

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580006996.6

[51] Int. Cl.

C07D 221/18 (2006.01)
C07D 211/08 (2006.01)
C07D 211/68 (2006.01)
C07D 211/80 (2006.01)
C07D 401/00 (2006.01)
C07D 405/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 8 月 8 日

[11] 公开号 CN 101014574A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 409/00 (2006.01)
C07D 411/00 (2006.01)
C07D 413/00 (2006.01)
C07D 417/00 (2006.01)
C07D 419/00 (2006.01)
C07D 421/00 (2006.01)
C07D 213/02 (2006.01)

[22] 申请日 2005.3.4

[21] 申请号 200580006996.6

[30] 优先权

[32] 2004.3.9 [33] US [31] 60/551,440

[86] 国际申请 PCT/US2005/007106 2005.3.4

[87] 国际公布 WO2005/086700 英 2005.9.22

[85] 进入国家阶段日期 2006.9.4

[71] 申请人 默克公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 M·M·莫里塞特 P·D·威廉斯

J·S·维 T·E·费希尔

T·A·利尔

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 韦欣华 李连涛

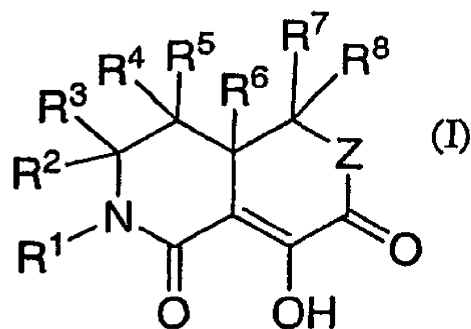
权利要求书 13 页 说明书 60 页

[54] 发明名称

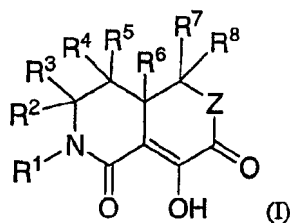
HIV 整合酶抑制剂

[57] 摘要

式 I 的化合物是 HIV 整合酶的抑制剂和 HIV 复制的抑制剂, 其中 Z、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 和 R⁹ 在说明书中定义。该化合物可用于预防和治疗 HIV 感染以及预防、延迟 AIDS 的发病和治疗 AIDS。该化合物以化合物本身的形式或者药用可接受盐的形式用于抗 HIV 感染和 AIDS。该化合物和其盐可以作为药物组合物的成分, 任选的与其它抗病毒剂、免疫调节剂、抗生素或疫苗结合使用。



1、式 I 的化合物式、或者其单独的旋光异构体对映异构体或非对映异构体、或者其药用可接受的盐:



其中:

Z 是 O 或者 N - R⁹;

R¹ 是用 R^J 取代的 -C₁₋₆ 烷基, 其中 R^J 是:

(A) 芳基或者稠合到 5 元或者 6 元杂芳环上的芳基, 所述杂芳环含有 1-4 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子, 其中所述芳基或稠合芳基

(i) 任选由 1-5 个取代基取代, 所述取代基每个独立地是:

- (1) -C₁₋₆ 烷基, 其任选用以下基团取代: -OH、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 卤烷基、-CN、-NO₂、-N(R^A)R^B、-C(=O)N(R^A)R^B、-C(=O)R^A、-CO₂R^A、-S(O)_nR^A、-SO₂N(R^A)R^B、-N(R^A)C(=O)R^B、-N(R^A)CO₂R^B、-N(R^A)SO₂R^B、-N(R^A)SO₂N(R^A)R^B、-OC(=O)N(R^A)R^B 或者 -N(R^A)C(=O)N(R^A)R^B,
- (2) -O-C₁₋₆ 烷基,
- (3) -C₁₋₆ 卤烷基,
- (4) -O-C₁₋₆ 卤烷基,
- (5) -OH,
- (6) 卤素,
- (7) -CN,

- (8) $-\text{NO}_2$,
 - (9) $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}}$,
 - (10) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}}$,
 - (11) $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}}$,
 - (12) $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{A}}$,
 - (13) $-\text{SR}^{\text{A}}$,
 - (14) $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}}$,
 - (15) $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A}}$,
 - (16) $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}}$,
 - (17) $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{SO}_2\text{R}^{\text{B}}$,
 - (18) $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}}$,
 - (19) $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{B}}$,
 - (20) $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}}$, 或者
 - (21) $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{CO}_2\text{R}^{\text{B}}$, 和
- (ii) 任选用 1 或 2 个取代基取代, 所述取代基每个独立地是:
- (1) 芳基,
 - (2) 用芳基取代的 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基,
 - (3) $-\text{HetA}$,
 - (4) $-\text{C}(=\text{O})-\text{HetA}$, 或者
 - (5) $-\text{HetB}$;

其中每个 HetA 独立地是 C4-7 氮杂环烷基或者 C3-6 二氮杂环烷基, 所述氮杂环烷基和二氮杂环烷基的任何一个任选地用每个都独立选自氧代基或者 C_{1-6} 烷基的 1-3 个取代基取代; 和

其中每个 HetB 是含有 1-4 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元或者 6 元杂芳环, 其中所述杂芳环任选由 1-4 个取代基取代, 其中每个取代基独立的是卤素、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 卤烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$

卤烷基或者羟基；或

(B) 含有 1-4 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元或者 6 元杂芳环；其中所述杂芳环：

(i) 任选由 1-4 个取代基取代，所述取代基每个独立地是卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 卤烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 卤烷基或者羟基，和

(ii) 任选由 1 或者 2 个取代基取代，所述取代基每个独立地是芳基或者芳基取代的 $-C_{1-6}$ 烷基取代基；

R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 定义如下：

(A) R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 每个独立的是：

(1) $-H$ ，

(2) $-C_{1-6}$ 烷基，任选地由以下基团取代： $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 卤烷基、 $-CN$ 、 $-N(R^A)$ R^B 、 $-C(=O)N(R^A)R^B$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-CO_2R^A$ 、 $-S(O)_nR^A$ 、 $-SO_2N(R^A)R^B$ 、 $-N(R^A)C(=O)R^B$ 、 $-N(R^A)CO_2R^B$ 、 $-N(R^A)SO_2R^B$ 、 $-N(R^A)SO_2N(R^A)R^B$ 、 $-N(R^A)C(=O)N(R^A)R^B$ 或者 $-OC(=O)N(R^A)R^B$ ，

(3) $-C_{1-6}$ 卤烷基，

(4) CycA，

(5) AryA，

(6) HetC，或者

(7) 用 CycA、AryA 或者 HetC 取代的 $-C_{1-6}$ 烷基；

(B) R^2 、 R^4 以及其每个所连接的碳原子一起形成碳碳双键； R^3 和 R^5 每个独立的如上述部分 A 中所定义；

(C) R^2 和 R^3 以及它们共同连接的碳原子一起形成 3 元至 8 元饱和碳环，该碳环任选地由 1-4 个取代基取代，所述取代基每个独立地是 $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 卤烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基或者 $-O-C_{1-6}$ 卤烷基； R^4 和 R^5 每个独立如上述部分 A 所定义；或者

(D) R^4 和 R^5 以及它们共同连接的碳原子一起形成 3 元至 8 元饱和碳环，所述碳环任选地由 1-4 个取代基取代，所述取代

基每个独立地是 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 卤烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基或者 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 卤烷基； R^2 和 R^3 每个独立如上述部分 A 所定义；

R^6 是：

- (1) $-\text{H}$,
- (2) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基，任选地由以下基团取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 卤烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{A}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{\text{A}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{CO}_2\text{R}^{\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{SO}_2\text{R}^{\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}}$ 或者 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}}$,
- (3) $-\text{C}_{1-6}$ 卤烷基，
- (4) CycA,
- (5) AryA,
- (6) HetC, 或者
- (7) 用 CycA、AryA 或者 HetC 取代的 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基；

R^7 和 R^8 每个独立地是：

- (1) $-\text{H}$,
- (2) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基，任选地由以下基团取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 卤烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{A}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{\text{A}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{CO}_2\text{R}^{\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{SO}_2\text{R}^{\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}}$ 或者 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}}$,
- (3) $-\text{C}_{1-6}$ 卤烷基，
- (4) $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}}$,
- (5) $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{A}}$,
- (6) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}}$,
- (7) $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}}$,
- (8) $-\text{R}^{\text{K}}$,

- (9) $-C(=O)R^K$,
 (10) $-C(=O)N(R^A)R^K$,
 (11) $-C(=O)N(R^A)-C_{1-6}$ 亚烷基 $-R^K$, 或者
 (12) 用 $-R^K$, $-C(=O)R^K$, $-C(=O)N(R^A)R^K$ 或者
 $-C(=O)N(R^A)-C_{1-6}$ 亚烷基 $-R^K$ 取代的 $-C_{1-6}$ 烷基;
 基;

或者, 可替换地, R^7 和 R^8 以及它们共同连接的碳原子一起形成 3 元至 8 元饱和碳环, 所述碳环任选地由 1-4 个取代基取代, 所述取代基每个独立地是卤素、 $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 卤烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基或者 $-O-C_{1-6}$ 卤烷基;

R^9 是:

- (1) $-H$,
 (2) $-C_{1-6}$ 烷基, 任选地由以下基团取代: $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 卤烷基、 $-CN$ 、 $-N(R^A)R^B$ 、 $-C(=O)N(R^A)R^B$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-CO_2R^A$ 、 $-S(O)_nR^A$ 、 $-SO_2N(R^A)R^B$ 、 $-N(R^A)C(=O)R^B$ 、 $-N(R^A)CO_2R^B$ 、 $-N(R^A)SO_2R^B$ 、 $-N(R^A)SO_2N(R^A)R^B$ 、 $-N(R^A)C(=O)N(R^A)R^B$ 或者 $-OC(=O)N(R^A)R^B$,
 (3) $-C_{1-6}$ 卤烷基,
 (4) CycA,
 (5) AryA,
 (6) HetC, 或者
 (7) 用 CycA、AryA 或者 HetC 取代的 $-C_{1-6}$ 烷基;

每个 n 独立地是等于 0、1 或 2 的整数;

每个 R^A 独立地是 H 或者 C_{1-6} 烷基;

每个 R^B 独立地是 H 或者 C_{1-6} 烷基;

每个 R^K 独立地是 CycA、AryA 或 HetC;

每个 CycA 独立地是 C_{3-8} 环烷基, 其任选由 1-4 个取代基取代, 每个取代基是卤素、 $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 卤烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基或者 $-O-C_{1-6}$ 卤烷基;

每个 AryA 独立地是芳基, 所述芳基

(a) 任选地由 1-5 个取代基取代, 所述取代基每个独立地是 -C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-OH、-C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 卤烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-N(R^A)R^B、-C₁₋₆ 亚烷基-C(=O)N(R^A)R^B、-C₁₋₆ 亚烷基-C(=O)R^A、-C₁₋₆ 亚烷基-CO₂R^A、-C₁₋₆ 亚烷基-S(O)_nR^A、-O-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 卤烷基、-O-C₁₋₆ 卤烷基、-OH、卤素、-N(R^A)R^B、-C(=O)N(R^A)R^B、-C(=O)R^A、-CO₂R^A、-S(O)_nR^A、或者-SO₂N(R^A)R^B, 和

(b) 任选地由 C₃₋₈ 环烷基、芳基、HetD、或者由 C₃₋₈ 环烷基、芳基或者 HetD 取代的 -C₁₋₆ 烷基取代;

每个 HetC 独立地是含有至少一个碳原子和 1-4 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 4 元至 7 元饱和或者不饱和杂环, 其中所述杂环

(a) 任选由 1-4 个取代基取代, 所述每个取代基是卤素、-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 卤烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 卤烷基、OH 或者氧代基, 和

(b) 任选地由 C₃₋₈ 环烷基、芳基、HetD、或者由 C₃₋₈ 环烷基、芳基或者 HetD 取代的 -C₁₋₆ 烷基取代;

每个 HetD 独立地是含有至少一个碳原子和 1-4 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 4 元至 7 元饱和或者不饱和杂环; 和

每个芳基独立地是 (i) 苯基或者 (ii) 9 元或者 10 元二环稠合碳环系统, 其中至少一个环是芳族环。

2、权利要求 1 的化合物、或者其单独对映异构体或者非对映异构体、或者其药用可接受的盐, 其中 Z 是 N-R⁹。

3、权利要求 1 的化合物、或者其单独对映异构体或者非对映异构体、或者其药用可接受的盐, 其中 R¹ 是 -CH₂-R^J, R^J 是苯基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基或者喹唑啉基, 其中任一种

(a) 任选被 1-4 个取代基取代, 所述取代基每个独立地是:

- (1) -C₁₋₄ 烷基,
- (2) -O-C₁₋₄ 烷基,
- (3) -C₁₋₄ 卤烷基,
- (4) -O-C₁₋₄ 卤烷基,

- (5) 卤素,
 - (6) $-\text{CN}$,
 - (7) $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}}$,
 - (8) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}}$,
 - (9) $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}}$,
 - (10) $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A}}$,
 - (11) $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{SO}_2\text{R}^{\text{B}}$,
 - (12) $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}}$,
 - (13) $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{B}}$, 或
 - (14) $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}}$, 和
- (b) 任选的被苯基、苄基、 $-\text{HetA}$ 或者 $-\text{C}(=\text{O})-\text{HetA}$ 取代; 其中每个 HetA 独立地是 C_{4-7} 氮杂环烷基或者 C_{3-6} 二氮杂环烷基, 所述氮杂环烷基和二氮杂环烷基的任一个任选被 1-3 个取代基取代, 每个取代基独立地是氧代基或者 C_1-4 烷基; 前提是当 HetA 经由 $-\text{C}(=\text{O})-$ 部分连接到该化合物的其余部分时, HetA 经由环 N 原子连接到 $-\text{C}(=\text{O})-$ 上。

4、权利要求 1 的化合物、或者其单独对映异构体或者非对映异构体、或者其药用可接受的盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 定义如下:

- (A) R^2 和 R^4 的定义如同在权利要求 1 的部分 A 中定义的那样;
 R^3 和 R^5 都是 H;
- (B) R^2 和 R^4 的定义如同在权利要求 1 的部分 B 中定义的那样;
 R^3 和 R^5 都是 H;
- (C) R^2 和 R^3 的定义如同在权利要求 1 的部分 C 中定义的那样;
 R^4 和 R^5 都是 H; 或者
- (D) R^4 和 R^5 的定义如同在权利要求 1 的部分 D 中定义的那样;
 R^2 和 R^3 都是 H。

5、权利要求 1 的化合物、或者其单独对映异构体或者非对映异构体、或者其药用可接受的盐, 其中 R^6 是:

- (1) $-\text{H}$,
- (2) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基,
- (3) $-\text{C}_{1-6}$ 氟烷基,

(4) CycA,

(5) AryA, 或者

(6) AryA 取代的 $-C_{1-6}$ 烷基。

6、权利要求 5 的化合物、或者其单独对映异构体或者非对映异构体、或者其药用可接受的盐, 其中 R^6 是 H。

7、权利要求 1 的化合物、或者其单独对映异构体或者非对映异构体、或者其药用可接受的盐, 其中 R^7 和 R^8 独立地是:

(1) $-H$,

(2) $-C_{1-6}$ 烷基,

(3) $-CO_2R^A$,

(4) $-C(=O)N(R^A)R^B$,

(5) $-R^K$,

(6) $-C(=O)R^K$,

(7) $-C(=O)N(R^A)R^K$, 或

(8) $-C(=O)N(R^A)-C_{1-6}$ 亚烷基 $-R^K$;

或者, 可替换地, R^7 和 R^8 以及它们共同连接的碳原子一起形成 3 元至 7 元饱和碳环。

8、权利要求 1 的化合物、或者其单独对映异构体或者非对映异构体、或者其药用可接受的盐, 其中 R^9 是:

(1) $-H$,

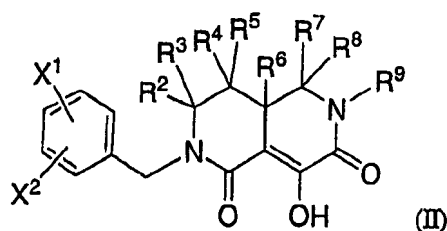
(2) $-C_{1-6}$ 烷基,

(3) $-C_{1-6}$ 氟烷基,

(4) CycA, 或者

(5) 用 CycA、AryA 或者 HetC 取代的 $-C_{1-6}$ 烷基。

9、式 II 的化合物、或者其单独对映异构体或者非对映异构体、或者其药用可接受的盐:



其中:

X^1 和 X^2 每个独立地是 $-H$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 卤烷基、 $-O-C_{1-4}$ 卤烷基、卤素、 $-CN$ 、 $-N(R^A)R^B$ 、 $-C(=O)N(R^A)R^B$ 、或者 $-S(O)_nR^A$ ，其中 n 是等于 0、1 或 2 的整数;

R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 定义如下:

(A) R^2 和 R^4 每个独立地是 $-H$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基或者苄基; R^4 和 R^5 都是 H ;

(B) R^2 和 R^4 以及其每个连接的碳原子一起形成碳碳双键; R^3 和 R^5 都是 H ;

(C) R^2 和 R^3 以及它们共同连接的碳原子一起形成环丙基; R^4 和 R^5 都是 H ; 或者

(D) R^4 和 R^5 以及它们共同连接的碳原子一起形成环丙基; R^3 和 R^2 都是 H ;

R^6 是 H 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 CF_3 、环丙基、苯基或者苄基;

R^7 是 H 或者 $-C_{1-4}$ 烷基;

R^8 是 $-H$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(=O)N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、HetF、 $-C(=O)-HetE$ 、或者 $-C(=O)N(R^A)-(CH_2)_{1-2}-HetF$; 其中

HetF 是含有至少一个碳原子和 1-4 个杂原子的 4 元至 7 元饱和杂环，所述杂原子选自 1-4 个 N 原子、0 或 1 个氧原子、和 0 或 1 个硫原子，其中所述饱和杂环任选地由 1-3 个取代基取代，每个取代基独立地是氧代基或者 C_{1-4} 烷基; 前提条件是饱和杂环经由环 N 原子连接到 $-C(=O)$ 上; 和

HetF 是含有 1-4 个独立选自 N 、 O 和 S 的杂原子的 5 元或者 6 元杂芳环，其中所述杂芳环任选地由 1 或 2 个独立地是 C_{1-4} 烷基的取代基取代;

或者可替换地， R^7 和 R^8 和它们共同连接的碳原子一起形成 3 元至 6 元饱和碳环;

R^9 是 $-H$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、或者 $-CH_2$ -苯基;

每个 R^A 独立地是 H 或者 C_{1-4} 烷基; 和

每个 R^B 独立地是 H 或者 C_{1-4} 烷基。

10、权利要求 9 的化合物、或者其单独对映异构体或者非对映异构体、或者其药用可接受的盐，其中：

X^1 和 X^2 每个独立地是 H、氟、氯、甲基、三氟甲基、甲氧基、CN、
-SO₂CH₃、-C(=O)NH(CH₃) 或者 -C(=O)N(CH₃)₂；

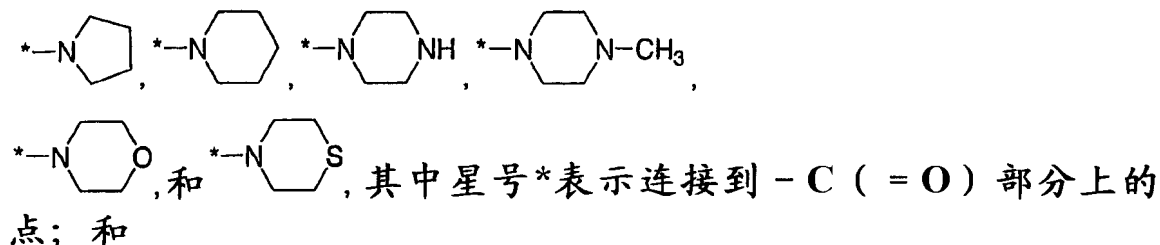
R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 都是 H；

R^6 是 H、甲基、环丙基或者苯基；

R^7 是 H 或者甲基；

R^8 是 -H、-C₁₋₄ 烷基、-CO₂-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)NH(C₁₋₄ 烷基)、-C(=O)N(C₁₋₄ 烷基)₂、C₃₋₆ 环烷基、HetF、-C(=O)-HetE、或者 -C(=O)N(R^A)-(CH₂)₁₋₂-HetF；其中

HetE 选自：



HetF 选自吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基和哌嗪基；

或者，可替换地， R^7 和 R^8 和它们共同连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基或者环己基；和

R^9 是 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CH₂CF₃、环丙基、或者 -CH₂-环丙基。

11、一种化合物或其药用可接受的盐，选自下列物质：

2-(4-氟苄基)-8-羟基-6-甲基-2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮；

2-(4-氟苄基)-8-羟基-5,5,6-三甲基-2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮；

(+)-2-(4-氟苄基)-8-羟基-5,5,6-三甲基-2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮；

(-)-2-(4-氟苄基)-8-羟基-5,5,6-三甲基-2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮；

2-(4-氟苄基)-8-羟基-6-甲基-4a-苯基-2,3,4,4a,5,6-六氢

- 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮;
- (+) - 2 - (4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 6 - 甲基 - 4a - 苯基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮;
- (-) - 2 - (4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 6 - 甲基 - 4a - 苯基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮;
- 5 - (叔丁基羰基) - 2 - (4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 6 - 甲基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮, 和其非对映异构体和对映异构体;
- 5 - 乙基 - 2 - (4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 6 - 甲基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮, 和其非对映异构体和对映异构体;
- 6 - (环丙基甲基) - 2 - (4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 5,5 - 二甲基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮;
- 5 - (二甲基氨基羰基) - 2 - (4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 6 - 甲基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮, 和其非对映异构体和对映异构体;
- 2 - (3 - 氯 - 4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 5,5,6 - 三甲基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮;
- (+) - 2 - (3 - 氯 - 4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 5,5,6 - 三甲基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮;
- (-) - 2 - (3 - 氯 - 4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 5,5,6 - 三甲基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮;
- 6' - (4 - 氟苄基) - 4' - 羟基 - 2' - 甲基 - 6',7',8',8a' - 四氢 - 2'H - 螺[环戊烷 - 1,1' - [2,6]二氮杂萘] - 3',5' - 二酮;
- (+) - 6' - (4 - 氟苄基) - 4' - 羟基 - 2' - 甲基 - 6',7',8',8a' - 四氢 - 2'H - 螺[环戊烷 - 1,1' - [2,6]二氮杂萘] - 3',5' - 二酮;
- (-) - 6' - (4 - 氟苄基) - 4' - 羟基 - 2' - 甲基 - 6',7',8',8a' - 四氢 - 2'H - 螺[环戊烷 - 1,1' - [2,6]二氮杂萘] - 3',5' - 二酮;
- 2 - (3,4 - 二氟苄基) - 8 - 羟基 - 5,5,6 - 三甲基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮;
- 6' - (4 - 氟苄基) - 4' - 羟基 - 2' - 甲基 - 6',7',8',8a' - 四氢 - 2'H - 螺[环丁烷 - 1,1' - [2,6]二氮杂萘] - 3',5' - 二酮;
- 5 - [(2 - 甲基丙基) 氨基羰基] - 2 - (4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 6 - 甲

基-2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮, 和其非对映异构体和对映异构体;

5-(叔丁基氨基羰基)-2-(4-氟苄基)-8-羟基-6-甲基-2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮, 和其非对映异构体和对映异构体;

5-[(2-哌啶基甲基)氨基羰基]-2-(4-氟苄基)-8-羟基-6-甲基-2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮, 和其非对映异构体和对映异构体;

5-(嘧啶-2-基)-2-(4-氟苄基)-8-羟基-6-甲基-2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮, 和其非对映异构体和对映异构体;

2-(3-氯-4-氟苄基)-8-羟基-6-环丙基-2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮;

(+)-2-(3-氯-4-氟苄基)-8-羟基-6-环丙基-2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮; 和

(-)-2-(3-氯-4-氟苄基)-8-羟基-6-环丙基-2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮。

12、药物组合物, 含有有效量的权利要求 1-11 任一的化合物或者其单独对映异构体或者非对映异构体或者其药用可接受的盐, 和药用可接受的载体。

13、抑制需要治疗的受试者体内 HIV 整合酶的方法, 包括向所述受试者给药有效量的权利要求 1-11 任一的化合物或者其单独对映异构体或者非对映异构体或者其药用可接受的盐。

14、用于在需要治疗的受试者体内预防或者治疗 HIV 感染、或者用于预防、治疗或延迟 AIDS 发病的方法, 包括向所述受试者给药有效量的权利要求 1-11 任一的化合物或者其单独对映异构体或者非对映异构体或者其药用可接受的盐。

15、权利要求 1-11 任一的化合物或者其单独对映异构体或者非对映异构体或者其药用可接受的盐在需要治疗的受试者体内抑制 HIV 整合酶的用途。

16、权利要求 1-11 任一的化合物或者其单独对映异构体或者非对映异构体或者其药用可接受的盐在需要治疗的受试者体内预防或者

治疗 HIV 感染或者预防、治疗或延迟 AIDS 发病的用途。

17、权利要求 1-11 任一的化合物或者其单独对映异构体或者非对映异构体或者其药用可接受的盐在制备用于在需要治疗的受试者体内抑制 HIV 整合酶的药物中的用途。

18、权利要求 1-11 任一的化合物或者其单独对映异构体或者非对映异构体或者其药用可接受的盐在制备用于在需要治疗的受试者体内预防或者治疗 HIV 感染或者预防、治疗或延迟 AIDS 发病的药物中的用途。

19、一种药物组合物，是 (i) 权利要求 1-11 任一的化合物或者其单独对映异构体或者非对映异构体或者其药用可接受的盐，和 (ii) 选自 HIV 蛋白酶抑制剂、非核苷酸 HIV 逆转录酶抑制剂和核苷酸 HIV 逆转录酶抑制剂的 HIV 感染/AIDS 抗病毒剂；其中 (i) 的化合物或其药用可接受的盐和 (ii) 的 HIV 感染/AIDS 抗病毒剂各自的用量使该组合能有效地抑制 HIV 整合酶、预防或者治疗 HIV 感染、或者预防、治疗或者延迟 AIDS 的发病。

HIV 整合酶抑制剂

本申请要求 2004 年 3 月 9 日提交的美国临时申请 No.60/551440 的权益，该临时申请在此全文引入作为参考。

技术领域

本发明涉及羟基四氢化二氮杂萘二酮、羟基六氢化二氮杂萘二酮化合物、羟基二氢化吡喃并吡啶二酮、羟基四氢化吡喃并吡啶二酮化合物、和其药用可接受的盐，其合成，以及作为 HIV 整合酶抑制剂的用途。本发明的化合物和其药用可接受的盐可用于预防或治疗 HIV 感染，以及可用于预防或治疗或者延迟 AIDS 的发病。

背景技术

命名为人体免疫缺陷病毒 (HIV) 的反转录病毒，尤其是称作 HIV-1 型 (HIV-1) 和 2 型 (HIV-2) 病毒的菌株，是包括免疫系统进行性破坏 (获得性免疫缺陷综合症, AIDS)、中枢神经系统和外围神经系统退化的复杂疾病的病原体。这种病毒以前称为 LAV、HTLV-III 或者 ARV。反转录病毒复制的共有特征是通过前病毒 DNA 的病毒编码的整合酶插入到宿主细胞基因组中，这是 HIV 在人体 T-淋巴细胞和单核细胞中复制所需的步骤。人们相信整合在以下三个步骤中是通过整合酶介导的：组装核蛋白与病毒 DNA 序列的稳定复合体；从该线性前病毒 DNA 的 3' 末端分裂两个核苷酸；在宿主靶向位置处形成的交错切口处，将所述前病毒 DNA 的所述 3'OH 凹端共价连接。该过程的第四个步骤，即，最终间隙的修复合成，可以通过细胞酶完成。

HIV 的核苷酸排序表明在一个开放读框中存在着多聚酶基因。[Ratner, L.等, Nature, 313, 277 (1985)]。氨基酸序列的同源性提供了证据证明 pol 序列编码逆转录酶、整合酶和 HIV 蛋白酶[Toh, H.等, EMBO J.4, 1267 (1985); Power, M.D.等, Science, 231, 1567 (1986); Pearl, L.H.等, Nature, 329, 351 (1987)]。已经表明对于 HIV 复制而言，所有这三种酶都很重要。

已知有些作为 HIV 复制抑制剂的抗病毒化合物在治疗 AIDS 和类

似疾病上也是有效的试剂，包括逆转录酶抑制剂比如叠氮胸苷（AZT）和依非韦伦，和蛋白酶抑制剂比如吲哚那韦和奈非那韦。本发明的化合物是 HIV 整合酶的抑制剂和 HIV 复制的抑制剂。在体外对整合酶的抑制和对 HIV 在细胞内复制的抑制是对体外 HIV 感染的细胞中由重组整合酶催化的链转移反应进行抑制的直接后果。本发明的特别优点是对 HIV 整合酶和 HIV 复制的高度特异性抑制。

下面的参考文献受到了关注，用作背景：

US 6380249、US6306891 和 US6262055 公开了可用作 HIV 整合酶抑制剂的 2,4-二氧代丁酸和酸酯。

WO 01/00578 公开了可用作 HIV 整合酶抑制剂的 1-（芳烃-或者杂芳烃-取代的）-3-（杂芳烃取代的）-1,3-丙二酮。

US2003/0055071（对应于 WO02/30930）、WO02/30426 和 WO02/55079 每篇都公开了用作 HIV 整合酶抑制剂的某些 8-羟基-1,6-二氮杂萘-7-酰胺。

WO02/036734 公开了将用作 HIV 整合酶抑制剂的某些氮杂和多氮杂-萘基酮。

WO03/16275 公开了某些具有整合酶抑制活性的化合物。

WO03/35076 公开了某些用作 HIV 整合酶抑制剂的 5,6-二羟基嘧啶-4-酰胺，WO03/35077 公开了有些用作 HIV 整合酶抑制剂的 N-取代的 5-羟基-6-氧代-1,6-二氢化嘧啶-4-酰胺。

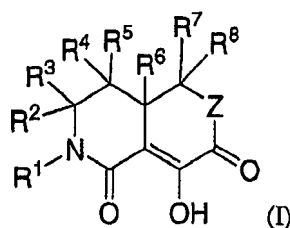
WO03/062204 公开了某些用作 HIV 整合酶抑制剂的羟基二氮杂萘酮酰胺。

WO04/004657 公开了作为 HIV 整合酶抑制剂的某些羟基吡咯衍生物。

发明内容

本发明涉及羟基多氢化二氮杂萘二酮化合物和羟基多氢化吡喃并吡啶二酮化合物。这些化合物可以以化合物或者其药用可接受盐或者水合物（合适时）的形式，或者作为药物组合物的成分，无论是否结合其它 HIV/AIDS 抗病毒剂、抗感染剂、免疫调节剂、抗生素或者疫苗，都可以用于抑制 HIV 整合酶、防止 HIV 感染、治疗 HIV 的感染、以及预防、治疗和延迟 AIDS 和/或 ARC 的发病。具体而言，本发明包

括式 I 的化合物和其药用可接受的盐:



其中:

Z 是 O 或者 N-R⁹;

R¹ 是用 R^j 取代的 -C₁₋₆ 烷基, 其中 R^j 是:

(A) 芳基或者稠合到 5 元或者 6 元杂芳环上的芳基, 所述杂芳环含有 1-4 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子, 其中所述芳基或稠合芳基

(i) 任选被 1-5 个取代基取代, 所述取代基每个独立地是:

- (1) -C₁₋₆ 烷基, 其任选被以下基团取代: -OH、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 卤烷基、-CN、-NO₂、-N(R^A)R^B、-C(=O)N(R^A)R^B、-C(=O)R^A、-CO₂R^A、-S(O)_nR^A、-SO₂N(R^A)R^B、-N(R^A)C(=O)R^B、-N(R^A)CO₂R^B、-N(R^A)SO₂R^B、-N(R^A)SO₂N(R^A)R^B、-OC(=O)N(R^A)R^B 或者 -N(R^A)C(=O)N(R^A)R^B,
- (2) -O-C₁₋₆ 烷基,
- (3) -C₁₋₆ 卤烷基,
- (4) -O-C₁₋₆ 卤烷基,
- (5) -OH,
- (6) 卤素,
- (7) -CN,
- (8) -NO₂,
- (9) -N(R^A)R^B,

- (10) $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}},$
- (11) $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}},$
- (12) $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{A}},$
- (13) $-\text{SR}^{\text{A}},$
- (14) $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}},$
- (15) $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{A}},$
- (16) $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}},$
- (17) $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{SO}_2\text{R}^{\text{B}},$
- (18) $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}},$
- (19) $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{B}},$
- (20) $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}},$ 或者
- (21) $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{CO}_2\text{R}^{\text{B}},$ 和

(ii) 任选被 1 或 2 个取代基取代, 所述取代基每个独立地是:

- (1) 芳基,
- (2) 用芳基取代的 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基,
- (3) $-\text{HetA},$
- (4) $-\text{C}(=\text{O})-\text{HetA},$ 或者
- (5) $-\text{HetB};$

其中每个 HetA 独立地是 C4-7 氮杂环烷基或者 C3-6 二氮杂环烷基, 所述氮杂环烷基和二氮杂环烷基的任何一个任选地被各自都独立选自氧代基或者 C_{1-6} 烷基的 1-3 个取代基取代; 和

其中每个 HetB 是含有 1-4 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元或者 6 元杂芳环, 其中所述杂芳环任选被 1-4 个取代基取代, 其中每个取代基独立的是卤素、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 卤烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 卤烷基或者羟基; 或

(B) 含有 1-4 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元或者 6 元

杂芳环；其中所述杂芳环：

- (i) 任选被 1-4 个取代基取代，所述取代基每个独立地是卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 卤烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 卤烷基或者羟基，和
- (ii) 任选被 1 或者 2 个取代基取代，所述取代基每个独立地是芳基或者芳基取代的 $-C_{1-6}$ 烷基取代基；

R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 定义如下：

(A) R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 每个独立的是：

- (1) $-H$,
- (2) $-C_{1-6}$ 烷基，任选地由以下基团取代： $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 卤烷基、 $-CN$ 、 $-N(R^A)$ R^B 、 $-C(=O)N(R^A)R^B$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-CO_2R^A$ 、 $-S(O)_nR^A$ 、 $-SO_2N(R^A)R^B$ 、 $-N(R^A)C(=O)R^B$ 、 $-N(R^A)CO_2R^B$ 、 $-N(R^A)SO_2R^B$ 、 $-N(R^A)SO_2N(R^A)R^B$ 、 $-N(R^A)C(=O)N(R^A)R^B$ 或者 $-OC(=O)N(R^A)R^B$,
- (3) $-C_{1-6}$ 卤烷基,
- (4) CycA,
- (5) AryA,
- (6) HetC, 或者
- (7) 用 CycA、AryA 或者 HetC 取代的 $-C_{1-6}$ 烷基;
- (B) R^2 、 R^4 以及其每个所连接的碳原子一起形成碳碳双键； R^3 和 R^5 每个独立的如上述部分 A 中所定义；
- (C) R^2 和 R^3 以及它们共同连接的碳原子一起形成 3 元至 8 元饱和碳环，该碳环任选地由 1-4 个取代基取代，所述取代基每个独立地是 $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 卤烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基或者 $-O-C_{1-6}$ 卤烷基； R^4 和 R^5 每个独立如上述部分 A 所定义；或者
- (D) R^4 和 R^5 以及它们共同连接的碳原子一起形成 3 元至 8 元饱和碳环，所述碳环任选地由 1-4 个取代基取代，所述取代基每个独立地是 $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 卤烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基或者 $-O-C_{1-6}$ 卤烷基； R^2 和 R^3 每个独立如上

述部分 A 所定义;

R^6 是:

- (1) $-H$,
- (2) $-C_{1-6}$ 烷基, 任选地由以下基团取代: $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 卤烷基、 $-CN$ 、 $-N(R^A)R^B$ 、 $-C(=O)N(R^A)R^B$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-CO_2R^A$ 、 $-S(O)_nR^A$ 、 $-SO_2N(R^A)R^B$ 、 $-N(R^A)C(=O)R^B$ 、 $-N(R^A)CO_2R^B$ 、 $-N(R^A)SO_2R^B$ 、 $-N(R^A)SO_2N(R^A)R^B$ 、 $-N(R^A)C(=O)N(R^A)R^B$ 或者 $-OC(=O)N(R^A)R^B$,
- (3) $-C_{1-6}$ 卤烷基,
- (4) CycA,
- (5) AryA,
- (6) HetC, 或者
- (7) 用 CycA、AryA 或者 HetC 取代的 $-C_{1-6}$ 烷基;

R^7 和 R^8 每个独立地是:

- (1) $-H$,
- (2) $-C_{1-6}$ 烷基, 任选地由以下基团取代: $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 卤烷基、 $-CN$ 、 $-N(R^A)R^B$ 、 $-C(=O)N(R^A)R^B$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-CO_2R^A$ 、 $-S(O)_nR^A$ 、 $-SO_2N(R^A)R^B$ 、 $-N(R^A)C(=O)R^B$ 、 $-N(R^A)CO_2R^B$ 、 $-N(R^A)SO_2R^B$ 、 $-N(R^A)SO_2N(R^A)R^B$ 、 $-N(R^A)C(=O)N(R^A)R^B$ 或者 $-OC(=O)N(R^A)R^B$,
- (3) $-C_{1-6}$ 卤烷基,
- (4) $-C(=O)R^A$,
- (5) $-CO_2R^A$,
- (6) $-C(=O)N(R^A)R^B$,
- (7) $-N(R^A)SO_2N(R^A)R^B$,
- (8) $-R^K$,
- (9) $-C(=O)R^K$,
- (10) $-C(=O)N(R^A)R^k$,

(11) $-C(=O)N(R^A)-C_{1-6}$ 亚烷基 $-R^K$, 或者

(12) 用 $-R^K$, $-C(=O)R^K$, $-C(=O)N(R^A)R^K$ 或者 $-C(=O)N(R^A)-C_{1-6}$ 亚烷基 $-R^K$ 取代的 $-C_{1-6}$ 烷基;

或者, 可替换地, R^7 和 R^8 以及它们共同连接的碳原子一起形成 3 元至 8 元饱和碳环, 所述碳环任选地由 1-4 个取代基取代, 所述取代基每个独立地是卤素、 $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 卤烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基或者 $-O-C_{1-6}$ 卤烷基;

R^9 是:

(1) $-H$,

(2) $-C_{1-6}$ 烷基, 任选地由以下基团取代: $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 卤烷基、 $-CN$ 、 $-N(R^A)R^B$ 、 $-C(=O)N(R^A)R^B$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-CO_2R^A$ 、 $-S(O)_nR^A$ 、 $-SO_2N(R^A)R^B$ 、 $-N(R^A)C(=O)R^B$ 、 $-N(R^A)CO_2R^B$ 、 $-N(R^A)SO_2R^B$ 、 $-N(R^A)SO_2N(R^A)R^B$ 、 $-N(R^A)C(=O)N(R^A)R^B$ 或者 $-OC(=O)N(R^A)R^B$,

(3) $-C_{1-6}$ 卤烷基,

(4) CycA,

(5) AryA,

(6) HetC, 或者

(7) 用 CycA、AryA 或者 HetC 取代的 $-C_{1-6}$ 烷基;

每个 n 独立地是等于 0、1 或 2 的整数;

每个 R^A 独立地是 H 或者 C_{1-6} 烷基;

每个 R^B 独立地是 H 或者 C_{1-6} 烷基;

每个 R^K 独立地是 CycA、AryA 或 HetC;

每个 CycA 独立地是 C_{3-8} 环烷基, 其任选由 1-4 个取代基取代, 每个取代基是卤素、 $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 卤烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基或者 $-O-C_{1-6}$ 卤烷基;

每个 AryA 独立地是芳基, 所述芳基是

(a) 任选地由 1-5 个取代基取代, 所述取代基每个独立地是 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基 $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基 $-O-C_{1-6}$

烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基、 $-O-C_{1-6}$ 卤烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $N(R^A)R^B$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)N(R^A)R^B$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)R^A$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- CO_2R^A 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $S(O)_nR^A$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 卤烷基、 $-O-C_{1-6}$ 卤烷基、 $-OH$ 、卤素、 $-N(R^A)R^B$ 、 $-C(=O)N(R^A)R^B$ 、 $-C(=O)R^A$ 、 $-CO_2R^A$ 、 $-S(O)_nR^A$ 、或者 $-SO_2N(R^A)R^B$ ，和

(b) 任选地由 C_{3-8} 环烷基、芳基、HetD、或者由 C_{3-8} 环烷基、芳基或者 HetD 取代的 $-C_{1-6}$ 烷基取代；

每个 HetC 独立地是含有至少一个碳原子和 1-4 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 4 元至 7 元饱和或者不饱和杂环，其中所述杂环是

(a) 任选由 1-4 个取代基取代，所述每个取代基是卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 卤烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 卤烷基、OH 或者氧代基，和

(b) 任选地由 C_{3-8} 环烷基、芳基、HetD、或者由 C_{3-8} 环烷基、芳基或者 HetD 取代的 $-C_{1-6}$ 烷基取代；

每个 HetD 独立地是含有至少一个碳原子和 1-4 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 4 元至 7 元饱和或者不饱和杂环；和

每个芳基独立地是 (i) 苯基或者 (ii) 9 元或者 10 元二环稠合碳环系统，其中至少一个环是芳族环。

本发明还包括含有本发明化合物的药物组合物以及制备所述药物组合物的方法。本发明还包括治疗 AIDS 的方法、延迟 AIDS 发病的方法、预防 AIDS 的方法、预防 HIV 感染的方法和/或治疗 HIV 感染的方法。

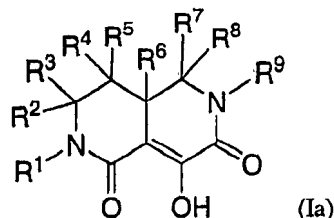
基于下面的描述、实施例和所附权利要求，将对本发明的其它实施方案、方面和特征进行进一步描述或者使其变得显而易见。

具体实施方式

本发明包括上述式 I 的化合物和其药用可接受的盐。这些化合物和其药用可接受的盐是 HIV 整合酶抑制剂。具体而言，式 I 的化合物抑制了 HIV-1 整合酶的整合酶功能。

本发明的第一实施方案是式 I 的化合物或者其药用可接受的盐，其中 Z 是 $N-R^9$ ；所有其它变量的定义如前所述（即，如同发明内容中

的定义)。换言之,在本实施方案中,式 I 的化合物是式 Ia 的化合物:



本发明的第二实施方案是式 I 的化合物或其药用可接受的盐,其中 R^1 是 $CH_2 - R^J$; 所有其它变量的定义如前所述(即,如同发明内容中的定义),或者如同第一实施方案所述。

本发明的第三实施方案是式 I 的化合物或者其药用可接受的盐,其中 R^1 是 $CH_2 - R^J$; R^J 是苯基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基或者喹唑啉基,其任一种

(a) 任选被 1-4 个取代基取代,所述取代基每个独立地是:

- (1) $-C_{1-4}$ 烷基,
- (2) $-O-C_{1-4}$ 烷基,
- (3) $-C_{1-4}$ 卤烷基,
- (4) $-O-C_{1-4}$ 卤烷基,
- (5) 卤素,
- (6) $-CN$,
- (7) $-N(R^A)R^B$,
- (8) $-C(=O)N(R^A)R^B$,
- (9) $-S(=O)R^A$,
- (10) $-SO_2R^A$,
- (11) $-N(R^A)SO_2R^B$,
- (12) $-N(R^A)SO_2N(R^A)R^B$,
- (13) $-N(R^A)C(=O)R^B$, 或
- (14) $-N(R^A)C(=O)-C(=O)N(R^A)R^B$,

和

(b) 任选被苯基、苄基、 $-HetA$ 或者 $-C(=O)-HetA$ 取代; 其中每个 $HetA$ 独立地是 C_{4-7} 氮杂环烷基或者 C_{3-6} 二氮杂

环烷基, 所述氮杂环烷基和二氮杂环烷基的任一个任选被 1-3 个取代基取代, 每个取代基独立地是氧代基或者 C_{1-4} 烷基; 和前提是当 HetA 经由 $-C(=O)-$ 部分连接到该化合物的其余部分时, HetA 经由环 N 原子连接到该 $-C(=O)-$ 上;

和所有其它变量和初始定义相同, 或者和第一实施方案中的定义相同。

本发明的第四实施方案是式 I 的化合物或其药用可接受的盐, 其中 R^1 是 CH_2-R^J ; R^J 是任选被 1-3 个取代基取代的苯基, 所述取代基每个独立地是: (1) $-C_{1-4}$ 烷基, (2) $-C_{1-4}$ 氟烷基, (3) $-O-C_{1-4}$ 烷基, (4) $-O-C_{1-4}$ 氟烷基, (5) 卤素, (6) $-CN$, (7) $-C(=O)N(R^A)R^B$, 或者 (8) $-SO_2R^A$; 所有其它变量如初始所定义, 或者如同第一实施方案所定义。

本发明的第五实施方案是式 I 的化合物或其药用可接受的盐, 其中 R^1 是 CH_2-R^J ; R^J 是 4-氟苯基; 所有其它变量如初始所定义, 或者如同第一实施方案所定义。

本发明的第六实施方案是式 I 的化合物或者其药用可接受的盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的定义如下:

- (A) R^2 和 R^4 的定义如同在上述 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 定义的部分 A 中初始定义的那样; R^3 和 R^5 都是 H;
- (B) R^2 和 R^4 的定义如同在上述 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 定义的部分 B 中初始定义的那样; R^3 和 R^5 都是 H;
- (C) R^2 和 R^3 的定义如同在上述 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 定义的部分 C 中初始定义的那样; R^4 和 R^5 都是 H; 或者
- (D) R^4 和 R^5 的定义如同在上述 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 定义的部分 D 中初始定义的那样; R^2 和 R^3 都是 H;

和, 所有其它变量如初始所定义或者前述实施方案任一所定义。

本发明的第七实施方案是式 I 的化合物或者其药用可接受的盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的定义如下:

- (A) R^3 和 R^5 都是 H; R^2 和 R^4 每个独立地是 (1) $-H$, (2) $-C_{1-4}$ 烷基, (3) $-C_{1-4}$ 氟烷基, (4) C_{3-6} 环烷基, (5) 苯基, 或者 (6) 苄基;

(B) R^2 和 R^4 以及其每个所连接的碳原子一起形成碳碳双键; R^3 和 R^5 都是 H;

(C) R^2 和 R^3 以及其它它们共同连接的碳原子一起形成 3 元 - 7 元饱和碳环; R^4 和 R^5 都是 H; 或者

(D) R^4 和 R^5 以及它们共同连接的碳原子一起形成 3 元 - 7 元饱和碳环; R^2 和 R^3 都是 H;

和所有其它变量如初始所定义或者前述任一实施方案所定义。

本发明的第八实施方案是式 I 的化合物或其药用可接受的盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 都是 H; 所有其它变量如初始所定义或者前述任一实施方案所定义。

本发明的第九实施方案是式 I 的化合物或其药用可接受的盐, 其中 R^6 是: (1) - H, (2) - C_{1-6} 烷基, (3) - C_{1-6} 氟烷基, (4) CycA, (5) AryA, 或者 (6) 用 AryA 取代的 - C_{1-6} 烷基; 所有其它变量如初始所定义或者前述任一实施方案所定义。

本发明的第十实施方案是式 I 的化合物或其药用可接受的盐, 其中 R^6 是 H、- C_{1-4} 烷基、 CF_3 、环丙基、苯基或者苄基; 所有其它变量如初始所定义或者前述任一实施方案所定义。

本发明的第十一实施方案是式 I 的化合物或其药用可接受的盐, 其中 R^6 是 H; 所有其它变量如初始所定义或者前述任一实施方案所定义。

本发明的第十二实施方案是式 I 的化合物或其药用可接受的盐, 其中 R^7 和 R^8 每个独立的是: (1) - H, (2) - C_{1-6} 烷基, (3) - CO_2R^A , (4) - $C(=O)N(R^A)R^B$, (5) - R^K , (6) - $C(=O)-R^K$, (7) - $C(=O)N(R^A)-R^K$, 或者 (8) - $C(=O)N(R^A)-C_{1-6}$ 亚烷基 - R^K ; 或者, 可替换地, R^7 和 R^8 以及其它它们共同连接的碳原子一起形成 3 元 - 7 元饱和碳环; 所有其它变量如初始所定义或者前述任一实施方案所定义。

本发明的第十三实施方案是式 I 的化合物或其药用可接受的盐, 其中 R^7 是 H 或者 - C_{1-4} 烷基; 和 R^8 是: (1) - H, (2) - C_{1-4} 烷基, (3) - CO_2-C_{1-4} 烷基, (4) - $C(=O)NH(C_{1-4}$ 烷基), (5) - $C(=O)N(C_{1-4}$ 烷基)₂, (6) CycA, (7) HetF,

(8) - $C(=O)-HetE$, 其中 HetE 是含有至少一个碳原子和 1

- 4 个杂原子的 4 元至 7 元饱和杂环, 所述杂原子选自 1-4 个 N 原子、0 或者 1 个氧原子、和 0 或 1 个硫原子, 其中所述饱和的杂环任选地由 1-3 个取代基取代, 所述取代基每个独立地是氧代基或者 C_{1-4} 烷基; 和其中前提条件是所述饱和杂环经由环 N 原子连接到 $-C(=O)-$ 上, 或者

(9) $-C(=O)N(R^A)-(CH_2)_{1-2}-HetF$, 其中 HetF 是含有 1-4 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元或者 6 元杂芳环, 其中所述杂芳环任选地被 1 或 2 个取代基取代, 所述取代基每个独立地是 C_{1-4} 烷基;

或者, 可替换地, R^7 和 R^8 以及其它它们共同连接的碳原子一起形成 3 元-6 元饱和碳环; 所有其它变量如初始所定义或者前述任一实施方案所定义。

本发明的第十四实施方案是式 I 的化合物或其药用可接受的盐, 其中 R^7 是 H 或者 $-C_{1-4}$ 烷基; 和 R^8 是: (1) $-H$, (2) $-C_{1-4}$ 烷基, (3) $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基, (4) $-C(=O)NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$, (5) $-C(=O)N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$, (6) CycA,

(7) $-C(=O)-HetE$, 其中 HetE 含有至少一个碳原子和 1-4 个杂原子的 4 元至 7 元饱和杂环, 所述杂原子选自 1-4 个 N 原子、0 或者 1 个氧原子、和 0 或 1 个硫原子, 其中所述饱和杂环任选地由 1-3 个取代基取代, 所述取代基每个独立地是氧代基或者 C_{1-4} 烷基; 和其中前提条件是所述饱和杂环经由环 N 原子连接到 $-C(=O)-$ 上, 或者

(8) $-C(=O)N(R^A)-(CH_2)_{1-2}-HetF$, 其中 HetF 是含有 1-4 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元或者 6 元杂芳环, 其中所述杂芳环任选地被 1 或 2 个取代基取代, 所述取代基每个独立地是 C_{1-4} 烷基;

或者, 可替换地, R^7 和 R^8 以及其它它们共同连接的碳原子一起形成 3 元-6 元饱和碳环; 所有其它变量如初始所定义或者前述任一实施方案所定义。

本发明的第十五实施方案是式 I 的化合物或其药用可接受的盐, 其中 R^9 是: (1) $-H$, (2) $-C_{1-6}$ 烷基, (3) $-C_{1-6}$ 氟烷基, (4) CycA, 或者 (5) 由 CycA、AryA 或者 HetC 取代的 $-C_{1-6}$ 烷基; 所有

其它变量如初始所定义或者前述任一实施方案所定义。

本发明的第十六实施方案是式 I 的化合物或其药用可接受的盐, 其中 R^9 是: (1) -H, (2) - C_{1-4} 烷基, (3) - CH_2CF_3 , (4) - C_{3-6} 环烷基, (5) - CH_2-C_{3-6} 环烷基, 或者 (6) - CH_2 -苯基; 所有其它变量如初始所定义或者前述任一实施方案所定义。

本发明的第十七实施方案是式 I 的化合物或其药用可接受的盐, 其中 R^9 是 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、- CH_2CF_3 、环丙基或者 - CH_2 -环丙基。

本发明的第十八实施方案是式 I 的化合物或其药用可接受的盐, 其中每个 CycA 独立的是 C_{3-7} 环烷基, 所述环烷基任选地由 1-4 个每个独立地是卤素、-OH、- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 卤烷基、-O- C_{1-6} 烷基或者 -O- C_{1-6} 卤烷基的取代基取代; 所有其它变量如初始所定义或者前述任一实施方案所定义。

本发明的第十九实施方案是式 I 的化合物或其药用可接受的盐, 其中每个 AryA 独立地是芳基, 所述芳基

(a) 任选地由 1-5 个取代基取代, 所述取代基每个独立地是 - C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 亚烷基 -OH、- C_{1-6} 亚烷基 -O- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 亚烷基 -O- C_{1-6} 卤烷基、- C_{1-6} 亚烷基 -N(R^A) R^B 、- C_{1-6} 亚烷基 -C(=O)N(R^A) R^B 、- C_{1-6} 亚烷基 -C(=O) R^A 、- C_{1-6} 亚烷基 -CO $_2R^A$ 、- C_{1-6} 亚烷基 -S(O) $_nR^A$ 、-O- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 卤烷基、-O- C_{1-6} 卤烷基、-OH、卤素、-N(R^A) R^B 、-C(=O)N(R^A) R^B 、-C(=O) R^A 、-CO $_2R^A$ 、-S(O) $_nR^A$ 、-S(O) $_nR^A$ 、或者 -SO $_2$ N(R^A) R^B , 和

(b) 任选地由 C_{3-6} 环烷基、苯基、HetD、- CH_2-C_{3-6} 环烷基、苄基或者 - CH_2 -HetD 取代;

所有其它变量如初始所定义或者前述任一实施方案所定义。

本发明的第二十实施方案是式 I 的化合物或其药用可接受的盐, 其中每个 HetC 独立地是:

(i) 含有至少一个碳原子和 1-4 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 4 元至 7 元饱和杂环, 其中所述饱和杂环:

(a) 任选地用 1-4 个取代基取代, 所述取代基每个是卤

- 素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 卤烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 卤烷基、OH、或者氧代基，和
- (b) 任选地由 C_{3-6} 环烷基、苯基、HetD、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、苄基或者 $-CH_2-HetD$ 取代；
- (ii) 含有 1-4 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元或 6 元杂芳环，其中所述杂芳环：
- (a) 任选地由 1-4 个取代基取代，所述取代基每个是卤素、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 卤烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 卤烷基、或者 OH，和
- (b) 任选地由 C_{3-6} 环烷基、苯基、HetD、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、苄基、或者 $-CH_2-HetD$ 取代；

所有其它变量如初始所定义或者前述任一实施方案所定义。

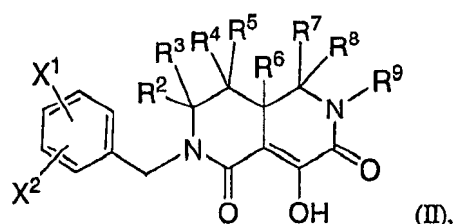
本发明的第二十一实施方案是式 I 的化合物或其药用可接受的盐，其中每个 HetD 独立地是 (i) 含有至少一个碳原子和 1-4 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 4 元至 7 元饱和杂环，或者 (ii) 含有 1-4 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元或者 6 元杂芳环；所有其它变量如初始所定义或者前述任一实施方案所定义。

本发明的第二十二实施方案是式 I 的化合物或其药用可接受的盐，其中每个芳基独立地是苯基、茛基、2,3-二氢化茛基、萘基、或者四氢化萘基；所有其它变量如初始所定义或者前述任一实施方案所定义。在这个实施方案的一个方面，每个芳基独立地是苯基或者萘基。在另一个方面，每个芳基是苯基。

本发明的第二十三实施方案是式 I 的化合物或其药用可接受的盐，其中每个 R^A 和 R^B 独立地是 H 或者 C_{1-4} 烷基；所有其它变量如初始所定义或者前述任一实施方案所定义。

本发明的第二十四实施方案是式 I 的化合物或其药用可接受的盐，其中每个 R^A 和 R^B 独立地是 H、甲基或者乙基；所有其它变量如初始所定义或者前述任一实施方案所定义。在本实施方案的一个方面，每个 R^A 和 R^B 独立地是 H 或者甲基。

本发明的第一类包括式 II 的化合物和其药用可接受的盐：



其中:

X^1 和 X^2 每个独立地是 $-H$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 卤烷基、 $-O-C_{1-4}$ 卤烷基、卤素、 $-CN$ 、 $-N(R^A)R^B$ 、 $-C(=O)N(R^A)R^B$ 、或者 $-S(O)_nR^A$ ，其中 n 是等于 0、1 或 2 的整数；

R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 定义如下:

- (A) R^2 和 R^4 每个独立地是 $-H$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 氟烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基或者苄基； R^4 和 R^5 都是 H ；
- (B) R^2 和 R^4 以及其每个连接的碳原子一起形成碳碳双键； R^3 和 R^5 都是 H ；
- (C) R^2 和 R^3 以及它们共同连接的碳原子一起形成环丙基； R^4 和 R^5 都是 H ；或者
- (D) R^4 和 R^5 以及它们共同连接的碳原子一起形成环丙基； R^3 和 R^2 都是 H ；

R^6 是 H 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 CF_3 、环丙基、苯基或者苄基；

R^7 是 H 或者 $-C_{1-4}$ 烷基；

R^8 是 $-H$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(=O)N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、HetF、 $-C(=O)-HetE$ 、或者 $-C(=O)N(R^A)-(CH_2)_{1-2}-HetF$ ；其中

HetF 是含有至少一个碳原子和 1-4 个杂原子的 4 元至 7 元饱和杂环，所述杂原子选自 1-4 个 N 原子、0 或 1 个氧原子、和 0 或 1 个硫原子，其中所述饱和杂环任选地由 1-3 个取代基取代，每个取代基独立地是氧代基或者 C_{1-4} 烷基；前提条件是饱和杂环经由环 N 原子连接到 $-C(=O)$ 上；和

HetF 是含有 1-4 个独立选自 N 、 O 和 S 的杂原子的 5 元或者 6 元杂芳环，其中所述杂芳环任选地由 1 或 2 个独立地是 C_{1-4} 烷基的取代基取代；

或者可替换地, R^7 和 R^8 和它们共同连接的碳原子一起形成 3 元至 6 元饱和碳环;

R^9 是 $-H$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、或者 $-CH_2-$ 苯基;

每个 R^A 独立地是 H 或者 C_{1-4} 烷基; 和

每个 R^B 独立地是 H 或者 C_{1-4} 烷基。

所述第一类的第一子类包括式 II 的化合物和其药用可接受的盐, 其中 R^8 是 $-H$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(=O)N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、 $-C(=O)-HetE$ 、或者 $-C(=O)N(R^A)-(CH_2)_{1-2}-HetF$; 所有其它变量如同在第一类中的初始定义。

所述第一类的第二子类包括式 II 的化合物和其药用可接受的盐, 其中:

X^1 和 X^2 每个独立地是 H 、氟、氯、甲基、三氟甲基、甲氧基、 CN 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-C(=O)NH(CH_3)$ 或者 $-C(=O)N(CH_3)_2$;

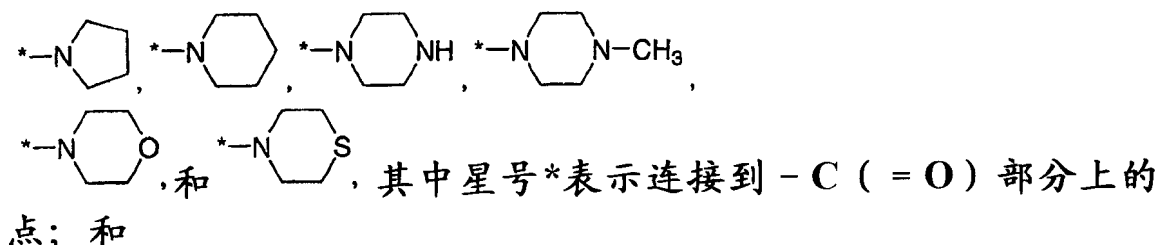
R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 都是 H ;

R^6 是 H 、甲基、环丙基或者苯基;

R^7 是 H 或者甲基;

R^8 是 $-H$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(=O)N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、 $HetF$ 、 $-C(=O)-HetE$ 、或者 $-C(=O)N(R^A)-(CH_2)_{1-2}-HetF$; 其中

$HetE$ 选自:



$HetF$ 选自吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基和哌嗪基;

或者, 可替换地, R^7 和 R^8 和它们共同连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基或者环己基; 和

R^9 是 H 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、 $-CH_2CF_3$ 、环丙基、或者 $-CH_2-$ 环丙基。

第一类的第三子类包括式 II 的化合物和其药用可接受的盐, 其中 R^8 是 $-H$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(=O)N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、 $-C(=O)-HetE$ 、或者 $-C(=O)N(R^A)-(CH_2)_{1-2}-HerF$; 所有其它变量如同第二子类中所定义。

本发明的另一实施方案是选自下面实施例 1-18 所给出的化合物的化合物或者其药用可接受的盐。

本发明的其它实施方案包括下列:

(a) 药物组合物, 含有有效量的式 I 的化合物和药用可接受的载体。

(b) 药物组合物, 含有通过组合 (例如, 混合) 有效量的式 I 的化合物和药用可接受的载体制备的产物。

(c) (a) 或 (b) 的药物组合物, 还包括有效量的选自 HIV/AIDS 抗病毒剂、免疫调节剂、和抗感染剂的 HIV 感染/AIDS 治疗剂。

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

(e) 药用组合, 是 (i) 式 I 的化合物和 (ii) 选自 HIV/AIDS 抗病毒剂、免疫调节剂和抗感染剂的 HIV 感染/AIDS 治疗剂的组合; 其中, 式 I 的化合物和所述 HIV 感染/AIDS 治疗剂各自的用量使得所述组合可以有效地抑制 HIV 整合酶、治疗或预防 HIV 感染、或者预防、治疗或者延迟 AIDS 的发病。

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

(g) 抑制有需求的受试者体内 HIV 整合酶的方法, 包括将有效量的式 I 的化合物给药给受试者。

(h) 预防或者治疗有需求的受试者体内 HIV 感染的方法, 包括将有效量的式 I 的化合物给药给受试者。

(i) (h) 的方法, 其中式 (I) 的化合物和有效量的选自下列物质的至少一种抗病毒剂一起给药: HIV 蛋白酶抑制剂、非核苷 HIV 逆转录酶抑制剂、和核苷 HIV 逆转录酶抑制剂。

(j) 预防、治疗或延迟有需求的受试者体内 AIDS 发病的方法，包括将有效量的式 I 的化合物给药给受试者。

(k) (j) 的方法，其中所述化合物和有效量的选自下列物质的至少一种抗病毒剂一起给药：HIV 蛋白酶抑制剂、非核苷 HIV 逆转录酶抑制剂、和核苷 HIV 逆转录酶抑制剂。

(l) 抑制有需求的受试者体内 HIV 整合酶的方法，包括将 (a)、(b)、(c) 或 (d) 的药物组合物或者 (e) 或者 (f) 的组合给药给受试者。

(m) 预防或者治疗有需求的受试者体内 HIV 感染的方法，包括将 (a)、(b)、(c) 或 (d) 的药物组合物或者 (e) 或者 (f) 的组合给药给受试者。

(n) 预防、治疗或者延迟有需求的受试者体内 AIDS 发病的方法，包括将 (a)、(b)、(c) 或 (d) 的药物组合物或者 (e) 或者 (f) 的组合给药给受试者。

本发明还包括本发明的化合物 (i) 用于，(ii) 用于作为针对下列的药物，或者 (iii) 用于制备针对下列的药物：(a) 抑制 HIV 整合酶，(b) 预防或治疗 HIV 感染，或 (c) 预防、治疗或延迟 AIDS 的发病。在这些用途中，本发明的化合物可以任选地和选自 HIV/AIDS 抗病毒剂、抗感染剂和免疫调节剂的一种或多种 HIV/AIDS 治疗剂组合使用。

本发明的其它实施方案包括在上述 (a) - (n) 中给出的药物组合物、组合和方法，以及前一段中的用途，其中此处采用的本发明的化合物是上述实施方案、方面、类、子类、或者化合物具体例子 (feature) 之一的化合物。在所有这些实施方案中，化合物可以任选地以药用可接受的盐形式使用。

本文所用的术语“烷基”是指具有指定范围的碳原子数的任何直链或支链烷基。因此，例如，“C₁₋₆ 烷基”（或者“C₁-C₆ 烷基”）是指所有己基烷基和戊基烷基异构体，以及正-、异-、仲-和叔丁基、正-和异丙基、乙基和甲基。又如，“C₁₋₄ 烷基”是指正-、异-、仲-和叔丁基、正-和异丙基、乙基和甲基。

术语“亚烷基”是指具有指定范围的碳原子数的任何直链或者直链亚烷基（或者，可替换的“烷二基”）。因此，例如，“-C₁₋₆ 亚烷基-”是指任何 C₁-C₆ 直链或者支链亚烷基。本发明特别关注的亚

烷基类是 $-(\text{CH}_2)_{1-6}-$ ，特别关注的子类包括 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}-$ 和 $-\text{CH}_2-$ 。关注的还有亚烷基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 。

术语“环烷基”是指任何具有指定范围的碳原子数的环烷烃。因此，例如，“ C_3-8 环烷基”（或者“ C_3-C_8 环烷基”）是指环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

术语“卤素”（或者“卤”）是指氟、氯、溴和碘（可替换地，称作氟代、氯代、溴代和碘代）。

术语“卤烷基”是指其中一个或多个氢原子已经被卤素（即，F、Cl、Br 和/或 I）替代的上述烷基。因此，例如，“ C_1-6 卤烷基”（或者“ C_1-C_6 卤烷基”）是指具有一个或多个卤素取代基的上述 C_1-C_6 直链或支链烷基。术语“氟烷基”除了将卤素取代基限定为氟以外，意思相似。合适的氟烷基包括 $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CF}_3$ 系列（即，三氟甲基、2, 2, 2-三氟乙基、3, 3, 3-三氟-正丙基，等等）。

术语“ C_4-7 氮杂环烷基”（或者“ C_4-C_7 氮杂环烷基”）是指由一个氮原子和 4-7 个碳原子构成的饱和环（即，吡咯烷基、哌啶基、氮杂基（azepanyl）、或者八氢吡辛因基）。

术语“ C_3-6 二氮杂环烷基”（或者“ C_3-C_6 二氮杂环烷基”）是指有两个氮原子和 3-6 个碳原子构成的饱和环（例如，咪唑烷基、吡唑烷基或者哌嗪基）。

除非有明确的相反申明，本文所述的所有范围都包括边界。例如，所述的含有“1-4 个杂原子”的杂环是指可以含有 1、2、3 或者 4 个杂原子的环。也应该理解，本文所述的任何范围包括在该范围内的所有子范围。因此，例如，所述含有“1-4 个杂原子”的杂环意在包括含有 2-4 个杂原子的、3 或 4 个杂原子的、1-3 个杂原子的、2 或 3 个杂原子的、1 或 2 个杂原子的、1 个杂原子的、2 个杂原子的、或者类似的杂环，作为其各个方面。

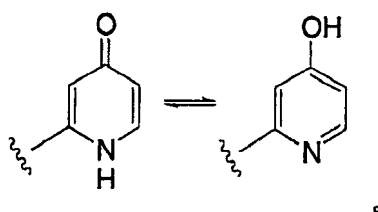
当任何变量（例如 R^A 和 R^B ）在任何成分或者式 I、式 Ia、式 II、或者任何其它描述和代表本发明化合物的式子中出现超过一次时，它在每次出现时的定义和所有其它次出现时的定义无关。另外，取代基和/或变量的组合仅仅在这种组合获得稳定的化合物时才允许。

术语“取代”（例如，如同在“任选地由 1-5 个取代基取代……”）

包括被所指定的取代基单取代和多取代，取代程度使得所述单取代和多取代（包括在同一位置的多个取代）在化学上是许可的。除非有明确的相反申明，允许所指定的取代基在环（例如，环烷基、芳基、杂芳环、或者饱和杂环）上的任何原子处发生取代，但是前提是所述环取代在化学上是许可的并获得稳定的化合物。

除非有明确的相反申明，“不饱和环”是部分或完全不饱和的环。

在杂原子环上允许出现羟基（-OH）取代基并且能够发生酮-烯醇互变异构的情况下，应该理解所述取代基实际上可以全部或部分以酮形式出现，例如羟基吡啶基取代基：



应该理解，在杂芳环的碳原子上有羟基取代基的本发明化合物包括其中只有羟基的化合物、只有互变异构的酮形式（即，氧代基取代基）的化合物、和其中酮形式和醇形式都存在的化合物。类似地，在不饱和和非芳族杂环上允许出现羟基取代基并且能够发生酮-烯醇互变异构的情况下，或者在饱和杂环上允许出现氧代基取代基并且能够发生酮-烯醇互变异构的情况下，应该理解所述取代基实际上可以以酮互变异构体、烯醇互变异构体或其混合物的形式存在。应该理解，以酮形式或者烯醇形式描述的本发明化合物（例如，在式 I 中），包括其中存在酮形式和烯醇形式之一或全部的化合物。

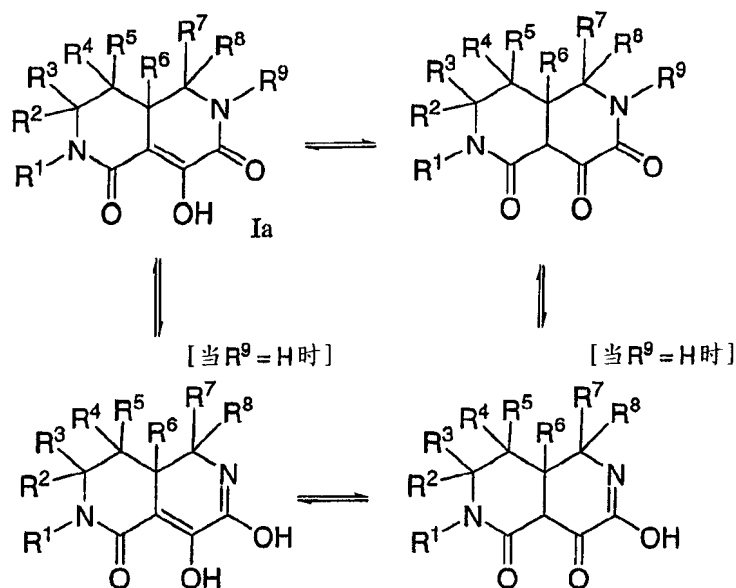
除非在具体上下文中有明确的相反说明，本文定义的各种碳环和杂环和环系统的任何一种可以在任何环原子位置（即，任何碳原子或任何杂原子）连接到化合物的其它部分，前提条件是形成稳定的化合物。一类适用于本发明化合物的环烷基（例如，在 CycA 中定义的）由 C₃₋₆ 环烷基构成，即环丙基、环丁基、环戊基和环己基。适用于本发明的一类芳基（例如，独立在 R^J 和 AryA 之一或二者的定义中）由苯基、茛基、2,3-二氢化茛基、萘基、或者四氢化萘基组成。特别适用于本发明的芳基子类由苯基和萘基组成。另一特别关注的芳基子类是

苯基。适用于本发明的一类 4 元至 7 元饱和杂环（例如，独立在 HetC、HetD 和 HetE 的一个或多个的定义中）由哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噁唑烷基、异唑烷基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、咪唑烷基、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡唑烷基、六氢嘧啶基、噻嗪烷基、硫代氮杂基（thiazepanyl）、硫代二氮杂基（thiadiazepanyl）、二硫代氮杂基（dithiazepanyl）、氮杂基、二氮杂基、噻二嗪烷基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、和二噁烷基。适用于本发明的一类 4 元至 7 元不饱和杂环（例如，独立在 HetC 和 HetD 之一或两者中定义的）由在前一句子中给出的饱和杂环类的单不饱和对应物（即，含有单一双键）构成。适用于本发明的一类 5 元或 6 元杂芳环（例如，独立在 R^J、HetB、HetC、HetD 和 HetF 中定义）由吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噁三唑基、噻唑基、异噻唑基和噻二唑基组成。

除非在具体上下文中有明确的公开申明，术语“不饱和杂环”是指部分或完全不饱和的环，包括具有一个、两个或多个双键的非芳环和芳环。

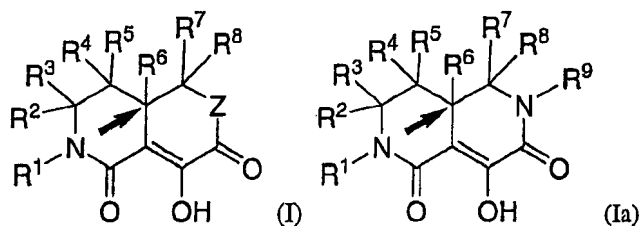
“稳定”的化合物是可以制备和隔离、并且在足以允许该化合物用于本文所述目的（例如，治疗性或者预防性给药给受试者）的时间里结构和性质保持或者可以使其基本保持不变的化合物。

本领域普通技术人员可以认识到，本发明的化合物可以以互变异构体形式存在，比如下列：



为了说明本发明，本文中谈到式 I、式 Ia 或者式 II 的化合物是指化合物 I、化合物 Ia 或者化合物 II 本身、或者其任一互变异构体本身、或者其混合物。

本发明的化合物在式 I 和 Ia 中由箭头标记的二氮杂萘环的稠环碳位置处具有至少一个非对称中心：



可以具有另外的非对称中心，具体取决于分子中其它取代基的性质。每个这种非对称中心独立产生两个旋光异构体。这些化合物的所有可能的旋光异构体和非对映体，无论是单独形式还是混合物形式，都在本发明的范围内。

本发明的化合物可用于抑制 HIV 整合酶、预防或治疗人体免疫缺陷病毒（HIV）的感染、和预防、治疗或延迟所导致的病理状况比如 AIDS 的发病。预防 AIDS、治疗 AIDS、延迟 AIDS 的发病、或者预防或者治疗 HIV 感染被定义成包括但不限于治疗宽范围的 HIV 感染状态：AIDS、ARC（AIDS 相关综合症）、症状的和非症状的、实际的

或者潜在的 HIV 接触。例如，本发明的化合物可用于怀疑通过以下方式接触到 HIV 后的 HIV 感染治疗：输血、体液交换、咬伤、事故性针刺、或者在外科手术过程中接触到病人血液。

本发明的化合物可用于制备和执行对抗病毒化合物的筛选测定。例如，本发明的化合物可用于分离酶突变体，而酶突变体是筛选效果更强的抗病毒化合物的极佳工具。另外，本发明的化合物可用于例如通过竞争性抑制建立或者确定其它抗病毒剂结合到 HIV 整合酶的位点。因此，本发明的化合物可作为针对此目的销售的商业产品。

本发明的化合物可以以药用可接受的盐的形式给药。术语“药用可接受的盐”是指具有母体化合物的有效性但在生物学或其它方面不是不可接受的（例如，对其接受者而言既不是有毒的也不是以其它方式有害的）盐。合适的盐包括酸加成盐，所述酸加成盐可以例如通过将本发明化合物的溶液与药用可接受的酸比如盐酸、硫酸、乙酸、三氟乙酸或者苯甲酸的溶液混合形成。许多本发明的化合物具有酸性部分，在这种情况下其合适的药用可接受的盐可以包括碱金属盐（例如，钠盐或者钾盐）、碱土金属盐（例如，钙盐或者镁盐）、和与合适的有机配体形成的盐，比如季铵盐。另外，在存在酸（-COOH）或者醇基团的情况下，可以采用药用可接受的酯来改变化合物的溶解性或者水解性。

涉及本发明化合物的术语“给药”和其变体（例如，“给药”化合物）是指为需要治疗的个体提供化合物或者化合物的前药。当本发明的化合物或其前药与一种或多种其它活性试剂（例如，用于治疗 HIV 感染或者 AIDS 的抗病毒剂）组合提供时，应该认为“给药”和其变体每种都包括同时和顺序提供该化合物或者前药和其它试剂。

本文所用的术语“组合物”意在包括含有指定成分的产物，以及通过组合所述指定成分直接或间接获得的任何产物。

“药用可接受的”是指药物组合物的成分必须互相相容，并且对其接受者无害。

本文所用的术语“受试者”（可替换地在此称作“病人”）是指成为治疗、观察或实验对象的动物，优选哺乳动物，最优选人类。

本文所用的术语“有效量”是指研究人员、兽医、医学博士或其它临床医生正在找寻的、在组织、系统、动物或人体中引发生物学或

医疗响应的活性化合物或药剂的量。在一个实施方案中，有效量是用于缓解所治疗的疾病或者状况的症状的“治疗有效量”。在另一实施方案中，有效量是用于预防所预防的疾病或状况的症状的“预防有效量”。该术语在本文中也包括足以抑制 HIV 整合酶并由此引发正在找寻的响应的活性化合物的量（即，“抑制有效量”）。当活性化合物（即，活性成分）以盐形式给药时，谈到活性成分的量时是指该化合物的游离酸或游离碱的形式。

为了抑制 HIV 整合酶、预防或治疗 HIV 感染、或者预防、治疗或延迟 AIDS 的发病，本发明的化合物（任选地以盐形式）可以通过任何使活性剂与该活性剂作用位置相接触的方法给药。它们可以以能和药剂结合使用的任何常规方法或者以单独治疗剂的形式或者以治疗剂的组合形式给药。它们可以单独给药，但通常利用药用载体给药，所述药用载体的选择基于选定的给药途径和标准的药用实践。本发明的化合物可以以含有有效量的化合物以及常规非毒性药用可接受载体、助剂和赋形剂的单位剂量形式，例如经口给药、非经肠给药（包括皮下注射、静脉注射、肌肉注射、胸骨内注射或者输注技术）、吸入喷雾给药、或者直肠给药。适用于经口给药的液体制剂（例如，悬浮体、糖浆、酏剂和类似物）可以根据本领域公知技术并采用任何常规介质比如水、二元醇、油、醇和类似物制备。适用于经口给药的固体制剂（例如，粉末、丸粒、胶囊和片剂）可以根据本领域公知的技术制备，并可以采用固体赋型剂比如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘结剂、崩解剂和类似物。非经肠组合物可以根据本领域公知的技术制备，通常采用无菌水（作为载体）以及任选的其它成分，比如溶解助剂。可注射的溶液可以根据本领域公知的方法制备，其中载体包括盐水溶液、葡萄糖溶液或者含有盐水和葡萄糖的混合物的溶液。在 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, A. R. Gennaro 编辑, Mack Publishing Co., 1990 中，对适用于制备本发明药物组合物的方法以及适用于所述组合物的成分进行了进一步的描述。

本发明的化合物可以以每千克哺乳动物（例如，人体）体重每天 0.001 - 1000mg 的剂量以单次剂量形式或者分剂量形式经口给药。一个优选的剂量范围是每千克体重每天 0.01 - 500mg，以单次剂量形式或者分剂量形式经口给药。另一个优选的剂量范围是每千克体重每天 0.1 -

100mg，以单次剂量形式或分剂量形式经口给药。对于经口给药而言，组合物可以含有 1.0 - 500mg 活性成分的片剂或者胶囊形式提供，尤其是含有 1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400 和 500mg 活性成分以便对所治疗的病人按照症状调节剂量。用于任何特殊病人的特定剂量水平和给药频率可以变化，取决于各种因素，包括采用的特定化合物的活性、该化合物的新陈代谢稳定性和作用时间、年龄、体重、常规健康情况、性别、饮食、给药模式和时间、排泄率、药物组合、具体状况的严重程度、和正在治疗的宿主。

如上所述，本发明还涉及采用本发明的 HIV 整合酶抑制剂化合物以及一种或多种可用于治疗 HIV 感染或 AIDS 的试剂。例如，无论在接触前的期间和/或接触后的期间，本发明的化合物可以有效地和有效量的用于治疗 HIV 感染或 AIDS 的一种或多种 HIV/AIDS 抗病毒剂、免疫调节剂、抗感染剂或者疫苗（比如，在 WO01/38332 的表 1 中或者 WO02/30930 的表中公开的那些）组合给药。和本发明化合物组合使用的合适 HIV/AIDS 抗病毒剂包括例如 HIV 蛋白酶抑制剂（例如，**吲哚那韦**、**阿扎那韦**、**洛匹那韦**（任选和**利托那韦**一起）、**沙喹那韦**、或者**奈非那韦**）、核苷酸 HIV 逆转录酶抑制剂（例如，**阿波卡韦**、**拉米夫定**（3TC）、**齐多夫定**（AZT）或者 **tenofovir**）、和非核苷酸 HIV 逆转录酶抑制剂（例如，**依非韦伦**或者**奈韦拉平**）。可以理解，本发明的化合物和 HIV/AIDS 抗病毒剂、免疫调节剂、抗感染剂或者疫苗的组合范围不限于上述物质或者上述 WO01/38332 和 WO02/30930 的表中的列表，而是原则上包括和可用于治疗 AIDS 的任何药物组合物的任何组合。HIV/AIDS 抗病毒剂和其它试剂通常以这些组合形式、以本领域报导的常规剂量范围和用药方案采用，包括例如在 *Physicians's Desk Reference*，第 57 版，Thomson PDR，2003 中描述的剂量。本发明化合物在这些组合中的剂量范围和上述的相同。

在本说明书，尤其是在方案和实施例采用的缩写包括下列：AIDS = 获得性免疫缺乏综合症；ARC = AIDS 相关综合症；DBU = 1, 8 - 二氮杂二环[5.4.0]十一碳 - 7 - 烯；DIEA = 二异丙基乙胺（或者 Hunig 碱）；DMF = N,N - 二甲基甲酰胺；DMSO = 二甲基亚砷；EDC = 1 - 乙基 - 3 - （3 - 二甲基氨基丙基）碳化二酰胺；ES MS = 电雾化质谱分析；Et = 乙基；EtOAc = 乙酸乙酯；EtOH = 乙醇；HIV = 人体免疫

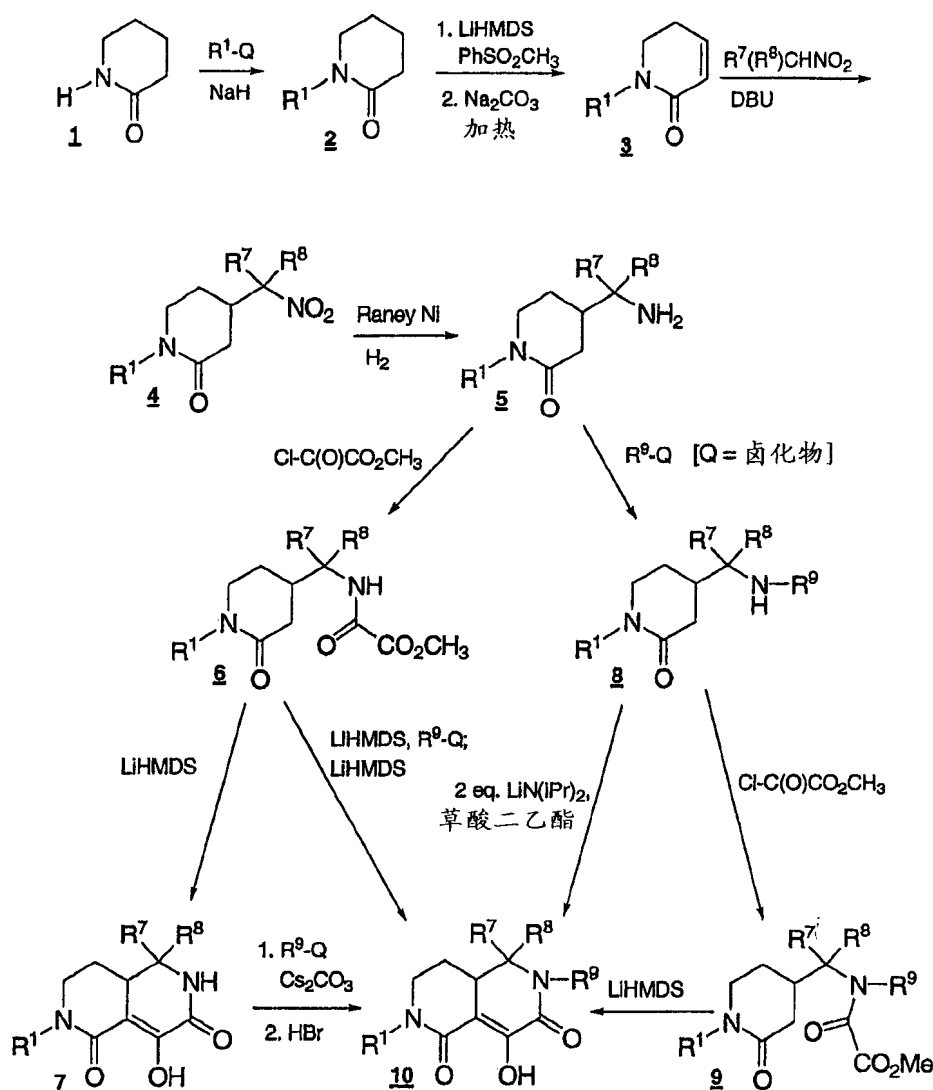
缺陷病毒；HOBt 或 HOBt = 1-羟基苯并三唑水合物；HPLC = 高性能液相色谱法；i-Pr = 异丙基；LDA = 二异丙基氨基化锂；LiHMDS = 六甲基二硅氮化锂；Me = 甲基；MeOH = 甲醇；NMR = 核磁共振；Ph = 苯基；t-Bu = 叔丁基；TFA = 三氟乙酸；THF = 四氢呋喃。

根据下列反应方案和实施例，或者其变体，采用容易获得的原材料、试剂和常规合成程序，可以很容易制备本发明的化合物。在这些反应中，也可以采用本身是本领域普通技术人员公知的但没有更详细报导的变体。另外，对本领域普通技术人员而言，参考下列反应方案和实施例，则制备本发明化合物的其它方法是显而易见的。除非另有说明，所有变量的定义如上。

方案 1-3 给出了制备本发明的化合物的方法，该化合物含有 2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮二环核。在方案 1 中，2-哌啶酮 1 在碱比如氢氧化钠的存在下被卤化物或者等价试剂 N-烷基化，得到含有 R^1 变量的衍生物 2。2 在强碱比如六甲基二硅氮化锂的存在下用苯基亚磺酸甲酯进行亚磺酰化，然后在碱比如碳酸钠的存在下加热所述亚磺酸酯产物，得到不饱和的内酰胺 3。在碱比如 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯的存在下，使 3 和硝基化合物发生迈克尔加成反应，得到 4-取代的哌啶酮 4，其中的硝基在氢气存在下采用试剂比如 Raney 镍还原成胺 5。然后，有多个途径将 5 转变成所需的 2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮产物。一种方法包括使 5 和甲基草酰氯或者等同试剂发生酰化作用，得到 6。然后，在强碱比如六甲基二硅氮化锂的存在下，将草酰胺 6 环化形成 2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮 7。采用卤化物或者等同试剂和碱比如碳酸铯，在烷基化反应中将 R^9 变量引入到化合物 7 的位置 6 处的氮上。在这个反应中，除了发生所需的位置 6 处的氮的烷基化以外，位置 8 处的羟基也可能被烷基化。在第二步中，采用试剂比如溴化氢去除氧上的烷基，得到化合物 10。在第二种方法中，草酰胺 6 在一锅法工序 (one-pot procedure) 中转变成 2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮，所述工序包括用强碱比如六甲基二硅氮化锂和卤化物或者等同试剂处理 6 以装上 R^9 变量，然后加入更强的碱比如二甲基二硅氮化锂使环闭合而获得 10。在第三种方法中，用卤化物或等同试剂使 5 的氨基发生烷基化，从而引入 R^9 变量，得到 8。用强碱比如二异丙基

氨基化锂的两种或多种等同物处理胺 8, 然后用草酸二乙酯或等同试剂处理所得的阳离子, 得到 2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮 10。在第四种方法中, 用甲基草酰氯或等同试剂对化合物 8 进行酰化, 得到 9。草酰胺 9 随后在强碱比如六甲基二硅氮化锂的存在下发生环化以形成 2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮 10。

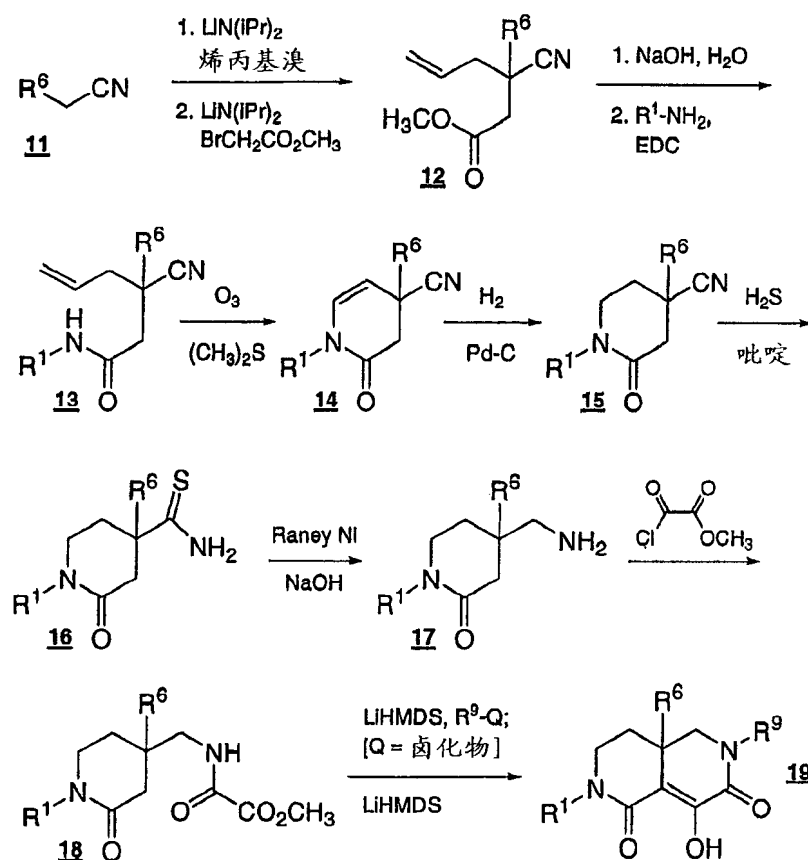
方案 1



在方案 2 中，在强碱比如二异丙基氨基化锂的存在下，用烯丙基溴或等同试剂使腈 11 发生烷基化。反应产物随后在强碱比如二异丙基氨基化锂的存在下用溴乙酸甲酯或者等同试剂烷基化，得到烯炔酯 12。 12 中的酯基团随后通过下列步骤转变成酰胺：首先用碱比如氢氧

化钠水溶液将酯水解成酸，然后采用试剂比如 EDC 将酸结合到含有 R^1 变量的氨基化合物上，从而得到烯烃酰胺 13。13 中的烯烃随后在试剂比如臭氧的作用下被氧化裂开形成醛，醛在酸催化作用下被环化到酰胺氮上，并伴有脱水，从而得到二氢吡啶烷酮 14。14 中的双键在钯碳的存在下用试剂比如氢还原形成 15。15 中的腈在碱比如吡啶的存在下采用硫化氢转变成硫代酰胺 16。随后采用被氢氧化钠活化的 Raney 镍将硫代酰胺 16 还原成胺 17。胺 17 用甲基草酰氯或等同试剂处理，得到 18。然后，用强碱比如六甲基二硅氮化锂和卤化物或者等同试剂处理草酰胺 18，以安装 R^9 变量，随后加入更强的碱比如六甲基二硅氮化锂以使环闭合并提供 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮 19。

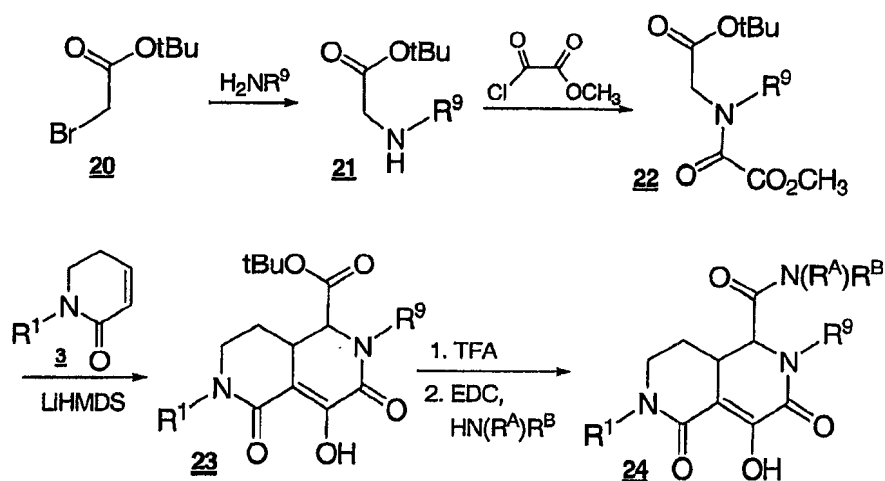
方案 2



在方案 3 中，用溴乙酸叔丁酯 20 或等同试剂使含有 R^9 变量的氨基化合物发生烷基化，以制备 21。随后用甲基草酰氯或等同试剂对甘氨酸

酸酯 **21** 进行酰化处理, 以提供 **22**。在强碱比如六甲基二硅氮化锂的存在下, 草酰胺 **22** 和不饱和的内酰胺 **3** 结合, 所述强碱引发迈克尔加成反应和随后 Dieckman 型环闭合反应, 得到 2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮 **23**。**23** 中的酯基团随后可以在两步法工艺中转变成 2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮酰胺衍生物 **24**, 所述两步法工艺包括采用酸比如三氟乙酸将叔丁酯转变成羧酸然后使所述羧酸活化并结合到氨基化合物上。

方案 3

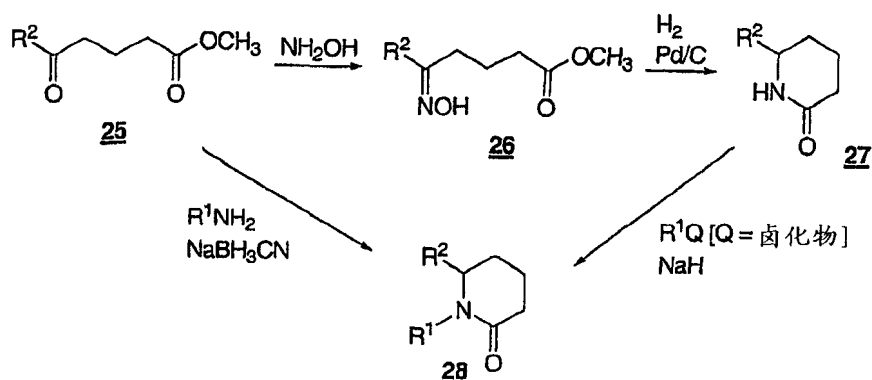


方案 4 和 5 给出了在哌啶酮环上结合有 R^2 和 R^4 取代基的 2-哌啶酮的制备方法。方案 4 和 5 中的 2-哌啶酮产物 **28** 和 **32** 可用作原料以替换方案 1 的化合物 **2**, 从而得到 2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮产物, 该产物在 2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮环上的位置 3 和 4 处具有 R^2 和 R^4 取代基。

在方案 4 中, 用羟基胺处理含有 R^2 变量的 δ -酮酯衍生物 **25**, 以得到 **26**。**26** 中的肟基在还原条件比如钨碳和氢气下被转变成氨基。所得的氨基随后环化到酯上形成哌啶酮 **27**。然后, 在碱比如氢氧化钠存在下用卤化物或者等同试剂对化合物 **27** 进行 N-烷基化处理, 得到在哌啶酮环上的位置 6 处含有 R^1 变量和 R^2 变量的哌啶酮 **28**。可替换地, δ -酮酯衍生物 **25** 中的酮基团在还原剂比如氰基硼氢化钠的存在下用含有 R^1 变量的氨基化合物进行还原胺化处理。得到的胺随后环化到酯基

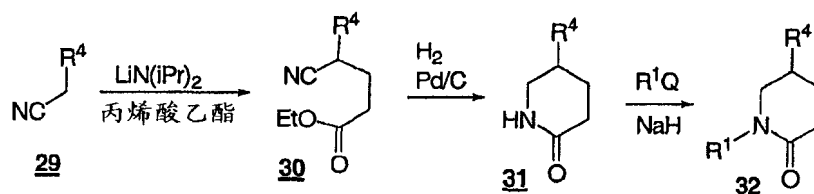
团上,以形成取代的哌啶酮 28。

方案 4



在方案 5 中,含有 R^4 变量的腈 29 用强碱比如二异丙基氨基化锂进行除质子处理,所得到的阳离子迈克尔加成到丙烯酸乙酯或者等同试剂上以得到 30。采用还原条件比如钯碳和氢气将 30 中的腈基团转变成胺,所述胺随后环化到所述酯上以形成哌啶酮 31。随后,在碱比如氢氧化钠存在下用卤化物或者等同试剂对化合物 31 进行 N-烷基化处理,以得到在哌啶酮环的位置 5 处含有 R^1 变量和 R^4 变量的哌啶酮 32。

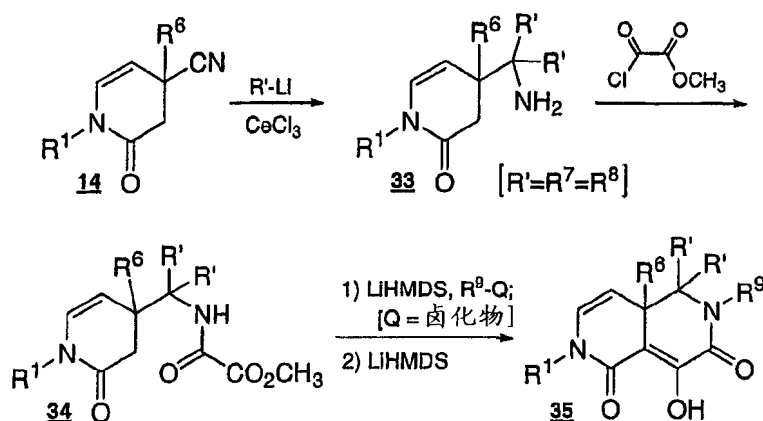
方案 5



方案 6 和 7 提供了含有 2,4a,5,6-四氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮双环核的本发明化合物的制备方法。在方案 6 中,来自方案 2 的二氢化吡啶烷酮 14 中的腈基团和有机金属试剂比如有机铈试剂反应以引入 R^7 和 R^8 变量并得到 33。用甲基草酰氯或等同试剂对胺 33 进行酰化以得到 34。随后,用强碱比如六甲基二硅氮化锂和卤化物或者等同试剂对草酰胺 34 进行处理,以安装 R^9 变量,随后通过加入更强的碱比如六甲基二硅氮化锂使环闭合并得到 2,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-

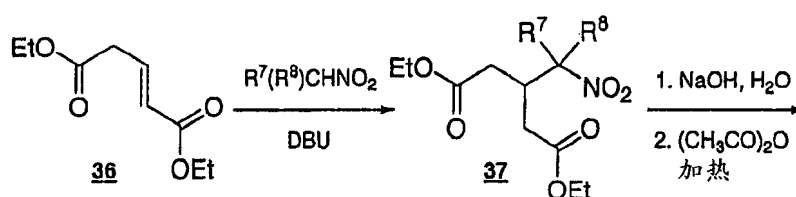
1,7-二酮 35。

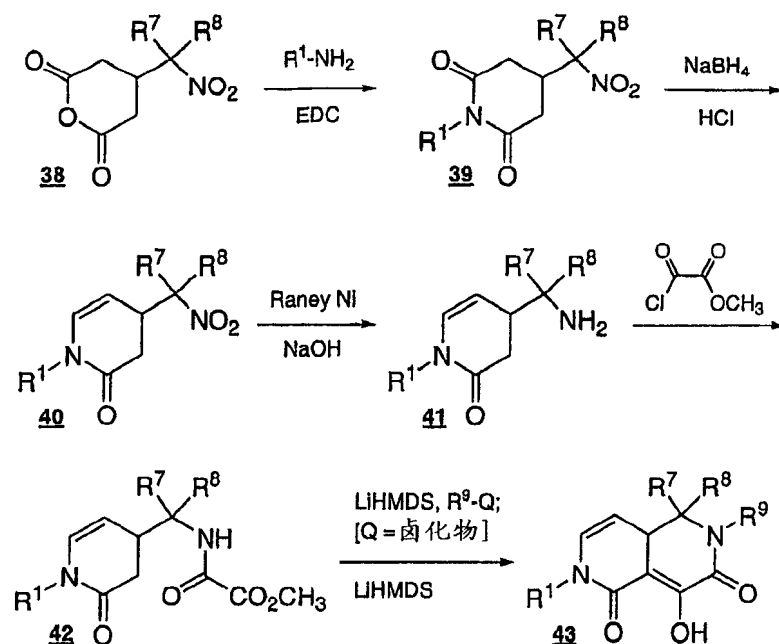
方案 6



方案 7 中，在碱比如 **DBU** 的存在下，烯二酯 **36** 经过和含有 R^7 、 R^8 变量的硝基化合物的迈克尔加成反应，得到 **37**。**37** 中的两个酯基团被水解形成二酸，用试剂比如乙酸酐处理所述二酸以使环闭合，从而得到 **38**。随后，将酸酐 **38** 用来酰化含有 R^1 变量的氨基化合物以得到酰胺酸，用试剂比如 **EDC** 处理所述酰胺酸使环闭合以得到 **39**。用还原剂比如硼氢化钠处理酰亚胺 **39** 以形成羟基哌啶酮，该羟基哌啶酮在酸比如氯化氢存在下脱水，形成二氢吡啶酮 **40**。用还原剂比如氢氧化钠活化的 **Raney** 镍还原 **40** 中的硝基，得到 **41**。用甲基草酰氯或者等同试剂使胺 **41** 酰化，得到 **42**。然后，用强碱比如六甲基二硅氮化锂和卤化物或者等同试剂对草酰胺 **42** 进行处理，以安装 R^9 变量，随后通过加入更强的碱比如六甲基二硅氮化锂使环闭合并得到 2,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮 **43**。

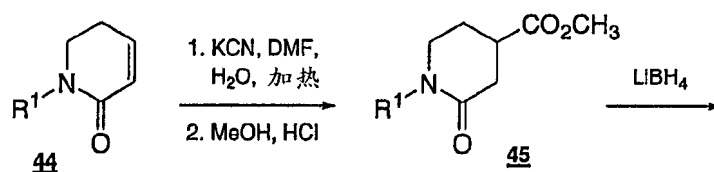
方案 7

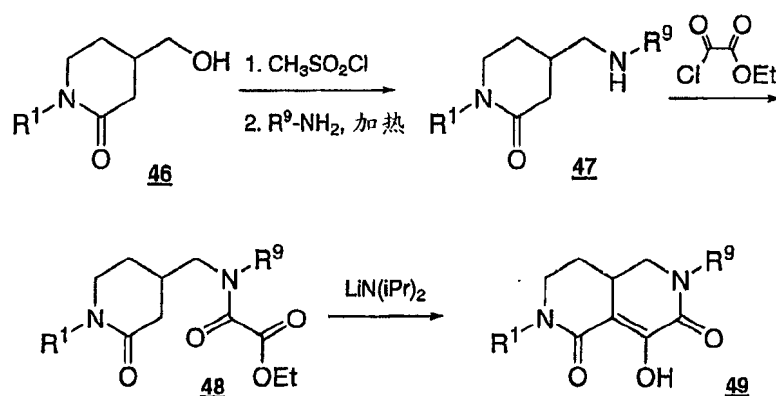




方案 8 给出了在 2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮环系统上的位置 6 处的 R^9 取代基上有变化的产物的制备方法。因此，饱和的内酰胺 44 可以进行氰化物的迈克尔加成，在甲醇中用 HCl 气体处理了所述腈以后，可以获得甲基酯 45。45 中的酯基团可以在溶剂比如 THF 中用试剂比如硼氢化锂选择性地还原，以得到醇 46。46 中的羟基可以例如通过在试剂比如甲烷磺酰氯的作用下形成磺酸酯而被转变成离去基团，所述离去基团随后可以很容易地被胺替换以形成 47。然后，可以用试剂比如乙基草酰氯使胺 47 酰化，以得到草酰胺 48。然后，在强碱比如 LDA 存在下，可以将草酰胺 48 环化形成所需的产物 49。

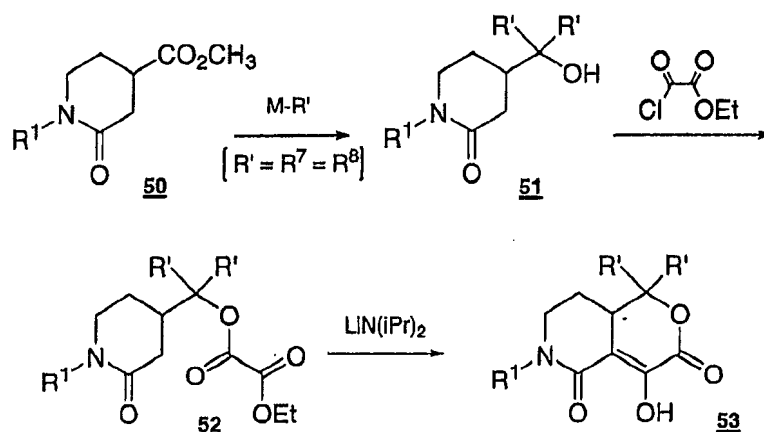
方案 8





方案 9 给出了含有 6,7,8,8a - 四氢 - 1H - 吡喃并[4,3 - c]吡啶 - 3,5 - 二酮环系统的化合物例如 53 的合成方法。酯 50 的合成方法如方案 8 所示，它可以和有机金属试剂 ($M-R'$ ，其中 M 是金属比如碱金属或者碱土金属) 或者金属氢化物 ($R'=H$) 试剂反应以形成醇 51。可以用试剂比如乙基草酰氯对 51 中的羟基进行酰化以得到草酸酯 52。可以采用酰胺碱比如 LDA 或者 LiHMDS、或者采用醇盐碱比如叔丁氧金属或者乙氧金属完成 52 至所需产物 53 的环化。可替换地，可以通过用酰胺碱比如 LDA 或者 LiHMDS，或者用醇盐碱比如叔丁氧金属或者乙氧金属，和草酸酯比如草酸二甲酯或二乙酯，将醇 51 直接转变成 53。

方案 9



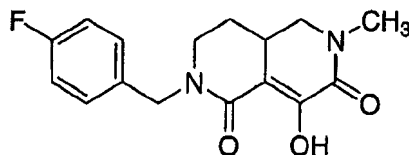
在用于制备上述方案中给出的本发明化合物的方法中，各种部分和取代基中的官能团在采用的反应条件和/或在存在采用的试剂下可能是敏感的或者反应性的。这种敏感性/反应性会干涉所需反应的进程，

从而降低所需产物的产量，或者可能甚至妨碍产物的形成。例如，方案 6 和 9 中的 R' 所包括的某些官能团，可能和有机金属试剂 M-R' 的形成在化学上不相容。相应地，可能必须或者需要保护所涉及的任何分子上的敏感或反应基团。通过常规保护基团可以获得所述保护，所述常规保护基团比如在 *Protective Groups in Organic Chemistry*, J.F.W.McOmie 编辑，Plenum Press, 1973 和 T.W.Greene & P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 第 3 版，1999 和第 2 版，1991 中所述的那些。保护性基团可以采用本领域公知的方法在方便的后续阶段去除。或者，干扰基团可以在所关心的反应步骤之后引入到分子中。

下列实施例仅仅用于举例说明本发明和其实践。所述实施例不应理解成对本发明范围或精神的限制。

实施例 1

2 - (4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 6 - 甲基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮



步骤 1: 1 - (4 - 氟苄基) 哌啶 - 2 - 酮。

向 4 - 氟苄基溴化物 (15g, 79mmol) 和 2 - 哌啶酮 (8.4g, 85mmol) 在 DMF (150mL) 的溶液中，在 20 分钟内逐份加入氢化钠 (3.6g 的在矿物油中的 60% 悬浮液, 90mmol)。混合物在室温下搅拌 18 小时。在真空下去除溶剂，残余物在 EtOAc 和水之间分配。有机提取物用盐水清洗、在 MgSO_4 上干燥、过滤并在真空下浓缩。用在己烷中的 50% - 70% 乙酸乙酯洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余油。适合的馏分经过组合和浓缩，以得到白色固体状的标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (dd, $J = 8.7; 5.4$ Hz, 2H), 7.00 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.18 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.46 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 1.79 (m, 4H)。

步骤 2: 1 - (4 - 氟苄基) - 3 - (苯基亚硫酰基) 哌啶 - 2 - 酮。

向 1 - (4 - 氟苄基) 哌啶 (17g, 82mmol) 在无水的 THF (200mL) 的冷却 (-20°C) 溶液中, 在 15 分钟内加入 LiHMDS (1.0M, 在 THF 中, 180mL, 180mmol)。反应混合物在 -20°C 搅拌 30 分钟, 然后在 5 分钟内加入苯基亚磺酸甲酯 (15g, 98mmol)。在 -20°C 搅拌 1 小时后, 加入水 (100mL) 使反应猝灭。加入 EtOAc (200mL), 分离出有机层并用水 ($3 \times 100\text{mL}$) 和盐水清洗。有机层用 Mg_2SO_4 干燥、过滤、和真空浓缩。粗产物用于下一步骤, 无需纯化。

步骤 3: 1 - (4 - 氟苄基) - 5,6 - 二氢吡啶 - 2 (1H) 烷酮。

向 1 - (4 - 氟苄基) - 3 - (苯基亚硫酰基) 哌啶 - 2 - 酮 (25g, 74mmol) 在甲苯 (200mL) 的搅拌溶液中, 加入无水碳酸钠 (20g, 190mmol)。混合物加热至回流 1.5 小时。反应混合物冷却至室温, 通过过滤去除固体。在真空下去除滤液溶剂, 残余物用硅胶柱色谱仪纯化, 该柱色谱仪用 3:1 的 EtOAc: 己烷洗脱。适合的馏分经过组合和真空去除溶剂, 以得到白色固体状的标题化合物。

^1H
NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 6.56 (dt, $J = 9.9, 4.2$ Hz, 1H), 6.00 (dt, $J = 9.7, 1.8$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.33 (m, 2H)。

步骤 4: 1 - (4 - 氟苄基) - 4 - (硝基甲基) 哌啶 - 2 - 酮。

在氮气氛围下, 向 1 - (4 - 氟苄基) - 5,6 - 二氢吡啶 - 2 - (1H) - 酮 (6.2g, 30mmol) 在硝基甲烷 (64.5g, 1.06mol) 的溶液中加入 DBU (4.59g, 30.2mmol)。反应混合物在室温下搅拌过夜。产物混合物进行真空浓缩。残余物用硅胶柱色谱仪纯化, 该柱色谱仪用在己烷中的 50% - 100% 乙酸乙酯洗脱。收集和浓缩适合的馏分, 得到淡黄色油状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (m, 2H), 7.01 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.64 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.23 (dd, $J = 17, 10.6$ Hz, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.61 (m, 1H)。

步骤 5: 4-(氨基甲基)-1-(4-氟苄基)哌啶-2-酮。

向 1-(4-氟苄基)-4-(硝基甲基)哌啶-2-酮 (1.4g, 5.3mmol) 在无水乙醇 (80mL) 的脱气溶液中, 加入湿的 Raney 镍催化剂 (1.4g 在水中的 50 重量%浆料), 所述催化剂用去离子水和无水乙醇清洗至中性 pH。反应化合物在 55psi 的氢气氛下摇晃 16 小时。产物混合物通过硅藻土 (Celite) 过滤, 滤液在真空下浓缩, 以提供无色粘性油状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (m, 2H), 7.01 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.64 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 4.44 (d, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.16-1.28 (m)。

步骤 6: ({[1-4-氟苄基-2-氧代哌啶-4-基]甲基}氨基)-(氧代)乙酸乙酯。

在氮气氛下, 向 4-(氨基甲基)-1-(4-氟苄基)-哌啶-2-酮 (1.20g, 5.07mmol) 在无水二氯甲烷 (20mL) 的冷却 (0°C) 溶液中, 加入二异丙基乙胺 (0.72g, 5.58mmol)。在 7 分钟内向反应化合物中加入乙基草酰氯 (0.69g, 5.07mmol)。反应在 0°C 搅拌 1 小时, 然后加热到室温保温 2 小时。所得溶液用冰水和二氯甲烷 (100mL) 稀释。有机提取物用 Na_2SO_4 干燥、过滤和真空浓缩。残余油用硅胶柱色谱仪纯化, 所述色谱仪采用在己烷中的 20% - 80% 乙酸乙酯洗脱。收集和浓缩适合的馏分, 得到无色粘性油状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (m, 3H), 7.00 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.60 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.34-3.15 (m, 4H), 2.61 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H)。

步骤 7: 2-(4-氟苄基)-8-羟基-6-甲基-2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮。

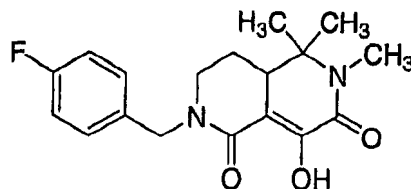
在氮气氛下, 向强烈干燥的 {[1-4-氟苄基-2-氧代哌啶-4-基]

甲基}氨基) - (氧代) 乙酸乙酯 (0.273g, 0.812mmol) 在无水 DMF (1.5mL) 的冷却 (0℃) 溶液中, 加入 LiHMDS 在 THF (0.85M, 1M; 0.85mmol) 中的溶液。反应混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟。加入甲基碘 (0.115g, 0.812mmol), 混合物在 0℃ 搅拌 2 小时, 然后在室温搅拌 16 小时。反应随后冷却至 0℃, 用 LiHMDS 在 THF (0.85M, 1M; 0.85mmol) 中的溶液处理, 并在 0℃ 搅拌 1 小时, 然后在室温搅拌 20 小时。产物混合物在真空下浓缩, 用 HPLC 在 C18 固定相上纯化, 所述 HPLC 采用水/乙腈/TFA 流动相洗脱。收集和冷冻干燥适合的馏分, 得到白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.66 (br s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.09 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.74 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.31 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 1.89 (dq, $J = 13, 3.3$ Hz, 1H), 1.55 (qd, $J = 13, 5.2$ Hz, 1H)。

实施例 2

2 - (4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 5,5,6 - 三甲基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮



步骤 1: 1 - (4 - 氟苄基) - 4 - (1 - 甲基 - 1 - 硝基乙基) 哌啶 - 2 - 酮。

向 1 - (4 - 氟苄基) - 5,6 - 二氢哌啶 - 2 - (1H) - 酮 (参见实施例 1 的步骤 3) (0.75g, 3.65mmol) 在 2 - 硝基丙烷 (9.77g, 109mmol) 的溶液中, 加入 DBU (0.56g, 3.65mmol)。在搅拌 48 小时后, 反应混合物在真空下浓缩。用 CH_2Cl_2 洗脱的硅胶柱色谱仪纯化残余材料。组合和浓缩适合的馏分, 以提供标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (m, 2H), 7.04 (t, $J=9$ Hz, 2H), 4.64 (d, $J=15$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J=15$ Hz, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.51 (m, 1H) ppm. ES MS $M+1 = 295$.

步骤 2: 4 - (1 - 氨基 - 1 - 甲基乙基) - 1 - (4 - 氟苄基) 哌啶 - 2 - 酮。

向 1 - (4 - 氟苄基) - 4 - (1 - 甲基 - 1 - 硝基乙基) 哌啶 - 2 - 酮 (1.05g, 3.57mmol) 在除气乙醇 (75mL) 的溶液中, 加入 Raney 镍 (2g 的在水中的 50 重量% 浆料)。反应混合物在 55psi 的氢下摇晃 4 小时。反应混合物通过硅藻土床过滤, 然后真空浓缩, 以得到在静置时固化的油。所述固体在醚中研制, 通过过滤收集, 从而得到标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (m, 2H), 7.02 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.65 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.60 (d, $J=5$ Hz, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.97 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.11 (d, $J=9$ Hz, 6H) ppm. ES MS $M+1 = 265$.

步骤 3: ({1 - [1 - (4 - 氟苄基) - 2 - 氧代哌啶 - 4 - 基] - 1 - 甲基乙基}氨基) (氧代) 乙酸乙酯。

向 4 - (1 - 氨基 - 1 - 甲基乙基) - 1 - (4 - 氟苄基) 哌啶 - 2 - 酮 (0.92g, 3.5mmol) 和二异丙基乙胺 (0.49g, 3.8mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 的冷却 (0°C) 溶液中, 加入乙基草酰氯 (0.48g, 3.5mmol)。在 0°C 搅拌 1 小时后, 反应混合物在 CH_2Cl_2 和水之间分配。有机提取物用 Na_2SO_4 干燥、过滤和真空浓缩, 以提供油状的标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 6.93 (br, 1H), 4.59 (d, $J=12$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J=12$ Hz, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.18 (m, 7H), 1.14 (m, 1H) ppm. ES MS $M+1 = 365$.

步骤 4: 2 - (4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 5,5,6 - 三甲基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮。

在氮气氛下, 向 ({1 - [1 - (4 - 氟苄基) - 2 - 氧代哌啶 - 4 - 基]

-1-甲基乙基}氨基)(氧代)乙酸乙酯(1.2g, 3.3mmol)在无水 DMF (10mL) 的冷却溶液(0℃)中, 加入 LiHMDS (1M, 在 THF 中, 3.5mL, 3.5mmol)。在 0℃ 搅拌 15 分钟后, 向反应混合物中加入甲基碘(0.47g, 3.3mmol)。在另外搅拌 15 分钟后, 再次加入 LiHMDS (1M, 在 THF 中, 3.5mL, 3.5mmol)。在另外 2 小时后, 加入另外部分的 LiHMDS (1M, 在 THF 中, 3.5mL, 3.5mmol)。在室温搅拌 24 小时后, 反应混合物在真空下浓缩。用反相 HPLC 在 C18 固定相下纯化残余物料, 所述 HPLC 用在 H₂O (0.1% TFA) 中的梯度为 5% - 95% 的乙腈 (0.1% TFA) 洗脱, 以提供油状的标题化合物。

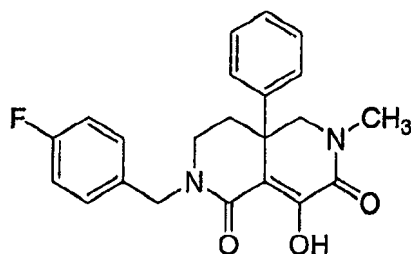
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (m, 2H),

7.04 (t, J=8.6 Hz, 2H), 4.67 (d, J=14.7 Hz, 1H), 4.52 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.33 (d, J=6 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.13 (s, 3H) ppm。ES MS M+1 = 333。

采用 ChiralPak AD 柱, 用 100% 甲醇作为流动相, 通过分离获得标题化合物的对映异构体。在采用 100% 甲醇洗脱的分析 ChiralPak AD 柱上, 第一对映异构体的停留时间为 5.05 分钟, 旋光方向为负, 而第二对映异构体的停留时间为 7.07 分钟, 旋光方向为正。

实施例 3

2-(4-氟苄基)-8-羟基-6-甲基-4a-苯基-2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮



步骤 1: 4-氟基-4-苯基-1-丁烯

向苄基氰化物(5.00g, 42.7mmol)在无水 THF 的冷却溶液(-78℃)中, 逐滴加入 LiHMDS (1M, 在 THF 中, 46.9ml, 46.9mmol)。0.5 小时后, 向反应混合物中逐滴加入烯丙基溴化物(5.16g, 42.6mmol)。将反应混合物加热到室温, 真空下去除溶剂。用 100% 己

烷洗脱的硅胶柱色谱仪纯化残余物料。组合和浓缩合适的馏分，以提供所述标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.44 (m, 5H), 5.81 (m, 1H), 5.12 (m, 2H), 4.35 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.61 (m, 2H) ppm。ES MS $M+1 = 158$ 。

步骤 2: 3-氟基-3-苯基己-5-烯酸甲酯。

向 4-氟基-4-苯基-1-丁烯 (6.23g, 39.6mmol) 在无水的 THF 的冷却溶液 (-78°C) 中，逐滴加入 LiHMDS (1M, 在 THF 中, 43.5ml, 43.5mmol)。溶液在 -78°C 搅拌 0.5 小时，然后逐滴加入溴代乙酸甲酯 (6.67g, 43.6mmol)。在室温搅拌 24 小时后，将反应化合物在真空下浓缩。用在己烷中的 0-20% EtOAc 洗脱的硅胶柱色谱仪纯化残余物料。组合和浓缩适合的馏分，以提供所述标题化合物。

^1H
NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.38 (m, 5H), 5.57 (m, 1H), 5.14 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 2.78 (m, 2H) ppm。ES MS $M+1 = 230$ 。

步骤 3: 3-氟基-3-苯基己-5-烯酸。

向 3-氟基-3-苯基己-5-烯酸甲酯 (6.03g, 26.3mmol) 在甲醇 (90mL) 的溶液中，加入 1M NaOH 水溶液 (29mL, 29mmol)。在室温搅拌过夜后，在真空下浓缩反应混合物。残余物在 EtOAc 和水之间分配，用 3N 的 HCl 水溶液将水相的 pH 调至 pH 4。有机提取物用 Na_2SO_4 干燥、过滤、真空浓缩，以提供黄色油状的化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.45 (br, 1H), 7.50 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 7.45 (t, $J=1.9$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J=1.7$ Hz, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.11 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.51 (s, 2H) ppm。ES MS $M+1 = 216$ 。

步骤 4: 3-氟基-N-(4-氟苄基)-3-苯基己-5-烯酰胺。

向 3-氟基-3-苯基己-5-烯酸 (5.66g, 26.3mmol) 和 4-氟苄基胺 (3.95g, 31.6mmol) 在 DMF 的溶液中，加入 1-羟基苯并三唑水合物 (6.04g, 39.4mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (7.56g, 39.4mmol) 和三乙胺 (3.19g, 31.5mmol)。在室

温搅拌过夜后，反应混合物进行真空浓缩。残余物在 EtOAc 和水之间分配。有机提取物用 Na₂SO₄ 干燥、过滤、真空浓缩，以提供淡黄色固体状的化合物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (s, 1H), 7.47 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.36 (t, *J*=7 Hz, 2H), 7.35 (t, *J*=7 Hz, 1H), 7.04 (t, *J*=8.9 Hz, 2H), 6.97 (t, *J*=8.6 Hz, 2H), 5.53 (m, 1H), 5.12 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 2.88 (m, 3H), 2.77 (m, 1H) ppm。ES MS *M*+1 = 323。

步骤 5: 4-氟基-1-(4-氟苄基)-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢吡啶-2-烷酮。

向 3-氟基-N-(4-氟苄基)-3-苯基己-5-烯酰胺 (8.00g, 24.8mmol) 在 CH₂Cl₂ (500mL) 的冷却 (-78℃) 溶液中，鼓入臭氧，直到持续出现蓝色为止。搅拌混合物 10 分钟，然后加入二甲硫 (84.6g, 1.36mmol)。在室温搅拌 48 小时后，混合物进行真空浓缩。残余物在 EtOAc 和水之间分配。有机提取物用 Na₂SO₄ 干燥、过滤、真空浓缩。用在己烷中的 0-40% EtOAc 洗脱的硅胶柱色谱仪纯化残余物料。组合和浓缩适合的馏分，以提供标题化合物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 (m, 5H), 7.29 (m, 2H), 7.15 (t, *J*=8.9 Hz, 2H), 6.78 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 5.50 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.17 (q, *J*=16 Hz, 2H) ppm。ES MS *M*+1 = 307。

步骤 6: 4-氟基-1-(4-氟苄基)-4-苯基哌啶-2-酮。

向 4-氟基-1-(4-氟苄基)-4-苯基-1, 2, 3, 4-四氢吡啶-2-烷酮 (3.98g, 13.0mmol) 在脱气甲醇的溶液中，加入 10% Pd/C (0.8g)。反应混合物在 33psi 的氢气氛下摇晃 18 小时。加入另外的 10% Pd/C (0.4g)，混合物在 45psi 的氢气氛下摇晃 48 小时。混合物通过硅藻土床过滤，浓缩滤液得到白色固体状的标题化合物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.55 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.46 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.38 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.28 (t, *J*=3 Hz, 2H), 7.16 (t, *J*=2.4 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (q, *J*=16 Hz, 2H), 2.41 (s, 2H) ppm。ES MS *M*+1 = 309。

步骤 7: 1-(4-氟苄基)-4-苯基哌啶-2-酮-4-硫代酰胺。

向 4-氟基-1-(4-氟苄基)-4-苯基哌啶-2-酮 (3.39g, 10.9mmol) 在吡啶 (77mL) 的冷却 (0℃) 溶液中, 加入三乙胺 (45.0g, 0.77mol)。反应混合物用硫化氢气体饱和, 将反应容器密封随后置于室温下。在搅拌 24 小时后, 反应混合物冷却 (0℃), 打开反应容器, 然后真空浓缩溶剂。用在己烷中的 0-70% EtOAc 洗脱的硅胶柱色谱仪纯化残余物料。组合和浓缩合适的馏分, 以提供标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.65

(s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.26 (t, $J=7$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.04 (t, $J=8.9$ Hz, 2H), 4.48 (d, $J=15$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J=15$ Hz, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.93 (d, $J=17$ Hz, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.51 (m, 2H) ppm。ES MS $M+1 = 343$ 。

步骤 8: 4-氨基甲基-1-(4-氟苄基)-4-苯基哌啶-2-酮。

向 Raney 镍 (在水中的 50 重量% 浆料, 0.66g, 11.3mmol) 在乙醇的溶液中加入氢氧化钠 (0.45g, 11.3mmol), 然后将混合物在氮气氛下加热到 50℃。0.5 小时后, 加入在乙醇 (5mL) 中的 1-(4-氟苄基)-4-苯基哌啶-2-酮-4-硫代酰胺 (1.94g, 5.66mmol), 反应化合物在 50℃ 搅拌 1.5 小时。然后, 通过硅藻土过滤去除固体, 滤液在真空下浓缩。用反相 HPLC 在 C18 固定相下纯化残余物料以得到白色固体状的标题化合物的 TFA 盐, 其中所述 HPLC 采用在 H_2O (0.1% TFA) 中梯度为 5% - 95% 的乙腈 (0.1% TFA) 洗脱。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.61 (br, 2H), 7.39 (m, 5H), 6.97 (m,

4H), 4.61 (d, $J=15$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J=15$ Hz, 1H), 3.12 (m, 4H), 2.67 (d, $J=7$ Hz, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.18 (m, 1H) ppm。ES MS $M+1 = 313$ 。

步骤 9: ({[1-氟苄基-2-氧代-4-苯基哌啶-4-基]甲基}氨基) (氧代) 乙酸乙酯。

向 4-(氨基甲基)-1-(4-氟苄基)-4-苯基哌啶-2-酮 (0.40g, 1.28mmol) 在 CH_2Cl_2 的冷却 (0℃) 溶液中, 加入二异丙基乙胺 (0.19g, 1.53mmol) 和乙基草酰氯 (0.19g, 1.41mmol)。1 小时后, 反应混合物进行浓缩。采用反相 HPLC 在 C18 固定相上纯化残余物料以得到白色固体状的标题化合物, 其中所述 HPLC 采用在 H_2O (0.1% TFA) 中梯度为 5% - 95% 的乙腈 (0.1% TFA) 洗脱。

¹H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (m, 1H), 7.34 (m, 5H), 6.95 (m, 4H), 4.58 (d, J=15 Hz, 1H), 4.21 (q, J=7 Hz, 2H), 4.11 (d, J=15 Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.83 (d, J=17 Hz, 1H), 2.56 (d, J=13 Hz, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.25 (t, J=7 Hz, 3H) ppm。ES MS M+1 = 413。

步骤 10: 2 - (4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 6 - 甲基 - 4a - 苯基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮。

向 ({[1 - 氟苄基 - 2 - 氧代 - 4 - 苯基哌啶 - 4 - 基]甲基}氨基)(氧代)乙酸乙酯 (0.27g, 0.65mmol) 在 DMF 中的冷却 (0℃) 溶液中, 加入 LiHMDS (0.71mL 的在 THF 中的 1.0M 溶液, 0.71mmol) 和碘甲烷 (0.34g, 2.01mmol)。在脱水条件下于室温搅拌 6 小时后, 反应冷却至 0℃, 再次加入 LiHMDS (1.94mmol)。在室温搅拌过夜后, 过滤和浓缩反应混合物。采用反相 HPLC 在 C18 固定相上纯化残余物料以得到固体, 所述固体从甲醇中结晶以获得标题化合物, 其中所述 HPLC 采用在 H₂O (0.1% TFA) 中梯度为 5% - 95% 的乙腈 (0.1% TFA) 洗脱。

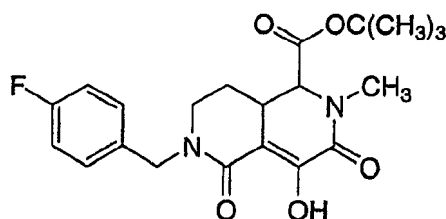
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.31

(m, 7H), 7.15 (m, 2H), 4.66 (d, J=3.3 Hz, 1H), 4.63 (d, J=3.2 Hz, 1H), 3.85 (d, J=3.7 Hz, 1H), 3.82 (d, J=3.5 Hz, 1H), 3.17 (d, J=12 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.16 (d, J=11 Hz, 1H), 1.98 (m, 1H)
ES MS M+1 = 381。

采用 ChiralPak AD 柱分离标题化合物的对映异构体, 所述柱采用在乙醇中的 50% 甲醇作为流动相。在用在乙醇中的 50% 甲醇洗脱的分析 ChiralPak AD 柱上, 第一对映异构体的停留时间为 5.92 分钟, 旋光方向为负, 第二对映异构体的停留时间是 8.98 分钟, 旋光方向为正。

实施例 4

5 - (叔丁基氧基羰基) - 2 - (4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 6 - 甲基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮



步骤 1: 叔丁基 N-[乙氧基(氧代)乙酰基]-N-甲基甘氨酸酯。

向叔丁基 N-甲基甘氨酸酯盐酸盐 (1.82g, 10.0mmol) 在 1, 2-二氯乙烷 (15mL) 的溶液中, 加入三乙胺 (2.13g, 21.0mmol)。在室温搅拌 0.5 小时后, 反应混合物冷却到 0℃, 在 10 分钟内逐滴加入乙基草酰氯 (1.44g, 10.5mmol)。在加热到室温并且搅拌 24 小时后, 反应混合物在 1, 2-二氯乙烷和水之间分配。有机提取物用 Na₂SO₄ 干燥、过滤和真空浓缩, 以提供黄色油状的标题化合物。

¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.32 (m, 2H), 4.03 (d, J=3.9 Hz, 2H), 3.06 (d, J=10.3 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.38 (m, 3H) ppm。ES MS M+1 = 246。

步骤 2: 5-(叔丁基氧基羰基)-2-(4-氟苄基)-8-羟基-6-甲基-2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮。

向叔丁基 N-[乙氧基(氧代)乙酰基]-N-甲基甘氨酸酯 (1.43g, 5.85mmol) 和来自实施例 1 的步骤 3 的 1-(4-氟苄基)-5,6-二氢吡啶-2(1H)-烷酮 (1g, 5mmol) 在无水 THF (10mL) 的冷却 (-78℃) 溶液中, 逐滴加入 LiHMDS (1M, 在 THF 中) (1.02g, 6.09mmol)。反应混合物在 -78℃ 搅拌 10 分钟, 加热到室温保温 2.5 小时, 然后加热到 40℃。在加热 24 小时后, 反应混合物用冷的稀 HCl 猝灭, 然后用甲醇稀释, 并真空浓缩。采用反相 HPLC 在 C18 固定相上纯化残余物料以得到对映异构体混合物形式的标题化合物, 其中所述 HPLC 采用在 H₂O (0.1% TFA) 中梯度为 5% - 95% 的乙腈 (0.1% TFA) 洗脱。收集合适馏分以便获得第一洗脱对映异构体, 即对映异构体 1, 该物料进一步采用反相 HPLC 在 C18 固定相上纯化, 其中所述 HPLC 采用在 H₂O (0.1% TFA) 中的 15% - 85% 的乙腈 (0.1% TFA) 洗脱。为了获得第二洗脱对映异构体, 即对映异构体 2, 收集合适馏分, 该物

料进一步采用反相 HPLC 在 C18 固定相上纯化, 其中所述 HPLC 采用在 H_2O (0.1% TFA) 中的 10% - 60% 的甲醇 (0.1% TFA) 洗脱。对映异构体 1 中位置 4a 和 5 处的氢互相之间具有反式关系:

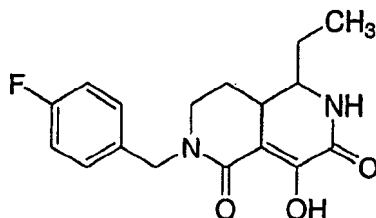
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.84 (m, 2H), 6.62 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.31 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 1.15 (s, 9H) ppm。ES MS $M+1 = 405$ 。

对映异构体 2 中位置 4a 和 5 处的氢互相之间具有顺式关系:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 13.07 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.02 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.67 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.02 (m, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.44 (s, 9H) ppm。ES MS $M+1 = 405$ 。

实施例 5

5-乙基-2-(4-氟苄基)-8-羟基-6-甲基-2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮



步骤 1: 1-(4-氟苄基)-4-(1-硝基丙基)哌啶-2-酮。

向 1-(4-氟苄基)-5,6-二氢吡啶-2(1H)-烷酮 (2.0g, 10mmol) 在 1-硝基丙烷 (8.68g, 97.5mmol) 的溶液中, 加入 DBU (1.48g, 9.75mmol)。在搅拌 24 小时后, 反应混合物在真空下浓缩。残余物料用硅胶柱色谱仪纯化, 所述柱色谱仪采用在 CH_2Cl_2 中的 1% 甲醇洗脱。组合和浓缩适合馏分, 从而得到对映异构体混合物形式的标题化合物。共同洗脱的对映异构体的停留时间为 3.01 分钟。该 HPLC 方法在 Hewlett-Packard Zorbax SB-C8 柱 (75 × 4.6mm, 3.5 微米) 上进行, 用在 H_2O (0.1% TFA) 中的 5% - 100% CH_3CN (0.1% TFA) 洗脱。ES MS $M+1 = 295$ 。

步骤 2: 4-(1-氨基丙基)-1-(4-氟苄基)哌啶-2-酮。

向 1-(4-氟苄基)-4-(1-硝基丙基)哌啶-2-酮 (2.8g, 9.51mmol) 在乙醇 (50mL) 的溶液中, 加入 Raney 镍 (2g 的在水中的 50 重量% 浆料)。随后, 反应化合物在 55psi 的氢气氛下摇晃。24 小时后, 将反应混合物通过硅藻土床过滤、真空浓缩以提供对映异构体混合物形式的标题化合物。第一对映异构体的停留时间为 2.05 分钟, 第二对映异构体的停留时间为 2.10 分钟。该 HPLC 方法在 Hewlett-Packard Zorbax SB-C8 柱 (75 × 4.6mm, 3.5 微米) 上进行, 用在 H₂O (0.1% TFA) 中的 5% - 100% CH₃CN (0.1% TFA) 洗脱。ES MS M + 1 = 265。

步骤 3: 5-乙基-2-(4-氟苄基)-8-羟基-2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮。

在氮气氛下, 向 4-(1-氨基丙基)-1-(4-氟苄基)哌啶-2-酮 (2.0g, 8mmol) 在无水 THF (20mL) 的冷却 (-78℃) 溶液中, 加入 LiHMDS (1M, 在 THF 中, 18.9mL, 18.9mmol)。在 -78℃ 下搅拌 5 分钟后, 向反应混合物中加入草酸二乙酯 (3.32g, 22.7mmol)。在 -78℃ 搅拌 2 小时并随后在 -20℃ 搅拌 0.5 小时后, 加入 LiHMDS (1M, 在 THF 中, 22mL, 22mmol)。在室温搅拌 24 小时后, 用 1N HCl 猝灭反应混合物。混合物在 EtOAc 和水之间分配。有机提取物用 Na₂SO₄ 干燥、过滤、真空浓缩, 然后通过硅胶塞子过滤, 并用在 CH₂Cl₂ 中的 1% 甲醇洗脱。采用反相 HPLC 在 C18 固定相上分离对映异构体以得到标题化合物, 其中所述 HPLC 采用在 H₂O (0.1% TFA) 中的 5% - 95% 乙腈 (0.1% TFA) 洗脱。对映异构体 1 中位置 4a 和 5 处的氢互相之间具有反式关系:

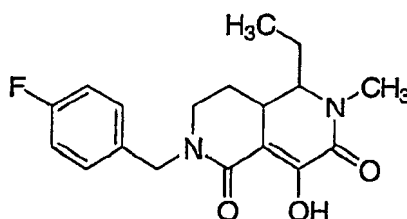
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.67 (br, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.04 (t, J= 8.6 Hz, 2H), 4.68 (d, J= 14.7 Hz, 1H), 4.52 (d, J= 14.7 Hz, 1H), 3.35 (m, 4H), 1.79 (m, 3H), 1.48 (m, 1H), 0.97 (t, J= 7.3 Hz, 3H) ppm。ES MS M+1 = 319。

对映异构体 2 中位置 4a 和 5 处的氢互相之间具有顺式关系:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (m, 2H), 7.04 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.54 (br, 1H), 4.72 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 3.34 (m, 3H), 2.73 (dt, $J=4$, 13 Hz, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.01 (t, $J=7.5$ Hz, 3H) ppm. ES MS $M+1=319$.

实施例 6

(顺式-4a,5)-5-乙基-2-(4-氟苄基)-8-羟基-6-甲基-2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮



步骤 1: (顺式-4a,5)-5-乙基-2-(4-氟苄基)-8-甲氧基-6-甲基-2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮

向 5-乙基-2-(4-氟苄基)-8-羟基-2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮 (即实施例 5 的对映异构体 1) (0.46g, 1.5mmol) 在 THF (30mL) 的溶液中, 加入碳酸铯 (1.4g, 4.3mmol) 和甲基碘 (1.02g, 7.19mmol)。在室温搅拌 24 小时后, 反应混合物在 EtOAc 和 1N HCl 之间分配。有机提取物用 Na_2SO_4 干燥、过滤、真空浓缩。采用反相 HPLC 在 C18 固定相上纯化残余的物料以得到黄色油状的标题化合物, 其中所述 HPLC 采用在 H_2O (0.1% TFA) 中的 5% - 95% 乙腈 (0.1% TFA) 洗脱。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (m, 2H), 7.05 (t, $J=9$ Hz, 2H), 5.12 (d, $J=15$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J=15$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J=15$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J=15$ Hz, 1H), 3.28 (m, 3H), 3.13 (d, $J=15$ Hz, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.67 (m, 4H), 0.98 (s, 3H) ppm. ES MS $M+1=347$.

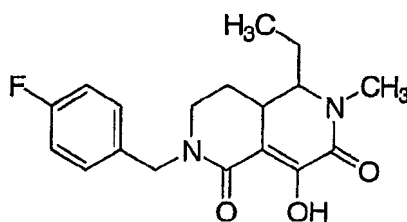
步骤 2: (顺式-4a,5)-5-乙基-2-(4-氟苄基)-8-羟基-6-甲基-2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮。

向 5-乙基-2-(4-氟苄基)-8-甲氧基-6-甲基-2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮 (0.26g, 0.75mmol) 在 CH_2Cl_2 (20mL) 的冷却 (0°C) 溶液中, 加入三溴化硼 (0.94g, 3.8mmol)。在 0°C 搅拌 0.5 小时后, 用甲醇使反应混合物猝灭, 然后在真空下浓缩。采用反相 HPLC 在 C18 固定相上纯化残余物料以得到标题化合物, 其中所述 HPLC 采用在 H_2O (0.1% TFA) 中的 5% - 95% 乙腈 (0.1% TFA) 洗脱。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (m, 2H), 7.05 (t, $J=9$ Hz, 2H), 5.12 (d, $J=14.6$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.76 (m, 4H), 0.98 (t, $J=7.5$ Hz, 3H) ppm。ES MS $M+1=333$ 。

实施例 7

(反式-4a,5)-5-乙基-2-(4-氟苄基)-8-羟基-6-甲基-2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮



步骤 1: (反式-4a,5)-5-乙基-2-(4-氟苄基)-8-甲氧基-6-甲基-2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮。

采用实施例 1 的步骤 1 给出的程序, 由来自实施例 5 的对映异构体 2, 即 5-乙基-2-(4-氟苄基)-8-羟基-2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮, 制备标题化合物。ES MS $M+1=347$ 。

步骤 2: (反式-4a,5)-5-乙基-2-(4-氟苄基)-8-羟基-6-甲基-2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮。

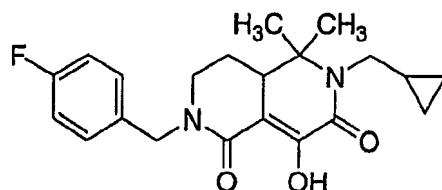
向 5-乙基-2-(4-氟苄基)-8-甲氧基-6-甲基-2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮 (0.39g, 1.1mmol) 在 CH_2Cl_2

(20mL) 的冷却 (0℃) 溶液中, 加入溴化氢 (在 HOAc 中的 30%, 5mL)。在 0℃ 搅拌 3 小时后, 反应混合物在真空下浓缩。采用反相 HPLC 在 C18 固定相上纯化残余物料以得到标题化合物, 其中所述 HPLC 采用在 H₂O (0.1% TFA) 中的 5% - 95% 乙腈 (0.1% TFA) 洗脱。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.73 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.04 (t, J=9 Hz, 2H), 4.69 (d, J=14.6 Hz, 1H), 4.49 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.36 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.83 (dt, J=12.3; 4.2 Hz, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm。ES MS M+1 =333。

实施例 8

6 - (环丙基甲基) - 2 - (4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 5, 5 - 二甲基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮



步骤 1: 4 - {1 - [(环丙基甲基)氨基] - 1 - 甲基乙基} - 1 - (4 - 氟苄基) 哌啶 - 2 - 酮。

向来自实施例 2 步骤 2 的 4 - (1 - 氨基 - 1 - 甲基乙基) - 1 - (4 - 氟苄基) 哌啶 - 2 - 酮 (1.00g, 3.78mmol) 在乙腈 (20mL) 的悬浮液中, 加入碳酸铯 (2.46g, 7.56mmol) 和溴甲基环丙烷 (1.02g, 7.56mmol)。在室温搅拌 48 小时后, 再次加入溴甲基环丙烷 (0.36g, 2.67mmol)。在 24 小时后, 再次加入溴甲基环丙烷 (0.36g, 2.67mmol)。在另外 24 小时后, 将产物混合物浓缩。残余物在乙酸乙酯和 H₂O 之间分配。有机提取物用盐水清洗、Na₂SO₄ 干燥、过滤和真空浓缩。采用反相 HPLC 在 C18 固定相上纯化残余物料以得到 TFA 盐形式的标题化合物, 其中所述 HPLC 采用在 H₂O (0.1% TFA) 中的梯度为 5% - 95% 的乙腈 (0.1% TFA) 洗脱。所述 TFA 盐溶解在饱和 NaHCO₃ 中并用 EtOAc 提取。组合的有机提取物用 Na₂SO₄ 干燥、过滤和真空浓缩, 以得到标题化合物的游离碱。

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (m, 2H), 7.01 (t, *J*=10 Hz, 2H), 4.64 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.46 (d, *J*=16 Hz, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.34 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.24 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.01 (s, 6H), 0.86 (m, 1H), 0.45 (d, *J*=1.1 Hz, 2H), 0.082 (t, *J*=5.9 Hz, 2H) ppm. ES MS *M*+1 = 319.

步骤 2: ((环丙基甲基) {1 - [1 - (4 - 氟苄基) - 2 - 氧代哌啶 - 4 - 基] - 1 - 甲基乙基}氨基) (氧代) 乙酸乙酯。

向 4 - {1 - [(环丙基甲基) 氨基] - 1 - 甲基乙基} - 1 - (4 - 氟苄基) 哌啶 - 2 - 酮 (1.4g, 4.4mmol) 在 CH₂Cl₂ (15mL) 的溶液中, 加入 DIEA (0.625g, 4.83mmol) 和 乙基草酰氯 (0.6g, 4.4mmol)。在 1.5 小时后, 反应化合物在 CH₂Cl₂ 和水之间分配。有机提取物用盐水清洗、Na₂SO₄ 干燥、过滤和真空浓缩。残余物用采用在 CH₂Cl₂ 中的 1 - 3% 甲醇洗脱的硅胶柱色谱仪纯化。组合和浓缩合适的馏分, 以得到标题化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (m, 2H), 7.01 (t, *J*=8 Hz, 2H), 4.68 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.38 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.30 (q, *J*=8 Hz, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.19 (m, 4H), 2.56 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.35 (q, *J*=7 Hz, 3H), 1.01 (m, 1H), 0.61 (m, 2H), 0.25 (m, 2H) ppm. ES MS *M*+1 = 419.

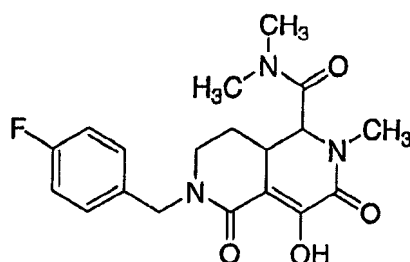
步骤 3: 6 - (环丙基甲基) - 2 - (4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 5, 5 - 二甲基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮。

向 ((环丙基甲基) {1 - [1 - (4 - 氟苄基) - 2 - 氧代哌啶 - 4 - 基] - 1 - 甲基乙基}氨基) (氧代) 乙酸乙酯 (1.56g, 3.73mmol) 在 DMF (15mL) 的冷却溶液 (0℃) 中, 在 1 分钟内逐滴加入 LiHMDS (1M, 在 THF 中, 5.59mL, 5.59mmol)。搅拌 3 小时后, 对产物混合物进行真空浓缩, 并采用反相 HPLC 在 C18 固定相上纯化以得到淡黄色固体形式的标题化合物, 其中所述 HPLC 采用在 H₂O (0.1% TFA) 中的梯度为 5% - 95% 的乙腈 (0.1% TFA) 洗脱。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (m, 2H), 7.04 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.41 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.32 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.87 (dd, $J=13.2$; 4.2 Hz, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.02 (m, 1H), 0.47 (m, 3H), 0.36 (m, 1H) ppm. ES MS $M+1 = 373$.

实施例 9

5 - (二甲基氨基羰基) - 2 - (4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 6 - 甲基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮



步骤 1: 2 - (4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 6 - 甲基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮 - 5 - 羧酸。

在室温下, 搅拌 5 - (叔丁基氧基羰基) - 2 - (4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 6 - 甲基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮 (即实施例中的对映异构体 1, 0.015g, 0.037mmol) 在含有 50% TFA 的 CH_2Cl_2 (2.4mL) 中的溶液。在 1.3 小时后, 向反应混合物中加入 TFA 酸 (0.5mL)。在 48 小时后, 在真空下浓缩反应混合物以得到标题化合物。ES MS $M+1 = 349$ 。

步骤 2: 5 - (二甲基氨基羰基) - 2 - (4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 6 - 甲基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮。

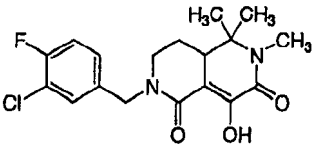
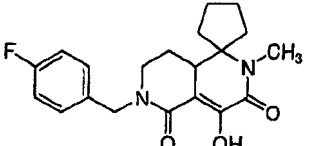
向 2 - (4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 6 - 甲基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮 - 5 - 羧酸 (0.012g, 0.034mmol) 在 DMF (0.5mL) 的溶液中, 加入 EDC (0.007g, 0.038mmol)、二甲胺盐酸盐 (0.003g, 0.038mmol) 和 HOBt (0.006g, 0.038mmol)。在室温搅拌后, 加入三乙胺 (0.008g, 0.076mmol)。在 2 小时后, 反应混合物在真空下浓缩。残余物料在 CHCl_3 和水之间分配。有机提取物用 Na_2SO_4

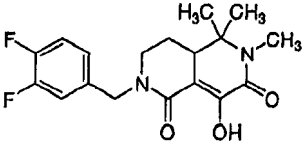
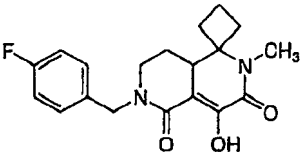
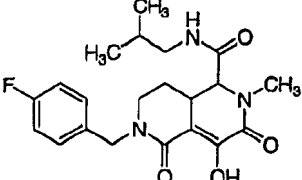
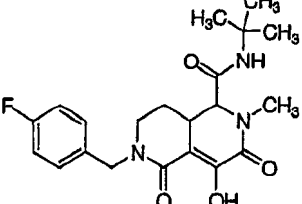
干燥、过滤并在真空下浓缩。采用反相 HPLC 在 C18 固定相上纯化残余物料以得到标题化合物，其中所述 HPLC 采用在 H₂O (0.1% TFA) 中的 15% - 85% 的乙腈 (0.1% TFA) 洗脱。

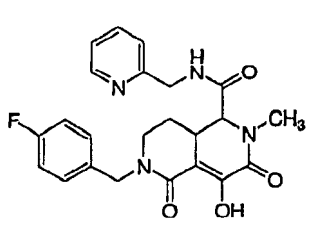
¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 7.25 (m, 2H), 7.04 (t, J=8.6 Hz, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.95 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.29 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.65 (s, 6H), 1.49 (m, 1H) ppm。ES MS M+1 = 376。

实施例 10 - 16

实施例	化合物	数据
10	<p>2 - (3 - 氯 - 4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 5,5,6 - 三甲基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮</p>  <p>采用类似于实施例 1 的步骤 1 - 3 的程序，用 3 - 氯 - 4 - 氟苄基 - 溴化物代替 4 - 氟苄基溴化物，然后采用类似于实施例 2 的步骤 1 - 4 的程序，制备标题化合物。</p> <p>用 ChiralPak AD 柱分离标题化合物的对映异构体，其中采用 100% 甲醇作为流动相，其中第一对映异构体的停留时间为 5.58 分钟，旋光方向为负；第二对映异构体的停留时间为 7.67 分钟，旋光方向为正。</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.12 (t, J=8 Hz, 1H), 4.64 (d, J=16 Hz, 1H), 4.52 (d, J=16 Hz, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.84 (dd, J=13.2; 4.2 Hz, 1H), 2.46 (br, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.14 (s, 3H) ppm。ES MS M+1 = 367。</p>
11	<p>6' - (4 - 氟苄基) - 4' - 羟基 - 2' - 甲基 - 6', 7', 8', 8a' - 四氢 - 2'H - 螺[环戊烷 - 1, 1' - [2, 6]二氮杂萘] - 3', 5' - 二酮</p>  <p>采用实施例 2 的程序制备标题化合物，除了在步骤 1 中采用硝基环戊烷代替 2 - 硝基丙烷以外。</p> <p>用 ChiralPak AD 柱分离标题化合物的对映异构体，其中采用在乙醇中的 50% 甲醇作为流动相，其中第一对映异构体的停留时间为 5.05 分钟，旋光方向为负；第二对映异构体的停留时间为 5.67 分钟，旋光方向为正。</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (m, 2H), 7.04 (t, J=8.7 Hz, 2H), 4.67 (d, J=14.5 Hz, 1H), 4.52 (d, J=14.6 Hz, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.93 (dd, J=3.84; 13.2 Hz, 1H), 2.22 (m, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.31 (m, 1H) ppm。ES MS M+1 = 359。</p>

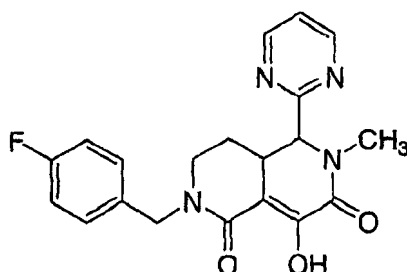
12	<p>2 - (3, 4 - 二氟苄基) - 8 - 羟基 - 5,5,6 - 三甲基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮</p>  <p>采用和实施例 1 的步骤 1-3 类似的程序, 用 3, 4 - 二氟苄基溴化物代替 4 - 氟苄基溴化物, 然后采用和实施例 2 的步骤 1-4 类似的程序, 制备标题化合物。</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 4.66 (d, J=16 Hz, 1H), 4.49 (d, J=16 Hz, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.84 (dd, J=13, 4 Hz, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.13 (s, 3H) ppm. ES MS M+1 = 351.</p>
13	<p>6' - (4 - 氟苄基) - 4' - 羟基 - 2' - 甲基 - 6', 7', 8', 8a' - 四氢 - 2'H - 螺[环丁烷 - 1, 1' - [2, 6]二氮杂萘] - 3', 5' - 二酮</p>  <p>采用硝基环丁烷代替 2 - 硝基丙烷, 经由实施例 2 的步骤 1, 随后是实施例 5 的步骤 3, 最后是实施例 7 的步骤 1 和 2, 制备标题化合物。</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (m, 2H), 7.05 (t, J=8.4 Hz, 2H), 4.69 (d, J=14.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.67 (m, 1H) ppm. ES MS M+1 = 345.</p>
14	<p>5 - [(2 - 甲基丙基) 氨基羰基] - 2 - (4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 6 - 甲基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮</p>  <p>经由和实施例 9 的步骤 2 类似的程序, 采用合适的胺代替二甲胺盐酸盐制备标题化合物。</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.33 (m, 2H), 7.07 (t, J=8.8 Hz, 2H), 4.73 (d, J=14.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J=14.6 Hz, 1H), 3.92 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.11 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 0.94 (s, 6H) ppm. ES MS M+1 = 404.</p>
15	<p>5 - (叔丁基氨基羰基) - 2 - (4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 6 - 甲基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮</p>  <p>经由和实施例 9 的步骤 2 类似的程序, 采用合适的胺代替二甲胺盐酸盐, 制备标题化合物。</p>	<p>ES MS M+1 = 404.</p>

16	<p>5-[(2-吡啶基甲基) 氨基羰基] - 2 - (4-氟苄基) - 8-羟基 - 6-甲基 - 2,3,4,4a,5,6-六氢 - 2,6-二氮杂萘 - 1,7-二酮</p> 	ES MS M+1 = 439.
----	--	------------------

在下列两个实施例中，HPLC 方法 A 参数如下：Agilent Zorbax SB - C8 4.6mm ID × 75mm 3.5 μm 柱，流动相为线性梯度从 95: 5 至 0: 100 的 A: B (A = 在水中的 0.1TFA。B = 在乙腈中的 0.1TFA)，流速 = 3mL/min，UV 检测波长为 215nm。

实施例 17

5 - (嘧啶 - 2 - 基) - 2 - (4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 6 - 甲基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮



步骤 1: 2-氧代-2-[(嘧啶-2-基)甲基氨基]乙酸乙酯。

向 2-氨基甲基嘧啶盐酸盐 (0.96g, 6.6mmol) 在二氯甲烷 (15mL) 的溶液中，加入 DIEA (2.8mL, 16.0mmol)。混合物冷却至 0℃，加入乙基草酰氯 (0.81mL, 7.3mmol)。15 分钟后，减压去除溶剂，采用加压硅胶柱色谱仪纯化残余物，所述柱色谱仪采用在二氯甲烷中梯度为 0 - 5% 的 MeOH。从含有产物的馏分中减压去除溶剂，以得到油状的标题化合物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ

9.34 (br t, 1H), 8.77 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7 Hz, 3H); HPLC RT = 1.67 min (方法 A); ES MS M+1 = 210。

步骤 2: 2-氧代-2-[N-甲基-N-(哌啶-2-基)甲基氨基]乙酸乙酯。

将来自前一步骤的 2-氧代-2[(哌啶-2-基)甲基氨基]乙酸乙酯 (1.0g, 4.8mmol) 和碘代甲烷 (0.5mL, 8mmol) 在 DMF (15mL) 的溶液冷却至 0℃, 加入 NaH (0.23g 在矿物油中的 60% 分散体, 5.7mmol)。去除冷却浴, 将混合物在室温搅拌 18 小时。加入乙醇, 以使反应猝灭, 减压下去除溶剂。采用加压硅胶柱色谱仪纯化残余物, 所述柱色谱仪采用在己烷中梯度为 80-100% 的 EtOAc。从含有产物的馏分中减压去除溶剂, 以得到油状的标题化合物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 4.74 (m, 2H), 4.32, 4.13 (两个 q, 旋转异构体, J = 7 Hz, 2H), 3.08, 3.00 (两个 s, 旋转异构体, 3H), 1.30, 1.08 (两个 t, 旋转异构体, 3H); ES MS M+1 = 224。

步骤 3: 5-(哌啶-2-基)-2-(4-氟苄基)-8-羟基-6-甲基-2,3,4,4a,5,6-六氢-2,6-二氮杂萘-1,7-二酮。

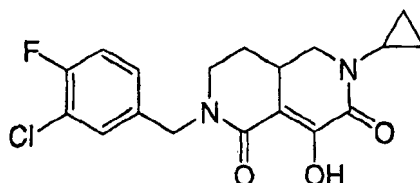
向来自前一步骤的 2-氧代-2-[N-甲基-N-(哌啶-2-基)甲基氨基]乙酸乙酯 (1.43g, 5.85mmol) 和 1-(3-氯-4-氟苄基)-5,6-二氢哌啶-2(1H)-酮 (1g, 5mmol) 在无水 THF (10mL) 的冷却 (-78℃) 溶液中, 逐滴加入 LiHMDS (1M, 在 THF 中) (1.02g, 6.09mmol)。反应化合物在 -78℃ 搅拌 10 分钟, 加热到室温保温 2.5 小时, 然后加热到 40℃ 保温 48 小时。混合物冷却至环境温度, 在真空下去除溶剂。用反相 HPLC 在 C18 固定相上纯化残余物料以获得对映异构体形式的标题化合物, 其中采用在 H₂O (0.1% TFA) 中的 5%-95% 乙腈 (0.1% TFA) 洗脱。在位置 4a 和 5 处的氢互相之间具有反式关系。在 ChiralPak AD 柱上采用 1: 1 EtOH: MeOH 作为流动相分离对映异构体。第一洗脱的对映异构体的旋光方向为正, 并具有下列性质:

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.5, 5.5$ Hz, 2H), 7.01 (t, $J = \text{Hz}$, 2H), 4.81 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.2-3.4 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 0.96 (dq, $J_d = 4.5$ Hz, $J_q = 13$ Hz, 1H)。ES MS $M+1 = 383$ 。

第二洗脱的对映异构体的旋光方向为负，其 ^1H NMR 和 MS 性质和第一洗脱的对映异构体的相同。

实施例 18

2 - (3 - 氯 - 4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 6 - 环丙基 - 2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮



步骤 1: 1 - (3 - 氯 - 4 - 氟苄基) - 4 - 氰基 - 5,6 - 二氢哌啶 - 2 (1H) - 酮。

将 1 - (3 - 氯 - 4 - 氟苄基) - 5,6 - 二氢哌啶 - 2 (1H) - 酮 (10g, 42mmol) 和 KCN (8.0g, 120mmol) 在 DMF (400mL) 和水 (100mL) 中的悬浮液加热到 90℃ 保温 48 小时。减压去除溶剂，残余物在 EtOAc (250mL) 和水 (100mL) 之间分配。分离有机相，用另外的 EtOAc (2 × 100mL) 提取水相。组合有机相，在减压下去除溶剂。采用加压硅胶柱色谱仪纯化残余物，其中采用 2: 1: 0.01 的 EtOAc: 己烷: MeOH 洗脱。含有产物的馏分在减压下浓缩，以获得固体状的标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.1-7.2 (m, 2H), 4.55 (AB 四重峰, $J = 17$ Hz, 2H), 3.46 (ddd, $J = 13, 7.1, 6.5$ Hz, 1H); 3.28 (ddd, $J = 13, 7.1, 6.5$ Hz, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.78 (ABX, $J = 17, 6.4$ Hz, 2H), 2.2-2.2 (m, 2H); HPLC RT = 2.36 min (方法 A); ES MS $M+1 = 267$ 。

步骤 2: 1 - (3 - 氯 - 4 - 氟苄基) - 5,6 - 二氢哌啶 - 2 (1H) - 酮 - 4 - 羧酸甲酯。

在来自前一步骤并且激冷至 0℃的 1-(3-氯-4-氟苄基)-4-氟基-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮(4.5g, 59mmol)在甲醇(75mL)的溶液中, 鼓入 HCl 气体。10 分钟后, 去除 HCl 源, 将搅拌后的混合物加热到室温保持 3 小时。在减压下去除溶剂, 用加压硅胶柱色谱仪纯化残余物, 其中采用 97: 3 的 CH₂Cl₂: MeOH 洗脱。含有产物的馏分在减压下浓缩, 以得到树胶状的标题化合物。HPLC RT = 3.03 分钟(方法 A); ES MS M + 1 = 300。

步骤 3: 1-(3-氯-4-氟苄基)-4-羟基甲基-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮。

将来自前一步骤的 1-(3-氯-4-氟苄基)-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮-4-羧酸甲酯(4.0g, 13mmol)在 THF(75mL)中的溶液边搅拌边冷却到 -78℃。添加硼氢化锂在 THF(15mL 的 2.0M 溶液, 30mmol), 混合物在 -78℃搅拌 30 分钟, 然后在环境温度搅拌 24 小时。仔细添加 1N 的 HCl 水溶液, 使反应猝灭。加入足量的 HCL 以使溶液的 pH 为 1。减压去除溶剂, 残余物在 CH₂Cl₂(100mL)和水(50mL)之间分配。分离有机层, 用另外的 CH₂Cl₂(2 × 100mL)提取水相。组合有机相, 在减压下去除溶剂。采用加压硅胶柱色谱仪纯化残余物, 其中采用 95: 5 的 CH₂Cl₂: MeOH 洗脱。含有产物的馏分在减压下浓缩以获得树胶状的标题化合物。HPLC RT = 2.67 分钟(方法 A); ES MS M + 1 = 272。

步骤 4: 1-(3-氯-4-氟苄基)-4-甲基硫酰基氧基甲基-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮。

将来自前一步骤的 1-(3-氯-4-氟苄基)-4-羟基甲基-5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮(3.1g, 11mmol)和 DIEA(2.8mL, 16mmol)在 CH₂Cl₂(50mL)中的溶液边搅拌边冷却到 0℃。加入甲烷硫酰氯(1.4g, 12mmol), 混合物在 0℃搅拌 30 分钟, 然后在环境温度搅拌 1 小时。用 CH₂Cl₂(75mL)稀释反应混合物, 并用水(2 × 30mL)提取。CH₂Cl₂层经过干燥(MgSO₄)、过滤、以及减压去除溶剂, 以制备树胶状的标题化合物。

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (dd, J = 6.9, 2.9 Hz, 1H), 7.1-7.2 (m, 2H), 4.64 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.13 (ABX, J = 6, 15 Hz, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.23 (dd, J = 6, 16 Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.61 (m, 1H); HPLC RT = 2.99 min (方法 A); ES MS M+1 = 350。

步骤 5: 1 - (3 - 氯 - 4 - 氟苄基) - 4 - 环丙基氨基甲基 - 5,6 - 二氢吡啶 - 2 (1H) - 酮。

将来自前一步骤的 1 - (3 - 氯 - 4 - 氟苄基) - 4 - 甲基硫酰基氧基甲基 - 5,6 - 二氢吡啶 - 2 (1H) - 酮 (2.0g, 5.7mmol) 溶入环丙胺 (10mL) 中, 混合物置于密封容器中边搅拌边加热到 60℃ 并保温 18 小时。过量的环丙胺在减压下去除, 残余物在 CH₂Cl₂ (75mL) 和 NaHCO₃ 饱和水溶液 (30mL) 之间分配。收集 CH₂Cl₂ 层, 用另外的 CH₂Cl₂ (2 × 50mL) 提取水相。组合有机相, 在减压下去除溶剂。采用加压硅胶柱色谱仪纯化残余物, 其中采用 95: 5 的 CH₂Cl₂: MeOH 洗脱。含有产物的馏分在减压下浓缩以获得树脂状的标题化合物。

¹H NMR (400 MHz, 溶剂) δ 7.29 (dd, J = 7, 2 Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 4.65 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.45-2.7 (m, 3H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 0.78 (m, 1H), 0.42 (m, 2H), 0.29 (m, 2H); HPLC RT = 2.45 min (方法 A); ES MS M+1 = 311。

步骤 6: 1 - (3 - 氯 - 4 - 氟苄基) - 4 - (N - (甲基草酰基) - N - 环丙基氨基甲基) - 5,6 - 二氢吡啶 - 2 (1H) - 酮。

将来自前一步骤的 1 - (3 - 氯 - 4 - 氟苄基) - 4 - 环丙基氨基甲基 - 5,6 - 二氢吡啶 - 2 (1H) - 酮 (1.0g, 3.2mmol) 和 DIEA (0.87mL, 5.0mmol) 在 CH₂Cl₂ (20mL) 中的搅拌溶液冷却至 0℃, 加入甲基草酰氯 (0.47g, 3.8mmol)。混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟, 然后加热到环境温度, 搅拌 1 小时。用 CH₂Cl₂ (30mL) 稀释反应混合物, 加入水 (20mL)。收集 CH₂Cl₂ 层, 减压去除溶剂。采用 EtOAc 洗脱的加压硅胶柱色谱仪纯化残余物。含有产物的馏分在减压下浓缩以获得树脂状的标题化合物。HPLC RT = 3.18 分钟 (方法 A); ES MS M+1 = 397。

步骤 7: 2 - (3 - 氯 - 4 - 氟苄基) - 8 - 羟基 - 6 - 环丙基 -

2,3,4,4a,5,6 - 六氢 - 2,6 - 二氮杂萘 - 1,7 - 二酮。

向二异丙胺 (0.59mL, 4.2mmol) 在 THF (10mL) 中的在 0℃ 下搅拌的溶液中, 加入正丁基锂 (1.4ml 的在己烷中的 2.5M 溶液, 3.5mmol)。混合物在 0℃ 搅拌 5 分钟以生成 LDA, 然后冷却至 -78℃。将来自前一步骤的 1 - (3 - 氯 - 4 - 氟苄基) - 4 - (N - (甲基草酰基) - N - 环丙基氨基甲基) - 5,6 - 二氢吡啶 - 2 (1H) - 酮 (1.1g, 2.8mmol) 在 THF (15mL) 的搅拌溶液冷却至 -78℃。向该溶液中, 经由套管缓慢加入冷的 LDA 溶液。混合物在 -78℃ 搅拌 10 分钟, 然后移开冷却浴, 将混合物加热到环境温度并搅拌 18。通过加入乙酸 (1mL) 使反应猝灭, 在减压下去除溶剂。采用制备反相柱 HPLC 纯化残余物, 其中采用了含有 0.1% TFA 的水: 乙腈梯度洗脱。含有产物的馏分在减压下浓缩, 从而得到对映异构体混合物形式的标题化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (dd, J = 7, 2 Hz, 1H), 7.1-7.2 (m, 2H), 4.69 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.2-3.4 (m, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.81 (七重峰, J = 6 Hz, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.57 (dq, J_d = 6 Hz, J_q = 15 Hz, 1H), 0.96 (m, 1H), 0.75-0.85 (m, 2H), 0.65 (1H); HPLC RT = 3.24 min (方法 A); ES MS M+1 = 365。

在手性固定相 (ChiralPak AD) 上, 采用含有 0.1% 二乙胺的 60: 20: 20 乙烷: 甲醇: 乙醇作为流动相, 分离对映异构体。在分析 ChiralPak AD 柱上, 第一洗脱对映异构体的停留时间是 7.3 分钟, 旋光方向为负; 第二洗脱对映异构体的停留时间为 8.4 分钟, 旋光方向为正。

实施例 19

口服组合物

作为本发明化合物的口服组合物的特定实施方案, 将 50mg 实施例 1 的化合物和足量细分的乳糖一起配制获得 580 - 590mg 的总量, 以填充型号为 0 的硬明胶胶囊。类似地, 可以制备含有实施例 2 - 18 任一化合物的胶囊化口服组合物。

实施例 20

HIV 整合酶测定: 重组整合酶催化的链转移

根据 WO02/30930 测定了有关重组整合酶的整合酶链转移活性。

在该测定中，本发明的代表性化合物显示出了对链转移活性的抑制。例如，在该整合酶测定中测试了实施例 1-18 中制备的化合物，发现实施例 1-16、实施例 18、和实施例 17 的第一洗脱对映异构体的 IC_{50} 值大约是 1 微摩尔或以下。

对采用预组装络合物进行测定的进一步描述，请参见 Wolfe, A.L. et al., *J. Virol.* 1996, 70: 1424-1432, Hazuda et al., *J. Virol.* 1997, 71: 7005-7011; Hazuda et al., *Drug Design and Discovery* 1997, 15: 17-24; and Hazuda et al., *Science* 2000, 287: 646-650。

实施例 21

测定对 HIV 复制的抑制

根据 Vacca, J.P.等, *Proc.Natl.Acad.Sci. USA* 1994, 91: 4096, 测定了对 T-淋巴细胞急性 HIV 感染的抑制性。在该测定中，本发明的代表性化合物显示出了对 HIV 复制的抑制。例如，对实施例 1-18 中制备的化合物在该测定中都进行了测试，发现实施例 1-16、实施例 18、和实施例 17 的第一洗脱对映异构体的 IC_{95} 值大约是 10 微摩尔或以下。

虽然上述说明书用出于举例说明目的的实施例教导了本发明的原理，但是本发明的实践包括落在下列权利要求范围内的所有一般变化、修改和/或改变。