 3H).

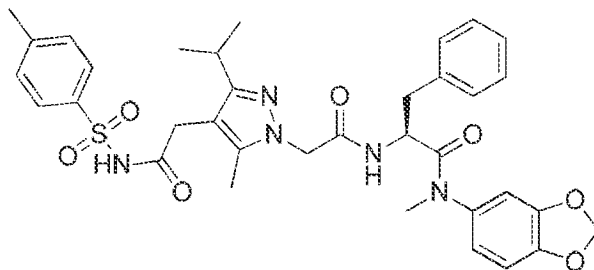
[0345] 实例 20:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.20(t,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 4H), 6.91-6.82(m, 2H), 6.73(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.02(s, 2H), 4.65(dd,  $J = 14.5, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.40(dd,  $J = 9.9, 5.2\text{Hz}$ , 1H), 3.75(dd,  $J = 13.5, 6.6\text{Hz}$ , 3H), 3.16(s, 3H), 2.83(dd,  $J = 13.2, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 2.75(t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.63(dd,  $J = 13.2, 6.8\text{Hz}$ , 1H), 2.27-2.15(m, 2H), 2.08(d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 3H), 1.82(td,  $J = 8.1, 4.2\text{Hz}$ , 1H), 1.03-0.98(m, 1H), 0.90(ddd,  $J = 13.2, 8.3, 4.6\text{Hz}$ , 3H), 0.83(d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 3H).

[0346] 实例 21:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26(dd,  $J = 5.0, 1.7\text{Hz}$ , 4H), 7.00-6.90(m, 2H), 6.73(d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.20(d,  $J = 9.1\text{Hz}$ , 1H), 6.02(s, 2H), 4.91(dd,  $J = 10.6, 4.7\text{Hz}$ , 1H), 4.70(dd,  $J = 15.7, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 3.81(t,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 2H), 3.07(s, 3H), 2.85-2.77(m, 2H), 2.70-2.59(m, 2H), 2.36-2.25(m, 4H), 2.21-2.11(m, 1H), 1.03-0.99(m, 2H), 0.96-0.89(m, 3H), 0.73(d,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 0.65(d,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H).

[0347] 实例 22

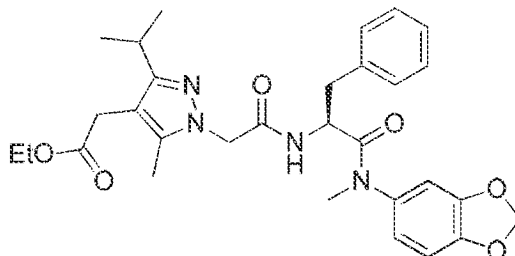
[0348] (S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(3-异丙基-5-甲基-4-(2-(4-甲基苯磺酰胺基))-2-氧乙基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺

[0349]



[0350] 实例 22A. (S)-2-(1-(2-((苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基(甲基)胺基)-1-氧代-3-苯丙-2-基)胺基)-2-氧乙基)-3-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酸乙酯

[0351]

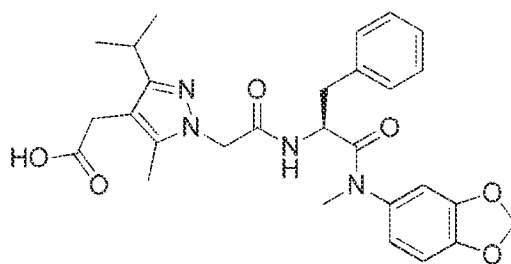


[0352] 以 2-(3-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酸乙酯为原料按照 11 类似方法制备得到目标产物。LC/MS:  $m/z$   $M^+ + 1 = 549$ ; HPLC 保留时间 = 3.00min。

[0353] 实例 22B. (S)-2-(1-(2-((苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基(甲基)胺基)-1-氧代-3-苯丙-2-基)胺基)-2-氧乙基)-3-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酸的制

备

[0354]



[0355] 将氢氧化钠水溶液 (1.0mL, 1.0mmol, 1M, 2.7eq) 滴加到 (S)-2-(1-(2-((苯并 [d][1,3] 二氧杂环 -5-基 (甲基) 胺基)-1-氧代-3-苯丙-2-基) 胺基)-2-氧乙基)-3-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基) 乙酸乙酯 (200mg, 0.36mmol, 1.0eq) 的甲醇溶液中 (5mL)。混合物在室温反应 30 分钟直至 TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 显示原料消失。混合物中加入水 (10mL) 然后用乙酸乙酯萃取 (2x5mL)。有机相合并真空减压浓缩得到粗产品。粗产品用制备色谱分离得到 (S)-2-(1-(2-((苯并 [d][1,3] 二氧杂环 -5-基 (甲基) 胺基)-1-氧代-3-苯丙-2-基) 胺基)-2-氧乙基)-3-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基) 乙酸 (150mg, 0.29mmol, 79%)。LC/MS :m/z (M<sup>+</sup>+1) = 521 ;HPLC 保留时间 = 2.58min。

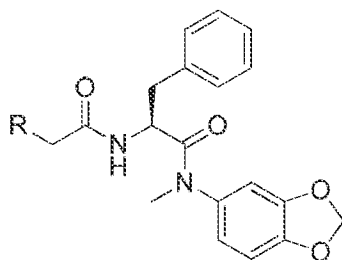
[0356] 实例 22C. (S)-N-(苯并 [d][1,3] 二氧杂环 -5-基)-2-(2-(3-异丙基-5-甲基-4-(2-(4-甲基苯磺酰胺基)-2-氧乙基)-1H-吡唑-1-基) 乙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺的制备

[0357] 将 (S)-2-(1-(2-((苯并 [d][1,3] 二氧杂环 -5-基 (甲基) 胺基)-1-氧代-3-苯丙-2-基) 胺基)-2-氧乙基)-3-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基) 乙酸 (80mg, 0.15mmol, 1.0eq)、EDCI (57mg, 0.30mmol, 2.0eq)、DMAP (8mg) 和对甲苯磺酰胺 (31mg, 0.18mmol, 1.2eq) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (3mL)。混合物在氮气保护下室温反应过夜。得到的溶液用水洗涤 (2x3mL) 后干燥浓缩得到粗产品。粗产品用制备色谱分离得到 (S)-N-(苯并 [d][1,3] 二氧杂环 -5-基)-2-(2-(3-异丙基-5-甲基-4-(2-(4-甲基苯磺酰胺基)-2-氧乙基)-1H-吡唑-1-基) 乙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺 (20mg, 产率: 23%) ;LC/MS :m/z (M<sup>+</sup>+1) = 674 ;HPLC 保留时间 = 2.92min。<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95 (d, J = 7.8Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.7Hz, 2H), 7.26 (d, J = 22.0Hz, 4H), 6.99 (s, 2H), 6.73 (d, J = 7.4Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.01 (d, J = 2.0Hz, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.81 (d, J = 49.8Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.99 (s, 1H), 2.93-2.67 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.35-1.08 (m, J = 18.4, 10.3Hz, 6H)。

[0358] 化合物 23-35 是使用与实例 22 相似的制备方法, 以相应的酸和胺为原料制得。

[0359] 实例 23 至 35

[0360]



[0361]

实例	R	名称	[M+H]	HPLC 保留 时间 (min)
----	---	----	-------	---------------------------

[0362]

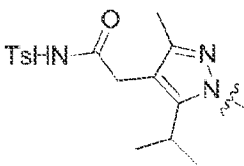
23		(S)-2-(1-(2-((苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基(甲基)胺基)-1-氧代-3-苯丙-2-基)胺基)-2-氧乙基)-3-乙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酸乙酯	535	2.83
24		(S)-2-(1-(2-((苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基(甲基)胺基)-1-氧代-3-苯丙-2-基)胺基)-2-氧乙基)-5-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酸乙酯	535	2.83
25		(S)-2-(1-(2-((苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基(甲基)胺基)-1-氧代-3-苯丙-2-基)胺基)-2-氧乙基)-5-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酸	521	2.55
26		(S)-2-(1-(2-((苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基(甲基)胺基)-1-氧代-3-苯丙-2-基)胺基)-2-氧乙基)-3-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酸	521	2.58
27		(S)-2-(1-(2-((苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基(甲基)胺基)-1-氧代-3-苯丙-2-基)胺基)-2-氧乙基)-5-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酸乙酯	549	3.00
28		(S)-2-(1-(2-((苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基(甲基)胺基)-1-氧代-3-苯丙-2-基)胺基)-2-氧乙基)-3-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酸乙酯	549	3.03

[0363]

29		(S)-2-(1-(2-((1H-咪唑[1,3-b]吲哚-5-基)胺基)-1-氧代-3-苯丙-2-基)胺基)-2-氧乙基)-3-环丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酸	519	2.48
30		(S)-2-(1-(2-((1H-咪唑[1,3-b]吲哚-5-基)胺基)-1-氧代-3-苯丙-2-基)胺基)-2-氧乙基)-5-环丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酸	519	2.48
31		(S)-2-(1-(2-((1H-咪唑[1,3-b]吲哚-5-基)胺基)-1-氧代-3-苯丙-2-基)胺基)-2-氧乙基)-3-环丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酸乙酯	547	2.92
32		(S)-2-(1-(2-((1H-咪唑[1,3-b]吲哚-5-基)胺基)-1-氧代-3-苯丙-2-基)胺基)-2-氧乙基)-5-环丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酸乙酯	547	2.92
33		(S)-N-(1-(2-((1H-咪唑[1,3-b]吲哚-5-基)-2-(2-(3-环丙基-5-甲基-4-(2-(4-甲基苯磺酰胺基)-2-氧乙基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺	672	2.91
34		(S)-N-(1-(2-((1H-咪唑[1,3-b]吲哚-5-基)-2-(2-(5-环丙基-3-甲基-4-(2-(4-甲基苯磺酰胺基)-2-氧乙基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺	672	2.91

[0364]



35		(S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(5-异丙基-3-甲基-4-(2-(4-甲基苯磺酰胺基)-2-氧乙基)-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺	674	2.92
----	---	---	-----	------

[0365] 实例 23:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.27-7.15 (m,  $J = 4.9\text{Hz}$ , 4H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.73 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.65 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.09-5.98 (m, 3H), 4.76 (dd,  $J = 16.4, 9.3\text{Hz}$ , 1H), 4.68-4.54 (m, 2H), 4.16 (q,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.38 (d,  $J = 4.4\text{Hz}$ , 2H), 3.14 (d,  $J = 4.1\text{Hz}$ , 3H), 2.88 (dd,  $J = 12.9, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 2.67 (ddd,  $J = 22.8, 14.2, 7.0\text{Hz}$ , 3H), 2.12 (s, 3H), 1.28 (dd,  $J = 7.8, 6.2\text{Hz}$ , 6H).

[0366] 实例 24:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.27-7.15 (m,  $J = 4.9\text{Hz}$ , 4H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.73 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.65 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.09-5.98 (m, 3H), 4.76 (dd,  $J = 16.4, 9.3\text{Hz}$ , 1H), 4.68-4.54 (m, 2H), 4.16 (q,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.38 (d,  $J = 4.4\text{Hz}$ , 2H), 3.14 (d,  $J = 4.1\text{Hz}$ , 3H), 2.88 (dd,  $J = 12.9, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 2.67 (ddd,  $J = 22.8, 14.2, 7.0\text{Hz}$ , 3H), 2.27 (s, 3H), 1.28 (dd,  $J = 7.8, 6.2\text{Hz}$ , 6H).

[0367] 实例 25:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29-7.19 (m, 4H), 6.97-6.88 (m, 2H), 6.70 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.54 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.02 (s, 2H), 4.75 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.69 (d,  $J = 1.8\text{Hz}$ , 2H), 3.52 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.86 (dd,  $J = 13.1, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 2.70 (dd,  $J = 13.2, 6.7\text{Hz}$ , 1H), 2.25 (s, 3H), 1.25 (dd,  $J = 7.1, 2.3\text{Hz}$ , 6H).

[0368] 实例 26:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (s, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 6.91 (dd,  $J = 6.4, 2.8\text{Hz}$ , 2H), 6.84 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.72 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.02 (s, 2H), 4.75 (q,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 4.60 (q,  $J = 17.0\text{Hz}$ , 2H), 3.45 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.01 (dd,  $J = 13.8, 6.9\text{Hz}$ , 1H), 2.87 (dd,  $J = 13.2, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 2.67 (dd,  $J = 13.2, 7.0\text{Hz}$ , 1H), 2.10 (s, 3H), 1.31 (dd,  $J = 6.9, 3.5\text{Hz}$ , 6H).

[0369] 实例 27:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28-7.20 (m, 4H), 6.94 (dd,  $J = 6.4, 3.3\text{Hz}$ , 2H), 6.70 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.50 (d,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 6.02 (s, 2H), 4.72 (dd,  $J = 24.7, 7.4\text{Hz}$ , 3H), 4.17 (q,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.47 (s, 2H), 3.13 (d,  $J = 10.6\text{Hz}$ , 3H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.28-1.21 (m, 9H).

[0370] 实例 28:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23-7.17 (m, 2H), 7.08-6.88 (m, 3H), 6.76 (dd,  $J = 32.4, 8.1\text{Hz}$ , 2H), 6.02 (s, 3H), 4.62 (q,  $J = 17.1\text{Hz}$ , 2H), 4.26-4.09 (m, 2H), 4.00-3.86 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.17-3.11 (m, 3H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.67 (dd,  $J = 13.1, 6.8\text{Hz}$ , 1H), 2.13 (s, 3H), 1.34-1.23 (m, 9H).

[0371] 实例 29:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28-7.28 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 3H), 6.95-6.87 (m, 2H), 6.73 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.61 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.03 (s, 2H), 4.83-4.67 (m, 2H), 4.56 (q,  $J = 17.1\text{Hz}$ , 2H), 3.54 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.86 (dd,  $J = 13.3, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 2.67 (dd,  $J = 13.3, 6.9\text{Hz}$ , 1H), 2.11 (s, 3H), 0.91 (dd,  $J = 14.1, 6.3\text{Hz}$ , 4H).

[0372] 实例 30:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28-7.28 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 3H), 6.95-6.87 (m, 2H), 6.73 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.61 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.03 (s, 2H),

4.83-4.67(m, 2H), 4.56(q, J = 17.1Hz, 2H), 3.54(s, 2H), 3.14(s, 3H), 2.86(dd, J = 13.3, 7.5Hz, 1H), 2.67(dd, J = 13.3, 6.9Hz, 1H), 2.24(s, 3H), 0.91(dd, J = 14.1, 6.3Hz, 4H).

[0373] 实例 31:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28-7.28(m, 1H), 7.26-7.20(m, 3H), 6.91(dd, J = 6.6, 3.0Hz, 2H), 6.73(d, J = 7.9Hz, 1H), 6.67(d, J = 7.8Hz, 1H), 6.03(s, 2H), 4.84-4.70(m, 2H), 4.56(q, J = 17.0Hz, 2H), 4.17(q, J = 7.2Hz, 2H), 3.48(s, 2H), 3.14(s, 3H), 2.87(dd, J = 13.2, 7.6Hz, 1H), 2.69(td, J = 13.1, 6.9Hz, 1H), 2.11(s, 3H), 1.28(td, J = 7.1, 1.5Hz, 3H), 0.92(dd, J = 8.8, 5.2Hz, 4H).

[0374] 实例 32:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28-7.28(m, 1H), 7.26-7.20(m, 3H), 6.91(dd, J = 6.6, 3.0Hz, 2H), 6.73(d, J = 7.9Hz, 1H), 6.67(d, J = 7.8Hz, 1H), 6.03(s, 2H), 4.84-4.70(m, 2H), 4.56(q, J = 17.0Hz, 2H), 4.17(q, J = 7.2Hz, 2H), 3.48(s, 2H), 3.14(s, 3H), 2.87(dd, J = 13.2, 7.6Hz, 1H), 2.69(td, J = 13.1, 6.9Hz, 1H), 2.23(s, 3H), 1.28(td, J = 7.1, 1.5Hz, 3H), 0.92(dd, J = 8.8, 5.2Hz, 4H).

[0375] 实例 33:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.32(d, J = 8.2Hz, 2H), 7.25(dd, J = 11.3, 8.3Hz, 4H), 6.94(dd, J = 6.3, 3.0Hz, 2H), 6.74(d, J = 8.1Hz, 1H), 6.64(d, J = 8.1Hz, 1H), 6.02(s, 2H), 4.79(t, J = 7.7Hz, 1H), 4.67-4.41(m, 2H), 3.46(s, 2H), 3.17(s, 3H), 3.02-2.87(m, 1H), 2.70(dd, J = 13.4, 7.3Hz, 1H), 2.44(s, 3H), 2.01(s, 3H), 1.62-1.47(m, 1H), 0.93-0.68(m, 4H).

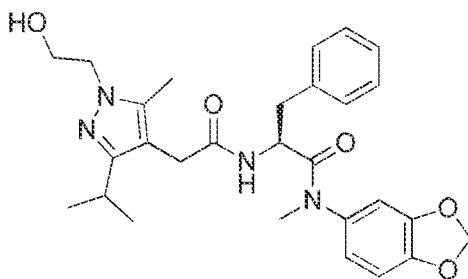
[0376] 实例 34:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.32(d, J = 8.2Hz, 2H), 7.25(dd, J = 11.3, 8.3Hz, 4H), 6.94(dd, J = 6.3, 3.0Hz, 2H), 6.74(d, J = 8.1Hz, 1H), 6.64(d, J = 8.1Hz, 1H), 6.02(s, 2H), 4.79(t, J = 7.7Hz, 1H), 4.67-4.41(m, 2H), 3.46(s, 2H), 3.17(s, 3H), 3.02-2.87(m, 1H), 2.70(dd, J = 13.4, 7.3Hz, 1H), 2.44(s, 3H), 2.03(s, 3H), 1.62-1.47(m, 1H), 0.93-0.68(m, 4H).

[0377] 实例 35:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95(d, J = 7.8Hz, 2H), 7.69(s, 1H), 7.31(d, J = 7.7Hz, 2H), 7.26(d, J = 22.0Hz, 4H), 6.99(s, 2H), 6.73(d, J = 7.4Hz, 1H), 6.41(s, 1H), 6.01(d, J = 2.0Hz, 2H), 5.12(s, 1H), 4.81(d, J = 49.8Hz, 2H), 3.53(s, 2H), 3.17(s, 3H), 2.99(s, 1H), 2.93-2.67(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.19(s, 3H), 1.35-1.08(m, J = 18.4, 10.3Hz, 6H).

[0378] 实例 36

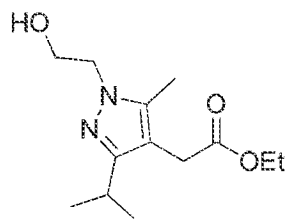
[0379] (S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(1-(2-羟乙基)-3-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺

[0380]



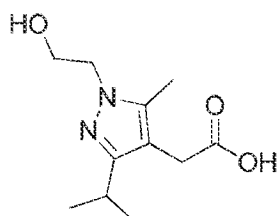
[0381] 实例 36A. 2-(1-(2-羟乙基)-3-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酸乙酯的制备

[0382]



[0383] 2-(3-异丙基-5-甲基-1H-吡啶-4-基)乙酸乙酯(200mg, 0.95mmol, 1.0eq)和碳酸钾(196mg, 1.4mmol, 1.5eq)在2-溴乙醇中在100℃下反应2小时直至LC-显示原料消失。反应混合物浓缩得到粗产品。粗产品用制备色谱分离得到2-(1-(2-羟乙基)-3-异丙基-5-甲基-1H-吡啶-4-基)乙酸乙酯的制备(150mg, 产率:62%)。LC/MS:m/z(M<sup>+</sup>+1) = 255。

[0384] 实例 36B. 2-(1-(2-羟乙基)-3-异丙基-5-甲基-1H-吡啶-4-基)乙酸的制备  
[0385]



[0386] 2-(1-(2-羟乙基)-3-异丙基-5-甲基-1H-吡啶-4-基)乙酸乙酯的制备(150mg, 0.6mmol, 1.0eq)和氢氧化钠(48mg, 1.2mmol, 2.0eq)在甲醇(5mL)和水(10mL)中在室温搅拌3小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=1:1)显示反应完全。反应混合物浓缩除去甲醇。残留物酸化到pH 6-7后用乙酸乙酯(2x20mL)和四氢呋喃(2x10mL)萃取。合并的有机相用饱和食盐水洗涤(10mL),用无水硫酸钠干燥后浓缩得到2-(1-(2-羟乙基)-3-异丙基-5-甲基-1H-吡啶-4-基)乙酸(100mg, 产率:75%)。LC/MS:m/z(M<sup>+</sup>+1) = 227。

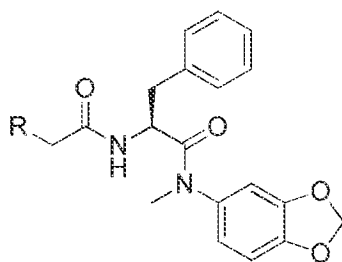
[0387] 36C. (S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(1-(2-羟乙基)-3-异丙基-5-甲基-1H-吡啶-4-基)乙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺的制备

[0388] 将2-(1-(2-羟乙基)-3-异丙基-5-甲基-1H-吡啶-4-基)乙酸(100mg, 0.44mmol, 1.0eq), (S)-2-胺基-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-N-甲基-3-苯丙酰胺(157mg, 0.53mmol, 1.2eq)、EDCI(168mg, 0.88mmol, 2.0eq)、HOBT(119mg, 0.88mmol, 2.0eq)和二异丙基乙胺(0.29ml, 1.76mmol, 4.0eq)溶于二氯甲烷(3mL)。混合物在氮气保护下室温反应过夜。得到的溶液用水洗涤3次,干燥后浓缩。粗产物用制备色谱分离得到(S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(1-(2-羟乙基)-3-异丙基-5-甲基-1H-吡啶-4-基)乙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺(22mg, 产率:11%)。LC/MS:m/z(M<sup>+</sup>+1) = 507; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29-7.22(m, 4H), 6.93(dd, J = 6.5, 2.8Hz, 2H), 6.73(d, J = 8.1Hz, 1H), 6.14(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.03(s, 2H), 4.81(dd, J = 15.0, 7.7Hz, 1H), 4.19-4.07(m, 2H), 4.07-3.92(m, 2H), 3.30(s, 2H), 3.13(s, 3H), 2.86(dt, J = 13.6, 7.0Hz, 2H), 2.70(dd, J = 13.3, 6.7Hz, 1H), 2.10(d, J = 14.2Hz, 3H), 1.23(M, J = 6.9, 5.0Hz, 6H)。

[0389] 化合物 37-41 是使用与实例 36 相似的制备方法,以相应的吡啶为原料制得。

[0390] 实例 37 至 41

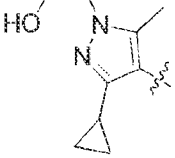
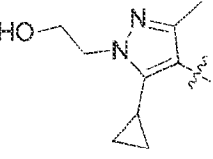
[0391]



[0392]

实例	R	名称	[M+H]	HPLC 保留 时间 (min)
37		(S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(3-乙基-1-(2-羟乙基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺	493	2.36
38		(S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(5-乙基-1-(2-羟乙基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺	493	2.36
39		(S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(1-(2-羟乙基)-5-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺	507	2.50

[0393]

40		(S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(3-环丙基-1-(2-羟乙基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺	505	2.37
41		(S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(5-环丙基-1-(2-羟乙基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺	505	2.37

[0394] 实例 37:  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29-7.22(m, 4H), 6.92(d,  $J = 3.1\text{Hz}$ , 2H), 6.74(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.11(s, 1H), 6.03(s, 2H), 4.81(d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 4.11(d,  $J = 3.5\text{Hz}$ , 2H), 4.01(dd,  $J = 9.0, 4.3\text{Hz}$ , 2H), 3.37-3.21(m, 2H), 3.14(d,  $J = 1.4\text{Hz}$ , 3H), 2.86(dd,  $J = 13.0, 7.7\text{Hz}$ , 1H), 2.69(dd,  $J = 13.3, 6.9\text{Hz}$ , 1H), 2.52(dt,  $J = 22.8, 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.10(s, 3H), 1.23-1.09(m, 3H).

[0395] 实例 38:  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29-7.22(m, 4H), 6.92(d,  $J = 3.1\text{Hz}$ , 2H), 6.74(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.11(s, 1H), 6.03(s, 2H), 4.81(d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 4.11(d,  $J = 3.5\text{Hz}$ , 2H), 4.01(dd,  $J = 9.0, 4.3\text{Hz}$ , 2H), 3.37-3.21(m, 2H), 3.14(d,  $J = 1.4\text{Hz}$ , 3H), 2.86(dd,  $J = 13.0, 7.7\text{Hz}$ , 1H), 2.69(dd,  $J = 13.3, 6.9\text{Hz}$ , 1H), 2.52(dt,  $J = 22.8, 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.12(s, 3H), 1.23-1.09(m, 3H).

[0396] 实例 39:  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28-7.22(m, 4H), 6.93(s, 2H), 6.73(d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.11(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.03(s, 2H), 4.80(d,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 4.16(s, 2H), 4.07-3.98(m, 2H), 3.35(q,  $J = 17.6\text{Hz}$ , 2H), 3.13(s, 3H), 3.09(m,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 1H), 2.87(dd,  $J = 13.0, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 2.70(dd,  $J = 13.3, 7.0\text{Hz}$ , 1H), 2.08(s, 3H), 1.29-1.22(m, 6H).

[0397] 实例 40:  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28-7.21(m, 4H), 6.93(dd,  $J = 6.1, 2.5\text{Hz}$ , 2H), 6.78-6.71(m, 1H), 6.15(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.03(s, 2H), 4.82(dd,  $J = 15.1, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 4.34-4.26(m, 1H), 4.09-4.06(m, 1H), 4.03-3.96(m, 2H), 3.40-3.31(m, 2H), 3.14(d,  $J = 2.3\text{Hz}$ , 3H), 2.87(dd,  $J = 13.3, 7.7\text{Hz}$ , 1H), 2.76-2.66(m, 1H), 2.10(s, 3H), 0.98-0.79(m, 4H), 0.60(d,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 1H).

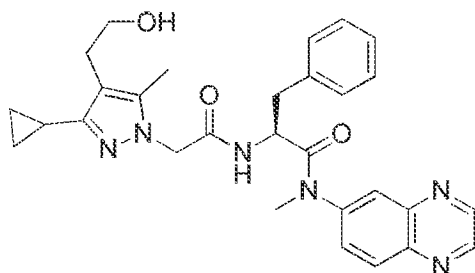
[0398] 实例 41:  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28-7.21(m, 4H), 6.93(dd,  $J = 6.1, 2.5\text{Hz}$ , 2H), 6.78-6.71(m, 1H), 6.15(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.03(s, 2H), 4.82(dd,  $J = 15.1, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 4.34-4.26(m, 1H), 4.09-4.06(m, 1H), 4.03-3.96(m, 2H), 3.40-3.31(m, 2H), 3.14(d,  $J = 2.3\text{Hz}$ , 3H), 2.87(dd,  $J = 13.3, 7.7\text{Hz}$ , 1H), 2.76-2.66(m, 1H), 2.12(s, 3H), 0.98-0.79(m, 4H), 0.60(d,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 1H).

[0399] 实例 42

[0400] (S)-2-(2-(3-环丙基-4-(2-羟乙基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-N-甲

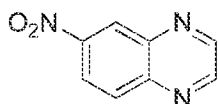
基-3-苯基-N-(喹啉-6-基)丙酰胺

[0401]



[0402] 实例 42A. 6-硝基喹啉的制备

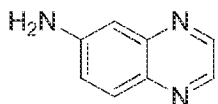
[0403]



[0404] 乙二醛 (4.0mL, 31.37mmol, 40%水溶液, 2.4eq) 滴加到 4-硝基-1,2-邻苯二胺 (2.0g, 13.07mmol, 1.0eq) 的水溶液 (80mL) 中。混合物在氮气保护下在 100℃ 反应小时。冷却后混合物过滤。固体用水洗后溶于二氯甲烷, 所得溶液用无水硫酸钠干燥后浓缩得到产品 (2.2g, 产率: 96.17%)。LC/MS: m/z (M<sup>+</sup>+1) = 176。

[0405] 实例 42B. 6-氨基喹啉的制备

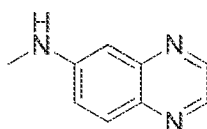
[0406]



[0407] 将兰尼镍 (0.7mL) 和水合肼 (5mL) 在 0℃ 下滴加到 6-硝基喹啉 (2.2g, 12.57mmol, 1.0eq) 的甲醇溶液。混合物室温反应 2 小时。混合物过滤, 滤饼用甲醇洗涤。固体真空干燥得到产品 (1.8g, 产率: 98.75%)。LC/MS: m/z (M<sup>+</sup>+1) = 146。

[0408] 实例 42C. N-甲基喹啉-6-胺的制备

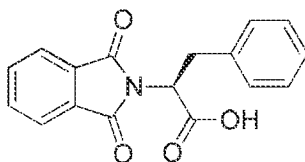
[0409]



[0410] 将喹啉-6-胺 (1.8g, 12.41mmol, 1.0eq) 和多聚甲醛 (558.6mg, 18.62mmol, 1.5eq) 加入到甲醇钠 (3.35g, 62.07mmol, 5.0eq) 的甲醇溶液 (60mL) 中。混合物加热到 50℃ 反应过夜。冷却后将硼氢化钠 (943.5mg, 24.83mmol, 2.0eq) 分批加入。混合物室温反应 2 小时混合物浓缩, 残留物溶于乙酸乙酯。得到的溶液用水洗涤三次, 干燥后真空减压浓缩得到粗产品。粗产品柱层析 (石油醚 / 乙酸乙酯, 从 5 : 1 到 0 : 1, 梯度洗脱) 分离得到目标产物 (700mg, 产率: 35.5%)。LC/MS: m/z (M<sup>+</sup>+1) = 160。

[0411] 实例 42D. (S)-2-(1,3-二氧化代异吲哚-2-基)-3-苯丙酸的制备

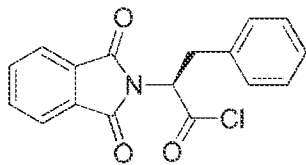
[0412]



[0413] 异苯并呋喃-1,3-二酮 (9.0g, 6.1mmol, 1.0eq) 和 (S)-2-氨基-3-苯丙酸 (10.0g, 6.1mmol, 1.0eq) 在吡啶中 (30ml) 回流反应 1 小时。反应混合物加入到冰浴冷却的盐酸水溶液中 (150mL 水和 50mL 浓盐酸)。得到的固体沉淀用水 (3x30mL) 后干燥得到 (S)-2-(1,3-二氧代异吲哚-2-基)-3-苯丙酸 (16.5g, 产率: 90%)。LC/MS :m/z (M<sup>+</sup>+1) = 296。

[0414] 实例 42E. (S)-2-(1,3-二氧代异吲哚-2-基)-3-苯丙酰氯的制备

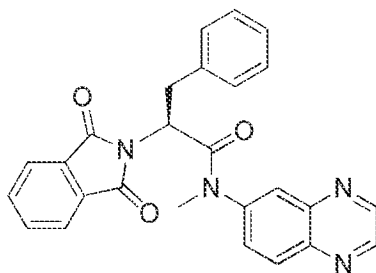
[0415]



[0416] (S)-2-(1,3-二氧代异吲哚-2-基)-3-苯丙酸 (7g, 2.4mmol, 1.0eq) 在氯化亚砷 (15ml) 中在 45℃ 搅拌 2 小时。反应混合物真空减压浓缩得到 (S)-2-(1,3-二氧代异吲哚-2-基)-3-苯丙酰氯 (7g, 产率: 91%)。

[0417] 实例 42F. (S)-2-(1,3-二氧代异吲哚-2-基)-N-甲基-3-苯基-N-(喹喔啉-6-基)丙酰胺的制备

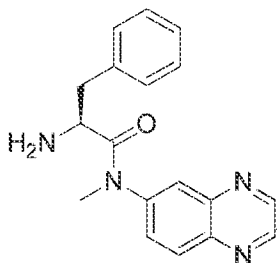
[0418]



[0419] 将 (S)-2-(1,3-二氧代异吲哚-2-基)-3-苯丙酰氯 (200mg, 0.64mmol, 1.02eq)、N-甲基喹喔啉-6-胺 (100mg, 0.63mmol, 1.0eq) 和二异丙基乙胺 (81mg, 0.63mmol, 1.0eq) 溶于二氧六环 (5mL)。混合物在室温搅拌 2 小时。得到的溶液用水洗三次, 干燥后浓缩得到粗产物。粗产物硅胶柱层析分离得到 (S)-2-(1,3-二氧代异吲哚-2-基)-N-甲基-3-苯基-N-(喹喔啉-6-基)丙酰胺 (200mg, 产率: 73%)。LC/MS :m/z (M<sup>+</sup>+1) = 437。

[0420] 实例 42G. (S)-2-氨基-N-甲基-3-苯基-N-(喹喔啉-6-基)丙酰胺

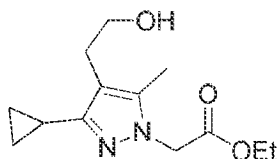
[0421]



[0422] 将水合肼 (1ml) 加入到 (S)-2-(1,3-二氧代异吲哚-2-基)-N-甲基-3-苯基-N-(喹喔啉-6-基)丙酰胺 (130mg, 0.46mmol, 1.0eq) 的乙醇溶液 (5ml)。混合物回流反应 1 小时。反应物冷却到室温, 过滤除去固体, 滤液真空减压浓缩得到 (S)-2-氨基-N-甲基-3-苯基-N-(喹喔啉-6-基)丙酰胺 (130mg, 产率: 92%)。LC/MS :m/z (M<sup>+</sup>+1) = 307。

[0423] 实例 42H. 2-(3-环丙基-4-(2-羟乙基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯的制备

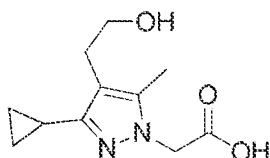
[0424]



[0425] 将溴乙酸乙酯 (400mg, 2.4mmol, 2.0eq) 加入到 2-(3-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)乙醇 (200mg, 1.2mmol, 1.0eq) 和碳酸铯 (782mg, 2.4mmol, 2.0eq) 的 N,N-二甲甲酰胺 (5ml) 溶液中。混合物在 60℃ 反应过夜。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤,干燥后浓缩得到 2-(3-环丙基-4-(2-羟乙基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯 (200mg, 产率:66%)。LC/MS ;m/z (M<sup>+</sup>+1) = 253。

[0426] 实例 42I. 2-(3-环丙基-4-(2-羟乙基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酸的制备

[0427]



[0428] 将氢氧化钾 (232mg, 4.0mmol, 5.0eq) 的水溶液 (2ml) 加入到 2-(3-环丙基-4-(2-羟乙基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯 (200mg, 0.79mmol, 1.0eq) 的乙醇溶液中 (2ml)。混合物在室温搅拌 2 小时,然后调节 pH 到 6,用乙酸乙酯萃取 3 次。合并的有机相依次用水和饱和食盐水洗涤,干燥然后浓缩得到 2-(3-环丙基-4-(2-羟乙基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酸 (130mg, 产率:72.5%)。LC/MS ;m/z (M<sup>+</sup>+1) = 225。

[0429] 实例 42J. (S)-2-(2-(3-环丙基-4-(2-羟乙基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-N-甲基-3-苯基-N-(喹喔啉-6-基)丙酰胺的制备

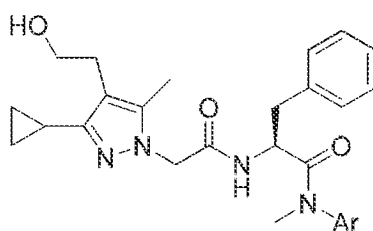
[0430] 2-(3-环丙基-4-(2-羟乙基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酸 (36mg, 0.16mmol, 1.0eq)、(S)-2-氨基-N-甲基-3-苯基-N-(喹喔啉-6-基)丙酰胺 (50mg, 0.16mmol, 1.0eq)、EDCI (61mg, 0.32mmol, 2.0eq)、HOBT (43mg, 0.32mmol, 2.0eq) 和 DIPEA (41mg, 0.32mmol, 2.0eq) 在二氯甲烷 (2mL) 中在氮气保护下室温反应过夜。得到的溶液用水洗 3 次,干燥浓缩得到的残留物用制备色谱分离得到 (S)-2-(2-(3-环丙基-4-(2-羟乙基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-N-甲基-3-苯基-N-(喹喔啉-6-基)丙酰胺 (20mg, 产率:25%)。LC/MS ;m/z M<sup>+</sup>+1 = 513 ;HPLC 保留时间 = 2.22min ;<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.90 (s, 2H), 8.06 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (t, J = 7.4Hz, 3H), 6.86 (d, J = 7.2Hz, 2H), 6.34 (d, J = 8.2Hz, 1H), 4.79 (d, J = 7.3Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.89-2.63 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.89-1.79 (m, 1H), 0.92 (t, J = 9.2Hz, 4H)。

[0431] 化合物 43-48 是使用与实例 42 相似的制备方法,以相应的 N-甲基苯胺 (MeNHAr) 为原料制得。

[0432] 实例 43 至 48

[0433]

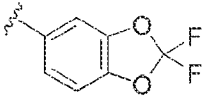




[0434]

实例	R	名称	[M+H]	HPLC 保留 时间 (min)
43		(S)-2-(2-(3-环丙基-4-(2-羟乙基)-5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)乙酰胺基)- <i>N</i> -甲基-3-苯基- <i>N</i> -(喹啉-3-基)丙酰胺	512	2.67
44		(S)-2-(2-(3-环丙基-4-(2-羟乙基)-5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)乙酰胺基)- <i>N</i> -甲基-3-苯基- <i>N</i> -(喹啉-5-基)丙酰胺	512	2.00
45		(S)-2-(2-(3-环丙基-4-(2-羟乙基)-5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)乙酰胺基)- <i>N</i> -甲基-3-苯基- <i>N</i> -(喹啉-6-基)丙酰胺	512	2.12
46		(S)-2-(2-(3-环丙基-4-(2-羟乙基)-5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)乙酰胺基)- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2-甲基苯并噻唑-5-基)苯丙酰胺	532	2.41
47		(S)- <i>N</i> -([1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i> ]吡啶-6-基)-2-(2-(3-环丙基-4-(2-羟乙基)-5-甲基	502	1.95

[0435]

		-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺		
48		(S)-2-(2-(3-环丙基-4-(2-羟乙基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺基)-N(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-N-甲基-3-苯丙酰胺	541	3.00

[0436] 实例 43 :<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.12(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.80-7.68(m, 2H), 7.60(t, J = 7.5Hz, 1H), 7.34(t, J = 7.2Hz, 1H), 7.26(dd, J = 13.3, 5.7Hz, 3H), 6.92(d, J = 7.4Hz, 2H), 6.44(d, J = 7.9Hz, 1H), 4.70-4.57(m, 3H), 3.83(t, J = 6.1Hz, 2H), 3.22(s, 3H), 2.85-2.70(m, 4H), 2.16(s, 3H), 1.83(td, J = 7.8, 4.0Hz, 1H), 0.92(t, J = 6.8Hz, 4H).

[0437] 实例 44 :<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.98(ddd, J = 14.4, 4.2, 1.6Hz, 1H), 8.19(dd, J = 20.8, 8.6Hz, 0.5H), 8.02(d, J = 8.6Hz, 0.5H), 7.64-7.48(m, 2H), 7.33(dd, J = 8.5, 4.2Hz, 1H), 7.27-7.22(m, 1H), 7.17-7.04(m, 1H), 6.85(dd, J = 7.5, 1.7Hz, 1H), 6.56(dd, J = 19.4, 6.8Hz, 1H), 6.17(dd, J = 51.5, 8.3Hz, 1H), 4.69-4.61(m, 0.5H), 4.60-4.41(m, 2H), 4.22-4.15(m, 0.5H), 3.83(dd, J = 13.6, 6.7Hz, 2H), 3.29(d, J = 5.7Hz, 3H), 2.91-2.85(m, 0.5H), 2.79-2.64(m, 2H), 2.50(d, J = 7.6Hz, 0.5H), 2.10(s, 3H), 1.90-1.78(m, 1H), 0.98-0.84(m, 4H).

[0438] 实例 45 :<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.98(dd, J = 4.2, 1.5Hz, 1H), 8.06(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47(dd, J = 8.3, 4.2Hz, 1H), 7.23(dd, J = 18.9, 11.3Hz, 3H), 7.09(s, 1H), 6.87(d, J = 7.2Hz, 2H), 6.26(d, J = 8.2Hz, 1H), 4.75(dd, J = 14.4, 8.3Hz, 1H), 4.62(d, J = 1.0Hz, 2H), 3.83(t, J = 6.1Hz, 2H), 3.24(s, 3H), 2.88-2.60(m, 4H), 2.15(s, 3H), 1.92-1.79(m, 1H), 0.93(t, J = 6.0Hz, 4H).

[0439] 实例 46 :<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.18-7.30(m, 3H), 6.85(d, J = 6.4, 2.8Hz, 2H), 6.24(d, J = 8.4Hz, 1H), 4.75(dd, J = 8.0, 15.2Hz, 2H), 4.59(d, J = 1.6Hz), 3.80(t, J = 6.0Hz, 1H), 3.22(s, 3H), 2.87(s, 3H), 2.6-2.85(m, 4H), 2.12(s, 3H), 1.78-1.85(m, 1H), 0.80-0.85(m, 4H).

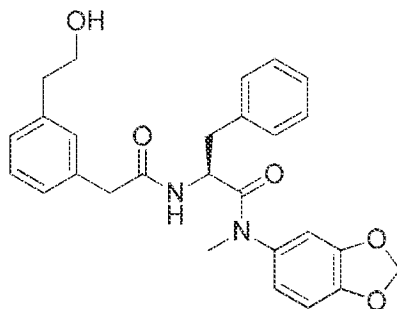
[0440] 实例 47 :<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39(s, 1H), 7.65(d, J = 9.2Hz, 1H), 7.39(t, J = 7.5Hz, 1H), 7.33-7.29(m, 2H), 7.27(s, 1H), 6.97(d, J = 7.4Hz, 2H), 6.58(d, J = 7.9Hz, 1H), 4.64(d, J = 3.1Hz, 2H), 4.61-4.54(m, 1H), 3.83(t, J = 6.2Hz, 2H), 3.16(s, 3H), 2.89-2.82(m, 1H), 2.77(dd, J = 7.7, 4.0Hz, 2H), 2.75-2.69(m, 1H), 2.18(s, 3H), 1.84(ddd, J = 13.3, 8.3, 5.3Hz, 1H), 0.96-0.89(m, 4H).

[0441] 实例 48 :<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33-7.28(m, 3H), 7.27-7.24(m, 1H), 7.00-6.92(m, 3H), 6.26(d, J = 8.2Hz, 1H), 4.68-4.56(m, 3H), 3.82(t, J = 6.0Hz, 2H), 3.10(s, 3H), 2.79(dd, J = 10.6, 6.2Hz, 1H), 2.77-2.72(m, 2H), 2.72-2.67(m, 1H), 2.15(s, 3H), 1.83(ddd, J = 13.4, 6.4, 4.0Hz, 1H), 0.96-0.89(m, 4H).

[0442] 实例 49

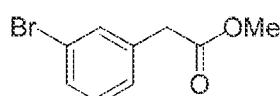
[0443] (S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(3-(2-羟乙基)苯基)乙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺

[0444]



[0445] 实例 49A. 2-(3-溴苯基)乙酸甲酯的制备

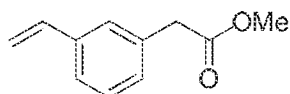
[0446]



[0447] 将氯化亚砷 (3.2g, 27.0mmol) 在 0℃ 滴加到 2-(3-溴苯基)乙酸 (5.0g, 23.3mmol) 的甲醇溶液 (30mL) 中。混合物在 80℃ 搅拌 3 小时。真空减压蒸发除去溶剂得到 2-(3-溴苯基)乙酸甲酯 (5.0g, 产率: 94%)。LC/MS:  $m/z (M^+ + 1) = 231$ 。

[0448] 实例 49B. 2-(3-乙烯基苯基)乙酸甲酯的制备

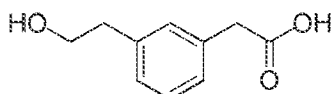
[0449]



[0450] 2-(3-溴苯基)乙酸甲酯 (1.0g, 4.4mmol)、三丁基乙烯基锡 (5.6g, 17.5mmol) 和四三苯基磷钾 (250mg, 0.2mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (15mL) 中在氮气保护下 80℃ 搅拌过夜。混合物倒入水中用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用饱和食盐水洗涤后干燥浓缩, 残余物柱层析分离得到 2-(3-乙烯基苯基)乙酸甲酯 (600mg, 产率: 79%)。LC/MS:  $m/z (M^+ + 1) = 177$ 。

[0451] 实例 49C. 2-(3-(2-羟乙基)苯基)乙酸的制备

[0452]



[0453] 2-(3-乙烯基苯基)乙酸甲酯 (300mg, 1.7mmol) 溶于 9-BBN 的四氢呋喃溶液得到的混合物室温搅拌过夜。反应液溶于过氧化氢溶液, 加入 2 滴饱和氢氧化钠水溶液。得到的混合物室温搅拌 2 小时后用水稀释后用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用饱和食盐水洗涤, 再用无水硫酸钠干燥后真空减压浓缩得到粗产品。粗产品用柱层析分离得到 2-(3-乙烯基苯基)乙酸甲酯 (100mg, 产率: 33%)。LC/MS:  $m/z (M^+ + 1) = 181$ 。

[0454] 实例 49D. (S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(3-(2-羟乙基)苯基)乙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺的制备

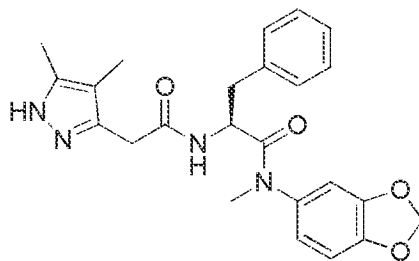
[0455] 将 2-(3-乙烯基苯基)乙酸 (70mg, 0.39mmol)、(S)-2-胺基-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-N-甲基-3-苯丙酰胺 (116mg, 0.39mmol)、EDCI (190mg, 1.0mmol)、

HOBt(105mg, 0.78mmol) 和二异丙基乙胺 (200mg, 1.6mmol) 溶于 N, N- 二甲基甲酰胺中。混合物在氮气保护下室温反应过夜。得到的溶液倒入水中用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相干燥后浓缩。粗产物用制备色谱分离得到 (S)-N-( 苯并 [d][1,3] 二氧杂环 -5- 基)-2-(2-(3-(2- 羟乙基) 苯基) 乙酰胺基)-N- 甲基-3- 苯丙酰胺 (12mg, 产率: 7%)。LC/MS :m/z (M<sup>+</sup>+1) = 461; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.29(s, 2H), 7.26-7.20(m, 3H), 7.18(d, J = 7.7Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 7.07(d, J = 7.5Hz, 1H), 6.91(dd, J = 7.1, 2.2Hz, 2H), 6.73(d, J = 8.1Hz, 1H), 6.11(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.02(s, 2H), 4.82(dd, J = 14.8, 7.7Hz, 1H), 3.94- 3.81(m, 2H), 3.52(s, 2H), 3.14(s, 3H), 2.86(dd, J = 13.8, 7.5Hz, 3H), 2.70(dd, J = 13.2, 6.5Hz, 1H)。

[0456] 实例 50

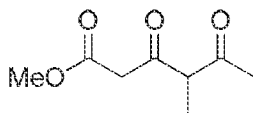
[0457] (S)-N-( 苯并 [d][1,3] 二氧杂环 -5- 基)-2-(2-(4,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -3- 基) 乙酰胺基)-N- 甲基-3- 苯丙酰胺

[0458]



[0459] 实例 50A. 4- 甲基 -3,5- 二氧代己酸甲酯

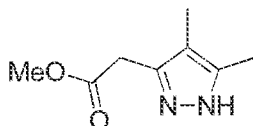
[0460]



[0461] 将 3-氧代戊酸甲酯 (3.0g, 23mmol) 冰浴下滴加到氢化钠 (2.8g, 70mmol, 60% 矿物油颗粒) 的无水四氢呋喃悬浮液中, 然后搅拌 10 分钟。得到的溶液冷却到 -10℃ 然后滴加正丁基锂 (10.2mL, 25mmol, 2.1M 己烷溶液)。反应液搅拌 10 分钟后在 -10℃ 加入 N- 甲氧基 -N- 甲基乙酰胺 (2.4g, 23mmol)。反应液在这个温度下继续反应 10 分钟后升到室温继续反应 30 分钟。反应结束混合物倒入冰浴冷却的氯化铵水溶液中, 然后用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用水和饱和食盐水洗涤后干燥浓缩得到粗产品。粗产品柱层析分离得到 4- 甲基 -3,5- 二氧代己酸甲酯 (1.3g, 产率 33%)。LC/MS :m/z (M<sup>+</sup>+1) = 173。

[0462] 实例 50B. 2-(4,5- 二甲基 -1H- 吡唑 3- 基) 乙酸甲酯的制备

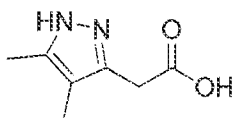
[0463]



[0464] 将水合肼 (310mg, 4.7mmol) 和醋酸 (280mg, 4.7mmol) 加入到 4- 甲基 -3,5- 二氧代己酸甲酯 (800mg, 4.7mmol) 的甲醇溶液中, 反应物回流 30 分钟。溶剂除去, 残余物溶于水后调节 pH 到 9, 然后用乙酸乙酯萃取。有机相干燥 浓缩后得到 2-(4,5- 二甲基 -1H- 吡唑 3- 基) 乙酸甲酯 (700mg, 95%)。LC/MS :m/z (M<sup>+</sup>+1) = 169。

[0465] 实例 50C. 2-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙酸的制备

[0466]



[0467] 2-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙酸甲酯(700mg, 4.1mmol)溶于甲醇和氢氧化钠的饱和溶液。混合物在室温搅拌1小时。除去甲醇后残余物酸化到pH 3,然后用乙酸乙酯萃取。有机相合并浓缩后得到2-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙酸(500mg,产率:78%)。LC/MS:m/z  $M^+1 = 155$ 。

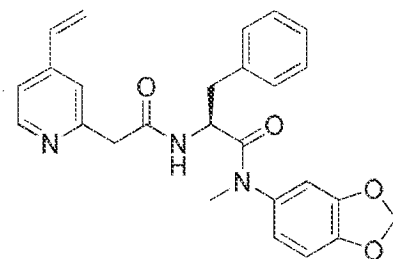
[0468] 实例 50D. (S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺的制备

[0469] 将2-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙酸(100mg, 0.65mmol)、(S)-2-胺基-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-N-甲基-3-苯丙酰胺(195mg, 0.65mmol)、EDCI(310mg, 1.6mmol)、HOBt(175mg, 1.3mmol)和二异丙基乙胺(340mg, 2.6mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺中。混合物在氮气保护下室温反应过夜。得到的溶液倒入水中用乙酸乙酯萃取,合并的有机相干燥后浓缩。粗产物用制备色谱分离得到(S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(4,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)乙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺(50mg,产率:28%)。LC/MS:m/z ( $M^+1$ ) = 435;  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42(d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.28(s, 1H), 7.26-7.17(m, 3H), 6.95(dd,  $J = 6.3, 2.8\text{Hz}$ , 2H), 6.70(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.01(d,  $J = 3.9\text{Hz}$ , 2H), 4.80(dd,  $J = 14.8, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 3.52(dd,  $J = 35.4, 16.3\text{Hz}$ , 2H), 3.14(s, 3H), 2.98-2.88(m, 1H), 2.75(dd,  $J = 13.0, 6.4\text{Hz}$ , 1H), 2.23(s, 3H), 1.90(s, 3H)。

[0470] 实例 51

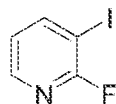
[0471] (S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-N-甲基-3-苯基-2-(2-(4-乙烯基吡啶-2-基)乙酰胺基)丙酰胺

[0472]



[0473] 实例 51A. 2-氟-3-碘吡啶的制备

[0474]

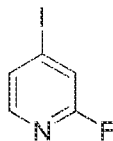


[0475] 在 $-78^\circ\text{C}$ 将二异丙基氨基锂(25.8mL, 2M四氢呋喃溶液, 51.5mmol)滴加到2-氟吡啶的四氢呋喃溶液中。混合物在 $-78^\circ\text{C}$ 反应1小时后,将碘(13.07g, 51.5mmol)的四氢呋喃(30mL)溶液滴加到混合物中。混合物在 $-78^\circ\text{C}$ 继续反应3小时后用水(10mL)淬灭,然后缓慢升至室温。亚硫酸钠(50mL, 2M水溶液)随后加入。有机相分离后用饱和食盐水洗涤,然后用无水硫酸钠干燥浓缩得到粗产品。粗产品柱层析分离得到白色固体2-氟-3-碘吡啶

(9.6g, 产率:83.6%)。LC/MS :m/z (M<sup>+</sup>+H) = 224。

[0476] 实例 51B. 2-氟-4-碘吡啶的制备

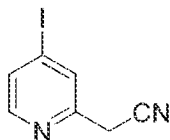
[0477]



[0478] 在 -78℃ 将二异丙基氨基锂 (8.96mL, 2M 四氢呋喃溶液, 17.9mmol) 滴加到 2-氟-3-碘吡啶 (4.0g, 17.9mmol) 的四氢呋喃溶液中 (50mL)。混合物在 78℃ 继续反应 4 小时以后, 加入水 (0.5mL) 的四氢呋喃 (1mL) 溶液。反应液缓慢升到室温后加入饱和食盐水 (30mL)。有机相分离用饱和食盐水洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥浓缩后得到粗产品。粗产品柱层析分离得到白色固体 2-氟-4-碘吡啶 (3.5g, 产率:87.5%)。LC/MS :m/z (M<sup>+</sup>+H) = 224。

[0479] 实例 51C. 2-(4-碘吡啶-2-基)乙腈的制备

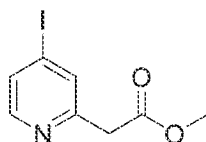
[0480]



[0481] 在 -78℃ 双三甲基硅基氨基锂 (11.6mL, 1M 四氢呋喃溶液, 11.6mmol) 加入到 2-氟-4-碘吡啶 (1.3g, 5.83mmol) 和乙腈 (0.57g, 11.6mmol) 的四氢呋喃溶液 (20mL) 中。混合物在 -78℃ 反应 2 小时后于 2 小时内缓慢升到室温。饱和氯化铵溶液 (10mL) 和乙酸乙酯 (20mL) 随后加入到反应液中。有机相分离, 干燥浓缩后得到粗产品。粗产品柱层析分离得到 2-(4-碘吡啶-2-基)乙腈 (0.61g, 产率:42.9%)。LC/MS :m/z (M<sup>+</sup>+H) = 245。

[0482] 实例 51D. 2-(4-碘吡啶-2-基)乙酸甲酯的制备

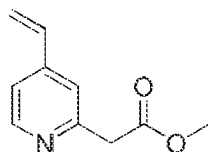
[0483]



[0484] 2-(4-碘吡啶-2-基)乙腈 (0.41g, 1.68mmol) 加入到三甲基氯硅烷 (0.73g, 6.72mmol) 的甲醇 (10mL) 溶液中。混合物在 50℃ 反应过夜浓缩至干。残留物溶于饱和碳酸氢钠溶液 (10mL) 中用乙酸乙酯 (20mL) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥浓缩得到粗产品。粗产品用柱层析分离得到 2-(4-碘吡啶-2-基)乙酸甲酯 (0.39g, 产率:83.8%)。LC/MS :m/z (M<sup>+</sup>+H) = 278。

[0485] 实例 51E. 2-(4-乙烯基吡啶-2-基)乙酸甲酯的制备

[0486]

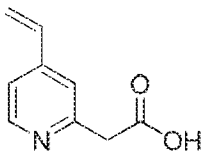


[0487] 将 2-(4-碘吡啶-2-基)乙酸甲酯 (0.36g, 1.3mmol)、三丁基乙烯基锡 (1.23g,

3.9mmol) 和四三苯基膦钾 (20mg) 溶于甲苯 (8mL)。混合物用氮气置换三次后在 110℃ 搅拌过夜。混合物倒入水中用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用饱和食盐水洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥浓缩, 残余物柱层析分离得到 2-(4- 乙烯基吡啶 -2- 基) 乙酸甲酯 (110mg, 产率: 47.7%)。LC/MS :m/z (M<sup>+</sup>+H) = 178。

[0488] 实例 51F. 2-(4- 乙烯基吡啶 -2- 基) 乙酸的制备

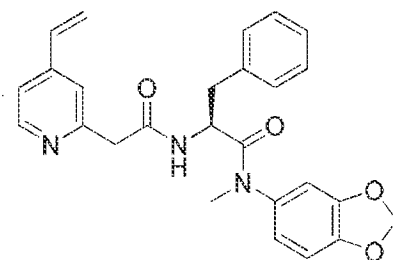
[0489]



[0490] 氢氧化钾水溶液 (69mg 溶于 1mL 水) 加入到 2-(4- 乙烯基吡啶 -2- 基) 乙酸 (110mg, 0.62mmol) 的四氢呋喃 (4mL) 溶液中。混合物在 50℃ 反应 3 小时。混合物然后用 1N HCl 酸化后浓缩至干得到粗产品 2-(4- 乙烯基吡啶 -2- 基) 乙酸 (120mg), 直接用于下一步反应。LC/MS :m/z (M<sup>+</sup>+H) = 164。

[0491] 实例 51G. (S)-N-( 苯并 [d] [1,3] 二氧杂环 -5- 基)-N- 甲基 -3- 苯基 -2-(2-(4- 乙烯基吡啶 -2- 基) 乙酰胺基) 丙酰胺的制备

[0492]

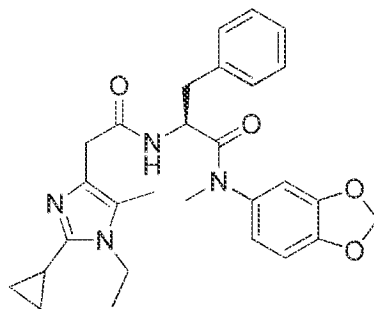


[0493] 将 2-(4- 乙烯基吡啶 -2- 基) 乙酸 (60mg, 0.37mmol)、(S)-2- 胺基 -N-( 苯并 [d] [1,3] 二氧杂环 -5- 基)-N- 甲基 -3- 苯丙酰胺 (116mg, 0.39mmol)、EDCI (190mg, 1.0mmol)、HOBt (105mg, 0.78mmol) 和二异丙基乙胺 (200mg, 1.6mmol) 溶于 N, N- 二甲基甲酰胺 (4mL) 中。混合物在氮气保护下室温反应过夜。得到的溶液倒入水中用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相干燥后浓缩。粗产物用柱层析分离得到 (S)-N-( 苯并 [d] [1,3] 二氧杂环 -5- 基)-N- 甲基 -3- 苯基 -2-(2-(4- 乙烯基吡啶 -2- 基) 乙酰胺基) 丙酰胺 (9mg, 产率: 5.5%)。LC/MS :m/z (M<sup>+</sup>+H) = 444; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.26-7.20 (m, 3H), 7.18 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.1, 2.2Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.11 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.82 (dd, J = 14.8, 7.7Hz, 1H), 3.94-3.81 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.86 (dd, J = 13.8, 7.5Hz, 3H), 2.70 (dd, J = 13.2, 6.5Hz, 1H)。

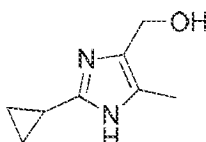
[0494] 实例 52

[0495] (S)-N-( 苯并 [d] [1,3] 二氧杂环 -5- 基)-2-(2-(2- 环丙基 -1- 乙基 -5- 甲基 -1H- 咪唑 -4- 基) 乙酰胺基)-N- 甲基 -3- 苯丙酰胺

[0496]

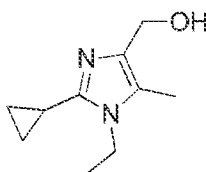


[0497] 实例 52A. (2-环丙基-5-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲醇的制备  
[0498]



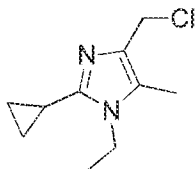
[0499] 将 1-羟基丁烷-2,3-二酮 (3.6g, 1.0eq) 和乙酸钾 (1.5eq) 的水溶液 (20mL) 在 0℃ 下加入到环丙甲脒盐酸盐 (6.0g, 50.3mmol) 的水溶液中。混合物在室温搅拌 2 小时然后用氢氧化钠水溶液调节 pH 到 8。混合物用二氯甲烷 / 异丙醇 (体积比 3 : 1) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩, 残留物柱层析提纯得到白色固体产品 (3.0g, 产率 : 47.0%) ;LC/MS :m/z (M<sup>+</sup>+H) = 153。

[0500] 实例 52B. (2-环丙基-1-乙基-5-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲醇的制备  
[0501]



[0502] 将碳酸钾 (3.0eq) 加入到 (2-环丙基-5-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲醇 (3g, 19.7mmol, 1.0eq) 和碘乙烷 (1.2eq) 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中。混合物在 80℃ 搅拌过夜。反应液用水淬灭后用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后浓缩, 得到的残留物柱层析提纯得到黄色油状物 (1.2g, 产率 : 30.7%)。LC/MS :m/z (M<sup>+</sup>+H) = 181。

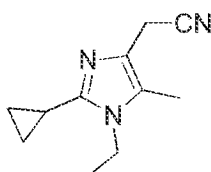
[0503] 实例 52C. 4-(氯甲基)-2-环丙基-1-乙基-5-甲基-1H-咪唑的制备  
[0504]



[0505] 将 (2-环丙基-1-乙基-5-甲基-1H-咪唑-4-基) 甲醇 (1.0g, 5.56mmol, 1.0eq) 在 0℃ 下加入到氯化亚砷 (10mL) 中。混合物在室温反应 50 分钟。过量的氯化亚砷除去后得到黄色固体样粗产品 (1.0g, 产率 : 90.8%)。LC/MS :m/z (M<sup>+</sup>+H) = 199。

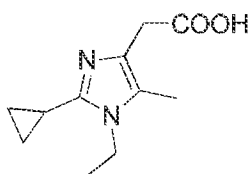
[0506] 实例 52D. 2-(2-环丙基-1-乙基-5-甲基-1H-咪唑-4-基) 乙腈的制备  
[0507]





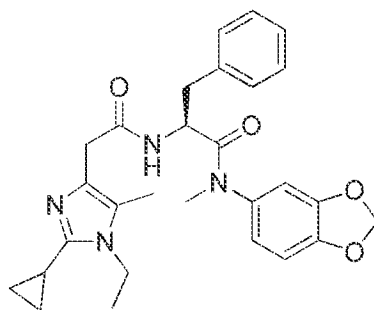
[0508] 将 4-(氯甲基)-2-环丙基-1-乙基-5-甲基-1H-咪唑 (200mg, 1.0, 1.0eq) 的乙腈溶液加入到 TMSCN (1.5eq) 和碳酸铯 (2.0eq) 的乙腈溶液中。混合物在氮气保护下于 65°C 反应 2 小时。反应结束后用水淬灭, 然后用乙酸乙酯萃取。合并的有机相干燥浓缩得到的残留物通过柱层析分离得到黄色油状物 (90mg, 产率: 53%)。LC/MS:  $m/z (M^+H) = 190$ 。

[0509] 实例 52E. 2-(2-环丙基-1-乙基-5-甲基-1H-咪唑-4-基)乙酸的制备  
[0510]



[0511] 将氢氧化钠 (5eq) 加入到 2-(2-环丙基-1-乙基-5-甲基-1H-咪唑-4-基)乙腈 (90mg, 1.0eq) 的乙醇溶液中。混合物在 90°C 回流反应 4 小时。过量的乙醇除去后得到的残留物溶于丙酮然后过滤。滤液浓缩得到黄色固体状粗产品 (100mg, 产率: 96.0%)。LC/MS:  $m/z (M^+H) = 209$ 。

[0512] 实例 52F. (S)-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-2-(2-(2-环丙基-1-乙基-5-甲基-1H-咪唑-4-基)乙酰胺基)-N-甲基-3-苯丙酰胺的制备  
[0513]



[0514] 将 2-(2-环丙基-1-乙基-5-甲基-1H-咪唑-4-基)乙酸 (50mg, 0.24mmol, 1.0eq) 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液加入到 EDCI (1.5eq)、HOBt (2.0eq)、DIPEA (4.0eq) 和 DMAP (0.1eq) 溶液中。室温搅拌 1 小时后, (S)-2-氨基-N-(苯并[d][1,3]二氧杂环-5-基)-N-甲基-3-苯丙酰胺 (107mg, 1.5eq) 加入到混合物中。反应液在室温反应过夜。反应用水淬灭后用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用氯化锂 (10%) 水溶液洗涤后干燥浓缩。粗产物用柱层析分离得到黄色固体状产品 (75mg, 产率: 64%)。LC/MS:  $m/z (M^+H) = 489$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.27-7.19 (m, 3H), 6.85 (dd,  $J = 5.9, 3.5$ Hz, 2H), 6.78 (d,  $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 6.01 (d,  $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.77 (dd,  $J = 14.8, 7.5$ Hz, 1H), 3.80 (q,  $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.48-3.30 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.89 (dd,  $J = 13.5, 6.7$ Hz, 1H), 2.64 (dd,  $J = 13.4, 8.0$ Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.74 (d,  $J = 3.2$ Hz, 1H), 1.22 (t,  $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.07 (d,  $J = 5.3$ Hz, 2H), 0.97 (dd,  $J = 8.0, 3.9$ Hz, 2H)。

[0515] 生物实验

[0516] MT2rep 检测:MT2 细胞通过离心沉淀后,用适当体积的 RPMI 1640 培养基(含 10% 胎牛血清)重新悬浮,并使培养液中的细胞密度达到大约  $1.34 \times 10^5$  个/mL。在上述 MT2 细胞中加入适当体积的 HIV-1 (NL4-3) 病毒储存液,使感染复数 (MOI) 达到 0.01TCID<sub>50</sub>/ 每个细胞。90  $\mu$ L 经过病毒感染的 MT2 细胞被加入到含有化合物的 384 孔抗病毒检测板中,同时 45  $\mu$ L 未经病毒感染的 MT2 细胞(细胞密度为  $1.34 \times 10^5$  个/mL) 被加入到含有化合物的 384 孔细胞毒性检测板中,并在含有 5% CO<sub>2</sub> 的细胞培养箱中 37°C 培养三天。MT2 细胞被病毒感染 3 天后,在 384 孔抗病毒检测板中每孔取出 10  $\mu$ L 上清液,转移到一个新的 384 孔板中,然后加入 40  $\mu$ L JC53BL 细胞(细胞密度为  $0.4 \times 10^6$  个/mL), 24 小时后  $\beta$ -Gal 的活性用以下方法进行测定:向每个反应孔中加入 30  $\mu$ L FluorAce 溶液,并在 5% CO<sub>2</sub> 细胞培养箱中 37°C 孵育 2 小时,然后每孔加入 10  $\mu$ L 终止溶液终止反应,最后用 PE Victor 3 在伞形通道下进行读板。化合物引起的细胞毒性检测是在 MT2 细胞种板 3 天后进行,向每孔中加入 10  $\mu$ L 反应物,并用 Celltiter Glo 试剂盒(购买自 Promega 公司)推荐的反应条件进行检测。IC<sub>50</sub> 和 CC<sub>50</sub> 是用 GraphPadPrism5.00(四参数逻辑斯谛方程)计算得到。

[0517] 下面是实例 1-52 的生物测试数据,用上文描述的方法测得。

[0518]

Example No.	EC <sub>50</sub> (nM)	CC <sub>50</sub> (nM)
1	83	> 20,000
2	430	> 20,000
3	389	> 20,000
4	48	> 20,000
5	320	> 20,000
6	710	> 20,000
7	16	> 20,000
8	33	> 20,000
9	525 <sup>a,1</sup>	> 20,000
10	525 <sup>a,1</sup>	> 20,000
11	182	> 20,000
12	102	> 20,000
13	18	> 20,000
14	95	> 20,000
15	78	> 20,000
16	647	> 20,000
17	2,630	> 20,000
18	40	> 20,000
19	22	> 20,000
20	1,385	> 20,000

[0519]

21	860	> 20,000
22	7,413 <sup>a,6</sup>	> 20,000
23	1,824 <sup>a,2</sup>	> 20,000
24	1,824 <sup>a,2</sup>	> 20,000
25	7,422	> 20,000
26	6,863	> 20,000
27	2,958	> 20,000
28	5,947	> 20,000
29	7,288 <sup>a,3</sup>	> 20,000
30	7,288 <sup>a,3</sup>	> 20,000

31	2,185 <sup>a,4</sup>	> 20,000
32	2,185 <sup>a,4</sup>	> 20,000
33	> 10,000 <sup>a,5</sup>	> 20,000
34	> 10,000 <sup>a,5</sup>	> 20,000
35	7,413 <sup>a,6</sup>	> 20,000
36	829	> 20,000
37	381 <sup>a,7</sup>	> 20,000
38	381 <sup>a,7</sup>	> 20,000
39	435	> 20,000
40	596 <sup>a,8</sup>	> 20,000
41	596 <sup>a,8</sup>	> 20,000
42	82	> 20,000
43	161	> 20,000
44	30	> 20,000
45	31	> 20,000
46	14	> 20,000
47	1,820	> 20,000
48	168	> 20,000
49	1,020	> 20,000

[0520]

50	468	> 20,000
51	2,866	> 20,000
52	1,920	> 20,000

[0521] 说明：<sup>a</sup>化合物以两个异构体形式来检测，其比例如下：<sup>1</sup>Ex. 9 : 10 = 1 : 3 ;  
<sup>2</sup>Ex. 23 : 24 = 2 : 1 ;<sup>3</sup>Ex. 29 : 30 = 3 : 1 ;<sup>4</sup>Ex. 30 : 31 = 2.6 : 1 ;<sup>5</sup>Ex. 33 : 34 =  
4 : 1 ;<sup>6</sup>Ex. 22 : 35 = 5 : 1 ;<sup>7</sup>Ex. 37 : 38 = 1 : 2 ;<sup>8</sup>Ex. 40 : 41 = 1.5 : 1.

[0522] 参考文献：

[0523] 1)Salzwedel, K., D. E. Martin, and M. Sakalian, "Maturation inhibitors :a new therapeutic class targets the virus structure",2007, AIDS Rev. 9,162-172.

[0524] 2)Smith, P. E., A. Ogundele, A. Forrest, J. Wilton, K. Salzwedel, J. Doto, G. P. Allaway, and D. E. Martin, "Phase I and II study of the safety, virologic effect, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of single-dose 3-0-(3, 3'-dimethylsuccinyl)betulinic acid (bevrimat)against human immunodeficiency virus infection", Antimicrob. Agents Chemother. 2007,51,3574-3581.

[0525] 3)Baichwal, V., H. Austin, B. Brown, R. McKinnon, K. Yager, V. Kumar, D. Gerrish, M. Anderson, and R. Carlson, "Anti-viral characterization in vitro of a novel maturation inhibitor, MPC-9055," 2009, Poster 561,16<sup>th</sup> Conf. Retrovir Opport. Infect., Montreal, Canada.

[0526] 4)Beelen, A., J. Otto, M. Fidler, E. Sanguinetti, P. Smiley, A. Balch, M. Medlock, M. Jackson, and E. Swabb, "Phase-I single ascending oral dose study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of a novel HIV-1 maturation inhibitor in HIV negative, healthy volunteers",2009, Poster 570,16<sup>th</sup> Conf. Retrovir Opport. Infect., Montreal, Canada.

[0527] 5)Li, F., R. Goila-Gaur, K. Salzwedel, N. R. Kilgore, M. Reddick, C. Matallana, A. Castillo, D. Zoumplis, D. E. Martin, J. M. Orenstein, G. P. Allaway, E. O. Freed, and

C. T. Wild, "PA-457 :a potent HIV inhibitor that disrupts core condensation by targeting a late step in Gag processing", 2003, Proc. Natl. Acad. Sci., USA 100, 13555-13560.

[0528] 6) Martin, D., J. Jacobson, D. Schurmann, E. Osswald, J. Doto, C. Wild, and G. P. Allaway, "PA-457 :the first-in-class maturation inhibitor, exhibits antiviral activity ollowing a single oral dose in HIV-1 infected patients", 2005, Oral presentation 159, 12th Conf. Retrovir Opport. Infect., Boston, MA, USA.

[0529] 7) Ganser-Pornillos, B. K., Cheng, A., Yeager, M., Cell 2007, 131, 70.

[0530] 8) Sundquist, W. I., Hill, P. C., Cell 2007, 131, 17.

[0531] 9) Ternois, F.; Sticht, J., Duquerroy, S., Krausslich, H. G.; Rey, F. A., Nat. Struct. Mol. Biol. 2005, 12, 678.

[0532] 10) Tang, C., Loeliger, E., Kinde, I., Kyere, S., Mayo, K., Barklis, E., Sun, Y., Huang, M., Summers, M. F. J. Mol. Biol., 2003, 327, 1013.

[0533] 11) Li, J., Tan, Z., Tang, S., Hewlett, I., Pang, R., He, M., He, S., Tian, B. Chen, K., Yang, M. Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, 3177-3188.

[0534] 12) Prevelige, P. Jr., "Small molecule inhibitors of HIV-1 capsid assembly", PCT Int. Appl. 2007, WO2007048042A2.

[0535] 13) Yang, M., He, S., Yuan, D., "Preparation of phenylthiourea derivatives as capsid protein inhibitors for treatment of HIV", Faming Zhuanli Shenqing GongkaiShuomingshu, 2006, CN1793120A.

[0536] 14) Summers, M. F., Agarwal, A., Chen, X., Deshpande, M. F. "Preparation of thiazole derevatives as inhibitors of HIV-1 capsid formation", U. S. Pat. Appl. Publ. 2006, US2006100232A1.

[0537] 15) Salzwedel, K., Li, F., Wild, C. T., Allaway, G. P., Freed, E. O., "Inhibition of HIV-1 replication by disruption of the processing of the viral capsid-spacer peptide 1 protein", PCT Int. Appl. 2005, WO2005113059 A2.

[0538] 16) Summers, M. F., Tang, C., Huang, M., "Antiviral inhibitions of capsid proteins", PCT Int. Appl. 2003, Wo2003089615A2.