

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2010 年 7 月 1 日 (01.07.2010)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2010/072155 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 239/47 (2006.01) C07D 239/94 (2006.01)
C07D 239/48 (2006.01) C07D 239/95 (2006.01)
C07D 239/50 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
C07D 239/84 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
C07D 239/88 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)
C07D 239/93 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2009/075931

(22) 国际申请日: 2009 年 12 月 24 日 (24.12.2009)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

200810208011.3 2008 年 12 月 26 日 (26.12.2008) CN
200810208012.8 2008 年 12 月 26 日 (26.12.2008) CN
200910053345.2 2009 年 6 月 18 日 (18.06.2009) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 复旦大学
(FUDAN UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国上海市邯郸路 220 号, Shanghai 200433 (CN)。

(72) 发明人: 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 陈芬儿 (CHEN, Fener)
[CN/CN]; 中国上海市邯郸路 220 号, Shanghai 200433 (CN)。 梁永宏 (LIANG, Yonghong)
[CN/CN]; 中国上海市邯郸路 220 号, Shanghai 200433 (CN)。 曾兆森 (ZENG, Zhaosen) [CN/CN];
中国上海市邯郸路 220 号, Shanghai 200433 (CN)。

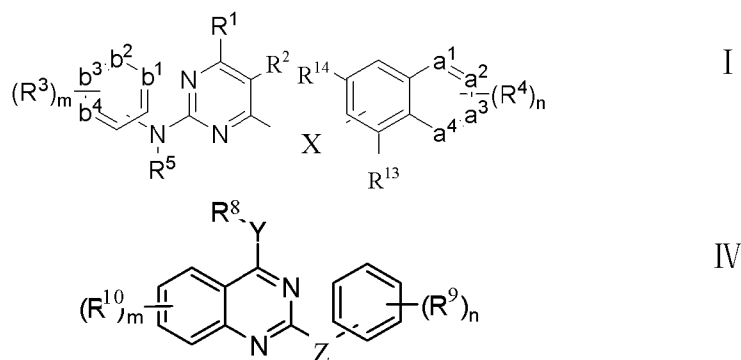
(74) 代理人: 上海专利商标事务所有限公司 (SHANGHAI PATENT & TRADEMARK LAW OFFICE, LLC); 中国上海市桂平路 435 号, Shanghai 200233 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

[见续页]

(54) Title: PYRIMIDINE DERIVATIVE, PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种嘧啶类衍生物及其制备方法和用途



(57) Abstract: A pyrimidine derivative and the preparation method and use thereof. The said pyrimidine derivative is a diaryl pyrimidine derivative or a diary benzopyrimidine derivative which has the structures shown as the formula I or IV. Present pyrimidine derivative can be used for the prevention or the treatment of HIV.

(57) 摘要:

本发明公开了一种嘧啶类衍生物及其制备方法和用途。所述的嘧啶类衍生物是一种二芳基嘧啶类衍生物或是一种二芳基苯并嘧啶类衍生物, 具有如式 I 或 IV 所示的结构。

本发明公开的嘧啶类衍生物可用于预防或治疗艾滋病。



(84) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,

SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

一种嘧啶类衍生物及其制备方法和用途

技术领域

本发明属医药技术领域，具体涉及一种嘧啶类衍生物，和其药用盐、水合物
5 和溶剂化物、多晶和共晶、同样生物功能的前体和衍生物，及其制备方法和用途。

背景技术

艾滋病（AIDS）即获得性免疫缺陷综合症（Acquired immune deficiency syndrome）是由人类免疫缺陷病毒（Human immunodeficiency virus, HIV）所导
10 致的流行性传染病。逆转录酶（Reverse transcriptase, RT）在 HIV 从 mRNA 逆转录成 DNA 的过程中起了决定性作用，因此成为抗艾滋病药物设计的重要靶点之一。

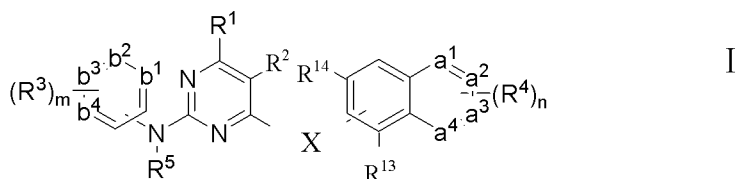
在现有的抗 HIV 药物研究中，非核苷类逆转录酶抑制剂（NNRTIs）因其高效低毒等优点而成为各国药物化学家关注的热点之一。目前，经美国 FDA 批准上市的抗 HIV 逆转录酶抑制剂有四种：奈韦拉平（Nevirapine）、地拉韦定（Delavirdine）、
15 依非韦伦（Efavirenz），etravirine（TMC125），另外 α -APA089439、HBY097、TMC-278 等正在进行临床研究。经典的 NNRTIs 只作用于 HIV-1 病毒，而对 HIV-2 病毒无效。

因此，本领域迫切需要提供一种新的预防或治疗艾滋病的药物。

发明内容

20 本发明旨在提供一种嘧啶类衍生物及其制备方法和用途。

在本发明的第一方面，提供了一种二芳基嘧啶类衍生物或其药学上可接受的盐，所述的二芳基嘧啶类衍生物具有如式 I 所示的结构：



其中， $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 代表二价自由基结构： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ ， $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ ；

25 $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ 代表二价自由基结构： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ ， $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ ；

R^1 和 R^2 分别独立地选自氢，羟基，卤素，任选被取代的 C_{1-4} 烷基，任选被取代的 C_{2-6} 烯基，任选被取代的 C_{2-6} 炔基， C_{1-6} 烷氧基，氰基，硝基，氨基， $-\text{NH}(\text{OH})-$ ， $-\text{N}(\text{R}^6)_p-$ ；

30 R^{13} 和 R^{14} 分别独立地选自氢，羟基，卤素，被取代的 C_{1-4} 烷基，被取代的 C_{2-6} 烯基，被取代的 C_{2-6} 炔基， C_{1-6} 烷氧基，氰基，硝基，氨基， $-\text{NH}(\text{OH})-$ ， $-\text{N}(\text{R}^6)_p-$ ；

R^3 和 R^4 分别独立地选自氢，羟基，卤素，任选被氰基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 取代的 C_{1-6} 烷基， C_{3-7} 环烷基，任选被一个或多个卤原子或氰基取代的 C_{2-6} 烯基，任选被一个或

多个卤原子或氰基取代的C₂₋₆炔基, C₁₋₆烷氧基, C₁₋₆烷氧羰基, 羧基, 氰基, 硝基, 氨基, -NR⁵-, 多卤代甲基, 多卤代甲氧基, 多卤代甲硫基, -S(=O)_pR⁷, -NH-S(=O)_pR⁷, -C(=O)R⁷, -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R⁷, -C(=NH)R⁷;

R⁵为氢, C₁₋₆烷基羰基, 芳基, 甲酰基, C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷氧羰基;

- 5 X和Y分别独立地选自-NR⁶-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, C₁₋₄烷二基, -CHOH-, -S-, -S(=O)p-, -X₁-C₁₋₄烷二基-或-C₁₋₄烷二基-X₁-, -CH(CN)-;

X₁为-NR⁶-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, -CHOH-, -S(=O)p-;

R⁶分别独立地选自氢, 芳基, 甲酰基, C₁₋₆烷基羰基, C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷氧羰基, 被甲酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧羰基或C₁₋₆烷基羰氧基取代的C₁₋₆烷基, 被C₁₋₆

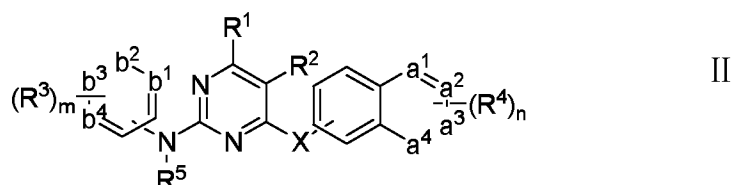
- 10 烷氧羰基取代的C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆烷氧羰基;

R⁷为C₁₋₄烷基, 氨基, 单一或二(C₁₋₄烷基)氨基或多卤代C₁₋₄烷基;

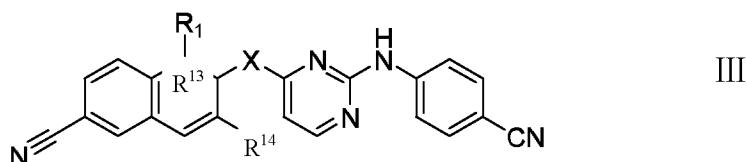
m为0-5, n为0-6;

P为1-2。

在另一优选例中, 所述的二芳基嘧啶类衍生物具有如式II所示的结构:



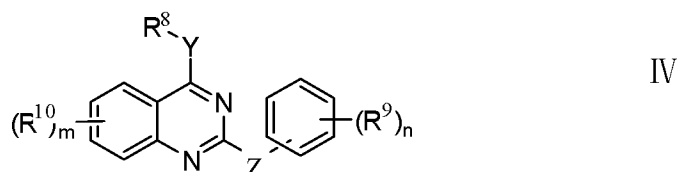
- 15 在另一优选例中, 所述的二芳基嘧啶类衍生物具有如式III所示的结构:



本发明提供的二芳基嘧啶类衍生物或其药学上可接受的盐中, 所述的盐选自盐酸盐, 硫酸盐, 酒石酸盐, 柠檬酸盐, 富马酸盐, 或苹果酸盐。

在本发明的第二方面, 提供了一种二芳基苯并嘧啶类衍生物, 其N-氧化物, 立体异构体形式, 立体异构体混合物或药学上可接受的盐, 所述的二芳基苯并嘧啶类衍生物具有如式IV所示的结构:

- 20



其中, R⁸独立地选自芳基, 取代芳基, 萘基, 取代萘基, 五元或六元芳杂环, C₁₋₆烷氧羰基, 芳氧羰基, 取代芳氧羰基;

R⁹和R¹⁰分别独立地选自氢, 羟基, 卤素, C₁₋₆烷氧基, C₁₋₆烷氧羰基, 羧基, 氰基, 硝基, 氨基, -NR¹¹-, 多卤代甲基, 多卤代甲氧基, 多卤代甲硫基, -S(=O)_pR¹², -NH-S(=O)_pR¹², -C(=O)R¹², -NHC(=O)H, -C(=O)NHNH₂, -NHC(=O)R¹², -C(=NH)R¹²。

- 25

Z和Y分别独立地选自-NR¹¹-, -NH-, -NH-NH-, -N=N-, -O-, -C(=O)-, C₁₋₄

烷二基, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})\text{p}-$, $-\text{X}_2-\text{C}_{1-4}$ 烷二基-或 $-\text{C}_{1-4}$ 烷二基- X_2- , $-\text{CH}(\text{CN})-$;
 X_2 为 $-\text{NR}^{11}-$, $-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{S}(=\text{O})\text{p}-$;

R^{11} 分别独立地选自氢, 芳基, 甲酰基, C_{1-6} 烷基羰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧羰基, 被甲酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基或 C_{1-6} 烷基羰氧基取代的 C_{1-6} 烷基, 被
 5 C_{1-6} 烷氧羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氧羰基;

R^{12} 为 C_{1-4} 烷基, 氨基, 单一或二(C_{1-4} 烷基)氨基或多卤代 C_{1-4} 烷基;

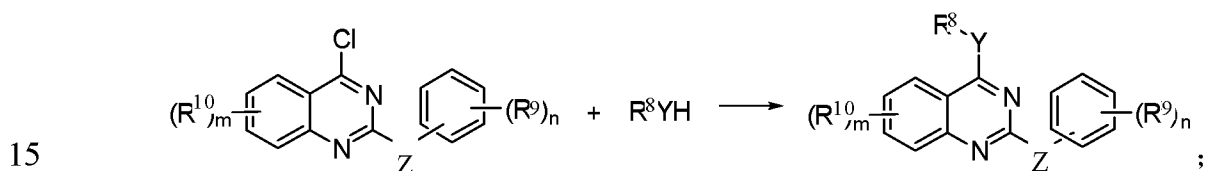
m 为0-5, n 为0-6;

P 为1-2。

本发明提供的二芳基苯并嘧啶类衍生物药学上可接受的盐中, 所述药学上可
 10 接受的盐选自盐酸盐, 硫酸盐, 酒石酸盐, 柠檬酸盐, 富马酸盐, 或苹果酸盐。

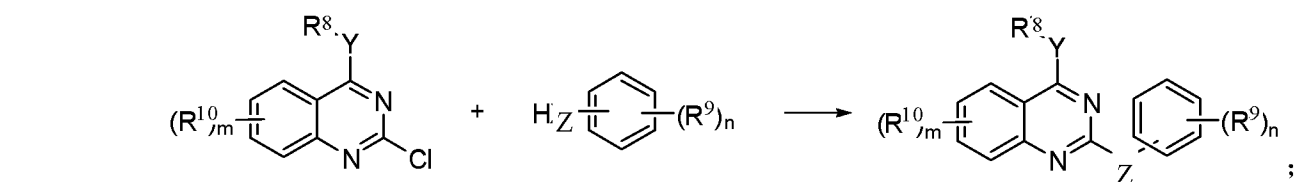
在本发明的第三方面, 提供了一种二芳基苯并嘧啶类衍生物的制备方法, 所述的方法包括步骤:

(a) 根据以下通式, 将4-氯苯并嘧啶衍生物、取代苯酚或苯胺、和极性非质子溶剂混合, 进行反应, 得到如权利要求5所述的二芳基苯并嘧啶类衍生物;



或者, 所述的方法包括步骤:

(i) 根据以下通式, 将2-氯苯并嘧啶衍生物、和取代苯酚或苯胺加热到150
 $^{\circ}\text{C}$ —210 $^{\circ}\text{C}$ 熔融反应得到如权利要求5所述的二芳基苯并嘧啶类衍生物;



其中, R^8 独立地选自芳基, 取代芳基, 萘基, 取代萘基, 五元或六元芳杂环, C_{1-6} 烷氧羰基, 芳氧羰基, 取代芳氧羰基;

R^9 和 R^{10} 分别独立地选自氢, 羟基, 卤素, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧羰基, 羧基, 氰基, 硝基, 氨基, $-\text{NR}^{11}-$, 多卤代甲基, 多卤代甲氧基, 多卤代甲硫基, $-\text{S}(=\text{O})\text{p}\text{R}^{12}$, $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})\text{p}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^{12}$ 。

25 Z 和 Y 分别独立地选自 $-\text{NR}^{11}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, C_{1-4} 烷二基, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})\text{p}-$, $-\text{X}_2-\text{C}_{1-4}$ 烷二基-或 $-\text{C}_{1-4}$ 烷二基- X_2- , $-\text{CH}(\text{CN})-$;
 X_2 为 $-\text{NR}^{11}-$, $-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{S}(=\text{O})\text{p}-$;

R^{11} 分别独立地选自氢, 芳基, 甲酰基, C_{1-6} 烷基羰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧羰基, 被甲酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基或 C_{1-6} 烷基羰氧基取代的 C_{1-6} 烷基, 被
 30 C_{1-6} 烷氧羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氧羰基;

R^{12} 为 C_{1-4} 烷基, 氨基, 单一或二(C_{1-4} 烷基)氨基或多卤代 C_{1-4} 烷基;

m为0-5, n为0-6;

P为1-2。

在另一优选例中, 步骤(a)的反应在惰性气体保护下进行, 使用的惰性气体为氩气, 氮气, 氦气, 或其混合。

5 在另一优选例中, 步骤(a)中所述的非质子溶剂为乙腈, N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺, 四氢呋喃, 或其混合。

在另一优选例中, 在步骤(a)进行的反应中加入碱, 所述的碱为碳酸钾, 碳酸钠, 碳酸铯, 氢化钠, 氢氧化钠, 或氢氧化钾。

10 在本发明的第四方面, 提供了一种药物组合物, 所述的组合物中含有有效量的本发明提供的二芳基嘧啶类衍生物或其药学上可接受的盐; 和药学上可接受的载体。

在本发明的第五方面, 提供了一种药物组合物, 所述的组合物中含有有效量的本发明提供的二芳基苯并嘧啶类衍生物, 其 N-氧化物, 立体异构体形式, 立体异构体混合物或药学上可接受的盐; 和药学上可接受的载体。

15 在本发明的第六方面, 提供了一种本发明提供的二芳基嘧啶类衍生物或其药学上可接受的盐的用途, 用于制备预防或治疗艾滋病的药物。

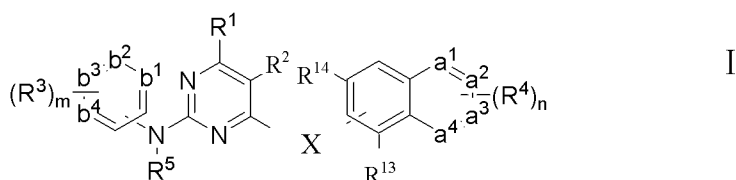
在本发明的第七方面, 提供了一种本发明提供的二芳基苯并嘧啶类衍生物, 其 N-氧化物, 立体异构体形式, 立体异构体混合物或药学上可接受的盐的用途, 用于制备预防或治疗艾滋病的药物。

20 据此, 本发明提供了新的预防或治疗艾滋病的药物。

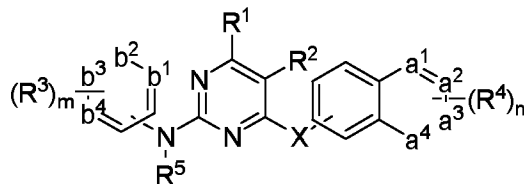
具体实施方式

发明人经过深入的研究, 对二芳基嘧啶(DAPY)类衍生物进行了结构改造, 并采用计算机辅助药物分子设计的手段模拟了该类抑制剂与 HIV-1 RT 的作用方式及构效关系, 以此指导进一步的结构改造。在嘧啶环的 C4-位引入萘环, 以此加强抑制剂和周围氨基酸残基 Tyr188, Tyr181, Trp229, Tyr318 之间的 $\pi \sim \pi$ 堆积作用; 同时在嘧啶环的 C5-位, C6-位引入取代基, 以加强和萘环的协同作用, 干扰氨基酸残基 Asp 的催化作用; 设计合成了一系列二芳基嘧啶类衍生物, 并对其进行了生物活性测试, 结果显示大部分化合物具有较强的抗 HIV-1 病毒作用, 较高的选择性指数, 而且部分化合物对耐药病毒株 L103N+Y181C 显示出较好的抑制作用。

30 本发明提供一种二芳基嘧啶类衍生物或其药学上可接受的盐, 所述的二芳基嘧啶类衍生物具有如式 I 所示的结构:



较佳地, 本发明提供的二芳基嘧啶类衍生物具有如式 II 所示的结构:



II

其中, $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 代表二价自由基结构: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$;

$-b^1=b^2-b^3=b^4-$ 代表二价自由基结构: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$;

- 5 R^1 和 R^2 分别独立地选自氢, 羟基, 卤素, 任选被取代的 C_{1-4} 烷基, 任选被取代的 C_{2-6} 烯基, 任选被取代的 C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 烷氧基, 氰基, 硝基, 氨基, $-\text{NH}(\text{OH})-$, $-\text{N}(\text{R}^6)_p-$;

R^{13} 和 R^{14} 分别独立地选自氢, 羟基, 卤素, 被取代的 C_{1-4} 烷基, 被取代的 C_{2-6} 烯基, 被取代的 C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 烷氧基, 氰基, 硝基, 氨基, $-\text{NH}(\text{OH})-$, $-\text{N}(\text{R}^6)_p-$;

- 10 R^3 和 R^4 分别独立地选自氢, 羟基, 卤素, 任选被氰基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 取代的 C_{1-6} 烷基, C_{3-7} 环烷基, 任选被一个或多个卤原子或氰基取代的 C_{2-6} 烯基, 任选被一个或多个卤原子或氰基取代的 C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧羰基, 羧基, 氰基, 硝基, 氨基, $-\text{NR}^5-$, 多卤代甲基, 多卤代甲氧基, 多卤代甲硫基, $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^7$, $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^7$;

- 15 R^5 为氢, C_{1-6} 烷基羰基, 芳基, 甲酰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧羰基;

X和Y分别独立地选自 $-\text{NR}^6-$, $-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, C_{1-4} 烷二基, $-\text{CHOH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})_p-$, $-\text{X}_1-C_{1-4}$ 烷二基或 $-C_{1-4}$ 烷二基- X_1- , $-\text{CH}(\text{CN})-$;

X_1 为 $-\text{NR}^6-$, $-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CHOH}-$, $-\text{S}(=\text{O})_p-$;

- 20 R^6 分别独立地选自氢, 芳基, 甲酰基, C_{1-6} 烷基羰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧羰基, 被甲酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基或 C_{1-6} 烷基羰氧基取代的 C_{1-6} 烷基, 被 C_{1-6} 烷氧羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氧羰基;

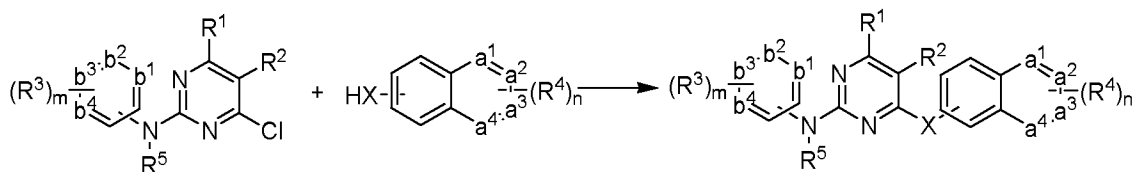
R^7 为 C_{1-4} 烷基, 氨基, 单一或二(C_{1-4} 烷基)氨基或多卤代 C_{1-4} 烷基;

m为0-5, n为0-6;

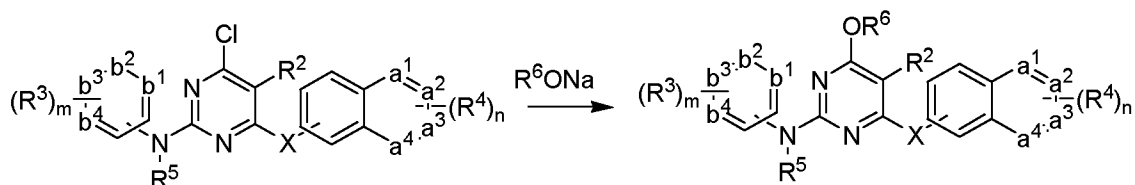
P为1-2。

- 25 如式II所示的化合物的制备方法如下:

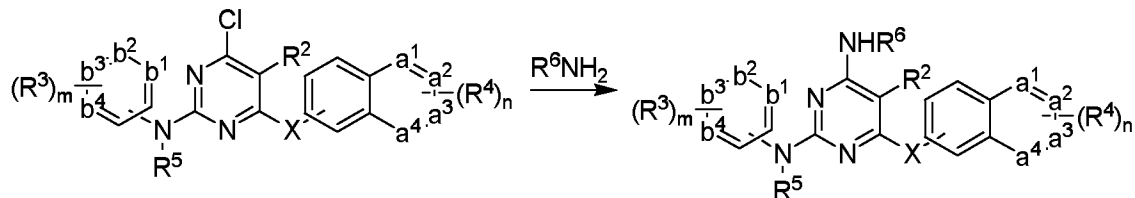
(1) R^1 为 H, Cl, C_{1-4} 烷基, C_{2-6} 炔基, C_{2-6} 烯基的二芳基嘧啶类衍生物根据文献(CN200710045937.0)制得, 其反应通式如下所示:



- 30 (2) R^1 为 C_{1-6} 烷氧基的二芳基嘧啶类衍生物以Cl取代的二芳基嘧啶类衍生物为反应物, 与 C_{1-6} 醇钠反应而获得, 其反应式如下:

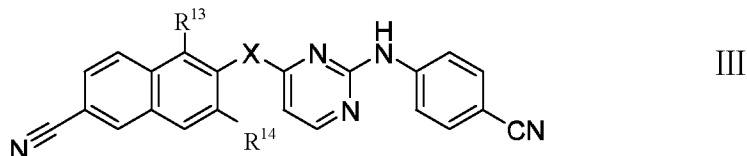


(3) R^1 为氨基, $-N(R^6)_p$ ($p=1,2$)的二芳基嘧啶类衍生物以Cl取代的二芳基嘧啶类衍生物为反应物, 分别与烷胺反应而获得, 其反应式如下:



5 如式II所示的化合物是一种合成简单的全新抗HIV病毒试剂, 可以作为抗HIV的药物候选物。细胞水平的生物活性测试表明: (1) 该类化合物普遍具有良好的抗HIV-1病毒活性, 其中部分化合物不仅显示出纳摩尔级别的生物活性, 而且显示出较高的选择性指数。(2) 在所合成的化合物中, 部分化合物对耐药病毒株L103N+Y181C显示出较好的抑制作用。

10 更佳地, 本发明提供的二芳基嘧啶类衍生物具有如式III所示的结构:



其中, R^{13} 和 R^{14} 分别独立地选自氢, 羟基, 卤素, 被取代的 C_{1-4} 烷基, 被取代的 C_{2-6} 烯基, 被取代的 C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 烷氧基, 氰基, 硝基, 氨基, $-NH(OH)-$, $-N(R^6)_p$;

X选自 $-NR^6-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, C_{1-4} 烷二基, $-CHOH-$, $-S-$, $-S(=O)p-$, $-X_1-C_{1-4}$ 烷二基或 $-C_{1-4}$ 烷二基- X_1- , $-CH(CN)-$;

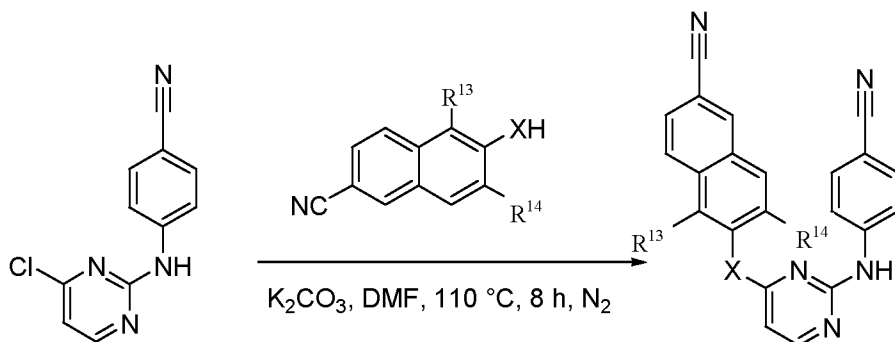
15 X_1 为 $-NR^6-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-CHOH-$, $-S(=O)p-$;

R^6 分别独立地选自氢, 芳基, 甲酰基, C_{1-6} 烷基羰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧羰基, 被甲酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基或 C_{1-6} 烷基羰氧基取代的 C_{1-6} 烷基, 被 C_{1-6} 烷氧羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氧羰基;

P 为 1-2。

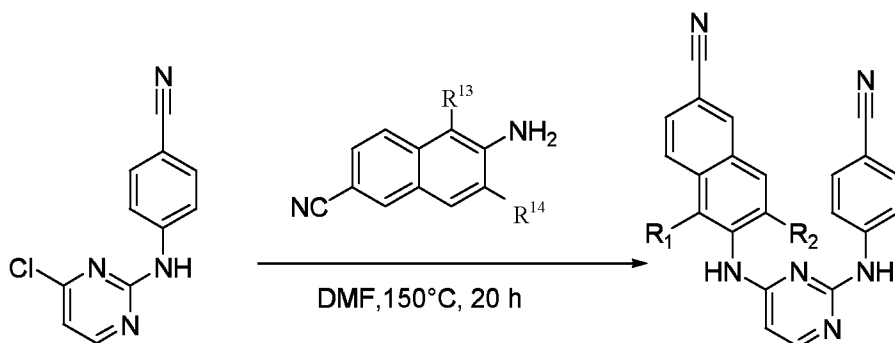
20 如式III所示的化合物的制备方法如下:

(1) R^{13} , R^{14} 分别为 H, Cl, C_{1-4} 烷基, C_{2-6} 炔基, C_{2-6} 烯基; X为氧的二芳基嘧啶类衍生物根据文献 (CN200710045937.0) 制得, 其反应通式如下所示:



即在惰性气体的保护下，将取代萘酚加入到无水非质子溶剂中，搅拌使之溶解，然后加入4-氯嘧啶衍生物，搅拌使之溶解，加入无水 K_2CO_3 ，控制温度 $90\sim 100^\circ C$ ，搅拌反应 $8\sim 12$ h。TLC显示反应结束后，滤去 K_2CO_3 ，滤液倾倒入冷水中，过滤析出的固体，烘干。用甲苯、二氧六环等重结晶或过柱，得到所需化合物。

(2) R^{13} , R^{14} 分别为 H, Cl, C_{1-4} 烷基, C_{2-6} 炔基, C_{2-6} 烯基; X为氮的二芳基嘧啶类衍生物其反应通式如下所示:



将取代萘胺溶于DMF中，然后加入4-氯嘧啶衍生物，搅拌使之溶解，然后在油浴 $150^\circ C$ 回流20 h，然后将反应液倾倒入冷水中，过滤析出的固体，烘干。用甲苯、二氧六环等重结晶或过柱，得到所需化合物。

如式III所示的化合物是一种合成简单的全新抗HIV病毒试剂，可以作为抗HIV的药物候选物。细胞水平的生物活性测试表明：(1) 该类化合物普遍具有良好的抗HIV-1病毒活性，其中部分化合物不仅显示出纳摩尔级别的生物活性，而且显示出较高的选择性指数。(2) 在所合成的化合物中，部分化合物对耐药病毒株L103N+Y181C显示出较好的抑制作用。

因此，本发明提供一种药物组合物，所述的组合物中含有有效量的如式 I、II、或III所述的二芳基嘧啶类衍生物或其药学上可接受的盐；和药学上可接受的载体。

如本文所用，术语“含有”或“包括”包括了“包含”、“基本上由……构成”和“由……构成”。

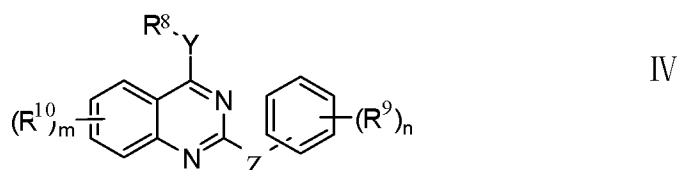
如本文所用，术语“药学上可接受的”或“食品学上可接受的”的成分是适用于人和/或动物而无过度不良副反应(如毒性、刺激和变态反应)的，即有合理的效益/风险比的物质。

如本文所用，术语“有效量”是指可对人和/或动物产生功能或活性的且可被

人和/或动物所接受的量。

如本文所用，术语“药学上可接受的载体”指用于治疗剂给药的载体，包括各种赋形剂和稀释剂。该术语指这样一些药剂载体：它们本身并不是必要的活性成分，且施用后没有过分的毒性。合适的载体是本领域普通技术人员所熟知的。在
5 Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Pub. Co., N.J. 1991)中可找到关于药学上可接受的赋形剂的充分讨论。在组合物中药学上可接受的载体可含有液体，如水、盐水、甘油和乙醇。另外，这些载体中还可能存在辅助性的物质，如填充剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、泡腾剂、润湿剂或乳化剂、矫味剂、pH 缓冲物质等。

10 本发明提供一种二芳基苯并嘧啶类衍生物，其 N-氧化物，立体异构体形式，立体异构体混合物，或药学上可接受的盐，所述的二芳基苯并嘧啶类衍生物具有如式IV所示的结构：



其中， R^8 独立地选自芳基，取代芳基，萘基，取代萘基，五元或六元芳杂环， C_{1-6} 烷氧羰基，芳氧羰基，取代芳氧羰基；

15 R^9 和 R^{10} 分别独立地选自氢，羟基，卤素， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷氧羰基，羧基，氰基，硝基，氨基， $-NR^{11}-$ ，多卤代甲基，多卤代甲氧基，多卤代甲硫基， $-S(=O)_pR^{12}$ ， $-NH-S(=O)_pR^{12}$ ， $-C(=O)R^{12}$ ， $-NHC(=O)H$ ， $-C(=O)NHNH_2$ ， $-NHC(=O)R^{12}$ ， $-C(=NH)R^{12}$ 。

Z和Y分别独立地选自 $-NR^{11}-$ ， $-NH-$ ， $-NH-NH-$ ， $-N=N-$ ， $-O-$ ， $-C(=O)-$ ， C_{1-4} 烷二基， $-CH(OH)-$ ， $-S-$ ， $-S(=O)_p-$ ， $-X_2-C_{1-4}$ 烷二基-或 $-C_{1-4}$ 烷二基- X_2- ， $-CH(CN)-$ ；

20 X_2 为 $-NR^{11}-$ ， $-NH-NH-$ ， $-N=N-$ ， $-O-$ ， $-C(=O)-$ ， $-CH(OH)-$ ， $-S(=O)_p-$ ；

R^{11} 分别独立地选自氢，芳基，甲酰基， C_{1-6} 烷基羰基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧羰基，被甲酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基或 C_{1-6} 烷基羰氧基取代的 C_{1-6} 烷基，被 C_{1-6} 烷氧羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氧羰基；

R^{12} 为 C_{1-4} 烷基，氨基，单一或二（ C_{1-4} 烷基）氨基或多卤代 C_{1-4} 烷基；

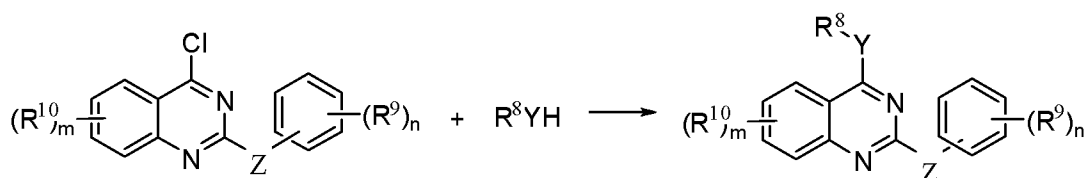
25 m为0-5，n为0-6；

P 为 1-2。

如式III所示的化合物的制备方法如下：

方法一：

30 以4-氯苯并嘧啶衍生物为反应物，与相应的取代苯酚(或苯胺等)在 K_2CO_3 作用下反应获得本发明产物，其反应通式如下所示：

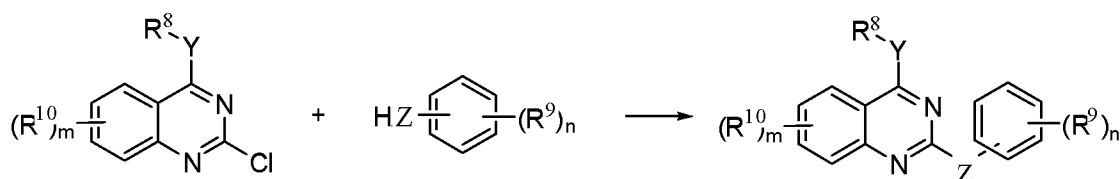


具体操作步骤如下：在惰性气体的保护下，将取代苯酚(或苯胺等)加入到干燥非质子溶剂中，搅拌使之溶解，然后加入4-氯苯并嘧啶衍生物，搅拌使之溶解，加入无水碳酸钾，于80~120℃，搅拌反应8~12 h。TLC显示反应结束后，滤去K₂CO₃，滤液倾倒入冷水中，过滤析出的固体，烘干。经活性炭脱色，用甲苯重结晶，得到所需化合物。

较佳地，4-氯嘧啶衍生物与取代苯酚(或苯胺等)的摩尔比是1: 1.2~1: 1.5。无水K₂CO₃大大过量，约为取代苯酚的5倍左右；所述非质子溶剂为DMF，DEA，乙腈；1 mmol 4-氯苯并嘧啶衍生物需加入上述非质子性溶剂6~8 mL；所述惰性气体为氮气、氩气等。

方法二：

以2-氯苯并嘧啶衍生物为反应物，与相应的取代苯酚(或苯胺等)在无溶剂条件下熔融反应获得本发明产物，其反应通式如下所示：



具体操作步骤如下：将取代苯酚(或苯胺等)和2-氯苯并嘧啶衍生物混合在一起，加热至150℃~210℃，至反应物完全熔融，熔融反应1 h。TLC显示反应结束后，溶于DMF，经活性炭脱色，过滤，滤液倾倒入冷水中，过滤析出的固体，烘干。用甲苯重结晶，得到所需化合物。

如式IV所示的化合物化合物是一种合成简单的全新抗 HIV 病毒试剂，可以作为抗 HIV 的药物候选物。细胞水平的生物活性测试表明：该类化合物普遍具有良好的抗 HIV-1 病毒活性，其中部分化合物不仅显示出纳摩尔级别的生物活性，而且显示出较高的选择性指数。

因此，本发明提供一种药物组合物，所述的组合物中含有有效量的如式IV所述的二芳基苯并嘧啶类衍生物，其 N-氧化物，立体异构体形式，立体异构体混合物，或药学上可接受的盐；和药学上可接受的载体。

本发明提到的上述特征，或实施例提到的特征可以任意组合。

本发明的主要优点在于：

1、本发明提供的化合物结构新颖，具有较好的抗 HIV 生物活性，细胞毒性较小。

2、本发明提供的化合物制备方法简单，可以进一步开发为抗 AIDS 药物。

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则所有的百分数、比率、比例、或份数按重量计。

本发明中的重量体积百分比中的单位是本领域技术人员所熟知的，例如是指在100毫升的溶液中溶质的重量。

除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

本发明实施例中抗HIV生物活性测试：

体外细胞水平的抗HIV病毒活性由比利时Katholieke大学的Rega药物研究所测定，主要包括：对HIV感染的MT-4细胞的抑制活性及细胞毒性两方面。方法描述如下：使化合物在HIV感染的MT-4细胞中，于感染HIV不同时间，用MTT法测定药物对HIV诱变的细胞病变的保护作用，计算使50%的细胞免于HIV诱导的细胞病变所需的浓度半数有效浓度 IC_{50} ，毒性测定与抗HIV活性实验平行进行，也是在MT-4细胞培养中，用MTT法测定使50%的未感染细胞发生细胞病变的浓度（ CC_{50} ），并计算选择性指数 $SI=CC_{50}/IC_{50}$ 。

材料与方法：

各化合物的抗HIV活性由药物对HIV在细胞中引起的细胞病变的抑制作用效率来监控。采用MT-4细胞进行细胞培养。采用的病毒株有：HIV-1病毒株IIIB及耐药株103N+181C。

具体操作如下：将化合物用DMSO或水溶解后用磷酸盐缓冲食盐水溶液稀释，将 3×10^5 MT-4细胞用100 μ l各化合物不同浓度此溶液在37 $^{\circ}$ C预培养1h，然后向该化合物中加入100 μ l适当的病毒稀释液，将细胞于37 $^{\circ}$ C培养1h。洗涤三次后，将细胞再次分别悬浮于含有或不含有化合物的培养介质中。接着将细胞在5%CO₂氛围中，于37 $^{\circ}$ C下再培养7天，并于感染后第三天用含有或不含有化合物的培养介质替换补充培养液。每种培养液条件都重复操作两次。对病毒的细胞病变作用每天都用反向光学显微镜监控。典型来讲，本实验中所用的病毒稀释液常常会在病毒感染后第五天导致细胞病变。药物抑制浓度以药物对病毒细胞病变作用产生50%抑制作用（ EC_{50} ）而同时对细胞无直接毒性的浓度（ CC_{50} ）表示。需要强调的是，当化合物水溶性较差，需要用DMSO才能溶解时，DMSO比浓度相对于水来讲，一般低于10%，（DMSO在MT-4细胞培养介质中最终浓度小于2%）。因为DMSO能影响测试化合物的抗病毒活性，对含有相同浓度DMSO溶液抗病毒活性对比空白实验也应该平行进行。另外，DMSO最终浓度（1/1000）远远低于影响HIV-1在T细胞中复制所需的浓度。

实施例1

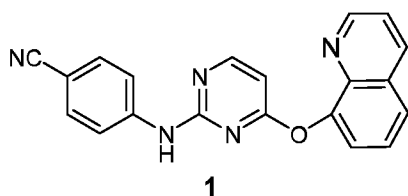
二芳基嘧啶类衍生物的合成

在惰性气体的保护下，将取代萘酚加入到无水非质子溶剂中，搅拌使之溶解，然后加入4-氯嘧啶衍生物，搅拌使之溶解，加入无水K₂CO₃，控制温度90~100 $^{\circ}$ C，

搅拌反应8~12 h。TLC显示反应结束后，滤去 K_2CO_3 ，滤液倾倒入冷水中，过滤析出的固体，烘干。经活性炭脱色，用甲苯重结晶，得到所需化合物。

以不同的4-氯嘧啶衍生物与不同的取代萘酚.用上述方法分别制得目标化合物，部分结果如下：

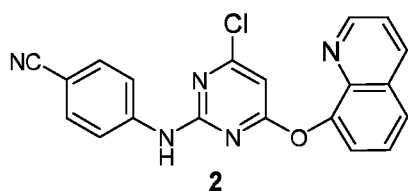
- 5 在 N_2 保护下，将8-羟基喹啉（4.2 mmol）加入到30 mL无水DMF中，搅拌使之溶解，然后加入2-(4-氰基苯胺基)-4-氯-5-甲基嘧啶（3.5 mmol），搅拌10 min使之溶解，加入无水 K_2CO_3 （0.021 mol），控制温度80°C，搅拌反应8 h。TLC显示反应结束，滤液倾倒入300 mL冷水中，有固体析出，经过滤，烘干，得到粗品。用DMF经活性炭脱色重结晶得到所需化合物1。



10

棕色粉状固体，收率87%；熔点：178.6-181.5°C； ^1H NMR(DMSO, 400MHz) δ_{ppm} : 6.74(d, $J=5.6$ Hz, 1H, CH), 7.21-7.28(m, 4H, Ph), 7.57-8.83(m, 6H, Quin), 8.45(d, $J=5.6$ Hz, 1H, CH), 9.98(s, 1H, NH)。

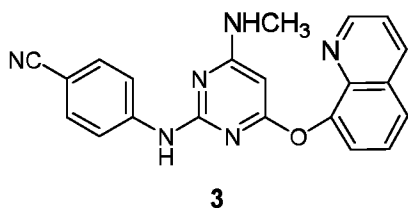
- 15 在 N_2 保护下，将8-羟基喹啉（5.2 mmol）加入到30 mL无水乙腈中，搅拌使之溶解，然后加入2-(4-氰基苯胺基)-4, 6-二氯-嘧啶（5.2 mmol），搅拌10 min使之溶解，加入无水 K_2CO_3 （0.026 mol），控制温度90~100°C，搅拌反应8 h。TLC显示反应结束，滤液倾倒入300 mL冷水中，有固体析出，经过滤，烘干，得到粗品。用DMF经活性炭脱色重结晶得到所需化合物2。



20

绿色粉状固体，收率85%；熔点：138.4-141.4°C； ^1H NMR(DMSO, 400 MHz) δ_{ppm} : 6.92(s, 1H, CH), 7.06-7.24(m, 4H, Ph), 7.55-8.82(m, 6H, Quin), 10.33(s, 1H, NH)。

将以上制备的化合物2（2 mmol）溶于25 mL二氧六烷中，搅拌使之溶解，然后加入5 mL甲胺醇溶液，在封管中控制温度140-150°C，搅拌反应12 h。TLC显示反应结束，加水重结晶得到化合物3。

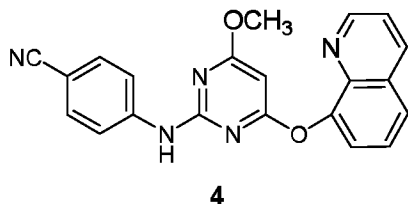


25

白色粉状固体，收率68%，熔点：231.4-232.1°C； ^1H NMR(DMSO, 400 MHz) δ_{ppm} : 2.82(s, 3H, $NHCH_3$), 5.50(s, 1H, CH), 7.20 (s, 1H, $NHCH_3$), 7.34-7.79 (m, 4H, Ph),

7.48-8.72(m, 6H, Quin), 9.46(s, 1H, NH)。

将钠 (10 mmol) 溶于50 mL无水甲醇中, 搅拌使之溶解, 然后加入以上制备的化合物**2** (2 mmol), 控制温度40-50°C, 搅拌反应48 h。TLC显示反应结束, 加水重结晶得到化合物**4**。



5

白色粉状固体, 收率92%; 熔点: 231.4-232.1°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400 MHz) δ_{ppm} : 3.92(s, 3H, OCH₃), 6.02(s, 1H, CH), 7.17-7.32(m, 4H, Ph), 7.54-8.82(m, 6H, Quin), 9.87(s, 1H, NH)。

实施例2

10

二芳基嘧啶类衍生物的合成

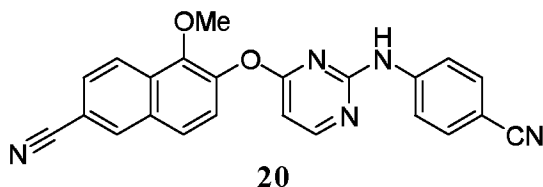
在惰性气体的保护下, 将取代萘酚加入到无水非质子溶剂中, 搅拌使之溶解, 然后加入4-氯嘧啶衍生物, 搅拌使之溶解, 加入无水K₂CO₃, 控制温度90~100 °C, 搅拌反应8~12 h。TLC显示反应结束后, 滤去K₂CO₃, 滤液倾倒入冷水中, 过滤析出的固体, 烘干。经柱分离或重结晶得到所需化合物。

15

以4-氯嘧啶衍生物与不同的取代萘酚, 用上述方法分别制得目标化合物, 部分结果如下:

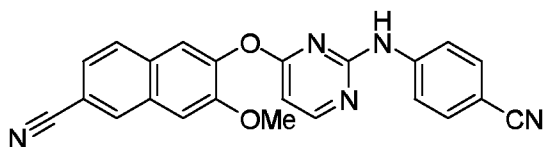
20

在N₂保护下, 将 β -萘酚衍生物 (4.2 mmol) 加入到30 mL无水DMF中, 搅拌使之溶解, 然后加入2-(4-氰基苯胺基)-4-氯-5-甲基嘧啶 (3.5 mmol), 搅拌10 min使之溶解, 加入无水K₂CO₃ (0.021 mol), 控制温度90~100 °C, 搅拌反应8 h。TLC显示反应结束, 滤液倾倒入300 mL冷水中, 有固体析出, 经过滤, 烘干, 得到粗品。经柱分离得到所需化合物**20**。



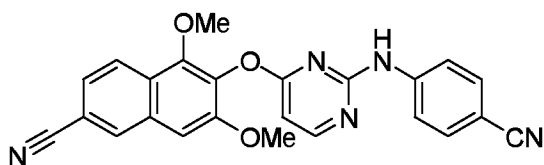
25

白色粉状固体, 产率: 89.3%; mp 249.2-250.1 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.90 (s, 3H, CH₃), 6.76 (d, 1H, *J*=4.0 Hz, CH), 7.25-7.55 (m, 4H, Ph), 7.64-8.50 (m, 5H, Naph), 8.71 (s, 1H, CH), 10.10 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 61.77, 99.70, 102.55, 108.66, 118.22, 118.99, 119.27, 123.33, 125.13, 126.97, 129.96, 131.14, 132.42, 143.19, 144.35, 146.29, 158.98, 160.42, 168.97. MS (EI) *m/z*: 393.1 (M⁺); Anal. (C₂₃H₁₅N₆O₂) C, H, N.



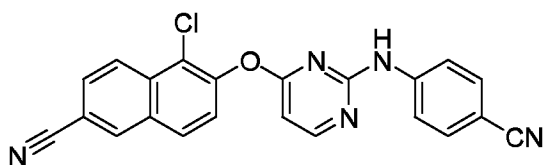
21

白色粉状固体, 产率: 41.8%; mp 249.3-250.4 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 6.78 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.52 (m, 4H, Ph), 7.54-8.54 (m, 4H, Naph), 8.49 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 56.83, 62.23, 99.77, 102.98, 104.10, 109.61, 118.62, 119.63, 119.76, 123.76, 125.20, 125.46, 131.61, 132.93, 133.28, 135.82, 144.87, 148.00, 153.19, 160.83, 169.18. MS (EI) m/z : 423.2 (M⁺); Anal. (C₂₄H₁₇N₅O₃) C, H, N.



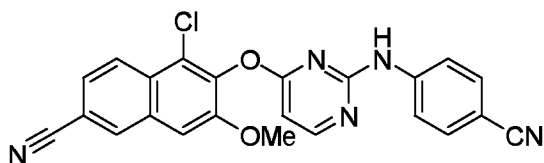
22

白色粉状固体, 产率: 85.9%, mp 253.2-254.8 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.83 (s, 3H, OCH₃), 6.69 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.67 (m, 4H, Ph), 7.54-8.52 (m, 5H, Naph), 8.45 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 10.07 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 56.63, 99.94, 102.97, 108.98, 109.02, 118.66, 119.79, 119.81, 121.34, 125.39, 129.25, 130.47, 131.98, 132.98, 133.04, 144.47, 144.92, 152.33, 159.40, 160.67, 169.56. MS (EI) m/z : 393.1 (M⁺); Anal. (C₂₃H₁₅N₆O₂) C, H, N.



23

白色粉状固体, 产率: 71.6%, mp 297.5-298.7 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.82 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.52 (m, 4H, Ph), 8.02-8.54 (m, 5H, Naph), 8.82 (s, 1H, CH), 10.12 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 100.18, 103.15, 109.78, 118.81, 119.09, 119.72, 123.09, 125.27, 125.55, 129.19, 130.08, 131.49, 132.81, 132.93, 135.93, 144.72, 159.33, 161.18, 168.88. MS (EI) m/z : 393.1 (M⁺); Anal. (C₂₂H₁₂ClN₅O) C, H, N, Cl.



24

白色粉状固体, 产率: 33.4%, mp: 268.4-269.2 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.89 (s, 3H, CH₃), 6.82 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H),

7.25-7.49 (m, 4H, Ph), 7.82-8.63 (m, 4H, Naph), 8.52 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 10.11 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 57.21, 99.71, 103.15, 108.27, 110.23, 118.66, 119.25, 119.72, 124.69, 125.54, 126.74, 127.57, 131.95, 132.94, 133.76, 141.45, 144.75, 152.66, 159.35, 161.13, 168.47. MS (EI) m/z : 427.1 (M⁺); Anal.

5 (C₂₃H₁₄ClN₅O₂) C, H, N, Cl.

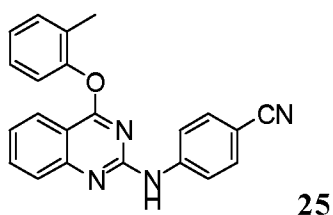
实施例3-1

二芳基苯并嘧啶类衍生物的合成(方法一)

在惰性气体的保护下,将取代苯酚(或苯胺等)加入到无水非质子溶剂中,搅拌使之溶解,然后加入4-氯苯并嘧啶衍生物,搅拌使之溶解,加入无水K₂CO₃,控制
10 温度80~120℃,搅拌反应8~12 h。TLC显示反应结束后,滤去K₂CO₃,滤液倾倒入冷水中,过滤析出的固体,烘干。经活性炭脱色,用甲苯重结晶,得到所需化合物。

以不同的4-氯苯并嘧啶衍生物与不同的取代苯酚(或苯胺等)。用上述方法分别制得目标化合物,部分结果如下:

15 在N₂保护下,将2-甲基苯酚(4.2 mmol)加入到30 mL无水DMF中,搅拌使之溶解,然后加入2-(4-氰基苯胺基)-4-氯苯并嘧啶(3.5 mmol),搅拌10 min使之溶解,加入无水K₂CO₃(0.021 mol),控制温度90~100℃,搅拌反应8 h。TLC显示反应结束,过滤除去K₂CO₃,滤液倾倒入300 mL冷水中,有固体析出,经过滤,烘干,得到固体。经活性炭脱色,用甲苯重结晶,得到所需化合物。



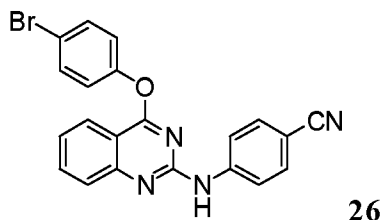
20

25

棕色粉状固体,收率75%;熔点:197.3-197.4℃; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 2.16 (s, 3H, CH₃), 7.30-7.44 (m, 4H, Ar'H), 7.49 (td, 1H, $J = 7.6\text{ Hz}$, $J' = 1.2\text{ Hz}$, ArH₇), 7.56 (d, 2H, $J = 8.8\text{ Hz}$, Ar''H_{2,6}), 7.72 (d, 1H, $J = 8.4\text{ Hz}$, ArH₆), 7.86 (d, 2H, $J = 8.8\text{ Hz}$, Ar''H_{3,5}), 7.90 (td, 1H, $J = 7.6\text{ Hz}$, $J' = 1.2\text{ Hz}$, ArH₈), 8.27 (dd, 1H, $J =$
25 8.0 Hz, $J' = 0.8\text{ Hz}$, ArH₉), 10.04 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 16.4 (CH₃), 102.8 (Ar''C₄), 112.2 (ArC₅), 118.9 (2C, Ar''C_{2,6}), 120.0 (CN), 122.9 (ArC₆), 124.2 (Ar'C₆), 124.8 (ArC₇), 125.9 (ArC₉), 126.7 (Ar'C₄), 128.0 (Ar'C₅), 130.7 (Ar'C₃), 131.9 (ArC₈), 133.1 (Ar'C₂), 135.4 (2C, Ar''C_{3,5}), 145.4 (Ar''C₁), 151.4 (Ar'C₁), 153.1 (ArC₁₀), 155.7 (ArC₂), 167.2 (ArC₄).

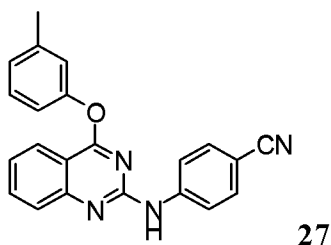
30 MS (ESI) m/z 353 (M⁺+1).



操作同上。黄色针状晶体，收率85%；熔点：267.3-267.6℃；¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 7.41 (d, 2H, *J* = 6.8 Hz, Ar-*H*_{2,6}), 7.47 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, Ar*H*₇), 7.61 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, Ar-*H*_{2,6}), 7.71-7.75 (m, 3H, Ar*H*₆ + Ar-*H*_{3,5}), 7.88 (td, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J'* = 1.2 Hz, Ar*H*₈), 7.94 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, Ar-*H*_{3,5}), 8.21 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, Ar*H*₉), 10.02 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 103.0 (Ar-*C*₄), 112.5 (Ar*C*₅), 118.8 (2C, Ar-*C*_{2,6}), 119.0 (2C, Ar-*C*_{2,6}), 120.0 (CN), 124.2 (Ar-*C*₄), 124.8 (Ar*C*₆), 125.2 (2C, Ar-*C*_{3,5}), 126.0 (Ar*C*₇), 133.1 (Ar*C*₉), 133.2 (2C, Ar-*C*_{3,5}), 135.5 (Ar*C*₈), 145.3 (Ar-*C*₁), 152.2 (Ar*C*₁₀), 153.1 (Ar-*C*₁), 155.4 (Ar*C*₂), 167.4 (Ar*C*₄).

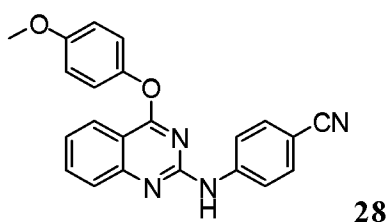
MS (ESI) *m/z* 417 (*M*⁺+1).



操作同上。白色针状固体，收率98.3%；熔点：219.7-220.3℃；¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 2.39 (s, 3H, CH₃), 7.18-7.22 (m, 3H, Ar-*H*), 7.43 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, Ar-*H*), 7.48 (td, 1H, *J* = 8.0 Hz, *J'* = 1.2 Hz, Ar*H*₇), 7.59 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, Ar-*H*_{2,6}), 7.72 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, Ar*H*₆), 7.88 (td, 1H, *J* = 7.2 Hz, *J'* = 1.2 Hz, Ar*H*₈), 7.93 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, Ar-*H*_{3,5}), 8.22 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J'* = 1.2 Hz, Ar*H*₉), 10.03 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 20.8 (CH₃), 102.3 (Ar-*C*₄), 112.0 (Ar*C*₅), 118.4 (2C, Ar-*C*_{2,6}), 119.0 (CN), 119.4 (Ar*C*₆), 122.4 (Ar-*C*₆), 123.6 (Ar-*C*₂), 124.1 (Ar*C*₇), 125.3 (Ar*C*₉), 126.5 (Ar-*C*₄), 129.5 (Ar-*C*₅), 132.6 (2C, Ar-*C*_{3,5}), 134.8 (Ar*C*₈), 139.6 (Ar-*C*₃), 144.8 (Ar-*C*₁), 152.3 (Ar*C*₁₀), 152.5 (Ar-*C*₁), 155.0 (Ar*C*₂), 167.1 (Ar*C*₄).

MS (ESI) *m/z* 353 (*M*⁺+1).



操作如上。白色絮状固体，收率89.1%；熔点：218.2-218.4℃；¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 3.83 (s, 3H, CH₃O), 7.08 (d, 2H, *J* = 6.8 Hz, Ar-*H*_{3,5}), 7.32 (d, 2H, *J* = 6.8 Hz,

Ar`H<sub>2,6</sub>), 7.47 (td, 1H,  $J = 8.0$  Hz,  $J' = 0.8$  Hz, ArH<sub>7</sub>), 7.59 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar`H_{2,6}), 7.71 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, ArH₆), 7.87 (td, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J' = 1.2$ Hz, ArH₈), 7.95 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Ar`H_{3,5}), 8.21 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J' = 1.2$ Hz, ArH₉), 9.99 (s, 1H, NH).

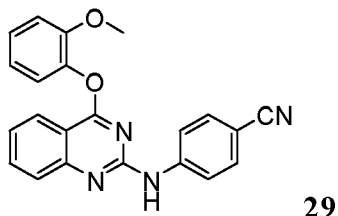
5 ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 56.0 (CH₃O), 102.9 (Ar`C<sub>4</sub>), 112.6 (ArC<sub>5</sub>), 115.3 (2C, Ar`C_{3,5}), 119.0 (2C, Ar`C<sub>2,6</sub>), 120.1 (CN), 123.5 (2C, Ar`C_{2,6}), 124.2 (ArC₆), 124.7 (ArC₇), 125.9 (ArC₉), 133.2 (ArC₈), 135.3 (2C, Ar`C<sub>3,5</sub>), 145.4 (Ar`C₁), 146.2 (Ar`C<sub>1</sub>), 153.0 (ArC<sub>10</sub>), 155.6 (Ar`C₄), 157.6 (ArC₂), 167.9 (ArC₄).

MS (ESI) m/z 369 (M⁺+1).

10 实施例3-2

二芳基苯并嘧啶类衍生物的合成(方法二)

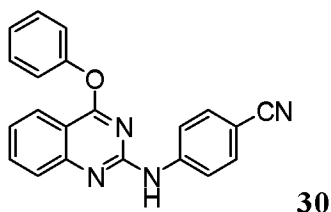
将2-甲氧基苯酚和2-氯苯并嘧啶衍生物混合在一起, 加热至150~210℃, 至反应物完全熔融, 熔融反应1 h。TLC显示反应结束后, 溶于DMF, 经活性炭脱色, 过滤, 滤液倾倒入冷水中, 过滤析出的固体, 烘干。用甲苯重结晶, 得到所需化合物。



白色絮状固体, 收率82.9%; 熔点: 220.0-220.5℃; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 3.73 (s, 3H, CH₃O), 7.10 (td, 1H, $J = 7.6$ Hz, $J' = 1.6$ Hz, Ar`H<sub>6</sub>), 7.30 (dd, 1H,  $J = 8.4$  Hz,  $J' = 1.2$  Hz, Ar`H₃), 7.35-7.41 (m, 2H, Ar`H<sub>4,5</sub>), 7.47 (td, 1H,  $J = 8.0$  Hz,  $J' = 0.8$  Hz, ArH<sub>7</sub>), 7.56 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar`H_{2,6}), 7.71 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, ArH₆), 7.84 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, Ar`H_{3,5}), 7.89 (td, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J' = 1.2$ Hz, ArH₈), 8.22 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, ArH₉), 10.06 (s, 1H, NH).

20 ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 55.8 (CH₃O), 102.3 (Ar`C<sub>4</sub>), 111.6 (ArC<sub>5</sub>), 113.4 (Ar`C₃), 118.3 (2C, Ar`C<sub>2,6</sub>), 119.5 (CN), 121.0 (ArC<sub>6</sub>), 123.1 (Ar`C₅), 123.8 (ArC₇), 25 124.2 (Ar`C<sub>6</sub>), 125.4 (ArC<sub>9</sub>), 127.2 (Ar`C₄), 132.6 (2C, Ar`C<sub>3,5</sub>), 134.9 (ArC<sub>8</sub>), 140.9 (Ar`C₁), 144.9 (Ar`C<sub>1</sub>), 151.1 (ArC<sub>10</sub>), 152.6 (Ar`C₂), 155.2 (ArC₂), 166.8 (ArC₄).

MS (ESI) m/z 367 (M⁺-1).

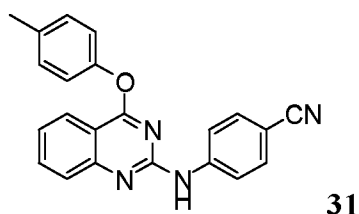


操作如上。白色粉末固体, 收率89.6%; 熔点: 230.7-231.9℃; ¹H NMR (DMSO-*d*₆)

δ (ppm) 7.38-7.43 (m, 3H, Ar'' $H_{2,6}$ + Ar' H_4), 7.48 (t, 1H, J = 7.6 Hz, Ar H_7), 7.55-7.59 (m, 4H, Ar' $H_{3,5}$ + Ar'' $H_{2,6}$), 7.72 (d, 1H, J = 8.0 Hz, Ar H_6), 7.87-7.91 (m, 3H, Ar'' $H_{3,5}$ + Ar H_8), 8.23 (d, 1H, J = 8.0 Hz, Ar H_9), 10.04 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 102.3 (Ar'' C_4), 112.0 (Ar C_5), 118.5 (2C, Ar'' $C_{2,6}$),
 5 119.5 (CN), 122.2 (2C, Ar' $C_{2,6}$), 123.7 (Ar C_6), 124.2 (Ar C_7), 125.4 (Ar' C_4), 126.0 (Ar C_9), 129.9 (2C, Ar' $C_{3,5}$), 132.6 (2C, Ar'' $C_{3,5}$), 134.9 (Ar C_8), 144.8 (Ar'' C_1), 152.4 (Ar C_{10}), 152.6 (Ar' C_1), 155.1 (Ar C_2), 167.2 (Ar C_4).

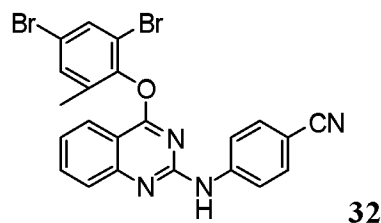
MS (ESI) m/z 337 ($M^+ - 1$).



10 操作如上。白色絮状固体, 收率86.6%; 熔点: 220.6-220.8°C; ^1H NMR (DMSO- d_6)
 δ (ppm) 2.39 (s, 3H, CH_3), 7.26 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Ar'' $H_{2,6}$), 7.33 (d, 2H, J = 8.4 Hz, Ar' $H_{3,5}$), 7.46 (t, 1H, J = 8.0 Hz, Ar H_7), 7.58 (d, 2H, J = 8.4 Hz, Ar'' $H_{2,6}$), 7.70 (d, 1H, J = 8.4 Hz, Ar H_6), 7.87 (td, 1H, J = 8.0 Hz, J' = 1.6 Hz, Ar H_8), 7.94 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Ar'' $H_{3,5}$), 8.20 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, J' = 0.8 Hz, Ar H_9), 9.98 (s, 1H, NH).

15 ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 20.5 (CH_3), 102.4 (Ar'' C_4), 112.1 (Ar C_5), 118.5 (2C, Ar'' $C_{2,6}$), 119.5 (CN), 121.8 (2C, Ar' $C_{2,6}$), 123.7 (Ar C_6), 124.2 (Ar C_7), 125.4 (Ar C_9), 130.2 (2C, Ar' $C_{3,5}$), 132.6 (2C, Ar'' $C_{3,5}$), 134.8 (Ar C_8), 135.1 (Ar' C_4), 144.9 (Ar'' C_1), 150.1 (Ar C_{10}), 152.5 (Ar' C_1), 155.1 (Ar C_2), 167.2 (Ar C_4).

MS (ESI) m/z 351 ($M^+ - 1$).



20 操作如上。黄色针状固体, 收率79.4%; 熔点: 218.6-220.2°C; ^1H NMR (DMSO- d_6)
 δ (ppm) 2.20 (s, 3H, CH_3), 7.51 (t, 1H, J = 7.6 Hz, Ar H_7), 7.61 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Ar'' $H_{2,6}$), 7.73-7.76 (m, 2H, Ar' H_5 + Ar H_6), 7.88-7.94 (m, 4H, Ar H_8 + Ar' H_5 + Ar'' $H_{3,5}$), 8.27 (d, 1H, J = 8.0 Hz, Ar H_9), 10.09 (s, 1H, NH).

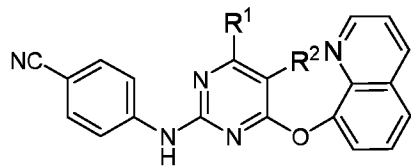
25 ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 16.3 (CH_3), 102.6 (Ar'' C_4), 111.2 (Ar C_5), 117.6 (Ar' C_4), 118.5 (2C, Ar'' $C_{2,6}$), 118.9 (CN), 119.5 (Ar C_6), 123.6 (Ar' C_2), 124.5 (Ar C_7), 125.6 (Ar C_9), 132.7 (Ar C_8), 132.8 (2C, Ar'' $C_{3,5}$), 133.3 (Ar' C_3), 135.3 (Ar' C_5), 135.5 (Ar' C_6), 144.7 (Ar'' C_1), 147.6 (Ar C_{10}), 152.8 (Ar' C_1), 154.9 (Ar C_2), 165.2 (Ar C_4).

MS (ESI) m/z 511 ($M^+ + 1$).

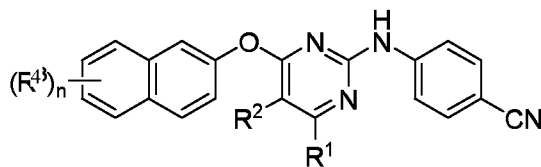
效果实施例1

抗HIV生物活性测试

用NVP, DLV和EFV作对照品, 部分目标化合物对HIV的抑制活性结果见表1。



1-8



9 -19

表1 化合物1-32在MT-4细胞中抗HIV活性和细胞毒性

化合物	R1	R2	R4	EC50		CC ₅₀ (μM)	SI ^b
				HIV-1 (IIIB) (nM)	103N+181C (μM)		
1	H	H		2.9	38.84	38.84	13393
2	Cl	H		19.5	20.11	20.10	1031
3	NHCH ₃	H		8.9	54.20	54.19	6089
4	OCH ₃	H		12.8	42.23	42.23	3299
5	H	Me		5.8	19.91	19.91	3432
6	Cl	Me		25.7	44.72	44.72	1740
7	NHCH ₃	Me		15.8	36.53	36.53	2312
8	OCH ₃	Me		17.8	31.82	31.81	1787
9	Cl	i-Pr	6-CN	50.0	3.36	435.55	8711
10	H	H	1-Me	3.46	11.00	114.11	32981
11	H	H	3-Me	2.3	>70.94	71.16	30941
12	H	H	1,3-diMe	4.1	1.17	313.39	76436
13	H	H	1,6-diBr	4.6	>50.39	51.06	11099
14	H	H	6-CN	3.3	6.30	67.81	20548
15	H	H	1-Br-6-CN	1.6	0.24	290.00	181247
16	H	H	3-Br-6-CN	1.1	>56.53	55.39	50357
17	NHCH ₃	Me	1-Br	15.4	6.15	177.01	11494
18	NHCH ₃	Et	1-Br-6-CN	6.2	>59.52	303.92	49020
19	NHCH ₃	i-Pr	6-CN	7.6	4.58	265.00	34868
NVP				75.1	-	5.41	>72
DLV				72	-	0.86	12
EFV				3	560	4.30	>1434

^a IC₅₀: 对HIV-1 RT被抑制一半时抑制剂的浓度; ^b SI: 选择指数: CC₅₀/IC₅₀的比值

结果表明, 化学结构通式中所包含的化合物普遍具有较强的抗HIV-1病毒活性, 较小的细胞毒性和较高的选择性指数; 其中部分化合物还显示出一定的抗HIV-2作用, 这和经典的NNRTIs有所不同。

效果实施例2

抗HIV生物活性测试

体外抗HIV-1逆转录酶(HIV-1 RT)活性筛选（国家新药筛选中心测试），测试材料和方法：

- 5 1. HIV-1 RT：本室提取，保存。
2. 样品处理：样品临用前溶于DMSO配成适当浓度，并用双蒸水作10倍稀释，各8个稀释度。（样品在双蒸水中未完全溶解）
3. 阳性对照药：奈韦拉平（NVP），南京泽众医化信息研究中心
4. 测试方法：样品稀释后加入含有Biotin-dUTP和基因工程靶酶的反应Buffer
- 10 中，在最佳反应条件下孵育，以亲合素标记的辣根过氧化物酶系统显色，测定OD450值。

部分目标化合物对HIV的抑制活性结果见表2。

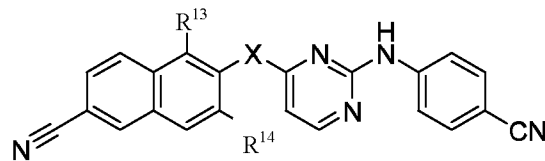


表2 化合物对HIV-1野生型、突变型以及HIV-1 RT的生物活性

化合物	R13	R14	X	IC ₅₀ ^a (ug/ml)	EC ₅₀ ^b		CC ₅₀ (μM)	SI ^d
					WT(IIIB) (nM)	103N+181 C (nM)		
20	OMe	H	O	0.9	1.2	380	160.84	≥134032
21	H	OMe	O	0.52	0.9	318070	142.41	>158228
22	OMe	OMe	O	0.04	0.8	160	20.00	≥25000
23	Cl	H	O	-	1.8	700	86.34	47964
24	Cl	OMe	O	-	0.6	150	15.42	≥25701
NVP				0.37	75.1	-	5.41	>72
DLV					72	-	0.86	12
EFV					3	560	4.30	>1434

- 15 ^a IC₅₀: 对 HIV-1 RT 被抑制一半时抑制剂的浓度；^b EC₅₀: 半数效应浓度，引起受试对象 50%个体产生一种特定效应的药物剂量；^c CC₅₀: 半数细胞活力减少浓度，引起 50%细胞死亡的药物浓度；^d SI: 选择指数: CC₅₀/IC₅₀ 的比值。

- 20 结果表明，化学结构通式中所包含的化合物为非核苷类逆转录酶抑制剂，具有较强的抗HIV-1病毒活性，较小的细胞毒性和较高的选择性指数；且大部分化合物表达强的抗耐药株103N+181C的活性。

效果实施例3

抗HIV生物活性测试

用HEPT和DDI作对照品，部分目标化合物对HIV的抑制活性结果见表3。

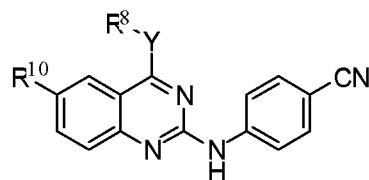


表3 化合物25—54在MT-4细胞中抗HIV活性和细胞毒性

化合物	R ¹⁰	R ⁸	Y	EC ₅₀ (nM) ^a	CC ₅₀ (μM) ^b	SI ^c
				HIV-1(III B)		
25	H	2-Me-Ph	O	93.7	107.6	1148
26	H	4-Br-Ph	O	263	235.1	894
27	H	-3-Me-Ph	O	625	>351.9	>563
28	H	4-MeO-Ph	O	187	>3397.4	>1810
29	H	2-MeO-Ph	O	30	>185.6	>6186
30	H	Ph	O	887	>364.6	>411
31	H	4-Me-Ph	O	42	339.8	8091
32	H	2,4-diBr-6-Me-Ph	O	17.6	156.9	8917
33	H	-4-CN-2-Me-Ph	O	28	>333.0	>11893
34	H	2,4,6-triBr-Ph	O	23	71	3087
35	H	2,6-diBr-4-Me-Ph	O	15	23.4	1563
36	H	2,4,6-triMe-Ph	O	23	>34.1	>1484
37	H	2,4-diCl-Ph	O	28	113.9	4068
38	H	4-F-Ph	O	156	310.0	1987
39	H	2-Cl-Ph	O	57	343	6018
40	H	4-Cl-Ph	O	167	>395.6	>2369
41	H	4-CN-2,6-diMeO-Ph	O	2.2	>93.1	>42311
42	H	2,4,6-triCl-Ph	O	3.5	244.4	69833
43	H	2,6-diMe-Ph	O	46	>639.5	>13902
44	H	Ph	S	752	494.1	657
45	H	4-CN-2,6-diMe-Ph	O	3.6	>172.2	>47832
46	H	4-CN-2,6-diEtO-Ph	O	2.9	>99.3	>34239
47	H	4-CN-2-EtO-6- ⁿ PrO-Ph	O	3.2	>66.7	>20842
48	H	2-Cl-4-CN-6-MeO-Ph	O	5.6	>173.0	>30899
49	H	2-Cl-4-CN-6-EtO-Ph	O	5.9	>594.1	>10692
50	H	4-CN-2-MeO-6- ⁱ PrO-Ph	O	6.7	>65.8	>9823
51	H	Ph	SO ₂	589	>215.0	>365
52	H	4-CN-2-EtO-6-MeO-Ph	O	2.6	>130.3	>50129
53	H	4-CN-2-MeO-6-	O	5.4	>57.7	>10691
54	Cl	2,4,6-Me-Ph	O	1.8	147.0	81672

BOE/BIRG587(nevirapine)	75.1	>15.02	>252
DDN/AZT	5.17	>93.548	>18094
DMP266(efavirenz)	3	>6.336	>2174

^aIC₅₀: 对 HIV-1 RT 被抑制一半时抑制剂的浓度; ^bCC₅₀: 半数细胞活力减少浓度, 引起 50%细胞死亡的药物浓度; ^cSI: 选择指数: CC₅₀/IC₅₀ 的比值

结果表明, 化学结构通式中所包含的化合物普遍具有较强的抗HIV-1病毒活性, 较小的细胞毒性和较高的选择性指数。

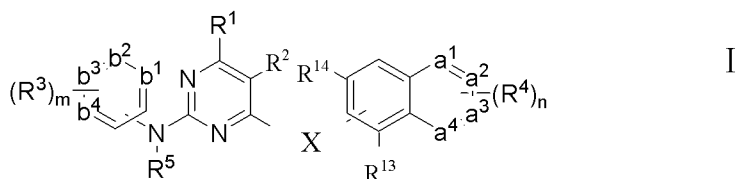
5

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考, 就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解, 在阅读了本发明的上述讲授内容之后, 本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改, 这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

10

权 利 要 求

1.一种二芳基嘧啶类衍生物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的二芳基嘧啶类衍生物具有如式 I 所示的结构：



其中， $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 代表二价自由基结构： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ，
5 $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ ， $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ ；

$-b^1=b^2-b^3=b^4-$ 代表二价自由基结构： $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ，
10 $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ ， $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ ；

R^1 和 R^2 分别独立地选自氢，羟基，卤素，任选被取代的 C_{1-4} 烷基，任选被取代的 C_{2-6} 烯基，
15 任选被取代的 C_{2-6} 炔基， C_{1-6} 烷氧基，氰基，硝基，氨基， $-\text{NH}(\text{OH})-$ ， $-\text{N}(\text{R}^6)_p-$ ；

R^{13} 和 R^{14} 分别独立地选自氢，羟基，卤素，被取代的 C_{1-4} 烷基，被取代的 C_{2-6} 烯基，
被取代的 C_{2-6} 炔基， C_{1-6} 烷氧基，氰基，硝基，氨基， $-\text{NH}(\text{OH})-$ ， $-\text{N}(\text{R}^6)_p-$ ；

R^3 和 R^4 分别独立地选自氢，羟基，卤素，任选被氰基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 取代的 C_{1-6} 烷基，
15 C_{3-7} 环烷基，任选被一个或多个卤原子或氰基取代的 C_{2-6} 烯基，任选被一个或多个卤原子或氰基取代的 C_{2-6} 炔基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷氧羰基，羧基，氰基，硝基，氨基， $-\text{NR}^5-$ ，多卤代甲基，多卤代甲氧基，多卤代甲硫基， $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^7$ ， $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^7$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ ， $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$ ， $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^7$ ， $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^7$ ；

R^5 为氢， C_{1-6} 烷基羰基，芳基，甲酰基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧羰基；

X和Y分别独立地选自 $-\text{NR}^6-$ ， $-\text{NH}-\text{NH}-$ ， $-\text{N}=\text{N}-$ ， $-\text{O}-$ ， $-\text{C}(=\text{O})-$ ， C_{1-4} 烷二基，
20 $-\text{CHOH}-$ ， $-\text{S}-$ ， $-\text{S}(=\text{O})_p-$ ， $-\text{X}_1-\text{C}_{1-4}$ 烷二基—或 $-\text{C}_{1-4}$ 烷二基 $-\text{X}_1-$ ， $-\text{CH}(\text{CN})-$ ；

X_1 为 $-\text{NR}^6-$ ， $-\text{NH}-\text{NH}-$ ， $-\text{N}=\text{N}-$ ， $-\text{O}-$ ， $-\text{C}(=\text{O})-$ ， $-\text{CHOH}-$ ， $-\text{S}(=\text{O})_p-$ ；

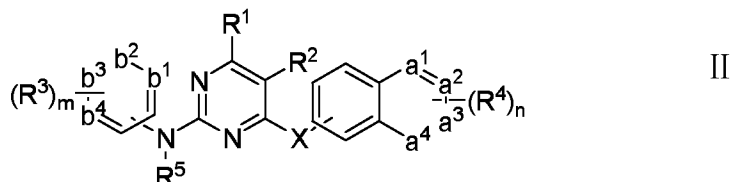
R^6 分别独立地选自氢，芳基，甲酰基， C_{1-6} 烷基羰基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧羰基，
被甲酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基或 C_{1-6} 烷基羰氧基取代的 C_{1-6} 烷基，被 C_{1-6} 烷氧羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氧羰基；

25 R^7 为 C_{1-4} 烷基，氨基，单一或二（ C_{1-4} 烷基）氨基或多卤代 C_{1-4} 烷基；

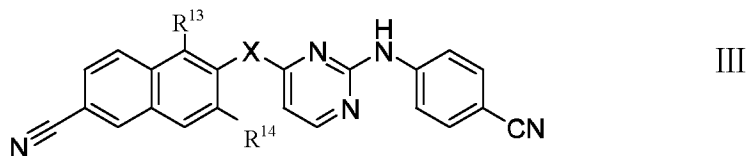
m 为0-5， n 为0-6；

p 为1-2。

2.如权利要求1所述的二芳基嘧啶类衍生物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的二芳基嘧啶类衍生物具有如式 II 所示的结构：

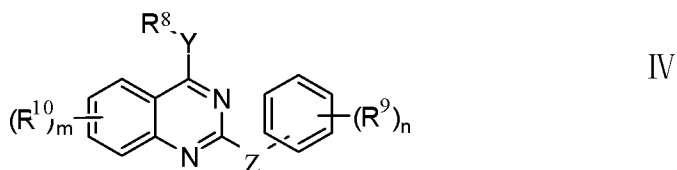


3.如权利要求1所述的二芳基嘧啶类衍生物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的二芳基嘧啶类衍生物具有如式III所示的结构：



4.一种如权利要求1—3任一所述的二芳基嘧啶类衍生物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的盐选自盐酸盐，硫酸盐，酒石酸盐，柠檬酸盐，富马酸盐，或苹果酸盐。

5.一种二芳基苯并嘧啶类衍生物，其N-氧化物，立体异构体形式，立体异构体混合物或药学上可接受的盐，其特征在于，所述的二芳基苯并嘧啶类衍生物具有如式IV所示的结构：



其中， R^8 独立地选自芳基，取代芳基，萘基，取代萘基，五元或六元芳杂环， C_{1-6} 烷氧羰基，芳氧羰基，取代芳氧羰基；

R^9 和 R^{10} 分别独立地选自氢，羟基，卤素， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷氧羰基，羧基，氰基，硝基，氨基， $-NR^{11}-$ ，多卤代甲基，多卤代甲氧基，多卤代甲硫基， $-S(=O)_pR^{12}$ ， $-NH-S(=O)_pR^{12}$ ， $-C(=O)R^{12}$ ， $-NHC(=O)H$ ， $-C(=O)NHNH_2$ ， $-NHC(=O)R^{12}$ ， $-C(=NH)R^{12}$ 。

Z和Y分别独立地选自 $-NR^{11}-$ ， $-NH-$ ， $-NH-NH-$ ， $-N=N-$ ， $-O-$ ， $-C(=O)-$ ， C_{1-4} 烷二基， $-CH(OH)-$ ， $-S-$ ， $-S(=O)_p-$ ， $-X_2-C_{1-4}$ 烷二基-或 $-C_{1-4}$ 烷二基- X_2- ， $-CH(CN)-$ ； X_2 为 $-NR^{11}-$ ， $-NH-NH-$ ， $-N=N-$ ， $-O-$ ， $-C(=O)-$ ， $-CH(OH)-$ ， $-S(=O)_p-$ ；

R^{11} 分别独立地选自氢，芳基，甲酰基， C_{1-6} 烷基羰基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧羰基，被甲酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基或 C_{1-6} 烷基羰氧基取代的 C_{1-6} 烷基，被 C_{1-6} 烷氧羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氧羰基；

R^{12} 为 C_{1-4} 烷基，氨基，单一或二（ C_{1-4} 烷基）氨基或多卤代 C_{1-4} 烷基；

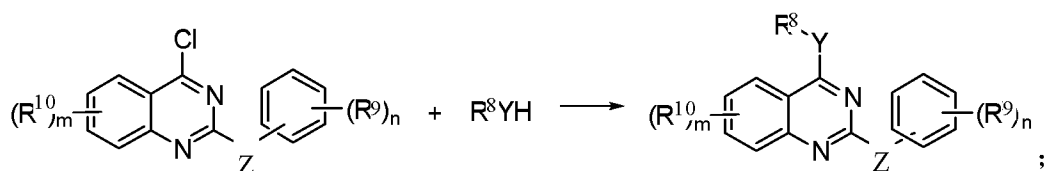
m为0-5，n为0-6；

p为1-2。

6.如权利要求5所述的二芳基苯并嘧啶类衍生物，其特征在于，所述药学上可接受的盐选自盐酸盐，硫酸盐，酒石酸盐，柠檬酸盐，富马酸盐，或苹果酸盐。

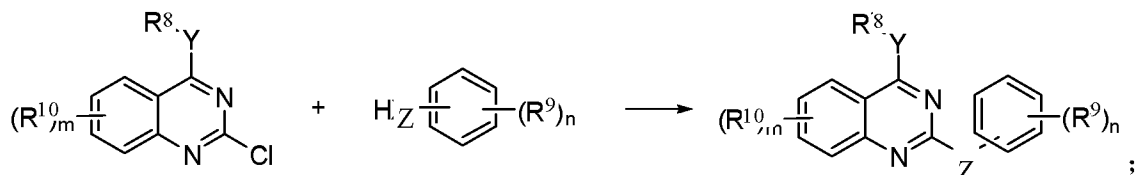
7.一种如权利要求5所述的二芳基苯并嘧啶类衍生物的制备方法，其特征在于，所述的方法包括步骤：

(a) 根据以下通式，将4-氯苯并嘧啶衍生物、取代苯酚或苯胺、和极性非质子溶剂混合，进行反应，得到如权利要求5所述的二芳基苯并嘧啶类衍生物；



或者, 所述的方法包括步骤:

(i) 根据以下通式, 将2-氯苯并嘧啶衍生物、和取代苯酚或苯胺加热到150℃—210℃熔融反应得到如权利要求5所述的二芳基苯并嘧啶类衍生物;



其中, R^8 独立地选自芳基, 取代芳基, 萘基, 取代萘基, 五元或六元芳杂环, C_{1-6} 烷氧羰基, 芳氧羰基, 取代芳氧羰基;

R^9 和 R^{10} 分别独立地选自氢, 羟基, 卤素, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧羰基, 羧基, 氰基, 硝基, 氨基, $-\text{NR}^{11}-$, 多卤代甲基, 多卤代甲氧基, 多卤代甲硫基, $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^{12}$, $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^{12}$ 。

Z和Y分别独立地选自 $-\text{NR}^{11}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, C_{1-4} 烷二基, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})_p-$, $-\text{X}_2-\text{C}_{1-4}$ 烷二基-或 $-\text{C}_{1-4}$ 烷二基- X_2- , $-\text{CH}(\text{CN})-$;

X_2 为 $-\text{NR}^{11}-$, $-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{S}(=\text{O})_p-$;

R^{11} 分别独立地选自氢, 芳基, 甲酰基, C_{1-6} 烷基羰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧羰基, 被甲酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基或 C_{1-6} 烷基羰氧基取代的 C_{1-6} 烷基, 被 C_{1-6} 烷氧羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷氧羰基;

R^{12} 为 C_{1-4} 烷基, 氨基, 单一或二(C_{1-4} 烷基)氨基或多卤代 C_{1-4} 烷基;

m为0-5, n为0-6;

P为1-2。

8.如权利要求7所述的制备方法, 其特征在于, 步骤(a)的反应在惰性气体保护下进行, 使用的惰性气体为氩气, 氮气, 氦气, 或其混合。

9.如权利要求7所述的制备方法, 其特征在于, 步骤(a)中所述的非质子溶剂为乙腈, N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺, 四氢呋喃, 或其混合。

10.如权利要求7所述的制备方法, 其特征在于, 在步骤(a)进行的反应中加入碱, 所述的碱为碳酸钾, 碳酸钠, 碳酸铯, 氢化钠, 氢氧化钠, 或氢氧化钾。

11.一种药物组合物, 其特征在于, 所述的组合物中含有有效量的如权利要求1—3任一所述的二芳基嘧啶类衍生物或其药学上可接受的盐; 和药学上可接受的载体。

12.一种药物组合物, 其特征在于, 所述的组合物中含有有效量的如权利要求5或6任一所述的二芳基苯并嘧啶类衍生物, 其N-氧化物, 立体异构体形式, 立体异构体混合物或药学上可接受的盐; 和药学上可接受的载体。

13.一种如权利要求 1—3 任一所述的二芳基嘧啶类衍生物或其药学上可接受的盐的用途，其特征在于，用于制备预防或治疗艾滋病的药物。

14.一种如权利要求 5 或 6 任一所述的二芳基苯并嘧啶类衍生物，其 N-氧化物，立体异构体形式，立体异构体混合物或药学上可接受的盐的用途，其特征在于，用于制备预防或治疗艾滋病的药物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2009/075931

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CPRS; CNKI; WPI; EPODOC; STN
HIV、Aids、pyrimidin+、quinazolin+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO2008079907A1(RIGEL PHARM INC), 03 July 2008(03.07.2008), see the compounds VIII-1~VIII-6 in table VIII of page 50 and the paragraphs 0012,0229-0231	1-2,11
X	Mei Liu et al.: Discovery of a new class of 4-anilinopyrimidines as potent c-Jun N-terminal kinase inhibitors: Synthesis and SAR studies, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, Vol.17, no.3, pages 668-672, see the compounds 11a,11b in table 4	1-2,11
X	CN101282945A(RIGEL PHARM INC), 08 October 2008(08.10.2008), see the compounds VII-67~VII-81 in table VII in page 94 and the paragraph 0002 of the description	1-2,11

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	“&”document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 08 March 2010(08.03.2010)	Date of mailing of the international search report 01 Apr. 2010 (01.04.2010)
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer LI Jie Telephone No. (86-10)62084368

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2009/075931

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1(part),5-6(part)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
The groups -NH(OH)-, -N(R⁶)p- in the definitions of R¹, R², R¹³, R¹⁴ of claim 1, the group -NR⁵- in the definitions of R³, R⁴ of claim 1, the group -NR¹¹- in the definitions of R⁹, R¹⁰ of claims 5 and 6 do not fulfil the requirement of bond regulation.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The first group of the inventions relates to the compound of formula I (includes the compounds of formula II and III in its scope), the pharmaceutical composition containing it and the pharmaceutical use thereof: claims 1-4,11,13.

The second group of the inventions relates to the compound of formula IV, the preparation method thereof, the pharmaceutical composition containing it and the pharmaceutical use thereof: claims 5-10,12,14.

The reason is that:

There is not a common structure between the compounds of above two groups of inventions, that is, a significant structural element is not shared by all of the compounds, and all alternatives do not belong to a recognized class of chemical compounds in the art to which the invention pertains. So the two groups of inventions are not so linked by a special technical feature to form a single general inventive concept, namely they do not comply with the requirement of unity in sense of Rules 13.1,13.2 and 13.3 PCT.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2009/075931

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN1697830A(NOVARTIS PHARMA GMBH), 16 November 2005(16.11.2005), see the compound 110 in table 5 of page 15, the example compounds 185,186 in page 20 of the description and claim 5	1-2,11
X	WO03030909A1(BAYER CORP), 17 April 2003(17.04.2003), the compounds 93-96,98-107,110-112,126-137 and claim 9	1-2,11
X	WO03018021A1(AMGEN INC), 06 March 2003(06.03.2003), the example compounds 8,14,15,17,19,66-67,70,72,73-7479,81,83,88,90,116,118,119, 236-239,241,244-246,252-253,256,280 and claim 51	1-2,11
X	CN101121698A(FUDAN UNIVERSITY), 13 February2008(13.02.2008), see compounds 1-31 in table 1 of the page 6 of description and claims 1-9	1-4,11,13
PX	CN101602733A(FUDAN UNIVERSITY), 16 December 2009(16.12.2009), the whole document	1-4,11,13
PX	Liang, Yong-Hong et al.: Design, Synthesis, and SAR of Naphthyl-Substituted Diarylpyrimidines as Non-Nucleoside Inhibitors of HIV-1 Reverse Transcriptase, ChemMedChem, 04 September 2009(04.09.2009), Vol.4, No.9, pages 1537-1545, the whole document	1-4,11,13
PX	Feng, Xiao-Qing et al.: Structural modifications of DAPY analogues with potent anti-HIV-1 activity, ChemMedChem, 13 February 2009(13.02.2009), Vol.4, No.2, pages 219-224, the whole document	1-4,11,13
X	Nayana, M. Ravi Shashi et al.: Insight into the structural requirements of proton pump inhibitors based on CoMFA and CoMSIA studies, Journal of Molecular Graphics & Modelling, 09 May 2008(09.05.2008), Vol.27, No.3, pages 233-243, see compounds 138-154,156-164,167-169 in table 1	5,12
X	CN101031551A(ANGION BIOMEDICA CORP), 05 September 2007(05.09.2007), see the compounds 8-12 in page 12, the compounds 13-18 in page 18, the compounds 1-10 in page 19, the compounds 3-4,6-7 in page 20, the compounds 1-10 in page 45, the compounds 3-4,6-7 in page 46 of claims and claim 22	5,12
X	CN1486310A(VERTEX PHARM INC), 31 March 2004(31.03.2004), see compounds IIa-63,IIa-79,IIc-70~IIc-72,IIc-74~IIc-76,IIc-87,IIc-89,IIc-90, the second paragraph of description, and the schemes I and II	5,12
X	CA(American Chemical Society), CAN 143:326363, 1978, Vol.143, CAS RN=64778-44-5, 64778-48-9, 64778-69-4, 64778-70-7	5
X	WO2006002422A2(CHIRON CORP), 05 January 2006(05.01.2006), see example 64, claims 1,42	5-10,12,14
PX	CN101463014A(FUDAN UNIVERSITY), 24 June 2009(24.06.2009), the whole document	5-10,12,14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2009/075931

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO2008/079907A1	03.07.2008	US2007203161A	30.08.2007
		US2008221089A	11.09.2008
CN101282945A	08.10.2008	WO2006133426A2	14.12.2006
		US2006293311A1	28.12.2006
		WO2006133426A3	08.11.2007
		NO20080075A	03.03.2008
		EP1904457A2	02.04.2008
		AU2006254840A1	14.12.2008
		KR20080017454A	26.02.2008
		CA2608367A1	14.12.2006
		INKOLNP200704776E	18.07.2008
		JP2008543778T	04.12.2008
		CN101282945A	08.10.2008
		BRPI0610876A	02.12.2008
		MXPA07015464A	01.03.2008
		WO03078404A1	25.09.2003
CN1697830A	16.11.2005	AU2003227070A1	29.09.2003
		EP1487805A1	22.12.2004
		BR0308461A	18.01.2005
		NO20044374A	14.10.2004
		KR20040107471A	20.12.2004
		JP2005527529T	15.09.2005
		MXPA04009058A	01.02.2005
		INCHENP200402025E	24.02.2004
		CN1697830A	16.11.2005
		US2006100227A1	11.05.2006
		NZ535109A	26.05.2006
		ZA200406709A	31.05.2006
		AU2002330108A1	22.04.2003
		US2004063705A1	01.04.2004
WO03030909A1	17.04.2003	EP1427421A1	16.06.2004
WO03018021A1	06.03.2003	AU2002336390A1	10.03.2003
		JP2005505535TT	24.02.2005
		MXPA04001623A	01.07.2004
		US6939874B2	06.09.2005
		AU2002336390BB2	20.10.2005
		MX243962B	06.03.2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2009/075931

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN101121698A	13.02.2008	None	
CN101602733A	16.12.2009	None	
CN101031551A	05.09.2007	US2006025406A1	02.02.2006
		WO2006014420A1	09.02.2006
		EP1768964A1	04.04.2007
		AU2005269974A1	09.02.2006
		INCHENP200700535E	24.08.2007
		JP2008505907T	28.02.2008
CN1486310A	31.03.2004	WO0222601A1	21.03.2002
		AU9091401A2	26.03.2002
		EP1317444A1	11.06.2003
		NO20031188A	13.05.2003
		NO20031189A	13.05.2003
		NO20031190A	13.05.2003
		NO20031191A	13.05.2003
		KR20030030004A	16.04.2003
		KR20030030005A	16.04.2003
		KR20030030006A	16.04.2003
		KR20030032035A	23.04.2003
		US2003064981A1	03.04.2003
		KR20030061463A	18.07.2003
		KR20030061464A	18.07.2003
		KR20030061465A	18.07.2003
		KR20030061466A	18.07.2003
		KR20030061467A	18.07.2003
		KR20030061468A	18.07.2003
		KR20030061857A	22.07.2003
		KR20030061858A	22.07.2003
		JP2004509113T	25.03.2004
		CN1469874A	21.01.2004
		CN1469875A	21.01.2004
		CN1473161A	04.02.2004
		US2004097501A1	20.05.2004
		ZA200301697A	26.05.2004
		ZA200301698A	26.05.2004
		ZA200301699A	26.05.2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2009/075931

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		ZA200301701A	26.05.2004
		ZA200301704A	26.05.2004
		CN1486310A	31.03.2004
		CN1486311A	31.03.2004
		CN1486312A	31.03.2004
		CN1487933A	07.04.2004
		US2004132781A1	08.07.2004
		US2004116454A1	17.06.2004
		ZA200301700A	30.06.2004
		ZA200304468A	25.08.2004
		ZA200304469A	25.08.2004
		ZA200304470A	25.08.2004
		ZA200304471A	25.08.2004
		ZA200304472A	25.08.2004
		ZA200304473A	25.08.2004
		ZA200304474A	25.08.2004
		ZA200304475A	25.08.2004
		CN1549812A	24.11.2004
		JP2005097322A	14.04.2005
		DE60110616E	09.06.2005
		INKOLNP200300869E	08.07.2005
		MXPA03002294A	01.09.2005
		EP1317444B1	31.05.2006
		DE60120193E	06.07.2006
		US7087603B2	08.08.2006
		EP1702920A1	20.09.2006
		US7115739B2	03.10.2006
		AU2006201228A1	13.04.2006
		AU2006201266A1	27.04.2006
		AU2006201267A1	27.04.2006
		AU2006201391A1	27.04.2006
		US2006258658A1	16.11.2006
		AU2006201396A1	04.05.2006
		ES2266258T3	01.03.2007
		DE60120193T2	29.03.2007
		DE60120194T2	29.03.2007
		DE60120219T2	12.04.2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2009/075931

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO2006002422A2	05.01.2006	DE60123283T2	12.04.2007
		NZ545284A	29.06.2007
		CN1926132A	07.03.2007
		DE60128709T2	27.12.2007
		CN100340555C	03.10.2007
		CN100355750C	19.12.2007
		JP2008115195A	22.05.2008
		TW290551B1	01.12.2007
		JP4105947B2	25.06.2008
		JP4105948B2	25.06.2008
		JP4105949B2	25.06.2008
		US7390815B2	24.06.2008
		JP4111824B2	02.07.2008
		CN100406454C	03.70.2008
		CN100408573C	06.08.2008
		KR100843114B1	02.07.2008
		KR100875091B1	22.12.2008
		KR100876069B1	26.12.2008
		AU2006201396B2	02.10.2008
		NO326850B1	02.06.2009
		TW200716617A	05.01.2007
		CN100436452C	26.11.20008
		AU2008252044A1	22.01.2009
		TW303636B1	01.12.2008
		JP2009155352A	16.07.2009
		AU2006201391B2	13.11.2008
		JP2009286805A	10.12.2009
		CA2422354C	08.12.2009
		US2009312543A1	17.12.2009
		AU2006201266B2	17.12.2009
		NO327708B1	14.09.2009
		EP1765313A2	28.03.2007
		JP2008504292T	14.20.2008
CN101463014A	24.06.2009	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2009/075931

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D239/47(2006.01) i
C07D239/48(2006.01) n
C07D239/50(2006.01) n
C07D239/84(2006.01) n
C07D239/88(2006.01) n
C07D239/93(2006.01) n
C07D239/94(2006.01) n
C07D239/95(2006.01) n
A61K31/506(2006.01) n
A61K31/517(2006.01) n
A61P31/18(2006.01) n

A. 主题的分类		
参见附加页		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
IPC: C07D,A61K,A61P		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
CPRS; CNKI; WPI; EPODOC; STN		
嘧啶、喹唑啉、艾滋病、HIV、Aids、pyrimidin+、quinazolin+		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO2008/079907A1(RIGEL PHARM INC), 03.7 月 2008 (03.07.2008), 参见第 50 页表 VIII 化合物 VIII-1~VIII-6 以及第 0012, 0229-0231 段	1-2, 11
X	Mei Liu 等: Discovery of a new class of 4-anilinopyrimidines as potent c-Jun N-terminal kinase inhibitors: Synthesis and SAR studies, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007 年, 第 17 卷, 第 3 期, 第 668-672 页, 参见表 4, 化合物 11a, 11b	1-2, 11
X	CN101282945A(里格尔药品股份有限公司), 08.10 月 2008 (08.10.2008), 参见说明书第 94 页表 VII, 化合物 VII-67~VII-81, 说明书第 0002 段	1-2, 11
X	CN1697830A(诺瓦提斯公司), 16.11 月 2005 (16.11.2005), 参见说明书第 15 页的表 5 中公开的化合物 110、说明书第 20 页公开的实施例 185、186 的化合物以及权利要求 5	1-2, 11
☒ 其余文件在 C 栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件
国际检索实际完成的日期 08.3 月 2010 (08.03.2010)		国际检索报告邮寄日期 01.4 月 2010 (01.04.2010)
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		授权官员 李捷 电话号码: (86-10) 62084368

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☐ 权利要求：
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
2. ☒ 权利要求：1（部分），5-6（部分）
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，
具体地说：权利要求1的 R^1 和 R^2 以及 R^{13} 和 R^{14} 的定义中的-NH(OH)-、-N(R^6)p-， R^3 和 R^4 的定义中的-NR⁵，
权利要求5和6的 R^9 和 R^{10} 的定义中的基团-NR¹¹-不符合价键规则。
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

第一组发明涉及通式I化合物（包括其范围内的通式II和III化合物）、含有这些化合物的药物组合物以及这些化合物的制药用途：权利要求1-4,11,13；

第二组发明涉及通式IV化合物、该化合物的制备方法、含有这些化合物的药物组合物以及这些化合物的制药用途：权利要求5-10,12,14。

其理由在于：上述两组发明所涉及的化合物之间没有共同的结构，即所有可选择化合物没有共有一种具有重要意义的结构单元，而且所有可选择要素也无法认为属于本领域中公认的化合物类别。所以上述两组发明之间不能在技术上相互关联，不属于一个总的发明构思，没有满足发明单一性的要求(细则13.1、13.2和13.3)。

1. ☒ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。
3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。
具体地说，是权利要求：
4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明：☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。
☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
☒ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

C(续). 相关文件

类 型	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO03030909A1 (BAYER CORP), 17.4 月 2003 (17.04.2003), 化合物 93-96,98-107,110-112,126-137 以及权利要求 9	1-2, 11
X	WO03018021A1 (AMGEN INC), 06.3 月 2003 (06.03.2003), 实施例 化合物 8,14,15,17,19,66-67,70,72,73-7479,81,83,88,90,116,118,119, 236-239,241,244-246,252-253,256,280 以及权利要求 51	1-2, 11
X	CN101121698A (复旦大学), 13.2 月 2008 (13.02.2008), 参见说明书 第 6 页表 1 的化合物 1-31 以及权利要求 1-9	1-4, 11, 13
PX	CN101602733A (复旦大学), 16.12 月 2009 (16.12.2009), 全文	1-4, 11, 13
PX	Liang, Yong-Hong 等: Design, Synthesis, and SAR of Naphthyl-Substituted Diarylpyrimidines as Non-Nucleoside Inhibitors of HIV-1 Reverse Transcriptase, ChemMedChem, 04.9 月, 2009 (04.09.2009), 第 4 卷, 第 9 期, 第 1537-1545 页, 全文	1-4, 11, 13
PX	Feng, Xiao-Qing 等: Structural modifications of DAPY analogues with potent anti-HIV-1 activity, ChemMedChem, 13.2 月 2009 (13.02.2009), 第 4 卷, 第 2 期, 第 219-224 页, 全文	1-4, 11, 13
X	Nayana, M. Ravi Shashi 等: Insight into the structural requirements of proton pump inhibitors based on CoMFA and CoMSIA studies, Journal of Molecular Graphics & Modelling 09.5 月 2008 (09.05.2008), 第 27 卷, 第 3 期, 第 233-243 页, 表 1 化合物 138-154,156-164,167-169	5, 12
X	CN101031551A (安吉永生物制药公司), 05.9 月 2007 (05.09.2007), 参见权利要求书第 12 页公开的第 8-10 个化合物、第 18 页的第 13-18 个化合物、第 19 页的 1-10 个化合物、第 20 页的第 3-4,6-7 个化合物、第 45 页的第 1-10 个化合物、第 46 页的第 3-4,6-7 个化合物以及权利要求 22	5, 12
X	CN1486310A (沃泰克斯药物股份有限公司), 31.3 月 2004 (31.03.2004), 参见 IIa-63,IIa-79,IIc-70~IIc-72,IIc-74~IIc-76,IIc-87,IIc-89,IIc-90 以及说明书第 2 段, 流程图 I 和 II	5, 12
X	CA (美国化学会), 文摘号 143:326363, 1978 年, 第 143 卷, CAS RN=64778-44-5、64778-48-9、64778-69-4、64778-70-7	5
X	WO2006002422A2 (CHIRON CORP), 05.1 月 2006 (05.01.2006), 参见实施例 64, 权利要求 1,42	5-10, 12, 14
PX	CN101463014A (复旦大学), 24.6 月 2009 (24.06.2009), 全文	5-10, 12, 14

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2009/075931

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO2008/079907A1	03.07.2008	US2007203161A	30.08.2007
		US2008221089A	11.09.2008
CN101282945A	08.10.2008	WO2006133426A2	14.12.2006
		US2006293311A1	28.12.2006
		WO2006133426A3	08.11.2007
		NO20080075A	03.03.2008
		EP1904457A2	02.04.2008
		AU2006254840A1	14.12.2008
		KR20080017454A	26.02.2008
		CA2608367A1	14.12.2006
		INKOLNP200704776E	18.07.2008
		JP2008543778T	04.12.2008
		CN101282945A	08.10.2008
		BRPI0610876A	02.12.2008
		MXPA07015464A	01.03.2008
CN1697830A	16.11.2005	WO03078404A1	25.09.2003
		AU2003227070A1	29.09.2003
		EP1487805A1	22.12.2004
		BR0308461A	18.01.2005
		NO20044374A	14.10.2004
		KR20040107471A	20.12.2004
		JP2005527529T	15.09.2005
		MXPA04009058A	01.02.2005
		INCHENP200402025E	24.02.2004
		CN1697830A	16.11.2005
		US2006100227A1	11.05.2006
		NZ535109A	26.05.2006
		ZA200406709A	31.05.2006
WO03030909A1	17.04.2003	AU2002330108A1	22.04.2003
WO03018021A1	06.03.2003	US2004063705A1	01.04.2004
		EP1427421A1	16.06.2004
		AU2002336390A1	10.03.2003
		JP2005505535TT	24.02.2005
		MXPA04001623A	01.07.2004
		US6939874B2	06.09.2005
		AU2002336390BB2	20.10.2005
		MX243962B	06.03.2007

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2009/075931

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN101121698A	13.02.2008	无	
CN101602733A	16.12.2009	无	
CN101031551A	05.09.2007	US2006025406A1	02.02.2006
		WO2006014420A1	09.02.2006
		EP1768964A1	04.04.2007
		AU2005269974A1	09.02.2006
		INCHENP200700535E	24.08.2007
		JP2008505907T	28.02.2008
CN1486310A	31.03.2004	WO0222601A1	21.03.2002
		AU9091401A2	26.03.2002
		EP1317444A1	11.06.2003
		NO20031188A	13.05.2003
		NO20031189A	13.05.2003
		NO20031190A	13.05.2003
		NO20031191A	13.05.2003
		KR20030030004A	16.04.2003
		KR20030030005A	16.04.2003
		KR20030030006A	16.04.2003
		KR20030032035A	23.04.2003
		US2003064981A1	03.04.2003
		KR20030061463A	18.07.2003
		KR20030061464A	18.07.2003
		KR20030061465A	18.07.2003
		KR20030061466A	18.07.2003
		KR20030061467A	18.07.2003
		KR20030061468A	18.07.2003
		KR20030061857A	22.07.2003
		KR20030061858A	22.07.2003
		JP2004509113T	25.03.2004
		CN1469874A	21.01.2004
		CN1469875A	21.01.2004
		CN1473161A	04.02.2004
		US2004097501A1	20.05.2004
		ZA200301697A	26.05.2004
		ZA200301698A	26.05.2004
		ZA200301699A	26.05.2004

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2009/075931

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		ZA200301701A	26.05.2004
		ZA200301704A	26.05.2004
		CN1486310A	31.03.2004
		CN1486311A	31.03.2004
		CN1486312A	31.03.2004
		CN1487933A	07.04.2004
		US2004132781A1	08.07.2004
		US2004116454A1	17.06.2004
		ZA200301700A	30.06.2004
		ZA200304468A	25.08.2004
		ZA200304469A	25.08.2004
		ZA200304470A	25.08.2004
		ZA200304471A	25.08.2004
		ZA200304472A	25.08.2004
		ZA200304473A	25.08.2004
		ZA200304474A	25.08.2004
		ZA200304475A	25.08.2004
		CN1549812A	24.11.2004
		JP2005097322A	14.04.2005
		DE60110616E	09.06.2005
		INKOLNP200300869E	08.07.2005
		MXPA03002294A	01.09.2005
		EP1317444B1	31.05.2006
		DE60120193E	06.07.2006
		US7087603B2	08.08.2006
		EP1702920A1	20.09.2006
		US7115739B2	03.10.2006
		AU2006201228A1	13.04.2006
		AU2006201266A1	27.04.2006
		AU2006201267A1	27.04.2006
		AU2006201391A1	27.04.2006
		US2006258658A1	16.11.2006
		AU2006201396A1	04.05.2006
		ES2266258T3	01.03.2007
		DE60120193T2	29.03.2007
		DE60120194T2	29.03.2007
		DE60120219T2	12.04.2007

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2009/075931

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		DE60123283T2	12.04.2007
		NZ545284A	29.06.2007
		CN1926132A	07.03.2007
		DE60128709T2	27.12.2007
		CN100340555C	03.10.2007
		CN100355750C	19.12.2007
		JP2008115195A	22.05.2008
		TW290551B1	01.12.2007
		JP4105947B2	25.06.2008
		JP4105948B2	25.06.2008
		JP4105949B2	25.06.2008
		US7390815B2	24.06.2008
		JP4111824B2	02.07.2008
		CN100406454C	03.70.2008
		CN100408573C	06.08.2008
		KR100843114B1	02.07.2008
		KR100875091B1	22.12.2008
		KR100876069B1	26.12.2008
		AU2006201396B2	02.10.2008
		NO326850B1	02.06.2009
		TW200716617A	05.01.2007
		CN100436452C	26.11.20008
		AU2008252044A1	22.01.2009
		TW303636B1	01.12.2008
		JP2009155352A	16.07.2009
		AU2006201391B2	13.11.2008
		JP2009286805A	10.12.2009
		CA2422354C	08.12.2009
		US2009312543A1	17.12.2009
		AU2006201266B2	17.12.2009
		NO327708B1	14.09.2009
WO2006002422A2	05.01.2006	EP1765313A2	28.03.2007
		JP2008504292T	14.20.2008
CN101463014A	24.06.2009	无	

主题的分类

C07D239/47(2006.01) i
 C07D239/48(2006.01) n
 C07D239/50(2006.01) n
 C07D239/84(2006.01) n
 C07D239/88(2006.01) n
 C07D239/93(2006.01) n
 C07D239/94(2006.01) n
 C07D239/95(2006.01) n
 A61K31/506(2006.01) n
 A61K31/517(2006.01) n
 A61P31/18(2006.01) n