



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101784529 A

(43) 申请公布日 2010.07.21

(21) 申请号 200880103679.X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008.06.12

C07D 235/26 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 471/04 (2006.01)

60/936,956 2007.06.22 US

C07D 487/04 (2006.01)

C07C 255/54 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61K 31/4166 (2006.01)

2010.02.21

A61P 31/18 (2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2008/057391 2008.06.12

(87) PCT申请的公布数据

W02009/000663 EN 2008.12.31

(71) 申请人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 T·R·埃尔沃西 J·H·霍格

J·肯尼迪-史密斯 C·奥扬格

M·史密斯 Z·K·斯威尼 J·吴

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 陈润杰

权利要求书 2 页 说明书 27 页

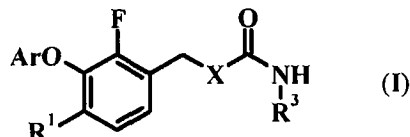
(54) 发明名称

作为非核苷逆转录酶抑制剂的脲和氨基甲酸酯衍生物

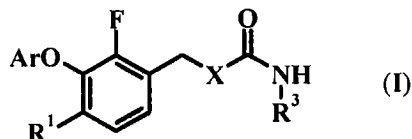
(57) 摘要

其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、X 和 Ar 如本文所定义的式 I 化合物或其可药用盐抑制 HIV-1 逆转录酶并提供用于预防和治疗 HIV-1 感染以及治疗 AIDS 和 / 或 ARC 的方法。本发明还涉及含有式 I 化合物、可用于预防和治疗 HIV-1 感染以及治疗 AIDS 和 / 或

ARC 的组合物。



1. 根据式 I 的化合物或其可药用盐：



其中

X 是 O 或 NR<sup>2</sup>；

R<sup>1</sup> 是卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-7</sub> 环烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基；

R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 独立地是 (i) 氢或 C<sub>1-6</sub> 烷基；(ii) R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 一起为 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、邻亚苯基、亚吡啶基、3,4-亚吡啶基或 CH=N, 其中 n 是 2-4 的整数, 且在所述亚吡啶基或 3,4-亚吡啶基环中的氮原子可任选被氧取代；或者 (iii) R<sup>2</sup> 是氢且 R<sup>3</sup> 是任选被 1-3 个取代基取代的苯基, 所述取代基任选自 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基、卤素、氰基和硝基；

Ar 是任选被 1-3 个基团取代的苯基, 所述基团独立地选自卤素、氰基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基和 C<sub>1-6</sub> 烷基。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 NR<sup>2</sup>。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 NR<sup>2</sup> 且 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 一起为邻亚苯基、亚吡啶基或 3,4-亚吡啶基。

4. 根据权利要求 3 的化合物, 其中 R<sup>1</sup> 是溴、氯或 C<sub>1-6</sub> 烷基且 Ar 是 3,5-二取代的苯基。

5. 根据权利要求 4 的化合物, 其中 Ar 是 3-氯-5-氰基-苯基、3,5-二氰基-苯基或 3-氰基-5-二氟甲基-苯基。

6. 根据权利要求 5 的化合物, 其中 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 一起为 2,3-亚吡啶基或 3,4-亚吡啶基。

7. 根据权利要求 5 的化合物, 其中 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 一起为 3,4-亚吡啶基。

8. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 NR<sup>2</sup> 且 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 与它们所连接的原子一起形成在 5-位上任选被 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的 2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮；R<sup>1</sup> 是溴、氯或 C<sub>1-6</sub> 烷基且 Ar 是 3,5-二取代的苯基。

9. 根据权利要求 1 的化合物, 其选自：

3-[6-溴-2-氟-3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-1-基甲基)-苯氧基]-5-氯-苯甲腈；

3-[6-溴-2-氟-3-(2-氧代-2,3-二氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基甲基)-苯氧基]-5-氯-苯甲腈；

3-[6-溴-2-氟-3-(2-氧代-2,3-二氢-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基甲基)-苯氧基]-5-氯-苯甲腈；

3-氯-5-[6-氯-2-氟-3-(2-氧代-2,3-二氢-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基甲基)-苯氧基]-苯甲腈；和

3-[6-溴-2-氟-3-(6-氧代-6,7-二氢-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基甲基)-苯氧基]-5-氯-苯甲腈。

10. 根据权利要求 1-9 中任一项的化合物, 其用作药物。

11. 根据权利要求 1-9 中任一项的化合物, 其用于治疗 HIV-1 感染或预防 HIV-1 感染或治疗 AIDS 或 ARC。

12. 根据权利要求 1-9 中任一项的化合物在制备用于治疗 HIV-1 感染或预防 HIV-1 感

染或治疗 AIDS 或 ARC 的药物中的用途。

13. 药物组合物,其包含治疗有效量的根据权利要求 1 的化合物和至少一种载体、赋形剂和稀释剂。

## 作为非核苷逆转录酶抑制剂的脲和氨基甲酸酯衍生物

[0001] 本发明涉及抗病毒治疗的领域,尤其是涉及抑制 HIV-1 逆转录酶并可用于治疗人免疫缺陷病毒 (HIV-1) 介导的疾病的非核苷化合物。本发明提供了新的式 I 的脲类和氨基甲酸酯衍生物,使用所述化合物的单一疗法或联合治疗,用于治疗或预防 HIV-1 介导的疾病、AIDS 或 ARC。

[0002] 本发明涉及抗病毒治疗的领域,尤其是涉及抑制 HIV-1 逆转录酶并可用于治疗人免疫缺陷病毒 (HIV-1) 介导的疾病的非核苷化合物。本发明提供了式 I 的新的脲类和杂环化合物,使用所述化合物的单一疗法或联合治疗,用于治疗或预防 HIV-1 介导的疾病、AIDS 或 ARC。

[0003] 人免疫缺陷病毒 HIV-1 是获得性免疫缺陷综合症 (AIDS) 的致病因子,该疾病的特征在于免疫系统、特别是 CD4<sup>+</sup>T- 细胞的破坏,并伴随着对机会性感染的易感特征。HIV-1 感染还与前期 AIDS 相关综合症 (ARC) 有关,其特征具有有如持续性全身淋巴结病、发热和体重减轻的症状。

[0004] 同其它逆转录病毒一样,HIV 基因组编码称为 gag 和 gag-pol 的蛋白质前体,所述蛋白质前体通过病毒蛋白酶加工从而获得蛋白酶、逆转录酶 (RT)、内切核酸酶 / 整合酶以及病毒核的成熟结构蛋白。中断这种过程可以阻止正常传染性病毒的产生。已经做出大量努力以通过抑制病毒编码的酶来控制 HIV。

[0005] 针对 HIV-1 化学疗法已经广泛研究了两种酶:HIV-1 蛋白酶和 HIV-1 逆转录酶 (J. S. G. Montaner 等人, Biomed & Pharmacother. 199953 :63-72 ;R. W. Shafer 和 D. A. Vuitton, Biomed. & Pharmacother. 199953 :73-86 ;E. De Clercq, Curr. Med. Chem. 20018 :1543-1572)。已经鉴定了两大类 RTI 抑制剂:核苷逆转录酶抑制剂 (NRTI) 和非-核苷逆转录酶抑制剂 (NNRTI)。目前 CCR5 共同受体已经显示为抗 HIV-1 化学疗法的潜在靶点 (D. Chantry, Expert Opin. Emerg. Drugs 20049(1) :1-7 ;C. G. Barber, Curr. Opin. Invest. Drugs 20045(8) :851-861 ;D. Schols, Curr. Topics Med. Chem. 2004 4(9) :883-893 ;N. A. Meanwell 和 J. F. Kadow, Curr. Opin. Drug Discov. Dev. 20036(4) :451-461)。

[0006] 第三种酶-整合酶也处于活跃研究中。HIV-1 整合酶抑制剂 N- 取代的羟基嘧啶酮羧酰胺抑制剂已由 B. Crescenzi 等人公开于 2003 年 5 月 1 日公布的 W02003/035077 中, MK-0518( 雷特格维 (raltegravir)) 已由 FDA 批准。Gilead 科技公司从日本烟草公司获得许可的 GS 9137 (Elvitegravir) 或 JTK-303 处于临床 2 期试验阶段 (A. Savarino A. Expert Opin InvestigDrugs. 200615(12) :1507-22)。

[0007] NRTI 通常是 2', 3' - 二脱氧核苷 (ddN) 类似物,其在与病毒 RT 相互作用之前必须被磷酸化。相应的三磷酸盐作为病毒 RT 的竞争性抑制剂或替代性底物起作用。在掺入核酸后,核苷类似物终止链延长过程。HIV-1 逆转录酶具有 DNA 编辑能力,其通过裂解核苷类似物并继续延长使耐药菌株克服阻断作用。

[0008] NNRTI 首次发现于 1989 年。NNRTI 为变构抑制剂,它们可逆地结合在 HIV-1 逆转录酶的非底物结合位点,从而改变活性位点的形状或阻断聚合酶活性 (R. W. Buckheit, Jr., Expert Opin. Investig. Drugs 200110(8)1423-1442 ;E. De Clercq, Antiviral

Res. 1998 38 :153-179 ;E. DeClercq, *Current Med. Chem.* 2001 8 (13) :1543-1572 ; G. Moyle, 200161 (1) :19-26)。尽管在实验室中已经鉴定了超过三十种结构类型的 NNRTI, 但是仅有四个化合物被批准用于 HIV-1 治疗 : 依法韦仑、奈韦拉平、地拉韦定和依曲韦林 (etravirine)。

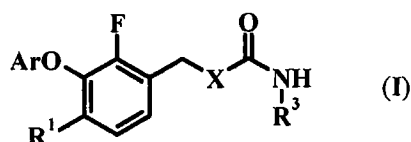
[0009] NNRTI 最初被视为有希望的化合物类型, 但体外和体内研究很快显示, 其对耐药 HIV-1 菌株和种类特异性毒性呈现较低的障碍。耐药性通常仅与 RT 中的单点突变有关。虽然采用 NRTI、PI 和 NNRTI 进行联合治疗, 在很多情况下能够显著地降低病毒载量并延缓疾病进展, 但依然存在显著治疗问题 (R. M. Gulick, *Eur. Soc. Clin. Microbiol. and Inf. Dis.* 20039 (3) :186-193)。鸡尾酒疗法并非对所有患者都有效, 潜在的严重副作用经常发生, 已证明快速复制的 HIV-1 病毒能熟练地产生野生型蛋白酶和逆转录酶的突变耐药变种。仍然需要具有抗野生型以及常出现的 HIV-1 抗性株活性的更安全的药物。

[0010] 吡嗪酮非核苷逆转录酶抑制剂已经由 Dunn 等人记载于 2007 年 3 月 13 日公布的美国专利第 7, 189, 718 号以及 J. P. Dunn 等人于 2005 年 3 月 22 日提交的美国公开号 2005021554 中。5-芳烷基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮、5-芳烷基-3H-[1,3,4]噁二唑-2-酮和 5-芳烷基-3H-[1,3,4]噻二唑-2-酮非核苷逆转录酶抑制剂已经由 J. P. Dunn 等人公开于 2007 年 4 月 24 日公布的美国专利第 7, 208, 059 号、于 2006 年 10 月 5 日公开的美国专利公开号 20060225874 和于 2005 年 6 月 27 日提交的美国公开号 20060025462 中。相关化合物公开在 Y. D. Saito 等人的于 2007 年 4 月 5 日公开的美国公开号 20070078128 中。苯乙酰胺非核苷逆转录酶抑制剂已经公开在 J. P. Dunn 等人的于 2007 年 1 月 23 日公布的美国专利第 7, 166, 738 号中, 用苯乙酰胺化合物治疗逆转录病毒感染的方法已经公开在 J. P. Dunn 等人的 2005 年 10 月 27 日公开的美国公开号 20050239880 ; T. Mirzadegan 和 T. Silva 的于 2007 年 4 月 19 日公开的美国公开号 20070088053 ; 和 Z. K. Sweeney 和 T. Silva 的于 2007 年 4 月 19 日公开的美国公开号 20070088015 中。这些申请以其全部内容在此引入作为参考。

[0011] 在 2006 年 6 月 26 日公开的 W02006/067587 中, L. H. Jones 等人公开了结合 HIV-1 逆转录酶并且是其调节剂、尤其是抑制剂的苯氧乙酰胺衍生物和含有它们的组合物。K. R. Romines 等人 (*J. Med. Chem.* 200649 (2) :727-739) 和 P. Bonneau 等人 (于 2006 年 3 月 30 日公开的美国公开号 20060069261) 记载了抑制 HIV-1 逆转录酶的苯氧乙酰胺。在 2007 年 1 月 25 日公开的美国专利公开号 2007/0021442 中, S. A. Saggarr 等人公开了二苯基醚 HIV-1 逆转录酶抑制剂。

[0012] 本发明涉及式 I 的化合物或其可药用盐,

[0013]



[0014] 其中

[0015] X 是 O 或 NR<sup>2</sup> ;

[0016] R<sup>1</sup> 是卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-7</sub> 环烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基 ;

[0017] R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 独立地是 (i) 氢或 C<sub>1-6</sub> 烷基 ; (ii) R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 一起为 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、邻亚苯基、亚吡啶

基、3,4- 亚吡啶基或  $\text{CH} = \text{N}$ , 其中  $n$  是 2-4 的整数, 且在所述亚吡啶基或 3,4- 亚吡啶基环中的氮原子可任选被氧取代; 或者 (iii)  $\text{R}^2$  是氢且  $\text{R}^3$  是任选被 1-3 个取代基取代的苯基, 所述取代基任选自:  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷氧基、卤素、氰基和硝基;

[0018] Ar 是任选被 1-3 基团取代的苯基, 所述基团独立地选自卤素、氰基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基和  $\text{C}_{1-6}$  烷基。

[0019] 式 I 化合物抑制 HIV-1 逆转录酶并且提供用于预防和治疗 HIV-1 感染和治疗 AIDS 和 / 或 ARC 的方法。HIV-1 经历其遗传密码的温和突变, 产生对具有目前治疗选择的疗法敏感性降低的菌株。本发明还涉及含有式 I 化合物、可用于预防和治疗 HIV-1 感染和治疗 AIDS 和 / 或 ARC 的组合物。本发明进一步涉及可用于单一疗法或与其它抗病毒药的组合疗法的式 I 化合物。

[0020] 如本文所用的短语“一个 (种)”实体是指一个 (种) 或多个 (种) 该实体; 例如, 化合物是指一种或多种化合物或至少一种化合物。照此, 术语“一个 (种)”、“一个 (种) 或多个 (种)”和“至少一个 (种)”在本文可互换使用。

[0021] 短语“如上文所定义”是指如发明概述或最宽泛的权利要求中提供的对每个基团最宽泛的定义。在下文提供的所有其它实施方案中, 可以存在于每一实施方案中且未清楚定义的取代基保留发明概述中提供的最宽泛的定义。

[0022] 除非另有定义, 否则本文所用的技术和科学术语具有本发明所属领域技术人员通常所理解的含义。本文提及本领域技术人员众所周知的各种方法和材料。罗列药理学一般原理的标准参考书包括 Goodman 和 Gilman 的 *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 第 10 版, McGraw Hill Companies Inc., New York (2001)。本领域技术人员已知的任意适合的材料和 / 或方法均可用于实施本发明。然而, 描述的是优选的材料和方法。除非另作陈述, 否则在如下描述和实施例中涉及的材料、试剂等可得自商业来源。

[0023] 正如本说明书中所用, 无论是在过渡性术语中还是在权利要求主体中, 应将术语“包括”和“包含”解释为具有开放式含义。即, 将该术语解释为“至少具有”或“至少包括”的同义词。当用于上下文的方法中时, 术语“包含”意指该方法至少包括所述步骤, 但可以包括额外的步骤。当用于上下文的化合物或组合物中时, 该术语“包含”意指化合物或组合物至少包括所述的特征或组分, 但还可包括额外的特征或成分。

[0024] 本文所用的术语“约”意指近似、在区间内、粗略或左右。当该术语“约”与数值范围联用时, 它通过延伸所述数值的上下边界改变了该范围。一般而言, 本文所用的术语“约”将所述值的上下数值改变了 20%。

[0025] 术语“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情形可以但是并不必然发生, 此说明包括其中该事件或情形发生的情况和其中不发生的情况。例如, “任选被取代的”意指该任选被取代的部分可结合氢或取代基。

[0026] 术语“任选键”意指该键可以存在或可以不存在, 并且该描述包括单键、双键或三键。如果一个取代基被指定为“键”或“不存在”, 则与该取代基连接的原子直接连接。

[0027] 当任何变量 (例如  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{\text{da}}$ 、Ar、 $\text{X}^1$  或 Het) 在任何描述本发明所使用或所要求的化合物的部分或通式中出现一次以上时, 其每一次出现时的定义均独立于其每一次其他出现时的定义。同样, 只有当此类化合物产生稳定的化合物时, 取代基和 / 或变量的组合物才是

允许的。

[0028] “稳定”化合物是可制备并分离的化合物，其结构和性质保持或可以保持在一般时间内基本不变，从而足以将该化合物用于本文所述的目的（例如治疗或预防性地施用于个体）。

[0029] 除非有相关的明确说明，否则本文中所述的所有范围均包括端值。例如，描述成含有“1-4 个杂原子”的杂环意指可含有 1、2、3 或 4 个杂原子的环。也应该理解，本文中所述的任何范围均包括在该范围内的其所有的亚范围。因此，例如，描述成任选被“1-5 个取代基”取代的芳基或杂芳基应理解为包括其各种情况，任选被 1-4 个取代基、1-3 个取代基、1-2 个取代基、2-5 个取代基、2-4 个取代基、2-3 个取代基、3-5 个取代基、3-4 个取代基、4-5 个取代基、1 个取代基、2 个取代基、3 个取代基、4 个取代基和 5 个取代基取代的芳基。

[0030] 位于键末端的符号“\*”或者键之间所绘的“-----”是指官能团或其它化学基团与分子的其它部分连接的连接点。因此，例如：



[0032] 应理解，文中所述的定义可以相互结合形成化学相关的组合，如“杂烷基芳基”、“卤代烷基杂芳基”、“芳烷基杂环基”、“烷基羰基”、“烷氧基烷基”等。当术语“烷基”用作跟随另一术语的词尾时，如在“苯基烷基”或“羟基烷基”中，它应理解为是指被 1-2 个选自其它特定命名的基团的取代基取代的如上所定义的烷基。因此，例如“苯基烷基”是指具有 1-2 个苯基取代基的烷基，因此包括苄基、苯基乙基和联苯基。“烷基氨基烷基”是具有 1-2 个烷基氨基取代基的烷基。“羟基烷基”包括 2- 羟基乙基、2- 羟基丙基、1-( 羟基甲基)-2- 甲基丙基、2- 羟基丁基、2, 3- 二羟基丁基、2-( 羟基甲基)、3- 羟基丙基等。因此，如本文所用的术语“羟基烷基”用于定义下面所定义的杂烷基的亚类。术语-( 芳) 烷基是指未取代的烷基或芳烷基。术语( 杂) 芳基或(het) 芳基是指芳基或杂芳基。

[0033] 如本文所用的术语“烷基”指含有 1-10 个碳原子的直链或支链的饱和单价烃基。术语“低级烷基”指含有 1-6 个碳原子的直链或支链烃基。如本文所用的“ $\text{C}_{1-10}$  烷基”是指包含 1-10 个碳的烷基。烷基的实例包括但不限于低级烷基，包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基和辛基。

[0034] 除非另有指出，否则如本文所用的术语“亚烷基”指 1-10 个碳原子的二价饱和直链烃基（例如  $(\text{CH}_2)_n$ ）或 2-10 个碳原子的支链饱和二价烃基（例如  $-\text{CHMe}-$  或  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{i-Pr})\text{CH}_2-$ ）。亚烷基的开放价态不与同一原子相连。亚烷基的实例包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基、2- 甲基 - 亚丙基、1, 1- 二甲基 - 亚乙基、亚丁基、2- 乙基亚丁基。

[0035] 如本文所用的术语“环烷基”指含有 3-8 个碳原子的饱和碳环，即环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基。如本文所用的“ $\text{C}_{3-7}$  环烷基”是指在碳环中含有 3-7 个碳的环烷基。

[0036] 术语“烷氧基”意指 -O- 烷基，其中烷基如上所定义，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基，并包括它们的异构体。如本文所用的“低级烷氧基”指含有前面所定义的“低级烷基”的烷氧基。如本文所用的“ $\text{C}_{1-10}$  烷氧基”是指其中烷基为  $\text{C}_{1-10}$  的 -O- 烷基。

[0037] 如本文所用的术语“卤代烷基”指其中 1、2、3 或更多个氢原子被卤素取代的如上所定义的非支链或支链的烷基。实例为 1- 氟甲基、1- 氯甲基、1- 溴甲基、1- 碘甲基、二氟甲

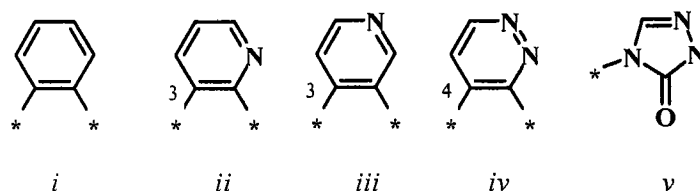
基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、三碘甲基、1-氟乙基、1-氯乙基、1-溴甲基、1-碘乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、2-碘乙基、2,2-二氯乙基、3-溴丙基或2,2,2-三氟乙基。

[0038] 如本文所用的术语“卤代烷氧基”是指其中R为如本文所定义的卤代烷基的基团-OR。如本文所用的术语“卤代烷硫基”是指其中R为如本文所定义的卤代烷基的基团-SR。

[0039] 如本文所用的术语“卤素”或“卤代”意指氟、氯、溴或碘。

[0040] 如本文所用的术语邻亚苯基、2,3-亚吡啶基、3,4-亚吡啶基或3,4-亚哒嗪基分别是指部分(i)至(iv)。如本文所用的2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮是指(v)。二芳基醚与ii和iii的C-3和iv的C-4上的氮相连。吡啶环的氮原子或哒嗪环的一个氮原子任选被氧原子取代而形成氮N-氧化物。N-氧化物的制备是众所周知的,并且可例如在适合的有机溶剂(二氯甲烷、氯仿、苯、己烷或叔丁醇等)中、在过量氧化剂(例如过氧化钠、过氧化氢、高碘酸钠、亚硝酸酐基酯、过硼酸钠、间氯过苯甲酸或其它过酸、OXONE®(过氧化单硫酸钾)、高锰酸钾或铬酸)的存在下、通常在20-60°C的温度进行。

[0041]



[0042] 如本文所用的术语脲是指含有 $R' - R'' - N(=O)NHR'''$ 的化合物,其中 $R''$ 和 $R'''$ 是任选的亚烷基链,其可以是饱和的或与苯基、吡啶基或哒嗪环稠合。 $R'$ 残基是与二芳基醚相连的亚甲基。如本文所用的术语氨基甲酸酯是指含有 $R' - OC(=O)NHR'''$ 的化合物。

[0043] 在本发明的一个实施方案中,提供了式I的化合物,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、X和Ar如上文所定义。在所有下面所提供的其它实施方案中,可存在于每个实施方案中且未明确定义的取代基保留在发明概述中提供的最宽泛的定义。

[0044] 在本发明的第二实施方案中,提供了式I的化合物,其中X是 $NR^2$ 。

[0045] 在本发明的第三实施方案中,提供了式I的化合物,其中X是 $NR^2$ 且 $R^2$ 和 $R^3$ 一起为邻亚苯基、亚吡啶基或3,4-亚哒嗪基。

[0046] 在本发明的第四实施方案中,提供了式I的化合物,其中X是 $NR^2$ ;  $R^2$ 和 $R^3$ 一起为邻亚苯基、亚吡啶基或3,4-亚哒嗪基;  $R^1$ 是溴、氯或 $C_{1-6}$ 烷基;且Ar是3,5-二取代的苯基部分,其中该取代基选自卤素、氰基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基或 $C_{1-6}$ 烷基。

[0047] 在本发明的第五实施方案中,提供了式I的化合物,其中X是 $NR^2$ ;  $R^2$ 和 $R^3$ 一起为邻亚苯基、亚吡啶基或3,4-亚哒嗪基;  $R^1$ 是溴、氯或 $C_{1-6}$ 烷基;且Ar是3-氯-5-氰基-苯基、3,5-二氰基-苯基或3-氰基-5-二氟甲基-苯基。

[0048] 在本发明的第六实施方案中,提供了式I的化合物,其中X是 $NR^2$ ;  $R^2$ 和 $R^3$ 一起为2,3-或3,4-亚吡啶基;  $R^1$ 是溴、氯或 $C_{1-6}$ 烷基;且Ar是3-氯-5-氰基-苯基、3,5-二氰基-苯基或3-氰基-5-二氟甲基-苯基。

[0049] 在本发明的第七实施方案中,提供了式I的化合物,其中X是 $NR^2$ ;  $R^2$ 和 $R^3$ 一起为3,4-亚哒嗪基;  $R^1$ 是溴、氯或 $C_{1-6}$ 烷基;且Ar是3-氯-5-氰基-苯基、3,5-二氰基-苯基



或 3- 氰基 -5- 二氟甲基 - 苯基。

[0050] 在本发明的第八实施方案中, 提供了式 I 的化合物, 其中 X 是  $\text{NR}^2$ ;  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  与它们所连接的原子一起形成 2,4- 二氢 -[1,2,4] 三唑 -3- 酮;  $\text{R}^1$  是溴、氯或  $\text{C}_{1-6}$  烷基; 且 Ar 是 3,5- 二取代的苯基部分, 其中该取代基选自卤素、氰基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基或  $\text{C}_{1-6}$  烷基。

[0051] 在本发明的第九实施方案中, 提供了选自以下的化合物: 3-[6- 溴 -2- 氟 -3-(2- 氧代 -2,3- 二氢 - 苯并咪唑 -1- 基甲基) - 苯氧基] -5- 氯 - 苯甲腈; 3-[6- 溴 -2- 氟 -3-(2- 氧代 -2,3- 二氢 - 咪唑并 [4,5-b] 吡啶 -1- 基甲基) - 苯氧基] -5- 氯 - 苯甲腈; 3-[6- 溴 -2- 氟 -3-(2- 氧代 -2,3- 二氢 - 咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -1- 基甲基) - 苯氧基] -5- 氯 - 苯甲腈; 3- 氯 -5-[6- 氯 -2- 氟 -3-(2- 氧代 -2,3- 二氢 - 咪唑并 [4,5-c] 吡啶 -1- 基甲基) - 苯氧基] - 苯甲腈; 或 3-[6- 溴 -2- 氟 -3-(6- 氧代 -6,7- 二氢 - 咪唑并 [4,5-c] 哒嗪 -5- 基甲基) - 苯氧基] -5- 氯 - 苯甲腈。

[0052] 在本发明的第十实施方案中, 提供了用于治疗 HIV-1 感染或预防 HIV-1 感染或治疗 AIDS 或 ARC 的方法, 其包括向有相应需要的宿主施用治疗有效量的式 I 化合物, 其中  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、X 和 Ar 如上文所定义。

[0053] 在本发明的第十一实施方案中, 提供了用于治疗 HIV-1 感染或预防 HIV-1 感染或治疗 AIDS 或 ARC 的方法, 其包括向有相应需要的宿主共施用有效量的其中  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、X 和 Ar 如上文所定义的式 I 的化合物, 和至少一种选自下组的化合物: HIV 蛋白酶抑制剂、核苷逆转录酶抑制剂、非核苷逆转录酶抑制剂、整合酶抑制剂、CCR5 拮抗剂和病毒融合抑制剂。

[0054] 在本发明的第十二实施方案中, 提供了用于治疗 HIV-1 感染或预防 HIV-1 感染或治疗 AIDS 或 ARC 的方法, 其包括向有相应需要的宿主共同施用有效量的其中  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、X 和 Ar 如上文所定义的式 I 化合物和至少一种选自下组的化合物: 齐多夫定、拉米夫定、去羟肌苷 (didanosine)、扎西拉滨 (zalcitabine)、司他夫定 (stavudine)、甲磺酸地拉韦定 (rescriptor)、sustiva viramune、依法韦仑 (efavirenz)、奈韦拉平 (nevirapine) 或地拉韦定 (delavirdine)、沙奎那韦、利托那韦、奈非那韦、茚地那韦、安泼那韦 (amprenavir)、洛匹那韦、雷特格韦钾 (raltegravir potassium) 和恩夫韦地 (enfuvirtide)。

[0055] 在本发明的第十三实施方案中, 提供了在被 HIV-1 感染的宿主中抑制 HIV-1 逆转录酶的方法, 其包括向有相应需要的宿主施用治疗有效量的其中  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、X 和 Ar 如上文所定义的式 I 的化合物。

[0056] 在本发明的第十四实施方案中, 提供了在被 HIV-1 感染的宿主中抑制 HIV-1 逆转录酶的方法, 所述 HIV-1 表达与野生型 HIV-1 相比具有至少一种突变的逆转录酶, 其包括向有相应需要的宿主施用治疗有效量的其中  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、X 和 Ar 如上文所定义的式 I 的化合物。

[0057] 在本发明的第十五实施方案中, 提供了在被 HIV-1 感染的宿主中抑制 HIV-1 逆转录酶的方法, 所述 HIV-1 表达显示对依法韦仑、奈韦拉平或地拉韦定敏感性降低的逆转录酶, 其包括向有相应需要的宿主施用治疗有效量的其中  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、X、Ar 和 n 如上文所定义的式 I 的化合物。

[0058] 在本发明的第十六实施方案中, 提供了药物组合物, 其包括治疗有效量的其中  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、X、Ar 和 n 如上文所定义的式 I 化合物和至少一种载体、赋形剂或稀释剂。

[0059] A-M. Vandamme 等人 (Antiviral Chemistry&Chemotherapy, 19989:187-203) 公开了针对人 HIV-1 感染的现行 HAART 临床治疗, 其包括至少三种药物联用。高活性抗逆转录

病毒疗法 (HAART) 传统上由核苷逆转录酶抑制剂 (NRTI)、非核苷逆转录酶抑制剂 (NNRTI) 和蛋白酶抑制剂 (PI) 的组合疗法组成。这些化合物抑制病毒复制所需的生化过程。尽管 HAART 已显著改变 HIV-1 感染人群的预后,但是现行疗法仍有很多缺点,包括高度复杂的给药方案和可能非常严重的副作用 (A. Carr 和 D. A. Cooper, Lancet 2000 356(9239): 1423-1430)。此外,这些多药疗法未清除 HIV-1 并且长期治疗通常导致多药耐药性,因此限制它们在长期疗法中的应用。仍然优先考虑开发可与 NRTI、NNRTI、PI 和病毒融合抑制剂组合使用以提供更好的 HIV-1 治疗的新治疗剂。

[0060] 典型的适当 NRTI 包括齐多夫定 (AZT; RETROVIR®); 去羟肌苷 (ddI; VIDEX®); 扎西他滨 (ddC; HIVID®); 司他夫定 (d4T; ZERIT®); 拉米夫定 (3TC; EPIVIR®); 阿巴卡韦 (ZIAGEN®); 阿德福韦酯 (adefovirdipivoxil) [二 (POM)-PMEA; PREVON®] 和替诺福韦 (VIREAD、TDF 或 PMPA); 在 EP-0358154 和 EP-0736533 中公开的核苷逆转录酶抑制剂洛布卡韦 (BMS-180194); 由 Biochem Pharma 开发的逆转录酶抑制剂 BCH-10652 (BCH-10618 和 BCH-10619 的外消旋混合物形式); 由 Triangle Pharmaceuticals 开发的恩曲他滨 (emtricitabine) [(-)-FTC]; 被许可给 Vion Pharmaceuticals 的  $\beta$ -L-FD4 (也称为  $\beta$ -L-D4C 并命名为  $\beta$ -L-2', 3' -二脱氧 -5- 氟 - 胞苷); 在 EP-0656778 中公开并被许可给 Triangle Pharmaceuticals 的嘌呤核苷 (-) -  $\beta$ -D-2, 6- 二氨基 - 嘌呤二氧戊环 DAPD; 和由美国 Bioscience 公司开发的酸稳定性、基于嘌呤的逆转录酶抑制剂洛德腺苷 (FddA): 9-(2, 3- 二脱氧 -2- 氟 -  $\beta$ -D- 苏 - 呋喃戊糖基) 腺嘌呤。

[0061] 典型的适合 NNRTI 包括奈韦拉平 (BI-RG-587; VIRAMUNE®); 地拉韦定 (BHAP、U-90152; RESCRIPTOR®); 依法韦仑 (DMP-266; SUSTIVA®); 由 Pfizer 开发的呋喃并吡啶 - 硫代 - 嘧啶 PNU-142721; AG-1549 (先前为 Shionogi#S-1153); 在 WO 96/10019 中公开的 5-(3, 5- 二氯苯基) - 硫代 -4- 异丙基 -1-(4- 吡啶基) 甲基 -1H- 咪唑 -2- 基甲基碳酸酯; MKC-442 (1-(乙氧基 - 甲基) -5-(1- 甲基乙基) -6-(苯基甲基) - (2, 4(1H, 3H) - 嘧啶二酮); 和 (+) - 胡桐素 (calanolide) A (NSC-675451) 和 B, 公开于美国专利第 5, 489, 697 号中的香豆素衍生物。

[0062] 典型的适当 PI 包括沙奎那韦 (Ro 31-8959; INVIRASE®; FORTOVASE®); 利托那韦 (ABT-538; NORVIR®); 茚地那韦 (MK-639; CRIVAN®); 奈非那韦 (AG-1343; VIRACEPT®); 安泼那韦 (141W94; AGENERASE®); TMC114 (地瑞那韦 (darunavir)、PREZISTA®); 拉西那韦 (BMS-234475); 由 Triangle Pharmaceuticals 开发的环脲 DMP-450; 由 Bristol-Myers Squibb 开发的作为第二代 HIV-1PI 的氮杂肽 BMS-2322623; 由 Abbott 开发的 ABT-378; 和由 Agouron Pharmaceuticals 公司开发的咪唑氨基甲酸酯 AG-1549

[0063] 潘它夫西地 (pentafuside) (FUZEON®) 是一种 36- 氨基酸合成肽, 它能抑制 HIV-1 与靶膜融合。潘它夫西地 (3-100mg/ 天) 以连续皮下输注或注射的方式与依法韦仑和 2 种 PI 一起给予对三联疗法耐受的 HIV-1 阳性患者; 优选使用 100mg/ 天。FUZEON 能在病毒包膜上与 GP41 结合, 阻止了病毒外壳侵入小孔的产生, 从而使其远离细胞。

[0064] 通过利用病毒包封的糖蛋白 (Env) 与 CD-4 抗原的高亲和力相互作用, HIV-1 能感染单核 - 巨噬细胞系细胞和辅助细胞 T 淋巴细胞。已经发现 CD-4 抗原是必需的, 但是对于细胞入侵并不足够, 因此需要至少一种其它表面蛋白来感染细胞 (E. A. Berger 等人, Ann. Rev. Immunol. 199917 :657-700)。随后发现两种趋化因子受体 -CCR5 或 CXCR4 受体与 CD4

一起为共-受体,它们是人免疫缺陷病毒(HIV)感染细胞所必需的。已知CCR5结合拮抗剂能阻止病毒融合。Maraviroc(Pfizer)是CCR5拮抗剂,它最近已被FDA批准。Pfizer的Vicriviroc(Schering)处于研发后期阶段。很多其它公司也有处于各种开发阶段的研究项目(参见例如A.Palani和J.R.Tagat, J. Med. Chem. 200649(10):2851-2857, P. Biswas等人Expert. Opin. Investig. Drugs 200615(5):451-464; W. Kazmierski等人Biorg. Med. Chem. 2003 11:2663-76)。已上市的CCR5拮抗剂有可能与NNRTI、NRTI和PI联合应用。

[0065] 其他抗病毒剂包括羟基脲、利巴韦林、IL-2、IL-12、潘它夫西地。羟基脲(Droxia)是一种核糖核苷三磷酸还原酶抑制剂,它显示对去羟肌苷的活性具有协同作用,已与司他夫定一起研究。IL-2(阿地白介素;PROLEUKIN®)公开于Ajinomoto EP-0142268、Takeda EP-0176299和Chiron美国专利号RE 33, 653,4, 530, 787,4, 569, 790,4, 604, 377, 4, 748, 234,4, 752, 585和4, 949, 314中。利巴韦林,即1-β-D-呋喃核糖基-1H-1,2,4-三唑-3-羧酰胺。

[0066] 常用的缩写包括:乙酰基(Ac)、大气压(Atm)、叔丁氧羰基(Boc)、焦碳酸二叔丁酯或 boc 酐(BOC<sub>2</sub>O)、苄基(Bn)、丁基(Bu)、化学文摘注册号(CASRN)、苄氧基羰基(CBZ或Z)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)、N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)、1,2-二氯乙烷(DCE)、二氯甲烷(DCM)、偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)、偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)、二异丁基氢化铝(DIBAL或DIBAL-H)、二异丙基乙胺(DIPEA)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)、4-N,N-二甲基氨基吡啶(DMAP)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砷(DMSO)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)、当量(eq.或equiv.)、乙基(Et)、乙酸乙酯(EtOAc)、乙醇(EtOH)、2-乙氧基-2H-喹啉-1-甲酸乙酯(EEDQ)、二乙醚(Et<sub>2</sub>O)、0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU)、乙酸(HOAc)、1-N-羟基苯并三唑(HOBT)、高压液相色谱法(HPLC)、异丙醇(IPA)、甲醇(MeOH)、熔点(mp)、MeSO<sub>2</sub>-(甲磺酸基或Ms)、甲基(Me)、乙腈(MeCN)、间氯过苯甲酸(MCPBA)、质谱(ms)、甲基叔丁基醚(MTBE)、N-甲基吗啉(NMM)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、苯基(Ph)、丙基(Pr)、异丙基(i-Pr)、磅/平方英寸(psi)、吡啶(pyr)、室温(rt或RT)、叔丁基二甲基甲硅烷基或t-BuMe<sub>2</sub>Si(TBDMS)、三乙胺(TEA或Et<sub>3</sub>N)、三氟甲磺酸酯或CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-(Tf)、三氟乙酸(TFA)、0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)、薄层色谱法(TLC)、四氢呋喃(THF)、三甲基甲硅烷基或Me<sub>3</sub>Si(TMS)、对甲苯磺酸单水合物(TsOH或pTsOH)、4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>-或对甲苯磺酰基(Ts)、N-氨基甲酸乙酯-N-羧基酐(UNCA)。当在烷基中使用,包括前缀正(n-)、异(i-)、仲(sec-)、叔(tert-)和新(neo)的传统命名法具有其传统意义(J. Rigaudy和D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry(有机化学的命名法), IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.)。

[0067] 化合物与制备

[0068]

表 I							
					MS	MP	HIV-1 RT
	Ar	X	A	R <sup>1</sup>			IC <sub>50</sub> ( M)
I-1		CH <sub>2</sub>		Br		227.0- 229.0	0.0122
I-2		CH <sub>2</sub>		Br		255.5- 258.5	0.0058
I-3		CH <sub>2</sub>		Br		259.0- 260.0	0.0159
I-4		CH <sub>2</sub>		Br		219.0- 221.5	0.005
I-5		CH <sub>2</sub>		Br		226.8- 229	0.492
I-6		CH <sub>2</sub>		Cl		232.0- 233	0.007
I-7		CH <sub>2</sub>		Br			0.0051
I-8		CH <sub>2</sub>		Br		107	0.0451

[0069]

I-9		CH <sub>2</sub>		Br	264.0- 265.0	0.0197
I-1 0		CH <sub>2</sub>		Br	129.9- 131.0	0.0546
I-1 1		CH <sub>2</sub>		Br	215.5- 215.8	0.0331
I-1 2		CH <sub>2</sub>		Br	138.3- 139.9	0.0682

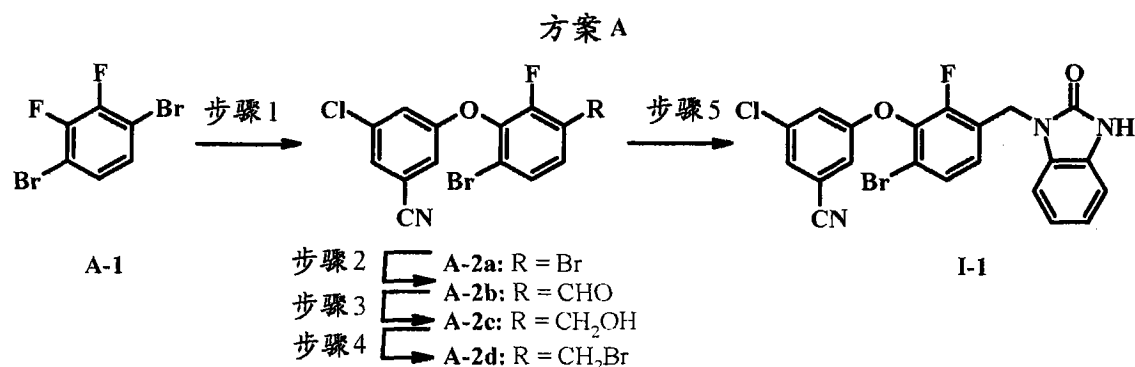
[0070] 本发明化合物可通过下面所示和所述的说明性合成反应方案中描述的多种方法制得。用于制备这些化合物的原料和试剂通常可得自商业供应商,例如奥德里奇化学公司 (Aldrich Chemical Co.), 或者按照下面文献中所述的本领域技术人员已知的方法制备:例如“用于有机合成的 Fieser 和 Fieser 试剂”(Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis); Wiley&Sons: New York, 第 1-21 卷; R. C. LaRock, “有机转化概览”(Comprehensive Organic Transformations), 第 2 版 Wiley-VCH, New York 1999; “有机合成概览”(Comprehensive Organic Synthesis), B. Trost 和 I. Fleming (编辑) 第 1-9 卷 Pergamon, Oxford, 1991; “杂环化学概览”(Comprehensive Heterocyclic Chemistry), A. R. Katritzky 和 C. W. Rees (编辑) Pergamon, Oxford 1984, 第 1-9 卷; “杂环化学概览 II”, A. R. Katritzky 和 C. W. Rees (编辑) Pergamon, Oxford 1996, 第 1-11 卷; 和“有机反应”(Organic Reactions), Wiley&Sons: New York, 1991, 第 1-40 卷。下面的合成反应方案仅用于举例说明一些可以用于合成本发明化合物的方法, 可以对这些合成反应方案进行各种改变, 而本领域技术人员参考本申请的公开内容将可进行这些改变。

[0071] 如需要, 可以用常规技术分离和纯化合成反应方案中的原料和中间体, 包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、层析等。此类物质可以用常规方法鉴定, 包括物理常数和光谱数据。

[0072] 除非有相反的说明, 本文中描述的反应优选在惰性气体环境中、在大气压中进行, 反应温度范围为约  $-78^{\circ}\text{C}$  至约  $50^{\circ}\text{C}$ 、更优选为约  $0^{\circ}\text{C}$  至约  $125^{\circ}\text{C}$ , 且最优选并通常为约室温 (或环境温度), 例如约  $20^{\circ}\text{C}$ 。

[0073] 下面方案中的某些化合物采用通用取代基表述; 然而, 本领域技术人员可以立即领会, R 基团的性质和数目可以改变以得到各种本发明所涵盖的化合物。方案中的通式应理解为是说明性的, 而不应理解为限制由所附权利要求限定的本发明范围。而且, 反应条件是示例性的且替代性条件众所周知。下面实施例中的反应顺序不意味着要限制权利要求中所述的本发明范围。

[0074]



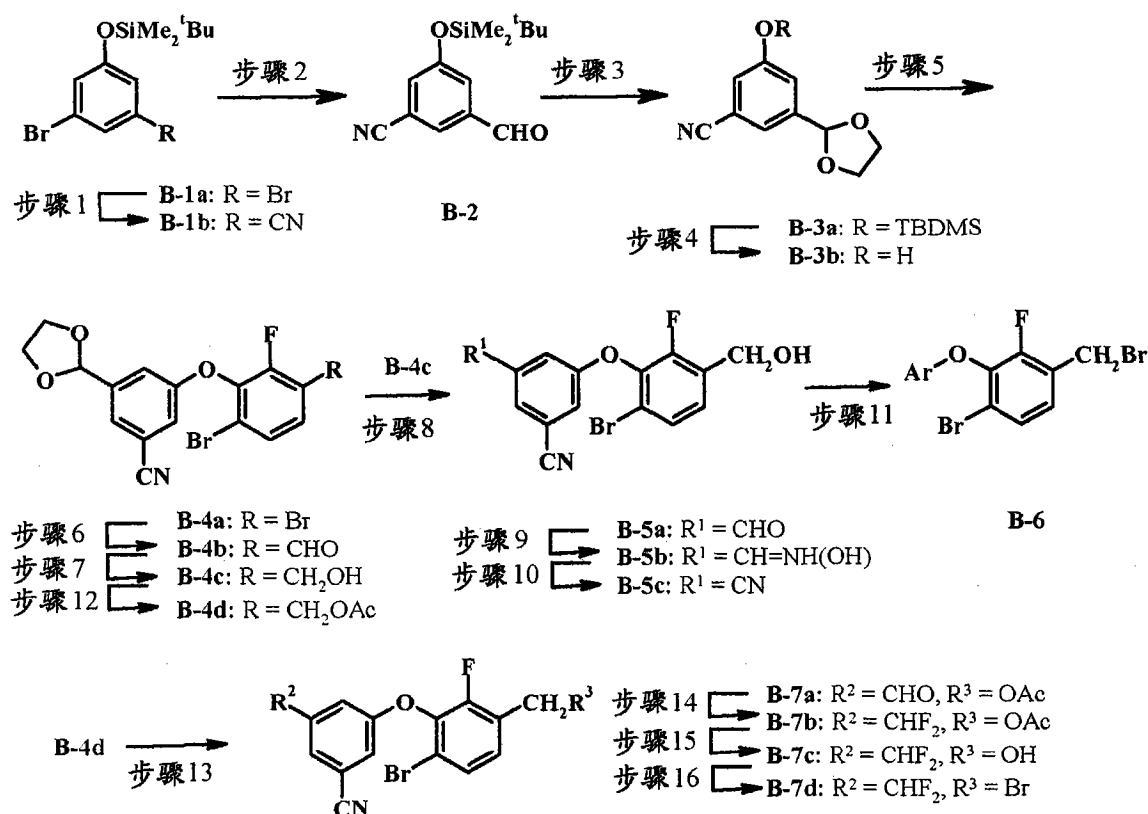
[0075] 二芳基醚的引入(步骤1)可通过用酚盐置换对称分布的氟原子中的一个而进行。已知氟硝基芳香族化合物通常对软亲核试剂(soft nucleophile)的亲核攻击敏感。氟取代基通常比其它卤素取代基明显更不稳定。虽然硬亲核试剂如水和氢氧化物不能置换氟,但是软亲核试剂如酚类、咪唑类、胺类、硫醇类和某些酰胺在室温下可容易地置换氟(D. Boger等人, *Biorg. Med. Chem. Lett.* 2000 10 :1471-75 ;F. Terrier “亲核芳族置换反应:硝基的影响”(Nucleophilic Aromatic Displacement: The Influence of the NitroGroup), VCH Publishers, New York, NY 1991)。

[0076] 用 iso-PrMgCl/LiCl/THF 将 A-2a 单金属化并用 DMF 将所得镁盐甲酰化,得到 A-2d。所得的醛可用广为接受的允许选择性还原醛的试剂进行还原。已知硼氢化钠在氰基取代基存在下能选择性地还原醛类和酮类。硼氢化钠还原通常在含醇或含水介质中进行。苄基醇(A-2c)转化成苄基卤(A-2d)在本领域是众所周知的并可用很多试剂进行。常用的试剂包括 SOBr<sub>2</sub>、PBr<sub>3</sub>、POBr<sub>3</sub>、含磷卤化剂,如 (RO)<sub>3</sub>PRBr 和 R<sub>3</sub>PBr<sub>2</sub> 是常用试剂的实例。在本发明中,三溴化磷用作溴化剂(A. R. Katritzky 等人 *Chem Scr.* 198727 :477)。用 2-羟基-苯并咪唑将 A-2d 烷基化直接得到 I-1。尽管方案 A 示例了具有 3-氯-5-氰基-苯氧基部分的化合物的制备,但是本领域技术人员应理解,可用类似方法引入其他酚类。例如,可由 5-羟基-间苯二甲腈 [CASRN79370-78-8]、3-氰基-5-二氟甲基-苯甲腈 [CASRN 874974-85-3]、3-溴-5-羟基-苯甲腈 [CASRN 770718-92-8] 和 3-羟基-5-甲基-苯甲腈 [CASRN95658-81-4] 制备在本发明范围内的化合物。

[0077] 通过用 2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮或 5-烷基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮将 A-2d 烷基化,类似地制备 2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮衍生物(I-8 至 I-10)。通过用羧酸衍生物(例如原乙酸三烷基酯)将氨基脲环化或用肼将硫代酰基氨基甲酸酯环化,制备 5-烷基-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮。

[0078]

## 方案 B

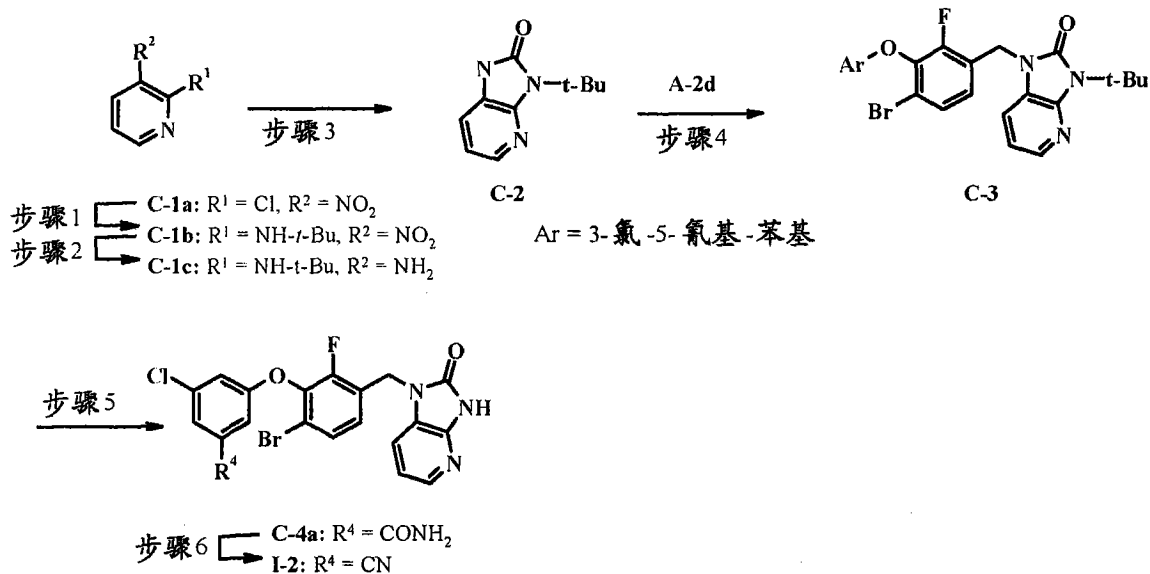


[0079] 或者,如方案 B 中所述,合成用于制备本发明化合物的苯基卤中间体。用格氏试剂将 B-1a [CASRN 136386-79-3] 单金属化并用甲酞酸酐氧化,得到苯甲腈 B-1b。将 B-1b 金属化并用 DMF 淬灭所得有机金属,得到 B-2, B-2 用乙二醇和 1,2-二乙酰氧基乙烷转化成 B-3a,去甲硅烷基化,得到 B-3b。将 B-3b 和 A-1 缩合,单金属化,将所得二芳基醚甲酰化,然后将新引入的醛还原为苯基醇 B-4c。缩醛水解,得到 B-5a,然后将 B-5a 转化为相应的脎并脱水,产生 3,5-二氟苯氧基化合物 B-5c。如方案 A 中所述,进行苯基醇至相应的溴化物 B-6 的转化。

[0080] 中间体 B-4c 可用于制备二氟甲基取代的中间体。将 B-4c 乙酰化,将缩醛选择性水解,得到醛 B-7a,其为两个氟原子的引入而被适当地保护。用 DAST 处理 B-7a,得到所需的二氟甲基部分,之后将乙酸酯水解并引入溴化物,得到 B-7d。

[0081]

## 方案 C

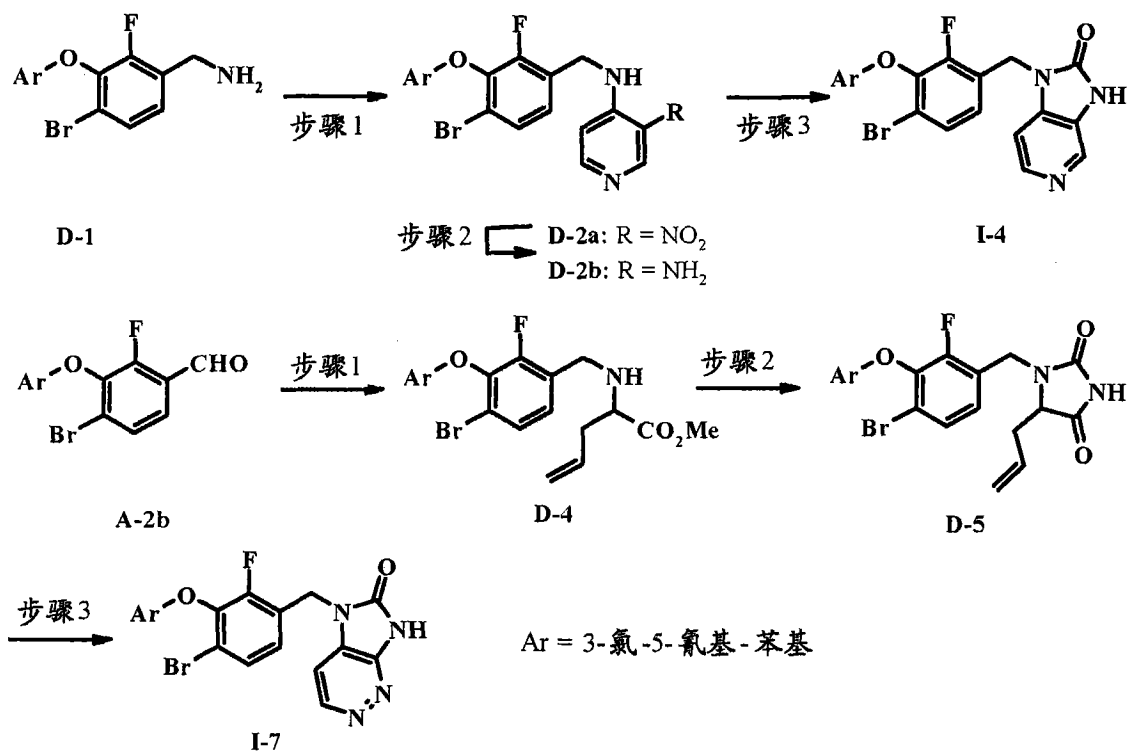


[0082] 通过用叔丁基胺置换 C-1a 的不稳定氯取代基以得到 C-1b, 制备 1,3-二氢-3-叔丁基-1,3-二氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮 (I-2)。将硝基催化氢化得到二胺 C-1c, 将 C-1c 与 CDI 接触, 由此形成稠合的咪唑烷-2-酮环。类似于方案 A 中所述顺序, 用 C-2 将 A-2a 烷基化。将 C-3 暴露于 TTFA 和 MsOH, 引起叔丁基的断裂, 实现叔丁基保护的去除, 同时氨基取代基部分水解成相应的羧酰胺 C-4a, 用吡啶和 TFAA 处理, 重新形成氨基取代基。

[0083] 如方案 D 中所述, 制备 1,3-二氢-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮和 5,7-二氢-咪唑并[4,5-c]吡嗪-6-酮环。

[0084]

## 方案 D





[0085] 通过用异吡啶-1,3-二酮的钾盐将 A-2d 烷基化、随后用肼释放邻苯二甲酰亚胺的胺,制备 3-(3-氨基甲基-6-溴-2-氟-苯氧基)-5-氯-苯甲腈 (D-1)。

[0086] 用 D-1 置换 4-氯-3-硝基-吡啶的氯以得到 D-2a,从而加工 1,3-二氢-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮环。将硝基还原得到 D-2b,D-2b 可直接用 CDI 环化而得到 I-4。相反,5,7-二氢-咪唑并[4,5-c]吡嗪-6-酮部分通过首先构建 5-烯丙基-1-甲基-咪唑烷-2,4-二酮来制备。用 2-氨基-戊-4-烯酸甲酯将 A-2b 还原性烷基化、随后用三甲基甲硅烷基异氰酸酯将  $\alpha$  氨基酯环化,得到 D-5。在四氧化钌介导下烯炔断裂得到醛,当醛暴露于肼时,则被环化得到 5,7-二氢-咪唑并[4,5-c]吡嗪-6-酮部分。

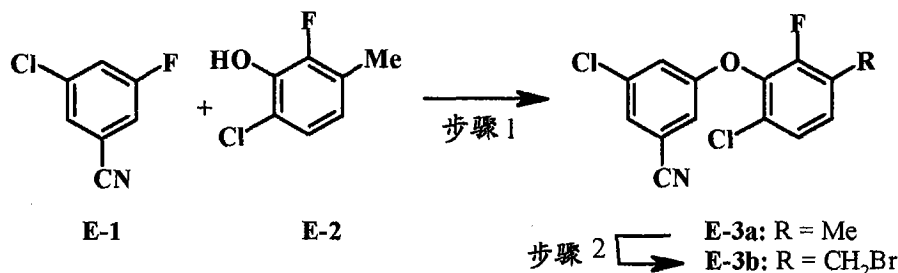
[0087] A-2b 还原性氨基化以得到 D-4 优选如下进行:将胺与 A-2b 组合,在复合金属氢化物如硼氢化钠、硼氢化锂、氰基硼氢化钠、硼氢化锌、三乙酰氧基硼氢化钠或硼烷-吡啶存在下、在 pH 为 1-7 下、任选在脱水剂如分子筛或  $\text{Ti(IV)(O-i-Pr)}_4$  存在下以促进中间体亚胺的生成。还原性氨基化工艺已有综述:R. M. Hutchings 和 M. K. Hutchings,“有机合成概览中用金属氢化物将  $\text{C}=\text{N}$  还原成  $\text{CHNH}$ ”(Reduction of  $\text{C}=\text{N}$  to  $\text{CHNH}$  by MetalHydrides in Comprehensive Organic Synthesis),col. 8, I. Fleming (编辑) Pergamon, Oxford 1991 第 47-54 页。

[0088] 其中  $\text{R}^1$  是烷基的本发明化合物可由相应的溴化物或三氟甲磺酸酯、通过 Pd 催化的二烷基锌类的偶联而制备。有机锌卤化物或二烷基锌与卤代芳烃和芳基三氟甲磺酸酯的 Negishi 偶联是连接烷基与芳烃的有效方法 (E. -I. Negishi, Acc. Chem. Res. 198215 : 340-348)。该反应由钯 Pd(0) 催化,钯优选与双齿配体、包括 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> 和 Pd(dppe)Cl<sub>2</sub> 连接 (J. M. Herbert Tetrahedron Lett. 2004 45 :817-819)。通常该反应在惰性非质子型溶剂中进行,常用的醚溶剂包括二噁烷、DME 和 THF 是适合的。该反应通常在升高的温度进行。

[0089] 其中  $\text{R}^1$  是环丙基的本发明化合物可如下制备:在 Pd 介导下用三丁基乙烯基锡置换溴 (Stille 反应) 以产生其中  $\text{R}^1$  是乙烯基的化合物,并用重氮甲烷对乙烯基衍生物进行 Pd-介导的环丙烷化。

[0090]

### 方案 E



[0091] 其中  $\text{R}^1$  是氯的式 I 的本发明的各实施方案可由 E-3b 制备,其中 E-3b 通过 E-2 (CASRN 261762-91-8) 与适当取代的芳基氟化物的缩合而制得。尽管方案 E 中的反应用 E-1 (CASRN 327056-73-05) 描述,但是其它适合的芳基氟化物、包括 5-氟-间苯二甲腈 (isophthalonitrile) (CASRN 453565-55-4) 和 3-二氟甲基-5-氟-苯甲腈 (CASRN 327056-73-5) 是可利用的,且可取代 E-1 来制备其它类似于 E-3、可用于制备本发明化合物的二芳基醚。如上述制备,用 NBS 和 AIBN 对 E-3 的甲基取代基进行自由基溴化,得到 E-3b,

然后将 E-3b 转化成本发明化合物。

[0092] 本发明的化合物可以以多种口服施用的剂型和载体配制。口服施用可以是片剂、包衣片剂、糖衣丸、硬和软明胶胶囊剂、溶液剂、乳剂、糖浆剂或混悬剂的形式。本发明的化合物当通过其它施用途径施用时是有效的,尤其包括连续(静脉内)滴注、局部、胃肠道外、肌内、静脉内、皮下、透皮(其可以包括渗透促进剂)、口腔、鼻、吸入和栓剂施用。优选的施用方式通常为采用方便的日给药方案的口服施用,其可以根据病痛的程度和患者对活性成分的响应进行调整。

[0093] 本发明的一种或多种化合物及其可药用盐以及一种或多种常规赋形剂、载体或稀释剂可以制成药物组合物和单位剂量的形式。药物组合物和单位剂型可以包含常规比例的常规成分且有或没有其它的活性化合物或成分,单位剂型可以含有任何适宜的有有效量的活性成分,该有效量与待使用预期日剂量范围相当。药物组合物可以用作口服使用的固体如片剂或填充胶囊剂、半固体、粉末剂、持续释放制剂或液体如溶液剂、混悬剂、乳剂、酞剂或填充胶囊剂应用;或以栓剂形式用于直肠或阴道施用;或胃肠道外使用的无菌注射液形式。一般制剂可含有约 5% 至约 95% 的活性化合物(w/w)。术语“制剂”或“剂型”意欲包括活性化合物的固体和液体制剂,本领域技术人员应理解,活性成分可以存在于不同制剂中,这取决于靶器官或组织以及所需的剂量和药物动力学参数。

[0094] 如本文所用的术语“赋形剂”指可用于制备药物组合物的化合物,其通常是安全无毒的且无生物学和其它方面不期望的性质,包括对于兽用和人类药用而言可接受的赋形剂。本发明化合物可单独施用,但通常与一种或多种根据所需施用途径和标准药学实践而选择的适宜的药学赋形剂、稀释剂或载体混合施用。“可药用的”是指其可用于制备药物组合物,其通常是安全无毒的且无生物学和其它方面不期望的性质,包括对于兽用和人类药用而言是可接受的那类。

[0095] 活性成分的“可药用盐”形式还可将非盐形式所缺乏的期望的药物动力学性质赋予活性成分,而且就其在体内的治疗活性而言,甚至可积极地影响活性成分的药效学。短语化合物的“可药用盐”表示可药用的且具有母体化合物所需药理学活性的盐。这些盐包括:(1)与无机酸形成的酸加成盐,如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸等;或与有机酸形成的酸加成盐,如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、枸橼酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基二环[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羧萘甲酸、水杨酸、硬脂酸和黏糠酸等;或(2)当母体化合物中存在酸性质子被金属离子如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子替换时所形成的盐,或与有机碱如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇和 N-甲基葡萄糖胺等配位时所形成的盐。

[0096] 固体形式制剂包括粉末剂、片剂、丸剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂和可分散的颗粒剂。固体载体可以是一种或多种物质,该物质还可以作为稀释剂、矫味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或微囊化材料。为粉末时,载体通常为细分固体,该细分固体是与细分活性组分的混合物。为片剂时,活性组分通常以适宜比例与具有必要粘合能力的载体相混合,并压制成所期望的形状和大小。适宜的载体包括但不限于碳酸镁、硬脂酸

镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧基甲基纤维素钠、低熔点蜡和可可脂等。除活性组分外，固体形式制剂还可以含有着色剂、矫味剂、稳定剂、缓冲剂、人工和天然甜味剂、分散剂、增稠剂和增溶剂等。

[0097] 液体制剂也适用于口服施用，包括乳剂、糖浆、酏剂、含水溶液、含水混悬液。它们包括在临用前转换为液态形式制剂的固态形式制剂。乳剂可以在溶液例如丙二醇水溶液中制备，或可以包含乳化剂如卵磷脂、脱水山梨糖醇单油酸酯或阿拉伯胶。经将活性成分溶于水并加入适宜着色剂、矫味剂、稳定剂和增稠剂，可以制备含水溶液。经将细分活性组分与粘性物质如天然或合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其它众所周知的悬浮剂分散于水中，可以制备含水悬液。

[0098] 本发明的化合物可配制成用于胃肠道外施用（例如经注射，例如快速浓注或连续输注）的形式，且可以以单位剂型存在于安瓿、预装注射器、小体积输液或存在于加有防腐剂的多剂量容器中。组合物可采用下列形式：在油性或水性溶媒中的混悬液、溶液或乳剂，例如在聚乙二醇水溶液中的溶液。油性或非水性的载体、稀释剂、溶剂或溶媒的实施包括丙二醇、聚乙二醇、植物油（例如橄榄油）以及注射用有机酯（例如油酸乙酯），并且可含有配方试剂如防腐剂、润湿剂、乳化剂或悬浮剂、稳定剂和 / 或分散剂。或者，活性成分可以是粉末形式，该粉末形式通过无菌分离无菌固体或者由溶液冷冻干燥而获得，用于在临用前用适宜溶媒如无菌、无热原的水复原。

[0099] 本发明的化合物还可配制成栓剂施用。首先将低熔点蜡如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物熔化，将活性组分例如通过搅拌均匀分散。然后将熔化的均匀混合物倾至适宜大小的模具中，使其冷却并固化。

[0100] 本发明的化合物可配制用于阴道施用。除活性成分以外还含有这些载体的阴道栓剂、棉塞、霜剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂在本领域中已知是适宜的。

[0101] 如果需要，制剂可采用适于将活性成分缓释或控释施用的肠溶包衣制备。例如本发明化合物可以制备成经皮或皮下药物递送装置。当有必要将化合物缓释和当患者对治疗方案的顺应性非常关键时，这些递送系统是有利的。在经皮递送系统中的化合物通常附着在具有皮肤粘附性的固体载体上。所关注的化合物还可以与渗透促进剂如 Azone (1- 十二烷基氮杂 - 环庚 - 2- 酮) 组合。缓释递送系统可以通过手术或注射皮下植入于皮下层。皮下植入剂将化合物包封在脂溶性膜如硅橡胶或者生物可降解聚合物如聚乳酸中。

[0102] 适宜的制剂以及药物载体、稀释剂和赋形剂在 Remington :The Science and Practice of Pharmacy (雷明顿 :科学与实践) 1995, E. W. Martin 编辑, Mack Publishing Company, 第 19 版, Easton, Pennsylvania 中有描述。熟练的制剂学家可以在本说明书的教导下对所述制剂进行改变，以提供大量用于特定施用途径的制剂而不会使本发明组合物不稳定或损害其治疗活性。

[0103] 为使本发明化合物在水或其它溶媒中的溶解性更高而对进行的修饰例如可以容易地通过较小的变化（形成盐、酯化等）来完成，这是本领域普通技术人员熟知的。本领域普通技术人员还熟知的是：改变具体化合物的施用途径和剂量方案以使本发明化合物的药物动力学在患者中达到最大有益效果。

[0104] 如本文所用的术语“治疗有效量”表示减轻个体的疾病症状所需的量。对于各具体情况，可将剂量调整至个体需要量。该剂量可以在宽范围内变化，这取决于多种因素，例

如待治疗疾病的严重性、患者的年龄和一般健康状况、正在治疗的患者所用的其它药物、施用途和形式以及有关医师的偏爱和经验。对于口服施用,在单一疗法和/或组合疗法中,每天约 0.01 至约 100mg/kg 体重的日剂量应该是适宜的。优选的日剂量为每天约 0.1 至约 500mg/kg 体重,更优选为 0.1 至约 100mg/kg 体重,最优选为 1.0 至约 10mg/kg 体重。因此,对于给 70kg 的人施用而言,剂量范围可为每天约 7mg 至 0.7g。日剂量可以以单剂量或分开剂量的形式施用,一般为每天 1 至 5 个剂量。通常,用低于化合物最佳剂量的较小剂量开始治疗。然后,小增量地增加剂量,直至个体患者达到最佳效果。对于给定的疾病和患者,治疗本文所述疾病的普通技术人员不需过多的实验并依赖个人知识、经验及本申请的公开内容,将能够确定本发明化合物的治疗有效量。

[0105] 在本发明的实施方案中,活性化合物或其盐可以与其它抗病毒剂如核苷逆转录酶抑制剂、其它非核苷逆转录酶抑制剂或 HIV-1 蛋白酶抑制剂组合施用。当活性化合物或其衍生物或盐与其它抗病毒剂组合施用时,活性可以增加超过母体化合物。当治疗是组合法时,这种施用可与核苷衍生物的施用同时或依次进行。因此,如本文所用的“共同施用”包括同时或在不同时间施用药物。同时施用两种或更多种药物可以通过含有两种或更多种活性成分的单一制剂或通过基本上同时施用两种或更多种含有单一活性剂的剂型来实现。

[0106] 可以理解,当本文中提及治疗时,它可延伸至预防以及治疗现有的病症,并且对动物的治疗包括对人及其它动物的治疗。此外,如本文所用的治疗 HIV-1 感染还包括治疗或预防与 HIV-1 感染有关或由其介导的疾病或病症或其临床症状。

[0107] 药物制剂优选以单位剂型存在。在此类剂型中,将制剂再分为含有适当量活性成分的单位剂量。单位剂型可以是包装的制剂,所述包装包含分散量的制剂,例如包装的片剂、胶囊和在小瓶或安瓶中的粉末。同样,单位剂型可以是胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂本身,或者可以是包装形式的适宜数目的任何这些制剂。

[0108] 下面的实施例举例说明本发明范围内的化合物的制备与生物学评价。提供下面的这些实施例和制备以使本领域技术人员能够更清楚地理解和实施本发明。不应将其理解为限制本发明的范围,而应理解为它们仅是说明性和代表性的。

[0109] 实施例 1

[0110] 3-[6-溴-2-氟-3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-1-基甲基)-苯氧基]-5-氯-苯甲腈 (I-1, 方案 A)

[0111] 步骤 1- 向 3-氯-5-羟基-苯甲腈 (153mg, 1mmol) 和 DMA (1mL) 的溶液加入 NaH (42mg, 1.05 当量, 60% 矿物油分散体), 将所得混合物在 50°C 搅拌 30 分钟。向溶液中加入 A-1 (2.7g, 10mmol), 将所得混合物在 125°C 加热 2 小时。冷却溶液, 用 EtOAc 稀释, 将所得溶液用等体积的 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 洗涤。干燥有机萃取液 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并真空浓缩。粗产物经 SiO<sub>2</sub> 色谱法纯化, 采用 10% EtOAc/ 己烷洗脱, 得到 331mg (82%) A-2a。

[0112] 步骤 2- 向保持在 Ar 气氛下并冷却至 -78°C 的 A-2a (2.00g, 4.93mmol) 在 PhMe (40mL) 中的溶液加入 i-PrMgCl 的溶液 (2M 于 THF 中, 3.08mL, 6.16mmol)。将溶液搅拌 1 小时, 然后加入 CuCN·2LiCl 的溶液 (1M 于 THF 中, 0.1mL)。将所得溶液在 -50°C 搅拌 2 小时, 然后将反应混合物用导管移至保持在 -78°C 的含有 DMF (0.57mL, 7.4mmol) 和 PhMe (10mL) 的烧瓶中。将混合物升至室温, 加入饱和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液淬灭。分离有机相, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 真空蒸发至干, 得到 1.50g (86%) A-2b, 为灰白色固体。

[0113] 步骤 3- 于室温将硼氢化钠分批加至 A-2b 在 THF (5mL) 和 MeOH (5mL) 中的搅拌的溶液中。搅拌 24 小时后,加入饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液将反应混合物淬灭。用 EtOAc 萃取有机物,用盐水洗涤,干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ),真空蒸发至干。产物经  $\text{SiO}_2$  色谱法纯化,采用 EtOAc/己烷梯度 (10-50% EtOAc) 洗脱,得到 0.25g (31%) A-2c。

[0114] 步骤 4- 向 A-2c (3.00g, 8.41mmol) 在 DCM (100mL) 中的搅拌的溶液中加入  $\text{PBr}_3$  的溶液 (9.3mL, 1M 于 DCM 中)。在  $\text{N}_2$  和 RT 下搅拌 24 小时后,加入饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液将反应混合物淬灭。分离有机相,用盐水洗涤,干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ),真空蒸发。产物经  $\text{SiO}_2$  色谱法纯化,采用 EtOAc/己烷梯度 (20-50% EtOAc) 洗脱,得到 2.0g (57%) A-2d,为白色晶体。

[0115] 步骤 5- 将 A-2d (0.448g, 1.07mmol)、2-羟基苯并咪唑 (CASRN615-16-7, 0.860g, 6.41mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.295g, 2.13mmol) 和 DMF (2mL) 的混合物在微波中于  $100^\circ\text{C}$  加热 10 分钟。将反应混合物冷却,用 EtOAc 稀释,用盐水洗涤,干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),蒸发至干。残渣用 EtOAc 研磨以去除过量的 2-羟基苯并咪唑。蒸发滤液,得到 0.180g (35%) I-1,为灰白色固体: mp  $227-229^\circ\text{C}$ ; 实测值: C, 53.15; H, 2.53; N, 8.79。  $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{BrClFN}_3\text{O}_2$  理论值: C, 53.36; H, 2.56; N, 8.89。

[0116] 实施例 2

[0117] 3-[6-溴-2-氟-3-(2-氧代-2,3-二氢-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基甲基)-苯氧基]-5-氯-苯甲腈 (I-4, 方案 D)

[0118] 3-(3-氨基甲基-6-溴-2-氟-苯氧基)-5-氯-苯甲腈

[0119] 将异吲哚-1,3-二酮的钾盐 (10.5g, 1.1 当量) 加至 A-2d (21.6g, 52mmol) 在 DMF (200mL) 中的溶液,将溶液在  $50^\circ\text{C}$  搅拌 16 小时。经过一段很短的时间,有固体从溶液中析出。将反应冷却至室温,倒入 300mL 水中,过滤。将固体用少量的  $\text{Et}_2\text{O}$  洗涤,在真空下于过滤漏斗中干燥,得到 20g (80%) 3-[6-溴-3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-氟-苯氧基]-5-氯-苯甲腈。

[0120] 将肼 (1.62mL, 5 当量) 缓慢加至酰亚胺 (5.0g, 10mmol) 在 THF (80mL) 和 EtOH (20mL) 的混合物中的悬液。将溶液缓慢加热至  $80^\circ\text{C}$ ,反应混合物变得均匀。1 小时后,真空去除大多数溶剂,将残渣在 EtOAc/己烷与水之间分配。有机层用  $\text{NaHCO}_3$  水溶液洗涤,蒸发有机层。粗产物经  $\text{SiO}_2$  色谱法纯化,采用 DCM/60 : 10 : 1DCM : MeOH :  $\text{NH}_4\text{OH}$  梯度 (0-30% DCM/MeOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  溶液) 洗脱,得到 1.25g (34%) 3-(3-氨基甲基-6-溴-2-氟-苯氧基)-5-氯-苯甲腈。

[0121] 步骤 1- 将 4-氯-3-硝基-吡啶 (180mg, 1.2 当量) 和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (188mg, 2.3 当量) 加至 D-1 (275mg, 0.77mmol) 在 DMA (5mL) 中的溶液。在  $50^\circ\text{C}$  搅拌 2.5 小时后,将全部反应混合物倒入水 (20mL) 中,用 EtOAc 萃取。有机层用盐水洗涤,干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ),真空浓缩。粗产物经  $\text{SiO}_2$  色谱法纯化,采用 EtOAc/己烷梯度 (33-65% EtOAc) 洗脱,得到 0.280g (76%) D-2a。

[0122] 步骤 2- 将氯化铵 (124mg, 4.0 当量)、 $\text{H}_2\text{O}$  (1mL) 和 Fe 粉 (130mg, 4.0 当量) 缓慢加至硝基化合物 D-2a (277mg, 0.58mmol) 在 EtOH (3mL) 中的溶液。在  $100^\circ\text{C}$  加热 2.5 小时后,将反应混合物冷却至 RT,滤过 CELITE<sup>®</sup>,真空浓缩。粗产物经  $\text{SiO}_2$  色谱法纯化,采用 MeOH/DCM 梯度 (5-15% MeOH) 洗脱,得到 0.085g (33%) D-2b。

[0123] 步骤 3- 将 CDI (34mg, 1.1 当量) 加至 D-2b (85mg, 0.19mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶

液。在 50℃ 搅拌 3 天后,加入另外部分的 CDI,将温度升至 100℃。4 小时后,将反应混合物冷却,倒入 H<sub>2</sub>O(5mL) 中,用 EtOAc 萃取。然后有机层用盐水洗涤,干燥 (MgSO<sub>4</sub>),过滤并真空浓缩。用 Et<sub>2</sub>O 研磨残渣,得到 0.060g(66%) I-4。

[0124]

## 实施例 3

[0125] 3-[6-溴-2-氟-3-(2-氧代-2,3-二氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基甲基)-苯氧基]-5-氯-苯甲腈(I-2,方案 C)

[0126] 步骤 1&2-将叔丁胺(19mL,3 当量)加至 C-1a(9.5g,59.9mmol)和 DMF(150mL)的溶液。在 45℃ 搅拌 2 天后,真空浓缩反应混合物。将残渣重新溶于 Et<sub>2</sub>O(300mL)后,用水、然后用盐水洗涤有机层,干燥 (MgSO<sub>4</sub>),过滤并真空浓缩,得到 C-1b,其不经进一步纯化而使用。向 C-1b 和 MeOH 的溶液(50mL)中加入 10% Pd/C(1g)。将所得悬液在 H<sub>2</sub> 气氛下搅拌 18 小时,滤过 CELITE<sup>®</sup>,真空浓缩。粗产物经 SiO<sub>2</sub> 色谱法纯化,采用 EtOAc/己烷梯度(10-50% EtOAc)洗脱,得到 3.3g(33%) C-1c 和 6.1g 回收的 C-1b。

[0127] 步骤 3-将 CDI(4.5g,1.3 当量)加至 C-1c(3.3g,21.1mmol)在 MeCN(50mL)中的溶液,将反应混合物在 50℃ 搅拌 2 小时。反应结束后,真空浓缩混合物,重新溶于 EtOAc(300mL),用水和盐水洗涤,干燥 (MgSO<sub>4</sub>),过滤并真空浓缩。粗产物经 SiO<sub>2</sub> 色谱法纯化,采用 EtOAc/己烷梯度(10-50% EtOAc)洗脱,得到 2.6g(64%) C-2。

[0128] 步骤 4-于 0℃、向 C-2(100mg,1.1 当量)在 DMF(2mL)中的溶液加入 NaH(24mg,1.25 当量,60%矿物油分散体)。搅拌 15 分钟后,加入 A-2d(199mg,0.475mmol),在 RT 继续搅拌 30 分钟,此时将全部反应混合物倒入 H<sub>2</sub>O(10mL)中,用 EtOAc 萃取。然后有机层用盐水洗涤,干燥 (MgSO<sub>4</sub>),过滤并真空浓缩。粗产物经 SiO<sub>2</sub> 色谱法纯化,采用 EtOAc/己烷梯度(10-30% EtOAc)洗脱,得到 0.200g(72%) C-3。

[0129] 步骤 5&6-将 C-3(175mg,0.33mmol)、TFA(1.3mL)和 MsOH(0.33mL)的溶液加热至 75℃ 达 4 小时。结束后,真空浓缩反应混合物,重新溶于 EtOAc(300mL),连续用 H<sub>2</sub>O 和盐水洗涤,干燥 (MgSO<sub>4</sub>),过滤并真空浓缩。发现粗产物为酰胺 C-4a(135mg,0.275mmol)。将此物质悬于二噁烷(1.4mL)中,在 0℃ 连续用吡啶(200 μ L,9 当量)和 TFAA(112 μ L,3 当量)处理。然后将混合物温和地升温至 60℃ 达 5 小时。将混合物倒入 20mL 水中,用 EtOAc 萃取。有机层用盐水洗涤,干燥 (MgSO<sub>4</sub>),真空浓缩,用 Et<sub>2</sub>O 研磨,得到 I-2。

[0130]

## 实施例 4

[0131] 3-[6-溴-2-氟-3-(6-氧代-6,7-二氢-咪唑并[4,5-c]哒嗪-5-基甲基)-苯氧基]-5-氯-苯甲腈(I-7;方案 D)

[0132] 步骤 1-将烯丙基甘氨酸甲酯(730mg,1.0 当量,用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液从 Et<sub>2</sub>O 中的 HCl 盐释放游离碱)溶于 DCE(25mL)中。向此溶液加入 A-2b(2g,5.6mmol),然后加入 NaBH(OAc)<sub>3</sub>(1.66g,1.4 当量)。搅拌过夜后,将反应混合物用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液淬灭,用 Et<sub>2</sub>O 萃取。有机层用盐水洗涤,干燥 (MgSO<sub>4</sub>),过滤并真空浓缩。粗产物经 SiO<sub>2</sub> 色谱法纯化,采用 EtOAc/己烷梯度(20-30% EtOAc)洗脱,得到 1.25g(48%) D-4。

[0133] 步骤 2-将三甲基甲硅烷基异氰酸酯(1mL,2.5 当量)和 DMAP(32mg,0.10 当量)加至 D-4(1.20g,2.60mmol)在 THF(13mL)中的溶液。将此溶液加热至 50℃ 达 3 天,冷却,真空浓缩。粗产物经 SiO<sub>2</sub> 色谱法纯化,采用 EtOAc/己烷梯度(33-66% EtOAc)洗脱,得到 1.11g(88%) 己内酰脲 D-5。

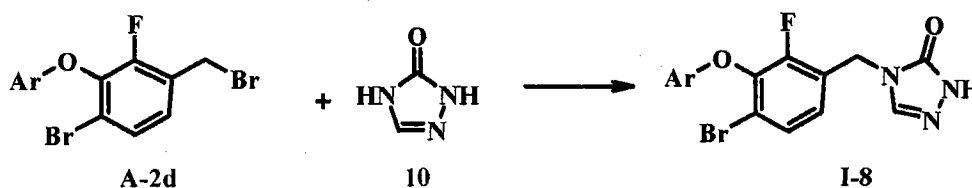
[0134] **步骤3-**向D-5(1.02g, 2.13mmol)在THF(8.5mL)中的溶液加入OsO<sub>4</sub>(100 μL, 5%于叔丁醇中),然后加入NaIO<sub>4</sub>(1.36g, 3当量)在H<sub>2</sub>O(2.8mL)中的溶液。搅拌24小时后,将粘稠混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液稀释,用EtOAc萃取。然后有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并真空浓缩,得到相应醛。将粗醛溶于AcOH(17mL)中,加入肼(670 μL, 10当量)。再加热24小时后,真空浓缩混合物,经SiO<sub>2</sub>色谱法纯化,采用MeOH/DCM梯度(1-7% MeOH)纯化,得到略微不纯的产物,其经HPLC进一步纯化得到I-7。

[0135]

#### 实施例5

[0136] 3-[6-溴-2-氟-3-(5-氧代-1,5-二氢-[1,2,4]三唑-4-基甲基)-苯氧基]-5-氯-苯甲腈(I-8)

[0137]



Ar = 3-氯-5-氟基-苯基

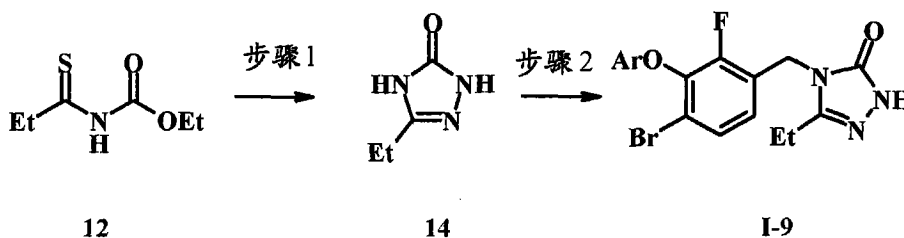
[0138] 将A-2d(200mg, 0.477mmol)、2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮(10, CASRN930-33-6, 0.040g, 1.0当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.13g, 2.0当量)和KI(0.008g, 0.1当量)与MeCN(1.5mL)的溶液加热至85℃达2小时,然后冷却至RT。将反应混合物用10% MeOH/DCM稀释,连续用水和盐水洗涤。蒸发有机萃取液,粗产物经SiO<sub>2</sub>色谱法纯化,采用MeOH/DCM梯度(3-10% MeOH)洗脱,得到0.020g(10%)I-8,为白色固体。

[0139]

#### 实施例6

[0140] 3-[6-溴-3-(3-乙基-5-氧代-1,5-二氢-[1,2,4]三唑-4-基甲基)-2-氟-苯氧基]-5-氯-苯甲腈(I-9)

[0141]



Ar = 3-氯-5-氟基-苯基

[0142] **步骤1-**于RT、向(硫代丙酰基)氨基甲酸乙酯(12, CASRN 72139-54-9, 0.28g, 1.74mmol)和EtOH(3mL)的溶液加入肼(0.1mL, 2当量),将所得溶液在80℃加热2小时,将反应混合物冷却,真空浓缩。用EtOAc洗涤固体,得到0.15g(76%)14。

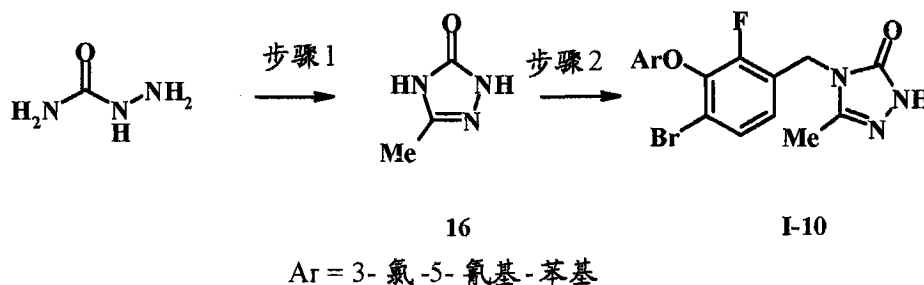
[0143] **步骤2-**将A-2d(0.15g, 0.358mmol)、14(0.04g, 1.0当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.1g, 2当量)和KI(0.004g, 0.1当量)与MeCN(2.5mL)的溶液在75℃加热24小时。将反应混合物用10% MeOH/DCM稀释,有机层连续用H<sub>2</sub>O和盐水洗涤。干燥合并的有机萃取液(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并真空浓缩。粗产物经SiO<sub>2</sub>色谱法纯化,采用MeOH/DCM梯度(1-7% MeOH)洗脱,得到0.015g(9%)I-9。

[0144]

## 实施例 7

[0145] 3-[6-溴-2-氟-3-(3-甲基-5-氧代-1,5-二氢-[1,2,4]三唑-4-基甲基)-苯氧基]-5-氯-苯甲腈 (I-10)

[0146]



[0147] 步骤 1- 将氨基脒 (1g, 9mmol)、原乙酸三甲酯 (2.5mL, 2.2 当量) 和 MeOH (10mL) 的溶液在 RT 搅拌 18 小时。真空去除挥发性物质, 将固体用甲苯洗涤, 过滤, 得到 0.8g (79%) 16。

[0148] 步骤 2- 将 A-2d (0.12g, 0.286mmol)、16 (0.035g, 1.25 当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.1g, 2.5 当量) 和 KI (0.005g, 0.1 当量)、丙酮 (1mL) 和 MeCN (2.5mL) 的溶液在 45°C 加热 24 小时。将反应混合物用 10% MeOH/DCM 稀释, 有机层连续用 H<sub>2</sub>O 和盐水洗涤。干燥合并的有机萃取液 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并真空浓缩。粗产物经 SiO<sub>2</sub> 色谱法纯化, 采用 MeOH/DCM 梯度 (1.5-7% MeOH) 洗脱, 得到 0.020g (16%) I-10。

[0149]

## 实施例 8

[0150] 3-氯-5-[6-氯-2-氟-3-(2-氧代-2,3-二氢-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基甲基)-苯氧基]-苯甲腈 (I-6, 方案 E)

[0151] 步骤 1- 向 3-氯-5-氟苯甲腈 (E-1, 10g, 64.28mmol) 和 6-氯-2-氟-3-甲基-苯酚 (E-2, 9.38g, 58.44mmol) 在 DMA (100mL) 中的溶液加入 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.9g, 5.84mmol), 然后加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.9g, 64.28mmol)。在氩气下将混合物加热至 120°C (油浴) 达 5.5 小时。将反应冷却至 RT, 加入水 (150mL)。将混合物用 EtOAc (150mL) 萃取, 水相用 EtOAc (2×100mL) 反萃取。干燥合并的 EtOAc 萃取液 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并真空浓缩, 得到 11.1g (75% 纯度) E-3a, 其为白色结晶固体。

[0152] 步骤 2- 向 E-3a (11.1g, 75% 纯度, 28mmol) 在 CCl<sub>4</sub> (100mL) 中的溶液加入 NBS (5.4g, 30mmol), 然后加入 AIBN (450mg, 2.74mmol)。将混合物加热至正好低于回流温度, 维持 5 小时。加入另外的 NBS (2.7g) 和 AIBN (200mg), 再继续加热 5 小时。将物质冷却至 RT, 过滤去除沉淀的琥珀酰亚胺。浓缩滤液, 将残留物溶于 EtOAc (100mL), 并与盐水 (100mL) 一起振摇。收集 EtOAc 相, 水相用 EtOAc (2×80mL) 反萃取。干燥合并的有机萃取液 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并真空浓缩。粗产物经 SiO<sub>2</sub> 色谱法纯化, 采用 EtOAc/己烷梯度 (1.5-8% EtOAc) 洗脱, 得到 6.8g (65%) E-3b, 为白色结晶固体。

[0153] 根据与实施例 2 中所述类似的方法, 除了用 E-3b 替换 A-2b, 由 E-3b 制备 I-6。

[0154]

## 实施例 10

[0155] 由 I-11 和 I-12 示例的脒和氨基甲酸酯可通过 D-1 或 A-2c (其中 3-氯-5-氟基-苯基部分可被本发明范围内的取代的苯基部分代替) 分别与异氰酸酯缩合而制备。大量的异氰酸酯是商业可得的, 或者它们可由芳基胺与光气容易地制得。

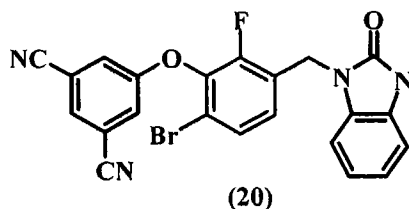


[0156]

## 实施例 11

[0157] 5-[6-溴-2-氟-3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-1-基甲基)-苯氧基]-间苯二甲腈(方案 B, 20)

[0158]



[0159] 甲酚氰酸酯 - 将溴 (100mL ; 1.06 当量) 放入反应器中的 H<sub>2</sub>O (350mL) 下, 冷却剂通过夹套循环。冰 - 水浴用来冷却。在另外的容器中, 制备 NaCN (100g, 1.11 当量) 在 H<sub>2</sub>O (350mL) 中的溶液, 并将此溶液加至溴 / 水中, 加入的速率保持温度 ≤ 30°C。将所得溴化氰浆液加至邻甲酚 (209g, 1.00 当量) 在甲苯 (900mL) 中的溶液。剧烈搅拌两相混合物, 并冷却至低于 10°C。加入 TEA (270mL, 0.98 当量), 同时将温度保持在 ≤ 10°C。暂停搅拌, 除去水相, 并用庚烷 (540mL) 替换。将有机相连续用稀 NaOH (1.20 当量)、水、2M HCl (0.4 当量)、水、饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液和水洗涤, 并将温度保持在 ≤ 15°C。经短暂的真空蒸馏将庚烷溶液干燥 (温度 ≤ 35°C), 通过 Karl Fischer 分析检测。贮藏有机相溶液直至下一步应用。

[0160] 步骤 1 - 向脱气的反应器中装入 iso-PrMgCl 的 THF 溶液 (1.14 当量, 2M 在 THF 中的溶液), 将 B-1a (495.2g, 1.352mol ; CASRN 136386-79-3) 泵入反应器中, 同时用水浴使温度低于 65°C。放热减弱后, 在 RT 搅拌反应直至金属化结束 (移取等份试样, 用稀 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 淬灭并经气体色谱法测定)。将所得含有芳基格氏试剂的溶液加至甲酚氰酸酯 (见上 ; CASRN 1123-89-3) 的庚烷溶液, 同时将反应温度保持在低于 10°C。移取等份试样、用稀 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 淬灭并测定甲酚 / 氰酸酯比率来监控反应。当氰酸酯耗尽时, 将反应混合物加至稀 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 溶液 (86.5g H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 和 2.15L H<sub>2</sub>O) 中。分离水层, 将剩余的有机相用庚烷稀释, 并连续用冰冷的 NaOH 水溶液 (320g 50% NaOH 和 1kg 冰)、水、饱和 NH<sub>4</sub>Cl 和水洗涤。经共沸蒸馏干燥溶液, 产物经真空蒸馏纯化, 得到 395.7g (93.7%) B-1b, 其含杂质 3-6% 的 3-(叔丁基-二甲基甲硅烷基氧基)-溴苯。

[0161] 步骤 2-4 - 向反应器中装入 B-1b (36kg) 和甲苯 / 庚烷 (65kg) 的溶液。通过直接注射液氮至溶液表面下将溶液冷却至低于 -50°C。以保持温度低于 -20°C (如有需要, 加入液氮以保持所需温度) 的速率加入异丙基氯化镁 (70kg, 2.0M 于 THF 中) 的溶液。添加需要约 50 分钟。-20°C 的冷却溶液通过容器夹套循环, 将所得反应混合物在 -20°C 搅拌至少 1 小时。通过移取等份试样、用稀 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 淬灭并经 HPLC 测定来监控金属化进程。将 DMF (约 30kg) 冷却至 < -10°C 并以在转移步骤过程中使温度保持低于 0°C 的速率转移。将反应缓慢升温至 20°C, 移取等份试样、淬灭并经 HPLC 分析。将反应重新冷却至 0°C, 加入 8.2kg H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 和 90L H<sub>2</sub>O 的溶液, 同时将反应混合物保持在低于 10°C。向反应容器中装入 MTBE (50kg), 搅拌至少 15 分钟。将相分离, 并将水相移出容器。将剩余的有机溶液再次用 H<sub>2</sub>O (110L) 洗涤, 弃去水相。

[0162] 该反应容器装配冷却至 5°C 的冷凝器和可在回流至完全排出之间转换的 Dean-Stark 榻分水器。将该容器用 N<sub>2</sub> 清洗, 并连续加入 p-TsOH (0.5kg)、乙二醇 (22kg) 和乙二醇二乙酸酯 (22kg)。经蒸馏去除 THF 和 MTBE (夹套温度在 80 至 95°C 之间)。蒸馏结束

后,将 Dean-Stark 分离器设定至回流,将夹套温度升至约 100℃,经共沸去除乙二醇和水。如有需要,可加入另外的甲苯。继续进行水的共沸去除,直至经 HPLC 检测到醛少于 1%。将反应混合物冷却至 25℃,加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> (25kg) 和水 (75L) 的溶液,搅拌溶液使之分离,移出水溶液。将残余的有机相用 H<sub>2</sub>O (100L) 洗涤。使反应容器设定用于蒸馏,将夹套升温至 60℃,起初在大气压、然后在真空下去除溶剂。

[0163] 当只剩下甲苯和 B-3a 时,将反应冷却至 25℃,加入 DME (70kg)。将溶液冷却至 -10℃ ~ -20℃ 之间,历经约 30 分钟加入冷却至 10℃ 的 15% NaOH 水溶液 (将反应温度保持在 < -10℃)。移取反应的等份试样,当去甲硅烷化结束时,用 H<sub>2</sub>O (80L) 稀释反应混合物,冷却至 < 0℃,用冷 6.0M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (13.2kg 浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 和 22L H<sub>2</sub>O) 将反应混合物的 pH 调节至 6-7。将混合物分配到 MTBE (130kg) 中。移出水层,用 MTBE 反萃取。合并的有机萃取液用 H<sub>2</sub>O 洗涤,移出水层,蒸馏挥发性溶剂,直至反应体积为约 50-70L。残余的有机相用庚烷 (20kg) 稀释,过滤所得的沉淀苯酚,在 Nutsche 过滤器中干燥,得到 B-3b。

[0164] 步骤 5- 将 B-3b (6.0g, 31.38mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.76g, 34.52mmol) 和 DMA (48mL) 的溶液搅拌 5 分钟。向该溶液加入 1,4-二溴-2,3-二氟-苯 (85.33g, 0.3138mol), 将溶液在 125℃ 加热 55 分钟。HPLC 分析表明原料已经耗尽。将反应混合物用 H<sub>2</sub>O (73mL) 稀释,充分搅拌,然后移出底部有机层。将有机相用 H<sub>2</sub>O (900mL) 稀释,然后经蒸汽蒸馏去除过量的二溴-二氟-苯。将剩余的溶液用 DCM (50mL) 萃取,将有机相分离,并用 MeOH (115mL) 稀释。将烧瓶设定用于蒸馏,蒸馏溶剂直至温度计在 65℃ 稳定 10 分钟。将反应混合物缓慢冷却至 6℃,过滤所得固体,用 MeOH 洗涤两次。将白色固体真空干燥,得到 9.7g B-4a。

[0165] 步骤 6- 将 iso-PrMgCl (15.6mL, 1.4 当量) 逐滴加至冷却至 -78℃ 的 B-4a (10g, 22.6mmol) 和甲苯 (140mL) 的溶液。将反应混合物在 -78℃ 搅拌 4 小时,短暂升温至 -20℃,然后重新冷却至 -78℃。将 DMF (3.4mL) 加至反应混合物,将反应升温至 RT,用 NH<sub>4</sub>Cl 淬灭,用 EtOAc 萃取。粗产物经 SiO<sub>2</sub> 色谱法纯化,采用 25% EtOAc/己烷洗脱,得到 5.93g (68%) B-4b。

[0166] 步骤 7- 将 NaBH<sub>4</sub> (1.14g, 2 当量) 加至 B-4b (5.93g, 15.1mmol) 在 THF (25mL) 和 EtOH (25mL) 的混合物中的溶液。将反应在 RT 搅拌 2 小时,然后在 0℃ 贮藏过夜。将混合物用 H<sub>2</sub>O 淬灭,用 EtOAc 萃取,干燥 (MgSO<sub>4</sub>),真空浓缩。粗产物经 SiO<sub>2</sub> 色谱法 (45% EtOAc/己烷) 纯化,得到 5.4g (91%) B-4c,为透明油 / 泡沫状固体。

[0167] 步骤 8- 将 TsOH 的水溶液 (0.14g 于 6mL H<sub>2</sub>O 中, 0.06 当量) 加至 B-4c (5.4g, 13.7mmol) 在 MeCN (20mL) 和 H<sub>2</sub>O (20mL) 中的溶液。将混合物加热至 70℃ 达 2 小时,然后在 RT 搅拌过夜。将混合物用 EtOAc 萃取,用 NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤合并的有机萃取液,干燥 (MgSO<sub>4</sub>),真空浓缩,得到 4.1g (87%) B-5a。

[0168] 步骤 9- 将盐酸羟胺 (2.1g, 1.05 当量) 分三批加至 NaHCO<sub>3</sub> (2.55g, 1.05 当量) 在 H<sub>2</sub>O (168mL) 中的溶液。加入 B-5a (10.12g, 28.9mmol) 在 THF (168mL) 中的溶液,将反应在 RT 搅拌。当反应结束后 (约 3 小时),将混合物分离,水层用 NH<sub>4</sub>Cl 溶液、稀 HCl 洗涤,并用 EtOAc 萃取。干燥合并的有机层 (MgSO<sub>4</sub>),过滤,真空浓缩。粗产物经 SiO<sub>2</sub> 色谱法纯化,采用 EtOAc/己烷洗脱,得到 8.62g (82%) B-5b,其为缓慢固化的油。

[0169] 步骤 10- 将 TFAA (6.5mL, 2 当量) 加至冷却至 0℃ 的 B-5b (8.62g, 24mmol) 在吡啶 (11.5mL, 6 当量) 和二噁烷 (57mL) 的混合物中的溶液。将反应混合物加热至 65℃ 达数

小时,然后冷却至 RT,搅拌过夜。将暗黄色混合物用 DCM 稀释,用水和稀 HCl 洗涤。干燥有机层 ( $\text{MgSO}_4$ ),过滤并真空浓缩,得到黄色油,其经  $\text{SiO}_2$  色谱法纯化,采用 40% EtOAc/ 己烷洗脱,得到醇和相应三氟乙酸酯的混合物 (5.91g)。将混合物溶于 THF 中,在  $0^\circ\text{C}$  下逐滴加入 LiOH(840mg,约 1.5 当量)的水溶液。将混合物在  $0^\circ\text{C}$  搅拌 1 小时,用 1N HCl 淬灭,并用 EtOAc 萃取。干燥合并的有机层 ( $\text{MgSO}_4$ ),过滤,浓缩,得到 4.9g (59%) B-5c,为含有微量原料酯的白色固体。

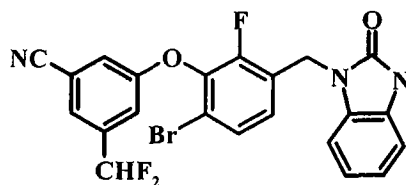
[0170] 步骤 11- 将  $\text{PBr}_3$  的溶液 (15mL 1.0M 在 DCM 中的溶液,1.1 当量) 加至 B-5c(4.81g, 13.9mmol) 在 DCM(23mL) 中的溶液。将溶液在 RT 搅拌 2 小时。将混合物用  $\text{NaHCO}_3$  淬灭,用 DCM 萃取,干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ),过滤,浓缩,得到黄色油。产物经  $\text{SiO}_2$  色谱法纯化,采用 20% EtOAc/ 己烷洗脱,得到 1.9g B-6,为白色固体。

[0171] 5-[6-溴-2-氟-3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-1-基甲基)-苯氧基]-间苯二甲腈可由 B-6 和 2-羟基苯并咪唑、用实施例 1 步骤 5 中所述的方法制备。

[0172] 实施例 12

[0173] 5-[6-溴-2-氟-3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-1-基甲基)-苯氧基]-间苯二甲腈 (22)

[0174]



[0175] 步骤 12- 将乙酸酐 (0.93g, 1.5 当量) 加至 B-4c(2.4g, 6.1mmol) 和 TEA(0.93g, 1.5 当量) 在 MeCN(10mL) 中的溶液。将溶液在 RT 搅拌 1 小时,用 EtOAc 稀释,用  $\text{NaHCO}_3$  溶液洗涤,干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤,浓缩,得到 2.2g (82%) B-4d,为透明油。

[0176] 步骤 2- 将 p-TsOH(60mg, .06 当量) 在  $\text{H}_2\text{O}$ (6mL) 中的溶液加至 B-4d(2.2g, 5.0mmol) 在 MeCN(8mL) 中的溶液。将所得溶液在  $70^\circ\text{C}$  加热 5 小时。然后将溶液冷却至 RT,用 EtOAc 稀释,用饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液和盐水洗涤。干燥有机层 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),浓缩。粗产物经  $\text{SiO}_2$  色谱法纯化,采用 EtOAc/ 己烷洗脱,得到 1.3g (62%) B-7a,为透明油。

[0177] 步骤 3- 向冷却至  $0^\circ\text{C}$  的 B-7a(0.12g, 0.3mmol) 在 DCM(1mL) 中的溶液加入一滴 EtOH,然后加入 DAST(0.92g, 1.2 当量)。将溶液升温至 RT,在此温度下放置过夜。然后将混合物小心地倒在冰上。加入饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液,混合物用 DCM 萃取,干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤并浓缩,得到 B-7b。将此产物溶于 THF(10mL) 中,加入 2M 在  $\text{H}_2\text{O}$  中的 LiOH(1.75mL),将混合物搅拌 3 小时。用 1N HCl 淬灭反应,用 EtOAc 萃取,干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤并浓缩。残渣经  $\text{SiO}_2$  色谱法纯化,得到 0.074g (67%) B-7c。

[0178] 5-[6-溴-2-氟-3-(2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-1-基甲基)-苯氧基]-间苯二甲腈 (22) 可由 B-7c、用与实施例 1 步骤 4 和 5 中所述类似的方法制备。

[0179] 实施例 13

[0180] HIV-1 逆转录酶测定

[0181] RNA 依赖性 DNA 聚合酶活性利用生物素化的引物寡核苷酸和氟化 dNTP 底物测定。通过将生物素化的引物分子俘获在链霉抗生物素包被的闪烁亲近测定 (SPA) 珠

(Amersham) 上,对新合成的 DNA 进行定量。聚合酶测定底物的序列为:18nt DNA 引物,5'-生物素/GTC CCT GTT CGGGCG CCA-3';47nt RNA 模板,5'-GGG UCU CUC UGG UUA GAC CACUCU AGC AGU GGC GCC CGA ACA GGG AC-3'。生物素化 DNA 引物获自 Integrated DNA Technologies 公司, RNA 模板由 Dharmacon 合成。DNA 聚合酶测定(终体积 50  $\mu$ l)包含在 45mM Tris-HCl pH 8.0、45mM NaCl、2.7mM Mg(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>、0.045% Triton X-100w/v、0.9mM EDTA 中的 32nM 生物素化 DNA 引物,64nM RNA 底物,dGTP、dCTP、dTTP(各自 5  $\mu$ M),103nM [<sup>3</sup>H]-dATP(比活性=29  $\mu$  Ci/mmol)。反应包含在 100% DMSO 中的 5 $\mu$ l 系列化合物稀释液以便进行 IC<sub>50</sub> 测定,DMSO 的终浓度为 10%。通过添加 30  $\mu$ l HIV-1RT 酶(1-3nM 的终浓度)启动反应。调整蛋白质浓度以便提供线性产物形成达至少 30min 孵育。在 30 $^{\circ}$ C 孵育 30 分钟后,添加 50  $\mu$ l 200mM EDTA(pH 8.0) 和 2mg/ml SA-PVT SPA 珠(Amersham,RPNQ0009,用 20mM Tris-HCl pH 8.0、100mM EDTA 和 1% BSA 重构)淬灭反应。将珠沉降过夜,用 96-孔 Top 计数器-NXT(Packard)对 SPA 信号进行计数。使用 GraphPad 进行 Sigmoidal 回归分析获得 IC<sub>50</sub> 值。

[0182]

## 实施例 14

[0183]

## 抗病毒测定方法

[0184] 抗 HIV-1 抗病毒活性利用 Pauwels 等人的方法(Pauwels 等人, J Virol Methods 1988 20:309-321)的改进形式来评价。该方法基于化合物保护 HIV-1 感染的类 T 淋巴细胞(MT4 细胞)以防止其发生感染所介导的细胞死亡的能力。测定的终点计算为培养物的细胞生存力被保留 50% 时的化合物的浓度('50%抑制浓度', IC<sub>50</sub>)。培养物的细胞生存力通过可溶性黄色 3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基四唑鎓溴化物(MTT)的摄取及其向紫色的不溶性甲臍盐的还原来确定。溶解后,用分光光度法测量甲臍产物的量。

[0185] 制备对数生长期的 MT4 细胞,用 HIV-1 的 HXB2-株以每个细胞 0.0001 病毒感染单位的复数、以 200-500  $\mu$ l 的总体积感染总共  $2 \times 10^6$  个细胞。将细胞与病毒在 37 $^{\circ}$ C 孵育 1 小时,随后去除病毒。然后将细胞在 0.01M 磷酸缓冲盐水(pH 7.2)中洗涤,随后重新悬浮在培养基中并与系列稀释的测试化合物一起孵育。使用的培养基是 RPMI 1640,不含酚红但补充有青霉素、链霉素、L-谷氨酰胺和 10% 胎牛血清(GM10)。

[0186] 将测试化合物在二甲基亚砜(DMSO)中制备成 2mM 溶液。然后用 GM10 制备四份平行的 2-倍系列稀释液,将 50  $\mu$ l 的量放置在 96-孔板中,其最终浓度范围为 625-1.22 纳摩尔。然后将 50  $\mu$ l GM10 和  $3.5 \times 10^4$  个被感染细胞加至各孔中。还制备了不含细胞(空白)、含未感染细胞(100%生存力;4 个重复)和含有被感染细胞但不含化合物(病毒介导的细胞死亡的总数,4 个重复)的对照培养物。然后将培养物在 37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 的潮湿空气中培养 5 天。

[0187] 用 0.01M 磷酸缓冲盐水 pH 7.2 制备 5mg/mL MTT 的新鲜溶液,向各个培养物中加入 20  $\mu$ l。将培养基如上所述进一步孵育 2 小时。通过上下抽吸进行混合,加入 170  $\mu$ l 在酸化异丙醇中的 Triton X-100(10% v/v 在 1:250 浓 HCl/异丙醇混合物中的 Triton X-100),再次混合,当甲臍沉淀完全溶解时,在 540nm 和 690nm 波长(690nm 的读数用作各孔之间伪差的空白值)测定培养物的吸光度(OD)。由下列方程式计算各个处理过的培养物的保护百分数:

[0188]

$$\text{保护百分数} = \frac{(\text{OD 药物处理的培养物}) - (\text{OD 未处理的病毒对照培养物})}{(\text{OD 未感染的培养物}) - (\text{OD 未处理的病毒对照培养物})} \times 100\%$$

[0189] 然后将保护百分数对  $\log_{10}$  药物浓度绘图得到  $IC_{50}$  值。

[0190] 在两种测定法中,式 I 化合物的活性范围为: $IC_{50}$  约 0.5 至约 10000nM 或 0.5 至约 5000nM,优选化合物的活性范围为: $IC_{50}$  约 0.5 至约 750nM,更优选约 0.5 至 300nM,最优选约 0.5 至 50nM。

[0191] \_\_\_\_\_

[0192] 表 II

[0193] \_\_\_\_\_

[0194] 化合物                      抗病毒测定

[0195]                                       $IC_{50}$  ( $\mu$  M)

[0196] \_\_\_\_\_

[0197] I-4                              0.0004

[0198] \_\_\_\_\_

[0199] 实施例 15

[0200] 通过数种途径施用的主题化合物的药物组合物如本实施例所述制备。

[0201] 用于口服施用的组合物 (A)

[0202] \_\_\_\_\_

[0203] 成分                              % wt. /wt.

[0204] \_\_\_\_\_

[0205] 活性成分                              20.0%

[0206] 乳糖                                      79.5%

[0207] 硬脂酸镁                              0.5%

[0208] \_\_\_\_\_

[0209] 用于口服施用的组合物 (B)

[0210] \_\_\_\_\_

[0211] 成分                                      % wt. /wt.

[0212] \_\_\_\_\_

[0213] 活性成分                              20.0%

[0214] 硬脂酸镁                              0.5%

[0215] 交联羧甲基纤维素钠                      2.0%

[0216] 乳糖                                      76.5%

[0217] PVP(聚乙烯基吡咯烷)                      1.0%

[0218] \_\_\_\_\_

[0219] 将各成分混合并装入胶囊,每粒胶囊含有约 100mg;一粒胶囊近似为总的日剂量。

[0220] 用于口服施用的组合物 (B)

[0221] \_\_\_\_\_

[0222] 成分                                      % wt. /wt.

[0223] 活性成分                              20.0%

[0224]	硬脂酸镁	0.5%
[0225]	交联羧甲基纤维素钠	2.0%
[0226]	乳糖	76.5%
[0227]	PVP(聚乙烯基吡咯烷)	1.0%

[0228]

[0229] 将各成分合并,并用溶剂如甲醇制粒。然后将制剂干燥,并用适宜的压片机制成片剂(每片含有约 20mg 活性化合物)。

[0230] 用于口服施用的组合物(C)

[0231]

[0232]	成分	% wt. /wt.
[0233]	活性化合物	1.0g
[0234]	富马酸	0.5g
[0235]	氯化钠	2.0g
[0236]	尼泊金甲酯	0.15g
[0237]	尼泊金丙酯	0.05g
[0238]	砂糖	25.5g
[0239]	山梨醇(70%溶液)	12.85g
[0240]	Veegum K(Vanderbilt 公司)	1.0g
[0241]	调味剂	0.035ml
[0242]	着色剂	0.5mg
[0243]	蒸馏水	适量至 100ml

[0244]

[0245] 将各成分混合形成用于口服施用的混悬液。

[0246] 在前述说明书或随后的权利要求中所公开的、以其特定形式或者以实施所公开功能的方式或达到所公开结果的方法或过程所表达的特征酌情可以分别或者以这些特征的任意组合用于实现各种形式的本发明。

[0247] 为了使前述发明清楚和可以理解,已经通过例证和举例对其做了一些详细描述。对本领域技术人员显而易见的是,可以在所附权利要求的范围内实施多种变化和变更。因此,应当理解,上述说明书的目的是用于举例说明而非限制。因此,本发明的范围不应参考上述说明书来确定,而应当参考随后所附的权利要求以及所述权利要求所赋予的等同方式的全部范围来确定。

[0248] 本文提及的所有专利、专利申请和科学文献确定了本领域技术人员的知识,并由此以其全部内容并入作为参考,其引用程度如同将明确且单独地指定每一专利、专利申请和科学文献并入作为参考。对于本文所引用的任意参考与本说明书的特定教义之间的任何矛盾,应以后者为准。同样地,对于本领域已知的词语或短语句的定义与如本说明书中明确教导的该词语或短语句的定义之间的任何冲突,应以后者为准。