



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110698408 B

(45) 授权公告日 2021.01.05

(21) 申请号 201910977855.2

(22) 申请日 2013.02.14

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110698408 A

(43) 申请公布日 2020.01.17

(30) 优先权数据
61/600,036 2012.02.17 US

(62) 分案原申请数据
201380019936.2 2013.02.14

(73) 专利权人 奇尼塔病毒性出血热有限责任公司
地址 美国华盛顿州

(72) 发明人 戴东城 詹姆斯·R·柏格森
肖恩·M·安贝格
丹尼斯·E·赫鲁比

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司 11287

代理人 张世俊

(51) Int.Cl.
C07D 235/06 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2008300265 A1, 2008.12.04
US 2011172281 A1, 2011.07.14
US 2009012107 A1, 2009.01.08
US 2007254934 A1, 2007.11.01
CN 101801189 A, 2010.08.11

审查员 刘海清

权利要求书2页 说明书93页

(54) 发明名称

用于治疗沙粒病毒感染的抗病毒药物

(57) 摘要

本申请涉及用于治疗沙粒病毒感染的抗病毒药物。本发明公开了通过以治疗有效量施用某些化合物用于治疗病毒感染的化合物、方法和药物组合物。还公开了用于制备所述化合物的方法以及使用所述化合物和其药物组合物的方法。具体来说,治疗和预防如由沙粒病毒科引起的病毒感染,如拉沙热、阿根廷出血热、玻利维亚出血热和委内瑞拉出血热。

1. 一种化合物,所述化合物选自由以下组成的群组:
 - 1-(4-乙氧基苯基)-5-[(E)-2-(4-乙基苯基) 乙烯基]-苯并咪唑;
 - 1-(4-乙氧基苯基)-5-[(Z)-2-(4-乙基苯基) 乙烯基]-苯并咪唑;
 - 5-[(E)-2-(4-异丙基苯基) 乙烯基]-1-(4-甲氧基苯基) 苯并咪唑;
 - 5-[(E)-2-(4-叔丁基苯基) 乙烯基]-1-(4-乙氧基苯基) 苯并咪唑;
 - 5-[(Z)-2-(4-叔丁基苯基) 乙烯基]-1-(4-乙氧基苯基)-苯并咪唑;
 - 5-[(E)-2-(4-叔丁基苯基) 乙烯基]-1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑;
 - 5-[(E)-2-(4-乙基苯基) 乙烯基]-1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑;
 - 5-[(Z)-2-(4-乙基苯基) 乙烯基]-1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑;
 - 1-(4-乙氧基苯基)-5-[(E)-2-[4-(三氟甲氧基) 苯基] 乙烯基] 苯并咪唑;
 - 1-(4-乙氧基苯基)-5-[(Z)-2-[4-(三氟甲氧基)-苯基] 乙烯基] 苯并咪唑;
 - 1-(4-乙氧基苯基)-5-[(E)-2-[4-(三氟甲基) 苯基] 乙烯基] 苯并咪唑;
 - 1-(4-乙氧基苯基)-5-[(Z)-2-[4-(三氟甲基) 苯基]-乙烯基] 苯并咪唑;
 - 1-(4-叔丁氧基苯基)-5-[(E)-2-(4-乙基苯基)-乙烯基] 苯并咪唑;
 - 1-(4-叔丁氧基苯基)-5-[(Z)-2-(4-乙基苯基)-乙烯基] 苯并咪唑;
 - 1-(4-叔丁氧基苯基)-5-[(E)-2-(4-叔丁基苯基) 乙烯基]-苯并咪唑;
 - 1-(4-叔丁氧基苯基)-5-[(Z)-2-(4-叔丁基苯基) 乙烯基] 苯并咪唑;
 - 4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯甲酸甲酯;
 - 2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基]-丙-2-醇;
 - 5-[(Z)-2-[4-(1-氟-1-甲基-乙基) 苯基] 乙烯基]-1-(4-异丙氧基-苯基) 苯并咪唑;
 - 5-[(Z)-2-(4-异丙烯基苯基)-乙烯基]-1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑;
 - 5-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 壬-5-醇;
 - 1-(4-异丙氧基苯基)-5-[(Z)-2-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基) 苯基] 乙烯基] 苯并咪唑;
 - 3-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 丙醛;
 - 4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯甲酸;
 - 1,1,1-三氟-2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 丙-2-醇;
 - 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 丙-2-醇;
 - 1-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 环丙醇;
 - 4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苄腈;
 - 2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 丁-2-醇;
 - 1-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 乙醇;
 - 1-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 环丁醇;
 - 3-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 氧杂环丁-3-醇;
 - 1-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 环丙胺;
 - 2-羟基-2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 丙酸;
 - 1-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 环戊醇;

- 1-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯基]环己醇;
- 3-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯基]氮杂环丁-3-醇;
- 4-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯基]四氢吡喃-4-醇;
- 2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯基]丙-2-胺;
- 2-[4-[(Z)-2-[1-(4-乙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯基]丙-2-醇;和
- 5-[(Z)-2-(4-叔丁基苯基)乙烯基]-1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑;
- 或其药学上可接受的盐。
2. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为5-[(Z)-2-(4-叔丁基苯基)乙烯基]-1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑或其药学上可接受的盐。
3. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯基]-丙-2-醇或其药学上可接受的盐。
4. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体或赋形剂以及如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐。
5. 如权利要求4所述的组合物,其中所述化合物选自由以下组成的群组:5-[(Z)-2-(4-叔丁基苯基)乙烯基]-1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑和2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯基]-丙-2-醇或它们药学上可接受的盐。
6. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求4或5的组合物在制备用于减轻病毒感染或引起病毒感染消退的药物中的用途,其中所述病毒感染为沙粒病毒感染。
7. 如权利要求6所述的用途,其中所述化合物选自由以下组成的群组:5-[(Z)-2-(4-叔丁基苯基)乙烯基]-1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑和2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯基]-丙-2-醇或它们药学上可接受的盐。
8. 根据权利要求6所述的用途,其中所述药物用于减轻哺乳动物的病毒感染或引起哺乳动物的病毒感染消退。
9. 如权利要求8所述的用途,其中所述哺乳动物为人。
10. 如权利要求6所述的用途,其中所述沙粒病毒选自由以下组成的组:拉沙病毒、胡宁病毒、马丘波病毒、瓜纳瑞托病毒、萨比亚病毒、白水阿罗约病毒、查帕雷病毒、LCMV病毒和LCMV样病毒,其中所述LCMV样病毒选自由以下组成的群组:丹德农病毒、塔卡里伯病毒和皮钦德病毒。

用于治疗沙粒病毒感染的抗病毒药物

[0001] 本申请是申请日为2013年2月14日、申请号为201380019936.2、发明名称为“用于治疗沙粒病毒感染的抗病毒药物”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及苯并咪唑衍生物和类似物以及含有它们的组合物用于治疗或预防与沙粒病毒科相关的病毒性疾病(如拉沙热、阿根廷出血热、玻利维亚出血热和委内瑞拉出血热)的用途。

[0003] 关于联邦资助的研究或开发的声明

[0004] 本文所述的研究部分地得到美国政府(NIH SBIR许可R44AI056525和许可号R01AI093387)的基金的支持,并且美国政府享有本发明中的某些权利。

背景技术

[0005] 病毒性出血热是一种特征为广泛性血管损伤和出血素质、发热和多器官累及的严重疾病。许多不同的病毒可引起这种综合征,所述病毒各自具有其自己的动物寄主、传播方式、致死率以及在人类中的临床结果。这些病毒分布遍及四个病毒科(沙粒病毒科(Arenaviridae)、布尼亚病毒科(Bunyaviridae)、丝状病毒科(Filoviridae)和黄病毒科(Flaviviridae))。这些病毒中的几种导致显著的发病率和死亡率,并且可通过气雾传播而具有高传染性,这促进对武器化的关注(关于综述,参见3)。在1999年,疾病控制和预防中心(Centers for Disease Control and Prevention; CDC)对潜在的生物恐怖剂进行鉴定和分类,作为国会对提高生物恐怖主义反应能力的倡议的一部分(30)。丝状病毒和沙粒病毒被指定为A类,定义为对公众健康和安全具有最高潜在影响、可能发生大规模传播、能够造成国内动乱和对于公众健康准备是最大的未被满足的需求的那些病原体。国家过敏和传染病研究所(National Institute of Allergy and Infectious Diseases; NIAID)通过增加几种出血性布尼亚病毒和黄病毒而扩大了A类目录(27)。另外,民间生物防御工作组(Working Group on Civilian Biodefense)将包括拉沙病毒在内的几种出血热病毒描述为具有用作生物武器的最大风险并且被建议寻求新的抗病毒治疗的病毒(3)。

[0006] 对于出血热病毒的预防和治疗的选择是有限的。除了用于黄热病的有效疫苗之外,没有许可的疫苗或FDA批准的抗病毒药可供使用。静脉内利巴韦林已经以一定的成功性用于治疗沙粒病毒和布尼亚病毒,但是其使用具有显著的限制(见下文)。另外,最近有用于埃博拉病毒(19)和拉沙病毒(16)的有前景的疫苗的报道。尽管成功的疫苗可能是有效生物防御的关键组成,但是免疫性开始的通常延迟、可能的副作用、成本以及与大規模平民接种以对抗低风险威胁剂相关的后勤工作,暗示了全面的生物防御包括单独的快速反应要素。因此,仍然迫切需要开发安全和有效的产品以抵御可能的生物攻击。

[0007] 拉沙热病毒是沙粒病毒科的成员,所述科是包膜RNA病毒科(4)。在啮齿类动物即天然宿主动物中的沙粒病毒感染通常是慢性 and 无症状的。几种沙粒病毒可在人类中引起严重的出血热,所述沙粒病毒包括拉沙病毒、马丘波(Machupo)病毒、瓜纳瑞托(Guanarito)病

毒和胡宁 (Junin) 病毒。对人类的传播可由直接接触感染的啮齿类动物或它们的栖息地、通过气雾化的啮齿类动物分泌物或通过接触感染的人的体液所引起。尽管沙粒病毒在全世界范围内被发现,但是大部分病毒地理性地定位于特定区域,反映了所牵涉的特定啮齿类动物宿主的范围。沙粒病毒科含有单一的属(沙粒病毒属),其基于种系发生学和血清学检查分成两个主要谱系。拉沙热病毒是旧大陆沙粒病毒的成员;新大陆沙粒病毒可进一步分成三个进化枝(A-C),其中之一(进化枝B)含有几种病原性的A类出血热病毒。

[0008] 拉沙热是西非的地方病,特别是在几内亚、利比里亚、塞拉利昂和尼日利亚国家。人类感染据估计每年有100,000至500,000 (25)。拉沙热的最初症状在暴露后约10天显现,并且包括发热、咽喉痛、胸背痛、咳嗽、呕吐、腹泻、结膜炎、面部肿胀、蛋白尿和粘膜出血。由于症状的非特异性性质,通常很难进行临床诊断。在致命性病例中,症状的继续发展引起休克的发作。在就医的患者中,死亡率是15-20% (23),但是对于一些爆发的致死率已报道高于50% (14)。传染性病毒可留在康复期患者的体液内持续几周 (34)。暂时性或永久性耳聋在幸存者中是常见的 (10) 并且似乎在轻度或无症状病例中与在严重病例中一样频繁 (22)。拉沙热偶尔进入欧洲 (17) 和美国,最近一次是在2004年 (7)。由于啮齿类动物宿主的性质,病毒在西非以外成为地方病的风险似乎较低。然而,世界旅行的增加和病毒适应的组合带来了病毒“跳跃”进入新的生态系统的有限的可能性。例如,西尼罗病毒在1999年被引入纽约市区域并且目前是美国的地方病。

[0009] 20世纪80年代,在塞拉利昂进行的小型试验证实:在高风险患者中由拉沙热引起的死亡率可通过用静脉内利巴韦林治疗得以降低,所述利巴韦林是表现出非特异性抗病毒活性的核苷类似物 (24)。利巴韦林已显示出在体外抑制拉沙热病毒RNA合成 (18)。尽管可用性受限,但是在研究新药规程下可酌情使用静脉内利巴韦林。其还可以口服形式用于治疗丙型肝炎(与干扰素组合),尽管很少知道经口施用利巴韦林对治疗拉沙热的效力。作为核苷类似物,利巴韦林可干扰DNA和RNA复制,并且实际上已在几个动物物种中见到致畸性和胚胎致死性。因此对于妊娠患者是禁用的(妊娠X类药物)。另外,其与剂量相关性溶血性贫血相关;尽管该贫血是可逆的,但是在接受利巴韦林-干扰素治疗的丙型肝炎患者的大约10%中发生贫血相关性心脏和肺事件。静脉内利巴韦林是昂贵的,并且在紧急情况下向众多平民百姓每天静脉内施用将是一个繁琐的途径。进一步的研究可最终支持使用口服干扰素(单独或与其它抗病毒药组合)来治疗拉沙热是可能的。成功的抗病毒治疗通常涉及施用药物组合,如用干扰素和利巴韦林治疗慢性丙型肝炎,以及用高活性抗逆转录病毒治疗(HAART) (三种不同药物的混合物)来治疗AIDS。因为与病毒相关的高突变率和准种性质,使用作用于多个不同靶标的化合物可比使用单一药物进行的治疗更成功。

[0010] 沙粒病毒基因组由两个单链RNA片段组成,其各自编码相反取向(称为双义)的两个基因。两个片段中较大的片段L RNA (7.2kb) 编码L和Z蛋白。L蛋白是RNA依赖性RNA聚合酶,并且Z蛋白是小型锌结合环指蛋白,其参与病毒出芽 (29)。S RNA (3.4kb) 编码核蛋白(NP)和包膜糖蛋白前体(GPC)。

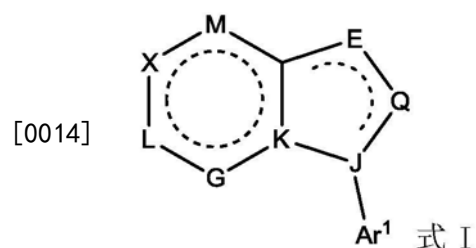
[0011] 包膜糖蛋白被嵌入包围病毒核衣壳的脂双层中。沙粒病毒糖蛋白的特征暗示,其可被分类为I型包膜 (15),其以流感血凝素为代表并且还见于逆转录病毒、副粘病毒、冠状病毒和丝状病毒 (8)。I型包膜的功能是将病毒附着于特定的宿主细胞受体以及介导病毒膜与宿主膜的融合,从而在靶细胞内部沉积病毒基因组。包膜蛋白跨内质网膜的共翻译转运

通过N-末端信号肽得以促进,所述N-末端信号肽随后被信号肽酶除去。翻译后的蛋白水解进一步将包膜加工成含有受体结合决定簇的N-末端亚单位(表示为沙粒病毒的GP1)和能够经历与膜融合相关的显著的构象重排的C-末端跨膜亚单位(GP2)。这两个亚单位仍然彼此缔合并且组装成此杂二聚体的三聚体复合物,但是已报道沙粒病毒包膜糖蛋白具有四聚体结构(5)。成熟的包膜糖蛋白在病毒出芽位点如质膜处积聚,并且因此被包埋在当病毒出芽发生时被病毒所获得的包膜内。

[0012] 沙粒病毒糖蛋白的信号肽相当特殊(12);长度为58个氨基酸,其比大部分信号肽都大(13)。另外,其保持与包膜和与成熟病毒粒子缔合,并且似乎对于随后的GP1-GP2加工是重要的(11)。此加工对于包膜功能是必不可少的并且由细胞枯草杆菌酶SKI-1/S1P介导(1,20,21)。包膜糖蛋白直接与宿主细胞受体相互作用以促进病毒进入靶细胞中。旧大陆沙粒病毒的受体是 α -营养不良聚糖(6),其是营养不良蛋白糖蛋白复合物的主要组分。新大陆沙粒病毒似乎与所述受体存在分歧,因为只有进化枝C病毒使用 α -营养不良聚糖作为主要受体(32)。新大陆进化枝A和B沙粒病毒的受体尚未鉴定。

发明内容

[0013] 本发明提供一种具有以下通式I的化合物或其药学上可接受的盐:



[0015] 其中,X为C-D-A-Ar²并且L独立地为N或C-R;或X独立地为N或C-R并且L为C-D-A-Ar²;其中D-A独立地选自由以下组成的组:CR¹R²-NR',S-CR¹R²,O-CR¹R²,R³R⁴C-CR⁵R⁶,R⁷C=CR⁸和C≡C;并且E,G,M和Q独立地为N或C-R;J和K独立地为N或C;

[0016] R选自由以下组成的组:氢、取代或未取代的烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、酰氧基、芳基酰氧基、杂芳基酰氧基、烷基磺酰氧基、芳基磺酰氧基、硫基、烷硫基、芳硫基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、环烷基氨基、杂环烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、酰氨基、芳基酰氨基、杂芳基酰氨基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、酰基、芳基酰基、杂芳基酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、羟基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨基磺酰基、取代的氨基磺酰基、羧基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳氧基羰基、氨甲酰基、取代的氨甲酰基、卤素、氰基、异氰基和硝基;

[0017] R' 如下:

[0018] (a) R' 选自由以下组成的组:氢、取代或未取代的烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、酰氧基、芳基酰氧基、杂芳基酰氧基、烷基磺酰氧基、芳基磺酰氧基、硫基、烷硫基、芳硫基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、环烷基氨基、杂环烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、酰氨基、芳基酰氨基、杂芳基酰氨基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、酰基、芳基酰基、杂芳基酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、羟基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨基磺酰基、取代的氨基磺酰基、羧基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳氧基羰基、氨甲酰基、取代的氨甲酰基、卤素、氰基、异氰基和硝基;

亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、羟基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨基磺酰基、取代的氨基磺酰基、羧基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳氧基羰基、氨甲酰基、取代的氨甲酰基；

[0019] (b) R' 与其所连接的氮原子、 Ar^2 的一些碳一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；

[0020] (c) R' 与其所连接的氮原子、 R^1 和 R^2 所连接的碳原子、 R^1 或 R^2 一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；或

[0021] d) R' 与其所连接的氮原子、 R^1 和 R^2 所连接的碳原子、紧邻这个碳的芳环的一些碳一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；

[0022] R^1 和 R^2 如下：

[0023] (a) 独立地选自由以下组成的组：氢、卤素、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳烷基、芳基、杂芳基、酰基、芳基酰基、杂芳基酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、羟基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨基磺酰基、取代的氨基磺酰基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳氧基羰基、氨甲酰基和取代的氨甲酰基；

[0024] (b) R^1 和 R^2 与其所连接的碳原子一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；

[0025] (c) R^1 或 R^2 与其所连接的碳原子、紧邻这个碳的硫或氧原子、紧邻这个原子的芳环的一些碳一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；

[0026] (d) 当 $D-A$ 为 CR^1R^2-NR 时， R^1 或 R^2 与其所连接的碳原子、紧邻这个碳的芳环的一些碳一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；或

[0027] (e) R^1 或 R^2 与其所连接的碳原子、当 $D-A$ 为 CR^1R^2-NR 时的氮原子、 Ar^2 的一些碳一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；

[0028] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 如下：

[0029] (a) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 独立地选自由以下组成的组：氢、卤素、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳烷基、芳基、杂芳基、酰基、芳基酰基、杂芳基酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、羟基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨基磺酰基、取代的氨基磺酰基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳氧基羰基、氨甲酰基和取代的氨甲酰基；

[0030] (b) R^3 和 R^4 与其所连接的碳原子一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；

[0031] (c) R^3 或 R^4 与其所连接的碳原子、 R^5 或 R^6 与其所连接的碳原子一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；

[0032] (d) R^3 或 R^4 与其所连接的碳原子、 R^5 或 R^6 所连接的碳原子、 Ar^2 的一些碳一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；

[0033] (e) R^3 或 R^4 与其所连接的碳原子、紧邻这个碳的芳环的一些碳一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；

[0034] (f) R^5 和 R^6 与其所连接的碳原子一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；

[0035] (g) R^5 或 R^6 与其所连接的碳原子、 Ar^2 的一些碳一起形成取代或未取代的环，所述环

在其中任选包括一个或多个杂原子；或

[0036] (h) R^5 或 R^6 与其所连接的碳原子、 R^3 或 R^4 所连接的碳原子、紧邻这个碳的芳环的一些碳一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；

[0037] R^7 和 R^8 如下：

[0038] (a) R^7 和 R^8 独立地选自由以下组成的组：氢、取代或未取代的烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、酰氧基、芳基酰氧基、杂芳基酰氧基、烷基磺酰氧基、芳基磺酰氧基、硫基、烷硫基、芳硫基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、环烷基氨基、杂环烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、酰氨基、芳基酰氨基、杂芳基酰氨基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、酰基、芳基酰基、杂芳基酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、羟基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨基磺酰基、取代的氨基磺酰基、羧基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳氧基羰基、氨甲酰基、取代的氨甲酰基、卤素、氰基、异氰基和硝基；

[0039] (b) R^7 和 R^8 与其所连接的碳原子一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；

[0040] (c) R^7 与其所连接的碳原子、紧邻这个碳的芳环的一些碳一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；

[0041] (d) R^7 与其所连接的碳原子、 R^8 所连接的碳原子、 Ar^2 的一些碳一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；

[0042] (e) R^8 与其所连接的碳原子、 Ar^2 的一些碳一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；或

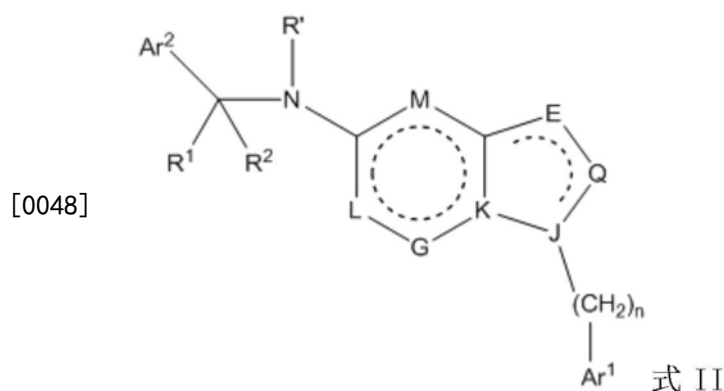
[0043] (f) R^8 与其所连接的碳原子、 R^7 所连接的碳原子、紧邻这个碳的芳环的一些碳一起形成取代或未取代的环，其在环中任选包括一个或多个杂原子；并且

[0044] Ar^1 和 Ar^2 独立地为(未)取代的芳基或杂芳基。

[0045] 本发明还提供一种药物制剂，其包含式I化合物以及一种或多种药学上可接受的成分或赋形剂。

[0046] 本发明进一步提供一种用于治疗或预防病毒感染或与其相关的疾病的方法，其包括以治疗有效量向有需要的哺乳动物施用式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0047] 本发明还提供一种具有以下通式II的化合物或其药学上可接受的盐：



[0049] 其中E独立地为N、 N^+-O^- 或C-R；G、L、M和Q独立地为N或C-R；并且J和K独立地为N或C，前提是当 $n=0$ 时，E和J不能都为N；

[0050] R选自自由以下组成的组：氢、取代或未取代的烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、酰氧基、芳基酰氧基、杂芳基酰氧基、烷基磺酰氧基、芳基磺酰氧基、硫基、烷硫基、芳硫基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、环烷基氨基、杂环烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、酰氨基、芳基酰氨基、杂芳基酰氨基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、酰基、芳基酰基、杂芳基酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、羟基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨基磺酰基、取代的氨基磺酰基、羧基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳氧基羰基、氨甲酰基、取代的氨甲酰基、卤素、氰基、异氰基和硝基；

[0051] R' 如下：

[0052] (a) R' 独立地选自自由以下组成的组：氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳烷基、芳基、杂芳基、酰基、芳基酰基、杂芳基酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、羟基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨基磺酰基、取代的氨基磺酰基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳氧基羰基、氨甲酰基和取代的氨甲酰基；

[0053] (b) R' 与其所连接的氮原子、R¹和R²所连接的碳原子、R¹或R²一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；

[0054] (c) R' 与其所连接的氮原子、R¹和R²所连接的碳原子、Ar²的一些碳一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；或

[0055] (d) R' 与其所连接的氮原子、紧邻这个氮的芳环的一些碳一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；

[0056] R¹和R²如下：

[0057] (a) R¹和R²独立地选自自由以下组成的组：氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳烷基、芳基、杂芳基、酰基、芳基酰基、杂芳基酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、羟基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨基磺酰基、取代的氨基磺酰基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳氧基羰基、氨甲酰基和取代的氨甲酰基；

[0058] (b) R¹和R²与其所连接的碳原子一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；

[0059] (c) R¹或R²与其所连接的碳原子、紧邻这个碳的氮以及紧邻这个氮的芳环的一些碳一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；或

[0060] (d) R¹或R²与其所连接的碳原子、Ar²的一些碳一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；

[0061] n为0至4的整数；并且

[0062] Ar¹和Ar²独立地为(未)取代的芳基或杂芳基。

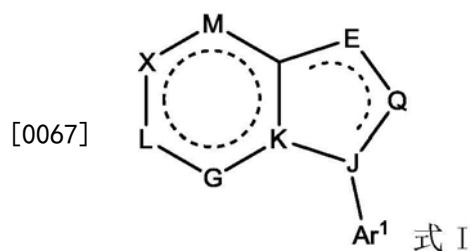
[0063] 本发明进一步提供一种药物制剂，其包含式II化合物以及一种或多种药学上可接受的成分或赋形剂。

[0064] 本发明还提供一种用于治疗或预防病毒感染或与其相关的疾病的方法，其包括以治疗有效量向有需要的哺乳动物施用式II化合物或其药学上可接受的盐。

[0065] 本发明的其它目的和优点将由以下描述和随附权利要求书而变得明显。

具体实施方式

[0066] 本发明化合物包括具有以下通式I的化合物或其药学上可接受的盐：



[0068] 其中X为C-D-A-Ar²并且L独立地为N或C-R；或X独立地为N或C-R并且L为C-D-A-Ar²；其中D-A独立地选自由以下组成的组：CR¹R²-NR'、S-CR¹R²、O-CR¹R²、R³R⁴C-CR⁵R⁶、R⁷C=CR⁸和C≡C；并且E、G、M和Q独立地为N或C-R；J和K独立地为N或C；

[0069] R选自由以下组成的组：氢、取代的或未取代的烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、酰氧基、芳基酰氧基、杂芳基酰氧基、烷基磺酰氧基、芳基磺酰氧基、硫基、烷硫基、芳硫基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、环烷基氨基、杂环烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、酰氨基、芳基酰氨基、杂芳基酰氨基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、酰基、芳基酰基、杂芳基酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、羟基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨基磺酰基、取代的氨基磺酰基、羧基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳氧基羰基、氨甲酰基、取代的氨甲酰基、卤素、氰基、异氰基和硝基；

[0070] R' 如下：

[0071] (a) R' 选自由以下组成的组：氢、取代或未取代的烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、酰氧基、芳基酰氧基、杂芳基酰氧基、烷基磺酰氧基、芳基磺酰氧基、硫基、烷硫基、芳硫基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、环烷基氨基、杂环烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、酰氨基、芳基酰氨基、杂芳基酰氨基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、酰基、芳基酰基、杂芳基酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、羟基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨基磺酰基、取代的氨基磺酰基、羧基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳氧基羰基、氨甲酰基、取代的氨甲酰基；

[0072] (b) R' 与其所连接的氮原子、Ar²的一些碳一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；

[0073] (c) R' 与其所连接的氮原子、R¹和R²所连接的碳原子、R¹或R²一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；或

[0074] d) R' 与其所连接的氮原子、R¹和R²所连接的碳原子、紧邻这个碳的芳环的一些碳一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；

[0075] R¹和R²如下：

[0076] (a) 独立地选自由以下组成的组：氢、卤素、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳烷基、芳基、杂芳基、酰基、芳基酰基、杂芳基酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、羟基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨基磺酰基、取代的氨基磺酰基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳氧基羰基、氨甲酰基和取代的氨甲酰基；

[0077] (b) R^1 和 R^2 与其所连接的碳原子一起形成取代或未取代的环,所述环在其中任选包括一个或多个杂原子;

[0078] (c) R^1 或 R^2 与其所连接的碳原子、紧邻这个碳的硫或氧原子、紧邻这个原子的芳环的一些碳一起形成取代或未取代的环,所述环在其中任选包括一个或多个杂原子;

[0079] (d) D-A为 CR^1R^2-NR 时, R^1 或 R^2 与其所连接的碳原子、紧邻这个碳的芳环的一些碳一起形成取代或未取代的环,所述环在其中任选包括一个或多个杂原子;或

[0080] (e) R^1 或 R^2 与其所连接的碳原子、当D-A为 CR^1R^2-NR 时的氮原子、 Ar^2 的一些碳一起形成取代或未取代的环,所述环在其中任选包括一个或多个杂原子;

[0081] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 如下:

[0082] (a) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳烷基、芳基、杂芳基、酰基、芳基酰基、杂芳基酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、羟基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨基磺酰基、取代的氨基磺酰基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳氧基羰基、氨甲酰基和取代的氨甲酰基;

[0083] (b) R^3 和 R^4 与其所连接的碳原子一起形成取代或未取代的环,所述环在其中任选包括一个或多个杂原子;

[0084] (c) R^3 或 R^4 与其所连接的碳原子、 R^5 或 R^6 与其所连接的碳原子一起形成取代或未取代的环,所述环在其中任选包括一个或多个杂原子;

[0085] (d) R^3 或 R^4 与其所连接的碳原子、 R^5 或 R^6 所连接的碳原子、 Ar^2 的一些碳一起形成取代或未取代的环,所述环在其中任选包括一个或多个杂原子;

[0086] (e) R^3 或 R^4 与其所连接的碳原子、紧邻这个碳的芳环的一些碳一起形成取代或未取代的环,所述环在其中任选包括一个或多个杂原子;

[0087] (f) R^5 和 R^6 与其所连接的碳原子一起形成取代或未取代的环,所述环在其中任选包括一个或多个杂原子;

[0088] (g) R^5 或 R^6 与其所连接的碳原子、 Ar^2 的一些碳一起形成取代或未取代的环,所述环在其中任选包括一个或多个杂原子;或

[0089] (h) R^5 或 R^6 与其所连接的碳原子、 R^3 或 R^4 所连接的碳原子、紧邻这个碳的芳环的一些碳一起形成取代或未取代的环,所述环在其中任选包括一个或多个杂原子;

[0090] R^7 和 R^8 如下:

[0091] (a) R^7 和 R^8 独立地选自由以下组成的组:氢、取代或未取代的烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、酰氧基、芳基酰氧基、杂芳基酰氧基、烷基磺酰氧基、芳基磺酰氧基、硫基、烷硫基、芳硫基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、环烷基氨基、杂环烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、酰氨基、芳基酰氨基、杂芳基酰氨基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、酰基、芳基酰基、杂芳基酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、羟基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨基磺酰基、取代的氨基磺酰基、羧基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳氧基羰基、氨甲酰基、取代的氨甲酰基、卤素、氰基、异氰基和硝基;

[0092] (b) R^7 和 R^8 与其所连接的碳原子一起形成取代或未取代的环,所述环在其中任选包括一个或多个杂原子;

[0093] (c) R^7 与其所连接的碳原子、紧邻这个碳的芳环的一些碳一起形成取代或未取代的环,所述环在其中任选包括一个或多个杂原子;

[0094] (d) R^7 与其所连接的碳原子、 R^8 所连接的碳原子、 Ar^2 的一些碳一起形成取代或未取代的环,所述环在其中任选包括一个或多个杂原子;

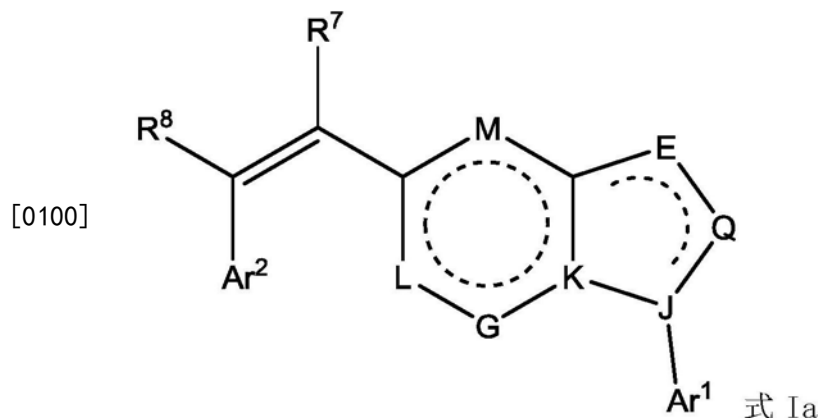
[0095] (e) R^8 与其所连接的碳原子、 Ar^2 的一些碳一起形成取代或未取代的环,所述环在其中任选包括一个或多个杂原子;或

[0096] (f) R^8 与其所连接的碳原子、 R^7 所连接的碳原子、紧邻这个碳的芳环的一些碳一起形成取代或未取代的环,所述环在其中任选包括一个或多个杂原子;并且

[0097] Ar^1 和 Ar^2 独立地为(未)取代的芳基或杂芳基。

[0098] 对于式I化合物,优选地,E和J中的每一个为N;G、M、Q和L中的每一个为C-R;K为C;并且D-A为 $R^7C=CR^8$,其中 R^7 和 R^8 中的每一个为H并且 $R^7C=CR^8$ 中的双键具有顺式构型。还优选地,D-A为 $O-CR^1R^2$ 并且 R^1 和 R^2 中的每一个为H。

[0099] 优选的式I化合物还包括式Ia化合物:



[0101] 其中E、G、J、L、M、Q、K、 R^7 、 R^8 、 Ar^1 和 Ar^2 如上文式I中所定义。

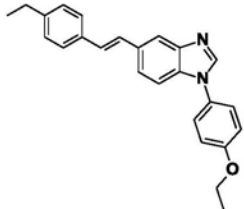
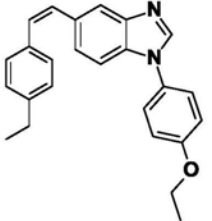
[0102] 优选地,本发明式I化合物选自由以下表1中所示的以下各项组成的组:1-(4-乙氧基苯基)-5-[(E)-2-(4-乙基苯基)乙烯基]-苯并咪唑、1-(4-乙氧基苯基)-5-[(Z)-2-(4-乙基苯基)乙烯基]-苯并咪唑、5-[(E)-2-(4-异丙基苯基)乙烯基]-1-(4-甲氧基苯基)苯并咪唑、5-[(E)-2-(4-叔丁基苯基)乙烯基]-1-(4-乙氧基苯基)苯并咪唑、5-[(Z)-2-(4-叔丁基苯基)乙烯基]-1-(4-乙氧基苯基)-苯并咪唑、5-[(E)-2-(4-叔丁基苯基)乙烯基]-1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑、5-[(Z)-2-(4-叔丁基苯基)乙烯基]-1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑、5-[(E)-2-(4-乙基苯基)乙烯基]-1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑、5-[(Z)-2-(4-乙基苯基)乙烯基]-1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑、1-(4-乙氧基苯基)-5-[(E)-2-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙烯基]苯并咪唑、1-(4-乙氧基苯基)-5-[(Z)-2-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙烯基]苯并咪唑、1-(4-乙氧基苯基)-5-[(E)-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙烯基]苯并咪唑、1-(4-乙氧基苯基)-5-[(Z)-2-[4-(三氟甲基)苯基]-乙烯基]苯并咪唑、1-(4-叔丁氧基苯基)-5-[(E)-2-(4-乙基苯基)-乙烯基]苯并咪唑、1-(4-叔丁氧基苯基)-5-[(Z)-2-(4-乙基苯基)-乙烯基]苯并咪唑、1-(4-叔丁氧基苯基)-5-[(E)-2-(4-叔丁基苯基)乙烯基]-苯并咪唑、1-(4-叔丁氧基苯基)-5-[(Z)-2-(4-叔丁基苯基)乙烯基]苯并咪唑、盐酸1-(5-乙氧基-2-吡啶基)-5-[(E)-2-(4-乙基苯基)乙烯基]苯并咪唑、盐酸1-(5-乙氧基-2-吡啶基)-5-[(Z)-2-(4-乙基苯基)乙烯基]-苯并咪唑、盐酸5-[(E)-2-(4-叔丁基苯基)乙烯基]-1-(5-乙氧基

基-2-吡啶基) 苯并咪唑、盐酸5-[(Z)-2-(4-叔丁基苯基) 乙烯基]-1-(5-乙氧基-2-吡啶基) 苯并咪唑、3-(4-乙氧基苯基)-6-[(E)-2-(4-乙基苯基) 乙烯基]咪唑并[4,5-b]吡啶、3-(4-乙氧基苯基)-6-[(Z)-2-(4-乙基苯基)-乙烯基]咪唑并[4,5-b]吡啶、6-[(E)-2-(4-异丙基苯基) 乙烯基]-3-(4-甲氧基苯基)咪唑并[4,5-b]吡啶、6-[(Z)-2-(4-异丙基苯基) 乙烯基]-3-(4-甲氧基苯基)咪唑并[4,5-b]吡啶、3-(4-乙氧基苯基)-6-[2-(4-乙基苯基)-乙炔基]咪唑并[4,5-b]吡啶、1-(4-乙氧基苯基)-5-[2-(4-乙基苯基)-乙基]苯并咪唑、3-(4-乙氧基苯基)-6-[2-(4-乙基苯基)-乙基]咪唑并[4,5-b]吡啶、1-(4-乙氧基苯基)-5-[(4-乙基苯基)-甲氧基]苯并咪唑、5-[(4-异丙基苯基) 甲氧基]-1-(4-甲氧基苯基) 苯并咪唑、3-(4-乙氧基苯基)-6-[(4-乙基苯基)-甲氧基]咪唑并[4,5-b]吡啶、6-[(4-异丙基-苯基) 甲氧基]-3-(4-甲氧基苯基)咪唑并[4,5-b]吡啶、1-(4-乙氧基苯基)-5-[(4-乙基苯基)-甲基硫烷基]苯并咪唑、N-[[1-(4-乙氧基苯基)-苯并咪唑-5-基]甲基]-4-乙基-苯胺、1-(4-乙氧基苯基)-6-[2-(4-乙基苯基)-乙基]苯并咪唑、5-[2-(4-叔丁基苯基) 环丙基]-1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑、4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑-5-基] 乙烯基]苯甲酸甲酯、2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基]-丙-2-醇、5-[(Z)-2-[4-(1-氟-1-甲基-乙基) 苯基] 乙烯基]-1-(4-异丙氧基-苯基) 苯并咪唑、5-[(Z)-2-(4-异丙基苯基)-乙烯基]-1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑、5-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 壬-5-醇、2-[4-[(Z)-2-[1-(5-异丙氧基-2-吡啶基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 丙-2-醇、1-(4-异丙氧基苯基)-5-[(Z)-2-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基) 苯基] 乙烯基] 苯并咪唑、3-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 丙醛、4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯甲酸、1,1,1-三氟-2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 丙-2-醇、1,1,1,3,3,3-六氟-2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 丙-2-醇、1-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 环丙醇、4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苄腈、2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 丁-2-醇、1-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 乙醇、1-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 环丁醇、3-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 氧杂环丁-3-醇、1-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 环丙胺、2-羟基-2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 丙酸、1-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 环戊醇、1-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 环己醇、3-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 氮杂环丁-3-醇、4-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 四氢吡喃-4-醇、2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 丙-2-胺,以及2-[4-[(Z)-2-[1-(4-乙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 丙-2-醇。

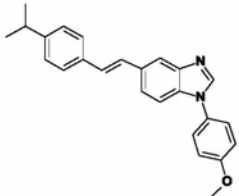
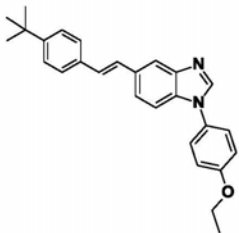
[0103] 更优选地,式I化合物选自由以下组成的组:5-[(Z)-2-(4-叔丁基苯基) 乙烯基]-1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑、1-(4-乙氧基苯基)-5-[(4-乙基苯基)-甲氧基]苯并咪唑,以及2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基]-丙-2-醇。

[0104] 表1-具有式I的本发明化合物

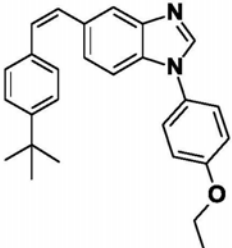
[0105]

化合物	化学结构	分子式	分析数据	化学名称
1		$C_{25}H_{24}N_2O$	在CDC13中的 1H NMR: δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.05-7.22 (m, 6H), 4.12 (q, 2H), 2.67 (q, 2H), 1.48 (t, 3H), 1.26 (t, 3H); 在CDC13中的 ^{13}C NMR: δ 158.7, 144.4, 143.7, 143.1, 135.0, 133.8, 132.7, 128.9, 128.2, 128.2, 127.6, 126.4, 125.6, 122.2, 118.4, 115.6, 110.4, 63.9, 28.6, 15.5, 14.8; 质谱: 369.3 (M+H) $^+$	1-(4-乙氧基苯基)-5-[(E)-2-(4-乙基苯基)乙烯基]苯并咪唑
2		$C_{25}H_{24}N_2O$	在CDC13中的 1H NMR: δ 8.01 (s, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.01-7.07 (m, 4H), 6.70 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.10 (q, 2H), 2.60 (q, 2H), 1.47 (t,	1-(4-乙氧基苯基)-5-[(Z)-2-(4-乙基苯基)乙烯基]苯并咪唑

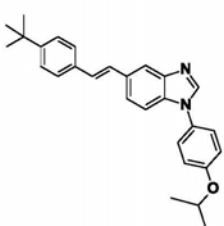
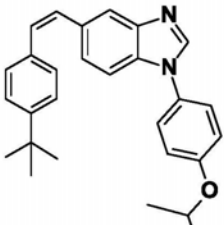
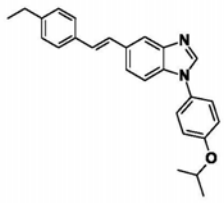
[0106]

			3H), 1.21 (t, 3H); 在 CDC13 中的 ¹³ C NMR: δ 158.7, 144.0, 143.1, 142.8, 134.7, 133.3, 132.2, 129.8, 129.5, 129.0, 128.8, 127.7, 125.5, 124.9, 120.6, 115.6, 109.9, 63.9, 28.6, 15.4, 14.8; 质谱: 369.0 (M+H) ⁺	
3		C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O	在 CDC13 中的 ¹ H NMR: δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.40-7.55 (m, 6H), 7.06-7.26 (m, 6H), 3.90 (s, 3H), 2.88-2.97 (m, 1H), 1.27 (d, 6H); 在 CDC13 中的 ¹³ C NMR: δ 159.4, 148.3, 144.4, 143.1, 135.2, 133.8, 132.7, 129.1, 128.2, 127.6, 126.7, 126.4, 125.6, 122.3, 118.4, 115.2, 110.4, 55.7, 33.9, 23.9; 质谱: 369.3 (M+H) ⁺	5-[(E)-2-(4-异丙基苯基)乙烯基]-1-(4-甲氧基苯基)苯并咪唑
4		C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O	在 CDC13 中的 ¹ H NMR: δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.48-7.54 (m, 3H), 7.38-7.43 (m, 5H), 7.15-7.27 (m, 2H),	5-[(E)-2-(4-叔丁基苯基)乙烯基]-1-(4-乙氧基苯基)-苯

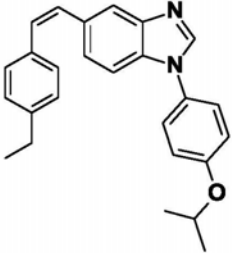
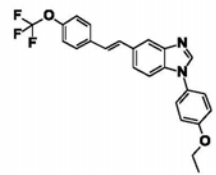
[0107]

			7.04-7.10 (m, 2H), 4.12 (q, 2H), 1.48 (t, 3H), 1.34 (s, 9H); 在CDCl ₃ 中的 ¹³ C NMR: δ 158.7, 150.5, 144.4, 143.1, 134.8, 133.9, 132.7, 128.9, 128.4, 127.5, 126.1, 125.6, 125.6, 122.3, 118.4, 115.6, 110.4, 63.9, 34.6, 31.3, 14.8; 质谱: 397.2 (M+H) ⁺	并咪唑
5		C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O	在CDCl ₃ 中的 ¹ H NMR: δ 8.01 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.23 (m, 4H), 7.02-7.07 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.10 (q, 2H), 1.47 (t, 3H), 1.28 (s, 9H); 在CDCl ₃ 中的 ¹³ C NMR: δ 158.7, 150.0, 144.0, 142.8, 134.3, 133.3, 132.3, 129.8, 129.4, 129.0, 128.6, 125.5, 125.1, 124.9, 120.6, 115.6, 110.0, 63.9, 34.5, 31.3, 14.8; 质谱: 397.2 (M+H) ⁺	5-[(Z)-2-(4-叔丁基苯基)乙烯基]-1-(4-乙氧基苯基)苯并咪唑

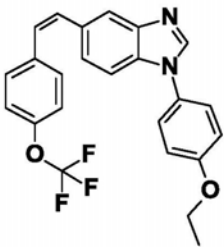
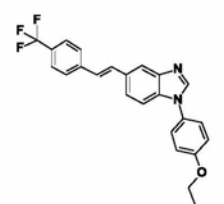
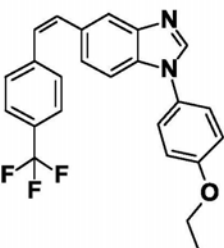
[0108]

6		$C_{28}H_{30}N_2O$	在CDC13中的 1H NMR: δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.38-7.55 (m, 8H), 7.15-7.7.27 (m, 2H), 7.04-7.08 (m, 2H), 4.61-4.65 (m, 1H), 1.41 (d, 6H), 1.34 (s, 9H); 质谱: 411.0 (M+H) $^+$	5-[(E)-2-(4-叔丁基苯基)乙烯基]-1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑
7		$C_{28}H_{30}N_2O$	在CDC13中的 1H NMR: δ 8.01 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.18-7.33 (m, 6H), 7.01-7.05 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.59-4.63 (m, 1H), 1.39 (d, 6H), 1.29 (s, 9H); 在CDC13中的 ^{13}C NMR: δ 157.7, 150.0, 144.0, 142.9, 134.3, 133.3, 132.3, 129.8, 129.4, 128.8, 128.6, 125.6, 125.1, 124.9, 120.6, 116.8, 110.0, 70.4, 34.5, 31.3, 22.0; 质谱: 411.0 (M+H) $^+$	5-[(Z)-2-(4-叔丁基苯基)乙烯基]-1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑
8		$C_{26}H_{26}N_2O$	在CDC13中的 1H NMR: δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.37-7.54 (m, 6H), 7.04-7.22 (m, 6H), 4.59-4.65 (m, 1H), 2.67	5-[(E)-2-(4-乙基苯基)乙烯基]-1-(4-异丙氧基苯基)-

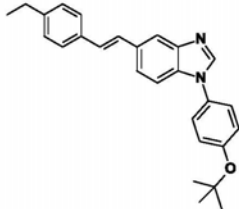
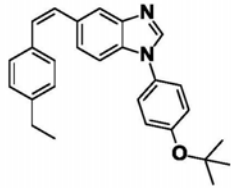
[0109]

			(q, 2H), 1.41 (d, 6H), 1.26 (t, 3H); 质谱: 383.1 (M+H) ⁺	苯并咪唑
9		C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O	在CDCl ₃ 中的 ¹ H NMR: δ 8.01 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.19-7.31 (m, 4H), 7.02-7.05 (m, 4H), 6.71 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.57-4.63 (m, 1H), 2.60 (q, 2H), 1.39 (d, 6H), 1.21 (t, 3H); 在CDCl ₃ 中 的 ¹³ C NMR: δ 157.7, 144.0, 143.1, 142.9, 134.7, 133.3, 132.2, 129.8, 129.5, 128.8, 127.7, 125.5, 124.9, 120.6, 116.8, 109.9, 70.4, 28.6, 22.0, 15.4; 质谱: 383.1 (M+H) ⁺	5-[(Z)-2-(4- -乙基苯基) 乙烯基]-1-(4-异丙 氧基苯基)- 苯并咪唑
10		C ₂₄ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₂	在CDCl ₃ 中的 ¹ H NMR: δ 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.51-7.58 (m, 3H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.05-7.14 (m, 3H), 4.13 (q, 2H), 1.49 (t, 3H); 质 谱: 425.1 (M+H) ⁺	1-(4-乙氧基 苯基)-5-[(E)- 2-[4-(三氟 甲氧基)苯基]乙烯基]苯 并咪唑

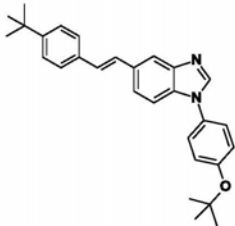
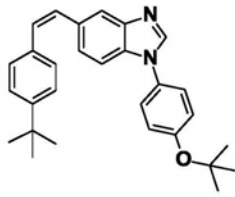
[0110]

11		$C_{24}H_{19}F_3N_2O_2$	在CDC13中的 1H NMR: δ 8.02 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 4H), 7.18 (dd, 1H), 7.03-7.08 (m, 3H), 6.80 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.10 (q, 2H), 1.47 (t, 3H); 在CDC13中的 ^{13}C NMR: δ 158.8, 148.0, 144.0, 143.1, 136.0, 133.5, 131.5, 131.4, 130.3, 128.8, 127.9, 125.6, 124.7, 120.7, 120.6, 115.6, 110.2, 63.9, 14.8; 质谱: 425.1 (M+H) $^+$	1-(4-乙氧基苯基)-5-[(Z)-2-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙烯基]苯并咪唑
12		$C_{24}H_{19}F_3N_2O$	在CDC13中的 1H NMR: δ 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.59-7.66 (m, 4H), 7.55 (d, 1H), 7.33-7.46 (m, 4H), 7.06-7.18 (m, 3H), 4.13 (q, 2H), 1.49 (t, 3H); 质谱: 409.2 (M+H) $^+$	1-(4-乙氧基苯基)-5-[(E)-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙烯基]苯并咪唑
13		$C_{24}H_{19}F_3N_2O$	在CDC13中的 1H NMR: δ 8.03 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.26-7.47 (m, 7H), 7.16 (d, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.11 (q,	1-(4-乙氧基苯基)-5-[(Z)-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙烯基]苯并

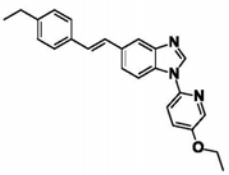
[0111]

			2H), 1.47 (t, 3H); 在 CDC13 中的 ¹³ C NMR: δ 158.8, 144.0, 143.1, 133.7, 132.6, 131.3, 129.2, 128.8, 128.0, 125.6, 125.2, 125.2, 125.1, 125.1, 124.7, 120.8, 115.6, 110.2, 63.9, 14.8; 质谱: 409.2 (M+H) ⁺	咪唑
14		C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O	在 CDC13 中的 ¹ H NMR: δ 8.07 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.46–7.55 (m, 4H), 7.38–7.42 (m, 2H), 7.10–7.22 (m, 6H), 2.67 (q, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.26 (t, 3H); 在 CDC13 中的 ¹³ C NMR: δ 155.4, 144.5, 143.7, 143.0, 135.0, 133.6, 132.8, 131.4, 128.2, 128.2, 127.7, 126.4, 125.2, 124.7, 122.3, 118.4, 110.5, 79.4, 28.9, 28.6, 15.5; 质谱: 397.2 (M+H) ⁺	1-(4-叔丁氧基苯基)-5-[(E)-2-(4-乙基苯基)-乙烯基]苯并咪唑
15		C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O	在 CDC13 中的 ¹ H NMR: δ 8.04 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.33–7.40 (m, 3H), 7.14–7.27 (m, 5H), 7.04 (d, 2H), 6.71 (d, 1H),	1-(4-叔丁氧基苯基)-5-[(Z)-2-(4-乙基苯基)-乙烯基]苯并咪唑

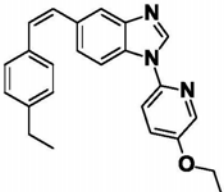
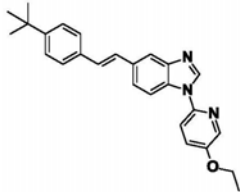
[0112]

			6.58 (d, 1H), 2.60 (q, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.21 (t, 3H); 在CDCl ₃ 中的 ¹³ C NMR: δ 155.3, 144.1, 143.1, 142.7, 134.6, 133.0, 132.4, 131.4, 129.7, 129.6, 128.8, 127.7, 125.2, 125.0, 124.6, 120.7, 110.0, 79.4, 28.8, 28.6, 15.3; 质谱: 397.2 (M+H) ⁺	咪唑
16		C ₂₉ H ₃₂ N ₂ O	在CDCl ₃ 中的 ¹ H NMR: δ 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.46-7.55 (m, 4H), 7.38-7.42 (m, 4H), 7.10-7.27 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.34 (s, 9H); 在CDCl ₃ 中的 ¹³ C NMR: δ 155.4, 150.5, 144.5, 143.0, 134.8, 133.6, 132.8, 131.4, 128.3, 127.6, 126.1, 125.6, 125.2, 124.7, 122.3, 118.4, 110.5, 79.4, 34.6, 31.3, 28.9; 质谱: 425.1 (M+H) ⁺	1-(4-叔丁氧基苯基)-5-[(E)-2-(4-叔丁基苯基)乙烯基]苯并咪唑
17		C ₂₉ H ₃₂ N ₂ O	在CDCl ₃ 中的 ¹ H NMR: δ 8.05 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.35-7.41 (m, 3H), 7.28 (dd, 1H), 7.23 (s,	1-(4-叔丁氧基苯基)-5-[(Z)-2-(4-叔丁基苯基)

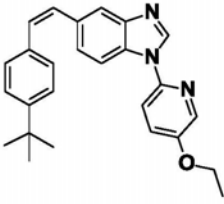
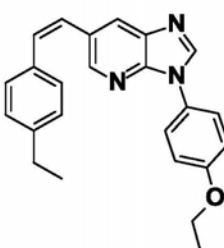
[0113]

			4H), 7.14-7.19 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.29 (s, 9H); 在CDCl ₃ 中的 ¹³ C NMR: δ 155.3, 150.0, 144.1, 142.7, 134.3, 133.0, 132.4, 131.4, 129.7, 129.4, 128.6, 125.2, 125.1, 125.0, 124.6, 120.6, 110.0, 79.4, 34.5, 31.3, 28.8; 质谱: 425.1 (M+H) ⁺	乙烯基]苯并咪唑
18		C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O · HCl	在DMSO-d ₆ 中的 ¹ H NMR: δ 9.61 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 4.23 (q, 2H), 2.63 (q, 2H), 1.41 (t, 3H), 1.20 (t, 3H); 在DMSO-d ₆ 中的 ¹³ C NMR: δ 155.0, 144.0, 142.4, 141.9, 136.7, 135.1, 134.9, 130.6, 129.4, 128.6, 127.5, 127.0, 125.3, 124.3, 117.5, 115.2, 115.0, 64.8, 28.4, 16.0, 15.0; 质谱: 370.2 (M+H-Cl) ⁺	盐酸1-(5-乙氧基-2-吡啶基)-5-[(E)-2-(4-乙基苯基)乙烯基]苯并咪唑

[0114]

19		$C_{24}H_{23}N_3O \cdot HCl$	在DMSO-d6中的 ¹ H NMR: δ 9.68 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.13 (q, 4H), 6.74 (ABq, 2H), 4.22 (q, 2H), 2.57 (q, 2H), 1.40 (t, 3H), 1.16 (t, 3H); 在DMSO-d6中的 ¹³ C NMR: δ 155.1, 143.5, 142.2, 141.7, 136.9, 136.7, 134.8, 134.3, 131.1, 130.2, 129.1, 129.0, 128.3, 126.9, 125.2, 117.7, 116.8, 114.8, 64.9, 28.3, 15.8, 14.9; 质谱: 370.2 (M+H-HCl) ⁺	盐酸1-(5-乙氧基-2-吡啶基)-5-[(Z)-2-(4-ethylphenyl)乙烯基]苯并咪唑
20		$C_{26}H_{27}N_3O \cdot HCl$	在DMSO-d6中的 ¹ H NMR: δ 9.48 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.74-7.82 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.36-7.43 (m, 4H), 4.23 (q, 2H), 1.40 (t, 3H), 1.30 (s, 9H); 在DMSO-d6中的 ¹³ C NMR: δ 154.8, 150.8, 142.6, 142.1, 136.7, 134.7, 130.9, 129.0, 127.7,	盐酸5-[(E)-2-(4-叔丁基苯基)乙烯基]-1-(5-乙氧基-2-吡啶基)苯并咪唑

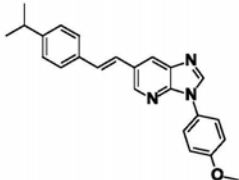
[0115]

			126.7, 126.0, 125.3, 117.3, 115.7, 114.8, 64.8, 34.8, 31.5, 15.0; 质谱: 398.1 (M+H-Cl) ⁺	
21		$C_{26}H_{27}N_3O \cdot HCl$	在DMSO-d ₆ 中的 ¹ H NMR: δ 9.59 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 6.73 (ABq, 2H), 4.22 (q, 2H), 1.39 (t, 3H), 1.25 (s, 9H); 在DMSO-d ₆ 中的 ¹³ C NMR: δ 155.0, 150.4, 142.3, 141.9, 136.7, 134.6, 134.0, 130.8, 130.3, 129.3, 128.8, 126.7, 125.6, 125.3, 117.6, 117.1, 114.7, 64.8, 34.8, 31.5, 14.9; 质谱: 398.1 (M+H-Cl) ⁺	盐酸 5-[(Z)-2-(4-叔丁基苯基)乙烯基]-1-(5-乙氧基-2-吡啶基)苯并咪唑
22		$C_{24}H_{23}N_3O$	在CDCl ₃ 中的 ¹ H NMR: δ 8.35 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.16-7.18 (m, 2H), 7.03-7.09 (m, 4H), 6.72 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.10 (q, 2H), 2.60 (q,	3-(4-乙氧基苯基)-6-[(Z)-2-(4-乙基苯基)乙烯基]咪唑并[4,5-b]吡啶

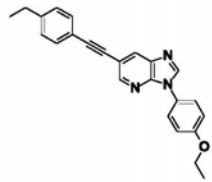
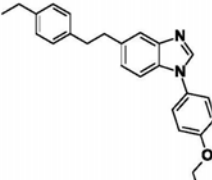
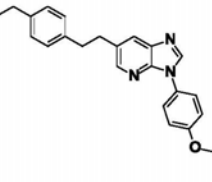
[0116]

			2H), 1.46 (t, 3H), 1.22 (t, 3H); 在CDC13中的 ¹³ C NMR: δ 158.6, 146.1, 143.7, 143.6, 135.5, 134.0, 131.6, 128.9, 128.7, 128.0, 127.9, 127.8, 126.2, 125.2, 115.5, 63.9, 28.6, 15.3, 14.8; 质谱: 370.2 (M+H) ⁺	
23		C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O	在CDC13中的 ¹ H NMR: δ 8.56 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.18-7.25 (m, 4H), 7.06-7.09 (m, 2H), 4.11 (q, 2H), 2.67 (q, 2H), 1.47 (t, 3H), 1.26 (t, 3H); 在CDC13中的 ¹³ C NMR: δ 158.7, 144.6, 144.2, 144.0, 136.0, 134.5, 129.4, 129.4, 128.3, 127.8, 126.5, 125.2, 124.6, 124.4, 115.6, 63.9, 28.7, 15.5, 14.8; 质谱: 370.2 (M+H) ⁺	3-(4-乙氧基 苯基)-6-[(E)- 2-(4-乙基苯 基)乙烯基] 咪唑并 [4,5-b]吡啶
24		C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O	在CDC13中的 ¹ H NMR: δ 8.37 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.17-7.20 (m, 2H),	6-[(Z)-2-(4- -异丙基苯基)乙烯基]-3-(4-甲氧 基苯基)咪唑

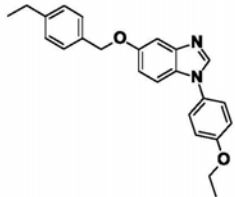
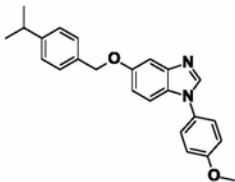
[0117]

			7.05-7.10 (m, 4H), 6.71 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.82-2.86 (m, 1H), 1.22 (d, 6H); 在CDC13中的 ¹³ C NMR: δ 159.3, 148.2, 146.1, 145.9, 143.6, 135.4, 134.1, 131.6, 128.9, 128.7, 127.9, 126.6, 126.1, 125.3, 115.0, 55.6, 33.8, 23.9; 质谱: 370.2 (M+H) ⁺	并[4,5-b]吡啶
25		C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O	在CDC13中的 ¹ H NMR: δ 8.56 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.88-2.97 (m, 1H), 1.28 (d, 6H); 在CDC13中的 ¹³ C NMR: δ 159.3, 148.9, 146.6, 144.6, 144.0, 136.0, 134.6, 129.4, 128.0, 126.8, 126.5, 125.2, 124.6, 124.4, 115.0, 55.6, 33.9, 23.9; 质谱: 370.2 (M+H) ⁺	6-[(E)-2-(4-异丙基苯基)乙烯基]-3-(4-甲氧基苯基)咪唑并[4,5-b]吡啶

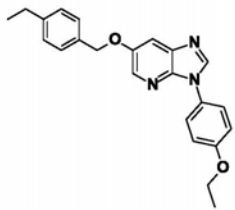
[0118]

26		$C_{24}H_{21}N_3O$	质谱: $368.1 (M+H)^+$	3-(4-乙氧基 苯基)-6- [2-(4-乙基 苯基)-乙炔 基]咪唑并 [4,5-b]吡啶
27		$C_{25}H_{26}N_2O$	在CDCl ₃ 中的 ¹ H NMR: δ 8.04 (s, 1H), 7.66 (bs, 1H), 7.35-7.42 (m, 3H), 7.10-7.17 (m, 5H), 7.02-7.08 (m, 2H), 4.11 (q, 2H), 2.92-3.09 (m, 4H), 2.63 (q, 2H), 1.47 (t, 3H), 1.23 (t, 3H); 在 CDCl ₃ 中的 ¹³ C NMR: δ 158.7, 144.0, 142.6, 141.8, 139.0, 136.7, 132.6, 129.1, 129.0, 128.4, 128.1, 127.8, 125.6, 124.5, 119.6, 115.6, 110.0, 63.9, 38.2, 38.1, 28.5, 15.7, 14.8; 质谱: $371.1 (M+H)^+$	1-(4-乙氧基 苯基)-5- [2-(4-乙基 苯基)-乙基] 苯并咪唑
28		$C_{24}H_{25}N_3O$	在CDCl ₃ 中的 ¹ H NMR: δ 8.25 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.11 (s, 4H), 7.04-7.09 (m, 2H), 4.10 (q, 2H), 3.05-3.11 (m, 2H),	3-(4-乙氧基 苯基)-6- [2-(4-乙基 苯基)-乙基] 咪唑并 [4,5-b]吡啶

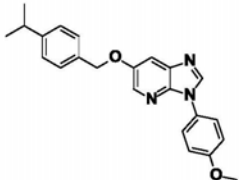
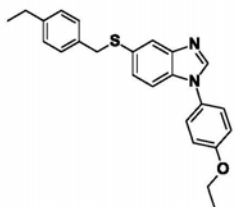
[0119]

			2.93-2.99 (m, 2H), 2.62 (q, 2H), 1.46 (t, 3H), 1.23 (t, 3H); 在CDC13中的 ¹³ C NMR: δ 158.6, 145.7, 145.6, 143.4, 142.0, 138.1, 135.6, 132.5, 128.4, 127.9, 127.8, 125.2, 115.5, 63.9, 37.8, 35.1, 28.4, 15.6, 14.8; 质谱: 372.3 (M+H) ⁺	
29		C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₂	在CDC13中的 ¹ H NMR: δ 7.99 (s, 1H), 7.32-7.41 (m, 6H), 7.22 (d, 2H), 7.01-7.07 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 2.66 (q, 2H), 1.47 (t, 3H), 1.24 (t, 3H); 在CDC13中的 ¹³ C NMR: δ 158.6, 155.5, 144.6, 144.1, 142.6, 134.3, 129.1, 129.0, 128.1, 127.8, 125.4, 115.6, 114.4, 110.8, 103.8, 70.7, 63.9, 28.6, 15.6, 14.8; 质谱: 373.2 (M+H) ⁺	1-(4-乙氧基苯基)-5-[(4-乙氧基苯基)-甲氧基]苯并咪唑
30		C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₂	在CDC13中的 ¹ H NMR: δ 7.98 (s, 1H), 7.37-7.42 (m, 5H), 7.33 (d, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H),	5-[(4-异丙基苯基)甲氧基]-1-(4-甲氧基苯基)苯

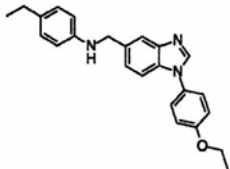
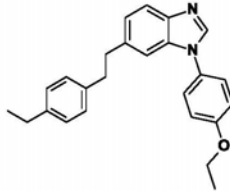
[0120]

			7.01-7.08 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.87-2.96 (m, 1H), 1.26 (d, 6H); 在CDC13中的 ¹³ C NMR: δ 159.2, 155.6, 148.7, 144.6, 142.6, 134.5, 129.3, 129.0, 127.8, 126.7, 125.5, 115.1, 114.4, 110.7, 103.8, 70.7, 55.6, 33.9, 24.0; 质谱: 373.2 (M+H) ⁺	并咪唑
31		C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₂	在CDC13中的 ¹ H NMR: δ 8.27 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.03-7.08 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.09 (m, 2H), 2.66 (q, 2H), 1.46 (t, 3H), 1.24 (t, 3H); 在CDC13中的 ¹³ C NMR: δ 158.6, 152.6, 144.4, 143.5, 141.9, 136.3, 136.0, 133.5, 128.2, 128.0, 127.8, 125.1, 115.5, 112.4, 71.3, 63.9, 28.6, 15.6, 14.8; 质谱: 374.1 (M+H) ⁺	3-(4-乙氧基苯基)-6-[(4-乙氧基苯基)-甲氧基]咪唑并[4,5-b]吡啶

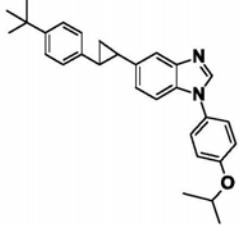
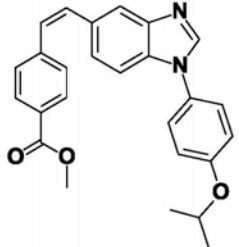
[0121]

32		$C_{23}H_{23}N_3O_2$	在CDCl ₃ 中的 ¹ H NMR: δ 8.27 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.05-7.10 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.88-2.97 (m, 1H), 1.26 (d, 6H); 在CDCl ₃ 中的 ¹³ C NMR: δ 159.2, 152.7, 149.1, 143.5, 136.3, 136.0, 133.7, 128.1, 127.8, 126.8, 125.1, 115.0, 112.4, 71.3, 55.6, 33.9, 24.0; 质谱: 374.1 (M+H) ⁺	6-[(4-异丙基-苯基)甲氧基]-3-(4-甲氧基苯基)咪唑并[4,5-b]吡啶
33		$C_{24}H_{24}N_2OS$	在CDCl ₃ 中的 ¹ H NMR: δ 8.02 (s, 1H), 7.88 (bs, 1H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.04-7.11 (m, 4H), 4.07-4.14 (m, 4H), 2.61 (q, 2H), 1.47 (t, 3H), 1.21 (t, 3H); 在CDCl ₃ 中的 ¹³ C NMR: δ 158.8, 144.4, 143.1, 134.9, 133.4, 129.7, 128.8, 128.7, 127.9, 127.3, 125.6, 123.3, 115.6, 110.6, 63.9,	1-(4-乙氧基苯基)-5-[(4-乙基苯基)-甲基硫烷基]苯并咪唑

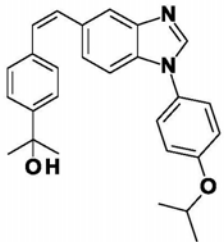
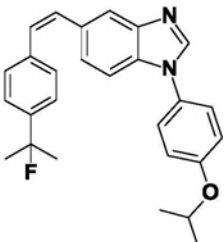
[0122]

			40.6, 28.5, 15.5, 14.8; 质谱: 389.1 (M+H) ⁺	
34		C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O	在CDC13中的 ¹ H NMR: δ 8.03 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.32-7.42 (m, 4H), 6.98-7.07 (m, 4H), 6.60-6.64 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.11 (q, 2H), 3.99 (bs, 1H), 2.53 (q, 2H), 1.47 (t, 3H), 1.18 (t, 3H); 质谱: 372.0 (M+H) ⁺	N-[[1-(4-乙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]甲基]-4-乙基-苯胺
35		C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O	在CDC13中的 ¹ H NMR: δ 7.99 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.02-7.13 (m, 6H), 4.11 (q, 2H), 2.99-3.05 (m, 2H), 2.88-2.94 (m, 2H), 2.63 (q, 2H), 1.48 (t, 3H), 1.23 (t, 3H); 在CDC13中的 ¹³ C NMR: δ 158.6, 142.3, 141.8, 138.9, 137.7, 129.1, 128.5, 127.8, 125.7, 123.6, 120.1, 115.6, 109.8, 63.9, 38.4, 38.1, 28.4, 15.7, 14.8; 质谱: 371.1 (M+H) ⁺	1-(4-乙氧基苯基)-6-[2-(4-乙基苯基)-乙基]苯并咪唑

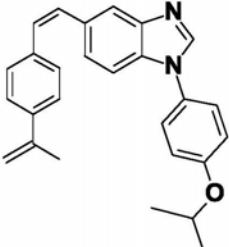
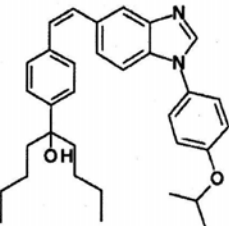
[0123]

36		$C_{29}H_{32}N_2O$	在CDCl ₃ 中的 ¹ H NMR: δ 8.01 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.31-7.40 (m, 5H), 7.08-7.16 (m, 3H), 7.01-7.06 (m, 2H), 4.57-4.63 (m, 1H), 2.29-2.35 (m, 1H), 2.16-2.22 (m, 1H), 1.43-1.53 (m, 2H), 1.40 (d, 6H), 1.32 (s, 9H); 在CDCl ₃ 中的 ¹³ C NMR: δ 157.6, 148.6, 144.3, 142.7, 139.7, 137.4, 132.7, 129.0, 125.5, 125.5, 125.3, 122.6, 116.8, 110.1, 70.4, 34.4, 31.4, 28.0, 27.7, 22.0, 18.2; 质谱: 425.4 (M+H) ⁺	5-[2-(4-叔丁基苯基)环丙基]-1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑
37		$C_{26}H_{24}N_2O_3$	在CDCl ₃ 中的 ¹ H NMR: δ 8.02 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.27-7.40 (m, 5H), 7.16 (dd, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.57-4.65 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.39 (d, 6H); 在CDCl ₃ 中的 ¹³ C NMR: δ 166.9, 157.7, 144.0, 143.1, 142.4,	4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯甲酸甲酯

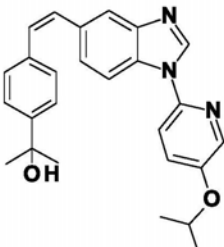
[0124]

			133.6, 132.6, 131.4, 129.6, 128.9, 128.7, 128.5, 128.4, 125.6, 124.8, 120.9, 116.9, 110.1, 70.4, 52.0, 22.0; 质谱: 413.1 (M+H) ⁺	
38		C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₂	在CDCl ₃ 中的 ¹ H NMR: δ 8.00 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.22–7.35 (m, 6H), 7.03 (d, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.57–4.65 (m, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.39 (d, 6H); 在CDCl ₃ 中 的 ¹³ C NMR: δ 157.7, 147.9, 144.0, 142.9, 135.8, 133.4, 132.1, 130.4, 129.1, 128.8, 125.6, 124.9, 124.3, 120.6, 116.8, 110.0, 72.4, 70.4, 31.6, 22.0; 质谱: 413.1 (M+H) ⁺	2-[4-[(Z)-2- -[1-(4-异丙 氧基苯基)苯 并咪唑-5-基]乙烯基]苯 基]-丙-2-醇
39		C ₂₇ H ₂₇ FN ₂ O	在CDCl ₃ 中的 ¹ H NMR: δ 8.04 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.20–7.32 (m, 6H), 7.037 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.57–4.63 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.39 (d,	5-[(Z)-2-[4 -(1-氟-1-甲 基-乙基)苯 基]乙烯基]-1-(4-异丙 氧基-苯基) 苯并咪唑

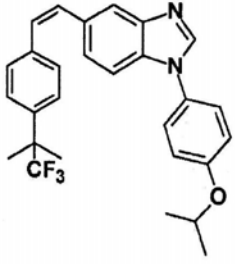
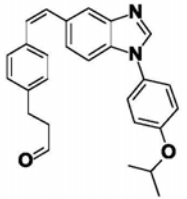
[0125]

			6H); 在CDC13中的 ¹³ C NMR: δ 157.7, 142.9, 132.1, 130.6, 129.0, 128.8, 128.7, 125.6, 124.9, 123.8, 123.7, 120.5, 116.8, 110.1, 70.4, 29.3, 29.0, 22.0; 质谱: 395.1 (M-HF) ⁺	
40		C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O	在CDC13中的 ¹ H NMR: δ 8.06 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.23-7.40 (m, 8H), 7.03 (d, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.57-4.65 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.39 (d, 6H); 在CDC13中的 ¹³ C NMR: δ 157.8, 142.8, 142.8, 139.7, 136.5, 132.3, 130.4, 129.3, 128.8, 128.6, 126.3, 125.6, 125.3, 125.0, 120.5, 116.9, 112.2, 110.1, 70.4, 22.0, 21.7; 质谱: 395.1 (M+H) ⁺	5-[(Z)-2-(4-异丙烯基苯基)-乙炔基]-1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑
41		C ₃₃ H ₄₀ N ₂ O ₂	在CDC13中的 ¹ H NMR: δ 9.34 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.08-7.14	5-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]乙炔基]苯

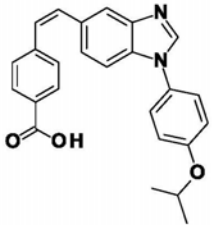
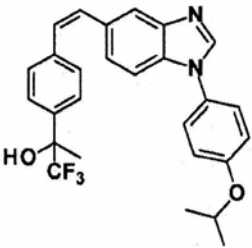
[0126]

			(m, 4H), 6.77 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 1.71-1.78 (m, 4H), 1.40 (d, 6H), 1.18-1.28 (m, 6H), 1.03-1.09 (m, 2H), 0.79-0.84 (m, 6H); 在CDC13中的 ¹³ C NMR: δ 159.7, 146.5, 138.9, 137.4, 134.3, 132.5, 131.8, 130.5, 128.5, 128.3, 128.0, 126.2, 125.6, 125.3, 117.2, 116.5, 111.8, 70.7, 42.3, 25.7, 23.1, 21.9, 14.0; 质谱: 497.4 (M+H) ⁺	基]壬-5-醇
42		C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₂	在CDC13中的 ¹ H NMR: δ 8.40 (s, 1H), 8.23-8.25 (m, 1H), 7.76-7.78 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.24-7.34 (m, 5H), 6.74 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.61-4.65 (m, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.41 (d, 6H); 在CDC13中的 ¹³ C NMR: δ 153.0, 147.9, 144.5, 142.7, 141.7, 137.9, 135.7, 132.5, 131.5, 130.3, 129.3, 128.8, 125.6, 125.3,	2-[4-[(Z)-2-[1-(5-异丙氧基-2-吡啶基)苯基]乙基]苯基]丙-2-醇

[0127]

			124.3, 120.7, 115.4, 111.7, 72.4, 71.3, 31.6, 21.9; 质谱: 414.3 (M+H) ⁺	
43		C ₂₈ H ₂₇ F ₃ N ₂ O	在CDCl ₃ 中的 ¹ H NMR: δ 8.02 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.22-7.41 (m, 8H), 7.04 (dd, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 4.59-4.63 (m, 1H), 1.54 (s, 6H), 1.40 (d, 6H); 在CDCl ₃ 中的 ¹³ C NMR: δ 157.7, 144.0, 143.0, 138.6, 136.6, 133.4, 131.9, 130.9, 130.2, 128.7, 128.7, 127.2, 126.5, 125.6, 124.8, 120.6, 116.9, 110.1, 70.4, 43.8, 43.5, 22.6, 22.5, 22.0; 质谱: 465.3 (M+H) ⁺	1-(4-异丙氧基苯基)-5-[(Z)-2-[4-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)苯基]乙烯基]苯并咪唑
44		C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₂	质谱: 411.3 (M+H) ⁺	3-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯基]丙醛

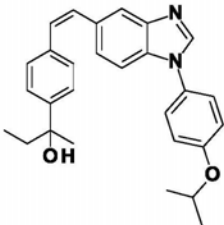
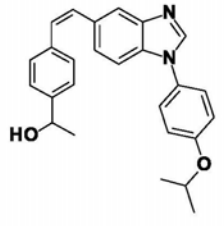
[0128]

45		$C_{26}H_{22}N_2O_3$	<p>在CDCl₃中的¹H NMR: δ 8.13 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.32–7.40 (m, 5H), 7.20 (dd, 1H), 7.01–7.07 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.57–4.65 (m, 1H), 1.39 (d, 6H);) ; 在CDCl₃中的¹³C NMR: δ 169.6, 157.9, 143.0, 142.4, 132.1, 131.6, 130.1, 128.8, 128.8, 128.7, 128.4, 125.7, 125.5, 120.3, 116.9, 110.4, 70.4, 27.0, 22.0; 质谱: 399.3 (M+H)⁺</p>	4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯甲酸
46		$C_{27}H_{25}F_3N_2O_2$	<p>在CDCl₃中的¹H NMR: δ 8.01 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.20–7.43 (m, 8H), 7.02–7.06 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.57–4.65 (m, 1H), 2.88 (s, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.39 (d, 6H); 在CDCl₃中的¹³C NMR: δ 174.2, 157.7, 143.8, 143.0, 137.7, 137.2, 131.8, 131.2, 128.8, 128.7, 126.0, 125.6, 124.9, 120.6, 116.9, 110.1,</p>	1,1,1-三氟-2-[4-[(Z)-[1-(4-异丙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯基]丙-2-醇

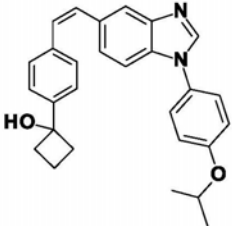
[0129]

			70.4, 23.8, 22.0; 质谱: 467.1 (M+H) ⁺	
47		C ₂₇ H ₂₂ F ₆ N ₂ O ₂	在CDC13中的 ¹ H NMR: δ 7.99 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.29-7.39 (m, 5H), 7.20 (dd, 1H), 7.02-7.06 (m, 2H), 6.87 (bs, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.57-4.65 (m, 1H), 1.39 (d, 6H); 质谱: 521.1 (M+H) ⁺	1, 1, 1, 3, 3, 3 -六氟 -2-[4-[(Z)- 2-[1-(4-异 丙氧基苯基) 苯并咪唑-5- 基]乙烯基] 苯基]丙-2- 醇
48		C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₂	在CDC13中的 ¹ H NMR: δ 8.02 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.22-7.40 (m, 6H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.03-7.06 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.58-4.64 (m, 1H), 1.40 (d, 6H), 1.23-1.27 (m, 2H), 1.01-1.05 (m, 2H); 质谱: 411.3 (M+H) ⁺	1-[4-[(Z)-2 -[1-(4-异丙 氧基苯基)苯 并咪唑-5-基]乙烯基]苯 基]环丙醇
49		C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O	在CDC13中的 ¹ H NMR: δ 8.03 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (dd, 2H), 7.26-7.40 (m, 5H), 7.12 (dd, 1H), 7.02-7.06 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.57-4.65 (m, 1H), 1.39 (d, 6H); 在	4-[(Z)-2-[1 -(4-异丙氧 基苯基)苯并 咪唑-5-基] 乙烯基]苯腈

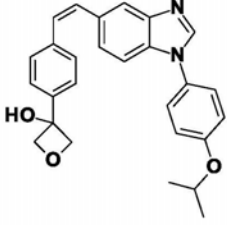
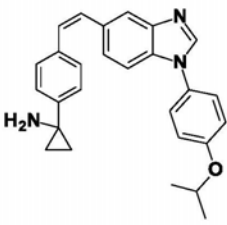
[0130]

			<p>CDC13中的¹³C NMR: δ</p> <p>157.8, 144.1, 143.3, 142.4, 133.8, 133.7, 132.1, 130.9, 129.6, 128.6, 127.7, 125.6, 124.7, 120.8, 119.0, 116.9, 110.4, 110.3, 70.5, 22.0; 质谱: 380.1 (M+H)⁺</p>	
50		C ₂₈ H ₃₀ N ₂ O ₂	<p>在CDC13中的¹H NMR: δ</p> <p>8.00 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.36–7.39 (m, 2H), 7.21–7.31 (m, 6H), 7.02–7.05 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.58 (d, 1H);) ;</p> <p>在CDC13中的¹³C NMR: δ</p> <p>157.7, 146.6, 143.9, 142.9, 135.6, 133.4, 132.1, 130.3, 129.2, 128.8, 128.7, 125.6, 124.9, 124.8, 120.6, 116.9, 110.0, 74.8, 70.4, 36.6, 29.4, 22.0, 8.4; 质谱: 427.2 (M+H)⁺</p>	2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯基]丁-2-醇
51		C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₂	<p>在CDC13中的¹H NMR: δ</p> <p>7.99 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.34–7.39 (m, 2H), 7.20–7.31 (m, 6H), 7.00–7.06 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 6.59 (d, 1H);) ;</p>	1-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯基]乙醇

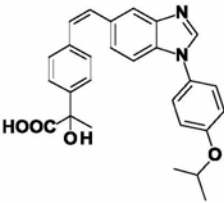
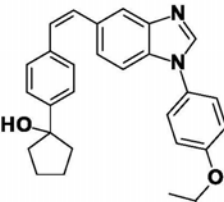
[0131]

			在CDCl ₃ 中的 ¹³ C NMR: δ 157.7, 144.6, 143.9, 142.9, 136.6, 133.4, 132.0, 130.5, 129.2, 129.0, 128.7, 125.6, 125.4, 124.9, 120.6, 116.9, 110.0, 70.4, 70.2, 24.9, 22.0; 质谱: 399.3 (M+H) ⁺	
52		C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₂	在CDCl ₃ 中的 ¹ H NMR: δ 7.99 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.21-7.40 (m, 8H), 7.00-7.05 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.57-4.65 (m, 1H), 2.48-2.58 (m, 2H), 2.29-2.39 (m, 2H), 2.19 (s, 1H), 1.95-2.07 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 1H), 1.39 (d, 6H); 在CDCl ₃ 中 的 ¹³ C NMR: δ 157.7, 145.1, 143.9, 142.9, 136.4, 133.4, 132.0, 130.6, 129.1, 129.0, 128.8, 125.6, 124.9, 120.7, 116.9, 110.1, 70.4, 36.8, 22.0, 13.0; 质谱: 425.1 (M+H) ⁺	1-[4-[(Z)-2- -[1-(4-异丙 氧基苯基)苯 并咪唑-5-基]乙烯基]苯 基]环丁醇

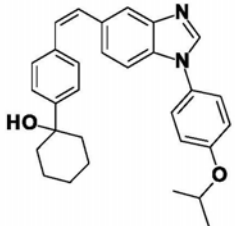
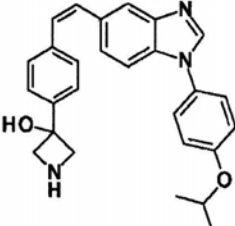
[0132]

53		$C_{27}H_{26}N_2O_3$	<p>在CDCl₃中的¹H NMR: δ 7.95 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.43–7.46 (m, 2H), 7.28–7.38 (m, 5H), 7.21 (dd, 1H), 7.00–7.05 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.81–4.87 (m, 4H), 4.56–4.64 (m, 1H), 1.39 (d, 6H); 在CDCl₃中的¹³C NMR: δ 157.9, 143.7, 143.1, 141.8, 137.1, 133.6, 132.1, 131.1, 129.3, 129.2, 128.8, 125.8, 125.3, 124.8, 120.6, 117.1, 110.4, 85.9, 75.6, 70.7, 22.4; 质谱: 427.2 (M+H)⁺</p>	3-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯基]氧杂环丁-3-醇
54		$C_{27}H_{27}N_3O$	<p>在CDCl₃中的¹H NMR: δ 8.00 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.34–7.39 (m, 2H), 7.21–7.31 (m, 4H), 7.10–7.12 (m, 2H), 7.00–7.06 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.56–4.64 (m, 1H), 1.39 (d, 6H), 1.01–1.06 (m, 2H), 0.93–0.98 (m, 2H); 在CDCl₃中的¹³C NMR: δ 157.7, 145.7, 143.9, 142.9, 135.0, 133.4,</p>	1-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯基]环丙胺

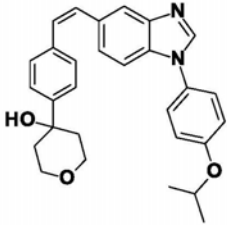
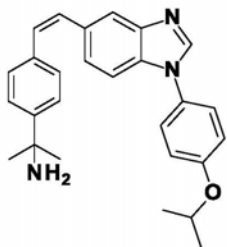
[0133]

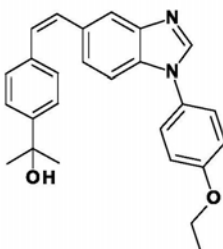
			132.1, 130.2, 129.1, 128.9, 128.8, 125.5, 125.1, 124.9, 120.6, 116.8, 110.0, 72.5, 70.4, 61.6, 36.5, 22.0, 18.0; 质谱: 410.1 (M+H) ⁺	
55		C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₄	在CDCl ₃ 中的 ¹ H NMR: δ 8.03 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.08-7.30 (m, 6H), 6.98 (d, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 4.54-4.62 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.37 (d, 6H); 质谱: 443.1 (M+H) ⁺	2-羟基 -2-[4-[(Z)- 2-[1-(4-异 丙氧基苯基) 苯并咪唑-5- 基]乙烯基] 苯基]丙酸
56		C ₂₉ H ₃₀ N ₂ O ₂	在CDCl ₃ 中的 ¹ H NMR: δ 8.00 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.22-7.40 (m, 8H), 7.00-7.06 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.57-4.65 (m, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.81-1.95 (m, 2H), 1.39 (d, 6H); 在CDCl ₃ 中的 ¹³ C NMR: δ 157.7, 145.9, 143.9, 142.9, 135.9, 133.4, 132.1, 130.4, 129.2, 128.8, 125.6, 125.0, 124.9, 120.6, 116.9, 110.1, 83.4, 70.4, 41.7,	1-[4-[(Z)-2- -[1-(4-异丙 氧基苯基)苯 并咪唑-5-基]乙烯基]苯 基]环戊醇

[0134]

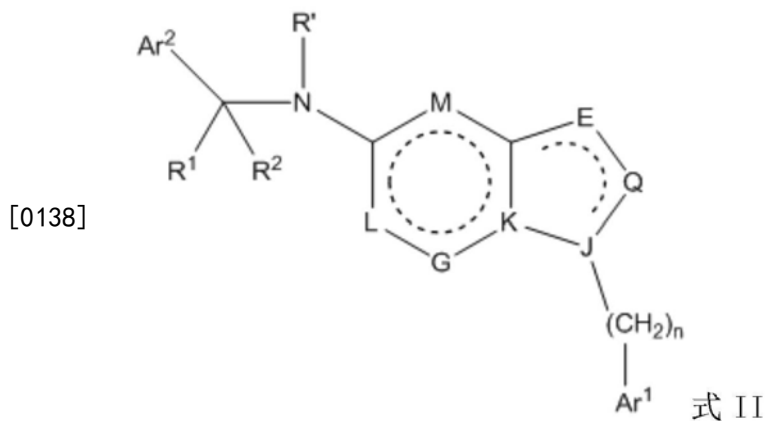
			23.8, 22.0; 质谱: 439.2 (M+H) ⁺	
57		C ₃₀ H ₃₂ N ₂ O ₂	<p>在CDCl₃中的¹H NMR: δ 8.00 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.22–7.39 (m, 8H), 7.01–7.05 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.59–4.63 (m, 1H), 1.59–1.81 (m, 10H), 1.39 (d, 6H); 在CDCl₃中的¹³C NMR: δ 157.7, 148.2, 143.9, 142.9, 135.8, 133.4, 132.1, 130.3, 129.2, 128.8, 125.6, 124.9, 124.5, 120.6, 116.9, 110.0, 73.0, 70.4, 38.7, 25.5, 22.2, 22.0; 质谱: 453.3 (M+H)⁺</p>	1-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯基]环己醇
58		C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₂	<p>在CDCl₃中的¹H NMR: δ 7.94 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.29–7.35 (m, 5H), 7.19–7.25 (m, 3H), 7.01 (d, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.55–4.63 (m, 1H), 4.31 (d, 2H), 4.11 (d, 2H), 1.38 (d, 6H); 质谱: 426.3 (M+H)⁺</p>	3-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯基]氮杂环丁-3-醇

[0135]

59		$C_{29}H_{30}N_2O_3$	在CDC13中的 1H NMR: δ 7.99 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.21-7.39 (m, 8H), 7.01-7.06 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.57-4.65 (m, 1H), 3.81-3.96 (m, 4H), 2.04-2.19 (m, 2H), 1.70 (s, 2H), 1.39 (d, 6H); 在CDC13中的 ^{13}C NMR: δ 157.7, 146.9, 143.9, 142.9, 136.4, 133.4, 132.0, 130.7, 129.0, 129.0, 128.7, 125.6, 125.0, 124.5, 120.5, 116.9, 110.1, 70.5, 70.5, 63.9, 38.7, 22.0; 质谱: 455.4 (M+H) $^+$	4-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯基]四氢吡喃-4-醇
60		$C_{27}H_{29}N_3O$	在CDC13中的 1H NMR: δ 7.97 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.22-7.40 (m, 8H), 7.00-7.06 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.57-4.65 (m, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.39 (d, 6H); 在CDC13中的 ^{13}C NMR: δ 157.7, 143.9, 142.9, 135.5, 133.4, 132.1, 130.3, 129.1, 128.8, 125.6, 125.0, 124.7,	2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯基]丙-2-胺

			120.6, 116.9, 110.1, 70.4, 52.8, 32.0, 22.0; 质谱: 434.4 (M+Na) ⁺		
[0136]	61		C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₂	在CDCl ₃ 中的 ¹ H NMR: δ 8.01 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.23-7.42 (m, 8H), 7.03-7.08 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.11 (q, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.48 (t, 3H); 在CDCl ₃ 中的 ¹³ C NMR: δ 158.7, 147.9, 143.9, 142.9, 135.8, 133.4, 132.1, 130.4, 129.1, 128.9, 128.8, 125.6, 124.9, 124.3, 120.6, 115.6, 110.0, 72.4, 63.9, 31.6, 14.8; 质谱: 399.3 (M+H) ⁺	2-[4-[(Z)-2- -[1-(4-乙氧 基苯基)苯并 咪唑-5-基] 乙烯基]苯基]丙-2-醇

[0137] 本发明化合物包括具有以下通式II的化合物或其药学上可接受的盐:



[0139] 其中E独立地为N、N⁺-O⁻或C-R; G、L、M和Q独立地为N或C-R; 并且J和K独立地为N或C, 前提是当n=0时, E和J不能都为N;

[0140] R选自由以下组成的组: 氢、取代或未取代的烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、酰氧基、芳基酰氧基、杂芳基酰氧基、烷基磺酰氧基、芳基磺酰氧基、硫基、烷硫基、芳硫基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、环烷基氨基、杂环烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、酰氨基、芳基酰氨基、杂芳基酰氨基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、酰基、芳基酰基、杂芳基酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚

磺酰基、杂芳基亚磺酰基、羟基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨基磺酰基、取代的氨基磺酰基、羧基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳氧基羰基、氨甲酰基、取代的氨甲酰基、卤素、氰基、异氰基和硝基；

[0141] R' 如下：

[0142] (a) R' 独立地选自由以下组成的组：氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳烷基、芳基、杂芳基、酰基、芳基酰基、杂芳基酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、羟基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨基磺酰基、取代的氨基磺酰基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳氧基羰基、氨甲酰基和取代的氨甲酰基；

[0143] (b) R' 与其所连接的氮原子、R¹和R²所连接的碳原子、R¹或R²一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；

[0144] (c) R' 与其所连接的氮原子、R¹和R²所连接的碳原子、Ar²的一些碳一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；或

[0145] (d) R' 与其所连接的氮原子、紧邻这个氮的芳环的一些碳一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；

[0146] R¹和R²如下：

[0147] (a) R¹和R²独立地选自由以下组成的组：氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳烷基、芳基、杂芳基、酰基、芳基酰基、杂芳基酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、羟基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、氨基磺酰基、取代的氨基磺酰基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳氧基羰基、氨甲酰基和取代的氨甲酰基；

[0148] (b) R¹和R²与其所连接的碳原子一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；

[0149] (c) R¹或R²与其所连接的碳原子、紧邻这个碳的氮以及紧邻这个氮的芳环的一些碳一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；或

[0150] (d) R¹或R²与其所连接的碳原子、Ar²的一些碳一起形成取代或未取代的环，所述环在其中任选包括一个或多个杂原子；

[0151] n为0至4的整数；并且

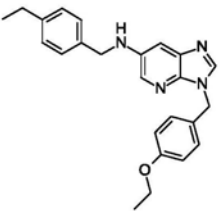
[0152] Ar¹和Ar²独立地为(未)取代的芳基或杂芳基。

[0153] 对于式II化合物，优选地，E和K中的每一个为N；G、L、M和Q中的每一个为C-R并且R为氢；并且J为C。

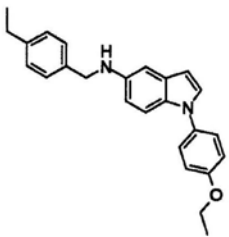
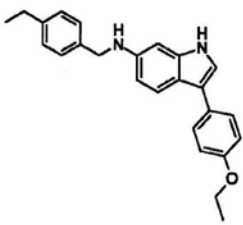
[0154] 优选地，本发明的式II化合物选自由以下表2中所示的以下各项组成的组：3-[(4-乙氧基苯基)甲基]-N-[(4-乙基苯基)-甲基]咪唑并-[4,5-b]吡啶-6-胺、1-(4-乙氧基苯基)-N-[(4-乙基苯基)-甲基]吡咯-5-胺、3-(4-乙氧基苯基)-N-[(4-乙基苯基)-甲基]-1H-吡咯-6-胺、3-(4-乙氧基苯基)-N-[(4-乙基苯基)-甲基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-胺、1-(4-乙氧基苯基)-N-[(4-乙基苯基)-甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺，以及1-(4-乙氧基苯基)-N-[(4-乙基苯基)-甲基]-3-氧化-苯并咪唑-3-鎓-5-胺。

[0155] 表2-具有式II的本发明化合物

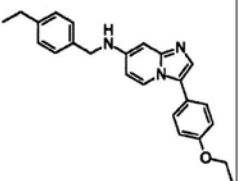
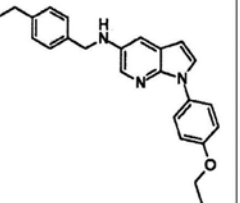
[0156]

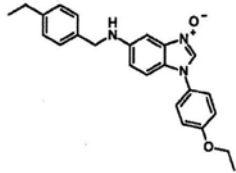
化合物	化学结构	分子式	分析数据	化学名称
62		C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O	在CDCl ₃ 中的 ¹ H NMR: δ 7.96 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.16-7.25 (m, 4H), 6.82-6.85 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.97-4.08 (m, 3H), 2.64 (q, 2H), 1.39 (t, 3H), 1.23 (t, 3H); 在CDCl ₃ 中的 ¹³ C NMR: δ 158.8, 143.5, 143.3, 141.7, 136.1, 136.0, 133.8, 129.2, 128.2, 127.9, 127.6, 114.8, 109.8, 63.5, 48.9, 46.6, 28.5, 15.6, 14.8; 质谱: 387.3 (M+H) ⁺	3-[(4-乙氧基苯基)甲基]-N-[(4-乙基苯基)-甲基]咪唑并[4,5-b]吡啶-6-胺

[0157]

63		$C_{25}H_{26}N_2O$	在CDCl ₃ 中的 ¹ H NMR: δ 7.24-7.38 (m, 5H), 7.16-7.19 (m, 3H), 6.96-7.01 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.46 (dd, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.07 (q, 2H), 3.82 (bs, 1H), 2.64 (q, 2H), 1.45 (t, 3H), 1.24 (t, 3H); 在CDCl ₃ 中的 ¹³ C NMR: δ 157.2, 143.1, 142.7, 137.2, 133.1, 130.6, 129.9, 128.2, 128.1, 127.7, 125.4, 115.2, 112.1, 111.1, 102.4, 102.0, 63.8, 49.4, 28.5, 15.7, 14.9; 质谱: 371.1 (M+H) ⁺	1-(4-乙氧基 苯基)-N-[(4-乙 基苯基)-甲 基]吲哚-5- 胺
64		$C_{25}H_{26}N_2O$	在CDCl ₃ 中的 ¹ H NMR: δ 7.83 (bs, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.93-6.98 (m, 2H), 6.57-6.63 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.07 (q, 2H), 2.64 (q, 2H), 1.43 (t, 3H), 1.24 (t, 3H); 在CDCl ₃ 中的 ¹³ C NMR: δ 157.4, 145.0, 143.4, 138.4, 137.0, 128.6, 128.5, 128.3, 127.8, 120.6, 118.7, 118.2, 115.0, 110.4, 93.6, 63.8, 49.2, 28.9, 16.1, 15.3; 质谱: 371.1 (M+H) ⁺	3-(4-乙氧基 苯基)-N-[(4-乙 基苯基)-甲 基]-1H-吲哚 -6-胺

[0158]

65		$C_{24}H_{25}N_3O$	在CDCl ₃ 中的 ¹ H NMR: δ 7.95 (bs, 1H), 7.15-7.39 (m, 7H), 6.98 (d, 2H), 6.54 (bs, 1H), 6.25 (d, 1H), 4.49 (bs, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.07 (q, 2H), 2.62 (q, 2H), 1.44 (t, 3H), 1.22 (t, 3H); 在CDCl ₃ 中的 ¹³ C NMR: δ 158.5, 145.2, 143.6, 135.3, 129.2, 128.6, 128.2, 128.1, 127.6, 127.2, 123.6, 122.1, 115.1, 106.4, 92.4, 63.6, 47.6, 28.5, 15.6, 14.8; 质谱: 372.0 (M+H) ⁺	3-(4-乙氧基 苯基)-N-[(4-乙 基苯基)-甲 基]咪唑并 [1,2-a]吡啶 -7-胺
66		$C_{24}H_{25}N_3O$	在CDCl ₃ 中的 ¹ H NMR: δ 7.92 (d, 1H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 3H), 7.17-7.20 (m, 3H), 6.99-7.03 (m, 2H), 6.41 (d, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.07 (q, 2H), 2.64 (q, 2H), 1.44 (t, 3H), 1.23 (t, 3H); 在CDCl ₃ 中的 ¹³ C NMR: δ 157.1, 143.4, 142.5, 139.5, 136.4, 133.3, 131.8, 128.2, 128.1, 127.7, 125.1, 121.5, 115.2, 111.0, 100.0, 63.8, 49.2, 28.5, 15.6, 14.9; 质谱: 372.3 (M+H) ⁺	1-(4-乙氧基 苯基)-N-[(4-乙 基苯基)-甲 基]吡咯并 [2,3-b]吡啶 -5-胺

[0159]	67		$C_{24}H_{25}N_3O_2$ 在CD3OD中的 1H NMR: δ 8.78 (s, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 3H), 7.08-7.15 (m, 4H), 6.96 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.11 (q, 2H), 2.59 (q, 2H), 1.42 (t, 3H), 1.19 (t, 3H); 在CDCl ₃ 中的 ^{13}C NMR: δ 159.5, 147.4, 142.8, 136.3, 133.3, 127.6, 127.1, 127.0, 125.6, 121.8, 116.4, 115.4, 112.2, 91.2, 63.6, 28.1, 14.8, 13.6; 质谱: 388.2 (M+H) ⁺	1-(4-乙氧基苯基)-N-[4-乙氧基-3-氧化-苯并咪唑-5-胺]
--------	----	---	---	-------------------------------------

[0160] 本发明的方法用于治疗或预防病毒感染或与其相关的疾病,其包括以治疗有效量向有需要的哺乳动物施用上文所述的式I或式II化合物。

[0161] 优选地,哺乳动物为人,并且病毒感染为沙粒病毒感染。更优选地,沙粒病毒选自由以下组成的组:拉沙病毒、胡宁(Junin)病毒、马丘波病毒、瓜纳瑞托病毒、萨比亚(Sabia)病毒、白水阿罗约(Whitewater Arroyo)病毒、查帕雷(Chapare)病毒、LCMV病毒、LCMV样病毒(如丹德农(Dandenong)病毒、塔卡里伯(Tacaribe)病毒和皮钦德(Pichinde)病毒)。

[0162] 优选地,病毒感染与选自由以下组成的组的病状相关:拉沙热、阿根廷出血热、玻利维亚出血热和委内瑞拉出血热。更优选地,病毒感染与拉沙热相关。

[0163] 本发明的方法还可包括共同施用:a)其它抗病毒药,如利巴韦林或西多福韦;b)疫苗;和/或c)干扰素或聚乙二醇化干扰素。

[0164] 定义

[0165] 根据此详述,应用以下缩写和定义。必须注意的是,除非上下文明确指明,否则如本文所用的单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数指示物。

[0166] 本文所讨论的出版物仅出于其公开内容提供。不应将本文中的任何内容理解为承认早于这些出版物。此外,所提供的出版日期可不同于实际出版日期,其可能需要单独证实。

[0167] 当提供值的范围时,应理解,每个介于其间的值都涵盖在内。这些较小范围的上下限可独立地包括在较小范围内,以所述范围内的任何被特别排除的限值为条件。当所述范围包括一个或两个限值时,排除那些所包括的限值之一或两者的范围也包括在本发明中。还考虑了落入所述范围内的任何值。

[0168] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常所理解的相同的含义。也可以在实践或试验中使用与本文所述的方法和材料相似或等效的任何方法和材料。本文提及的所有出版物以引用的方式并入本文,以结合出版物所引用的内容来公开和描述方法和/或材料。

[0169] “患者”或“受试者”意指包括任何哺乳动物。出于治疗的目的,“哺乳动物”是指归类为哺乳动物的任何动物,包括但不限于:人,实验动物(包括大鼠、小鼠和豚鼠),家畜和农畜,以及动物园里的动物、竞技动物或宠物,如狗、马、猫、牛等。

[0170] 如本文所用的术语“功效”是指具体治疗方案的有效性。功效可基于疾病的病程响应于药剂的变化来测量。

[0171] 如本文所用的术语“成功”在长期治疗方案的背景下是指具体治疗方案的有效性。这包括功效、毒性(例如制剂或剂量单位的副作用和患者耐受性)、患者依从性等的平衡。对于据认为是“成功”的长期施用方案来说,必须平衡患者护理和功效的不同方面,以产生对患者有利的结果。

[0172] 本文使用术语“治疗(treating)”、“治疗(treatment)”等来指获得期望的药理学和生理学效果。就预防或部分预防疾病、其症状或病状来说,效果可以是预防性的,和/或部分或完全治愈疾病、病状、症状或疾病造成的不良作用来说,效果可以是治疗性的。如本文所用的术语“治疗”涵盖哺乳动物(如人)疾病的任何治疗,并且包括:(a)预防疾病在受试者中发生,所述受试者可能易患所述疾病但尚未被诊断为患有所述疾病,即,使疾病的临床症状不在可能易患所述疾病但尚未经历或显示疾病的症状的受试者中发展;(b)抑制疾病,即,阻止或减少疾病或其临床症状的发展;以及(c)减轻疾病,即,使疾病和/或其症状或病状消退。考虑到治疗罹患与病理性炎症相关的疾病的患者。还考虑到预防、抑制或减轻病理性炎症长时间造成的和/或由对长时间存在于生物系统中的不适当炎症的生理应答所引起的不良作用。

[0173] 如本文所用的“酰基”是指基团: H-C(0)- 、烷基- C(0)- 、取代的烷基- C(0)- 、烯基- C(0)- 、取代的烯基- C(0)- 、炔基- C(0)- 、取代的炔基- C(0)- 、环烷基- C(0)- 、取代的环烷基- C(0)- 、芳基- C(0)- 、取代的芳基- C(0)- 、杂芳基- C(0)- 、取代的杂芳基- C(0)- 、杂环- C(0)- 以及取代的杂环- C(0)- ,其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环以及取代的杂环如本文所定义。

[0174] “烷基氨基”是指基团-NRR,其中各个R独立地选自由以下组成的组:氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环、取代的杂环,并且其中各个R与氮原子连接在一起以形成杂环或取代的杂环状环,其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环和取代的杂环如本文所定义。

[0175] “烯基”是指优选地具有2至10个碳原子并且更优选地2至6个碳原子,并且具有至少一个并且优选地1-2个烯基不饱和位点的烯基。

[0176] “烷氧基”是指基团“烷基-O-”,其包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基、1,2-二甲基丁氧基等。

[0177] “烷基”是指具有1至10个碳原子、可选地1至6个碳原子的直链或支链烷基。此术语以如甲基、叔丁基、正庚基、辛基等的基团为例。

[0178] “氨基”是指基团-NH₂。

[0179] “芳基”或“Ar”是指6至14个碳原子的不饱和芳香碳环基团,其具有单环(例如苯基)或多个稠环(例如萘基或蒽基),所述稠环可为或可不为芳香族的(例如2-苯并噁唑啉

酮、2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮等),条件是连接点通过芳香环原子。

[0180] “取代的芳基”是指被1至3个选自由以下组成的组的取代基取代的芳基:羟基、酰基、酰氨基、硫代羰基氨基、酰氧基、烷基、取代的烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、取代的烷氧基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、脒基、烷基脒基、硫代脒基、氨基、氨基酰基、氨基羰氧基、氨基羰基氨基、氨基硫代羰基氨基、芳基、取代的芳基、芳氧基、取代的芳氧基、环烷氧基、取代的环烷氧基、杂芳氧基、氧杂环丁烷、取代的杂芳氧基、杂环氧基、取代的杂环氧基、羧基、羧基烷基、羧基-取代的烷基、羧基-环烷基、羧基-取代的环烷基、羧基芳基、羧基-取代的芳基、羧基杂芳基、羧基-取代的杂芳基、羧基杂环、羧基-取代的杂环、羧基酰氨基、氰基、硫醇基、硫代烷基、取代的硫代烷基、硫代芳基、取代的硫代芳基、硫代杂芳基、取代的硫代杂芳基、硫代环烷基、取代的硫代环烷基、硫代杂环、取代的硫代杂环、环烷基、取代的环烷基、胍基、胍基砜、卤代基、硝基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环、取代的杂环、环烷氧基、取代的环烷氧基、杂芳氧基、取代的杂芳氧基、杂环氧基、取代的杂环氧基、氧基羰基氨基、氧基硫代羰基氨基、 $-S(O)_2$ -烷基、 $-S(O)_2$ -取代的烷基、 $-S(O)_2$ -环烷基、 $-S(O)_2$ -取代的环烷基、 $-S(O)_2$ -烯基、 $-S(O)_2$ -取代的烯基、 $-S(O)_2$ -芳基、 $-S(O)_2$ -取代的芳基、 $-S(O)_2$ -杂芳基、 $-S(O)_2$ -取代的杂芳基、 $-S(O)_2$ -杂环、 $-S(O)_2$ -取代的杂环、 $-OS(O)_2$ -烷基、 $-OS(O)_2$ -取代的烷基、 $-OS(O)_2$ -芳基、 $-OS(O)_2$ -取代的芳基、 $-OS(O)_2$ -杂芳基、 $-OS(O)_2$ -取代的杂芳基、 $-OS(O)_2$ -杂环、 $-OS(O)_2$ -取代的杂环、 $-OS(O)_2$ -NRR(其中R为氢或烷基)、 $-NRS(O)_2$ -烷基、 $-NRS(O)_2$ -取代的烷基、 $-NRS(O)_2$ -芳基、 $-NRS(O)_2$ -取代的芳基、 $-NRS(O)_2$ -杂芳基、 $-NRS(O)_2$ -取代的杂芳基、 $-NRS(O)_2$ -杂环、 $-NRS(O)_2$ -取代的杂环、 $-NRS(O)_2$ -NR-烷基、 $-NRS(O)_2$ -NR-取代的烷基、 $-NRS(O)_2$ -NR-芳基、 $-NRS(O)_2$ -NR-取代的芳基、 $-NRS(O)_2$ -NR-杂芳基、 $-NRS(O)_2$ -NR-取代的杂芳基、 $-NRS(O)_2$ -NR-杂环、 $-NRS(O)_2$ -NR-取代的杂环(其中R为氢或烷基)、单-烷基氨基和二-烷基氨基、单-(取代的烷基)氨基和二-(取代的烷基)氨基、单-芳基氨基和二-芳基氨基、单-取代的芳基氨基和二-取代的芳基氨基、单-杂芳基氨基和二-杂芳基氨基、单-取代的杂芳基氨基和二-取代的杂芳基氨基、单-杂环氨基和二-杂环氨基、单-取代的杂环氨基和二-取代的杂环氨基、不对称的二-取代的胺(其具有独立地选自由以下组成的组的不同取代基:烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环和取代的杂环),以及取代的芳基上的由常规封端基团如Boc、Cbz、甲酰基等封端或被 $-SO_2NRR$ (其中R为氢或烷基)取代的氨基。

[0181] “环烷基”是指具有单个环的3至8个碳原子的环状烷基,包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环辛基等。从此定义中排除的是多环烷基,如金刚烷基等。

[0182] “卤代基”或“卤素”指氟、氯、溴和碘。

[0183] “杂芳基”是指2至10个碳原子和1至4个环内杂原子的芳香碳环基团,或其氧化物,所述杂原子选自由氧、氮和硫组成的组。所述杂芳基可具有单环(例如吡啶基或呋喃基)或多稠环(例如中氮茇基或苯并噁吩基),其中一个或多个稠环可为或可不为芳香族,条件是连接点通过芳香环原子。另外,杂芳基的杂原子可被氧化,即形成吡啶N-氧化物或1,1-二氧化代-1,2,5-噁二唑等。另外,环的碳原子可被氧代基(=O)取代。术语“在杂芳基环中具有两个氮原子的杂芳基”是指在杂芳基环中具有两个并且只有两个氮原子和在杂芳基环中任选地含有1个或2个其它杂原子如氧或硫的杂芳基。

[0184] “取代的杂芳基”是指被1至3个选自由以下组成的组的取代基取代的杂芳基:羟

基、酰基、酰氨基、硫代羰基氨基、酰氧基、烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、脒基、烷基脒基、硫代脒基、氨基、氨基酰基、氨基羰氧基、氨基羰基氨基、氨基硫代羰基氨基、芳基、取代的芳基、芳氧基、取代的芳氧基、环烷氧基、取代的环烷氧基、杂芳氧基、取代的杂芳氧基、杂环氧基、取代的杂环氧基、羧基、羧基烷基、羧基-取代的烷基、羧基-环烷基、羧基-取代的环烷基、羧基芳基、羧基-取代的芳基、羧基杂芳基、羧基-取代的杂芳基、羧基杂环、羧基-取代的杂环、羧基酰胺基、氰基、硫醇基、硫代烷基、取代的硫代烷基、硫代芳基、取代的硫代芳基、硫代杂芳基、取代的硫代杂芳基、硫代环烷基、取代的硫代环烷基、硫代杂环、取代的硫代杂环、环烷基、取代的环烷基、胍基、胍基砷、卤代基、硝基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环、取代的杂环、环烷氧基、取代的环烷氧基、杂芳氧基、取代的杂芳氧基、杂环氧基、取代的杂环氧基、氧基羰基氨基、氧基硫代羰基氨基、 $-S(O)_2$ -烷基、 $-S(O)_2$ -取代的烷基、 $-S(O)_2$ -环烷基、 $-S(O)_2$ -取代的环烷基、 $-S(O)_2$ -烯基、 $-S(O)_2$ -取代的烯基、 $-S(O)_2$ -芳基、 $-S(O)_2$ -取代的芳基、 $-S(O)_2$ -杂芳基、 $-S(O)_2$ -取代的杂芳基、 $-S(O)_2$ -杂环、 $-S(O)_2$ -取代的杂环、 $-OS(O)_2$ -烷基、 $-OS(O)_2$ -取代的烷基、 $-OS(O)_2$ -芳基、 $-OS(O)_2$ -取代的芳基、 $-OS(O)_2$ -杂芳基、 $-OS(O)_2$ -取代的杂芳基、 $-OS(O)_2$ -杂环、 $-OS(O)_2$ -取代的杂环、 $-OSO_2-NRR$ (其中R为氢或烷基)、 $-NRS(O)_2$ -烷基、 $-NRS(O)_2$ -取代的烷基、 $-NRS(O)_2$ -芳基、 $-NRS(O)_2$ -取代的芳基、 $-NRS(O)_2$ -杂芳基、 $-NRS(O)_2$ -取代的杂芳基、 $-NRS(O)_2$ -杂环、 $-NRS(O)_2$ -取代的杂环、 $-NRS(O)_2-NR$ -烷基、 $-NRS(O)_2-NR$ -取代的烷基、 $-NRS(O)_2-NR$ -芳基、 $-NRS(O)_2-NR$ -取代的芳基、 $-NRS(O)_2-NR$ -杂芳基、 $-NRS(O)_2-NR$ -取代的杂芳基、 $-NRS(O)_2-NR$ -杂环、 $-NRS(O)_2-NR$ -取代的杂环 (其中R为氢或烷基)、单-烷基氨基或二-烷基氨基、单-(取代的烷基)氨基或二-(取代的烷基)氨基、单-芳基氨基或二-芳基氨基、单-取代的芳基氨基或二-取代的芳基氨基、单-杂芳基氨基或二-杂芳基氨基、单-取代的杂芳基氨基或二-取代的杂芳基氨基、单-杂环氨基或二-杂环氨基、单-取代的杂环氨基或二-取代的杂环氨基、不对称的二-取代的胺 (其具有独立地选自以下组成的组的不同取代基: 烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环和取代的杂环), 以及取代的芳基上的由常规封端基团如Boc、Cbz、甲酰基等封端或被 $-SO_2NRR$ (其中R为氢或烷基) 取代的氨基。

[0185] “磺酰基”是指基团 $-S(O)_2R$, 其中R选自以下组成的组: 氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环、取代的杂环, 其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环和取代的杂环如本文所定义。

[0186] “任选取代的”意指所列举的基团可为未取代的或所列举的基团可为取代的。

[0187] “药学上可接受的载体”意指适用于制备药物组合物或制剂的载体, 其通常是安全、无毒的, 并且既不是生物学不合需要也不是其它方面不合需要的, 并且包括兽用以及人类药学应用可接受的载体。

[0188] “药学上可接受的阳离子”是指药学上可接受的盐的阳离子。

[0189] “药学上可接受的盐”是指保持化合物的生物学有效性和特性的盐, 其不是生物学或其它方面不合需要的。药学上可接受的盐是指来源于本领域中熟知的各种有机和无机抗衡离子的化合物的药学上可接受的盐, 并且包括, 仅举例说明, 钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、铵盐、四烷基铵盐等; 并且当分子含有碱性官能度时, 包括有机或无机酸的盐, 如盐酸盐、氢溴

酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐、草酸盐等。

[0190] 药学上可接受的碱加成盐可由无机碱和有机碱制备。衍生自无机碱的盐包括, 仅举例说明, 钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于伯胺、仲胺和叔胺的盐, 如烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、取代的烷基胺、二(取代的烷基)胺、三(取代的烷基)胺、烯基胺、二烯基胺、三烯基胺、取代的烯基胺、二(取代的烯基)胺、三(取代的烯基)胺、环烷基胺、二(环烷基)胺、三(环烷基)胺、取代的环烷基胺、二取代的环烷基胺、三取代的环烷基胺、环烯基胺、二(环烯基)胺、三(环烯基)胺、取代的环烯基胺、二取代的环烯基胺、三取代的环烯基胺、芳基胺、二芳基胺、三芳基胺、杂芳基胺、二杂芳基胺、三杂芳基胺、杂环胺、二杂环胺、三杂环胺、混合的二-胺和三-胺, 其中胺上的至少两个取代基是不同的, 并且选自以下组成的组: 烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、杂芳基、杂环等。还包括其中两个或三个取代基与氨基氮一起形成杂环或杂芳基的胺。

[0191] 合适胺的实例包括, 仅举例说明, 异丙胺、三甲胺、二乙胺、三(异丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、氨丁三醇(tromethamine)、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、N-烷基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、吗啉、N-乙基哌啶等。还应该了解, 可使用其它羧酸衍生物, 例如羧酸酰胺, 包括甲酰胺、低级烷基甲酰胺、二烷基甲酰胺等。

[0192] 药学上可接受的酸加成盐可由无机酸和有机酸制备。衍生自无机酸的盐包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等。衍生自有机酸的盐包括乙酸盐、丙酸盐、羟基乙酸盐、丙酮酸盐、草酸盐、苹果酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、肉桂酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐等。

[0193] 化合物可充当前药。前药意指当将所述前药向哺乳动物受试者施用时在体内释放活性母体药物的任何化合物。通过修饰所存在的官能团来制备前药, 方式为使得所述修饰可在体内裂解以释放母体化合物。前药包括其中羟基、氨基或巯基与可以在体内裂解以分别再产生游离的羟基、氨基或巯基的任何基团键合的化合物。前药的实例包括但不限于, 羟基官能团的酯类(例如, 乙酸酯, 甲酸酯和苯甲酸酯衍生物)、氨基甲酸酯类(例如, N,N-二甲基氨基-羰基)等。

[0194] 疾病的“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括:

[0195] (1) 预防疾病, 即, 使疾病的临床症状不在哺乳动物中发展, 所述哺乳动物可能暴露于或易患所述疾病但尚未经历或显示所述疾病的症状;

[0196] (2) 抑制疾病, 即, 阻止或减少疾病或其临床症状的发展; 或

[0197] (3) 减轻疾病, 即, 使疾病或其临床症状消退。

[0198] “治疗有效量”意指化合物的量, 当向哺乳动物施用来治疗疾病时, 所述量足以实现针对疾病的所述治疗。“治疗有效量”将根据化合物、疾病及其严重程度以及待治疗的哺乳动物的年龄、重量等而变化。

[0199] 化合物的合成

[0200] 通过若干相异的合成路线容易地制备化合物, 同时针对化合物制备的容易程度、起始材料的商业可得性等来选择具体途径。

[0201] 使用下列一般方法和程序, 可由容易获得的起始材料制备化合物。应理解, 除非另

外说明,否则在指定工艺条件(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)的情况下,还可以使用其它工艺条件。最佳反应条件可随具体反应物或所使用的溶剂而变化,但所述条件可由本领域技术人员通过常规优化程序来确定。

[0202] 另外,如对本领域技术人员将显而易见的,可能需要常规保护基以防止某些官能团进行不希望的反应。各种官能团的合适保护基以及用于保护和去保护具体官能团的合适条件在本领域中是众所周知的。例如,许多保护基描述于T.W.Greene和G.M.Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第二版, Wiley, New York, 1991和其中引用的参考文献中。

[0203] 此外,化合物可含有一个或多个手性中心。因此,如果需要,可将所述化合物制备或分离为纯的立体异构体,即作为单独的对映体或非对映体,或立体异构体富集的混合物。除非另外指明,否则包括所有所述立体异构体(和富集混合物)。可使用例如本领域中熟知的光学活性起始材料或立体选择性试剂来制备纯的立体异构体(或富集混合物)。或者,可使用例如手性柱色谱、手性拆分剂等来分离所述化合物的外消旋混合物。

[0204] 除非另外指明,否则如果产物含有手性中心,那么所述产物为R、S对映体的混合物。然而,当需要手性产物时,可通过纯化技术获得手性产物,所述纯化技术从R、S混合物中分离出对映体以提供一种或另一种立体异构体。所述技术在本领域中是已知的。

[0205] 化合物可作为前药提供,所述前药可在体内转化(例如水解,代谢等)为上文化合物。

[0206] 化合物的药物制剂

[0207] 通常,将通过这些化合物的任何可接受的施用方式来施用治疗有效量的化合物。可通过各种途径施用化合物,包括但不限于,口服、胃肠外(例如皮下、硬膜下、静脉内、肌肉内、鞘内、腹膜内、脑内、动脉内或病灶内施用途径)、局部、鼻内、定位(例如外科应用或外科栓剂)、经直肠和经肺(例如,气雾剂、吸入剂或粉末)。因此,呈可注射和口服组合物形式的这些化合物是有效的。可通过输注或弹丸注射的方式连续地施用化合物。

[0208] 化合物(即活性成分)的实际量将取决于许多因素,如疾病(即所治疗的病状或疾病)的严重程度、受试者的年龄和相对健康情况、所使用化合物的效能、施用的途径和形式,以及其它因素。

[0209] 在细胞培养物或实验动物中,可通过标准药理学程序确定所述化合物的毒性和治疗功效,例如,测定LD₅₀(群体的50%致死剂量)和ED₅₀(群体的50%治疗有效剂量)。毒性和治疗效果之间的剂量比率为治疗指数,并且它可表示为比率LD₅₀/ED₅₀。

[0210] 可在配制用于人类的剂量范围中使用由细胞培养试验和动物研究获得的数据。所述化合物的剂量在包括ED₅₀的具有极小毒性或没有毒性的循环浓度范围内。剂量可取决于所采用的剂型和所利用的施用途径而在这个范围内变化。对于所使用的任何化合物,可由细胞培养试验来初始地评估治疗有效剂量。可在动物模型中配制剂量以达到如细胞培养中所测定的循环血浆浓度范围,其包括IC₅₀(即,达到症状的半最大抑制的测试化合物的浓度)。所述信息可用于更准确地测定人的有用剂量。血浆水平可例如通过高效液相色谱来测量。

[0211] 向患者施用的药物组合物的量将根据所施用的对象、施用目的如预防或治疗、患者的状态、施用方式等而变化。在治疗应用中,向已经罹患疾病的患者施用组合物,其量足

以治愈或至少部分地阻止疾病以及其并发症的症状。将足够实现此目标的量定义为“治疗有效剂量”。有效用于这种用途的量将取决于所治疗的疾病病状以及主治临床医师的判断，所述主治临床医师的判断取决于如炎症的严重程度、患者的年龄、体重和一般状况等因素。

[0212] 向患者施用的组合物呈上文描述的24种药物组合物的形式。这些组合物可通过常规灭菌技术来灭菌，或可进行无菌过滤。可将得到的水溶液包装用于原样使用，或冻干，在施用之前，将冻干的制剂与无菌水性载体组合。应了解，使用某些上述赋形剂、载体或稳定剂将导致药物盐的形成。

[0213] 活性化合物在宽剂量范围内是有效的，并且大体上以药学或治疗有效量来施用。化合物的治疗剂量将根据，例如，进行治疗的具体用途、化合物的施用方式、患者的健康和状况，以及处方医生的判断而变化。例如，对于静脉内施用，剂量将通常在约每千克体重0.5mg至约100mg的范围内。由来源于体外或动物模型测试系统的剂量-反应曲线，可推算有效剂量。通常，临床医师将施用化合物直到达到实现期望效果的剂量。

[0214] 当用作药物时，化合物通常以药物组合物的形式施用。药物组合物含有作为活性成分的一种或多种上文化合物，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。所采用的赋形剂通常为适合于向人类受试者或其它哺乳动物施用的赋形剂。在制备组合物的过程中，通常将活性成分与赋形剂混合、用赋形剂稀释，或封装在载体内，所述载体可呈胶囊、小药囊、纸或其它容器的形式。当赋形剂充当稀释剂时，所述赋形剂可以是固体、半固体或液体材料，其充当活性成分的媒介物、载体或介质。因此，组合物可呈以下形式：片剂、丸剂、粉末、锭剂、小药囊、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液、糖浆剂、气雾剂（作为固体或在液体介质中）、软膏剂（含有例如按重量计高达10%的活性化合物）、软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌注射溶液，以及无菌包装粉末。

[0215] 在制备制剂过程中，在与其它成分组合之前可能需要碾磨活性化合物以提供适当的粒度。如果活性化合物基本上是不可溶的，那么通常将其碾磨至小于200目的粒度。如果活性化合物基本上是水溶性的，那么通常通过碾磨来调整粒度，以提供在制剂中的大致均匀的分布，例如约40目。

[0216] 合适的赋形剂的一些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、无菌水、糖浆和甲基纤维素。制剂可另外包括：润滑剂，如滑石、硬脂酸镁和矿物油；湿润剂；乳化和悬浮剂；防腐剂，如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯；甜味剂；以及调味剂。本发明的组合物可通过采用本领域中已知的程序配制，以便在向患者施用之后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。

[0217] 药物组合物以及其单位剂型中活性化合物的量可根据具体应用、引入方式、特定化合物的效能以及所需浓度而广泛地变化或调节。术语“单位剂型”是指适合作为人类受试者以及其它哺乳动物的单元剂量的物理离散单位，每个单位含有经过计算以产生所希望的治疗效果的预定量的活性材料，以及适当的药物赋形剂。

[0218] 化合物可在适当的惰性载体如无菌生理盐水溶液中配制用于胃肠外施用。所施用的剂量将通过施用途径来确定。

[0219] 通过静脉内制剂进行治疗剂施用是制药工业中众所周知的。除了刚好是治疗剂可溶于其中的组合物以外，静脉内制剂还应具有某些性质。例如，制剂应促进一种或多种活性

成分的总体稳定性,并且,制剂的制造应是节省成本的。所有这些因素最终确定静脉内制剂的总体成功性和有用性。

[0220] 可包括在药物制剂和化合物中的其它辅助添加剂如下:溶剂:乙醇、甘油、丙二醇;稳定剂:EDTA(乙二胺四乙酸)、柠檬酸;抗微生物防腐剂:苯甲醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯;缓冲剂:柠檬酸/柠檬酸钠、酒石酸氢钾、酒石酸氢钠、乙酸/乙酸钠、马来酸/马来酸钠、邻苯二甲酸氢钠、磷酸/磷酸二氢钾、磷酸/磷酸氢二钠;以及张力调节剂:氯化钠、甘露醇、右旋糖。

[0221] 需要存在缓冲液以保持水溶液pH在约4至约8的范围内。缓冲系统通常为弱酸以及其可溶性盐的混合物,例如柠檬钠/柠檬酸;或二元酸的一价阳离子或二价阳离子盐,例如酒石酸氢钾、酒石酸氢钠、磷酸/磷酸二氢钾,以及磷酸/磷酸氢二钠。

[0222] 所使用的缓冲系统的量取决于:(1)期望的pH;和(2)药物的量。一般来说,所使用的缓冲液的量能够保持制剂pH在4至8的范围内。一般来说,使用1:1至10:1的缓冲液(其中将缓冲液的摩尔数视为缓冲液成分例如柠檬酸钠和柠檬酸的合并摩尔数)与药物的摩尔比。

[0223] 有用的缓冲液是柠檬酸钠/柠檬酸,范围为每ml 5mg至50mg的柠檬酸钠比每ml 1mg至15mg的柠檬酸,其足以将组合物的水溶液pH保持在4-6。

[0224] 还可以存在缓冲剂以通过与溶解的金属离子例如Ca、Mg、Fe、Al、Ba形成可溶性金属络合物来防止药物沉淀,所述金属离子可从玻璃容器或橡皮塞中浸出或存在于普通的自来水中。试剂可充当与药物的竞争性络合剂,并且产生可溶性金属络合物,从而导致存在不合需要的微粒。

[0225] 另外,可能需要存在例如氯化钠的试剂,其量为约1-8mg/ml,以将张力调节到与人类血液相同的值,以在静脉内制剂施用避免红细胞的溶胀或收缩引起不期望的副作用,如恶心或腹泻以及可能的相关血液病症。通常,制剂的张力与人类血液的张力匹配,其在282mOsm/kg至288mOsm/kg范围内,并且通常为285mOsm/kg,等于与0.9%氯化钠溶液对应的渗透压。

[0226] 静脉内制剂可通过直接静脉内注射、静脉内推注来施用,或可通过添加到适当的输注溶液如0.9%氯化钠注射液或其它相容的输注溶液中进行输注来施用。

[0227] 组合物优选以单位剂型配制,每剂量含有约5mg至约100mg,更通常约10mg至约30mg活性成分。术语“单位剂型”是指适合作为人类受试者以及其它哺乳动物的单元剂量的物理离散单位,每个单位含有经过计算以产生所希望的治疗效果的预定量的活性材料,以及适当的药物赋形剂。

[0228] 活性化合物在宽剂量范围内是有效的,并且通常以药学有效量施用。然而,应了解,实际上施用的化合物的量将由医生根据相关情况,包括所治疗的病状、所选择的施用途径、实际施用的化合物、个体患者的年龄、重量和反应、患者症状的严重程度等来确定。

[0229] 为了制备固体组合物如片剂,将主要活性成分与药物赋形剂混合以形成含有本发明化合物的均匀混合物的固体预制剂组合物。当提到这些预制剂组合物为均匀的时,意指将活性成分均匀地分散在整个组合物中,使得组合物可被容易地再分成同等有效的单位剂型,如片剂、丸剂和胶囊。然后将这个固体预制剂再分成上述类型的单位剂型,其含有例如0.1mg至约2000mg活性成分。

[0230] 可将片剂或丸剂包衣,或以其它方式进行混配以得到提供延长作用的优点的剂型。例如,片剂或丸剂可包含内部剂量和外部剂量组分,后者呈覆盖在前者上的包封的形式。两个组分可通过肠溶层分开,所述肠溶层用于抵抗在胃中的崩解并且允许内部组分完整地进入十二指肠中或延迟释放。对于所述肠溶层或包衣,可使用各种材料,所述材料包括许多聚合酸以及聚合酸与如虫胶、鲸蜡醇和乙酸纤维素的材料的混合物。

[0231] 可掺入新型组合物用于经口或通过注射施用的液体形式包括水溶液、适当调味的糖浆、水或油悬浮液,和具有食用油如棉子油、芝麻油、椰子油或花生油的调味乳剂,以及酞剂和类似的药物媒介物。

[0232] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性溶剂或有机溶剂中的溶液和混悬液,或其混合物,以及粉末。液体或固体组合物可含有如上文所述的合适的药学上可接受的赋形剂。药学上可接受的溶剂中的组合物可通过使用惰性气体来雾化。可从雾化装置中直接吸入雾化的溶液,或雾化装置可附接到面罩(face masks tent)或间歇性正压呼吸机。溶液、混悬液或粉末组合物可从以适当方式递送制剂的装置中施用。

[0233] 化合物可以持续释放形式施用。持续释放制剂的合适实例包括含有化合物的固体疏水性聚合物的半透性基质,所述基质呈成形制品的形式,例如膜或微胶囊。持续释放基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如,如Langer等,J.Biomed.Mater.Res.15:167-277(1981)和Langer,Chem.Tech.12:98-105(1982)所述的聚(2-甲基丙烯酸羟乙酯)或聚(乙烯醇)、聚交酯(美国专利号3,773,919)、L-谷氨酸和 γ 乙基-L-谷氨酸酯的共聚物(Sidman等,Biopolymers 22:547-556,1983)、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯(Langer等,同上)、可降解的乳酸-羟基乙酸共聚物如LUPRON DEPOT™(即由乳酸-羟基乙酸共聚物和乙酸亮丙瑞林组成的可注射微球)和聚-D-(-)-3-羟丁酸(EP 133,988)。

[0234] 化合物可以持续释放形式施用,例如长效注射剂、植入制剂或渗透泵,其可以允许活性成分持续释放的方式配制。用于持续释放制剂的植入体在本领域中是众所周知的。植入体可用生物可降解或生物不可降解的聚合物配制成包括但不限于微球、厚片。例如,乳酸和/或羟基乙酸的聚合物形成宿主对其具有良好耐受性的易蚀聚合物。

[0235] 还可采用透皮递送装置(“贴剂”)。可使用所述透皮贴剂来以受控的量提供化合物的连续或不连续输注。用于药剂递送的透皮贴剂的构造和使用是本领域中熟知的。参见例如1991年6月11日授权的美国专利号5,023,252,其以引用的方式并入本文。所述贴剂可被构造用于药剂的连续、脉冲式或按需递送。

[0236] 当期望或需要将药物组合物引入到脑部时,可使用直接或间接放置技术。直接技术通常涉及将药物递送导管放置到宿主的脑室系统中,以绕开血脑屏障。用于将生物因子运输到身体特定解剖区域的一种所述可植入递送系统描述于美国专利号5,011,472中,其以引用的方式并入本文。

[0237] 间接技术通常涉及配制组合物以通过将亲水性药物转化成脂溶性药物来提供药物潜伏化作用。潜伏化作用通常通过药物上存在的羟基、羰基、硫酸基和伯胺基团的封闭来实现,以使得药物更具脂溶性并且易于运输穿过血脑屏障。或者,亲水性药物的递送可通过动脉内输注高渗溶液来增强,所述高渗溶液可短暂地打开血脑屏障。

[0238] 为了提高血清半衰期,可将化合物包封,引入到脂质体的内腔中,制备成胶体,或可采用提供化合物的延长的血清半衰期的其它常规技术。多种方法可供用于制备脂质体,

如例如Szoka等,美国专利号4,235,871、4,501,728和4,837,028中所述,所述专利中的每一个均以引用的方式并入本文。

[0239] 药物组合物适用于多种药物递送系统。用于本发明的合适制剂见于Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA, 第17版(1985)中。

[0240] 所提供的化合物和药物组合物在治疗和预防病毒感染和相关疾病中显示出生物活性,并且因此在治疗包括人类在内的哺乳动物的病毒感染和相关疾病如出血热病毒中具有实用性。

[0241] 出血热病毒(HFV)是RNA病毒,其引起具有类似临床特征的多种疾病综合征。担心作为潜在生物武器的HFV包括但不限于:沙粒病毒(胡宁病毒、马丘波病毒、瓜纳瑞托病毒、萨比亚病毒和拉沙病毒)、丝状病毒(埃博拉病毒和马伯格氏病毒(Marburg virus))、黄病毒(黄热病、鄂木斯克出血热(Omsk hemorrhagic fever)和贾萨努尔森林病病毒(Kyasanur Forest disease virus))以及布尼亚病毒(Bunyaviridae)(裂谷热(Rift Valley fever)和克里米亚-刚果出血热(Crimean-Congo hemorrhagic fever))。由于为具有造成大量伤亡的最大潜力的那些药剂之一,根据疾病控制和预防中心,天然存在的沙粒病毒和潜在的工程化沙粒病毒包括在A类病原体目录中。

[0242] 风险因素包括:到非洲或亚洲旅行、动物尸体的处理、与感染的动物或人接触,和/或节肢动物叮咬。在直接与感染的血液和/或身体分泌物接触之后,沙粒病毒具有高度传染性。人类通常通过与感染的啮齿类动物接触、感染的节肢动物的叮咬、与动物尸体直接接触、吸入感染的啮齿类动物排泄物和/或注入被啮齿类动物排泄物污染的食品而被感染。塔卡里伯病毒与蝙蝠相关。出血热的空气传播是另一种方式。在一些情况下,人与人的接触也可发生。

[0243] 所有出血热展现出类似的临床症状。然而,临床表现一般来说是非特异性的和可变的。潜伏期大约为7-14天。发病是渐进性的,伴有发热和不适、呼吸急促、相对心动过缓、低血压、循环性休克、结膜感染、咽炎、淋巴结病、脑炎、肌痛、背痛、头痛和眩晕,以及皮肤感觉过敏。一些感染患者可能不发展成出血性表现。

[0244] 专门实验室的诊断方法包括:通过抗原捕获酶联免疫吸附试验(ELISA)的抗原检测、通过抗体捕获酶联免疫吸附试验的IgM抗体检测、逆转录酶聚合酶链式反应(RT-PCR)和病毒分离。抗原检测(通过酶联免疫吸附试验)和逆转录酶聚合酶链式反应是急性临床环境中最有用的诊断技术。病毒分离具有有限的价值,因为其需要4级生物安全(BSL-4)实验室。

[0245] 在下列实施例中,如果缩写未在上文定义,那么其具有一般公认的含义。此外,所有温度以摄氏度计(除非另外指明)。以下方法用于制备如所指明的下文所述的化合物。

[0246] 实施例1-制剂1

[0247] 制备含有以下成分的硬明胶胶囊:

	成分	量 (mg/胶囊)
[0248]	活性成分	30.0
	淀粉	305.0
	硬脂酸镁	5.0

[0249] 将以上成分混合并且以340mg的量填充到硬明胶胶囊中。

[0250] 实施例2-制剂2

[0251] 使用以下成分制备片剂配方：

	成分	量 (mg/胶囊)
	活性成分	25.0
[0253]	纤维素，微晶	200.0
	胶体二氧化硅	10.0
	硬脂酸	5.0

[0254] 将组分掺合并且压缩形成片剂，每片重240mg。

[0255] 实施例3-制剂3

[0256] 制备含有以下组分的干粉吸入制剂：

	成分	重量%
[0257]	活性成分	5
	乳糖	95

[0258] 将活性混合物与乳糖混合并且将混合物添加到干粉吸入设备中。

[0259] 实施例4-制剂4

[0260] 如下制备各含有30mg活性成分的片剂：

量	
成分	(mg/胶囊)
活性成分	30.0 mg
淀粉	45.0 mg
微晶纤维素	35.0 mg
[0261] 聚乙烯吡咯烷酮(呈10%水溶液的形式)	4.0 mg
羧甲基淀粉钠	4.5 mg
硬脂酸镁	0.5 mg
滑石	1.0 mg
总计	120 mg

[0262] 使活性成分、淀粉和纤维素通过No.20目美国筛并且充分地混合。将聚乙烯-吡咯烷酮溶液与得到的粉末混合,然后使其通过16目美国筛。将这样产生的颗粒在50℃至60℃下干燥并且通过16目美国筛。然后将预先通过No.30目美国筛的羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁和滑石添加到颗粒中,在混合之后,将其在压片机上压缩以得到片剂,每片重150mg。

[0263] 实施例5-制剂5

[0264] 如下制备各含有40mg药物的胶囊:

量	
成分	(mg/胶囊)
[0265] 活性成分	40.0 mg
淀粉	109.0 mg
硬脂酸镁	<u>1.0 mg</u>
总计	150.0 mg

[0266] 将活性成分、纤维素、淀粉、硬脂酸镁掺合,通过No.20目美国筛,并且以150mg的量填充到硬明胶胶囊中。

[0267] 实施例6-制剂6

[0268] 如下制备各含有25mg活性成分的栓剂:

成分	量
[0269] 活性成分	25 mg
饱和脂肪酸甘油酯	至2,000 mg

[0270] 使活性成分通过No.60目美国筛并且悬浮在使用必需的最小热量预先溶化的饱和脂肪酸甘油酯中。然后将混合物倾倒入标称2.0g容量的栓剂模中并且使其冷却。

[0271] 实施例7-制剂7

[0272] 如下制备每个每5.0ml剂量含有50mg药物的混悬液:

成分	量
活性成分	50.0 mg
黄原胶	4.0 mg
羧甲基纤维素钠(11%)	
[0273] 微晶纤维素(89%)	500 mg
蔗糖	1.75 g
苯甲酸钠	10.0 mg
调味剂和着色剂	适量
纯化水	至5.0 ml

[0274] 将药物、蔗糖和黄原胶掺合,通过NO.10目美国筛,然后与预先制备的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的水溶液混合。将苯甲酸钠、调味剂和着色剂用一些水稀释并且在搅拌下添加。然后添加足够的水以产生所需体积。

[0275] 实施例8-制剂8

[0276] 如下制备各含有15mg活性成分的硬明胶片剂:

成分	量 (mg/胶囊)
活性成分	15.0 mg
[0277] 淀粉	407.0 mg
硬脂酸镁	3.0 mg
总计	425.0 mg

[0278] 将活性成分、纤维素、淀粉和硬脂酸镁掺合,通过No.20目美国筛,并且以560mg的量填充到硬明胶胶囊中。

[0279] 实施例9-制剂9

[0280] 可如下制备静脉内制剂:

成分	(mg/胶囊)
[0281] 活性成分	250.0 mg
等渗盐水	1000 ml

[0282] 通常将治疗性化合物组合物放置于具有无菌入口的容器中,例如静脉内溶液袋或具有可由皮下注射针或类似的尖锐器械刺穿的塞子的小瓶。

[0283] 实施例10-制剂10

[0284] 可如下制备局部制剂:

	成分	量
	活性成分	1-10 g
[0285]	乳化蜡	30 g
	液体石蜡	20 g
	白色软石蜡	至100 g

[0286] 将白色软石蜡加热直到熔化。掺入液体石蜡和乳化蜡并且搅拌直到溶解。添加活性成分并且继续搅拌直到分散。然后冷却混合物直到变成固体。

[0287] 实施例11-制剂11

[0288] 可如下制备气雾制剂：使用下列程序，制备候选化合物在0.5%碳酸氢钠/盐水(w/v)中的浓度为30.0mg/mL的溶液：

[0289] 制备0.5%碳酸氢钠/盐水储备液：100.0mL

[0290]	成分	g/100.0 mL	终浓度
	碳酸氢钠	0.5 g	0.5%
[0291]	盐水	适量添加至100.0 mL	适量添加至100%

[0292] 程序：

[0293] 1. 将0.5g碳酸氢钠添加到100mL容量瓶中。

[0294] 2. 添加大约90.0mL盐水并且超声处理直到溶解。

[0295] 3. 用盐水适量添加至100.0mL并且充分混合。

[0296] 30.0mg/mL候选化合物的制备：10.0mL

	成分	g/100.0 mL	终浓度
	候选化合物	0.300 g	30.0 mg/mL
[0297]	.05%碳酸氢钠/盐水储备液	适量添加至10.0 mL	适量添加至100%

[0298] 程序：

[0299] 1. 将0.300g候选化合物添加到10.0mL容量瓶中。

[0300] 2. 添加大约9.7mL的0.5%碳酸氢钠/盐水储备液。

[0301] 3. 超声处理直到候选化合物完全溶解。

[0302] 4. 用0.5%碳酸氢钠/盐水储备液适量添加至10.0mL并且混合。

[0303] 实施例12-1-(4-乙氧基苯基)-5-[(E)-2-(4-乙基苯基)乙烯基]苯并咪唑(化合物1)、1-(4-乙氧基苯基)-5-[(Z)-2-(4-乙基苯基)乙烯基]苯并咪唑(化合物2)和1-(4-乙氧基苯基)-5-[2-(4-乙基苯基)-乙基]苯并咪唑(化合物27)的合成

[0304] 根据下列流程合成1-(4-乙氧基苯基)-5-[(E)-2-(4-乙基苯基)乙烯基]苯并咪唑(化合物1)、1-(4-乙氧基苯基)-5-[(Z)-2-(4-乙基苯基)乙烯基]苯并咪唑(化合物2)和1-(4-乙氧基苯基)-5-[2-(4-乙基苯基)-乙基]苯并咪唑(化合物27)：



[0312] 向化合物1-3 (86.7g, 0.28mol, 1.0当量) 的乙醇 (2.2L) 溶液中添加乙酸甲脒 (88.8g, 0.85mol, 3当量)。将反应物在回流下加热9小时并且冷却至室温同时搅拌过夜。在减压下除去溶剂并且将残余物用水 (500mL) 稀释, 搅拌30分钟并且过滤。将得到的固体用水

良好冲洗并且与甲苯反复共沸。将固体在50℃下的真空烘箱中干燥以得到呈橙色固体的化合物1-4 (83.5g, 94%产率), 其不经进一步纯化即使用。

[0313] 1-(4-乙氧基苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲腈(化合物1-5)的合成

[0314] 将N,N-二甲基乙酰胺(125mL)、水(3mL)和聚(甲氧基氢)硅氧烷(3mL)的混合物用氮气流脱气15分钟。将化合物1-4 (5g, 15.7mmol, 1当量)、氰化锌(3.7g, 31.5mmol, 2当量)和锌粉(410mg, 6.3mmol, 0.4当量)添加到混合物中, 将其加热到100℃。添加二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(255mg, 0.3mmol, 0.05当量)并且继续加热3小时。使反应物冷却至室温, 倾倒入500mL水中并且用乙酸乙酯(2x 500mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩以得到呈淡粉色固体的化合物1-5 (3.6g, 88%产率)。

[0315] 1-(4-乙氧基苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(化合物1-6)的合成

[0316] 将化合物1-5 (3.6g, 13.5mmol, 1当量)的二氯甲烷(90mL)溶液用干冰/乙腈浴冷却。通过加料漏斗逐滴添加1.5M二异丁基氢化铝的甲苯溶液(2.88g, 13.5mL, 20.2mmol, 1.5当量)。在添加完成时, 使反应物缓慢升温到室温。将反应物倾倒入10%酒石酸钾钠溶液(250mL)中并且搅拌20分钟。将层分离并且将二氯甲烷用饱和盐水(100mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化, 用0%-25%乙酸乙酯的庚烷梯度溶液洗脱, 以得到呈白色固体的化合物1-6 (1.6g, 44%产率)。

[0317] (4-乙基苄基)三苯基氯化磷(化合物1-8)的合成

[0318] 向经过搅拌的4-乙基苄基氯溶液(1.54g, 10mmol, 1当量)中添加三苯基膦(2.62g, 10mmol, 1当量)的甲苯(30mL)溶液。将反应物在回流下加热48小时, 并且使其冷却至室温经过周末。将悬浮液过滤, 用甲苯(2x 5mL)洗涤并且干燥以得到呈白色固体的化合物1-8 (2.5g, 60%产率)。

[0319] 1-(4-乙氧基苄基)-5-[(E)-2-(4-乙基苄基)乙烯基]苯并咪唑(化合物1)和1-(4-乙氧基苄基)-5-[(Z)-2-(4-乙基苄基)乙烯基]苯并咪唑(化合物2)的合成

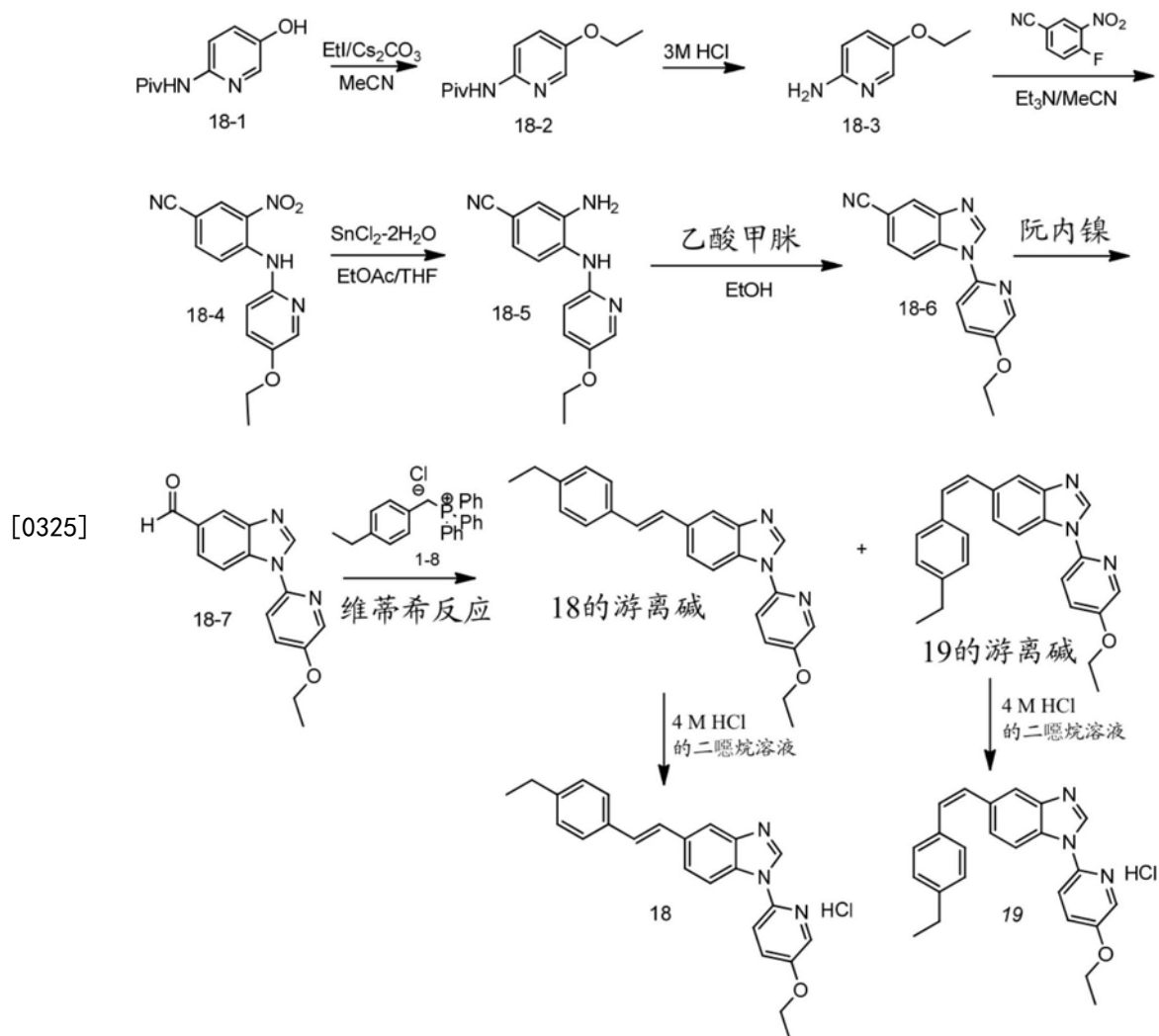
[0320] 将化合物1-8 (157mg, 0.38mmol, 1当量)溶解于无水四氢呋喃(5mL)中并且冷却至-78℃。添加2.5M正丁基锂的己烷溶液(160μL, 0.40mmol, 1.05当量)并且在-78℃下将反应物搅拌1小时。添加化合物1-6 (100mg, 0.38mmol, 1当量)并且使反应物经2小时升温到室温。浓缩反应物并且将残余物溶解于二氯甲烷(3mL)中。将此溶液过滤并且利用AnaLogix 4g柱通过色谱法纯化, 用0%-40%乙酸乙酯的庚烷梯度溶液洗脱。这样得到呈淡黄色半固体的1-(4-乙氧基苄基)-5-(4-乙基苄乙烯基)-1H-苯并[d]咪唑(85mg, 61%产率)。在两倍规模下再进行一轮操作, 并且在AnaLogix 8g柱上分离顺式和反式异构体, 用0%-40%乙酸乙酯的庚烷梯度溶液洗脱以得到101mg化合物1 (37%产率)和42mg化合物2 (15%产率)。

[0321] 1-(4-乙氧基苄基)-5-(4-乙基苄基)-1H-苯并[d]咪唑(化合物27)的合成

[0322] 将化合物1和化合物2的混合物(75mg, 0.20mmol, 1当量)溶解于甲醇(40mL)中并且添加20%钯/碳(15mg, 50%湿润)。将反应物在60psi下氢化18小时。将反应物通过硅藻土过滤并且将衬垫用甲醇(2x 10mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩。将残余物从庚烷(2x 5mL)中浓缩以得到呈棕褐色固体的化合物27 (68mg, 88%产率)。

[0323] 实施例13-盐酸E-1-(5-乙氧基吡啶-2-基)-5-(4-乙基苄乙烯基)-1H-苯并[d]咪唑(化合物18)和盐酸Z-1-(5-乙氧基吡啶-2-基)-5-(4-乙基苄乙烯基)-1H-苯并[d]咪唑(化合物19)的合成

[0324] 根据下列流程合成盐酸E-1-(5-乙氧基吡啶-2-基)-5-(4-乙基苯乙烯基)-1H-苯并[d]咪唑(化合物18)和盐酸Z-1-(5-乙氧基吡啶-2-基)-5-(4-乙基苯乙烯基)-1H-苯并[d]咪唑(化合物19)：



[0326] 使用实施例13作为用于化合物18、19、20、21和42的通用程序。化合物42的合成在从维蒂希反应安置甲基酯基团之后需要一个额外步骤(Grignard反应)。

[0327] N-(5-乙氧基吡啶-2基)棕榈酰胺(化合物18-2)的合成

[0328] 将碘乙烷(4.98g, 2.55mL, 31.90mmol, 1.64当量)添加到N-(5-羟基吡啶-2基)棕榈酰胺(18-1)(3.76g, 19.38mmol, 1.0当量)和Cs₂CO₃(10.37g, 31.94mmol, 1.64当量)的乙腈(125mL)悬浮液中并且搅拌混合物过夜。将反应混合物与来自较小轮操作的反应混合物(从1g 18-1得到)合并, 过滤并且将固体用乙酸乙酯(150mL)洗涤。将滤液浓缩至接近干燥并且将残余物在乙酸乙酯(175mL)与H₂O(100mL)之间进行分配。将有机相用饱和盐水(100mL)洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到呈棕褐色固体的粗化合物18-2(4.59g, 67%产率), 其用于下一步骤。

[0329] 5-乙氧基吡啶-2-胺(化合物18-3)的合成

[0330] 将粗化合物18-2(4.59g, 20.67mmol, 1.0当量)和3M HCl(75mL)的混合物用Dean-Stark分水器(Dean-Stark trap)回流以收集形成的新戊酸。2小时之后, 将混合物冷却至室温接着进行冰浴。通过缓慢添加6N氢氧化钠使混合物为碱性(pH 9)。将混合物用乙酸乙酯

(1x 100mL, 1x 50mL) 萃取。将合并的有机层用饱和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到呈棕褐色固体的粗化合物18-3 (2.54g, 86%产率), 其用于下一步骤。

[0331] 4-(5-乙氧基吡啶-2-基氨基)-3-硝基苄腈 (化合物18-4) 的合成

[0332] 将三乙胺 (2.04g, 2.8mL, 20.16mmol, 1.15当量) 添加到粗化合物18-3 (2.54g, 18.40mmol, 1.05当量) 和4-氟-3-硝基苄腈 (2.90g, 17.53mmol, 1.0当量) 的乙腈 (70mL) 溶液中。将黄色-橙色溶液加热至回流。混合物变成红色-橙色, 其加深到红色。4小时之后, 将混合物冷却至室温并且在减压下浓缩。将残余物在乙酸乙酯 (300mL) 与H₂O (250mL) 之间进行分配。一些不可溶的红色固体出现在分界面上。将有机相过滤以除去少量红色固体 (LC-MS 显示固体为18-4)。将滤液用H₂O (20mL)、饱和盐水 (100mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将残余固体与上文得到的固体合并, 用叔丁基甲基醚研碎, 过滤并且干燥以得到呈红色固体的化合物18-4 (2.20g, 42%产率, 87%纯度)。

[0333] 3-氨基-4-(5-乙氧基吡啶-2-基氨基)-3-硝基苄腈 (化合物18-5) 的合成

[0334] 将化合物18-4 (1.56g, 5.5mmol, 1.0当量) 在乙酸乙酯 (100mL) 和四氢呋喃 (25mL) 的混合物中的红棕色溶液加热到50℃并且分次添加SnCl₂·2H₂O (4.35g, 19.25mmol, 3.5当量)。将混合物加热到60℃-62℃并且保持3小时。在加热期间, 反应混合物的颜色逐渐变浅为黄色并且形成浅色悬浮液。将混合物冷却至室温, 通过缓慢添加饱和碳酸氢钠 (25mL) 淬灭并且将得到的黄色悬浮液搅拌15min。将混合物通过硅藻土衬垫过滤并且将衬垫用乙酸乙酯 (4x 50mL) 洗涤。将黄色滤液用饱和碳酸氢钠 (100mL) 和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并且过滤。在减压下浓缩之后, 分离呈棕褐色/棕色固体的18-5 (1.37g, 98%产率), 其随后用于下一步骤。

[0335] 1-(5-乙氧基吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲腈 (化合物18-6) 的合成

[0336] 将化合物18-5 (1.37g, 5.39mmol, 1.0当量)、乙酸甲脒 (1.72g, 16.5mmol, 3.06当量) 和乙醇 (70mL) 的暗棕色混合物回流17小时。回流1.5小时之后, 形成了浅色悬浮液。将混合物冷却至室温并且搅拌整个周末。将灰棕色悬浮液在减压下浓缩至接近干燥。将残余的浓浆液用H₂O (75mL) 稀释并且在搅拌的情况下将悬浮液研碎30min。将悬浮液过滤并且将固体用水 (2x 50mL) 洗涤并且在过滤器上干燥3.5小时。在50℃下的真空烘箱中进一步干燥过夜之后, 获得呈棕色固体的化合物18-6 (1.31g, 93%产率)。

[0337] 1-(5-乙氧基吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛 (化合物18-7) 的合成

[0338] 将化合物18-6 (0.53g, 2.0mmol, 1.0当量) 溶解于98%甲酸中。将阮内镍2800 (0.66g极H₂O湿润) 悬浮于H₂O (4mL) 中并且添加到甲酸溶液中。将混合物加热至回流, 持续30min。将混合物冷却至室温并且通过硅藻土衬垫过滤并且将衬垫用25%含水乙醇 (2x 25mL) 洗涤。将滤液在减压下浓缩为小体积并且用H₂O稀释, 其导致形成浓稠的棕褐色浆液。将浆液用足够的二氯甲烷 (75mL) 稀释以溶解所有固体。在剧烈搅拌的同时, 通过缓慢添加饱和碳酸氢钠使两相混合物为碱性 (pH>7)。形成了其相分离极慢的乳液。将有机相首先用固体氯化钠干燥并且将上清液离心并经硫酸钠进一步干燥。将混合物过滤并且在减压下浓缩以得到棕褐色/棕色固体。将粗产物在AnaLogix自动化色谱系统 (干法装载) 上纯化, 用0%-5%甲醇的二氯甲烷梯度溶液洗脱以得到呈淡黄色-棕褐色固体的化合物18-7 (0.35g, 66%产率)。

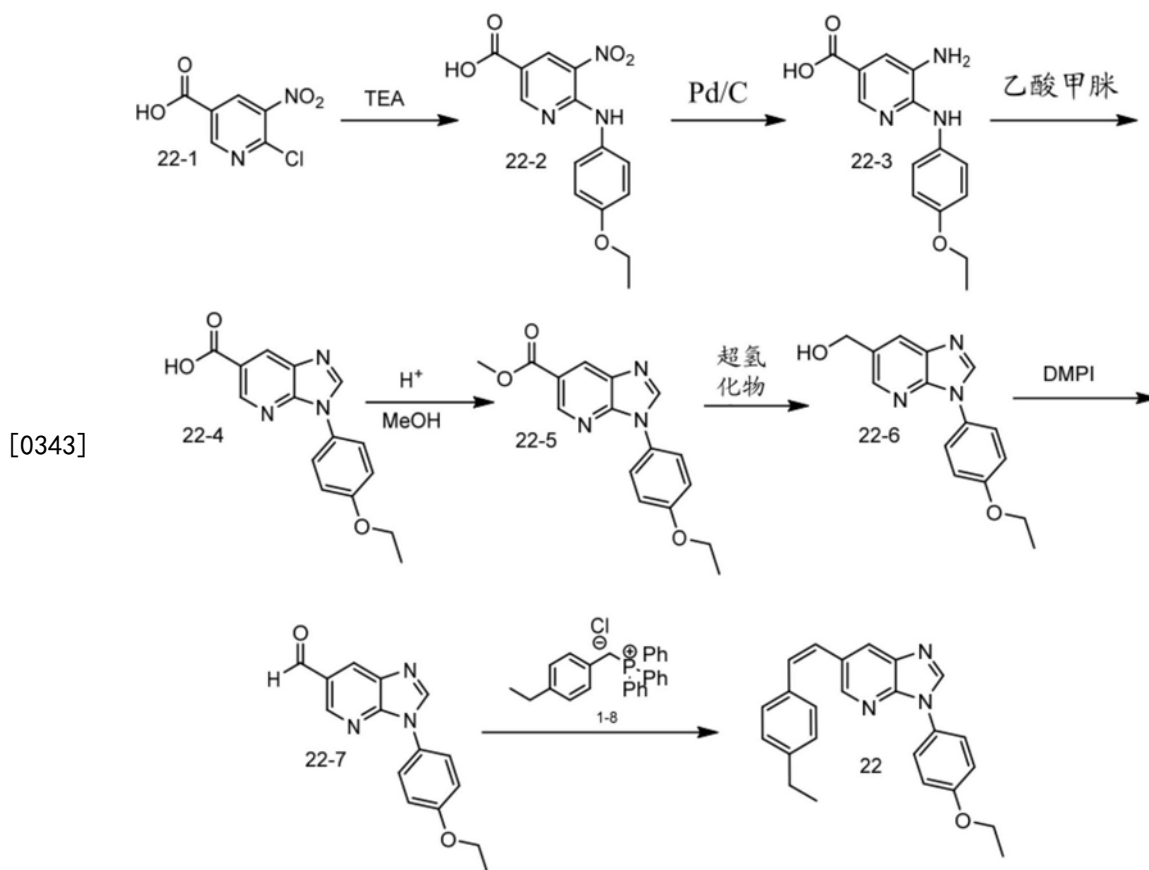
[0339] 盐酸E-1-(5-乙氧基吡啶-2-基)-5-(4-乙基苯乙烯基)-1H-苯并[d]咪唑 (化合物

18) 和盐酸Z-1-(5-乙氧基吡啶-2-基)-5-(4-乙基苯乙烯基)-1H-苯并[d]咪唑(化合物19)的合成

[0340] 将化合物1-8 (1.09g, 2.62mmol, 2.0当量) 的四氢呋喃 (40mL) 的白色悬浮液冷却至-55℃并且在-55℃至-50℃下逐滴添加2.5M n-BuLi的己烷 (0.97mL, 2.43mmol, 1.85当量) 溶液。在此同一温度范围内将黄橙色悬浮液搅拌1小时。将混合物冷却至-75℃并且添加化合物18-7 (0.35g, 1.31mmol, 1.0当量), 使用四氢呋喃 (5mL) 冲洗烧瓶。使混合物升温到室温并且搅拌17.5小时。将淡褐色悬浮液在减压下浓缩为小体积并且将残余物在二氯甲烷 (75mL) 与碳酸氢钠溶液 (50mL) 之间进行分配。将有机相用饱和盐水 (50mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并且在减压下浓缩以得到棕褐色粘性油。将粗产物在AnaLogix自动化色谱系统 (干式装载) 上纯化, 用0%-60%乙酸乙酯/庚烷梯度溶液洗脱。将含有化合物18的游离碱的级分浓缩以得到部分纯化的材料。将白色固体在AnaLogix自动化色谱系统上再纯化, 用0%-3%甲醇的二氯甲烷梯度溶液洗脱, 以得到开始结晶的无色膜。将膜溶解于最小体积的叔丁基甲基醚中, 用庚烷稀释并且在减压下缓慢浓缩混合物以得到呈白色固体的化合物19的游离碱 (170mg, 35%产率)。将4M二噁烷中的HCl溶液 (0.4mL) 逐滴添加到化合物19的游离碱 (140mg) 的二氯甲烷 (20mL) 溶液中。在室温下将溶液搅拌2小时, 用甲苯 (10mL) 稀释并且将混合物在减压下浓缩。将残余固体悬浮于甲苯 (10mL) 中并且将悬浮液在减压下浓缩。将固体用庚烷 (10mL) 研碎, 过滤, 用庚烷 (10mL) 洗涤并且在氮气下干燥。在40℃下的真空烘箱中将固体进一步干燥过夜, 以得到呈轻微灰白色固体的化合物19 (134mg)。在减压下将含有化合物18游离碱的级分浓缩以得到部分纯化的材料。将粘性膜在AnaLogix自动化色谱系统上再纯化, 用0%-3%甲醇的二氯甲烷梯度溶液洗脱以得到开始结晶的无色膜。将部分结晶的残余物用最小体积的叔丁基甲基醚研碎并且用庚烷稀释悬浮液, 接着浓缩以得到呈白色固体的化合物18的游离碱 (190mg, 44%产率)。以类似于19的方式制备HCl盐形式, 以得到164mg呈轻微灰白色固体的化合物18。

[0341] 实施例14-(Z)-3-(4-乙氧基苯基)-6-(4-乙基苯乙烯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(化合物22)的合成

[0342] 根据下列流程合成 (Z)-3-(4-乙氧基苯基)-6-(4-乙基苯乙烯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(化合物22):



[0344] 使用实施例14作为用于化合物22和24的通用程序

[0345] 6-(4-乙氧基苯基氨基)-5-硝基烟酸(化合物22-2)的合成

[0346] 向6-氯-5-硝基烟酸(22-1)(10g, 49mmol, 1.0当量)的乙腈(150mL)溶液中添加三乙胺(15.1mL, 109mmol, 2.2当量)和4-乙氧基苯胺(6.7mL, 52mmol, 1.05当量)。将混合物加热回流18小时并且在减压下浓缩。将残余物悬浮于水(100mL)中并且用6N盐酸将pH调节到4。将水相用乙酸乙酯和四氢呋喃的2:1混合物(4x 100mL)萃取。将有机层合并,经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩以得到呈黑色固体的粗化合物22-2(14g, 96%产率)。

[0347] 3-(4-乙氧基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-羧酸(化合物22-4)的合成

[0348] 将粗化合物22-2(14g, 46.2mmol, 1.0当量)悬浮于甲醇(250mL)中并且添加20%钯/碳(1.5g, 50%湿润)。在50psi下将反应物氢化78小时,通过硅藻土过滤并且将衬垫用甲醇(50mL)洗涤。在不经任何进一步处理的情况下对此溶液进行下一步骤。向此22-3(~10g, 33.6mmol, 1.0当量)的甲醇(225mL)溶液中添加乙酸甲脒(10g, 96mmol, 2.8当量)。将反应物回流18小时。在减压下除去溶剂并且添加水(100mL)。用6N盐酸将pH调节到4。将水相用2:1乙酸乙酯和四氢呋喃的混合物(4x 100mL)萃取。将有机相合并,经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩,以得到呈棕色固体的化合物22-4(8.3g, ~75%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0349] 3-(4-乙氧基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酸甲酯(化合物22-5)的合成

[0350] 将化合物22-4(3g, 10.6mmol, 1当量)溶解于甲醇(300mL)中并且添加硫酸(0.5mL)。将反应物回流48小时,然后在减压下浓缩成浆液。将材料用30%乙酸乙酯的庚烷溶液通过柱色谱法纯化以得到呈淡黄色油状物的化合物22-5(1.0g, 32%产率)。

[0351] (3-(4-乙氧基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基) 甲醇 (化合物22-6) 的合成

[0352] 将化合物22-5 (750mg, 2.5mmol, 1当量) 溶解于无水四氢呋喃 (20mL) 中并且添加1.0M超氢化物的四氢呋喃溶液 (6.3mL, 6.3mmol, 2.5当量)。将反应物在室温下搅拌1小时, 然后倾倒入饱和氯化铵 (100mL) 中。将水相用乙酸乙酯 (4x 20mL) 萃取。将有机层合并, 经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩。将棕色残余物用50%-100%乙酸乙酯的庚烷梯度溶液通过柱色谱法纯化, 并且最终用乙醇冲洗, 以得到呈淡黄色半固体的22-6 (600mg, 70%产率)。

[0353] 3-(4-乙氧基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲醛 (化合物22-7) 的合成

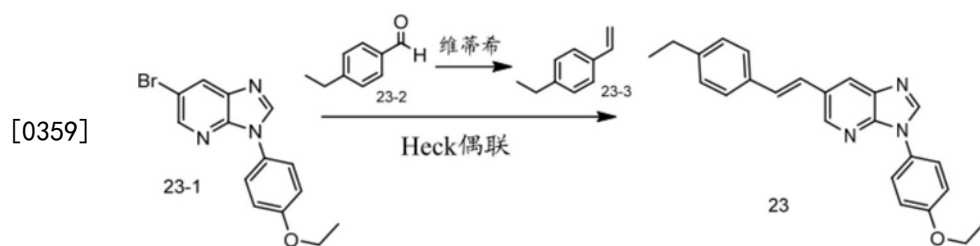
[0354] 将化合物22-6 (570mg, 2.1mmol, 1当量) 溶解于四氢呋喃 (30mL) 中并且添加Dess-Martin高碘烷 (1g, 2.35mmol, 1.1mmol)。将反应物在室温下搅拌1小时, 然后倾倒入饱和碳酸氢钠中。将水相用二氯甲烷 (4x 10mL) 萃取。将有机层合并, 经硫酸钠干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将残余物用甲基叔丁基醚 (2x 10mL) 研碎以得到呈灰白色固体的化合物22-7 (500mg, 80%产率)。

[0355] (Z)-3-(4-乙氧基苯基)-6-(4-乙基苯乙烯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (化合物22) 的合成

[0356] 将化合物1-8 (328mg, 0.78mmol, 1.05当量) 溶解于无水四氢呋喃 (10mL) 中并且冷却至-78℃。添加2.5M正丁基锂的己烷溶液 (315μl, 0.78mmol, 1.05当量) 并且将反应物在-78℃下搅拌1小时。然后, 添加化合物22-7 (200mg, 0.75mmol, 1当量) 并且使反应物经2小时升温到室温。将反应物在减压下浓缩并且将残余物溶解于二氯甲烷 (3mL) 中。将此溶液过滤并且在AnaLogix 8g柱上层析, 用0%-60%乙酸乙酯的庚烷梯度溶液洗脱, 以得到纯的化合物22 (35mg, 13%产率)。再进行一轮操作以得到大致当量的纯产物。

[0357] 实施例15-(E)-3-(4-乙氧基苯基)-6-(4-乙基苯乙烯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (化合物23) 的合成

[0358] 根据下列流程合成 (E)-3-(4-乙氧基苯基)-6-(4-乙基苯乙烯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (化合物23) :



[0360] 使用实施例15作为用于化合物3、23和25的通用程序

[0361] 以类似于化合物1-4的方式制备化合物23-1

[0362] 1-乙基-4-乙烯基苯 (化合物23-3) 的合成

[0363] 将甲基三苯基碘化磷 (8.08g, 20mmol, 1当量) 溶解于无水四氢呋喃 (50mL) 中并且冷却至-78℃。添加2.5M正丁基锂的己烷溶液 (8mL, 20mmol, 1当量), 在-78℃下将反应物搅拌1小时并且使其经1小时升温到室温。以四氢呋喃 (15mL) 溶液的形式添加4-乙基苯甲醛 (2.75mL, 20mmol, 1当量) 并且在室温下使反应物搅拌2小时。将反应物在减压下浓缩并且将残余物悬浮于庚烷 (60mL) 中。将此悬浮液通过碱性氧化铝 (20g) 过滤并且将衬垫用庚烷 (50mL) 洗涤。在减压下将溶剂除去以得到呈淡黄色油状物的化合物23-3 (2g, 76%产率)。

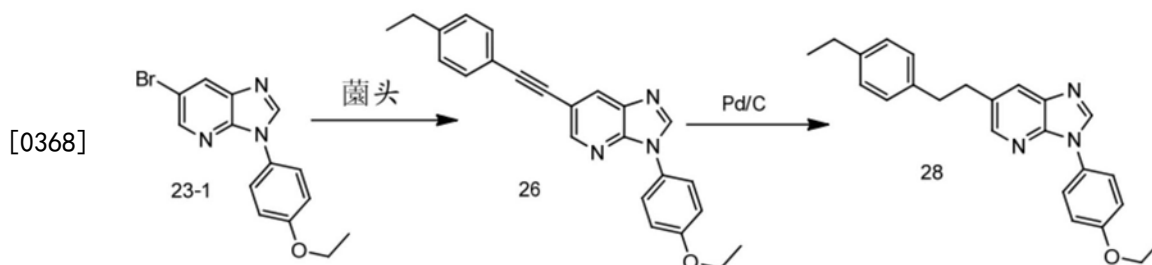
[0364] (E)-3-(4-乙氧基苯基)-6-(4-乙基苯乙烯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (化合物

23)的合成

[0365] 将化合物23-1 (150mg, 0.47mmol, 1当量)、化合物23-3 (187mg, 1.42mmol, 3当量) 和三乙胺 (1mL) 溶解于无水二甲基甲酰胺 (2mL) 中。添加乙酸钯 (6.3mg, 0.028mmol, 0.06当量) 和三邻甲苯基膦 (14mg, 0.056mmol, 0.1当量) 并且将反应物在微波中在150℃下加热1.5小时。将反应物倾倒入水和乙酸乙酯的1:1混合物 (20mL) 中, 并且将层分离。将水相用乙酸乙酯 (3x 5mL) 萃取。将有机层合并并且经硫酸钠干燥。在减压下将溶剂除去并且将得到的残余物在AnaLogix 8g柱上层析, 用0%-100%乙酸乙酯的庚烷梯度溶液洗脱, 以得到呈灰白色固体的化合物23 (96mg, 55%产率)。

[0366] 实施例16-3-(4-乙氧基苯基)-6-[2-(4-乙基苯基)-乙炔基]咪唑并[4,5-b]吡啶 (化合物26) 和3-(4-乙氧基苯基)-6-(4-乙基苯乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (化合物28) 的合成

[0367] 根据下列流程合成3-(4-乙氧基苯基)-6-[2-(4-乙基苯基)-乙炔基]咪唑并[4,5-b]吡啶 (化合物26) 和3-(4-乙氧基苯基)-6-(4-乙基苯乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (化合物28):



[0369] 使用实施例16作为用于化合物26、28和35的通用程序。

[0370] 3-(4-乙氧基苯基)-6-((4-乙基苯基)乙炔基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (26) 的合成

[0371] 将化合物23-1 (250mg, 0.8mmol, 1当量)、4-乙基苯基乙炔 (132μL, 0.95mmol, 1.2当量) 和三乙胺 (200μL, 2.7mmol, 1.8当量) 悬浮于甲苯 (6mL) 中。添加双(三苯基膦)二氯化钯 (27mg, 0.07mmol, 0.05当量) 和碘化铜(I) (7mg, 0.07mmol, 0.05当量) 并且将反应物在室温下搅拌4小时。将反应物通过硅胶 (2g) 过滤并且将硅胶用甲苯 (2x 5mL) 洗涤。在减压下将滤液浓缩以得到橙色半固体。将两轮操作的产物合并并且在AnaLogix (24g) 柱上层析, 用0%-100%乙酸乙酯的庚烷梯度溶液洗脱, 以得到呈橙色固体的化合物26 (150mg, 34%产率)。

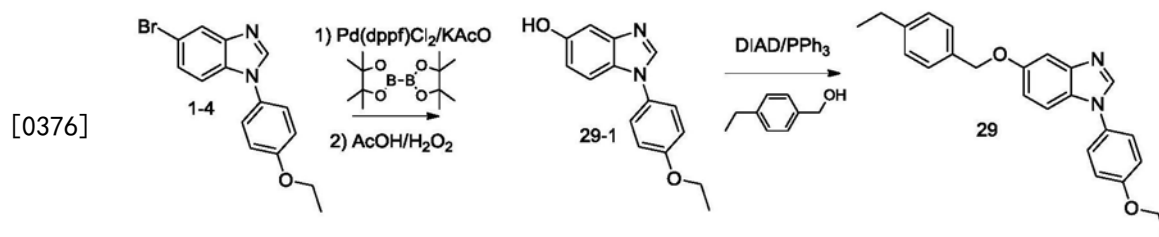
[0372] 3-(4-乙氧基苯基)-6-(4-乙基苯乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (化合物28) 的合成

[0373] 将化合物26 (100mg, 0.27mmol, 1当量) 溶解于甲醇中并且添加20%钯/碳 (10mg, 50%湿润)。将反应物在60psi下氢化96小时。在此期间, 在两个时机中添加额外催化剂 (5mg) 以完成反应。当显示出反应完成时, 将反应物通过硅藻土过滤并且将衬垫用甲醇 (10mL) 洗涤。将溶液浓缩并且将残余物用庚烷 (3x 1mL) 研碎, 以得到呈棕褐色固体的化合物28 (54mg, 52%产率)。

[0374] 实施例17-1-(4-乙氧基苯基)-5-(4-乙基苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑 (化合物29) 的合成

[0375] 根据下列流程合成1-(4-乙氧基苯基)-5-(4-乙基苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑 (化合

物29)：



[0377] 使用实施例17作为用于化合物29、31和32的通用程序。

[0378] 1-(4-乙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-醇(化合物29-1)的合成

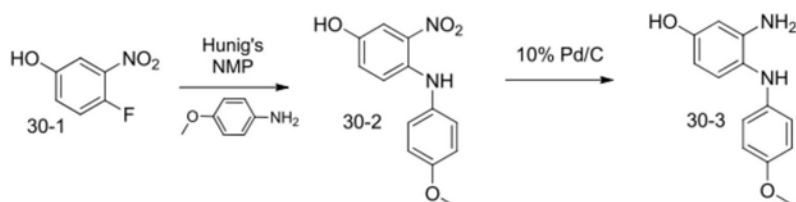
[0379] 将化合物1-4 (0.3g, 0.9mmol, 1.0当量) 溶解于二噁烷 (150mL) 中, 然后连续地添加双(频哪醇)二硼 (0.3g, 1.1mmol, 1.2当量)、乙酸钾 (0.2g, 1.9mmol, 2.0当量) 以及二氯甲烷复合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯化钯 (40mg, 0.05mmol, 0.05当量)。将反应物在氮气流下脱气10分钟并且回流过夜。将反应物通过硅藻土过滤, 然后将其用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤。在减压下将溶剂蒸发并且将残余物溶解于四氢呋喃 (20mL) 中。将溶液冷却至0℃并且逐滴添加冰乙酸 (90μL, 1.4mmol, 1.5当量)。将混合物在0℃下搅拌1h, 这时缓慢添加过氧化氢水溶液 (水中30重量%, 220μL, 1.9mmol, 2当量)。将反应混合物搅拌5h, 这时LC-MS显示反应完成并且将混合物用水稀释。弃水相并且将有机层用亚硫酸钠 (0.2g, 1.9mmol, 2当量) 的水溶液处理并且在室温下搅拌15分钟。将有机相分离并且经硫酸钠干燥。将溶剂在减压下蒸发, 以得到呈红色固体的化合物29-1 (0.3g, 定量产率), 其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0380] 1-(4-乙氧基苯基)-5-(4-乙基苄氧基)-1H-苯并[d]咪唑(化合物29)的合成

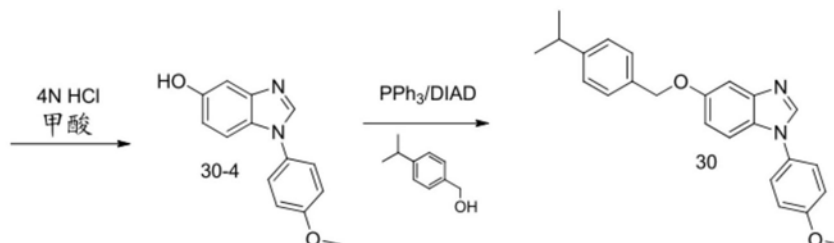
[0381] 在0℃下向三苯基膦 (0.5g, 2.0mmol, 2.0当量) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液中逐滴添加重氮羧酸二异丙酯 (0.4mL, 2.0mmol, 2.0当量)。将混合物在0℃下搅拌50分钟。此时, 缓慢添加化合物29-1 (0.3mL, 1.0mmol, 1.0当量) 和4-乙基苯甲醇 (0.2mL, 1.1mmol, 1.1当量) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液。将反应物在室温下搅拌过夜, 此时LC-MS指示反应完全。将混合物在减压下浓缩并且吸附在硅胶 (3g) 上。将化合物在AnaLogix (SF 15-24g) 柱上纯化, 用10%-60%乙酸乙酯的庚烷梯度溶液洗脱, 持续30分钟, 接着通过100%乙酸乙酯洗脱, 持续5分钟, 以得到呈棕褐色固体的化合物29 (77mg, 21%产率)。

[0382] 实施例18-5-(4-异丙基苄氧基)-1-(4-甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑(化合物30)的合成

[0383] 根据下列流程合成5-(4-异丙基苄氧基)-1-(4-甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑(化合物30)：



[0384]



[0385] 4-(4-甲氧基苯基氨基)-3-硝基苯酚(化合物30-2)的合成

[0386] 向4-氟-3-硝基苯酚(2.0g, 13mmol, 1.0当量)的N-甲基-2-吡咯烷酮(10ml)溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(2.2mL, 13mmol, 1.0当量)和4-甲氧基苯胺(1.9g, 15mmol, 1.2当量)。将混合物加热到165℃过夜,此时LC-MS指示反应完全。将混合物冷却至室温并且用乙酸乙酯稀释。将有机相用水、饱和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并且在减压下蒸发。经45分钟使用0%-50%乙酸乙酯的庚烷梯度溶液将化合物在AnaLogix (SF40-150g)柱上纯化,以得到呈红色固体的化合物30-2(2.2g, 67%产率)。

[0387] 3-氨基-4-(4-甲氧基苯基氨基)苯酚(化合物30-3)的合成

[0388] 将化合物30-2(2.2g, 8.5mmol, 1.0当量)溶解于乙酸乙酯(200mL)中并且添加10% Pd/C(0.44g, 50%水湿润)。将反应物在20psi下氢化4h直到氢气消耗完全。将材料通过硅藻土过滤并且将衬垫用乙酸乙酯(200mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,以得到呈暗红色油状物的化合物30-3(2.0g, 定量产率)。

[0389] 1-(4-甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-醇(化合物30-4)的合成

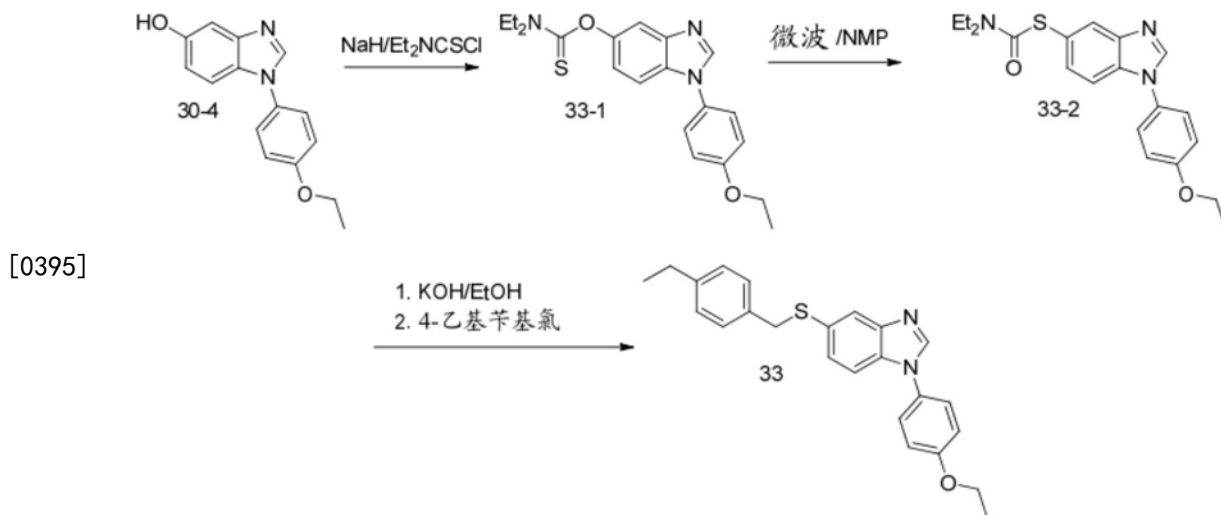
[0390] 将化合物30-3(1.0g, 4.3mmol, 1.0当量)悬浮于4N盐酸水溶液(10mL)中并且添加甲酸(1.3mL)。将反应物在密封管中在100℃下加热2h,此时LC-MS指示反应完全。将反应物冷却至室温并且用水(30mL)稀释。用固体碳酸氢钠将混合物的pH调节到8并且用乙酸乙酯(3x 50mL)对混合物进行萃取。将有机层合并,经硫酸钠干燥并且在减压下蒸发。将粗固体用甲基叔丁基醚研碎,以得到呈暗红色固体的化合物30-4(0.9g, 87%产率)。

[0391] 5-(4-异丙基苄氧基)-1-(4-甲氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑(化合物30)的合成

[0392] 这个程序类似于用于化合物29-1向化合物29转化的程序。经35分钟使用0%-70%乙酸乙酯的庚烷梯度溶液将化合物在AnaLogix (SF 25-40g)柱上纯化,以得到呈棕褐色固体的化合物30(0.2g, 28%产率)。

[0393] 实施例19-1-(4-乙氧基苯基)-5-(4-乙基苄硫基)-1H-苯并[d]咪唑(化合物33)的合成

[0394] 根据下列流程合成1-(4-乙氧基苯基)-5-(4-乙基苄硫基)-1H-苯并[d]咪唑(化合物33):



[0396] 0-1-(4-乙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基二乙基硫代氨基甲酸酯(化合物33-1)的合成

[0397] 将化合物30-4 (0.4g, 1.6mmol, 1.0当量)的四氢呋喃/二甲基甲酰胺(1:1, 10mL)溶液逐滴添加到氢化钠(60%分散于矿物油中)(77mg, 1.9mmol, 1.2当量)的四氢呋喃(5mL)悬浮液中。10分钟之后,添加二乙基硫代氨基甲酸酯氯(0.3g, 1.8mmol, 1.1当量)并且将反应物在60℃下加热5h。将冷却的混合物倾倒入1N氢氧化钠水溶液(20mL)中并且用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取。将有机层合并,用硫酸钠干燥并且在减压下蒸发。将化合物在AnaLogix (SF 15-24g)柱上纯化,用30%-100%乙酸乙酯的庚烷梯度溶液经40分钟洗脱,以得到呈棕色油状物的化合物33-1 (0.4g, 65%产率)。

[0398] S-1-(4-乙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基二乙基硫代氨基甲酸酯(化合物33-2)的合成

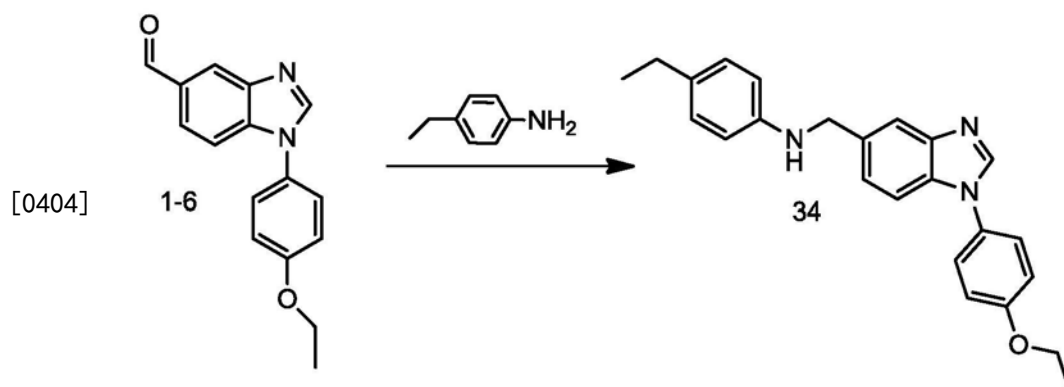
[0399] 将化合物33-1 (0.5g, 1.5mmol, 1.0当量)的N-甲基-2-吡咯烷酮(4mL)的溶液放置于微波(250W)中并且在250℃下加热1.5h,此时TLC指示反应完全。将混合物冷却至室温并且用乙酸乙酯(20mL)稀释。将有机相用水(2x 20mL)洗涤,经硫酸钠干燥并且在减压下蒸发。将化合物在AnaLogix (SF 15-24g)柱上纯化,用0%-60%乙酸乙酯的庚烷梯度溶液洗脱,以得到呈棕色油状物的化合物33-2 (0.13g, 23%产率)。

[0400] 1-(4-乙氧基苯基)-5-(4-乙基苄硫基)-1H-苯并[d]咪唑(化合物33)的合成

[0401] 将化合物33-2 (0.13g, 0.35mmol, 1.0当量)的乙醇(10mL)溶液用6N氢氧化钾水溶液(5mL)处理。将反应物加热回流过夜,此时LC-MS指示反应完全(注意:在LC-MS上观测到的m/z对应于1,2-双(1-(4-乙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)二硫烷)。在减压下将溶剂蒸发,并且将残余物溶解于乙醇(20mL)中。将混合物用过量硼氢化钠(200mg)处理并且在室温下搅拌直到通过LC-MS不再观测到二硫化物产物。添加4-乙基苄基氯(61mg, 0.39mmol, 1.1当量)并且将混合物在室温下搅拌过夜。在减压下将溶剂蒸发并且将残余物用乙酸乙酯稀释。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥并且在减压下蒸发。将化合物在AnaLogix (SF 10-8g)柱上纯化,用0%-35%乙酸乙酯的庚烷梯度溶液经25分钟洗脱,以得到呈灰白色固体的化合物33 (50mg, 10%产率)。

[0402] 实施例20-N-((1-(4-乙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-4-乙基苯胺(化合物34)的合成

[0403] 根据下列流程合成N-((1-(4-乙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-4-乙基苯胺(化合物34)：

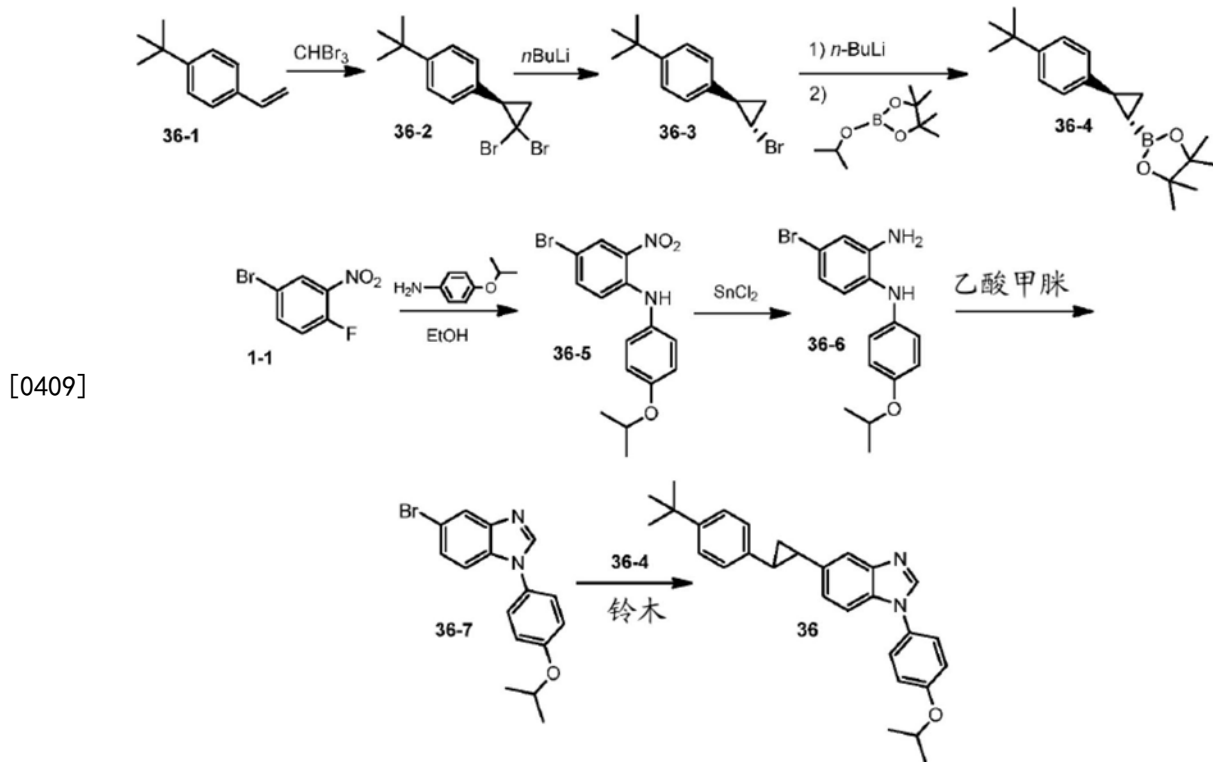


[0405] N-((1-(4-乙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-4-乙基苯胺(化合物34)的合成

[0406] 通过加料漏斗向化合物1-6 (1g, 3.8mmol, 1当量) 的30mL甲醇溶液中添加4-乙基苯胺 (455mg, 3.8mmol, 1当量)。在添加完成时, 将反应物加热到60℃持续1h, 然后使其冷却至室温。在达到室温时, 缓慢添加硼氢化钠 (143mg, 3.8mmol, 1当量) 并且在室温下搅拌30分钟。添加碳酸氢钠饱和溶液 (10mL), 接着搅拌20分钟。将反应物用二氯甲烷 (50mL) 稀释, 将有机层分离, 经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩。将得到的材料干式装载到AnaLogix (80g) 柱上并且用25%-100% 乙酸乙酯的庚烷梯度溶液洗脱, 以得到呈白色固体的化合物34 (430mg, 31%产率)。

[0407] 实施例21-5-[2-(4-叔丁基苯基)-环丙基]-1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑(化合物36)的合成

[0408] 根据下列流程合成5-[2-(4-叔丁基苯基)环丙基]-1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑(化合物36)：



[0410] 1-(叔丁基)-4-(2,2-二溴环丙基)-苯(化合物36-2)的合成

[0411] 将1-(叔丁基)-4-乙烯基苯(36-1)(29.1g,182mmol,1当量)和苄基三乙基溴化铵(1.2g,4.4mmol,0.02当量)的溴仿(135mL,1.55mol,8.5当量)溶液冷却至0℃。在剧烈机械搅拌的情况下,一次性添加50%氢氧化钠水溶液(145mL,2.77mol,23当量)(警告:放热;温度达到60℃),从而导致形成浓稠的棕褐色悬浮液。继续搅拌2小时,同时使反应物回到室温,此时GC-MS指示反应完全。将反应混合物用甲基叔丁基醚(200mL)稀释并且过滤。将滤液转移到分液漏斗中,并且将层分离。将水层用甲基叔丁基醚(2x 200mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(500mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下蒸发成棕色液体(90g)。将粗材料通过硅胶塞(300g),用庚烷洗脱以得到呈微黄色液体的36-2(67g,定量产率)。

[0412] (反式)-1-(2-溴环丙基)-4-(叔丁基)苯(36-3)的合成

[0413] 在保持温度低于-70℃的这种速率下向36-2(16.6g,50mmol,1当量)的四氢呋喃(250mL)溶液中添加2.5M正丁基锂的己烷(22mL,55mmol,1.1当量)溶液。在添加完成时,将反应物在-78℃下搅拌2小时。在甲醇中淬灭的反应物等分试样的GC-MS指示剩余了10%起始材料以及反式和顺式异构体的1:1混合物。添加额外的2.5M正丁基锂的己烷(2mL)溶液并且在-78℃下将反应物再搅拌1小时。通过添加乙酸(3mL)的四氢呋喃(30mL)溶液在-78℃下将反应物淬灭。将混合物升温到室温,用甲基叔丁基醚(300mL)稀释并且用1N HCl(300mL)萃取。将有机层用饱和盐水(300mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下蒸发。将粗材料在AnaLogix自动化色谱系统上纯化,用庚烷洗脱。首先洗脱所需的反式异构体,紧接着洗脱顺式异构体,以及处于两者之间的几种混合级分。在蒸发之后,将呈无色液体的36-3回收(3.3g,26%产率)。顺式异构体也被回收(2.9g,23%产率)。注意:通过比较环丙烷环质子的偶联常数($J_{\text{顺式}} > J_{\text{反式}}$)进行相对立体化学(顺式相较于反式)的测定。

[0414] 2-((反式)-2-(4-(叔丁基)苯基)-环丙基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼

烷(36-4)的合成

[0415] 在-78℃下将2.5M正丁基锂的己烷溶液(5mL, 12.4mmol, 1.5当量)添加到36-3(2.1g, 8.2mmol, 1当量)的四氢呋喃(100mL)溶液中。将混合物在-78℃下搅拌1小时。一旦通过在甲醇中淬灭的反应物等分试样的GC-MS确认锂/卤素交换完成,即一次性添加2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁环戊硼烷(2.6mL, 12.4mmol, 1.5当量)(警告:放热;温度达到-50℃)。在升温到室温的同时,继续搅拌2小时。将反应物通过添加饱和氯化铵(200mL)淬灭并且用甲基叔丁基醚(250mL)萃取。将有机层用饱和盐水(150mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下蒸发,以得到36-4[3.2g, 定量产率, 85%纯度(主要杂质为频哪醇)],其在-20℃下储存时形成白色半固体。

[0416] 5-溴-1-(4-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑(36-7)的合成

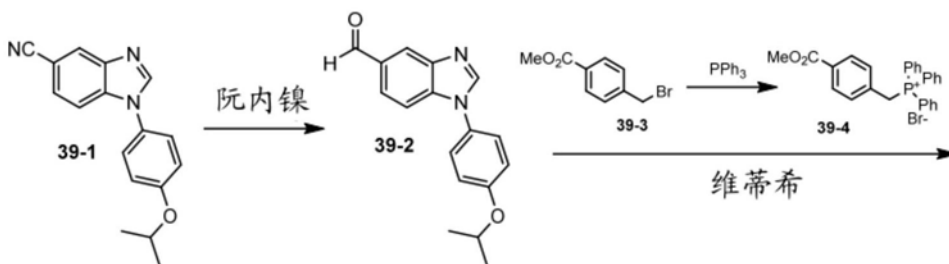
[0417] 以类似于合成化合物1-4所用的方式由化合物1-1制备化合物36-7。

[0418] 5-((反式)-2-(4-(叔丁基)苯基)-环丙基)-1-(4-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑(36)的合成

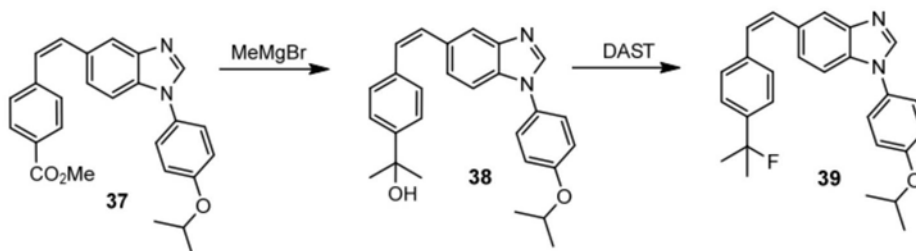
[0419] 向100mL圆底烧瓶装入36-4(1.5g, 5mmol, 1.5当量)、36-7(1.1g, 3.3mmol, 1当量)、二水合磷酸三钾(3.46g, 15mmol, 4.5当量)、三环己基膦(280mg, 1.0mmol, 0.33当量)、甲苯(20mL)和水(2mL)。将混合物用氮气流脱气10分钟。添加乙酸铯(II)(113mg, 0.5mmol, 0.15当量)并且将反应物用氮气流再脱气5分钟。将反应物回流24小时,冷却至室温并且通过硅藻土衬垫过滤,将所述衬垫用甲基叔丁基醚洗涤。将滤液转移到分液漏斗中并且用水(100mL)、饱和盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下蒸发。将粗材料在AnaLogix自动化色谱系统上纯化,用0%-3%甲醇的二氯甲烷梯度溶液洗脱,这除去基线杂质。将材料在AnaLogix自动化色谱系统上进一步纯化,用0%-15%丙酮的甲苯梯度溶液洗脱,以得到呈黄色玻璃状物的36(370mg, 27%产率)。

[0420] 实施例22-4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯甲酸甲酯(化合物37)、2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯基]-丙-2-醇(化合物38)和5-[(Z)-2-[4-(1-氟-1-甲基-乙基)苯基]乙烯基]-1-(4-异丙氧基-苯基)苯并咪唑(化合物39)的合成

[0421] 根据下列流程合成4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯甲酸甲酯(化合物37)、2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯基]-丙-2-醇(化合物38)和5-[(Z)-2-[4-(1-氟-1-甲基-乙基)苯基]-乙烯基]-1-(4-异丙氧基-苯基)苯并咪唑(化合物39):



[0422]



[0423] 应注意,在形成化合物38的维蒂希反应期间,化合物41作为副产物形成。在化合物37的皂化之后,将化合物45分离。此外,以类似于化合物38的方式合成化合物61。

[0424] 1-(4-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(39-2)的合成

[0425] 将阮内镍(6g)的水(35mL)悬浮液添加到经过搅拌的化合物39-1(4.9g, 18mmol, 1.0当量)的甲酸(35mL)溶液中。将反应物回流2小时,这时LC-MS分析指示反应完成。将混合物冷却至室温,用二氯甲烷(100mL)和水(100mL)稀释并且通过硅藻土过滤。将层分离并且将水性部分用二氯甲烷(2x 50mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下蒸发。将残余物在AnaLogix (SF 40-115g)柱上纯化,用0%-3.5%甲醇的二氯甲烷梯度溶液洗脱,以得到呈白色固体的化合物39-2(3.5g, 72%产率)。

[0426] (4-(甲氧基羰基)苄基)三苯基-溴化磷(39-4)的合成

[0427] 使用与合成化合物1-8所用程序类似的程序由化合物39-3制备化合物39-4。

[0428] (Z)-4-(2-(1-(4-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙烯基)苯甲酸甲酯(37)的合成

[0429] 将化合物39-4(5.9g, 12mmol, 1.0当量)悬浮于无水四氢呋喃(200mL)中并且冷却至 -78°C 。添加2.5M正丁基锂的己烷溶液(5mL, 13mmol, 1.05当量)并且将反应物在 -78°C 下搅拌1小时。添加化合物39-2(3.4g, 12mmol, 1.0当量)并且使反应物升温到室温。12小时以后,LC-MS指示反应80%完成。在减压下将反应物浓缩至干燥。将残余物在AnaLogix (SF 40-150g)柱上纯化,用0%-100%乙酸乙酯的庚烷梯度溶液洗脱,以得到呈淡黄色油状物的化合物37(2.6g, 49%产率)。

[0430] (Z)-2-(4-(2-(1-(4-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙烯基)苯基)丙-2-醇(38)的合成

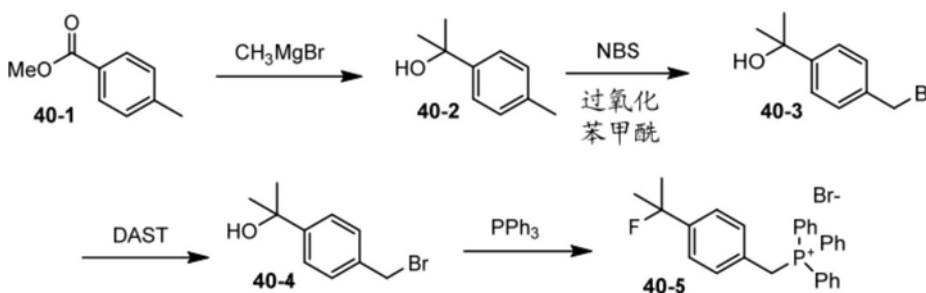
[0431] 在室温下将3.0M溴化甲基镁的四氢呋喃溶液(6.1mL, 18mmol, 3.0当量)添加到化合物37(2.5g, 6.1mmol, 1.0当量)的无水四氢呋喃(100mL)溶液中。3小时以后,LC-MS指示反应完成。将反应物用冰冷的饱和氯化铵淬灭。将层分离并且将水性部分用乙酸乙酯(2x 100mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下蒸发。将残余物在AnaLogix (SF 40-115g)柱上纯化,用0%-3.5%甲醇的二氯甲烷梯度溶液洗脱,以得到呈淡黄色油状物的化合物38(1.7g, 68%产率)。

[0432] (Z)-5-(4-(2-氟丙烷-2-基)苯乙烯基)-1-(4-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑(39)的合成

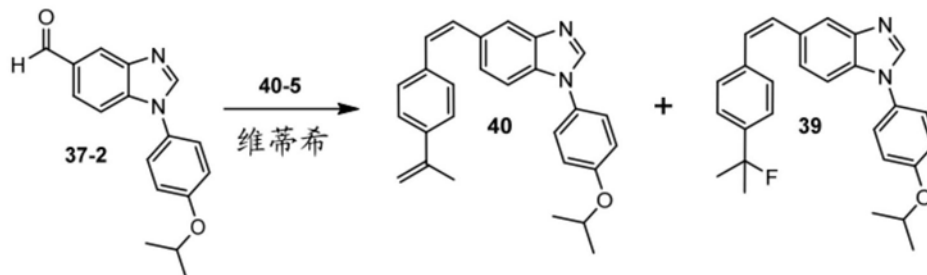
[0433] 在0℃下将三氟化二乙基氨基硫(0.18mL, 1.3mmol, 1.3当量)添加到化合物38(0.4g, 0.97mmol, 1.0当量)的二氯甲烷(50mL)溶液中。使反应物升温到室温, 并且3小时之后LC-MS指示反应完全。将反应物用水淬灭并且用二氯甲烷稀释。将层分离并且将水性部分用二氯甲烷(2x 50mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且在减压下蒸发。使用0%-95%水(0.1%甲酸)的乙腈(0.1%甲酸)梯度溶液通过制备型HPLC将残余物纯化, 以得到呈淡黄色油状物的化合物39(120mg)。

[0434] 实施例23-5-[(Z)-2-(4-异丙烯基苯基)-乙烯基]-1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑(化合物40)的合成

[0435] 根据下列流程合成5-[(Z)-2-(4-异丙烯基苯基)-乙烯基]-1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑(化合物40):



[0436]



[0437] 1-(1-氟-1-甲基-乙基)-4-甲基-苯(40-2)的合成

[0438] 使用与制备化合物39所用程序类似的程序通过与溴化甲基镁的Grinard反应由化合物40-1合成化合物40-2。

[0439] 1-(溴甲基)-4-(1-氟-1-甲基-乙基)苯(40-3)的合成

[0440] 将40-2(0.5g, 3.3mmol, 1当量)、N-溴琥珀酰亚胺(0.58g, 3.3mmol, 1当量)和过氧化苯甲酰(16mg, 0.06mmol, 2mol%)的四氯化碳(10mL)溶液在回流下加热3小时。将混合物冷却, 过滤并且将滤液在减压下浓缩。添加乙酸乙酯(20mL)和水(20mL)并且将层分离。将有机部分用硫酸钠干燥, 过滤并且在减压下浓缩, 以得到化合物40-3(0.3g, 45%产率)。

[0441] [4-(1-氟-1-甲基-乙基)苯基]甲基-三苯基-溴化磷(40-5)的合成

[0442] 通过使用与化合物37所用程序类似的程序使化合物40-3与三氟化二乙氨基硫反应, 接着类似于合成化合物1-8所利用的程序, 用三苯基磷处理来制备化合物40-5。

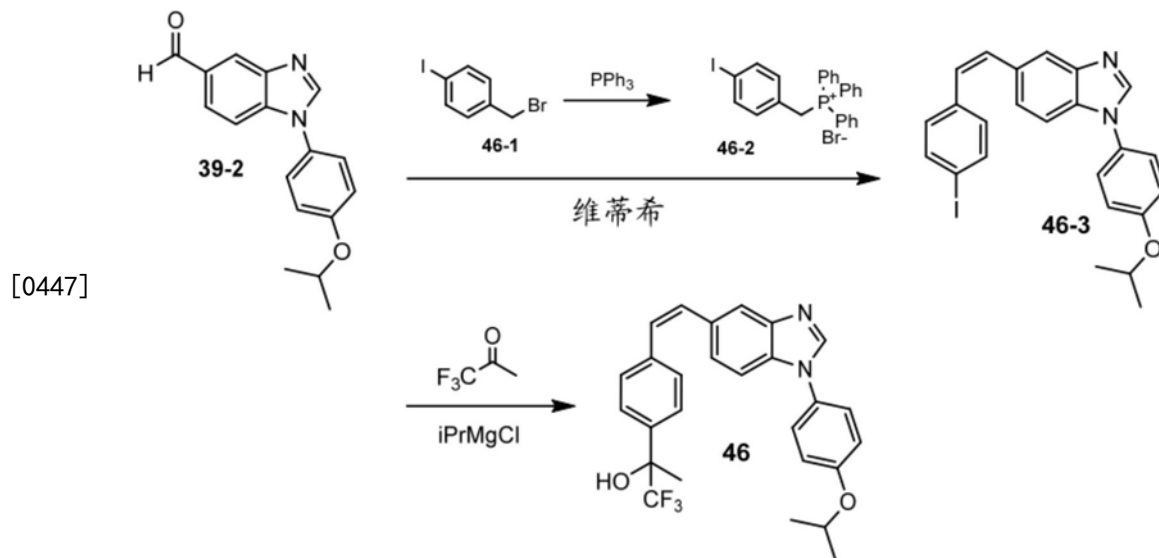
[0443] 5-[(Z)-2-(4-异丙烯基苯基)-乙烯基]-1-(4-异丙氧基苯基)-苯并咪唑(40)的合成

[0444] 化合物40为按照与制备化合物38所用程序类似的程序的维蒂希反应之后的主要

产物。

[0445] 实施例24-1,1,1-三氟-2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯基]丙-2-醇(化合物46)的合成

[0446] 根据下列流程合成1,1,1-三氟-2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯基]丙-2-醇(化合物46)：



[0448] 使用实施例24作为用于合成化合物50、51、52、53、55、56、57、58和59的通用程序。请注意，在Grignard反应之后化合物55和58需要额外步骤，其涉及Boc基团的皂化(化合物55)或除去(化合物58)。

[0449] (4-碘苄基)三苯基溴化磷(46-2)的合成

[0450] 使用与合成化合物1-8所用程序类似的程序由化合物46-1制备化合物46-2。

[0451] (Z)-5-(4-碘苄烯基)-1-(4-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑(化合物46-3)的合成

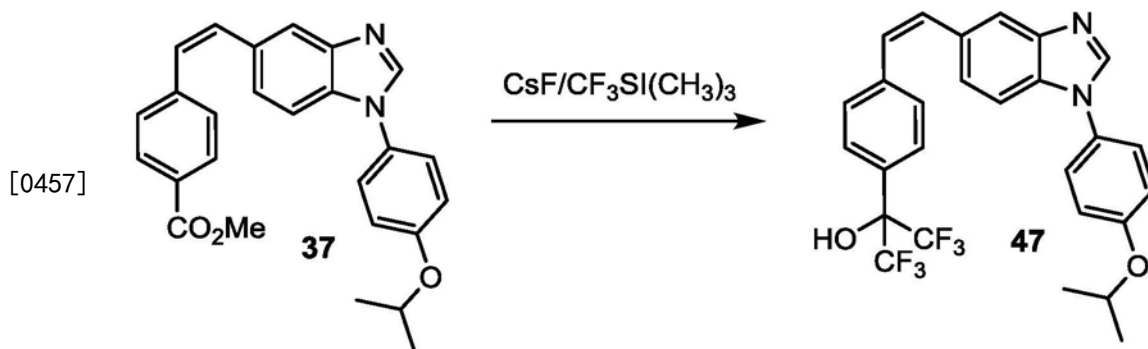
[0452] 以与化合物1-8相同的方式合成化合物46-3。

[0453] 1,1,1-三氟-2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯基]丙-2-醇(化合物46)的合成

[0454] 将2M氯化异丙基镁的THF溶液(3.85mL, 7.75mmol, 6.2当量)逐滴添加到化合物46-3(0.60g, 1.25mmol, 1当量)的无水THF(12mL)的冷溶液(-40℃)中。将反应物在-40℃下搅拌30分钟，然后冷却至-78℃。逐滴添加1,1,1-三氟丙酮(0.23mL, 2.5mmol, 2当量)并且将反应物在室温下搅拌16小时。将反应物冷却至0℃并且用水(50mL)淬灭。将混合物用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取并且将合并的有机层经硫酸钠干燥，过滤并且在减压下浓缩。将残余物在AnaLogix自动化色谱系统上纯化，用0%至40%乙酸乙酯的庚烷梯度溶液洗脱，以得到呈白色固体的化合物46(0.14g, 24%产率)。

[0455] 实施例25-1,1,1,3,3,3-六氟-2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯基]丙-2-醇(化合物47)的合成

[0456] 根据下列流程合成1,1,1,3,3,3-六氟-2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯基]丙-2-醇(化合物47)：

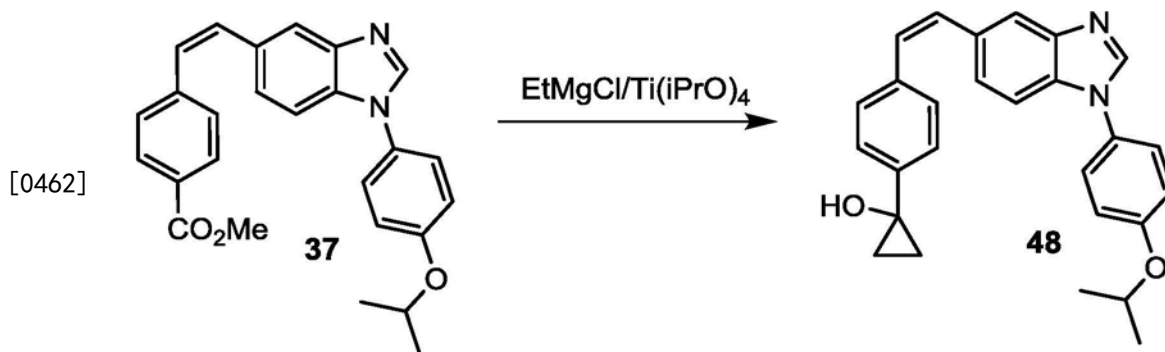


[0458] 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 丙-2-醇(化合物47)的合成

[0459] 将氟化铯(0.23g, 1.5mmol, 0.9当量)和(三氟甲基)三甲基硅烷(0.75mL, 5.1mmol, 3当量)添加到化合物37(0.7g, 1.7mmol, 1.0当量)的四氢呋喃(50mL)的冷溶液(0℃)中。将反应物在室温下搅拌过夜,那时LC/MS分析指示起始材料未完全消耗。添加额外的(三氟甲基)三甲基硅烷(0.38mL, 2.6mmol, 1.5当量)并且在6小时之后将反应物在乙酸乙酯(10mL)与水(10mL)之间进行分配。将水层用乙酸乙酯(2x 10mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩。将残余物在AnaLogix(SF 15-24g)柱上纯化,用0%至3%甲醇的二氯甲烷梯度溶液洗脱,以得到呈灰白色固体的化合物47(82mg, 10%产率)。

[0460] 实施例26-1-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 环丙醇(化合物48)的合成

[0461] 根据下列流程合成1-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 环丙醇(化合物48):

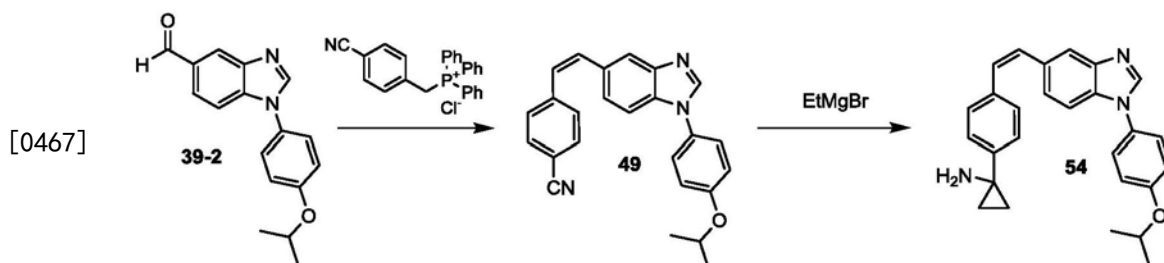


[0463] 1-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 环丙醇(化合物48)的合成

[0464] 在室温下将2.7M氯化乙基镁(2.5mL, 6.8mmol, 2.8当量)逐滴添加到化合物37(1g, 2.4mmol, 1.0当量)、异丙氧基钛(1mL, 3.4mmol, 1.4当量)和四氢呋喃(10mL)的溶液中。将反应物搅拌过夜,那时LC/MS分析指示存在起始材料。添加额外的异丙氧基钛(1mL, 3.4mmol, 1.4当量)和2.7M氯化乙基镁的四氢呋喃溶液(2.5mL, 6.8mmol, 2.8当量)。将反应物用水(10mL)淬灭并且用乙酸乙酯(3x 10mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩。将残余物在AnaLogix(SF 15-24g)柱上纯化,用0%至40%乙酸乙酯的庚烷梯度溶液洗脱。使用0%至95%乙腈(0.1%甲酸)的水(0.1%甲酸)梯度溶液,通过制备型HPLC对产物进行进一步纯化,以得到呈淡黄色固体的化合物48(50mg, 5%产率)。

[0465] 实施例27-4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苄腈(化合物49)和1-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 环丙胺(化合物54)的合成

[0466] 根据下列流程合成4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苄腈(化合物49)和1-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 环丙胺(化合物54)：



[0468] 4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苄腈(化合物49)的合成

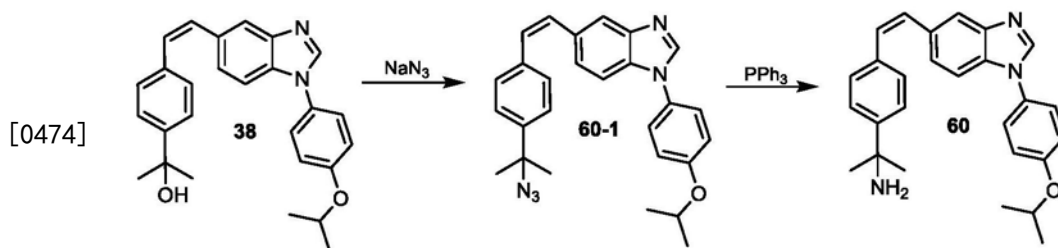
[0469] 在0℃下向(4-氰苄基) 三苯基氯化磷(9.50g, 22.95mmol, 1.2当量)的无水四氢呋喃(380mL)悬浮液中添加60%氢化钠的矿物油分散液(1.53g, 38.24mmol, 2当量)。将反应物在0℃下搅拌1小时, 然后冷却至-78℃。添加化合物39-2(5.35g, 19.12mmol, 1当量)并且将反应物缓慢升温到室温并且搅拌16小时。将反应物过滤, 在减压下浓缩并且将残余物在AnaLogix自动化色谱系统(干式装载)上纯化, 用5%至40%乙酸乙酯的庚烷梯度溶液洗脱, 以得到呈白色固体的化合物49(1.57g, 22%产率)。

[0470] 1-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 环丙胺(化合物54)的合成

[0471] 在-78℃下向化合物49(1g, 2.6mmol, 1.0当量)和四异丙氧基钛(18mL, 6.3mmol, 2.4当量)的四氢呋喃(50mL)溶液中逐滴添加2.7M氯化乙基镁(4.3mL, 11.6mmol, 4.4当量)。使反应物缓慢升温到室温, 持续1小时。添加三氟化硼醚合物(0.65mL, 5.3mmol, 2当量), 搅拌16小时, 然后用依次添加1N HCl(水溶液)(20mL)和10%氢氧化钠(100mL)淬灭。将混合物用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取并且将合并的有机层经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩。将残余物在AnaLogix自动化色谱系统上纯化, 用0%至4%甲醇的二氯甲烷梯度溶液洗脱。使用0%至95%乙腈(0.1%甲酸)的水(0.1%甲酸)梯度溶液通过制备型HPLC对产物进行第二次纯化。用10%氢氧化钠将得到的盐调节到pH 8。将水层用MTBE(3x 20mL)萃取, 经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩。再次将残余物在AnaLogix自动化色谱系统上纯化, 用0%至4%甲醇的二氯甲烷梯度溶液洗脱, 以得到呈灰白色蜡状物的化合物54(63mg, 6%产率)。

[0472] 实施例28-2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 丙-2-胺(化合物60)的合成

[0473] 根据下列流程合成2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基) 苯并咪唑-5-基] 乙烯基] 苯基] 丙-2-胺(化合物60)：



[0475] (Z)-5-(4-(2-叠氮基丙-2-基)苯乙烯基)-1-(4-异丙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑(化合物60-1)的合成

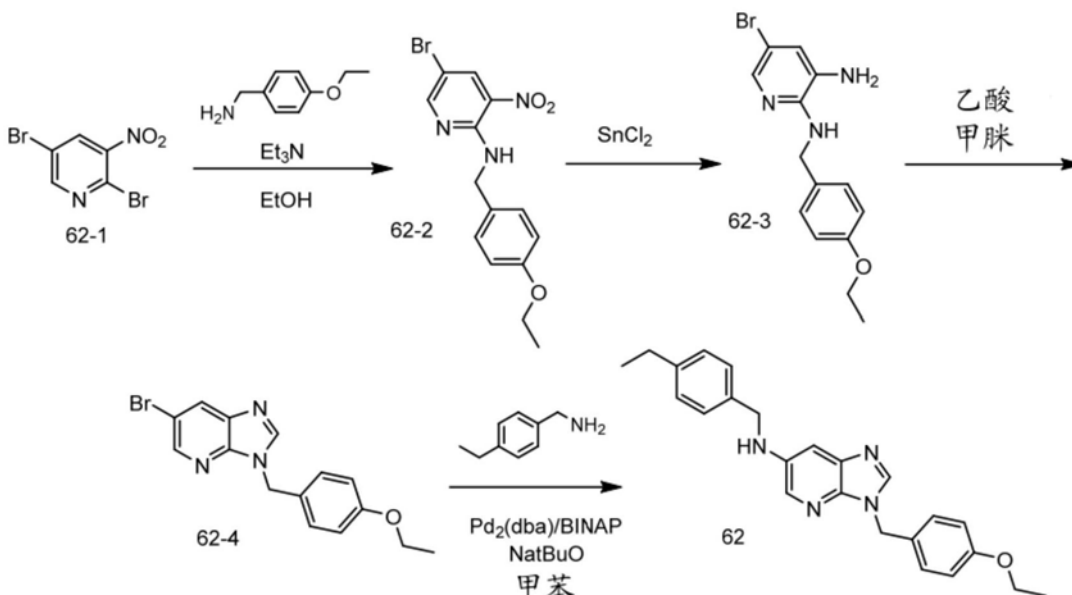
[0476] 在室温下将三氟乙酸(0.5mL)逐滴添加到化合物38(0.39g,0.95mmol,1当量)和叠氮化钠(0.14g,2.08mmol,2.2当量)的氯仿(1mL)悬浮液中。将反应物在室温下搅拌16小时,然后用饱和氢氧化铵(5mL)淬灭。将混合物用二氯甲烷(3x 5mL)萃取并且将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩,以得到呈橙色油状物的化合物60-1(0.42g,>99%产率),将其直接用于下一步骤。

[0477] 2-[4-[(Z)-2-[1-(4-异丙氧基苯基)苯并咪唑-5-基]乙烯基]苯基]丙-2-胺(化合物60)的合成

[0478] 在50℃下将化合物60-1(0.42g,0.95mmol,1当量)和三苯基膦(0.27g,1.05mmol,1.1当量)在THF(2mL)和水(0.2mL)的混合物中加热16小时。将反应物在减压下浓缩并且将残余物在AnaLogix自动化色谱系统上纯化,用0%至10%甲醇的二氯甲烷梯度溶液洗脱,以得到呈透明蜡状物的化合物60(59mg,15%产率)。

[0479] 实施例29-3-(4-乙氧基苄基)-N-(4-乙基苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-胺(化合物62)的合成

[0480] 根据下列流程合成3-(4-乙氧基苄基)-N-(4-乙基苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-胺(化合物62):



[0482] 5-溴-N-(4-乙氧基苄基)-3-硝基吡啶-2-胺(化合物62-2)的合成

[0483] 向经过搅拌的2,5-二溴-3-硝基吡啶(1g,3.5mmol,1当量)的乙醇(10mL)溶液中添加(4-乙氧基苄基)甲胺(580μL,3.9mmol,1.1当量)和三乙胺(1mL,7.1mmol,2当量)。使反应

混合物在室温下搅拌18小时,此时LC-MS指示反应完全。将悬浮液过滤并且将固体用乙醇(2x 5mL)洗涤以产生呈黄色固体的化合物62-2(1.1g,92%产率)。

[0484] 5-溴-N2-(4-乙氧基苄基)吡啶-2,3-二胺(化合物62-3)的合成

[0485] 将化合物62-2(1.1g,3.1mmol,1当量)在乙酸乙酯/四氢呋喃的1:1混合物(20mL)中的溶液加热到60℃。逐份添加二水合氯化锡(II)(2.5g,11mmol,3.5当量)并且将反应物在60℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并且用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)稀释。将混合物通过硅藻土过滤并且将衬垫用乙酸乙酯(2x 50mL)洗涤。将层分离并且将水相用乙酸乙酯(2x 50mL)洗涤。将合并的有机相经硫酸钠干燥并且在减压下蒸发到干燥,以产生呈棕色油状物的化合物62-3(1g,定量产率)。

[0486] 6-溴-3-(4-乙氧基苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(化合物62-4)的合成

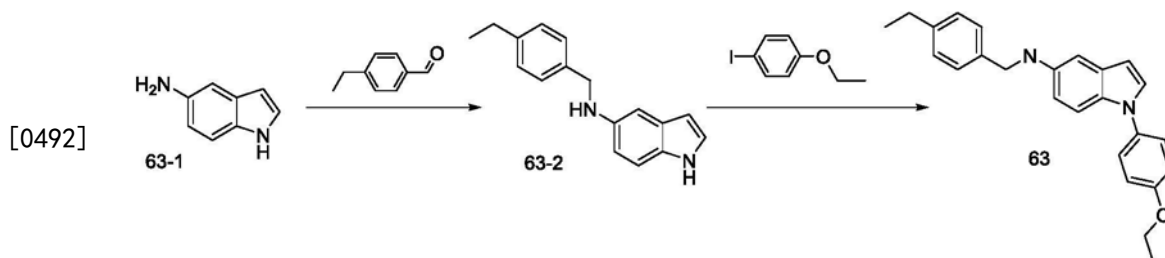
[0487] 将化合物62-3(1g,3.1mmol,1当量)溶解于2-甲氧基乙醇(80mL)并且添加乙酸甲脒(1.0g,9.3mmol,3当量)。将反应物在回流下加热过夜,此时LC-MS指示反应完全。将反应物冷却至室温并且浓缩至干燥。将残余物悬浮于水(30mL)中并且搅拌1h。将悬浮液过滤并且将固体用水(2x 5mL)洗涤。将材料在45℃下的真空烘箱中干燥过夜,以得到呈棕褐色固体的化合物62-4(0.8g,81%产率)。

[0488] 3-(4-乙氧基苄基)-N-(4-乙基苄基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-胺(化合物62)的合成

[0489] 将化合物62-4(0.5g,1.5mmol,1当量)、三(二亚苄基丙酮)钯(0)氯仿加合物(0.08g,0.08mmol,0.05当量)、外消旋BINAP(0.09g,0.15mmol,0.1当量)、(4-乙基苄基)甲胺(325μL,2.3mmol,1.5当量)和叔丁醇钠(0.22g,2.3mmol,1.5当量)的甲苯(30mL)溶液用氮气流脱气10分钟。将反应物在回流下加热过夜,此时LC-MS指示反应完全。将反应物用乙酸乙酯(50mL)稀释,通过硅藻土过滤并且将衬垫用乙酸乙酯(50mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩,用水(50mL)稀释并且用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。将有机层合并,经硫酸钠干燥并且在减压下蒸发。将化合物在AnaLogix(SF 15-24g)柱上纯化。纯化所利用的梯度为2分钟的在30%乙酸乙酯的庚烷溶液下的等度梯度,接着是经40分钟的80%乙酸乙酯的庚烷溶液的倾斜式梯度,以得到呈棕褐色固体的化合物62(100mg,17%产率)。

[0490] 实施例30-1-(4-乙氧基苄基)-N-(4-乙基苄基)-1H-吡啶-5-胺(化合物63)的合成

[0491] 根据下列流程合成1-(4-乙氧基苄基)-N-(4-乙基苄基)-1H-吡啶-5-胺(化合物63):



[0493] N-(4-乙基苄基)-1H-吡啶-5-胺(化合物63-2)的合成

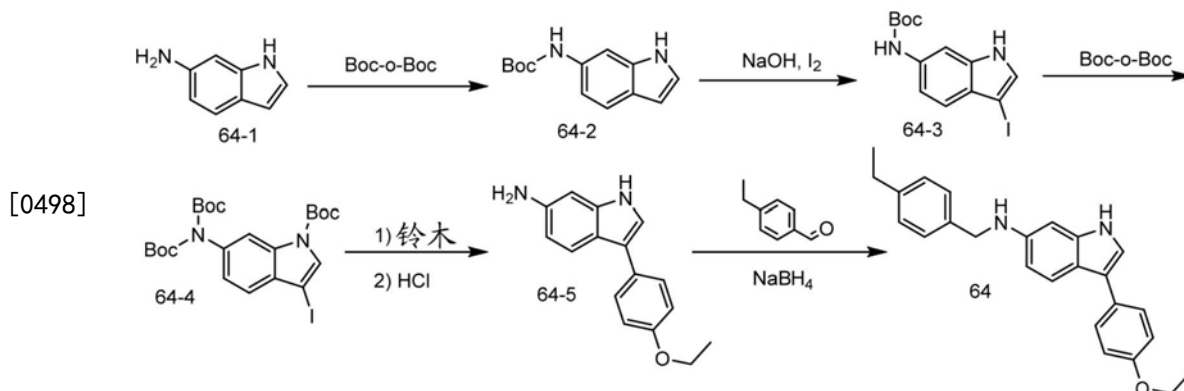
[0494] 向经过搅拌的5-氨基吡啶(0.73g,5.5mmol,1当量)的甲醇(10mL)溶液中添加4-乙基苯甲醛(0.74g,5.5mmol,1.1当量)。在室温下使反应混合物搅拌30分钟,此时添加硼氢化钠(0.21g,5.5mmol,1当量)并且继续搅拌30分钟。在反应完成时,添加饱和碳酸氢钠水溶液

(4mL) 并且将溶液搅拌30分钟。将此反应混合物倾倒入二氯甲烷(10mL)中并且萃取。将二氯甲烷分离,经硫酸钠干燥并且在减压下除去。此材料(化合物63-2)不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0495] 1-(4-乙氧基苄基)-N-(4-乙基苄基)-1H-吡啶-5-胺(化合物63)的合成

[0496] 将粗化合物63-2与4-碘苯乙醚(1.37g, 5.5mmol, 1当量)、碘化铜(0.105g, 0.55mmol, 0.1当量)、N,N,N',N'-四亚甲基二胺(0.126g, 1.10mmol, 0.2当量)和碳酸钾(1.14g, 8.25mmol, 1.5当量)一起溶解于N,N'-二甲基甲酰胺(10mL)中。将混合物在100℃下加热48小时。在完成时,将混合物在减压下浓缩,并且使用0%-50%乙酸乙酯的庚烷梯度溶液通过硅胶色谱法纯化残余物,以得到呈白色固体的化合物63(117mg, 6%产率)。

[0497] 实施例31-3-(4-乙氧基苄基)-N-(4-乙基苄基)-1H-吡啶-6-胺(化合物64)的合成
根据下列流程合成3-(4-乙氧基苄基)-N-(4-乙基苄基)-1H-吡啶-6-胺(化合物64):



[0499] 1H-吡啶-6-基氨基甲酸叔丁酯(化合物64-2)的合成

[0500] 向经过搅拌的1H-吡啶-6-胺(1.12g, 8.5mmol, 1当量)的溶液中添加二碳酸二叔丁酯(1.95g, 8.9mmol, 1.05当量)的四氢呋喃(6mL)溶液。添加饱和碳酸氢钠水溶液(6mL)并且将反应物在室温下搅拌18小时。将层分离并且将水层用乙酸乙酯(3x 5mL)萃取。将有机层合并,经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩,以得到呈白色固体的化合物64-2(2.2g, 97%产率)。

[0501] 3-碘-1H-吡啶-6-基氨基甲酸叔丁酯(化合物64-3)的合成

[0502] 向化合物64-2(2.3g, 10mmol, 1当量)的二甲基甲酰胺(10mL)溶液中添加碳酸钾粉末(3.5g, 25mmol, 2.5当量),接着添加碘(2.7g, 10.5mmol, 1.05当量)的二甲基甲酰胺(10mL)溶液。将反应物在室温下搅拌3小时,然后倾倒入饱和盐水(200mL)和甲基叔丁基醚(100mL)中。将层分离并且将水相用甲基叔丁基醚(3x 50mL)萃取。将有机层合并,用盐水(3x 100mL)反萃取,并且经硫酸钠干燥。将萃取物过滤并且在减压下浓缩,以得到呈黄色固体的化合物64-3(3.5g, 99%产率)。

[0503] 6-(双(叔丁氧羰基)氨基)-3-碘-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(化合物64-4)的合成

[0504] 向化合物64-3(3.5g, 10mmol, 1当量)的二氯甲烷(50mL)溶液中添加二碳酸二叔丁酯(4.5g, 21mmol, 2.5当量),接着添加三乙胺(3.5mL, 25mmol, 2.5当量)和N,N'-二甲基氨基吡啶(120mg, 1mmol, 0.1当量)。在添加二甲基氨基吡啶之后,溶液开始自发回流。将反应物在室温下搅拌18小时。此时,将反应物在减压下浓缩以得到浓稠的白色残余物。利用0%-50%乙酸乙酯的庚烷梯度溶液,通过柱色谱法纯化残余物,以产生呈白色固体的化合物64-

4 (3.5g, 63%产率)。

[0505] 3-(4-乙氧基苯基)-1H-吡啶-6-胺(化合物64-5)的合成

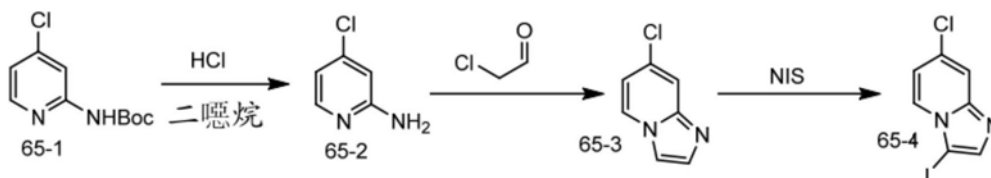
[0506] 将化合物64-4 (1.12g, 2mmol, 1当量)、Pd(PPh₃)₄ (116mg, 0.1mmol, 0.05当量)、4-乙氧基苯基硼酸 (350mg, 2.1mmol, 1.05当量) 和碳酸钠 (424mg, 4mmol, 2当量) 在二噁烷和水的 3:1 混合物 (20mL) 中的悬浮液用氮气流脱气 10 分钟。将反应物在回流下加热 3h, 此时 LC-MS 指示反应完全。添加乙酸乙酯 (20mL) 并且将层分离。将有机层经硫酸钠干燥, 通过硅胶 (2g) 过滤并且将硅胶用乙酸乙酯 (15mL) 洗涤。将滤液在减压下蒸发并且将残余物通过柱色谱法纯化, 用 0%-25% 乙酸乙酯的庚烷梯度溶液洗脱。将此纯化的材料溶解于二噁烷 (10mL) 中并且添加 4.0M 氯化氢的二噁烷溶液 (3.5mL)。将反应物在室温下搅拌整个周末。在减压下除去溶剂并且添加水 (50mL)。用 1N 氢氧化钠将 pH 调节到 8 并且将水相用乙酸乙酯: 四氢呋喃的 3:1 混合物 (3x 20mL) 萃取。将有机层合并, 经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩以得到呈灰白色固体的化合物 64-5 (270mg, 54% 产率)。

[0507] 3-(4-乙氧基苯基)-N-(4-乙基苄基)-1H-吡啶-6-胺(化合物64)的合成

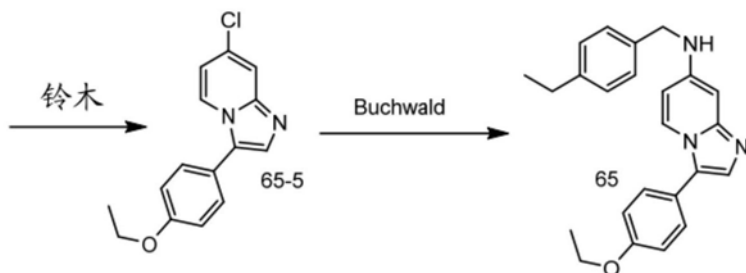
[0508] 向化合物 64-5 (270mg, 1.07mmol, 1 当量) 的甲醇溶液中添加 4-乙基苯甲醛 (250μL, 1.7mmol, 1.7 当量)。然后, 添加乙酸 (5 滴) 并且将反应物在室温下搅拌 2 小时。添加硼氢化钠 (250mg) 直到 LC 分析显示出推断为亚胺的峰完全转化。使用 15%-30% 乙酸乙酯的庚烷梯度溶液作为洗脱液, 将 4 轮操作的产物在 AnaLogix 12g 柱上层析。将含有级分的产物合并并且在减压下浓缩。将此残余物用 10% 乙酸乙酯的庚烷溶液 (5mL) 研碎并且将固体干燥以得到呈黄色固体的化合物 64 (58mg, 14% 产率)。

[0509] 实施例 32-3-(4-乙氧基苯基)-N-(4-乙基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-胺(化合物 65)的合成

[0510] 根据下列流程合成 3-(4-乙氧基苯基)-N-(4-乙基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-胺(化合物 65)：



[0511]



[0512] 4-氯吡啶-2-胺(化合物65-2)的合成

[0513] 向经过搅拌的 4-氯吡啶-2-基氨基甲酸叔丁酯 (2g, 8.7mmol, 1 当量) 溶液中添加 4N 氯化氢的二噁烷溶液 (10mL, 40mmol, 4.6 当量)。使溶液在室温下搅拌 18 小时。将反应物在减压下浓缩以得到呈微红黄色固体的化合物 65-2 (HCl) (1.5g, 100% 产率)。

[0514] 7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶(化合物65-3)的合成

[0515] 向化合物65-2 (HCl) 的乙醇 (15mL) 悬浮液中添加碳酸氢钠粉末 (3.3g, 38.4mmol, 4当量) 和50%氯乙醛的水溶液 (2.26g, 14.4mmol, 1.5当量)。将反应物在回流下加热4小时并且在室温下搅拌16小时。将反应物在减压下浓缩并且将残余物溶解于水 (10mL) 和乙酸乙酯 (10mL) 中。将层分离并且将水相用乙酸乙酯 (2x 5mL) 萃取。将有机层合并, 经硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩, 以得到呈暗黄色油状物的化合物65-3 (980mg, 89%产率)。

[0516] 7-氯-3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶 (化合物65-4) 的合成

[0517] 向化合物65-3 (450mg, 2.9mmol, 1当量) 的二甲基甲酰胺 (4.5mL) 溶液中添加N-碘代琥珀酰亚胺 (700mg, 3.1mmol, 1.05当量)。将反应物在室温下搅拌6小时, 接着添加水 (20mL) 和乙酸乙酯 (20mL)。将层分离并且将水相用乙酸乙酯 (3x 5mL) 萃取。将有机层合并, 经硫酸钠干燥, 过滤并且在减压下浓缩成黑色残余物。使用0%-70%乙酸乙酯的庚烷梯度溶液将2轮操作的残余物在AnaLogix 8g柱上层析。将含有级分的产物合并并且用饱和硫代硫酸钠溶液 (2x 20mL) 洗涤以除去剩余的碘颜色。将级分浓缩以得到呈白色固体的化合物65-4 (829mg, 50%产率)。

[0518] 7-氯-3-(4-乙氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶 (化合物65-5) 的合成

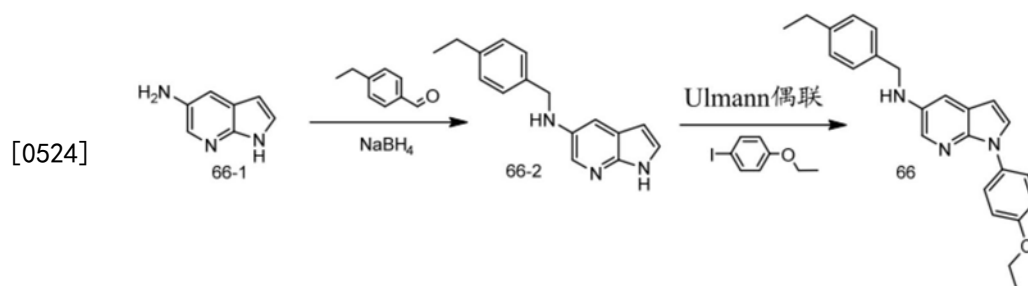
[0519] 将化合物65-4 (200mg, 0.72mmol, 1当量)、Pd(PPh₃)₄ (41mg, 0.036mmol, 0.05当量)、4-乙氧基苯基硼酸 (121.5mg, 0.73mmol, 1.02当量) 和碳酸钠 (152mg, 1.4mmol, 2当量) 在二噁烷和水的3:1混合物 (20mL) 中的悬浮液用氮气流脱气10分钟。将反应物在90℃下加热3h, 此时LC-MS指示反应完全。添加乙酸乙酯 (10mL) 并且将层分离。将有机层经硫酸钠干燥, 通过硅胶 (2g) 过滤并且将硅胶用乙酸乙酯 (15mL) 洗涤。将滤液在减压下蒸发并且将产物用甲基叔丁基醚 (3mL) 研碎, 以得到呈灰白色固体的化合物65-5 (130mg, 70%产率)。

[0520] 3-(4-乙氧基苯基)-N-(4-乙基苄基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-胺 (化合物65) 的合成

[0521] 将化合物65-5 (162mg, 0.59mmol, 1当量)、三(二亚苄基丙酮)钯(0)氯仿加合物 (31mg, 0.03mmol, 0.05当量)、外消旋BINAP (37mg, 0.059mmol, 0.1当量)、4-乙基苄基胺 (130 μL, 0.89mmol, 1.5当量) 和叔丁醇钠 (86mg, 0.89mmol, 1.5当量) 的甲苯 (15mL) 悬浮液用氮气流脱气5分钟。将反应物在回流下加热18h, 此时LC-MS指示反应完全。将混合物在减压下浓缩, 用水 (20mL) 稀释并且用乙酸乙酯 (3x 10mL) 萃取。将有机层合并, 经硫酸钠干燥并且在减压下蒸发。使用20%-100%乙酸乙酯的庚烷梯度溶液作为洗脱液, 将产物在AnaLogix 8g柱上层析, 以得到呈棕色粘性固体的化合物65 (48mg, 27%产率)。

[0522] 实施例33-1-(4-乙氧基苯基)-N-(4-乙基苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺 (化合物66) 的合成

[0523] 根据下列流程合成1-(4-乙氧基苯基)-N-(4-乙基苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺 (化合物66)：



[0525] N-(4-乙基苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺 (化合物66-2) 的合成

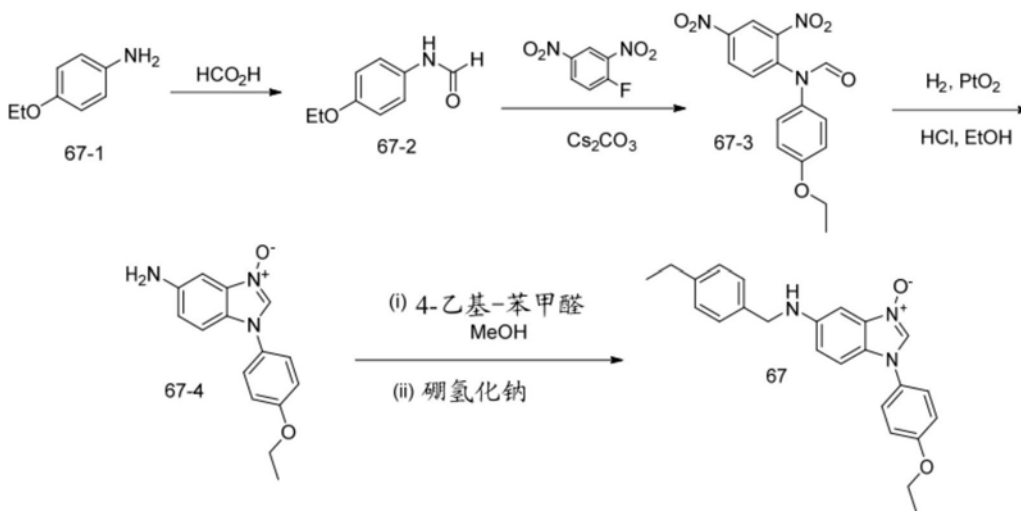
[0526] 向经过搅拌的1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺(0.5g, 3.8mmol, 1当量)的甲醇(20ml)溶液中添加4-乙基苯甲醛(566μL, 4.1mmol, 1.1当量)。添加乙酸(5滴)并且将反应物搅拌2小时,在此期间形成白色固体。添加二氯甲烷(30mL)以溶解整个固体。逐份添加硼氢化钠(700mg)直到通过LC-MS分析指示所有中间体亚胺都被消耗。将反应物倾倒入水(50mL)中并且将层分离。将水相用二氯甲烷(3x 10mL)萃取。将有机层合并,经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩。将此残余物用甲基叔丁基醚(2x 8mL)研碎以得到呈灰白色固体的化合物66-2(640mg, 68%产率)。

[0527] 1-(4-乙氧基苯基)-N-(4-乙基苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺(化合物66)的合成

[0528] 将化合物66-2(300mg, 1.2mmol, 1当量)、4-碘苄基硫磷(310mg, 1.26mmol, 1.05当量)和碳酸钾粉末(124mg, 1.80mmol, 1.5当量)悬浮于二甲基甲酰胺:水的5:1混合物(6mL)中。添加碘化铜(I)(12mg, 0.12mmol, 0.1当量)和四甲基乙二胺(40μL, 0.24mmol, 0.2当量)并且将反应物在回流下搅拌48小时。将反应物倾倒入水(50mL)中并且用乙酸乙酯(3x 25mL)萃取。将有机层合并,经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩。使用20%-100%乙酸乙酯的庚烷溶液作为洗脱液,将残余物在AnaLogix 24g柱上层析。将含有级分的产物合并。将起始材料级分合并并且重新置于反应中以得到更多材料。将4轮操作的产物合并以得到呈灰白色固体的化合物66(50mg, 7.3%产率)。

[0529] 实施例34-1-(4-乙氧基苯基)-5-(4-乙基苄基氨基)-1H-苯并[d]咪唑3-氧化物(化合物67)的合成

[0530] 根据下列流程合成1-(4-乙氧基苯基)-5-(4-乙基苄基氨基)-1H-苯并[d]咪唑3-氧化物(化合物67):



[0532] N-(4-乙氧基苯基)甲酰胺(化合物67-2)的合成

[0533] 将对氨基苯乙醚(1g, 7.29mmol, 1.0当量)和甲酸(0.55mL, 14.58mmol, 2.0当量)加热到50℃,持续6小时,然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物倾倒入水(100mL)中,将混合物剧烈搅拌15分钟,并且将得到的油状悬浮液用叔丁基甲基醚(100mL)萃取。将有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)、水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩以得到淡棕色浆液(1.16g)。使用0%-100%乙酸乙酯的庚烷梯度溶液,将粗产物在AnaLogix(SF 25-80g)柱上纯化,以得到呈灰白色固体的化合物67-2(0.98g, 81%产率)。

[0534] N-(2,4-二硝基苯基)-N-(4-乙氧基苯基)-甲酰胺(化合物67-3)的合成

[0535] 向2,4-二硝基氟苯(0.37g,2.0mmol,1.0当量)和化合物67-2(0.33g,2.0mmol,1.0当量)的无水二甲亚砜(12mL)溶液中添加碳酸铯(0.65g,2.0mmol,1.0当量)。将反应混合物在室温下在氮气下搅拌19小时。将反应混合物倾倒入1.0M盐酸水溶液(100mL)中并且将得到的悬浮液用乙酸乙酯(100mL)萃取。将有机相用1.0M氢氧化钠水溶液(2x 100mL)、水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩以得到橙色浆液(0.33g)。使用0%-100%乙酸乙酯的庚烷梯度溶液,将粗产物在AnaLogix(SF 25-40g)柱上纯化,以得到呈黄色浆液的化合物67-3(135mg,21%产率)。

[0536] 5-氨基-1-(4-乙氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑3-氧化物(化合物67-4)的合成

[0537] 向二氧化铂(30mg)中添加化合物67-3(135mg,0.408mmol,1.0当量)的无水乙醇(20mL)溶液,接着添加4.0M氯化氢的二噁烷溶液(0.26mL,1.02mmol,2.5当量)并且将混合物在15psi下氢化2.5小时。将混合物通过硅藻土过滤,通过用乙酸乙酯洗涤,并且将滤液在减压下浓缩以得到粉色固体。将粗产物溶解于二氯甲烷(30mL)中,添加1.0M碳酸钠水溶液(5mL)并且将两相混合物剧烈搅拌2小时。在添加饱和盐水溶液(20mL)之后,将有机相分离,用饱和盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩以得到棕色固体(100mg)。使用0%-10%甲醇的二氯甲烷梯度溶液,接着使用0%-100%乙醇的二氯甲烷梯度溶液,将粗产物在AnaLogix(SF 15-24g)柱上纯化,以得到呈棕色固体的化合物67-4(28.2mg,26%产率)。

[0538] 1-(4-乙氧基苯基)-5-(4-乙基苄基氨基)-1H-苯并[d]咪唑3-氧化物(化合物67)的合成

[0539] 在室温下在氮气下向化合物67-4(24.1mg,0.089mmol,1.0当量)的无水甲醇(1mL)溶液中添加4-乙基苯甲醛(0.014mL,0.098mmol,1.1当量)并且将反应混合物在室温下搅拌6小时。添加硼氢化钠(3.4mg,0.089mmol,1.0当量)并且将反应混合物在室温下再搅拌15分钟。通过添加饱和氯化铵水溶液(4mL)将反应物淬灭,将混合物剧烈搅拌5分钟并且用乙酸乙酯(30mL)萃取。将有机相分离,用盐水(2x 20mL)洗涤,经硫酸钠干燥并且在减压下浓缩以得到黄色固体。使用0%-10%甲醇的二氯甲烷梯度溶液,将粗产物在AnaLogix(SF 15-24g)柱上纯化,以得到呈棕褐色固体的化合物67(26.2mg,76%产率)。

[0540] 实施例35-测定本发明化合物的抗病毒活性

[0541] 由于需要高密闭实验室(maximum laboratory containment)(BSL-4),因此对拉沙热病毒的工作带来显著的后勤和安全性问题。因此,开发出抗拉沙热病毒活性的替代试验,所述替代试验适用于在较小限制的BSL-2实验室条件下评价大量化合物。开发这样一个试验来鉴定可阻断拉沙病毒进入宿主细胞的化合物。这个试验仅使用来自拉沙热病毒的包膜糖蛋白,而不是病毒本身,并且因此可在正常的BSL-2条件下安全地进行。病毒进入步骤是开发抗病毒药物的有吸引力的目标,因为所述病毒进入步骤是每个病毒生命周期的必要组成。另外,抗病毒靶标,即在病毒包膜与宿主细胞之间的相互作用以及随后的包膜结构重排,具有病毒特异性。因此,有效的抑制剂不太可能干扰宿主过程。

[0542] 使用病毒假型来评价拉沙病毒包膜功能,所述病毒假型通过用荧光素酶报导基因进行拉沙病毒包膜和复制缺陷HIV原病毒的共转染产生。将原病毒工程化以使HIV包膜不被表达,并且因此当出芽病毒粒子非特异性捕获细胞表面蛋白时,获得异源病毒包膜蛋白。以

这个方式制备的假型将通过异源包膜感染细胞并且通常用于试验异源包膜的功能(2,9,26,31,33)。通过由整合的HIV报导基因构建体产生的荧光素酶信号来测量感染。用于感染细胞培养系的感染性病毒的量与在感染的细胞中产生的荧光素酶介导的发光在若干数量级上成正比。

[0543] 针对抗病毒活性对苯并咪唑化合物进行筛选并且其充当随后检验结构-活性关系的基础。鉴定出大量极有效的抗病毒化合物,如表3和表4中所示。对于合成了顺式和反式型式的烯烃连接的类似物(化合物1-25),具有顺式构型的化合物具有亚微摩尔 EC_{50} 值,而具有反式构型的仅约一半类似物展现出相同范围的效能。对于化合物27-33,很显然,碳、氧或硫接头的存在对抗病毒效能不具有巨大影响。包括在表2中的大部分化合物涉及围绕双环核心定位的氮原子的探查。在整个研究中,我们能够最大地保留亚微摩尔抗病毒效能,其涉及增加、减少氮原子和改变氮原子位置。

[0544] 合成了本文公开的化合物以提高效能、可溶性和其它特性。如上文所指明,化合物2在对抗293T细胞中的拉沙GP-假型-病毒的试验中以亚微摩尔 EC_{50} 值示出为非常有效的(表3)。

[0545] 表3-本发明式I化合物的抗病毒。

[0546]

化合物	活性(以 μM 计的 EC_{50} 对假型病毒)					
	A: $EC_{50} < 1 \mu M$; B: $1 \leq EC_{50} < 10 \mu M$; C: $10 \leq EC_{50} < 50 \mu M$; D: $EC_{50} \geq 50 \mu M$; n. d.: 未测定					
	拉沙病毒	马丘波病毒	瓜纳瑞托病毒	胡宁病毒	萨比亚病毒	VSVg
1	A	A	n. d.	n. d.	n. d.	C
2	A	A	A	A	A	C
3	B	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	C
4	A	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	C
5	A	A	n. d.	A	A	C
6	A	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	C
7	A	A	n. d.	A	A	C
8	A	A	n. d.	A	n. d.	C
9	A	A	n. d.	A	A	C
10	A	B	n. d.	A	n. d.	D

[0547]

11	A	A	n. d.	A	n. d.	C
12	C	*注释1	n. d.	C	n. d.	**注释2
13	A	A	n. d.	A	n. d.	C
14	B	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	C
15	A	n. d.	n. d.	n. d.	A	C
16	B	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	C
17	A	n. d.	n. d.	n. d.	A	C
18	A	n. d.	n. d.	B	n. d.	C
19	A	A	n. d.	A	A	C
20	A	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	B
21	A	A	n. d.	A	A	C
22	A	A	n. d.	A	n. d.	C
23	B	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	D
24	A	A	n. d.	A	A	C
25	B	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	D
26	B	C	n. d.	B	n. d.	C
27	A	A	A	A	A	D
28	A	A	n. d.	A	n. d.	D
29	A	A	n. d.	A	n. d.	C
30	A	A	n. d.	A	n. d.	C
31	A	A	A	A	A	C
32	A	A	n. d.	A	A	C
33	A	A	A	A	A	C
34	A	A	n. d.	A	n. d.	C
35	A	A	n. d.	n. d.	n. d.	C
36	A	A	n. d.	A	n. d.	C
37	A	A	n. d.	A	n. d.	C
38	A	A	n. d.	A	n. d.	B

[0548]

39	A	A	n. d.	A	n. d.	B
40	A	A	n. d.	A	n. d.	C
41	A	A	n. d.	n. d.	n. d.	C
42	A	A	n. d.	n. d.	n. d.	B
43	A	A	n. d.	n. d.	n. d.	B
44	A	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	C
45	C	A	n. d.	A	B	D
46	A	A	n. d.	n. d.	n. d.	B
47	A	A	n. d.	n. d.	n. d.	B
48	A	A	n. d.	A	n. d.	C
49	A	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	C
50	A	A	n. d.	A	n. d.	B
51	A	A	n. d.	A	n. d.	B
52	A	A	n. d.	A	n. d.	B
53	A	A	n. d.	A	n. d.	B
54	A	A	n. d.	A	n. d.	C
55	A	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	D
56	A	A	n. d.	n. d.	n. d.	B
57	A	A	n. d.	n. d.	n. d.	B
58	B	A	n. d.	A	n. d.	C
59	A	A	n. d.	A	n. d.	B
60	A	A	n. d.	A	n. d.	D
61	A	A	n. d.	A	A	C

[0549] *注释1:EC₅₀=51μM[0550] **注释2:EC₅₀>196μM

[0551] 表4-本发明式II化合物的抗病毒。

化合物	活性(以 μM 计的 EC_{50} 对假型病毒)					
	A: $\text{EC}_{50} < 1 \mu\text{M}$; B: $1 \leq \text{EC}_{50} < 10 \mu\text{M}$; C: $10 \leq \text{EC}_{50} < 50 \mu\text{M}$; D: $\text{EC}_{50} \geq 50 \mu\text{M}$; n. d.: 未测定					
	拉沙病毒	马丘波病毒	瓜纳瑞托病毒	胡宁病毒	萨比亚病毒	VSVg
[0552] 62	B	B	n. d.	n. d.	n. d.	B
63	A	A	n. d.	n. d.	n. d.	C
64	A	A	n. d.	A	n. d.	C
65	A	A	n. d.	A	n. d.	B
66	A	B	n. d.	n. d.	n. d.	D
67	A	A	n. d.	A	n. d.	C

[0553] 参考文献

[0554] 1. Beyer, W. R., D. Popplau, W. Garten, D. von Laer 和 O. Lenz. 2003. Endoproteolytic processing of the lymphocytic choriomeningitis virus glycoprotein by the subtilase SKI-1/S1P. *J Viro* 77:2866-2872.

[0555] 2. Beyer, W. R., M. Westphal, W. Ostertag 和 D. von Laer. 2002. Oncoretrovirus and lentivirus vectors pseudotyped with lymphocytic choriomeningitis virus glycoprotein: generation, concentration, and broad host range. *J Virol* 76:1488-1495.

[0556] 3. Borio, L., T. Inglesby, C. J. Peters, A. L. Schmaljohn, J. M. Hughes, P. B. Jahrling, T. Ksiazek, K. M. Johnson, A. Meyerhoff, T. O'Toole, M. S. Ascher, J. Bartlett, J. G. Breman, E. M. Eitzen, Jr., M. Hamburg, J. Hauer, D. A. Henderson, R. T. Johnson, G. Kwik, M. Layton, S. Lillibridge, G. J. Nabel, M. T. Osterholm, T. M. Perl, P. Russell 和 K. Tonat. 2002. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management. *JAMA* 287:2391-2405.

[0557] 4. Buchmeier, M. J., M. D. Bowen 和 C. J. Peters. 2001. Arenaviridae: the viruses and their replication, 第1635-1668页. 在 D. M. Knipe 和 P. M. Howley (编), *Fields virology*, 第4版 Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia PA 中。

[0558] 5. Burns, J. W. 和 M. J. Buchmeier. 1991. Protein-protein interactions in lymphocytic choriomeningitis virus. *Virology* 183:620-629.

[0559] 6. Cao, W., M. D. Henry, P. Borrow, H. Yamada, J. H. Elder, E. V. Ravkov, S. T. Nichol, R. W. Compans, K. P. Campbell 和 M. B. A. Oldstone. 1998. Identification of adystroglycan as a receptor for lymphocytic choriomeningitis virus and Lassa fever virus. *Science* 282:2079-2081.

- [0560] 7. Centers for Disease Control and Prevention. 2004. Imported Lassa fever--New Jersey, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 53:894-897.
- [0561] 8. Colman, P.M. 和 M.C. Lawrence. 2003. the structural biology of type I viral membrane fusion. Nat Rev Mol Cell Bioi 4:309-319.
- [0562] 9. Connor, R.I., B.K. Chen, S. Choe 和 N.R. Landau. 1995. Vpr is required for efficient replication of human immunodeficiency virus type-1 in mononuclear phagocytes. Virology 206:935-944.
- [0563] 10. Cummins, D., J.B. McCormick, D. Bennett, J.A. Samba, B. Farrar, S.J. Machin 和 S.P. Fisher-Hoch. 1990. Acute sensorineural deafness in Lassa fever. JAMA 264: 2093-2096.
- [0564] 11. Eichler, R., O. Lenz, T. Strecker, M. Eickmann, H.-D. Klenk 和 W. Garten. 2003. Identification of Lassa virus glycoprotein signal peptide as a trans-acting maturation factor. EMBO Rep 4:1084-1088.
- [0565] 12. Eichler, R., O. Lenz, T. Strecker, M. Eickmann, H.-D. Klenk 和 W. Garten, 2004. Lassa virus glycoprotein signal peptide displays a novel topology within an extended endoplasmic reticulum luminal region. J Biol Chem 279:12293-12299.
- [0566] 13. Eichler, R., O. Lenz, T. Strecker 和 W. Garten. 2003. Signal peptide of Lassa virus glycoprotein GP-C exhibits an unusual length. FEBS Lett 538:203-206.
- [0567] 14. Fisher-Hoch, S.P., O. Tomori, A. Nasidi, G.I. Perez-Oronoz, Y. Fakile, L. Hutwagner 和 J.B. McCormick. 1995. Review of cases of nosocomial Lassa fever in Nigeria: the high price of poor medical practice. BMJ 311:857-859.
- [0568] 15. Gallaher, W.R., C. Di Simone 和 M.J. Buchmeier. 2001. the viral transmembrane superfamily: possible divergence of Arenavirus and Filovirus glycoproteins from a common RNA virus ancestor. BMC Microbiol 1:1.
- [0569] 16. Geisbert, T.W., S. Jones, E.A. Fritz, A.C. Shurtleff, J.B. Geisbert, R. Liebscher, A. Grolla, U. Stroher, L. Fernando, K.M. Daddario, M.C. Guttieri, B.R. Mothe, T. Larsen, L.E. Hensley, P.B. Jahrling 和 H. Feldmann. 2005. Development of a new vaccine for the prevention of Lassa fever. PLoS Med 2:e183.
- [0570] 17. Haas, W.H., T. Breuer, G. Pfaff, H. Schmitz, P. Kohler, M. Asper, P. Emmerich, C. Drosten, U. Golnitz, K. Fleischer 和 S. Gunther. 2003. Imported Lassa fever in Germany: surveillance and management of contact persons. Clin Infect Dis 36: 1254-1258.
- [0571] 18. Hass, M., U. Golnitz, S. Müller, B. Becker-Ziaja 和 S. Gunther. 2004. Replicon system for Lassa virus. J Virol 78:13793-13803.
- [0572] 19. Jones, S.M., H. Feldmann, U. Stroher, J.B. Geisbert, L. Fernando, A. Grolla, H.-D. Klenk, N.J. Sullivan, V.E. Volchkov, E.A. Fritz, K.M. Daddario, L.E. Hensley, P.B. Jahrling 和 T.W. Geisbert. 2005. Live attenuated recombinant vaccine protects nonhuman primates against Ebola and Marburg viruses. Nat Med 11:786-790.
- [0573] 20. Kunz, S., K.H. Edelmann, J.C. de la Torre, R. Gorney 和

M.B.A.Oldstone.2003.Mechanisms for lymphocytic choriomeningitis virus glycoprotein cleavage,transport,and incorporation into virions.Virology 314: 168-178。

[0574] 21.Lenz,O.,J.ter Meulen,H.-D.Klenk,N.G.Seidah和W.Garten.2001.the Lassa virus glycoprotein precursor GP-C is proteolytically processed by subtilase SKI-1/S1P.Proc Natl Acad Sci USA 98:12701-12705。

[0575] 22.Liao,B.S.,F.M.Byl和K.K.Adour.1992.Audiometric comparison of Lassa fever hearing loss and idiopathic sudden hearing loss:evidence for viral cause.Otolaryngol Head Neck Surg 106:226-229。

[0576] 23.McCormick,J.B.,I.J.King,P.A.Webb,K.M.Johnson,R.O'Sullivan, E.S.Smith,S.Trippel和T.C.Tong.1987.A case-control study of the clinical diagnosis and course of Lassa fever.J Infect Dis 155:445-455。

[0577] 24.McCormick,J.B.,I.J.King,P.A.Webb,C.L.Scribner,R.B.Craven, K.M.Johnson,L.H.Elliott和R.Belmont-Williams.1986.Lassa fever.Effective therapy with ribavirin.N Engl J Med 314:20-26。

[0578] 25.McCormick,J.B.,P.A.Webb,J.W.Krebs,K.M.Johnson和E.S.Smith.1987.A prospective study of the epidemiology and ecology of Lassa fever.J Infect Dis 155:437444。

[0579] 26.Naldini,L.,U.Blomer,P.Gallay,D.Ory,R.Mulligan,F.H.Gage,I.M.Verma和 D.Trono.1996.In vivo gene delivery and stable transduction of nondividing cells by a lentiviral vector.Science 272:263-267。

[0580] 27.NIAID.2002.NIAID biodefense research agenda for CDC category A agents.NIH Publication No.03-5308。

[0581] 28.O'Brien,J.,I.Wilson,T.Orton和F.Pognan.2000.Investigation of the Alamar Blue(resazurin)fluorescent dye for the assessment of mammalian cell cytotoxicity.Eur J Biochem 267:5421-5426。

[0582] 29.Perez,M.,R.C.Craven和J.C.de la Torre.2003.the small RING finger protein Z drives arenavirus budding:implications for antiviral strategies.Proc Natl Acad Sci USA 100:12978-12983。

[0583] 30.Rotz,L.D.,A.S.Khan,S.R.Lillibridge,S.M.Ostroff和 J.M.Hughes.2002.Public health assessment of potential biological terrorism agents.Emerg Infect Dis 8:225-230。

[0584] 31.Simmons,G.,J.D.Reeves,A.J.Rennekamp,S.M.Amberg,A.J.Piefer和 P.Bates.2004.Characterization of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV) spike glycoprotein-mediated viral entry.Proc Natl Acad Sci USA 101:4240-4245。

[0585] 32.Spiropoulou,C.F.,S.Kunz,P.E.Rollin,K.P.Campbell和 M.B.A.Oldstone.2002.New World arenavirus clade C,but not clade A and B viruses,utilizes α -dystroglycan as its major receptor.J Virol 76:5140-5146。

[0586] 33.Wool-Lewis,R.J.和P.Bates.1998.Characterization of Ebola virus entry by using pseudotyped viruses:identification of receptor-deficient cell lines.J ViroI72:3155-3160。

[0587] 34.World Health Organization.2000.WHO Lassa fever fact sheet No.179。

[0588] 本文引用的所有参考文献出于所有目的以引用的方式整体并入本文。

[0589] 本发明已关于其优选实施方案进行描述,但如本领域技术人员将理解,其具有更广阔的应用。