



[12]发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 90107656.2

[51] Int.Cl⁵

C07D487/06

[43]公开日 1991年3月27日

[22]申请日 90.9.13

[30]优先权

[32]89.9.13 [33]US [31]406,625

[71]申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72]发明人 迈克尔·约瑟夫·卡胡拉

亨利·约瑟夫·布雷斯林

阿尔方斯·赫曼·玛格丽塔·雷梅卡斯

约瑟夫斯·鲁多维卡斯·胡伯特斯·

范盖尔德

保罗·阿德里安·简·詹森

[74]专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 王景朝 罗才希

A61K 31/55 // (C07D 487/06,243:00,235 :00)

说明书页数: 43

附图页数:

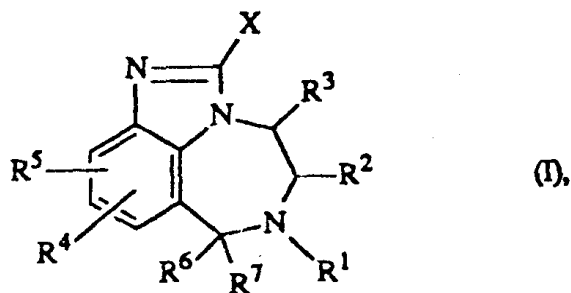
[54]发明名称 制备抗病毒的四氢咪唑并[1,4]苯并二氮杂萘的方法

[57]摘要

本发明涉及具有抗病毒活性的新型四氢咪唑并(1,4)苯并二氮杂萘类化合物,这些化合物的制备方法,含有这些化合物作为活性成分的组合物以及通过服用所述化合物治疗病毒感染的患者的方法。

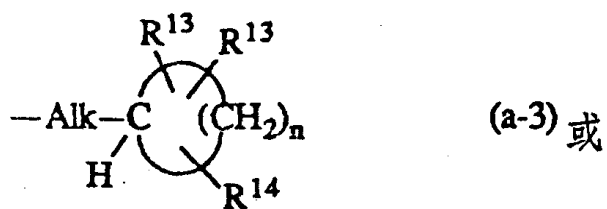
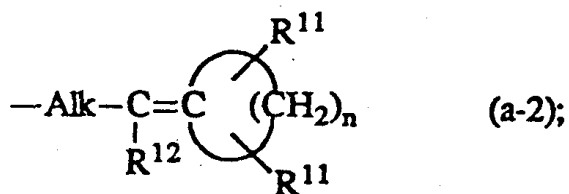
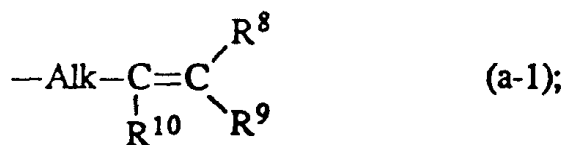
权 利 要 求 书

1、一种制备通式(I)的化合物、其可药用酸加成盐或其立体化学异构形式的方法,



式中

R¹ 是可任意被芳基取代的 C₁₋₆ 烷基；C₃₋₆ 炔基；C₃₋₆ 环烷基；或通式如下的基团：



Alk 是 C₁₋₆ 链烷二基；

R^8 和 R^9 各自独立地是氢, 卤素, C_{3-6} 环烷基, 三氟甲基, 2, 2, 2-三氟乙基, 可任意被 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷基;

R^{10} 是氢, 卤素或 C_{1-4} 烷基;

每个 R^{11} 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基; 或两个 R^{11} 可以一起形成 C_{1-6} 链烷二基;

R^{12} 是氢, 卤素或 C_{1-4} 烷基;

n 是 2, 3, 4, 5 或 6;

每个 R^{13} 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基; 或两个 R^{13} 可以一起形成 C_{1-6} 链烷二基;

R^{14} 是氢或 C_{2-6} 链烯基;

m 是 0, 1 或 2;

R^{15} 是 C_{1-6} 烷基, 芳基, 芳甲基, C_{3-6} 环烷基或 (C_{3-6} 环烷基) C_{1-4} 烷基;

R^2 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^3 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^4 和 R^5 各自独立地是氢, C_{1-6} 烷基, 卤素, 氰基, 硝基, 三氟甲基, 羟基, C_{1-6} 烷氧基, 氨基, 一或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基, C_{1-6} 烷基羰基氨基或芳基羰基氨基;

R^6 是 C_{1-6} 烷基;

R^7 是氢或 C_{1-6} 烷基;

X 是 OH , SH 或 $NR^{16}R^{17}$;

R^{16} 是氢, C_{1-6} 烷基, 芳基, 氰基, 羟基, 氨基, 硝基,

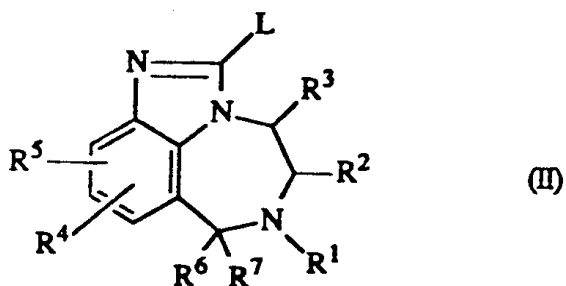
C_{1-6} 烷氧羰基, C_{1-6} 烷基羰基, C_{1-6} 烷基磺酰基或芳基磺酰

基；

R^{17} 是氢， C_{1-6} 烷基或芳基；以及

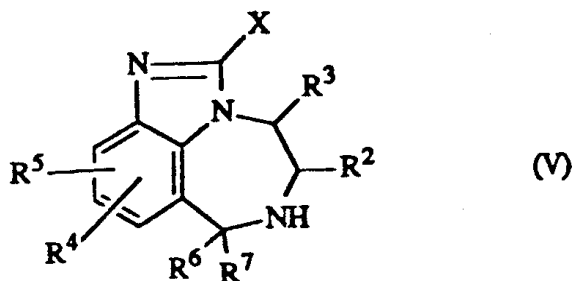
每个芳基是可被 1-3 个独立地选自 C_{1-6} 烷基，卤素，羟基， C_{1-6} 烷氧基，氨基，硝基和三氟甲基的取代基任意取代的苯基，所述方法的特征在于：

a) 在反应惰性溶剂中或在过量通式 (III) 试剂存在下并任意地在反应惰性溶剂中，将通式 II 的 4, 5, 6, 7-四氢咪唑并 [4, 5, 1-jk] [1, 4] 苯并二氮杂草与通式 B-X (III) 试剂 (其中 X 如通式 I 中所定义) 反应，



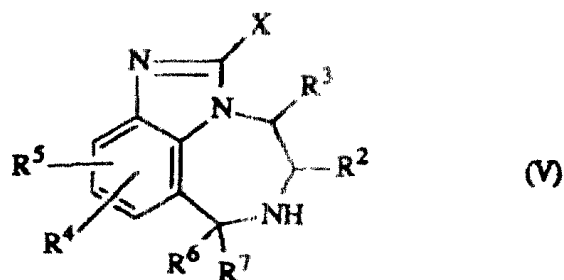
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如通式 (I) 中所定义， L 是活性离去基团；

b) 在反应惰性溶剂中，使通式 (V) 中间体与通式 R^1-W (IV) 试剂 (其中 W 表示活性离去基团， R^1 如通式 (I) 中所定义) 进行 N-烷基化反应，

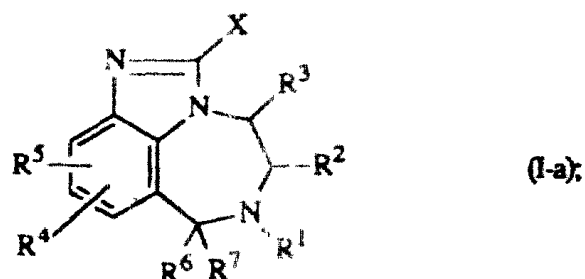


其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 X 的定义如通式 (I) 中；

c) 在反应惰性溶剂中, 使通式 (V) 中间体与通式 $R^{1-a} - C(=O) - R^{1-b}$ (VI) 的酮或醛 (其中 R^{1-b} 表示从 $R^{1-a} - H$ 衍生来的偕二价基团, 其中二个偕氢原子被二 O 置换, R^{1-a} 表示可任意被芳基取代的 C_{1-6} 烷基; C_{3-6} 环烷基或通式 (a-3) 基团) 进行还原 N-烷基化反应,

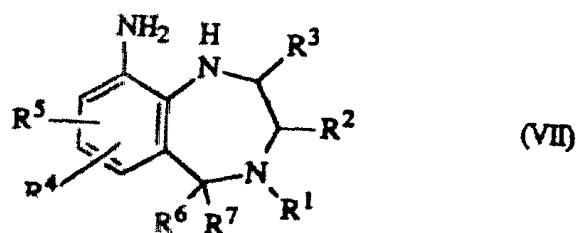


其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 X 的定义如通式 (I) 中, 从而得到通式 (I-a) 化合物:

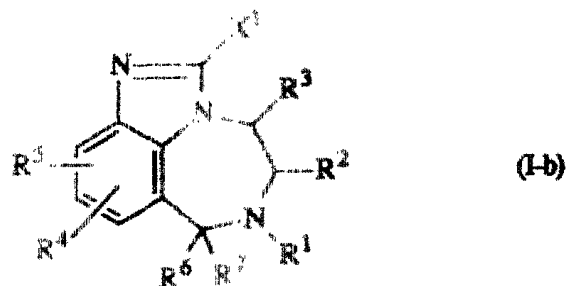


其中 R^{1-a} 是可任意被芳基取代的 C_{1-6} 烷基; C_{3-6} 环烷基或如通式 (I) 中所定义的通式 (a-3) 基团, 并且与带有 R^{1-a} 的氮原子相邻的 R^{1-a} 碳原子含有至少一个氢原子;

d) 在反应惰性溶剂中, 使通式 (VII) 的 9-氨基-2, 3, 4, 5-四氢-1H-1, 4-苯并二氮杂卓与通式 $L^1 - C(=X^2) - L^1$ (VIII) (其中 L^1 是活性离去基团, X^2 是 $=O$ 、 $=S$ 或 $=NR^{16}$, R^{16} 如通式 (I) 中所定义) 进行缩合,

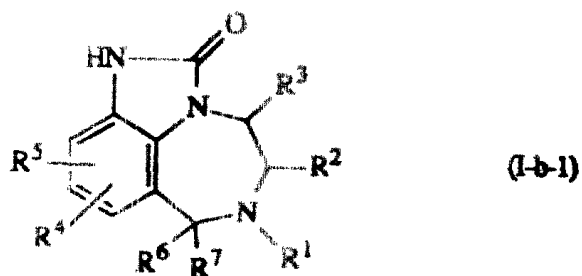


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 的定义如通式 (I) 中，由此得到通式 (I-b) 化合物：

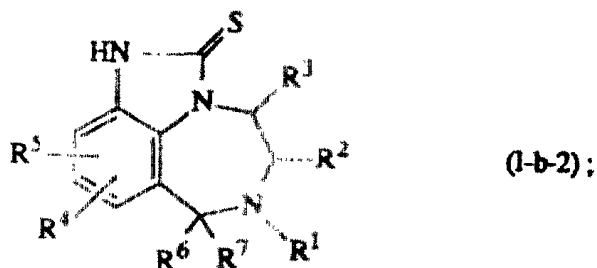


其中 X^1 是 OH、SH 或 $NH-R^{10}$ ；

e) 在反应惰性溶剂中，使通式 (I-b-1) 化合物与 2, 4-二(4-甲氧基-苯基)-1, 3-二硫杂-2, 4-二(phosphetane)-2, 4-二硫化物或五硫化二磷进行硫化反应，

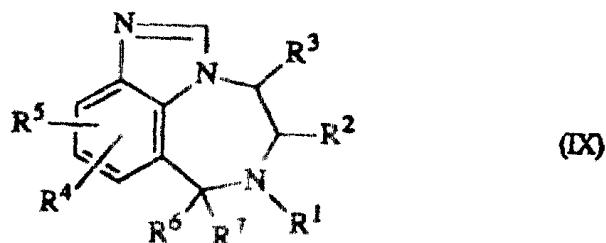


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如通式 (I) 中所定义，从而得到通式 (I-b-2) 化合物：

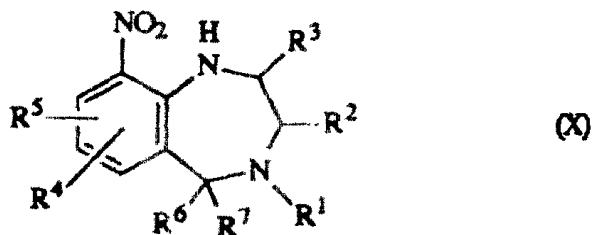


f) 在升高的温度下，使通式 (IX) 的四氢咪唑并 [4, 5, 1-k] [1, 4] 苯并二氮杂萘与元素硫进行硫化，得到通式

(I - b - 2) 化合物,

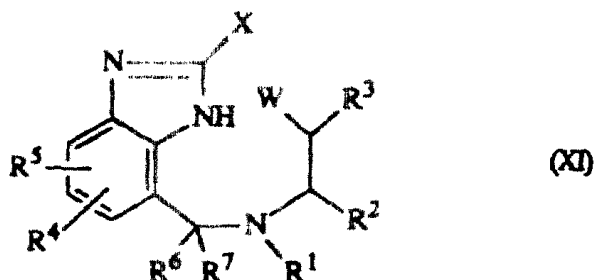


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如通式中所定义；
 g) 在碱金属硫化物或硫化物以及二硫化碳存在下，使通式 (X) 的 9-硝基苯并二氮杂萘进行还原和硫羰基化反应，得到通式 (I - b - 2) 化合物，



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如通式 (I) 中所定义；

h) 在反应惰性溶剂中，使通式 (XI) 的苯并咪唑进行环化反应，



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 X 如通式 (I) 中所定义，W 表示活性离去基团，以及如果需要，将通式 (I) 化合物用酸处理转化成有治疗活性的无毒的酸加成盐形式；或者反过来，

用碱处理将酸的盐转化成游离碱；和/或制备其立体化学异构形式。

2、按照权利要求1的方法，其中R¹是C₁₋₆烷基、C₃₋₆链烯基、C₃₋₆炔基、C₃₋₆环烷基或者被芳基或C₃₋₆环烷基取代的C₁₋₆烷基；R⁴和R⁵各自独立地是氢、C₁₋₆烷基、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、羟基、C₁₋₆烷氧基、氨基或者一或二(C₁₋₆烷基)氨基，以及R⁷是氢。

3、按照权利要求1的方法，其中R¹是可任意被芳基取代的C₁₋₆烷基、C₃₋₆炔基或通式(a-1)、(a-2)或(a-3)基团；R⁴和R⁵各自独立地是氢、C₁₋₆烷基、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、羟基或C₁₋₆烷氧基。

4、按照权利要求3的方法，其中R¹是C₃₋₆烷基或者通式(a-1)或(a-3)基团；R⁵是氢；R⁶是C₁₋₄烷基；R⁷是氢。

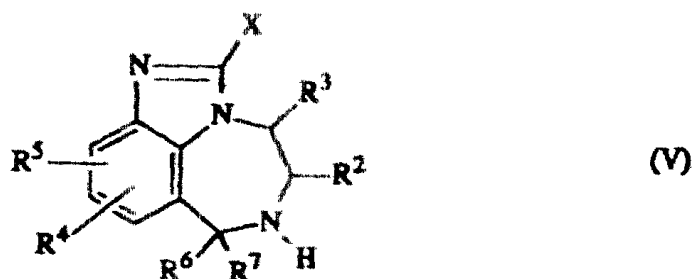
5、按照权利要求4的方法，其中R²和R³各自独立地是氢或甲基；X是OH、SH；或者X是NR¹⁶R¹⁷，以及R¹⁷是氢。

6、按照权利要求5的方法，其中X是OH或SH；R¹是C₃₋₆烷基或通式(a-1)基团(其中R⁸和R⁹各自独立地是C₃₋₆环烷基、三氟甲基或C₁₋₄烷基)；或通式(a-2)基团(其中R¹²是氢或C₁₋₄烷基)；或通式(a-3)基团(其中n是2或3)。

7、按照权利要求6的方法，其中R¹是丙基；可任意被一个或一个甲基和/或2-甲基丙烯基取代的甲基环丙基；甲基环丁基；2-丙烯基；2-丁烯基；2-甲基-2-丁烯基；3-甲基-2-丁烯基；2,3-二甲基-2-丁烯基或3-乙基-2-戊烯基；R⁴是氢、甲基或氯；R⁶是甲基。

8、按照权利要求1的方法，其中起始原料中 R^1 是3-甲基-2-丁烯基； R^2 是甲基； R^3 、 R^4 和 R^5 是氢； R^6 是甲基； R^7 是氢所制备的化合物是反式-4, 5, 6, 7-四氢-5, 7-二甲基-6-(3-甲基-2-丁烯基)咪唑并[4, 5, 1-jk][1, 4]苯并二氮杂草-2(1H)-硫酮。

9、按照权利要求1b)或1c)的方法，其中包括制备通式(V)化合物及其可药用酸加成盐或立体化学异构形式的方法，



式中

R^2 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^3 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^4 和 R^5 各自独立地是氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、一或二(C_{1-6} 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基或芳基羰基氨基；

R^6 是 C_{1-6} 烷基；

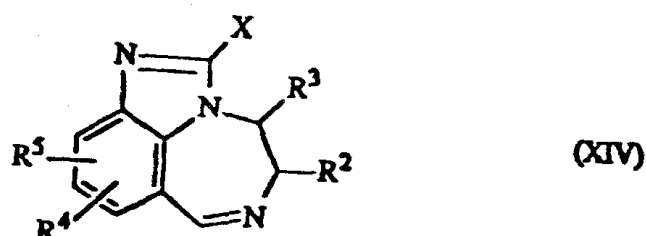
R^7 是氢或 C_{1-6} 烷基；

X 是 OH、SH 或 $NR^{16}R^{17}$ ；

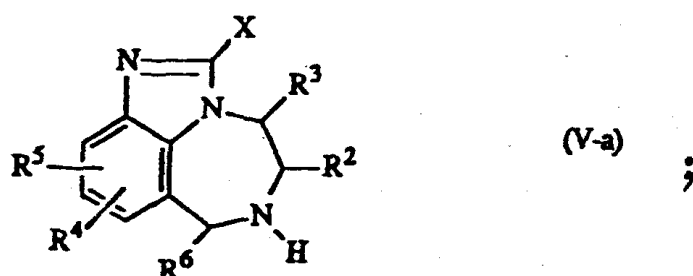
R^{16} 是氢、 C_{1-6} 烷基、芳基、氰基、羟基、氨基、硝基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基或芳基磺酰基；

R^{17} 是氢、 C_1-6 烷基或芳基；以及
 每个芳基是可被 1-3 个独立地选自 C_1-6 烷基、卤素、羟基、
 C_1-6 烷氧基、氨基、硝基和三氟甲基的取代基任意取代的苯基，
 所述方法的特征在于：

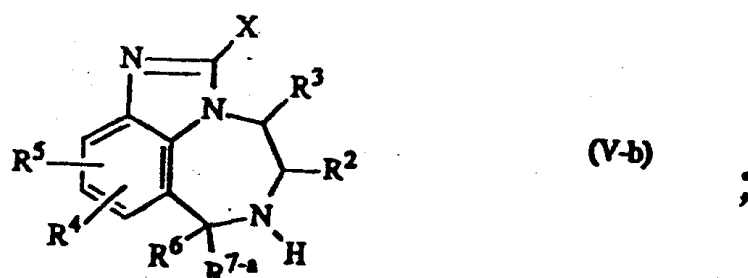
a) 在反应惰性溶剂中，使通式 (XIV) 中间体与通式 R^6-M 的有机金属化合物 (其中 M 表示金属基团， R^6 如通式 (V) 中所定义) 反应，



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 X 如通式 (V) 中所定义，从而得到通式 (V-a) 化合物：

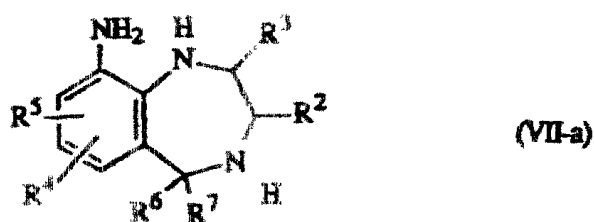


b) 使通式 (V-a) 化合物脱氢，然后使所得亚胺与通式 R^7-a-M 的有机金属化合物 (其中 R^7-a 是 C_1-6 烷基，M 表示金属基团) 反应，从而得到通式 (V-b) 化合物：

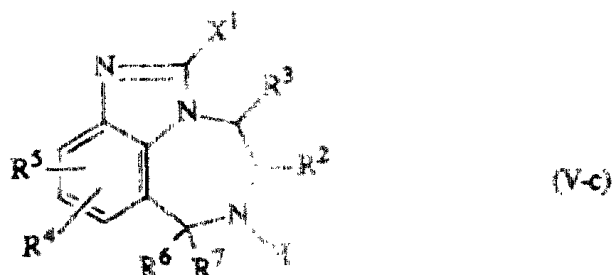


c) 在反应惰性溶剂中，在氮气氛下并在合适的金属催化剂存在下，使通式 (I-c) 的苯基化合物脱苯基，从而得到通式 (V) 化合物；

d) 在反应惰性溶剂中，使通式 (VII-a) 中间体与通式 $L^1-C(=X^2)-L^1$ (VII) 试剂 (其中 L^1 是活性离去基团， X^2 是 $=O$ 、 $=S$ 或 $=N R^{16}$ ， R^{16} 如通式 (V) 中所定义) 缩合，

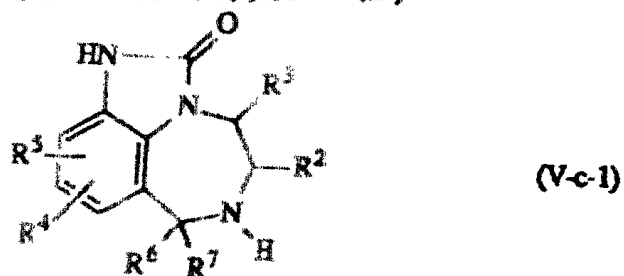


其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如通式 (V) 中所定义，从而得到通式 (V-c) 化合物：

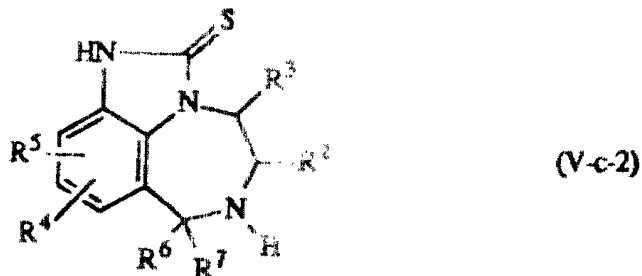


其中 X^1 是 $C(=O)$ 、 SH 或 $NH R^{16}$ ；

e) 在反应惰性溶剂中，使通式 (V-c-1) 化合物与 2, 4-二(4-甲氧基苯基)-1, 3-二硫杂-2, 4-二(phosphetane)-2, 4-二硫化物或五硫化二磷进行硫化反应，

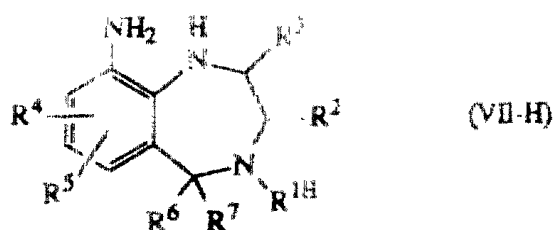


其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如通式 (V) 中所定义，从而得到通式 (V-c-2) 化合物：



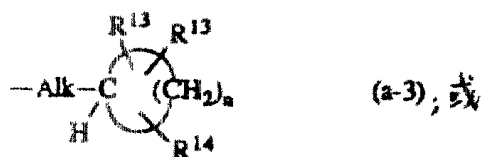
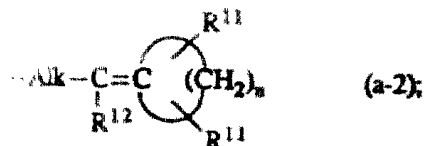
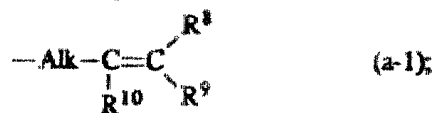
其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如通式 (V) 中所定义，以及如果需要，通过用酸处理将通式 (V) 化合物转化成有治疗活性的无毒的酸加成盐形式；或者反过来，用碱处理将酸的盐转化成游离碱；和/或制备其立体化学异构形式。

10、按照权利要求 1 d) 的方法，其中包括制备通式 (VII-H) 化合物，及其酸加成盐或立体化学异构形式的方法，



式中： R^1H 是氢、可任意被芳基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 炔基、

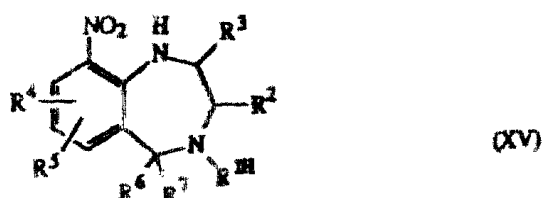
C_{3-6} 环烷基或以下通式的基团：



- A 1 k 是 C_{1-6} 链烷二基；
- R^8 和 R^9 各自独立地是氢、卤素、 C_{3-6} 环烷基、三氟甲基、2, 2, 2-三氟乙基、可任意被 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷基；
- R^{10} 是氢、卤素或 C_{1-4} 烷基；
- 每个 R^{11} 独立地是氢或 C_{1-4} 烷基；或者两个 R^{11} 可以一起形成 C_{1-6} 链烷二基；
- R^{12} 是氢、卤素或 C_{1-4} 烷基；
- n 是 2、3、4、5 或 6；
- 每个 R^{13} 独立地是氢或 C_{1-4} 烷基；或两个 R^{13} 可以一起形成 C_{1-6} 链烷二基；
- R^{14} 是氢或 C_{2-6} 链烯基；
- m 是 0、1 或 2；
- R^{15} 是 C_{1-6} 烷基、芳基、芳甲基、 C_{3-6} 环烷基或 (C_{3-6} 环烷基) C_{1-4} 烷基；
- R^2 是氢或 C_{1-6} 烷基；
- R^3 是氢或 C_{1-6} 烷基；
- R^4 和 R^5 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、一或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基或芳基羰基氨基；
- R^6 是 C_{1-6} 烷基；
- R^7 是氢或 C_{1-6} 烷基；
- 每个芳基是可被 1-3 个独立地选自 C_{1-6} 烷基、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、硝基和三氟甲基的取代基任意取代的苯基，

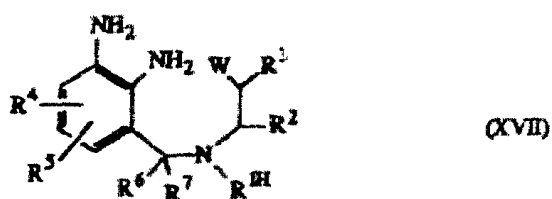
所述方法的特征在于：

a) 在反应惰性溶剂中，任意地在其溶剂存在下，以及如果需要，在升高的温度下，用还原剂还原通式 (XV) 的硝基苯衍生物，



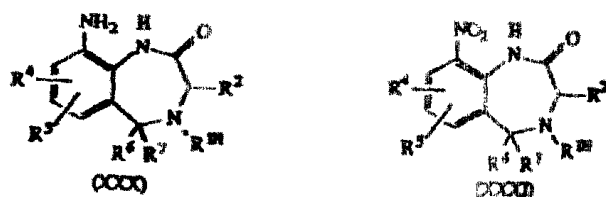
其中 R^1H 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如通式 (VI-H) 中所定义，从而得到通式 (VI-H) 化合物；

b) 在反应惰性溶剂中，使通式 (XVI) 中间体环化，

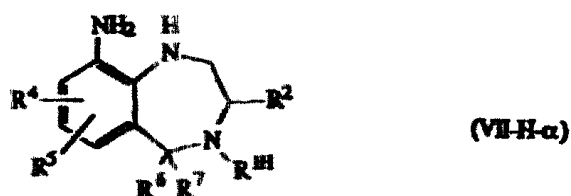


其中 R^1H 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如通式 (VI-H) 中所定义，W 表示活性离去基团，从而得到通式 (VI-H) 化合物；

c) 在反应惰性溶剂中，任意地在共溶剂存在下以及任意在升高的温度下，用复合金属氢化物还原通式 (XXX) 或 (XXXI) 的苯并二氮杂草酮，



其中 R^1H 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如通式 (VII-H) 中所定义，从而得到通式 (VII-H-a) 化合物：



其中 R^1H 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如通式 (VII-H) 中所定义，以及如果需要，通过用酸处理将通式 (VII-H) 化合物转化成其具有治疗活性的、无毒的酸加成盐形式；或者反过来，用碱处理将酸的盐转化成游离碱；和/或制备其立体化学异构形式。

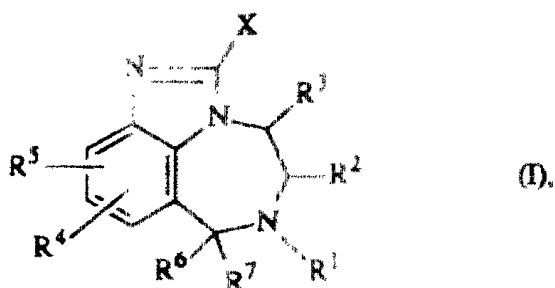
11、一种制备含有可药用载体和含有抗病毒有效量的按照权利要求 1-8 的任何一项制备的化合物作为活性成分的抗病毒组合物的方法，其中包括将所述化合物与载体混合。

制备抗病毒的四氢咪唑并

[1, 4] 苯并二氮杂萘的方法

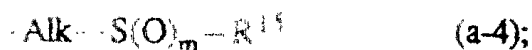
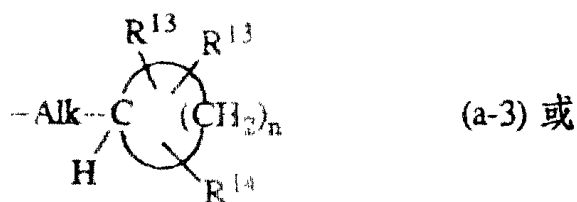
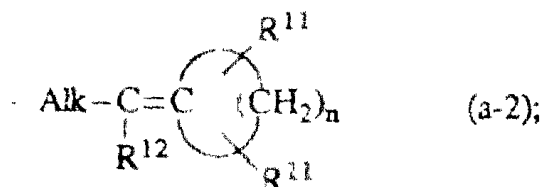
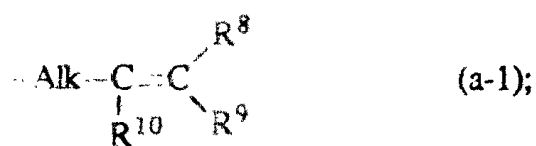
在《欧洲药物化学杂志》(*Eur. J. Med. Chem.* , 1978 , 13 , 53-59) 中描述了三种四氢咪唑并 [4 , 5 , 1 - j k] [1 , 4] 苯并二氮杂萘。EP-A-0 , 336 , 466 (1989年10月11日公开) 描述了抗病毒的四氢咪唑并 [1 , 4] 苯并二氮杂萘酮。在《自然》(*Nature* , 343 , 470 (1990)) 中描述了同样的四氢咪唑并 [1 , 4] 苯并二氮杂萘酮和几种相应的硫酮。本发明化合物的不同在于7-位总是被至少一个烷基取代并且具有良好的药理学性质。

本发明涉及具有通式 (I) 的四氢咪唑并 [1 , 4] 苯并二氮杂萘及其可药用酸加成盐和立体化学异构形式。



式中：

R¹ 是可任意被芳基取代的 C₁-₆ 烷基；C₃-₆ 炔基；C₃-₆ 环烷基；或下式的基团：



Alk 是 C₁...₆ 链烷二基;

R⁸ 和 R⁹ 各自独立地是氢, 卤素, C₃...₆ 环烷基, 三氟甲基, 2, 2, 2-三氟乙基, 可任意被 C₁...₄ 烷氧基取代的 C₁...₄ 烷基;

R¹⁰ 是氢, 卤素或 C₁...₄ 烷基;

每个 R¹¹ 独立地为氢或 C₁...₄ 烷基; 或两个 R¹¹ 可以一起形成 C₁...₆ 链烷二基;

R¹² 是氢, 卤素或 C₁...₄ 烷基;

n 是 2, 3, 4, 5 或 6;

每个 R¹³ 独立地为氢或 C₁...₄ 烷基; 或两个 R¹³ 可以一起形成 C₁...₆ 链烷二基;

R¹⁴ 是氢或 C₂...₆ 链烯基;

m 是 0, 1 或 2;

R¹⁵ 是 C₁₋₆ 烷基, 芳基, 芳甲基, C₃₋₆ 环烷基或 (C₃₋₆ 环烷基) C₁₋₄ 烷基;

R² 是氢或 C₁₋₆ 烷基;

R³ 是氢或 C₁₋₆ 烷基;

R⁴ 和 R⁵ 各自独立地是氢, C₁₋₆ 烷基, 卤素, 氰基, 硝基, 三氟甲基, 羟基, C₁₋₆ 烷氧基, 氨基, 一或二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基, C₁₋₆ 烷基羰基氨基或芳基羰基氨基;

R⁶ 是 C₁₋₆ 烷基;

R⁷ 是氢或 C₁₋₆ 烷基;

X 是 OH, SH 或 NR¹⁶R¹⁷;

R¹⁶ 是氢, C₁₋₆ 烷基, 芳基, 氰基, 羟基, 氨基, 硝基, C₁₋₆ 烷氧羰基, C₁₋₆ 烷基羰基, C₁₋₆ 烷基磺酰基或芳基磺酰基;

R¹⁷ 是氢, C₁₋₆ 烷基或芳基; 以及

每个芳基是可以被 1-3 个独立地选自 C₁₋₆ 烷基, 卤素, 羟基, C₁₋₆ 烷氧基, 氨基, 硝基和三氟甲基的取代基任意取代的苯基。

通式 (I) 的化合物还可以以其互变异构形式存在。所述互变异构形式虽然没有明确地表示在上面的通式中, 但是也将包括在本发明的范围内。

在前面的定义中, 术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘; “C₁₋₄ 烷基”是指具有 1-4 个碳原子的直链和支链饱和烃基, 例如甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1, 1-二甲基乙基等; “C₁₋₆ 烷基”是指如上定义的 C₁₋₄

烷基及其具有 5 - 6 个碳原子的高级同系物；“ C_{1-6} 链烷二基”是指具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链的二价烃基，例如 1, 2 - 乙二基、1, 3 - 丙二基、1, 4 - 丁二基、1, 5 - 戊二基、1, 6 - 己二基及其支链异构体；“ C_{2-6} 链烯基”是指含有一个双键并且具有 2 - 6 个碳原子的直链和支链烃基，例如乙烯基、2 - 丙烯基、2 - 丁烯基、3 - 丁烯基、2 - 甲基 - 2 - 丙烯基、戊烯基、己烯基等；“ C_{3-6} 炔基”是指含有一个叁键并且具有 3 - 6 个碳原子的直链和支链烃基，例如 2 - 丙炔基、2 - 丁炔基、3 - 丁炔基、己炔基等；“ C_{3-6} 环烷基”是指环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

当通式 (a - 2) 和 (a - 3) 基团中的每个 R^{11} 、 R^{13} 和 R^{14} 为如上定义但不是氢时，则意味着在所述基团的 $-(CH_2)_n-$ 或 $-CH-$ 部分置换一个氢原子。

根据各种取代基的性质，式 (I) 化合物可以有几个不对称碳原子。除非另外提到或指明，化合物的化学名称表示所有可能的立体化学异构形式的混合物，所述混合物含有基本分子结构的所有的非对映体和对映体。每个手性中心的绝对构型可以用立体化学符号 R 和 S 表示，R 和 S 符号是与 Pure Appl. Chem., 1976, 45,

11 - 30 中所述规则相一致的。显然通式 (I) 化合物的立体化学异构形式也将包括在本发明的范围内。

应用本领域已知的方法可以得到通式 (I) 化合物的纯立体化学异构形式。通过物理分离方法如选择结晶和色谱技术 (例如逆流分配、液相色谱等) 可以分离非对映异构体；而对映体则可以通过选择结晶其与旋光活性的酸的非对映的盐，将其彼此分离。还可以从相应的合适起始原料的纯立体化学异构形式，通过立体专一性反应，得到纯的

立体化学异构形式。

通式(I)的化合物有碱性,因此用合适酸处理可以将其转化为具有治疗活性的无毒的酸加成盐形式,合适的酸有例如无机酸,如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸等;或有机酸,如乙酸、丙酸、羟乙酸、2-羟丙酸、2-氧丙酸、乙二酸、丙二酸、丁二酸、(Z)-2-丁烯二酸、(E)-2-丁烯二酸、2-羟基丁二酸、2,3-二羟基丁二酸、2-羟基-1,2,3-丙三羧酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸、环己烷氨基磺酸、2-羟基苯甲酸和4-氨基-2-羟基苯甲酸等。相反,通过用碱处理可以将盐的形式转化为游离碱的形式。术语“可药用酸加成盐”还包括可以由通式(I)化合物形成的溶剂化物,所述溶剂化物将包括在本发明范围内。这种溶剂化物的例子有例如水合物和醇化物等。

一组重要的通式(I)化合物是那些化合物,其中 R^1 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 链烯基、 C_{3-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基或被芳基或 C_{3-6} 环烷基取代的 C_{1-6} 烷基; R^4 和 R^5 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基或一或二(C_{1-6} 烷基)氨基; R^7 是氢;以及 R^2 、 R^3 、X、 R^{16} 、 R^{17} 和芳基如在通式(I)中所定义的基团。

特别的化合物是包含在上述重要化合物中的那些化合物,其中 R^1 是可任意被芳基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 炔基或通式(a-1)、(a-2)或(a-3)基团;和/或 R^4 和 R^5 各自独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、羟基或 C_{1-6} 烷氧基。

更特别的化合物是那些特别的化合物,其中 R^1 是 C_{3-6} 烷基或通式(a-1)或(a-3)基团;和/或 R^5 是氢;和/或 R^6 是

C_{1-4} 烷基；和/或 R^7 是氢。

第一小类特别的化合物是那些更特别的化合物，其中 R^2 和 R^3 各自独立地为氢或甲基；和/或 X 是 OH 或 SH 。

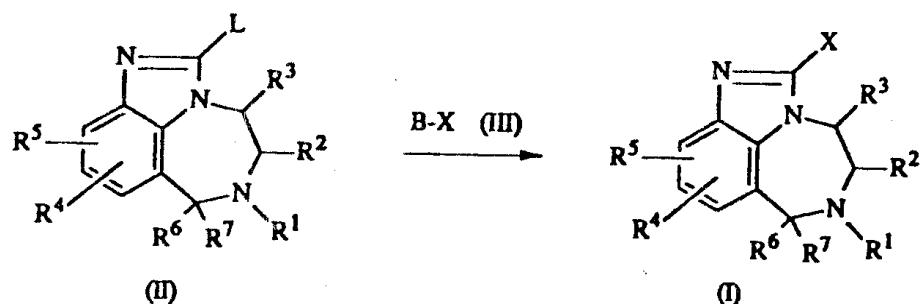
第二小类特别的化合物是那些更特别的化合物，其中 R^2 和 R^3 各自独立地为氢或甲基；和/或 X 是 $N R^{16} R^{17}$ 和 R^{17} 是氢。

在第一小类特别的化合物中重要的化合物是那些化合物，其中 R^1 是 C_{3-6} 烷基或通式 $(a-1)$ 基团（其中 R^8 和 R^9 各自独立地为 C_{3-6} 环烷基、三氟甲基或 C_{1-4} 烷基）；或通式 $(a-2)$ 基团（其中 R^{12} 是氢或 C_{1-4} 烷基）；或通式 $(a-3)$ 基团（其中 n 是 2 或 3）。

特别重要的化合物是那些重要的化合物，其中 R^1 是丙基；可以任意被 1 或 2 个甲基和/或一个 2-甲基丙烯基取代的甲基环丙基；甲基环丁基；2-丙烯基；2-丁烯基；2-甲基-2-丁烯基；3-甲基-2-丁烯基；2,3-二甲基-2-丁烯基或 3-乙基-2-戊烯基；和/或 R^4 是氢、甲基或氯；和/或 R^6 是甲基。

最重要的化合物是反式-4,5,6,7-四氢-5,7-二甲基-6-(3-甲基-2-丁烯基)咪唑并[4,5,1-jk][1,4]苯并二氮杂草-2(1H)-硫酮。

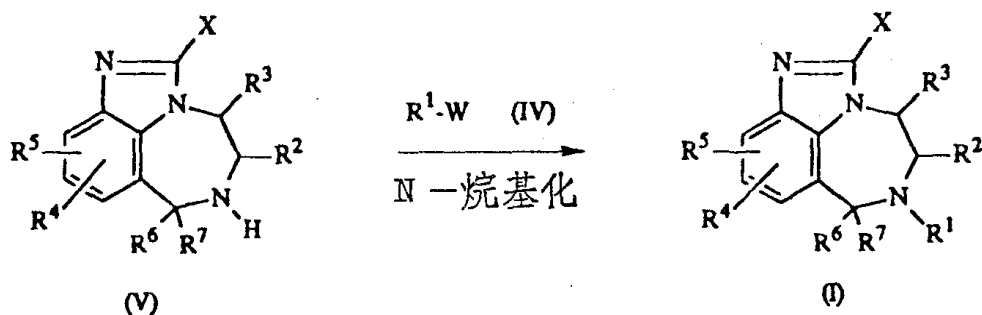
通式(I)化合物通常可以由通式(II)的 4,5,6,7-四氢咪唑并[4,5,1-jk][1,4]苯并二氮杂草衍生物与其中 X 如上所定义通式 $B-X$ (III) 试剂反应制备。



在通式 (II) 中, L 是活性离去基团, 例如卤素如氯、溴。适当的通式 B - X (III) 试剂是例如水、硫脲、碱金属硫代硫酸盐如硫代硫酸钠、氨、一和二 (C₁₋₆ 烷基) 胺、一和二 (芳基) 胺、 (C₁₋₆ 烷基) (芳基) 胺、羟胺和肼等试剂。所述反应可以方便地在反应惰性溶剂中通过搅拌和加热 (需要时) 反应物来进行, 反应惰性溶剂有例如水; 链烷醇如甲醇、乙醇、1 - 丙醇、2 - 丙醇、丁醇和 1, 2 - 乙二醇等; 或芳烃如苯、甲苯和二甲苯等; 卤代烃如三氯甲烷、四氯化碳和氯苯等; 醚如四氢呋喃、1, 4 - 二噁烷、丁醚、1, 1' - 氧双 (2 - 甲氧乙烷) 和 1, 2 - 双 (2 - 甲氧乙氧基) 乙烷等; 偶极非质子性溶剂如 N, N - 二甲基甲酰胺、N, N - 二甲基乙酰胺、二甲亚砜、1 - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮、吡啶、甲基吡啶、二甲吡啶、四氢噻吩 1, 1 - 二氧化物等; 或这些溶剂的混合物。在某些情况下, 在任意存在上面所定义的反应惰性溶剂条件下, 在过量通式 (III) 试剂中进行所述反应是适当的。特别是, 可以在升高的温度下、最好是在反应混合物的回流温度下进行反应。此外还可以在反应混合物中加入一种碱, 例如胺, 如三乙胺、N - 乙基 - N - (1 - 甲基乙基) - 2 - 丙胺和 4 - 甲基吗啉等。

通式 (I) 化合物还可以通过通式 (V) 中间体与通式 R¹ - W (IV) 试剂 (其中 W 表示活性离去基团, 例如卤素, 如氯、溴或碘 ;

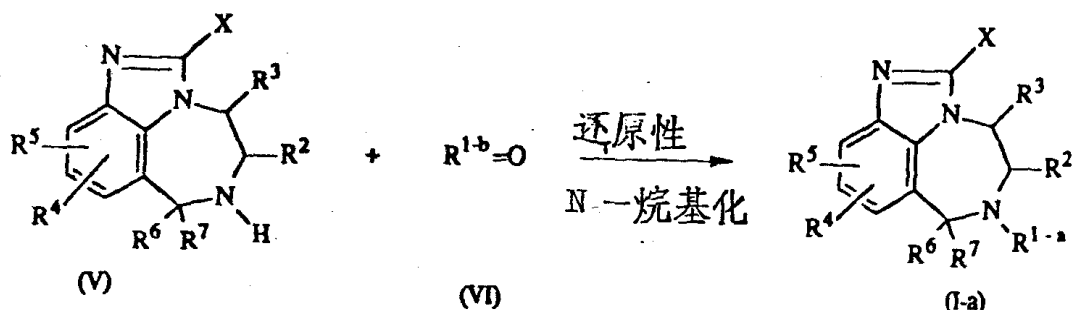
或磺酰氧基, 如苯磺酰氧基、4-甲基苯磺酰氧基和甲磺酰氧基等) 的 N-烷基化反应得到。



所述 N-烷基化反应可以方便地在反应惰性溶剂中进行。反应惰性溶剂有例如芳烃如苯、甲苯和二甲苯等；低级链烷醇如甲醇、乙醇和 1-丁醇等；酮如丙酮和 4-甲基-2-丙酮等；醚如 1, 4-二噁烷、乙醚和四氢呋喃等；偶极非质子性溶剂如 N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、硝基苯、二甲亚砜和 1-甲基-2-吡咯烷酮等；或这些溶剂的混合物。可以加入适当的碱以吸收反应过程中所释放的酸, 例如加入碱金属碳酸盐或碳酸氢盐, 如碳酸钠、碳酸氢钠；氢化钠或有机碱, 例如三乙胺或 N-(1-甲基乙基)-2-丙胺等。在某些情况下可以加入一种碘化物盐, 最好是碱金属碘化物盐, 例如碘化钾。适当升高温度和搅拌可以加快反应速度。

其中 R^1 是任意被芳基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或通式 $(a-3)$ 基团, 并且与带有所述 R^1 的氮原子相邻的所述 R^1 基团的碳原子含有至少一个氢原子的通式 (I) 化合物 (所述基团表示为 R^{1-a} , 所述化合物表示为通式 (I-a)) 也可以由通式 (V) 中间体与通式 $R^{1-b} = O$ (VI) 的酮或醛的还原 N-烷基化反应制备。在通式 (VI) 中, R^{1-b} 表示从 $R^{1-a} - H$ 衍生来的偕二价基, 其中

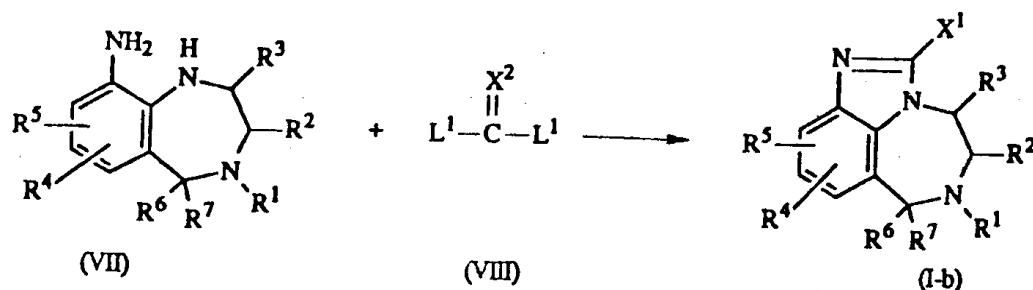
两个偕氢原子被=O取代。



按照本领域已知的催化氢化方法，在合适的反应惰性有机溶剂中，通过催化氢化反应物可以方便地进行所述还原 N-烷基化反应。可以搅拌和/或加热反应混合物以加快反应速度。合适的溶剂有，例如，水； C_{1-6} 链烷醇，如甲醇、乙醇和 2-丙醇等；醚，如 1,4-二噁烷等；卤代烃，如三氯甲烷等；偶极非质子性溶剂，如 N,N-二甲基甲酰胺和二甲亚砜等；酯，如乙酸乙酯等；或这些溶剂的混合物。术语“本领域已知的催化氢化方法”是指反应在氢气氛围中和存在适合的催化剂，例如钯/炭和铂/炭条件下进行。为了避免不希望的反应物和反应产物中某些官能团进一步氢化，可以向反应混合物中加入合适的催化毒物，例如噻吩等。此外，还可以根据本领域已知的还原方法，通过搅拌，以及如果必要，加热含有还原剂（例如硼氢化钠、氰基硼氢化钠、甲酸或其盐，最好是其铵盐）的反应混合物进行所述还原 N-烷基化反应。

其中 X 是 OH、SH 或 NHR^{16} 的通式 (I) 化合物（所述化合物用通式 (I-b) 表示，所述基团 X 用 X^1 表示）通常可以由通式 (VII) 的 9-氨基-2,3,4,5-四氢-1H-1,4-苯并二氮杂卓与通式 (VIII) 的试剂（其中 L 是合适的离去基团， X^2 是 =O、

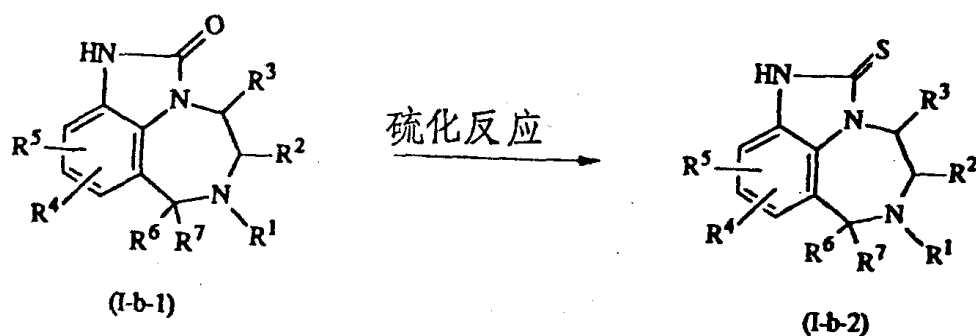
= S 或 = N R¹⁶) 缩合制备。



合适的通式 (VIII) 试剂有, 例如脲, 二 (C₁₋₆ 烷基) 碳酸酯, 碳酰二氯, 氯甲酸三氯甲酯, 1, 1'-羰基二 [1H-咪唑], 碱金属、碱土金属或铵的异氰酸盐, 异氰酸苯酯, 异氰酸苯酰, 硫脲, 硫代碳酰二氯, 二硫化碳, 1, 1'-硫代羰基二 [1H-咪唑], 黄原酸酯, 碱金属、碱土金属或铵的异硫氰酸盐, 异硫氰酸苯酯, 异硫氰酸苯酰, 1, 3-二硫戊环-2-硫酮, 胍盐 (如碳酸胍、盐酸胍和硝酸胍等), N-氨基胍和 N-氨基二苯氧基甲亚胺等。所述缩合反应可在反应惰性溶剂中通过搅拌, 以及需要时, 加热反应混合物方便地进行。反应惰性溶剂有例如芳烃, 如苯、甲苯和二甲苯等; 卤代烃, 如三氯甲烷、四氯化碳和氯苯等; 醚, 如四氢呋喃、1, 4-二噁烷、丁醚、1, 1'-氧二 (2-甲氧乙烷) 和 1, 2-二 (2-甲氧乙氧基) 乙烷等; 偶极非质子性溶剂, 如 N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、1-甲基-2-吡咯烷酮、吡啶、甲基吡啶、二甲基吡啶、四氢噻吩 1, 1-二氧化物等; 或这些溶剂的混合物。当然, 在某些情况下, 最好加热不含溶剂的反应物。还可以在反应混合物中加入碱, 例如叔胺, 如三乙胺、N-乙基-N- (1-甲基乙基) -2-丙胺和 4-甲基吗啉等。当所述通

式(Ⅷ)试剂是二硫化碳时,反应可以方便地在链烷醇(例如甲醇、乙醇和丙醇等)中,在碱(例如NaOH或KOH等)存在下进行,或者以二硫化碳为溶剂、在合适的碱(例如卤化烷基镁如卤化乙基镁,烷基锂如丁基锂,胺如三乙胺,碳化二亚胺如N,N-二环己基碳化二亚胺等试剂)存在下进行。或者,后一个反应还可以在碱性溶剂(例如吡啶等)中、在亚磷酸酯(例如亚磷酸二苯酯)存在下进行。

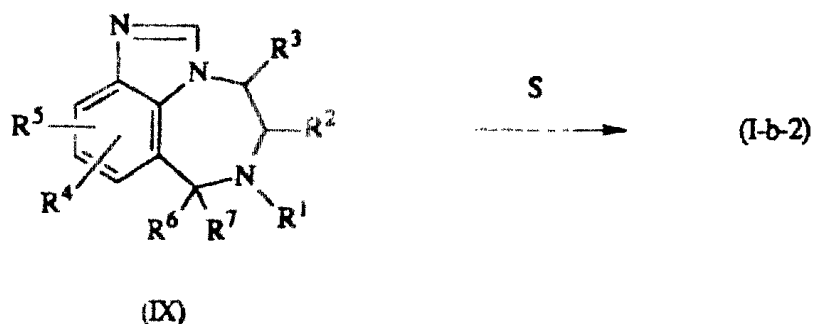
其中X¹是SH的通式(I-b)化合物(所述化合物在下面以通式(I-b-2)的等价互变异构形式表示)可以通过其中X¹是OH的通式(I-b)化合物(所述化合物表示为通式(I-b-1))与2,4-二(4-甲氧苯基)-1,3-二硫杂-2,4-二(Phosphetane)-2,4-二硫化物(Lawesson's试剂)在合适的反应惰性溶剂中进行硫化反应制备。这种溶剂有例如芳烃,如苯、甲苯、二甲苯;偶极非质子性溶剂,如六甲基磷酰三胺(HMPA)等。



此外,通式(I-b-2)化合物还可以通过通式(I-b-1)化合物与五硫化二磷的硫化反应获得。

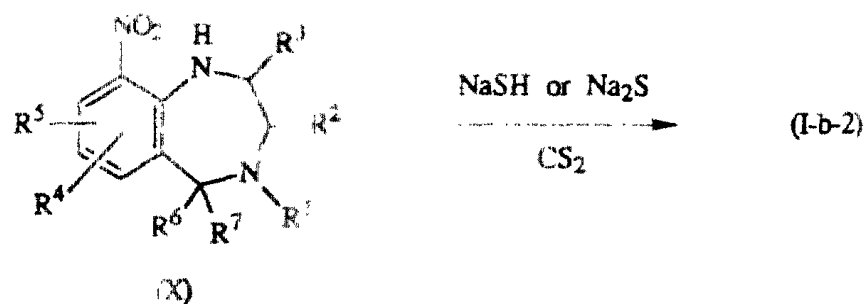
通式(I-b-2)化合物还可以在升高的温度下,由通式(Ⅸ)的四氢咪唑并[4,5,1-jk][1,4]苯并二氮杂草

与元素硫进行直接硫杂化反应获得。



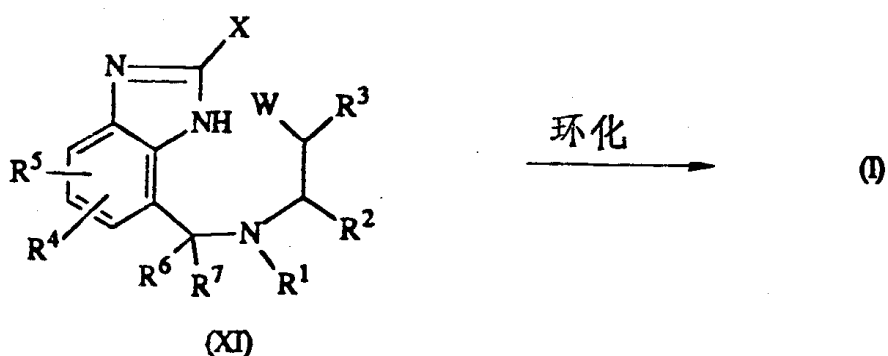
所述反应可以在不用溶剂条件下，在高于 200℃、最好是在 230—250℃ 来方便地进行。

通式 (I-b-2) 化合物还可以在碱金属硫化物或硫化物以及二硫化碳存在下，通过通式 (X) 的 9-硝基苯并二氮杂萘的结合还原—硫代羰基化反应制备。



所述还原—硫代羰基化反应可以方便地在任意升高的温度下、在反应惰性溶剂中搅拌反应物进行。

通式 (I) 的化合物还可以任意地在碱存在和任意升高的温度条件下、在反应惰性溶剂中，通过通式 (XI) 苯并咪唑的环化制备。



在通式 (XI) 中, W 表示如前所定义的活性离去基团。所述环化反应可以方便地通过搅拌, 以及如果需要, 加热起始原料进行。适合的溶剂有例如芳烃, 如苯、甲苯和二甲苯等; 卤代烃, 如三氯甲烷、四氯化碳和氯苯等; 醚, 如四氢呋喃和 1, 4 - 二噁烷等; 偶极非质子性溶剂, 如 N, N - 二甲基甲酰胺、N, N - 二甲基乙酰胺、乙腈、二甲亚砜和吡啶等。可以方便地用于所述环化反应中的碱有例如碱金属或碱土金属碳酸盐、碳酸氢盐、氢氧化物、氧化物、氮化物和氢化物等。在某些情况下, 可以向反应混合物中加入碘化物盐, 最好是碱金属碘化物如碘化钾。

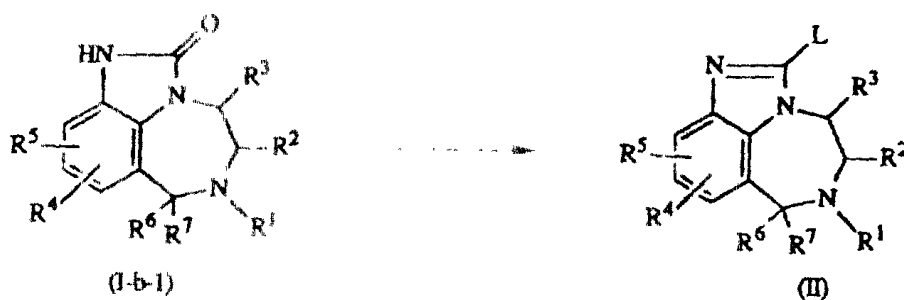
通式 (I) 化合物还可以根据本领域已知的官能基转换反应相互转化。例如其中 R^{16} 和/或 R^{17} 是 C_{1-6} 烷基的化合物可以通过其中 R^{16} 和/或 R^{17} 是氢的通式 (I) 化合物与其中 W 是如上定义的离去基团的试剂 (C_{1-6} 烷基) - W 的 N - 烷基化反应制备。其中 R^{16} 是 C_{1-6} 烷羰基或 C_{1-6} 烷氧羰基的化合物可以通过其中 R^{16} 是氢的化合物与合适的酰基卤 (例如乙酰氯和丙酰氯等)、酸酐 (如乙酸酐和丙酸酐等)、 C_{1-6} 烷基氯代碳酸酯 (如 1, 1 - 二甲基乙基乙基氯代碳酸酯) 等酰基化试剂的 N - 酰基化作用制备。按照相似的方法, 其中 R^{16} 是 (C_{1-6} 烷基或芳基) 磺酰基的化合物可以通过其中 R^{16}

是氮的化合物与合适的 (C₁-烷基或芳基) 磺酰卤的 N-磺酰化作用制备。

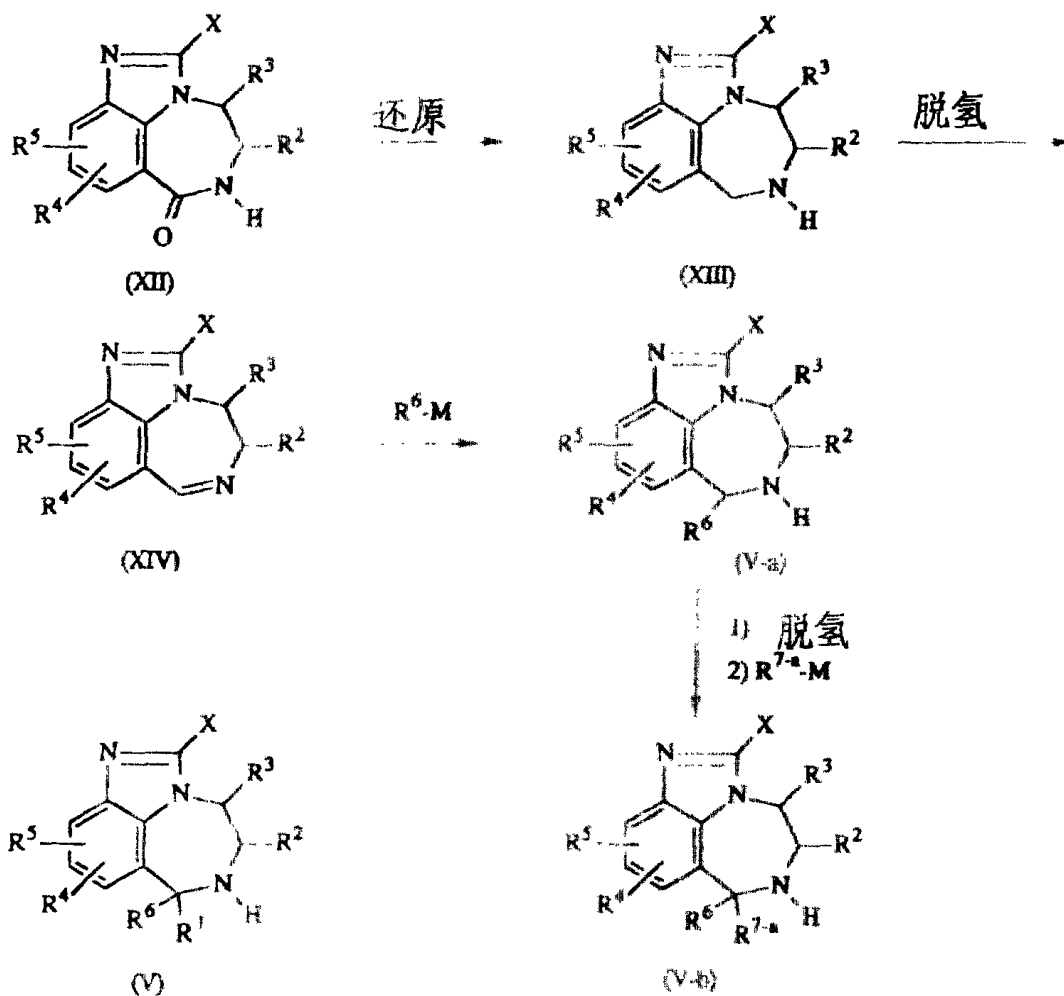
在前面与下面的所有制备中, 反应产物可以从反应混合物中分离, 并且如果需要, 可按照本领域公知的方法进行纯化。

在前面制备方法中的一些中间体和起始原料是可以按照本领域已知的制备所述化合物或相似化合物的方法制备的已知化合物。但是多数中间体是新的, 并且是为了制备通式 (I) 化合物而特别制备的。下文中将更详细地描述一些制备方法, 特别是制备所述新型中间体的方法。

通式 (II) 中间体通常可以由通式 (I-b-1) 化合物与卤化试剂, 例如磷酰氯、三氯化磷、三溴化磷、亚硫酰氯和草酰氯等, 在升高的温度下、特别是在反应混合物的回流温度下, 并且任意地在碱 (例如碳酸钠, 碳酸氢钠和碳酸钾等) 存在的条件下反应来制备。可以在过量卤化试剂作为溶剂、并任意与反应惰性溶剂 (例如芳烃或醚) 混合的条件下进行反应。



其中 R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 X 如通式 (I) 中所定义的通式 (V) 中间体是新的, 它可以按照下面的反应式由通式 (XII) 的苯并二氮杂草-7-酮制备。



在适合的反应惰性溶剂例如 1, 2-二甲氧基乙烷、1, 1'-氧二(2-甲氧基乙烷)、2, 5, 8, 11-四氧杂十二烷和甲氧苯等溶剂中, 用复合金属氢化物例如氢化锂铝等可以将通式 (XII) 的苯并二氮杂草-7-酮还原成通式 (XIII) 的苯并二氮杂草。为加快所述还原反应的反应速度, 可以使用过量还原试剂, 并且在升高的温度下、最好是在反应混合物的回流温度下进行反应。

将所得到的通式 (XIII) 的苯并二氮杂草脱氢, 得到通式 (XIV) 的中间体。所述脱氢反应可以通过用高锰酸盐或用氧化锰 (IV) 氧化

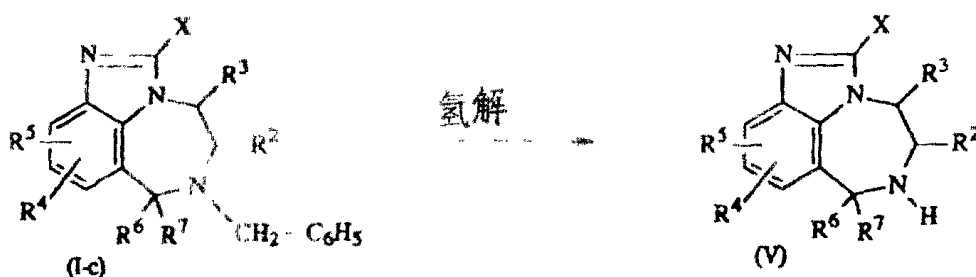
(XIII) 进行。可以在合适的反应惰性溶剂例如水，醇如甲醇和乙醇等，醚如乙醚和四氢呋喃等或这些溶剂的混合物中进行所述脱氢反应。

或者，通过与镍、铂或铬催化剂反应或在容易还原的物质例如硫、戊基二硫化物 (amyl disulfide)、硒或溶于液氨中的氨基钠存在下反应可以获得亚胺 (XIV)。

其中 R^7 是氢的通式 (V) 的苯并二氮杂萘 (所述中间体用通式 (V-a) 表示) 可以由通式 (XIV) 中间体，通过与通式 R^6-M (其中 M 表示金属基团例如锂、卤镁和铜锂等) 的有机金属化合物，在反应惰性溶剂例如醚 (如四氢呋喃、乙醚和 1,2-二甲氧基乙烷等)；烃 (如己烷、苯和甲苯等)，或其混合物中进行反应制备。

其中 R^7 是 C_{1-6} 烷基的通式 (V) 的苯并二氮杂萘 (所述中间体表示为通式 (V-b))，所述基团表示为 R^{7-a} 可以按相似的方法获得。按照与上面所描述的从 (XV) 制备 (V-a) 的相同方法，由 (V-a) 脱氢产生亚胺，亚胺可以用通式 $R^{7-a}-M$ 的有机金属化合物转化为 7-二烷基苯并二氮杂萘 (V-b)。

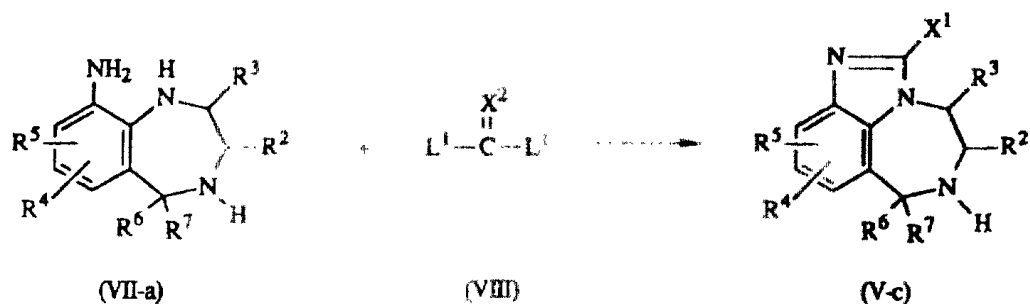
通式 (V) 中间体还可以从通式 (I-c) 苯基化的化合物，按照本领域已知的氢解方法进行脱苯基获得。



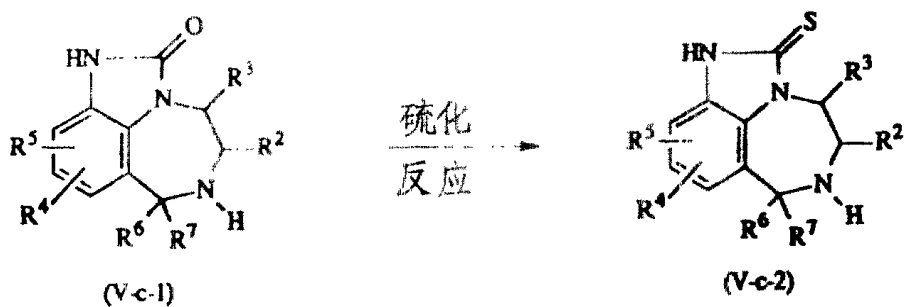
在氢气氛下，在合适的反应惰性溶剂中，在合适的金属催化剂存

在下，通过搅拌通式 (I - c) 化合物可以完成所述脱苄基反应。合适的溶剂有例如链烷醇，如甲醇和乙醇等；羧酸酯，如乙酸乙酯；羧酸，如乙酸和丙酸等。合适的金属催化剂的例子有钯/炭和铂/炭等。为了避免起始原料和/或反应产物进一步氢化，可以向反应混合物中加入催化毒物，例如噻吩。

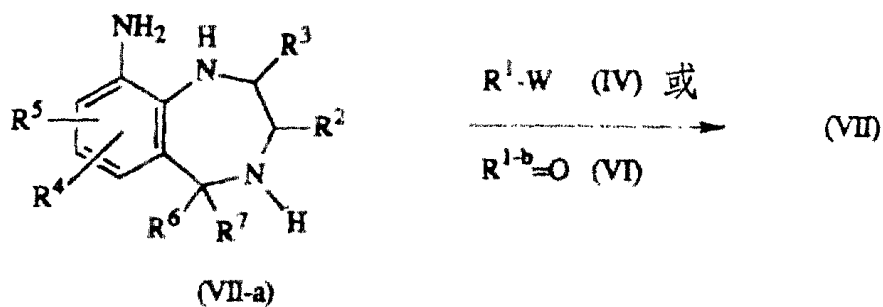
其中 X 是 OH、SH 或 NH R¹⁶ 的通式 (V) 中间体 (所述中间体用通式 (V - c) 表示，所述基团 X 用 X¹ 表示) 可以按照前面所描述的从通式 (VI) 中间体制备通式 (I - b) 化合物的方法，由通式 (VII - a) 与通式 L¹ - C(=X²) - L¹ (VIII) 进行缩合反应制备。



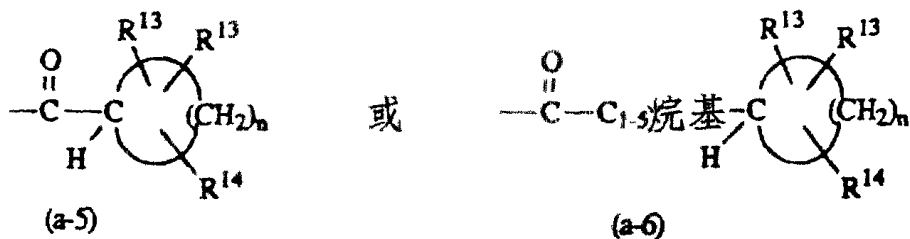
其中 X 是 SH 的通式 (V) 中间体 (所述中间体用通式 (V - c - 2) 表示) 还可以按照如前所述的从通式 (I - b - 1) 化合物制备通式 (I - c - 2) 化合物的方法，通过通式 (V - c - 1) 中间体硫化来制备。



通常，通式 (VII) 中间体可以按照如上所述的从通式 (V) 中间体与如上所定义的烷基化试剂 (IV) 或与通式 (VI) 的醛或酮制备通式 (I) 和 (I-a) 化合物的 N-烷基化反应方法，从通式 (VII-a) 的 9-氨基苯并二氮杂草制备。



为简化下面的反应式，其中 R^1 如通式 (I) 中所定义的 N-烷基化中间体和 N^4 未取代的中间体 (其中 R^1 被氢代替) 在下面将用其中 N^4 被 R^{1H} 取代的化学式表示，(所述 R^{1H} 表示如通式 (I) 中所定义的 R^1 和氢)。在下面反应式 1 的中间体 (XV)、(XVI)、(XVIII)、(XXI) 和 (XXII) 中， R^{1H} 还指 C_{1-5} 烷基、芳基 C_{1-5} 烷基或通式 (a-5) 或 (a-6) 的基团，

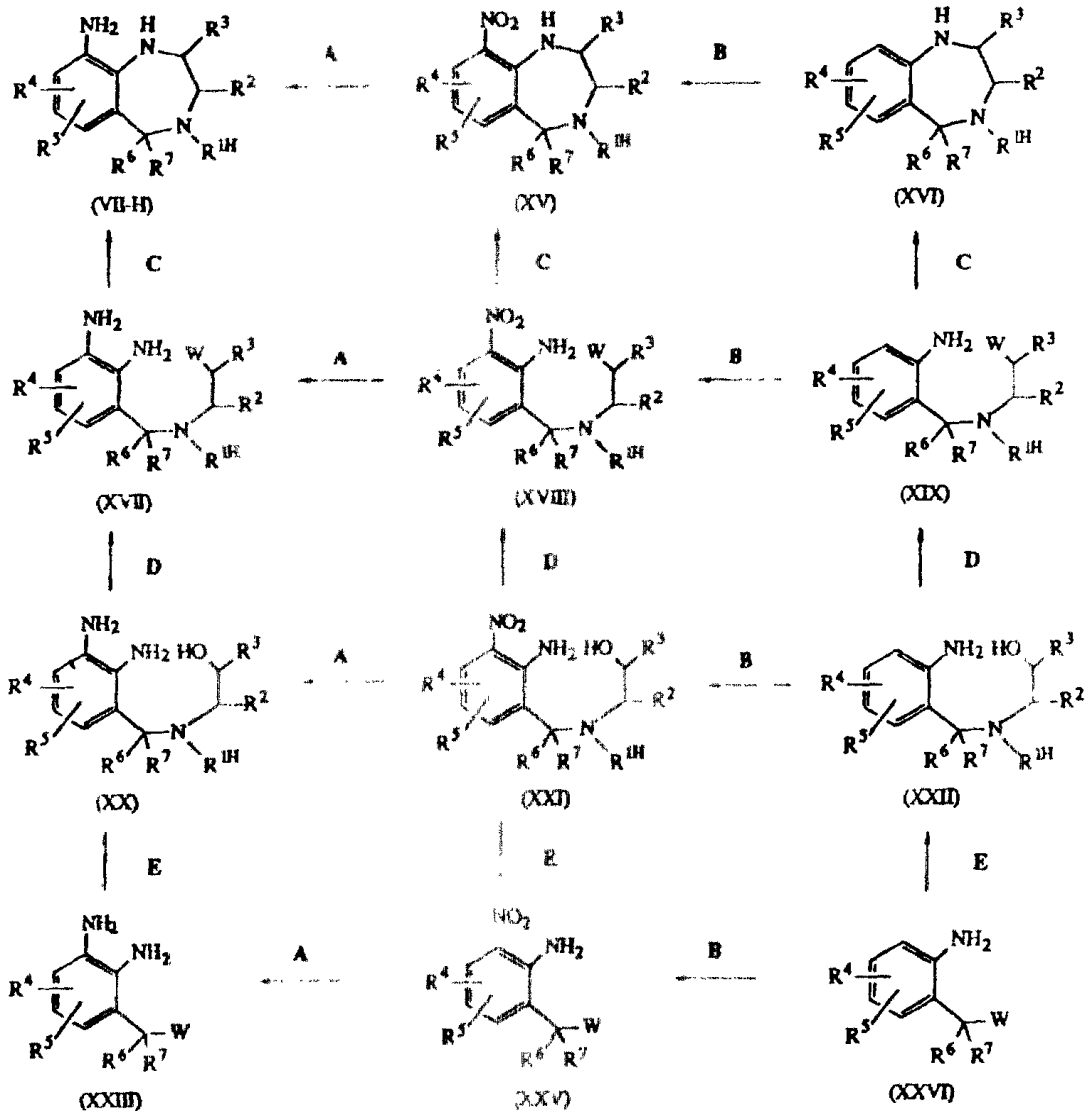


后一个酰胺中间体可以方便地按照本领域已知的 N-酰基化方法从相

应的其中 R^1H 是氢的中间体制备，并且可以如下述反应式 I 中反应步骤 A 所述，用复合金属氢化物或氢化物还原成相应的 N-烷基化中间体。在所有下面的反应式中，其中 R^1H 是氢的中间体通常还可以按照如上所述 N-烷基化方法，用通式 R^1-W (IV) 的烷基化试剂或用通式 $R^1-C(=O)$ (V) 的醛或酮转化为其中 R^1H 是 R^1 的中间体。

其中 R^1H 表示氢或如通式 (I) 中所定义的基团 R^1 的通式 (VII-H) 中间体 (所述中间体表示其中基团 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如通式 (I) 中所定义的通式 (VII) 和 (VII-a) 中间体) 是新的，并且通常可以按照下面反应式 I 中所示反应步骤制备。

反应式 1



A : 硝基变成胺的还原反应 (如果 $R^1 H$ 是酰基 ; 也可以是酰胺变成胺的还原反应)

B : 硝基化作用

C : 环化作用

D: -OH 变成 -W 的活化作用

E: N-烷基化作用: $R^1H-NH-CH(R^2)-CH(R^3)OH$ (XXV)

反应式中的苯胺衍生物可以方便地按照本领域已知的硝基变成胺的还原反应方法通过相应的硝基苯衍生物还原来制备(反应步骤A)。在反应惰性溶剂例如乙醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷和1,2-二甲氧乙烷等中,并且任意地在共溶剂例如芳烃(如苯和甲苯等)存在下,以及如果需要,在升高的温度下,用还原剂例如复合金属氢化物,如氧化锂铝、氢化二(2-甲氧乙氧基)铝钠;氢化物,如乙硼烷和氢化铝等处理所述硝基苯,可以方便地进行所述还原反应。或者,在合适的溶剂、特别是水中,用连二亚硫酸钠、硫化钠、硫氢化钠和氯化钛(Ⅲ)等还原剂处理所述硝基苯衍生物,也可以完成所述还原反应。

所述硝基变成胺的还原反应也可以按照本领域已知的催化氢化方法进行。例如,可以在氢气氛下以及在合适的催化剂例如钨/炭、铂/炭和阮内镍等催化剂存在下,通过搅拌反应物进行所述还原反应。合适的溶剂有例如水;链烷醇如甲醇、和乙醇等;酯如乙酸乙酯等。当以阮内镍作为还原剂时,可以向反应混合物中加入一种辅剂,特别是肼。为了加快所述还原反应的反应速度,可以升高温度和/或增加反应混合物的压力。通过向反应混合物中加入催化毒物例如噻吩等,可以避免不希望的反应物和反应产物中某些官能团进一步氢化。

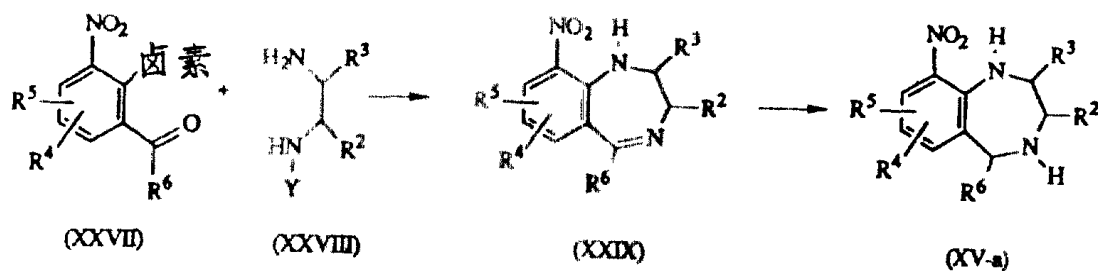
在上面反应式I中的硝基苯衍生物可以按照本领域已知的硝基化方法从苯胺衍生物制备(反应步骤B)。例如,在浓硫酸存在下,以及任意地在一种共溶剂例如卤代烃(如二氯甲烷、三氯甲烷和四氯化碳等)存在的条件下,通过用浓硝酸或发烟硝酸处理,可以将起始原

料硝基化。另外，在某些情况下，所述硝基化反应还可以通过将起始原料的硝酸盐加至浓硫酸中而方便地完成。

按照如上所述从通式 (XI) 中间体制备通式 (I) 化合物的环化反应方法，可以从相应的苯胺衍生物 (XVII)、(XVIII) 和 (XIX) 得到苯并二氮杂草衍生物 (VII-H)、(XV) 和 (XVI) (反应步骤 C)。

其中 W 是如上所定义的活性离去基团的所述苯胺衍生物也可以通过用卤化试剂例如亚硫酸氯、磷酸氯和三氯化磷等处理；或通过用磺酰化试剂例如甲磺酰氯和 4-甲基苯磺酰氯等处理，从相应的链烷醇制备 (反应步骤 D)。所述链烷醇可以按照如上所述的本领域已知的 N-烷基化反应方法，通过通式 (XXIII)、(XXV) 或 (XXVI) 的适当取代的苯衍生物与通式 $R^1H-NH-CH(R^2)-CH(R^3)OH$ (XXIV) 的氨基乙醇衍生物的 N-烷基化反应制备 (反应步骤 E)。

其中 R^1H 和 R^2 都是氢的通式 (XV) 中间体 (所述中间体用 (XV-a) 表示) 也可以通过适当取代的硝基苯 (XXVII) 与通式 (XXVIII) 的二氨基试剂反应获得。其中 Y 是氢或可除去的保护基，例如 C_{1-6} 烷基基如乙酰基和三氯乙酰基等，苄基， C_{1-6} 烷氧羰基如 1, 1-二甲基乙氧羰基，以及通常用于保护氨基的基团。



所述反应可以方便地通过通式 (XXVII) 的二氨基试剂与通式 (XXVI) 的硝基苯缩合, 任意地经碱或酸水解或催化氢化除去保护基并将所得中间体 (XXIX) 还原来进行。可以方便地在合适的反应惰性溶剂中进行所述缩合反应。所述溶剂有例如链烷醇如甲醇、乙醇、2-丙醇和1-丁醇等; 芳烃如苯、甲苯和二甲苯等; 卤代烃如三氯甲烷和四氯化碳等; 醚如四氢呋喃、1,4-二噁烷、丁醚和1,1'-氧(2-甲氧基乙烷)等; 酮如丙酮和4-甲基-2-戊酮等; 偶极非质子性溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺和二甲亚砜等; 或这些溶剂的混合物。可以向反应混合物中加入碱, 例如碱金属或碱土金属碳酸盐如碳酸钠和碳酸氢钠等。可以方便地在升高的温度下、特别是在反应混合物的回流温度下进行所述缩合反应。可以方便地通过中间体亚胺与合适的还原剂例如硼氢化钠和氨基硼氢化钠等还原剂反应进行上面步骤中的所述还原反应。

其中R³ 是氢的通式 (VII-H) 中间体 (所述中间体用通式 (VII-H-α) 表示) 可以按照下面反应式 2 中的反应过程制备。反应步骤 A-D 是指反应式 1 中所描述的相似反应步骤。在下面所有反应式中, 其中R³ 是氢的那些化合物可通过在其数码参照符号上加后缀-α 来表示。

在反应惰性溶剂例如醚如乙醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷和1,2-二乙氧基乙烷等中, 任意地在共溶剂例如芳烃 (如苯和甲苯等) 存在下, 以及任意地在升高的温度下, 通过通式 (XXX) 或 (XXXI) 的苯并二氮杂草酮与复合金属氢化物 (如氢化锂铝); 氢化物 (如乙硼烷和氢化铝等) 的还原反应, 可以制备通式 (VII-H-α) 中间体 (反应步骤 F 和 G)。根据反应条件, 中间体

(XXXI) 可以直接还原成 (VII-H-a) 或产生中间体 (XXX)。

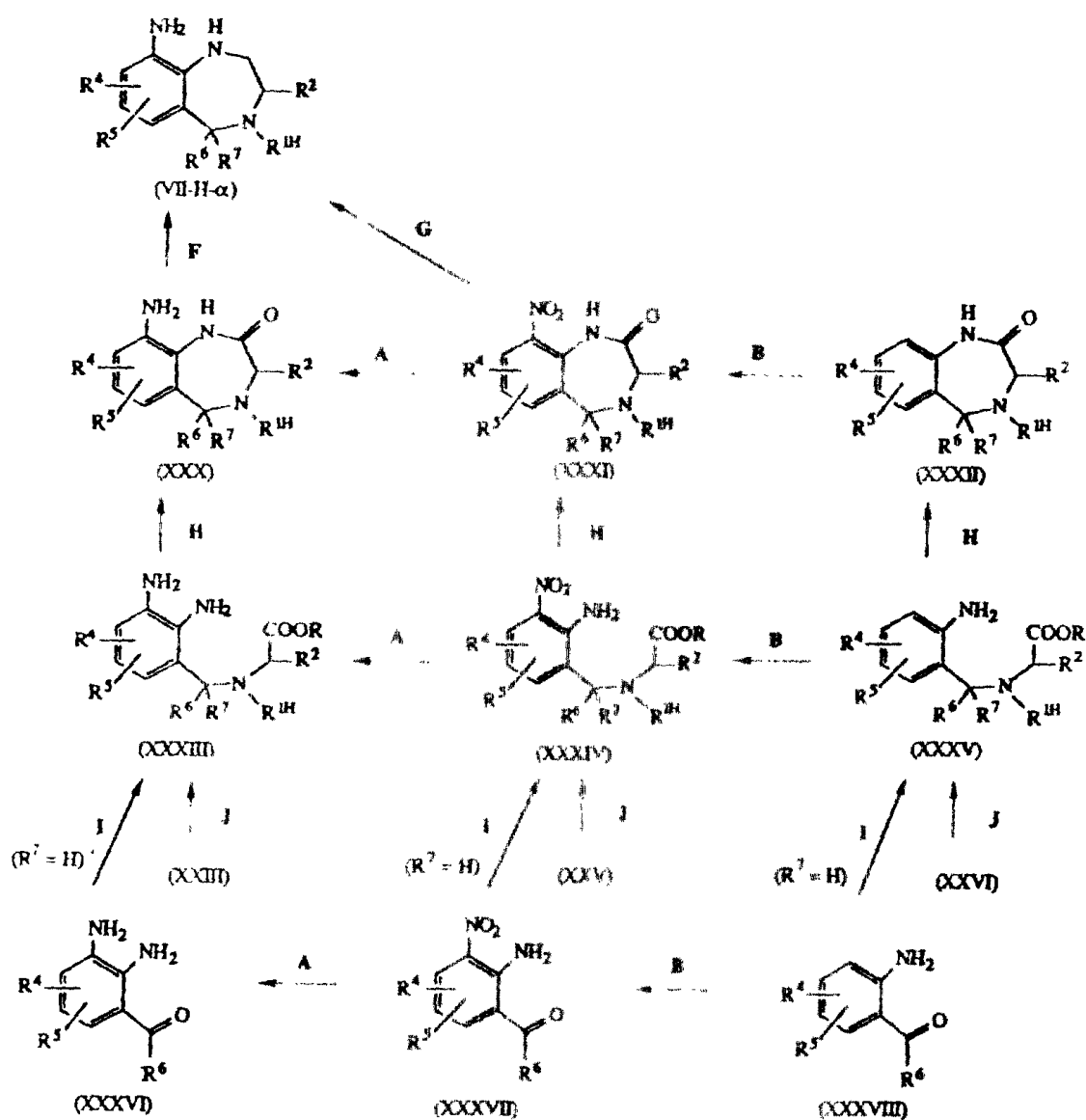
反应式 2 中的苯并二氮杂萘酮可以通过其中 R 表示如 C₁₋₈ 烷基或芳基的基团的通式 (XXXIII)、(XXXIV) 和 (XXXV) 的相应非环状中间体, 在下述条件下还原得到 (反应步骤 H) :

(a) 在惰性气氛中, 任意地在减低压力的条件下, 以及在无溶剂的条件下加热 ;

(b) 在反应惰性溶剂例如芳烃如甲苯和二甲苯等中, 任意地在升高的温度下, 用双官能催化剂例如乙酸、2-羟基吡啶、吡啶和 1, 2, 4-三唑等处理 ; 或

(c) 水解酯, 然后用合适的酸例如氢卤酸 (如盐酸)、硫酸和磷酸等, 或用卤化试剂例如亚硫酰氯等处理相应的羧酸 (R = H)。

反应式 2



F : 酰胺变成胺的还原反应

G : (硝基变成胺) 和酰胺变成胺的还原反应

H : 环化成苯并二氮杂萘酮的反应

I : $R^1H-NH-CH(R^2)-COOR$ (XXXIX) 的还原 N-烷基化反应

J : $R^1H-NH-CH(R^2)-COOR$ (XXXIX) 的 N-烷基化反应

通过在回流温度下、在反应惰性溶剂例如三氯甲烷和吡啶等溶剂中搅拌反应物，可以由其中 R 是 C₁₋₆ 烷基或芳基的通式 R¹H-NH-CH(R²)-COOR(XXXIX) 的适当保护的氨基酸与适当取代的苯衍生物进行还原 N-烷基化反应(反应步骤 I: R⁷ 是 H) 或 N-烷基化反应(反应步骤 J: R⁷ 是 H 或 C₁₋₆ 烷基) 制备中间体(XXXIII)、(XXXIV) 和(XXXV)。

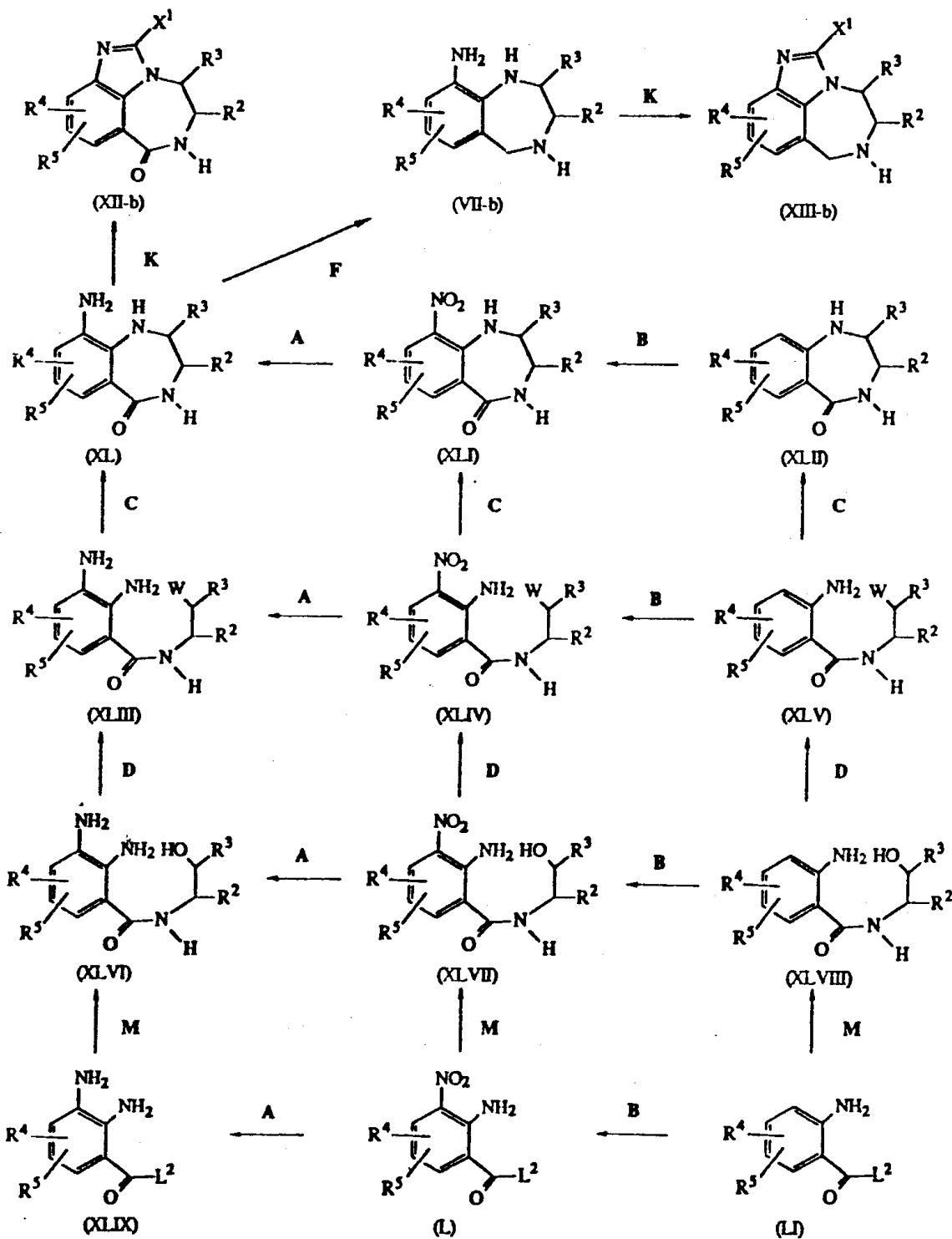
其中 X 是 X¹ (即 OH、SH 或 NHR¹⁶) 的通式(XII) 和(XIII) 中间体(所述中间体用(XII-b) 和(XIII-b) 表示) 可以按照下面反应式 3 中的反应步骤获得。反应步骤 A-D 和 F 将是指反应式 1 中所描述的相似反应步骤。

通式(XII-b) 和(XIII-b) 中间体可以按照如前所述从(VII) 和(VIII) 制备(I-b) 的方法，分别由通式(XL) 的 9-氨基苯并二氮杂萘-5-酮和通式(VII-b) 的 9-氨基苯并二氮杂萘与 L¹-C(=X²)-L¹ (VIII) 缩合制备(反应步骤 K)。

反应式 3 中的酰胺衍生物(XLVI)、(XLVII) 和(XLVIII) 可以通过其中 R¹H 是 H 的通式(XXXIV) 的乙醇胺(所述通式用 NH₂-CH(R²)-CH(R³)-OH (XXXIV-a) 表示) 与通式(XLIX)、(L) 或(LI) (其中 L² 表示羟基或离去基团，例如卤素如氯或溴；烷氧基如乙酰氧基；烷氧基如甲氧基和乙氧基等；或咪唑基等离去基团) 的适当取代的 2-氨基苯甲酸衍生物的 N-酰基化作用制备。可以在反应惰性溶剂中、任意地在升高的温度下，通过搅拌反应物进行所述 N-酰基化反应(反应步骤 M)。当 L² 表示羟基时，所述 N-酰基化反应可以任意地在催化剂例如羟基苯并三唑(HOBT) 或 4-二甲氨基吡啶(DMAP)；2-氯-1-甲基吡啶

鎊碘化物、1, 1'-羰基二[1H-咪唑]和1, 1'-羰酰基二[1H-咪唑]等试剂存在下, 通过用能形成酰胺的试剂例如N, N-二环己基碳化二亚胺(DCC)处理反应物来进行。合适的溶剂有卤代烃如二氯甲烷和三氯甲烷等; 醚如四氢呋喃和1, 4-二噁烷等, 偶极非质子性溶剂如N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺和吡啶等; 或这些溶剂的混合物。

反应式 3



K : 缩合反应 ; L¹-C(=X²)-L¹ (VIII)

M : H₂N-CH(R²)-CH(R³)OH (XXIV-a) 的 N-酰基化反应

在前面所有反应式中，中间体的化学名称是指基本分子结构的所有可能的立体化学异构形式的混合物；一些可能的立体化学异构形式的混合物，例如非对映体混合物、对映体混合物如外消旋和富集对映体的混合物；以及对映异构纯的异构形式。

可以通过使用本领域已知的方法获得如前所述的化学反应式中的中间体和通式 (I) 化合物的立体化学异构形式。例如，可以通过物理分离方法，例如蒸馏、选择结晶、色谱技术如逆流分配和液相色谱等技术，分离非对映异构体。

由合适的起始原料的对映异构纯的异构形式进行立体专一性反应可以方便地获得对映异构纯的中间体。特别有意义的用于前面反应式中的对映异构纯的起始原料是具有通式 $R^1H-NH-CHR^2-COOR$

(XXIX) 的氨基酸和/或其被取代的衍生物，以及相应的具有通式 $R^1H-NH-CH(R^2)-CH(R^3)OH$ (XXIV) 或 (XXIV - a)

(其中 R^1H 是氢) 的氨基链醇和/或其被取代的衍生物。

或者，对映异构纯的中间体还可以通过分离相应的外消旋体获得，例如通过选择结晶其与光学活性的拆分试剂的非对映体盐、层析分离非对映体衍生物、通过手征性固定相层析分离外消旋体等技术而得到。

通式 (I) 化合物具有抗病毒，特别是抗还原病毒的性质。直到最近，还原病毒 (reoviruses) 才被认为是一些非人类温血动物疾病的致病剂，而不是象病毒那样，在相当长时期人们早已知道它们是引起许多温血动物和人类疾病的原因。但是自从证实了还原病毒——人类免疫缺乏病毒 (HIV) (也称为 LAV 、 HTLV-III 或 ARV) ——是人类获得性免疫缺乏综合症 (AIDS) 的病原剂以来，还原病毒感染以及治疗被还原病毒感染的患者已引起极大的关注。

H I V 病毒优先感染人类 T - 4 细胞并破坏它们或改变其正常功能，特别是免疫系统的协调。被感染患者的 T - 4 细胞数因此不断减少，此外患者举止异常。因此，免疫防御系统不能抵抗感染和肿瘤，并且被 H I V 感染的患者往往死于机会感染例如肺炎或死于癌，而不是直接死于 H I V 感染。其它与 H I V 感染有关的疾病包括血小板减少、卡波济肉瘤和以进行性脱髓鞘为特征的中枢神经系统感染，后者导致了痴呆以及例如进行性构语障碍、运动失调和定向力障碍等症状。

H I V 感染还与外周神经病、进行性全身化淋巴结病 (P G L) 和与 AIDS 有关的复征 (A R C) 有关。通式 (I) 化合物的抗病毒、特别是抗还原病毒以及尤其是抗 H I V 性质表明，所述化合物可用作抗病毒化疗试剂，以预防或治疗被病毒感染的温血动物，特别是用于治疗被 H I V 病毒感染的人类。

由于其抗病毒、特别是抗还原病毒的性质，通式 (I) 化合物、其可药用盐和立体化学异构形式被用于治疗被病毒、特别是还原病毒感染的温血动物，或用于所述温血动物的预防。通常，本发明化合物可用于治疗被病毒感染的温血动物，所述病毒的存在是由逆转录酶介导或依赖于逆转录酶。人类还原病毒感染的例子包括可引起白血病和淋巴瘤的 H I V 和 HTLV - I (I 型人类 T - 淋巴管性病毒)。可以作为非人类动物还原病毒感染的例子提到的有，可引起白血病和免疫缺乏的 FeLV (猫白血病病毒)。可以用本发明化合物预防或治疗的疾病，特别是与 H I V 和其它致病还原病毒有关的疾病包括 AIDS 、与 AIDS 有关的复征 (A R C)、进行性全身化淋巴结病 (P G L)，以及由还原病毒引起的慢性 C N S 疾病 (例如 H I V 引起的痴呆和多发性硬化)。

考虑到目的化合物的抗病毒、特别是抗还原病毒活性，可把目的化合物配制成各种适于服用的药物形式。为制备本发明的药物组合物，可把有效量的呈碱形式或酸加成盐形式的具体化合物作为活性成分，与可药用载体做成紧密混合物，可以根据给药所需的制剂形式采用各种载体形式。希望把这些药物组合物做成特别适于口服、直肠给药、经皮给药或非肠道注射用的单一剂型。例如，在制备口服剂型时，在口服液体制剂如悬浮液、糖浆、酏剂及溶液的情况下，可以使用任何常用的药物介质如水、二醇类、油、醇类等；或在粉剂、丸剂、胶囊剂和片剂情况下，可以使用固体载体如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘结剂、崩解剂等。由于易于服用，所以片剂和胶囊剂是最有利的口服单位剂型，在此种情况下，很显然使用的是固体药物载体。对于非肠道组合物，载体通常包括无菌水（至少大部分），虽然也包括其它成分（如提高溶解度的成分）。例如，可以制备注射液，其中的载体包括盐溶液，葡萄糖溶液或两者混合液。也可以制备可注射悬浮液，在此情况下，可以使用适当的液体载体和助悬剂等。在适于经皮给药的组合物中，载体可随意地包括提高穿透性的试剂和/或合适的润滑剂，还可随意地与少量比例任何性质的合适的添加剂结合，所述添加剂不对皮肤产生任何明显的有害影响。所述添加剂可以有利于皮肤给药和/或有助于制备所需的组合物。这些组合物可以多种方式给药，如作为皮用膏药（斑贴）、点剂（spot-on）或软膏给药。由于式（I）化合物的酸加成盐比相应的碱的溶解度大，显然上述盐更适于制备水溶液组合物。

由于易于服用和剂量均一，所以把药物组合物配制成剂量单位形式是特别有利的。本说明书和权利要求书中所用的“剂量单位形式”是指适于作为一个单位剂量的物理分散单位，每一单位含有与所需的药物载体结合的预定量的活性成分，该量是根据产生所需治疗效果计算的。这种剂量单位形式的例子有片剂（包括片核和包衣片）、胶囊、丸剂、散剂、糯米纸囊剂、注射液或注射悬浮液、茶匙、汤匙等，及其分隔开来的多室剂型。

本发明还涉及通过给予有效抗病毒量的通式（I）化合物，其可药用酸加成盐或立体异构形式，治疗温血动物病毒性疾病（所述温血动物患有所述病毒性疾病）的方法。治疗病毒性疾病的专业人员能够容易地从本文所述的试验结果确定有效的抗病毒量。通常有效量是 0.1 mg/kg 至 200 mg/kg 体重，最好是 1 mg/kg 至 50 mg/kg 体重。在一天内将所需剂量分成二、三、四或更多个分剂量以适当的间隔给药是合适的。可将所述分剂量配制成单位剂型，例如每单位剂型含有 $1 - 1000 \text{ mg}$ ，最好是 $5 - 200 \text{ mg}$ 活性成分。

下面的实施例用于说明本发明，而不是对本发明各方面的限制。除非另外指明，本文中所有份数都是以重量为基础。

实验部分

A. 制备中间体

实施例 1

a) 在氩气氛下，向 1.99 份 1-(2-氯-3-硝基苯基)-1-乙酮、0.84 份碳酸氢钠和 39.5 份甲醇的混合物中加入 0.60 份 1,2-乙二胺。回流 23 小时后冷却至室温，然后加入 1.26 份氰基硼氢化钠。将混合物在室温下搅拌 7 小时并用被 HCl 饱和的

甲醇中和。继续搅拌1.5小时。将混合物用3N HCl 酸化，搅拌0.5小时，浓缩。将残余物在3N NaOH和二氯甲烷之间分配。将有机层干燥，过滤，蒸发，得到1.85份(89.3%)2,3,4,5-四氢-5-甲基-9-硝基-1H-1,4-苯并二氮杂草(中间体1)。

b) 在氩气氛和搅拌下，向2.10份中间体1、1.60份碳酸钠和18.8份N,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入1.74份1-碘丙烷。用1小时将混合物加热至83-89°C，并在此温度下保持2小时。将混合物蒸发，并将残余物在乙醚和水之间分配。将有机层干燥，过滤，蒸发，得到2.49份(99.9%)2,3,4,5-四氢-5-甲基-9-硝基-4-丙基-1H-1,4-苯并二氮杂草(中间体2)。

c) 在氮气气氛下，向1.52份氢化锂铝在44.5份四氢呋喃中的冷(0°C)悬浮液中滴加2.49份中间体2在35.6份四氢呋喃中的溶液。在0°C将混合物搅拌10分钟，在室温搅拌15分钟，并在回流温度搅拌0.5小时，冷却至0°C后，加入1.52份水、1.76份15% NaOH和4.56份水。在室温将混合物搅拌2小时，然后过滤。将固体在四氢呋喃中回流5分钟并再次过滤。合并滤液，蒸发，将残余的油状物溶于二氯甲烷中。将此溶液干燥，过滤，蒸发，得到1.86份(84.8%)2,3,4,5-四氢-5-甲基-4-丙基-1H-1,4-苯并二氮杂草-9-胺(中间体3)。

实施例2

a) 边搅拌边向41.4份2-溴-3-硝基苯甲酸在65.3份甲苯中的悬浮液中加入44.0份亚硫酸酐。将混合物回流6小时，冷却并放

置过夜。将反应混合物用活性炭处理，经硅藻土过滤，蒸发。将残余的油状物用396份己烷(2X)研制。将产物滤出并用己烷洗涤，得到363份(81.7%)2-溴-3-硝基苯甲酰氯(中间体4)。

b) 在氩气氛下，向微热的37.3份中间体4和142份乙醚的混合物中加入35.0份 $C_2H_5O-Mg-CH-(COOC_2H_5)_2$ 在92.3份乙醚中的溶液。继续加热1.5小时。然后加入19份浓硫酸在150份水中的溶液。分离有机层，用NaCl(饱和)洗涤，干燥，过滤并蒸发。将残余物在28份水、4.41份乙酸和9.75份浓硫酸的混合物中回流6小时。冷却后，用NaOH(3N)碱化，用乙醚萃取。将萃取液干燥，过滤，蒸发，得到29.9份(86.9%)1-(2-溴-3-硝基苯基)乙酮(中间体5)。

c) 在氩气氛下，向29.6份中间体5中加入12.9份碳酸钠和486份1-丁醇。加热混合物至溶液变得均匀，然后加入9.0份1,2-丙二胺。回流4小时后，将反应混合物蒸发。将残余物在二氯甲烷和水之间分配。分离有机层，干燥，蒸发。通过柱色谱(HPLC; 硅胶; CH_3COCH_3 / 己烷20:80)纯化残余物。将所需部分的洗脱液蒸发，得到11.4份(43.0%)2,3-二氢-3,5-二甲基-9-硝基-1H-1,4-苯并二氮杂草(中间体6)。

d) 在氩气氛下，将11.35份中间体6、79份甲醇和3.9份氰基硼氢化钠的混合物在室温搅拌过夜。加入另外0.2份氰基硼氢化钠和一些用HCl饱和的甲醇。将反应混合物用HCl(3N)酸化至pH1。蒸发溶剂并将残余物溶于二氯甲烷中。用10% $K_2CO_3(aq)$ 洗涤此溶液，干燥，过滤并蒸发。通过柱色谱

(HPLC; 硅胶; CH_3COCH_3 / 己烷 1: 1) 纯化残余物。将所需部分的洗脱液蒸发, 得到 2.3 份 (20.1%) 顺式-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二甲基-9-硝基-1H-1, 4-苯并二氮杂草; mp. 62.0°C (中间体 7)。

e) 向 2.18 份中间体 7 中依次加入 1.6 份碳酸钠、1.64 份 KI、23.5 份 N, N-二甲基甲酰胺和 1.81 份 1-溴-3-甲基-2-丁烯在 23.5 份 N, N-二甲基甲酰胺中的溶液。室温搅拌过夜后, 将反应混合物蒸发。将残余物在二氯甲烷和稀的碳酸钾水溶液之间分配。分离有机层, 干燥, 过滤并蒸发。将残余物在 2-丙醇中转化为 (E)-2-丁烯二酸盐 (2: 1)。滤出产物并干燥, 得到 2.82 份 (82.4%) 顺式-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二甲基-4-(3-甲基-2-丁烯基)-9-硝基-1H-1, 4-苯并二氮杂草 (E)-2-丁烯二酸盐 (2: 1); mp. 128.0°C (中间体 8)。

f) 在氩气氛下, 向 1.73 份氢化锂铝和 44.5 份四氢呋喃的冷却 (冰浴) 混合物中缓缓加入 3.28 份中间体 8 在 35.6 份四氢呋喃中的溶液。在 0°C 搅拌反应混合物 0.5 小时, 在室温搅拌 3 小时并在回流温度搅拌 7 小时。冷却后, 缓缓加入 1.7 份水、1.7 ml NaOH (3N)、5.1 份水和 8.9 份四氢呋喃。将混合物过滤, 用 17.8 份热的四氢呋喃洗涤沉淀。合并滤液, 蒸发, 得到 2.82 份 (96.2%) 顺式-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二甲基-4-(3-甲基-2-丁烯基)-1H-1, 4-苯并二氮杂草-9-胺 (中间体 9)。

用类似的方法还制得:

2, 3, 4, 5-四氢-5-甲基-4-(3-甲基-2-丁烯基)-1H-1, 4-苯并二氮杂草-9-胺(中间体10),

反式-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二甲基-4-(3-甲基-2-丁烯基)-1H-1, 4-苯并二氮杂草-9-胺(中间体11),
(2, 5-反式)-2, 3, 4, 5-四氢-2, 5-二甲基-4-(3-甲基-2-丁烯基)-1H-1, 4-苯并二氮杂草-9-胺(中间体12),

(2, 5-顺式)-2, 3, 4, 5-四氢-2, 5-二甲基-4-(3-甲基-2-丁烯基)-1H-1, 4-苯并二氮杂草-9-胺(中间体13)。

实施例3

向1.34份7-氯-2, 3, 4, 5-四氢-5-甲基-4-(3-甲基-2-丁烯基)-9-硝基-1H-1, 4-苯并二氮杂草(按照与中间体8相似的方法制备)在甲醇中的溶液中加入0.49份阮内镍。在氩气氛下并在回流温度下向所得悬浮液中滴加1.09份胍在少量甲醇中的溶液。继续回流1.5小时。冷却后, 滤除催化剂, 蒸发滤液, 得到1.3份(100%)7-氯-2, 3, 4, 5-四氢-5-甲基-4-(3-甲基-2-丁烯基)-1H-1, 4-苯并二氮杂草-9-胺(中间体14)。

实施例4

向1.77份氢化锂铝在40.1份四氢呋喃中的冷(0°C)悬浮液中滴加1.55份中间体1在44.5份四氢呋喃中的溶液。将混合物在室温搅拌20分钟, 并在回流温度下搅拌1小时。冷却至0°C后, 加入在5.34份四氢呋喃中的1.8份水、2.09份15%

NaOH 和 5.4 份水。将混合物搅拌 1 小时后过滤。将固体在四氢呋喃中回流 5 分钟后再次过滤。合并滤液，干燥，过滤并蒸发。将残余物的油状物溶于 120 份二氯甲烷中，并干燥此溶液，过滤，与 2.36 份 4-甲基吗啉混合。在 0℃ 将此混合物滴加至 1.54 份氯甲酸三氯甲酯在 120 份二氯甲烷中的溶液中。浓缩混合物，然后加入 50 份水和 1,4-噁烷的混合物 (85:15)，在氩气氛下，在蒸气浴上加热 1 小时。将反应混合物冷却至室温，用氨水碱化，并用二氯甲烷萃取。将萃取液干燥，过滤，蒸发。通过快速柱层析 (硅胶; CH₂Cl₂/CH₃OH 8:1) 纯化残余物。将所需部分的洗脱液蒸发，将残余物在乙腈中结晶，得到 0.058 份 (3.66%) 4,5,6,7-四氢-7-甲基-咪唑并 [4,5,1-jk] [1,4] 苯并二氮杂草-2(1H)-酮 (中间体 15); mp. 158.7℃。

B. 最终化合物的制备

实施例 5

在氩气氛下，向 0.93 份中间体 3、0.86 份 4-甲基-吗啉和 40 份二氯甲烷的冷 (0℃) 混合物中滴加 0.43 份氯甲酸三氯甲酯在 20 份二氯甲烷中的溶液。在 0℃ 搅拌 0.5 小时后，用碳酸氢钠液溶萃取产物。将萃取液干燥，过滤，蒸发。通过快速柱层析 (硅胶; CH₂Cl₂/CH₃OH 15:1) 纯化残余物。将所需部分的洗脱液蒸发，并将残余物用乙腈研制，得到 0.32 份 (61.5%) 4,5,6,7-四氢-7-甲基-6-丙基咪唑并 [4,5,1-jk] [1,4] 苯并二氮杂草-2(1H)-酮 (化合物 1); mp. 124.0℃。

实施例 6

向 0.93 份中间体 3、3.95 份乙醇和 1 份水的溶液中加入 0.32 份 KOH，8 分钟后，加入 0.43 份 CS₂。将混合物在室温搅拌 10 分钟，并在 90℃ 加热 1 小时。冷却至室温后，加入 5.6 份水和 0.49 份乙酸。将固体滤出并在稀氨水和二氯甲烷之间分配。干燥有机层，过滤，蒸发。将残余物在乙腈中研制并用乙醇重结晶，得到 0.28 份 (25.2%) 4,5,6,7-四氢-7-甲基-6-丙基咪唑并[4,5,1-jk][1,4]苯并二氮杂草-2(1H)-硫酮(化合物 2)；mp. 179.1℃。

实施例 7

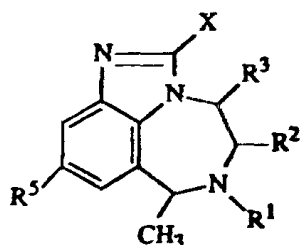
在氩气氛下，将 2.8 份中间体 9、2.55 份 1,1'-硫羰基二[1H-咪唑]和 44.5 份四氢呋喃的混合物在蒸气浴上回流 0.5 小时。蒸发反应混合物，并将残余物在二氯甲烷和水之间分配。分离有机层，干燥，过滤并蒸发。通过快速柱层析(硅胶；CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1)纯化残余物。将所需部分的洗脱液蒸发，并将残余物在乙醇中结晶。滤出产物并干燥，得到 1.08 份 (33.2%) 顺式-4,5,6,7-四氢-5,7-二甲基-6-(3-甲基-2-丁烯基)咪唑并[4,5,1-jk][1,4]苯并二氮杂草-2(1H)-硫酮；mp. 138.3℃ (化合物 5)。

实施例 8

将 0.71 份中间体 14、0.45 份 1,1'-羰基二[1H-咪唑]和 22.3 份四氢呋喃的溶液在回流温度下搅拌 1.5 小时并在室温下搅拌过夜。蒸发反应混合物，并将残余物溶于乙酸乙酯中。将此溶液连续用水(2x)、稀乙酸、水(2x)和 NaCl(饱和)洗

漆，然后干燥，过滤并蒸发。通过快速柱层析（硅胶；己烷/
 $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ 3:1）纯化残余物。将所需部分的洗脱液蒸发，并
 将残余物在乙腈中结晶。将产物过滤、干燥，得到0.36份
 （47.1%）9-氯-4,5,6,7-四氢-7-甲基-6-
 （3-甲基-2-丁烯基）咪唑并[4,5,1-jk][1,4]
 苯并二氮杂草-2(1H)-酮；mp. 138.7°C（化合物9）。
 按照下面实施例号栏中所示的实施例方法制备得到所有列于表1中的
 其它化合物。

表 1



化合物号	实施例号	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	物理数据
1	5	OH	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	H	H	mp. 124°C
2	6	SH	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	H	H	mp. 179.1°C
3	6	SH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	H	H	mp. 192.4°C
4	5	OH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	H	H	mp. 108.8°C
5	7	SH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	mp. 138.3°C 顺式
6	7	SH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	mp. 138.8°C 反式
7	7	SH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	mp. 191.4°C 反式
8	7	SH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	mp. 185.2°C 顺式
9	8	OH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	H	Cl	mp. 138.7°C
10	7	SH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	H	Cl	mp. 197.4°C
11	8	OH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	顺式
12	8	OH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	反式
13	5	NHCH ₃	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	
14	5	NHOH	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	

C. 药理学实施例

实施例 9

使用一种快速、灵敏和自动分析方法对抗 HIV 试剂进行体外评估。将一种已知对 HIV 感染高度敏感及接受 HIV 感染的 HIV-1 转变的 T4 细胞系 MT-4 (Koyanai 等, *Int. J. Cancer*, 36, 445-451, 1985) 用作靶细胞系。以 HIV 诱导细胞病作用的抑制作为终点。通过 3-(4,5-二甲噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎓溴化物 (MTT) 的就地减少, 对 HIV 和模型感染细胞的成活力进行分光光度法测定。50% 细胞毒性剂量 (CD_{50} , $\mu\text{g}/\text{ml}$) 是指可使模型感染对照样品吸收率减少 50% 的化合物浓度。通过下式计算在 HIV 感染细胞中此化合物达到的百分保护率:

$$\frac{(OD_T)_{HIV} - (OD_C)_{HIV}}{(OD_C)_{MOCK} - (OD_C)_{HIV}} \quad \text{以 \% 表示,}$$

这里 $(OD_T)_{HIV}$ 是对 HIV 感染细胞中给定浓度试验化合物测量的光密度; $(OD_C)_{HIV}$ 是对对照组未处理的 HIV 感染细胞测量的光密度; $(OD_C)_{MOCK}$ 是对对照组未处理模型感染细胞测量的光密度; 所有光密度值都是在 540 nm 处测定的。根据上面的式子, 达到 50% 保护率的剂量定义为 50% 有效剂量 (ED_{50} , $\mu\text{g}/\text{ml}$)。

CD_{50} 对 ED_{50} 的比率定义为选择性指标 (SI)。

表2：50%细胞毒性剂量(CD₅₀)，50%有效剂量(ED₅₀)和选择性指标(S I)。

化合物号	CD ₅₀ (μg/ml)	ED ₅₀ (μg/ml)	SI
2	129	0.5	258
3	177	0.1	1770
5	23	0.24	96
6	23	0.0048	4838

D. 组合物实施例

实施例10：口腔滴剂

在60-80℃下，将500克活性成分(A. I.)溶于0.5升2-羟基丙酸和1.5升聚乙二醇中。冷却至30-40℃后，加入35升聚乙二醇，并将混合物充分搅拌。然后加入1750克糖精钠在2.5升纯水中的溶液，并在搅拌下加入2.5升可可调味料和足量的聚乙二醇至体积50升，由此提供了含10毫克/毫升A. I.的口腔滴剂。将得到的溶液装入合适的容器中。

实施例11：口服液

将9克4-羟基苯甲酸甲酯和1克4-羟基苯甲酸丙酯溶于4升煮沸的纯水中。在3升该溶液中先溶解10克2,3-二羟基丁二酸，然后溶解20克A. I.。将后一种溶液与前一种溶液的剩余部分合并，于其中加入12升1,2,3-丙三醇和3升山梨醇70%溶液。将40克糖精钠溶于0.5升水中，加入2毫克树莓和2毫升醋栗香精。将后一种溶液与前一种溶液合并，加入足量的水至体积20升，

由此提供了每茶匙（5毫升）含5毫克A. I. 的口服液，将得到的溶液装入合适的容器中。

实施例12：胶囊

将20克A. I.、6克月桂基硫酸钠、56克淀粉、56克乳糖、0.8克胶态二氧化硅和1.2克硬脂酸镁一起剧烈搅拌。然后把得到的混合物装入1000个合适的硬明胶胶囊中，每个胶囊含有20毫克A. I.

实施例13：薄膜包衣片

片核的制备：

将100克A. I.、570克乳糖和200克淀粉的混合物充分混合，然后用5克十二烷基硫酸钠和10克聚乙烯吡咯烷酮（Kollidon-K90[®]）在约200毫升水中的溶液润湿。将湿粉状混合物过筛，干燥，再过筛，然后加入100克微晶纤维素（Avicel[®]）和15克氢化植物油（Sterotex[®]）。将整个混合物充分混合并压成片，得到10,000片，每片含10毫克A. I.

包衣：

于10克甲基纤维素（Methocel 60HG[®]）在75毫升变性酒精中的溶液中加入5克乙基纤维素（Ethocel 22 cps[®]）在150毫升二氯甲烷中的溶液。然后加入75毫升二氯甲烷和2.5毫升1,2,3-丙三醇。将10克聚乙二醇熔化并溶解于75毫升二氯甲烷中。将后一种溶液加到前一种溶液中，然后加入2.5克硬脂酸镁、5克聚乙烯吡咯烷酮和30毫升浓缩的着色悬浮液（Opaspray K-1-2109[®]），将整个混合物均化。在包衣装置中用得到的这种混合物对片核进行包衣。

实施例 14：注射液

将 1.8 克 4-羟基苯甲酸甲酯和 0.2 克 4-羟基苯甲酸丙酯溶于约 0.5 升煮沸的注射用水中。冷却至约 50°C 后，搅拌下加入 4 克乳酸、0.05 克丙二醇和 4 克 A. I.。将该溶液冷却至室温，用足量的注射用水补足 1 升，得到含 4 毫克/毫升的 A. I. 溶液。将该溶液过滤灭菌 (U.S.P. XVII P. 811) 并装入无菌容器中。

实施例 15：栓剂

将 3 克 A. I. 溶于 3 克 2,3-二羟基丁二酸在 25 毫升聚乙二醇 400 中的溶液中。将 12 克表面活性剂 (SPAN[®]) 和足量的甘油三酯 (Witepsol 555[®]) (加至 300 克) 一起溶化，并将后面的混合物与前一种溶液充分混合。将由此得到的混合物倒入 37-38°C 的模子中，形成 100 粒栓剂，每粒含 A. I. 30 毫克/毫升。

实施例 16：注射液

将 60 克 A. I. 和 12 克苾醇充分混合，用足量的芝麻油补足 1 升，得到含 60 毫克/毫升 A. I. 的溶液。将该溶液灭菌并装入无菌容器中。