

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93108068.1

[51]Int.Cl⁵

C07D215/42

[43]公开日 1994年3月9日

[22]申请日 93.6.26

[30]优先权

[32]92.6.27 [33]DE[31]P4221210.3

[71]申请人 赫彻斯特股份公司

地址 联邦德国法兰克福

[72]发明人 U-M·比尔哈德-特劳顿 M·略思

奈尔 R·本德 C·迈西尔

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利代理部

代理人 侯天军

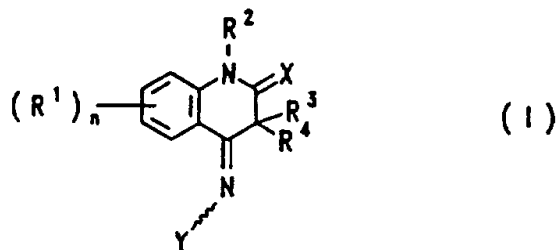
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 4-亚氨基喹啉, 其制备方法及其应用

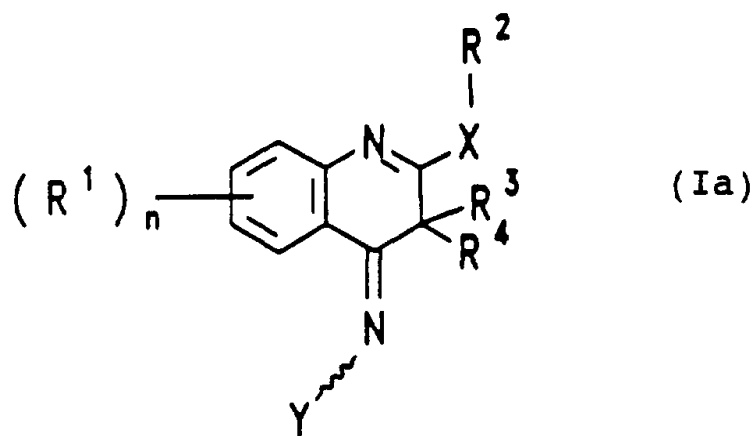
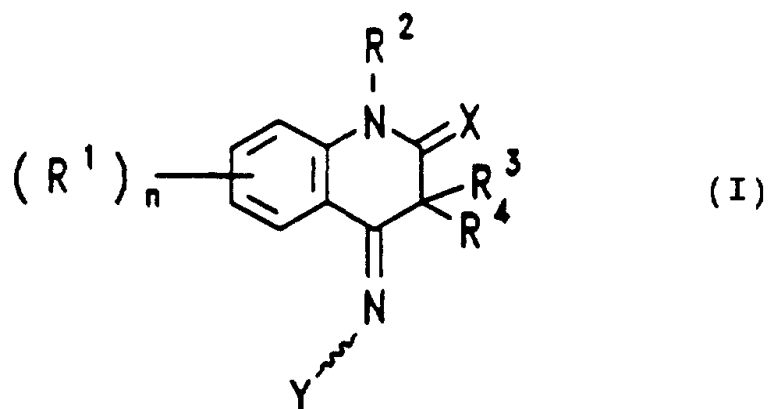
[57]摘要

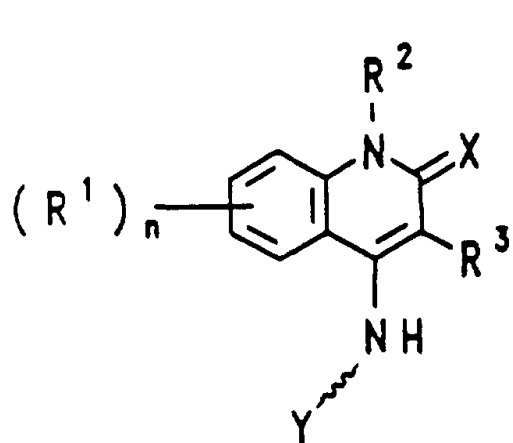
公开了式 I 所示的化合物及其互变异构体, 式中取代基 R^1 - R^4 以及 X 和 Y 定义详见说明书, 所述化合物具有抗病毒作用。



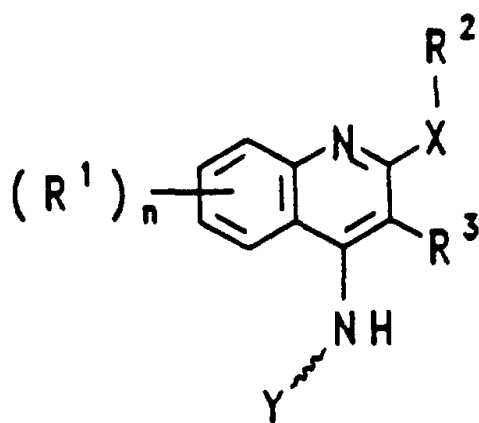
权 利 要 求 书

1. 式 I 所示的化合物, 以及通式 Ia、Ib 和 Ic 所示的它们的互变异构体形式, 以纯的形式或以混合物形式的光学异构体, 非对映体和它们的加成盐和药物前质, 但 R^3 和/或 R^4 同时为氢以及 Y 是 R^6 或 $CR^6R^7R^8$ 的化合物除外。





式中 (1b)



(1c)

n 是 0, 1, 2, 3 或 4。

每个取代基 $R1$ 分别代表氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基(烷氧基)、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、硝基、氨基、叠氮基、烷基氨基、二烷基氨基、哌啶子基、吗啉基、1-吡咯烷基、酰基、酰氧基、酰基氨基、氰基、氨基甲酰基、羧基、烷基氧基羰基、羟基磺酰基、氨基磺酰基、

或

一个需要时带多至 5 个互不相同的 $R5$ 基团的取代苯基—、苯氧基—、苯氧基羰基—、苯硫基—、苯基亚磺酰基—、苯基磺酰基—、苯氧磺酰基—、苯基磺酰基氧基—、苯胺基磺酰基—、苯基磺酰基氨基—、苯甲酰基—、杂芳酰基—、杂芳基—、或杂芳基甲基基团，

其中 $R5$ 可是

氟、氯、溴、碘、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氨基、叠氮基、烷基、环烷基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、

烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基羰基、苯基、苯氧基或杂芳基

X 是氧、硫、硒或取代的氮 $N-R_2$, $N-O-R_2$, 式中 R_2 可有下面所给定的含义,

Y 是 R_6 , $O-R_6$, $S-R_6$, $N-R_6R_7$, $N=C-R_6R_7$ 或 $C-R_6R_7R_8$, 其中 R_6 , R_7 和 R_8 可有下面所给定的含义,

R_2 , R_6 , R_7 和 R_8 是相同的或不同的, 分别代表氢,

烷基、需要时可用氟、氯、溴、碘、氟基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

链烯基、需要时可用氟、氯、溴、碘、氟基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

炔基、需要时可用氟、氯、溴、碘、氟基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

环烷基、需要时可用氟、氯、溴、碘、氟基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲

酰基取代；

环烯基，需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代；

(环烷基) — (烷基)，需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代；

(环烯基) — (烷基)，需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代；

烷基羰基，需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代；

烯基羰基，需要时用由氟、氯或羟基、烷氧基、氧基、苯基取代；

(环烷基)羰基，需要时可由氟、氯或羟基、烷氧基、氧基、苯基取代；

(环烯基)羰基，需要时可由氟、氯或羟基、烷氧基、氧基、苯基取代；

(环烷基)－(烷基)羰基,需要时可由氟、氯或羟基、烷氧基、氧基、苯基取代;

(环烯基)－(烷基)羰基,需要时可由氟、氯或羟基、烷氧基、氧基、苯基取代;

烷氧基羰基,需要时可由氟、氯、溴、羟基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基取代;

烯氧基羰基,需要时可由氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取代;

炔氧基羰基,需要时可由氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取代;

烷硫基羰基,需要时可由氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取代;

烯硫基羰基,需要时可由氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取代;

烷基氨基－和二烷基氨基羰基,需要时可由氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取代;

烯基氨基－和二烯基氨基羰基,需要时可由氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取代;

烷基磺酰基,需要时可由氟、氯、羟基、烷氧基、烷硫基、氧基、苯基取代;

烯基磺酰基,需要时可由氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取

代;

或帶多至 5 个互不相同的 R_5 基团取代的芳基、芳基羰基、芳基(硫代羰基)、(芳硫基)羰基、(芳硫基)硫代羰基、芳氧基羰基、(芳基氨基)硫代羰基、芳基磺酰基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、芳基烷基羰基、芳基烯基羰基、芳基烷氧基羰基,其中 R_5 定义如上;

或帶多至 3 个互不相同的 R_5 基团取代的杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基烷基羰基或杂芳基烯基羰基,

和

R_3 与 R_4 是相同的或不同的,分别是氢,

烷基,需要时可用氟、氯、羟基、氨基、氢硫基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代;

链烯基,需要时可用氟、氯、羟基、氨基、氢硫基、酰基氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代;

环烷基,需要时可用氟、氯、羟基、氨基、氢硫基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代;

环烯基,需要时可用氟、氯、羟基、氨基、氢硫基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、

烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代；

或

带多至 5 个互不相同的 R_5 基团取代的芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基、其中 R_5 的定义如上。

R_3 和 R_4 可一起是一个通^过一个双键连接的基团 $=C-Z_1Z_2$ ，其中 Z_1 和 Z_2 具有上面 R_3 和 R_4 所给定的含义。

2. 按照权利要求 1 的式 I, Ia, Ib 或 Ic 所示的化合物，式中 n 是 0, 1, 2 或 3，

每一个取代基 R_1 分别是氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、 C_1-C_8 -烷基、 C_5-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基， $(C_1-C_6$ -烷氧基)- $(C_1-C_4$ -烷氧基)， C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、硝基、氨基、叠氮基、 C_1-C_6 -烷基氨基、二(C_1-C_6 -烷基)氨基、吡啶子基、吗啉基、1-吡咯烷基、 C_1-C_6 -酰基、 C_1-C_6 -酰氧基、 C_1-C_6 -酰基氨基、氰基、氨基甲酰基、羧基、 $(C_1-C_6$ -烷基)-氧基羰基、羟基磺酰基、氨基磺酰基

或

一个需要时带多至 3 个互不相同的 R_5 基团取代的苯基-，苯氧基-，苯氧基羰基-，苯硫基-，苯基亚磺酰基-、苯基磺酰基-、苯氧基磺酰基-、苯基磺酰基氧基-、苯基磺酰基氨基-、苯甲酰基-、杂芳酰基-、杂芳基-或杂芳基甲基基团，

其中的 R_5 基团可是氟、氯、溴、碘、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氨基、叠氮基、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基硫基、 C_1-C_6 -烷基亚磺酰基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、 C_1-C_6 -烷基氨基、二(C_1-C_6 -烷基)氨基、(C_1-C_6 -烷基)-氧基羰基、苯基、苯氧基或杂芳基,

X 是氧、硫、硒或取代氮 $N-R_2$, $N-O-R_2$, 式中 R_2 可具有下面所给的含义,

Y 是 R_6 , $O-R_6$, $S-R_6$, $N-R_6R_7$, $N=CR_6R_7$ 或 $C-R_6R_7R_8$, 其中的 $R_6, 7$ 和 R_8 可具有下面所给的含义,

R_2, R_6, R_7 和 R_8 可是相同的或不同的, 分别是氢,

C_1-C_8 -烷基, 需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、 C_1-C_6 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基氨基、二(C_1-C_6 -烷基)氨基、 C_1-C_6 -烷基硫基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

C_2-C_8 -链烯基, 需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、 C_1-C_6 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基氨基、二(C_1-C_6 -烷基)氨基、 C_1-C_6 -烷基硫基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

C_3-C_8 -炔基, 需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫

基、羟基、C1—C6—酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、C1—C6—烷氧基、C1—C6—烷基氨基、二(C1—C6—烷基)氨基、C1—C6—烷硫基、C1—C6—烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代；

C3—C8—环烷基，需要时可用氟、氯、溴、碘、氟基、氨基、氢硫基、羟基、C1—C6—酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、C1—C6—烷氧基、C1—C6—烷基氨基、二(C1—C6—烷基)氨基、C1—C6—烷硫基、C1—C6—烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代；

C5—C8—环烯基，需要时可用氟、氯、溴、碘、氟基、氨基、氢硫基、羟基、C1—C6—酰基氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、C1—C6—烷氧基、C1—C6—烷基氨基、二(C1—C6—烷基)氨基、C1—C6—烷硫基、C1—C6—烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代；

(C3—C8—环烷基)—(C1—C4—烷基)，需要时可用氟、氯、溴、碘、氟基、氨基、氢硫基、羟基、C1—C6—酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、C1—C6—烷氧基、C1—C6—烷基氨基、二(C1—C6—烷基)氨基、C1—C6—烷硫基、C1—C6—烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代；

(C5—C8—环烯基)—(C1—C4—烷基)，需要时可用氟、氯、溴、碘、氟基、氨基、氢硫基、羟基、C1—C6—酰氧基、苯甲酰氧基、

苄氧基、苯氧基、C1—C6—烷氧基、C1—6—烷基氨基、二(C1—C6—烷基)—氨基、C1—C6—烷硫基、C1—C6—烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代；

C1—C6—烷基羰基，需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、C1—C6—酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、C1—C6—烷氧基、C1—C6—烷基氨基、二(C1—C6—烷基)氨基、C1—C6—烷硫基、C1—C6—烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代；

C2—C8—烯基羰基，需要时可由氟、氯或羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代；

(C3—C8—环烷基)羰基，需要时可由氟、氯或羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代；

(C5—C8—环烯基)羰基，需要时可由氟、氯或羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代；

(C3—C8—环烷基)—(C1—C3—烷基)羰基，需要时可由氟、氯或羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代；

(C5—C6—环烯基)—(C1—C3—烷基)羰基，需要时可用氟、氯或羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代；

C1—C8—烷氧基羰基，需要时可由氟、氯、溴、羟基、C1—C4—烷氧基、C1—C4—烷基氨基、二(C1—C4—烷基)氨基、C1—C4—烷硫基、可被氟、氯、羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代的

C2—C8—烯基氧基羰基取代；

C2—C8—炔基氧基羰基，需要时可由氟、氯、羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代；

C1—C8—烷硫基羰基，需要时可由氟、氯、羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代；

C2—C8—烯硫基羰基，需要时可用氟、氯、羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代；

C1—C8—烷基氨基—和二（C1—C8—烷基）氨基羰基，需要时可由氟、氯、羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代；

C2—C8—烯基氨基—和二（C2—C6—烯基）氨基羰基，需要时可由氟、氯、羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代；

C1—C6—烷基磺酰基，需要时可由氟、氯、羟基、C1—C4—烷氧基、C1—C4—烷硫基、氧基、苯基取代；

C2—C6—烯基磺酰基，需要时可由氟、氯、羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代；

或带多至 3 个互不相同的 R_5 基团取代的芳基，芳基羰基、芳基（硫代羰基）、（芳硫基）羰基、（芳硫基）硫代羰基，芳基氧基羰基、（芳基氨基）硫代羰基、芳基磺酰基、芳烷基、芳基烯基；芳基炔基、芳烷基羰基、芳烯基羰基、芳烷氧基羰基、其中的烷基基团每个可含有 1 至 5 个碳原子， R_5 定义如上

或带多至 3 个互不相同的 R_5 基团取代的杂芳基、杂芳基烷

基、杂芳基烯基、杂芳基烷基羰基或杂芳基烯基羰基,基中的烷基基团每个可含有 1 至 3 个碳原子,

和

R_3 和 R_4 是相同的或不同的,分别是氢,

C_1-C_8 -烷基,需要时可用氟、氯、羟基、氨基、氢硫基、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基氨基、二(C_1-C_4 -烷基)氨基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_1-C_4 -烷基亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代;

C_2-C_8 -烯基,需要时可用氟或氯、羟基、氨基、氢硫基、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基氨基、二(C_1-C_4 -烷基)氨基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_1-C_4 -烷基亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代;

C_3-C_8 -环烷基,需要时可用氟、氯、羟基、氨基、氢硫基、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基氨基、二(C_1-C_4 -烷基)氨基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_1-C_4 -烷基亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代;

C_3-C_8 -环烯基,需要时可用氟、或氯、羟基、氨基、氢硫基、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基

、C1—C4—烷基氨基、二(C1—C4—烷基)氨基、C1—C4—烷基硫基、C1—C4—烷基磺酰基、C1—C4—烷基亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代；

带多至 3 个互不相同的 R_5 基团取代的芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基，其中的烷基基团每个可含有 1 至 3 个碳原子， R_5 定义如上；

R_3 和 R_4 可一起是一个通过一双键连接的基团 $=C-Z_1Z_2$ ，其中的 Z_1 和 Z_2 具有上面 R_3 和 R_4 所给定的含义。

3. 按照权利要求 1 或 2 的式 I、Ia、Ib 中 Ic 所示化合物，

式中

n 是 0, 1, 或 2,

每个取代基 R_1 分别是氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、C1—C6—烷基、C5—C6—环烷基、C1—C4—烷氧基、(C1—C4—烷氧基)—(C1—C2—烷氧基)、C1—C4—烷基硫基、C1—C4—烷基亚磺酰基、C1—C4—烷基磺酰基、硝基、氨基、C1—C4—烷基氨基、二(C1—C4—烷基)氨基、C1—C6—酰基、C1—C4—酰氧基、C1—C4—酰基氨基、氰基、氨基甲酰基、羧基、(C1—C4—烷基)—氧基羰基

或

一个需要时带多至 3 个互不相同的 R_5 基团取代的苯基—、苯氧基—、苯氧基羰基—、苯硫基—、苯基亚磺酰基—、苯基磺酰基—

一、苯氧基磺酰基—、苯基磺酰基氧基—、苯基磺酰基氨基—、苯甲酰基—、杂芳酰基—、杂芳基—或杂芳基甲基基团，

其中 R_5 可是氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氨基、 C_1-C_4 —烷基、 C_3-C_6 —环烷基、 C_1-C_4 —烷氧基、 C_1-C_4 —烷硫基、 C_1-C_4 —烷基亚磺酰基、 C_1-C_4 —烷基磺酰基、 C_1-C_4 —烷基氨基、二(C_1-C_4 —烷基)氨基、苯基、苯氧基或杂芳基。

X 是氧、硫或取代氮 $N-R_2$, $N-O-R_2$, 式中 R_2 有下面给定的含义，

Y 是 R_6 , $O-R_6$, $S-R_6$, $N-R_6R_7$, $N=CR_6R_7$ 或 $C-R_6R_7R_8$, 其中 R_6 , R_7 和 R_8 可具有下面所给定的含义，

R_2 , R_6 , R_7 和 R_8 可是相同的或不同的，分别是氢，

C_1-C_6 —烷基，需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、 C_1-C_4 —酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 —烷氧基、 C_1-C_4 —烷基氨基、二(C_1-C_4 —烷基)氨基、 C_1-C_4 —烷硫基、 C_1-C_4 —烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代；

C_2-C_6 —链烯基，需要时可用氟、氯、氰基、氨基、氢硫基、羟基、 C_1-C_4 —酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 —烷氧基、 C_1-C_4 —烷基氨基、二(C_1-C_4 —烷基)氨基、 C_1-C_4 —烷硫基、 C_1-C_4 —烷基磺酰基、苯基磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代；

C_3-C_6 —炔基，需要时可用氟、氯、氰基、氨基、氢硫基、羟

基、C1—C4—酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、C1—C4—烷氧基、C1—C4—烷基氨基、二(C1—C4—烷基)氨基、C1—C4—烷硫基、C1—C4—烷基磺酰基、苯基磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代；

C3—C6—环烷基，需要时可用氟、氯、氟基、氨基、氢硫基、羟基、C1—C4—酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、C1—C4—烷氧基、C1—C4—烷基氨基、二(C1—C4—烷基)氨基、C1—C4—烷硫基、C1—C4—烷基磺酰基、苯基磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代；

C5—C6—环烯基，需要时可用氟、氯、氟基、氨基、氢硫基、羟基、C1—C4—酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、C1—C4—烷氧基、C1—C4—烷基氨基、二(C1—C4—烷基)氨基、C1—C4—烷硫基、C1—C4—烷基磺酰基、苯基磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代；

(C3—C6—环烷基)—(C1—C2—烷基)，需要时可用氟、氯、氟基、氨基、氢硫基、羟基、C1—C4—酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、C1—C4—烷氧基、C1—C4—烷基氨基、二(C1—C4—烷基)氨基、C1—C4—烷硫基、C1—C4—烷基磺酰基、苯基磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代；

(C5—C6—环烯基)—(C1—C2—烷基)，需要时可用氟、氯、氟基、氨基、氢硫基、羟基、C1—C4—酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、C1—C4—烷氧基、C1—C4—烷基氨基、二(C1—C4—烷基)氨基、C1—C4—烷硫基、C1—C4—烷基磺酰基、苯基磺酰基、

羧基、氨基甲酰基取代；

C1—C6—烷基羰基，需要时用氟、氯、氟基、氨基、氢硫基、羟基、C1—C4—酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、C1—C4—烷氧基、C1—C4—烷基氨基、二(C1—C4—烷基)氨基、C1—C4—烷硫基、C1—C4—烷基磺酰基、苯基磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代；

C2—C6—烯基羰基，需要时可由氟、氯、羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代；

(C3—C6—环烷基)羰基，需要时可由氟、氯、羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代；

(C5—C6—环烯基)羰基，需要时可由氟、氯、羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代；

(C3—C6—环烷基)—(C1—C2—烷基)羰基，需要时可由氟、氯、羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代；

(C5—C6—环烯基)—(C1—C2—烷基)羰基，需要时可由氟、氯、羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代；

C1—C6—烷氧基羰基，需要时可由氟、氯、C1—C4—烷氧基、C1—C4—烷基氨基、二(C1—C4—烷基)氨基、C1—C4—烷硫基取代；

C2—C6—烯基氧基羰基，需要时可由氟、氯、C1—C4—烷氧基、苯基取代；

C2—C6—炔基氧基羰基，需要时可由氟、氯、C1—C4—烷氧

基、苯基取代；

C1—C6—烷基硫羰基，需要时可由氟、氯、C1—C4—烷氧基，苯基取代；

C2—C6—烯基硫羰基，需要时可由氟、氯、C1—C4—烷氧基、苯基取代；

C1—C6—烷基氨基—和二（C1—C6—烷基）氨基羰基，需要时可由氟、氯、C1—C4—烷氧基，苯基取代；

C2—C6—烯基氨基—和二（C2—C6—烯基）氨基羰基，需要时可由氟、氯、C1—C4—烷氧基、苯基取代；

C1—C6—烷基磺酰基，需要时可由氟、氯、C1—C4—烷氧基，苯基取代；

C2—C6—烯基磺酰基，

或带多至 3 个互不相同的 R_5 基团取代的芳基、芳基羰基、芳基（硫代羰基）、（芳硫基）羰基、（芳硫基）硫代羰基、芳基氧基羰基、（芳基氨基）硫代羰基，芳基磺酰基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、芳烷基羰基、芳烯基羰基、芳基烷氧基羰基、其中的烷基基团每个可含有 1 至 4 个碳原子， R_5 定义如上

或带多至 3 个互不相同的 R_5 基团取代的杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基烷基羰基或杂芳基烯基羰基，其中的烷基基团每个可含有 1 至 3 个碳原子，

和

R_3 和 R_4 是相同的或不同的,分别是

C_1-C_6 -烷基,需要时可用氟、氯、羟基、氨基、氢硫基、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基氨基、二(C_1-C_4 -烷基)氨基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_1-C_4 -烷基亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代;

C_2-C_6 -烯基,需要时可用氟或氯、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_1-C_4 -烷基亚磺酰基取代;

C_3-C_6 -环烷基,需要时可用氟、氯、羟基、氨基、氢硫基、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基氨基、二(C_1-C_4 -烷基)氨基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_1-C_4 -烷基亚磺酰基取代;

C_3-C_6 -环烯基,需要时可用氟或氯、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_1-C_4 -烷基亚磺酰基取代;

带多至 3 个互不相同的 R_5 基团取代的芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中的烷基基团每个可带 1 至 3 个碳原子, R_5 定义如上,

R_3 或 R_4 中的一个可是氢,

R_3 和 R_4 可以一起是一个通过一双键连接的基团 $=C-$

Z1Z2, 其中 Z1 和 Z2 具有上面 R3 和 R4 所给的定义。

4. 按照权利要求 1—3 的式 1、1a、1b 或 1c 所示的化合物, 式中

n 是 0, 1, 或,

每个取代基 R1 分别是氟、氯、溴、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、C1—C4—烷基、C1—C4—烷氧基、(C1—C4—烷氧基)—(C1—C4—烷氧基)、C1—C4—烷基亚磺酰基、C1—C4—烷基磺酰基、C1—C4—烷基氨基、二(C1—C4—烷基)氨基、C1—C4—酰基、C1—C4—酰氧基、C1—C4—酰基氨基、氰基、氨基甲酰基、羧基、(C1—C4—烷基)—氧基羰基

或

一个需要时带多至 3 个互不相同的 R5 基团取代的苯基—、苯氧基、苯氧基羰基—、苯硫基—、苯基亚磺酰基—、苯基磺酰基—、苯甲酰基—、杂芳酰基—、杂芳基—或杂芳基甲基基团,

其中 R5 可是氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氨基、C1—C4—烷基、C1—C4—烷氧基、C1—C4—烷基亚磺酰基、C1—C4—烷基磺酰基、C1—C4—烷基氨基、二(C1—C4—烷基)氨基、苯基或苯氧基,

X 是氧、硫或取代氮 $N-R_2$, $N-O-R_2$, 式中 R2 或具有下面所给的含义,

Y 是 $O-R_6$, $S-R_6$, $N-R_6R_7$ 或 $N=CR_6R_7$, 其中的 R6, R7

和 R_8 可具有下面所给定的含义,

R_2 、 R_6 、 R_7 和 R_8 可是相同的或不同的,分别是氢、

C_1-C_6 -烷基,需要时可用氟、氯、氨基、氢硫基、羟基、 C_1-C_4 -酰氧基,苯甲酰氧基,苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基氨基、二(C_1-C_4 -烷基)氨基, C_1-C_4 -烷硫基取代;

C_2-C_6 -烯基、需要时可由氟、氯、氨基、氢硫基、羟基、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基氨基、二(C_1-C_4 -烷基)氨基、 C_1-C_4 烷硫基取代;

C_3-C_6 -炔基、需要时可用氟、氯、氨基、氢硫基、羟基、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基氨基、二(C_1-C_4 -烷基)氨基、 C_1-C_4 -烷硫基取代;

C_3-C_6 -环烷基,需要时可用氟、氯、 C_1-C_4 -酰氧基,苯甲酰氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基氨基、二(C_1-C_4 -烷基)氨基、 C_1-C_4 -烷硫基取代;

C_5-C_6 -环烯基

(C_3-C_6 -环烷基)-(C_1-C_2 -烷基),

(C_5-C_6 -环烯基)-(C_1-C_2 -烷基),

C_1-C_6 -烷基羰基,需要时可用氟、氯、氨基、氢硫基、羟基、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基氨基、二(C_1-C_4 -烷基)氨基, C_1-C_4 -烷硫基

取代；

C2—C4—烯基羰基，

(C3—C6—环烷基)羰基，

(C5—C6—环烯基)羰基，

(C3—C6—环烷基)—(C1—C2—烷基)羰基，

(C5—C6—环烯基)—(C1—C2—烷基)羰基，

C1—C6—烷氧基羰基，需要时可由氟、氯、C1—C4—烷氧基、
C1—C4—烷基氨基，二(C1—C4—烷基)、氨基、C1—C4—烷硫基
取代；

C2—C6—烯氧基羰基，

C2—C6—炔氧基羰基，

C1—C6—烷硫基羰基，

C2—C6—烯硫基羰基，

C1—C6—烷基氨基—和二(C1—C6—烷基)氨基羰基，

C2—C6—烯基氨基—和二(C2—C4—烯基)氨基羰基，

C1—C6—烷基磺酰基，

C2—C6—烯基磺酰基

或带多至 2 个互不相同的 R_5 基团取代的芳基、芳基羰基、芳基(硫代羰基)、(芳硫基)羰基、(芳硫基)硫代羰基、芳基氧基羰基、(芳基氨基)硫代羰基、芳基磺酰基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、芳烷基羰基、芳烯基羰基、芳基烷氧基羰基，其中的烷基基团每个可含

有 1 至 3 个碳原子, R_5 定义如上

或带多至 2 个互不相同的 R_5 基团取代的杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基烷基—羰基或杂芳基烯基羰基, 其中的烷基基团每个可含有 1 至 2 个碳原子,

和

R_3 和 R_4 是相同的或不同的, 分别是

C_1-C_6 -烷基, 需要时可用氟、氯、羟基、氨基、氢硫基、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基氨基、二(C_1-C_4 -烷基)氨基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_1-C_4 -烷基亚磺酰基、羧基取代;

C_2-C_6 -链烯基、需要时可用氟或氯取代;

C_3-C_6 -环烷基,

C_5-C_6 -环烯基, 需要时可用氟或氯取代;

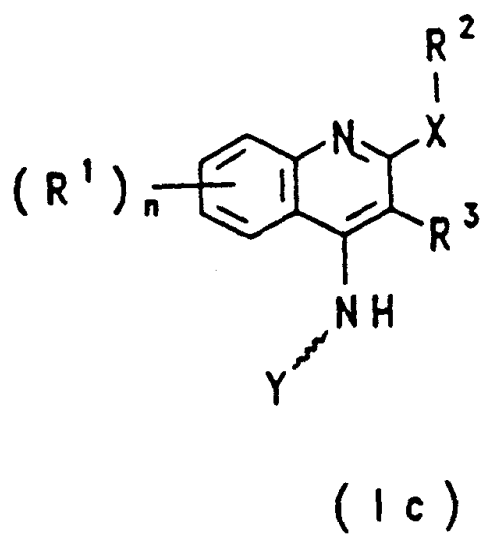
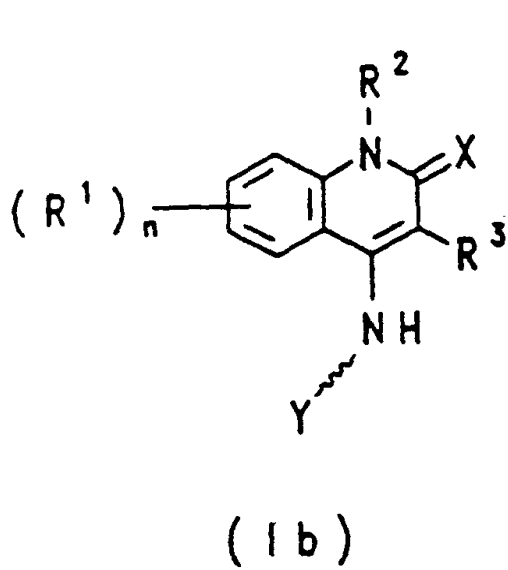
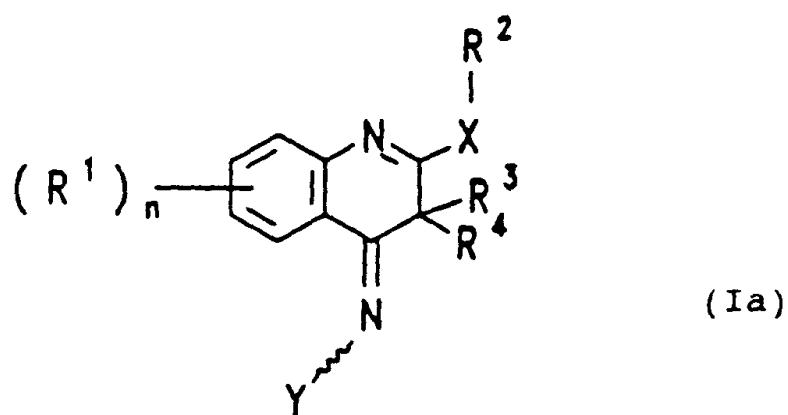
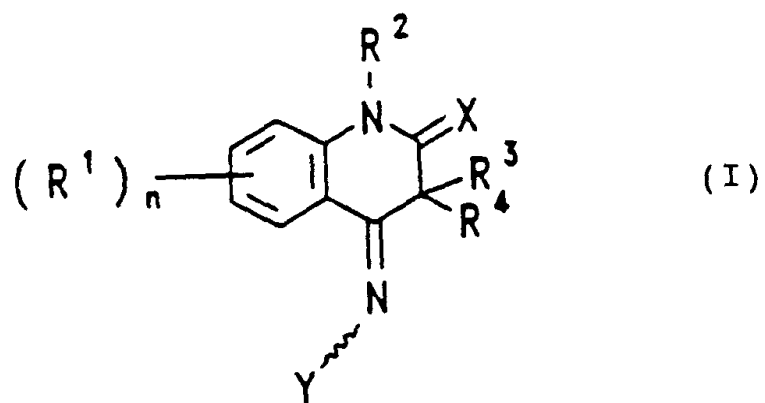
带多至 3 个互不相同的 R_5 基团取代的芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基烷基、其中的烷基基团每个可含 1 至 2 个碳原子, R_5 定义如上,

R_3 或 R_4 的一个基团可是氢,

R_3 和 R_4 可以一起是一个通过一双键连接的基团 $=C-Z_1Z_2$ 、其中的 Z_1 和 Z_2 具有上面 R_3 和 R_4 所给定的含义。

5. 式 1 所示的化合物以及式 Ia、Ib 和 Ic 所示的互变异构体形式, 以纯的形式或以混合形式的它们的光学异构体、非对映体和它

们的加成盐和药物前质,作为药剂的应用,



式中

n 是 0, 1, 2, 3 或 4,

每个取代基 R_1 分别是氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基(烷氧基)、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、硝基、氨基、叠氮基、烷基氨基、二烷基氨基、吡啶子基、吗啉基、1-吡咯烷基、酰基、酰基氧基、酰基氨基、氰基、氨基甲酰基、羧基、烷氧基羰基、羟基磺酰基、氨基磺酰基

或

一个需要时可带多至 5 个互不相同的 R_5 基团取代的苯基一、苯氧基一、苯氧基羰基一、苯硫基一、苯基亚磺酰基、苯基磺酰基一、苯氧基磺酰基一、苯基磺酰基氧基一、苯胺基磺酰基一、苯基磺酰基氨基一、苯甲酰基一、杂芳酰基一、杂芳基一或杂芳基甲基基团,

其中 R_5 可是氟、氯、溴、碘、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基、叠氮基、烷基、环烷基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基氧基羰基、苯基、苯氧基或杂芳基,

X 是氧、硫、硒或取代氮 $N-R_2$, $N-O-R_2$, 式中 R_2 可具有下面所给的含义。

$Y R_6$, $S-R_6R_7$, $N=C-R_6R_7$ 或 $C-R_6R_7R_8$, 其中 R_6 , R_7 和 R_8 可具有下面所给的含义,

R_2, R_6, R_7 和 R_8 是相同的或不同的, 分别是氢、

烷基、需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

链烯基, 需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

炔基, 需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

环烷基、需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

环烯基, 需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

(环烷基) — (烷基), 需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

(环烯基) — (烷基), 需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

烷基羰基, 需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

链烯基羰基, 需要时可用氟、氯或羟基、烷氧基、氧基、苯基取代;

(环烷基)羰基。需要时可由氟、氯或羟基、烷氧基、氧基、苯基取代;

(环烯基)羰基, 需要时可由氟、氯或羟基、烷氧基、氧基、苯基取代;

(环烷基) — (烷基)羰基, 需要时可由氟、氯或羟基、烷氧基、氧基、苯基取代;

(环烯基) — (烷基)羰基, 需要时可由氟、氯或羟基、烷氧基、氧

基、苯基取代；

烷氧基羰基、需要时可由氟、氯、溴、羟基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基取代；

烯氧基羰基，需要时可由氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取代；

炔氧基羰基，需要时可由氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取代；

烷硫基羰基，需要时可由氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取代；

烯硫基羰基、需要时可由氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取代；

烷基氨基一和二烷基氨基羰基，需要时可由氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取代；

烯基氨基一和二烯基氨基羰基，需要时可由氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取代；

烷基磺酰基，需要时可由氟、氯、羟基、烷氧基、烷硫基、氧基、苯基取代；

烯基磺酰基，需要时可由氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取代；

或带多至 5 个互不相同的 R_5 基团取代的芳基、芳基羰基、芳基(硫代羰基)，(芳硫基)羰基，(芳硫基)硫代羰基，芳基氧基羰基，

(芳基氨基)硫代羰基、芳基磺酰基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、芳烷基羰基、芳烯基羰基、芳基烷氧基羰基、其中的 R_5 定义如上,

或带多至 3 个互不相同的 R_5 基团取代的杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基烷基羰基或杂芳基烯基羰基,

和

R_3 和 R_4 是相同的或不同的,分别是

氢,

烷基,需要时可用氟、氯、羟基、氨基、氢硫基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代;

链烯基,需要时可用氟、氯、羟基、氨基、氢硫基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代;

环烷基,需要时可用氟、氯、羟基、氨基、氢硫基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代;

环烯基,需要时可用氟或氯、羟基、氨基、氢硫基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代;

或

带多至 5 个互不相同的 R_5 基团取代的芳基、芳烷基、杂芳基

或杂芳基烷基、其中的 $R5$ 定义如上，

$R3$ 和 $R4$ 可一起是一个通过一双键连接的基团 $=C-Z1Z2$ ，其中的 $Z1$ 和 $Z2$ 具有 $R3$ 和 $R4$ 所给定的含义，

$R3$ 和 $R4$ 或 $R3$ 和 Y 还可以是

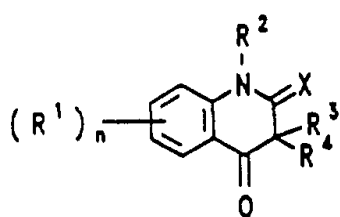
一个饱和的或不饱和的碳—基杂环环的部分，需要时可用氟、氯、羟基、氨基、烷基、链烯基、炔基、酰氧基、苯甲酰氧基、烷氧基、烷硫基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基或苯基取代。

6. 按照权利要求 5 的化合物用于制备预防和/或治疗由病毒引起疾病的药剂。

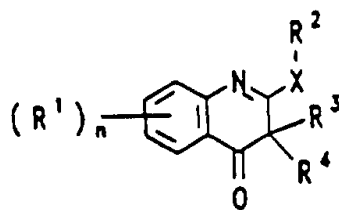
7. 如上式 1)–4)所述的式 I , Ia , Ib 和 Ic 化合物的制备方法，其特征在于，

A) X 是氧的式 I , Ib 和 X 如 1)–4)所确定含义的式 Ia 、 Ic —但 $N-R2$ 是 $N-H$ 除外— Y 是 $R6$, $O-R6$, $S-R6$, $N-R6R7$, $N=C-R6R7$ 或 $C-R6R7R8$ 和基团 $R1, R2, R3, R4, 5, 6, R7$ 和 $R8$ 如 1)–4)所确定含义的化合物的制备

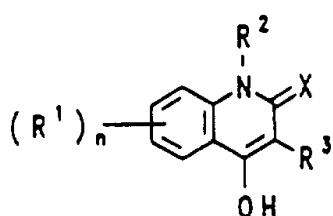
式 II 、 IIa , IIb 或 IIc 所式的化合物(在 1)–4)中所列举的定
度适用于 $R1, R2, R3, R4$ 和 $R5$)



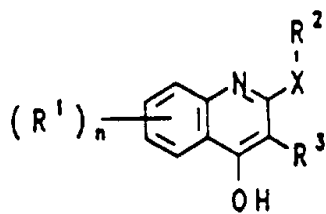
(I I)



(I I a)



(I I b)



(I I c)

与式Ⅲ所示化合物反应



式中 Y 可是 $R_6, O-R_6, S-R_6, N-R_6R_7, N=CR_6R_7$ 或 $C-R_6R_7R_8$, 在 1) — 4) 中所列举的定义适用于 R_6, R_7 和 R_8

或

B) X, Y 和基团 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 R_8 如 1) — 4) 中定义的式 I、Ia、Ib 和 Ic 所示的化合物可由 X 和基团 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 和 R_6 如 1) — 4) 中所列举的定义且 Y 是 H, OH, SH, NH 或 NHR_6 的式 I、Ia、Ib 或 Ic 所示的化合物与式 IV 所示的试剂反应制备



式中 R_9 具有 1) — 4) 中为 R_2, R_6, R_7 和 R_8 所列举的定义, 但

H 除外, Z 是一个离去基团

或

C) X 是硫和 R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7 和 R8 如 1) — 4) 所列举的定义的式 I 和 Ib 所示的化合物可由 X 是氧和 R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7 和 R8 如 1) — 4) 中所列举的定义的式 I 或 Ib 所示的化合物与硫化试剂反应制备

或

D) X 和 R1、R2、R3、R4 和 R5 如 1) — 4) 中所列举的定义及 Y 是 O—R6、S—R6 或 N—R6R7 的式 I、Ia、Ib 和 Ic 所示的化合物可由 X 和 R1、R2、R3、R4 和 R5 如 1) — 4) 中的定义及 Y 是 OH、SH、NH₂ 和 NHR6 的式 I、Ia、Ib 或 Ic 所示的化合物在脱水剂存在下与式 V 所示的化合物反应制备,



式(V)中 R₉ 可是

烷基, 需要时可用氟、氯、溴、碘、氟基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰取代;

链烯基, 需要时可用氟、氯、溴、碘、碘、氟基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

炔基,需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

环烷基,需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷氧基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

环烯基,需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

(环烷基)一(烷基),需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

(环烯基)一(烷基),需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

烷基羰基,需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基

、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基磺酰基取代；

烯基羰基，需要可由氟、氯或羟基、烷氧基、氧基、苯基取代；

(环烷基)羰基，需要时可由氟、氯或羟基、烷氧基、氧基、苯基取代；

(环烯基)羰基，需要时可由氟、氯或羟基、烷氧基、氧基、苯基取代；

(环烷基)－(烷基)羰基，需要时可由氟、氯或羟基、烷氧基、氧基、苯基取代；

(环烯基)－(烷基)羰基，需要时可由氟、氯或羟基、烷氧基、氧基、苯基取代；

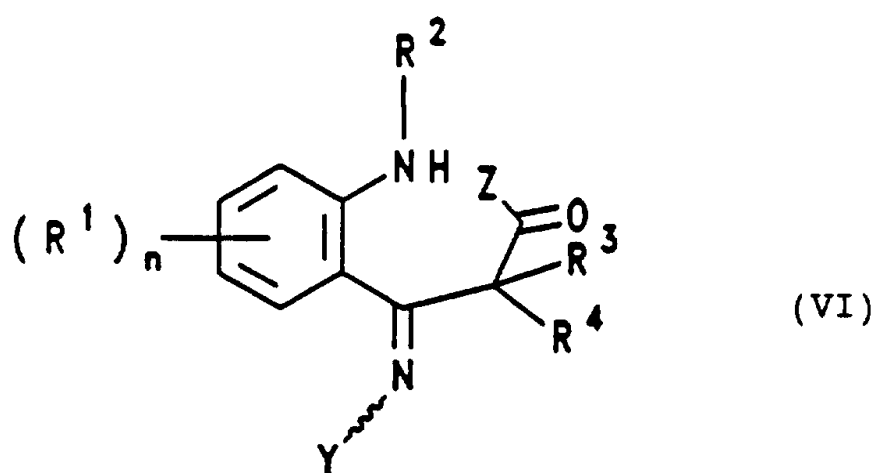
或是带多至 5 个互不相同的 R_5 基团取代的芳基、芳基羰基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、芳基烷基羰基、芳基烯基羰基，基中的 R_5 定义如上

或是带多至 3 个互不相同的 R_5 基团取代的杂芳基、杂芳烷基、杂芳烯基、杂芳烷基羰基或杂芳烯基羰基

或

E) X 是氧和 Y 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如 1)－4) 中定义的式 I 和 Ib 所示的化合物可由 Y 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、和 R_5 如 1)－4) 中所定义，且 Z 是一离去基团的式 VI 所示化合物的环化反应制

备。



8. 含有有效量的 权利要求 1—4 所述化合物的药剂。

9. 药剂的制备方法,其特征在于,使按照权利要求 1—4 的化合物成为合适的药物形式。

10. 预防或治疗病毒病的方法,其特征在于,使用按照权利要求 1—4 的化合物。

说明书

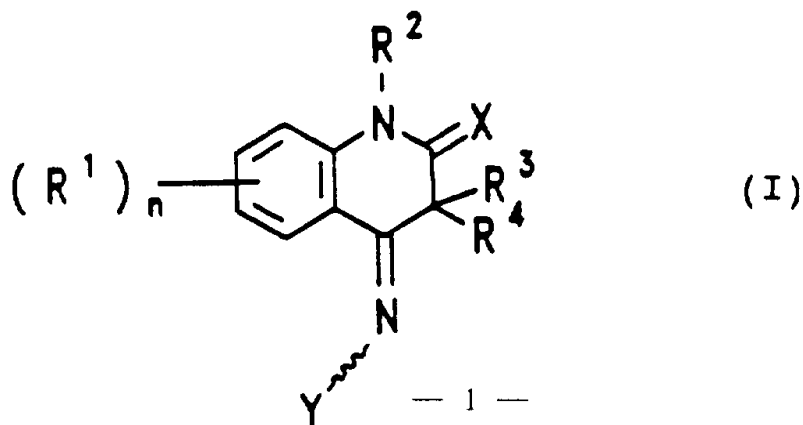
4-亚氨基喹啉,其制备方法及其应用

本发明的对象是 4-亚氨基喹啉,它们的制备方法及其应用。

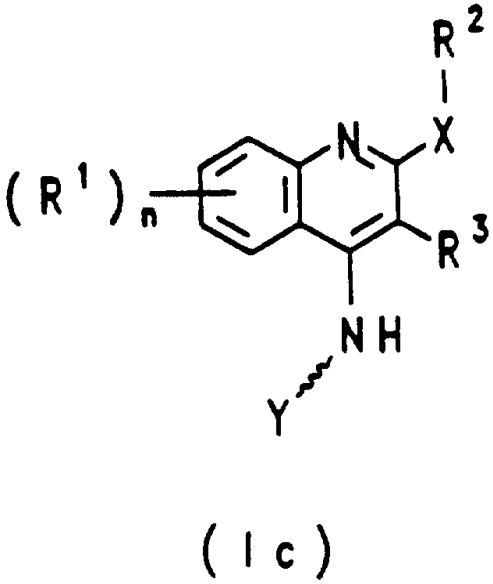
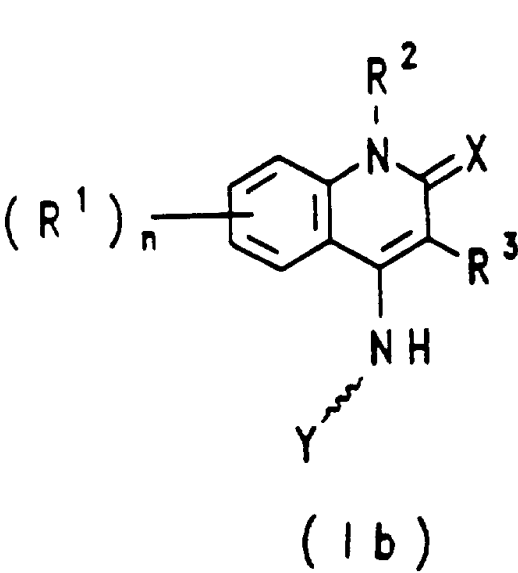
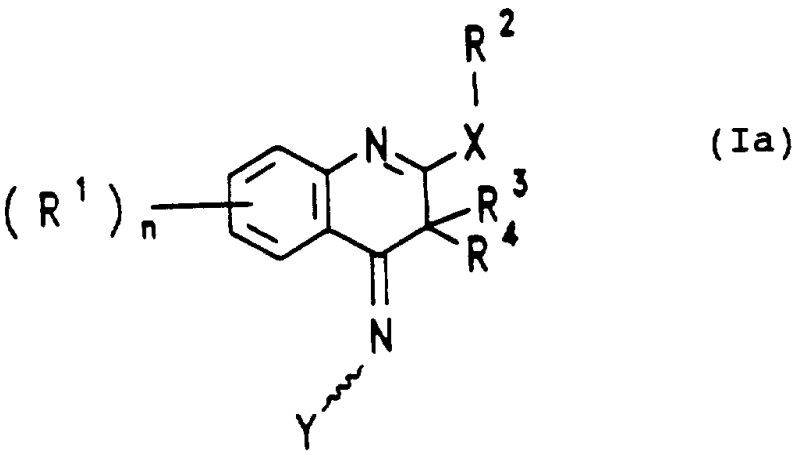
在 1958 年发表的一篇出版物(*M. Harfenist* 和 *E. Magnien*, *J. Amer. Chem. Soc.* 1958, 80, 6080)中曾叙及了带有亚氨基喹啉以及还带有其它稠合环的化合物可作为合成中的中间体化合物。其它的研究工作记述了吡咯并[3, 2-c]喹啉(*T. Tanaka, N. Taga, M. Miyazaki* 和 *I. Iijima, J. C. S. Perkin Trans. 1*. 1974, 2110)和异恶唑并[4, 3-c]喹啉(*P. Roschger* 和 *W. Stadlbauer, Liebigs Ann. Chem.* 1990, 821; *ibid* 1991, 401)的制备。但这些化合物在药理学方面令人感兴趣的用途尚未被证实。不久前报道吡咯并[4, 3-c]喹啉具有抗炎作用(*EP0476544A1*)。

令人惊奇的发现,某些 4-亚氨基喹啉经证实具有很高的抗病毒作用。

本发明的对象是下面式 1 所示的化合物,



以及它们的互变异构体形式,通式 Ia,Ib 和 Ic,以纯的形式或以混合形式的光学异构体,非对映体和它们的加成的盐和药物前质,但 R^3 和 R^4 同时为氢以及 Y 是 R^6 或 $CR^6R^7R^8$ 的化合物除外。



式中各项含义为:

1)

n 是 0, 1, 2, 3, 或 4,

每个取代基 R_1 分别是氟、氯、溴、碘、三氟甲基, 三氟甲氧基, 羟基, 烷基, 环烷基, 烷氧基, 烷氧基(烷氧基), 烷硫基, 烷基亚磺酰基, 烷基磺酰基, 硝基, 氨基, 叠氮基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 吡啶子基, 吗啉基, 吡咯烷基, 酰基, 酰氧基, 酰基氨基, 氰基, 氨基 甲酰基, 羧基, 烷氧基羰基, 羟基磺酰基, 氨基磺酰基

或

有时是一个带有多至 5 个互不相同的 R_5 基团取代的苯基—, 苯氧基, 苯氧基羰基—, 苯硫基—, 苯基亚磺酰基—, 苯基磺酰基—, 苯氧基磺酰基—, 苯基磺酰基氧基—, 苯胺基磺酰基—, 苯基磺酰基氨基—, 苯甲酰基—, 杂芳酰基—, 杂芳基—或杂芳基甲基基团,

其中 R_5 可以是氟、氯、溴、碘、氰基、三氟甲基, 三氟甲氧基, 硝基, 氨基, 叠氮基, 烷基, 环烷基, 烷氧基, 烷硫基, 烷基亚磺酰基, 烷基磺酰基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 烷氧基羰基, 苯基, 苯氧基或杂芳基,

X 是氧、硫、硒或取代的氮 $N-R_2$, $N-O-R_2$, 式中 R_2 可具有下面所给定的含义,

Y 是 R_6 , $O-R_6$, $S-R_6$, $N-R_6R_7$, $N=C-R_6R_7$ 或 $C-R_7R_7R_8$, 基中 R_6 , R_7 和 R_8 可具有下面所给定的含义,

R_2 , R_6 。 R_7 和 R_8 可以是相同的或不同的基团, 分别是氢,

烷基,必要时可用氟,氯,溴,碘,氰基,氨基,氢硫基,羟基,酰基,氧基,苯甲酰氧基,苄基氧基,苯氧基,烷氧基,烷基氨基,二烷基氨基,烷硫基,烷基磺酰基,苯基磺酰基,氧基、硫代,羧基,氨基甲酰基取代;

链烯基,必要时可用氟,氯,溴,碘,氰基,氨基,氢硫基,羟基,酰基,氧基,苯甲酰氧基,苄基氧基,苯氧基,烷氧基,烷基氨基,二烷基氨基,烷硫基,烷基磺酰基,苯基磺酰基,氧基,硫代,羧基,氨基甲酰基取代;

炔基,必要时可用氟,氯,溴,碘,氰基,氨基,氢硫基,羟基,酰基,氧基,苯甲酰氧基,苄基氧基,苯氧基,烷氧基,烷基氨基,二烷基氨基,烷硫基,烷基磺酰基,苯基磺酰基,氧基,硫代,羧基,氨基甲酰基取代;

环烷基,必要时可用氟,氯,溴,碘,氰基,氨基,氢硫基,羟基,酰基,氧基,苯甲酰氧基,苄基氧基,苯氧基,烷氧基,烷基氨基,二烷基氨基,烷硫基,烷基磺酰基,苯基磺酰基,氧基,硫代,羧基,氨基甲酰基取代;

环烯基,必要时可用氟,氯,溴,碘,氰基,氨基,氢硫基,羟基,酰基,氧基,苯甲酰氧基,苄基氧基,苯氧基,烷氧基,烷基氨基,二烷基氨基,烷硫基,烷基磺酰基,苯基磺酰基,氧基,硫代,羧基,氨基甲酰基取代;

(环烷基)、(烷基),必要时可用氟,氯,溴,碘,氰基,氨基,氢硫

基,羟基,酰氧基,苯甲酰氧基,苯氧基,苯氧基,烷氧基,烷基氨基,二烷基氨基,烷硫基,烷基磺酰基,苯基磺酰基,氧基,硫代,羧基,氨基甲酰基取代;

(环烯基)一(烷基),必要时可用氟、氯、溴、碘、氟基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

烷基羧基,必要时可用氟、氯、溴、碘、氟基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基,苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

烯基羧基,必要时被氟、氯或羟基、烷氧基,氧基、苯基取代;

(环烷基)羧基,必要时被氟、氯或羟基,烷氧基,氧基、苯基取代;

(环烯基)羧基,必要时被氟、氯或羟基、烷氧基、氧基、苯基取代;

(环烷基)一(烷基)羧基,必要时被氟、氯或羟基,烷氧基、氧基、苯基取代;

(环烯基)一(烷基)羧基,必要时被氟、氯或羟基,烷氧基、氧基、苯基取代;

烷氧基羧基,必要时被氟、氯、溴、羟基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基取代;

烯氧基羰基,必要时被氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取代;

炔氧基羰基,需要时被氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取代;

烷硫基羰基,必要时被氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取代;

烯硫基羰基,必要时被氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取代;

烷基氨基一和二烷基氨基羰基,必要时被氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取代;

烯基氨基一和二烯基氨基羰基,必要时被氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取代;

烷基磺酰基,必要时被氟、氯、羟基、烷氧基、烷硫基、氧基、苯基取代;

烯基磺酰基,必要时被氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取代;

或带多至 5 个互不相同的 R_5 基团取代的芳基,芳基羰基,芳基(硫代羰基),(芳硫基)羰基,(芳硫基)硫代羰基,芳基氧基羰基,(芳基氨基)硫代羰基,芳基磺酰基,芳烷基、芳烯基、芳炔基、芳烷基羰基、芳烯基羰基、芳烷氧基羰基,这里的 R_5 具有上面所确定的含义;

或带多至 3 个互不相同的 R_5 基团取代的杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基烷基羰基或杂芳基烯基羰基,

和

R_3 和 R_4 是相同的或不同的,分别是氢,

烷基,需要时用氟、氯、羟基、氨基、氢硫基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰

基、烷基亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代；

链烯基，需要时用氟、氯、羟基、氨基、氢硫基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代；

环烷基，需要时用氟、氯、羟基、氨基、氢硫基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代；

环烯基，需要时用氟、氯、羟基、氨基、氢硫基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代；

或是带多至 5 个互不相同的 R_5 基团取代的芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基，这里 R_5 具有上面所给定的含义，

R_3 和 R_4 也可以一起代表一个通过一个双键连结的基团 $=C-Z_1Z_2$ ，这里 Z_1 和 Z_2 具有上面 R_3 和 R_4 所给定的含义。

在式 I, Ia, Ib 或 Ic 所示的化合物中优选的基团是：

2)

n 是 0, 1, 2, 或 3,

每个 R_1 取代基分别是氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、 C_1-C_8 -烷基， C_5-C_8 -环烷基， C_1-C_6 -烷氧基，(C_1-C_6 -烷氧基)-(C_1-C_4 -烷氧基)， C_1-C_6 -烷硫基， C_1-C_6 烷基亚磺酰基， C_1-C_6 -烷基磺酰基、硝基、氨基、叠氮基、 C_1-C_6 -烷基氮

基、二(C1—C6—烷基)氨基、吡啶子基、吗啉基、1—吡咯烷基、C1—C6—酰基、C1—C6—酰氧基、C1—C6—酰基氨基、氰基、氨基甲酰基、羧基、(C1—C6—烷基)—氧基羰基、羟基磺酰基、氨基磺酰基

或

是一个有时带多至 3 个互不相同的 R_5 基团取代的苯基—, 苯氧基—, 苯氧基羰基—, 苯硫基—, 苯基亚磺酰基—, 苯基磺酰基—, 苯氧基磺酰基—, 苯基磺酰氧基—, 苯基磺酰氨基—, 苯甲酰基—, 杂芳酰基—, 杂芳基—或杂芳基甲基基团,

这里 R_5 是氟、氯、溴、碘、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氨基、叠氨基、C1—C6—烷基, C3—C8—环烷基, C1—C6—烷氧基, C1—C6—烷硫基, C1—C6—烷基亚磺酰基、C1—C6—烷基磺酰基, C1—C6—烷基氨基, 二—(C1—C6—烷基)氨基, (C1—C6—烷基)—氧基羰基、苯基、苯氧基或杂芳基,

X 是氧、硫、硒或取代的氮 $N-R_2$, $N-O-R_2$, 基中 R_2 可具有下面给定的含义,

Y 是 R_6 , $O-R_6$, $S-R_6$, $N-R_6R_7$, $N=CR_6R_7$ 或 $C-R_6R_7R_8$, 这里 R_6 , R_7 和 R_8 可具有下面所给定的含义,

R_2 , R_6 , R_7 和 R_8 可是相同的或不同的, 分别是氢,

C1—C8—烷基, 需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、C1—C6—酰氧基、苯甲酰氧基、苄基氧基、苯氧基、C1—C6—烷氧基、C1—C6—烷基氨基, 二(C1—C6—烷基)氨基, C1—C6—烷硫

基, C1—C6—烷基磺酰基, 苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

C2—C8—链烯基, 需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、C1—C6—酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、C1—C6—烷氧基、C1—C6—烷基氨基, 二(C1—C6—烷基)氨基, C1—C6—烷硫基, C1—C6—烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

C3—C8—炔基, 需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、C1—C6—酰氧基、苯甲酰氧基、苄基氧基、苯氧基、C1—C6—烷氧基、C1—C6—烷基氨基, 三(C1—C6—烷基)氨基, C1—C6—烷硫基, C1—C6—烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

C3—C8—环烷基, 需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、C1—C6—酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、C1—C6—烷氧基、C1—C6—烷基氨基、二(C1—C6—烷基)氨基, C1—C6—烷硫基, C1—C6—烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

C5—C8—环烯基, 需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、C1—C6—酰氧基、苯甲酰氧基、苄基氧基、苯氧基、C1—C6—烷氧基、C1—C6—烷基氨基、二(C1—C6—烷基)氨基, C1—C6—烷硫基、C1—C6—烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨

基甲酰基取代；

(C3—C8—环烷基)—(C1—C4—烷基), 需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、C1—C6—酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、C1—C6—烷氧基、C1—C6—烷基氨基、二(C1—C6—烷基)—氨基、C1—C6—烷硫基、C1—C6—烷基磺酰基、苯磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代；

(C5—C8—环烯基)—(C1—C4—烷基), 需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、C1—C6—酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、C1—C6—烷氧基、C1—C6—烷基氨基、二(C1—C6—烷基)氨基、C1—C6—烷硫基、C1—C6—烷基磺酰基、苯磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代；

C1—C6—烷基羰基, 需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、C1—C6—酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、C1—C6—烷氧基、C1—C6—烷基氨基、二(C1—C6—烷基)氨基、C1—C6—烷硫基、C—C6—烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代；

C2—C8—烯基羰基, 需要的被氟、氯或羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代；

(C3—C8—环烷基)羰基, 需要时被氟、氯或羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代；

(C5—C8—环烯基)羰基, 需要时被氟、氯或羟基、C1—C4—烷

氧基、氧基、苯基取代；

(C3—C8—环烷基)—(C1—C3—烷基)羰基，需要时被氟、氯或羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代；

(C5—C6—环烯基)—(C1—C3—烷基)羰基，需要时被氟、氯或羟基，C1—C4—烷氧基，氧基、苯基取代；

C1—C8—烷氧基羰基，需要时被氟、氯、溴、羟基、C1—C4—烷氧基、C1—C4—烷基氨基，二(C1—C4—烷基)氨基，C1—C4—烷硫基取代；

C2—C8—烯氧基羰基，需要时被氟、氯、羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代；

C2—C8—炔基氧基羰基，需要时被氟、氯、羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代；

C1—C8—烷硫基羰基，需要时被氟、氯、羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代；

C2—C8—烯硫基羰基，需要时被氟、氯、羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代；

C1—C8—烷基氨基羰基和二(C1—C8烷基)氨基羰基，需要时被氟、氯、羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代；

C2—C8—烯基氨基羰基和二(C2—C6—烯基)氨基羰基，需要时被氟、氯、羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代；

C1—C6—烷基磺酰基，需要时被氟、氯、羟基、C1—C4—烷氧

基、C1—C4—烷基硫基,氧基、苯基取代;

C2—C6—烯基磺酰基,需要时被氟、氯、羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代;

或带多至 3 个不相同的 R5 基团取代的芳基、芳基羰基、芳基(硫代羰基),(芳硫基)羰基,(芳硫基)硫代羰基,芳氧基羰基,(芳基氨基)硫代羰基,芳基磺酰基,芳基烷基、芳基烯基,芳基炔基,芳基烷基羰基、芳基烯基羰基、芳基烷氧基羰基,其中的烷基每个可含有 1 至 5 个碳原子,R5 定义如上。

或带多至 3 个互不相同的 R5 基团取代的杂芳基,杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基烷基—羰基或杂芳基烯基羰基,其中的烷基基团每个可含有 1 至 3 个碳原子。

和

R3 和 R4 是相同的或不同的,分别是氢,

C1—C8—烷基,需要时可用氟、氯、羟基、氨基、氢硫基、C1—C4—酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、C1—C4—烷氧基、C1—C4—烷基氨基,二(C1—C4—烷基)氨基,C1—C4—烷基硫基,C1—C4—烷基磺酰基、C1—C4—烷基亚磺酰基、羟基、氨基甲酰基取代;

C2—C8—链烯基,需要时可用氟或氯、羟基、氨基、氢硫基、C1—C4—酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、C1—C4—烷氧基、C1—C4—烷基—氨基、二(C1—C4—烷基)氨基、C1—C4—烷基硫基,C1—C4—烷基磺酰基,C1—C4—烷基亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代;

C3—C8—环烷基,需要时可用氟、氯、羟基、氨基、氢硫基、C1—C4—酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、C1—C4—烷氧基、C1—C4—烷基氨基,二(C1—C4—烷基)氨基,C1—C4—烷硫基,C1—C4—烷基磺酰基、C1—C4—烷基亚磺酰基,羧基、氨基甲酰基取代;

C3—C8—环烯基,需要时可用氟或氯、羟基、氨基、氢硫基、C1—C4—酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、C1—C4—烷氧基、C1—C4—烷基氨基,二(C1—C4—烷基)氨基,C1—C4—烷硫基,C1—C4—烷基磺酰基、C1—C4—烷基亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代;

带至多至3个互不相同的R5基团取代的芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中的烷基基团每个可含有1至3个碳原子和R5的定义如上;

R3和R4可一起是一个通过一个双键连结的基团=C—Z1Z2,这里Z1和Z2具有上面R3和R4所给定的含义。

式I, Ia、Ib或Ic的化合物中再次优选的基团是:

3)

n是0,1或2,

每个取代基R1分别是氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、C1—C6—烷基,C5—C6—环烷基,C1—C4—烷氧基,(C1—C4—烷氧基)—(C1—C2—烷氧基),C1—C4—烷硫基、C1—C4—烷基亚磺酰基、C1—C4—烷基磺酰基、硝基、氨基、C1—C4—烷基氨基,二(C1—C4—烷基)氨基、C1—C6—酰基、C1—C4—酰氧基、C1—C4—

酰基氨基、氰基、氨基甲酰基、(C1—C4—烷基)氧基羰基，

或

一个有时带多至 3 个互不相同的 R_5 基团取代的苯基—，苯氧基、苯氧基羰基—，苯硫基—，苯基亚磺酰基—，苯基磺酰基—，苯氧基磺酰基—，苯基磺酰氧基—，苯基磺酰氨基—，苄酰基—，杂芳酰基—，杂芳基—或杂芳基甲基基团，

这里 R_5 可是氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氨基、C1—C4—烷基，C3—C6—环烷基，C1—C4—烷氧基，C1—C4—烷硫基、C1—C4—烷基亚磺酰基、C1—C4—烷基磺酰基，C1—C4—烷基氨基、二(C1—C4—烷基)氨基、苯基、苯氧基或杂芳基，

X 是氧、硫、或取代的氮 $N-R_2$ ， $N-O-R_2$ ，式中 R_2 可具有在下面所给的含义，

Y 是 R_6 ， $O-R_6$ ， $S-R_6$ ， $N-R_6R_7$ ， $N=CR_6R_7$ 或 $C-R_6R_7R_8$ ，这里 R_6 ， R_7 和 R_8 可具有在下面所给的含义，

R_2 ， R_6 ， R_7 和 R_8 可以是相同的或不同的，分别是氢，

C1—C6—烷基，需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、C1—C4—酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、C1—C4—烷氧基、C1—C4—烷基氨基，二(C1—C4—烷基)氨基，C1—C4—烷硫基，C1—C4—烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代；

C2—C6—链烯基、需要时可用氟、氯、氰基、氨基、氢硫基、羟

基、C1—C4—酰氧基,苯甲酰氧基,苄氧基、苯氧基、C1—C4—烷氧基,C1—C4—烷基氨基,二(C1—C4—烷基)氨基,C1—C4—烷硫基,C1—C4—烷基磺酰基,苯基磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代;

C3—C6—炔基,需要时可用氟、氯、氟基、氨基、氢硫基、羟基、C1—C4—酰氧基,苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、C1—C4—烷氧基、C1—C4—烷基氨基,二(C1—C4—烷基)氨基,C1—C4—烷硫基,C1—C4—烷基磺酰基,苯基磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代;

C3—C6—环烷基,需要时可用氟、氯、氟基、氨基、氢硫基、羟基、C1—C4—酰氧基,苯甲酰氧基,苄氧基、苯氧基、C1—C4—烷氧基,C1—C4—烷基氨基,二(C1—C4—烷基)氨基,C1—C4—烷硫基,C1—C4—烷基磺酰基、苯基磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代;

C5—C6—环烯基,需要时可用氟、氯、氟基、氨基、氢硫基、羟基、C1—C4—酰氧基,苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、C1—C4—烷氧基、C1—C4—烷基氨基,二(C1—C4—烷基)氨基,C1—C4—烷硫基,C1—C4—烷基磺酰基、苯基磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代;

(C3—C6—环烷基)—(C1—C2—烷基),需要时可用氟、氯、氟基、氨基、氢硫基、羟基、C1—C4—酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、C1—C4—烷氧基,C1—4—烷基氨基、二(C1—C4—烷基)氨基、C1—C4—烷硫基、C1—C4—烷基磺酰基、苯基磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代;

(C5—C6—环烯基)—(C1—C4—烷基),需要时可用氟、氯、氟

基、氨基、氢硫基、羟基、C1—C4—酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、C1—C4—烷氧基、C1—C4—烷基氨基、二(C1—C4—烷基)氨基、C1—C4—烷硫基、C1—C4—烷基磺酰基,苯基磺酰基羧基、氨基甲酰基取代;

(C1—C6—烷基羧基,需要时可用氟、氯、氟基、氨基、氢硫基、羟基、C1—C4—酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、C1—C4—烷氧基、C1—C4—烷基氨基、二(C1—C4—烷基)氨基,C1—C4—烷硫基,C1—C4—烷基磺酰基,苯基磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代;

C2—C6—烯基羧基,需要时被氟、氯、羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代;

(C3—C6—环烷基)羧基,需要时被氟、氯、羟基、(C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代;

(C5—C6—环烯基)羧基,需要时被氟、氯、羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代;

(C3—C6—环烷基)—(C1—C2—烷基)羧基,需要时被氟、氯、羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代;

(C5—C6—环烯基)—(C1—C2—烷基)羧基,需要时被氟、氯、羟基、C1—C4—烷氧基、氧基、苯基取代;

(C1—C6—烷基氧基羧基,需要时被氟、氯、C1—C4—烷氧基、C1—C4—烷基氨基、二(C1—C4—烷基)氨基,C1—C4—烷硫基,C2—C6—烯基氧基羧基取代,有时被氟、氯、C1—C4—烷氧基、苯基取

代;

C2—C6—炔基氧基羰基、需要时被氟、氯、C1—C4—烷氧基,苯基取代;

C1—C6—烷硫基羰基,需要时被氟、氯、C1—C4—烷氧基,苯基取代;

C2—C6—烯硫基羰基,需要时被氟、氯、C1—C4—烷氧基,苯基取代;

C1—C6—烷基氨基羰基和二—(C1—C6—烷基)氨基羰基,需要时被氟、氯、C1—C4—烷氧基,苯基取代;

C2—C6—烯基氨基羰基和二—(C2—C6—烯基)氨基羰基,需要时被氟、氯、C1—C4—烷氧基、苯基取代;

C1—C6—烷基磺酰基,需要时被氟、氯、C1—C4—烷氧基,苯基取代;

C2—C6—烯基磺酰基,或带多至 3 个互不相同的 R_5 基团取代的芳基、芳基羰基、芳基(硫代羰基),(芳硫基)羰基,(芳硫基)硫代羰基,芳基氧基羰基,(芳基氨基)硫代羰基,芳基磺酰基,芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、芳基烷基羰基、芳基烯基羰基、芳基烷氧基羰基、其中的烷基基团每个可含有 1 至 4 个碳原子, R_5 含义如上或是带多至 3 个互不相同的 R_5 基团取代的杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基烷基羰基或杂芳基烯基羰基,其中的烷基每个可含有 1 至 3 个碳原子,

和

R_3 和 R_4 可是相同的或不同的, 分别是 C_1-C_6 -烷基, 需要时可用氟、氯、羟基、氨基、氢硫基, C_1-C_4 -酰氧基, 苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基氨基, 二-(C_1-C_4 -烷基)氨基, C_1-C_4 -烷硫基, C_1-C_4 -烷基磺酰基, C_1-C_4 -烷基亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代;

C_2-C_6 -链烯基, 需要时可用氟或氯, 苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基, C_1-C_4 -烷硫基, C_1-C_4 -烷基磺酰基, C_1-C_4 -烷基亚磺酰基取代;

C_3-C_6 -环烷基, 需要时可用氟、氯、羟基、氨基、氢硫基、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基氨基、二(C_1-C_4 -烷基)氨基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_1-C_4 -烷基亚磺酰基取代;

C_3-C_6 -环烯基, 需要时可用氟或氯、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_1-C_4 -烷基亚磺酰基取代;

带多至 3 个互不相同的 R_5 基团取代的芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基; 其中的烷基基团每个能含有 1 至 3 个碳原子, R_5 定义如上, R_3 或 R_4 的一个基团可是氢,

R_3 和 R_4 可一起是一个通过一个双键连接和基团 $=C-Z_1Z_2$, 基中 Z_1 和 Z_2 有上面 R_3 和 R_4 所给定的含义。

式 I, Ia, 1b 或 Ic 所示的化合物再次优选的基团是:

4)

n 是 0, 1, 或 2,

每个取代基 R_1 分别是氟、氯、溴、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、(C_1-C_4 -烷氧基)-(C_1-C_2 -烷氧基), C_1-C_4 -烷基硫基、 C_1-C_4 -烷基亚磺酰基, C_1-C_4 -烷基磺酰基、硝基、氨基、 C_1-C_4 -烷基氨基, 二(C_1-C_4 -烷基)氨基, C_1-C_4 -酰基、 C_1-C_4 -酰氧基、 C_1-C_4 -酰基氨基、氰基、氨基甲酰基、羧基、(C_1-C_4 -烷基)-氧基羰基。

或

是一个有时带多至 3 个相互不同的 R_5 基团取代的苯基-, 苯氧基-, 苯氧基羰基-, 苯硫基-, 苯基亚磺酰基-, 苯基磺酰基-, 苯甲酰基-, 杂芳酰基-, 杂芳基-或杂芳基甲基基团, 其中的 R_5 可是氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氨基、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基硫基、 C_1-C_4 -烷基亚磺酰基、 C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_1-C_4 -烷基氨基、二(C_1-C_4 -烷基)氨基、苯基或苯氧基。

X 是氧、硫或取代的氮 $N-R_2$, $N-O-R_2$, 式中 R_2 可具有下面所给定的含义,

Y 是 $O-R_6$, $S-R_6$, $N-R_6R_7$ 或 $N=CR_6R_7$, 其中的 R_6 , R_7 和 R_8 可具有下面所给定的含义,

R_2, R_6, R_7 和 R_8 可是相同的或不同的, 分别是氢,

C_1-C_6 -烷基, 需要时可用氟、氯、氨基、氢硫基、羟基、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基氨基, 二(C_1-C_4 -烷基)氨基、 C_1-C_4 -烷硫基取代;

C_2-C_6 -链烯基, 需要时可用氟、氯、氨基、氢硫基、羟基、 C_1-C_4 -酰氧基, 苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基氨基, 二(C_1-C_4 -烷基)氨基、 C_1-C_4 -烷硫基取代;

C_3-C_6 -炔基、需要时可用氟、氯、氨基、氢硫基、羟基、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基氨基、二(C_1-C_4 -烷基)氨基、 C_1-C_4 -烷硫基取代;

C_3-C_6 -环烷基、需要时可用氟、氯、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基氨基、二(C_1-C_4 -烷基)氨基、 C_1-C_4 -烷硫基取代;

C_5-C_6 -环烯基,

C_3-C_6 -环烷基)-(C_1-C_2 -烷基),

(C_5-C_6 -环烯基)-(C_1-C_2 -烷基),

C_1-C_6 -烷基羰基, 需要时可用氟、氯、氨基、氢硫基、羟基、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基氨基、二(C_1-C_4 -烷基)氨基、 C_1-C_4 -烷硫基取代;

C_2-C_4 -烯基羰基,

(C_3-C_6 -环烷基)羰基,

(C5—C6—环烷基烯基)羰基,

(C3—C6—环烷基)—(C1—C2—烷基)羰基,

(C5—C6—环烯基)—(C1—C2—烷基)羰基,

C1—C6—烷氧基羰基,需要时被氟、氯、C1—C4—烷氧基、C1—C4—烷基氨基、二(C1—C4—烷基)氨基、C1—C4—烷硫基取代;

C2—C6—烯氧基羰基,

C2—C6—炔氧基羰基,

C1—C6—烷硫基羰基,

C2—C6—烯硫基羰基,

C1—6—烷基氨基—和二(C1—C6—烷基)氨基羰基,

C2—C6—烯基氨基—和二(C2—C4—烯基)氨基羰基,

C1—C6—烷基磺酰基,

C2—C6—烯基磺酰基,

或带多至 2 个相互不同的 R_5 基团取代的芳基、芳基羰基、芳基(硫代羰基)、(芳硫基)羰基、(芳硫基)硫代羰基、芳氧基羰基、(芳基氨基)硫代羰基、芳基磺酰基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、芳烷基羰基、芳烯羰基、芳基烷氧基羰基、其中的烷基基团每个可含有 1 至 3 个碳原子, R_5 定义如上。

或带多至 2 个互不相同的 R_5 基团取代的杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基烷基羰基或杂芳基烯基羰基,其中的烷基基团每个可含有 1 至 2 个碳原子,

和

R_3 和 R_4 是相同的或不同的, 分别是 C_1-C_6 -烷基, 需要时可用氟、氯、羟基、氨基、氢硫基、 C_1-C_4 -酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基氨基、二(C_1-C_4 -烷基)氨基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基磺酰基、 C_1-C_4 -烷基亚磺酰基、羧基取代;

C_2-C_6 -链烯基, 它有时可用氟或氯取代;

C_3-C_6 -环烷基,

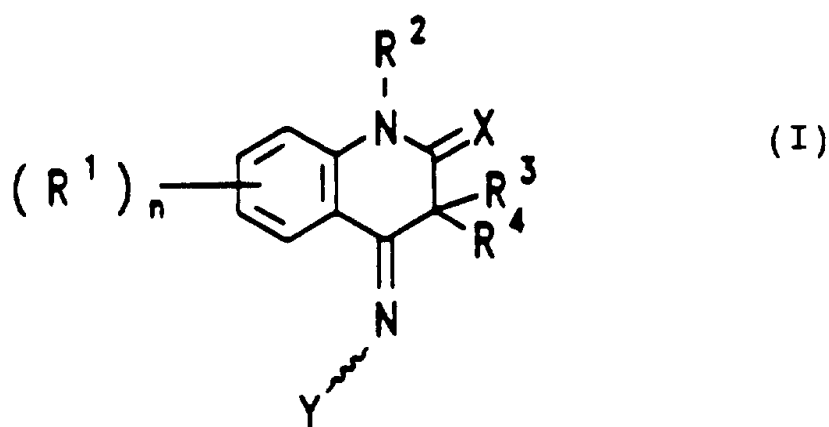
C_5-C_6 -环烯基, 需要时可用氟或氯取代;

带每至 3 个互不相同的 R_5 基团取代的芳基, 芳烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 其中的烷基基团每个可含有 1 至 2 个碳原子, R_5 定义如上,

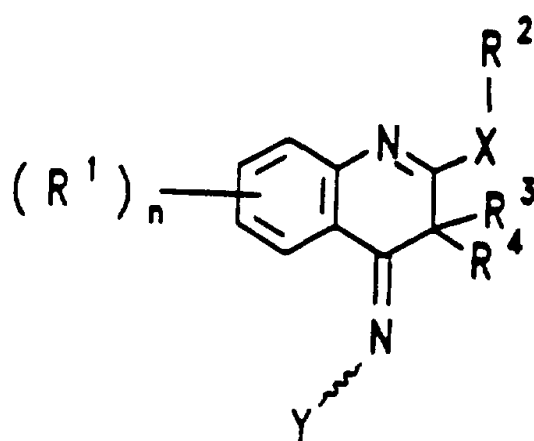
R_3 和 R_4 其中的一个也可是氢,

R_3 和 R_4 一起可是一个通过一个双键连结的基团 $=C-Z_1Z_2$, 其中的 Z_1 和 Z_2 具有上面 R_3 和 R_4 所给定的含义。

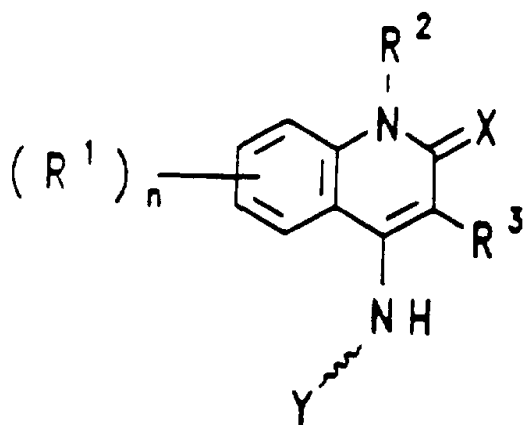
本发明进一步的对象是式 1 化合物



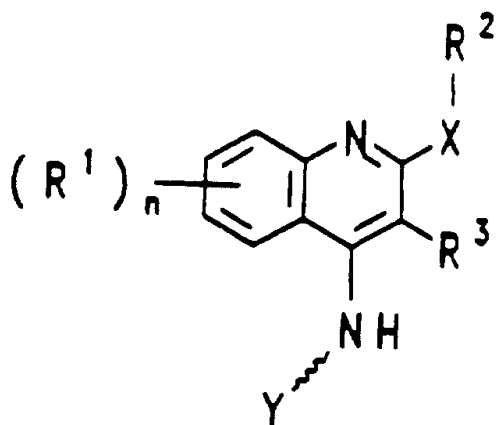
以及通式 Ia, Ib 和 Ic 所示的互变异构体形式, 以纯的形式或以混合物形式的光学异构体的用途和可作药用的它们的加成的盐和药物前质,



(Ia)



(Ib)



(Ic)

式中

n 是 0, 1, 2, 3 或 4,

每个取代基 R_1 分别是氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、烷基、环烷基、烷氧基、烷氧基(烷氧基), 烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、硝基、氨基、叠氮基、烷基氨基、二烷基氨基、吡啶子基、吗啉基、1-吡咯烷基、酰基、酰氧基、酰基氨基、氰基、氨基甲酰基、羧基、烷氧基羰基、羟基磺酰基、氨基磺酰基

或

是一个有时带多至 5 个互不相同的 R_5 基团取代的苯基—, 苯氧基—、苯氧基羰基—, 苯硫基—, 苯基亚磺酰基—, 苯基磺酰基—, 苯氧基磺酰基—、苯基磺酰基氧基—、苯胺基磺酰基—、苯基磺酰氨基—、苯甲酰基—、杂芳酰基—、杂芳基—或杂芳基甲基基团,

其中的 R_5 可是氟、氯、溴、碘、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氨基、叠氮基、烷基、环烷基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基羰基、苯基、苯氧基或杂芳基,

X 是氧、硫、硒或取代的氮 $N-R_2$, $N-O-R_2$, 式中 R_2 可具有下面给定的含义,

Y 是 R_6 , $O-R_6$, $S-R_6$, $N-R_6R_7$, $N=C-R_6R_7$ 或 $C-R_6R_7R_8$, 其中的 R_6 , R_7 和 R_8 可具有下面所给定的含义,

R_2 , R_6 , R_7 和 R_8 可是相同的或不同的, 分别是氢,

烷基、需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷

硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代；

链烯基，需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰基氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代；

炔基，需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代；

环烷基，需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代；

环烯基，需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧代、硫代、羧基、氨基甲酰基取代；

(环烷基)－(烷基)，需要时用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代；

(环烯基)－(烷基)，需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫

基、羟基、酰基氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代；

烷基羰基，需要时用氟、氯、溴、碘、氟基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代；

烯基羰基，需要时可被氟、氯或羟基、烷氧基、氧基、苯基取代；

(环烷基)羰基，需要时可被氟、氯或羟基、烷氧基、氧基、苯基取代；

(环烯基)羰基，需要时可用氟、氯或羟基、烷氧基、氧基、苯基取代；

(环烷基)－(烷基)羰基，需要时可被氟、氯或羟基、烷氧基、氧基、苯基取代；

(环烯基)－(烷基)羰基，需要时可被氟、氯或羟基、烷氧基、氧基、苯基取代；

烷氧基羰基，需要时可被氟、氯、溴、羟基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基取代；

烯氧基羰基，需要时可被氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取代；

炔氧基羰基，需要时可被氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取代；

烷硫基羰基，需要时可被氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取代；

烯硫基羰基,需要时可被氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取代;

烷基氨基一和二烷基氨基羰基,需要时可被氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取代;

烯基氨基一和二烯基氨基羰基,需要时可被氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取代;

烷基磺酰基,需要时可被氟、氯、羟基、烷氧基、烷硫基、氧基、苯基取代;

烯基磺酰基,需要时可被氟、氯、羟基、烷氧基、氧基、苯基取代;

或带每个至 5 个互不相同的 R_5 基团取代的芳基、芳基羰基、芳基(硫代羰基)、(芳硫基)羰基、(芳硫基)硫代羰基、芳氧基羰基、(芳基氨基)硫代羰基、芳基磺酰基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、芳烷基羰基、芳烯基羰基、芳烷氧基羰基、其中的 R_5 定义如上,

或带多至 3 互不相同的 R_5 基团取代的杂芳基,杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基烷基羰基或

和

R_3 和 R_4 是相同的或不同的,分别是氢。

烷基,需要时可用氟、氯、羟基、氨基、氢硫基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代;

链烯基,需要时可用氟、氯、羟基、氨基、氢硫基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基

磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代；

环烷基、需要时可作氟、氯、羟基、氨基、氢硫基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代；

环烯基，需要时可用氟或氯、羟基、氨基、氢硫基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、羧基、氨基甲酰基取代；

或

带多至 5 个互不相同的 R_5 基团取代的芳基芳烷基，杂芳基或杂芳基烷基，其中的 R_5 含义如上，

R_3 和 R_4 一起是一个通过一个双键连接的基团 $=C-Z_1Z_2$ ，其中的 Z_1 和 Z_2 具有上面 R_3 和 R_4 所给定的含义。

R_3 和 R_4 或 R_3 和 Y 还可是一个饱和的或不饱和的碳—或杂环环的一部分，需要时它可用氟、氯、羟基、氨基、烷基、烯基、炔基、酰氧基、苯甲酰氧基、烷氧基、烷硫基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基或苯基取代。

按照本发明所涉及的应用优选上面 1)–4) 所列举的化合物。

前面定义中所列举的烷基基团可是直链的或支链的。只要未作其它定义，它们所含碳原子数优选 1–8，特别优选 1–6，又以优选 1–4 个碳原子为最佳。例如它们可是甲基—，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

基基团和类似的基团。

前面定义中所列举的链烯基基团可是直链的或支链的并含有 1—3 个双键。只要未作其它定义,这些基团所含碳原子数优选 2—8,特别优选 2—6。例如 2—丙烯基—,1—甲基乙烯基—,2—丁烯基—,3—丁烯基—,2—甲基—2—丙烯基—,3—甲基—2—丁烯基—,2,3—二甲基—2—丁烯基—,3,3—二氯—2—丙烯基—和戊二烯基基和类似的基团。

前面的定义中所列举的炔基基团可是直链或支链并含有 1—3 个三价键。只要未作其它定义,它们所含的碳原子数优选 2—8,特别优选 3—6。例如 2—丙炔基—和 3—丁炔基基团和类似的基团。

前面的定义中所列举的环烷基—和环烯基基团只要未作其它定义,它们含有的碳原子数优选 3—8,特别优选 4—6。例如环丙基—,环丁基—,环戊基—,环戊烯基—,环己基—或环己烯基基团。

前面的定义中所列举的酰基基团可是脂族,环脂族或芳族的。只要未作其它定义,它们所含的碳原子数优选 1—8,特别优选 2—7。例如甲酰基—,乙酰基—,氯代乙酰基—,三氟乙酰基—,羟基乙酰基—,甘氨酸基—,丙酰基—,丁酰基—,异丁酰基—,特戊酸基—,环己酰基—或苄酰基基团。

对于在前面定义中列举的芳基基团优选带 6—14 个碳原子的芳基、特别优选带 6—10 个碳原子,例如苯基和萘基。

在上面列举的杂环或杂芳基中的杂原子特别应考虑的是例如

氧、硫、氮,这里的杂原子位置有一个饱和的含氮环 $N-Z$,式中 Z 、 H 或 R_2 每个具有上面所描述的含义。

只要未另外给定含义,杂环优选 1—15 个碳原子和 1—6 个杂原子,特别优选 3—11 个碳原子和 1—4 个杂原子。

在前面定义中所列举的杂环或杂芳基应考虑的是例如噻吩、呋喃、吡啶、嘧啶、吡咯、喹啉、异喹啉、恶唑、异恶唑、噻唑或异噻唑。这些定义也适用于在杂芳基甲基基团中的杂芳基。

在前面定义中列举的芳烷基指的是例如苄基、苯乙基、萘甲基或苯乙烯基。

上面所列举的取代基 R_1 至 R_8 被所述取代基优选取代 3 次,尤其优选取代 2 次,最好取代 1 次。

对于每一个组合的取代基定义(如芳基烷氧基羰基)同样优选前面为每一个单个取代基所给的优选范围。

由于取代基的不同,式 I , Ia , Ib 和 Ic 所示的化合物可具有很多不对称的碳原子。

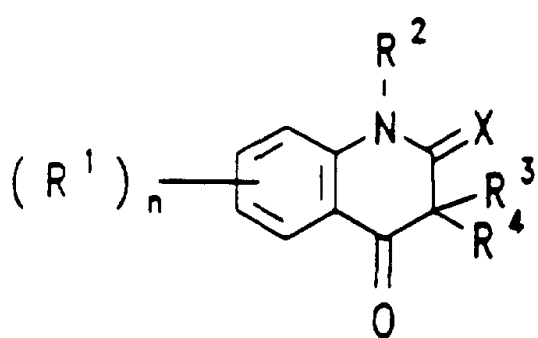
所以本发明的对象不仅是纯的立体异构体,而且还包括它们的混合物,如有关的外消旋体。

式 I , Ia , Ib 和 Ic 所示化合物的纯的立体异构体可作已知方法或与已知方法相类似的方法制备。

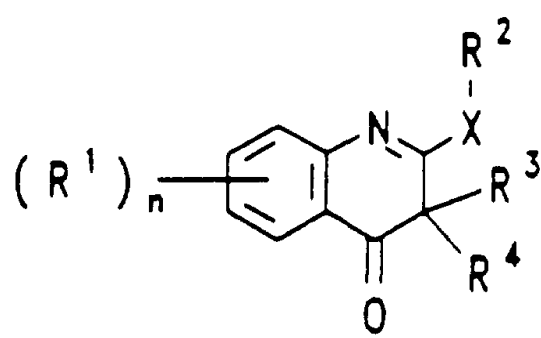
如上面 1) — 4) 所解释的式 I , Ia , Ib 和 Ic 所示化合物的制备方法也属于本发明的对象,其特点在于:

A) X 为氧的式 I , Ib 和 X 为 1)–4) 所定义的 $-N-R_2$ 为 $N-H$ 者 除 外 $-Y$ 为 R_6 , $O-R_6$, $S-R_6$, $N-R_6R_7$, $N=C-R_6R_7$ 或 $C-R_6R_7R_8$ 和基团 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 R_8 如 1)–4) 所定义的式 Ia, Ic 的化合物的制备 G

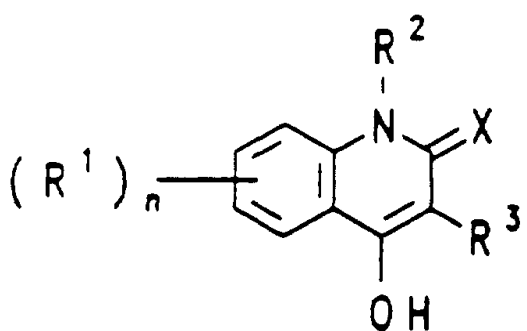
式 II、II a 、II b 或 II c 所示的化合物(在 1)–4) 中的定义适用于 R_1, R_2, R_3, R_4 和 R_5)



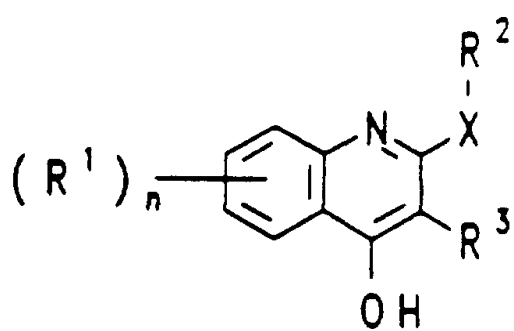
(I I)



(I I a)



(I I b)



(I I c)

与式Ⅲ所示的化合物反应



其中 Y 可是 $R_6, O-R_6, S-R_6, N-R_6R_7, N=C-R_6R_7$ 或 $C-R_6R_7R_8$, 和 1) — 4) 所列举的定义适用于 R_6, R_7 和 R_8

或

B) X、Y 和基团 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 R_8 如 1) — 4) 所定义的式 I, Ia、Ib 和 Ic 的化合物可由式 I、Ia、Ib 或 Ic 所示的化合物 (其中在 1) — 4) 中所列举的定义适于 X 和基团 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 和 R_6 , Y 是 H, OH, SH, NH_2 或 NHR_6) 与式 IV 所示的反应试剂反应制备,



式 IV 中 R_9 含有上面 1) — 4) 中 R_2, R_6, R_7 和 R_8 所列举的定义, 但氢除外, Z 是一个离去基团

或

C) X 为硫, $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 R_8 如 1) — 4) 中所定义的式 I 和 Ib 所示的化合物可由 X 为氧, $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 R_8 如 1) — 4) 中所定义的式 I 或 Ib 化合物与硫化试剂反应制备

或

D) X 和 R_1, R_2, R_3, R_4 , 和 R_5 如 1) — 4) 所定义和 Y 为 $O-R_6, S-R_6$ 或 $N-R_6R_7$ 的式 I, Ia、Ib 和 Ic 所示化合物可由 X 和 $R_1,$

R_2, R_3, R_4 和 R_5 如 1) — 4) 所定义且 Y 为 OH, SH, NH_2 或 NHR_6 的式 I, Ia、Ib 或 Ic 所示的化合物与式 V 所示的化合物在一个脱水剂存在下反应制备,



式 V 中 R_9 可是烷基, 需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

链烯基, 需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

炔基, 需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

环烷基, 需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代;

环烯基, 需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基

、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代；

(环烷基) — (烷基)，需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代；

(环烯基) — (烷基)，需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代；

烷基羰基，需要时可用氟、氯、溴、碘、氰基、氨基、氢硫基、羟基、酰氧基、苯甲酰氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷硫基、烷基磺酰基、苯基磺酰基、氧基、硫代、羧基、氨基甲酰基取代；

烯基羰基，需要时可由氟、氯或羟基、烷氧基、氧基、苯基取代；

(环烷基)羰基，需要时可由氟、氯或羟基、烷氧基、氧基、苯基取代；

(环烯基)羰基，需要时可由氟、氯或羟基、烷氧基、氧基、苯基取代；

(环烷基) — (烷基)羰基，需要时可由氟、氯或羟基、烷氧基、氧基、苯基取代；

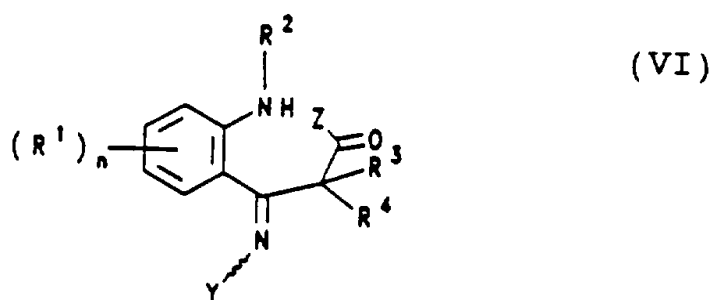
(环烯基) — (烷基)羰基, 需要时可由氟、氯或羟基、烷氧基、氧基、苯基取代;

或带多至 5 个互不相同的 R^5 基团取代的芳基、芳基羰基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、芳烷基羰基、芳烯基羰基、其中 R^5 定义如上。

或带多至 3 个互不相同的 R^5 基团取代的杂芳基, 杂芳基烷基, 杂芳基烯基, 杂芳基烷基羰基或杂芳基烯基羰基

或

E) X 为氧, Y, R^1, R^2, R^3, R^4 和 R^5 如 1) — 4) 中定义的式 I 和 Ib 所示的化合物可通过式 VI 所示化合物的环化反应制备



在式 VI 中 Y, R^1, R^2, R^3, R^4 和 5 如 1) — 4) 中的定义, Z 是一个离去基团。

上面所列举的方法 A 优选在下列条件下进行:

反应适于在一个溶剂中进行。

合适的溶剂是例如芳香烃类的如甲苯或二甲苯,水,低级醇如甲醇,乙醇,甲基乙二醇或1-丁醇,醚如四氢呋喃或乙二醇二甲醚,碱性溶剂如吡啶或*N*-甲基咪唑,有机酸如乙酸或这些溶剂的混合物。

一个合适的酸性或碱性催化剂例如*P*-甲苯磺酸,乙酸、无机酸或盐如醋酸钠,碳酸钠、碳酸钾或盐酸吡啶的存在有利于反应的进行。反应温度在0和200°之间,优选在溶剂的沸点温度。

上面所列举的方法*B*优选在下列条件下进行:

在式IV中的取代基*Z*是一个合适的离去基团,如氯、溴或碘、一个合适的硫酸根,一个脂族或芳族磺酸酯或需要时也可能是卤化的酰氧基。

反应适于在溶剂中并有一个合适的用于捕捉反应中释放出来的游离酸的碱的存在下进行。

可作为溶剂作用的有芳香烃类如甲苯或二甲苯,低级醇如甲醇、乙醇、甲基乙二醇或1-丁醇,醚如四氢呋喃或乙二醇二甲基醚,极性非质子传递溶剂如*N,N*-二甲基甲酰胺、*N*-甲基吡咯烷酮,乙腈、硝基苯、二甲基甲砜或这些溶剂的混合物。

适合的碱是例如碱金属或碱土金属碳酸盐或、碳酸氢盐如碳酸氢钠、碳酸钠或碳酸钙,碱金属或碱土金属氢氧化物如氢氧化钾或氢氧化钡,醇化物如乙醇钠或叔丁醇钾,有机锂化合物如丁基锂或二异丙基氯化锂,碱金属或碱土金属氢化物如氢化锂或氢化钙,碱金属氧

化物如氟化钾或一个有机碱如三乙基胺或吡啶。

在有一个相转移催化剂比如苄基三乙基氯化铵存在下的碱的水溶液二相系统也是可能的。在有些情况下需加入碘盐如碘化锂。反应通常在温度为 -10 和 160° 之间进行,优选在室温或溶剂的沸点温度下进行。

对于上述反应可能的亲核取代基如羟基—,氢硫基—或氨基基团在反应进行之前必须以合适的方式衍生或提供再次裂解需要的保护基团如乙酰基或苄基。

对于如在前面 C)中所描述的反应优选 2,4—双(4—甲氧基苯基)—1,3—二硫代—2,4—二 *phosphetan*—2,4—二硫化物(*Lawes-sons reagenz*),双(三环己基锡)硫化物,双(三—正丁基锡)硫化物,双(三苯基锡)硫化物,双(三甲基甲硅烷基)硫化物或五硫化磷作为硫化试剂应用。反应适合于在一个有机溶剂或一个有机溶剂混合物中于室温或高于室温,优选反应混合物的沸点温度并尽可能在无水的条件下进行。合适的溶剂是例如二硫化碳,甲苯、二甲苯、吡啶或 1,2—二氯乙烷。应用前面所论及的锡—或甲硅烷基硫化物是合适的,硫化反应在有一个路易斯酸如三氯化硼存在下进行。

在有其它羰基存在时,需要时这些羰基基团在硫化反应之前按照已知的方法通过一个合适的保护基,例如通过乙酰化反应而得以保护。

对于上面 D)中所描述的反应需要脱水系统如二烷基二羧酸酯

和三烷基—或三芳基膦。

适合于这些反应的溶剂是卤代溶剂如二氯甲烷或 1,2—二氯乙烷,醚如四氢呋喃或 1,2—二甲氧基乙烷,芳香烃如甲苯或二甲苯或这些溶剂的混合物。

反应应在无水的条件下进行。

反应优选在温度为 0 和 100°之间,特别优选在室温下进行。

在 E)中所描述的环化反应是在一个合适的溶剂例如低级醇如甲醇、乙醇或甲基乙二醇、醚如四氢呋喃或 1,2—二甲氧基乙烷,极性非质子传递溶剂如 *N,N*—二甲基甲酰胺或 *N*—甲基吡咯烷酮,在有一个碱的存在下进行;合适的碱是碱金属或碱土金属碳酸盐或—碳酸氢盐如碳酸钠,碳酸钙或碳酸氢钠、碱金属或碱土金属氢氧化物如氢氧化钾或氢氧化硼,醇化物如乙醇钠或叔丁醇钾,有机锂化合物如丁基锂或异丙基氯化锂、碱金属或碱土金属氢化物如氢化钠或氢化钙或一个有机碱如三乙基胺或吡啶—后者也可作溶剂使用,或在有机或无机酸如醋酸、三氟醋酸、盐酸或磷酸中进行。

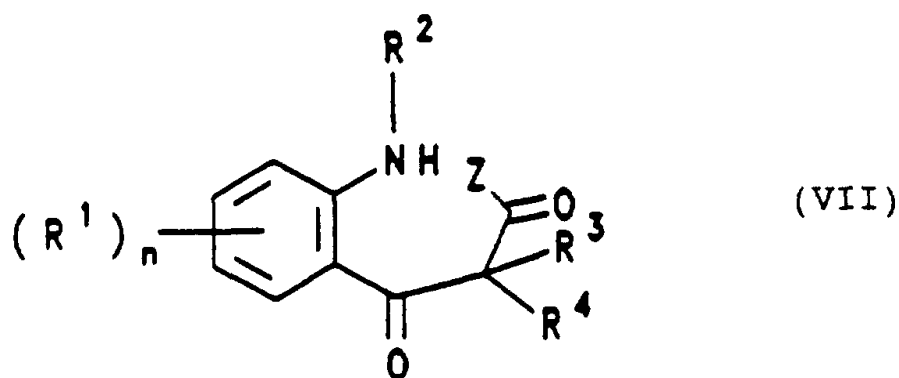
反应优选在温度为—10 和 120°之间,特别优选在室温下进行。

式 VI 中的取代基 Z 是羟基,烷氧基、氯、溴或碘或需要时为卤化的酰氧基。

通式 II, II a, II b 或 II c 的起始原料在文献中是已知的或可按文献中所描述的方法制备(参见例如 *A. B. Daruwala et al, J. Med. Chem.* 1974,17,819. 9. *M. Coppola, Synthesis* 1980,505 和这里

引证的文献)。

X 是氧和 R_1, R_2, R_3, R_4 和 R_5 如 1) — 4) 中所定义的式 II 或 II b 所示化合物的另一制备方法是使式 VII 所示化合物进行环化反应,



式中 R_1, R_2, R_3, R_4 和 R_5 如 1) — 4) 中的定义, Z 是一个离去基团。反应在如 E) 中所描述的条件下进行。式 VI 所示的化合物例如可通过式 VII 所示的化合物与式 III 所示的化合物按 A) 中所描述的反应条件反应而得到。在 A) 中为 Y、 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 和 R_8 取代基所列举的定义也适合于式 VI、VII 和 III 所示的化合物。

式 VII 所示的化合物在文献中是已知的或可按文献中所给的方法制备 (见例如 *Methoden der Organischen Chemie* (Houben — Weyl), E. Müller (Herausgeber); G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1957; Bd. VIII, S. 560ff)。

本发明的药剂可在肠道 (口服), 非肠道 (静脉注射), 直肠、皮下、肌肉或局部使用。它可以加工成溶液, 粉剂 (片剂、胶囊包括微胶

囊剂), 软膏(乳剂或 *Gele*) 或栓剂的形式。作为这类剂型的助剂物质可考虑使用医药上常用的液体或固体填料和舒展剂、溶剂、乳化剂、润滑剂、调味剂、颜料和/或缓冲物质。作为合适的用药量为 0.1—10, 优选 0.2—8 毫克/千克体重, 每日给药 1 次或多次。应用的剂量单位以所用物质或所用的盖伦氏调剂药物动力学为依据。

本发明化合物的应用剂量单位例如 1—1500 毫克, 优选 50—500 毫克。

本发明的化合物也能与其它抗病毒剂如 *Nucleosidanaloga*, 蛋白酶抑制剂或吸附抑制剂和免疫兴奋剂、干扰素、间白细胞素和菌溶兴奋剂因子(例如 *GM-CSF*, *G-CSF*, *M-CSF*) 一起混全。

药效试验

制剂对细胞培养中 *HIV* 的药效检验

方法描述

介质:

RPMI *PH6.8*

整个介质含有附加的 20% 胎儿牛血清和 40IU/ml 重组 间白细胞素 2。

细胞: 从新鲜血液中用 *Ficol^R*—梯度离心分离出的淋巴细胞, 添加 2μg/ml 植物血细胞凝集素于 37°, 5%CO₂ 条件下在介质中培养 36 小时。细胞在添加了 10% 二甲亚砜使其密度为 5×10⁶ 后冷冻并

在液氮中保存。试验时将冷冻的细胞融化,在 *RPMI*-1 介质中洗涤并在介质中培养 3—4 天。

添加物:

供检验的制剂溶在二甲亚砜中,浓度为 16.7mg/ml 。在介质中释稀至 1mg/ml 。

在一个 24 孔盘内预先加入 0.4ml 介质,在盘的上排加入 0.1ml 溶解的制剂后通过每次加入 0.1ml 而得到的几何稀释系列。不含制剂的对照始终含有 0.4ml 介质,介质中含有 0.5% 的二甲亚砜。

向细胞数为 5×10^5 个细胞/毫升的淋巴细胞培养液加入 1/50 体积的 *HIV* 感染的淋巴细胞培养液的上清液使其被感染。此上清液的滴定通过用 $1-5 \times 10^6$ 感染单位/毫升的终点稀释确定。被感染的淋巴细胞在 37° 下孵化 30 分钟后离心分离出并再次溶于同样体积的介质中。向测试盘的所有孔洞中每个加入 0.6ml 的这个细胞悬浮液,这些添加物在 37°C 下孵化 3 天。

评价:

在显微镜下观察研究被感染的细胞培养液中巨细胞的存在,此巨细胞在培养液中显示出病毒繁殖活跃。没有巨细胞出现的最低制剂浓度被确定为对 *HIV* 的抑制浓度。借助于一个与制造者(器官)说明相符的 *HIV* 抗体试验确定培养盘上清液中 *HIV* 抗体的存在作为对照。

结果:

表 1 给出了这个试验的结果。

表 1

化合物例号	细胞培养测定 MHK ($\mu\text{g/ml}$)
2	0.2
3	< 0.008
6	0.008
7	0.008
8	0.2
9	0.04
32	1.0
33	0.2
39	1.0
48	0.04
50	0.2
62	0.04
67	0.04
82	< 0.08
87	0.04
103	0.04
104	0.04
115	0.04

表 1 (续)

化合物例号 Nr.	细胞培养测定 MHK ($\mu\text{g/ml}$)
119	< 0.008
122	< 0.008
124	0.4
131	1

药剂对 HIV—“逆转录酶”的抑制

逆转酶(RT)的活性借助于一个闪烁近似测试法(SPA)测定。

RT—SPA 试剂盒是由 Amersham/Buchler (Braun—Schweig)开发的。RT 酶(来自于 *E. coli* 中的 HIV)来源于 HT—生物技术股份有限公司(HT—Biotechnology LTD),剑桥,英国。

添加物:

试验按制造者 Amerahan 的方法手册进行,但作了下述改动:

- 测试缓冲液加入了牛血清白蛋白至最终浓度为 0.5mg/ml。
- 试验在 Eppendorf—反应容器中进行,添加物体积为 100ml。
- RT—浓缩物 (500U/ml)用 20mM 的 Tris—HCl 缓冲液中; PH 为 7.2;30%甘油稀释至活性为 15U/ml。
- 添加物的孵化时间为 60 分钟(37℃)。
- 在反应结束和珠状悬浮液形成后向 130ml 添加物中输入 10mM . Tris—HCl 缓冲液 4.5ml; PH7.4; 0.15M NaCl. 并用 β —计数器测量 H^3 的活性。

药剂的检验:

抑制活性的预检验是将药剂溶在二甲亚砜中(原始溶液 $C=1\text{mg}/1\text{ml}$),用二甲亚砜稀释的浓度为 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} 溶液作试验。

为了测定 IC_{50} 值,将抑制剂—原始溶液用 50mM, PH 为 8 的 Tris—HCl 缓冲液进一步稀释、用一合适的浓度作试验。

用 RT 一活性对 $\log C$ 抑制作图可得到一个酶抑制 50% 时的浓度。

试验结果给在表 2 中。

表 2

化合物例号	逆转酶测定 IC ₅₀ (μg/ml)
2	0.022
3	0.004
4	0.01-0.1
5	0.001-0.01
6	0.001-0.01
7	0.006
8	0.01-0.1
9	0.001-0.01
10A	>10
10B	>10
12	0.01-0.1
16	0.1-1
20	1-10
21	0.1-1
23	0.1-1
24	0.01-0.1
27	1-10
29	1-10

表 2 (续)

化合物例号	逆转酶测定 IC ₅₀ (μg/ml)
30	0.1-1
32	0.1-1
33	ca. 0.01
34	0.01-0.1
35	0.001-0.01
38	1-10
39	0.01-0.1
40	0.01-0.1
42	1-10
43	0.001-0.01
44	ca. 0.01
45	0.001-0.01
47	0.01-0.1
48	0.001-0.01
49	0.1-1
50	0.01-0.1
51	0.01-0.1
52	0.01-0.1
62	0.001-0.01

表 2 (续)

化合物例号	逆转酶测定 IC ₅₀ (μg/ml)
67	0.01-0.1
70	0.001-0.01
78	0.01-0.1
82	0.01-0.1
87	0.01-0.1
103	0.01-0.1
104	ca. 0.01
114	0.006
115	0.001-0.01
117	0.001-0.01
119	0.001-0.01
120	0.001-0.01
123	0.001-0.01
124	ca. 0.1
131	0.01-0.1
132	ca. 0.1

下面的例子用于进一步说明本发明。

起始原料的制备

例 I

6-氯-3,3-二甲基-1,3-二氢喹啉-2,4-二酮

在 -70°C 下用含 7.3g (0.072mol) 二异丙基胺的 100ml 无水四氢呋喃和 45ml 正丁基锂于己烷 (0.072mol) 的 1.6M 溶液制备二异丙基酰胺锂。在短时间升温至 -20°C 后再次在 -70°C 下加入 3.48g (0.03mol) 异脂肪酸乙酯。加温至 0°C 并在 0°C 下搅拌30分钟。锂化合物被滴加到冷却至 -30°C 的含 5.9g (0.03mol) 5-氯靛红酸酐的 50ml 无水四氢呋喃中。在1小时内让溶液升温至 0°C , 将黄色反应液倒入 400ml 冰水中。用乙酸乙酯萃取有机相3次, 合并有机相, 用饱和的碳酸氢钠水溶液和饱和的氯化钠水溶液各洗涤1次, 有机相经无水硫酸钠干燥并浓缩。用乙醚/戊烷搅拌后得到 5.1g (76%) 所要的化合物, 在异丙醇中重结晶后, 化合物熔点 $211-212^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz , $\text{d}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1.30$ (s, 6 H), 7.11 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1 H), $7.6 - 7.7$ (m, 2 H), 10.87 ppm (s, 1H).

MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 224$.

例 II

(3*RS*)-6-氯-3-乙基-1,3-二氢喹啉-2,4-二酮

含 12.0g(0.05mol)3-乙基马来酸-(4-氯苯酰胺)的 110g 多磷酸(大约 84%的 P_2O_5)于强烈搅拌下加热至 120℃,在此温度下维持 45 分钟。在此过程中物质溶解并带有黄色和泡沫。反应结束后在搅动之下将反应溶液倒入 200ml 冰水中,此时有白色固体产物沉淀下来。抽滤,用水洗至中性、在 50℃下真空干燥。收率:8.3g(75%) 在异丙醇/庚烷中重结晶后其熔点 228℃。

1H -NMR (200 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1.0 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 2.56 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J = 9, 2.5 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 10.23 (s, 1 H), 11.41 ppm (s, 1H).

MS: $(M + H)^+ = 224$

例 III

3,3-二甲基-6-甲氧基-1,3-二氢喹啉-2,4-二酮

用类似例 II 的方法,用 21.8g(0.092mol)3,3-二甲基马来酸-(4-甲氧基苯酰胺)可得到 16.2g(80%)所要的化合物,熔点 169—170℃(在异丙醇中重结晶之后)。

1H -NMR (200 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1.31 (s, 6 H), 3.78 (s, 3 H), 7.02 - 7.28 (m, 3 H), 10.62 ppm (s, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 220$

终产物的制备

例 1

反式-6-氯-3,3-二甲基-4-(羟基亚氨基)-1,3-二氢喹啉-2-酮(A)和顺式-6-氯-3,3-二甲基-4-(羟基亚氨基)-1,3-二氢喹啉-2-酮(B)

11.20g(0.05mol)6-氯-3,3-二甲基-1,3-二氢喹啉-2,4-二酮和3.80g(0.055mol)盐酸羟胺的溶液溶在150ml无水吡啶中,100℃加热24小时,继之将反应混合物倒入大约600ml冰水中,滤出沉淀物,用水洗至中性,于50℃下真空干燥,得粗产物12.1g,熔点242℃(分解)。

在异丙醇/庚烷和乙酸乙酯/庚烷中重结晶,分离出7.6g(64%)纯的反式异构体A。母液经2次硅胶色谱处理(乙酸乙酯/庚烷=2:1)后除得到2.6g(22%)的反式-/顺式-混合物外还得到290mg(2.4%)纯的顺式构体B。

反式-6-氯-3,3-二甲基-4-(羟基亚氨基)-1,3-二氢喹啉-2-酮(A)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.26 (s, 6 H), 7.02 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J = 9, 2.5 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 10.53 (s, 1 H), 11.79 ppm (s, 1 H)

MS: $(\text{M} + \text{H})^+$: = 239

UV (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 224 (20 620), 250 (12 400), 320 nm (3 030)

顺式-6-氯-3,3-二甲基-4-(羟基亚氨基)-1,3-二氢喹啉-2-酮(B)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.60 (s, 6 H), 6.94 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J = 9, 2.5 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 10.48 (s, 1 H), 11.68 ppm (s, 1 H)

MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 239$

UV (MeOH): λ_{max} (ϵ) = 221 (15 280), 227 (17 370), 247 (22 200), 329 nm (3 920)

例 2

反式-6-氯-3,3-二甲基-4-(乙氧基亚氨基)-1,3-二氢喹啉-2-酮

560ml (2.5mmol) 6-氯-3,3-二甲基-1,3-二氢喹啉-2,4-二酮(例 1)溶液和含 370mg (3.8mmol) O-乙基盐酸羟胺于 5ml 吡啶一起加热回流 20 小时。然后浓缩,加入乙酸乙酯/水溶解、相分离后,用饱和的氯化钠水溶液洗涤有机相 1 次。用硫酸镁干燥后浓缩并用硅胶层析,用 1:2 的乙酸乙酯/庚烷做洗脱剂分离得到 550mg (82%) 所需化合物、呈白色固体,熔点 186—187℃。经高效液相色谱得到 10% 顺式异构体产物。通过乙酸乙酯/庚烷重结晶得到纯的反式异构体,熔点 190—192℃。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.33 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.41 (s, 6 H), 4.23 (q, J = 7 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J = 9, 2.5 Hz, 1 H), 7.88 (br, s, 1 H), 8.28 ppm (d, J = 2.5 Hz, 1 H).

MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 267$

例 3

反式—6—氯—3,3—二甲基—4—(乙氧基亚氨基)—1,3—二氢
喹啉—2—硫酮

200mg(0.8mmol)的例 2 化合物于 10ml 无水甲苯中,加入 200mg(0.5mmol)Lawessons 试剂在 100℃下加热 1 小时。反应结束后在真空下除去溶剂,残渣经硅胶层析、用丙酮/庚烷(1:3)作洗脱剂分离得到 200mg(88%)所要的产物,呈黄色固体,熔点 175℃(在甲基—叔丁基醚/庚烷重结晶后)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.25 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.41 (s, 6 H), 4.19 (q, J = 7 Hz, 2 H), 7.28 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J = 9, 2.5 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 12.55 ppm (br. s, 1 H).

MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 283$

例 4

顺式—6—氯—3,3—二甲基—4—(乙氧基亚氨基)—1,3—二
氢喹啉—2—酮

在 0℃ 下向含 400mg (1.68mmol) 例 1B 化合物的 10ml 无水四氢呋喃和 2ml 无水乙醇的溶液中加入 1.32g (5.03mmol) 三苯基膦。然后同样在 0℃ 下慢慢滴加入含 1.1ml (6.95mmol) 偶氮碳酸二乙酯的 2ml 无水乙醇中, 在 0℃ 下搅拌 30 分钟, 接着在室温下搅拌 20 小时后浓缩。经硅胶层析, 用乙酸乙酯/庚烷 (1 : 3) 作洗脱剂得到 310mg (69%) 所要化合物, 呈白色结晶状固体, 熔点 206—207℃。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.28 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.58 (s, 6 H), 4.22 (q, J = 7 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 9, 2.5 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 10.55 ppm (br. s, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 267$

例 5

顺式—6—氯—3,3—二甲基—4—(乙氧基亚氨基)—1,3—二氢喹啉—2—硫酮

如例 3 所述, 将 200mg (0.8mmol) 例 4 化合物用 Lawessons 试剂硫化。经硅胶层析、用乙酸乙酯/庚烷 (1 : 5) 作洗脱剂, 得到 (80mg (85%)) 所要的化合物、是作为与例 3 的反式异构体 (加热出现的异构化) 成 1 : 2 的混合物, 熔点 163—164℃。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.38 (s, 6 H), 4.26 (q, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J = 9, 2.5 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 12.55 ppm (br. s, 1 H).

MS: $(M + H)^+ = 283$

例 6

反式-6-氯-3,3-二甲基-4-(异丙基氧基亚氨基)-1,3-二氢喹啉-2-酮

含 954mg (4.0mmol) 例 1A 化合物的 30ml 无水四氢呋喃与含 212mg (4.4mmol) 50% 在矿物油中的氯化钠悬浮液一起加热回流 30 分钟。然后冷动至室温, 加入 0.86ml (8.8mmol) 2-碘丙烷, 继续加热回流 26 小时。然后浓缩反应溶液, 经硅胶层析处理(洗胶剂: 乙酸乙酯/庚烷=1:2)。分离得到 560mg (50%) 所要的产物, 熔点 207—208℃。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.25 (d, J = 7 Hz, 6 H), 1.28 (s, 6 H), 4.38 (sept., J = 7 H, 1 H), 7.04 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J = 9, 2.5 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 10.58 ppm (s, 1 H)

MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 281$

例 7

反式-6-氯-3,3-二甲基-4-(异丙基氧基亚氨基)-1,3-二氢喹啉-2-硫酮

含 450mg (1.6mmol) 例 6 化合物的 30ml 无水甲苯与 357mg (0.

88mmol)的 *Lawessons* 试剂一起加热回流 2 小时。除去溶剂后经硅胶层析纯化,用乙酸乙酯/庚烷=1:3 作洗脱剂。得到 450mg(94%) 结晶状固体物质,熔点 194℃。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.24 (d, J = 6 Hz, 6 H), 1.38 (s, 6 H), 4.40 (m, 1 H), 7.28 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J = 9, 2.5 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 12.54 ppm (s, 1 H)
MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 297$

例 8

反式-6-氯-3,3-二甲基-4-(正-丙基氧基亚氨基)-1,3-二氢喹啉-2-酮

用类似于例 6 的方法由例 1A 的化合物 (954mg, 4.0mmol) 和正丙基碘化物 (2.0ml, 20.0mmol) 可得到 500mg(44%) 的所要化合物,熔点 157℃。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.25 (s, 6 H), 1.66 (m, 2 H), 4.09 (t, J = 7 Hz, 2 H), 7.04 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 9, 2.5 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 10.58 ppm (s, 1 H)
MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 281$

例 9

反式-6-氯-3,3-二甲基-4-(正-丙基氧基亚氨基)-1,3-二氢喹啉-2-硫酮

用在例 7 中所描述的方法硫化例 8 化合物(393mg, 1.4mmol)。得到 370mg(89%)所要的化合物, 熔点 156℃。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.38 (s, 6 H), 1.66 (m, 2 H), 4.11 (t, J = 6 Hz, 2 H), 7.28 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J = 9, 2.5 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 12.55 ppm (s, 1 H)
MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 297$

例 10

反式-4-(苄基氧基亚氨基)-6-氯-3,3-二甲基-1,3-二氢喹啉-2-酮 (A) 和反式-(1-苄基)-4-(苄基氧基亚氨基)-6-氯-3,3-二甲基-1,3-二氢喹啉-2-酮 (B)

将含 954mg(4.0mmol) 例 1A 化合物的 30ml 无水四氢呋喃与含 212mg(4.4mmol) 于矿物油中的 50% 的氢化钠悬浮液一起加热回流 30 分钟。冷却后加入 1.37g(8.0mmol) 苄基溴、再继续加热回流 20 小时。浓缩反应溶液, 经硅胶层析分离(乙酸乙酯/庚烷=1:3)。用戊烷混合搅拌洗脱液后得到 580mg(35%) 白色结晶状化合物 10B, 熔点 143℃ 和 410mg(31%) 白色结晶状化合物 10A, 熔点

183℃。

反式-4-(苄基氧基亚氨基)-6-氯-3,3-二甲基-1,3-二氢喹啉-2-酮(A)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.26 (s, 6 H), 5.20 (s, 2 H), 7.03 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.2 - 7.5 (m, 6 H), 8.13 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 10.60 ppm (s, 1 H)

MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 329$

反式-(1-苄基)-4-(苄基氧基亚氨基)-6-氯-3,3-二甲基-1,3-二氢喹啉-2-酮(B)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.35 (s, 6 H), 5.14 (s, 2 H), 5.21 (s, 2 H), 7.1 - 7.5 (m, 12 H), 8.10 ppm (d, J = 2.5 Hz, 1 H)

MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 419$

例 11

反式-6-氯-3,3-二甲基-4-胍叉-1,3-二氢喹啉-2-酮。

6.7g (0.03mol) 例 1A 的化合物悬浮于 200ml 无水乙醇中, 添加 14.5ml (0.3mol) 水合胍(100%) 和 2g 盐酸吡啶后加热回流 14 小时。浓缩黄色反应液, 固体残渣在异丙醇中重结晶, 得到 3.3g (46%) 产物, 熔点 228—230℃。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.17 (s, 6 H), 6.66 (s, 2 H), 7.02 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 9, 2.5 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 10.38 ppm (s, 1 H).

MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 238$

例 12

反式-6-氯-3,3-二甲基-4-(异丙基叠氮基)-1,3-二氢喹啉-2-酮

例 11 的化合物(950mg, 4mmol)每次用 30ml 丙酮和甲酮在室温下搅拌 2 小时, 然后浓缩, 并在庚烷/乙酸乙酯中重结晶, 收率 440mg(40%)熔点 184—185℃。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.31 (s, 6 H), 1.86 (s, 3 H), 2.02 (s, 3 H), 7.02 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J = 9, 2.5 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 10.58 ppm (s, 1 H).

MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 306$

例 13

反式-3,3-二甲基-4-(异丙烯基氧基羰基氧基亚氨基)-6-甲氧基-1,3-二氢喹啉-2-酮

936mg(4mmol)例 36 的化合物悬浮于 50ml 无水二氯甲烷中, 加入 0.65ml(8mmol)吡啶。在用冰冷却下滴加入 0.66ml(6mmol)异丙烯基氯甲酸酯, 继之在室温下搅拌。18 小时后用水洗涤, 干燥(用硫酸钠), 粗产物在二异丙基醚中重结晶, 收率 750mg(59%), 熔点 145—146℃。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.34 (s, 6 H), 1.95 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 4.88 (s, 2 H), 7.03 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J = 9, 3 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 3 Hz, 1 H), 10.51 ppm (s, 1 H).

MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 319$

例 13a

反式-6-氯-3,3-二甲基-4-(乙基氧基亚氨基)-2-羟基亚氨基-1,3-二氢喹啉(见表 3 中的例 70)

向含 848mg(3mmol)例 3 化合物(反式-6-氯-3,3-二甲基-4-(乙基氧基亚氨基)-1,3-二氢喹啉-2-硫酮)的 30ml)无水乙醇中于 25℃下加入 417mg(6mmol, 2 当量)三乙基胺。反应混合物在 25℃下搅拌 18 小时,反应结束后,在真空下除去溶剂,残渣溶在 150ml 乙酸乙酯中。有机相用 2×75ml 水萃取后用硫酸钠干燥,在真空下除去溶剂。这种方式得到的粗产物用正戊烷研磨,得到 810mg(2.88mmol)所要的化合物(收率 96%),熔点 192—193℃(RF -值:0.25;展开剂:正庚烷/乙酸乙酯 3:1)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.25 (s, 6 H), 4.15 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.28 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J = 8, 2.5 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 9.33 (br. s, 1 H), 10.13 (br. s, 1 H)

MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 282$

例 13b

反式-6-氯-3,3-二甲基-2-(甲基氨基)喹啉-4(3H)-
酮-4-O-乙基肟(见表 3 中例 127

于 25℃ 下向含 1.41g(5mmol) 例 3 化合物(反式-6-氯-3,3-
-二甲基-4-(乙基氧基亚氨基)-1,3-二氢喹啉-2-硫酮)的
50ml 无水乙醇中加入 5ml40% 甲基胺水溶液(71.4mmol)。反应混
合物在回流条件下搅拌 8 小时。反应结束后在真空下除去溶剂,残渣
经硅胶层析处理,用乙酸乙酯/正庚烷作洗脱剂分离得到
550mg (1.97mmol ;39%)所需产物,熔点 112℃(RF-值:0.51;展
开剂:乙酸乙酯/正庚烷 1:1)。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$: δ = 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3 H),
1.25 (s, 6 H), 2.79 (d, J = 4.5 Hz, 3 H), 4.14 (q, J =
7.5 Hz, 2 H), 6.98 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.16 (br. q, J =
4.5 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J = 3.9 Hz, 1 H), 8.05 (d, J =
3 Hz, 1 H)

MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 280$

表 3 中所列举的例子是类似于例 1-13b 的方法制备的:

表 3

例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Y	Fp.[°C]
14	6-Cl	Me	Me	Me	O	-OMe	117
15	6-Cl	Et	Me	Me	O	-OEt	Oil
16	6-Cl	H	Me	Me	S	-OBn	154
17	6-Cl	H	Me	Me	O	-O(2-Me-Bn)	164
18	6-Cl	H	Me	Me	S	-O(2-Me-Bn)	188
19	6-Cl	2-Me-Bn	Me	Me	O	-O(2-Me-Bn)	144
20	6-Cl	H	Me	Me	O	-O(2-NO ₂ -Bn)	144-147
21	6-Cl	H	Me	Me	S	-O(2-NO ₂ -Bn)	182
22	6-Cl	2-NO ₂ -Bn	Me	Me	O	-O(2-NO ₂ -Bn)	136-137
23	6-Cl	H	Me	Me	O	-O(3-Cl-Bn)	178
24	6-Cl	H	Me	Me	S	-O(3-Cl-Bn)	139

表 3 (续)

例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Y	Fp.[°C]
25	6-Cl	3-Cl-Bn	Me	Me	O	-O(3-Cl-Bn)	113
26	6-Cl	H	Me	Me	O	-O(4-Cl-Bn)	197
27	6-Cl	H	Me	Me	S	-O(4-Cl-Bn)	152
28	6-Cl	4-Cl-Bn	Me	Me	O	-O(4-Cl-Bn)	129-130
29	6-Cl	H	Me	Me	O	-O(2-Cl-Bn)	186
30	6-Cl	H	Me	Me	S	-O(2-Cl-Bn)	183
31	6-Cl	2-Cl-Bn	Me	Me	O	-O(2-Cl-Bn)	169-171
32	6-Cl	H	Me	Me	O	-OC ₂ H ₄ OMe	158
33	6-Cl	H	Me	Me	S	-OC ₂ H ₄ OMe	166
34	6-Cl	H	Me	Me	O	-OMe	167
35	6-Cl	H	Me	Me	S	-OMe	179
36	6-MeO	H	Me	Me	O	-OH	239

表 3 (续)

例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Y	Fp.[°C]
37	6-MeO	H	Me	Me	O	-OEt	154
38	6-Cl	H	Et	H	O	-OH	236-238
39	6-Cl	H	Et	H	O	-OEt	188-189
40	6-Cl	H	Et	H	O	-OiPr	186-188
41	6-Cl	H	Et	H	O	H	259-260
42	6-Cl	H	Et	H	S	H	> 240
43	6-MeO	H	Me	Me	S	-OEt	146
44	6-MeO	H	Me	Me	O	-OiPr	182
45	6-MeO	H	Me	Me	S	-OiPr	177
46	6-MeO	H	Me	Me	S	-O-CO-OC(Me)=CH ₂	168-169
47	6-Cl	H	Me	Me	O	-O-CH ₂ CH=CH ₂	151
48	6-Cl	H	Me	Me	S	-O-CH ₂ CH=CH ₂	149

表 3 (续)

例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Y	Fp.[°C]
49	6-Cl	H	Me	Me	O	-O-C ₂ H ₄ SMe	149
50	6-Cl	H	Me	Me	S	-O-C ₂ H ₄ SMe	127
51	6-Cl	H	Me	Me	O	-O-CH ₂ C≡CH	176
52	6-Cl	H	Me	Me	O	-O-CH(Me)C ₂ H ₅	145
53	6-MeO	H	Me	Me	O	-O-COCH ₃	178-179
54	6-MeO	H	Me	Me	S	-O-COCH ₃	150-152
55	6-MeO	H	Me	Me	O	-O-CO-OC(CH ₃) ₂	154
56	6-MeO	H	Me	Me	S	-O-CO-OC(CH ₃) ₂	150
57	6-MeO	H	CH ₃	CH ₃	O	O-CO _i Pr	154
58	6-MeO	H	CH ₃	CH ₃	S	O-CO _i Pr	160
59	6-MeO	H	CH ₃	CH ₃	O	OCO-C(CH ₃)=CH ₂	146
60	6-MeO	H	CH ₃	CH ₃	S	OCO-C(CH ₃)=CH ₂	169

表 3 (续)

例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Y	Fp.[°C]
61	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	NOiPr	OiPr	64
62	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	S	-N = C(CH ₃) ₂	201
63	6-OMe	H	CH ₃	CH ₃	O	OCOCH ₃	179
64	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	O	O-(2-pyridyl)	183
65	6-OMe	H	CH ₃	CH ₃	O	O-CH ₂ Ph	145
66	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	S	O-(2-pyridyl)	187
67	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	S	O-CH(CH ₃)C ₂ H ₅	160
68	6-MeO	H	CH ₃	CH ₃	O	O-(2-CH ₂ C ₅ H ₄ N)	139
69	6-MeO	H	CH ₃	CH ₃	S	O-(2-CH ₂ C ₅ H ₄ N)	143-144
70	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	NOH	O-C ₂ H ₅	192-193
71	6-OC ₂ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	O	O-C ₂ H ₅	133-135
72	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	NOC ₂ H ₅	O-C ₂ H ₅	Harz

表 3 (续)

例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Y	Fp.[°C]
73	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	N-OiPr	O-C ₂ H ₅	80-81
74	6-n-C ₄ H ₉ O	H	CH ₃	CH ₃	O	OC ₂ H ₅	111
75	6-n-C ₄ H ₉ O	H	CH ₃	CH ₃	O	OiPr	133
76	6-C ₂ H ₅ O	H	CH ₃	CH ₃	S	OC ₂ H ₅	141-144
77	6-MeS	H	CH ₃	CH ₃	O	OC ₂ H ₅	116-117
78	6-MeS	H	CH ₃	CH ₃	O	OiPr	134-135
79	6-n-C ₄ H ₉ O	H	CH ₃	CH ₃	S	OC ₂ H ₅	134
80	6-n-C ₄ H ₉ O	H	CH ₃	CH ₃	S	OiPr	159
81	6-MeS	H	CH ₃	CH ₃	S	OC ₂ H ₅	133
82	6-MeS	H	CH ₃	CH ₃	S	OiPr	154
83	6-CF ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	O	OC ₂ H ₅	68-69
84	6-CF ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	S	OC ₂ H ₅	127

表 3 (续)

例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Y	Fp.[°C]
85	6-CF ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	O	OiPr	168-169
86	6-MeO	H	CH ₃	CH ₃	NOH	OC ₂ H ₅	144-150
87	6-CF ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	S	OiPr	Harz
88	6-MeO	H	CH ₃	CH ₃	O	N- 苯基	193
89	6-MeO	H	CH ₃	CH ₃	S	N- 苯基	230
90	6-iPr	H	CH ₃	CH ₃	O	OC ₂ H ₅	103-105
91	6-iPr	H	CH ₃	CH ₃	S	OC ₂ H ₅	94-95
92	6-iPr	H	CH ₃	CH ₃	NOH	OC ₂ H ₅	163-165
93	6-吗啉-4-基	H	CH ₃	CH ₃	O	OC ₂ H ₅	181-183
94	6-吗啉-4-基	H	CH ₃	CH ₃	S	OC ₂ H ₅	172-173
95	6-环己基	H	CH ₃	CH ₃	O	OiPr	175-176
96	6-环己基	H	CH ₃	CH ₃	S	OiPr	160-161

表 3 (续)

例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Y	Fp.[°C]
97	6-环己基	H	CH ₃	CH ₃	O	OC ₂ H ₅	130
98	6-环己基	H	CH ₃	CH ₃	S	OC ₂ H ₅	153-154
99	6-苯基	H	CH ₃	CH ₃	O	OC ₂ H ₅	176
100	6-苯基	H	CH ₃	CH ₃	S	OC ₂ H ₅	169
101	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	O	N=CH-苯基	185
102	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	S	N=CH-苯基	179
103	6-吡啶-4-基-甲基	H	CH ₃	CH ₃	O	OC ₂ H ₅	137
104	6-吡啶-4-基-甲基	H	CH ₃	CH ₃	S	OC ₂ H ₅	205
105	6-MeO	H	CH ₃	CH ₃	O	N=C(CH ₃) ₂	113-115
106	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	O	N=C(Et) ₂	142
107	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	O	N=环戊基	210
108	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	S	NH ₂	238

表 3 (续)

例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Y	Fp.[°C]
109	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	NOH	OH	203-204
110	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	S	N=C(Et) ₂	145
111	6-Cl	H	-(CH ₂) ₅ ⁻		O	OC ₂ H ₅	216
112	6-Cl	H	-(CH ₂) ₅ ⁻		S	OC ₂ H ₅	202
113	6-Cl	H	-(CH ₂) ₅ ⁻		NOH	OC ₂ H ₅	205
114	6-Cl	H	-(CH ₂) ₃ ⁻		O	OC ₂ H ₅	168-174
115	6-Cl	H	-(CH ₂) ₃ ⁻		S	OC ₂ H ₅	160-162
116	6-Cl	H	-(CH ₂) ₃ ⁻		O	OiPr	180
117	6-Cl	H	-(CH ₂) ₄ ⁻		S	OiPr	200
118	6-Cl	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	O	OC ₂ H ₅	138
119	6-Cl	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	O	OiPr	143
120	6-Cl	H	-(CH ₂) ₃ ⁻		S	OiPr	178

表 3 (续)

例号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Y	Fp.[°C]
121	6-Cl	H			O	OC ₂ H ₅	180
122	6-Cl	H			S	OC ₂ H ₅	164
123	6-Cl	H			O	OiPr	189
124	6-OE+	H			NOH	NOC ₂ H ₅	103-105
125*	6-MeO	H			N-CH ₃	OiPr	100-102
126*	6-Cl	H			N-n-butyl	OC ₂ H ₅	40
127*	6-Cl	H			N-CH ₃	OC ₂ H ₅	112
128*	6-MeO	H			N-benzyl	OiPr	68-69
129*	6-Cl	H			N-CH ₂ -CH ₂ OH	OC ₂ H ₅	119
130*	6-Cl	H			N-benzyl	OC ₂ H ₅	101
131*	6-Cl	H			N-phenyl	OC ₂ H ₅	Öl
132*	6-Cl	H			N-(4-Cl-phenyl)	OC ₂ H ₅	Öl

表 3 (续)

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Y	Fp.[°C]
133*	6- 环己基	H	CH ₃	CH ₃	N-CH ₃	OC ₂ H ₅	Öl
134*	6- 苯基	H	CH ₃	CH ₃	N-CH ₃	OC ₂ H ₅	Öl
135	6-MeO	H	CH ₃	CH ₃	O	OC(O)N(CH ₃) ₂	228
136	6-MeO	H	CH ₃	CH ₃	O	OC(O)-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	Öl

* 带*号的例子是作为反应产物的互变异构体形式 1 a 化合物的¹ H-NMR 谱