

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02815920.9

[51] Int. Cl.

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 7 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 100509801C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 233/96 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

C07D 239/46 (2006.01)

C07D 239/48 (2006.01)

C07C 211/00 (2006.01)

[22] 申请日 2002.8.9 [21] 申请号 02815920.9

[30] 优先权

[32] 2001. 8. 13 [33] EP [31] 01203090.4

[32] 2002. 6. 10 [33] EP [31] 02077748.8

[86] 国际申请 PCT/EP2002/008953 2002.8.9

[87] 国际公布 WO2003/016306 英 2003.2.27

[85] 进入国家阶段日期 2004.2.13

[73] 专利权人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯特恩豪特斯路 30 号

[72] 发明人 J·E·G·古勒蒙特

P·帕兰德吉安 M·R·德乔格

L·M·H·科伊曼斯

H·M·温克斯

F·F·D·达雅尔特 J·赫勒斯

K·J·A·范亚肯 P·J·勒维

P·A·J·詹森

[56] 参考文献

CN1322198A 2001.11.14

审查员 田丁丁

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 刘冬

权利要求书 19 页 说明书 105 页

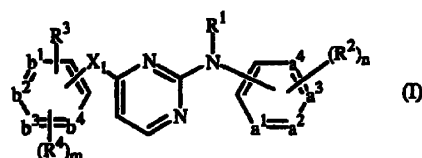
[54] 发明名称

抑制 HIV 的嘧啶衍生物

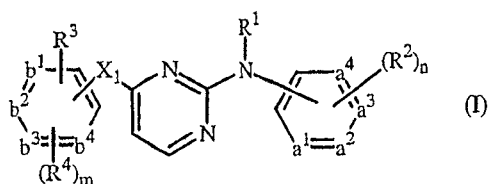
[57] 摘要

本发明涉及式(I)、其 N-氧化物、药学上可接受的加成盐、季铵以及立体化学异构体的 HIV 复制抑制剂,其中含有 $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 和 $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ 的环代表苯基,吡啶基,嘧啶基,吡嗪基,哒嗪基; n 为 0-5; m 为 1-4; R¹ 为氢; 芳基; 甲酰基; C₁₋₆烷基羰基; C₁₋₆烷基; C₁₋₆烷氧羰基; 取代的 C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷基羰基; R² 为羟基, 卤素, 任选被取代的 C₁₋₆烷基, C₃₋₇环烷基, 任选被取代的 C₂₋₆烯基, 任选被取代的 C₂₋₆炔基, C₁₋₆烷氧基, C₁₋₆烷氧羰基, 羧基, 氰基, 硝基, 氨基, 单-或二(C₁₋₆烷基)氨基, 多卤代甲基, 多卤代甲氧基, 多卤代甲硫基, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ 或 5-元杂环基; X₁ 表示 $-NR^5-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, C1-C4 烷二基,

$-CHOH-$, $-S-$, $-S(=O)_p-$, $-X_2-C_{1-4}$ 烷二基-或 $-C_{1-4}$ 烷二基 $-X_2-$; R₃ 为 NHR^{13} ; $NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-NHR^{13}$; $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-R^{15}$; $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; 取代的 C₁₋₆烷基; 任选被取代的 C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基; 取代的 C₂₋₆烯基; 取代的 C₂₋₆炔基; 被羟基和第二个取代基取代的 C₁₋₆烷基; $-C(=N-O-N^8)-C_{1-4}$ 烷基; R⁷; 或 $-X_3-R^7$; R⁴ 表示卤素, 羟基, C₁₋₆烷基, C₃₋₇环烷基, C₁₋₆烷氧基, 氰基, 硝基, 多卤代 C₁₋₆烷基, 多卤代 C₁₋₆烷氧基, 氨基, C₁₋₆烷氧羰基, C₁₋₆烷基羰基, 甲酰基, 氨基, 单或二(C₁₋₄烷基)氨基; 其作为药物的用途, 其制备方法以及含它们的药物组合物。



1. 下式化合物、



其 N-氧化物、药学上可接受的加成盐、季铵或立体化学异构体、其中

$-a^1=a^2$ $-a^3=a^4$ -表示下式的二价基团,

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-1)

$-b^1=b^2$ $-b^3=b^4$ -表示下式的二价基团,

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (b-1)

n 为 1;

m 为 1, 2, 3 或 4;

R^1 表示氢; 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、 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 C_{1-6} 烷基羰基;

各个 R^2 独立地的表示

氰基、或

$-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$;

且

X_1 为 $-\text{NR}^5-$ 、 $-\text{NH}-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 C_{1-4} 烷二基、 $-\text{CHOH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_p-$ 、 $-\text{X}_2-C_{1-4}$ 烷二基-或 $-C_{1-4}$ 烷二基- X_2- ;

X_2 表示 $-\text{NR}^5-$ 、 $-\text{NH}-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CHOH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_p-$;

R^3 表示 NHR^{13} ; $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}^{13}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{15}$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{16}$; 被氰基或氧羰基取代的 C_{2-6} 烷基; 被 NR^9R^{10} 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 取代的 C_{1-6} 烷基; 被两个或多个各自独立地选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{1-6} 烷基; 被一个或多个各自独立地选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代且其中连接在同一

个碳原子上的两个氢原子被 C_{1-4} 烷二基置换的 C_{1-6} 烷基；被羟基和选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的第二个取代基取代的 C_{1-6} 烷基；任选被一个或多个各自独立地选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；被一个或多个各自独立地选自卤素、氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{2-6} 烯基；被一个或多个各自独立地选自卤素、氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{2-6} 炔基； $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ 烷基； R^7 或 $-X_3-R^7$ ；

X_3 为 $-NR^5-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$ 、 $-X_2-C_{1-4}$ 烷二基-、 $-C_{1-4}$ 烷二基- X_{2a} -、 $-C_{1-4}$ 烷二基- $X_{2b}-C_{1-4}$ 烷二基-、 $-C(=N-OR^8)-C_{1-4}$ 烷二基-；

其中 X_{2a} 为 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$ ；和

其中 X_{2b} 为 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$ ；

R^4 表示卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、硝基、多卤代 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷氧基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、甲酰基、氨基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基或 R^7 ；

R^5 为氢；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 C_{1-6} 烷基羰基；

R^6 为 C_{1-4} 烷基、氨基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基或多卤代 C_{1-4} 烷基；

R^7 表示单环、二环或三环的饱和、部分饱和或芳香的碳环或者单环、二环或三环的饱和、部分饱和或芳香的杂环，其中各所述的碳环或杂环环系任选可被一、二、三、四或五个各自独立地选自卤素、羟基、巯基、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、单-或二(C_{1-6} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基、甲酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷硫基、氰基、硝基、多卤代 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷氧基、氨基羰基、 $-CH(=N-O-R^8)$ 、 R^{7a} 、 $-X_3-R^{7a}$ 或 $R^{7a}-C_{1-4}$ 烷基的取代基取代；

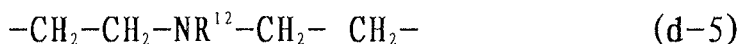
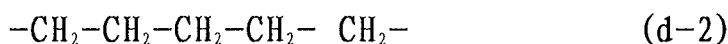
R^{7a} 为表示单环、二环或三环的饱和、部分饱和或芳香的碳环或者单环、二环或三环的饱和、部分饱和或芳香的杂环，其中各所述的碳环或杂环环系任选可被一、二、三、四或五个各自独立地选自卤素、羟基、巯基、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、单-或二(C_{1-6} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基、甲酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、

C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷硫基、 氰基、 硝基、 多卤代 C_{1-6} 烷基、 多卤代 C_{1-6} 烷氧基、 氨羰基、 $-\text{CH}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)$ 的取代基取代；

R^8 为氢、 C_{1-4} 烷基、 芳基或芳基 C_{1-4} 烷基；

R^9 及 R^{10} 各自独立地为氢； 羟基； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷基羰基； C_{1-6} 烷氧羰基； 氨基； 单-或二（ C_{1-6} 烷基）氨基； 单-或二（ C_{1-6} 烷基）氨羰基； $-\text{CH}(=\text{NR}^{11})$ 或 R^7 ， 其中上述各 C_{1-6} 烷基基团任选可各自独立地被一个或两个各自独立地选自羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 羟基 C_{1-6} 烷氧基、 羧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 氰基、 氨基、 亚氨基、 单-或二（ C_{1-4} 烷基）氨基、 多卤代甲基、 多卤代甲氧基、 多卤代甲硫基、 $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^6$ 、 R^7 的取代基取代； 或

R^9 和 R^{10} 可一起形成下式的二价基团；



R^{9a} 代表羟基； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷基羰基； C_{1-6} 烷氧羰基； 氨基； 单-或二（ C_{1-6} 烷基）氨基； 单-或二（ C_{1-6} 烷基）氨羰基； $-\text{CH}(=\text{NR}^{11})$ 或 R^7 ， 其中， R^{9a} 定义中的上述各 C_{1-6} 烷基任选各自独立地可被一个或两个各自独立地选自羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 羟基 C_{1-6} 烷氧基； 羧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 氰基、 氨基、 亚氨基、 单-或二（ C_{1-4} 烷基）氨基； 多卤代甲基、 多卤代甲氧基、 多卤代甲硫基、 $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^6$ 、 R^7 的取代基取代；

R^{9a} 也可与 R^{10} 一起形成式 (d-1)、 (d-2)、 (d-3)、 (d-4)、 (d-5) 或 (d-6) 的二价基团

R^{11} 为氰基； 任选被 C_{1-4} 烷氧基、 氰基、 氨基、 单-或二（ C_{1-4} 烷基）氨基或氨羰基取代的 C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 烷基羰基； C_{1-4} 烷氧羰基、 氨羰基、 单-或二（ C_{1-4} 烷基）氨羰基；

R^{12} 为氢或 C_{1-4} 烷基；

R^{13} 和 R^{14} 各自独立地为任选被氰基或氨羰基取代的 C_{1-6} 烷基、 任选

被氰基或氨基取代的 C_{2-6} 烯基、任选被氰基或氨基取代的 C_{2-6} 炔基；

R^{15} 为被氰基或氨基取代的 C_{1-6} 烷基；

R^{16} 为任选被氰基或氨基取代的 C_{1-6} 烷基，或 R^7 ；

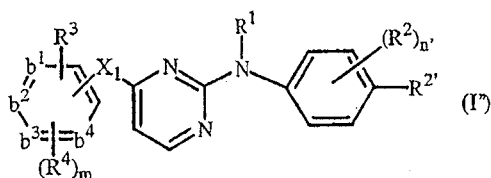
p 表示 1 或 2；

芳基为苯基或被一、二、三、四或五个各自独立地选自卤素、羟基、巯基、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、单-或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷硫基、氰基、硝基、多卤代 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷氧基、氨基羰基、 R^7 或 $-X_3-R^7$ 的取代基取代的苯基。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R^3 为被至少一个选自 NR^9R^{10} 或 R^7 的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；被至少一个选自氰基、氨基羰基、 NR^9R^{10} 或 R^7 的取代基取代且其中连接在相同碳原子上的两个氢原子被 C_{1-4} 烷二基所置换的 C_{1-6} 烷基；被羟基和第二个选自氰基、氨基羰基、 NR^9R^{10} 或 R^7 的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；被至少一个选自氰基、氨基羰基、 NR^9R^{10} 或 R^7 的取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；被至少一个选自氰基、氨基羰基、 NR^9R^{10} 或 R^7 的取代基取代的 C_{2-6} 烯基；被至少一个选自氰基、氨基羰基、 NR^9R^{10} 或 R^7 的取代基取代的 C_{2-6} 炔基； $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ 烷基； R^7 或 $-X_3-R^7$ ； R^4 为卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、硝基、多卤代 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷氧基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、甲酰基、氨基、单-或二 (C_{1-4} 烷基) 氨基； R^7 为单环、二环或三环饱和、部分饱和或芳香碳环或单环、二环或三环饱和、部分饱和或芳香杂环，其中，每一个所述碳环或杂环环系任选可被一、二、三、四或五个各自独立地选自卤素、羟基、巯基、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、单-或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷硫基、氰基、硝基、多卤代 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷氧基、氨基羰基、 R^{7a} 、 $-X_3-R^{7a}$ 或 $R^{7a}-C_{1-4}$ 烷基的取代基取代； R^{7a} 为单环、二环或三环饱和、部分饱和或芳香碳环或者单环、二环或三环饱和、部分饱和或芳香杂环，其中，各个所述碳环或杂环环系任选可被一、二、三、四或五个各自独立地选自卤素、羟基、巯基、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、单-或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷硫基、氰基、硝基、多卤代 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷氧基、氨基羰基的

取代基取代； R^9 及 R^{10} 各自独立地为氢；羟基； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷基羰基； C_{1-6} 烷氧羰基；氨基；单-或二(C_{1-6} 烷基)氨基；单-或二(C_{1-6} 烷基)氨羰基或 R^7 ，其中每个上述 C_{1-6} 烷基可任选各自独立地被一个或二个独立地选自羟基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、羧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、氰基、氨基、亚氨基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基、多卤代甲基、多卤代甲氧基、多卤代甲硫基、 $-S(=O)_pR^6$ 、 $-NH-S(=O)_pR^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-C(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-C(=NH)R^6$ 、 R^7 的取代基取代。

3. 根据权利要求1的化合物，具有以下结构式



其中， $-b^1=b^2$ $-b^3=b^4-$ 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、及 X_1 如权利要求1中定义；

n' 为0；

$R^{2'}$ 为氰基或氨羰基。

4. 根据权利要求3的化合物，其中 R^3 为 NHR^{13} ； $NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-NHR^{13}$ ； $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-R^{15}$ ； $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$ ；被 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 取代的 C_{1-6} 烷基；被两个或多个各自独立地选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；被一个或多个各自独立地选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代且其中连接于同一个碳原子上的两个氢原子被 C_{1-4} 烷二基置换的 C_{1-6} 烷基；被羟基及选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的第二个取代基取代的 C_{1-6} 烷基；任选被一个或多个各自独立地选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；被一个或多个各自独立地选自卤素、氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{2-6} 烯基；被一个或多个各自独立地选自卤素、氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取

代基取代的 C_{2-6} 炔基； $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ 烷基； R^7 或 $-X_3-R^7$ 。

5. 根据权利要求 3 的化合物，其中 R^3 是 $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$ ；被 NR^9R^{10} ， $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ， $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 取代的 C_{1-6} 烷基；被两个或多个独立选自氰基， NR^9R^{10} ， $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ， $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；被一个或多个各自独立地选自氰基， NR^9R^{10} ， $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ， $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代，而且其中键合在相同碳原子上的 2 个氢原子被 C_{1-4} 烷二基置换的 C_{1-6} 烷基；被羟基和选自氰基， NR^9R^{10} ， $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ， $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的第二个取代基取代的 C_{1-6} 烷基；可任选地被各自独立地选自氰基， NR^9R^{10} ， $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ， $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的一个或多个取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；被各自独立地选自卤素，氰基， NR^9R^{10} ， $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ， $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的一个或多个取代基取代的 C_{2-6} 链烯基；被各自独立地选自卤素，氰基， NR^9R^{10} ， $-C(=O)-NR^9R^{10}$ ， $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的一个或多个取代基取代的 C_{2-6} 炔基； $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ 烷基； R^7 或 $-X_3-R^7$ 。

6. 根据权利要求 3 的化合物，其中 R^3 表示被氰基取代的乙基。

7. 根据权利要求 3 的化合物，其中 R^3 表示被氰基取代的 C_{2-6} 烯基。

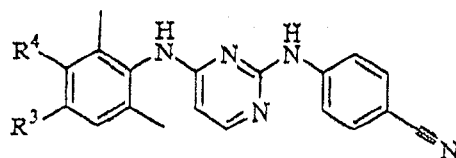
8. 根据权利要求 3-7 中的任一项的化合物，其中 $R^{2'}$ 为氰基。

9. 根据权利要求 1-7 中的任一项的化合物，其中 m 为 2。

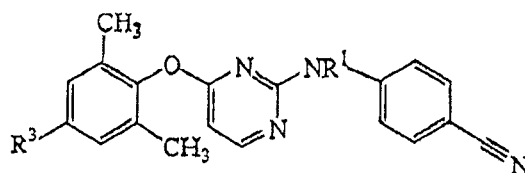
10. 根据权利要求 1-7 中的任一项的化合物，其中 R^4 为 C_{1-6} 烷基。

11. 根据权利要求 1-7 中的任一项的化合物，其中 X_1 为 NH 。

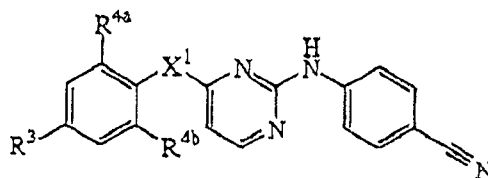
12. 根据权利要求 1 的化合物，具有以下结构式



R ³	R ⁴	
-CH=CH-CN	H	(E)
-CH=CH-CN	H	(Z)
-C(CH ₃)=CH-CN	H	(E)
-CH=C(CH ₃)-CN	H	(E)
-CH=C(CH ₃)-CN	H	(Z)



R ³	R ¹	
-CH=CH-CN	H	
-CH=C(CH ₃)-CN	H	(E)
-CH=C(CH ₃)-CN	H	(Z)



R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	X ¹	
-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	Cl	-NH	
-CH=CH-CN	CH ₃	2-呋喃基	-NH	(E)
-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	Br	-NH	
-CH=CH-CN	CH ₃	Br	-NH	(E)
-CH=CH-CN	CH ₃	Cl	-NH	(E)

其 N-氧化物、药学上可接受的加成盐、季铵或立体化学异构体。

13. 根据权利要求 12 的化合物，其中该化合物是 4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈 (E)，其 N-氧化物，药学上可接受的加成盐或季铵。

14. 根据权利要求 12 的化合物, 其中该化合物是 4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苜蓿 (E), 或其药学上可接受的加成盐。

15. 根据权利要求 12 的化合物, 其中该化合物是 4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苜蓿 (E), 或其 N-氧化物。

16. 根据权利要求 12 的化合物, 其中该化合物是 4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苜蓿 (E)。

17. 根据权利要求 14 的化合物, 其中所述化合物是 4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苜蓿 (E) 的盐酸盐。

18. 权利要求 1 至 17 任意一项所定义的化合物用于制备预防或治疗人免疫缺陷病毒感染的药物的用途。

19. 权利要求 18 所定义的化合物用于制备治疗人免疫缺陷病毒感染的药物的用途。

20. 根据权利要求 18 的化合物用途, 用于制备预防或治疗抗药性的人免疫缺陷病毒感染的药物。

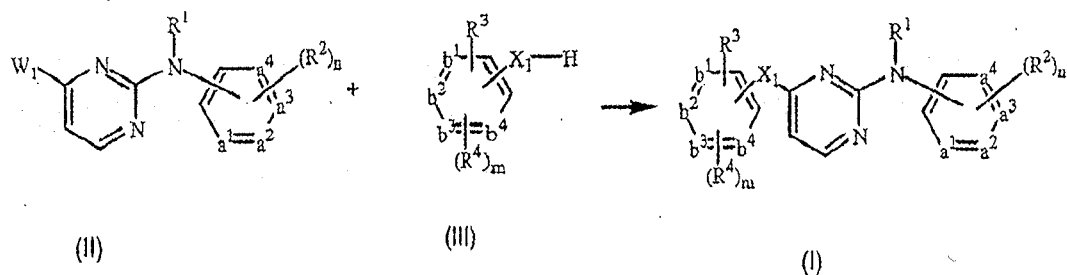
21. 根据权利要求 20 的化合物用途, 用于制备治疗抗药性的人免疫缺陷病毒感染的药物。

22. 一种药物组合物, 包括药学上可接受的载体和作为活性成分的治疗有效量的权利要求 1 至 17 任意一项的化合物。

23. 一种制备权利要求 22 的药物组合物的方法, 其特征在于将治疗有效量的权利要求 1 至 17 任意一项的化合物与药学上可接受的载体紧密地混和。

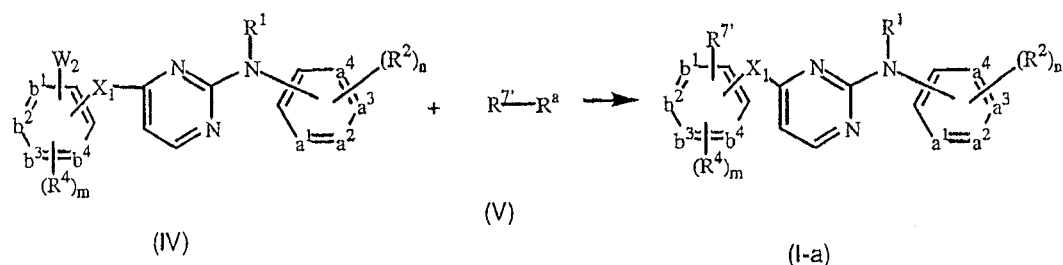
24. 一种制备权利要求 1 化合物的方法, 其特征在于

a) 将式 (II) 中间体与式 (III) 中间体反应,



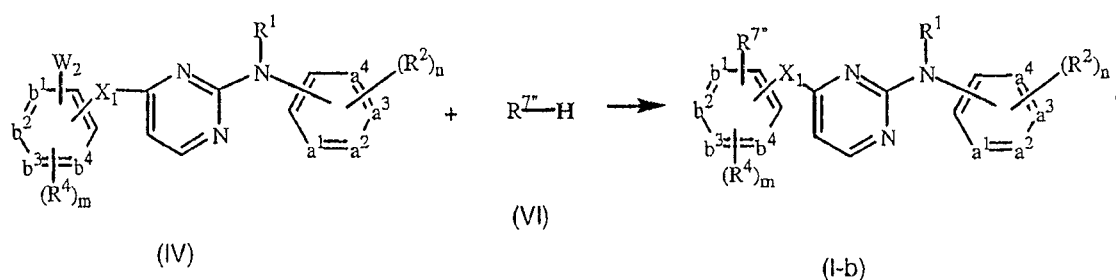
其中, W_1 为适当的离去基团, $R^1, R^2, R^3, R^4, X_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$ 及 $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ 如权利要求 1 中定义;

b) 在合适的催化剂、合适的盐以及合适的溶剂的存在下将式 (IV) 中间体与式 (V) 中间体反应



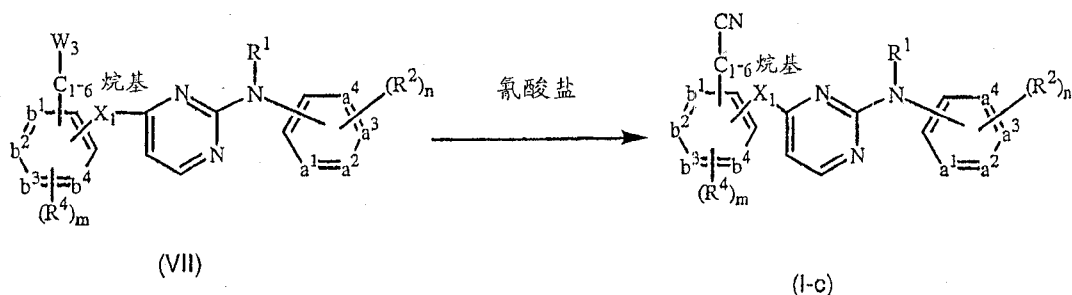
其中 W_2 为合适的离去基团, $R^1, R^2, R^4, X_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$ 及 $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ 如权利要求 1 中定义; 和 $R^{7'}$ 代表单环、二环或三环芳香环系以及 R^a 代表硼酸酯基或三 (C_{1-4} 烷基) 锡烷基;

c) 将式 (IV) 中间体与式 (VI) 中间体反应



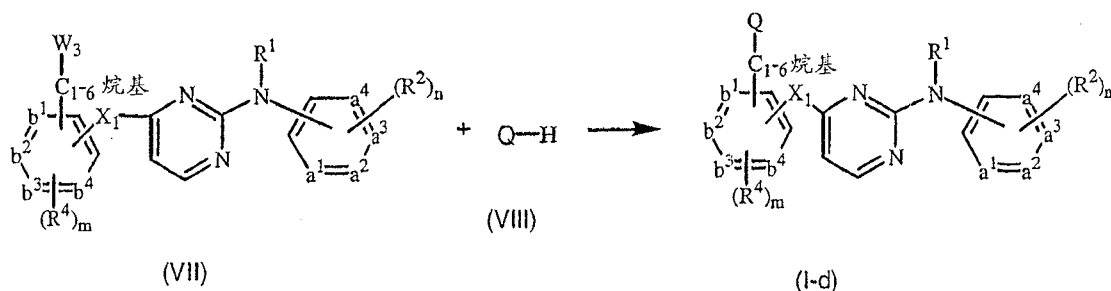
其中 W_2 为合适的离去基团, $R^1, R^2, R^4, X_1, m, n, -a^1=a^2-a^3=a^4-$ 及 $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ 如权利要求 1 中定义; $R^{7''}$ 代表单环、二环或三环饱和环系;

d) 在合适的溶剂的存在下将式 (VII) 中间体与适当的氰酸盐反应



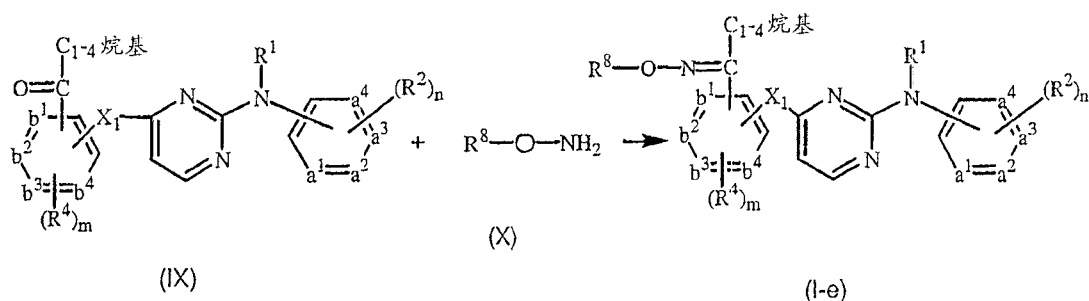
其中 W_3 为合适的离去基团, R^1 、 R^2 、 R^4 、 X_1 、 m 、 n 、 $-a^1=a^2$ 、 $-a^3=a^4$ 及 $-b^1=b^2$ 、 $-b^3=b^4$ 如权利要求 1 中定义;

e) 将式 (VII) 中间体与式 (VIII) 中间体任选在合适的盐和合适的溶剂的存在下反应



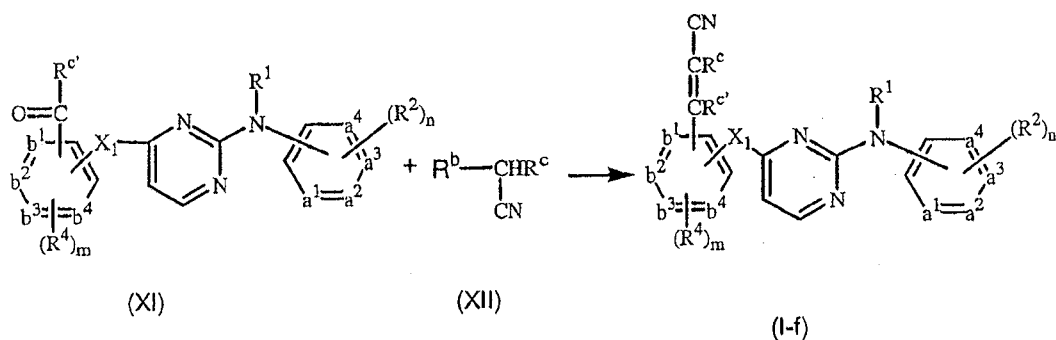
其中 W_3 为合适的离去基团, R^1 、 R^2 、 R^4 、 X_1 、 m 、 n 、 $-a^1=a^2$ 、 $-a^3=a^4$ 及 $-b^1=b^2$ 、 $-b^3=b^4$ 如权利要求 1 定义; Q 代表 R^7 ; NR^9R^{10} 或任选被 CN 、 R^7 或 NR^9R^{10} 取代的 C_{1-6} 烷氧基;

f) 在合适的溶剂的存在下将式 (IX) 中间体与式 (X) 中间体反应



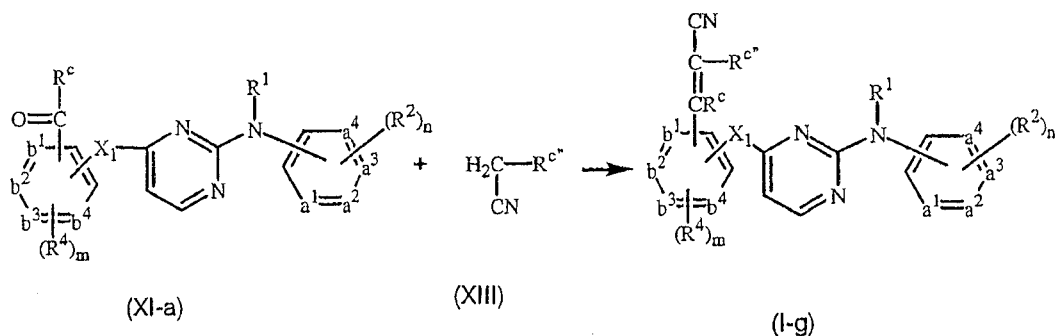
其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^8 、 X_1 、 m 、 n 、 $-a^1=a^2$ 、 $-a^3=a^4$ 及 $-b^1=b^2$ 、 $-b^3=b^4$ 如权利要求 1 中定义;

g) 在合适的盐和合适的溶剂的存在下将式 (XI) 中间体与代表适当的磷叶立德前体的式 (XII) 维悌希或 Horner-Emmons 试剂反应



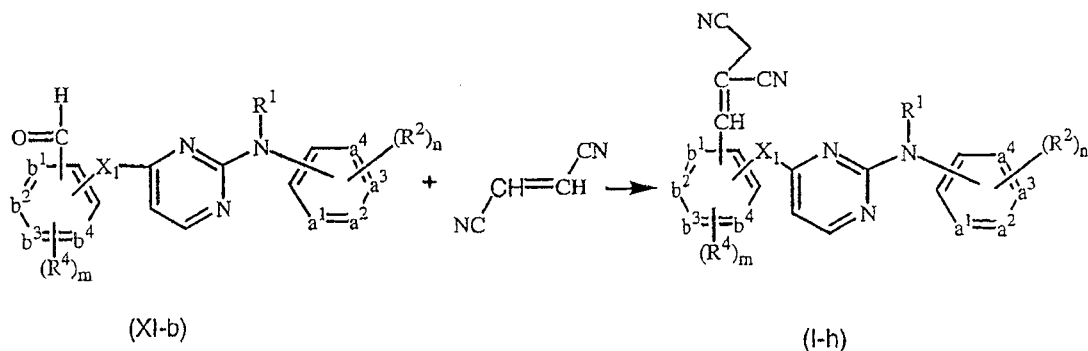
其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 X_1 、 m 、 n 、 $-a^1=a^2$ 、 $-a^3=a^4$ 及 $-b^1=b^2$ 、 $-b^3=b^4$ 如权利要求 1 中定义； R^c 代表氢或 C_{1-4} 烷基， $R^{c'}$ 代表氢、 C_{1-4} 烷基或 R^7 ，前提是 $CR^{c'}=CR^c$ 仅限于 C_{2-6} 烯基，以及 R^b 代表 $(\text{苯基})_3P^+-Cl^-$ 或 $(CH_3CH_2-O)P(=O)-$ ；

h) 在适当的溶剂的存在下将式 (XI) 中间体与式 (XIII) 中间体反应



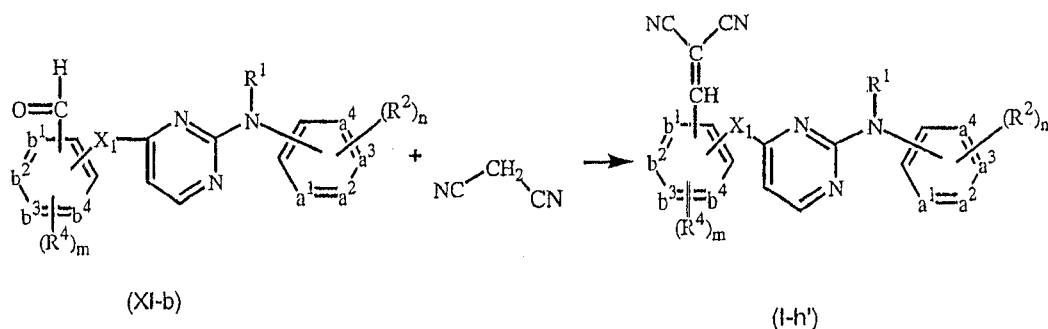
其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^7 、 X_1 、 m 、 n 、 $-a^1=a^2$ 、 $-a^3=a^4$ 及 $-b^1=b^2$ 、 $-b^3=b^4$ 如权利要求 1 中定义； R^c 代表氢或 C_{1-4} 烷基， $R^{c''}$ 代表 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 ；

i) 在三丁基磷和合适的溶剂的存在下将式 (XI-b) 中间体与 2-丁烯二腈反应

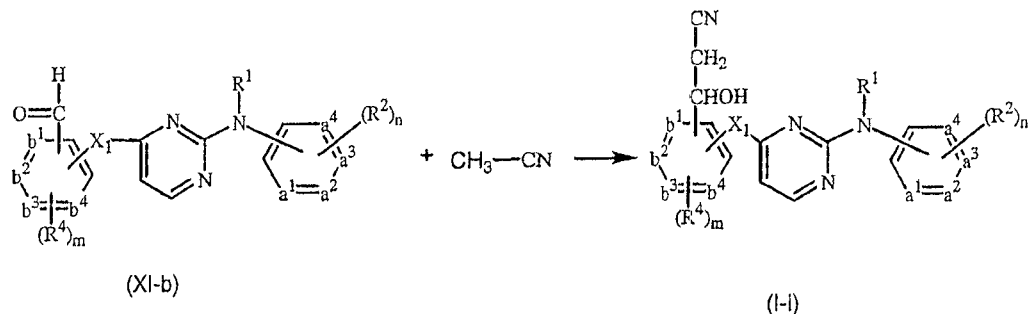


其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 X_1 、 m 、 n 、 $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 及 $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ 如权利要求 1 中定义；

j) 在适当的碱和适当的溶剂的存在下将式 (XI-b) 中间体与丙二腈反应

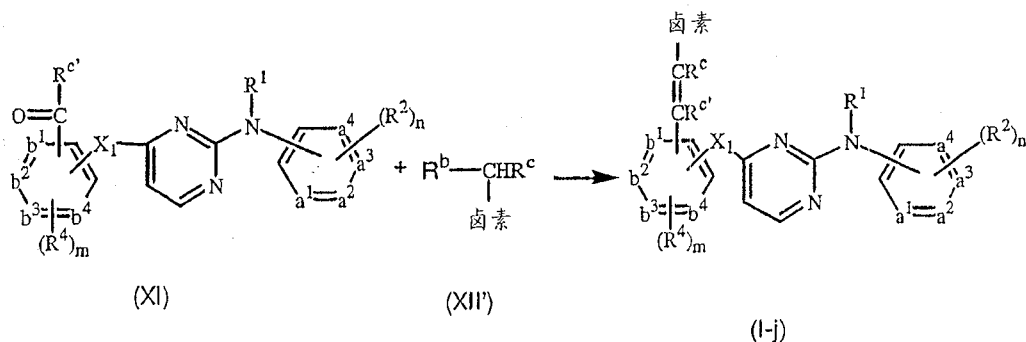


k) 在适当的夺质子试剂、合适的夺质子试剂的底物和适当的溶剂的存在下将式 (XI-b) 中间体与 CH_3-CN 反应



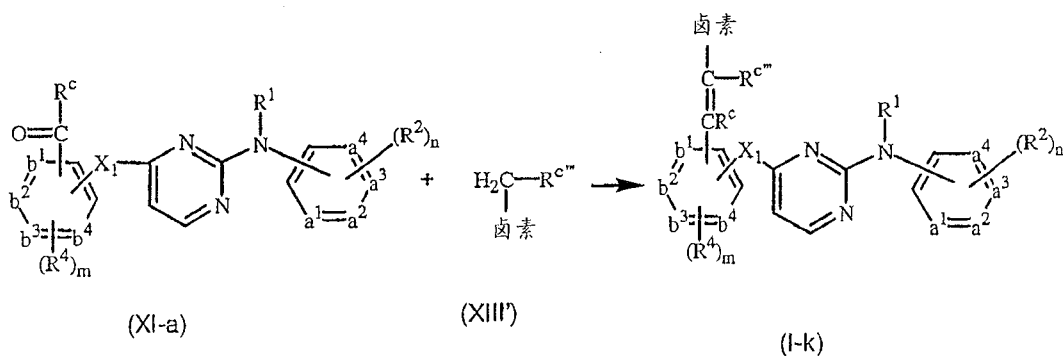
其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 X_1 、 m 、 n 、 $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 及 $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ 如权利要求 1 定义；

l) 在 $n-BuLi$ 和适当的溶剂的存在下将式 (XI) 中间体与代表适当的磷叶立德前体的式 (XII') 维悌希或 Horner-Emmons 试剂反应



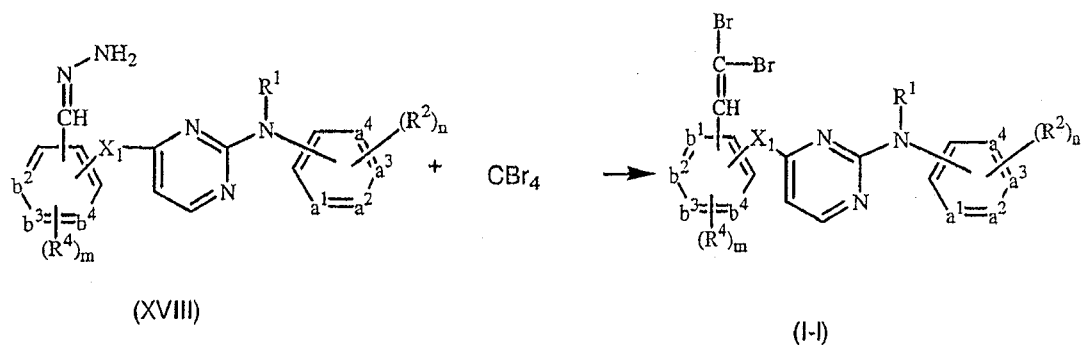
其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 X_1 、 m 、 n 、 $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 及 $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ 如权利要求 1 中定义, R^c 代表氢或 C_{1-4} 烷基, $R^{c'}$ 代表氢、 C_{1-4} 烷基或 R^7 , 前提是 $CR^{c'}=CR^c$ 仅限于 C_{2-6} 烯基, R^b- 代表(苯基) $_3P^+-Cl^-$ 或 $(CH_3CH_2-O)_2P(=O)-$;

m) 在合适的 Horner-Emmons 试剂、 $nBuLi$ 、1,1,1-三甲基-N-(三甲基甲硅烷基)-甲硅烷胺和适当的溶剂的存在下将式 (XI-a) 中间体与式 (XIII') 中间体反应

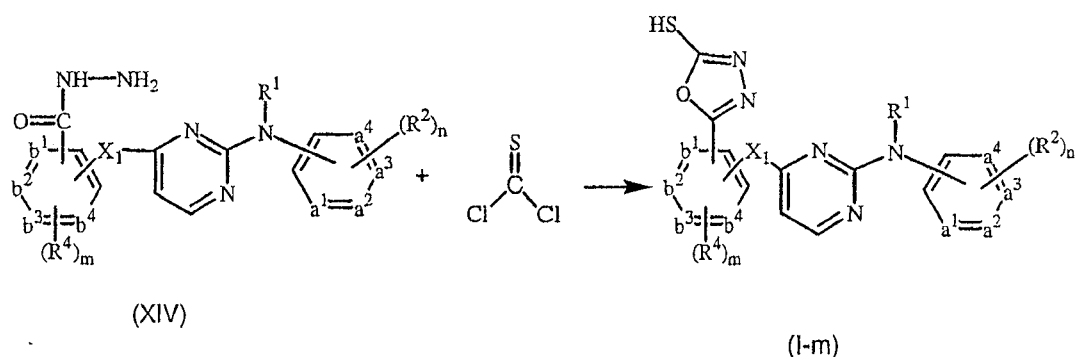


其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 X_1 、 m 、 n 、 $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 及 $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ 如权利要求 1 中定义, R^c 代表氢或 C_{1-4} 烷基, $R^{c'''}$ 代表 CN 、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 ;

n) 在合适的催化剂盐、合适的碱和合适的溶剂的存在下将式 (XVIII) 中间体与 $CBBr_4$ 反应

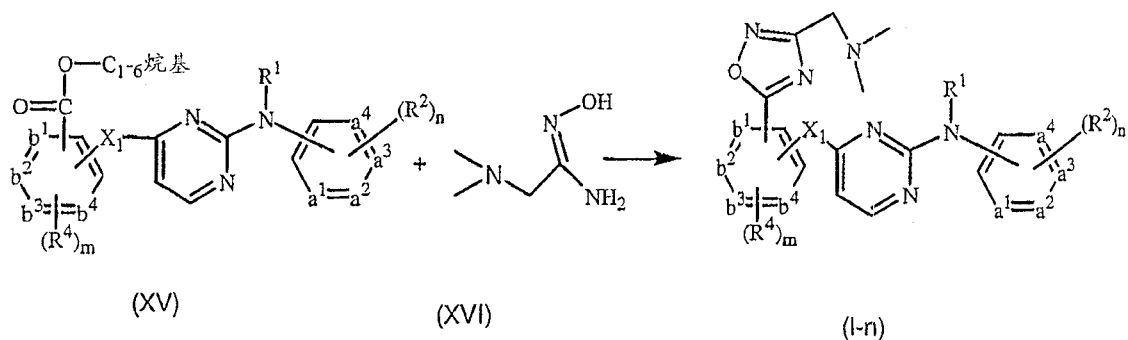


o) 在合适的溶剂存在下将式 (XIV) 中间体与 $\text{Cl}_2\text{C}=\text{S}$ 反应



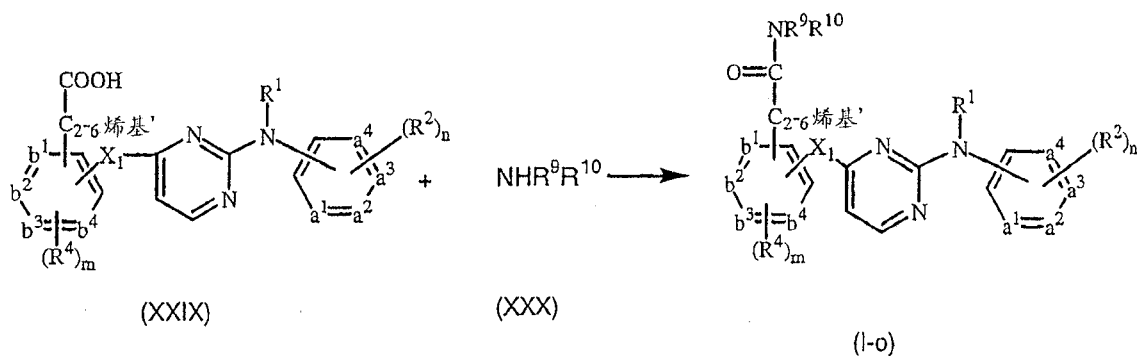
其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 X_1 、 m 、 n 、 $-\text{a}^1=\text{a}^2-\text{a}^3=\text{a}^4-$ 及 $-\text{b}^1=\text{b}^2-\text{b}^3=\text{b}^4-$ 如权利要求 1 中定义；

p) 在合适的溶剂存在下将式 (XV) 中间体与式 (XVI) 中间体反应



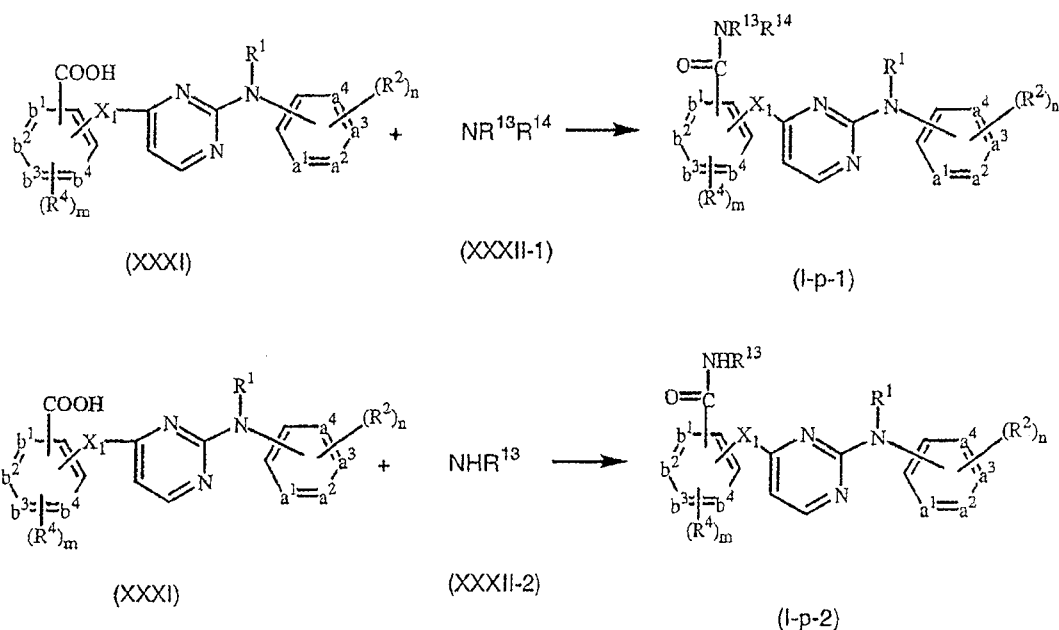
其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 X_1 、 m 、 n 、 $-\text{a}^1=\text{a}^2-\text{a}^3=\text{a}^4-$ 及 $-\text{b}^1=\text{b}^2-\text{b}^3=\text{b}^4-$ 如权利要求 1 中定义；

q) 在羟基苯并三唑和乙基二甲基氨基丙基碳化二亚胺、适当的溶剂和任选在适当的碱的存在下将式 (XXIX) 中间体与式 (XXX) 中间体反应



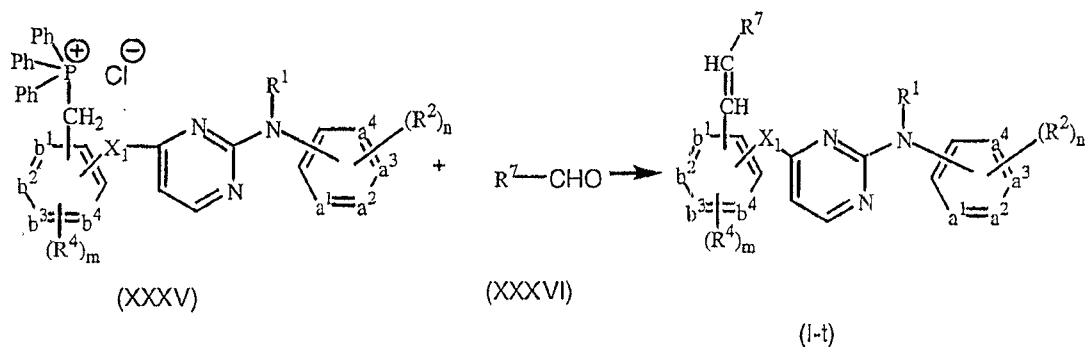
其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 、 X_1 、 m 、 n 、 $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 及 $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ 如权利要求 1 中定义且 C_{2-6} 烯基' 代表任选被氰基取代的 C_{2-6} 烯基;

r) 在羟基苯并三唑和乙基二甲基氨基丙基碳化二亚胺和适当溶剂存在下以及任选在适当的碱的存在下将式 (XXXI) 中间体与式 (XXXII-1) 或 (XXXII-2) 中间体反应



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^{13} 、 R^{14} 、 X_1 、 m 、 n 、 $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 及 $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ 如权利要求 1 中定义;

s) 在合适的溶剂的存在下将式 (XI-b) 中间体与式 (XXXIII) 中间体反应



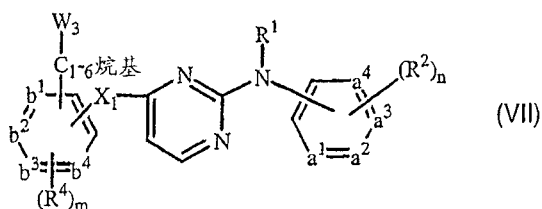
其中 R¹、R²、R⁴、R⁷、X₁、m、n、-a¹=a²-a³=a⁴-及-b¹=b²-b³=b⁴-如权利要求 1 中定义；

并且，任选，可以按照本领域已知的转化反应将式 (I) 化合物互相转化；并且，任选，通过用酸处理将式 (I) 化合物转化成有治疗活性的无毒酸加成盐，或相反地，通过用碱处理将酸加成盐形式转化成游离碱；并且，任选，制备其立体化学异构体形式、N-氧化物形式和季铵盐。

25. 一种产品，包括 (a) 根据权利要求 1 至 17 任意一项的化合物，和 (b) 另一种抗逆转录病毒化合物，作为一种联合制剂用于同时的、分开的或者相继的治疗人免疫缺陷病毒感染的用途。

26. 一种药物组合物，包括药学上可接受的载体和作为活性成分的 (a) 根据权利要求 1 至 17 任意一项的化合物，和 (b) 另一种抗逆转录病毒化合物。

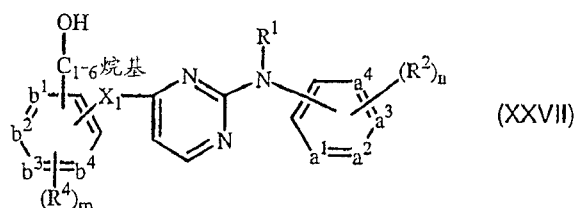
27. 下式化合物、



其 N-氧化物、药学上可接受的加成盐、季铵或立体化学异构体，其中

R¹、R²、R⁴、X₁、m、n、-a¹=a²-a³=a⁴-和-b¹=b²-b³=b⁴-如权利要求 1 中定义，且 W₃ 代表合适的离去基团。

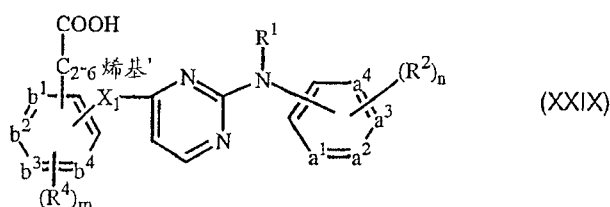
28. 下式化合物、



其 N-氧化物、药学上可接受的加成盐、季铵或立体化学异构体，其中

R^1 、 R^2 、 R^4 、 X_1 、 m 、 n 、 $-a^1=a^2$ $-a^3=a^4$ -和 $-b^1=b^2$ $-b^3=b^4$ -如权利要求 1 中定义。

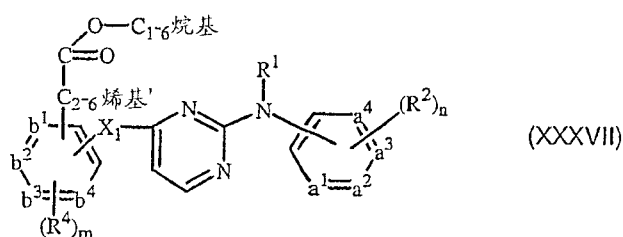
29. 下式化合物、



其 N-氧化物、药学上可接受的加成盐、季铵或立体化学异构体，其中

R^1 、 R^2 、 R^4 、 X_1 、 m 、 n 、 $-a^1=a^2$ $-a^3=a^4$ -和 $-b^1=b^2$ $-b^3=b^4$ -如权利要求 1 中定义，且 C_{2-6} 烯基'代表任选被氰基取代的 C_{2-6} 烯基。

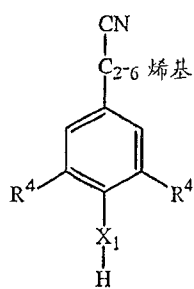
30. 下式化合物、



其 N-氧化物、药学上可接受的加成盐、季铵或立体化学异构体，其中

R^1 、 R^2 、 R^4 、 X_1 、 m 、 n 、 $-a^1=a^2$ $-a^3=a^4$ -和 $-b^1=b^2$ $-b^3=b^4$ -如权利要求 1 中定义，且 C_{2-6} 烯基'代表任选被氰基取代的 C_{2-6} 烯基。

31. 下式化合物、



(III-b)

其 N-氧化物、药学上可接受的加成盐、季铵或立体化学异构体，其中 R⁴ 和 X₁ 权利要求 1、10 或 11 中定义；条件是该化合物不包括 3-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-2-丙烯腈。

抑制 HIV 的嘧啶衍生物

本发明涉及具有抑制 HIV (人免疫缺陷病毒) 复制特性的嘧啶衍生物。本发明进一步涉及它们的制备方法以及含它们的药物组合物。本发明还涉及该化合物用于制备预防或治疗 HIV 感染的药物的用途。

结构上与本发明化合物相关的化合物在现有技术中已经公开。

WO 99/50250 及 WO 00/27825 公开了具有抑制 HIV 复制功能的氨基嘧啶类。

WO 97/19065 公开了用作蛋白激酶抑制剂的取代 2-苯胺基嘧啶类。

WO 00/62778 涉及环状蛋白质酪氨酸激酶抑制剂。

WO 98/41512 描述了用作蛋白激酶抑制剂的取代 2-苯胺基嘧啶类。

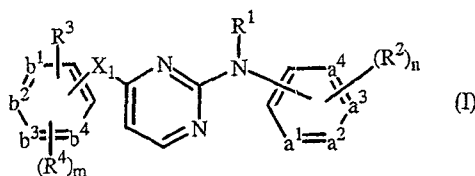
US 5,691,364 描述了苯甲脒衍生物及其作为抗凝剂的用途。

WO 00/78731 描述了用于预防及治疗与血管生成有关的疾病的作为 KDR 激酶或 FGFR 激酶抑制剂的 5-氟基-2-氨基嘧啶衍生物。

本发明的化合物在结构, 药理活性和/或药理作用强度上不同于现有技术的化合物。

意外的是, 已发现本发明的化合物具有增强的抑制人免疫缺陷病毒 (HIV) 复制的能力, 特别是它们具有提高的抑制突变株, 即, 对于本领域已知的药物具抗性的菌株 (药物或多药抗性 HIV 菌株) 的能力。

本发明涉及下式化合物、



其 N-氧化物、药学上可接受的加成盐、季铵及立体化学异构体, 其中 $-a^1=a^2$ $-a^3=a^4$ 表示下式的二价基团,





$-\text{b}^1=\text{b}^2 \quad -\text{b}^3=\text{b}^4$ -表示下式的二价基团,

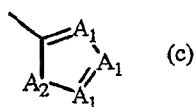


n 为 0, 1, 2, 3 或 4; 且当 $-\text{a}^1=\text{a}^2 \quad -\text{a}^3=\text{a}^4$ -为 (a-1) 时, 则 n 也可 5;

m 为 1, 2, 3 且当 $-\text{b}^1=\text{b}^2 \quad -\text{b}^3=\text{b}^4$ -为 (b-1) 时, 则 m 也可 4;

R^1 表示氢; 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、 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 C_{1-6} 烷基羰基;

各个 R^2 独立地表示羟基、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素原子或氰基取代的 C_{2-6} 烯基、任选被一个或多个卤素原子或氰基取代的 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧羰基、羧基、氰基、硝基、氨基、单-或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、多卤代甲基、多卤代甲硫基、 $-\text{S}(=\text{O})\text{PR}^6$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})\text{PR}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^6$ 或下式基团



其中 各个 A_1 独立地为 N、CH 或 CR^6 ; 且

A_2 表示 NH、O、S 或 NR^6 ;

X_1 为 $-\text{NR}^5$ 、 $-\text{NH}-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 C_{1-4} 烷二基、 $-\text{CHOH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{P}-$ 、 $-\text{X}_2-\text{C}_{1-4}$ 烷二基-或 $-\text{C}_{1-4}$ 烷二基- X_2- ;

X_2 表示 $-\text{NR}^5$ 、 $-\text{NH}-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CHOH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{P}-$;

R^3 表示 NHR^{13} ; $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}^{13}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{15}$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{16}$; 被一个或多个各自独立地选自氰基、 NR^9R^{10} 、

$-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；被一个或多个各自独立地选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代且其中连接在同一个碳原子上的两个氢原子被 C_{1-4} 烷二基置换的 C_{1-6} 烷基；被羟基和选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的第二个取代基取代的 C_{1-6} 烷基；任选被一个或多个各自独立地选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；被一个或多个各自独立地选自卤素、氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{2-6} 烯基；被一个或多个各自独立地选自卤素、氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{2-6} 炔基； $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ 烷基； R^7 或 $-X_3-R^7$ ；

X_3 为 $-NR^5-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$ 、 $-X_2-C_{1-4}$ 烷二基-、 $-C_{1-4}$ 烷二基- $X_{2a}-$ 、 $-C_{1-4}$ 烷二基- $X_{2b}-C_{1-4}$ 烷二基-、 $-C(=N-OR^8)-C_{1-4}$ 烷二基-；

其中 X_{2a} 为 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$ ；和其中 X_{2b} 为 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$ ；

R^4 表示卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、硝基、多卤代 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷氧基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、甲酰基、氨基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基或 R^7 ；

R^5 为氢；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 C_{1-6} 烷基羰基；

R^6 为 C_{1-4} 烷基、氨基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基或多卤代 C_{1-4} 烷基；

R^7 表示单环、二环或三环的饱和、部分饱和或芳香的碳环或者单环、二环或三环的饱和、部分饱和或芳香的杂环，其中各所述的碳环或杂环环系任选可被一、二、三、四或五个各自独立地选自卤素、羟基、巯基、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、单-或二(C_{1-6} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基、甲酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷硫基、氰基、硝基、多卤代 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷氧基、氨基羰基、 $-CH(=N-O-R^8)$ 、 R^{7a} 、 $-X_3-R^{7a}$ 或 $R^{7a}-C_{1-4}$ 烷基的取代基取代；

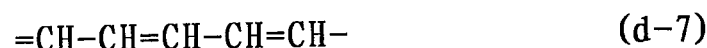
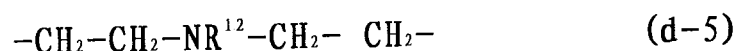
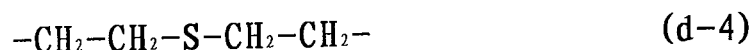
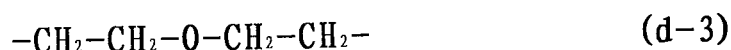
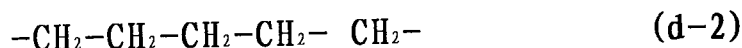
R^{7a} 表示单环、二环或三环的饱和、部分饱和或芳香碳环或者单环、

二环或三环的饱和、部分饱和或芳香杂环, 其中各所述的碳环或杂环系任选可被一、二、三、四或五个各自独立地选自卤素、羟基、巯基、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、单-或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、甲酰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷硫基、氰基、硝基、多卤代 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷氧基、氨羰基、 $-\text{CH}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)$ 的取代基取代;

R^8 为氢、 C_{1-4} 烷基、芳基或芳基 C_{1-4} 烷基;

R^9 及 R^{10} 各自独立地为氢; 羟基; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基; C_{1-6} 烷基羰基; C_{1-6} 烷氧羰基; 氨基; 单-或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基; 单-或二 (C_{1-6} 烷基) 氨羰基; $-\text{CH}(=\text{NR}^{11})$ 或 R^7 , 其中上述各 C_{1-6} 烷基基团任选可各自独立地被一个或两个各自独立地选自羟基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、羧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、氰基、氨基、亚氨基、单-或二 (C_{1-4} 烷基) 氨基、多卤代甲基、多卤代甲氧基、多卤代甲硫基、 $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^6$ 、 R^7 的取代基取代; 或

R^9 和 R^{10} 可一起形成下式的二价或三价基团



R^{11} 为氰基; 任选被 C_{1-4} 烷氧基、氰基、氨基、单-或二 (C_{1-4} 烷基) 氨基或氨羰基取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 烷基羰基; C_{1-4} 烷氧羰基、氨羰基、单-或二 (C_{1-4} 烷基) 氨羰基;

R^{12} 为氢或 C_{1-4} 烷基;

R^{13} 和 R^{14} 各自独立地为任选被氰基或氨羰基取代的 C_{1-6} 烷基、任选被氰基或氨羰基取代的 C_{2-6} 烯基、任选被氰基或氨羰基取代的 C_{2-6} 炔基;

R^{15} 为被氰基或氨羰基取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{16} 为任选被氰基或氨羰基取代的 C_{1-6} 烷基, 或 R^7 ;

p 表示 1 或 2;

芳基为苯基或被一、二、三、四或五个各自独立地选自卤素、羟基、巯基、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、单-或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷硫基、氰基、硝基、多卤代 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷氧基、氧羰基、 R^7 或 $-X_3-R^7$ 的取代基取代的苯基。

在前文或后文中所用的作为基团或基团一部分的 C_{1-4} 烷基指具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链饱和烃基如甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基; 作为基团或基团一部分的 C_{1-6} 烷基指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃基如定义 C_{1-4} 烷基的基团, 以及戊基、己基、2-甲基丁基等; 作为基团或基团一部分的 C_{2-6} 烷基指具有 2 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃基如乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基、戊基、己基、2-甲基丁基等; C_{1-4} 烷二基指具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链饱和和二价烃基如亚甲基、1,2-乙二基或 1,2-亚乙基、1,3-丙二基或 1,3-亚丙基、1,4-丁二基或 1,4-亚丁基等; C_{3-7} 环烷基是环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基的总称。 C_{2-6} 烯基是指具有 2 至 6 个碳原子的含有一个双键的直链或支链烃基如, 乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基等; C_{2-6} 炔基是指具有 2 至 6 个碳原子的含有一个叁键的直链或支链烃基如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等; 单环、二环或三环饱和碳环代表由 1、2 或 3 个环组成的环系, 所述环系仅包含碳原子且该环系仅含有单键; 单环、二环或三环的部分饱和碳环代表由 1、2 或 3 个环组成的环系, 所述环系仅包含碳原子且含有至少一个双键, 前提是该环系不是芳香环系; 单环、二环或三环的芳香碳环代表由 1、2 或 3 个环组成的芳香环系, 所述环系仅包含碳原子; 术语芳香的是本领域技术人员所熟知的, 指具有 $4n+2$ 电子即具有 6, 10, 14 等个 π 电子的环状共轭体系 (休克尔规则); 单环、二环或三环饱和杂环代表由 1、2 或 3 个环组成且含有至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的环系, 该环系仅含有单键; 单环、二环或三环部分饱和杂环代表由 1、2 或 3 个环组成且含有至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子和至少一个双键的环系, 前提是该环系不是芳香环系; 单环、二环或三环芳香杂环代表由 1、2 或 3 个环组成且含有至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的芳香环系。

单环、二环或三环饱和碳环的具体实例为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、二环[4, 2, 0]辛基、环壬基、环癸基、十氢萘基、十四氢蒎基等。

单环、二环或三环部分饱和碳环的具体实例为环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、二环[4, 2, 0]辛烯基、环壬烯基、环癸烯基、八氢萘基、1, 2, 3, 4-四氢萘基、1, 2, 3, 4, 4a, 9, 9a, 10-八氢-蒎基等。

单环、二环或三环芳香碳环的具体实例为苯基、萘基、蒎基。

单环、二环或三环饱和杂环的具体实例为四氢呋喃基、吡咯烷基、二氧戊环基、咪唑烷基、噻唑烷基、四氢噻吩基、二氢噁唑基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、三唑烷基、噻二噁烷基、吡唑烷基、哌啶基(piperidinyl)、六氢嘧啶基、六氢吡嗪基、二噁烷基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、三噻烷基、十氢喹啉基、八氢吲哚基等。

单环、二环或三环部分饱和杂环的具体实例为吡咯啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、2, 3-二氢苯并呋喃基、1, 3-苯并二氧戊环(1, 3-benzodioxolyl)基、2, 3-二氢-1, 4-苯并二噁英(2, 3-dihydro-1, 4-benzodioxinyl)基、二氢吲哚基等。

单环、二环或三环芳香杂环的具体实例为氮杂环丁二烯基、氧杂环丁烷亚基(oxetylidenyl)、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、吡喃基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、中氮茛基、吲哚基、异吲哚基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并吡唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹嗪基、2, 3-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基、吡啶并吡啶基、蝶啶基、苯并吡喃基、吡咯并吡啶基、噻吩并吡啶基、呋喃并吡啶基、异噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、吡咯并吡嗪基、噻吩并吡嗪基、呋喃并吡嗪基、异噻唑并吡嗪基、噻唑并吡嗪基、异噁唑并吡嗪基、噁唑并吡嗪基、吡唑并吡嗪基、咪唑并吡嗪基、吡咯并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、呋喃并嘧啶

基、异噻唑并嘧啶基、噻唑并嘧啶基、异𩚑唑并嘧啶基、𩚑唑并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并嘧啶基、吡咯并哒嗪基、噻吩并哒嗪基、呋喃并哒嗪基、异噻唑并哒嗪基、噻唑并哒嗪基、异𩚑唑并哒嗪基、𩚑唑并哒嗪基、吡唑并哒嗪基、咪唑并哒嗪基、𩚑二唑并吡啶基、噻二唑并吡啶基、三唑并吡啶基、𩚑二唑并吡嗪基、噻二唑并吡嗪基、三唑并吡嗪基、𩚑二唑并嘧啶基、噻二唑并嘧啶基、三唑并嘧啶基、𩚑二唑并哒嗪基、噻二唑并哒嗪基、三唑并哒嗪基、咪唑并𩚑唑基、咪唑并噻唑基、咪唑并咪唑基、异𩚑唑并三嗪基、异噻唑并三嗪基、吡唑并三嗪基、𩚑唑并三嗪基、噻唑并三嗪基、咪唑并三嗪基、𩚑二唑并三嗪基、噻二唑并三嗪基、三唑并三嗪基、𩚑唑基、𩚑啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩𩚑嗪基等。

如前文中所使用，术语(=O)当连接到碳原子上时形成羰基部分，当连接到硫原子时形成亚砷部分，当两个该术语连接到一个硫原子时形成磺酰基部分。

术语卤素是氟、氯、溴及碘的总称。在前文及下文的使用中，作为基团或基团一部分的多卤代甲基定义为被单或多卤素取代的甲基，特别是具有一个或多个氟原子的甲基，例如，二氟甲基或三氟甲基；作为基团或基团一部分的多卤代 C₁₋₄ 烷基或多卤代 C₁₋₆ 烷基定义为被单或多卤素取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₆ 烷基，例如，卤代甲基中定义的基团、1,1-二氟-乙基等。当在多卤代甲基、多卤代 C₁₋₄ 烷基或多卤代 C₁₋₆ 烷基的定义中有一个以上卤素原子连接到烷基上时，它们可以相同或不同。

在 R⁷ 或 R^{7a} 的定义中术语杂环的含义包括所有可能的杂环异构体，例如，吡咯基包括 1H-吡咯基和 2H-吡咯基。

如没有其它说明，在 R⁷ 或 R^{7a} 的定义中，碳环或杂环可适当地由任何环碳原子或杂原子连接到式 (I) 分子的残基上。因此，例如，当杂环为咪唑基时，其可为 1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基等，或当碳环为萘基时，其可为 1-萘基、2-萘基等。

当任何变量（例如，R⁷、X₂）在任何组成部分中出现一次以上时，各定义是独立的。

从取代基画至环系内部的线表示键可连接到任何合适的环原子上。

作为治疗用途，式(I)化合物的盐类是那些其中相反离子为药学上可接受的。然而，药学不可接受的酸及碱的盐类也能发现应用，例如，在制备或纯化药学上可接受的化合物方面。所有的盐类，无论药学上是否被接受，均包含在本发明的范围内。

前文中提到的药学上可接受的加成盐类包括式(I)化合物可形成的有治疗活性的无毒酸加成盐形式。后者可以通过用适当的酸处理碱的形式而方便地得到，酸例如无机酸，例如，氢卤酸，如，盐酸、氢溴酸等；硫酸；硝酸；磷酸等；或有机酸，例如，醋酸、丙酸、羧基醋酸、2-羟基丙酸、2-氧代丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、2-羟基-1,2,3-丙三羧酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸、环己烷氨基磺酸、2-羟基苯甲酸、4-氨基-2-羟基苯甲酸及类似的酸。反过来盐的形式可以通过用碱处理而转化为游离碱形式。

含有酸质子的式(I)化合物可以通过用适当的有机或无机碱处理转化为具治疗活性的无毒金属或胺加成盐的形式。合适碱的盐形式包括，例如，铵盐类，碱金属及碱土金属盐类，如，锂、钠、钾、镁、钙盐等。有机碱的盐类，如，伯、仲及叔脂族及芳族胺类，例如，甲胺、乙胺、丙胺、异丙胺、四种丁胺异构体、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙胺、二异丙胺、二-正丁胺、吡咯烷、哌啶、吗啉、三甲胺、三乙胺、三丙胺、奎宁环、吡啶、喹啉及异喹啉、苺星(benzathine)、N-甲基-D-葡萄糖胺、2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇、hydrabamine盐类，以及氨基酸例如，精氨酸、赖氨酸等的盐类，。反过来盐的形式可以通过用酸处理而转化为游离酸的形式。

术语加成盐类也包括式(I)化合物可形成的水合物及溶剂加成物的形式。这些形式的实例如水合物、醇合物等。

在前文中所用的术语“季铵”指式(I)化合物可通过式(I)化合物的碱性氮与适当的季铵化剂，例如，任选取代的烷基卤化物、芳基卤化物或芳烷基卤化物如甲基碘化物或苯甲基碘化物之间反应形成的季铵盐。也可使用其它具有良好离去基团的反应物，例如，三氟甲磺酸烷基酯、甲磺酸烷基酯、和对-甲苯磺酸烷基酯。季铵具有带正电荷的氮。药学上可接受的相反离子包括氯、溴、碘、三氟醋酸根及醋酸根离子。所选择的相反离子可用离子交换树脂引入。

本发明化合物的 N-氧化物形式包括其中一个或数个叔氮原子被氧化成所谓的 N-氧化物的式 (I) 化合物。

可以理解一些式 (I) 化合物及其 N-氧化物、加成盐类、季铵以及立体化学异构体可含有一个或多个手性中心且以立体化学异构体存在。

在前文中所用的术语“立体化学异构体”指式 (I) 化合物、及其 N-氧化物、加成盐类、季铵或生理功能性衍生物可具有的所有可能的立体异构体。除非另有提及或指明，化合物的化学名称指所有可能的立体化学异构体的混合物，所述含有基本分子结构的所有非对映异构体和对映异构体以及各式 (I) 的单个异构体及其 N-氧化物、盐类、溶剂合物或季铵的混合物基本上不含，即混合小于 10%，优选小于 5%，特别是小于 2% 并最优选小于 1% 的其它异构体。这样，当式 (I) 化合物为例如特定的 (E)，这意味着该化合物基本上不含有 (Z) 异构体。特别是，立体中心可具有 R-或 S-构型；在二价环状（部分）饱和基团上的取代基可具有顺式-或反式-构型。含双键的化合物在该双键上可具有 E(异侧) 或 Z(同侧)-立体化学。术语顺式、反式、R、S、E 及 Z 是本领域技术人员熟知的。式 (I) 化合物的立体化学异构体显然也包括在本发明范围内。对于一些式 (I) 化合物，其前体药物、N-氧化物、盐类、溶剂合物、季铵或金属络合物及其制备过程中使用的中间体，其绝对立体化学构型没有经过试验测定。在这些情况下，第一个被分离出来的立体异构体称为“A”，而第二个称为“B”，而不进一步提及其实际的立体化学构型。然而，当“A”和“B”具有对映关系时，该“A”和“B”立体异构体可清楚地例如以其旋光度表征。本领域技术人员可用本领域已知的方法，例如，X-射线衍射来确定此类化合物的绝对构型。当“A”和“B”为立体异构体混合物时，其可被再次分离，由此，它们第一个被分离出来的组分分别称为“A1”及“B1”，而第二个被分离出来的称为“A2”及“B2”，不再进一步提及其实际的立体化学构型。

一些式 (I) 化合物也可以以其互变异构体形式存在。虽然此类形式在上式中没有明确指明，其也包含在本发明范围内。

无论在下文的各个地方，式 (I) 化合物的含义也包括其 N-氧化物形式、其盐类、其季铵及其立体化学异构体。最受关注的是立体化学

纯的那些式(I)化合物。

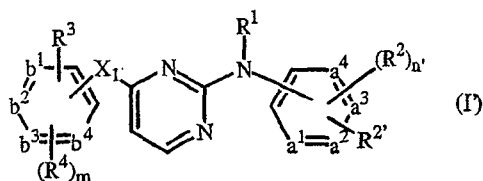
在前文及后文各处所使用的取代基可各自独立地选自一系列多种定义,例如,对于 R^9 及 R^{10} ,包括化学上可能的且可形成化学稳定分子的所有可能的组合。

一组具体的化合物为那些式(I)化合物,其中, R^3 为被至少一个选自氰基、氨基、 NR^9R^{10} 或 R^7 的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;被至少一个选自氰基、氨基、 NR^9R^{10} 或 R^7 的取代基取代且其中连接在相同碳原子上的两个氢原子被 C_{1-4} 烷二基所置换的 C_{1-6} 烷基;被羟基和第二个选自氰基、氨基、 NR^9R^{10} 或 R^7 的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;被至少一个选自氰基、氨基、 NR^9R^{10} 或 R^7 的取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基;被至少一个选自氰基、氨基、 NR^9R^{10} 或 R^7 的取代基取代的 C_{2-6} 烯基;被至少一个选自氰基、氨基、 NR^9R^{10} 或 R^7 的取代基取代的 C_{2-6} 炔基; $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ 烷基; R^7 或 $-X_3-R^7$; R^4 为卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、硝基、多卤代 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基、甲酰基、氨基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基; R^7 为单环、二环或三环饱和、部分饱和或芳香碳环或单环、二环或三环饱和、部分饱和或芳香杂环,其中,每一个所述碳环或杂环环系任选可被一、二、三、四或五个各自独立地选自卤素、羟基、巯基、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、单-或二(C_{1-6} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、氰基、硝基、多卤代 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 R^{7a} 、 $-X_3-R^{7a}$ 或 $R^{7a}-C_{1-4}$ 烷基的取代基取代; R^{7a} 为单环、二环或三环饱和、部分饱和或芳香碳环或者单环、二环或三环饱和、部分饱和或芳香杂环,其中,各个所述碳环或杂环环系任选可被一、二、三、四或五个各自独立地选自卤素、羟基、巯基、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、单-或二(C_{1-6} 烷基)氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、氰基、硝基、多卤代 C_{1-6} 烷基、多卤代 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 R^9 及 R^{10} 各自独立地为氢;羟基; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基; C_{1-6} 烷基羰基; C_{1-6} 烷氧基;氨基;单-或二(C_{1-6} 烷基)氨基;单-或二(C_{1-6} 烷基)氨基或 R^7 ,其中每个上述 C_{1-6} 烷基可任选各自独立地被一个或二个独立地选自羟基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷氧基、羰基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、

氨基、亚氨基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基、多卤代甲基、多卤代甲氧基、多卤代甲硫基、 $-S(=O)_p R^6$ 、 $-NH-S(=O)_p R^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-C(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-C(=NH)R^6$ 、 R^7 的取代基取代。

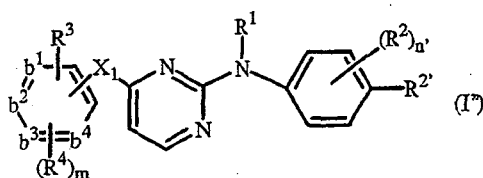
令人关注的一组化合物为那些式(I)化合物, 其中 $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 代表式 $-CH=CH-CH=CH-(a-1)$ 的二价基团。

令人关注的另一组化合物为那些具有下式的式(I)化合物、



其N-氧化物、药学上可接受的加成盐类、季铵或立体化学异构体, 其中, $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 、 $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、及 X_1 定义如上; n' 为 0、1、2 或 3 且当 $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 为 $(a-1)$ 时, 则 n' 也可以为 4; $R^{2'}$ 为卤素、 C_{1-6} 烷基、三卤代甲基、氰基、氨基、被氨基或氨基取代的 C_{1-6} 烷基; 前提是 $R^{2'}$ 位于相对于 NR^1 基团的对位。

令人关注的另一组化合物为那些具有下式的式(I)化合物、



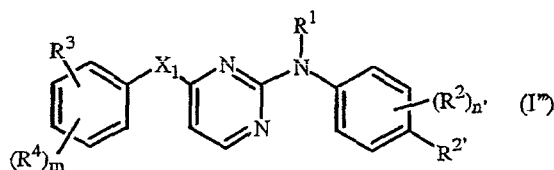
其N-氧化物、药学上可接受的加成盐类、季铵及立体化学异构体, 其中,

$-b^1=b^2-b^3=b^4-$ 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、及 X_1 定义如上;

n' 为 0、1、2、3 或 4;

$R^{2'}$ 为卤素、 C_{1-6} 烷基、三卤代甲基、氰基、氨基、被氨基或氨基取代的 C_{1-6} 烷基;

令人关注的又一组化合物为那些具有下式的式(I)化合物、



其 N-氧化物、药学上可接受的加成盐类、季铵及立体化学异构体，其中，

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 X_1 定义如上；

n' 为 0、1、2、3 或 4；

$R^{2'}$ 为卤素、 C_{1-6} 烷基、三卤代甲基、氰基、氧羰基、被氰基或氧羰基取代的 C_{1-6} 烷基。

还有具体化合物为那些具有式 (I)、(I')、(I'') 或 (I''') 的化合物，其中，满足一个或任何可能的多个下列条件：

a) m 为 1、2 或 3，特别是 2 或 3，更特别是 m 为 2，更特别是 m 为 2 且所述两个 R^4 取代基位于相对于 X_1 基团的 2 位和 6 位（邻位）；

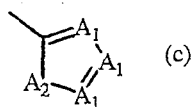
b) m 为 1、2 或 3 且 R^3 位于相对于 X_1 基团的 4 位（对位）；

c) X_1 为 $-NR^5-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-N=N-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 C_{1-4} 烷二基、 $-CHOH-$ 、 $-S(=O)_p-$ 、 $-X_2-C_{1-4}$ 烷二基-或 $-C_{1-4}$ 烷二基- X_2- ；

d) 其中适用的 n' 为 0；

e) 其中适用的 n 为 1 且所述 R^2 取代基位于相对于 NR^1 -连接基团的 4 位（邻位）；

f) R^2 为羟基、卤素、任选被羟基或 $-C(=O)R^6$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、任选被一个或多个卤素原子或氰基取代的 C_{2-6} 烯基、任选被一个或多个卤素原子或氰基取代的 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧羰基、羧基、氰基、硝基、氨基、单-或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、多卤代甲基、多卤代甲硫基、 $-S(=O)_pR^6$ 、 $-NH-S(=O)_pR^6$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-C(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-C(=NH)R^6$ 或具有下式的基团



其中，各个 A_1 独立地为 N、CH 或 CR^6 ；和 A_2 为 NH、O、S 或 NR^6 ；

g) $R^{2'}$ 为卤素、 C_{1-6} 烷基、三卤代甲基、氰基、被氰基或氨基取代的 C_{1-6} 烷基;

h) R^2 为氰基、氨基或被氰基或氨基取代的 C_{1-6} 烷基, 特别是氰基;

i) $R^{2'}$ 为氰基、氨基或被氨基取代的 C_{1-6} 烷基, 特别是氰基。

优选的方案包括那些式 (I)、(I')、(I'') 或 (I''') 化合物, 其中 R^3 为 NHR^{13} ; $NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-NHR^{13}$; $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-R^{15}$; $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; 被氰基或氨基取代的 C_{2-6} 烷基; 被 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 取代的 C_{1-6} 烷基; 被两个或多个各自独立地选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{1-6} 烷基; 被一个或多个各自独立地选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代且其中连接于同一个碳原子上的两个氢原子被 C_{1-4} 烷二基置换的 C_{1-6} 烷基; 被羟基及选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的第二个取代基取代的 C_{1-6} 烷基; 任选被一个或多个各自独立地选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基; 被一个或多个各自独立地选自卤素、氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{2-6} 烯基; 被一个或多个各自独立地选自卤素、氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{2-6} 炔基; $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ 烷基; R^7 或 $-X_3-R^7$; 且 R^{9a} 代表羟基; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基; C_{1-6} 烷基羰基; C_{1-6} 烷氧羰基; 氨基; 单-或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基; 单-或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基羰基; $-CH(=NR^{11})$ 或 R^7 , 其中, R^{9a} 定义中的上述各 C_{1-6} 烷基任选各自独立地可被一个或两个各自独立地选自羟基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基 C_{1-6} 烷氧基; 羧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、氰基、氨基、亚氨基、单-或二 (C_{1-4} 烷基) 氨基; 多卤代甲基、多卤代甲氧基、多卤代甲硫基、 $-S(=O)_pR^6$ 、 $-NH-S(=O)_pR^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-C(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-C(=NH)R^6$ 、 R^7 的取代基取代; R^{9a} 也可与 R^{10} 一起形成如上定义的式 (d-1)、(d-2)、(d-3)、(d-4)、(d-5)、(d-6) 或 (d-7) 的二价或三价基团。

更令人关注的一组化合物为那些式 (I)、(I')、(I'') 或 (I''') 的化合物, 其中 R^3 为 NHR^{13} ; $NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-NHR^{13}$; $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-R^{15}$; $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; 被 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-$

$C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 取代的 C_{1-6} 烷基; 被两个或多个各自独立地选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{1-6} 烷基; 被一个或多个各自独立地选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代且其中连接于同一个碳原子上的两个氢原子被 C_{1-4} 烷二基置换的 C_{1-6} 烷基; 被羟基及选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的第二个取代基取代的 C_{1-6} 烷基; 任选被一个或多个各自独立地选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基; 被一个或多个各自独立地选自卤素、氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{2-6} 烯基; 被一个或多个各自独立地选自卤素、氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{2-6} 炔基; $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ 烷基; R^7 或 $-X_3-R^7$; 且 R^{9a} 代表羟基; C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基; C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基; 氨基; 单-或二(C_{1-6} 烷基)氨基; 单-或二(C_{1-6} 烷基)氨羰基; $-CH(=NR^{11})$ 或 R^7 , 其中, R^{9a} 定义中的上述各 C_{1-6} 烷基任选各自独立地可被一个或两个各自独立地选自羟基、 C_{1-6} 烷氧基、羧基 C_{1-6} 烷氧基、羧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、氰基、氨基、亚氨基、单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基; 多卤代甲基、多卤代甲氧基、多卤代甲硫基、 $-S(=O)_pR^6$ 、 $-NH-S(=O)_pR^6$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-C(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-C(=NH)R^6$ 、 R^7 的取代基取代; R^{9a} 也可与 R^{10} 一起形成如上定义的式 (d-1)、(d-2)、(d-3)、(d-4)、(d-5)、(d-6) 或 (d-7) 的二价或三价基团。

令人关注的另外一组化合物为那些式 (I)、(I')、(I'') 或 (I''') 化合物, 其中 R^3 为 $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; 被 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^{9a}R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 取代的 C_{1-6} 烷基; 被两个或多个各自独立地选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{1-6} 烷基; 被一个或多个各自独立地选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代且其中连接于同一个碳原子上的两个氢原子被 C_{1-4} 烷二基置换的 C_{1-6} 烷基; 被羟基及选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的第二个取代基取代的 C_{1-6} 烷基; 任选被一个或多个各自独立地选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基; 被一个或多个各自独立地选自卤素、氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$

烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{2-6} 烯基；被一个或多个各自独立地选自卤素、氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{2-6} 炔基； $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ 烷基； R^7 或 $-X_3-R^7$ ；且 R^{9a} 定义如上。

令人关注的另一组化合物为那些式 (I)、(I')、(I'') 或 (I''') 的化合物，其中 R^3 为 NHR^{13} ； $NR^{13}R^{14}$ ； $-C(=O)-R^{15}$ ；被一个或多个各自独立地选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；被一个或多个各自独立地选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代且其中连接于同一个碳原子上的两个氢原子被 C_{1-4} 烷二基置换的 C_{1-6} 烷基；被羟基及选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的第二个取代基取代的 C_{1-6} 烷基；任选被一个或多个各自独立地选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；被一个或多个各自独立地选自卤素、氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{2-6} 烯基；被一个或多个各自独立地选自卤素、氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{2-6} 炔基； $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ 烷基； R^7 或 $-X_3-R^7$ 。

令人关注的另一组化合物为那些式 (I)、(I')、(I'') 或 (I''') 化合物，其中 R^3 为被 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^{9a}R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 取代的 C_{1-6} 烷基；被两个或多个各自独立地选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；被一个或多个各自独立地选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代且其中连接于同一个碳原子上的两个氢原子被 C_{1-4} 烷二基置换的 C_{1-6} 烷基；被羟基及选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的第二个取代基取代的 C_{1-6} 烷基；任选被一个或多个各自独立地选自氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；被一个或多个各自独立地选自卤素、氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{2-6} 烯基；被一个或多个各自独立地选自卤素、氰基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或 R^7 的取代基取代的 C_{2-6} 炔基； $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ 烷基； R^7 或 $-X_3-R^7$ ；且 R^{9a} 定义如上。

令人关注的另一组化合物为那些式 (I)、(I')、(I'') 或 (I''') 化合物，其中 R^3 为被一个或多个各自独立地选自氰基、 NR^9R^{10} 或 R^7 的

取代基取代的 C_{1-6} 烷基；被一个或多个各自独立地选自氰基、 NR^9R^{10} 或 R^7 的取代基取代的 C_{2-6} 烯基；被氰基取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；被羟基及选自氰基或 R^7 的第二个取代基取代的 C_{1-6} 烷基； $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ 烷基； R^7 或 $-X_3-R^7$ ；

令人关注的另一组化合物为那些式 (I)、(I')、(I'') 或 (I''') 化合物，其中 R^3 为 R^7 。

令人关注的又一组化合物为那些式 (I)、(I')、(I'') 或 (I''') 化合物，其中， R^3 表示被氰基取代的 C_{1-6} 烷基，特别是被氰基取代的 C_{2-6} 烷基，更特别是被氰基取代的乙基或丙基；或为被氰基取代的 C_{2-6} 烯基。优选为被氰基取代的 C_{2-6} 烯基。

令人关注的另一组化合物为那些式 (I)、(I')、(I'') 或 (I''') 化合物，其中 R^3 为被氰基和 R^7 取代的 C_{1-6} 烷基、或被氰基和 R^7 取代的 C_{2-6} 烯基。

令人关注的又一组化合物为那些式 (I)、(I')、(I'') 或 (I''') 的化合物，其中 R^3 为被 R^7 取代的 C_{1-6} 烷基。

令人关注的又一组化合物为那些式 (I)、(I')、(I'') 或 (I''') 化合物，其中 R^3 为 $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ 烷基。

令人关注的另一组化合物为那些式 (I)、(I')、(I'') 或 (I''') 的化合物，其中 R 为被羟基及选自氰基或 R^7 的第二个取代基取代的 C_{1-6} 烷基。

令人关注的又一组化合物为那些式 (I)、(I')、(I'') 或 (I''') 化合物，其中 R^2 或 $R^{2'}$ 为氰基或氨基且 R^1 为氢。

令人关注的另一组化合物为那些式 (I)、(I')、(I'') 或 (I''') 化合物，其中 m 为 2 或 3 且 X_1 为 $-NR^5-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CHOH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_p-$ ，特别是其中 X_1 为 $-NR^5-$ 或 $-O-$ 。

令人关注的又一组化合物为那些式 (I)、(I')、(I'') 或 (I''') 化合物，其中满足一种或多种，优选所有下列条件：

- a) n 至少为 1，特别是 1；或 n' 为 0；
- b) R^2 或 $R^{2'}$ 为氰基；
- c) m 为 1、2 或 3；
- d) R^4 为 C_{1-6} 烷基，特别是甲基；硝基；氨基；卤素； C_{1-6} 烷氧基或 R^7 ；

e) R^3 为 R^7 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(=O)R^{15}$ 、 $-CH=N-NH-C(=O)R^{16}$ 、 $-C(=O)NHR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(=N-OR^8)-C_{1-4}$ 烷基、被氰基取代的 C_{1-6} 烷基、被氰基两次取代的 C_{1-6} 烷基、被 NR^9R^{10} 取代的 C_{1-6} 烷基、被羟基和氰基取代的 C_{1-6} 烷基、被羟基和 R^7 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、被氰基取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、被 R^7 取代的 C_{2-6} 烯基、被氰基取代的 C_{2-6} 烯基、被氰基两次取代的 C_{2-6} 烯基、被氰基和 R^7 取代的 C_{2-6} 烯基、被氰基及 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{2-6} 烯基、被氰基和卤素取代的 C_{2-6} 烯基、被 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 取代的 C_{2-6} 烯基、被卤素取代的 C_{2-6} 烯基、被卤素两次取代的 C_{2-6} 烯基或被 NR^9R^{10} 取代的 C_{2-6} 烯基;

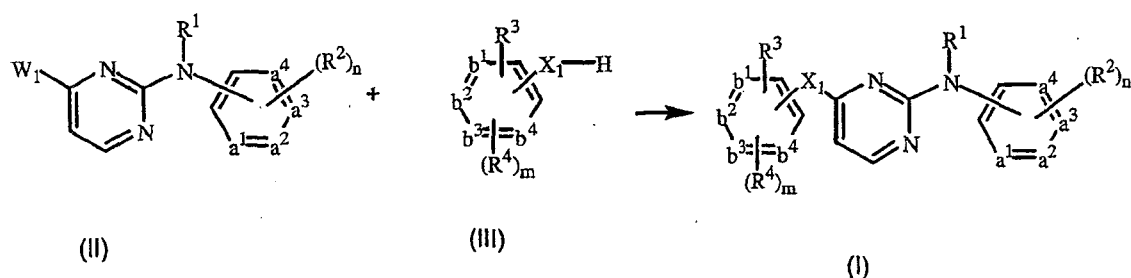
f) X_3 为 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-C(=O)-$ 、或 $-C(=N-OR^8)-C_{1-4}$ 烷二基-;

g) X_1 为 NH 或 O ;

h) R^1 为氢或 C_{1-4} 烷基。

优选的式 (I)、(I')、(I'') 或 (I''') 化合物为化合物 1、25、84、133、152、179、233、239、247、248 (参见表 3、4 和 5)，其 N-氧化物，药学上可接受的加成盐类，季铵及立体化学异构体。

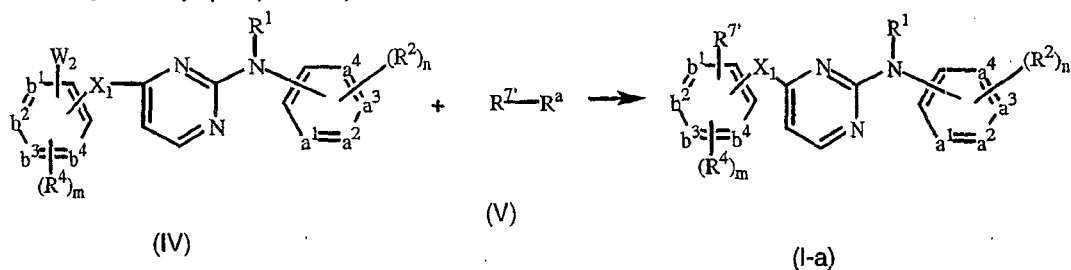
通常，式 (I) 化合物可通过将其中 W_1 为适当的离去基团例如卤素、三氟甲磺酸根、甲苯磺酸根、甲磺酸根等的式 (II) 中间体，与式 (III) 中间体进行反应而制备。该反应可在高温中进行。



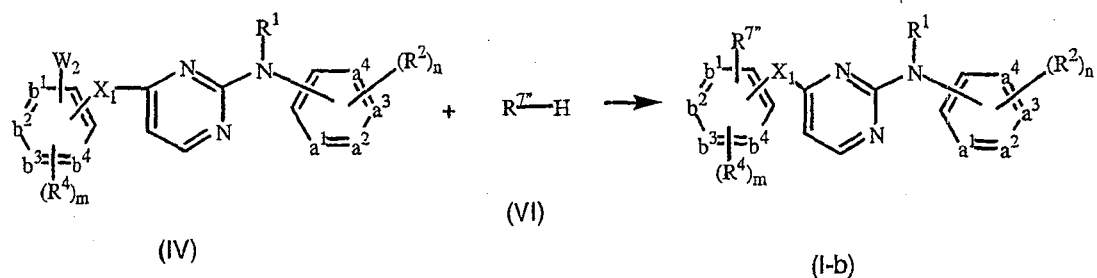
另外，上述反应可在合适的溶剂存在下进行，合适的溶剂有例如乙腈；醇类，如乙醇、2-丙醇、2-丙醇-盐酸；N,N-二甲基甲酰胺；N,N-二甲基乙酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮；1,4-二氧六环、丙二醇单甲醚。优选溶剂为 2-丙醇，6N HCl 的 2-丙醇溶液或乙腈，特别是乙腈。任选也可以存在氢化钠。

在这个和以下的制备方法中，反应产物可从反应介质中分离出来且，如果需要，按照通常本领域已知的方法，例如，萃取、结晶、蒸馏、研磨及色谱法进行进一步纯化。

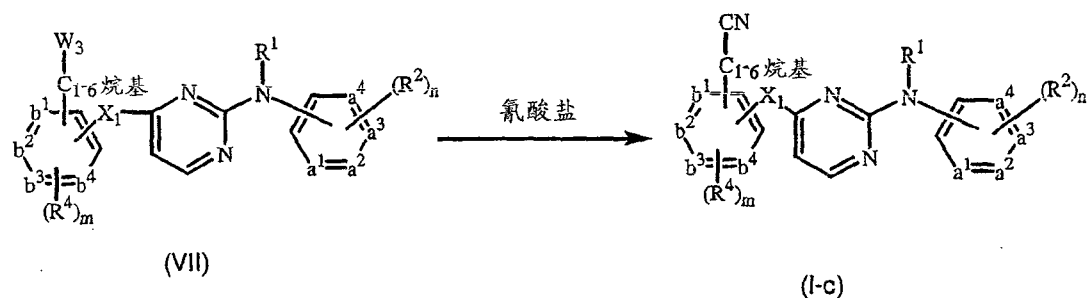
式(I)化合物,其中 R^3 为代表单环、二环或三环的芳香环系的 R^7 ,该 R^3 以 $R^{7'}$ 表示且该化合物以式(I-a)表示,可通过将其中 W_2 代表适当的离去基团,例如,卤素、羟基、三氟甲磺酸根、甲苯磺酸根、硫代甲基、甲磺酰基、三氟甲基磺酰基等的式(IV)中间体,其中 R^a 代表硼酸基或三(C_{1-4} 烷基)锡烷基,如三丁基锡烷的与式(V)中间体在合适的催化剂例如四(三苯基膦)钯,适当的盐例如碳酸钠、碳酸钾和 Cs_2CO_3 及适当的溶剂,例如二氧六环、甲醚、甲苯或醇/水混合物如 $MeOH/H_2O$ 的存在下进行反应制备。 R^a 也可代表卤素例如溴,在这种情况下,反应在4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)存在下进行。



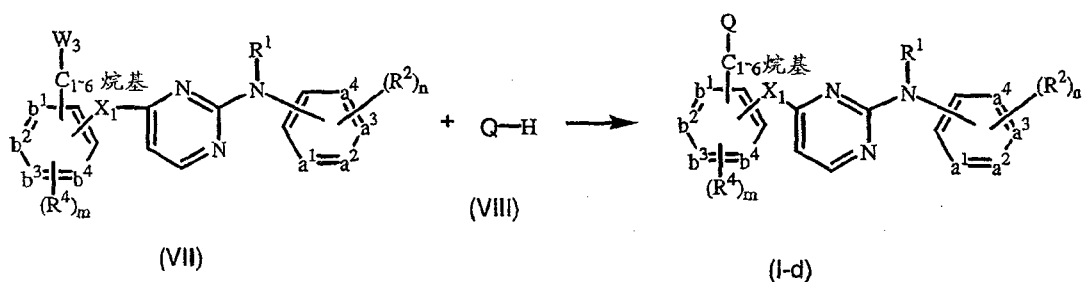
式(I)化合物,其中 R^3 为代表单环、二环或三环饱和环系的 R^7 ,该 R^3 以 $R^{7''}$ 表示且该化合物以式(I-b)表示,可通过将式(IV)中间体与式(VI)中间体进行反应而制备。



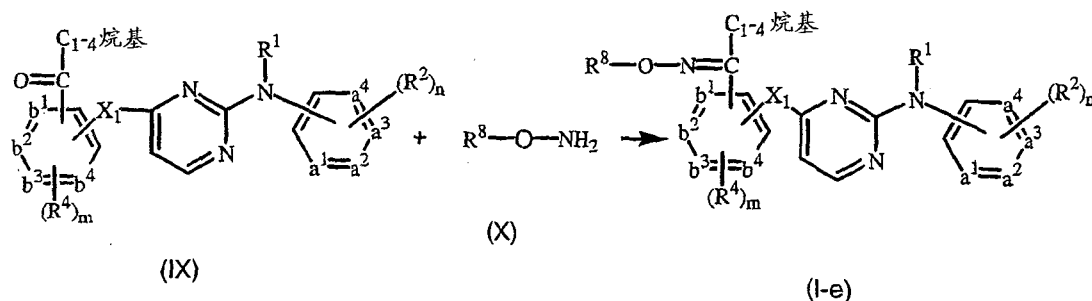
式(I)化合物,其中 R^3 代表被氰基取代的 C_{1-6} 烷基,该 R^3 以 C_{1-6} 烷基-CN表示且该化合物以式(I-c)表示,可通过将其中 W_3 代表适当的离去基团,例如卤素如氯的式(VII)中间体,与适当的氰酸盐,例如,氰化钠或氰化钾,在适当溶剂例如N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜存在下进行反应制备。



式 (I) 化合物, 其中 R^3 代表被 R^7 取代的 C_{1-6} 烷基; NR^9R^{10} 或任选被 CN、 R^7 或 NR^9R^{10} 取代的 C_{1-6} 烷氧基; 该 R^3 以 C_{1-6} 烷基-Q 表示, 其中 Q 代表 R^7 ; NR^9R^{10} 或任选被 CN、 R^7 或 NR^9R^{10} 取代的 C_{1-6} 烷氧基; 且该化合物以式 (I-d) 表示, 可通过将式 (VII) 中间体与式 (VIII) 中间体, 任选在适当的盐例如碳酸钾、氰化钾、碘化钾和适当的溶剂例如乙腈的存在下进行反应制备。

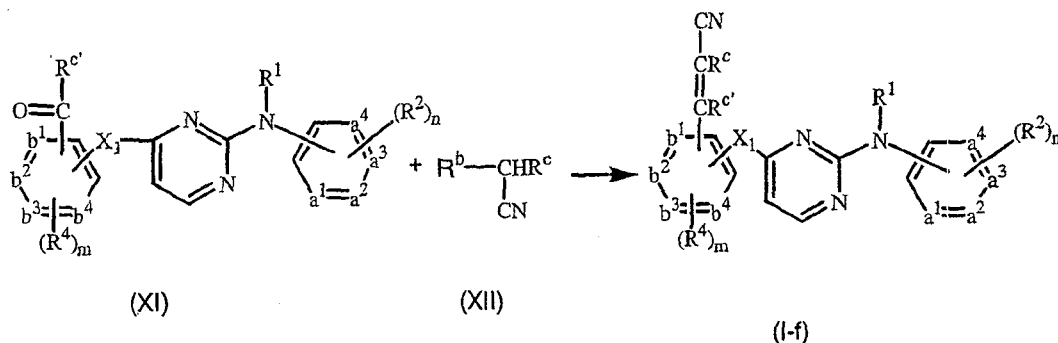


式 (I) 化合物, 其中 R^3 代表被 $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ 烷基, 该化合物以式 (I-e) 表示, 可通过将式 (IX) 中间体与式 (X) 中间体在适当的溶剂例如醇类如乙醇的存在下进行反应制备。

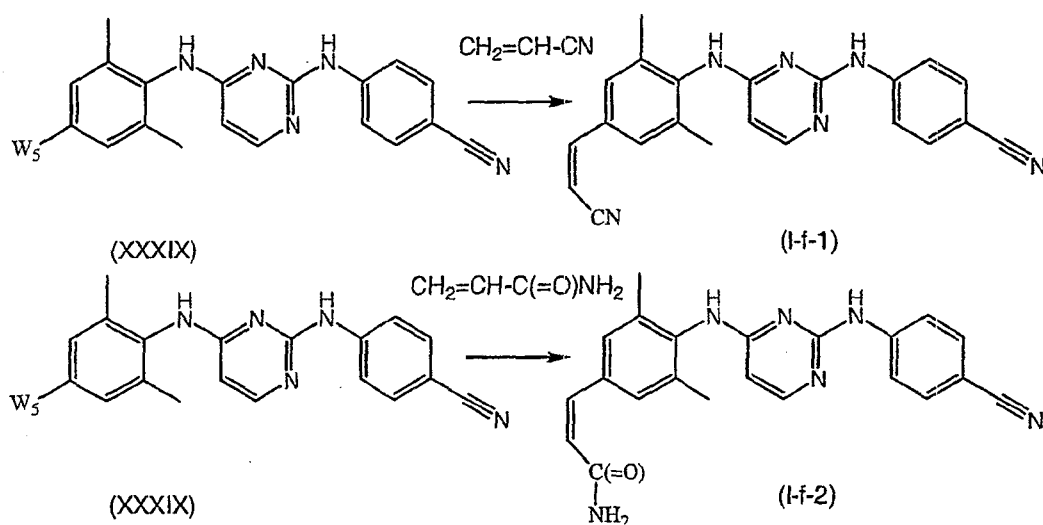


式 (I) 化合物, 其中 R^3 代表 $CR^c=CR^c-CN$, 其中 R^c 代表氢或 C_{1-4} 烷基且 R^c 代表氢、 C_{1-4} 烷基或 R^7 , 前提是 $CR^c=CR^c$ 仅限于 C_{2-6} 烯基, 该化合物以式 (I-f) 表示, 可通过将式 (XI) 中间体与可视为适当的磷叶立德前体的, 其中, R^b -代表例如 $(\text{苯基})_3P^+-Cl^-$ 或 $(CH_3CH_2-O)P(=O)-$

式 (XII) 的维悌希 (Wittig) 或 Horner-Emmons 试剂, 在适当的盐例如叔丁醇钾和适当的溶剂例如四氢呋喃的存在下进行反应制备。



如下所描述的式 (I-f-1) 和 (I-f-2) 化合物可以通过将其中 W_5 代表合适的离去基团的式 (XXXIX) 中间体或其合适的加成盐, 与丙烯腈或丙稀酰胺在合适的钯催化剂、合适的碱和合适的溶剂的存在下进行反应制备。



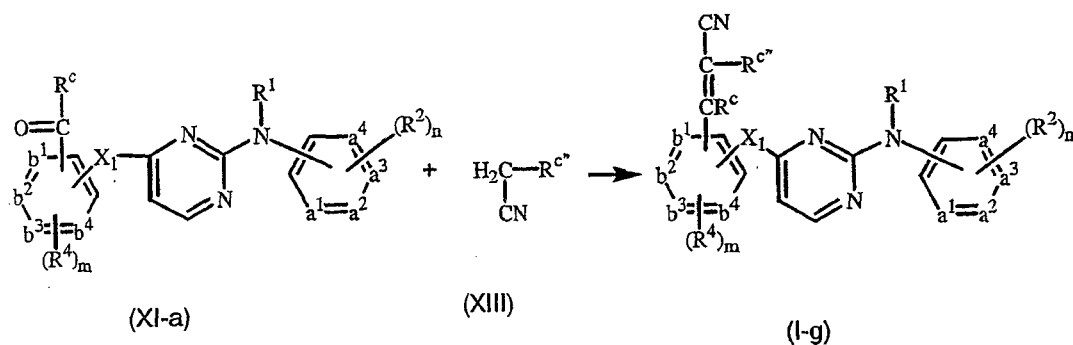
在上述反应中合适的离去基团为例如卤素、三氟甲磺酸根、甲苯磺、甲磺酸根等。优选 W_5 为卤素, 更具体地为碘或溴。

钯 (Pd) 催化剂可以为均相 Pd 催化剂例如 $Pd(OAc)_2$ 、 $PdCl_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、二(二亚苄基丙酮)钯、硫代甲基苯基戊二酰胺钯金属环化合物 (palladium thiomethylphenylglutaramide metallacycle) 等, 或者非均相 Pd 催化剂例如钯/炭、钯/金属氧化物、钯/沸石。

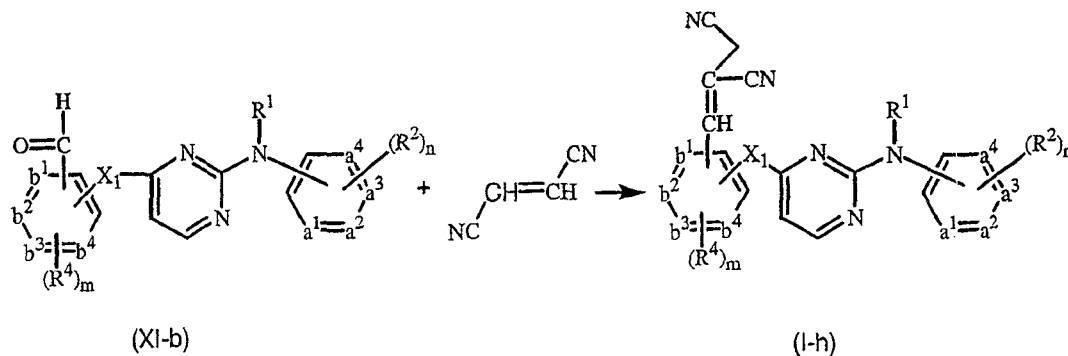
优选钯催化剂为非均相催化剂,更优选为钯/炭(Pd/C)。Pd/C为可回收利用的催化剂,其稳定且相对较便宜。其可以容易地从反应混合物中分离(过滤)出来,从而减少了在终产物中残留Pd的危险。使用Pd/C也可以避免需要昂贵的、有毒的且污染合成产物的配体,例如膦配体。

在上述反应中合适的碱为例如醋酸钠、醋酸钾、N,N-二乙基乙胺、碳酸氢钠、氢氧化钠等。

上述反应中合适的溶剂为例如乙腈、N,N-二甲基乙酰胺、离子性液体如[bmim]PF₆、N,N-二甲基甲酰胺、水、四氢呋喃、二甲亚砜、1-甲基-2-吡咯烷酮等。

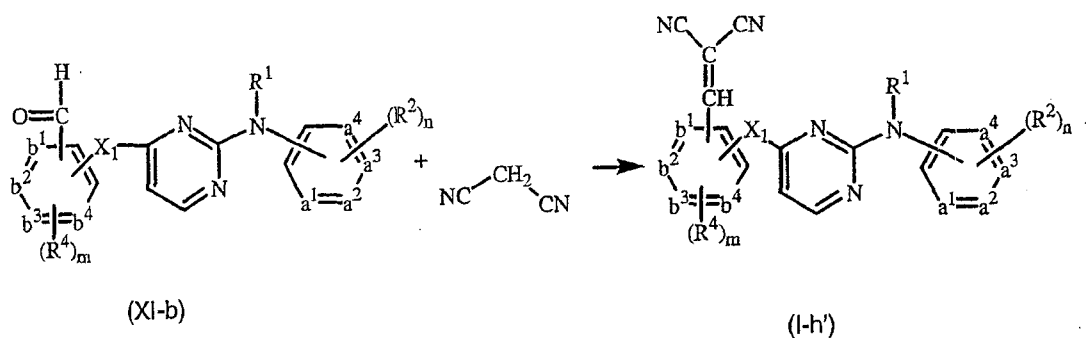


式(I)化合物,其中R³代表CR^c=CR^{c''}-CN,其中R^c如上定义且R^{c''}代表NR⁹R¹⁰、-C(=O)-NR⁹R¹⁰、-C(=O)-C₁₋₆烷基或R⁷,该化合物以式(I-g)表示,可通过将式(XI-a)中间体与式(XIII)中间体在适当的溶剂例如醇和醇化物,如甲醇和乙醇钠的存在下进行反应制备。

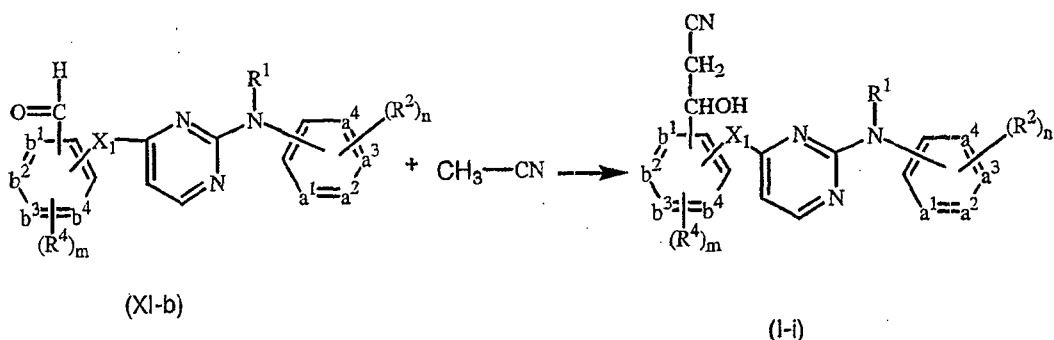


式(I)化合物,其中R³代表CH=C(CN)-CH₂-CN,该化合物以式(I-h)表示,可通过将式(XI-b)中间体与2-丁烯二腈在三丁基膦及适当的

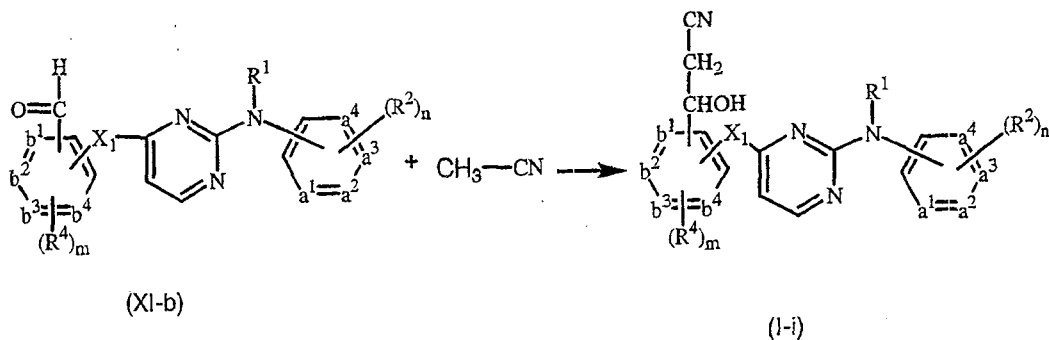
溶剂，例如四氢呋喃的存在下进行反应制备。



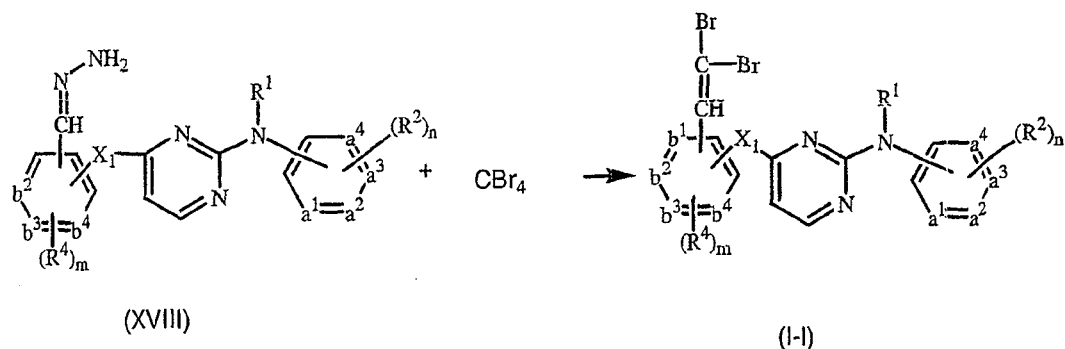
式 (I) 化合物，其中 R^3 代表 $\text{CH}=\text{C}(\text{CN})_2$ ，该化合物以式 (I-h') 表示，可通过将式 (XI-b) 中间体与丙二腈在适当的碱例如吡啶及适当的溶剂例如醇类如乙醇等的存在下进行反应制备。



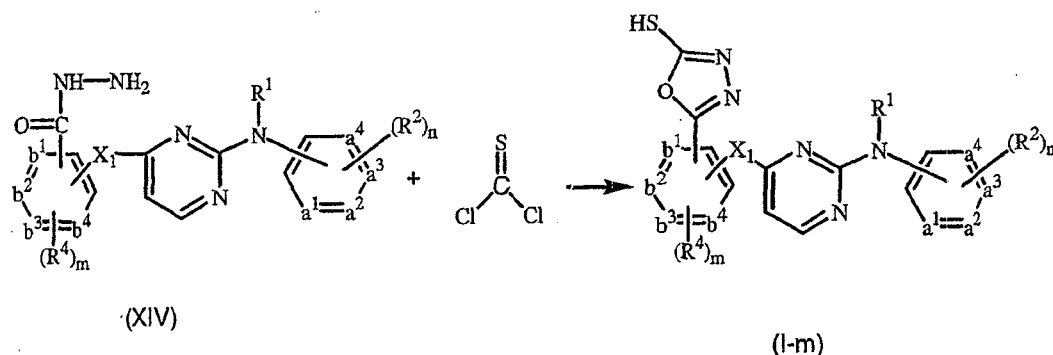
式 (I) 化合物，其中 R^3 代表 $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{CN}$ ，该化合物以式 (I-i) 表示，可通过将式 (XI-b) 中间体与 CH_3-CN 在适当的夺质子试剂例如丁基锂和合适的夺质子试剂的底物、例如 N-(1-甲基乙基)-2-丙胺的存在下，并在适当的溶剂、例如四氢呋喃的存在下进行反应制备。



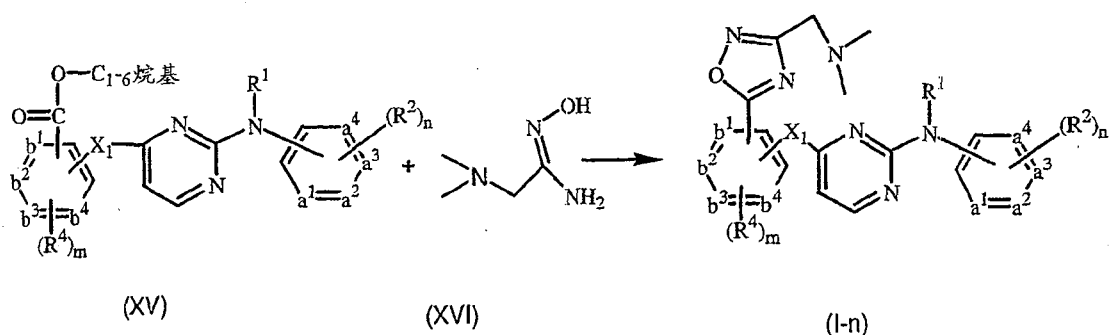
式 (I) 化合物，其中 R^3 代表 $\text{CR}^c=\text{CR}^c$ -卤素，其中 R^c 代表氢或 C_1 -



式 (I-m) 化合物可通过将式 (XIV) 中间体与 $(\text{Cl})_2\text{C}=\text{S}$ 在适当的溶剂, 例如二氧六环的存在下进行反应制备。

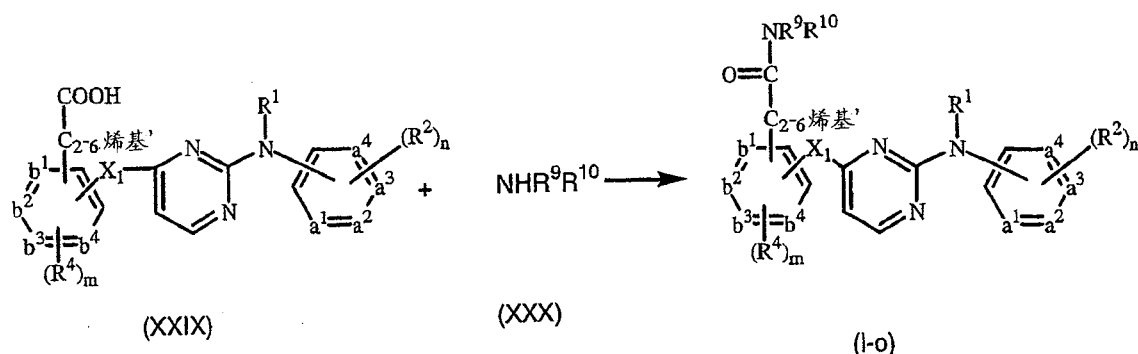


式 (I-n) 化合物可通过将式 (XV) 中间体与式 (XVI) 中间体在适当的溶剂例如醇或醇化物、如乙醇或甲醇钠的存在下进行反应制备。

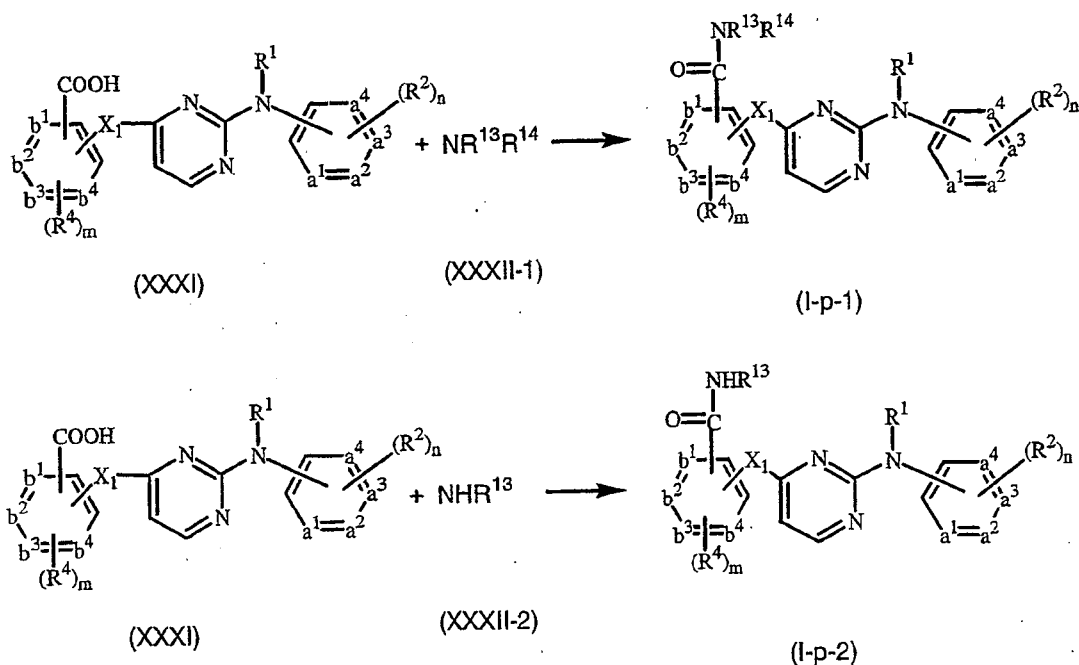


式 (I) 化合物, 其中 R^3 代表被 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 取代且任选进一步被氰基取代的 C_{2-6} 烯基, 该化合物以式 (I-o) 表示, 其中 C_{2-6} 烯基'代表任选被氰基取代的 C_{2-6} 烯基, 它可通过将式 (XXIX) 中间体与式 (XXX) 中间体在羟基苯并三唑及乙基二甲基氨基丙基碳化二亚胺 (ethyldimethylaminopropyl carbodiimide) 及适当的溶剂, 例如

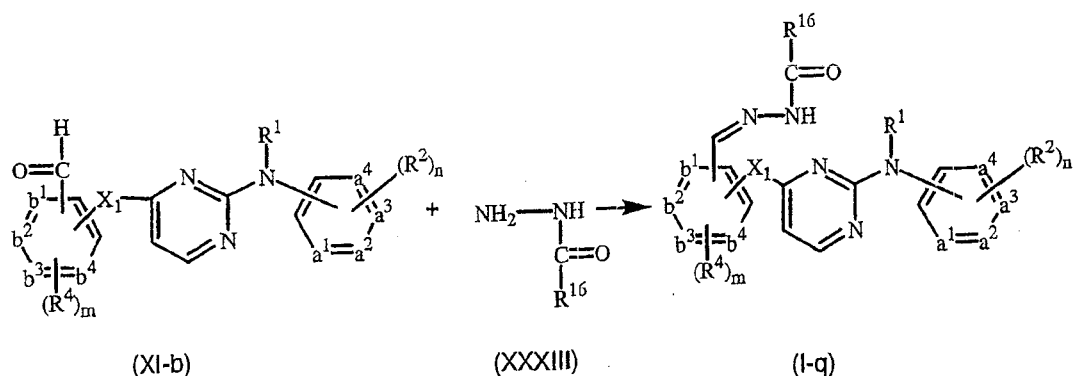
二氯甲烷或四氢呋喃存在下，和任选在适当的碱，例如 N,N-二乙基乙胺、NH₄OH 等的存在下进行反应制备。



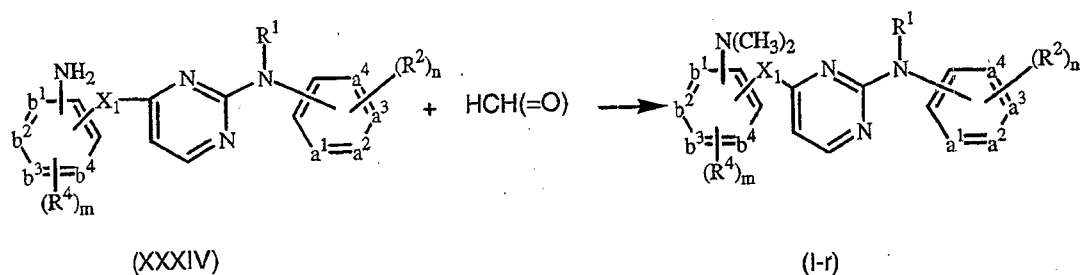
式 (I) 化合物，其中 R³ 代表 -C(=O)NR¹³R¹⁴ 或 -C(=O)NR¹³，该化合物以式 (I-p-1) 和 (I-p-2) 表示，可通过将式 (XXXI) 中间体与式 (XXXII-1) 或 (XXXII-2) 中间体在羟基苯并三唑及乙基二甲基氨基丙基碳化二亚胺及适当溶剂例如二氯甲烷或四氢呋喃存在下，和任选在适当的碱例如 N,N-二乙基乙胺的存在下进行反应制备。



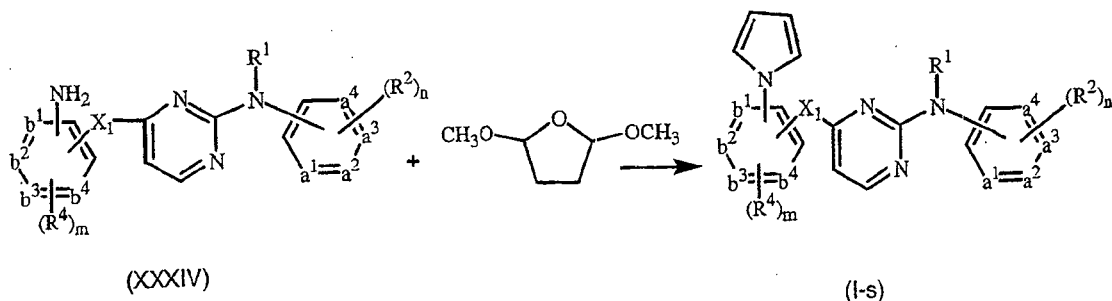
式 (I) 化合物，其中 R³ 代表 CH=N-NH-C(=O)-R¹⁶，该化合物以式 (I-q) 表示，可通过将式 (XI-b) 中间体与式 (XXXIII) 中间体在适当的溶剂例如二氯甲烷和一种醇如甲醇、乙醇等的存在下进行反应制备。



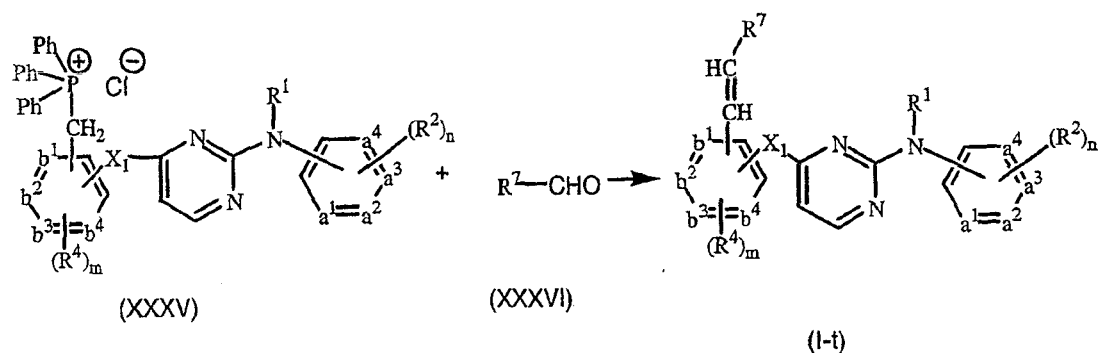
式(I)化合物, 其中 R^3 代表 $N(CH_3)_2$, 该化合物以式(I-r)表示, 可通过在适当的催化剂例如适当的酸如醋酸等, 钨/炭, 雷内镍, 和在适当的还原剂例如氰基硼氢化钠或 H_2 , 及适当溶剂例如乙腈的存在下, 用甲醛还原性地甲基化式(XXXIV)中间体而制得。



式(I)化合物, 其中 R^3 代表吡咯基, 该化合物以式(I-s)表示, 可通过将式(XXXIV)中间体与 2,5-二甲氧基四氢呋喃在适当的酸, 例如醋酸的存在下进行反应制备。



式(I)化合物, 其中 R^3 代表 $CH=CH-R^7$, 该化合物以式(I-t)表示, 可通过将式(XXXV)中间体(Ph表示苯基)与式(XXXVI)中间体在 $nBuLi$ 及适当溶剂, 例如四氢呋喃的存在下进行反应制备。



式 (I) 化合物可以进一步按照本领域已知的基团转化反应将式 (I) 化合物互相转化而制备。

式 (I) 化合物可按照本领域已知的将三价氮转化为其 N-氧化物形式的方法转化为相应的 N-氧化物形式。该 N-氧化反应通常可通过将式 (I) 的起始物质与适当的有机或无机过氧化物反应而进行。合适的无机过氧化物包括, 例如过氧化氢、碱金属或碱土金属过氧化物如过氧化钠、过氧化钾; 合适的有机过氧化物可包括过氧酸, 例如过氧苯甲酸 (benzenecarboperoxoic acid) 或卤代过氧苯甲酸如 3-氯-过氧苯甲酸, 过氧链烷酸如过氧醋酸, 烷基过氧化氢例如叔丁基过氧化氢。适当的溶剂例如水, 低级醇类如乙醇等, 烃类如甲苯, 酮类如 2-丁酮, 卤化烃类如二氯甲烷, 以及这些溶剂的混合物。

例如, 其中 R^3 包括氰基的式 (I) 化合物可以通过与 HCOOH 在适当的酸, 例如盐酸的存在下进行反应而转化为其中 R^3 包括氰羰基的式 (I) 化合物。其中 R^3 包括氰基的式 (I) 化合物也可进一步通过与叠氮化钠在氯化铵和 N,N-二甲基乙酰胺的存在下进行反应而在转化为其中 R^3 包括四唑基的式 (I) 化合物。

其中 R^3 包括氰羰基的式 (I) 化合物可以通过在适当的脱水试剂的存在下转化为其中 R^3 包括氰基的式 (I) 化合物。脱水可以按照本领域技术人员熟知的方法进行, 例如在“综合有机转化反应。功能基团制备指南” (“Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations”), Richard C. Larock, John Wiley and Sons, Inc, 1999, P1983-1985 中所公开的, 其被结合于此作为参考。不同的合适的试剂列举于该参考文献中, 例如 SOCl_2 、 HOSO_2NH_2 、 ClSO_2NCO 、 $\text{MeO}_2\text{CNSO}_2\text{NEt}_3$ 、 PhSO_2Cl 、 TsCl 、 P_2O_5 、 $(\text{Ph}_3\text{PO}_3\text{SCF}_3)_3\text{O}_3\text{SCF}_3$ 、

多磷酸酯、 $(\text{EtO})_2\text{POP}(\text{OEt})_2$ 、 $(\text{EtO})_3\text{PI}_2$ 、2-氯-1,3,2-二氧杂磷杂环戊烷、2,2,2-三氯-2,2-二氢-1,3,2-二氧杂磷杂环戊烷、 POCl_3 、 PPh_3 、 $\text{P}(\text{NCI}_2)_3$ 、 $\text{P}(\text{NEt}_2)_3$ 、 COCI_2 、 $\text{NaCl} \cdot \text{AlCl}_3$ 、 ClCOCOC1 、 ClCO_2Me 、 $\text{Cl}_3\text{CCOC1}$ 、 $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ 、 $\text{Cl}_3\text{CN}=\text{CCl}_2$ 、2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪、 $\text{NaCl} \cdot \text{AlCl}_3$ 、 $\text{HN}(\text{SiMe}_2)_3$ 、 $\text{N}(\text{SiMe}_2)_4$ 、 LiAlH_4 等。列在该出版物中的所有试剂结合于此处作为参考。其中 R^3 包括 C_{2-6} 烯基的式(I)化合物可以通过在适当的还原剂例如 H_2 、适当的催化剂例如钨/炭和适当的溶剂例如醇类如甲醇的存在下进行还原而转化为其中 R^3 包括 C_{1-6} 烷基的式(I)化合物。

其中 R^3 代表 $\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^{16}$ 的式(I)化合物可通过与琼斯试剂(Jone's reagent)在适当的溶剂、例如 2-丙酮的存在下进行反应而转化为其中 R^3 代表 $\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{16}$ 的式(I)化合物。

其中 R^3 代表 $\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}^{16a}$ ，其中 R^{16a} 代表氰基或羧基的式(I)化合物，可通过与 POCl_3 进行反应而转化为其中 R^3 代表 $\text{C}(\text{Cl})=\text{CH}-\text{R}^{16a}$ 的式(I)化合物。

其中 R^3 代表被甲酰基取代的单环、二环或三环饱和、部分饱和或芳香碳环或单环、二环或三环饱和、部分饱和或芳香杂环的式(I)化合物可通过与 NH_2OR^8 在适当的碱、例如氢氧化钠和适当溶剂、例如醇类如乙醇等的存在下进行反应转化为其中 R^3 代表被 $\text{CH}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)$ 取代的单环、二环或三环饱和、部分饱和或芳香碳环或单环、二环或三环饱和、部分饱和或芳香杂环的式(I)化合物。其中 R^3 代表被 $\text{CH}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)$ 取代的单环、二环或三环饱和、部分饱和或芳香碳环或单环、二环或三环饱和、部分饱和或芳香杂环的式(I)化合物可通过与碳化二亚胺在适当的溶剂，例如四氢呋喃的存在下进行反应转化为其中 R^3 代表被 CN 取代的单环、二环或三环饱和、部分饱和或芳香碳环或单环、二环或三环饱和、部分饱和或芳香杂环的式(I)化合物。

其中 R^4 代表硝基的式(I)化合物可在适当的还原剂例如 H_2 、适当的催化剂例如雷内镍和在适当溶剂例如醇类如甲醇的存在下转化为其中 R^4 表示氨基的式(I)化合物。

其中 R^1 为氢的式(I)化合物可与适当的烷基化试剂例如碘- C_{1-6} 烷基在适当的碱例如氢氧化钠和适当的溶剂例如四氢呋喃的存在下进行反应转化为其中 R^1 表示 C_{1-6} 烷基的式(I)化合物。

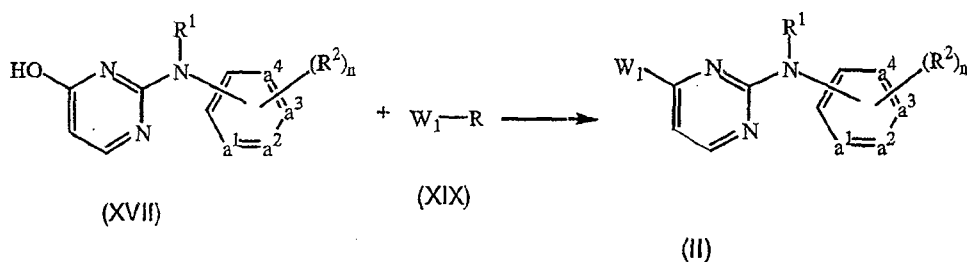
本发明的一些式(I)化合物及一些中间体可含有不对称碳原子。

该化合物和该中间体的纯立体化学异构体可通过应用本领域已知的方法制得。例如，非对映异构体可通过物理方法如选择性结晶或色谱技术如蒸馏分配法、液相色谱等方法进行分离。对映异构体可由外消旋混合物通过首先将该外消旋混合物用适当的拆分试剂例如手性酸转化为非对映异构体盐或化合物的混合物；然后将所述非对映异构体盐或化合物的混合物通过例如选择结晶或色谱技术例如液相色谱法等方法进行物理分离；最后将该分离的非对映异构体盐或化合物转化为其相应的对映异构体而得到。若参与的反应以立体特异性方式进行，则纯立体化学异构体也可由适当的中间体和起始物质的纯立体化学异构体制得。

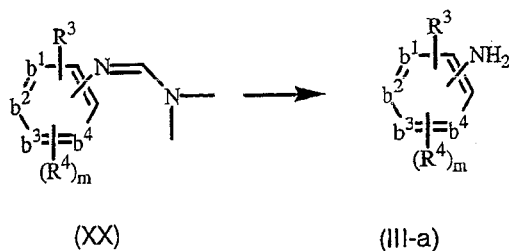
分离式(I)化合物及中间体的对映异构体的另一方法包括液相色谱法，特别为用手性固定相的液相色谱法。

一些中间体和起始物质为已知化合物且为市场可购得的或可根据本领域已知的方法制得，或者一些式(I)化合物或所述中间体可根据W099/50250和W0 00/27825中描述的方法制得。

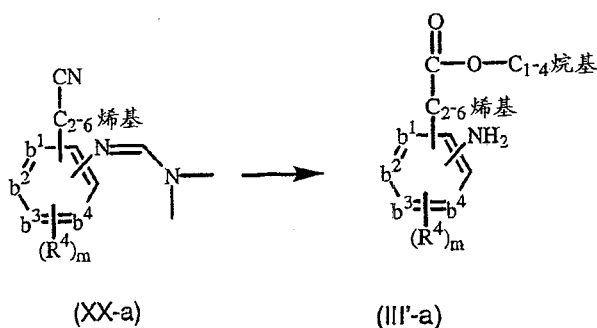
式(II)中间体可通过将式(XVII)中间体与式(XIX)的离去基团引入剂例如 POCl_3 进行反应而制备，其中 W_1 代表离去基团且 R 代表该离去基团引入剂的其余部分。



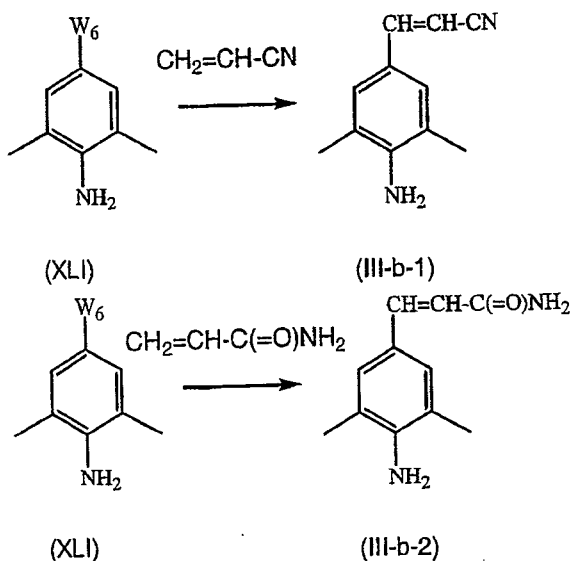
式(III)中间体，其中 X_1 代表 NH ，该中间体以(III-a)表示，可由式(XX)中间体在 ZnCl_2 和在适当溶剂例如醇类如乙醇的存在下制得。



下述式 (III'-a) 中间体可由式 (XX) 中间体 (其中 R^3 代表被 CN 取代的 C_{2-6} 烯基, 该中间体以 (XX-a) 表示) 在 $ZnCl_2$ 和适当的 C_{1-4} 烷基-OH, 例如乙醇的存在下制得。



下述式 (III-b-1) 和式 (III-b-2) 中间体可通过将式 (XLI) 中间体或其合适的酸加成盐 (其中 W_6 代表合适的离去基团) 与丙烯腈或丙烯配胺在合适的钯催化剂、合适的碱和合适的溶剂存在下反应制得。



在上述反应中合适的离去基团为例如卤素、三氟甲磺酸根、甲苯

磺酸根、甲磺酸根等。优选 W_6 为卤素，更优选为碘或溴。

钯 (Pd) 催化剂可以为均相 Pd 催化剂，例如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 PdCl_2 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、二(二亚苺基丙酮)钯、硫代甲基苺基戊二酰胺钯金属环化合物 (palladium thiomethylphenylglutaramide metallacycle) 等，或者非均相 Pd 催化剂，例如钯/炭、钯/金属氧化物、钯/沸石。

优选钯催化剂为非均相催化剂，更优选为钯/炭 (Pd/C)。Pd/C 为可回收利用的催化剂，其稳定且相对较便宜，其可以容易地从反应混合物中分离 (过滤) 出来，从而减少了在终产物中残留 Pd 的危险。使用 Pd/C 也可以避免需要昂贵的、有毒的且污染合成产物的配体，例如膦配体。

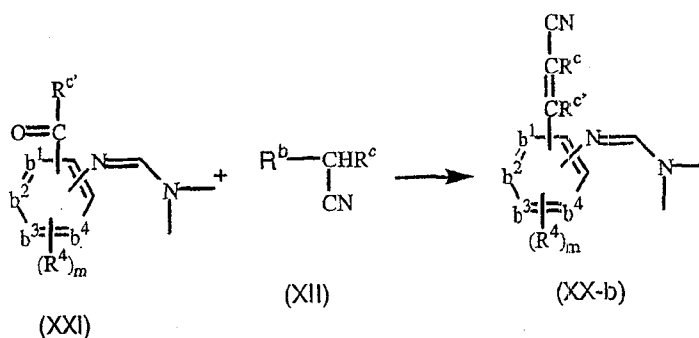
在上述反应中合适的碱为例如醋酸钠、醋酸钾、N,N-二乙基乙胺、碳酸氢钠、氢氧化钠等。

上述反应中合适的溶剂为例如乙腈、N,N-二甲基乙酰胺、离子性液体如 [bmim]PF₆、N,N-二甲基甲酰胺、水、四氢呋喃、二甲亚砜、1-甲基-2-吡咯烷酮等。

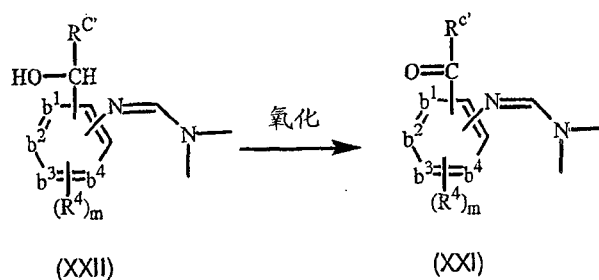
式 (III-b-2) 中间体可以在适当的脱水试剂存在下转化成式 (III-b-1) 中间体。脱水可以按照本领域技术人员熟知的方法进行，例如在“综合有机转化反应。功能基团制备指南” (“Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations”), Richard C. Larock, John Wiley and Sons, Inc, 1999, P1983-1985 中所公开的，其被结合于此处作为参考。不同的合适的试剂列举于所述参考文献中，例如 SOCl_2 、 HOSO_2NH_2 、 ClSO_2NCO 、 $\text{MeO}_2\text{CNSO}_2\text{NEt}_3$ 、 PhSO_2Cl 、 TsCl 、 P_2O_5 、 $(\text{Ph}_3\text{PO}_3\text{SCF}_3)_3\text{O}_3\text{SCF}_3$ 、多磷酸酯、 $(\text{EtO})_2\text{POP}(\text{OEt})_2$ 、 $(\text{EtO})_3\text{PI}_2$ 、2-氯-1,3,2-二氧杂磷杂环戊烷、2,2,2-三氯-2,2-二氢-1,3,2-二氧杂磷杂环戊烷、 POCl_3 、 PPh_3 、 $\text{P}(\text{NCl}_2)_3$ 、 $\text{P}(\text{NEt}_2)_3$ 、 COCl_2 、 $\text{NaCl} \cdot \text{AlCl}_3$ 、 ClCOCOC_1 、 ClCO_2Me 、 Cl_3CCOC_1 、 $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ 、 $\text{Cl}_3\text{CN}=\text{CCl}_2$ 、2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪、 $\text{NaCl} \cdot \text{AlCl}_3$ 、 $\text{HN}(\text{SiMe}_2)_3$ 、 $\text{N}(\text{SiMe}_2)_4$ 、 LiAlH_4 等。列在所述出版物中的所有试剂结合于此处作为参考。

式 (XX) 中间体，其中 R^3 代表 $\text{CR}^{\text{c}'}=\text{CR}^{\text{c}}-\text{CN}$ 且 R^{c} 及 $\text{R}^{\text{c}'}$ 定义如上，所述中间体以式 (XX-b) 表示，可由式 (XXI) 中间体通过上述制备式

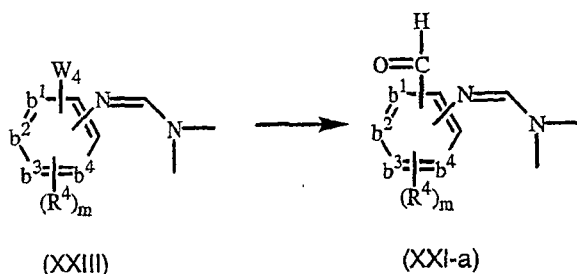
(I-f) 化合物的反应制备。



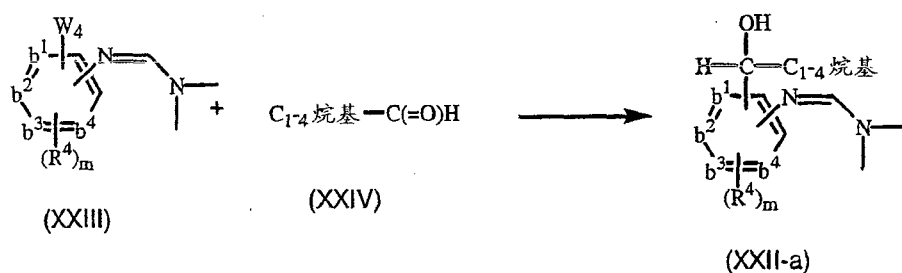
式 (XXI) 中间体可通过在适当氧化剂例如 KMnO_4 、适当溶剂，例如二氯甲烷和三 [2-(2-甲氧基乙氧基) 乙基] 胺的存在下氧化式 (XXII) 中间体制得。



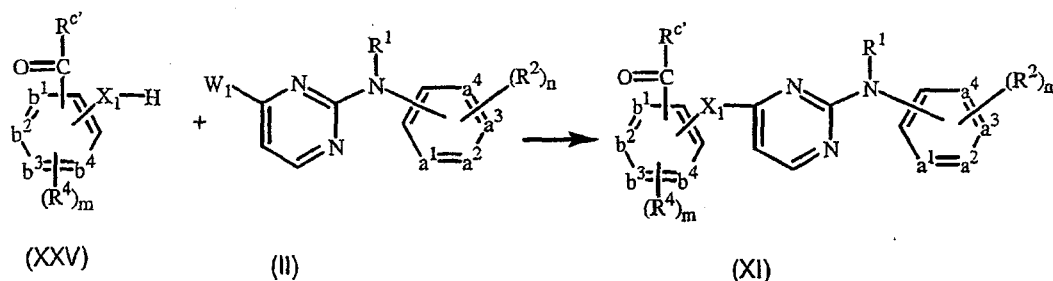
式 (XXI) 中间体，其中 $\text{R}^{\text{c}'}$ 为氢，该中间体以式 (XXI-a) 表示，也可通过将其中 W_4 代表合适的离去基团例如卤素如溴的式 (XXIII) 中间体与 N,N-二甲基甲酰胺在 nBuLi 和适当的溶剂，例如四氢呋喃的存在下进行反应而制得。



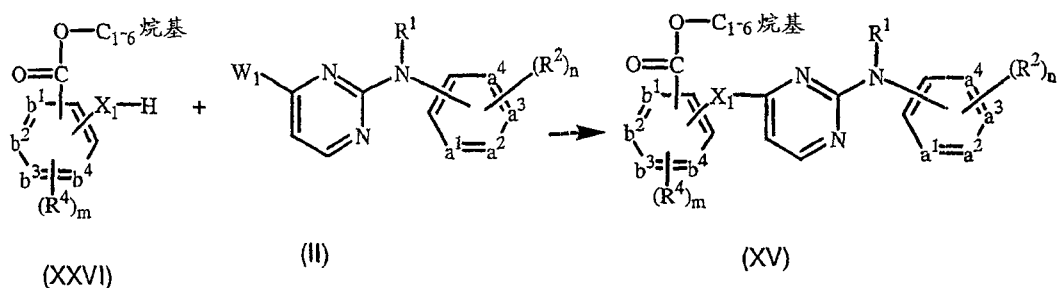
式 (XXII) 中间体，其中 $\text{R}^{\text{c}'}$ 代表 C1-4 烷基，该中间体以式 (XXII-a) 表示，可通过将式 (XXIII) 中间体与式 (XXIV) 中间体在 nBuLi 和适当的溶剂例如四氢呋喃的存在下进行反应而制得。



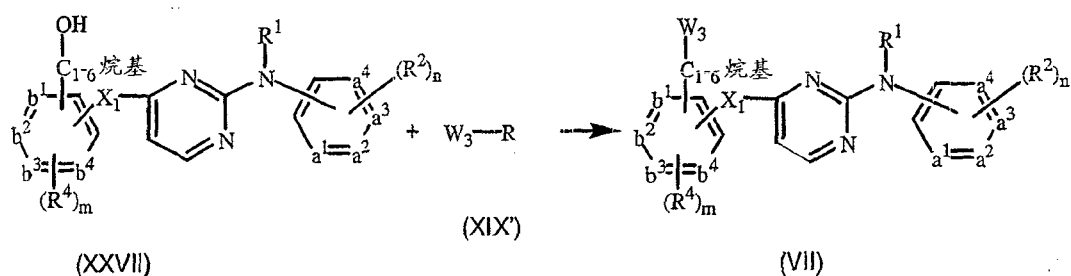
式 (XI) 中间体可通过将式 (XXV) 中间体与式 (II) 中间体任选在适当的碱例如 1-甲基-吡咯烷-2-酮, 或适当的酸例如盐酸的存在下进行反应而制备。



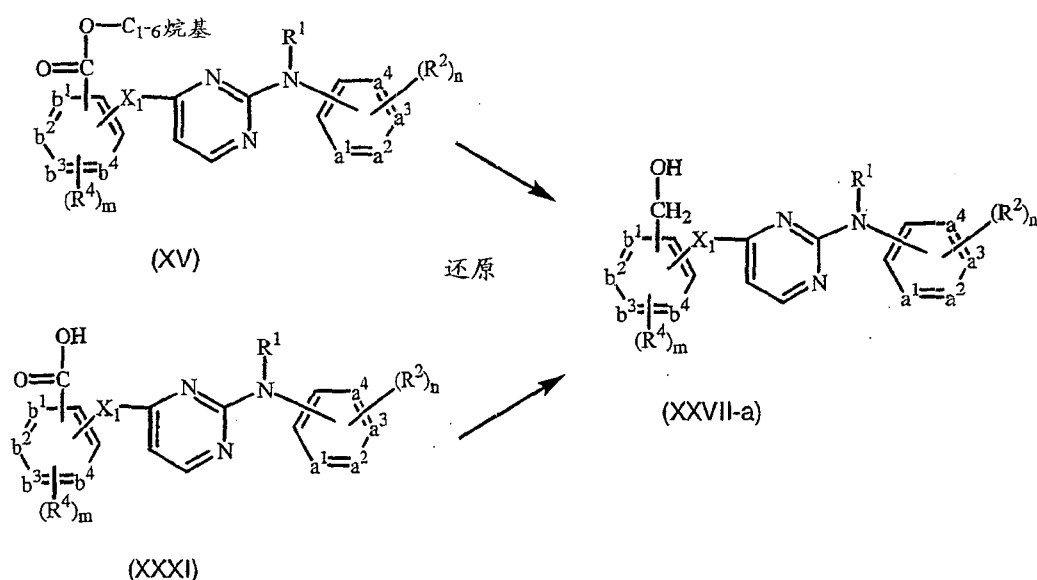
式 (XV) 中间体可通过将式 (XXVI) 中间体与式 (II) 中间体在适当的碱例如 1-甲基-吡咯烷-2-酮和氢化钠以及适当的溶剂例如二氧六环的存在下进行反应而制得。



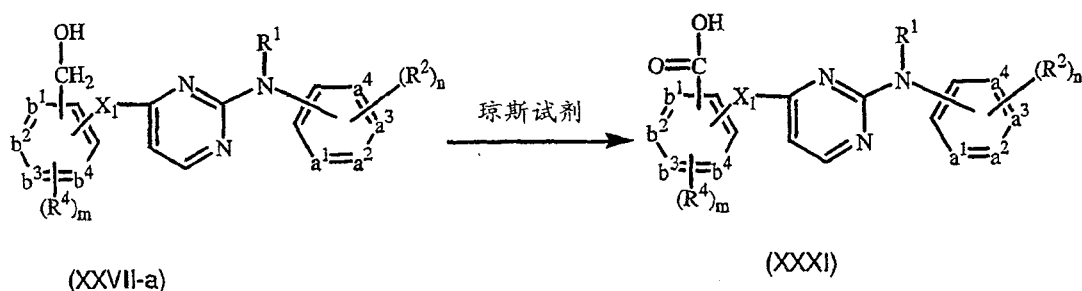
式 (VII) 中间体可通过将式 (XXVII) 中间体与式 (XIX') 离去基团引入剂例如 SOCl₂, 在适当的溶剂例如二氯甲烷的存在下进行反应而制得。



式 (XXVII) 中间体, 其中 C₁₋₆ 烷基代表 CH₂, 该中间体以式 (XXVII-a) 表示, 可通过适当的还原剂例如 LiAlH₄, 在适当的溶剂, 例如四氢呋喃的存在下还原式 (XV) 或式 (XXXI) 中间体而制得。

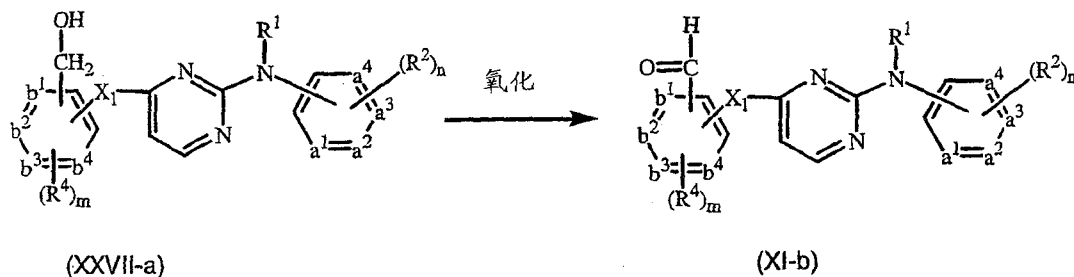


式 (XXVII-a) 中间体可通过在适当的溶剂例如丙酮的存在下与琼斯试剂反应转化为式 (XXXI) 中间体。

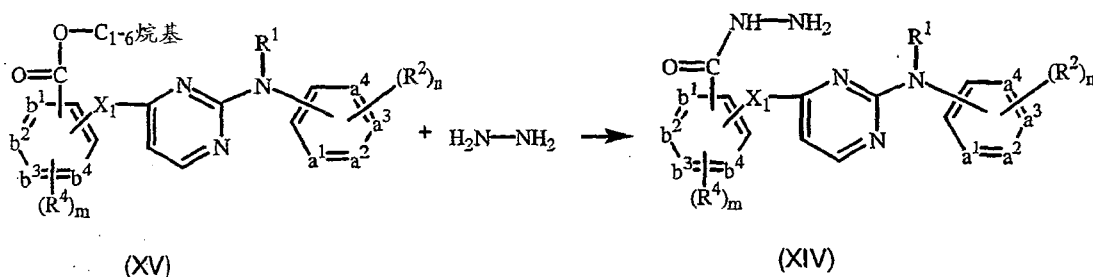


式 (XI-b) 中间体可通过在适当的氧化剂例如 MnO₂、和适当溶剂

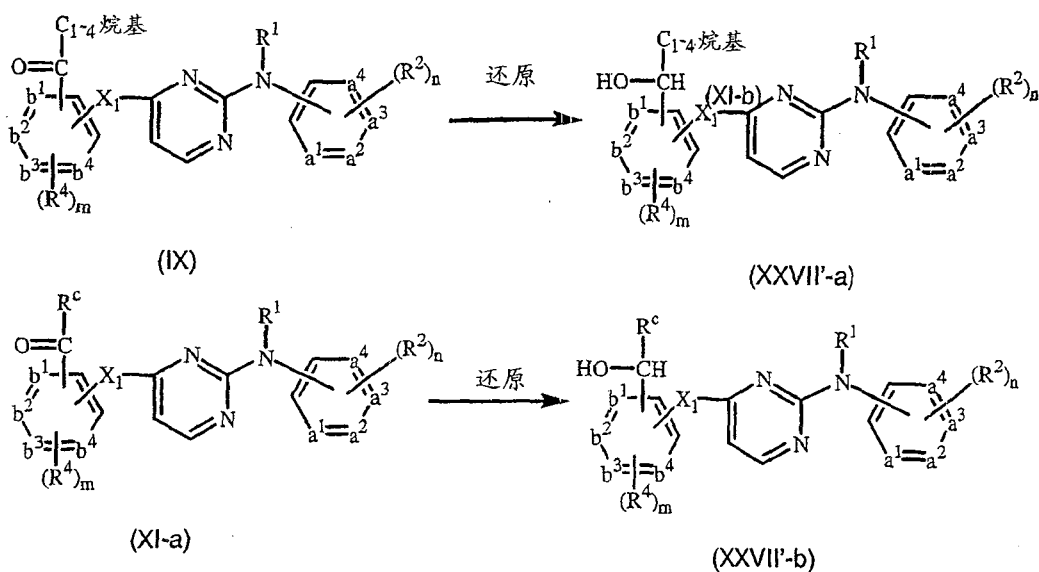
例如二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺的存在下氧化式 (XXVII-a) 中间体制得。



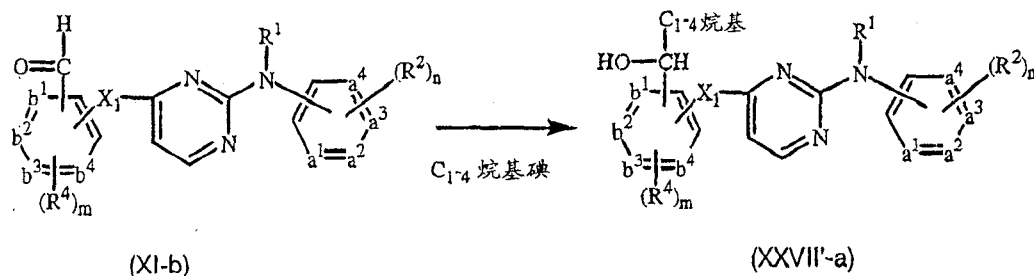
式 (XIV) 中间体可通过将式 (XV) 中间体与 $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$ 在适当的溶剂例如醇类如乙醇等的存在下进行反应制得。



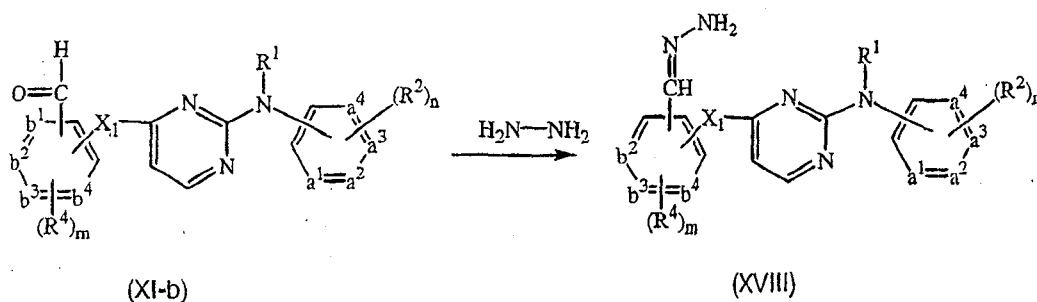
式 (IX) 和 (XI-a) 中间体可在适当的还原剂例如 NaBH_4 、 LiAlH_4 或 BuLi 及适当溶剂例如四氢呋喃或醇类例如甲醇、乙醇等的存在下还原为式 (XXVII'-a) 及 (XXVII'-b) 中间体。



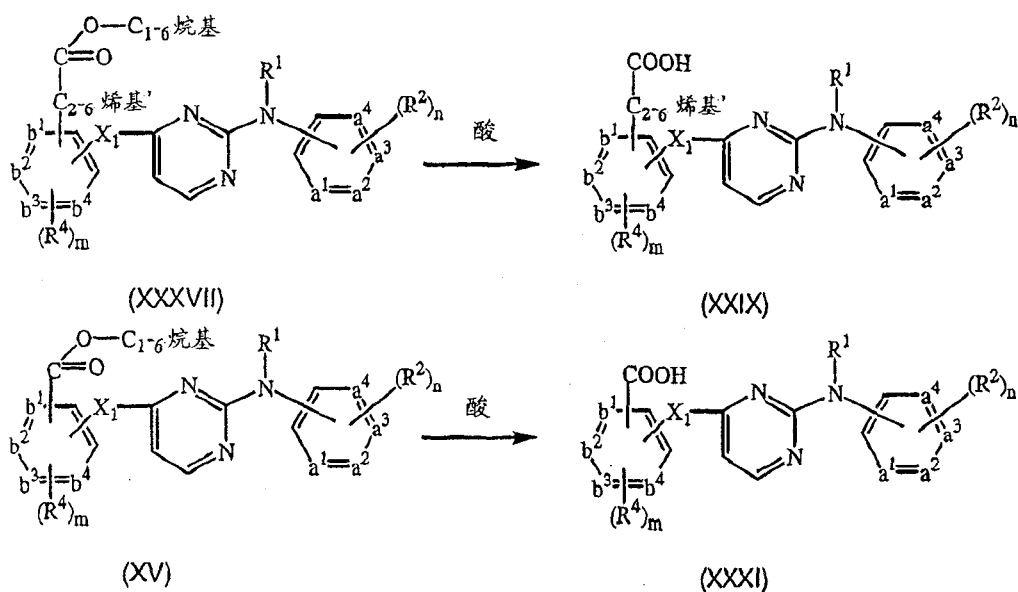
式 (XI-b) 中间体可通过与 C_{1-4} 烷基-碘在 Mg 及适当的溶剂例如乙醚和四氢呋喃的存在下进行反应转化为式 (XXVII'-a) 中间体。



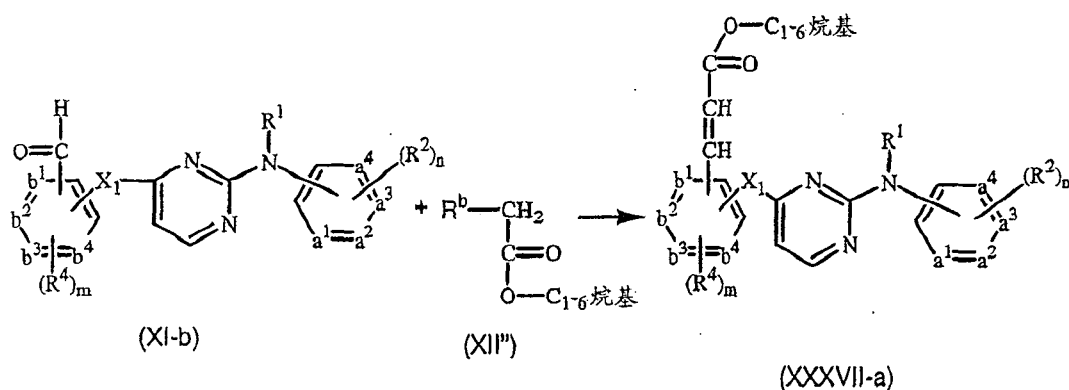
式 (XVIII) 中间体可通过将式 (XI-b) 中间体与 H_2N-NH_2 在适当溶剂, 例如醇类如乙醇等的存在下进行反应而制备。



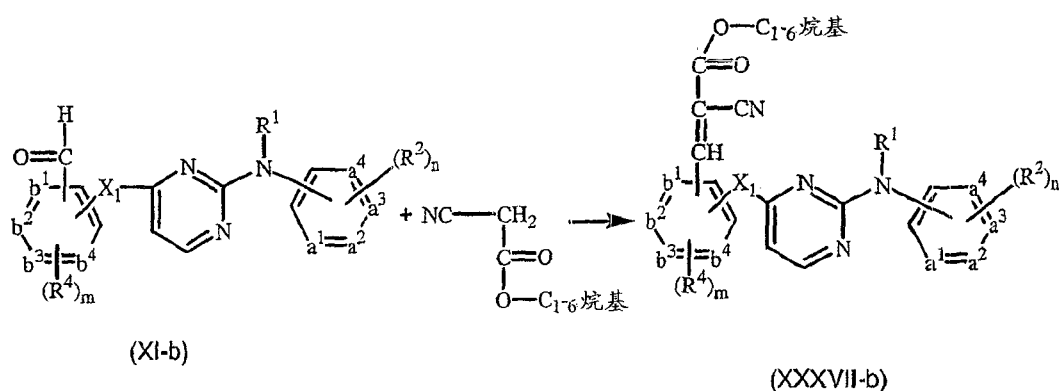
式 (XXIX) 或 (XXXI) 中间体可通过将其中 C_{2-6} 烯基'代表任选被氰基取代的 C_{2-6} 烯基的式 (XXXVII) 中间体, 或将式 (XV) 中间体在适当的酸水溶液例如 2N 盐酸等以及在适当的溶剂例如醇类如异丙醇等的存在下进行水解而制得。



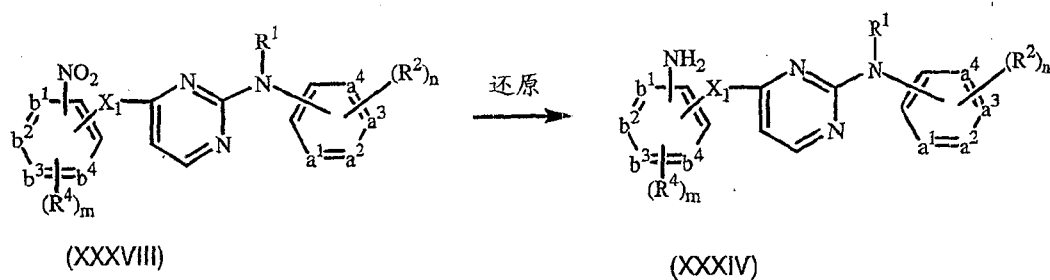
式 (XXXVII) 中间体, 其中 C₂₋₆ 烯基表示 CH=CH, 该中间体以式 (XXXVII-a) 表示, 可通过将式 (XI-b) 中间体与可视为适当的磷叶立德化合物的前体, 其中 R^b 代表例如 (苯基)₃P⁺-Cl⁻ 或 (CH₃CH₂-O)₂P(=O)- 式 (XII'') 的维悌希或 Horner-Emmons 试剂在适当的溶剂例如四氢呋喃的存在下进行反应制备。



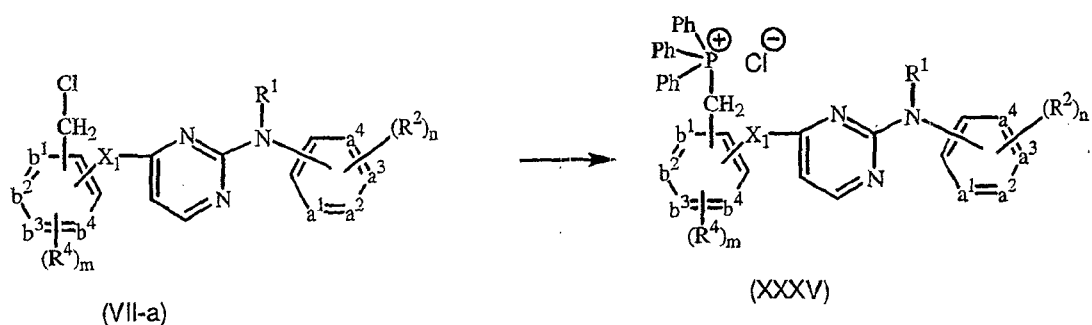
式 (XXXVII) 中间体, 其中 C₂₋₆ 烯基为 -CH=C(CN)-, 该中间体以式 (XXXVII-b) 表示, 可通过将式 (XI-b) 中间体与 NC-CH₂-C(=O)O-C₁₋₆ 烷基在适当的碱例如吡啶, 和适当的溶剂例如醇类如乙醇的存在下进行反应而制得。



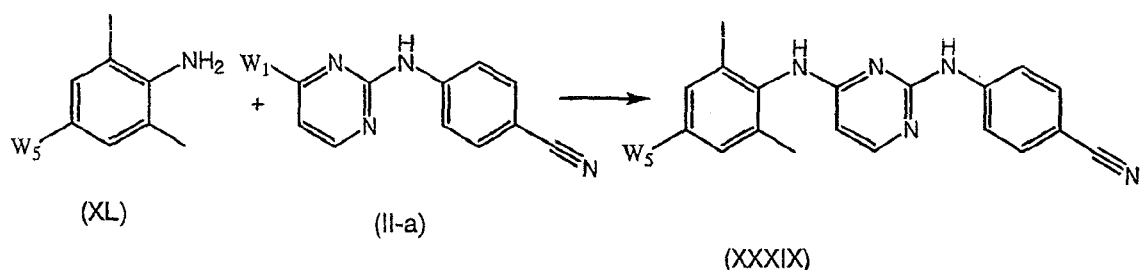
式 (XXXIV) 中间体可通过将式 (XXXVIII) 中间体在 H_2 和适当的催化剂例如钨/炭或雷内镍, 以及适当的溶剂例如醇类如甲醇等的存在下进行还原而制得。



式 (XXXV) 中间体可通过将式 (VII-a) 中间体在三苯基磷及适当的溶剂例如乙腈的存在下进行反应而制得。



式 (XXXIX) 中间体可通过将式 (XL) 中间体与其中 W_5 和 W_1 如上定义的式 (II-a) 中间体进行反应而制得。



在上述制备方法中所制得的式(I)化合物可以被合成为立体异构体的混合物,特别是对映异构体的外消旋混合物的形式,其可按照本领域已知的拆分方法被互相分离。式(I)的外消旋体化合物可通过与适当的手性酸进行反应转化为相应的非对映异构体盐的形式。所述非对映异构体随后通过选择性或分级结晶而被分离,通过碱将该对映异构体从中游离出来。分离式(I)化合物的对映异构体的另一方法涉及使用手性固定相的液相色谱法。

若参与的反应立体特异性地进行,所述纯立体化学异构体也可由合适的起始物质的相应纯立体化学异构体制得。优选如果想得到特定的立体异构体,所述化合物将通过立体特异性的制备方法来合成。这些方法可有利地使用对映异构体纯的起始物质。

本领域技术人员能够理解在上述方法中中间体化合物的官能团可能需要通过保护基团保护。

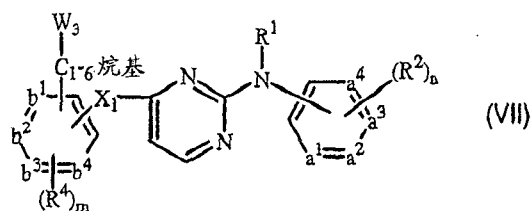
要保护的官能团包括羟基、氨基和羧酸。适当的羟基保护基团包括三烷基甲硅烷基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基,叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、苄基和四氢吡喃基。适当的氨基保护基包括叔丁氧羰基或苯甲氧羰基。适当的羧酸保护基包括 C₁₋₆ 烷基或苄基酯。

官能团的保护及去保护可在反应步骤之前或之后发生。

保护基的使用在《有机化学中的保护基团》,J W F McOmie 编,Plenum Press(1973),和《有机合成中的保护基团》第二版,T W Greene 和 P G M Wutz, Wiley Interscience (1991) 中已经充分描述。

本发明还涉及式(VII), (XXVII), (XXIX) 和 (XXXVII) 新化合物,它们可在式(I)化合物的合成中用作为中间体且其也显示抑制 HIV 复制的活性。

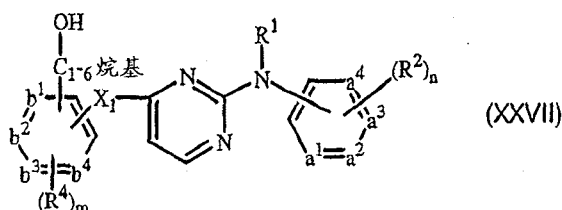
特别的,本发明也涉及下式化合物、



其 N-氧化物、药学上可接受的加成盐、季铵及立体化学异构体，其中

R^1 、 R^2 、 R^4 、 X_1 、 m 、 n 、 $-a^1=a^2$ 、 $-a^3=a^4$ 和 $-b^1=b^2$ 、 $-b^3=b^4$ —如上述式 (I) 化合物中的定义，且 W_3 代表合适的离去基团例如，卤素如氯等。

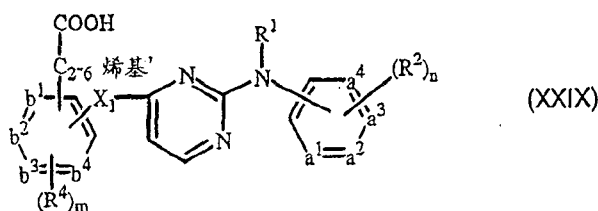
本发明还涉及下式化合物、



其 N-氧化物、药学上可接受的加成盐、季铵及立体化学异构体，其中

R^1 、 R^2 、 R^4 、 X_1 、 m 、 n 、 $-a^1=a^2$ 、 $-a^3=a^4$ 和 $-b^1=b^2$ 、 $-b^3=b^4$ —如上述式 (I) 化合物中的定义。

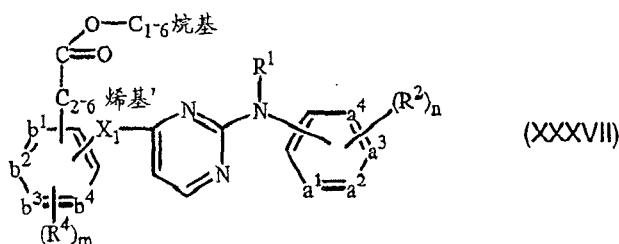
本发明还涉及下式化合物、



其 N-氧化物、药学上可接受的加成盐、季铵及立体化学异构体，其中

R^1 、 R^2 、 R^4 、 X_1 、 m 、 n 、 $-a^1=a^2$ 、 $-a^3=a^4$ 和 $-b^1=b^2$ 、 $-b^3=b^4$ —如上述式 (I) 化合物中的定义，且 C_{2-6} 烯基代表任选被氰基取代的 C_{2-6} 烯基。

本发明还涉及下式化合物、

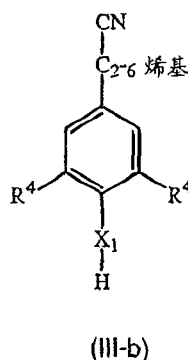


其 N-氧化物、药学上可接受的加成盐、季铵及立体化学异构体，其中

R^1 、 R^2 、 R^4 、 X_1 、 m 、 n 、 $-a^1=a^2$ 、 $-a^3=a^4$ 和 $-b^1=b^2$ 、 $-b^3=b^4$ —如上述式 (I) 化合物中的定义，且 C_{2-6} 烯基'代表任选被氰基取代的 C_{2-6} 烯基。

下述式 (III-b) 化合物参与式 (I) 化合物的合成。

因此，本发明还涉及式 (III-b) 化合物、



其 N-氧化物、药学上可接受的加成盐、季铵及立体化学异构体，其中 R^4 和 X_1 如上述式 (I) 化合物中的定义。

优选的式 (III-b) 化合物为那些其中 X_1 代表 NH 的化合物。更优选的式 (III-b) 化合物为那些其中 X_1 代表 NH 且 C_{2-6} 烯基代表 $CH=CH$ 的化合物。最优选的式 (III-b) 化合物为上述式 (III-b-1) 化合物。

本发明的式 (I)、(I')、(I'')、(I''')、(VII)、(XXVII)、(XXIX) 及 (XXXVII) 化合物显示出抗逆转录病毒特性（逆转录酶抑制特性），特别是抗人免疫缺陷病毒 (HIV)，它们是人获得性免疫缺陷综合症 (AIDS) 的病原试剂。该 HIV 病毒优先感染人 T-4 细胞并将其破坏或改变其正常功能，特别是免疫系统的协调。结果被感染的患者 T-4 细胞数目逐渐降低，而且其表现失常。这样，免疫防御系统无法对抗感染和肿瘤且被 HIV 感染的个体通常因意外的感染如肺炎，或因癌症而死亡。其他伴随 HIV 感染的状况包括血小板减少症，卡波希氏肉瘤以

及以进行性脱髓鞘为特征的中枢神经系统感染，导致痴呆以及诸如进行性发音困难、运动失调及定向力障碍的症状。HIV 感染进一步并发周围神经病变、进行性全身淋巴结病变（PGL）以及 AIDS-相关的综合症（ARC）。

本发明的化合物还显示出对抗抗（多种药）药性的 HIV 菌株的活性，特别是抗（多种药）药性的 HIV-1 菌株，更特别是本发明的化合物显示出抗已经获得一种或多种本领域已知的非核苷酸逆转录酶抑制剂抗性的 HIV 菌株，尤其是 HIV-1 菌株的活性。本领域已知的非核苷酸逆转录酶抑制剂为本发明的化合物以外的非核苷酸逆转录酶抑制剂，特别是市场上可购得的非核苷酸逆转录酶抑制剂。且本发明的化合物对于人 α -1 酸糖蛋白具有很小或不具有结合亲和力；人 α -1 酸糖蛋白不影响或仅微弱地影响本发明的化合物的抗 HIV 活性。

由于其抗逆转录病毒特性，特别是其抗-HIV 特性，尤其是其抗 HIV-1 活性，式（I）化合物、其 N-氧化物、药学上可接受的加成盐、季铵及立体化学异构体可用来治疗 HIV 感染的个体以及预防这些感染。通常，本发明的化合物可用来治疗被病毒感染的恒温动物，该病毒的存在依赖于或由酶逆转录酶介导。可用本发明化合物预防或治疗的状况，尤其是与 HIV 及其他致病性逆转录病毒相关的状况包括 AIDS、AIDS-相关的综合症（ARC），进行性全身淋巴结病变（PGL），以及由逆转录病毒导致的慢性中枢神经系统疾病，例如，HIV 介导的痴呆和多发性硬化症。

因此，本发明的化合物或其任何亚群可用作抗上述状况的药物。所述作为药物的用途或治疗方法包括向 HIV-感染的客体给予有效的剂量以对抗 HIV 及其他致病性逆转录病毒，尤其是 HIV-1 相关的状况。特别地，式（I）化合物可用来制备治疗或预防 HIV 感染的药物。

鉴于式（I）化合物的用途，提供了一种治疗包括遭受病毒感染，尤其是 HIV 感染人的恒温动物的方法或一种预防包括人的恒温动物的遭受病毒感染、特别是 HIV 感染的方法。所述方法包括将有效量的式（I）化合物、其 N-氧化物、药学上可接受的加成盐、季铵或可能的立体化学异构体给药，优选口服给药至包括人的恒温动物。

本发明还提供用来治疗病毒感染的组合物，包括治疗有效量的式（I）化合物和药学上可接受的载体或稀释剂。

本发明的化合物或其任何亚群可制成各种给药目的药物制剂。作为合适的组合物可以引用所有通常用于全身给药的组合物。为制备本发明的药物组合物，将作为活性成分的有效量的具体化合物，任选为加成盐形式与药学上可接受的载体组合成紧密混合物，其载体根据给药需要的剂型可以采用各种形式。希望这些药物组合物可以采用适合于特别是口服，直肠，经皮，或非胃肠道的注射给药的单位剂型。例如，在制备口服剂型组合物时，可使用任何常用的制药介质，例如，对于口服液体剂型例如混悬剂，糖浆剂，酏剂，乳剂及溶液，用水、乙二醇类、油、醇等；或对于粉剂、丸剂、胶囊和片剂，用固体载体如淀粉、糖、白陶土、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于给药方便，片剂和胶囊剂代表最有利的口服剂量单位剂型，在这种情况下显然使用固体药用载体。对于非胃肠道给药组合物，载体通常包括至少大部分的无菌水，虽然也可以包括其他成分用于例如增大溶解度。例如可以制备其中载体包括生理盐水溶液、葡萄糖溶液或生理盐水与葡萄糖溶液的混合物的注射用溶液。也可以制备注射用混悬剂，此时可以使用合适的液体载体、悬浮剂等。也包括在服用不久后即能转化成所要的液体制剂的固体制剂。在适合于经皮给药的组合物中，载体任选包括渗透促进剂和/或合适的润湿剂，任选与合适的任何性质的添加剂以小比例组合，这种添加剂对皮肤不会产生显著的有害作用。所述添加剂可以方便地给药于皮肤和/或对所需组合物的制备有帮助。这些组合物可以以各种方式给药，例如作为经皮贴剂、作为斑贴（spoton）、作为软膏剂。本发明化合物也可以通过吸入或吹入法给药，采用本领域的经这种方式给药中使用的方法和制剂。因此，总之本发明化合物可以以溶液、混悬剂或干燥粉末剂型向肺部给药。任何为经口服或鼻吸入或吹入输送溶液、混悬剂或干燥粉末而研制的系统都适用于本发明化合物的给药。

为了增大式(I)化合物的溶解度，合适的成分例如环糊精可以包括在组合物中。合适的环糊精有 α -、 β -、 γ -环糊精或其醚和混合醚，其中环糊精脱水葡萄糖单元中的一个或多个羟基被 C_{1-6} 烷基，特别是甲基、乙基或异丙基取代，例如随机甲基化的 β -CD；被羟基 C_{1-6} 烷基，特别是羟乙基、羟基-丙基或羟基丁基取代；被羧基 C_{1-6} 烷基，特别是羧甲基和羧基-乙基取代；被 C_{1-6} 烷基羰基，特别是乙酰基取代。作为

配位体和/或增溶剂特别值得注意的有 β -CD、随机烷基化的 β -CD、2,6-二甲基- β -CD、2-羟乙基- β -CD、2-羟丙基- β -CD、和(2-羧基甲氧基)丙基- β -CD,且特别是2-羟丙基- β -CD(2-HP- β -CD)。

术语混合醚指其中至少2个环糊精的羟基被不同的基团例如羟基-丙基和羟基-乙基醚化的环糊精衍生物、。

平均摩尔取代度(M.S.)用作为每摩尔脱水葡萄糖中烷氧基单元的平均摩尔数的度量。平均取代度(D.S.)是指每个脱水葡萄糖单元中取代的羟基的平均数量。M.S.和D.S.值可以通过各种分析技术例如核磁共振(NMR)、质谱(MS)和红外光谱(IR)进行测定。根据所用的技术,对一个给定的环糊精衍生物可能会获得略有差别的值。优选地,通过质谱所测定,M.S.在0.125至10的范围内且D.S.在0.125至3的范围内。

其它用于口服或肠道给药的合适组合物包括由固态分散体组成的颗粒,固态分散体包括式(I)化合物和一种或多种合适的药学上可接受的水溶性聚合物。

下文中术语“固态分散体”的定义为一种包括至少两种组分的固态(与液态或气态相对)体系,包括式(I)化合物和水溶性聚合物,其中一种组分近乎均匀地分散于整个另一个或另一些组分(当包括另外的药学上可接受的制剂试剂,通常为本领域已知的,例如增塑剂、防腐剂等时)中。当所述组分的分散是那种使得体系为化学和物理均一或整体均匀或由热动力学中定义的单相构成时,这种固态分散体被称为“固体溶液”。固体溶液优选为物理系统(physical systems),因为其中的组分通常很容易地被所给药的生物所生物利用。这个优点大概可以通过当与液体介质例如胃肠液接触时所述固体溶液很容易形成液体溶液来进行解释。容易溶解可以至少部分地归功于溶解固体溶液中的组分所需的能量比溶解晶体或微晶固相中的组分所需的能量少的这个事实。

术语“固态分散体”也包括整体均一性比固体溶液小的分散体。这种分散体不是化学和物理上的整体均一的或者包括一个以上的相。例如,术语“固态分散体”也涉及含有域或小区域的体系,其中无定形、微晶或晶体的式(I)化合物,或无定形、微晶或晶体的水溶性聚合物或

两者近乎均衡地分散于另一包含水溶性聚合物或式(I)化合物的相中,或包含式(I)化合物和水溶性聚合物的固体溶液中。所述域是固态分散体中具有一些特殊物理特征的区域,其尺寸小,并均衡且随机地分布于整个固态分散体中。

已有的制备固态分散体的各种技术包括熔融-挤出、喷雾-干燥和溶液-蒸发。

溶解-蒸发法包括以下步骤:

a) 将式(I)化合物和水溶性聚合物溶解于合适的溶剂中,任选在高温下进行;

b) 加热 a) 步骤所得的溶液,任选在真空下进行,直到溶剂被蒸发。也可以把溶液倒在一个大表面上,以形成一个薄膜,并使溶剂由此蒸发。

在喷雾-干燥技术中,也可把两种组分溶解于一种合适的溶剂中,然后将所得溶液从喷雾干燥器的喷嘴中喷出,然后在高温下使溶剂从所得小液滴中蒸发。

优选的制备固态分散体的技术为熔融挤压方法,包括以下步骤:

a) 将式(I)化合物和合适的水溶性聚合物混合,

b) 任选将添加剂与所得混合物混合,

c) 加热并混合所得混合物直到得到均一的熔融体,

d) 将所得熔融体从一个或多个喷嘴中挤出;和

e) 冷却熔融体直到其凝固。

术语“熔融(melt)”和“熔化(melting)”应当广义地理解。这些术语不仅指从固态转变为液态,而且可以指转变为玻璃态或橡胶态,且其中有可能混合物中的一种组分近乎均衡地嵌在另一组分中。在特定情况下,一种组分将熔融而另一中(些)组分将溶解于熔融体中,从而形成溶液,其在冷却时可以形成具有有利溶解特性的固体溶液。

制备上述的固态分散体后,可任选对所得产品进行碾磨并过筛。

固态分散体产品可以被碾磨或研磨成具有小于 600 μm 、优选小于 400 μm 、最优选小于 125 μm 粒径的颗粒。

然后可以把如上制得的颗粒通过常规的技术配制成药物剂型例如

片剂和胶囊剂。

应当理解的是本领域技术人员能够优化上述固态分散体制备技术的参数，例如最合适的溶剂、工作温度、所使用的装置种类、喷雾-干燥速率、熔融-挤压机的吞吐速率。

颗粒中的水溶性聚合物是当在 20℃以 2% (W/V) 浓度溶于水溶液中时具有 1 至 5000mPa·S、更优选 1 至 700mPa·S、最优选 1 至 100 mPa·S 表观粘度的聚合物。例如，合适的水溶性聚合物包括烷基纤维素、羟基烷基纤维素、羟基烷基烷基纤维素、羧基烷基纤维素、羧基烷基纤维素的碱金属盐、羧基烷基烷基纤维素、羧基烷基纤维素酯、淀粉、果胶、壳多糖衍生物，二-、寡和多糖例如海藻糖、藻酸或其碱金属盐和铵盐、角叉菜聚糖、半乳甘露聚糖、黄芪胶、琼脂、阿拉伯树胶、瓜尔树胶和黄原树胶、聚丙烯酸及其盐、聚甲基丙烯酸及其盐、异丁烯酸共聚物、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮与乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇与聚乙烯吡咯烷酮的组合物、聚烷撑氧、以及环氧乙烷和环氧丙烷共聚物。优选的水溶性聚合物为羟丙基甲基纤维素。

如 WO 97/18839 中所公开，在上述颗粒的制备中，一种或多种环糊精也可以用作水溶性聚合物。所述环糊精包括本领域已知的药学上可接受的未取代的和取代的环糊精，更具体地为 α 、 β 或 γ 环糊精或其药学上可接受的衍生物。

可用于制备上述颗粒的取代环糊精包括美国专利 3,459,731 中描述的聚醚。进一步取代的环糊精有其中一个或多个环糊精羟基上的氢被 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、羧基 C_{1-6} 烷基、或者 C_{1-6} 烷氧基羧基 C_{1-6} 烷基取代的醚或这些醚的混合物。特别地这种取代环糊精为其中一个或多个环糊精羟基上的氢被 C_{1-3} 烷基、羟基 C_{2-4} 烷基或羧基 C_{1-2} 烷基取代或更特别地被甲基、乙基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、羧甲基或羧乙基取代的醚。

特别有用的是 β -环糊精醚，作为实例如 M. Nogradi 在未来的药物 (Drugs of the Future), Vol 9, No. 8, p. 577 - 578 (1984) 中公开的二甲基- β -环糊精和聚醚如羟丙基 β -环糊精和羟乙基 β -环糊精。这种烷基醚可以是取代度约为 0.125 至 3 例如约 0.3 至 2 的甲醚。这种羟丙基环糊精可以例如由 β -环糊精和环氧丙烷相互反应形

成，并可以具有 MS 值约为 0.125 至 10，例如约 0.3 至 3。

另一种类型的取代环糊精为硫代丁基环糊精。

式 (I) 化合物相对于水溶性聚合物的比例可以在大范围内变化。例如可以采用 1/100 至 100/1 的比例。有益的式 (I) 对环糊精的比例在约 1/10 至 10/1 的范围内。更有利的比例在约 1/5 至 5/1 的范围内。

更适合将式 (I) 化合物配制成纳米微粒剂型，其在表面上吸附了足以使有效平均粒度维持在小于 1000 纳米的量的表面改性剂。有用的表面改性剂被认为是能物理地粘附在式 (I) 化合物的表面但不会化学地键合在所述化合物上的。合适的表面改性剂可优选地选自己知的有机和无机药用赋形剂。这种赋形剂包括各种聚合物、低分子量低聚体、天然产物和表面活性剂。优选的表面改性剂包括非离子和阴离子表面活性剂。

又一有益的配制式 (I) 化合物的方式涉及一种药物组合物，按照该方法，把式 (I) 化合物掺入于亲水聚合物，并将该混合物作为覆膜涂布在许多小球上，从而获得一种能够方便生产且适用于制备口服药物剂型的组合物。

所述小球包括中心的圆形或球形核、亲水聚合物与式 (I) 化合物形成的覆膜以及任选一层密封涂层。

适合作为小球核的材料有很多种，只要所述的材料为药学上可接受的且具有合适的尺寸和硬度。这种材料的实例有聚合物、无机物质、有机物质和糖类及其衍生物。

将上述药用组合物配制成单位剂型以便于给药和统一剂量是特别有益的。此处所用的单位剂型是指适合作为单位剂量的物理的分离单元，每个单元含有经过计算能够产生预期治疗效果的预定计量的与所需的制剂载体相结合的活性成分。这种单元剂型的实例有片剂（包括带刻痕片剂和包衣片剂）、胶囊、丸剂、粉末袋、威化饼、栓剂、注射液或混悬剂等，及其分离的倍数包装。

治疗 HIV 感染的技术人员可以根据此处提供的测试结果确定有效日用量。通常认为有效日用量为从 0.01mg/kg 至 50mg/kg 体重，更优选从 0.1 mg/kg 至 10mg/kg 体重。可以合适地将所需剂量以两个、三个、四个或更多分剂量在一天内于合适的时间间隔给药。所述分剂量可以被配制成单位剂型，例如每个单位剂型含有 1 至 1000mg，特别是

5 至 200mg 活性成分。

给药的确切剂量和频率取决于所使用的具体式(I)化合物、治疗的具体状况、治疗状况的严重程度、具体患者的年龄、体重和整体身体状况以及个体可能正在接受的其它药物治疗，这些都是本领域技术人员所熟知的。此外，显然所述有效日用量可以根据治疗客体的反应和/或根据对本发明化合物进行开药的医师的评估进行减少或增加。因此上述有效日用量仅仅是指导性的，而不是任何程度地限制本发明的范围或应用。

本式(I)化合物可以单独或联合其它治疗剂例如抗病毒药、抗生素、免疫调节剂或用于治疗病毒感染的疫苗。它们也可以单独或者联合其它预防药物用于预防病毒感染。本化合物可以用于疫苗和持续保护个体免受病毒感染的方法中。本化合物可以以与疫苗中逆转录酶抑制剂的常规应用相同的方式，单独地或者与本发明的其它化合物一起或与其它抗病毒药一起应用于这种疫苗。因此，本化合物可以与常规用于疫苗的药学上可接受的辅剂联用，并给予预防有效剂量以持续保护个体免受 HIV 感染。

抗逆转录病毒化合物与式(I)化合物联用也可以用作药物。因此，本发明也涉及一种含有(a)一种式(I)化合物，和(b)另一个抗逆转录病毒化合物的产品，作为一种复方制剂用于同时的、分开的或相继的抗 HIV 治疗的用途。不同的药物可以与药学上可接受的载体一起结合在单个的制剂中。所述其它抗逆转录病毒化合物可以是已知的抗逆转录病毒化合物例如舒拉明、喷他咪、胸腺喷、粟精胺、右旋糖酐(葡聚糖硫酸酯)、磷甲酸钠(磷甲酸三钠)；核苷逆转录酶抑制剂例如叠氮胸苷(3'-叠氮基-3'-脱氧胸腺嘧啶核苷，AZT)、地丹诺辛(2',3'-二脱氧肌苷；ddI)、扎西他宾(脱氧胞苷，ddC)或拉米夫定(2'-3'-二脱氧-3'-thiacytidine, 3TC)、斯塔夫定(2',3'-二脱氢-3'-脱氧胸苷，d4T)、阿波卡韦等；非核苷逆转录酶抑制剂例如奈韦拉平(11-环丙基-5,11-二氢-4-甲基-6H-二吡啶并[3,2-b:2',3'-e][1,4]二氮杂萘-6-酮)、依非韦仑、地拉夫定、TMC-120、TMC-125等；磷酸酯逆转录酶抑制剂例如 tenofovir 等；TIBO(四氢-咪唑并[4,5,1-jk][1,4]-苯并二氮杂萘-2(1H)-酮和硫酮)类化合物例如(S)-8-氯-4,5,6,7-四氢-5-甲基-6(3-甲基-2-丁烯基)-咪唑并[4,5,1-jk]

jk] [1, 4] 苯并二氮杂^葶-2(1H)-硫酮; α -APA (α -苯胺基苯基乙酰氨)类化合物例如 α -[(2-硝基苯基)氨基]-2,6-二氯苯-乙酰胺等; 反-激活蛋白抑制剂例如 TAT-抑制剂, 如 RO-5-3335, 或 REV 抑制剂等。蛋白酶抑制剂例如印地那韦、利托那韦、沙奎那韦、lopinavir (ABT-378)、那非那韦、安泼那韦、TMC-126、BMS-232632、VX-175 等; 融合抑制剂例如 T-20、T-1249 等; CXCR4 受体拮抗剂例如 AMD-3100 等; 病毒整合酶抑制剂; 类核苷酸逆转录酶抑制剂例如 tenofovir 等; 核糖核苷酸还原酶抑制剂例如羟基脲等。

通过将本发明化合物与其它针对病毒生命周期中不同事件的抗病毒药一起给药, 可以增强这些化合物的治疗效果。如上所述的联合治疗在抑制 HIV 复制中发挥了协同作用, 因为组合物的各组分作用于 HIV 复制的不同位点。与单疗给药的药物相比, 需要达到预期的治疗或预防效果时, 这种联合使用可以减小给定的常规抗逆转录病毒药的剂量。这种联合应用可以减小或消除传统单个抗逆转录病毒治疗产生的副作用, 而不会影响药物的抗病毒活性。这种联合使用减小了对单个药物产生抵抗力的可能性, 同时使伴随的毒性降到最低。这些联合使用还可以增大传统药物的效能, 而不会增加伴随的毒性。

本发明化合物也可以与免疫调节剂联合给药, 这些调节剂例如左旋四咪唑、溴匹立明、抗人的 α 干扰素抗体、干扰素 α 、白介素 2、蛋氨酸脑啡肽、二乙基二硫代氨基甲酸酯、肿瘤坏死因子、纳曲酮等; 抗生素例如喷他咪羟乙磺酸盐等; 胆碱能药物例如他克林、雷斯替明、杜尼匹次、加兰他敏等; NMDA 通道阻断剂, 例如预防或对抗感染和与 HIV 感染相关的疾病或疾病症状如 AIDS 以及 ARC 例如痴呆的美金刚。一种式 (I) 化合物也可以与另一种式 (I) 化合物联合。

虽然本发明聚焦于本化合物用于预防或治疗 HIV 感染的用途, 但本化合物也可以用作其它病毒的抑制剂, 取决于作用于其生命周期中必经事件中的类似反转录蛋白。

以下实施例将对本发明进行详细说明。

实验部分

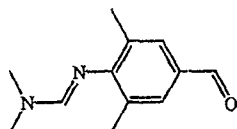
以下, “DMF” 指 N, N-二甲基甲酰胺, “DIPE” 指二异丙醚, “THF” 指四氢呋喃, “DMA” 指 N, N-二甲基乙酰胺, “DMSO” 指二甲亚砜, “DME” 指甲醚, “EtOAc” 指乙酸乙酯, “EDCI” 指 N'-

(乙基亚氨代甲酰基)-N,N-二甲基-1,3-丙二胺。

A. 中间体化合物的制备

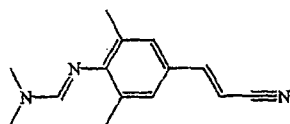
实施例 A1

a) 中间体 1 的制备



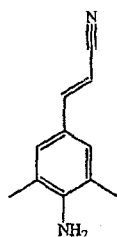
在 N_2 流中于 -70°C 下将 $n\text{BuLi}$ (0.012mol) 滴加至 THF (20ml) 中的 N' -(4-溴-2,6-二甲基苯基)-N,N-二甲基亚氨代甲酰氨 (methanimidamide) (0.0078mol) 混合物中。将混合物在 -30°C 下搅拌 30 分钟,然后冷却至 -70°C 。然后滴加 DMF (0.078mol) 的 THF (30ml) 混合物。将混合物在 -70°C 下搅拌 2 小时,然后升温至 0°C ,倒出至水中并用乙酸乙酯萃取。分离有机层,干燥 (MgSO_4),过滤并蒸馏溶剂。产量: 1.8g 中间体 1。

b) 中间体 2 的制备

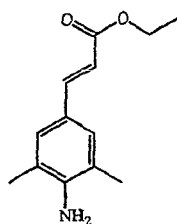


在 N_2 流中将 THF (10ml) 中的(氰基甲基)膦酸二乙酯 (0.0037mol) 混合物冷却至 5°C 。分批加入叔丁醇钾 (0.0037mol)。将混合物在 5°C 下搅拌 30 分钟,然后在室温下搅拌 30 分钟。加入 THF (10ml) 中的中间体 1 (0.0024mol) 混合物。在室温下搅拌混合物 1 小时,然后倒出至 H_2O 中并用 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层,干燥 (MgSO_4),过滤并蒸馏溶剂。产量: 0.82g (100%) 中间体 2。

c) 中间体 3 和中间体 22 的制备



中间体3



中间体22

将乙醇(150ml)中的中间体2(0.059mol)和 ZnCl_2 (0.299mol)混合物搅拌回流24小时,然后倒出至 K_2CO_3 溶液(10%的水溶液)中并用 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层,干燥(MgSO_4),过滤并蒸馏溶剂。残留物(9g)通过DIPE结晶。过滤沉淀并干燥。产量:0.8g(6%)中间体22。浓缩滤液并通过DIPE重结晶,得6g中间体3。

另外,中间体3也可以如下制得:

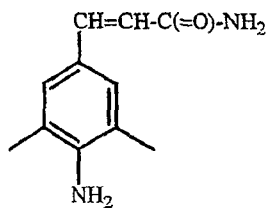
向159g 4-碘-2,6-二甲基-苯胺溶液中加入63.8g醋酸钠。使反应混合物处在氮气中,加入7g湿润的钯/炭(Pd/C 10%)和64.4ml丙烯腈。将反应混合物加热至 130°C 并搅拌过夜。冷却至室温后,加入0.51升甲苯和0.5升N,N-二甲基乙酰氨。反应混合物通过Dicalite过滤,滤液用0.5升甲苯洗涤。将水(6升)加入混合物中搅拌30分钟。分层。向水相中加入1升甲苯并搅拌混合物30分钟。再次分层,收集分离出的有机层并蒸馏溶剂,得123g中间体3。

将中间体3转化成其盐酸盐如下:

向630ml乙醇中的123g中间体3混合物中加入1.25升二异丙醚。使反应混合物处在氮气气氛下。将混合物加热至 60°C 并搅拌30分钟。加入120ml的6N盐酸的2-丙醇溶液并搅拌混合物30分钟。冷却至室温后,过滤反应混合物,用100ml 2-丙醇洗涤残留物。所得残留物于 50°C 下减压干燥。产量:103g(77%)中间体3的盐酸盐(1:1)。

中间体3(E)制备如下:

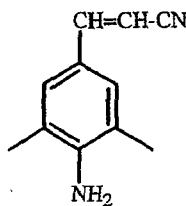
x) 中间体3a(E)的制备



中间体3a(E)

在 10ml 干燥的乙腈中, 溶解 2.00g (10.0mmol) 4-溴-2,6-二甲基苯胺、1.07g (1.5 eq) 丙烯酰胺、224mg (0.1 eq) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、609mg (0.2 eq) 三(2-甲基苯基)膦和 1.52g N,N-二乙基乙胺。用 N_2 吹洗混合物 20 分钟并在 70°C 下搅拌过夜。用 150ml 二氯甲烷稀释混合物, 用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 干燥(饱和 NaCl , Na_2SO_4)并过滤。蒸馏溶剂, 残留物在二异丙基醚中搅拌, 然后过滤。产量: 1.51g (79.5%) 中间体 3a (E)。

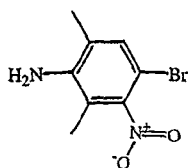
y) 中间体 3 (E) 的制备



中间体 3 (E)

将 POCl_3 (3ml) 冷却至 0°C 并加入 500mg (2.63mmol) 中间体 3a (E)。30 分钟后, 将冷却浴移去, 在 20°C 下搅拌混合物过夜。在剧烈搅拌下将混合物滴加至 150ml 二异丙基醚中。过滤沉淀并用异丙基醚洗涤。将残留物加入 100ml 乙酸乙酯/100ml 饱和 NaHCO_3 水溶液中并搅拌。分离乙酸乙酯层, 干燥(饱和 NaCl , Na_2SO_4)并过滤。蒸馏溶剂。产量: 380mg (84%) 中间体 3 (E)。

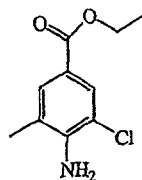
d) 中间体 4 的制备



将 H_2SO_4 (30ml) 中的 4-溴-2,6-二甲基苯胺 (0.024mmol) 混合物在 -5°C 下搅拌。缓慢加入 KNO_3 (0.024mmol)。在 -5°C 下搅拌混合物 30 分钟, 倒出至 H_2O 中并用乙酸乙酯萃取。用 H_2O 洗涤有机层, 分离, 干燥(MgSO_4), 过滤并蒸馏溶剂。残留物 (0.058g, 95%) 通过硅胶柱色谱(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯; 70/30; 15-40 μm)纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。产量: 4.1g 中间体 4。

实施例 A1A

中间体 28 的制备



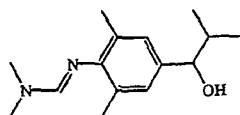
将 1-氯-吡咯烷-2,5-二酮 (0.032mol) 在 60℃ 下加入 CH₃CN (50ml) 内的 4-氨基-3-甲基-苯甲酸乙酯 [CAS 40800-65-5] (0.029mol) 混合物中。搅拌混合物并慢慢回流。加入 K₂CO₃ 10%。用 CH₂Cl₂ 萃取混合物。蒸馏有机层。残留物 (6.6g) 通过硅胶柱色谱 (洗脱液: 环己烷/EtOAc 85/15; 15-40μm) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。产量: 5.2g 中间体 28 (84%)。

实施例 A2

将 POC13 (90ml) 中的 4-[(1,4-二氢-4-氧代-2-嘧啶基)氨基]苄腈 (0.12mol) 混合物在氩气中搅拌回流 20 分钟。将反应混合物缓慢倒入 750ml 冰/水中, 过滤分离出固体。将固体悬浮在 500ml 水中, 通过加入 20% NaOH 溶液将悬浮液的 pH 调至中性。再次用 CH₂Cl₂ 萃取分离出固体, 悬浮在 200ml 2-丙酮中, 并加入 1000ml CH₂Cl₂。加热混合物直至所有固体溶解。冷却至室温后, 分离出水层, 将有机层干燥。在通过过滤除去干燥剂的过程中, 在滤液中形成白色固体。在冷冻箱中进一步冷却滤液, 然后过滤, 得 21.38g (77.2%) [4-[(4-氯-2-嘧啶基)氨基]苄腈 (中间体 5)]。

实施例 A3

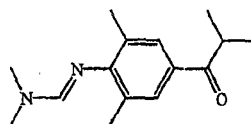
a) 中间体 6 的制备



在 N₂ 流中于 -70℃ 将 nBuLi (0.024mol) 滴加入 THF (50ml) 内的 N'-(4-溴-2,6-二甲基苯基)-N,N-二甲基亚氨基甲酰氨 (0.0157mol) 混合物中。将混合物在 -30℃ 下搅拌 30 分钟, 然后冷却至 -70℃。添加

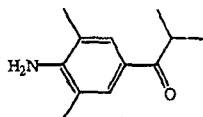
THF (50ml) 内的 2-甲基丙醛 (0.055mol) 溶液。将混合物在 -70°C 下搅拌 2 小时, 然后升温至 0°C , 倒出至 H_2O 中并用 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸馏溶剂。残留物 (6.7g) 通过硅胶柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90/5/0.5; 15-40 μm) 纯化。收集两个馏分, 并蒸馏溶剂。馏分 1: 产量: 1.5g 中间体 6 (38%)。

b) 中间体 7 的制备



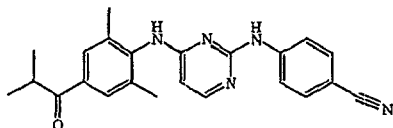
在室温下将三[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]氨 (0.0193mol) 加入 CH_2Cl_2 (20ml) 内的中间体 6 (0.0048mol) 溶液中。分批加入 KMnO_4 (0.0193mol)。在室温搅拌混合物过夜, 然后通过硅藻土过滤并用 CH_2Cl_2 洗涤。用 K_2CO_3 10% 洗涤有机层, 分离, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸馏溶剂。产量: 1.2g (100%) 中间体 7。

c) 中间体 8 的制备



将乙醇 (20ml) 中的中间体 7 (0.0043mol) 和 ZnCl_2 (0.017mol) 混合物搅拌回流过夜, 倒出至 H_2O 中并用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 萃取。分离有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸馏溶剂。产量: 0.94g (82%) 中间体 8。

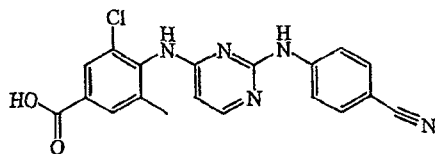
d-1) 中间体 9 的制备



将中间体 8 (0.0049mol) 和中间体 5 (0.0025mol) 的混合物在 150°C 下搅拌 2 小时, 并用 K_2CO_3 10% / $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 提取。分离有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸馏溶剂。残留物 (1.3g) 用 DIPE 结晶。过滤出沉淀并干燥。母液层通过硅胶柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$

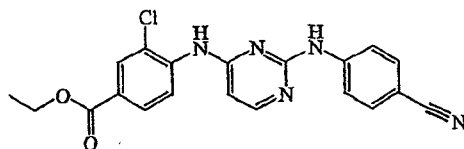
98.5/1.5; 15-40 μ m) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.21g 中间体 9。

d-2) 中间体 29 的制备



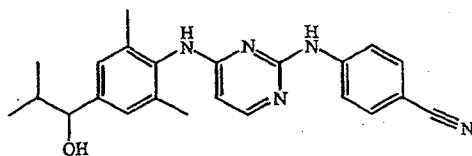
将 3N HCl (10ml) 中的中间体 28 (0.023 mol) 和中间体 5 (按照 A2 制得) (0.025mol) 混合物在 105℃ 下搅拌, 然后升至室温并过滤。用 DIPE 洗涤沉淀并干燥。产量: 8.4g 中间体 29 (96%)

d-3) 中间体 30 的制备



将 1-甲基-吡咯烷-2-酮 (40ml) 中的 4-氨基-3-氯苯甲酸乙酯 [CAS 82765-44-4] (0.02mol) 和中间体 5 (按照 A2 制得) (0.0243mol) 混合物在 180℃ 下搅拌 2 小时, 然后倒出至 H₂O 中并用 EtOAc (80ml) 萃取三次。分离有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸馏溶剂。残留物 (10g) 通过硅胶柱色谱 (洗脱液: CH₂Cl₂ 100; 15-30 μ m) 纯化。收集两个馏分, 并蒸馏溶剂。产量: 1.7g 馏分 1 和 1g 馏分 2。馏分 2 用乙醚提取。过滤沉淀并干燥。产量: 0.95g 中间体 30 (12%)。

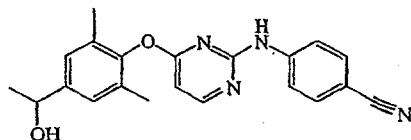
e-1) 中间体 17 的制备

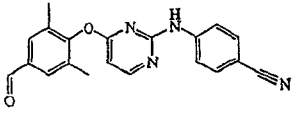


在 N₂ 流中将 NaBH₄ (0.0001mol) 于 5℃ 分批加入乙醇 (7ml) 内的中间体 9 (0.0001mol) 混合物中。在 5℃ 下搅拌混合物 1 小时, 倒出至冰中并用 CH₂Cl₂ 萃取。分离有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸馏溶剂。用 DIPE 结晶残留物 (0.1g)。过滤沉淀并干燥。得到 0.044g 中

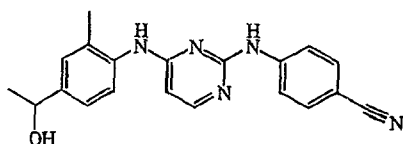
中间体 17。

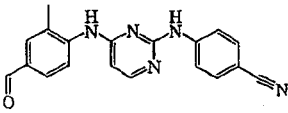
e-2) 中间体 32 的制备



在 N_2 流中将 BuLi 1.6 M (0.009 mol) 在 -78°C 下加入 THF (25ml) 内的
 (中间体 31) (按照 A4a 制得) (0.0029mol) 的混合物中。在 -78°C 下搅拌混合物 10 分钟, 然后升至室温并搅拌 3 小时。加入 H_2O 。用 CH_2Cl_2 萃取混合物。分离有机层, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 并蒸馏溶剂。残留物 (1.28g) 通过硅胶柱色谱 (洗脱液: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 98/2/0.1; 15-40 μm) 纯化。收集三个馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.189g 馏分 1, 0.14g 馏分 2 和 0.5g 馏分 3 (48%)。馏分 3 通过 kromasil 柱色谱 (洗脱液: $CH_2Cl_2/EtOAc$ 80/20; 10 μm) 纯化。收集两个馏分 (F1, F2) 并蒸馏溶剂。产量: 0.25g F1 (24%) 和 0.1g F2。用乙醚结晶 F1。过滤沉淀并干燥。产量: 0.21g 中间体 32 (20%)。

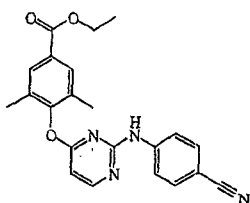
e-3) 中间体 34 的制备



将甲基碘化镁溶液 (1.0 M 的乙醚溶液) (0.6ml) 加入 THF (3ml) 内的
 中间体 33 (按照 A5.a 制得) (0.0006mol) 溶液中。通过硅藻土过滤混合物。加入 H_2O 。用 EtOAc 萃取混合物。分离有机层, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 并蒸馏溶剂。残留物 (0.05g) 通过硅胶柱色谱 (洗脱液: CH_2Cl_2/CH_3OH 96/4; 15-40 μm) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.015g 中间体 34 (7.2%)。

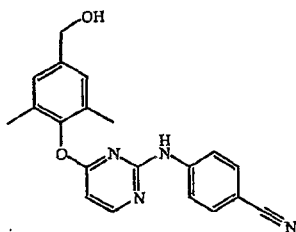
实施例 A4

a) 中间体 10 的制备



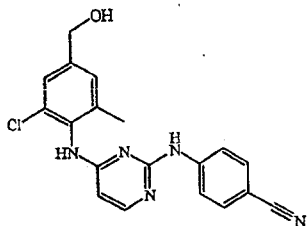
在 N_2 流中将 1,4-二氧六环 (2.5ml) 中的 3,5-二甲基-4-羟基苯甲酸乙酯 (0.0025mol) 混合物于室温搅拌。加入氢化钠 (0.0033mol)。将混合物搅拌 2 分钟。加入中间体 5 (0.0028mol)。搅拌混合物 10 分钟。加入 1-甲基-2-吡咯烷酮 (2.5ml)。在 150°C 下搅拌混合物 12 小时,倒出至 H_2O 中并用 CH_2Cl_2/CH_3OH 萃取。分离有机层,干燥 ($MgSO_4$),过滤并蒸馏溶剂。残留物 (1.7g) 通过硅胶柱色谱 (洗脱液: CH_2Cl_2/CH_3OH 92/8; 15-40 μm) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.7g 中间体 10 (70%)。

b-1) 中间体 11 的制备



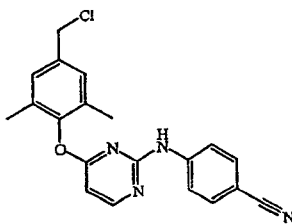
在 N_2 流中将 THF (5ml) 中的中间体 10 (0.0005mol) 溶液在 0°C 下滴加至 THF (5ml) 中的 $LiAlH_4$ (0.001mol) 的混悬液中。在 0°C 下搅拌混合物 1 小时并倒出至 H_2O (0.5ml) 中。加入 CH_2Cl_2 。分离有机层,干燥 ($MgSO_4$),过滤,并蒸馏溶剂。残留物通过 kromasil 柱色谱 (洗脱液: CH_2Cl_2 100 至 CH_2Cl_2/CH_3OH 99/1; 5 μm) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。用乙醚结晶残留物 (0.1g)。过滤沉淀并干燥。产量: 0.043g 中间体 11 (24%)。

b-2) 中间体 37 的制备



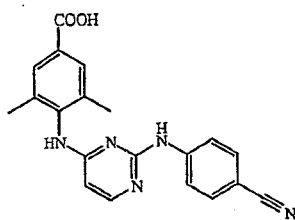
在 N_2 流中将 $LiAlH_4$ (0.0196mol, 0.75g) 在 $5^\circ C$ 下分批加入 THF (100ml) 内的中间体 29 (按照 A3d-2 制得) (0.0098mol) 的混合物中。将混合物在室温搅拌过夜。倒出至 EtOAc 中, 然后至 H_2O 中并通过硅藻土过滤。分离有机层, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 并蒸馏溶剂。产量: 3.4g。该馏分通过 kromasil 柱色谱(洗脱液: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 97/3/0.1; 15-40 μm) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。该馏分用 DIPE/ CH_3CN 结晶。过滤沉淀并干燥。产量: 0.03g 中间体 37。

c) 中间体 12 的制备



将 CH_2Cl_2 (50ml) 中的中间体 11 (0.0043mol) 混合物在 $0^\circ C$ 进行搅拌。滴加 $SOCl_2$ (0.0206mol)。将混合物倒出至冰水/ K_2CO_3 中。在室温搅拌混合物 5 分钟。分离有机层, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 并蒸馏溶剂。产量: 1.5g 中间体 12 (98%)。

d) 中间体 55 的制备

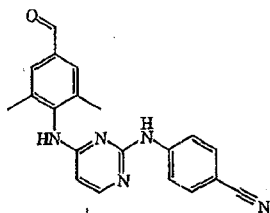


将琼斯试剂 (0.0084mol) 加入丙酮 (50ml) 内的中间体 19 (见表 1) (按照 A4b-1 制得) (0.0028mol) 混合物中。将混合物在室温搅拌 2 小时, 然后倒出至 H_2O 中并用 $NaHCO_3$ 碱化。过滤沉淀并干燥。

产量：1.39g。残留物（0.1g）通过硅胶柱色谱（洗脱液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 85/15/1 然后 CH_3OH 100）纯化。纯馏分用异丙醇/DIPE 结晶。产量：0.071g 中间体 55。

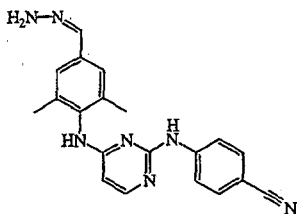
实施例 A5

a) 中间体 13 的制备



将 CH_2Cl_2 (100ml) 中的中间体 19 (见表 1) (按照 A4. b-1 制得) (0.0037mol) 和 MnO_2 (0.0185mol) 的混合物在室温搅拌过夜, 然后通过硅藻土过滤。蒸馏滤液。产量：1.3g 中间体 13。

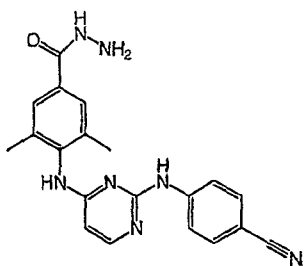
b) 中间体 21 的制备

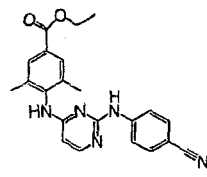


将 EtOH (10ml) 中的中间体 13 (按照 A5. a 制得) (0.0029mol) 和 $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.0058mol) 混合物在室温搅拌过夜, 蒸馏溶剂直至蒸干。产量：0.53g 中间体 21。

实施例 A6

中间体 14 的制备

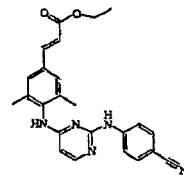
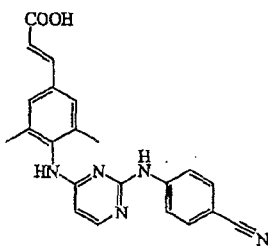




将胍 (0.0077mol) 加入 EtOH (10ml) 内的
A3. d-1 制得) (0.0005mol) 的混合物中。搅拌混合物并回流过夜。
加入胍 (0.028mol)。搅拌混合物并回流过夜。产量: 0.28g 中间体
14。

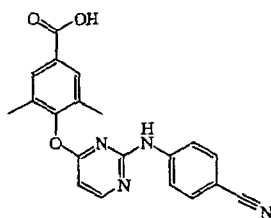
实施例 A7

a) 中间体 23 的制备



将 3 N HCl (60ml) 和 iPrOH (15ml) 中的中间体 35
(按照 A3. d-1 制得) (0.0056mol) 混合物搅拌回流过夜。过滤沉淀,
用 H₂O 洗涤, 用 DIPE 提取并干燥。产量: 2.3g 中间体 23 (100%)。

b) 中间体 56 的制备

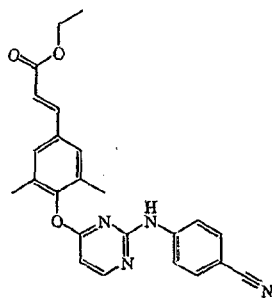


将 3 N HCl (26ml) 和 iPrOH (4ml) 中的中间体 10 (按照 A4. a
制得) (0.0012mol) 混合物搅拌回流 12 小时。蒸馏溶剂直至蒸干。
用 (CH₃)₂CO 提取残留物。蒸馏溶剂。用乙醚提取残留物。过滤沉淀并
干燥。产量: 0.4g (78.5%)。在 60℃ 下搅拌该馏分 20 分钟。产量:

0.19g。该馏分用 $H_2O/2$ -丙酮结晶。过滤沉淀并干燥。产量：0.12g 中间体 56 (26%)。

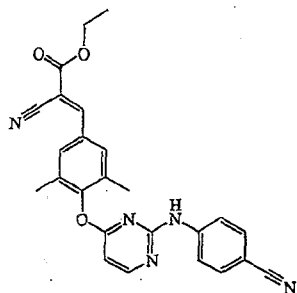
实施例 A8

a) 中间体 24 的制备



将 THF (5ml) 中的中间体 31 (按照 A4.a 制得) (0.0005mol) 和 (三苯基正磷亚基 (phosphoranylidene)) 醋酸乙酯 [CAS 1099-45-2] (0.0006mol) 混合物在 $80^{\circ}C$ 下搅拌 48 小时, 倒出至 H_2O 中并用 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并蒸馏溶剂。残留物 (0.4g) 用 DIPE 结晶。将沉淀过滤并干燥。产量: 0.08g (33%)。该部分用 DIPE/ CH_3CN 结晶。将沉淀过滤并干燥。产量: 中间体 24 (33%)。

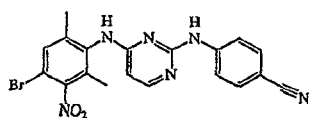
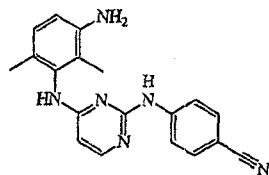
b) 中间体 25 的制备



在室温经 30 分钟加入哌啶 (0.0011mol)。加入中间体 31 (按照 A4.a 制得) (0.0005mol)。将混合物在室温搅拌 1 小时, 倒出至 H_2O 中并用 CH_2Cl_2 萃取。将沉淀过滤并干燥。残留物 (0.2g) 用 $CH_3CN/DIPE$ 结晶。将沉淀过滤并干燥。产量: 0.048 中间体 25 (19%) (mp. $222^{\circ}C$)。

实施例 A9

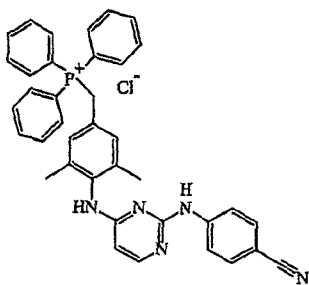
中间体 26 的制备



将甲醇 (30ml) 中的 (按照 A3.d-1 制得)
 (0.0011mol) 和 Pd/C (0.2g) 在 1 巴的压力下于室温氢化 2 小时,
 然后通过硅藻土过滤。用 CH₃OH 洗涤硅藻土。蒸馏滤液直至蒸干。残留
 物 (0.3g) 用 2-丙酮/CH₃OH/乙醚结晶。将沉淀过滤并干燥。产量: 0.07g
 馏分 1。馏分 1 通过 kromasil 柱色谱 (洗脱液: CH₂Cl₂/CH₃OH 99.5/0.5;
 5μm) 纯化。收集三个馏分 9F1、F2、F3) 并蒸馏溶剂。产量: 0.0516g
 F1, 0.1g F2 和 0.15g F3。用乙醚提取 F1。将沉淀过滤并干燥。产
 量: 0.028g 中间体 26 (8%) (mp. 272°C)。

实施例 A10

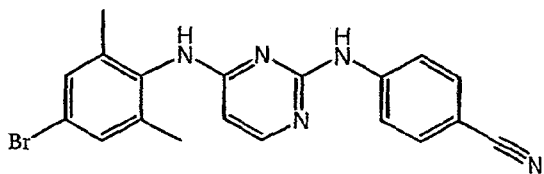
中间体 27 的制备



将 CH₃CN (10ml) 中的 (按照 A4.c 制得)
 (0.0005mol) 和三苯基膦 (0.0005mol) 的混合物搅拌回流一个周末
 的时间。将溶剂蒸馏直至蒸干。用乙醚提取残留物。将沉淀过滤并干
 燥。产量: 0.34g 中间体 27 (94%)。

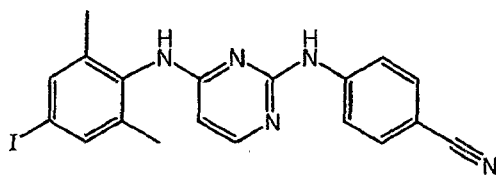
实施例 A11

中间体 58 的制备



将 4-溴-2,6-二甲基苯胺 (0.013mol) 和中间体 5 (0.013mol) 的混合物在 150℃ 下搅拌 1 小时。将混合物倒入 10% K_2CO_3 的水溶液中并用 $CH_2Cl_2/MeOH$ (95/5) 萃取。分离有机层, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并蒸馏溶剂。残留物用二异丙醚结晶。将沉淀过滤并干燥。产量: 2.3g (45%)。母液层通过硅胶柱色谱 (洗脱液: CH_2Cl_2/CH_3OH-NH_4OH 98.5/1.5; 15-40 μm) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.90g (17%)。中间体 5 的总产率为: 3.2g (62%)。

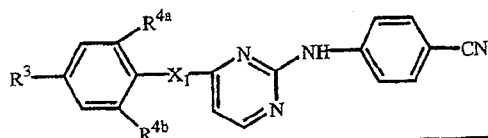
类似地制得中间体 59。



中间体 59

表 1 和 2 列出了参与本发明化合物制备的中间体。

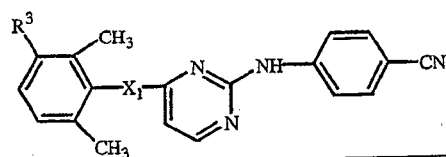
表 1



中间体号	实施例号	X ₁	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	物理数据
11	A4b-1	O	-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃	
12	A4c	O	-CH ₂ -Cl	CH ₃	CH ₃	
16	A3e	NH	-CH(OH)-CH ₃	CH ₃	CH ₃	
17	A3e	NH	-CH(OH)-CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	
18	A3e	NH	-CH(OH)-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	CH ₃	
19	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃	
15	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	CH ₃	CH ₃	
24	A8a	O	-CH=CH-C(=O)-O-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	mp. 180°C; (E)
25	A8b	O		CH ₃	CH ₃	mp. 222°C; (A)
35	A3d-1	NH	-CH=CH-C(=O)-O-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	mp. 200°C; (E)
23	A7a	NH	-CH=CH-COOH	CH ₃	CH ₃	
34	A3e-3	NH	-CH(OH)-CH ₃	CH ₃	H	mp. 182°C
36	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	CH ₃	H	mp. 210°C
37	A4b-2	NH	-CH ₂ -OH	Cl	CH ₃	
38	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	Cl	H	mp. 226°C
39	A3e-1	O	-CH(OH)-CH ₃	CH ₃	H	mp. 160°C
40	A4b-1	S	-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃	mp. 173°C
41	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	Br	H	mp. 234°C
32	A3e-2	O	-CH(OH)-CH ₃	CH ₃	CH ₃	mp. 193°C
42	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	Br	CH ₃	mp. 250°C
43	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	OH	H	mp. 124°C
44	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	H	H	mp. 215°C
45	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	O-CH ₃	H	
46	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	CF ₃	H	mp. 194°C
47	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	Cl	CH ₃	
48	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	Cl	H	

中间体号	实施例号	X ₁	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	物理数据
49	A3e-1	O	-CH ₂ -OH	CH ₃	H	
50	A4c	O	-CH ₂ -Cl	CH ₃	H	
51	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	C(CH ₃) ₃	H	
52	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	CH ₃	H	
53	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	2-furanyl	CH ₃	
54	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	Br	CH ₃	
57	A7b	O	-CH=CH-COOH	CH ₃	CH ₃	

表 2

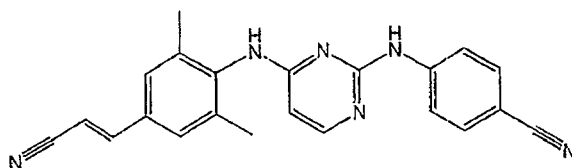


中间体号	实施例号	X ₁	R ³	物理数据
20	A3e	NH	-CHOH-CH ₃	

B. 最终化合物的制备。

实施例 B1

化合物 1 的制备



将中间体 3 (0.034mol) 和中间体 5 (0.0174mol) 的混合物在 150 °C 下搅拌 1 小时并用 K₂CO₃ 10% / CH₂Cl₂ / CH₃OH 提取。分离有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 并蒸馏溶剂。残留物 (10g) 通过硅胶柱色谱 (洗脱液: CH₂Cl₂ / 乙酸乙酯 80/20; 15-40μm) 纯化。馏分 1 用 iPrOH 结晶。过滤沉淀并干燥。产量: 1.3g 4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈 (E) (化合物 1) (20%)。

实施例 B1A

化合物 1 也可以如下制备:

在氮气中在 1.8 升乙腈中配制的 93.9g (0.45mol) 中间体 3 的盐酸盐 (按照实施例 A1c 制得) 与 109g (0.4725mol) 中间体 5 的混合物。搅拌混合物并回流 69 小时, 然后使其冷却至 55℃。将混合物过滤, 残留物用 200 乙腈洗涤, 然后在 50℃下减压干燥过夜。将 144.6g (0.3666mol) 所得固体置于 1 升 K₂CO₃ 10% 水溶液中。室温搅拌混合物, 然后过滤。所得残留物用水洗涤 2 次, 然后在 50℃下减压干燥。将残留物置于 6.55 升异丙醇中, 回流混合物, 然后搅拌过夜, 室温过滤。在 50℃下减压干燥残留物。产量: 113.2g (68.6%) 4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈 (E) (化合物 1)。

实施例 B1B

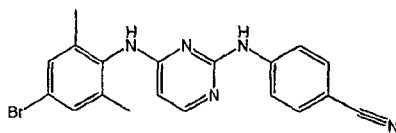
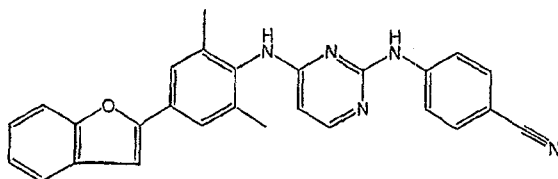
另外, 化合物 1 也可以如下制备:

a) 将 CH₃CN (7ml) 中的按照实施例 A11 制得的中间体 58 (0.00021mol)、丙烯腈 (CH₂=CH-CN) (0.00213mol)、Pd(OAc)₂ (0.000043mol)、N,N-二乙基乙胺 (0.000043mol) 和三(2-甲苯基)膦 (0.00021mol) 混合物在密封的容器中于 150℃下搅拌过夜。加入 H₂O。将混合物用 CH₂Cl₂ 萃取。分离有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸馏溶剂。残留物 (0.15g) 通过硅胶柱色谱 (洗脱液: CH₂Cl₂/乙酸乙酯 80/20; 15-40μm) 纯化。收集馏分 1 并蒸馏溶剂, 得 0.045g 4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈 (E/Z=80/20)。固体用乙醚结晶。产量: 0.035g 4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈 (E) (化合物 1) (55%)。

b) 在氮气中将 4.41g (10mmol) 中间体 59 和 15ml N,N-二甲基乙酰氨基置于 100ml 烧瓶中。向混合物中加入 0.98g 醋酸钠 (12mmol)、107mg (0.1mmol Pd) 10% Pd/C (湿润的) 和 1ml (15mmol) 丙烯腈。在 140℃下搅拌混合物, 通过液相色谱层析跟踪反应的进程。反应得到 4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈 (E/Z=80/20), 其可以被转化成以上实施例 B1Ba 所描述的 4-[[4-[[4-(2-氰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]氨基]-2-嘧啶基]氨基]苄腈 (E)。

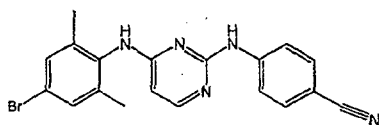
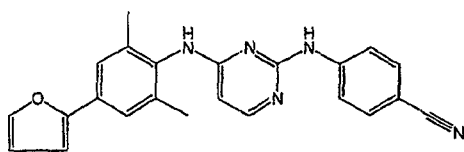
实施例 B2

a) 化合物 2 的制备



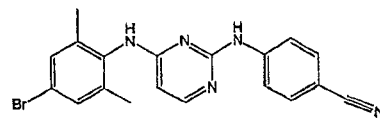
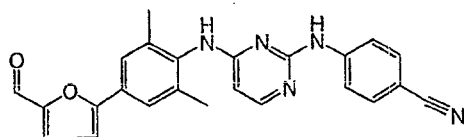
将 DME (3ml) 中的 (按照 A3. d-1 制得) (0.0002mol)、2-苯并呋喃基硼酸 (0.0005mol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.00002mol) 和 Na_2CO_3 (0.0007mol) 的混合物在密封的试管中搅拌回流 3 小时, 加入 H_2O 。用乙酸乙酯萃取混合物。分离有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸馏溶剂。残留物 (0.126g) 通过硅胶柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 μm) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.011g 化合物 2 (10%)。

b) 化合物 3 的制备

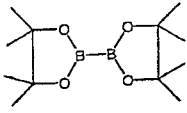


将二氧六环 (5ml) 中的 (按照 A3. d-1 制得) (0.0002mol)、三丁基-2-呋喃基锡烷 (0.0005mol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.00001mol) 的混合物在 80 $^\circ\text{C}$ 下搅拌。蒸馏溶剂。残留物通过硅胶柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 μm) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。残留物 (0.025g) 用 DIPE 结晶。将沉淀过滤并干燥。产量: 0.021g 化合物 3 (22%)。

c) 化合物 104 的制备

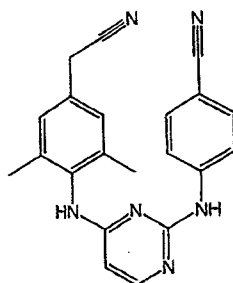


将甲苯(100ml)和乙醇/水(5比10ml)中的

(按照 A3.d 制得) (0.005mol)、 [CAS73183-34-3] (0.0055mol)、Pd(PPh₃)₄ (0.29g) 和 K₂CO₃ (2.8g) 的混合物搅拌回流一个周末的时间。加入 5-溴-呋喃-2-甲醛 (0.0055mol) 和 K₂CO₃ (1.4g, 0.01mol)。将混合物搅拌回流过夜。将该混合物 (2.25g) 通过硅胶柱色谱(洗脱液: CH₂Cl₂ /CH₃OH 100/0 至 99/1; 15-40μm) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.135g 化合物 104 (6%)。

实施例 B3

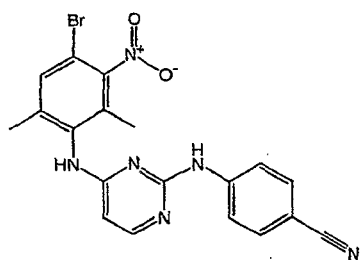
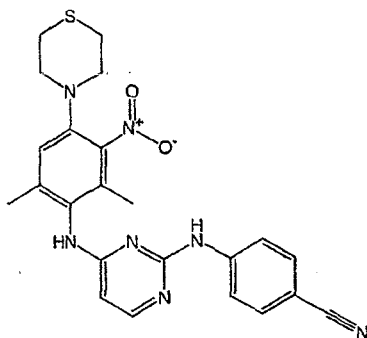
a) 化合物 4 的制备



将 DMF(5ml) 中的中间体 15 (见表 1) (按照 A4.c 制得) (0.0005mol) 和 NaCN (0.0011mol) 在 80℃ 下搅拌过夜, 倒出至 H₂O 中并用乙酸乙酯萃取。分离有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 并蒸馏溶剂。残留物 (0.15g) 通过 kromasil 柱色谱(洗脱液: CH₂Cl₂ /CH₃OH 99/1; 10μm) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。残留物 (0.024g) 用 hypersil 柱色谱(洗脱液: 乙腈 /H₂O 52/48; 8μm) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.02g 化合物 4 (10%)。

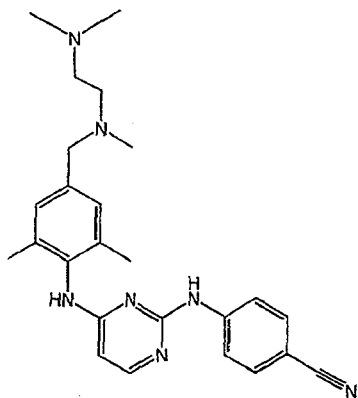
实施例 B4

a) 化合物 5 的制备



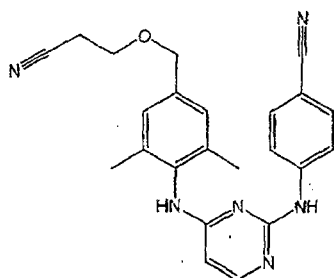
将 (按照 A3.d 制得) (0.0006mol) 和硫代吗啉 (0.5g) 的混合物在 120℃ 下搅拌 48 小时, 用 CH_2Cl_2 提取并蒸馏溶剂。残留物 (0.44g) 通过 kromasy1 柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 10 μm) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.06g (20%)。用乙醚/2-丙酮结晶该馏分。将沉淀过滤并干燥。产量: 0.035g 化合物 5。

b) 化合物 6 的制备



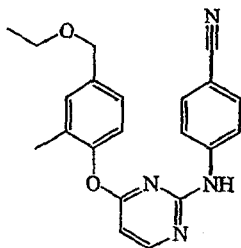
将 CH_3CN (适量) 中的中间体 15 (见表 1) (按照 A4.c 制得) (0.000137mol)、N,N,N'-三甲基-1,2-乙二胺 (2 当量, 0.000275mol) 和 K_2CO_3 (2 当量, 0.000275mol) 的混合物在 80℃ 下搅拌 12 小时。加入 H_2O 。用 CH_2Cl_2 萃取混合物。蒸馏萃取液。残留物通过色谱纯化。收集产物馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.006g 化合物 6 (20%)。

c) 化合物 7 的制备



将 3-羟基-丙基腈 (2ml) 中的中间体 15 (见表 1) (按照 A4.c 制得) (0.0005mol) 混合物搅拌过夜。倒出至 H_2O 中并用 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 并蒸馏溶剂。残留物通过硅胶柱色谱 (洗脱液: $CH_2Cl_2 / CH_3OH / NH_4OH$ 99/1/0.1; 15-40 μm) 纯化。收集两个馏分 (F1, F2) 并蒸馏溶剂。产量: 0.034g F1 和 0.514g F2。将 F2 用 HCl 3N 洗涤并用 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 并蒸馏溶剂。残留物用 DIPE 结晶。将沉淀过滤并干燥。产量: 0.039g 化合物 7 (18%)。

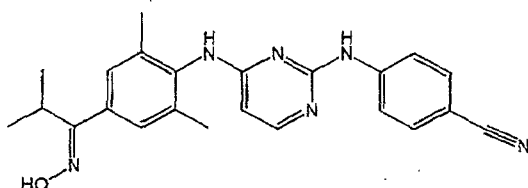
d) 化合物 105 的制备



将 EtOH (15ml) 中的中间体 50 (按照 A4c 制得) (0.001mol)、KCN (0.0011mol) 和 KI (0.00005mol) 的混合物搅拌回流 4 小时。将溶剂蒸馏直至蒸干。用 CH_2Cl_2 / H_2O 提取残留物。用 CH_2Cl_2 萃取混合物。分离有机层, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 并蒸馏溶剂。残留物 (0.31g) 通过 kromasil 柱色谱 (洗脱液: 环己烷 / EtOAc 70/30; 10 μm) 纯化。收集三个馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.044g 馏分 1、0.11g 馏分 2 和 0.055g 馏分 3。馏分 3 用 DIPE 结晶。将沉淀过滤并干燥。产量: 0.046g 化合物 105 (12%) (mp. 140 $^{\circ}C$)。

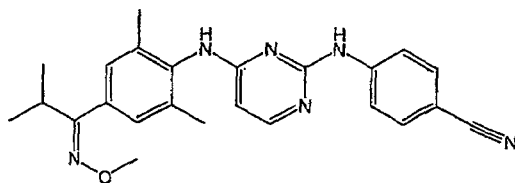
实施例 B5

a) 化合物 8 的制备



将 EtOH (7ml) 中的中间体 9 (0.0001mol) 和羟胺 (0.0002mol) 的混合物在室温搅拌 3 小时, 倒出至 10% K_2CO_3 中并用 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并蒸馏溶剂。用 DIPE/ CH_3CN 残留物 (0.1g) 结晶。将沉淀过滤并干燥。产量: 0.026g 化合物 8。

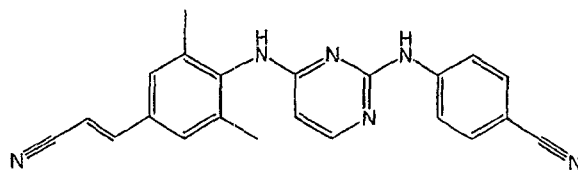
b) 化合物 9 的制备



将 EtOH (10ml) 中的中间体 9 (0.0002mol) 和 O-甲基羟胺 (0.003mol) 的混合物在室温搅拌过夜, 倒出至 H_2O 中并用 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并蒸馏溶剂。残留物 (0.13g) 通过 kromasil 柱色谱(洗脱液: 环己烷 / $iPrOH$ / NH_4OH ; 5 μm) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。残留物 (0.06g) 用 DIPE 结晶。将沉淀过滤并干燥。产量: 0.036g 化合物 9 (34%)。

实施例 B6

a) 化合物 1 和 10 的制备

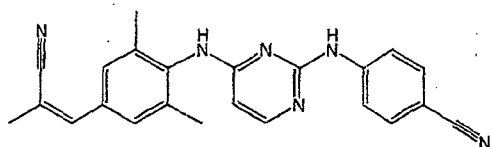


化合物 1=(E); 化合物 10=(Z)

在氮气流中将 THF (7ml) 中的氯化(氰基甲基)三苯基磷 (0.0022mol) 和叔丁醇钾 (0.0022mol) 的混合物在 5 $^{\circ}C$ 下搅拌 30 分

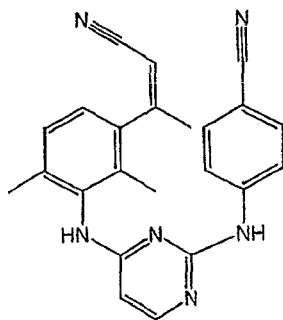
钟, 然后在 5℃ 搅拌 30 分钟。添加 THF (7ml) 中的中间体 13 (0.0015mol) 混合物。在黑暗处搅拌混合物 8 小时, 倒出至 H₂O 中并用 CH₂Cl₂ 萃取。分离有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸馏溶剂。残留物 (1.4g) 通过硅胶柱色谱(洗脱液: 甲苯 /iPrOH/NH₄OH 96/4/0.1; 15-40μm) 纯化。收集两个馏分 (F1, F2) 并蒸馏溶剂。产量: 0.165g F1 (E/Z=32/68) (30%) 和 0.225g F2 (E/Z=90/10) (41%)。将 F2 用 CH₃CN/乙醚结晶。产量: 0.036g 化合物 1 (7%)。将 F1 通过 kromasyl 柱色谱(洗脱液: 甲苯 /iPrOH/ 98/2; 5μm) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.029g 化合物 10 (5%)。

b) 化合物 11 (Z) 和化合物 103 (E) 的制备



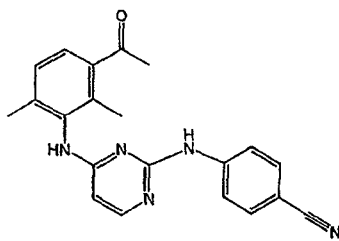
在 N₂ 流中将叔丁醇钾 (0.0196mol) 于 5℃ 分批加入 THF (25ml) 内的 (1-氰基乙基) 磷酸二乙酯 (0.0196mol) 混合物中。在 5℃ 下搅拌混合物 30 分钟, 然后在室温搅拌 30 分钟。添加 THF (25ml) 中的中间体 13 (0.0130mol) 溶液。将混合物在室温搅拌过夜, 倒出至 H₂O 中并用 CH₂Cl₂ 萃取。分离有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 并蒸馏溶剂。残留物 (5.8g) 通过硅胶柱色谱(洗脱液: 甲苯 /iPrOH/NH₄OH 92/8/0.5; 15-40μm) 纯化。收集四个馏分 (F1, F2, F3, F4) 并蒸馏溶剂。产量: 0.21g F1 (混合物 Z/E=90/10), 0.836g F2 (混合物 Z/E=57/43), 0.9g F3 和 0.87g F4。将 F3 用 DIPE/iPrOH 结晶得 0.7g 化合物 11 (14%)。将 F4 用 DIPE/iPrOH 结晶得 0.67g 化合物 103 (13%)。

c) 化合物 12 和 13 的制备



化合物 12 = (E)
化合物 13 = (Z)

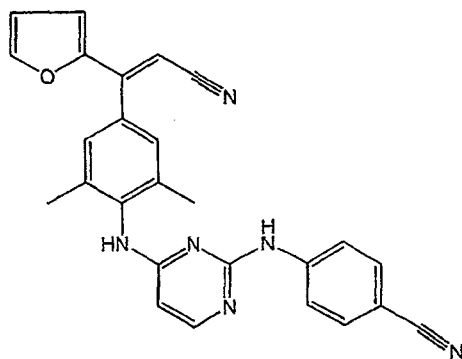
在 N_2 流中将叔丁醇钾 (0.0008mol) 于 5°C 分批加入 THF (20ml) 内的(氰基甲基)磷酸二乙酯 (0.0005mol) 的混合物中。将混合物在室温搅拌 30



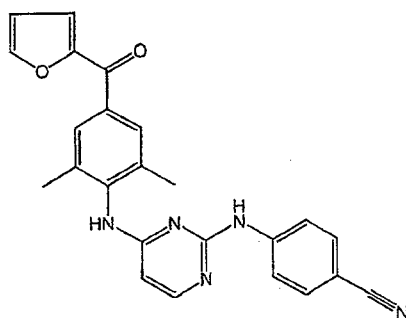
分钟。滴加 THF (4ml) 中的 (按照 A3. d-1 制得)

(0.0005mol) 溶液。将混合物在室温搅拌 4 小时, 倒出至 H_2O 中并用 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 并蒸馏溶剂。产量: 0.3g。该部分通过 kromasil 柱色谱(洗脱液: CH_2Cl_2/CH_3OH 99/1; $5\mu\text{m}$) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.21g。该馏分通过 kromasil 柱色谱(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 50/50; $10\mu\text{m}$) 纯化。收集两个馏分 (F1, F2) 并蒸馏溶剂。产量: 0.04g F1 和 0.047g F2。将 F1 于 70°C 干燥 2 小时。产量: 0.038g 化合物 13 (18%)。将 F2 于 70°C 干燥 2 小时。产量: 0.041g 化合物 12 (20%)。

d) 化合物 14 的制备



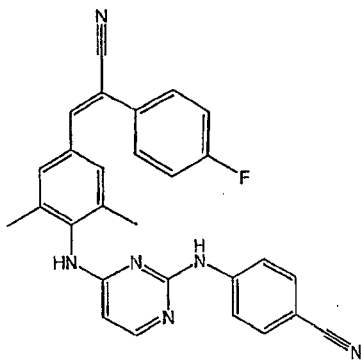
在 N_2 流中将叔丁醇钾 (0.0013mol) 于 5°C 加入 THF (10ml) 内的 (氰基甲基) 磷酸二乙酯 (0.0013mol) 混合物中。于 5°C 搅拌混合



物 30 分钟。添加 THF (10ml) 中的

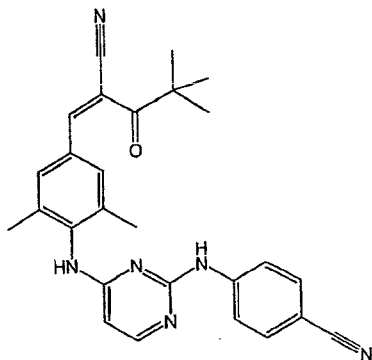
(按照 A3.d-1 制得) (0.0009mol) 混合物。将混合物在室温搅拌 4 小时, 倒出至 H_2O 中并用乙酸乙酯萃取。分离有机层, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 并蒸馏溶剂。残留物 (0.17g) 通过 kromasil 柱色谱 (洗脱液: CH_2Cl_2 100 至 CH_2Cl_2/CH_3OH 99/1; $5\mu m$) 纯化。收集两个馏分 (F1, F2) 并蒸馏溶剂。产量: 0.054g F1 和 0.05g F2。将 F1 用 DIPE/ CH_3CN 结晶。将沉淀过滤并干燥。产量: 0.046g 化合物 14 (12%)。

e) 化合物 15 的制备



将 4-氟苯乙腈 (1.2 当量, 0.000175ml) 加入 CH_3OH (1ml) 内的中间体 13 (0.000146mol) 混合物中。在室温下加入 $NaOCH_3/CH_3OH$ (1.2 当量, 0.000175mol)。将混合物在 60°C 下搅拌 2 小时, 然后倒出至冰水中并用 CH_2Cl_2 萃取。蒸馏溶剂。将残留物通过色谱纯化。收集产物馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.009g 化合物 15 (13.42%)。

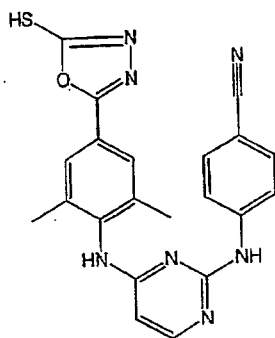
f) 化合物 106 的制备



将乙醇 (5ml) 中的中间体 13 (按照 A5.a 制得) (0.0005mol) 与哌啶 (0.0005mol) 的混合物在室温搅拌 30 分钟。加入 4,4-二甲基-3-氧代-戊腈 (0.0011mol)。室温搅拌混合物过夜, 倒出至 H_2O 中并用 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 并蒸馏溶剂。残留物 (0.3g) 通过 kromasil 柱色谱 (洗脱液: CH_2Cl_2/CH_3OH 99/1; 10 μm) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。用 DIPE 结晶残留物 (0.2g)。将沉淀过滤并干燥。产量: 0.141g 化合物 106 (54%) (mp. 193 $^{\circ}C$)。

实施例 B7

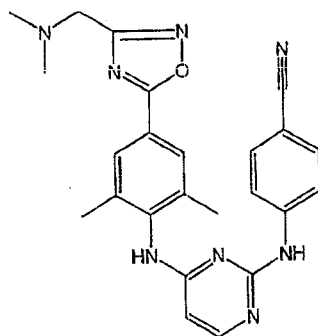
化合物 16 的制备



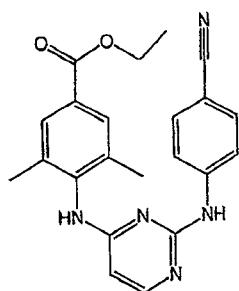
在室温搅拌二氧六环 (10ml) 中的中间体 14 (0.00005mol) 和硫代碳酸二氯 (carbonothioic dichloride) (0.001mol) 混合物, 加入 H_2O 。用 CH_2Cl_2 萃取混合物。该部分通过硅胶柱色谱 (洗脱液: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 90/10/0.1; 15-40 μm) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.027g 化合物 16 (95.6%)。

实施例 B8

化合物 17 的制备



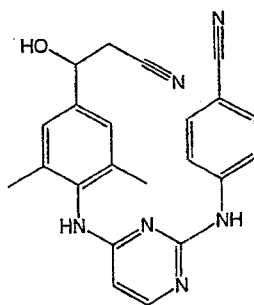
将 EtOH (10ml) 中的 NaOCH₃ (0.001mol) 和 2-(二甲氨基)-N-羟基-亚胺代乙酰氨 (ethanimidamide) (0.001mol) 的混合物室温搅拌 30



分钟。加入 中 (按照 A3.d-1 制得) (0.0005mol)。
将混合物搅拌回流过夜。加入 H₂O。用 CH₂Cl₂ 萃取混合物。残留物通过硅胶柱色谱(洗脱液: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0.1; 15-40 μ m) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.07g 化合物 17 (31%)。

实施例 B9

化合物 18 的制备

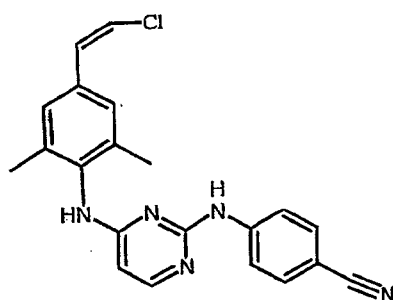


在 N₂ 流中将 nBuLi (0.0038mol) 于 -70℃ 滴加至 THF (5ml) 内的 iPr₂NH (0.0038mol) 的混合物中。将混合物升温至 -20℃, 搅拌 30 分钟并再次冷却至 -70℃。滴加 THF (6ml) 内的 CH₃CN (0.0038mol) 溶液。添加 THF (1ml) 中的中间体 13 (0.0009mol) 混合物。将混合物搅拌 2 小时, 倒出至 -30℃ 的冰中并用乙酸乙酯萃取。分离有机层, 干燥

(MgSO_4)，过滤，并蒸馏溶剂。残留物 (0.433g) 通过硅胶柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 35-70 μm) 纯化。收集两个馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.056g F1 和 0.23g F2 (78%)。用 DIPE/ CH_3CN 结晶 F1。将沉淀过滤并干燥。产量: 0.036g 化合物 18。

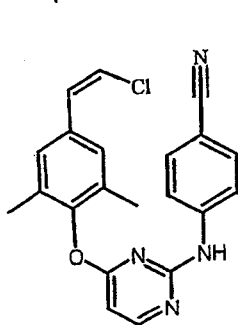
实施例 B9A

a) 化合物 107 的制备



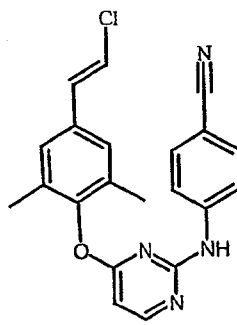
在 N_2 流中将 $n\text{BuLi}$ [1.6] (0.0026mol) 于 -70°C 滴加至 THF (10ml) 内的中间体 13 (按照 A5.a 制得) (0.0008mol) 的混合物中。将混合物在 -70°C 下搅拌 30 分钟。滴加 THF (10ml) 中的氯化(氯甲基)三苯基磷 (0.0026mol) 溶液。将混合物在室温搅拌过夜，倒出至 H_2O 中并用 EtOAc 萃取。分离有机层，干燥 (MgSO_4)，过滤并蒸馏溶剂。残留物 (0.7g) 通过 kromasil 柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 10 μm) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。残留物 (0.155g) 用 C18 柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NH}_4\text{Ac}$ 0.5% 60/40) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。用 DIPE 结晶残留物 (0.051)。将沉淀过滤并干燥。产量: 0.029g 化合物 107 (9%) ($\text{mp. } 250^\circ\text{C}$)。

b) 化合物 108 和 109 的制备



(Z)

化合物 108

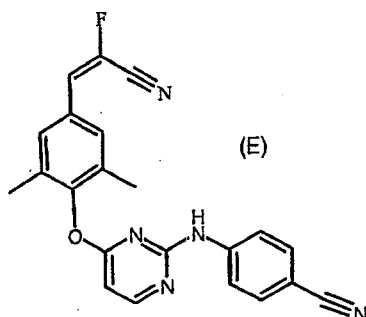


(E)

化合物 109

在 N_2 流中将 $nBuLi$ [1.6] (0.00261mol) 于 $-70^\circ C$ 滴加至 THF (10ml) 内的氯化(氯甲基)三苯基磷 (0.00261mol) 的混合物中。将混合物搅拌 30 分钟。滴加 THF (5ml) 中的中间体 31 (按照 A4. a 制得) (0.00087mol) 溶液。将混合物在室温搅拌过夜, 然后倒出至 H_2O 中并用 EtOAc 萃取。分离有机层, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并蒸馏溶剂。残留物 (1.1g) 通过硅胶柱色谱 (洗脱液: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 98/2/0.1; 15-40 μm) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。残留物 (0.3g) 用 hypersil C18 柱色谱 (洗脱液: CH_3OH/NH_4Ac 0.5% 70/30) 纯化。收集两个馏分 (F1, F2) 并蒸馏溶剂。产量: 0.097g F1 和 0.085g F2。将 F1 用 DIPE 结晶。将沉淀过滤并干燥。产量: 0.045g 化合物 108 (14%) (mp. $165^\circ C$)。将 F2 用 DIPE 结晶。将沉淀过滤并干燥。产量: 0.049g 化合物 109 (15%) (mp. $200^\circ C$)。

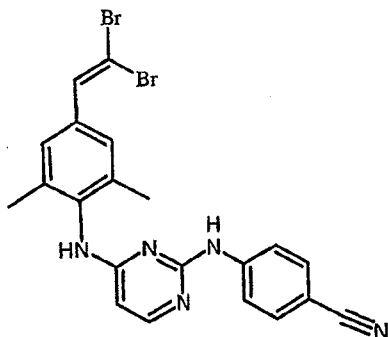
c) 化合物 110 的制备



将 $nBuLi$ [1.6] (1.1ml, 0.0017mol) 在 $-70^\circ C$ 滴加至 THF (6ml) 内的 1,1,1,3,3,3-六甲基二甲硅氮烷 ($HN(TMS)_2$) (0.0017mol) 的混合物中。将混合物于 $-70^\circ C$ 下搅拌 30 分钟。加入氰基氟甲烷 (Cyanofluoromethyl) (0.0017mol)。将混合物搅拌 30 分钟。加入氯磷酸 (Phosphorochloridic acid) 二乙酯 (0.0017mol)。将混合物在 $-70^\circ C$ 下搅拌 15 分钟。滴加 $nBuLi$ [1.6] (1.1ml, 0.0017mol)。将混合物搅拌 30 分钟。添加 THF (4ml) 中的中间体 31 (按照 A4. a 制得) (0.0008mol) 溶液。将混合物在室温搅拌过夜, 倒出至 H_2O 中并用 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 并蒸馏溶剂。残留物 (0.5g) 通过硅胶柱色谱 (洗脱液: $CH_2Cl_2/EtOAc$ 95/5; 15-40 μm) 纯化。收集四个馏分 (F1, F2, F3, F4) 并蒸馏溶剂。产量: 0.026g 化

合物 110 (8%) (mp. 254°C)。

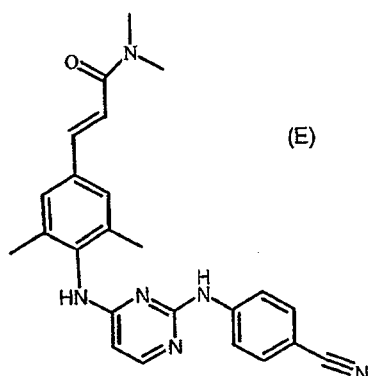
d) 化合物 111 的制备



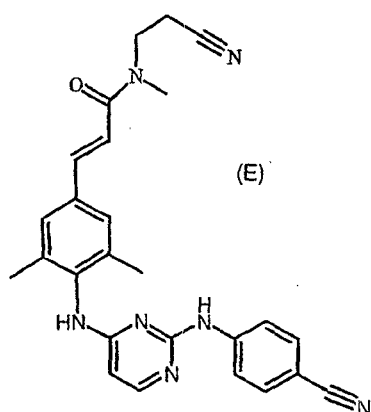
将 NH_3 水 (500 μl) 中的 $(\text{CuCl})_2$ (0.00015 mol) 溶液加入 DMSO (1 ml) 内的中间体 21 (按照 A5. b 制得) (0.0014 mol) 混合物中。在 0°C 添加 DMSO (1.5 ml) 中的 CBr_4 (0.0044 mol) 溶液。将混合物在室温搅拌过夜, 倒出至冰中并过滤。用 CH_2Cl_2 洗涤有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 并蒸馏溶剂。残留物 (2.73 g) 通过硅胶柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 至 99/1; 15–40 μm) 纯化。收集二个馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.007 g F1 和 0.11 g F2。将 F2 用 DIPE 结晶。将沉淀过滤并干燥。产量: 0.075 g 化合物 111 (mp. 223°C)。

实施例 B9B

a) 化合物 112 的制备。

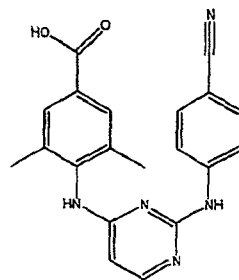
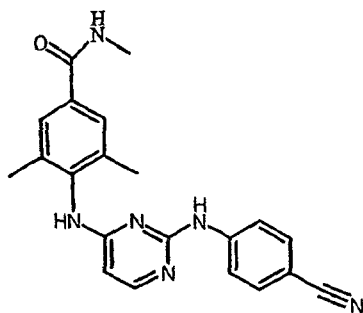


搅拌 CH_2Cl_2 (10 ml) 和 THF (2 ml) 中的中间体 23 (0.0005 mol)、1-羟基苯并三唑 (0.0007 mol) 和 EDCI (0.0007 mol) 的混合物。加入 $\text{NH}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$ (0.0006 mol) 和 Et_3N (0.0005 mol) 的溶液。将混合物



搅拌 CH_2Cl_2 (10ml) 和 THF (2ml) 中的中间体 23 (按照 A7. a 制得) (0.0005mol)、1-羟基苯并三唑 (0.0007mol) 和 EDCI (0.0007mol) 的混合物。加入 3-(甲氨基)丙腈 (0.0006mol)。将混合物在室温搅拌 12 小时。加入 H_2O 。用 CH_2Cl_2 萃取混合物。分离有机层,干燥 (MgSO_4),过滤,并蒸馏溶剂。残留物通过 kromasil 柱色谱(洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 至 90/10; $5\mu\text{m}$) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.068g。该馏分用 DIPE 结晶。将沉淀过滤并干燥。产量: 0.032g 化合物 114 (14%) ($\text{mp. } 168^\circ\text{C}$)。

d) 化合物 115 的制备。

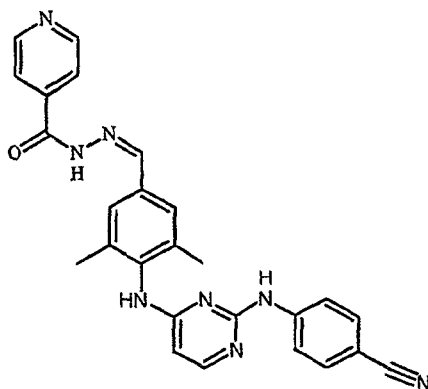


在室温搅拌 THF (5ml) 和 Et_3N (0.054ml) 中的 (0.000195mol) 和二甲胺 (2 当量, 0.000390mol) 的混合物。加入

EDCI (2 当量, 0.000390mol) 和 1-羟基-苯并三唑 (2 当量, 0.000390mol)。将混合物在室温搅拌 12 小时并吸收至 H₂O 中。分离有机层, 干燥, 过滤, 并蒸馏溶剂。残留物用柱色谱分离纯化。产量: 0.026g 化合物 115 (17.92%)。

实施例 B9C

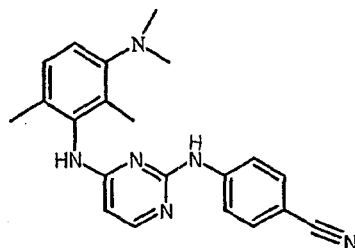
化合物 116 的制备。



将乙醇 (1ml) 和 CH₂Cl₂ (2ml) 中的中间体 13 (按照 A5.a 制得) (0.000291mol) 和异烟酰肼 (2.5 当量, 0.000728mol) 混合物搅拌回流 12 小时。蒸馏溶剂直至蒸干。残留物通过色谱纯化。产量: 0.033g 化合物 116 (24.50%)。

实施例 B9D

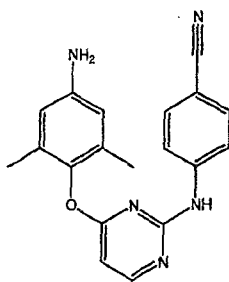
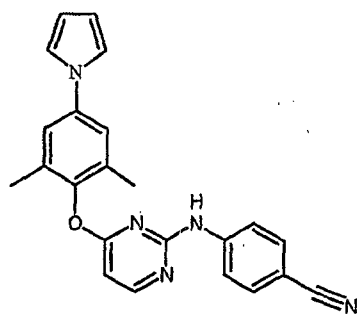
a) 化合物 117 的制备



在 N₂ 流中将氰基硼氢化钠 (0.0024mol) 于室温加入甲醛 (0.5ml) 和 CH₃CN (20ml) 内的中间体 26 (按照 A9 制得) (0.0008mol) 的溶液中。加入醋酸 (0.5ml)。将混合物在室温搅拌 2 小时。倒出至 H₂O/10

% K_2CO_3 中并用 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层，干燥 ($MgSO_4$)，过滤，并蒸馏溶剂。残留物 (0.3g) 通过 hypersol 柱色谱 (洗脱液: CH_2Cl_2/CH_3OH 97/3; 5 μm) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.08g (28%)。该馏分用 2-丙酮/乙醚结晶。将沉淀过滤并干燥。产量: 0.012g 化合物 117 (5%) (mp. 132°C)。

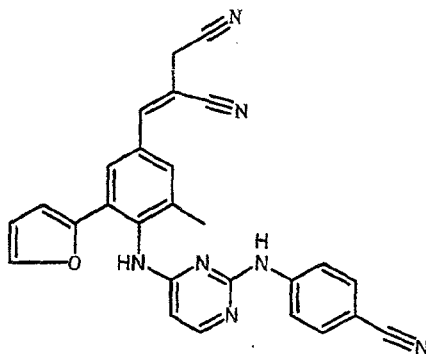
b) 化合物 118 的制备



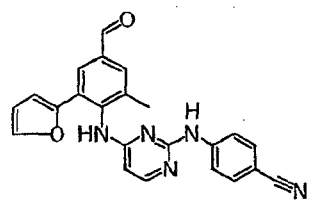
将醋酸 (10ml) 中的 (按照 A9 制得) (0.0015mol) 和四氢-2,5-二甲氧基咪唑 (0.0077mol) 混合物搅拌回流 1 小时，然后倒出至冰水和 K_2CO_3 中并用 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层，干燥 ($MgSO_4$)，过滤，并蒸馏溶剂。残留物 (1g) 通过硅胶柱色谱 (洗脱液: 环己烷/EtOAc 95/5; 15-40 μm) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.23g。该馏分用 DIPE/乙醚结晶。将沉淀过滤并干燥。产量: 0.075g。该部分用 DIPE/乙醚结晶。将沉淀过滤并干燥。产量: 0.027g 化合物 118 (5%)。

实施例 B9E

a) 化合物 119 的制备

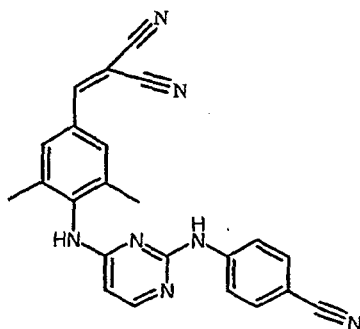


将三丁基膦 (0.0015mol) 加入 THF (8ml) 内的丁-2-烯二腈 (0.0015mol) 的混合物中。将混合物搅拌回流 2 小时。加入



(按照 A5. a 制得) (0.0005mol)。将混合物搅拌回流过夜。加入 H₂O。用 CH₂Cl₂ 萃取混合物。分离有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤, 并蒸馏溶剂。残留物 (0.618g) 通过 kromasil 柱色谱(洗脱液: CH₂Cl₂ 100; 10μm) 纯化。收集两个馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.03g 化合物 119 (13%)。

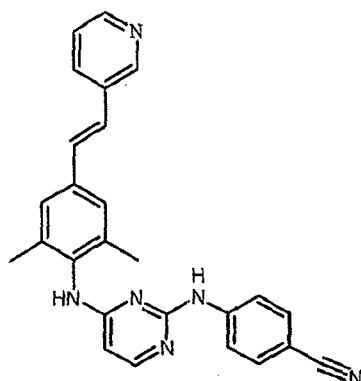
b) 化合物 120 的制备



将中间体 13 (按照 A5. a 制得) (0.002mol) 加入乙醇内 (10ml) 的丙二腈 (0.004mol) 和吡啶 (0.004mol) 混合物中。将混合物在室温搅拌 5 分钟。蒸馏溶剂。残留物用 CH₂Cl₂ 提取并通过硅胶柱色谱(洗脱液: CH₂Cl₂ /CH₃OH 98/2; 15-40μm) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.6g 化合物 120。

实施例 B9F

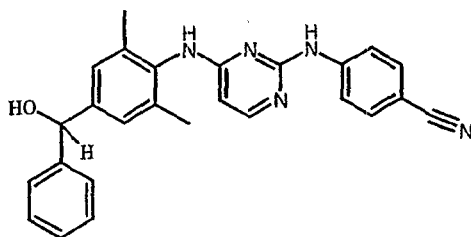
化合物 122 的制备



在 N_2 流中将 $nBuLi$ [1.6M] (0.0016mol) 于 $-78^\circ C$ 滴加至 THF (10ml) 内的中间体 27 (按照 A10 制得) (0.0004mol) 的混合物中。将混合物在 $-78^\circ C$ 下搅拌 1 小时, 然后升温至室温, 搅拌 30 分钟后冷却至 $-78^\circ C$ 。添加 THF (10ml) 中的 2-吡啶甲醛 (0.0004mol) 溶液。将混合物在室温搅拌 2 小时, 倒出至冰中并用 EtOAc 萃取。分离有机层, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 并蒸馏溶剂。残留物 (0.32g) 通过硅胶柱色谱(洗脱液: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 98/2/0.1; 10 μm) 纯化。收集两个馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.021g 化合物 122 (10.4%) (mp . $120^\circ C$)。

实施例 B10

化合物 20 的制备

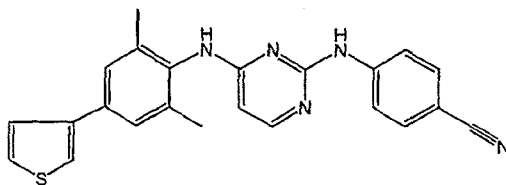


在 N_2 流中将 $NaBH_4$ (0.0015mol) 于 $5^\circ C$ 分批加入 CH_3OH (15ml) 内的化合物 19 (见表 3) (按照 B1 制得) (0.0014mol) 的混合物中。将混合物在 $5^\circ C$ 下搅拌 1 小时, 倒出至 H_2O 中并用 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 并蒸馏溶剂。残留物 (0.15g) 通过硅胶柱色谱(洗脱液: CH_2Cl_2/CH_3OH 99/1; 10 μm) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。用 DIPE 结晶残留物 (0.068g, 12%)。将沉淀过滤并干燥。

产量: 0.032g 化合物 20。

实施例 B11

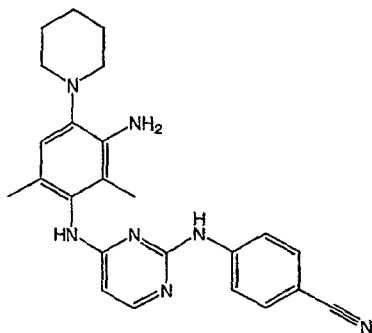
化合物 21 的制备



将 DME (3ml) 中的化合物 2 (见表 3) (0.0002mol)、3-噻吩硼酸 (0.0005mol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.00002mol) 和 Na_2CO_3 (0.0007mol) 混合物在密封的试管中搅拌回流 3 小时。加入 H_2O 。用乙酸乙酯萃取混合物。分离有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 并蒸馏溶剂。残留物通过硅胶柱色谱(洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 μm) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.04g 化合物 21 (40%)。

实施例 B12

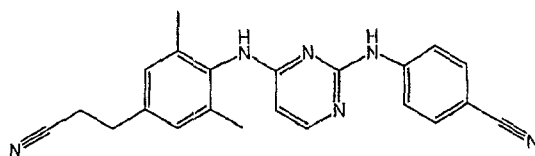
化合物 23 的制备



将 CH_3OH (10ml) 中的化合物 22 (见表 3) (按照 B4.a 制得) (0.0002mol) 和雷内镍 (0.1g) 混合物在 2 巴 H_2 压力下室温搅拌 15 分钟。然后通过硅藻土过滤。用 CH_3OH 洗涤硅藻土。蒸馏滤液。产量: 0.48g。该部分通过 kromasy1 柱色谱(洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 15-40 μm) 纯化。收集两个馏分 (F1, F2) 并蒸馏溶剂。产量: 0.13g F1 和 0.13g F2。用乙醚结晶 F2。将沉淀过滤并干燥。产量: 0.09g 化合物 23 (20%)。

实施例 B13

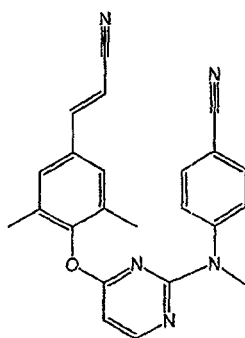
化合物 24 的制备



将 CH_3OH (10ml) 中的化合物 1 (0.0004mol) 和 Pd/C (0.07g) 混合物在 3 巴 H_2 压力下室温氢化 5 小时。然后通过硅藻土过滤。用 CH_2Cl_2 洗涤。蒸馏溶剂直至蒸干。用 DIPE 结晶残留物。将沉淀过滤并干燥。残留物 (0.7g) 通过 kromasy1 柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 至 99/1; 5 μm) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。用 DIPE 结晶残留物 (0.06g)。将沉淀过滤并干燥。产量: 0.04g 化合物 24 (27%)。

实施例 B14

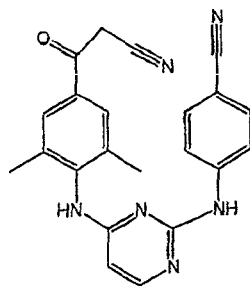
化合物 26 的制备



将 60% NaH (0.0004) 加入到 THF (30ml) 内的化合物 5 (见表 4) (按照 B6.c 制得) (0.0004mol) 混合物中。将混合物室温搅拌 1 小时。添加 THF 中的 ICH_3 (0.0004mol) 溶液 (30ml), 在 60 $^\circ\text{C}$ 下搅拌混合物 2 小时, 然后冷却, 倒出至 H_2O 中并用 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 并蒸馏溶剂。残留物 (0.12g) 通过 kromasil 柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 10 μm) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.049g 化合物 26 (32%)。

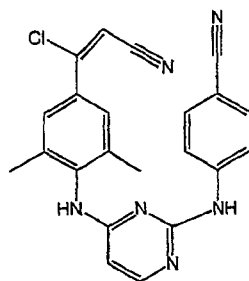
实施例 B15

a) 化合物 123 的制备



在 N_2 流中将琼斯试剂 (0.0056mol) 于 $5^\circ C$ 加入到 2-丙酮 (20ml) 内的化合物 18 (按照 B9 制得) (0.0029mol) 混合物中。将混合物在 $5^\circ C$ 下搅拌 2 小时, 然后倒出至 H_2O 中, 用 $NaHCO_3$ 碱化并用 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 并蒸馏溶剂。残留物 (1.5g) 通过硅胶柱色谱 (洗脱液: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 98/2/0.1; 15-40 μm) 纯化。收集两个 (F1, F2) 馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.122g F1 (11%) 和 0.19g F2 (17%)。将 F2 用 DIPE 结晶。过滤沉淀并干燥。产量: 0.034g 化合物 123 (mp. $150^\circ C$)。

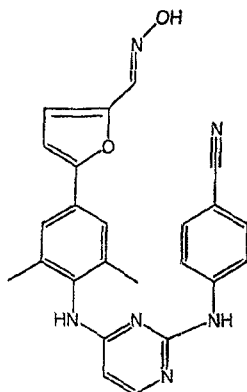
b) 化合物 124 的制备



将 $POCl_3$ (1.5ml) 中的化合物 123 (0.0005mol) 混合物在 $80^\circ C$ 下搅拌 24 小时, 倒出至冰和 10% K_2CO_3 中并用 CH_2Cl_2/CH_3OH 萃取。分离有机层, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 并蒸馏溶剂。残留物 (0.14g) 通过 kromasil 柱色谱 (洗脱液: CH_2Cl_2/CH_3OH 99/1; 10 μm) 纯化。收集纯馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.026g 化合物 124。

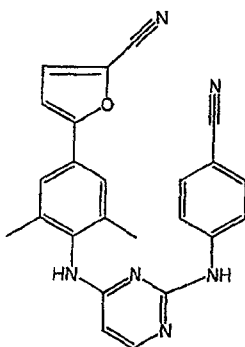
实施例 B16

a) 化合物 125 的制备



将 5N NaOH (2 ml) 于 50℃ 滴加到乙醇 (10ml) 内的化合物 104 (见表 3) (按照 B2.c 制得) (0.0003mol) 和 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0.0004mol) 的混合物中。将混合物在 50℃ 下搅拌 2 小时, 蒸馏出三分之二的混合物。将混合物倒出至 H_2O 中并用 CH_2Cl_2 萃取。用 10% K_2CO_3 洗涤有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 并蒸馏溶剂。产量: 0.21g 化合物 125。

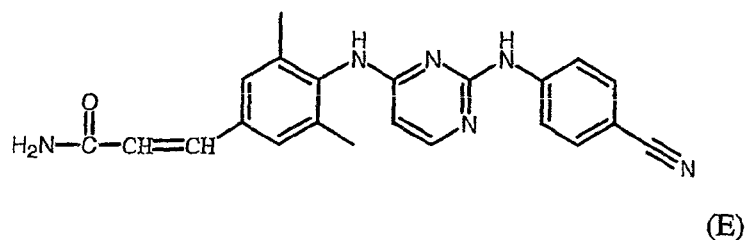
b) 化合物 126 的制备



将 1,1'-羰二咪唑 (0.0012 mol) 加入到 THF (20ml) 内的化合物 125 (0.0003mol) 的混合物中。将混合物搅拌回流过夜, 倒出至 H_2O 中并用 CH_2Cl_2 萃取。分离有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 并蒸馏溶剂。残留物 (0.17g) 通过 kromasil 柱色谱 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 10 μm) 纯化。收集两个馏分并蒸馏溶剂。产量: 0.035g F1 和 0.05g F2。将两个组分混合用乙醚结晶。过滤沉淀并干燥。产量: 0.05g 化合物 126 (38%) ($\text{mp.} > 260^\circ\text{C}$)。

实施例 B17

化合物 253 的制备



a) 在氮气中将 2.53ml 乙腈、0.056g (0.253mmol) Pd(OAc)₂ 和 0.154g (0.506mmol) 三(2-甲苯基)膦置于 100ml 的烧瓶中, 将混合物搅拌 10 分钟。向混合物中加入 1g (2.53mmol) 中间体 58、0.51ml (3.8mmol) N,N-二乙基乙胺和 0.36g (5.06mmol) 丙烯酰胺。将混合物加热回流 (80℃) 5 天, 得到 28% 的化合物 253。

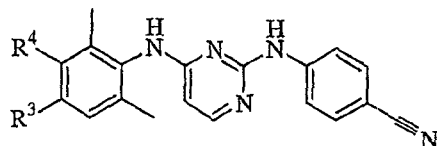
b) 在 N₂ 中向 100ml 的烧瓶中加入 0.8g (4.33mmol; 1 当量) 中间体 3a (E)、1g (4.33mmol; 1 当量) 中间体 5 和 16ml 2-丙醇。向该混合物中加入 0.72ml 6N HCl 的 2-丙醇溶液。将混合物在回流下搅拌 72 小时, 然后冷却, 得到化合物 253 的盐酸盐, 即化合物 254。

可以按照本领域已知的方法把化合物 254 转化成游离碱 (参见实施例 B1A)。

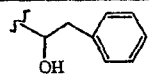
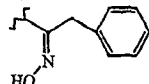
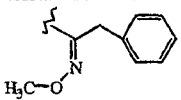
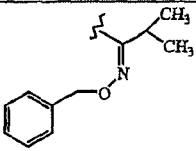
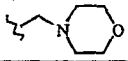
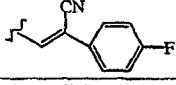
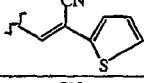
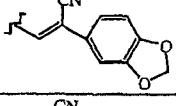
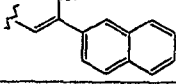
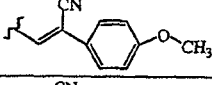
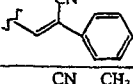
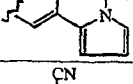
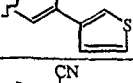
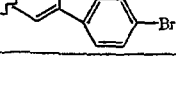
可以按照以上实施例 A1c) y) 描述的方法把化合物 253 转化成化合物 1。

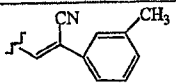
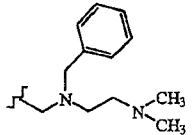
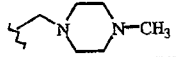
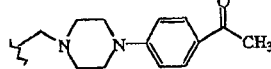
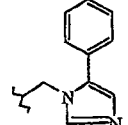
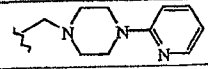
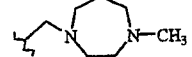
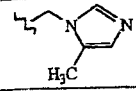
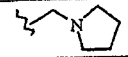
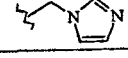
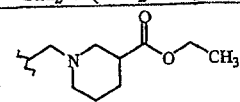
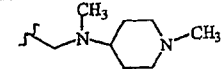
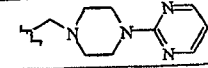
以下表 3, 4 和 5 中列出了按照上述实施例之一 (实施例号) 制得的式 (I) 化合物。

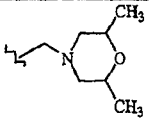
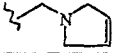
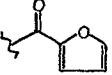
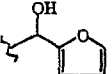
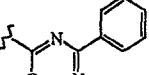
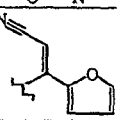
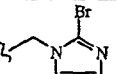
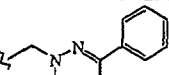
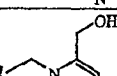
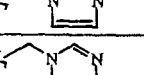
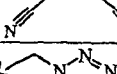
表 3

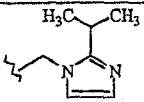
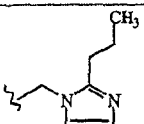
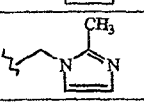
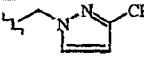
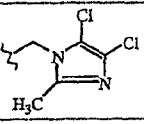
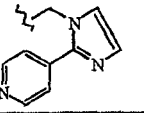
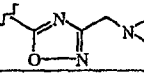
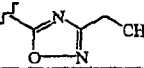
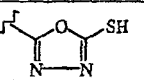


化合物号	实施例号	R ³	R ⁴	物理数据 mp.°C / (MH ⁺)*
2	B2a	2-苯并呋喃基	H	mp. > 240
21	B11	3-噻吩基	H	mp. 220
3	B2b	2-呋喃基	H	mp. 228
28	B2a	2-噻吩基	H	mp. 235
29	B2a	苯基	H	mp. 230
1	B1/B6a	-CH=CH-CN	H	mp. 245, (E)
30	B2a	2,4-二氯苯基	H	(460)
31	B2a	2-苯并[b]噻吩基	H	(448)
32	B2a	1-萘基	H	(442)
33	B2a	3-氯苯基	H	(426)
34	B2a	3-乙酰苯基	H	(434)
35	B2a	3-甲基苯基	H	(406)
36	B2a	2-苯基	H	(442)
37	B2a	4-氯苯基	H	(426)
38	B2a	4-甲氧苯基	H	(422)
39	B2a	4-甲硫苯基	H	(438)
40	B2a		H	
19	B1		H	mp.220
8	B5a	-C(=N-OH)-CH(CH ₃) ₂	H	mp. 156
20	B10		H	mp. 205
27	B1		H	mp. 193

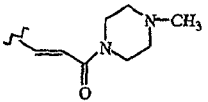
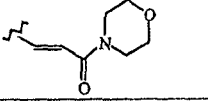
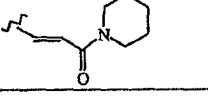
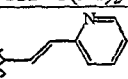
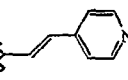
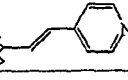
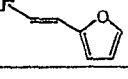
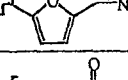
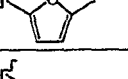
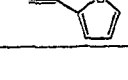
化合物号	实施例号	R ³	R ⁴	物理数据 mp.°C / (MH ⁺)*
41	B10		H	mp. 200
42	B5a		H	mp. 155
43	B4b		H	mp. 110
44	B5b		H	mp. 110
45	B5a	-C(=N-OH)-CH ₃	H	mp. 135
9	B5b	-C(=N-O-CH ₃)-CH(CH ₃) ₂	H	mp. 185
46	B5b		H	mp. 164
47	B4b	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	mp. 150
48	B4b		H	mp. 85
15	B6e		H	(461)
49	B6e		H	(449)
50	B6e		H	(487)
51	B6e		H	(493)
52	B6e		H	(473)
53	B6e		H	(443)
54	B6e		H	(446)
55	B6e		H	(449)
56	B6e		H	(521)

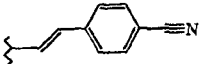
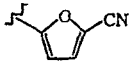
化合物号	实施例号	R ³	R ⁴	物理数据 mp. °C / (MH ⁺)*
57	B6e		H	(457)
6	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(430)
58	B4b		H	(506)
59	B4b		H	(428)
60	B4b		H	(532)
61	B4b		H	(504)
62	B4b		H	(503)
63	B4b		H	(472)
64	B4b		H	(491)
65	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(415)
66	B4b		H	(442)
67	B4b		H	(410)
68	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(401)
69	B4b		H	(399)
70	B4b		H	(396)
71	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3)_2$	H	(461)
72	B4b		H	(485)
73	B4b		H	(456)
74	B4b		H	(492)
75	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(412)

化合物号	实施例号	R ³	R ⁴	物理数据 mp.°C / (MH ⁺)*
76	B4b		H	(443)
77	B4b		H	(397)
78	B4b		H	(417)
79	B4b		H	(464)
80	B4b	-CH ₂ -NH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	mp, 105
81	B1		H	mp. 240
82	B10		H	mp. 170
24	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	mp. 208
83	B8		H	mp.>250°C
14	B6d		H	mp.158
84	B6c	-C(CH ₃)=CH-CN	H	mp.224°C (E)
18	B9	-CH(OH)-CH ₂ -CN	H	mp.252°C
85	B4b		H	(474)
86	B4b		H	(473)
87	B4b		H	(426)
88	B4b		H	(424)
89	B4b		H	(446)
90	B4b		H	(397)

化合物号	实施例号	R ³	R ⁴	物理数据 mp.°C / (MH+)*
91	B4b		H	(438)
92	B4b		H	(438)
93	B4b		H	(410)
94	B4b		H	(410)
95	B4b		H	(478)
96	B4b		H	(473)
103	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	mp. 201°C (E)
11	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	mp. 246°C (Z)
10	B6a	-CH=CH-CN	H	mp. 258°C (Z)
4	B3	-CH ₂ -CN	H	
17	B8		H	mp.110°C
97	B8		H	mp.240°C
16	B7		H	mp.>250°C
7	B4c	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	mp>260
5	B4a	4-硫代吗啉基	-NO ₂	mp. 268
98	B4a	4-吗啉基	-NO ₂	mp. 210
22	B4a	1-哌啶基	-NO ₂	mp. 252
23	B12	1-哌啶基	-NH ₂	mp. 262
12	B6c	H	-C(CH ₃)=CH-CN	(E) (381)
13	B6c	H	-C(CH ₃)=CH-CN	(Z) (381)
127	B1	-N(CH ₃) ₂	H	mp. 228°C
123	B15a	-C(=O)-CH ₂ -CN	H	mp. 150°C

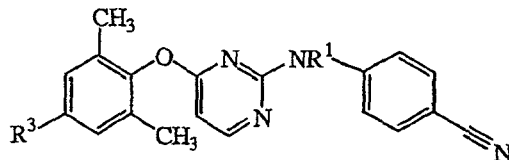
化合物号	实施例号	R ³	R ⁴	物理数据 mp. °C / (MH+)*
116	B9C		H	(463)
128	B9C		H	(480)
129	B9C		H	(452)
130	B9C	-CH=N-NH-C(=O)-CH ₃	H	(400)
131	B9C	-CH=N-NH-C(=O)-CH ₂ -CN	H	(425)
132	B9C		H	(468)
115	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₃	H	(373)
134	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₃) ₂	H	(387)
135	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	H	(401)
136	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	(415)
137	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₃	H	(387)
138	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₂ -CN	H	(398)
139	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CN	H	(412)
140	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₂ -C≡CH	H	(397)
141	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₂ -CH=CH ₂	H	(399)
142	B9Bd	-C(=O)-NH-CH(CH ₃) ₂	H	(401)
143	B1	-N[CH ₂ -CH(CH ₃) ₂] ₂	H	mp. 238°C
144	B13	-CH ₂ -CH(CN) ₂	H	mp. 160°C
106	B6f	-CH=C(CN)-C(=O)-C(CH ₃) ₃	H	(E), mp. 193°C
145	B9F		H	(E), mp. 229°C
146	B9F		H	(Z), mp. 258°C
147	B9Ea	-CH=C(CN)-CH ₂ -CN	H	(Z/E=88/12) (406)
148	B6c	-C(CH ₂ -CH ₃)=CH-CN	H	(E), mp. 173°C
149	B6c	-C(CH(CH ₃) ₂)=CH-CN	H	(E), mp. 132°C
150	B6c	-C(CH(CH ₃) ₂)=CH-CN	H	(Z), mp. 132°C
151	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	(Z), mp. 246°C

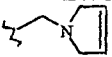
化合物号	实施例号	R ³	R ⁴	物理数据 mp.°C / (MH ⁺)*
152	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	(E), mp. 201°C
153	B13	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CN	H	mp. 187°C
124	B15b	-C(Cl)=CH-CN	H	
154	B9Ba	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CN	H	(E)
112	B9Ba	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃) ₂	H	(E), mp. >264°C
155	B9Bc		H	(E), mp. 156°C
156	B9Bc		H	(E), mp. 168°C
157	B9Bc		H	(E), mp. >265°C
158	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	H	(E), mp. >260°C
114	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -CN	H	(E), mp. 168°C
159	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	(E), mp. 249°C
160	B6b	-C(CH ₃)=C(CH ₃)-CN	H	(E)
107	B9Aa	-CH=CH-Cl	H	(Z), mp. 250°C
161	B9Aa	-CH=CH-Br	H	(Z), mp. 248°C
111	B9Ad	-CH=C(Br) ₂	H	mp. 223°C
122	B9F		H	(E), mp. 120°C
162	B9F		H	(E), mp. >260°C
163	B9F		H	mp. 128°C
164	B9FF		H	mp. 104°C
125	B16a		H	
104	B2c		H	
165	B9F		H	mp. 112°C

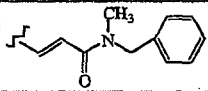
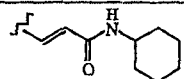
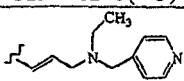
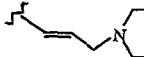
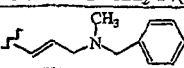
化合物号	实施例号	R ³	R ⁴	物理数据 mp. °C / (MH ⁺)*
166	B9F		H	mp. 194°C
167	B9F		H	mp. 191°C
126	B16b		H	mp. >260°C
168	B4c	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	H	mp. 201°C
117	B9Da	H	-N(CH ₃) ₂	mp. 132°C
120	B9Eb	-CH=C(CN) ₂	H	
253	B17a/b	-CH=CH-C(=O)NH ₂	H	(E)
254	B17b	-CH=CH-C(=O)NH ₂	H	(E) HCl

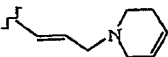
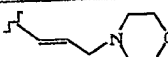
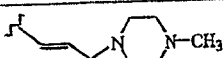
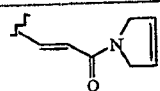
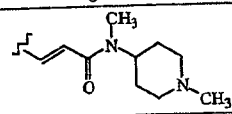
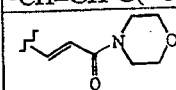
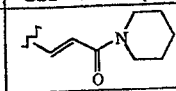
*(MH⁺)表示质子化化合物的质量；其通过装有四极分析器和电喷雾探针的微质谱仪进行测定。

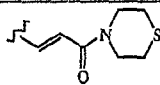
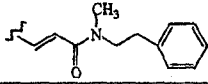
表 4



化合物号	实施例号	R ³	R ¹	物理数据 mp. °C / (MH ⁺)*
25	B6c	-CH=CH-CN	H	mp. 256°C
99	B3	-CH ₂ -CN	H	mp. 184°C
100	B4b	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	mp. 172 °C
102	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	mp. 224°C
101	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	mp. 196°C
26	B14	-CH=CH-CN	CH ₃	mp. 195°C
169	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	mp. 172°C
170	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CN	H	
171	B4b		H	(398)
172	B2a		H	mp. 158°C

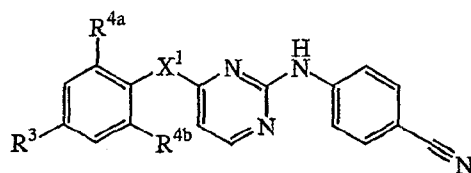
化合物号	实施例号	R ³	R ¹	物理数据 mp.°C / (MH+)*
173	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	mp. 196°C
174	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{N}-\text{CN}$	H	mp. 254°C
175	B14	2-咪喃基	CH ₃	mp. 178°C
118	B9Db		H	164°C
176	B14		CH ₃	mp. 188°C
177	B9Aa	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{Br}$	H	(Z), mp. 169°C
110	B9Ac	$-\text{CH}=\text{C}(\text{F})-\text{CN}$	H	(E), mp. 254°C
178	B6b	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CN}$	H	(Z)
179	B6b	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CN}$	H	(E)
180	B9Bb		H	(E)
181	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{环丙基}$	H	(E) (426)
182	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E) (427)
183	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$	H	(E)(458)
184	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	(E)(442)
185	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(E)439)
186	B9Bc		H	(E)(468)
187	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E)(471)
188	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E)(472)
189	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E)(414)
190	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$	H	(E)(444)
191	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	(E)(428)
192	B4b		H	(E)(491)
193	B4b		H	(E)(444)
194	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(E)(439)
195			H	(E)(483)
196	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3)_2$	H	(E)(488)
197	B4b		H	(E)(476)
198	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E)(428)

化合物号	实施例号	R ³	R ¹	物理数据 mp.°C / (MH ⁺) [‡]
199	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$	H	(E)(485)
200	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)-\text{CH}_3$	H	(E)(414)
201	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$	H	(E)(456)
202	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E)(442)
203	B4b		H	(E)(438)
204	B4b		H	(E)(442)
205	B4b		H	(E)(455)
206	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{苄基})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E)(533)
207	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E)(457)
208	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{异丙基})_2$	H	(E)(456)
121	B9Bb	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$	H	(E)
209	B9Bb		H	(E), mp. 116°C
210	B9Bb		H	(E), mp. 254°C
211	B9Bb	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	H	(E), mp. 222°C
212	B9Ba	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(E), mp. 198°C
213	B6c	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CN}$	H	(E)
214	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(E), mp. 204°C
215	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E), mp. 211°C
216	B9Bc		H	(E), mp. 246°C
217	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$	H	(E), mp. 226°C
218	B9Bc		H	(E), mp. 196°C
219	B9Ba	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(E), mp. 225°C
220	B9E	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CN})-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(Z), mp. 195°C
109	B9Ab	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{Cl}$	H	(E), mp. 200°C
108	B9Ab	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{Cl}$	H	(Z), mp. 165°C
221	B9Ba	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_3$	H	(E), mp. 260°C
222	B9Bb	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3)_2$	H	(E), mp. 158°C

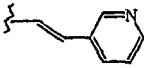
化合物号	实施例号	R ³	R ¹	物理数据 mp.°C / (MH ⁺)*
223	B9Bb		H	(E), mp. 208°C
224	B9Bb		H	(E), mp. 208°C
113	B9Bb	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	(E), mp. 212°C
225	B4b	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -CN) ₂	H	mp. 154°C
226	B2a	2-呋喃基	H	mp. 162°C

* (MH⁺) 表示质子化化合物的质量；其通过装有四极分析器和电喷雾探针的微质谱仪进行测定。

表 5



化合物号	实施例号	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	X ¹	物理数据 mp.°C
227	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	H	-NH	mp. 186°C
228	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CN	CH ₃	H	-NH	mp. 138°C
229	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-NH	mp. 190°C
230	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	H	-O-	(E), mp. 254°C
231	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-O-	mp. 150°C
232	B6c	-C(CH ₃)=CH-CN	CH ₃	H	-O-	(E), mp. 234°C
105	B4d	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	H	-O-	mp. 140°C
233	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	Cl	-NH	mp. 214°C
234	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	H	-O-	mp. 199°C
235	B13	-CH(CH ₃)-CH ₂ -CN	CH ₃	H	-O-	mp. 195°C
236	B13	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-O-	mp. 161°C
237	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	H	-NH	(E), mp. >264°C
238	B3	-CH ₂ -CN	CH ₃	Cl	-NH	mp. 184°C
239	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	2-呋喃基	-NH	(E) mp. 175°C
119	B9E	-CH=C(CN)-CH ₂ -CN	CH ₃	2-呋喃基	-NH	

化合物号	实施例号	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	X ¹	物理数据 mp. °C
240	B9F		CH ₃	Cl	-NH	mp. 248°C Z/E=50/50
241	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	Br	-NH	mp. 148°C
242	B1	-CH=CH-CN	H	异丙基	-NH	(E) 30%-(Z) 70%
243	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	Cl	-NH	mp. 85°C
244	B6c	-CH=CH-CN	H	Br	-NH	(E), mp. 270°C
245	B6c	-CH=CH-CN	H	-OCH ₃	-NH	(E), mp. 258°C
246	B6b	-C(CH ₃)=C(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-O-	(E), mp. 214°C
247	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	Br	-NH	mp. 212°C
248	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	Br	-NH	(E), mp. 250°C
249	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	-OCH ₃	-NH	mp. 166°C
250	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	Br	-NH	mp. 186°C
251	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	-OCH ₃	-NH	mp. 228°C
252	B4c	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	Cl	-NH	mp. 168°C
133	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	Cl	-NH	(E), mp. 258°C

C. 药理实施例

本发明化合物的药理活性通过以下试验进行测定。

采用快速、灵敏和自动的试验方法对抗-HIV 药物进行体外评价。以现有的 (Koyanagi 等, INT. J. Cancer, 36, 445-451, 1985) 显示对 HIV 感染高度敏感和易感染的 HIV-1 转化 T4-细胞株、MT-4, 作为靶细胞株。以对 HIV-诱导的细胞病变效应的抑制作用作为终点。通过分光光度法以当场溴化 3-(4, 5-二甲基噻唑-2-基)-2, 5-二苯基四氮唑 (MTT) 的减少量对 HIV-感染和伪-感染细胞的生存能力进行评价。50% 的细胞毒素浓度 (CC₅₀ 以 M 为单位) 定义为使为-感染对照样品的吸收减少 50% 时的化合物浓度。HIV-感染细胞中化合物产生的保护百分率通过以下公式进行计算:

$$\frac{(\text{OD}_T)_{\text{HIV}} - (\text{OD}_C)_{\text{HIV}}}{(\text{OD}_C)_{\text{MOCK}} - (\text{OD}_C)_{\text{HIV}}} \quad \text{以 \% 表示,}$$

其中 (OD_T)_{HIV} 为针对 HIV-感染细胞中测试化合物的给定浓度所测定的光密度; (OD_C)_{HIV} 为针对未处理的 HIV-感染细胞对照品所测定的光

密度; $(OD_c)_{MOCK}$ 为对未处理的伪-感染细胞对照品所测定的光密度; 所有光密度值均在 540nm 处进行测定。将按照上述公式得到的 50% 保护百分率的剂量定义为 50% 抑制浓度 (IC_{50} 以 M 为单位)。将 CC_{50} 与 IC_{50} 的比定义为选择性指数 (SI)。

表 6 列出了式 (I) 化合物的 pIC_{50} ($-\log IC_{50}$)、 pCC_{50} ($-\log CC_{50}$) 和 pSI ($pCC_{50}-pIC_{50}$) 值。例如, 具有 IC_{50} 值为 $10^{-9}M$, 即 $pIC_{50}=9$, 和 CC_{50} 值为 $10^{-5}M$, 即 $pCC_{50}=5$ 的化合物, 其 SI 值为 $10^{-5}M/10^{-9}M=10,000$, 即 pSI 为 $5-9=-4$ 。

表 6

化合物号	pIC_{50} (M)	pCC_{50} (M)	pSI
21	8.4	4.9	-3.5
3	8.4	5.5	-2.9
1	9.4	5.0	-4.4
34	8.0	4.8	-3.2
19	8.4	4.8	-3.6
45	8.7	5.0	-3.8
49	8.0	4.8	-3.2
70	8.1	4.8	-3.3
75	9.0	5.0	-4.0
78	8.4	4.9	-3.5
79	8.0	5.3	-2.7
84	9.0	4.5	-4.5
18	8.8	4.9	-4.0
25	9	4	-5
24	9.1	5.7	-3.4
81	9.1	5.6	-3.5
11	9.2	5.7	-3.5
10	9.2	6.3	-2.9
174	8.8	5.3	-3.5
227	9.5	<4.0	<-5.5
144	8.6	6.4	-2.2

化合物号	pIC ₅₀ (M)	pCC ₅₀ (M)	pSI
229	8.8	<4.0	<-4.8
118	8.4	4.1	<-4.1
177	8.3	<4.0	<-4.3
106	7.7	5.2	-2.5
145	8.7	5.3	-3.4
147	9.4	5.7	-3.7
148	8.8	4.9	-3.9
230	9.2	<4.0	<-5.2
231	9.2	<4.0	<-5.2
232	8.4	<4.0	<-4.4
105	7.2	<4.0	<-3.2
110	8.6	4.3	-4.3
233	9.3	5.7	-3.6
234	8.7	<4.0	<-4.7
235	9.3	<4.0	<-5.3
236	8.8	<4.0	<-4.8
149	9.1	5.3	-3.8
150	8.8	4.8	-4.0
237	8.9	<4.0	<-4.9
151	9.1	5.5	-3.6
152	9.1	4.8	-4.3
178	8.8	5.7	-3.1
179	8.9	<4.0	<-4.9
153	9.2	6.3	-2.9
124	8.5	4.7	-3.8
238	9.5	5.6	-3.9
112	9.1	4.9	-4.2
244	9.2	4	-5.2
209	8.6	4.9	-3.7
210	8.3	4.8	-3.5
155	8.8	6.3	-2.5
156	7.7	5.1	-2.6
158	8	5.5	-2.5
212	9.1	5	-4.1
114	8.6	5.1	-3.5

化合物号	pIC ₅₀ (M)	pCC ₅₀ (M)	pSI
213	9	4.8	-4.2
214	8.6	5.1	-3.5
215	9.1	5.5	-3.6
216	8.2	5	-3.6
219	9.1	5	-4.1
245	8.8	4	-4.8
146	8.4	5.4	-3
247	9.2	6.2	-3
248	9.3	5.7	-3.5
249	8.5	4	-4.5
42	9	6.3	-2.7
251	8.9	5	-3.9
133	9.2	4	-5.2
9	8.8	4.8	-4
239	8.9	5	-3.9
241	9.4	5.3	-4.1
126	8.4	4.9	-3.5