[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 01817171.0

[51] Int. Cl[7]
C07D231/18
A61K 31/415 A61K 31/4155
A61P 31/18 C07D401/06
C07D231/22 C07D401/12
C07D403/06 C07D403/12
C07D413/06

[45] 授权公告日 2005 年 3 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 1191239C

[22] 申请日 2001.10.4 [21] 申请号 01817171.0
[30] 优先权
[32] 2000.10.10 [33] GB [31] 0024795.7
[86] 国际申请 PCT/EP2001/011474 2001.10.4
[87] 国际公布 WO2002/030907 英 2002.4.18
[85] 进入国家阶段日期 2003.4.10
[71] 专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司
地址 瑞士巴塞尔
[72] 发明人 B·W·迪莫克 P·S·约内斯
J·H·梅里特 M·J·帕拉特
审查员 王勤耕

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 黄革生 隗永良

权利要求书 6 页 说明书 80 页

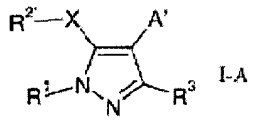
[54] 发明名称 用于治疗病毒性疾病的吡唑衍生物

[57] 摘要

本发明涉及新的和已知的吡唑衍生物、其制备方法、药物组合物及所述化合物在医学中的应用。具体地讲，式(I)化合物是病毒复制中所涉及的人免疫缺陷病毒逆转录酶的抑制剂。因此，本发明化合物可有效地用作 HIV 介导的过程的治疗剂。具体地讲，本发明描述了式(I)化合物在治疗人免疫缺陷病毒(HIV)介导的疾病和制备用于所述治疗的药物中的用途。

ISSN1008-4274

1、式 I-A 化合物或其可药用盐，



I-A

其中

R^1 是未取代的或被卤素取代的 C_{1-12}-烷基、芳基或杂环基，

其中芳基表示取代或未取代的苯基或萘基，它们是未稠合的或者通过苯环与未取代的或取代的饱和、部分不饱和的非芳族或芳族单环、二环或三环杂环或碳环稠合，所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴、氰基和硝基；

杂环基表示含有一个或多个选自氮、氧和硫的杂原子的芳族或非芳族单环或双环；

$R^{2'}$ 是未取代的或取代的苯基，

其中苯基可以被 1-5 个选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴、氰基和硝基的取代基取代；

R^3 是 C_{1-12}-烷基或 C_{1-4}-烷氧基-C_{1-4}-烷基；

A'选自 CH_2-(芳基-C_{1-4}-烷基氨基)、CH_2-(芳基-C_{1-4}-烷氧基)、CH_2-(杂环基-C_{1-4}-烷氧基)、被未取代的或取代的芳基或未取代的或取代的 4-吡啶基取代的 C_{1-4}-烷基，

其中芳基可以被 1-5 个取代基取代或者 4-吡啶基被 1-4 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴、氰基、S-C_{1-4}-烷基和 NRR'，其中 R 和 R'彼此独立地为氢或 C_{1-4}-烷基；或者

A'表示式 CH_2-U-杂环基的基团，

其中 U 表示 O、S 或 NR''，其中 R''是氢，并且

其中的杂环基是未取代的或被 1-4 个取代基取代的，所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、氟、氯、溴、氰基、硝基和 NRR'，其中 R 和 R'彼此独立地为

氢或 C_{1-4}-烷基；或者

A'表示式 CH(OH)芳基的基团，或者

A'表示式 CH=CHW 的基团，

其中 W 表示未取代的或取代的芳基或未取代的或取代的杂环基；且

其中的芳基可以被 1-5 个取代基取代或者杂环基可以被 1-4 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氰基、氟、氯和溴；

X 表示 S 或 O。

2、权利要求 1 所述的式 I-A 化合物，其中

R^1 是未取代的或取代的 C_{1-12}-烷基、芳基或杂环基，

其中 C_{1-12}-烷基可以被 1-5 个氟取代基取代；

$R^{2'}$ 是被 1-5 个取代基取代的苯基，所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、氟、氯、溴、氰基和硝基；

R^3 是 C_{1-12}-烷基或 C_{1-4}-烷氧基-C_{1-4}-烷基；

A'选自 CH_2-(苯基-C_{1-4}-烷氧基)、CH_2-(吡啶基-C_{1-4}-烷氧基)、被未取代的或取代的芳基或未取代的或取代的 4-吡啶基取代的 C_{1-4}-烷基，

其中芳基可以被 1-5 个取代基取代或 4-吡啶基被 1-4 个取代基取代并且取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴、氰基、S-C_{1-4}-烷基和 NRR'，其中 R 和 R'彼此独立地为氢或 C_{1-4}-烷基；或者

A'表示式 CH_2-U-杂环基的基团，

其中 U 表示 O、S 或 NR''，其中 R''是氢，并且

其中的杂环基是未取代的或被 1-4 个取代基取代，所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、氟、氯、溴、氰基、硝基和 NRR'，其中 R 和 R'彼此独立地为氢或 C_{1-4}-烷基；或者

A'表示式 CH(OH)芳基的基团；或者

A'表示式 CH=CHW 的基团，

其中 W 表示未取代的或被 1-5 个取代基取代的芳基并且所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氰基、氟、氯和溴；

X 表示 S 或 O。

3、权利要求 1 或 2 所述的式 I-A 化合物，其中

R^1 是未取代的或取代的 C_{1-7}-烷基,芳基或杂环基，

其中 C_{1-7}-烷基可以被 1-3 个氟取代基取代;

$R^{2'}$是被 1-3 个选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、氟、氯、溴、氰基和硝基的取代基取代的苯基;

R^3 是 C_{1-7}-烷基或 C_{1-4}-烷氧基-C_{1-2}-烷基;

A'选自 CH_2-(苯基-C_{1-2}-烷氧基)、CH_2-(吡啶基-C_{1-2}-烷氧基)、被未取代的或取代的苯基取代的或被未取代的或取代的 4-吡啶基取代的甲基，

其中苯基可以被 1-3 个取代基取代或者 4-吡啶基被 1-2 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴、氰基、S-C_{1-4}-烷基和 NRR'，其中 R 和 R' 彼此独立地为氢或 C_{1-4}-烷基; 或者

A'表示式 CH_2-U-杂环基的基团，

其中 U 表示 O、S 或 NR''，其中 R''是氢，并且

其中的杂环基是未取代的或被 1-2 个取代基取代，所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、氟、氯、溴、氰基、硝基和 NRR'，其中 R 和 R'彼此独立地为氢或 C_{1-4}-烷基;

X 是 S 或 O。

4、权利要求 3 所述的式 I-A 化合物，其中

R^1 是未取代的或取代的 C_{1-7}-烷基、苯基、吡啶基或苄基,

其中 C_{1-7}-烷基可以被 1-3 个氟取代基取代;

$R^{2'}$是被 1-3 取代基取代的苯基，所述取代基选自 C_{1-2}-烷基、氟、氯和氰基;

R^3 是 C_{1-7}-烷基或 C_{1-2}-烷氧基-C_{1-2}-烷基;

A'选自 CH_2-(苯基-C_{1-2}-烷氧基)、CH_2-(吡啶基-C_{1-2}-烷氧基)、被未取代的或取代的苯基取代的或被未取代的或取代的 4-吡啶基取代的甲基，

其中苯基可以被 1-3 个取代基取代或 4-吡啶基可以被 1-2 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-2}-烷基、C_{1-2}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴、氰基、S-C_{1-2}-烷基和 NRR'，其中 R 和 R' 彼此独立地为氢或 C_{1-2}-烷基;

X 是 S 或 O。

5、权利要求 4 中所述的式 I-A 化合物，其中

R^1 是 C_{1-7}-烷基;

$R^{2'}$ 是被 1-3 个选自氯和氰基的取代基取代的苯基;

R^3 是 C_{1-7}-烷基;

A'选自 CH_2-(芳基-C_{1-2}-烷氧基)、CH_2-(杂环基-C_{1-2}-烷氧基)、被未取代的或取代的 4-吡啶基取代的甲基,

其中 4-吡啶基被 1-2 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-2}-烷基、C_{1-2}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴、氰基、S-C_{1-2}-烷基和 NRR'，其中 R 和 R'彼此独立地为氢或 C_{1-2}-烷基;并且

X 是 S 或 O。

6、权利要求 5 中所述的式 I-A 化合物，其中

R^1 是 C_{1-4}-烷基;

$R^{2'}$ 是被 1-3 个氯取代基取代的苯基;

R^3 是 C_{1-4}-烷基;

A'表示被未取代的或取代的 4-吡啶基取代的甲基,

其中 4-吡啶基被 1-2 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-2}-烷基和氯;并且

X 是 S 或 O。

7、权利要求 1 所述的式 I-A 化合物或其可药用盐，其中

A'选自 CH_2-(芳基-C_{1-4}-烷基氨基)、CH_2-(芳基-C_{1-4}-烷氧基)、CH_2-(杂环基-C_{1-4}-烷氧基)、被未取代的或取代的芳基取代的 C_{1-4}-烷基,

其中芳基可以被 1-5 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴、氰基、S-C_{1-4}-烷基和 NRR'，其中 R 和 R' 彼此独立地为氢或 C_{1-4}-烷基; 或者

A'表示式 CH_2-U-杂环基的基团,

其中 U 表示 O、S 或 NR''，其中 R''是氢，并且

其中的杂环基是未取代的或被 1-4 个取代基取代，所述取代基选自

C_{1-4}-烷基、氟、氯、溴、氰基、硝基和 NRR'，其中 R 和 R'彼此独立地是氢或 C_{1-4}-烷基；或者

A'表示式 CH(OH)芳基的基团；或

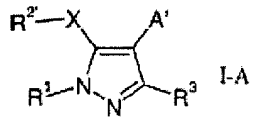
A'表示式 CH=CHW 的基团

其中 W 表示未取代的或取代的芳基或未取代的或取代的杂环基；且

其中的芳基可以被 1-5 个取代基取代或杂环基可以被 1-4 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氰基、氟、氯和溴；

X 是 S 或 O。

8、权利要求 1 的式 I-A 化合物或其可药用盐



I-A

其中

R^1 是未取代或卤代的 C_{1-12}-烷基或芳基；

$R^{2'}$ 是取代或未取代的苯基，

其中苯基可以被 1-5 个选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯或溴的取代基取代；

R^3 是 C_{1-12}-烷基或 C_{1-4}-烷氧基-C_{1-4}-烷基；

A'选自 CH_2-(芳基-C_{1-4}-烷基氨基)、CH_2-(芳基-C_{1-4}-烷氧基)、被未取代的或取代的芳基或被未取代的或取代的 4-吡啶基取代的 C_{1-4}-烷基，

其中芳基可以被 1-5 个取代基取代或者 4-吡啶基可以被 1-4 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯或溴；或者

A'表示式 CH(OH)Z'的基团，

其中 Z'是芳基；或者

A'表示式 CH=CHW 的基团，

其中 W 表示未取代的或取代的芳基或未取代的或取代的杂环基；且

其中的芳基可以被 1-5 个取代基取代或者杂环基被 1-4 个取代基取代

并且所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯或溴；

X 是 S 或 O。

9、权利要求 8 中所述的式 I-A 化合物，其中 X 是 S。

10、权利要求 1－9 中任一项所述的化合物在制备用于治疗人免疫缺陷病毒介导的疾病的药物中的用途。

11、一种药物组合物，其含有药物有效量的权利要求 1－9 中任一项所定义的化合物或其可药用盐和可药用载体。

用于治疗病毒性疾病的吡唑衍生物

本发明涉及新的和已知的吡唑衍生物、其制备方法、药物组合物及所述化合物在医学，特别是治疗病毒性疾病中的应用。具体地讲，所述化合物是病毒复制中所涉及的人免疫缺陷病毒逆转录酶的抑制剂。因此，本发明化合物可有效地用作治疗由人免疫缺陷病毒(HIV)介导的疾病的治疗剂。

获得性免疫缺陷综合征(AIDS)是被独特的逆转录病毒即 1-型(HIV-1)或 2-型(HIV-2)人免疫缺陷病毒感染的最终结果。病毒生命周期中的几个关键点已被确定为是可能的治疗性介入的靶点。抑制所述的关键点之一，即抑制病毒 RNA 转录为病毒 DNA (逆转录酶，RT)，提供了用于治疗 AIDS 的许多现行疗法。用 3'-叠氮基-3'-脱氧胸苷(AZT)抑制逆转录酶提供了第一种治疗 HIV 感染的形式。此后，又有多种抑制剂投放市场，它们大体形成两类：核苷类似物和非核苷类。作为后者的实例，已发现某些苯并噁嗪酮例如依非韦伦(efavirenz, 施多宁)可用于抑制 HIV RT。然而，对现有 RT 抑制剂耐药的病毒菌株的出现是一个一直存在的问题。因此，开发可有效对抗耐药菌株的化合物是重要的研究目标。

文献中已经描述了具有不同用途(如农业化学或与紧张有关之疾病的治疗)的吡唑衍生物。

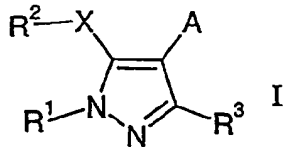
EP 0 627 423 中描述了吡唑衍生物及其作为农业园艺杀虫剂的用途。

美国专利 6,005,109 中描述了吡唑衍生物及其在治疗与紧张有关之疾病中的用途。

在所述文献中尚无记载用于治疗由人免疫缺陷病毒(HIV)介导的疾病的吡唑衍生物。

本发明的目的是提供吡唑化合物，它是病毒复制中所涉及的人免疫缺陷病毒逆转录酶的有效抑制剂，并因此显示可能是有效的抗病毒药。

本发明描述了式 I 化合物在治疗由人免疫缺陷病毒(HIV)介导的疾病或在制备用于所述治疗的药物中的用途



其中

R^1 是未取代的或取代的 C_{1-12}-烷基、C_{3-8}-环烷基、酰基、C_{1-4}-烷基磺酰基、未取代的或取代的苯基磺酰基、芳基、杂环基或者被未取代的或取代的苯基取代的 C_{1-4}-烷基;

R^2 是芳基或者未取代的或取代的苯基;

R^3 是 C_{1-12}-烷基或 C_{1-4}-烷氧基-C_{1-4}-烷基;

A 选自 CH_2-(芳基-C_{1-4}-烷基氨基)、CH_2-(芳基-C_{1-4}-烷氧基)、CH_2-(杂环基-C_{1-4}-烷氧基)、被未取代的或取代的芳基或被未取代的或取代的杂环基取代的 C_{1-4}-烷基; 或者

A 表示式 CH_2-U-杂环基的基团,

其中 U 表示 O、S 或 NR", 其中 R"是氢或 C_{1-4}-烷基; 或者

A 表示式 CH(V)Z 的基团,

其中 V 表示 OH 或 F, 并且

其中 Z 表示芳基或杂环基; 或者

A 表示式 CH=CHW 的基团,

其中 W 表示未取代的或取代的芳基或未取代的或取代的杂环基;

X 表示 S 或 O。

本文所使用的术语"烷基"表示未取代的或取代的包含 1-12 个碳原子的直链或支链烃基, 如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、1-仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基, 包括其不同的异构体。优选地, 术语"烷基"表示未取代的或取代的包含 1-7 个或 1-6 个碳原子的直链或支链烃基。最优选地, 术语"烷基"

表示未取代的或取代的包含 1-4 个碳原子的直链或支链烃基。

适宜的烷基链的取代基可选自一个或多个芳基、杂环基、烷氧基、羟基或卤素。术语"芳基"、"杂环基"、"烷氧基"和"卤素"如下所定义。优选的烷基的取代基是 1-5 个选自氟、氯和溴的取代基，更优选 1-5 个氟取代基并且最优选 1-3 个氟取代基。

在有一个以上取代基与烷基连接的情况下，这些取代基可以彼此相同或不同。

作为烷基取代基的芳基(如下定义)也可以被 1-5 个选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯或溴的取代基取代。更优选地，所述芳基被 1-3 个选自甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、羟基、氟、氯或溴的取代基取代。

作为烷基取代基的杂环基(如下定义)也可以被 1、2、3 或 4 个(如果在化学上是可能的话)选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯或溴的取代基取代。更优选地，杂环基被 1-2 个选自甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、羟基、氟、氯或溴的取代基取代。

优选地，R^1 中的烷基是如上定义的未取代的或取代的包含 1-7、1-6 或 1-4 个碳原子的直链或支链烃基。适宜的烷基的取代基选自芳基、杂环基或卤素。优选的烷基的取代基是 1-5 个选自氟、氯和溴的取代基，更优选 1-5 个氟取代基并且最优选 1-3 个氟取代基。更优选地，R^1 中的烷基是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、1-仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基，包括其不同的异构体、三氟甲基或 2,2,2-三氟乙基。最优选地，R^1 中的烷基是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、1-仲丁基、异丁基、叔-丁基、戊基、己基、庚基。

优选地，R^3 中的烷基是未取代的包含 1-7 个碳原子的直链或支链烃基并且最优选的是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、1-仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基，包括其不同的异构体。更优选地，R^3 中的烷基是未取代的包含 1-4 个碳原子的直链或支链烃基。

本文所使用的术语"环烷基"表示未取代的或取代的包含 3-8 个碳原子的环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基，它

们也可以与未取代的或取代的饱和、部分不饱和的或芳族单环、二环或三环杂环或碳环如苯基稠合。

适宜的环烷基的取代基选自一个或多个关于烷基所提到的那些取代基。

R^1 中的环烷基如上所定义，优选包含 3-6 个碳原子的未取代的环烷基如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。更优选地，R^1 中的环烷基是环戊基或环己基。

本文所使用的术语"烷氧基"表示未取代的或取代的包含 1-7 个碳原子的直链或支链烷基-氧基，其中的"烷基"部分如上所定义。烷氧基的实例是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、1-仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基，包括其不同的异构体。

适宜的烷氧基的取代基选自芳基、羟基、卤素或氨基。

本文所使用的术语"烷氧基烷基"表示与包含 1-4 个碳原子(优选 1-2 个碳原子)的如上定义的烷基连接的包含 1-4 个碳原子的如上定义的烷氧基。其实例是甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、丙氧基丙基、甲氧基丁基、乙氧基丁基、丙氧基丁基、丁氧基丁基、叔丁氧基丁基，包括其不同的异构体。本发明优选的烷氧基烷基是 C_{1-2}-烷氧基-C_{1-2}-烷基。

优选地，R^3 中的烷氧基烷基是甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基或乙氧基乙基。

本文所使用的术语"酰基"表示式 C(=O)H、C(=O)烷基或 C(=O)苯基的基团，其中烷基是未取代的或取代的包含 1-4 个碳原子的直链或支链烃基。最优选的酰基是 C(=O)H、C(=O)烷基或 C(=O)苯基，其中烷基是未取代的包含 1-4 个碳原子的直链或支链烃基。

优选地，R^1 中的酰基彼此独立地是甲基羰基(乙酰基)、乙基羰基(丙酰基)、丙基羰基、丁基羰基或苯基羰基(苯甲酰基)。

本文所使用的术语"烷基磺酰基"表示式 $S(=O)_2$(烷基)的基团，其中烷基是未取代的或取代的包含 1-4 个碳原子的直链或支链烃基，优选包含 1-4

个碳原子的未取代的直链或支链烃基。更优选地，烷基磺酰基是甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基、1 仲丁基磺酰基、异丁基磺酰基或叔丁基磺酰基。

优选地，R^1 中的烷基磺酰基是甲基磺酰基、乙基磺酰基、正-丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基、1-仲丁基磺酰基、异丁基磺酰基或叔丁基磺酰基。

本文所使用的术语"芳基"表示未取代的或取代的苯基和萘基，二者都可以是未稠合的或通过苯环与未取代的或取代的饱和、部分不饱和的或芳族单环、二环或三环杂环或碳环如环己基或环庚基稠合。

适宜的芳基的取代基选自 1、2、3、4 或 5 个，优选 1、2 或 3 个关于烷基所提到的那些取代基，优选选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴、氰基、硝基、S-C_{1-4}-烷基和 NRR'，其中 R 和 R'彼此独立地为氢或 C_{1-4}-烷基。芳基的取代基也可以选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯或溴。

在有一个以上取代基与芳基连接的情况下，这些取代基可以彼此相同或不同。

优选地，R^1 中的芳基是苯基、2-氯-苯基、3-氯-苯基、4-氯-苯基、1-氟-苯基、2-氟-苯基或 3-氟-苯基。最优选地，R^1 中的芳基是苯基。

优选地，R^2 中的芳基是苯基或萘基。

R^2 中的"未取代的或取代的苯基"可以是被 1-5 个，优选 1、2 或 3 个取代基取代的苯基，所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴、氰基和硝基。R^2 中的苯基的取代基也可以选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯或溴。未取代的或取代的苯基的实例是苯基、2-甲基-苯基、3-甲基-苯基、4-甲基-苯基、2,3-二甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2,5-二甲基苯基、2,6-二甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、3,6-二甲基苯基、2-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、2,3-二甲氧基苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、2,6-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、3,6-二甲氧基苯基、2-羟基苯基、3-羟

基苯基、4-羟基苯基、2,3-二羟基苯基、2,4-二羟基苯基、2,5-二羟基苯基、2,6-二羟基苯基、3,4-二羟基苯基、3,5-二羟基苯基、3,6-二羟基苯基、2-氟-苯基、3-氟-苯基、4-氟-苯基、2,3-二氟苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2,6-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,3,4-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基、2,3,4,5,6-五氟苯基、2-氯-苯基、3-氯-苯基、4-氯-苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、2,6-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2,3,4-三氯苯基、3,4,5-三氯苯基、2,3,4,5,6-五氯苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、2,3-二溴苯基、2,4-二溴苯基、2,5-二溴苯基、2,6-二溴苯基、3,4-二溴苯基、3,5-二溴苯基、3,6-二溴苯基、2-氰基-苯基、3-氰基-苯基、4-氰基-苯基、2,3-二氰基苯基、2,4-二氰基苯基、2,5-二氰基苯基、2,6-二氰基苯基、3,4-二氰基苯基、3,5-二氰基苯基、3,6-二氰基苯基、2-硝基-苯基、3-硝基-苯基、4-硝基-苯基、2,3-二硝基苯基、2,4-二硝基苯基、2,5-二硝基苯基、2,6-二硝基苯基、3,4-二硝基苯基、3,5-二硝基苯基、3,6-二硝基苯基、1-氯-2-甲氧基-苯基、1-氯-3-甲氧基-苯基、1-氯-4-甲氧基-苯基、1-氯-5-甲氧基-苯基、2-氯-1-甲氧基-苯基、2-氯-3-甲氧基-苯基、2-氯-4-甲氧基-苯基、2-氯-5-甲氧基-苯基、3-氯-1-甲氧基-苯基、3-氯-2-甲氧基-苯基、3-氯-4-甲氧基-苯基、3-氯-5-甲氧基-苯基。更优选地，未取代的或取代的苯基的实例是苯基、2-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、2-氯-苯基、3-氯-苯基、4-氯-苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、2,6-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2,3,4-三氯苯基、3,4,5-三氯苯基或 2,3,4,5,6-五氯苯基。最优选地，未取代的或取代的苯基的实例是苯基、4-甲氧基-苯基、3-氯-苯基或 3,5-二氯苯基。

本文所使用的术语"未取代的或取代的苯基磺酰基"表示式 $S(=O)_2$(苯基)的基团，其中的苯基是未取代的或被 1-5 个取代基，优选 1、2 或 3 个取代基取代，所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯或溴。未取代的或取代的苯基的实例如上所述，优选苯基磺酰基。

本文所使用的术语"未取代的或被芳基(优选苯基)取代的 C_{1-4}-烷基"表示如上定义的 C_{1-4}-烷基，其被芳基(优选苯基)或取代的芳基(优选取代的苯

基)所取代，其中所述取代的芳基被1、2、3、4或5个，优选1、2或3个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴、氰基、S-C_{1-4}-烷基和NRR'，其中R和R'彼此独立地为氢或 C_{1-4}-烷基。取代的芳基(优选苯基)的取代基也可以选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴和氰基，或者所述取代基可以任选地选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯或溴。在有一个以上取代基与芳基(优选苯基)连接的情况下，这些取代基可以彼此相同或不同。优选的取代的芳基(优选苯基)的取代基选自甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、羟基、氟、氯、溴或者所述取代基选自甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、羟基、氟、氯、溴、氰基、氨基、甲基-氨基和二-甲基-氨基。在本发明中，"被未取代的或取代的苯基取代的 C_{1-2}-烷基"是优选的。其实例是苯基甲基(苄基)、苯基乙基、苯基丙基、苯基丁基、甲苯基甲基、甲苯基乙基、甲苯基丙基、甲苯基丁基、2,3-二甲基苯基甲基、2,4-二甲基苯基甲基、2,5-二甲基苯基甲基、2,6-二甲基苯基甲基、3,4-二甲基苯基甲基、3,5-二甲基苯基甲基、3,6-二甲基苯基甲基、甲氧基苯基甲基、甲氧基苯基乙基、甲氧基苯基丙基、甲氧基苯基丁基、二甲氧基苯基甲基、二甲氧基苯基乙基、二甲氧基苯基丙基、二甲氧基苯基丁基、2-羟基苯基甲基、3-羟基苯基甲基、4-羟基苯基甲基、2,3-二羟基苯基甲基、2,4-二羟基苯基甲基、2,5-二羟基苯基甲基、2,6-二羟基苯基甲基、3,4-二羟基苯基甲基、3,5-二羟基苯基甲基、3,6-二羟基苯基甲基、2-羟基苯基乙基、3-羟基苯基乙基、4-羟基苯基乙基、2-羟基苯基丙基、3-羟基苯基丙基、4-羟基苯基丙基、2-羟基苯基丁基、3-羟基苯基丁基、4-羟基苯基丁基、2-氟苯基甲基、3-氟苯基甲基、4-氟苯基甲基、2,3-二氟苯基甲基、2,4-二氟苯基甲基、2,5-二氟苯基甲基、2,6-二氟苯基甲基、3,4-二氟苯基甲基、3,5-二氟苯基甲基、3,6-二氟苯基甲基、2-氟苯基乙基、3-氟苯基乙基、4-氟苯基乙基、2-氯苯基甲基、3-氯苯基甲基、4-氯苯基甲基、2,3-二氯苯基甲基、2,4-二氯苯基甲基、2,5-二氯苯基甲基、2,6-二氯苯基甲基、3,4-二氯苯基甲基、3,5-二氯苯基甲基、3,6-二氯苯基甲基、2-氯苯基乙基、3-氯苯基乙基、4-氯苯基乙基、2-溴苯基甲基、3-溴苯基甲基、4-溴苯基甲基、2,3-

二溴苯基甲基、2,4-二溴苯基甲基、2,5-二溴苯基甲基、2,6-二溴苯基甲基、3,4-二溴苯基甲基、3,5-二溴苯基甲基、3,6-二溴苯基甲基、2-溴苯基乙基、3-溴苯基乙基、4-溴苯基乙基、2-氰基苯基甲基、3-氰基苯基甲基、4-氰基苯基甲基、2,3-二氰基苯基甲基、2,4-二氰基苯基甲基、2,5-二氰基苯基甲基、2,6-二氰基苯基甲基、3,4-二氰基苯基甲基、3,5-二氰基苯基甲基、3,6-二氰基苯基甲基、2-二甲基氨基苯基甲基、3-二甲基氨基苯基甲基、4-二甲基氨基苯基甲基、2,3-二-二甲基氨基苯基甲基、2,4-二-二甲基氨基苯基甲基、2,5-二-二甲基氨基苯基甲基、2,6-二-二甲基氨基苯基甲基、3,4-二-二甲基氨基苯基甲基、3,5-二-二甲基氨基苯基甲基或3,6-二-二甲基氨基苯基甲基。

R^1中被未取代的或取代的苯基取代的C_{1-4}-烷基如上所定义，优选苯基甲基(苄基)。

取代基 A 中被未取代的或取代的苯基取代的C_{1-4}-烷基如上定义，优选苯基甲基(苄基)、4-甲基苯基甲基、4-甲氧基苯基甲基、4-硝基苯基甲基、4-氟苯基甲基、4-氯苯基甲基、4-溴苯基甲基、苯基乙基、4-甲基苯基乙基、4-甲氧基苯基乙基、4-硝基苯基乙基、4-氟苯基乙基、4-氯苯基乙基、4-溴苯基乙基、苯基丙基、苯基丁基、2-氰基苯基甲基、3-氰基苯基甲基、4-氰基苯基甲基、2,3-二氰基苯基甲基、2,4-二氰基苯基甲基、2,5-二氰基苯基甲基、2,6-二氰基苯基甲基、3,4-二氰基苯基甲基、3,5-二氰基苯基甲基、3,6-二氰基苯基甲基、2-二甲基氨基苯基甲基、3-二甲基氨基苯基甲基、4-二甲基氨基苯基甲基、2,3-二-二甲基氨基苯基甲基、2,4-二-二甲基氨基苯基甲基、2,5-二-二甲基氨基苯基甲基、2,6-二-二甲基氨基苯基甲基、3,4-二-二甲基氨基苯基甲基、3,5-二-二甲基氨基苯基甲基或3,6-二-二甲基氨基苯基甲基。更优选的实例是苯基甲基(苄基)、苯基乙基、2-氰基苯基甲基、3-氰基苯基甲基、4-氰基苯基甲基、2-二甲基氨基苯基甲基、3-二甲基氨基苯基甲基或4-二甲基氨基苯基甲基。

取代基A的CH(OH)-芳基中的芳基如上所定义，优选苯基、萘基或未取代的或取代的苯基。适宜的芳基取代基可选自1、2、3、4或5个C_{1-4}-

烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯或溴，优选 1、2 或 3 个甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、羟基、氟、氯或溴。优选的取代基 A 的 CH(OH)-芳基中的芳基是苯基。

取代基 A 的 CH(F)-芳基中的芳基如上所定义，优选苯基、萘基或未取代的或取代的苯基。适宜的芳基的取代基可选自 1、2、3、4 或 5 个 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯或溴，优选 1、2 或 3 个甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、羟基、氟、氯或溴。优选的取代基 A 的 CH(F)-芳基中的芳基是苯基。

取代基 A 的 CH=CH-芳基中的芳基如上所定义，优选未取代的或取代的苯基。乙烯二基(-CH=CH-)可以具有(E)或(Z)构型。这些化合物的两种异构体形式都包含在本发明内。本发明优选的乙烯二基构型是(E)构型。适宜的芳基的取代基可选自 1、2、3、4 或 5 个 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯或溴，优选 1、2 或 3 个甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、羟基、氟、氯或溴。优选的取代基 A 的 CH=CH-芳基中的芳基是苯基、4-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-氟苯基或 4-氯苯基。最优选的取代基 A 的 CH=CH-芳基中的芳基是苯基。

本文所使用的术语"芳基烷氧基"表示与如上定义的包含 1-4 个碳原子的烷氧基连接的如上定义的未取代的或取代的芳基。优选的实例是苯基-甲基-氧基(苯基甲氧基或苄氧基)、4-甲基苯基甲氧基、4-甲氧基苯基甲氧基、4-氟苯基甲氧基或 4-氯苯基甲氧基。最优选的实例是苯基-甲基-氧基。

本文所使用的术语"芳基烷基氨基"表示式 N(R)-C_{1-4}-烷基-芳基的基团，其中如上定义的未取代的或取代的芳基与包含 1-4 个碳原子的烷基连接，该烷基又与氨基连接。氨基也可以被 R 取代，其中 R 是氢或未取代的包含 1-4 个碳原子的直链或支链烃基。其实例是苯基-甲基-氨基(甲基)(苄基氨基甲基)。

本文所使用的术语"杂环基"表示未取代的或取代的包含一个或多个选自氮、氧和硫的杂原子的芳族或非-芳族单环或二环杂环。本发明也包括具有氧代(=O)基团的杂环基化合物。适宜的杂环基的实例是呋喃基、1-吡

咯基、2-吡咯基、1-噻吩基、2-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吡啶-2-酮、1H-吡啶-4-酮、3H-嘧啶-4-酮、哒嗪(1,2-二嗪)、嘧啶(1,3-二嗪)、吡嗪(1,4-二嗪)、噁唑或异噁唑。

适宜的杂环基的取代基选自1、2、3或4个(如果化学上是可能的话)，更优选1、2或3个，最优选1或2个取代基，所述取代基选自C_{1-4}-烷基、氟、氯、溴、氰基、硝基和NRR'，其中R和R'彼此独立地为氢或C_{1-4}-烷基。取代的杂环基的取代基也可以选自C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氰基、氟、氯和溴，或者所述取代基可任选地选自C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯和溴。在有一个以上取代基与杂环基连接时，这些取代基可以彼此相同或不同。在所有所述"杂环基"的实例中，这些取代基可以存在于任何化学上可能的位置。例如，甲基吡啶基是指甲基取代基可以连接在2-吡啶基的3、4、5或6位或者在3-吡啶基的2、4、5或6位或者在4-吡啶基的2、3、5或6位。

本文所使用的关于取代基A的术语"被未取代的或取代的杂环基取代的C_{1-4}-烷基"表示被杂环基或取代的杂环基取代的如上定义的C_{1-4}-烷基，所述取代的杂环基被1、2、3或4个(如果化学上是可能的话)，更优选1、2或3个，最优选1或2个取代基取代并且所述取代基选自C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴、氰基、S-C_{1-4}-烷基和NRR'，其中R和R'彼此独立地为氢或C_{1-4}-烷基。取代的杂环基的取代基也可以选自C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯和溴。在本发明内，被未取代的或取代的杂环基取代的C_1、C_{1-2}-和C_{3-4}-烷基是优选的。其实例是呋喃基甲基、呋喃基乙基、呋喃基丙基、呋喃基丁基、甲基呋喃基甲基、甲基呋喃基乙基、二甲基呋喃基甲基、乙基呋喃基甲基、甲氧基呋喃基甲基、甲氧基呋喃基乙基、二甲氧基呋喃基甲基、羟基呋喃基甲基、羟基呋喃基乙基、二羟基呋喃基甲基、氟呋喃基甲基、二氟呋喃基甲基、氯呋喃基甲基、氯呋喃基乙基、二氯呋喃基甲基、二氯呋喃基乙基、溴呋喃基甲基、二溴呋喃基甲基、吡咯基甲基、吡咯基乙基、吡咯基丙基、吡咯基丁基、甲基吡咯基甲基、甲基吡咯基乙基、二甲基吡咯基甲基、乙基吡咯基甲基、甲氧基吡咯

基甲基、甲氧基吡咯基乙基、二甲氧基吡咯基甲基、羟基吡咯基甲基、羟基吡咯基乙基、二羟基吡咯基甲基、氟吡咯基甲基、二氟吡咯基甲基、氯吡咯基甲基、氯吡咯基乙基、二氯吡咯基甲基、二氯吡咯基乙基、溴吡咯基甲基、二溴吡咯基甲基、噻吩基甲基(2-噻吩基甲基、3-噻吩基甲基)、噻吩基乙基、噻吩基丙基、噻吩基丁基、甲基噻吩基甲基、甲基噻吩基乙基、二甲基噻吩基甲基、乙基噻吩基甲基、甲氧基噻吩基甲基、甲氧基噻吩基乙基、二甲氧基噻吩基甲基、羟基噻吩基甲基、羟基噻吩基乙基、二羟基噻吩基甲基、氟噻吩基甲基、二氟噻吩基甲基、氯噻吩基甲基、氯噻吩基乙基、二氯噻吩基甲基、二氯噻吩基乙基、溴噻吩基甲基、二溴噻吩基甲基、吡啶基甲基(2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基)、吡啶基乙基、吡啶基丙基、吡啶基丁基、3-甲基-2-吡啶基甲基、4-甲基-2-吡啶基甲基、5-甲基-2-吡啶基甲基、6-甲基-2-吡啶基甲基、2-甲基-3-吡啶基甲基、4-甲基-3-吡啶基甲基、5-甲基-3-吡啶基甲基、6-甲基-3-吡啶基甲基、2-甲基-4-吡啶基甲基、3-甲基-4-吡啶基甲基、5-甲基-4-吡啶基甲基、6-甲基-4-吡啶基甲基、3-甲氧基-2-吡啶基甲基、4-甲氧基-2-吡啶基甲基、5-甲氧基-2-吡啶基甲基、6-甲氧基-2-吡啶基甲基、2-甲氧基-3-吡啶基甲基、4-甲氧基-3-吡啶基甲基、5-甲氧基-3-吡啶基甲基、6-甲氧基-3-吡啶基甲基、2-甲氧基-4-吡啶基甲基、3-甲氧基-4-吡啶基甲基、5-甲氧基-4-吡啶基甲基、6-甲氧基-4-吡啶基甲基、3-氟-2-吡啶基甲基、4-氟-2-吡啶基甲基、5-氟-2-吡啶基甲基、6-氟-2-吡啶基甲基、2-氟-3-吡啶基甲基、4-氟-3-吡啶基甲基、5-氟-3-吡啶基甲基、6-氟-3-吡啶基甲基、2-氟-4-吡啶基甲基、3-氟-4-吡啶基甲基、5-氟-4-吡啶基甲基、6-氟-4-吡啶基甲基、3-氯-2-吡啶基甲基、4-氯-2-吡啶基甲基、5-氯-2-吡啶基甲基、6-氯-2-吡啶基甲基、2-氯-3-吡啶基甲基、4-氯-3-吡啶基甲基、5-氯-3-吡啶基甲基、6-氯-3-吡啶基甲基、2-氯-4-吡啶基甲基、3-氯-4-吡啶基甲基、5-氯-4-吡啶基甲基、6-氯-4-吡啶基甲基、3-溴-2-吡啶基甲基、4-溴-2-吡啶基甲基、5-溴-2-吡啶基甲基、6-溴-2-吡啶基甲基、2-溴-3-吡啶基甲基、4-溴-3-吡啶基甲基、5-溴-3-吡啶基甲基、6-溴-3-吡啶基甲基、2-溴-4-吡啶基甲基、3-溴-4-吡啶基甲基、5-溴-4-吡啶

基甲基、6-溴-4-吡啶基甲基、3-氰基-2-吡啶基甲基、4-氰基-2-吡啶基甲基、5-氰基-2-吡啶基甲基、6-氰基-2-吡啶基甲基、2-氰基-3-吡啶基甲基、4-氰基-3-吡啶基甲基、5-氰基-3-吡啶基甲基、6-氰基-3-吡啶基甲基、2-氰基-4-吡啶基甲基、3-氰基-4-吡啶基甲基、5-氰基-4-吡啶基甲基、6-氰基-4-吡啶基甲基、3-(甲硫基)-2-吡啶基甲基、4-(甲硫基)-2-吡啶基甲基、5-(甲硫基)-2-吡啶基甲基、6-(甲硫基)-2-吡啶基甲基、2-(甲硫基)-3-吡啶基甲基、4-(甲硫基)-3-吡啶基甲基、5-(甲硫基)-3-吡啶基甲基、6-(甲硫基)-3-吡啶基甲基、2-(甲硫基)-4-吡啶基甲基、3-(甲硫基)-4-吡啶基甲基、5-(甲硫基)-4-吡啶基甲基、6-(甲硫基)-4-吡啶基甲基、2-氯-3-甲基-4-吡啶基甲基、2-氯-5-甲基-4-吡啶基甲基、2-氯-6-甲基-4-吡啶基甲基、3-氯-5-甲基-4-吡啶基甲基、3-氯-6-甲基-4-吡啶基甲基、5-氯-6-甲基-4-吡啶基甲基、甲基吡啶基乙基、二甲基吡啶基甲基、乙基吡啶基甲基、甲氧基吡啶基甲基、甲氧基吡啶基乙基、二甲氧基吡啶基甲基、羟基吡啶基甲基、羟基吡啶基乙基、二羟基吡啶基甲基、氟吡啶基甲基、二氟吡啶基甲基、氯吡啶基甲基、氯吡啶基乙基、二氯吡啶基甲基、二氯吡啶基乙基、溴吡啶基甲基、二溴吡啶基甲基、吲哚基甲基、吲哚基乙基、吲哚基丙基、吲哚基丁基、甲基吲哚基甲基、甲基吲哚基乙基、二甲基吲哚基甲基、乙基吲哚基甲基、甲氧基吲哚基甲基、甲氧基吲哚基乙基、二甲氧基吲哚基甲基、羟基吲哚基甲基、羟基吲哚基乙基、二羟基吲哚基乙基、氟吲哚基甲基、二氟吲哚基甲基、氯吲哚基甲基、氯吲哚基乙基、二氯吲哚基甲基、二氯吲哚基乙基、溴吲哚基甲基、二溴吲哚基甲基、2-溴-嘧啶-4-基、5-溴-嘧啶-4-基、6-溴-嘧啶-4-基、噁唑基甲基、3-甲基-噁唑基甲基、4-甲基-噁唑基甲基、5-甲基-噁唑基甲基、3,5-二甲基-噁唑基甲基、3,4-二甲基-噁唑基甲基、4,5-二甲基-噁唑基甲基、噁唑基甲基或异噁唑基甲基。优选的实例是呋喃基甲基、呋喃基乙基、吡咯基甲基、吡咯基乙基、4-吡啶基甲基(2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基)、4-吡啶基乙基、吲哚基甲基、吲哚基乙基、2-溴-嘧啶-4-基、5-溴-嘧啶-4-基、6-溴-嘧啶-4-基、噻吩基甲基(2-噻吩基甲基、3-噻吩基甲基)、噻吩基乙基、6-溴-嘧啶-4-基、噁唑基甲基、3-甲基-噁唑基甲基、4-

甲基-噁唑基甲基、5-甲基-噁唑基甲基、3,5-二甲基-噁唑基甲基、3,4-二甲基-噁唑基甲基、4,5-二甲基-噁唑基甲基、噁唑基甲基、异噁唑基甲基、3-甲氧基-4-吡啶基甲基、2-氟-4-吡啶基甲基、2-氯-4-吡啶基甲基、3-氯-4-吡啶基甲基、5-溴-3-吡啶基甲基、3-氰基-2-吡啶基甲基、2-(甲硫基)-3-吡啶基甲基、3-氯-5-甲基-4-吡啶基甲基并且最优选的实例是4-吡啶基甲基和4-吡啶基乙基。

本文所使用的关于取代基 A 的式"CH_2-U-杂环基"表示与基团"U"连接的如上定义的杂环基，其中基团"U"表示 O、S 或 NR"，其中 R"是氢或 C_{1-4}-烷基。"杂环基-U"-部分与甲基连接。上述杂环基是未取代的或被 1-4 个，优选 1-3 个，更优选 1-2 个取代基取代，所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、氟、氯、溴、氰基、硝基和 NRR'，其中 R 和 R'彼此独立地为氢或 C_{1-4}-烷基。优选的"杂环基-U"-部分的实例是 4-吡啶基-氧基、3-吡啶基-氧基、2-吡啶基-氧基、2-硝基-3-吡啶基-氧基、2-氨基-3-吡啶基-氧基、4-甲基-3-吡啶基-氧基、5-氯-3-吡啶基-氧基、2-氨基-6-甲基-1,3-嘧啶-4-基-氧基、4-吡啶基-巯基、3-吡啶基-巯基、2-吡啶基-巯基、4-吡啶基-氨基、3-吡啶基-氨基或2-吡啶基-氨基。

取代基 A 的 CH(OH)-杂环基中的杂环基如上所定义，优选呋喃基、1-吡咯基、2-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基或者未取代的或取代的杂环基。适宜的杂环基的取代基可选自 1、2、3 或 4 个(如果化学上是可能的话) C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯或溴，优选 1 或 2 个甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、羟基、氟、氯或溴。优选的取代基 A 的 CH(OH)-杂环基中的杂环基是 2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基。

取代基 A 的 CH(F)-杂环基中的杂环基如上所定义，优选呋喃基、1-吡咯基、2-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基或者未取代的或取代的杂环基。适宜的杂环基的取代基可选自 1、2、3 或 4 个(如果化学上是可能的话) C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯或溴，优选 1 或 2 个甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、羟基、氟、氯或溴。优选的取代基 A 的 CH(F)-杂环基中的杂环基是 4-吡啶基。

取代基 A 的 CH=CH-杂环基中的杂环基如上所定义，优选未取代的或取代的吡啶基。乙烯二基(-CH=CH-)可具有(E)或(Z)构型。这些化合物的两种异构体形式都包含在本发明内。本发明中优选的乙烯二基构型是(E)构型。杂环基中适宜的取代基可选自 1、2、3 或 4 个(如果化学上是可能的话) C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯或溴，优选 1 或 2 个甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、羟基、氟、氯或溴。优选的取代基 A 的 CH=CH-杂环基中的杂环基是吡啶基、4-甲基吡啶基、4-甲氧基吡啶基、4-氟吡啶基或 4-氯吡啶基。最优选的取代基 A 的 CH=CH-杂环基中的杂环基是吡啶基。

本文所使用的术语"杂环基烷氧基"表示与如上定义的包含 1-4 个碳原子的烷氧基连接的如上定义的芳基或未取代的或取代的杂环基。优选的实例是 4-吡啶基-甲基-氧基(4-吡啶基甲氧基)、3-吡啶基-甲基-氧基(3-吡啶基甲氧基)、2-吡啶基-甲基-氧基(2-吡啶基甲氧基)。

术语卤素表示氟、氯、溴和碘。更优选的卤素是氟、氯或溴并且最优选的卤素是氟或氯。

本发明中的术语"X"表示 S 或 O，优选 S。

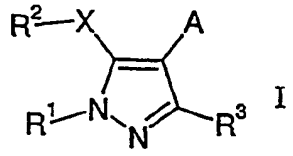
侧链中的任何官能团(即活泼的基团)都可以用已知的保护基保护，例如，"Protective Groups in Organic Synthesis"，第 2 版，T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts，John Wiley & Sons，New York，N.Y.，1991 中所描述的那些。例如氨基可用叔-丁氧基羰基(BOC)或苄氧羰基(Z)保护。

本发明的化合物可包含一个或多个不对称碳原子并因此可以以外消旋体和外消旋体混合物、单一的对映异构体、非对映异构体混合物和各个非对映异构体的形式存在。而且，如果本发明化合物包含烯烃双键，那么该化合物可具有(E)或(Z)构型。各手性中心也可以具有 R 或 S 构型。这些化合物的所有异构体形式都包含在本发明内。

酸性的式 I 化合物可与碱，如碱金属氢氧化物如氢氧化钠和氢氧化钾；碱土金属氢氧化物如氢氧化钙、氢氧化钡和氢氧化镁等；有机碱如 N-乙基哌啶、二苄基胺等形成可药用盐。碱性的式 I 化合物可与无机酸，例如氢卤酸如盐酸和氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸等以及有机酸如乙酸、甲酸、酒

石酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、苹果酸、水杨酸、枸橼酸、甲磺酸和对甲苯磺酸等形成可药用盐。所述盐的形成和分离可按照本领域已知的方法进行。

本发明优选的实施方案是式 I 化合物在治疗由人免疫缺陷病毒(HIV)介导的疾病或制备用于所述治疗的药物中的用途



其中

R^1 是未取代的或取代的 C_{1-12}-烷基、C_{3-8}-环烷基、酰基、C_{1-4}-烷基磺酰基、未取代的或取代的苯基磺酰基、芳基、杂环基或被未取代的或取代的苯基取代的 C_{1-4}-烷基，

其中 C_{1-12}-烷基可以被 1-5 个选自氟、氯和溴的取代基取代，并且

其中苯基可以被 1-5 个选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴和氰基的取代基取代;

R^2 是未取代的或取代的苯基，

其中苯基可以被 1-5 个选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴、氰基和硝基的取代基取代;

R^3 是 C_{1-2}-烷基或 C_{1-4}-烷氧基-C_{1-4}-烷基;

A 选自 CH_2-(芳基-C_{1-4}-烷基氨基)、CH_2-(芳基-C_{1-4}-烷氧基)、CH_2-(杂环基-C_{1-4}-烷氧基)、被未取代的或取代的芳基或被未取代的或取代的杂环基取代的 C_{1-4}-烷基，

其中芳基可以被 1-5 个取代基取代或者杂环基被 1-4 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴、氰基、S-C_{1-4}-烷基和 NRR'，其中 R 和 R'彼此独立地为氢或 C_{1-4}-烷基；或者

A 表示式 CH_2-U-杂环基的基团，

其中 U 表示 O、S 或 NR''，其中 R''是氢或 C_{1-4}-烷基，并且

其中杂环基是未取代的或被 1-4 个取代基取代的，所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、氟、氯、溴、氰基、硝基和 NRR'，其中 R 和 R'彼此独立地为氢或 C_{1-4}-烷基；或者

A 表示式 CH(V)Z 的基团，

其中 V 表示 OH 或 F，并且

其中 Z 表示芳基或杂环基；或者

A 表示式 CH=CHW 的基团，

其中 W 表示未取代的或取代的芳基或未取代的或取代的杂环基，且

其中芳基可以被 1-5 个取代基取代或者杂环基可以被 1-4 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氰基、氟、氯和溴；

X 表示 S 或 O。

本发明优选的实施方案是式 I 化合物在治疗由人免疫缺陷病毒(HIV)介导的疾病或制备用于所述治疗的药物中的用途，

其中

R^1 是未取代的或取代的 C_{1-12}-烷基、C_{3-8}-环烷基、芳基、杂环基或被苯基取代的 C_{1-4}-烷基，

其中 C_{1-12}-烷基可以被 1-5 个氟取代基取代，

优选地，其中

R^1 是未取代的或取代的 C_{1-7}-烷基、C_{3-8}-环烷基、芳基、杂环基或被苯基取代的 C_{1-4}-烷基，

其中 C_{1-7}-烷基可以被 1-3 个氟取代基取代，

更优选地，其中

R^1 是未取代的或取代的 C_{1-7}-烷基、C_{3-6}-环烷基、苯基、吡啶基或苄基，

其中 C_{1-7}-烷基可以被 1-3 个氟取代基取代，

最优选地，其中

R^1 是 C_{1-7}-烷基；

R^2 是被 1-5 个取代基取代的苯基，所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、

氟、氯、溴、氰基和硝基，

优选地，其中

R^2是被 1-3 个取代基取代的苯基，所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、氟、氯、溴、氰基和硝基，

更优选地，其中

R^2是被 1-3 个取代基取代的苯基，所述取代基选自 C_{1-2}-烷基、氟、氯和氰基，

最优选地，其中

R^2是被 1-3 个取代基取代的苯基，所述取代基选自氯和氰基；

R^3是 C_{1-12}-烷基或 C_{1-4}-烷氧基-C_{1-4}-烷基，

优选地，其中

R^3是 C_{1-7}-烷基或 C_{1-4}-烷氧基-C_{1-2}-烷基，

更优选地，其中

R^3是 C_{1-7}-烷基或 C_{1-2}-烷氧基-C_{1-2}-烷基，

最优选地，其中

R^3是 C_{1-7}-烷基；

A 选自 CH_2-(芳基-C_{1-4}-烷氧基)、CH_2-(杂环基-C_{1-4}-烷氧基)、被未取代的或取代的苯基或被未取代的或取代的杂环基取代的 C_{1-4}-烷基，

其中苯基可以被 1-5 个取代基取代或者杂环基被 1-4 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴、氰基、S-C_{1-4}-烷基和 NRR'，其中 R 和 R'彼此独立地为氢或 C_{1-4}-烷基；或者

A 表示式 CH_2-U-杂环基的基团，

其中 U 表示 O、S 或 NR''，其中 R''是氢或 C_{1-4}-烷基，并且

其中杂环基是未取代的或被 1-4 个取代基取代的，所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、氟、氯、溴、氰基、硝基和 NRR'，其中 R 和 R'彼此独立地为氢或 C_{1-4}-烷基；或者

A 表示式 CH(V)杂环基的基团，

其中 V 表示 OH 或 F；或者

A 表示式 CH=CHW 的基团，

其中 W 表示未取代的或被 1-5 个取代基取代的芳基并且所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氰基、氟、氯和溴，

优选地，其中

A 选自 CH_2-(苯基-C_{1-2}-烷氧基)、CH_2-(吡啶基-C_{1-2}-烷氧基)、被未取代的或取代的苯基或被未取代的或取代的杂环基取代的 C_{1-2}-烷基，

其中苯基可以被 1-3 个取代基取代或者杂环基被 1-2 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴、氰基、S-C_{1-4}-烷基和 NRR'，其中 R 和 R'彼此独立地为氢或 C_{1-4}-烷基；或者

A 表示式 CH_2-U-杂环基的基团，

其中 U 表示 O、S 或 NR''，其中 R''是氢或 C_{1-4}-烷基，并且

其中杂环基是未取代的或被 1-2 个取代基取代的，所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、氟、氯、溴、氰基、硝基和 NRR'，其中 R 和 R'彼此独立地为氢或 C_{1-4}-烷基；或者

A 表示式 CH(F)杂环基的基团，

更优选地，其中

A 选自 CH_2-(苯基-C_{1-2}-烷氧基)、CH_2-(吡啶基-C_{1-2}-烷氧基)、被未取代的或取代的苯基或被未取代的或取代的杂环基取代的 C_{1-2}-烷基，

其中苯基可以被 1-3 个取代基取代或者杂环基被 1-2 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-2}-烷基、C_{1-2}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴、氰基、S-C_{1-2}-烷基和 NRR'，其中 R 和 R'彼此独立地为氢或 C_{1-2}-烷基；或者

A 表示式 CH(F)Z 的基团，

其中 Z 表示杂环基，

最优选地，其中

A 选自 CH_2-(苯基-C_{1-2}-烷氧基)、CH_2-(吡啶基-C_{1-2}-烷氧基)、被未取代的或取代的杂环基取代的 C_{1-2}-烷基，

其中杂环基被 1-2 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-2}-烷基、C_{1-2}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴、氰基、S-C_{1-2}-烷基和 NRR'，其中 R 和 R'彼

此独立地为氢或 C_{1-2}-烷基;

X 表示 S 或 O。

本发明其它优选的实施方案是如下式 I 化合物的用途

其中

R^1 是 C_{1-4}-烷基,

优选地,其中

R^1 是乙基或异丙基;

R^2 是被 1-3 个氯取代基取代的苯基,

优选地,其中

R^2 是 3,5-二氯苯基;

R^3 是 C_{1-4}-烷基,

优选地,其中

R^3 是甲基;

A 表示被未取代的或取代的杂环基取代的 C_{1-2}-烷基,

其中杂环基被 1-2 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-2}-烷基和氯;

优选地,其中

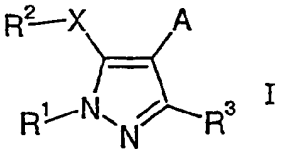
A 表示被未取代的或取代的杂环基取代的 C_{1-2}-烷基,

其中杂环基被 1-2 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-2}-烷基和氯;

X 表示 S 或 O。

本发明更优选的实施方案是其中 X 表示 S 的式 I 化合物的用途。

本发明还涉及式 I 化合物在治疗由人免疫缺陷病毒(HIV)介导的疾病或制备用于所述治疗的药物中的用途



I

其中

R^1 是 C_{1-12}-烷基、C_{3-8}-环烷基、酰基、C_{1-4}-烷基磺酰基、未取代的或取代的苯基磺酰基、芳基或被未取代的或取代的苯基取代的 C_{1-4}-烷基，

其中苯基可以被 1-5 个取代基取代，所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯和溴；

R^2 是芳基或未取代的或取代的苯基，

其中苯基可以被 1-5 个取代基取代，所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯和溴；

R^3 是 C_{1-12}-烷基或 C_{1-4}-烷氧基-C_{1-4}-烷基；

A 选自 CH_2-(芳基-C_{1-4}-烷基氨基)、CH_2-(芳基-C_{1-4}-烷氧基)、被未取代的或取代的芳基或被未取代的或取代的杂环基取代的 C_{1-4}-烷基，

其中芳基可以被 1-5 个取代基取代或者杂环基被 1-4 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯和溴;或者

A 表示式 CH(OH)Z 的基团，

其中 Z 表示芳基或杂环基；或者

A 表示式 CH=CHW 的基团，

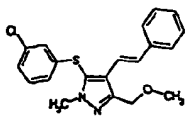
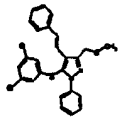
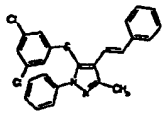
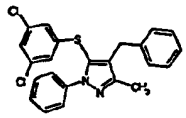
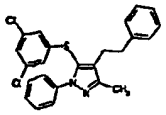
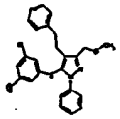
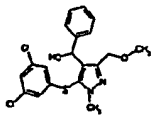
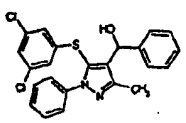
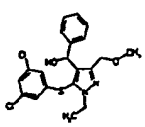
其中 W 表示未取代的或取代的芳基或未取代的或取代的杂环基；且

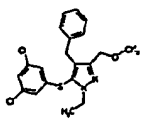
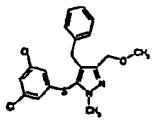
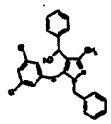
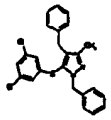
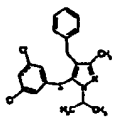
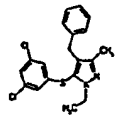
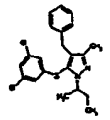
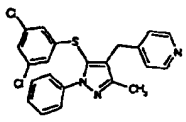
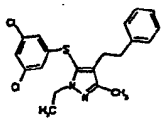
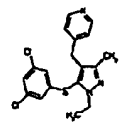
其中芳基可以被 1-5 个取代基取代或者杂环基可以被 1-4 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯和溴；

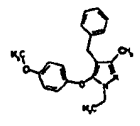
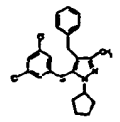
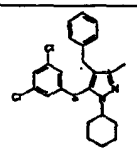
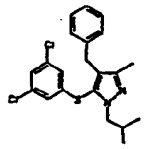
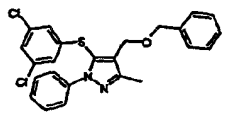
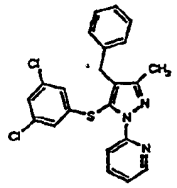
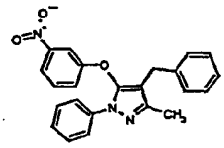
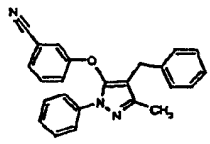
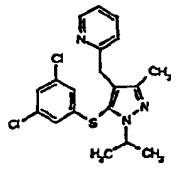
X 表示 S 或 O。

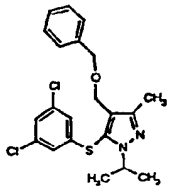
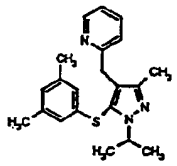
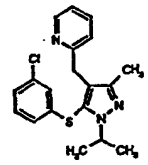
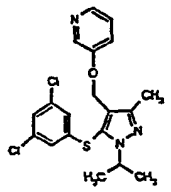
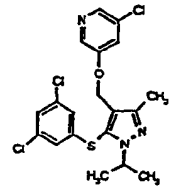
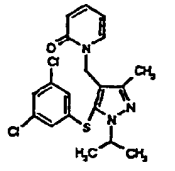
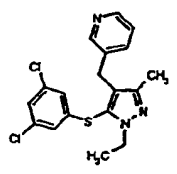
下表 1 中描述了式 I 化合物用于治疗由人免疫缺陷病毒(HIV)介导的疾病或制备用于所述治疗的药物的更优选的实施方案：

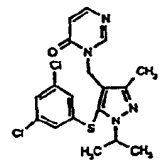
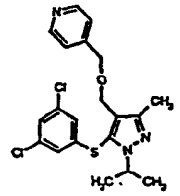
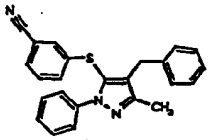
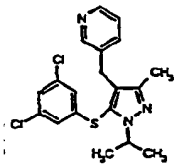
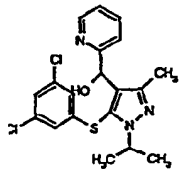
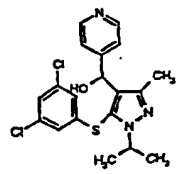
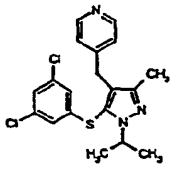
表1

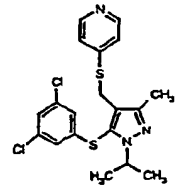
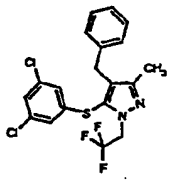
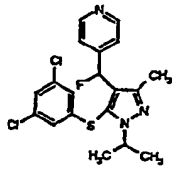
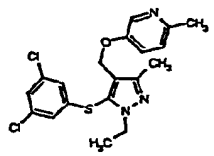
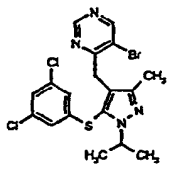
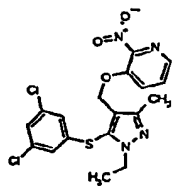
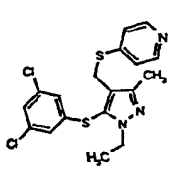
结构式	系统名称
	5-(3-氯苯硫基)-3-甲氧基甲基-1-甲基-4-苯乙烯基-1H-吡唑
	(E)-5-(3,5-二氯苯硫基)-3-(甲氧基甲基)-1-苯基-4-苯乙烯基-1H-吡唑
	5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1-苯基-4-苯乙烯基-1H-吡唑
	4-苄基-5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑
	5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-4-(2-苯基乙基)-1-苯基-1H-吡唑
	5-(3,5-二氯苯硫基)-3-(甲氧基甲基)-1-苯基-4-(2-苯基乙基)-1H-吡唑
	[5-(3,5-二氯苯硫基)-3-(甲氧基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲醇
	[5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲醇
	[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-乙基-3-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲醇

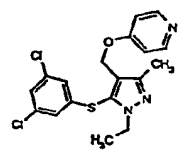
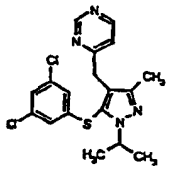
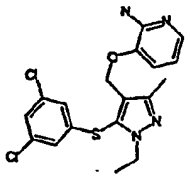
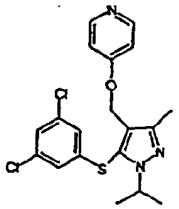
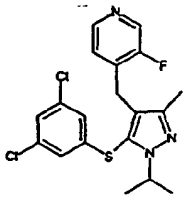
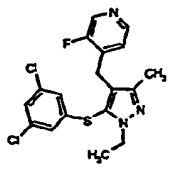
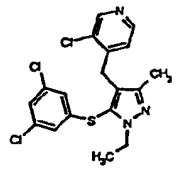
	4-苄基-5-(3,5-二氯苯硫基)-1-乙基-3-(甲氧基甲基)-1H-吡唑
	4-苄基-5-(3,5-二氯-苯硫基)-3-甲氧基甲基-1-甲基-1H-吡唑
	5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-α(RS)-苯基-1H-吡唑-4-甲醇
	1,4-二苄基-5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1H-吡唑
	4-苄基-5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑
	4-苄基-5-(3,5-二氯苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑
	4-苄基-1-仲丁基-5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1H-吡唑
	4-[5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1-苯基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑
	5-(3,5-二氯苯硫基)-1-乙基-3-甲基-4-(2-苯基乙基)-1H-吡唑
	4-[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-乙基-3-甲基-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑

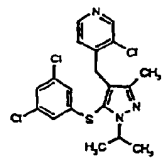
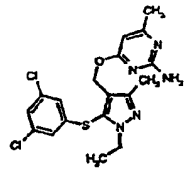
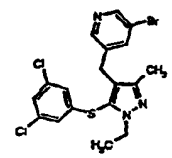
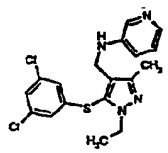
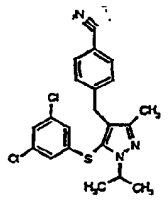
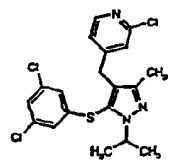
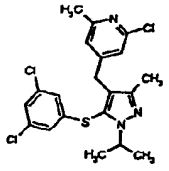
	4-苄基-1-乙基-5-(4-甲氧基苯氧基)-3-甲基-1H-吡唑
	4-苄基-1-环戊基-5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1H-吡唑
	4-苄基-1-环己基-5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1H-吡唑
	4-苄基-5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丁基-3-甲基-1H-吡唑
	4-苄氧基甲基-5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑
	2-[4-苄基-5-(3,5-二氯-苯硫基)-3-甲基-吡唑-1-基]-吡啶
	4-苄基-3-甲基-5-(3-硝基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡唑
	3-(4-苄基-5-甲基-2-苯基-2H-吡唑-3-基氧基)-苄腈
	2-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶

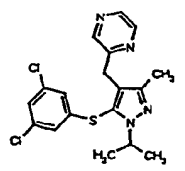
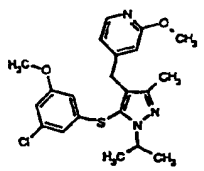
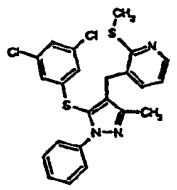
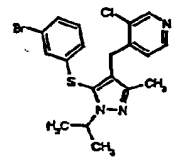
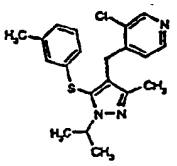
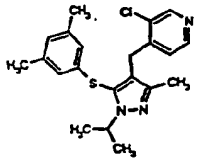
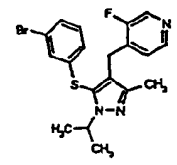
	4-苄氧基甲基-5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑
	2-[5-(3,5-二甲基-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶
	2-[5-(3-氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶
	2-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲氧基]-吡啶
	3-氯-5-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲氧基]-吡啶
	1-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-1H-吡啶-2-酮
	3-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶

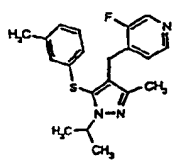
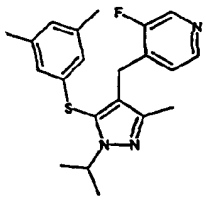
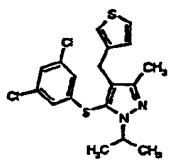
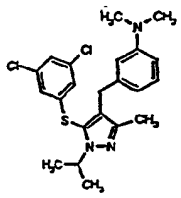
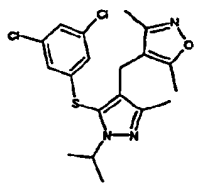
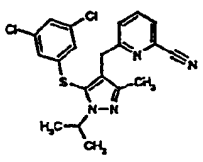
	3-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-3H-嘧啶-4-酮
	4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲氧基甲基]-吡啶
	3-(4-苄基-5-甲基-2-苯基-2H-吡唑-3-基硫基)-苄腈
	3-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶
	[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-吡啶-2-基-甲醇
	[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-吡啶-4-基-甲醇
	4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶

	4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲硫基]-吡啶
	4-苄基-5-(3,5-二氯-苯硫基)-3-甲基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑
	4-{[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-氟-甲基}-吡啶
	5-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲氧基]-2-甲基-吡啶
	5-溴-4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-嘧啶
	3-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲氧基]-2-硝基-吡啶
	4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲硫基]-吡啶

	4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲氧基]-吡啶
	4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-嘧啶
	3-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲氧基]-吡啶-2-基胺
	4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲氧基]-吡啶
	4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-氟-吡啶
	4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-氟-吡啶
	3-氯-4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶

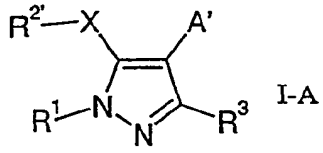
	3-氯-4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶
	4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲氧基]-6-甲基-嘧啶-2-基胺
	3-溴-5-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶
	[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶-3-基-胺
	4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-苄腈
	2-氯-4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶
	2-氯-4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-6-甲基-吡啶

	2-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡嗪
	4-[5-(3-氯-5-甲氧基-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-2-甲氧基-吡啶
	3-[[5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基]甲基]-2-(甲硫基)吡啶
	4-[5-(3-溴-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-氯-吡啶
	3-氯-4-(1-异丙基-3-甲基-5-间-甲苯硫基-1H-吡唑-4-基甲基)-吡啶
	3-氯-4-[5-(3,5-二甲基-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶
	4-[5-(3-溴-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-氟-吡啶

	3-氟-4-(1-异丙基-3-甲基-5-间-甲苯硫基-1H-吡唑-4-基甲基)-吡啶
	4-[5-(3,5-二甲基-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-氟-吡啶
	5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-4-噻吩-3-基甲基-1H-吡唑
	{3-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-苯基}-二甲基-胺
	4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-3,5-二甲基-异噁唑
	6-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶-2-甲腈

本发明也涉及新的吡唑衍生物、其制备方法、药物组合物和所述化合物在医学中的应用。具体地讲，所述化合物是病毒复制中所涉及的人免疫缺陷病毒逆转录酶的抑制剂。

本发明的新化合物是式 I-A 化合物、其可水解的酯或醚及其可药用盐，



I-A

其中

R^1是未取代的或取代的 C_{1-12}-烷基、C_{3-8}-环烷基、酰基、C_{1-4}-烷基磺酰基、未取代的或取代的苯基磺酰基、芳基、杂环基或者被苯基取代的 C_{1-4}-烷基，

其中 C_{1-12}-烷基可以被 1-5 个选自氟、氯和溴的取代基取代，并且

其中苯基可以被 1-5 个选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴和氰基的取代基取代；

$R^{2'}$是未取代的或取代的苯基，

其中苯基可以被 1-5 个选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴、氰基和硝基的取代基取代；

R^3是 C_{1-12}-烷基或 C_{1-4}-烷氧基-C_{1-4}-烷基；

A'选自 CH_2-(芳基-C_{1-4}-烷基氨基)、CH_2-(芳基-C_{1-4}-烷氧基)、CH_2-(杂环基-C_{1-4}-烷氧基)、被未取代的或取代的芳基或被未取代的或取代的 4-吡啶基取代的 C_{1-4}-烷基，

其中芳基可以被 1-5 个取代基取代或者 4-吡啶基被 1-4 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴、氰基、S-C_{1-4}-烷基和 NRR'，其中 R 和 R'彼此独立地为氢或 C_{1-4}-烷基；或者

A'表示式 CH_2-U-杂环基的基团，

其中 U 表示 O、S 或 NR''，其中 R''是氢或 C_{1-4}-烷基，并且

其中的杂环基是未取代的或被 1-4 个取代基所取代，所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、氟、氯、溴、氰基、硝基和 NRR'，其中 R 和 R'彼此独立地为氢或 C_{1-4}-烷基；或者

A'表示式 CH(OH)芳基的基团，或者

A'表示式 CH=CHW 的基团，

其中 W 表示未取代的或取代的芳基或未取代的或取代的杂环基，且

其中的芳基可以被 1-5 个取代基取代或者杂环基可以被 1-4 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氰基、氟、氯和溴；

X 表示 S 或 O。

新的吡唑衍生物的取代基中使用的术语定义同上。

本发明进一步的实施方案是式 I-A 的新化合物、其可水解的酯或醚及其可药用盐，其中

R^1 是未取代的或取代的 C_{1-12}-烷基、C_{3-8}-环烷基、芳基、杂环基或被苯基取代的 C_{1-4}-烷基，

其中 C_{1-12}-烷基可以被 1-5 个氟取代基取代，

优选地，其中

R^1 是未取代的或取代的 C_{1-7}-烷基、C_{3-8}-环烷基、芳基、杂环基或者被取代或未取代的苯基取代的 C_{1-4}-烷基，

其中 C_{1-7}-烷基可以被 1-3 个氟取代基取代，

更优选地，其中

R^1 是未取代的或取代的 C_{1-7}-烷基、C_{3-6}-环烷基、苯基、吡啶基或苄基，

其中 C_{1-7}-烷基可以被 1-3 个氟取代基取代，

最优选地，其中

R^1 是 C_{1-7}-烷基；

$R^{2'}$ 是被 1-5 个取代基取代的苯基，所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、氟、氯、溴、氰基和硝基，

优选地，其中

$R^{2'}$ 是被 1-3 个取代基取代的苯基，所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、氟、氯、溴、氰基和硝基，

更优选地，其中

$R^{2'}$ 是被 1-3 个取代基取代的苯基，所述取代基选自 C_{1-2}-烷基、氟、氯和氰

基，

最优选地，其中

$R^{2'}$是被 1-3 个取代基取代的苯基，所述取代基选自氟和氰基；

R^3是 C_{1-12}-烷基或 C_{1-4}-烷氧基-C_{1-4}-烷基，

优选地，其中

R^3是 C_{1-7}-烷基或 C_{1-4}-烷氧基-C_{1-2}-烷基，

更优选地，其中

R^3是 C_{1-7}-烷基或 C_{1-2}-烷氧基-C_{1-2}-烷基，

最优选地，其中

R^3是 C_{1-7}-烷基；

A'选自 CH_2-(苯基-C_{1-4}-烷氧基)、CH_2-(吡啶基-C_{1-4}-烷氧基)、被未取代的或取代的芳基或未取代的或取代的 4-吡啶基取代的 C_{1-4}-烷基，

其中芳基可以被 1-5 个取代基取代或 4-吡啶基被 1-4 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴、氰基、S-C_{1-4}-烷基和 NRR'，其中 R 和 R'彼此独立地为氢或 C_{1-4}-烷基；或者

A'表示式 CH_2-U-杂环基的基团，

其中 U 表示 O、S 或 NR''，其中 R''是氢或 C_{1-4}-烷基，并且

其中的杂环基是未取代的或被 1-4 个取代基取代，所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、氟、氯、溴、氰基、硝基和 NRR'，其中 R 和 R'彼此独立地为氢或 C_{1-4}-烷基；或者

A'表示式 CH(OH)芳基的基团；或者

A'表示式 CH=CHW 的基团

其中 W 表示未取代的或被 1-5 个取代基取代的芳基并且所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氰基、氟、氯和溴，

优选地，其中

A'选自 CH_2-(苯基-C_{1-2}-烷氧基)、CH_2-(吡啶基-C_{1-2}-烷氧基)、被未取代的或取代的苯基或未取代的或取代的 4-吡啶基取代的甲基，

其中苯基可以被 1-3 个取代基取代或者 4-吡啶基被 1-2 个取代基取代

并且所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴、氰基、S-C_{1-4}-烷基和 NRR'，其中 R 和 R'彼此独立地为氢或 C_{1-4}-烷基；或者

A'表示式 CH_2-U-杂环基的基团，

其中 U 表示 O、S 或 NR''，其中 R''是氢或 C_{1-4}-烷基，并且

其中的杂环基是未取代的或被 1-2 个取代基所取代，所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、氟、氯、溴、氰基、硝基和 NRR'，其中 R 和 R'彼此独立地为氢或 C_{1-4}-烷基，

更优选地，其中

A'选自 CH_2-(苯基-C_{1-2}-烷氧基)、CH_2-(吡啶基-C_{1-2}-烷氧基)、被未取代的或取代的苯基或未取代的或取代的 4-吡啶基取代的甲基，

其中苯基可以被 1-3 个取代基取代或者 4-吡啶基被 1-2 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-2}-烷基、C_{1-2}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴、氰基、S-C_{1-2}-烷基和 NRR'，其中 R 和 R'彼此独立地为氢或 C_{1-2}-烷基，

最优选地，其中

A'选自 CH_2-(芳基-C_{1-2}-烷氧基)、CH_2-(杂环基-C_{1-2}-烷氧基)、被未取代的或取代的 4-吡啶基取代的甲基，

其中 4-吡啶基被 1-2 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-2}-烷基、C_{1-2}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴、氰基、S-C_{1-2}-烷基和 NRR'，其中 R 和 R'彼此独立地为氢或 C_{1-2}-烷基；

X 表示 S 或 O。

本发明另一个优选的实施方案是式 I-A 的新化合物、其可水解的酯或醚及其可药用盐，其中

R^1 是 C_{1-4}-烷基；

$R^{2'}$是被 1-3 个氯取代基取代的苯基；

R^3 是 C_{1-4}-烷基；

A'表示被未取代的或取代的 4-吡啶基取代的甲基，

其中 4-吡啶基被 1-2 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-2}-烷基和氯；

X 表示 S 或 O。

本发明进一步优选的实施方案是式 I-A 的新化合物、其可水解的酯或醚及其可药用盐，其中

R^1 是 C_{1-12}-烷基、C_{3-8}-环烷基、酰基、C_{1-4}-烷基磺酰基、未取代的或取代的苯基磺酰基、芳基或被未取代的或取代的苯基取代的 C_{1-4}-烷基，

其中苯基可以被 1-5 个取代基取代，所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯或溴；

$R^{2'}$是未取代的或取代的苯基；

其中苯基可以被 1-5 个取代基取代，所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯或溴；

R^3 是 C_{1-12}-烷基或 C_{1-4}-烷氧基-C_{1-4}-烷基；

A'选自 CH_2-(芳基-C_{1-4}-烷基氨基)、CH_2-(芳基-C_{1-4}-烷氧基)、被未取代的或取代的芳基或被未取代的或取代的 4-吡啶基取代的 C_{1-4}-烷基，

其中芳基可以被 1-5 个取代基取代或者 4-吡啶基被 1-4 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯或溴；或者

A'表示式 CH(OH)Z'的基团，

其中 Z'表示芳基；或者

A'表示式 CH=CHW 的基团

其中 W 表示未取代的或取代的芳基或未取代的或取代的杂环基；且

其中的芳基可以被 1-5 个取代基取代或者杂环基可以被 1-4 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯或溴；

X 表示 S 或 O。

本发明的一个优选的实施方案是式 I-A 的新化合物、其可水解的酯或醚及其可药用盐，其中

A'是选自 CH_2-(芳基-C_{1-4}-烷基氨基)、CH_2-(芳基-C_{1-4}-烷氧基)、CH_2-(杂环基-C_{1-4}-烷氧基)、被未取代的或取代的芳基取代的 C_{1-4}-烷基，

其中芳基可以被 1-5 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氟、氯、溴、氰基、S-C_{1-4}-烷基和 NRR'，其中 R 和

R'彼此独立地为氢或 C_{1-4}-烷基；或者

A'表示式 CH_2-U-杂环基的基团，

其中 U 表示 O、S 或 NR''，其中 R''是氢或 C_{1-4}-烷基，并且

其中的杂环基是未取代的或被 1-4 个取代基所取代，所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、氟、氯、溴、氰基、硝基和 NRR'，其中 R 和 R'彼此独立地为氢或 C_{1-4}-烷基；或者

A'表示式 CH(OH)芳基的基团； 或者

A'表示式 CH=CHW 的基团

其中 W 表示未取代的或取代的芳基或未取代的或取代的杂环基；且

其中的芳基可以被 1-5 个取代基取代或者杂环基可以被 1-4 个取代基取代并且所述取代基选自 C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、羟基、氰基、氟、氯和溴；

X 表示 S 或 O。

本发明特别优选的实施方案是新的式 I-A 化合物、其可水解的酯或醚及其可药用盐，其中 X 表示 S。

本发明更优选的实施方案是表 1 中所列的新的式 I-A 化合物(如上所述)。

本发明提供的吡唑衍生物可用于治疗人或动物体的疾病，具体地讲，所述化合物是人免疫缺陷病毒逆转录酶的抑制剂。因此，本发明的吡唑衍生物是治疗人免疫缺陷病毒(HIV)介导的疾病的治疗活性物质并且可用作治疗所述疾病的药物。

它们可用作药物，特别是用于治疗病毒性疾病、免疫介导的病症或疾病、细菌性疾病、寄生虫性疾病、炎性疾病、过度增殖性血管性疾病、肿瘤和癌症。

具体地讲，本发明化合物和含有它们的药物组合物可用作化疗剂、病毒复制抑制剂和免疫系统调节剂并且可用于治疗人免疫缺陷病毒(HIV)介导的疾病和其它病毒性疾病如逆转录病毒感染(单独使用或与其它抗病毒剂如干扰素或其衍生物，如与聚乙二醇的结合物联合使用)。

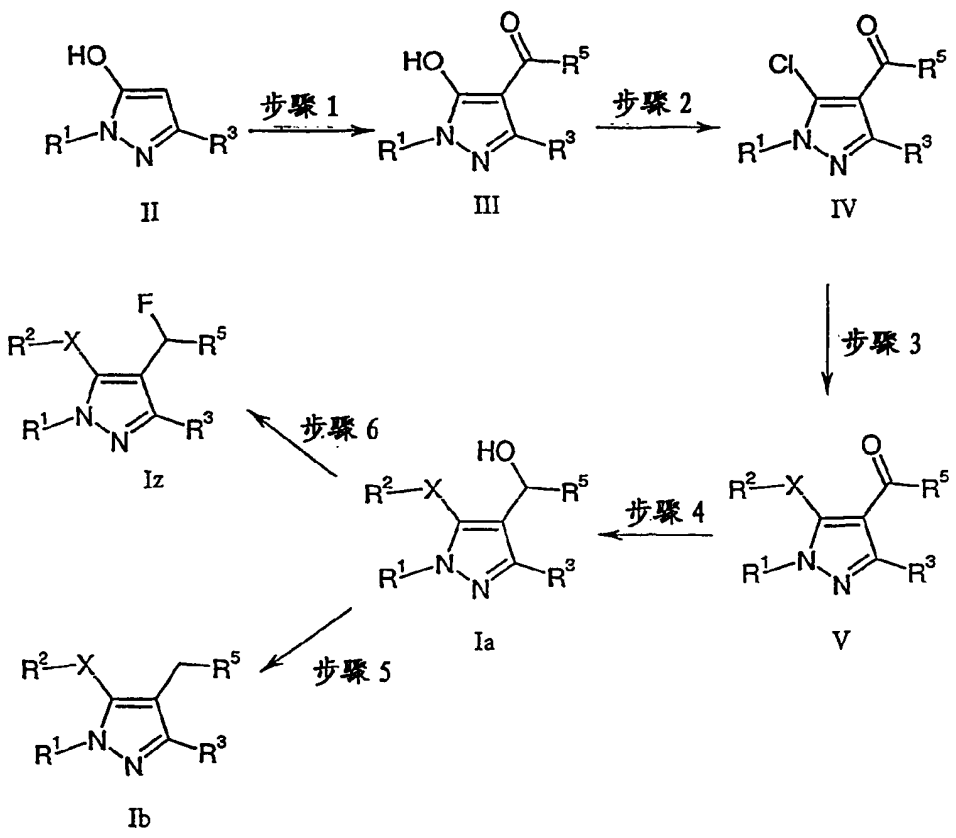
它们可单独使用或与其它治疗活性药物，例如免疫抑制剂、化疗剂、抗病毒剂、抗生素、抗寄生物药、抗炎药、抗真菌药和/抗血管过度增殖药联合使用。

本发明还涉及通过本发明方法制备的化合物。

本发明化合物可如下列反应方案所述制备。该反应可通过本领域已知的常规方法进行。制备式 I 化合物所需要的起始化合物可通过商业途径获得或按照本领域已知的方法制备。

在本说明书中，"包含"是指"包括"。

反应方案 1:



其中 R^1、R^2、R^3 和 X 如式 I 化合物所定义并且 R^5 是芳基或杂环基。

在反应方案 1 中，第一步反应是，在适宜的溶剂中，将式 II 的 5-羟基吡唑衍生物(通过商业途径获得或按照本领域技术人员已知的常规方法，例

如在WO 9842678中或J. DeRuiter 等人在J. Heterocyclic Chem., 1987, 24, 149 中描述的方法合成)与其中 R^5 如上所定义的 R^5COCl (通过商业途径获得或按照有机化学教科书，如 J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 第 4 版 John Wiley & Sons 中描述的方法合成)反应得到式 III 的 4-取代的氧代 5-羟基吡唑衍生物。反应通常在已知的酰化反应条件下进行，例如在惰性溶剂如醚，例如无水四氢呋喃、乙醚、丁醚、二噁烷，优选二噁烷或所述溶剂的混合物中，在室温至反应混合物沸腾温度的反应温度下，在催化剂如 $Ca(OH)_2$、K_2CO_3、$AlCl_3$、BF_3、$FeCl_3$、$SnCl_4$ 或 $ZnCl_2$, 优选 $Ca(OH)_2$ 存在下进行。

在第二步反应中，将式 III 化合物的 5-羟基位用氯化试剂如$(COCl)_2$、HCl、PCl_5、PCl_3、$SOCl_2$ 或 $POCl_3$ 氯化，得到式 IV 的 5-氯-吡唑衍生物。反应通常在惰性环境下，如在氮或氩环境下，在室温至反应混合物沸腾温度的温度下反应。优选地, 反应在 $POCl_3$ 存在下，在大约 50℃至约 180℃的反应温度下进行。任选地，反应可在有机溶剂如卤代烃(如二氯甲烷或三氯甲烷)、烃(如环己烷、甲基环己烷、十氢萘、苯、甲苯、邻-二甲苯、间-二甲苯或对-二甲苯)或所述溶剂的混合物中进行。

在第三步反应中，将式 IV 化合物与其中 R^2 如式 I 化合物所定义的 R^2SH 或 R^2OH (两种试剂都可通过商业途径获得或按照有机化学教科书，如 J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 第 4 版 John Wiley & Sons 中描述的方法合成)反应得到式 V 的吡唑衍生物。反应在适宜的溶剂中，在碱如 n-BuLi、氢化钠、三烷基胺如三甲胺或三乙胺、碳酸钾、碳酸钠、碳酸镁、碳酸钙，优选碳酸钾存在下进行。反应通常在惰性环境如氮或氩环境下，在 0℃至反应混合物沸腾温度的反应温度下，优选在大约 10℃至大约 180℃的反应温度下进行。用于该反应的适宜溶剂是 THF 或极性非质子溶剂如二甲基亚砜(DMSO)、二甲基乙酰胺或 N,N-二甲基甲酰胺(DMF), 优选 DMF。

在第四步反应中，将式 V 的氧代基团化合物还原得到相应的式 Ia 的羟基化合物。反应通常在有机溶剂，例如醇溶剂如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、

辛醇或环己醇，优选甲醇或醚(如四氢呋喃、乙醚、丁醚、二噁烷或二甘醇二甲醚)中，在0℃至反应混合物沸腾温度的反应温度下，优选地在大约5℃至大约80℃的反应温度下，用碱如硼氢化钠、硼氢化锂，优选硼氢化钠进行。还原反应按照有机化学教科书，如 J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 第4版 John Wiley & Sons 中描述的方法进行。

在第五步反应中，将式Ia化合物的甲基羟基进一步还原为相应的亚甲基得到式Ib化合物。反应通常在三烷基硅烷如三甲基硅烷、三乙基硅烷或三丙基硅烷，优选溶解在无机酸如三氟乙酸(TFA)或路易斯酸如 $SnCl_4$ (参见 D. L. Comins 等人在 Tet. Lett., 1986, 27, 1869 中的描述)的三乙基硅烷存在下，在0℃至80℃的反应温度下，优选在大约5℃至大约50℃的反应温度下进行。

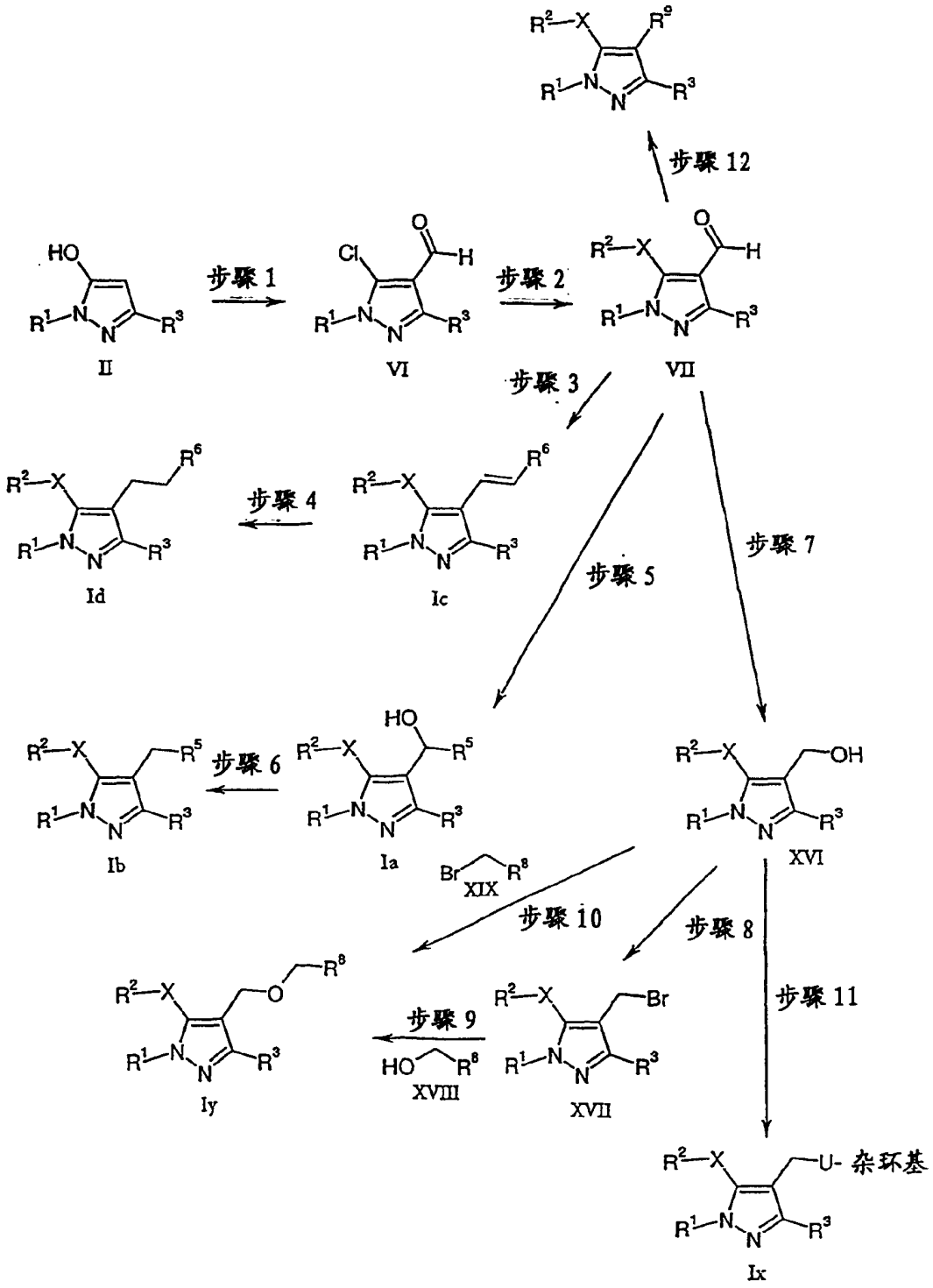
还原反应也可以在 NaI、$(CH_3)_3SiCl$ 和 HBr 存在下进行或如有机化学教科书，如 J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 第4版 John Wiley & Sons 中描述的方法进行。当将羟基转化为离去基团如甲磺酸酯或磺酸酯，优选甲磺酸酯时，反应可在 Zn 和乙酸存在下进行(如 J. E. Lynch 等人在 J. Org. Chem., 1997, 62, 9223-9228 中的描述)。

或者，将式V化合物的氧代衍生物直接还原为相应的式Ib的亚甲基化合物。例如，所述直接还原方法是克莱门逊还原、Wolff-Kishner 还原、氢解硫缩醛或利用三烷基硅烷如三甲基硅烷、三乙基硅烷或三丙基硅烷，优选溶解在无机酸如三氟乙酸(TFA)中的三乙基硅烷还原。

在第六步反应中，将式Ia化合物的甲基羟基转化为相应的氟亚甲基，得到式Iz化合物。反应可通过用适宜的氟化试剂，如式 XIV 的二烷基氨基硫三氟化物 $(R^7)_2NSF_3$ 处理式Ia化合物来进行，其中 R^7 可以是 C_{1-4}-烷基(如乙基)或者 $(R^7)_2N$ 可以是环状氨基(如吗啉)。氟化试剂可通过商业途径获得(如二乙基氨基硫三氟化物(DAST))或者可按照本领域已知的方法合成。氟化反应可按照有机化学教科书，如 J. March (1992), "Advanced Organic

Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 第 4 版 John Wiley & Sons 中所描述的方法进行。

反应方案 2:



其中 R^1、R^2、R^3、U 和 X 如式 I 化合物所定义，R^5、R^6 和 R^8 是芳基或杂环基并且 R^9 是 CH_2-(芳基-C_{1-4}-烷基氨基)。

在反应方案 2 中，第一步反应是将式 II 的 5-羟基吡唑衍生物(通过商业途径获得或按照本领域技术人员已知的常规方法，如 WO 9842678 中或 J. DeRuiter 等人在 J. Heterocyclic Chem., 1987, 24, 149 中描述的方法合成)转化为式 VI 的 4-甲醛-5-氯吡唑衍生物。按照 Vilsmeier 反应，包括吡唑 5-位羟基/氯交换和在 4-位引入 C(=O)H 基团的反应通常在 $POCl_3$ 存在下，用二取代的甲酰胺如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-甲基苯基甲酰胺或 N,N-二苯基甲酰胺进行。反应在惰性环境，如氮或氩环境下，在室温至反应混合物沸腾温度的反应温度下，优选在大约 50℃至大约 150℃的反应温度下进行。任选地，反应可在惰性有机溶剂，如醚(例如四氢呋喃、乙醚、丁醚或二噁烷)、极性非质子溶剂如二甲基亚砜(DMSO)或二甲基乙酰胺、卤代烃(如二氯甲烷或三氯甲烷)、烃(如环己烷、甲基环己烷、十氢萘、苯、甲苯、邻-二甲苯、间-二甲苯或对-二甲苯)或所述溶剂的混合物中进行。氯化反应也可以按照反应方案 1 (步骤 2)所描述的方法，用氯化试剂如 $(COCl)_2$、HCl、PCl_5、PCl_3 或 $SOCl_2$ 进行。将 C(=O)H 基团引入吡唑衍生物的反应(甲酰化反应)也可以按照有机化学教科书(J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 第 4 版 John Wiley & Sons)中已知的方法进行。例如，所述方法包括 Friedel-Crafts 反应、Vilsmeier-Haack 反应、Gattermann 反应、Gattermann-Koch 反应、Hoeben-Hoesch 反应或 Reimer-Tiemann 反应。

在第二步反应中，将式 VI 化合物与其中 R^2 如式 I 化合物所定义的 R^2SH 或 R^2OH (两种试剂都可通过商业途径获得或按照有机化学教科书如 J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 第 4 版 John Wiley & Sons 中已知的方法合成)反应，得到式 VII 的吡唑衍生物。反应可按照反应方案 1 (步骤 3)所描述的方法进行。

在第三步反应中，将式 VII 化合物的醛官能团经过 Wittig-Horner 反应与其中 n 为数字 1、2 或 3 的式 $(EtO)_2P(=O)(CH_2)_nR^6$ 的二烷基磷酸酯反应

得到式 Ic 的烯属化合物。反应按照文献所描述的类似的方法进行，例如在强碱如 n-BuLi 或优选氢化钠的存在下，在有机溶剂，例如无水醚如乙醚、丁醚、二噁烷，优选无水四氢呋喃中，在惰性环境如在氮或氩环境下，在 0℃至 80℃的反应温度下，优选在大约 5℃至大约 50℃的反应温度下进行。或者，式 Ic 的烯属化合物可通过其它偶联反应，例如 Wittig 反应获得。

在第四步反应中，将式 Ic 的烯属化合物氢化得到相应的式 Id 化合物。反应按照文献所描述的类似的方法进行，例如在氢环境下，在氢化催化剂存在下，在适宜的溶剂中，在 0℃至 80℃的反应温度下，优选在大约 5℃至大约 50℃的反应温度下进行。氢气压可在大约 0 大气压至大约 100 大气压，优选在大约 0 大气压至大约 50 大气压并且最优选在大约 0 大气压至大约 20 大气压之间。用于该反应的氢化催化剂可以是通常已知的催化剂之一，如在载体材料如活性碳或 Al_2O_3 上的贵金属(如 Pt、Pd 或 Rh)，或如有机化学教科书，如 J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 第 4 版 John Wiley & Sons 所述。优选的氢化催化剂是 Pd/活性碳或阮内镍。适宜的氢化反应溶剂是有机溶剂如醇(如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、辛醇或环己醇)、醚(如四氢呋喃、乙醚、丁醚或二噁烷)、酮(如丙酮、丁酮或环己酮)、极性非质子溶剂如二甲基亚砜(DMSO)或二甲基乙酰胺、酯(如乙酸乙酯)、卤代烃(如二氯甲烷或三氯甲烷)、烃(如环己烷、甲基环己烷、十氢萘、苯、甲苯、邻-二甲苯、间-二甲苯或对-二甲苯)或所述溶剂的混合物。优选的溶剂是酯，最优选的溶剂是乙酸乙酯。

在第五步反应中，将式 VII 的吡唑用式 XV 的格利雅试剂 R^5MgHal 衍化，其中 R^5 是如式 I 化合物中所定义的芳基或杂环基并且 Hal 表示氯、溴或碘，优选氯(可通过商业途径获得或按照有机化学教科书，如 J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 第 4 版 John Wiley 和 Sons 所述合成)，得到相应的式 Ia 的取代的羟基-甲基-吡唑衍生物。衍化反应通常在惰性溶剂，例如醚如四氢呋喃、乙醚、丁醚、二噁烷、二甘醇二甲醚或所述溶剂的混合物，优选四氢呋喃中，在大约-10℃至大约 60℃的反应温度下，优选在大约 0℃至大约

40℃的反应温度下，更优选在室温下进行。通常，衍化反应也可以如有机化学教科书，如 J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 第 4 版 John Wiley & Sons 所述进行。也可以用相应的式 LiR^5 的锂试剂代替式 XV 的格利雅试剂 R^5MgHal。

在第六步反应中，还原反应如反应方案 1 (步骤 5)所述进行或者也可以如 EP 0627423 所述，在 P_2I_4 存在下进行。

在其中 R^1、R^2、R^3 和 X 如权利要求 1 所定义并且 A 是 CH_2-(芳基-C_{1-4}-烷氧基)或 CH_2-(杂环基-C_{1-4}-烷氧基)的式 I 化合物的合成中，将式 VII 化合物经过还原和随后的醚化反应转化为其中 R^1、R^2、R^3 和 X 如权利要求 1 所定义并且 A 是 CH_2-(芳基-C_{1-4}-烷氧基)或 CH_2-(杂环基-C_{1-4}-烷氧基)的相应的式 I 化合物。两步反应都是有机化学教科书，如 J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 第 4 版 John Wiley & Sons 中已知的)。例如，将式 VII 化合物首先用适宜的还原剂(如在醇溶剂如甲醇中的 $NaBH_4$)还原得到相应的醇衍生物，随后在碱性条件(如在极性非质子溶剂如 DMF 中的 NaH)下，与芳基-C_{1-4} 烷基-卤化物或杂环基-C_{1-4} 烷基-卤化物反应得到相应的式 I 化合物，其中 R^1、R^2、R^3 和 X 如权利要求 1 所定义并且 A 是 CH_2-(芳基-C_{1-4}-烷氧基)或 CH_2-(杂环基-C_{1-4}-烷氧基)。

在步骤 7-9 中更详细地描述上述反应。

在第七步反应中，将式 VII 的醛在还原剂存在下还原，得到相应的式 XVI 的羟基-甲基衍生物。优选地，反应通常使用的还原剂是硼氢化钠或其它还原剂如硼氢化锂、三乙酰氧基硼氢化钠、氢/催化剂或按照有机化学教科书，如 J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 第 4 版 John Wiley and Sons 中所述使用的本领域已知的还原剂。还原反应通常在有机溶剂，例如醇溶剂如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、辛醇或环己醇，优选甲醇或乙醇或醚如四氢呋喃、乙醚、丁醚、二噁烷或二甘醇二甲醚，优选四氢呋喃或所述溶剂的混合物如甲醇和四氢呋喃或乙醇和四氢呋喃的混合物中进行。反应在大约-10℃至大约 60℃

的反应温度下，优选在室温下进行。还原反应也可以如有机化学教科书，如 J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 第 4 版 John Wiley & Sons 中所述进行。

在第八步反应中，按照有机化学教科书，如 J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 第 4 版 John Wiley & Sons 中已知的标准方法，将式 XVI 化合物的羟基-甲基官能团转化为相应的式 XVII 的溴-甲基衍生物。制备式 XVII 的溴化物衍生物的可行方法是用四溴甲烷在二氯甲烷中、在三苯基膦的存在下于室温下进行。

在第九步反应中，将式 XVII 的溴化物与式 XVIII 的芳基甲醇或杂环基-甲醇化合物 $HOCH_2R^8$ 反应得到相应的式 Iy 的吡唑衍生物。反应通常按照有机化学教科书，如 J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 第 4 版 John Wiley and Sons 中已知的方法进行。例如，反应在碱如氢化钠、氢化锂、碳酸钾或三乙基胺存在下，在适宜的有机溶剂如四氢呋喃(THF)或极性非质子溶剂如二甲基亚砜(DMSO)、N,N-二甲基乙酰胺或 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、优选 DMF 或 THF 中，在大约-10℃至大约 60℃的反应温度下、优选在室温下进行。

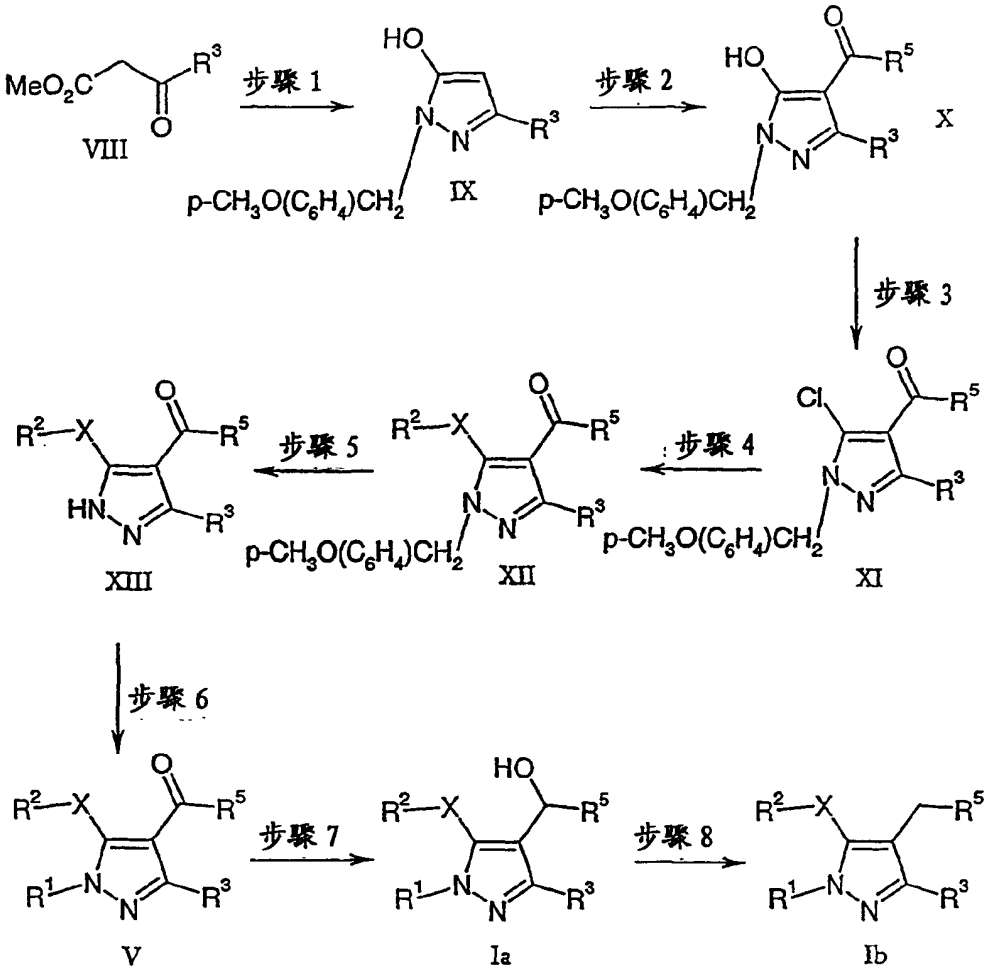
在第十步反应中，将溴化物，即式 XVI 的羟基-甲基吡唑衍生物 $BrCH_2R^8$ 直接转化为相应的式 Iy 的吡唑衍生物。反应按照有机化学教科书，如 J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 第 4 版 John Wiley & Sons 中已知的标准方法进行。制备式 Iy 的吡唑衍生物的可行方法是将式 XVI 的羟基-甲基吡唑衍生物与式 XIX 的芳基甲基溴或杂环基-甲基溴化合物在碱存在下反应。优选地，反应在有机溶剂如极性非质子溶剂如 N,N-二甲基乙酰胺或 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二氯甲烷或四氢呋喃中，在大约-10℃至大约 60℃的反应温度下、优选在室温下利用碱如氢化钠、氢化锂、氢化钾、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾或有机胺如三乙基胺、吗啉或 N-烷基吗啉如 N-甲基吗啉进行。

在第十一步反应中，将式 XVI 的羟基-甲基吡唑衍生物经 Mitsunobu 反应转化为相应的式 Ix 化合物。该反应是本领域技术人员已知的(D. L. Hughes, Organic Preparations and Procedures International, 1996, 28, 127; O. Mitsunobu, Synthesis 1981, 1)。反应在三烷基膦或三芳基膦，如三苯基膦和式 RC(O)N=NC(O)R 的试剂[R=烷氧基或二烷基氨基]，如偶氮二羧酸二乙酯的存在下进行。反应在适宜的有机溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃(THF)或极性非质子溶剂如 N,N-二甲基乙酰胺或 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、优选 DMF 或 THF 中，在大约-10℃至大约 60℃的温度下、优选在室温下进行。

通过用巯基杂环(式 Het-SH 的巯基杂环)进行烷基化反应，从溴甲基中间体 XVII 开始合成其中 U 是 S 的式 Ix 化合物。反应按照有机化学教科书，如 J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 第 4 版 John Wiley & Sons 中已知的标准方法进行。优选地，反应在有机溶剂如极性非质子溶剂如 N,N-二甲基乙酰胺或 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二氯甲烷或四氢呋喃中，在大约-10℃至大约 60℃的反应温度下、优选在室温下，利用碱如氢化钠、氢化锂、氢化钾、碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾或有机胺如三乙基胺、吗啉或 N-烷基吗啉如 N-甲基吗啉进行。

在第十二步反应中，将式 VII 化合物通过还原性胺化反应转化为相应的式 Iw 化合物，其中 R^1、R^2、R^3 和 X 如权利要求 1 所定义并且 R^9 是 CH_2-(芳基-C_{1-4}-烷基氨基)。还原性胺化反应是有机化学教科书，如 J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 第 4 版 John Wiley & Sons)中已知的。例如，将式 VII 化合物与芳基胺衍生物反应得到相应的亚胺衍生物并随后例如用 $NaBH(OAc)_3$ 进行还原反应得到式 Iw 化合物，其中 R^1、R^2、R^3 和 X 如权利要求 1 所定义并且 R^9 是 CH_2-(芳基-C_{1-4}-烷基氨基)。任选地，可将仲胺用 C_{1-4}-烷基卤化物烷基化得到相应的 C_{1-4}-烷基化了的式 Iw 化合物。烷基化反应是有机化学教科书，如 J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 第 4 版 John Wiley & Sons 中已知的。

反应方案 3:



其中 R^1、R^2、R^3和 X 如式 I 化合物所定义并且 R^5是芳基或杂环基。

在反应方案 3 中，第一步反应是将对-$CH_3O(C_6H_4)CH_2NHNH_2$ 2HCl (按照实施例 3 制备)与式 VIII 化合物反应得到式 IX 的吡唑衍生物。反应通常在碱，例如碳酸钾、碳酸钠、碳酸镁、碳酸钙、氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化镁、氢氧化钙、$N(CH_3)_3$、$N(C_2H_5)_3$、$N(n\text{-}C_3H_7)_3$、$N(i\text{-}C_3H_7)_3$、优选三烷基胺的存在下，在适宜的溶剂如卤代烃(如二氯甲烷或三氯甲烷)或烃(如环己烷、甲基环己烷、十氢萘、苯、甲苯、邻-二甲苯、间-二甲苯或对-二甲苯)、优选甲苯中进行。反应在室温至反应混合物沸腾温度的反应温度下，优选在大约 50℃至大约 150℃的反应温度下进行。

在第二步反应中，将式 IX 化合物与 R^5COCl (通过商业途径获得或按照有机化学教科书，如 J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry:

Reactions, Mechanisms and Structure", 第 4 版 John Wiley & Sons 中已知的方法合成，其中 R^5 如上所定义)在适宜的溶剂中反应得到式 X 的 4-取代的氧代吡唑衍生物。反应在反应方案 1 (步骤 1)所描述的相同条件下进行。

在第三步反应中，将式 X 化合物的 5 位羟基用氯化试剂如$(COCl)_2$、HCl、PCl_5、PCl_3、$SOCl_2$ 或 $POCl_3$ 氯化得到式 XI 的 5-氯-吡唑衍生物。反应通常可在大约 0℃至大约反应混合物沸腾温度的反应温度下、优选在大约 5℃至大约 100℃的反应温度下用 $POCl_3$ 进行。反应可任选地在惰性环境如氮或氩环境下，在有机溶剂如醚(如四氢呋喃、乙醚、丁醚或二噁烷)、卤代烃(如二氯甲烷或三氯甲烷)、烃(如环己烷、甲基环己烷、十氢萘、苯、甲苯、邻-二甲苯、间-二甲苯或对-二甲苯)或所述溶剂的混合物中进行。

在第四步反应中，将式 XI 化合物与 R^2SH 或 R^2OH 反应(两种试剂都可通过商业途径获得或按照有机化学教科书，如 J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 第 4 版 John Wiley & Sons 中已知的方法合成)，其中 R^2 如式 I 化合物所定义，得到式 XII 的吡唑衍生物。反应在适宜的溶剂中，在碱如 n-BuLi、氢化钠、三烷基胺如三甲胺或三乙胺、碳酸钾、碳酸钠、碳酸镁、碳酸钙，优选碳酸钾的存在下进行。反应在适宜的溶剂中，在碱如氢化钠、三烷基胺如三甲胺或三乙胺、碳酸钾、碳酸钠、碳酸镁、碳酸钙，优选碳酸钾的存在下进行。反应通常在 0℃至反应混合物的沸腾温度、优选室温至大约 180℃的反应温度下进行。适宜的反应溶剂是 THF 或极性非质子溶剂如二甲基亚砜(DMSO)、二甲基乙酰胺或 N,N-二甲基甲酰胺(DMF), 优选 DMF。

在第五步反应中，将式 XII 化合物与三氟乙酸反应除去吡唑衍生物的 4-甲氧基-苄基，得到脱保护的式 XIII 的吡唑化合物。反应也可以在无机酸如 HCl 中，在适宜的溶剂如二噁烷、醚、乙酸乙酯或甲醇中进行。反应通常在室温至反应混合物沸腾温度的反应温度下，优选在 40℃至大约 150℃的反应温度下进行。反应可任选地在惰性环境，如氮或氩环境下，在有机溶剂如醇(如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、辛醇或环己醇)、醚(如四氢呋喃、乙醚、丁醚或二噁烷)、酮(如丙酮、丁酮或环己酮)、酯(如乙酸乙酯)、卤代烃(如二氯甲烷或三氯甲烷)、烃(如环己烷、甲基环己烷、十氢萘、苯、

甲苯、邻-二甲苯、间-二甲苯或对-二甲苯)或所述溶剂的混合物中进行。

在第六步反应中，将式 XIII 化合物与式 R^1L 的烷基化试剂反应，其中 L 是离去基团，如氯、溴、碘、甲磺酸根或甲苯磺酸根，得到式 V 的 N-取代的吡唑衍生物。反应通常在适宜的溶剂中，在惰性环境如氮或氩环境下，在强碱如氢化钠或氢化锂、优选氢化钠的存在下进行。优选地，反应温度在 0℃至反应混合物的沸腾温度之间，优选地，反应温度在 10℃至大约 150℃之间。适宜的反应溶剂是无水极性非质子溶剂如 THF、二甲基亚砜(DMSO)、二甲基乙酰胺或 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)，优选 DMF。

在第七步反应中，将式 V 的氧代基团化合物还原得到相应的式 Ia 的羟基化合物。反应在反应方案 1 (步骤 4)描述的相同条件下进行。

在第八步中，将式 Ia 化合物的甲基羟基进一步还原成相应的亚甲基得到式 Ib 化合物。反应在反应方案 1 (步骤 5)描述的相同条件下进行。

优选地，其中 R^1 是酰基、C_{1-4}-烷基磺酰基或未取代的或取代的苯基磺酰基，R^2、R^3 和 X 如式 I 化合物所定义并且 R^5 是芳基或杂环基的式 I 化合物的合成通过将式 XIII 化合物酰化或磺酰化成其中 R^1 是酰基、C_{1-4}-烷基磺酰基或未取代的或取代的苯基磺酰基的相应的式 I 化合物来进行。酰化或磺酰化反应是有机化学教科书，如 J. March (1992), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 第 4 版 John Wiley & Sons 中已知的。其它反应步骤按照反应方案 3 中所描述的反应进行。

如上所述，式 I 化合物及其可水解的酯或醚或其可药用盐在体外和体内都是人免疫缺陷病毒逆转录酶的抑制剂，并可用于控制或预防人免疫缺陷病毒(HIV)介导的疾病。

式 I 化合物治疗人免疫缺陷病毒(HIV)介导的疾病的活性可通过下列测定方法证明。

测定方法：HIV-1 逆转录酶的测定：抑制剂 IC_{50} 的测定：

HIV-1 RT 测定是在 96-孔微孔过滤器 NOB50 板中使用总体积为 50μL 的纯化重组酶和聚(rA)/寡$(dT)_{16}$ 模板-引物进行的。试验的组成为 50mM Tris/HCl，50mM NaCl，1mM EDTA，6mM $MgCl_2$，5 μM dTTP，

0.1μCi [^{3}H] dTTP，5μg/ml 预先退火到 2.5 μg/ml 寡$(dT)_{16}$上的聚(rA)和在最终浓度为 10%的 DMSO 中的一系列抑制剂浓度。通过加入 5 nM HIV-1 RT 来引发反应并在37℃下培养30分钟后，通过加入50 μl冰冷的20%TCA来终止反应，在 4℃下沉淀 30 分钟。在真空下将沉淀物收集在板上，随后用 2×200 μl 10% TCA 和 2×200 μl 70%乙醇进行洗涤。最后将板干燥并在每孔加入 15 μl 闪烁液后在 Wallac Microbeta 1450 上记录放射性。通过将抑制百分数对 log_{10} 抑制剂浓度绘图来计算 IC_{50}。

抗病毒测定方法

抗-HIV 的抗病毒活性通过 Pauwels 等人的方法{Pauwels 等人，1988，J Virol Methods 20:309-321}的改进形式来评价。该方法基于化合物保护HIV-感染的T淋巴母细胞(MT4细胞)防止其发生感染所介导的细胞死亡的能力。测定的终点按培养基中细胞的生存力被保留 50%时的化合物的浓度('50%抑制浓度', IC_{50})来计算。培养基中细胞的生存力通过摄取可溶性黄色 3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基四氮唑溴化物(MTT)并将其还原为紫色的不溶性甲臜盐来确定。溶解后，用分光光度法测量甲臜产物的量。

准备对数生长期的 MT4 细胞并用 HIV 的 HXB2-菌株以每个细胞 0.0001 病毒感染单位的感染复数以总体积为 200-500μl 感染总数为 2×10^6 个细胞。将细胞与病毒在 37℃下培养 1 小时，然后除去病毒。在 0.01M 磷酸盐缓冲盐水(pH 7.2)中洗涤细胞，然后重新悬浮在培养介质中并在培养基中与系列稀释的试验化合物一起培养。使用的培养介质是不含酚红但补充有青霉素、链霉素、L-谷酰胺和 10%胎牛血清的 RPMI 1640 (GM10)。

制备 2mM 试验化合物的二甲基亚砜(DMSO)溶液。复制四份，在 GM10 中进行系列 2-倍稀释并将 50μl 放置在 96-孔板中使其最终的纳摩尔浓度范围为 625 –1.22。然后将 50μl GM10 和 3.5×10^4 感染的细胞加到各孔中。也制备了不含细胞(空白)、含未感染的细胞(100%生存力；重复 4 次)和含有被感染细胞而不含化合物(病毒介导的细胞死亡的总数；重复 4 次)的对照培养物。然后将培养物在 37℃、5%CO_2 的潮湿气氛中培养 5 天。

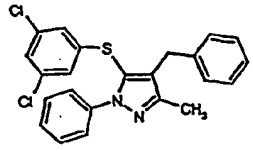
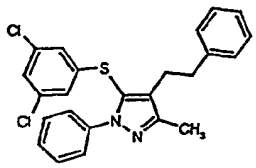
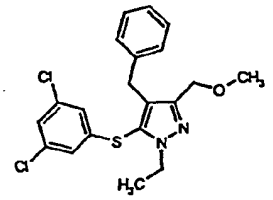
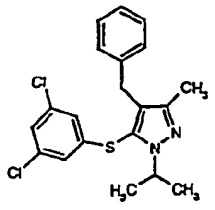
在 0.01M 磷酸盐缓冲盐水，pH 7.2 中制备 5 mg/mL MTT 的新鲜溶液

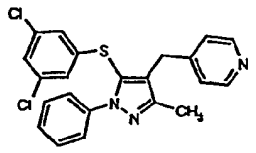
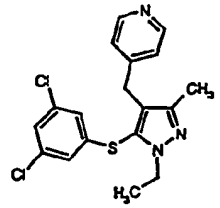
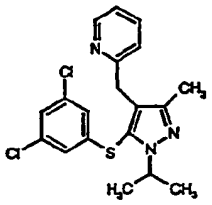
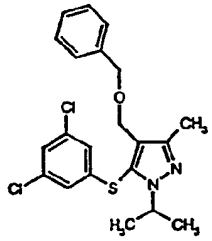
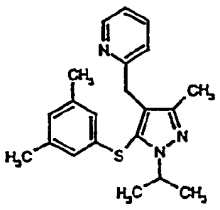
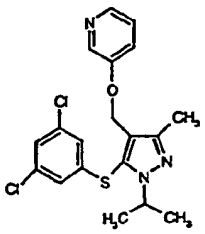
并向各个培养物中加入 20 微升。将培养物如上所述进一步培养 2 小时。通过上下吸移进行混合并加入 170 微升在酸化的异丙醇中的 Triton X-100 (10% v/v Triton X-100 在 1:250 浓 HCl 与异丙醇的混合物中的溶液)。通过进一步混合使甲臜沉淀完全溶解后，在 540 nm 和 690nm 波长处(690nm 的读数被用作各孔之间的空白对照值)测定培养物的吸光度(OD)。由下列方程式计算各个处理培养物的保护百分数:

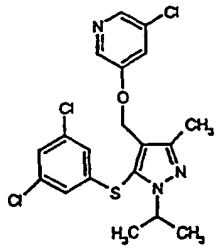
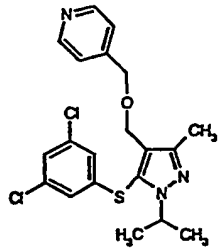
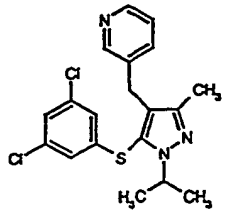
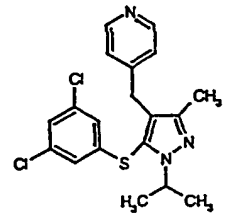
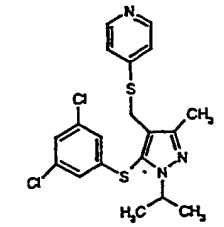
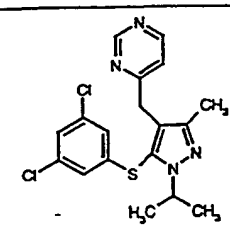
$$\text{保护百分数}=\frac{[(\text{OD 药物处理的培养物})-(\text{OD 未处理病毒对照培养物})]}{[(\text{OD 未感染的培养物})-(\text{OD 未处理病毒对照培养物})]}\times 100\%$$

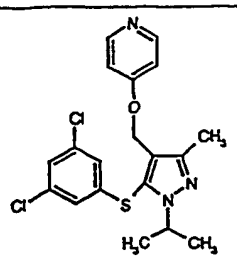
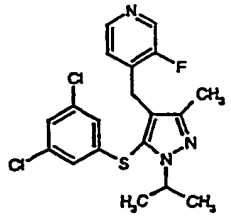
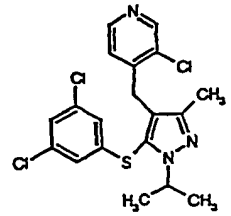
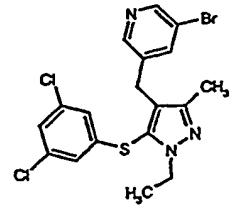
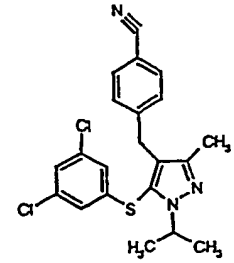
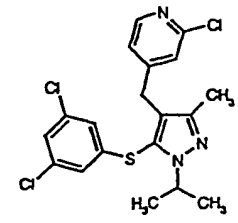
IC_{50} 可通过保护百分数 $-\log_{10}$ 药物浓度绘图获得。

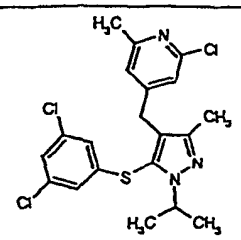
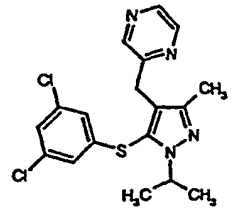
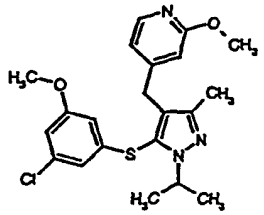
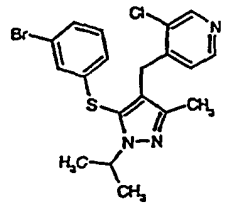
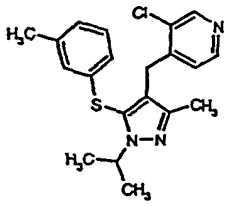
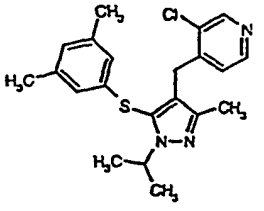
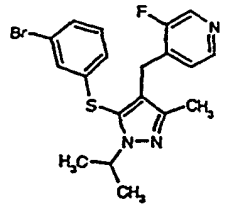
在测定中，式 I 化合物的活性范围 IC_{50} 为大约 0.5 到大约 10000nM 或 0.5 到大约 5000nM，优选化合物的活性范围为大约 0.5 到大约 750 nM，更优选大约 0.5 到 300nM，并且最优选约 0.5 到 50nM。

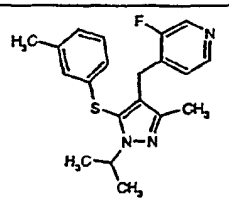
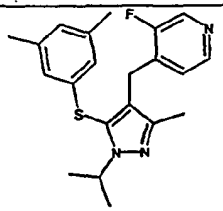
结构式	RT IC_{50} [nM]	HIV IC_{50} [nM]
	2060	403
	3420	592
	8040	453
	270	24

	105	36
	84	9
	1070	75
	349	100
	950	64
	313	110

	650	203
	112	3.6
	572	14.6
	76	2.7
	292	34.1
	456	13.5

	252	20
	373	11.1
	177	51.7
	398	124
	176	11.9
	109	15

	880	28
	270	13.9
	298	31.5
	5200	-
	1082	-
	607	-
	463	19

	480	19
	90	8.1

本发明提供的吡唑衍生物可用于人或动物体的治疗，它们尤其可用作人免疫缺陷病毒逆转录酶的抑制剂。因此，本发明的吡唑衍生物是治疗人免疫缺陷(HIV)介导的疾病的治疗活性物质并可用作治疗所述疾病的药物。

它们可用作药物，特别用于治疗病毒性疾病、免疫介导的病症或疾病、细菌性疾病、寄生虫性疾病、炎性疾病、过度增殖性血管疾病、肿瘤和癌症的药物。

具体地讲，本发明化合物及包含它们的药物组合物可用作化疗剂、病毒复制抑制剂和免疫系统调节剂并且可用于治疗人免疫缺陷病毒(HIV)介导的疾病和其它病毒性疾病如逆转录病毒感染(单独或与其它抗病毒剂如干扰素或其衍生物，如与聚乙二醇的结合物联合使用)。

它们可单独或与其它治疗活性药物，例如免疫抑制剂、化疗剂、抗病毒剂、抗生素、抗寄生物药、抗炎药、抗真菌药和/抗血管增殖药联合使用。

例如，本发明产物可以以药物制剂的形式用作药物，其中所述药物制剂包含本发明产物或其盐和适用于非肠道或肠道给药的药用有机或无机载体材料，如水、明胶、阿拉伯胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石粉、植物油、聚亚烷基二醇、凡士林等。药物制剂可以以固体形式如片剂、糖锭剂、栓剂、胶囊剂存在，或以液体形式如溶液、悬浮液或乳剂存在。它们可以进行灭菌和/或可包含辅剂如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、改变渗透压的盐、麻醉剂或缓冲剂。优选地，式 I 化合物及其盐通过口服途径给药并因此进行配制。

治疗病毒性疾病，特别是人免疫缺陷病毒(HIV)介导的疾病或其它病毒性疾病所需要的式 I 化合物的量取决于许多因素，包括疾病的严重性和服药者的特性、性别和体重，并且最终由主治医师决定。然而，通常适宜的有效剂量为每天每公斤服药者体重 0.1-100mg，优选每天每公斤体重 0.5-50mg 并且最优选每天每公斤体重 1.0-30 mg。最佳剂量大约为每天每公斤体重 5-25mg。优选地，所需要的每日剂量可以以适宜的间隔分一、二、三、四、五、六或多个分剂量给予，优选分一、二、三、四或五个分剂量并且最优选分一、二或三个分剂量。例如，这些分剂量可以以每单位剂量形式包含 1-1500mg，优选 100-1400mg，最优选 400-1000mg 活性成分的单位剂量形式给予。

通式 I 化合物及其与碱形成的可药用盐可在较宽的范围内变化并且当然，在各具体个体情况下，应适于各具体个体的要求和所要控制的病原体。

如前所述，包含通式 I 化合物或其可药用盐的药物也是本发明的对象，此外还包括制备所述药物的方法，所述方法的特征是将一种或多种通式 I 化合物或其可药用盐，需要时，与一种或多种其它有治疗价值的物质一起制成盖伦制剂给药形式。

优选以药物制剂的形式给予式 I 化合物。本发明制剂包含至少一种式 I 的活性成分及一种或多种可药用赋形剂，并任选地含有一种或多种其它治疗剂。口服给药的制剂可以是胶囊剂、扁囊剂和片剂，它们分别含有预定量的活性成分并且可以通过制药领域公知的任何方法制备。除了活性成分外，口服制剂还可包含粘合剂(例如聚维酮、明胶、羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠)或分散剂。口服用制剂也可以包含缓冲剂以便中和胃的酸性。

在下列实施例中，所使用的缩写具有下列含意：

MS 质谱

ES 电子喷雾

EI 电子碰撞

NMR 核磁共波谱

DMF N,N-二甲基甲酰胺

DMSO 二甲基亚砜

rt 室温

min 分钟

h 小时

所有温度都以摄氏度 (℃)表示.

在探针温度设定在 300 K 的 Bruker DRX 400 MHz 光度计上记录所描述的 NMR 谱.

在电子碰撞(EI)条件下，在离子源温度为 200℃ 的 THERMOQUEST MAT95 S 上记录用"(M+; EI)"表示的质谱.其它质谱在电子喷雾解离(ESI)条件下在下列仪器之一上记录:

a)、THERMOQUEST SSQ 7000 [溶剂 0.085% TFA 的 90%乙腈/水溶液; 流速 100 微升/分钟; 毛细管 250℃; 喷雾电压 5KV; 护套气体 80 psi]，或

b)、LC-MS 系统(液相色谱-质谱联用) THERMOQUEST TSQ 7000 ELECTROSPRAY 或 MICROMASS PLATFORM ELECTROSPRAY [溶剂 0.1% TFA 的水溶液或 0.085% TFA 的 90%乙腈/水溶液或 0.085% TFA 的乙腈溶液]。

本发明还涉及通过本发明方法制备的化合物。

下列实施例用于说明本发明:

实施例 1

4-苄基-5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑

将包含 80mg [5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲醇和 64μl 三乙基硅烷/2ml 三氟乙酸的溶液在室温下搅拌 15 小时。浓缩混合物，用 10ml 饱和碳酸氢钠溶液稀释并用 10ml 二氯甲烷萃取两次。合并的萃取液用硫酸镁干燥，过滤并蒸发。将残余物通过快速硅胶色谱纯化，

用乙酸乙酯/石油溶剂油 40℃-60℃(1:10)洗脱得到 60mg 无色树胶状 4-苄基-5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑。质谱(EI) m/z 424 [M]。^{1}H NMR (DMSO-d6) 2.26 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 6.77 (d, 2H), 7.13 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.35-7.48 (m, 5H)。

按照如下描述制备原料 [5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲醇:

(A)、将 2.0g 4-苯甲酰基-3-甲基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮(通过商业途径获得如 Aldrich 15,660-4)的磷酰氯(4ml)溶液在 100℃及氮环境下搅拌 30 分钟。混合物倾入 40ml 饱和碳酸氢钠溶液中并用 30ml 二氯甲烷萃取三次。合并的萃取液用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发得到 2.0g 黄色油状的(5-氯-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-苯基-甲酮, 其不必进一步纯化即可使用。

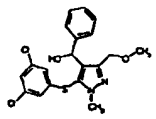
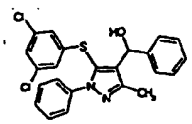
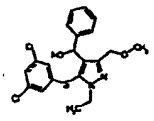
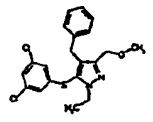
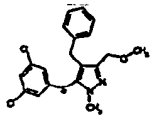
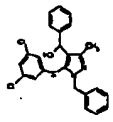
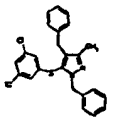
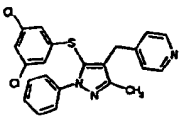
(B)、将 2.0g (5-氯-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-苯基-甲酮、2.0g 3,5-二氯苯硫酚和 1.7g 碳酸钾的 N,N-二甲基甲酰胺(50ml)溶液在 60℃下搅拌 19 小时。将混合物在 100ml 水和 100ml 二氯甲烷之间进行分配。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。将残余物通过快速硅胶色谱纯化, 用甲醇/二氯甲烷洗脱得到 2.2g 黄色油状的 [5-(3,5-二氯-苯硫基)-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲酮。质谱(ES) m/z 439 $[M+H]^+$, 480 $[M+H+CH_3CN]^+$。

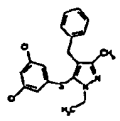
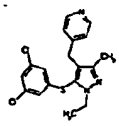
(C)、将 100mg [5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲酮和 23mg 硼氢化钠的甲醇(5ml)溶液在室温下搅拌 17 小时。混合物用 4ml 水稀释并用乙醚萃取四次。合并的萃取液用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。将残余物通过快速硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯/石油溶剂油 40°-60℃洗脱得到 84mg 无色树胶状[5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲醇。质谱(EI) m/z 440 $[M]^+$。

实施例 2-11

按照实施例 1 描述的类似方法制备表 2 所示的化合物:

表 2

实施例	结构式	名称	MS(ES)$(M+H)^+$
2		[5-(3,5-二氯苯硫基)-3-(甲氧基甲基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲醇	408(M^+; EI)
3		5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲醇	440(M^+; EI)
4		[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-乙基-3-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲醇	422(M^+; EI)
5		4-苄基-5-(3,5-二氯苯硫基)-1-乙基-3-(甲氧基甲基)-1H-吡唑	406(M^+; EI)
6		4-苄基-5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲氧基甲基-1-甲基-1H-吡唑	322(M^+; EI)
7		[5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲醇	455
8		1,4-二苄基-5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1H-吡唑	439
9		4-[5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1-苯基-4-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑	426

10		4-苄基-5-(3,5-二氯苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑	376(M^+; EI)
11		4-[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-乙基-3-甲基-[(4-吡啶基)甲基]-1H-吡唑	377(M^+; EI)

实施例 12

5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-4-(2-苯基乙基)-1-苯基-1H-吡唑

将 95mg 5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1-苯基-4-苯乙烯基-1H-吡唑和 75mg 10%钯/活性碳的乙酸乙酯(10ml)悬浮液在室温及氢环境下(1 大气压)搅拌 40 小时。在 Celite®上过滤悬浮液，蒸发滤液得到 89mg 无色树胶状 5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-4-(2-苯基乙基)-1-苯基-1H-吡唑。质谱(EI) m/z 438$[M]^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d6) 2.14 (s, 3H), 2.68 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.24 (t, 2H), 7.33-7.48 (m, 6H)。

按照如下描述制备原料 5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1-苯基-4-苯乙烯基-1H-吡唑:

(A)、将 1.0g 5-甲基-2-苯基-2H-吡唑-3-醇(通过商业途径获得，如 Aldrich M7,080-0)和 2.1ml 磷酰氯的无水 N,N-二甲基甲酰胺(10ml)的溶液在 100℃及氮环境下搅拌 4 小时。将混合物倾入 70ml 饱和碳酸氢钠溶液中并用 60ml 二氯甲烷萃取三次。合并的萃取液用硫酸镁干燥，过滤并蒸发。将残余物通过硅胶色谱纯化，用二氯甲烷/甲醇洗脱得到 177mg 黄色针状的 5-氯-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲醛。

(B)、将 175mg 5-氯-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲醛、142mg 3,5-二氯苯硫酚和 132mg 碳酸钾的无水 N,N-二甲基甲酰胺(5ml)溶液在 60℃及氮环境下搅拌 2 小时。混合物用 10ml 水稀释并用 8ml 二氯甲烷萃取三次。合并的萃取液用硫酸镁干燥，过滤并蒸发。将残余物通过快速硅胶色谱纯化，

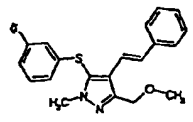
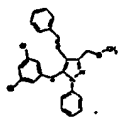
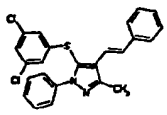
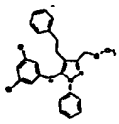
用二氯甲烷洗脱得到 164mg 黄色油状的 5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲醛。质谱(EI) m/z 362 $[M]^+$。

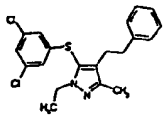
(C)、将 164mg 5-(3,5-二氯-苯硫基)-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲醛、103mg 苄基磷酸二乙酯和 27mg 氢化钠(60%矿物油分散液)的无水四氢呋喃(5ml)溶液在室温及氮环境下搅拌 16 小时。蒸发溶剂，将残余物通过快速硅胶色谱纯化，用乙酸乙酯/石油溶剂油 40°-60℃(1:10)洗脱得到 162mg 淡黄色固体状 5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1-苯基-4-苯乙烯基-1H-吡唑。质谱(EI) m/z 436 $[M]^+$。

实施例 13-17

按照实施例 12 描述的类似方法制备表 3 所示的化合物：

表 3

实施例	结构式	名称	MS(ES) $(M+H)^+$
13		5-(3-氯苯硫基)-3-甲氧基甲基-1-甲基-4-苯乙烯基-1H-吡唑	371
14		(E)-5-(3,5-二氯苯硫基)-3-(甲氧基甲基)-1-苯基-4-苯乙烯基-1H-吡唑	467
15		5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1-苯基-4-苯乙烯基-1H-吡唑	436(M^+; EI)
16		5-(3,5-二氯苯硫基)-3-(甲氧基甲基)-1-苯基-4-(2-苯基乙基)-1H-吡唑	469

17		5-(3,5-二氯苯硫基)-1-乙基-3-甲基-4-(2-苯基乙基)-1H-吡唑	390(M^+; EI)

实施例 18

4-苄基-5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑

将 30mg [5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲醇的三氟乙酸(1ml)溶液用 14μl 三乙基硅烷处理。将混合物在室温下搅拌 15 分钟。减压蒸发溶剂，然后，将残余物在乙醚/饱和碳酸氢钠之间进行分配并萃取三次。合并的萃取液用盐水洗涤，然后用无水硫酸镁干燥，过滤并蒸发。将残余物通过快速硅胶色谱纯化，用乙醚/己烷(1:7)洗脱得到 15mg 无色树胶。质谱(ES) m/z 391 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d6) 1.27(d, 6H), 2.20(s, 3H), 3.79(s, 2H), 4.67(m, 1H), 6.82(d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.09 (t, 1H), 7.17 (t, 2H), 7.38(t, 1H)。

按照如下描述制备原料[5-(3,5-二氯苯基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲醇:

(A)、将 7.9ml 肼水合物的乙醇(80ml)溶液用 3.7ml 4-甲氧基苄基氯处理并在 90℃下搅拌 2.0 小时。减压蒸除溶剂，然后将所得到的残余物溶解在 30ml 乙醇中。将溶液在 0℃用 30ml 5N HCl 酸化，有白色沉淀析出。过滤白色固体并干燥得到 2.75g (4-甲氧基苄基)肼二盐酸盐 ($PMBNHNH_2 \cdot 2HCl$)，其不必进一步纯化即可使用。

(B)、将 2.75g (4-甲氧基苄基)肼二盐酸盐的甲苯(50ml)溶液在室温下用 1.7ml 三乙基胺处理，然后搅拌 5 分钟。混合物用 1.32ml 乙酰乙酸甲酯处理并在 100℃下加热 15 分钟。减压蒸发溶剂，然后将残余物在二氯甲烷/10%枸橼酸之间进行分配并萃取三次。合并的萃取液用盐水洗涤，然后用无水硫酸镁干燥，过滤并蒸发得到黄色固体。将该固体通过快速硅胶色谱纯化，用甲醇/二氯甲烷(1:49)洗脱得到 2.3g 白色固体状 2-(4-甲氧基苄

基)-5-甲基-2H-吡唑-3-醇．质谱(ES) m/z 219 $[M+H]^+$．

(C)、将 1.0g 2-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-2H-吡唑-3-醇的二噁烷(30ml)溶液用 679mg 氢氧化钙和 800μl 苯甲酰氯处理，然后在 110℃加热 2 小时。向该混合物中加入 20 滴水并该混合物继续加热 2 小时。减压蒸发溶剂，残余物在二氯甲烷/10%枸橼酸之间进行分配。有机相用盐水洗涤，然后用无水硫酸镁干燥，过滤并蒸发得到黄色油状物。将该油状物通过快速硅胶色谱纯化两次，开始用甲醇/二氯甲烷(1:49)洗脱得到红色固体，然后用乙酸乙酯/己烷(1:1-2:1)洗脱得到 400mg 黄色树胶状[5-羟基-1-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲酮．质谱(ES) m/z 323 $[M+H]^+$．

(D)、将 400mg [5-羟基-1-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲酮的磷酰氯(5ml)溶液在 40℃下加热 30 分钟。将混合物倾入冰冷的饱和碳酸氢钠溶液中并用二氯甲烷萃取三次。将合并的萃取液用盐水洗涤，然后用无水硫酸镁干燥，过滤并蒸发。将残余物通过快速硅胶色谱纯化，用乙醚/己烷(1:3)洗脱得到 170mg 黄色树胶状[5-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲酮．质谱(ES) m/z 341$[M+H]^+$．

(E)、将 170mg [5-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲酮的 N,N-二甲基甲酰胺(10ml)溶液用 83mg 碳酸钾和 107mg 3,5-二氯苯硫酚处理。将混合物在 100℃下加热 4 小时．混合物进一步用 83 mg 碳酸钾和 107mg 3,5-二氯苯硫酚处理。然后，将混合物在 50℃下加热 64 小时。混合物进一步用 83 mg 碳酸钾和 107mg 3,5-二氯苯硫酚处理。然后，将混合物在 100℃下加热 2 小时．减压除去溶剂，残余物在二氯甲烷/水之间进行分配，用盐水洗涤，然后用无水硫酸镁干燥，过滤并蒸发。将残余物通过快速硅胶色谱纯化，用乙醚/石油醚(1:4 至 1:3)得到 140mg 无色油状的[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲酮。质谱(ES) m/z 483$[M+H]^+$．

(F)、将 140mg [5-(3,5-二氯苯硫基)-1-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲酮用 4ml 三氟乙酸处理。然后，将该溶液加热回流 2 小时。减压蒸发溶剂。残余物在二氯甲烷/饱和碳酸氢钠溶液之间进行分配，用盐

水洗涤，然后用无水硫酸镁干燥，过滤并蒸发得到75mg黄色固体状[5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲酮，其不必进一步纯化即可使用。质谱(ES) m/z 363$[M+H]^+$。

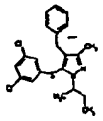
(G)、将75mg [5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲酮的无水N,N-二甲基甲酰胺(DMF) (2ml)溶液在室温及氮环境下用12mg氢化钠处理。然后将混合物搅拌2分钟。向该混合物中加入25μl 2-碘丙烷。然后，将混合物搅拌20分钟。向该混合物中加入2ml水，然后，混合物用乙酸乙酯萃取三次。合并的萃取液用盐水洗涤，然后用无水硫酸镁干燥，过滤并蒸发。将残余物通过快速硅胶色谱纯化，用乙醚/己烷(1:7)洗脱得到32mg无色油状的[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲酮。质谱(ES) m/z 405$[M+H]^+$。

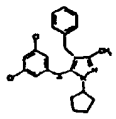
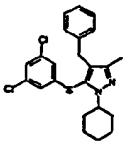
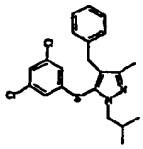
(H)、将32mg [5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲酮的甲醇(2ml)溶液在室温及氮环境下用6mg硼氢化钠处理。然后，将混合物在室温下搅拌过夜。向该混合物中加入2ml水，然后用乙醚萃取三次。将合并的萃取液用盐水洗涤，然后用无水硫酸镁干燥，过滤并蒸发得到30mg白色固体状[5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲醇，其不必进一步纯化即可使用。质谱(ES) m/z 407$[M+H]^+$。

实施例 19-22

按照实施例18描述的类似方法制备表4所示的化合物：

表4

实施例	结构式	名称	MS(ES)$(M+H)^+$
19		4-苄基-1-仲丁基-5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1H-吡唑	405

20		4-苄基-1-环戊基-5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1H-吡唑	417
21		4-苄基-1-环己基-5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1H-吡唑	431
22		4-苄基-5-(3,5-二氯苯硫基)-1-异丁基-3-甲基-1H-吡唑	405

实施例 23

4-苄基-1-乙基-5-(4-甲氧基苯氧基)-3-甲基-1H-吡唑

将 54mg [1-乙基-5-(4-甲氧基苯氧基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲醇和 28 μl 三乙基硅烷/2ml 三氟乙酸的溶液在室温下搅拌 22 小时。浓缩混合物并加入饱和碳酸氢钠(6ml)。混合物用 8ml 二氯甲烷萃取三次。合并的萃取液用硫酸镁干燥，过滤并蒸发。将残余物通过快速硅胶色谱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(bp 40-60℃) (1:4)洗脱得到 33mg 黄色油状的 4-苄基-1-乙基-5-(4-甲氧基苯氧基)-3-甲基-1H-吡唑。质谱(ES) m/z 323 $[M+H]^+$, 364 $[M+H+CH_3CN]^+$. ^1H NMR (DMSO-d6) 1.19 (t, 3H), 2.00 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.80 (q, 2H), 6.82-6.89 (m, 4H), 7.01 (d, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.20 (t, 2H).

按照如下描述制备原料[1-乙基-5-(4-甲氧基苯氧基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲醇:

(A)、将 3.9g 草酸乙肼和 3.6ml 三乙基胺/80ml 甲苯的悬浮液在室温下搅拌 15 分钟。加入 2.8ml 乙酰乙酸甲酯，将混合物共沸 1.5 小时。蒸发混合物，将残余物通过快速硅胶色谱纯化，用二氯甲烷/甲醇(97:3)洗脱得到 3.1g 橙色固体状 2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-醇。

(B)、将 1.4g 2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-醇、1.6g 氢氧化钙和 1.3ml 苯甲酰氯的 1,4-二噁烷(70ml)悬浮液在 110℃下搅拌 3.5 小时。加入 1ml 水，将混合物在 110℃下搅拌 2 小时。加入 25ml 2N 盐酸。将混合物在室温下搅拌 16 小时并用 60ml 乙酸乙酯萃取三次.合并的萃取液用硫酸镁干燥，过滤并蒸发得到 3.1g 黄色油状的(1-乙基-5-羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基-甲酮，其不必进一步纯化即可使用。质谱(ES) m/z 231 $[M+H]^+$, 272 $[M+H+CH_3CN]^+$。

(C)、将 2.6g (1-乙基-5-羟基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基-甲酮的磷酰氯(4ml)溶液在 80℃下搅拌 1.5 小时。将混合物倾入 300ml 饱和碳酸氢钠中并用 70ml 二氯甲烷萃取三次。合并的萃取液用硫酸镁干燥，过滤并蒸发。将残余物通过快速硅胶色谱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(bp 40-60℃) (1:4)洗脱得到 1.74g 淡黄色液体状(5-氯-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基-甲酮。质谱(ES) m/z 249 $[M+H]^+$, 290 $[M+H+CH_3CN]^+$。

(D)、将 129mg (5-氯-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基-甲酮、141mg 4-甲氧基苯酚和 33 mg 氢化钠(60%矿物油分散液)的无水 N,N-二甲基甲酰胺(3ml)悬浮液在 110℃及氮环境下搅拌 5 小时。加入水(8ml)，混合物用 3×10ml 二氯甲烷萃取。合并的萃取液用硫酸镁干燥，过滤并蒸发。将残余物通过快速硅胶色谱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(bp 40-60℃) (1:3)洗脱得到 100mg 黄色油状的[1-乙基-5-(4-甲氧基苯氧基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲酮。质谱(ES) m/z 337 $[M]^+$, 378 $[M+H+CH_3CN]^+$。

(E)、将 77mg [1-乙基-5-(4-甲氧基苯氧基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲酮和 119mg 硼氢化钠的甲醇(5ml)溶液在室温下搅拌 24 小时。加入 20ml 水，混合物用 15ml 乙醚萃取三次。将合并的萃取液用硫酸镁干燥，过滤并蒸发得到 54mg 无色树胶状[1-乙基-5-(4-甲氧基苯氧基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-苯基-甲醇，其不必进一步纯化即可使用。质谱(ES) m/z 339 $[M+H]^+$, 380 $[M+H+CH_3CN]^+$。

实施例 24

4-苄氧基甲基-5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑

将 115mg [5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基]-甲醇、54mg 苄基溴和 38mg 氢化钠(60%矿物油分散液)的无水 N,N-二甲基甲酰胺(3ml)溶液在 100℃及氮环境下搅拌 2 小时。加入水(10ml)，将混合物用 3×8ml 二氯甲烷萃取。合并的萃取液用硫酸镁干燥，过滤并蒸发。将残余物通过快速硅胶色谱纯化两次，先用乙酸乙酯/石油醚(bp 40-60℃) (1:4)洗脱，然后用二氯甲烷洗脱得到 35mg 无色树胶状 4-苄氧基甲基-5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑。质谱(ES) m/z 455 $[M+H]^+$, 496 $[M+H+CH_3CN]^+$。^1H NMR (DMSO-d6) 2.36 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.24-7.47 (m, 11H)。

按照如下描述制备原料[5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基]-甲醇:

将 1.35g 5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲醛和 0.84g 硼氢化钠的甲醇(10ml)混合物在室温下搅拌 30 分钟。加入水(10ml)，混合物用 15ml 乙醚萃取四次。合并的萃取液用硫酸镁干燥，过滤并蒸发得到 670mg 灰色糊状的[5-(3,5-二氯-苯硫基)-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基]甲醇，其不必进一步纯化即可使用。质谱(ES) m/z 365 $[M+H]^+$, 406 $[M+H+CH_3CN]^+$。

实施例 25

2-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲氧基]-吡啶

向 75mg [5-(3,5-二氯苯基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-甲醇的四氢呋喃(8ml)溶液中加入 24mg 3-羟基吡啶、71mg 三苯基膦和 43 μL 偶氮二羧酸二乙酯。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时。补加 24mg 3-羟基吡啶、71mg 三苯基膦和 43μL 偶氮二羧酸二乙酯并将反应液在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂，将残余物在二氯甲烷和水之间进行分配。水相用 10ml 二氯甲烷萃取三次。合并的萃取液用硫酸镁干燥，过滤并蒸发。将残余物通

过快速硅胶色谱纯化两次，用乙醚/己烷(1:2 然后 2:1)洗脱得到 100mg 黄色树胶状 2-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲氧基]-吡啶。质谱(ES) m/z 408 $[M+H]^+$。

按照如下描述制备原料[5-(3,5-二氯苯基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-甲醇:

(A)、将 1.27g 5-羟基-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑、3.4ml 磷酰氯和 5.2ml 二甲基甲酰胺的混合物在 100℃及氮环境下加热 1 小时。将反应混合物冷却至室温，然后在20ml 饱和碳酸氢钠溶液和20ml二氯甲烷之间进行分配。水相用 20ml 二氯甲烷萃取两次。合并的萃取液用硫酸镁干燥，过滤并蒸发。将黄色残余物通过快速硅胶色谱纯化，用乙酸乙酯/乙醚 (1:5 然后 1:4)洗脱得到 213mg 白色固体状(5-氯-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲醛。质谱(ES) m/z 228 $[M+H+MeCN]^+$。

(B)、向 213mg (5-氯-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲醛的 N,N-二甲基甲酰胺(3ml)溶液中加入 245mg 3,5-二氯苯硫酚和 190mg 碳酸钾。将反应混合物在 60℃下加热 2 小时，然后补加 125mg 3,5-二氯苯硫酚和 95mg 碳酸钾。将混合物在 60℃下再加热 1 小时，然后冷却至室温过夜。蒸发溶剂，残余物在 20ml 二氯甲烷和 20ml 水之间进行分配。水相用 10ml 二氯甲烷萃取两次，合并的萃取液用盐水洗涤，干燥，过滤并蒸发得到黄色油状物，将其通过快速硅胶色谱纯化，用乙醚/己烷(1:7 然后 1:5)洗脱得到 317mg 白色固体状[5-(3,5-二氯苯基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-甲醛。质谱(ES) m/z 329 $[M+H]^+$。

(C)、在室温下，向 1.07g [5-(3,5-二氯苯基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-甲醛的甲醇(30ml)溶液中滴加 740 mg 硼氢化钠。将反应混合物在室温下搅拌 5 小时，然后用 5ml 水终止反应。水相用 10ml 乙酸乙酯萃取三次，合并的萃取液用盐水洗涤，干燥，过滤并蒸发得到无色油状的[5-(3,5-二氯苯基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-甲醇。质谱(ES) m/z 331 $[M+H]^+$。

实施例 26

1-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-1H-吡啶-2-酮

向 119mg [5-(3,5-二氯苯基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-甲醇的二氯甲烷(5ml)溶液中加入 43mg 2-羟基吡啶、113μL 三丁基膦和 78mg TMAD。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时，然后蒸发溶剂。将残余物通过快速硅胶色谱纯化，用乙醚/汽油(1:5 至 3:1)洗脱得到 317mg 无色树胶状 1-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-1H-吡啶-2-酮。质谱(ES) m/z 329 $[M+H]^+$。

实施例 27

4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲氧基甲基]-吡啶

向 100mg [5-(3,5-二氯苯基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-甲醇的 N,N-二甲基甲酰胺(3ml)溶液中加入 24 mg 氢化钠(60% 矿物油分散液)。将混合物搅拌 5 分钟，然后加入 96mg 4-溴甲基吡啶氢溴酸盐。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时，然后用 5ml 水终止反应。水相用 10ml 二氯甲烷萃取三次，合并的萃取液用盐水洗涤，干燥，过滤并蒸发得到红色油状物，将其通过快速硅胶色谱纯化，用乙酸乙酯/己烷(1:2 然后 1:1)洗脱得到 62mg 无色树胶状 4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲氧基甲基]-吡啶。质谱(ES) m/z 422 $[M+H]^+$, 463 $[M+H+MeCN]^+$。

实施例 28

4-[[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-羟基-甲基]-吡啶

将 593mg 4-溴吡啶氢溴酸盐用 15ml 5%碳酸氢钠水溶液处理并用 20ml 乙醚萃取三次，将合并的萃取液用盐水洗涤，干燥，过滤并蒸发得到无色油状物，将其溶解在 3ml 四氢呋喃中。在室温及氮环境下，向该溶液中加入 1.52ml 3.0M 异丙基氯化镁的乙醚溶液。反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时，然后加入 1.0g [5-(3,5-二氯苯基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-甲醛的四氢呋喃(10ml)溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜，然后加入

20ml 水。水相用 10ml 二氯甲烷萃取三次，合并的萃取液用盐水洗涤，干燥，过滤并蒸发得到黄色油状物，将其通过快速硅胶色谱纯化，用乙酸乙酯/己烷(1:2 然后 2:1)洗脱得到 835mg 无色树胶状 4-[[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-羟基-甲基]-吡啶。质谱(ES) m/z 408 $[M+H]^+$, 449 $[M+H+MeCN]^+$。

实施例 29

4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶

将 466mg 四碘化磷的苯(15ml)溶液在 80℃下加热 15 分钟。向该溶液中滴加 400mg 4-[[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-羟基-甲基]-吡啶的苯(10ml)溶液。然后将混合物在 80℃下加热 1 小时，然后冷却至室温。加入 8ml 10%亚硫酸氢钠水溶液，将该两相混合物搅拌 1 小时。水相用 30ml 乙酸乙酯萃取三次，合并的萃取液用盐水洗涤，干燥，过滤并蒸发得到黄色残余物，将其通过快速硅胶色谱纯化，用乙酸乙酯/己烷(1:1 然后 2:1)洗脱得到 238mg 白色固体状 4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶。质谱(ES) m/z 392 $[M+H]^+$, 433 $[M+H+MeCN]^+$。

实施例 30

4-[[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-氟-甲基]-吡啶

在-78℃下，向 200mg 4-[[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-羟基-甲基]-吡啶的二氯甲烷(5ml)溶液中加入 68 μL 二乙基氨基硫三氟化物。将反应混合物在-78℃下搅拌 1 小时，然后用饱和碳酸氢钠水溶液终止反应。水相用 10ml 二氯甲烷萃取三次，合并的萃取液用盐水洗涤，干燥，过滤并蒸发得到兰色树胶，将其通过快速硅胶色谱纯化，用乙醚/己烷(1:2 然后 1:1)洗脱得到 118mg 无色油状的 4-[[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-氟-甲基]-吡啶。质谱(ES) m/z 410 $[M+H]^+$, 451 $[M+H+MeCN]^+$。

实施例 31

4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-氟-吡啶

将 278mg 四碘化磷的甲苯(10ml)溶液在 80℃下加热 20 分钟。向该溶液中滴加 259mg 4-[[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-羟基-甲基]-吡啶的苯(5ml)溶液。将混合物在 80℃下加热 20 分钟，然后冷却至室温。然后加入 10ml 10%亚硫酸氢钠水溶液，将该两相混合物搅拌 1 小时。水相用 20ml 乙酸乙酯萃取三次，合并的萃取液用盐水洗涤，干燥，过滤并蒸发得到黄色油状物，将其通过快速硅胶色谱纯化，用乙醚/己烷(1:1 然后 2:1)洗脱得到 35mg 淡黄色固体状 4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-氟-吡啶。质谱(ES) m/z 410 $[M+H]^+$, 451 $[M+H+MeCN]^+$。

按照如下描述制备原料 4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-羟基甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-氟-吡啶:

在-78℃下，向 65 μL 3-氟吡啶的无水四氢呋喃(2.5ml)溶液中加入 381μL 2M 二异丙基氨基锂的庚烷/四氢呋喃/乙基苯溶液。混合物在-78℃下搅拌 1 小时，然后滴加 250mg [5-(3,5-二氯苯基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-甲醛的无水四氢呋喃(2ml)溶液。将反应混合物搅拌 30 分钟，然后将其温热至室温并用水终止反应。水相用 20ml 乙醚萃取三次，合并的萃取液用盐水洗涤，干燥，过滤并蒸发得到黄色油状物，将其通过快速硅胶色谱纯化，用乙酸乙酯/己烷(1:3 然后 1:1)洗脱得到 259mg 无色油状的 4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-羟基甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-氟-吡啶。质谱(ES) m/z 426 $[M+H]^+$, 467 $[M+H+MeCN]^+$。

实施例 32

[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶-3-基-胺

将 227mg 4-溴乙基-5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑、62mg 3-氨基吡啶和 36mg 氢化钠(60%矿物油分散液)的无水 N,N-二甲基甲酰胺(3ml)混合物在 110℃及氮环境下搅拌 15 分钟。加入水(10ml)，混合物用 8ml

二氯甲烷萃取三次。将合并的萃取液用硫酸镁干燥，过滤并蒸发。将残余物通过快速硅胶色谱纯化，用二氯甲烷/甲醇洗脱得到 17mg 棕色树胶状[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶-3-基-胺。^{1}H NMR (DMSO-d6) 1.19 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.05-4.11 (m, 4H), 6.03 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H)。

按照如下描述制备原料 4-溴乙基-5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑:

(A)、将 23g 草酸乙肼和 22ml 三乙基胺的甲苯(500ml)悬浮液在室温下搅拌 15 分钟。加入 17ml 乙酰乙酸甲酯，将该混合物共沸 1.5 小时。蒸发混合物，将残余物通过快速硅胶色谱纯化，用二氯甲烷/甲醇 (97:3)洗脱得到 19g 橙色固体状 2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-醇。

(B)、在 0℃下，向 28.7ml 无水 N,N-二甲基甲酰胺中缓慢地加入 80.7ml 磷酰氯，然后加入 15.6g 2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-醇。将混合物在 80℃及氮环境下搅拌 1 小时，在 0℃下倾入 700ml 水中，然后用 350ml 乙醚萃取六次。将合并的萃取液用硫酸镁干燥，过滤并蒸发得到 9.3g 橙色液体状 5-氯-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛，其不必进一步纯化即可使用。

(C)、将 9.2g 5-氯-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛、14.3g 3,5-二氯苯硫酚和 11.8g 碳酸钾在无水 N,N-二甲基甲酰胺(40ml)中的混合物在 100℃及氮环境下搅拌 18 小时。加入水(200ml)，将混合物用 100ml 二氯甲烷萃取三次。合并的萃取液用硫酸镁干燥，过滤并蒸发。将残余物通过快速硅胶色谱纯化，用二氯甲烷/石油醚(bp 40-60℃)洗脱得到 12.2g 橙色固体状 5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛。质谱(ES) m/z 356 $[M+CH_3CN+H]^+$。

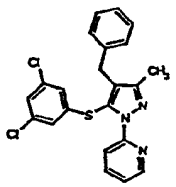
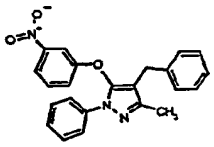
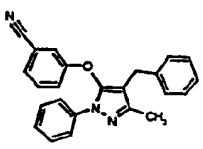
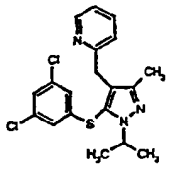
(D)、将 1.1g 5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛和 0.53g 硼氢化钠在无水甲醇(25ml)中的混合物在室温及氮环境下搅拌 15 分钟。加入水(25ml)，混合物用 20ml 乙醚萃取三次。将合并的萃取液用硫酸镁干燥，过滤并蒸发。将残余物通过快速硅胶色谱纯化，用乙酸乙酯/石油

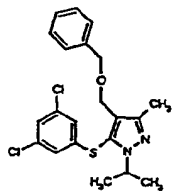
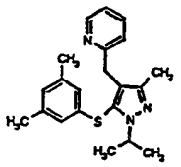
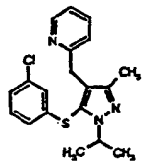
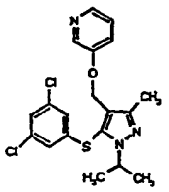
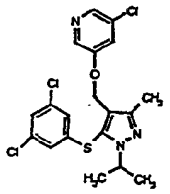
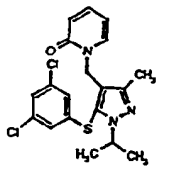
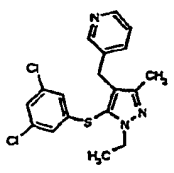
醚(bp 40-60℃) (1:3)洗脱得到 902mg 黄色油状的[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-甲醇。质谱(ES) m/z 317 $[M+H]^+$。

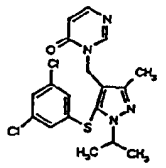
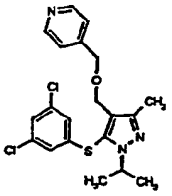
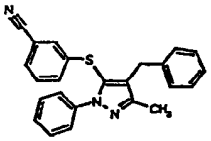
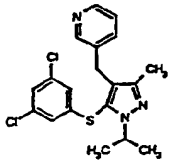
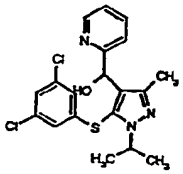
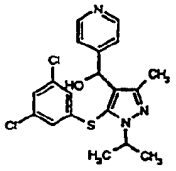
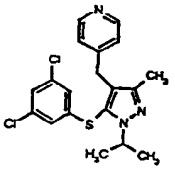
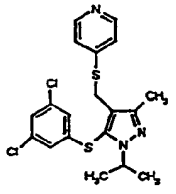
(E)、将 460mg [5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-甲醇、481mg 四溴化碳和 380mg 三苯基膦在二氯甲烷(20ml)中的混合物在室温下搅拌 24 小时。蒸发溶剂。将残余物通过快速硅胶色谱纯化，用乙酸乙酯/石油醚(bp 40-60℃) (1:4)洗脱得到 392mg 淡黄色油状的 4-溴乙基-5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑。质谱(ES) m/z 317 $[M-Br+H_2O]^+$。

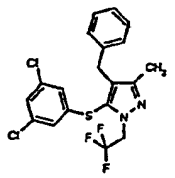
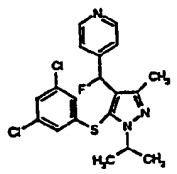
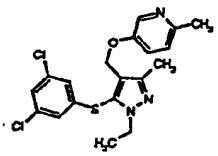
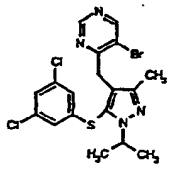
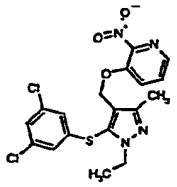
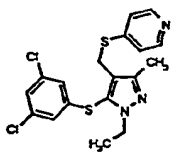
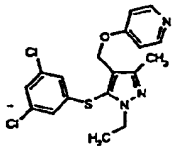
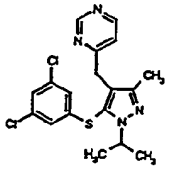
按照上述类似的方法制备表 5 所示的化合物:

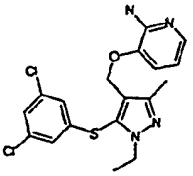
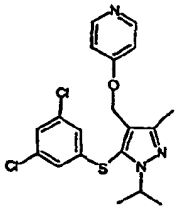
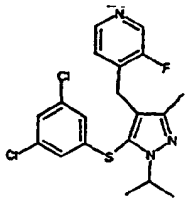
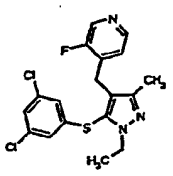
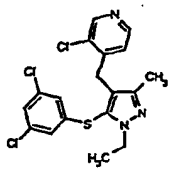
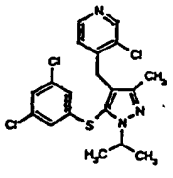
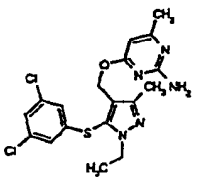
表 5

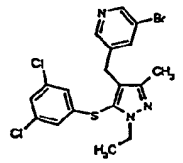
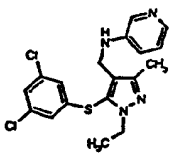
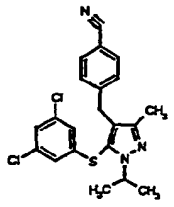
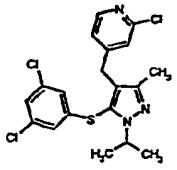
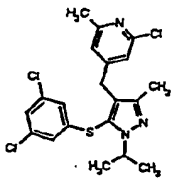
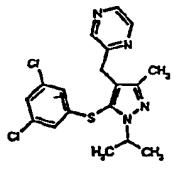
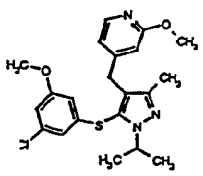
实施例	结构式	名称	MS ES$(M+H)^+$
		2-[4-苄基-5-(3,5-二氯-苯硫基)-3-甲基吡唑-1-基]-吡啶	427
		4-苄基-3-甲基-5-(3-硝基-苯氧基)-1-苯基-1H-吡唑	386
		3-(4-苄基-5-甲基-2-苯基-2H-吡唑-3-基氧基)-苄腈	366
		2-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶	393

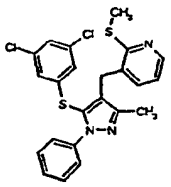
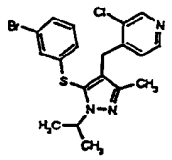
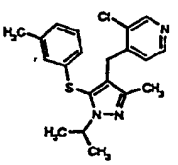
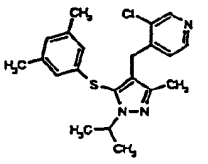
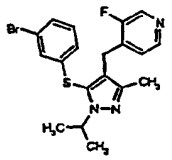
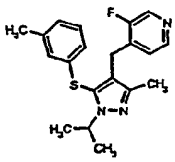
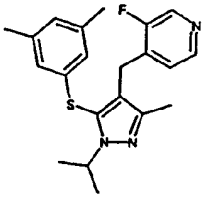
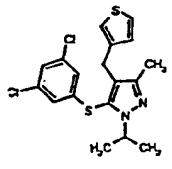
		4-苄氧基甲基-5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑	422
		2-[5-(3,5-二甲基-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶	352
		2-[5-(3-氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶	359
25		2-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲氧基]-吡啶	409
		3-氯-5-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲氧基]-吡啶	443
26		1-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-1H-吡啶-2-酮	409
		3-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶	379

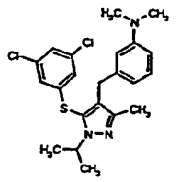
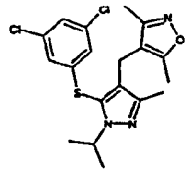
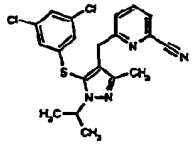
		3-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-3H-嘧啶-4-酮	379
27		4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲氧基甲基]-吡啶	423
		3-(4-苄基-5-甲基-2-苯基-2H-吡唑-3-基硫基)-苄腈	382
		3-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶	393
		[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-吡啶-2-基-甲醇	409
		[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-吡啶-4-基-甲醇	
29		4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶	392
		4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲硫基]-吡啶	

		4-苄基-5-(3,5-二氯-苯硫基)-3-甲基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡唑	
30		4-{[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基]-氟-甲基}-吡啶	410
		5-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲氧基]-2-甲基-吡啶	
		5-溴-4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-嘧啶	
		3-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲氧基]-2-硝基-吡啶	
		4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲硫基]-吡啶	411
		4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲氧基]-吡啶	395
		4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-嘧啶	394

		3-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲氧基]-吡啶-2-基胺	410
		4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲氧基]-吡啶	409
31		4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-氟-吡啶	411
		4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-氟-吡啶	397
		3-氯-4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶	413
		3-氯-4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶	427
		4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲氧基]-6-甲基-嘧啶-2-基胺	425

		3-溴-5-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶	458
32		[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶-3-基-胺	394
		4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-苄腈	417
		2-氯-4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶	427
		2-氯-4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-6-甲基-吡啶	441
		2-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡嗪	394
		4-[5-(3-氯-5-甲氧基-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-2-甲氧基-吡啶	419

		3-[[5-(3,5-二氯苯硫基)-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基]甲基]-2-(甲硫基)吡啶	473
		4-[5-(3-溴-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-氯-吡啶	437
		3-氯-4-(1-异丙基-3-甲基-5-间甲苯硫基-1H-吡唑-4-基甲基)-吡啶	373
		3-氯-4-[5-(3,5-二甲基-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶	387
		4-[5-(3-溴-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-氟-吡啶	421
		3-氟-4-(1-异丙基-3-甲基-5-间甲苯硫基-1H-吡唑-4-基甲基)-吡啶	356
		4-[5-(3,5-二甲基-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-氟-吡啶	370
		5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-4-噻吩-3-基甲基-1H-吡唑	398

		{3-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-苯基}-二甲基-胺	435
		4-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-3,5-二甲基-异噁唑	411
		6-[5-(3,5-二氯-苯硫基)-1-异丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基甲基]-吡啶-2-甲腈	418