

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D471/04



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00817018.5

C07D471/14 A61K 31/44

A61K 31/505 A61P 31/18

//(C07D471/04, 221 : 00,

221 : 00)(C07D471/04,

221 : 00,

239 : 00)(C07D471/14,

[11] 公开号 CN 1409711A

[43] 公开日 2003 年 4 月 9 日

[22] 申请日 2000.10.19 [21] 申请号 00817018.5

[30] 优先权

[32] 1999.10.19 [33] US [31] 60/160,329

[32] 2000. 8.17 [33] US [31] 60/226,171

[86] 国际申请 PCT/US00/28824 2000.10.19

[87] 国际公布 WO01/29037 英 2001.4.26

[85] 进入国家阶段日期 2002.6.11

[71] 申请人 布里斯托尔-迈尔斯斯奎布药品公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 B·L·约翰逊 M·帕特尔

J·D·罗杰斯 H·王

C·M·塔比

R·巴克塔瓦特查拉姆

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

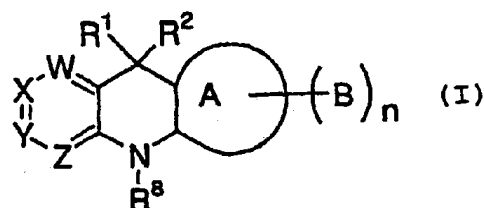
代理人 马崇德 刘 冬

权利要求书 20 页 说明书 160 页

[54] 发明名称 用作 HIV 逆转录酶抑制剂的稠合的二氮萘化合物

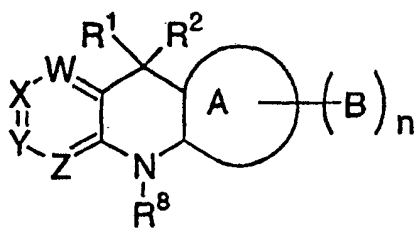
[57] 摘要

本发明涉及式(I)的三环化合物或其立体异构体形式、立体异构体的混合物,或其药学上可接受的盐形式,它们用作 HIV 逆转录酶的抑制剂,涉及含有该三环化合物的药用组合物和诊断试剂盒,及使用该三环化合物治疗病毒性感染的方法或用作测定标准品或试剂的该三环化合物。



ISSN 1008-4274

1. 一种式(I)的化合物:

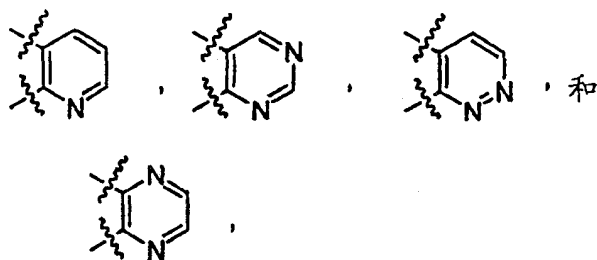


(I)

或其立体异构体形式和立体异构体形式的混合物或其药学上可接受的
5 盐形式, 其中

n选自0、1、2和3;

A为选自以下的环:



其中在A环上的环氮原子可以任选为N-氧化物形式;

所述A环由0-3个B取代, 所述取代基B独立选自C₁₋₄烷基、

10 -OH、C₁₋₄烷氧基、-S-C₁₋₄烷基、OCF₃、CF₃、F、Cl、Br、
I、-NO₂、-CN和-NR^{5a}R^{5a};

W为N或CR³;

X为N或CR^{3a};

Y为N或CR^{3b};

15 Z为N或CR^{3c};

条件是如果W、X、Y和Z中的两个是N, 则其余的不是N;

R¹选自由0-7个卤素取代的C₁₋₃烷基和由0-5个卤素取代的环丙基;

R²选自-R^{2c}、-OH、-CN、-OR^{2c}、-OCHR^{2a}R^{2b}、-OCH₂CHR^{2a}R^{2b}、

-O(CH₂)₂CHR^{2a}R^{2b}、-OCHR^{2a}C(R^{2a})=C(R^{2b})₂、

- 5 $-\text{OCHR}^{2a}\text{C}(\text{R}^{2a})=\text{C}(\text{R}^{2b})_2$ 、 $-\text{OCHR}^{2a}\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{SR}^{2c}$ 、 $-\text{SCHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、
 $-\text{SCH}_2\text{CHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{SCHR}^{2a}\text{C}(\text{R}^{2a})=\text{C}(\text{R}^{2b})_2$ 、
 $-\text{SCHR}^{2a}\text{C}(\text{R}^{2a})=(\text{R}^{2b})_2$ 、 $-\text{SCHR}^{2a}\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2c}$ 、
 $-\text{NHCHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、
 $-\text{NHCHR}^{2a}\text{C}(\text{R}^{2a})=\text{C}(\text{R}^{2b})_2$ 、 $-\text{NHCHR}^{2a}\text{C}(\text{R}^{2a})=(\text{R}^{2b})_2$ 和
 $-\text{NHCHR}^{2a}\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^{2b}$;

R^{2a} 选自 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 和 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

R^{2b} 为 H 或 R^{2c} ;

- 10 R^{2c} 选自由 0-3 个 R^{3f} 取代的甲基、由 0-3 个 R^4 取代的 C_{1-6} 烷基、
 由 0-2 个 R^4 取代的 C_{2-5} 链烯基、由 0-1 个 R^4 取代的 C_{2-5} 链炔基、
 由 0-2 个 R^{3d} 取代的 C_{3-6} 环烷基、由 0-2 个 R^{3d} 取代的苯基、
 以及含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环系、
 由 0-2 个 R^{3d} 取代;

- 15 或者, 基团 $-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2c}$ 表示 4-7 元环胺, 其中 0-1 个碳原子由 O 或 NR^5
 置换;

- R^3 选自 H、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-4} 烷氧基、 OCF_3 、F、Cl、Br、
 I、 $-\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$ 、
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, 以及含有 1-4 个
 选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-6 元杂芳环;

- 20 R^{3a} 选自 H、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-4} 烷氧基、 OCF_3 、F、
 Cl、Br、I、 $-\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$ 、
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, 以及含有 1-4 个
 选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-6 元杂芳环;

或者 R^3 和 R^{3a} 一起形成 $-\text{OCH}_2\text{O}-$;

- 25 R^{3b} 选自 H、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-4} 烷氧基、 OCF_3 、F、
 Cl、Br、I、 $-\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$ 、
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^{5a}$;

或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成 $-\text{OCH}_2\text{O}-$;

- R^{3c} 选自 H、 C_{1-4} 烷基、-OH、 C_{1-4} 烷氧基、 OCF_3 、F、
Cl、Br、I、 $-NR^5R^{5a}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、
 $-NHC(O)NR^5R^{5a}$ 、 $-NHSO_2R^{10}$ 和 $-SO_2NR^5R^{5a}$;
或者 R^{3b} 和 R^{3c} 一起形成 $-OCH_2O-$;
- 5 R^{3d} , 在每次出现时, 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、-OH、 C_{1-4} 烷氧基、
 OCF_3 、F、Cl、Br、I、 $-NR^5R^{5a}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、
 $-NHC(O)R^7$ 、 $-NHC(O)NR^5R^{5a}$ 、 $-NHSO_2R^{10}$ 和 $-SO_2NR^5R^{5a}$;
- R^{3e} , 在每次出现时, 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、-OH、 C_{1-4} 烷氧基、
 OCF_3 、F、Cl、Br、I、 $-NR^5R^{5a}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、
10 $-NHC(O)R^7$ 、 $-NHC(O)NR^5R^{5a}$ 、 $-NHSO_2R^{10}$ 和 $-SO_2NR^5R^{5a}$;
- R^{3f} 选自 H、F、Cl、Br、I、-OH、 $-O-R^{11}$ 、由 0-2 个 R^{3e}
取代的 $-O-C_{3-10}$ 碳环、 $-O(CO)-R^{13}$ 、 $-OS(O)_2C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^{12}R^{12a}$ 、
 $-C(O)R^{13}$ 、 $-NHC(O)R^{13}$ 、 $-NHSO_2R^{10}$ 和 $-SO_2NR^{12}R^{12a}$;
- R^4 选自 H、F、Cl、Br、I、-OH、 $-O-R^{11}$ 、由 0-2 个 R^{3e}
15 取代的 $-O-C_{3-10}$ 碳环、 $-OS(O)_2C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^{12}R^{12a}$ 、由 0-2 个 R^{3e}
取代的 C_{1-6} 烷基、由 0-2 个 R^{3e} 取代的 C_{3-10} 碳环、由 0-5 个 R^{3e}
取代的苯基, 以及含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子的
5-10 元杂环系, 由 0-2 个 R^{3e} 取代;
- R^5 和 R^{5a} 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基;
- 20 或者, R^5 和 R^{5a} 与它们连接的氮一起结合形成含 0-1 个 O 或 N 原子
的 5-6 元环;
- R^6 选自 H、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 NR^5R^{5a} ;
- R^7 选自 H、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基;
- R^8 选自 H、(C_{1-6} 烷基)羰基、 C_{1-6} 烷氧基烷基、(C_{1-4} 烷氧基)羰基、
25 C_{6-10} 芳氧基烷基、(C_{6-10} 芳基)氧基羰基、(C_{6-10} 芳基)甲基羰基、
(C_{1-4} 烷基)羰基氧基(C_{1-4} 烷氧基)羰基、 C_{6-10} 芳基羰基氧基
(C_{1-4} 烷氧基)羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、苯基氨基羰基、苯基
(C_{1-4} 烷氧基)羰基和(由 NR^5R^{5a} 取代的 C_{1-6} 烷基)羰基; 和

R^{10} 选自 C_{1-4} 烷基和苯基;

R^{11} 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、由 C_{3-6} 环烷基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基;

R^{12} 和 R^{12a} 独立选自 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;

5 或者, R^{12} 和 R^{12a} 可连接在一起形成 4-7 元环; 和

R^{13} 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 链炔基、 $-O-C_{2-6}$ 链烯基、 $-O-C_{2-6}$ 链炔基、 $NR^{12}R^{12a}$ 、 C_{3-6} 碳环和 $-O-C_{3-6}$ 碳环。

2. 一种权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐形式, 其中:

10 R^1 选自由 1-7 个卤素取代的 C_{1-3} 烷基和环丙基;

R^2 选自 $-R^{2c}$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{2c}$ 、 $-OCHR^{2a}R^{2b}$ 、 $-OCH_2CHR^{2a}R^{2b}$ 、 $-O(CH_2)_2CHR^{2a}R^{2b}$ 、 $-OCHR^{2a}CH=CHR^{2b}$ 、 $-OCHR^{2a}CH=CHR^{2c}$ 、 $-OCHR^{2a}C\equiv CR^{2b}$ 、 $-NR^{2a}R^{2c}$ 、 $-SR^{2c}$ 、 $-SCHR^{2a}R^{2b}$ 、 $-SCH_2CHR^{2a}R^{2b}$ 、 $-SCHR^{2a}CH=CHR^{2b}$ 、 $-SCHR^{2a}CH=CHR^{2c}$ 和 $-SCHR^{2a}C\equiv CR^{2b}$;

R^{2a} 选自 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 和 $CH_2CH_2CH_3$;

R^{2b} 为 H 或 R^{2c} ;

R^{2c} 选自由 0-3 个 R^{3f} 取代的甲基、由 0-3 个 R^4 取代的 C_{1-5} 烷基、由 0-2 个 R^4 取代的 C_{2-5} 链烯基、由 0-1 个 R^4 取代的 C_{2-5} 链炔基、由 0-2 个 R^{3d} 取代的 C_{3-6} 环烷基和由 0-2 个 R^{3d} 取代的苯基;

20 R^3 和 R^{3a} , 在每次出现时, 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、OH、

C_{1-4} 烷氧基、F、Cl、Br、I、 NR^5R^{5a} 、 NO_2 、 $-CN$ 、 $C(O)R^6$ 、 $NHC(O)R^7$ 、 $NHC(O)NR^5R^{5a}$, 以及含有 1-4 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-6 元杂芳环;

25 或者 R^3 和 R^{3a} 一起形成 $-OCH_2O-$;

R^{3b} 和 R^{3c} , 在每次出现时, 独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、OH、

C_{1-4} 烷氧基、F、Cl、Br、I、 NR^5R^{5a} 、 NO_2 、 $-CN$ 、 $C(O)R^6$ 、 $NHC(O)R^7$ 和 $NHC(O)NR^5R^{5a}$;

或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成 $-\text{OCH}_2\text{O}-$;

R^4 选自 H、Cl、F、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、由 0-2 个 R^{3e} 取代的
 $-\text{O}-\text{C}_{3-5}$ 碳环、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{12a}$ 、由 0-2 个 R^{3e}
 取代的 C_{1-4} 烷基、由 0-2 个 R^{3e} 取代的 C_{3-5} 碳环、由 0-5 个
 5 R^{3e} 取代的苯基, 以及含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子的
 的 5-6 元杂环系, 由 0-2 个 R^{3e} 取代;

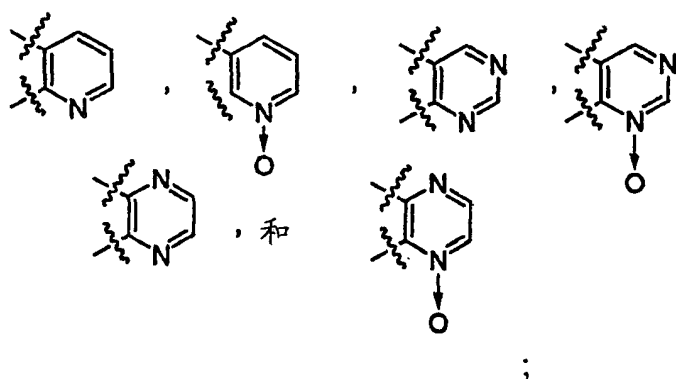
R^5 和 R^{5a} 独立选自 H、 CH_3 和 C_2H_5 ;

R^6 选自 H、OH、 CH_3 、 C_2H_5 、 OCH_3 、 OC_2H_5 和 NR^5R^{5a} ; 和

R^7 选自 CH_3 、 C_2H_5 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 OCH_3 、 OC_2H_5 和 $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 。

10 3. 一种权利要求 2 的化合物, 其中:

A 环选自



R^1 选自 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CF_2CH_3 和环丙基;

15 R^2 选自 $-\text{R}^{2c}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{2c}$ 、 $-\text{OCHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、
 $-\text{OCHR}^{2a}\text{CH}=\text{CHR}^{2b}$ 、 $-\text{OCHR}^{2a}\text{CH}=\text{CHR}^{2c}$ 、 $-\text{OCHR}^{2a}\text{C}\equiv\text{CR}^{2b}$ 和
 $-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2c}$;

R^{2a} 选自 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 和 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

R^{2b} 为 H 或 R^{2c} ;

20 R^{2c} 选自由 0-3 个 R^{3f} 取代的甲基、由 0-3 个 R^4 取代的 C_{1-3} 烷基、
 由 0-2 个 R^4 取代的 C_{2-3} 链烯基、由 0-1 个 R^4 取代的 C_{2-3} 链炔基和
 由 0-2 个 R^{3d} 取代的 C_{3-6} 环烷基;

R^3 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} , 在每次出现时, 独立选自 H、 C_{1-3} 烷基、

- OH、C₁₋₃ 烷氧基、F、Cl、Br、I、NR⁵R^{5a}、NO₂、
 -CN、C(O)R⁶、NHC(O)R⁷和 NHC(O)NR⁵R^{5a};
 或者 R³ 和 R^{3a} 一起形成-OCH₂O-;
- 5 R^{3e}, 在每次出现时, 独立选自 H、C₁₋₄ 烷基、-OH、C₁₋₄ 烷氧基、
 OCF₃、F、Cl、-NR⁵R^{5a}、-C(O)R⁶和-SO₂NR⁵R^{5a};
- R^{3f} 选自 H、F、Cl、Br、-OH、-O-R¹¹、由 0-2 个 R^{3e} 取代的
 -O-环丙基、由 0-2 个 R^{3e} 取代的-O-环丁基、由 0-2 个 R^{3e} 取代的
 -O-苯基、-O(CO)-R¹³、-OS(O)₂C₁₋₄ 烷基、-NR¹²R^{12a}、-C(O)R¹³、
 -NHC(O)R¹³、-NH₂SO₂R¹⁰和-SO₂NR¹²R^{12a};
- 10 R⁴ 选自 H、Cl、F、-OH、-O-C₁₋₆ 烷基、由 0-2 个 R^{3e} 取代的
 -O-C₃₋₁₀ 碳环、-OS(O)₂C₁₋₄ 烷基、-NR¹²R^{12a}、由 0-1 个 R^{3e} 取代的
 C₁₋₄ 烷基、由 0-2 个 R^{3e} 取代的 C_{3,5} 碳环、由 0-2 个 R^{3e} 取代的
 苯基, 以及含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-6 元杂
 环系, 由 0-1 个 R^{3e} 取代;
- 15 R⁵ 和 R^{5a} 独立选自 H、CH₃ 和 C₂H₅;
 R⁶ 选自 H、OH、CH₃、C₂H₅、OCH₃、OC₂H₅ 和 NR⁵R^{5a}; 及
 R⁷ 选自 CH₃、C₂H₅、OCH₃ 和 OC₂H₅;
 R¹¹ 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、己基、CF₃、CH₂CF₃、
 CH₂CH₂CF₃、-CH₂-环丙基和环丙基;
- 20 R¹² 和 R^{12a} 独立选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基和
 环丙基;
 R¹³ 选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、己基、
 C₁₋₆ 卤代烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、
 丁氧基、NR¹²R^{12a}、环丙基、环丁基、环丙氧基和环丁氧基。
- 25 4. 一种权利要求 3 的化合物或其药学上可接受的盐形式, 其中:
 R¹ 为 CF₃、CF₂CH₃ 或 CHF₂;
 R² 选自 -R^{2c}、-OH、-CN、-OCH₂R^{2b}、-OCH₂CH₂R^{2b}、
 -OCH₂CH=CHR^{2b}、-OCH₂C≡CR^{2b} 和-NR^{2a}R^{2c};

- R^{2b} 为 H 或 R^{2c} ;
- R^{2c} 选自由 0-3 个 R^{3f} 取代的甲基、由 0-3 个 R^4 取代的 C_{1-3} 烷基、
由 1 个 R^4 取代的 C_{2-3} 链烯基和由 1 个 R^4 取代的 C_{2-3} 链炔基;
- R^3 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} , 在每次出现时, 独立选自 H、 C_{1-3} 烷基、OH、
5 C_{1-3} 烷氧基、F、Cl、 NR^5R^{5a} 、 NO_2 、-CN、 $C(O)R^6$ 、
 $NHC(O)R^7$ 和 $NHC(O)NR^5R^{5a}$;
- 或者 R^3 和 R^{3a} 一起形成 $-OCH_2O-$;
- R^{3e} , 在每次出现时, 独立选自 CH_3 、-OH、 OCH_3 、 OCF_3 、F、
Cl 和 $-NR^5R^{5a}$;
- 10 R^{3f} 选自 H、F、Cl、-OH、-O- R^{11} 、-O(CO)- R^{13} 、
-OS(O) $_2C_{1-4}$ 烷基、- $NR^{12}R^{12a}$ 和 -NHC(O) $NR^{12}R^{12a}$;
- R^4 选自 H、Cl、F、 CH_3 、 CH_2CH_3 、由 0-1 个 R^{3e} 取代的
环丙基、由 0-1 个 R^{3e} 取代的 1-甲基-环丙基、由 0-1 个 R^{3e}
取代的环丁基、由 0-2 个 R^{3e} 取代的苯基, 以及含有 1-3 个选自
15 O、N 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环系, 由 0-1 个 R^{3e} 取代,
其中所述杂环系选自 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、
2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-咪唑基、
2-噻唑基、4-异噻唑基、2-咪唑基、吗啉基、哌啶基、
吡咯烷基和哌嗪基;
- 20 R^5 和 R^{5a} 独立选自 H、 CH_3 和 C_2H_5 ;
- R^6 选自 H、OH、 CH_3 、 C_2H_5 、 OCH_3 、 OC_2H_5 和 NR^5R^{5a} ; 及
 R^7 选自 CH_3 、 C_2H_5 、 OCH_3 和 OC_2H_5 。
5. 一种权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐形式, 其中:
n 为 0 或 1;
- 25 A 环任选为 N-氧化物形式;
- R^1 为 CF_3 、 CHF_2 或 CF_2CH_3 ;
- R^2 选自 $-R^{2c}$ 、 $-OR^{2c}$ 、-OH、-CN、 $-OCH_2R^{2b}$ 、 $-OCH_2CH_2R^{2b}$ 、
 $-OCH_2C=C-R^{2b}$ 、 $-OCH_2C\equiv C-R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}R^{2c}$ 、 $-SR^{2c}$ 、

-SCH₂R^{2b}、-SCH₂CH₂R^{2b}、-SCH₂CH=CHR^{2b} 和
-SCH₂C≡CR^{2b};

R^{2b} 为 H 或 R^{2c};

5 R^{2c} 选自由 0-2 个 R^{3f} 取代的甲基、由 0-3 个 R⁴ 取代的乙基、由 0-2 个 R⁴ 取代的丙基、由 0-2 个 R⁴ 取代的乙烯基、由 0-2 个 R⁴ 取代的 1-丙烯基、由 0-2 个 R⁴ 取代的 2-丙烯基、由 0-2 个 R⁴ 取代的乙炔基、由 0-2 个 R⁴ 取代的 1-丙炔基、由 0-2 个 R⁴ 取代的 2-丙炔基和由 0-1 个 R^{3d} 取代的环丙基;

10 R^{3e}, 在每次出现时, 独立选自 CH₃、-OH、OCH₃、OCF₃、F、Cl 和-NR⁵R^{5a};

R^{3f} 选自 H、F、Cl、-OH、-O-R¹¹、-O(CO)-R¹³、-OS(O)₂C₁₋₄烷基、-NR¹²R^{12a} 和-NHC(O)NR¹²R^{12a};

15 R⁴ 选自 H、Cl、F、CH₃、CH₂CH₃、由 0-1 个 R^{3e} 取代的环丙基、由 0-1 个 R^{3e} 取代的 1-甲基-环丙基、由 0-1 个 R^{3e} 取代的环丁基、由 0-2 个 R^{3e} 取代的苯基, 以及含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环系, 由 0-1 个 R^{3e} 取代, 其中所述杂环系选自 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-咪唑基、2-噻唑基、4-异噻唑基、2-咪唑基、吗啉基、哌啶基、
20 吡咯烷基和哌嗪基;

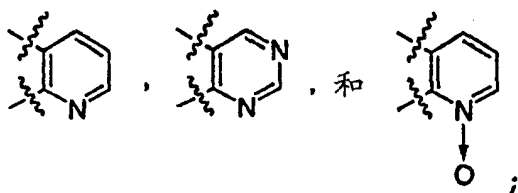
R⁵ 和 R^{5a} 独立选自 H、CH₃ 和 C₂H₅;

R⁶ 选自 H、OH、CH₃、C₂H₅、OCH₃、OC₂H₅ 和 NR⁵R^{5a};

R⁷ 选自 CH₃、C₂H₅、OCH₃ 和 OC₂H₅;

R⁸ 为 H。

25 6. 一种权利要求 4 的化合物或其药学上可接受的盐形式, 其中:
n 选自 0 或 1;
A 选自



B 选自甲基、乙基、丙基、-OH、Cl、Br、-S-CH₃;

W 为 CR³;

5 X 为 CR^{3a};

Y 为 CR^{3a};

Z 为 N 或 CR^{3a};

R¹ 选自 CF₃、CHF₂ 和 CF₂CH₃;

R² 选自 -R^{2c}、-OH、-CN、-OR^{2c}、-OCH₂C=C-R^{2b}、

10 -OCH₂C≡C-R^{2b} 和 -NR^{2a}R^{2c};

R^{2a} 为 H;

R^{2b} 为 H;

R^{2c} 选自由 0-3 个 R^{3f} 取代的甲基、由 0-3 个 R⁴ 取代的乙基、由 0-3 个

R⁴ 取代的丙基、由 0-3 个 R⁴ 取代的异-丙基、由 0-3 个 R⁴ 取代的

15 丁基、由 0-2 个 R⁴ 取代的 1-丙烯基、由 0-2 个 R⁴ 取代

的 2-丙烯基、由 0-2 个 R⁴ 取代的 1-丙炔基、由 0-2 个 R⁴ 取代

的 2-丙炔基;

R³ 为 H;

R^{3a} 为 H、F、Cl 或 Br;

20 R^{3b} 为 H;

R^{3c} 为 H;

R^{3e}, 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、-OH、C₁₋₄

烷氧基、OCF₃、F、Cl、Br、I、-NR⁵R^{5a}、-NO₂、-CN、

-C(O)R⁶、-NHC(O)R⁷、-NHC(O)NR⁵R^{5a}、-NH₂SO₂R¹⁰和

25 -SO₂NR⁵R^{5a};

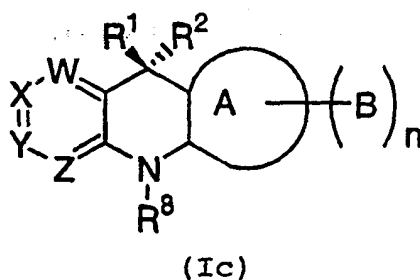
R^{3f} 选自 H、F、Cl、OH、 $-OR^{11}$ 、 $-OSO_2$ 甲基、 $-NR^{12}R^{12a}$ 和 $-NHC(O)NR^5R^{5a}$;

R^4 选自 H、F、 $-OH$ 、 $-O$ -异丙基、 $-OS(O)_2CH_3$ 、由 0-1 个 R^{3e} 取代的环丙基、由 0-1 个 R^{3e} 取代的环丁基、苯基、
5 N-吗啉基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、N2-甲基-N1-哌啶基、N-哌啶基、N-吡咯烷基和 N-哌嗪基;

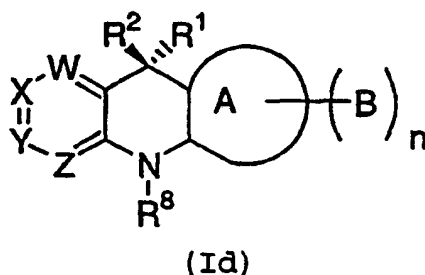
R^8 为 H;

R^{11} 选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、 CH_2 环丙基和环丙基; 和 R^{12} 和 R^{12a} 独立选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基和环丙基。

10 7. 一种权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐形式, 其中所述化合物具有式(Ic):



8. 一种权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐形式, 其中所述化合物具有式(Id):



15

9. 一种权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐形式或其 N-氧化物形式, 其中式(I)化合物选自:

7-氯-5-(环丙基甲氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮
萘,

7-氯-5-(苄氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(环丁基甲氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(乙氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(羟基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(正丙氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(异丙氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(丁基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(甲氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5(S)-(环丙基甲氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5(R)-(环丙基甲氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(2-环丙基乙基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(炔丙氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(乙基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(正丁基)-2-甲基-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(2-环丙基乙基)-2-甲基-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(环丙基甲氧基)-5,10-二氢-2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹啉,
7-氯-5-(异丁氧基)-5,10-二氢-2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-

b]喹啉,

7-氯-5-(苄氧基)-5,10-二氢-2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]

喹啉,

7-氯-5-(2-吡啶基甲氧基)-5,10-二氢-2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶

并[4,5-b]喹啉,

7-氯-5-(环丙基甲氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹

啉,

7-氯-5-(环丙基氨基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,

7-氯-5-(异丙基氨基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,

7-氯-5-(N,N-二甲基氨基乙氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并

[b][1,8]二氮萘,

7-氯-5-(N-吗啉基乙基氨基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二

氮萘,

7-氯-5-((1-甲基环丙基)甲氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并

[b][1,8]二氮萘,

7-氯-5-(3,3,3-三氟丙-1-氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]

二氮萘,

7-氯-5-(环丙基甲基氨基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮

萘,

7-氯-5-(甲基氨基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,

7-氯-5-(乙基氨基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,

(S)-7-氯-5-(环丙基乙基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮

萘,

(R)-7-氯-5-(环丙基乙基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮

萘,

7-氯-5-(环丙基甲氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮

萘,

7-氯-5-(环丙基乙氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮

萘,

7-氯-5-(烯丙基氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,

7-氯-5-(苯基氨基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,

7-氯-5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,

7-氯-5-(正丁基)-2-甲基-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,

7-氯-5-(环丙基乙基)-2-甲基-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,

7-氯-5-(环丁基甲氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹啉,

7-氯-5-(甲氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹啉,

(S)-7-氯-5-(环丙基甲氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹啉,

(R)-7-氯-5-(环丙基甲氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹啉,

7-氯-5-(N-哌啶基乙氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹啉,

7-氯-5-(N-吡咯烷基乙氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹啉,

7-氯-5-((4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹啉,

7-氯-5-(丙-1-氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹啉,

7-氯-5-(N,N-二甲基氨基丙-1-基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹啉,

7-氯-5-(苄氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹啉,

7-氯-5-(3-吡啶基甲基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹啉,

7-氯-5-(烯丙氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹啉,
7-氯-5-(炔丙氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹啉,
7-氯-5-(N,N-二甲基氨基乙基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹啉,
7-氯-5-环丙基甲氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,
5-烯丙基氧基-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-腈,
7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-醇,
5-环丙基甲氧基-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,
7-氯-5-丙-2-炔基氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,
7-氯-5-(1-甲基-环丙基甲氧基)-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,
7-氯-5-(2-环丙基-乙氧基)-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,
(7-氯-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-基)-异丙基-胺,
(7-氯-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-基)-环丁基甲基-胺,
7-氯-5-(2-环丙基-乙基)-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,
5-环丁基甲氧基-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,
(7-氟-1-氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-基)-异丙基-胺,
5-环丁基甲氧基-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-2-醇,

7-氯-5-(吡啶-2-基甲氧基)-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮
萘,
5-丁基-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-1-氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-醇,
7-氯-5-环丙基甲氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-
氧化物,
7-氯-5-吡啶-2-基甲基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-
氧化物,
7-氟-5-吡啶-2-基甲基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘,
5-环丙基甲氧基-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-
氧化物,
7-氯-5-吡啶-2-基甲基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘,
3,7-二氯-5-环丙基甲氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮
萘,
3,7-二氯-5-环丙基甲氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮
萘 1-氧化物,
3,7-二氯-5-戊基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化
物,
5-(2-环丙基-乙基)-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮
萘,
5-(2-环丙基-乙基)-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘
1-氧化物,
3,7-二氯-5-环丙基甲氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮
萘 1-氧化物,
5-(2-环丙基-乙基)-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘
1-氧化物,
3-氯-5-环丙基甲氧基-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮
萘,

3-氯-5-环丙基甲氧基-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

7-氯-5-异丁氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

5-丁基-7-氯-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

(S) 3-氯-5-环丙基甲氧基-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

(7-氯-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-基)-甲醇,

7-氟-5-异丁氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

7-氟-5-异丙氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

甲磺酸 7-氯-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-基甲酯,

7-氯-5-异丙氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

(7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-基)-乙腈,

7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-甲醛,

3-溴-5-环丙基甲氧基-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

5-丁基-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

5-二异丙氧基甲基-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘,

7-氟-5-异丙氧基甲基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

7-氯-5-异丁基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

7-氯-5-丙氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

- (S) 7-氟-5-异丁氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,
- (R) 7-氟-5-异丁氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,
- (7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-基)-乙醛,
- 7-氟-5-(2,2-二异丙氧基-乙基)-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘,
- 7-氟-5-(2-异丙氧基-乙基)-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘,
- 2-(7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-基)-乙醇,
- 7-氟-5-(2-异丙氧基-乙基)-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,
- (R) 7-氟-5-(2-异丙氧基-乙基)-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,
- (7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-基)-乙酸叔丁酯,
- (7-氟-1-氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-基)-乙酸叔丁酯,
- (7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-基)-乙酸,
- 7-氟-5-环丙基甲氧基-2-甲硫基(sulfanyl)-5-三氟甲基-5,10-二氢-嘧啶并[4,5-b]喹啉,
- 7-氟-5-异丁氧基-2-甲硫基-5-三氟甲基-5,10-二氢-嘧啶并[4,5-b]喹啉,
- 5-苄氧基-7-氟-2-甲硫基-5-三氟甲基-5,10-二氢-嘧啶并[4,5-b]喹啉,
- 7-氟-2-甲硫基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-5-三氟甲基-5,10-二氢-嘧啶并[4,5-b]喹啉,
- 7-氟-5-环丙基甲氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-嘧啶并[4,5-b]喹啉 1-

氧化物,

7-氯-5-环丙基甲氧基-5-(1,1-二氟-乙基)-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

5-环丙基甲氧基-5-(1,1-二氟-乙基)-7-氟-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘,

5-环丙基甲氧基-5-(1,1-二氟-乙基)-7-氟-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

7-氯-5-(1,1-二氟-乙基)-5-异丁氧基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘,

7-氯-5-(1,1-二氟-乙基)-5-异丁氧基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

(R) 7-氯-5-环丙基甲氧基-5-(1,1-二氟-乙基)-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

(S) 7-氯-5-环丙基甲氧基-5-(1,1-二氟-乙基)-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

3-氯-10-环丙基甲氧基-10-三氟甲基-9,10-二氢-1,8,9-三氮杂-蒽,

3-氯-10-环丙基甲氧基-10-三氟甲基-9,10-二氢-1,8,9-三氮杂-蒽 8-氧化物,

3,6-二氯-10-环丙基甲氧基-10-三氟甲基-9,10-二氢-1,8,9-三氮杂-蒽,

3-氯-10-异丁氧基-10-三氟甲基-9,10-二氢-1,8,9-三氮杂-蒽,

3-氯-10-异丁氧基-10-三氟甲基-9,10-二氢-1,8,9-三氮杂-蒽 8-氧化物,

7-氯-5-二氟甲基-5-异丙氧基甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘,

7-氯-5-二氟甲基-5-异丙氧基甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

7-氯-1,5-二氢-5-(N-乙基氨基甲基)-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,

7-氯-5,10-二氢-5-(N-异丙基氨基甲基)-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,

7-氯-5,10-二氢-5-(N-异丙基-N-乙基氨基甲基)-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,

7-氯-5-(N,N-二乙基氨基甲基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,

5-(乙酰氨基甲基)-7-氯-5,10-二氢-5-(三氟甲基) [b][1,8]二氮萘,

5,10-二氢-7-氟-5-(N-甲磺酰基甲基)-5-(三氟甲基) [b][1,8]二氮萘,

5,10-二氢-7-氟-5-(异丙基酰氨基甲基)-5-(三氟甲基) [b][1,8]二氮萘,

5,10-二氢-7-氟-5-(异丙基 guanadino 甲基)-5-(三氟甲基) [b][1,8]二氮萘,

1,5-二氢-7-氟-5-(N-异丙基甲基)-5-(三氟甲基) [b][1,8]二氮萘-1-(N-氧化物),

5-(N,N-二乙基氨基甲基)-5,10-二氢-7-氟-5-(三氟甲基) [b][1,8]二氮萘-1-(N-氧化物),

5,10-二氢-5-(N,N-二甲基氨基甲基)-7-氟-5-(三氟甲基) [b][1,8]二氮萘-1-(N-氧化物),

7-氯-5,10-二氢-5-(N-异丙基氨基甲基)-5-(三氟甲基) [b][1,8]二氮萘-1-(N-氧化物),

7-氯-5-(N,N-二乙基氨基甲基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基) [b][1,8]二氮萘-1-(N-氧化物), 及

7-氯-5,10-二氢-5-(N,N-二甲基氨基甲基)-5-(三氟甲基) [b][1,8]二氮萘-1-(N-氧化物)。

10. 一种药用组合物, 它包含药学上可接受的载体和治疗有效量的权利要求 1-9 的化合物或其药学上可接受的盐形式。

11. 一种治疗 HIV 感染的方法, 该方法包括给予需要此种治疗的宿主治疗有效量的权利要求 1-9 的化合物或其药学上可接受的盐形

式。

12. 一种治疗 HIV 感染的方法，该方法包括联合给予需要此种治疗的宿主治疗有效量的：

(a) 一种权利要求 1-9 的化合物；及

5 (b) 至少一种选自 HIV 逆转录酶抑制剂和 HIV 蛋白酶抑制剂的化合物。

13. 一种权利要求 12 的方法，其中所述逆转录酶抑制剂选自 AZT、ddC、ddI、d4T、3TC、delavirdine、efavirenz、奈韦拉平、Ro 18, 893、trovirdine、MKC-442、HBY 097、HBY1293、GW867、ACT、
10 UC-781、UC-782、RD4-2025、MEN 10979 和 AG1549 (S1153)，而所述蛋白酶抑制剂选自沙奎那韦、ritonavir、indinavir、amprenavir、nelfinavir、palinavir、BMS-232623、GS3333、KNI-413、KNI-272、LG-71350、CGP-61755、PD 173606、PD 177298、PD 178390、PD 178392、U-140690 和 ABT-378。

15 14. 一种权利要求 13 的方法，其中所述逆转录酶抑制剂选自 AZT、efavirenz 和 3TC，而所述蛋白酶抑制剂选自沙奎那韦、ritonavir、nelfinavir 和 indinavir。

15. 一种权利要求 14 的方法，其中所述逆转录酶抑制剂为 AZT。

20 16. 一种权利要求 14 的方法，其中所述蛋白酶抑制剂为 indinavir。

17. 一种用于治疗 HIV 感染的药剂盒，它包括治疗有效量的、在一个或一个以上的无菌容器中的：

(a) 一种权利要求 1-8 的化合物；及

25 (b) 至少一种选自 HIV 逆转录酶抑制剂和 HIV 蛋白酶抑制剂的化合物。

18. 用于治疗的一种权利要求 1-9 的化合物。

19. 一种权利要求 1-9 的化合物在治疗 HIV 感染的药物的制备中的用途。

用作 HIV 逆转录酶抑制剂的稠合的二氮萘化合物

5 发明领域

本发明一般地涉及三环化合物，也涉及用作 HIV 逆转录酶抑制剂的三环化合物、含有该三环化合物的药用组合物和诊断试剂盒、使用该三环化合物治疗病毒性感染的方法或作为测定标准品或试剂，以及制备这类三环化合物的中间体和方

10

发明背景

两种性质不同的逆转录病毒，人免疫缺陷病毒(HIV) 1 型(HIV-1) 或 2 型(HIV-2)，在病因学上与免疫抑制疾病，获得性免疫缺陷综合征(AIDS)有关联。HIV 血清反应阳性的个体起初是无症状的，但通常发展为 AIDS 相关复症(ARC)，接着发展为 AIDS。受累

15

的个体表现出严重的免疫抑制，这种免疫抑制易使患者衰弱，最终发展为致死性的机会性感染。

AIDS 病为 HIV-1 或 HIV-2 病毒完成其复杂的病毒生活周期的后果。病毒体生活周期包括病毒体通过病毒体的保护性外壳表面上的糖蛋白与淋巴细胞上的 CD4 糖蛋白的结合，使其本身附着于宿主人 T-4 淋巴细胞免疫细胞上。一旦附着，该病毒体即脱去其糖蛋白外壳，穿透宿主的细胞膜，并脱去其 RNA。病毒体的酶，逆转录酶，涉及转录 RNA 至单链 DNA 的过程。病毒 RNA 被降解并产生第二条 DNA 链。此刻的双链 DNA 被整合到人细胞的基因中，而这些基因用于病毒的繁殖。

20

25

RNA 聚合酶将整合的病毒 DNA 转录至病毒 mRNA 中。所述病毒 RNA 被翻译至前体 *gag-pol* 融合多蛋白中。然后该多蛋白经 HIV 蛋白酶裂解产生成熟病毒蛋白。因此，HIV 蛋白酶负责调节裂解事

件的级联，裂解导致病毒颗粒发育成熟为可具有完整感染性的病毒。

典型的人免疫系统应答，杀死入侵的病毒体，是一种负担，因为所述病毒感染并杀死免疫系统的 T 细胞。此外，病毒逆转录酶，用于制备新的病毒体颗粒的酶，不是非常特异性的，并引起导致病毒保护外壳表面上的连续改变的糖蛋白的转录错误。这种特异性的缺乏降低免疫系统的有效性，因为针对一种糖蛋白的特异性产生的抗体可能对另一种糖蛋白毫无作用，因而降低了可用来与病毒斗争的抗体的数量。病毒继续繁殖而免疫应答系统继续弱化。在大多数情况下，如果没有治疗干预，HIV 引起宿主的免疫系统变弱，使得机会性感染发生。在不给予抗病毒药、免疫调节剂或不给予这两者的情况下，可导致死亡。

在 HIV 的生活周期中，至少有三个关键的点被认为是抗病毒的可能的靶子：(1) 病毒体对 T-4 淋巴细胞或巨噬细胞位点的初期附着，(2) 转录病毒 RNA 至病毒 DNA (逆转录酶, RT)，和(3) 经 HIV 蛋白酶加工 *gag-pol* 蛋白。

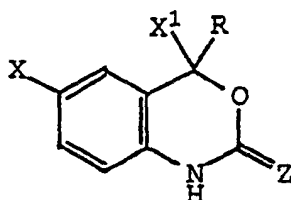
在第二个关键点，即病毒 RNA 向病毒 DNA 的转录过程中，抑制病毒已经提供了一些用于治疗 AIDS 的现代疗法。这种转录对于病毒体繁殖是必然要发生的，因为该病毒体的基因被编码在 RNA 中，而宿主细胞仅转录 DNA。通过引入阻断逆转录酶从而避免完成病毒 DNA 形成的药物，可以停止 HIV-1 复制。

已开发了一些干扰病毒复制的化合物以治疗 AIDS。例如，核苷类似物，如 3'-叠氮基-3'-脱氧胸苷(AZT)、2',3'-双脱氧胞苷(ddC)、2',3'-双脱氧胸苷(d4T)、2',3'-双脱氧肌苷(ddI)和 2',3'-双脱氧-3'-硫杂-胞苷(3TC)已显示在某些情况下，在终止 HIV 在逆转录酶(RT)阶段的复制是相当有效的。

一个研究的活跃领域是非-核苷 HIV 逆转录酶抑制剂(NNRTIs)的发现。作为一个例子，已发现某些苯并嘧啶酮和喹唑啉酮(quinazolinones)在抑制 HIV 逆转录酶，预防或治疗 HIV 感染和治疗

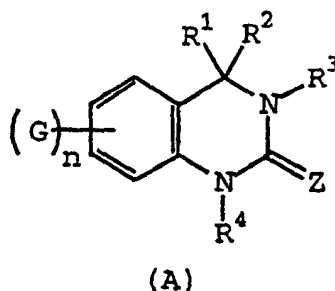
AIDS 方面是有活性的。

美国专利 5874430 描述了用于治疗 HIV 的苯并噁嗪酮非-核苷逆转录酶抑制剂。美国专利 5519021 描述了为下式的苯并噁嗪酮的非-核苷逆转录酶抑制剂：



5 其中 X 为卤素，Z 可以是 O。

EP 0530994 和 WO 93/04047 描述了为下式(A)的喹唑啉酮的 HIV 逆转录酶抑制剂：

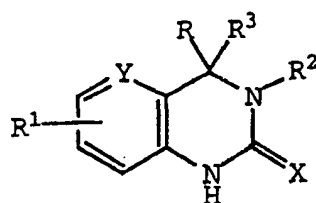


10 其中 G 是各种基团，R³ 和 R⁴ 可以是 H，Z 可以是 O，R² 可以是未取代的烷基、未取代的链烯基、未取代的链炔基、未取代的环烷基、未取代的杂环和任选取代的芳基，和 R¹ 可以是包括取代的烷基在内的多种基团。

15 WO 95/12583 也描述了式 A 的 HIV 逆转录酶抑制剂。在该申请中，G 是各种基团，R³ 和 R⁴ 可以是 H，Z 可以是 O，R² 是取代的链烯基或取代的链炔基，和 R¹ 是环烷基、链炔基、链烯基或氰基。WO 95/13273 介绍了 WO 95/12583 的化合物之一，(S)-(-)-6-氯-4-环丙基-3,4-二氢-4((2-吡啶基)乙炔基)-2(1H)-喹唑啉酮的不对称合成。

20 用于制备喹唑啉酮的合成方法，像上述的那些方法，在下列参考文献中有详细描述：Houpis 等, *Tetr. Lett.* **1994**, 35 (37), 6811-6814; Tucker 等, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2437-2444; 及 Huffman 等, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1590-1594。

DE 4320347 描述了下式的喹唑啉酮:



其中 R 是苯基、碳环或杂环。这类化合物并不认为是本发明的一部分。

- 5 即使目前逆转录酶抑制剂的成功，但发现 HIV 患者可对给定的抑制剂产生抗性。因此，对开发能进一步与 HIV 感染斗争的其它抑制剂是一种重要的需求。

发明概述

- 10 因此，本发明的一个目的是提供新的逆转录酶抑制剂。

本发明的另一个目的是提供治疗 HIV 感染的新方法，该方法包括给予需要此种治疗的宿主治疗有效量的至少一种本发明的化合物，包括其药学上可接受的盐形式。

- 15 本发明的另一个目的是提供治疗 HIV 感染的新方法，该方法包括给予需要此种治疗的宿主治疗有效量的下列化合物的联合：(a)一种本发明的化合物和(b)一种或一种以上选自 HIV 逆转录酶抑制剂和 HIV 蛋白酶抑制剂的化合物。

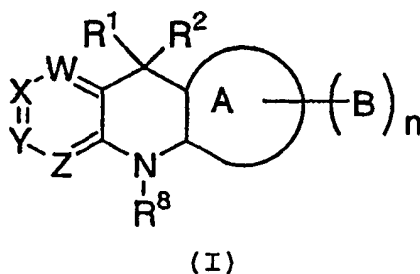
- 20 本发明的另一个目的是提供具有逆转录酶抑制活性的药用组合物，它包含药学上可接受的载体和治疗有效量的至少一种本发明的化合物或其药学上可接受的盐形式。

本发明的另一个目的是提供用于治疗的新的三环化合物。

本发明的另一个目的是提供新的三环化合物在治疗 HIV 感染的药物的制备中的用途。

这些和其它目的通过本发明者的发现已经实现，这些目的在以

下详细的叙述中将变得显而易见。所述发现为式(I)的化合物, 包括任何立体异构体形式, 立体异构体形式的混合物、复合物、前药形式或其药学上可接受的盐形式:

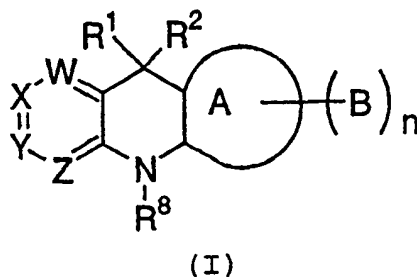


5

其中 R^1 、 R^2 、 R^8 、 n 、 A 、 B 、 W 、 X 、 Y 和 Z 如下文所定义, 为有效的逆转录酶抑制剂。

优选的实施方案的详细描述

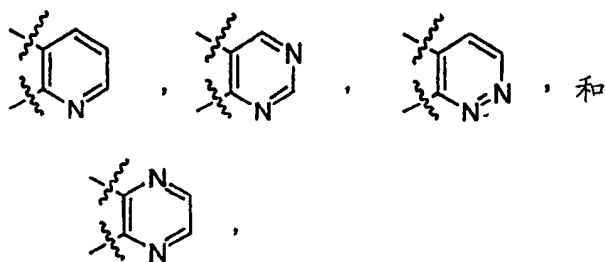
10 [1] 因此, 在第一个实施方案中, 本发明提供式(I)的新化合物:



或其立体异构体形式、立体异构体形式的混合物、复合物、前药形式或其药学上可接受的盐形式, 其中

n 选自 0、1、2 和 3;

15 A 为选自以下的环:



其中在 A 环上的环氮原子可以任选为 N-氧化物形式;

所述 A 环由 0-3 个 B 取代, 所述取代基 B 独立选自 C_{1-4} 烷基、

-OH、 C_{1-4} 烷氧基、-S- C_{1-4} 烷基、 OCF_3 、 CF_3 、F、Cl、Br、

5 I、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 和 $-NR^5R^{5a}$;

W 为 N 或 CR^3 ;

X 为 N 或 CR^{3a} ;

Y 为 N 或 CR^{3b} ;

Z 为 N 或 CR^{3c} ;

10 条件是如果 W、X、Y 和 Z 中的两个是 N, 则其余的不是 N;

R^1 选自由 0-7 个卤素取代的 C_{1-3} 烷基和由 0-5 个卤素取代的环丙基;

R^2 选自 $-R^{2c}$ 、-OH、 $-CN$ 、 $-OR^{2c}$ 、 $-OCHR^{2a}R^{2b}$ 、 $-OCH_2CHR^{2a}R^{2b}$ 、

$-O(CH_2)_2CHR^{2a}R^{2b}$ 、 $-OCHR^{2a}C(R^{2a})=C(R^{2b})_2$ 、

$-OCHR^{2a}C(R^{2a})=C(R^{2b})_2$ 、 $-OCHR^{2a}C\equiv C-R^{2b}$ 、 $-SR^{2c}$ 、 $-SCHR^{2a}R^{2b}$ 、

15 $-SCH_2CHR^{2a}R^{2b}$ 、 $-S(CH_2)_2CHR^{2a}R^{2b}$ 、 $-SCHR^{2a}C(R^{2a})=C(R^{2b})_2$ 、

$-SCHR^{2a}C(R^{2a})=(R^{2b})_2$ 、 $-SCHR^{2a}C\equiv C-R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}R^{2c}$ 、

$-NHCHR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NHCH_2CHR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NH(CH_2)_2CHR^{2a}R^{2b}$ 、

$-NHCHR^{2a}C(R^{2a})=C(R^{2b})_2$ 、 $-NHCHR^{2a}C(R^{2a})=(R^{2b})_2$ 和

$-NHCHR^{2a}C\equiv C-R^{2b}$;

20 R^{2a} 选自 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 和 $CH_2CH_2CH_3$;

R^{2b} 为 H 或 R^{2c} ;

R^{2c} 选自由 0-3 个 R^{3f} 取代的甲基、由 0-3 个 R^4 取代的 C_{1-6} 烷基、

由 0-2 个 R^4 取代的 C_{2-5} 链烯基、由 0-1 个 R^4 取代的 C_{2-5} 链炔基、

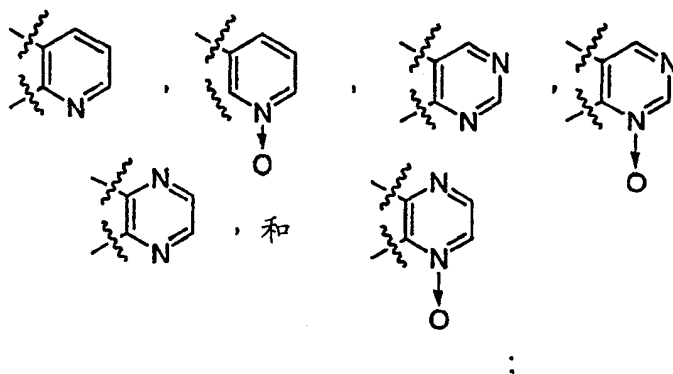
- 由 0-2 个 R^{3d} 取代的 C_{3-6} 环烷基、由 0-2 个 R^{3d} 取代的苯基，
以及含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 3-6 元杂环系，
由 0-2 个 R^{3d} 取代；
- 或者，基团 $-NR^{2a}R^{2c}$ 表示 4-7 元环胺，其中 0-1 个碳原子由 O 或 NR^5
5 置换；
- R^3 选自 H、 C_{1-4} 烷基、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷氧基、 OCF_3 、F、Cl、Br、
I、 $-NR^5R^{5a}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、
 $-NHC(O)NR^5R^{5a}$ 、 $-NH SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^{5a}$ ，以及含有 1-4 个
选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-6 元杂芳环；
- 10 R^{3a} 选自 H、 C_{1-4} 烷基、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷氧基、 OCF_3 、F、
Cl、Br、I、 $-NR^5R^{5a}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、
 $-NHC(O)NR^5R^{5a}$ 、 $-NH SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2NR^5R^{5a}$ ，以及含有 1-4 个
选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-6 元杂芳环；
或者 R^3 和 R^{3a} 一起形成 $-OCH_2O-$ ；
- 15 R^{3b} 选自 H、 C_{1-4} 烷基、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷氧基、 OCF_3 、F、
Cl、Br、I、 $-NR^5R^{5a}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、
 $-NHC(O)NR^5R^{5a}$ 、 $-NH SO_2R^{10}$ 和 $-SO_2NR^5R^{5a}$ ；
或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成 $-OCH_2O-$ ；
- R^{3c} 选自 H、 C_{1-4} 烷基、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷氧基、 OCF_3 、F、
20 Cl、Br、I、 $-NR^5R^{5a}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、
 $-NHC(O)NR^5R^{5a}$ 、 $-NH SO_2R^{10}$ 和 $-SO_2NR^5R^{5a}$ ；
或者 R^{3b} 和 R^{3c} 一起形成 $-OCH_2O-$ ；
- R^{3d} ，在每次出现时，独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷氧基、
 OCF_3 、F、Cl、Br、I、 $-NR^5R^{5a}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、
25 $-NHC(O)R^7$ 、 $-NHC(O)NR^5R^{5a}$ 、 $-NH SO_2R^{10}$ 和 $-SO_2NR^5R^{5a}$ ；
 R^{3e} ，在每次出现时，独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷氧基、
 OCF_3 、F、Cl、Br、I、 $-NR^5R^{5a}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、
 $-NHC(O)R^7$ 、 $-NHC(O)NR^5R^{5a}$ 、 $-NH SO_2R^{10}$ 和 $-SO_2NR^5R^{5a}$ ；

- R^{3f} 选自 H、F、Cl、Br、I、-OH、-O- R^{11} 、由 0-2 个 R^{3e} 取代的 -O- C_{3-10} 碳环、-O(CO)- R^{13} 、-OS(O) $_2C_{1-4}$ 烷基、-NR $^{12}R^{12a}$ 、-C(O) R^{13} 、-NHC(O) R^{13} 、-NH SO_2R^{10} 和 - $SO_2NR^{12}R^{12a}$;
- R^4 选自 H、F、Cl、Br、I、-OH、-O- R^{11} 、由 0-2 个 R^{3e} 取代的 -O- C_{3-10} 碳环、-OS(O) $_2C_{1-4}$ 烷基、-NR $^{12}R^{12a}$ 、由 0-2 个 R^{3e} 取代的 C_{1-6} 烷基、由 0-2 个 R^{3e} 取代的 C_{3-10} 碳环、由 0-5 个 R^{3e} 取代的苯基, 以及含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环系, 由 0-2 个 R^{3e} 取代;
- R^5 和 R^{5a} 独立选自 H 和 C_{1-4} 烷基;
- 或者, R^5 和 R^{5a} 与它们连接的氮一起结合形成含 0-1 个 O 或 N 原子的 5-6 元环;
- R^6 选自 H、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 NR $^5R^{5a}$;
- R^7 选自 H、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基;
- R^8 选自 H、(C_{1-6} 烷基)羰基、 C_{1-6} 烷氧基烷基、(C_{1-4} 烷氧基)羰基、 C_{6-10} 芳氧基烷基、(C_{6-10} 芳基)氧基羰基、(C_{6-10} 芳基)甲基羰基、(C_{1-4} 烷基)羰基氧基(C_{1-4} 烷氧基)羰基、 C_{6-10} 芳基羰基氧基(C_{1-4} 烷氧基)羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、苯基氨基羰基、苯基(C_{1-4} 烷氧基)羰基和(由 NR $^5R^{5a}$ 取代的 C_{1-6} 烷基)羰基; 和
- R^{10} 选自 C_{1-4} 烷基和苯基;
- R^{11} 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、由 C_{3-6} 环烷基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基;
- R^{12} 和 R^{12a} 独立选自 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;
- 或者, R^{12} 和 R^{12a} 可连接在一起形成 4-7 元环; 和
- R^{13} 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 链炔基、-O- C_{2-6} 链烯基、-O- C_{2-6} 链炔基、NR $^{12}R^{12a}$ 、 C_{3-6} 碳环和 -O- C_{3-6} 碳环。
- [2] 在另一个实施方案中, 本发明提供如上提出的式(I)化合物, 其中:
 R^1 选自由 1-7 个卤素取代的 C_{1-3} 烷基和环丙基;

- R^2 选自 $-R^{2c}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{2c}$ 、 $-\text{OCHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{OCHR}^{2a}\text{CH}=\text{CHR}^{2b}$ 、 $-\text{OCHR}^{2a}\text{CH}=\text{CHR}^{2c}$ 、
 $-\text{OCHR}^{2a}\text{C}\equiv\text{CR}^{2b}$ 、 $-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2c}$ 、 $-\text{SR}^{2c}$ 、 $-\text{SCHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、
 $-\text{SCH}_2\text{CHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{SCHR}^{2a}\text{CH}=\text{CHR}^{2b}$ 、 $-\text{SCHR}^{2a}\text{CH}=\text{CHR}^{2c}$ 和
 $-\text{SCHR}^{2a}\text{C}\equiv\text{CR}^{2b}$;
 R^{2a} 选自 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 和 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 R^{2b} 为 H 或 R^{2c} ;
 R^{2c} 选自由 0-3 个 R^{3f} 取代的甲基、由 0-3 个 R^4 取代的 C_{1-5} 烷基、
由 0-2 个 R^4 取代的 C_{2-5} 链烯基、由 0-1 个 R^4 取代的 C_{2-5} 链炔基、
由 0-2 个 R^{3d} 取代的 C_{3-6} 环烷基和由 0-2 个 R^{3d} 取代的苯基;
 R^3 和 R^{3a} , 在每次出现时, 独立选自 H 、 C_{1-4} 烷基、 OH 、
 C_{1-4} 烷氧基、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NR^5R^{5a} 、 NO_2 、 $-\text{CN}$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$, 以及含有 1-4 个
选自 O 、 N 和 S 的杂原子的 5-6 元杂芳环;
或者 R^3 和 R^{3a} 一起形成 $-\text{OCH}_2\text{O}-$;
 R^{3b} 和 R^{3c} , 在每次出现时, 独立选自 H 、 C_{1-4} 烷基、 OH 、
 C_{1-4} 烷氧基、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NR^5R^{5a} 、 NO_2 、 $-\text{CN}$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$ 和 $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^{5a}$;
或者 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成 $-\text{OCH}_2\text{O}-$;
 R^4 选自 H 、 Cl 、 F 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、由 0-2 个 R^{3e} 取代的
 $-\text{O}-\text{C}_{3-5}$ 碳环、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{12a}$ 、由 0-2 个 R^{3e}
取代的 C_{1-4} 烷基、由 0-2 个 R^{3e} 取代的 C_{3-5} 碳环、由 0-5 个
 R^{3e} 取代的苯基, 以及含有 1-3 个选自 O 、 N 和 S 的杂原子的
的 5-6 元杂环系, 由 0-2 个 R^{3e} 取代;
 R^5 和 R^{5a} 独立选自 H 、 CH_3 和 C_2H_5 ;
 R^6 选自 H 、 OH 、 CH_3 、 C_2H_5 、 OCH_3 、 OC_2H_5 和 NR^5R^{5a} ; 和
 R^7 选自 CH_3 、 C_2H_5 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 OCH_3 、 OC_2H_5 和 $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$.
[3] 在另一个实施方案中, 本发明也提供如上所述的式(I)化合物, 其

中:

A 环选自



- 5 R^1 选自 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CF_2CH_3 和环丙基;
 R^2 选自 $-R^{2c}$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{2c}$ 、 $-OCHR^{2a}R^{2b}$ 、 $-OCH_2CHR^{2a}R^{2b}$ 、
 $-OCHR^{2a}CH=CHR^{2b}$ 、 $-OCHR^{2a}CH=CHR^{2c}$ 、 $-OCHR^{2a}C\equiv CR^{2b}$ 和
 $-NR^{2a}R^{2c}$;
 R^{2a} 选自 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 和 $CH_2CH_2CH_3$;
10 R^{2b} 为 H 或 R^{2c} ;
 R^{2c} 选自由 0-3 个 R^{3f} 取代的甲基、由 0-3 个 R^4 取代的 C_{1-3} 烷基、
由 0-2 个 R^4 取代的 C_{2-3} 链烯基、由 0-1 个 R^4 取代的 C_{2-3} 链炔基
和由 0-2 个 R^{3d} 取代的 C_{3-6} 环烷基;
 R^3 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} ，在每次出现时，独立选自 H 、 C_{1-3} 烷基、
15 OH 、 C_{1-3} 烷氧基、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NR^5R^{5a} 、 NO_2 、
 $-CN$ 、 $C(O)R^6$ 、 $NHC(O)R^7$ 和 $NHC(O)NR^5R^{5a}$;
或者 R^3 和 R^{3a} 一起形成 $-OCH_2O-$;
 R^{3e} ，在每次出现时，独立选自 H 、 C_{1-4} 烷基、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷氧基、
 OCF_3 、 F 、 Cl 、 $-NR^5R^{5a}$ 、 $-C(O)R^6$ 和 $-SO_2NR^5R^{5a}$;
20 R^{3f} 选自 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 $-OH$ 、 $-O-R^{11}$ 、由 0-2 个 R^{3e} 取代的
 $-O$ -环丙基、由 0-2 个 R^{3e} 取代的 $-O$ -环丁基、由 0-2 个 R^{3e} 取代的
 $-O$ -苯基、 $-O(CO)-R^{13}$ 、 $-OS(O)_2C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^{12}R^{12a}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、
 $-NHC(O)R^{13}$ 、 $-NHSO_2R^{10}$ 和 $-SO_2NR^{12}R^{12a}$;

R^{3f} 选自 H、F、Cl、-OH、-O- R^{11} 、-O(CO)- R^{13} 、

-OS(O)₂C₁₋₄烷基、-NR¹²R^{12a}和-NHC(O)NR¹²R^{12a};

R^4 选自 H、Cl、F、CH₃、CH₂CH₃、由 0-1 个 R^{3e} 取代的

环丙基、由 0-1 个 R^{3e} 取代的 1-甲基-环丙基、由 0-1 个 R^{3e}

5 取代的环丁基、由 0-2 个 R^{3e} 取代的苯基, 以及含有 1-3 个选自

O、N 和 S 的杂原子的、由 0-1 个 R^{3e} 取代的 5-6 元杂环系,

其中所述杂环系选自 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、

2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-噁唑基、

2-噻唑基、4-异噁唑基、2-咪唑基、吗啉基、哌啶基、

10 吡咯烷基和哌嗪基;

R^5 和 R^{5a} 独立选自 H、CH₃ 和 C₂H₅;

R^6 选自 H、OH、CH₃、C₂H₅、OCH₃、OC₂H₅ 和 NR⁵R^{5a}; 及

R^7 选自 CH₃、C₂H₅、OCH₃ 和 OC₂H₅。

[5] 本发明的另一个实施方案包括如上所述的式(I)化合物, 其中:

15 n 为 0 或 1;

A 环任选为 N-氧化物形式;

R^1 为 CF₃、CHF₂ 或 CF₂CH₃;

R^2 选自 -R^{2c}、-OR^{2c}、-OH、-CN、-OCH₂R^{2b}、-OCH₂CH₂R^{2b}、

-OCH₂C=C-R^{2b}、-OCH₂C≡C-R^{2b}、-NR^{2a}R^{2c}、-SR^{2c}、

20 -SCH₂R^{2b}、-SCH₂CH₂R^{2b}、-SCH₂CH=CHR^{2b} 和

-SCH₂C≡CR^{2b};

R^{2b} 为 H 或 R^{2c} ;

R^{2c} 选自由 0-2 个 R^{3f} 取代的甲基、由 0-3 个 R^4 取代的乙基、由 0-2 个

R^4 取代的丙基、由 0-2 个 R^4 取代的乙烯基、由 0-2 个 R^4 取代

25 的 1-丙烯基、由 0-2 个 R^4 取代的 2-丙烯基、由 0-2 个 R^4 取代

的乙炔基、由 0-2 个 R^4 取代的 1-丙炔基、由 0-2 个 R^4 取代

的 2-丙炔基和由 0-1 个 R^{3d} 取代的环丙基;

R^{3e} , 在每次出现时, 独立选自 CH₃、-OH、OCH₃、OCF₃、F、

R^4 选自 H、Cl、F、-OH、-O- C_{1-6} 烷基、由 0-2 个 R^{3e} 取代的
-O- C_{3-10} 碳环、-OS(O) $_2C_{1-4}$ 烷基、-NR¹²R^{12a}、由 0-1 个 R^{3e} 取代的
 C_{1-4} 烷基、由 0-2 个 R^{3e} 取代的 C_{3-5} 碳环、由 0-2 个 R^{3e} 取代的
苯基, 以及含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-6 元杂
5 环系, 由 0-1 个 R^{3e} 取代;

R^5 和 R^{5a} 独立选自 H、 CH_3 和 C_2H_5 ;

R^6 选自 H、OH、 CH_3 、 C_2H_5 、 OCH_3 、 OC_2H_5 和 NR^5R^{5a} ; 及

R^7 选自 CH_3 、 C_2H_5 、 OCH_3 和 OC_2H_5 ;

R^{11} 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、己基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、
10 $CH_2CH_2CF_3$ 、- CH_2 -环丙基和环丙基;

R^{12} 和 R^{12a} 独立选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基和
环丙基;

R^{13} 选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、己基、
 C_{1-6} 卤代烷基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、
15 丁氧基、NR¹²R^{12a}、环丙基、环丁基、环丙氧基和环丁氧基。

[4] 本发明的另一个实施方案包括如上所述的式(I)化合物, 其中:

R^1 为 CF_3 、 CF_2CH_3 或 CHF_2 ;

R^2 选自 - R^{2c} 、-OH、-CN、- OCH_2R^{2b} 、- $OCH_2CH_2R^{2b}$ 、
- $OCH_2CH=CHR^{2b}$ 、- $OCH_2C\equiv CR^{2b}$ 和 -NR^{2a}R^{2c};

20 R^{2b} 为 H 或 R^{2c} ;

R^{2c} 选自由 0-3 个 R^{3f} 取代的甲基、由 0-3 个 R^4 取代的 C_{1-3} 烷基、
由 1 个 R^4 取代的 C_{2-3} 链烯基和由 1 个 R^4 取代的 C_{2-3} 链炔基;

R^3 、 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} , 在每次出现时, 独立选自 H、 C_{1-3} 烷基、OH、
 C_{1-3} 烷氧基、F、Cl、NR⁵R^{5a}、 NO_2 、-CN、 $C(O)R^6$ 、

25 $NHC(O)R^7$ 和 $NHC(O)NR^5R^{5a}$;

或者 R^3 和 R^{3a} 一起形成 - OCH_2O -;

R^{3e} , 在每次出现时, 独立选自 CH_3 、-OH、 OCH_3 、 OCF_3 、F、
Cl 和 -NR⁵R^{5a};

Cl 和 $-NR^5R^{5a}$;

R^{3f} 选自 H、F、Cl、 $-OH$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-O(CO)-R^{13}$ 、 $-OS(O)_2C_{1-4}$ 烷基、
 $-NR^{12}R^{12a}$ 和 $-NHC(O)NR^{12}R^{12a}$;

R^4 选自 H、Cl、F、 CH_3 、 CH_2CH_3 、由 0-1 个 R^{3e} 取代的

- 5 环丙基、由 0-1 个 R^{3e} 取代的 1-甲基-环丙基、由 0-1 个 R^{3e} 取代的环丁基、由 0-2 个 R^{3e} 取代的苯基, 以及含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环系, 由 0-1 个 R^{3e} 取代, 其中所述杂环系选自 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-咪唑基、3-咪唑基、2-噁唑基、2-噻唑基、4-异噻唑基、2-咪唑基、吗啉基、哌啶基、吡咯烷基和哌嗪基;
- 10

R^5 和 R^{5a} 独立选自 H、 CH_3 和 C_2H_5 ;

R^6 选自 H、OH、 CH_3 、 C_2H_5 、 OCH_3 、 OC_2H_5 和 NR^5R^{5a} ;

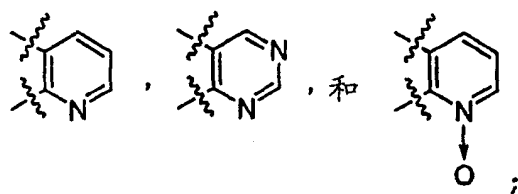
R^7 选自 CH_3 、 C_2H_5 、 OCH_3 和 OC_2H_5 ;

- 15 R^8 为 H。

[6] 本发明的另一个实施方案包括如上所述的式(I)化合物, 其中:

n 选自 0 或 1;

A 选自



B 选自甲基、乙基、丙基、 $-OH$ 、Cl、Br、 $-S-CH_3$;

- 20 W 为 CR^3 ;

X 为 CR^{3a} ;

Y 为 CR^{3a} ;

Z 为 N 或 CR^{3a} ;

R^1 选自 CF_3 、 CHF_2 和 CF_2CH_3 ;

- 25 R^2 选自 $-R^{2c}$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{2c}$ 、 $-OCH_2C=C-R^{2b}$ 、

$-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^{2b}$ 和 $-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2c}$;

R^{2a} 为 H;

R^{2b} 为 H;

5 R^{2c} 选自由 0-3 个 R^{3f} 取代的甲基、由 0-3 个 R^4 取代的乙基、由 0-3 个 R^4 取代的丙基、由 0-3 个 R^4 取代的异丙基、由 0-3 个 R^4 取代的丁基、由 0-2 个 R^4 取代的 1-丙烯基、由 0-2 个 R^4 取代的 2-丙烯基、由 0-2 个 R^4 取代的 1-丙炔基、由 0-2 个 R^4 取代的 2-丙炔基;

R^3 为 H;

10 R^{3a} 为 H、F、Cl 或 Br;

R^{3b} 为 H;

R^{3c} 为 H;

15 R^{3e} , 在每次出现时, 独立选自 H、甲基、乙基、-OH、 C_{1-4} 烷氧基、 OCF_3 、F、Cl、Br、I、 $-\text{NR}^{5a}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{5a}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}^{5a}$;

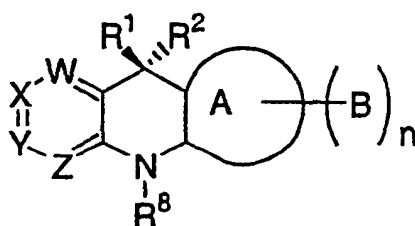
R^{3f} 选自 H、F、Cl、OH、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{OSO}_2$ 甲基、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{12a}$ 和 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{5a}$;

20 R^4 选自 H、F、-OH、-O-异丙基、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、由 0-1 个 R^{3e} 取代的环丙基、由 0-1 个 R^{3e} 取代的环丁基、苯基、N-吗啉基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、N2-甲基-N1-哌啶基、N-哌啶基、N-吡咯烷基和 N-哌嗪基;

R^8 为 H;

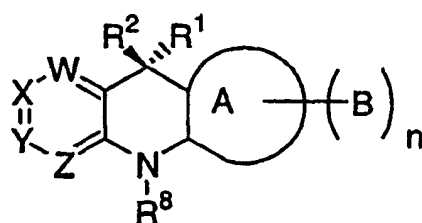
25 R^{11} 选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、 CH_2 环丙基和环丙基; 和 R^{12} 和 R^{12a} 独立选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基和环丙基。

[7] 本发明的另一个实施方案包括其中所述化合物具有式(Ic)的那些化合物:



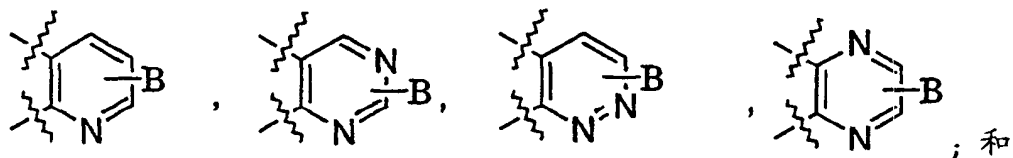
(Ic)

[8] 本发明的另一个实施方案包括其中所述化合物具有式(Id)的那些化合物:



(Id)

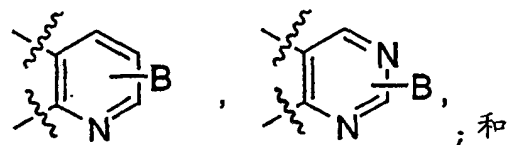
5 本发明的另一个实施方案包括式(I)化合物, 其中
A 环选自:



A 环任选为 N-氧化物形式。

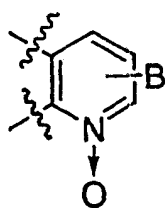
本发明的另一个实施方案包括式(I)化合物, 其中:

A 环选自:

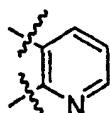


10 A 环任选为 N-氧化物形式。

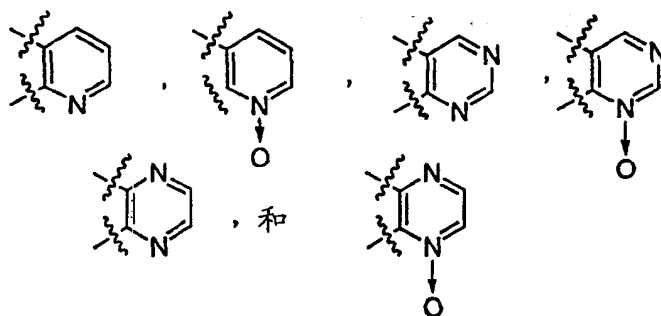
在另一个实施方案中, 本发明提供 A 环为



在另一个实施方案中, 本发明提供 A 环为



5 在另一个实施方案中, 本发明提供 A 环为



在另一个实施方案中, 本发明提供 A 环上的 N 为 N-氧化物形式。

在另一个实施方案中, 本发明提供 A 环上的 N 不是 N-氧化物形

10 式。

本发明的另一个实施方案包括式(I)化合物, 其中:

W 为 CR^3 ;

X 为 CR^{3a} ;

Y 为 CR^{3b} ; 和

15 Z 为 CR^{3c} 。

本发明的另一个实施方案包括式(I)化合物, 其中:

W 为 CR^3 ;

X 为 CR^{3a} ;

Y 为 CR^{3b} ; 和

Z 选自 N 和 CR^{3c} 。

本发明的另一个实施方案包括式(I)化合物, 其中:

R^2 选自 $-\text{R}^{2c}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{2c}$ 、 $-\text{OCHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、
5 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{OCHR}^{2a}\text{CH}=\text{CHR}^{2b}$ 、 $-\text{OCHR}^{2a}\text{CH}=\text{CHR}^{2c}$ 、 $-\text{OCHR}^{2a}\text{C}\equiv\text{CR}^{2b}$ 、 $-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2c}$ 、 $-\text{SR}^{2c}$ 、 $-\text{SCHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、
 $-\text{SCHR}^{2a}\text{CH}=\text{CHR}^{2b}$ 、 $-\text{SCHR}^{2a}\text{CH}=\text{CHR}^{2c}$ 和 $-\text{SCHR}^{2a}\text{C}\equiv\text{CR}^{2b}$ 。

本发明的另一个实施方案包括式(I)化合物, 其中:

R^2 选自 $-\text{R}^{2c}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{2c}$ 、 $-\text{OCHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、
10 $-\text{OCHR}^{2a}\text{CH}=\text{CHR}^{2b}$ 、 $-\text{OCHR}^{2a}\text{CH}=\text{CHR}^{2c}$ 、 $-\text{OCHR}^{2a}\text{C}\equiv\text{CR}^{2b}$ 和
 $-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2c}$ 。

本发明的另一个实施方案包括式(I)化合物, 其中:

R^2 选自 $-\text{R}^{2c}$ 、 $-\text{OR}^{2c}$ 、 $-\text{OCHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、
15 $-\text{OCHR}^{2a}\text{CH}=\text{CHR}^{2b}$ 、 $-\text{OCHR}^{2a}\text{CH}=\text{CHR}^{2c}$ 、 $-\text{OCHR}^{2a}\text{C}\equiv\text{CR}^{2b}$ 和
 $-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2c}$ 。

本发明的另一个实施方案包括式(I)化合物, 其中:

R^{2c} 选自由 0-3 个 R^{3f} 取代的甲基、由 0-3 个 R^4 取代的 C_{1-5} 烷基、
由 0-2 个 R^4 取代的 C_{2-5} 链烯基、由 0-1 个 R^4 取代的 C_{2-5} 链炔基、
由 0-2 个 R^{3d} 取代的 C_{3-6} 环烷基和由 0-2 个 R^{3d} 取代的苯基。

20 本发明的另一个实施方案包括式(I)化合物, 其中:

R^{2c} 选自由 0-3 个 R^{3f} 取代的甲基、由 0-3 个 R^4 取代的 C_{1-3} 烷基、
由 1 个 R^4 取代的 C_{2-3} 链烯基和由 1 个 R^4 取代的 C_{2-3} 链炔基。

本发明的另一个实施方案包括式(I)化合物, 其中:

R^{2c} 选自由 0-2 个 R^{3f} 取代的甲基、由 0-3 个 R^4 取代的乙基、由 0-2 个
25 R^4 取代的丙基、由 0-2 个 R^4 取代的乙烯基、由 0-2 个 R^4 取代
的 1-丙烯基、由 0-2 个 R^4 取代的 2-丙烯基、由 0-2 个 R^4 取代
的乙炔基、由 0-2 个 R^4 取代的 1-丙炔基、由 0-2 个 R^4 取代
的 2-丙炔基和由 0-1 个 R^{3d} 取代的环丙基。

本发明的另一个实施方案包括式(I)化合物, 其中:

R^4 选自 H、Cl、F、 CH_3 、 CH_2CH_3 、由 0-1 个 R^{3e} 取代的
环丙基、由 0-1 个 R^{3e} 取代的 1-甲基-环丙基、由 0-1 个 R^{3e}
取代的环丁基、由 0-2 个 R^{3e} 取代的苯基, 以及含有 1-3 个选自
5 O、N 和 S 的杂原子的、由 0-1 个 R^{3e} 取代的 5-6 元杂环系,
其中所述杂环系选自 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、
2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-咪唑基、
2-噻唑基、4-异噻唑基、2-咪唑基、吗啉基、哌啶基、
吡咯烷基和哌嗪基。

10 本发明的另一个实施方案包括式(I)化合物, 其中:

R^8 为 H。

本发明的另一个实施方案包括式(I)化合物, 其中:

R^4 选自 H、F、-OH、-O-异丙基、-OS(O)₂CH₃、由 0-1 个
 R^{3e} 取代的环丙基、由 0-1 个 R^{3e} 取代的环丁基、苯基、
15 N-吗啉基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、N2-甲基-
N1-哌啶基、N-哌啶基、N-吡咯烷基和 N-哌嗪基; 和

[7] 本发明的化合物包括式(I)化合物, 或其立体异构体形式、立
体异构体形式的混合物、复合物、前药形式或其药学上可接受的盐
形式, 或其-氧化物形式, 其中式(I)化合物选自:

20 实施例、表 1、表 2、表 3、表 4 中的和以下的化合物:

7-氯-5-(环丙基甲氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮
萘,

7-氯-5-(苄氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,

7-氯-5-(环丁基甲氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮
萘,

7-氯-5-(乙氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,

7-氯-5-(羟基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,

7-氯-5-(正丙氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,

7-氯-5-(异丙氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(丁基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(甲氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5(S)-(环丙基甲氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5(R)-(环丙基甲氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(2-环丙基乙基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(炔丙氧基(propargoxy))-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(乙基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(正丁基)-2-甲基-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(2-环丙基乙基)-2-甲基-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(环丙基甲氧基)-5,10-二氢-2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹啉,
7-氯-5-(异丁氧基)-5,10-二氢-2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹啉,
7-氯-5-(苄氧基)-5,10-二氢-2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹啉,
7-氯-5-(2-吡啶基甲氧基)-5,10-二氢-2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹啉,

7-氯-5-(环丙基甲氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹啉,
7-氯-5-(环丙基氨基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(异丙基氨基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(N,N-二甲基氨基乙氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(N-吗啉基乙基氨基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-((1-甲基环丙基)甲氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(3,3,3-三氟丙-1-氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(环丙基甲基氨基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(甲基氨基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(乙基氨基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
(S)-7-氯-5-(环丙基乙基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
(R)-7-氯-5-(环丙基乙基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(环丙基甲氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(环丙基乙氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(烯丙基氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(苯基氨基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(环丙基甲氧基)-2-甲基-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,

氧化物,

5-烯丙基氧基-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘,

7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-腈,

7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-醇,

5-环丙基甲氧基-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

7-氟-5-丙-2-炔基氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

7-氟-5-(1-甲基-环丙基甲氧基)-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

7-氟-5-(2-环丙基-乙氧基)-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

(7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-基)-异丙基-胺,

(7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-基)-环丁基甲基-胺,

7-氟-5-(2-环丙基-乙基)-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

5-环丁基甲氧基-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

(7-氟-1-氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-基)-异丙基-胺,

5-环丁基甲氧基-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-2-醇,

7-氟-5-(吡啶-2-基甲氧基)-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘,

5-丁基-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘,

7-氟-1-氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-醇,

7-氯-5-(正丁基)-2-甲基-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮
萘,
7-氯-5-(环丙基乙基)-2-甲基-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]
二氮萘,
7-氯-5-(环丁基甲氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹
啉,
7-氯-5-(甲氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹啉,
(S)-7-氯-5-(环丙基甲氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]
喹啉,
(R)-7-氯-5-(环丙基甲氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]
喹啉,
7-氯-5-(N-哌啶基乙氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹
啉,
7-氯-5-(N-吡咯烷基乙氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]
喹啉,
7-氯-5-((4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶
并[4,5-b]喹啉,
7-氯-5-(丙-1-氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹啉,
7-氯-5-(N,N-二甲基氨基丙-1-基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并
[4,5-b]喹啉,
7-氯-5-(苄氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹啉,
7-氯-5-(3-吡啶基甲基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹
啉,
7-氯-5-(烯丙氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹啉,
7-氯-5-(炔丙氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-b]喹啉,
7-氯-5-(N,N-二甲基氨基乙基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)嘧啶并[4,5-
b]喹啉,
7-氯-5-环丙基甲氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-

7-氯-5-环丙基甲氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

7-氯-5-吡啶-2-基甲基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

7-氟-5-吡啶-2-基甲基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘,

5-环丙基甲氧基-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

7-氯-5-吡啶-2-基甲基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘,

3,7-二氯-5-环丙基甲氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘,

3,7-二氯-5-环丙基甲氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

3,7-二氯-5-戊基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

5-(2-环丙基-乙基)-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘,

5-(2-环丙基-乙基)-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

3,7-二氯-5-环丙基甲氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

5-(2-环丙基-乙基)-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

3-氯-5-环丙基甲氧基-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘,

3-氯-5-环丙基甲氧基-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

7-氯-5-异丁氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

5-丁基-7-氯-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

(S) 3-氯-5-环丙基甲氧基-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

(7-氯-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-基)-甲醇,

7-氟-5-异丁氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

7-氟-5-异丙氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

甲磺酸 7-氯-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-基甲酯,

7-氯-5-异丙氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

(7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-基)-乙腈,

7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-甲醛,

3-溴-5-环丙基甲氧基-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

5-丁基-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

5-二异丙氧基甲基-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘,

7-氟-5-异丙氧基甲基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

7-氯-5-异丁基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

7-氯-5-丙氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

(S) 7-氟-5-异丁氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

(R) 7-氟-5-异丁氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

(7-氯-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-基)-乙醛,

7-氯-5-(2,2-二异丙氧基-乙基)-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘,

7-氯-5-(2-异丙氧基-乙基)-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘,

2-(7-氯-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-基)-乙醇,

7-氯-5-(2-异丙氧基-乙基)-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

(R) 7-氟-5-(2-异丙氧基-乙基)-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,

(7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-基)-乙酸叔丁酯,

(7-氟-1-氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-基)-乙酸叔丁酯,

(7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-基)-乙酸,

7-氯-5-环丙基甲氧基-2-甲硫基(sulfanyl)-5-三氟甲基-5,10-二氢-嘧啶并[4,5-b]喹啉,

7-氯-5-异丁氧基-2-甲硫基-5-三氟甲基-5,10-二氢-嘧啶并[4,5-b]喹啉,

5-苄氧基-7-氯-2-甲硫基-5-三氟甲基-5,10-二氢-嘧啶并[4,5-b]喹啉,

7-氯-2-甲硫基-5-(吡啶-2-基甲氧基)-5-三氟甲基-5,10-二氢-嘧啶并[4,5-b]喹啉,

7-氯-5-环丙基甲氧基-5-三氟甲基-5,10-二氢-嘧啶并[4,5-b]喹啉 1-氧化物,

7-氯-5-环丙基甲氧基-5-(1,1-二氟-乙基)-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二

氮萘 1-氧化物,
5-环丙基甲氧基-5-(1,1-二氟-乙基)-7-氟-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二
氮萘,
5-环丙基甲氧基-5-(1,1-二氟-乙基)-7-氟-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二
氮萘 1-氧化物,
7-氟-5-(1,1-二氟-乙基)-5-异丁氧基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮
萘,
7-氟-5-(1,1-二氟-乙基)-5-异丁氧基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘
1-氧化物,
(R) 7-氟-5-环丙基甲氧基-5-(1,1-二氟-乙基)-5,10-二氢-苯并
[b][1,8]二氮萘 1-氧化物,
(S) 7-氟-5-环丙基甲氧基-5-(1,1-二氟-乙基)-5,10-二氢-苯并[b][1,8]
二氮萘 1-氧化物,
3-氟-10-环丙基甲氧基-10-三氟甲基-9,10-二氢-1,8,9-三氮杂-蒽,
3-氟-10-环丙基甲氧基-10-三氟甲基-9,10-二氢-1,8,9-三氮杂-蒽 8-
氧化物,
3,6-二氟-10-环丙基甲氧基-10-三氟甲基-9,10-二氢-1,8,9-三氮杂-
蒽,
3-氟-10-异丁氧基-10-三氟甲基-9,10-二氢-1,8,9-三氮杂-蒽,
3-氟-10-异丁氧基-10-三氟甲基-9,10-二氢-1,8,9-三氮杂-蒽 8-氧化
物,
7-氟-5-二氟甲基-5-异丙氧基甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氟-5-二氟甲基-5-异丙氧基甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-
氧化物,
7-氟-1,5-二氢-5-(N-乙基氨基甲基)-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮
萘,
7-氟-5,10-二氢-5-(N-异丙基氨基甲基)-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二
氮萘,

7-氯-5,10-二氢-5-(N-异丙基-N-乙基氨基甲基)-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
7-氯-5-(N,N-二乙基氨基甲基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘,
5-(乙酰氨基甲基)-7-氯-5,10-二氢-5-(三氟甲基) [b][1,8]二氮萘,
5,10-二氢-7-氟-5-(N-甲磺酰基甲基)-5-(三氟甲基) [b][1,8]二氮萘,
5,10-二氢-7-氟-5-(异丙基酰氨基甲基)-5-(三氟甲基) [b][1,8]二氮萘,
5,10-二氢-7-氟-5-(异丙基 guanadino 甲基)-5-(三氟甲基) [b][1,8]二氮萘,
1,5-二氢-7-氟-5-(N-异丙基甲基)-5-(三氟甲基) [b][1,8]二氮萘-1-(N-氧化物),
5-(N,N-二乙基氨基甲基)-5,10-二氢-7-氟-5-(三氟甲基) [b][1,8]二氮萘-1-(N-氧化物),
5,10-二氢-5-(N,N-二甲基氨基甲基)-7-氟-5-(三氟甲基) [b][1,8]二氮萘-1-(N-氧化物),
7-氯-5,10-二氢-5-(N-异丙基氨基甲基)-5-(三氟甲基) [b][1,8]二氮萘-1-(N-氧化物),
7-氯-5-(N,N-二乙基氨基甲基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基) [b][1,8]二氮萘-1-(N-氧化物), 及
7-氯-5,10-二氢-5-(N,N-二甲基氨基甲基)-5-(三氟甲基) [b][1,8]二氮萘-1-(N-氧化物)。

本发明的另一个实施方案是其中杂环 A 为 N-氧化物形式的那些化合物。

本发明也提供新的药用组合物, 它包含药学上可接受的载体和治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐形式。

5 包含本发明化合物的组合物和使用的方法包括包含本发明化合

物及其立体异构体的形式、其立体异构体形式的混合物、其复合物、其晶体形式、其前药形式及其药学上可接受的盐形式的组合物和使用的方法。

5 在另一个实施方案中，本发明提供治疗 HIV 感染的新方法，该方法包括给予需要此种治疗的宿主治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐形式。

在另一个实施方案中，本发明提供治疗 HIV 感染的新方法，该方法包括联合给予需要此种治疗的宿主治疗有效量的：

(a) 式(I)的化合物；及
10 (b) 至少一种选自 HIV 逆转录酶抑制剂和 HIV 蛋白酶抑制剂的化合物。

用于以上治疗 HIV 感染的方法中的优选的逆转录酶抑制剂选自 AZT、ddC、ddI、d4T、3TC、delavirdine、efavirenz、奈韦拉平、Ro 18 893、troviridine、MKC-442、HBY 097、HBY1293、GW867、ACT、
15 UC-781、UC-782、RD4-2025、MEN 10979 和 AG1549 (S1153)。用于以上治疗 HIV 感染的方法中的优选的蛋白酶抑制剂选自沙奎那韦、ritonavir、indinavir、amprenavir、nelfinavir、palinavir、BMS-232623、GS3333、KNI-413、KNI-272、LG-71350、CGP-61755、PD 173606、PD 177298、PD 178390、PD 178392、U-140690 和 ABT-378。

20 在另一个实施方案中，逆转录酶抑制剂选自 AZT、efavirenz 和 3TC，而蛋白酶抑制剂选自沙奎那韦、ritonavir、nelfinavir 和 indinavir。

在另一个实施方案中，逆转录酶抑制剂为 AZT。

在另一个实施方案中，蛋白酶抑制剂为 indinavir。

25 在另一个实施方案中，本发明提供一种用于治疗 HIV 感染的药剂盒，它包括治疗有效量的、在一个或一个以上的无菌容器中的：

(a) 式(I)的化合物；及
(b) 至少一种选自 HIV 逆转录酶抑制剂和 HIV 蛋白酶抑制剂的化合物。

在另一个实施方案中，本发明提供用于治疗的新的三环化合物。

在另一个实施方案中，本发明提供新的三环化合物在治疗 HIV 感染的药物的制备中的用途。

在不背离本发明的精神或基本特征的情况下，本发明可以被包
5 括在其它特定形式中。本发明也包括在此所述的本发明的优选方面
的所有组合。应该理解，本发明的任何和所有实施方案可以被用来
与任何其它的实施方案一起来描述本发明的其它实施方案。而且，
一个实施方案的任何要素意味着可与来自任何一个所述实施方案的
任何和所有其它要素组合，以描述另外的实施方案。

10

定义

应该理解，本发明的化合物含有不对称取代的碳原子，并且可
以分离为光学活性形式或外消旋形式。本领域熟知如何制备光学活
性形式，例如，通过外消旋形式的拆分或通过由光学活性的起始原
15 料合成。除非具体指明了特定的立体化学或异构体形式，打算包括
一种结构的所有的、手性的、非对映体的、外消旋的形式以及所有的
几何异构体形式。

本发明打算包括出现于本发明化合物中的原子的所有同位素。
同位素包括具有相同原子序数但质量数不同的那些原子。通过一般
20 的例子，但不加限制，氢的同位素包括氘和氚。碳原子的同位素包
括 C-13 和 C-14。

如在此所用的，下列术语和表达具有指定的意义。

如在此所用的，“烷基”意欲包括具有特定碳原子数的支链和
直链饱和的脂族烃基。举例说明，术语“C₁₋₁₀烷基”或“C₁.C₁₀烷基”
25 意欲包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉和 C₁₀烷基。“C₁₋₄
烷基”意欲包括 C₁、C₂、C₃和 C₄烷基。烷基的实例包括，但不限于，
甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基
和仲戊基。“卤代烷基”意欲包括具有特定碳原子数的、由一个或

一个以上的卤素取代的支链和直链饱和脂族烃基(例如-CvFw, 其中 $v = 1-3$ 和 $w = 1-(2v+1)$)。卤代烷基的实例包括, 但不限于, 三氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、五氟乙基和五氯乙基。

- “烷氧基”表示通过氧桥连接的、具有特定碳原子数的如上定义的烷基。C₁₋₁₀ 烷氧基意欲包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉ 和 C₁₀ 烷氧基。烷氧基的实例包括, 但不限于, 甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和仲戊氧基。“环烷基”意欲包括饱和的环基, 如环丙基、环丁基或环戊基。C₃₋₇ 环烷基意欲包括 C₃、C₄、C₅、C₆ 和 C₇ 环烷基。“链烯基”意欲包括直链或支链构型的烃链并且包括一个或一个以上的不饱和碳-碳双键, 所述双键可出现于沿着该链的任何稳定点上, 如乙烯基、丙烯基等。C₂₋₁₀ 链烯基意欲包括 C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉ 和 C₁₀ 链烯基。“链炔基”意欲包括直链或支链构型的烃链并且包括一个或一个以上的碳-碳三键, 所述三键可出现于沿着该链的任何稳定点上, 如乙炔基、丙炔基等。C₂₋₁₀ 链炔基意欲包括 C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉ 和 C₁₀ 链炔基。

如在此所用的, “卤代基”或“卤素”指氟代基、氯代基、溴代基和碘代基。“相反离子”用于表示小的、阴性电荷的形式如氯离子、溴离子、氢氧根、乙酸根、硫酸根等。

- 如在此所用的, “芳基”或“芳族残基”意指含有特定碳原子数的芳族部分, 例如苯基或萘基。如在此所用的, “碳环”或“碳环残基”意指任何稳定的 3、4、5、6 或 7-元单环或双环, 或 7、8、9、10、11、12 或 13-元双环或三环, 其中的任何一个可以是饱和的、部分不饱和的或芳族的。这样的碳环的实例包括, 但不限于, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基、环辛基、[3.3.0]二环辛烷、[4.3.0]二环壬烷、[4.4.0]二环癸烷、[2.2.2]二环辛烷、茛基、苯基、萘基、2,3-二氢化茛基、金刚烷基或四氢萘基。

如在此所用的, 术语“杂环”或“杂环系”意指稳定的 5、6 或

- 7-元单环或双环，或 7、8、9 或 10-元双环杂环，所述环可以是饱和的、部分不饱和的或不饱和的(芳族的)，且所述环由碳原子和 1、2、3 或 4 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子组成并包括任何双环基团，在所述双环基团中，任何如上定义的杂环稠合于苯环上。氮和硫杂原子可任选被氧化。氧代基可以是在氮杂原子上的形成 N-氧化物的取代基。所述杂环可以在产生稳定结构的任何杂原子或碳原子上连接其侧基。如果生成的化合物是稳定的，在此描述的杂环可以在碳原子或在氮原子上被取代。如果特别指明，在杂环上的氮可以任选被季铵化。当在该杂环上的 S 和 O 原子的总数超过 1 时，则优选这些杂原子彼此不相邻。优选在该杂环上的 S 和 O 原子的总数不超过 1。如在此所用的，术语“芳族杂环系”意指稳定的 5、6 或 7-元单环或双环，或 7、8、9 或 10-元双环杂芳环，所述杂芳环由碳原子和 1、2、3 或 4 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子组成。优选在该芳族杂环上的 S 和 O 原子的总数不超过 1。
- 杂环的实例包括，但不限于，吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、卟啉基、4aH-卟啉基、卟啉基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、肉桂基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、十氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃、5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、indolenyl、二氢吡唑基、中氮茛基、吡唑基、3H-吡唑基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡唑基、异二氢吡唑基、异吡唑基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、吗啉基、二氮萘基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻唑烷基、噻唑基、噻唑烷基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、phenoxathiinyl、吩噻嗪基、2,3-二氮杂萘基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、

吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基(pyridinyl)、嘧啶基、嘧啶并[4,5-b]噻啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。含有例如以上杂环的稠环和螺环化合物也包括在内。

如在此所用的,“HIV 逆转录酶抑制剂”意欲指 HIV 逆转录酶(RT)核苷和非-核苷抑制剂二者。核苷 RT 抑制剂的实例包括,但不限于, AZT、ddC、ddI、d4T 和 3TC。非-核苷 RT 抑制剂的实例包括,但不限于 delavirdine (Pharmacia and Upjohn U90152S)、efavirenz (DuPont)、奈韦拉平 (Boehringer Ingelheim)、Ro 18 893 (Roche)、troviridine (Lilly)、MKC-442 (Triangle)、HBY 097 (Hoechst)、HBY1293 (Hoechst)、GW867 (Glaxo Wellcome)、ACT (Korean Research Institute)、UC-781 (Rega Institute)、UC-782 (Rega Institute)、RD4-2025 (Tosoh Co. Ltd.)、MEN 10979 (Menarini Farmaceutici)和 AG1549 (S1153; Agouron)。

如在此所用的,“HIV 蛋白酶抑制剂”意欲指抑制 HIV 蛋白酶的化合物。实例包括,但不限于沙奎那韦(Roche, Ro31-8959)、ritonavir (Abbott, ABT-538)、indinavir (Merck, MK-639)、amprenavir (Vertex/Glaxo Wellcome)、nelfinavir (Agouron, AG-1343)、palinavir (Boehringer Ingelheim)、BMS-232623 (Bristol-Myers Squibb)、GS3333 (Gilead Sciences)、KNI-413 (Japan Energy)、KNI-272 (Japan Energy)、LG-71350 (LG Chemical)、CGP-61755 (Ciba-Geigy)、PD 173606 (Parke Davis)、PD 177298 (Parke Davis)、PD 178390 (Parke Davis)、PD 178392 (Parke Davis)、U-140690 (Pharmacia and Upjohn)和 ABT-378。其它的实例包括公开于 WO 93/07128、WO 94/19329、WO 94/22840 和 PCT

申请号 US96/03426 中的环状蛋白酶抑制剂。

如在此所用的，“药学上可接受的盐”指公开的化合物的衍生物，其中母体化合物通过制备成其酸盐或碱的盐而被修饰。药学上可接受的盐的实例包括，但不限于，碱性残基如胺的无机酸盐或有机酸盐；酸性残基如羧酸的碱金属盐或有机盐等。药学上可接受的盐包括例如由非-毒性无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规非-毒性盐或季铵盐。例如，这样的常规非-毒性盐包括那些衍生自无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的盐；以及由有机酸如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羧基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羟乙磺酸等。

本发明的药学上可接受的盐可通过常规化学方法，由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。一般来说，这样的盐可通过使这些化合物的游离酸或游离碱形式与化学计算量的合适的碱或酸在水中或在有机溶剂中，或在这两者的混合物中反应来制备；一般来说，优选非水介质像乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。合适的盐的目录可从 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, 1418 页中发现，其公开内容通过引用结合到本文中。

在此所用的短语“药学上可接受的”指在合理的医学判断范围内，适合用于与人和动物的组织接触，而无过度的毒性、刺激性、过敏反应或与合理的益处/风险比相应的其它问题或并发症的那些化合物、原料、组合物和/或剂型。

由于已知前药提高药物的各种所需的性能(如溶解度、生物利用度、加工性等)，本发明的化合物可以以前药形式传递。因此，本发明意欲包括本发明要求保护的化合物的前药、传递所述化合物的方法和包含它们的组合物。“前药”意欲包括任何共价结合的载体，

当这样的前药给予哺乳动物接受者时，所述载体在体内释放本发明的活性母体药物。本发明的前药通过修饰存在于该化合物中的官能团来制备，修饰的方式是所述修饰物可以以常规处理或在体内裂解为母体化合物。前药包括其中羟基、氨基或巯基连接于任何保护基团的本发明化合物，当本发明的前药给予哺乳动物接受者时，所述保护基团分别被裂解形成游离的羟基、游离的氨基或游离的巯基。前药的实例包括，但不限于，本发明化合物上的醇和胺官能团的乙酸、甲酸和苯甲酸衍生物。在 R^8 上的前药实例为 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{6-10} 芳氧基、 C_{6-10} 芳氧基羰基、 C_{6-10} 芳基甲基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{6-10} 芳基羰基氧基 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、苯基氨基羰基和苯基 C_{1-4} 烷氧基羰基。

“稳定的化合物”和“稳定的结构”意指具有耐受从反应混合物中分离至有用纯度，并配制成有效的治疗剂的足够稳定性的化合物。本发明仅考虑稳定的化合物。

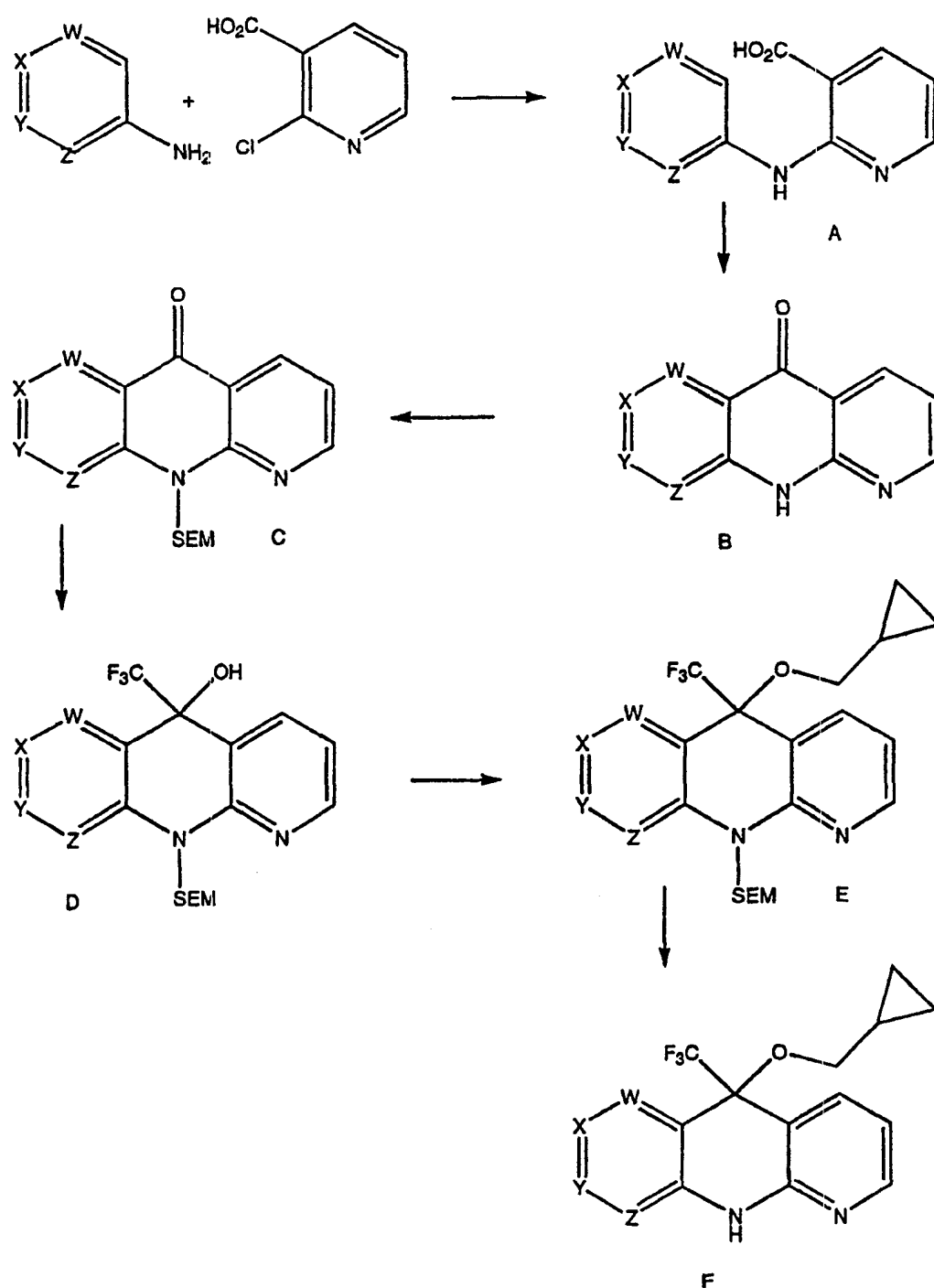
“取代的”意指在使用“取代的”表达中指定的原子上的一個或一个以上氢原子被选自指定基团的取代基置换，前提是不超过指定的原子的正常价，以及所述取代产生稳定的化合物。当一个取代基为酮基(即=O)基团时，则该原子上的 2 个氢原子被置换。

“治疗有效量”意欲包括本发明化合物单独或与其它活性成分联合使用的量，或要求保护的化合物的联合在宿主中有效抑制 HIV 感染或治疗 HIV 感染的症状的量。化合物的联合优选协同作用的联合。当联合给予所述化合物的效果(在这种情况下，指抑制 HIV 复制)大于这些化合物作为单一的药物单独给予时的加和效果，则发生协同作用，如由 Chou 和 Talalay, Adv. Enzyme Regul. 22:27-55 (1984) 所述。一般来说，协同作用在所述化合物的亚最佳浓度下可最清楚地得到证实。就联合给药的较低的细胞毒性、增加的抗病毒效果或一些其它有益效果而言，协同作用可以与单一的各成分比较。

合成

5 本发明化合物可以以有机合成领域技术人员熟知的一些方法制备。本发明的化合物可以采用下述的方法，以及合成有机化学领域已知的合成方法，或本领域技术人员理解的对这些方法的改进来合成。优选的方法包括，但不限于下述的那些方法。以下引用的每一篇参考文献通过引用结合到本文中。在下面的流程中， R^1 表示 CF_3 基团，但也可以是现描述的 R^1 基团中的任何一个。

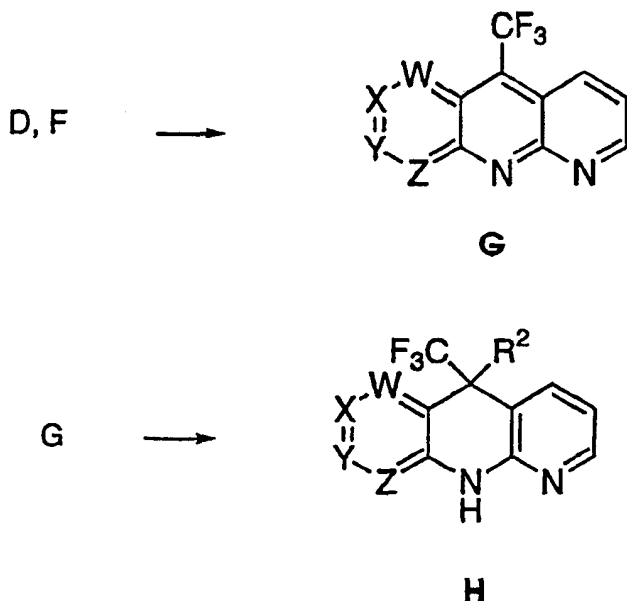
流程 1



流程 1 图示了芳基/杂环基胺与 2-氯代烟酸之间的反应，得到二-
取代的胺 A，用 PPA 可使该胺环化得到 B。保护胺，接着在 TBAF
5 存在下，通过与 $TMSCF_3$ 反应得到 D，用碱和烷基卤可以使 D 烷基

化，然后去保护得到 F。

流程 2



流程 2 图示了 D 或 F 的芳构化，得到化合物 G。然后化合物 G
5 可以或者通过与 Grignard 试剂反应，或者通过与有机金属试剂反应
烷基化得到 H。

当需要时，采用手性柱经 HPLC 或通过采用拆分剂如樟脑酰氯
(camphonic chloride)拆分可实现非对映的原料的分离(如 Thomas J.
Tucker 等, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2437-2444 所述)。式(I)的手性化合
10 物也可采用手性催化剂或手性配体直接合成(如 Mark A. Huffman 等, *J.*
Org. Chem. **1995**, 60, 1590-1594)。

本发明的其它特征在以下示例性实施方案的描述过程中将变得
显而易见，给出这些实施方案是为了说明本发明，并不打算对其进
行限制。

15

实施例

用于实施例中的缩写定义如下：“℃”表示摄氏度。“d”表示
双峰，“dd”表示两个双峰，“eq”或“equiv”表示当量，“g”表
示克，“mg”表示毫克，“ml”表示毫升，“H”表示氢，“hr”表

示小时, “m”表示多重峰, “M”表示摩尔, “min”表示分钟,

“MHz”表示兆赫兹, “mp”表示熔点, “MS”表示质谱, “nmr”或“NMR”表示核磁共振谱, “t”表示三重峰, “TLC”表示薄层层析, “CDI”表示羰基二咪唑, “DIEA”表示二异丙基乙胺, “DIPEA”表示二异丙基乙胺, “DMAP”表示二甲基氨基吡啶, “DME”表示二甲氧基乙烷, “EDAC”表示1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐, “LAH”表示氢化铝锂, “MCPBA”表示间-氯代过苯甲酸, “TBAF”表示氟化四丁基铵, “TBS-Cl”表示叔丁基二甲基甲硅烷基氯, “TEA”表示三乙胺, “PPA”表示多磷酸, “SEM-Cl”表示2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯, “TMS-CF₃”表示三氟甲基三甲基硅烷, “THF”表示四氢呋喃, “DMF”表示二甲基甲酰胺, “TFA”表示三氟乙酸, “NCS”表示N-氯代琥珀酰亚胺, “EtOAc”表示乙酸乙酯, 和“LDA”表示二异丙基氨基化锂。

所有的反应均在室温、氮气氛围下进行, 大多数不是最佳的条件。通过 TLC 监测反应。反应进行过夜是表示反应进行足够的时间。所用的试剂为可接受的。二甲基甲酰胺、四氢呋喃和乙腈经分子筛干燥。所有的其它溶剂为试剂级。乙醇和甲醇为无水的, 水是去离子化的。熔点以 Mel-Temp 仪器上的开口毛细管测定且未校正。柱层析在快速硅胶上进行。除了任何上述在本文中注明的条件外。手性 HPLC 分离采用手性柱进行, 该柱给出>99% EE 的对映体。

以下方法在采用所述方法的合成流程中被说明。虽然实施例描述了具体化合物, 但同样的方法可用于合成在实施例表中列出的其它化合物。

25 实施例 1

7-氯-5-(环丙基甲氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘的合成

方法 A. 将 4-氯代苯胺(18.3g, 144mmol)和 2-氯代烟酸(24.6g,

144mmol)在甲苯(250ml)中的混合物回流 3 小时。将反应物倾入己烷和饱和碳酸氢钠(200ml 和 500ml)的混合物中并剧烈搅拌 30 分钟。过滤得到淡乳白色粉末的 **1** (32g, 85%), 它可无需进一步纯化而使用。

5 方法 B. 于 170℃, 将 **1** (30g, 114mmol)在 PPA (35ml)中的混合物搅拌 1.5 小时。用 1N 氢氧化钠(400ml)稀释该反应物, 用 50%氢氧化钠将 pH 调节至 2, 然后过滤。使固体滤饼再悬浮于水(400ml)中, 用 1N 氢氧化钠将 pH 调节至 8。过滤得到淡褐色粉末的 **2** (22.8g, 82%), 它可无需进一步纯化而使用。

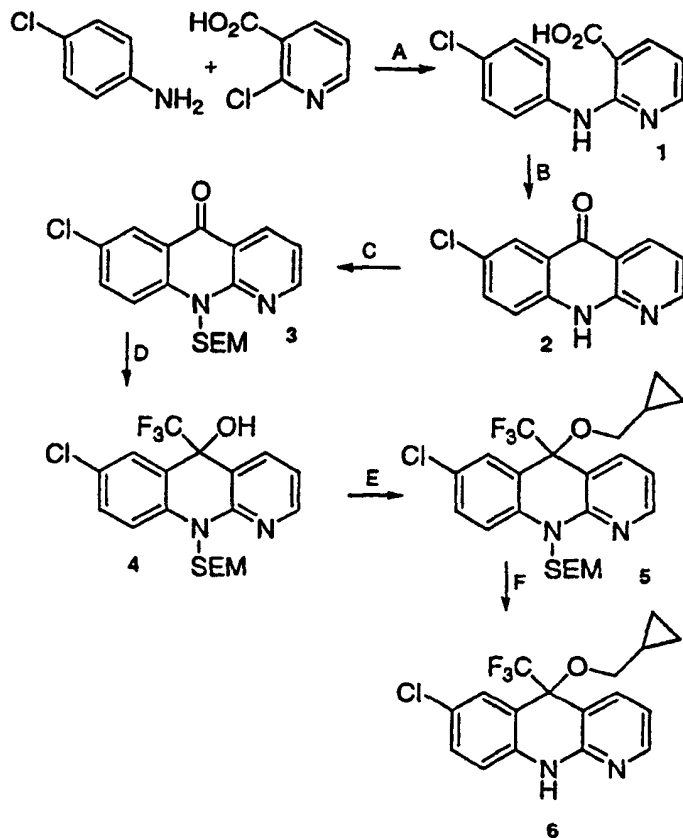
10 方法 C. 向 **2** (8.31g, 36.1mmol)和 SEM-Cl (9.55ml, 54.2mmol)在 DMF (100ml)中的混合物中加入氢化钠(60%, 2.89g, 72.3mmol)。搅拌过夜后, 用乙酸乙酯(200ml)稀释反应物, 用饱和碳酸氢钠(3x200ml)和饱和氯化钠(50ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并减压蒸发。层析残留物(己烷/乙酸乙酯, 5-10%), 蒸发得到乳白色泡沫物。将其从己烷中结晶, 得到为乳白色针状物的 **3** (9.02g, 69%)。

15 方法 D. 向 **3** (7.84g, 21.8mmol)和 TMS-CF₃ (4.82ml, 32.7mmol)在冰冷的 THF (0℃, 150ml)的溶液中加入 TBAF (1N 在 THF 中, 16.3 ml)。搅拌 10 分钟后, 用乙酸乙酯(100ml)稀释反应物, 用饱和碳酸氢钠(3x150ml)和饱和氯化钠(50ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并减压蒸发, 得到红棕色粉末。将其从己烷中结晶, 得到为浅褐色粉末的 **4** (8.09g, 20 86%)。

方法 E. 向 **4** (4.00g, 9.30mmol)和环丙基甲基溴(1.08ml, 11.2mmol)在 DMF (50ml)中的溶液中加入氢化钠(0.63g, 15.7mmol)。搅拌过夜后, 用乙酸乙酯(100ml)稀释反应物, 用饱和碳酸氢钠(3x70ml)和饱和氯化钠(20ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并减压蒸发, 得到浅棕色的粘稠油 **5**, 它可无需进一步纯化而使用。

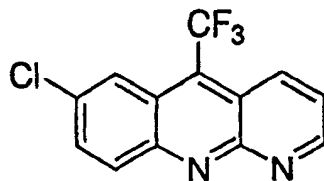
25 方法 F. 将 **5** (约 9.30mmol)和 TFA (5ml)在二氯甲烷(40ml)中的溶液在玻璃塞下搅拌 1 小时。用乙酸乙酯(100ml)稀释反应物, 用饱和碳酸氢钠(3x70ml)和饱和氯化钠(20ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并减压

蒸发, 得到棕色泡沫物。层析(己烷/乙酸乙酯, 20%), 蒸发得到浅棕色泡沫物。将其从己烷中结晶, 得到为乳白色微细针状物的 **6** (2.06g, 63%, 对于步骤 E 和 F)。



5 实施例 2

7-氯-5-三氟甲基-苯并[b][1,8]二氮萘的合成



方法 G. 将 **6** (1.41g, 3.98mmol) 的 TFA (14ml) 溶液搅拌过夜。减压蒸发反应物, 使残留物溶于二氯甲烷(35ml)中, 用饱和碳酸氢钠 (3x20ml) 和饱和氯化钠(5ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并减压蒸发, 得到褐色结晶粉末。将其在己烷中研磨, 得到为浅褐色粉末的 **7** (1.01g, 90%)。

实施例 3

7-氯-5-(乙氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘的合成

方法 H. 将 6 (31mg, 0.088mmol)和 THF(0.2ml)的乙醇(3ml)溶液回流 4 小时。用乙酸乙酯(30ml)稀释反应物,用饱和碳酸氢钠(3x25ml)和饱和氯化钠(5ml)洗涤,干燥(硫酸镁)并减压蒸发,得到白色粉末。层析(乙醚/己烷, 20%),得到白色粉末。将其从二氯甲烷和己烷中结晶,得到为白色结晶粉末的 8 (18mg, 63%)。

实施例 4

7-氯-5-(正丁基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘的合成

方法 I. 向 7 (86mg, 0.304mmol)的 THF (3ml)的冷(0℃)溶液中加入氯化丁基镁(0.460ml, 0.915mmol)。搅拌 10 分钟后,用乙酸乙酯(30ml)稀释反应物,用饱和碳酸氢钠(3x25ml)和饱和氯化钠(5ml)洗涤,干燥(硫酸镁)并减压蒸发,得到透明的棕色膜状物。层析(己烷/乙酸乙酯, 20%),得到白色粉末。将其从己烷中结晶,得到为白色结晶粉末的 9 (24mg, 23%)。

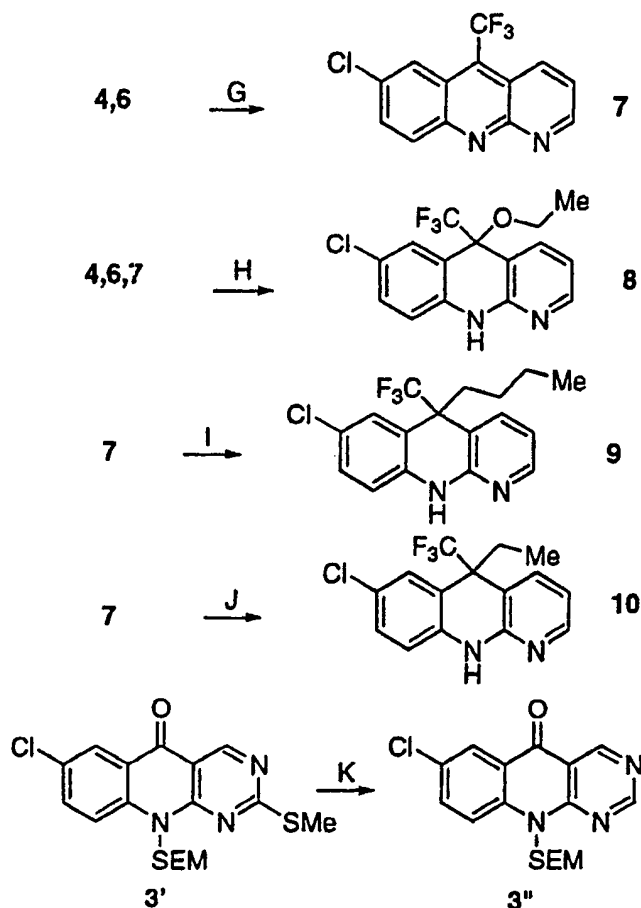
实施例 5

7-氯-5-(乙基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘的合成

方法 J. 向 7 (30.0g, 0.106mmol)在苯(3ml)中的冷却(15℃)溶液中加入二乙基锌(1N 在己烷中, 0.530ml)。搅拌过夜后,用乙酸乙酯(20ml)稀释反应物,用饱和碳酸氢钠(3x15ml)和饱和氯化钠(5ml)洗涤,干燥(硫酸镁)并减压蒸发,得到浅棕色膜状物。层析(己烷/乙酸乙酯, 20%),得到白色粉末。将其从己烷中结晶,得到为白色微晶粉末的 10 (12mg, 34%)。

方法 K. 将 3' (1.96g, 4.80mmol, 由 4-氯代-2-甲硫基-5-嘧啶羧酸乙酯代替 2-氯代烟酸作为起始原料, 通过途径 A、B 和 C 合成)和阮内镍(过量)的混合物在乙醇(15ml)中回流 30 分钟。通过硅藻土过滤

反应物，减压蒸发，得到黄色固体。层析(己烷/乙酸乙酯, 20%)，蒸发得到黄色粉末的 3'' (580mg, 33%)。



5 实施例 6

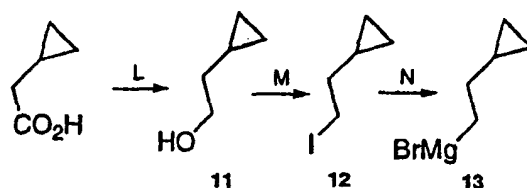
溴化环丙基乙基镁的合成

方法 L. 向环丙基乙酸(5.0g, 50mmol)的 THF (50ml)的冷(0℃)溶液中加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1N 在 THF 中, 70ml)。于室温下搅拌过夜后，用水猝灭该反应。然后用乙酸乙酯(50ml)稀释之，用 1N 盐酸(3x30ml)和饱和氯化钠(10ml)洗涤，干燥(硫酸镁)并减压蒸发，得到为无色油状物的 **11** (4.3g)，它可无需进一步纯化而使用。

方法 M. 将 **11** (4.3g, 50mmol)、 I_2 (12.7g, 50mmol)、三苯膦(13.1g, 50mmol)和咪唑(3.41g, 50mmol)在二氯甲烷(140ml)中的混合物搅拌 2 小时。减压蒸发该反应物，层析(己烷)、蒸发后得到为棕色油状物的

12 (6.3g, 64%).

方法 N. 向 12 (0.245ml, 1.06mmol) 在 THF (5ml) 中的冷(-78℃) 溶液中加入叔丁基锂(1.25ml, 2.13mmol)。温热至室温并搅拌 1 小时后, 将该溶液再次冷却(至-78℃), 加入溴化镁(1N 在乙醚/苯中, 1.06ml)。然后使该反应物温热至室温, 然后将其搅拌 1 小时, 得到 13 的溶液。



实施例 7

7-氯-5-(环丙基甲基氨基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘的合成

方法 O. 将 7 (50mg, 0.177mmol)、环丙基甲胺(0.031ml, 0.355mmol)的 DMF (2ml) 溶液搅拌 1 小时。用乙酸乙酯(20ml)稀释该反应物, 用饱和碳酸氢钠(3x15ml)和饱和氯化钠(5ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并减压蒸发, 得到黄色膜状物, 层析(己烷/乙酸乙酯, 30%)得到白色粉末, 将其从己烷中结晶, 得到为白色结晶粉末的 14 (26mg, 42%)。

实施例 8

7-氯-5-(苯基氨基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘的合成

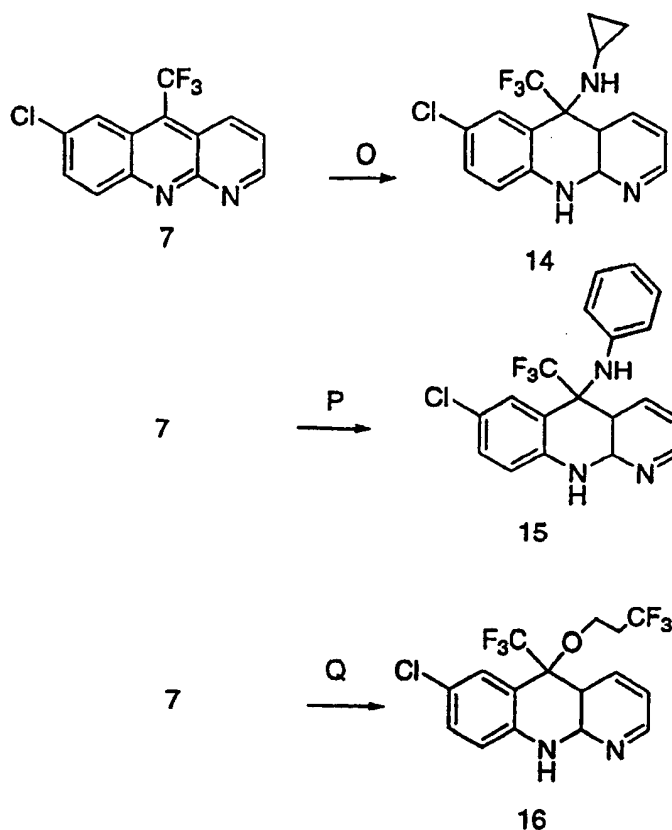
方法 P. 向 7 (50mg, 0.177mmol) 和苯胺(0.024ml, 0.266mmol)的 DMF (3ml) 溶液中加入氢化钠(过量)。搅拌 15 分钟后, 用乙酸乙酯(20ml)稀释该反应物, 用饱和碳酸氢钠(3x15ml)和饱和氯化钠(5ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并减压蒸发, 得到棕色膜状物, 层析(己烷/乙酸乙酯, 30%)得到黄色膜状物, 将其自己己烷和二氯甲烷中结晶, 得到为乳白色结

晶粉末的 **15** (27mg, 41%)。

实施例 9

5 7-氯-5-(3,3,3-三氟丙-1-氧基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮 萘的合成

方法 Q. 向 **7** (50mg, 0.177mmol) 和 3,3,3-三氟丙醇(0.040ml, 0.355mmol) 的 DMF (3ml) 溶液中加入氢化钠(过量)。搅拌 15 分钟后, 用饱和氯化铵猝灭该反应, 用乙酸乙酯(20ml)稀释, 用饱和碳酸氢钠 (3x15ml) 和饱和氯化钠(5ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并减压蒸发, 得到黄
10 色膜状物。将其从己烷中结晶, 得到为褐色结晶粉末的 **16** (54mg, 77%)。



实施例 9a

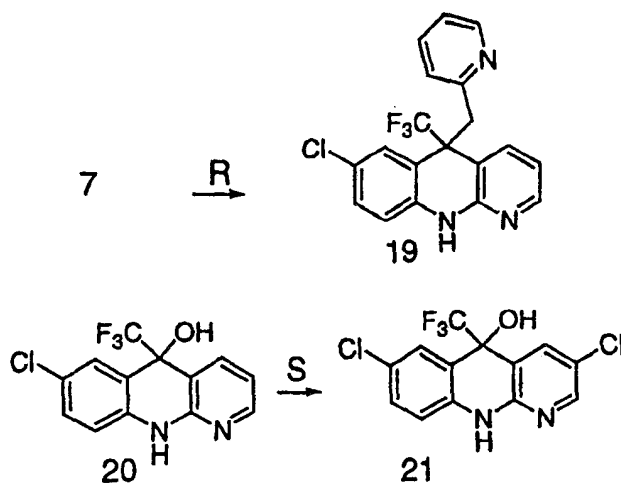
7-氯-5-吡啶-2-基甲基-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘的合成

方法 R. 于-78℃、氮气气氛下,将2-甲基吡啶(5.0ml, 51mmol)和 LDA (50mmol)的 THF (50ml)溶液搅拌 3 小时。加入氮杂吡啶 **7**, 将该反应物于-78℃搅拌 30 分钟, 然后用 30 分钟将其温热至室温。用饱和氯化铵猝灭该反应, 然后用乙酸乙酯(50ml)稀释, 用饱和碳酸氢钠 (3x30ml)和饱和氯化钠(5ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并减压蒸发, 得到棕色浆状物。层析(乙酸乙酯/己烷, 40%)得到乳白色膜状物, 将其从二氯甲烷和己烷中结晶, 得到为乳白色结晶粉末的 **19** (645mg, 20%)。

实施例 9b

3,7-二氯-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-醇的合成

方法 S. 将氮杂吡啶水合物 **20** (100mg, 0.33mmol)和 NCS (49mg, 0.37mmol)的异丙醇(5ml)溶液在氮气气氛下回流 15 分钟。用乙酸乙酯 (20ml)稀释该反应物, 用 1N HCl (3x10ml)和饱和氯化钠(5ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并减压蒸发, 得到黄色粉末。从二氯甲烷中研磨, 得到为乳白色结晶粉末的 3-氯代氮杂吡啶 **21** (102mg, 92%)。



和氯化铵溶液(100ml)猝灭该反应混合物,用乙酸乙酯($2 \times 200\text{ml}$)提取。用盐水洗涤合并的有机物,干燥(硫酸镁)并浓缩得到棕黄色油状物。柱层析(二氧化硅, 15-30%乙酸乙酯-己烷, 梯度洗脱)得到为棕黄色油状物的所需产物 **23** (11.6g, 61%)。

- 5 方法 BB. 2-氨基-N-(4-氯代苯基)-3-二氟乙酰基吡啶的制备: 在装配有磁力搅拌器、油浴、温度计、回流冷凝器和氮气入口的 100.0ml 的园底烧瓶中, 使 2-氯-3-二氟乙酰基吡啶 **23** (2.75g, 14.4mmol) 和 4-氯代苯胺溶于 3% 水-乙酸中并加热至回流 14 小时。冷却该反应混合物, 通过旋转蒸发浓缩。用水稀释得到的棕色残留物, 用碳酸氢钠
- 10 中和, 用乙酸乙酯($3 \times 150\text{ml}$)提取。用盐水洗涤合并的有机层并干燥。柱层析(二氧化硅, 10%乙酸乙酯-己烷)得到为黄色固体的所需产物 **24** (2.15g, mp 73-74°C, 得率 53%)。

- 方法 CC. 4-氮杂-7-氯-9-二氟甲基吡啶的制备: 向装配有磁力搅拌器和氮气入口的 50.0ml 的园底烧瓶中加入浓硫酸, 接着用 15 分钟
- 15 分批加入 2-氨基-N-(4-氯代苯基)-3-二氟乙酰基吡啶(2.5g, 8.8mmol)。使该反应混合物变成橙黄色的均匀溶液, 于 23°C 搅拌 48 小时。用冰 (250g) 猝灭该反应, 小心用碳酸氢钠(30-32g)中和。过滤乳白色沉淀, 用水洗涤并真空干燥, 得到 2.3g (98%) 的所需产物 **25**, 它可无需进一步纯化而使用(mp 232-233°C)。

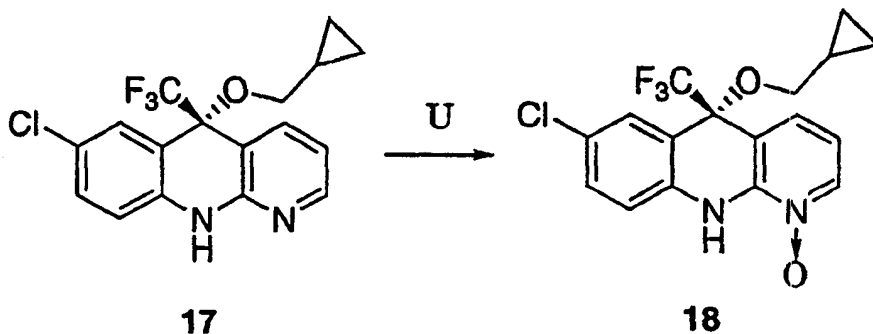
- 20 方法 DD. 7-氯-9-环丙基甲氧基-9-二氟甲基-4-氮杂吡啶的制备。

- 向装配有磁力搅拌器、冷浴和氮气入口的 250.0ml 的园底烧瓶中加入 4-氮杂-7-氯-9-二氟甲基吡啶(2.0g, 7.56mmol)、环丙基甲醇(0.82g, 11.4mmol, 1.5 当量)和无水 DMF (50ml)。于氮气氛围下, 将乳白色的悬浮液冷却至 -10°C, 然后用 10 分钟分批加入氢化钠(60%的油悬浮液)。
- 25 于 0-5°C 搅拌该反应混合物 3 小时, 然后用冰猝灭。用乙酸乙酯($3 \times 200\text{ml}$)提取得到的混合物, 用盐水洗涤, 干燥并浓缩。柱层析(二氧化硅, 25%乙酸乙酯-己烷-1%三乙胺), 得到 1.4g 为乳白色固体的所需产物 **26** (mp 83-84°C, 55%)。

实施例 10

7-氯-5-(环丙基甲氧基)-5,10-二氢-1N-氧代-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘的合成

方法 U. 将 17 (150mg, 0.424mmol)、mCPBA (3-氯代过苯甲酸) (91mg, 0.424mmol)的二氯甲烷(3ml)溶液搅拌2小时。用乙酸乙酯(10ml)稀释该反应物, 用 1N 氢氧化钠(3x10ml)和饱和氯化钠(5ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并减压蒸发, 得到棕色膜状物。层析(乙酸乙酯)得到无色膜状物, 将其从二氯甲烷和己烷中结晶, 得到为乳白色结晶粉末的 18 (56mg, 36%)。



方法 Z. 使用手性柱进行手性 HPLC 分离, 以>99% EE 得到(R)和(S)对映体。

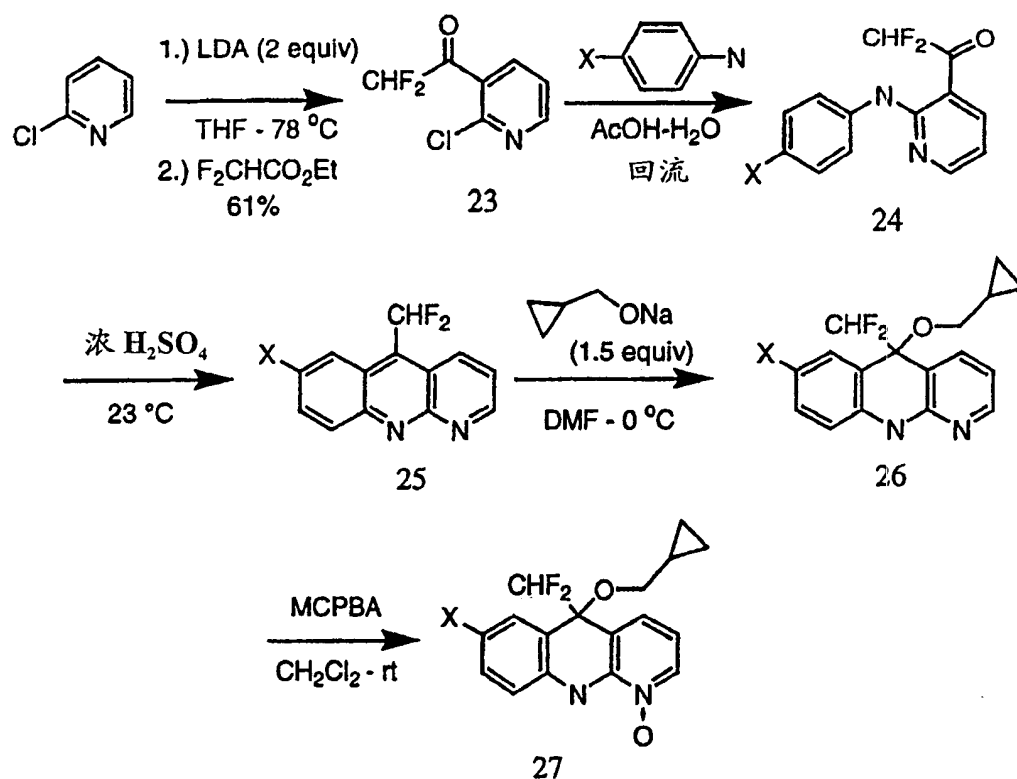
实施例 11

7-氯-5-环丙基甲氧基-5,10-二氢-1N-氧代-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘(在下面的流程 5 中 X = Cl)的合成

方法 AA. 2-氯-3-二氟乙酰基吡啶的制备。

向装配有磁力搅拌器、冷浴、温度计、加料漏斗、隔膜和氮气入口的 1000ml 3-颈园底烧瓶中加入二异丙基胺(20.2g, 30ml, d=0.722, 0.21mol)和 THF (200.0ml)。将该溶液冷却至-20℃。用 30 分钟加入正丁基锂的己烷溶液(2.5M, 86ml, 0.20mol)。于-20℃搅拌该反应混合物 30 分钟, 然后冷却至-78℃。用 5 分钟滴加入 2-氯吡啶(11.3g, 9.4ml, 0.1mol), 于-78℃搅拌该反应混合物 4 小时。用 15 分钟滴加二氟乙酸乙酯(24.8g, 0.01mol), 于-78℃搅拌该反应混合物。2 小时后, 用饱

流程 5



根据在实施例 11 中描述的方法制备实施例 12-14。

5 实施例 12

7-氟-5-环丙基甲氧基-5-二氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘,
900mg, mp 137-138°C。

实施例 13

10 7-氯-5-(2-环丙基-乙氧基)-5-二氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘,
274mg, mp 148-149°C。

实施例 14

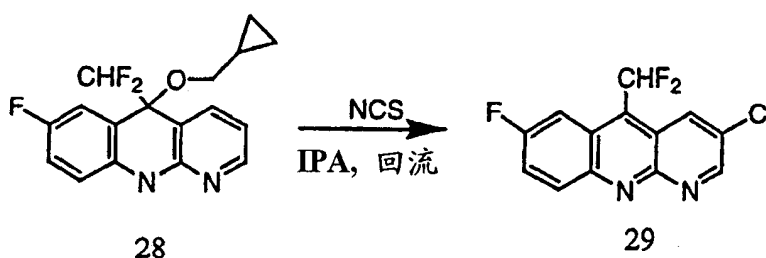
15 7-氯-5-吡啶-2-基甲基-5-二氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘, 17mg,
mp 204-205°C。

实施例 15

3-氯-7-氟-5-环丙基甲氧基-5-二氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘的合成

方法 EE: 用 N-氯代琥珀酰亚胺(316mg, 2.38mmol)处理 **28** (800mg, 2.38mmol) 的异丙醇(16ml)溶液。将得到的悬浮液加热至 90℃, 生成一均匀的溶液。加热 10 分钟后, 形成新的沉淀。将该反应物冷却至 23℃ 并浓缩。使残留物分配于乙酸乙酯和水之间, 用乙酸乙酯(4 × 25ml)提取水相。干燥(硫酸钠)合并的有机物并浓缩, 得到黄色固体。柱层析(二氧化硅, 65%乙酸乙酯-己烷至 100%乙酸乙酯, 梯度洗脱)得到所需产物 **29** (372mg, 55%)。

如实施例 11, 方法 DD 所示, 用环丙基甲醇处理, 得到 7-氟-2-氯-9-环丙基甲氧基-9-二氟甲基-4-氮杂吡啶(141mg, mp 169-170℃)。



实施例 16

7-氯-5-环丙基甲氧基-5-二氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物的合成

方法 FF: 向装配有磁力搅拌器和氮气入口的 10.0ml 的园底烧瓶中加入 7-氟-9-环丙基甲氧基-9-二氟甲基-4-氮杂吡啶(1.4g, 4.15mmol)和无水二氯甲烷(50ml)。分次加入 MCPBA (1.23g, 4.64mmol), 于 23℃ 搅拌 4 小时。用二氯甲烷稀释该反应混合物, 用饱和碳酸氢钠溶液(3 × 100ml)、盐水洗涤, 干燥(硫酸镁)。浓缩得到黄色残留物, 将其通过柱层析(二氧化硅, 1%三乙胺-乙酸乙酯)纯化, 得到 1.03g 为浅绿色固体的 7-氯-5-环丙基甲氧基-5-二氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]

二氮萘 1-氧化物(mp 185-186°C, 得率 70%)。

根据在实施例 16 中描述的方法制备实施例 17-20。

实施例 17

5 7-氟-5-环丙基甲氧基-5-二氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物, 102mg, mp 166-167°C。

实施例 18

10 7-氟-5-(2-环丙基-乙氧基)-5-二氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物, 164mg, mp 175-176°C。

实施例 19

15 7-氟-5-吡啶-2-基甲基-5-二氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物, 9.2mg, mp 210-211°C。

实施例 20

3,7-二氟-5-环丙基甲氧基-5-二氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘 1-氧化物, 84mg, mp 163-164°C。

实施例 21

5-丁基-7-氟-5-二氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘的合成

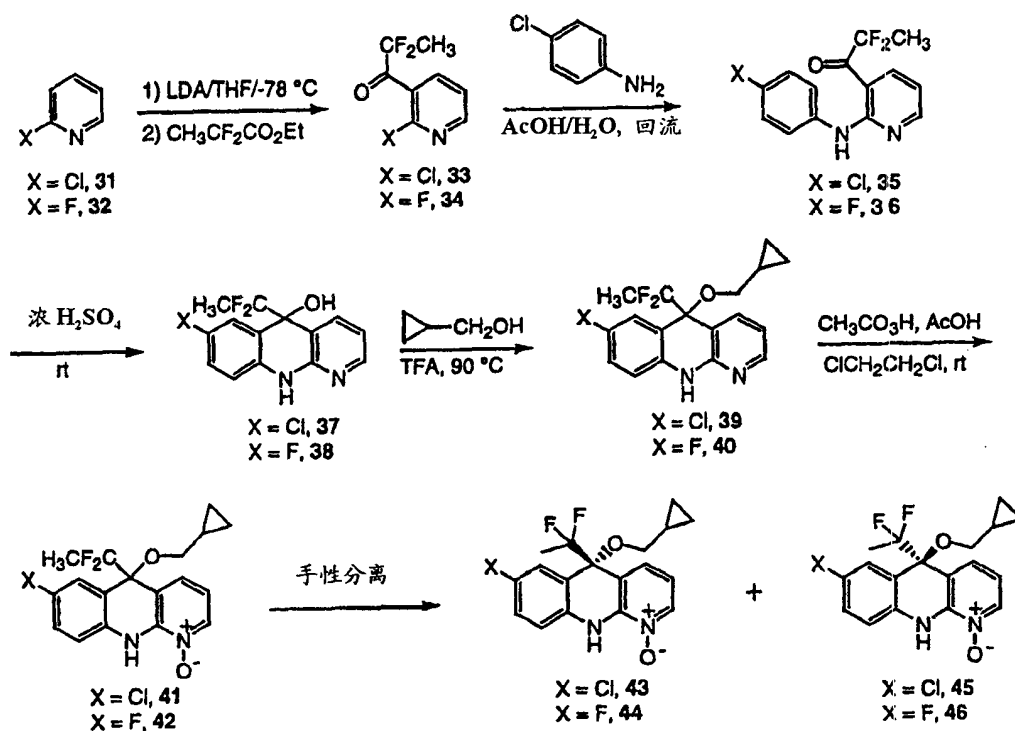
25 方法 GG. 于氮气氛下, 将 7-氟-9-二氟甲基-4-氮杂吡啶(396mg, 1.5mmol)的 THF (10ml)溶液冷却至-78°C。用 15 分钟滴加正丁基锂, 将该反应混合物于-78°C搅拌 5 小时。用饱和氯化铵溶液猝灭该反应, 用乙酸乙酯(3 × 20ml)提取。用盐水洗涤合并的有机层, 干燥并浓缩。柱层析(二氧化硅, 10%乙酸乙酯-己烷-1%三乙胺)得到所需产物 5-丁基-7-氟-5-二氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘, 为粘稠的黄色油状物(10mg, 2.1%)。

根据在实施例 21 中描述的方法制备实施例 22。

实施例 22

5-(2-环丙基乙基)-7-氯-5-二氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘,
29mg, 粘稠油状物, MS m/z 335.1122 ($M^+ + H$) $C_{18}H_{18}ClF_2N_2$.

5 流程 6



实施例 23 和 24

7-氯-5-羟基-5-(1,1-二氟乙基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(37)和 7-氯-5-羟基-5-(1,1-二氟乙基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(38)的合成:

10 方法 HH 2-氯-3-(2,2-二氟丙酰基)吡啶(33)的制备: 于-20℃, 向二异丙基胺(11.8ml, 84.00mmol)在无水 THF (80ml)中的搅拌溶液中滴加正丁基锂(2.5M 在己烷中, 32.0ml, 80.00mmol)。于-20℃搅拌该反应混合物 30 分钟, 然后冷却至-78℃。然后, 滴加 2-氯吡啶(3.82ml, 40.00mmol), 于-78℃搅拌得到的黄色溶液 3 小时 20 分钟。然后滴加

15 2,2-二氟丙酸乙酯。于-78℃ 3 小时 40 分钟后, 用饱和氯化铵水溶液(40ml)猝灭该反应, 用乙酸乙酯(2×)提取。用盐水洗涤合并的有机层,

经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩。快速层析(15%乙酸乙酯-己烷)得到为黄色油状物的 **33** (3.544g, 得率 86%)。

根据在方法 HH 中描述的方法制备 2-氟-3-(2,2-二氟丙酰基)吡啶 (**34**)。

5

2-氨基-N-(4-氟代苯基)-3-(2,2-二氟丙酰基)吡啶(**35**)的制备:

方法 II: 于室温下, 向 2-氟-3-(2,2-二氟丙酰基)吡啶(**33**) (3.190g, 15.52mmol)在 10:1 乙酸-水(38.5ml)中的混浊溶液中加入 4-氟代苯胺 (3.000g, 23.28mmol)。将该反应混合物加热至温和回流 21 小时。然后真空浓缩该反应混合物。用乙酸乙酯稀释得到的棕色残留物, 用饱和碳酸氢钠水溶液(40ml)中和, 用乙酸乙酯(2×)提取。用盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。快速层析(10%乙酸乙酯-己烷)得到为黄色固体的 **35** (3.740g, 得率 81%) (m.p. 85-86 °C)。

10

根据在方法 II 中描述的方法制备 2-氨基-N-(4-氟代苯基)-3-(2,2-二氟丙酰基)吡啶(**36**)。

15

7-氟-5-羟基-5-(1,1-二氟乙基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(**37**)的制备:

方法 JJ: 用浓硫酸(1ml)处理 2-氨基-N-(4-氟代苯基)-3-(2,2-二氟丙酰基)吡啶(**35**) (190mg, 0.640mmol)。于室温下搅拌生成的红色均匀溶液 47.5 小时。用饱和碳酸钠水溶液(15ml)猝灭该反应, 用乙酸乙酯(3×)提取。用盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。快速层析(50%乙酸乙酯-己烷)得到为灰白色固体的 **37** (173mg, 得率 91%) (m.p. 188-190 °C)。

20

25

根据在方法 JJ 中描述的方法制备 7-氟-5-羟基-5-(1,1-二氟乙基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(**38**)。

实施例 25

7-氯-5-(环丙基甲氧基)-5-(1,1-二氟乙基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(39)的制备:

方法 KK: 向 7-氯-5-羟基-5-(1,1-二氟乙基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(37) (173mg, 0.583mmol)在环丙基甲醇(1.2ml, 14.58mmol)中的搅拌悬浮液中加入三氟乙酸(446 μ l, 5.83mmol)。将得到的溶液于回流下加热 3 小时 15 分钟。真空浓缩该反应混合物, 残留物经快速层析(40%乙酸乙酯-己烷)纯化得到为灰白色固体的 39 (176mg, 得率 86%)。

10

实施例 26

根据在方法 KK 中描述的方法制备 7-氯-5-(环丙基甲氧基)-5-(1,1-二氟乙基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(40)。

15 实施例 27

7-氯-5-(环丙基甲氧基)-5-(1,1-二氟乙基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘 1-N-氧化物(41):

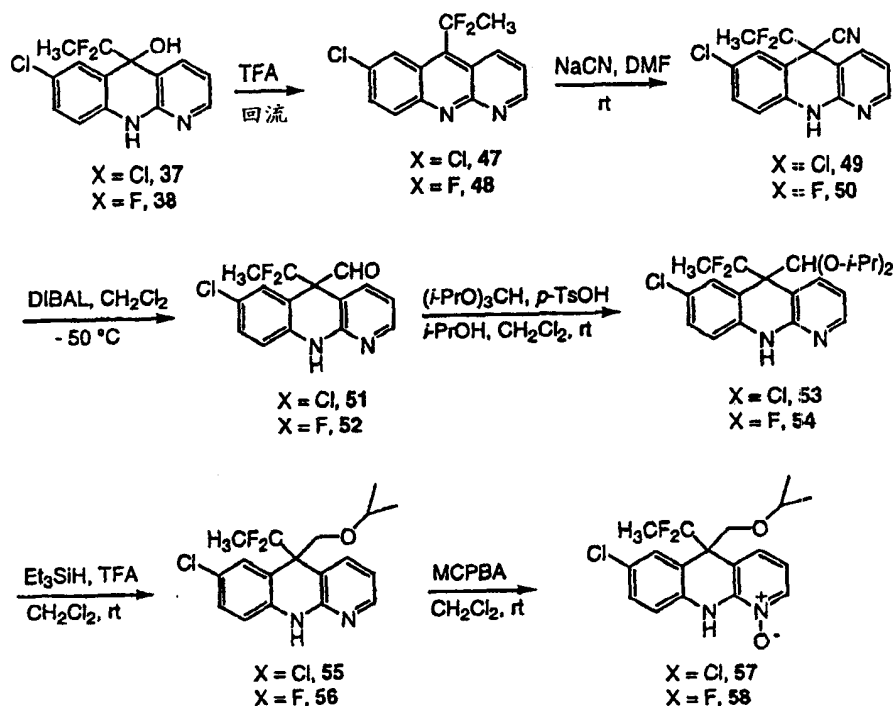
方法 LL: 于室温下, 向 7-氯-5-(环丙基甲氧基)-5-(1,1-二氟乙基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(39) (156mg, 0.445mmol)在无水 1,2-二氯乙烷(2ml)中的搅拌溶液中加入过乙酸(32 wt.%在乙酸中, 122 μ l, 0.579mmol)。于室温下 15 小时后, 用 1:1 的 10%硫代硫酸钠/饱和碳酸氢钠水溶液(10ml)猝灭该反应, 用乙酸乙酯(2 $\times$)提取。用盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。快速层析(10%甲醇-二氯甲烷)得到为淡黄色固体的 41 (160mg, 得率 98%) (m.p. 65-66 $^{\circ}$ C)。

25

实施例 28

根据在方法 LL 中描述的方法制备 7-氟-5-(环丙基甲氧基)-5-(1,1-二氟乙基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘-1-N-氧化物(42)。

5 流程 7



实施例 29

7-氯-5-氰基-5-(1,1-二氟乙基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(49)的制备:

- 10 方法 MM: 将 7-氯-5-羟基-5-(1,1-二氟乙基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(37) (1.620g, 5.393mmol)在三氟乙酸(11ml)中的搅拌溶液于回流下加热 16 小时。真空浓缩该反应混合物, 残留物经快速层析(90%-95%乙酸乙酯-己烷, 梯度洗脱)纯化, 得到为黄色固体的 47 (1.460g, 得率 97%) (m.p. 151-153°C)。

7-氟-5-(1,1-二氟乙基)苯并[b][1,8]二氮萘(48)根据在方法 MM 中描述的方法制备。

7-氟-5-氰基-5-(1,1-二氟乙基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(49)的制备:

方法 NN: 于室温下, 向 7-氟-9-(1,1-二氟乙基)-4-氮杂吡啶(47) (1.440g, 5.167mmol)在无水 DMF (25ml)的搅拌溶液中加入 NaCN (533mg, 10.334mmol)。于室温下 15 小时后, 用 1:1 的饱和碳酸氢钠水溶液/水(50ml)猝灭该反应, 用乙酸乙酯(3 ×)提取。用盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。快速层析(20%-40% 乙酸乙酯-己烷, 梯度洗脱)得到为黄色固体的 49 (1.106g, 得率 70%)。

实施例 30

7-氟-5-氰基-5-(1,1-二氟乙基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(50)根据在方法 NN 中描述的方法制备。

7-氟-5-甲酰基-5-(1,1-二氟乙基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(51)的制备:

方法 OO: 于-78℃, 向 7-氟-5-氰基-5-(1,1-二氟乙基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(49) (862mg, 2.820mmol)在无水二氯甲烷(35ml)中的搅拌溶液中滴加 DIBAL (1.0M 在二氯甲烷中, 8.46ml)。于-50℃ 3 小时 40 分钟后, 用 1N HCl (35ml)猝灭该反应, 用乙酸乙酯(3 ×)提取。用盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。快速层析(30%-50%乙酸乙酯-己烷, 梯度洗脱)得到为黄色固体的 51 (706mg, 得率 81%)。

实施例 32

7-氟-5-甲酰基-5-(1,1-二氟乙基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(52)根据在方法 OO 中描述的方法制备。

实施例 33

7-氯-5-二异丙氧基甲基-5-(1,1-二氟乙基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(53)的制备:

方法 PP: 于室温下, 向 7-氯-5-甲酰基-5-(1,1-二氟乙基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(51) (619mg, 2.005mmol)在无水原甲酸三异丙基酯(30.0ml, 134mmol)、无水异丙醇(10ml)和无水二氯甲烷(10ml)的搅拌溶液中加入 *p*-TsOH·H₂O (763mg, 4.010mmol)。于室温下 18 小时后, 用饱和碳酸氢钠水溶液(25ml)猝灭该反应, 用乙酸乙酯(2×)提取。用盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。快速层析(30%-40%乙酸乙酯-己烷, 梯度洗脱)得到为黄色固体的 53 (400mg, 得率 49%)以及 45%回收率的原料 51 (280mg)。

实施例 34

7-氯-5-二异丙氧基甲基-5-(1,1-二氟乙基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(54)根据在方法 PP 中描述的方法制备。

实施例 35

7-氯-5-异丙氧基甲基-5-(1,1-二氟乙基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(55)的制备:

方法 QQ: 于室温下, 向 7-氯-5-二异丙氧基甲基-5-(1,1-二氟乙基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(53) (360mg, 0.876mmol)在无水二氯甲烷(4ml)的搅拌溶液中加入三氟乙酸(8ml)和三乙基硅烷(6.0ml, 36.44mmol)。于室温下 14 小时后, 真空浓缩该反应混合物, 残留物经快速层析(30%-40%乙酸乙酯-己烷, 梯度洗脱)纯化, 得到为黄色固体的 55 (248mg, 得率 80%) (m.p. 148-149℃)。

实施例 36

7-氯-5-异丙氧基甲基-5-(1,1-二氟乙基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(56)根据在方法 QQ 中描述的方法制备。

实施例 37

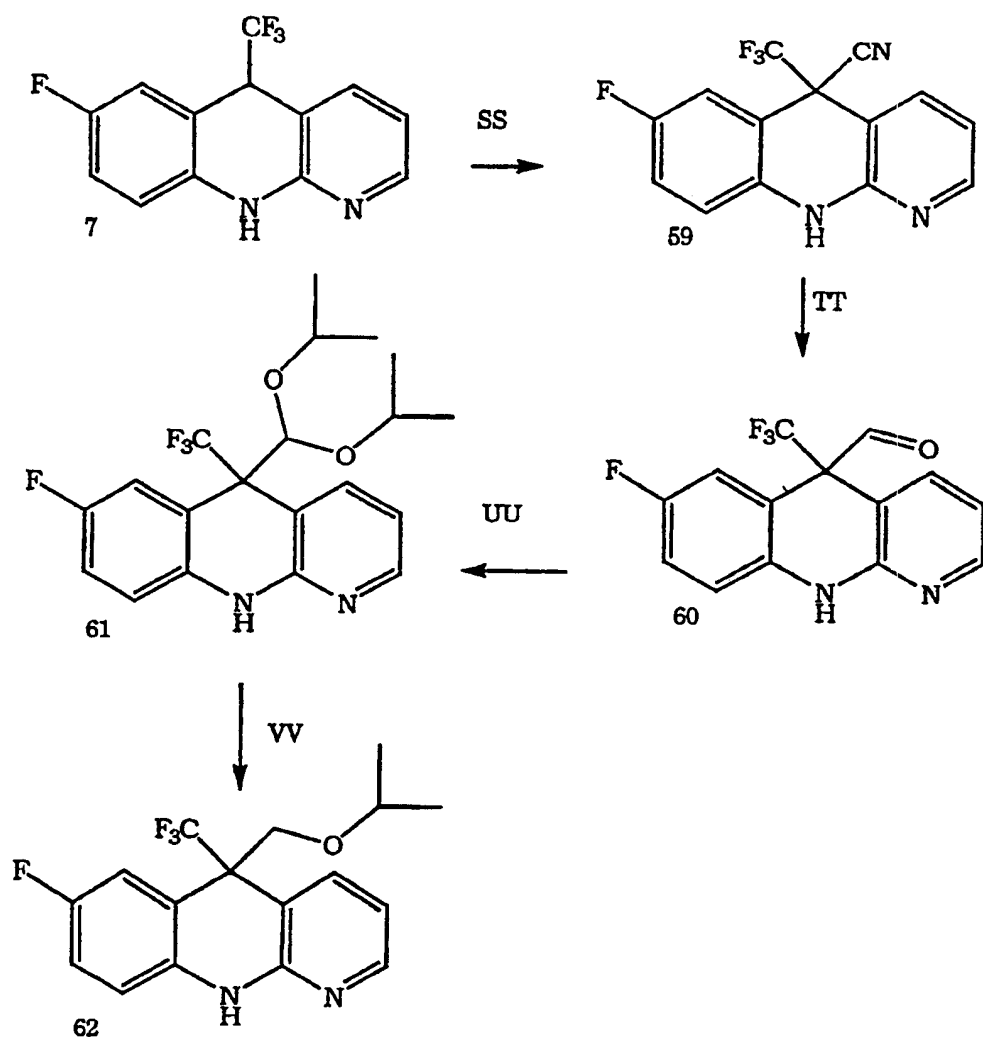
7-氯-5-异丙氧基甲基-5-(1,1-二氟乙基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘-1-N-氧化物(**57**)的制备:

方法 RR: 于室温下, 向 7-氯-5-异丙氧基甲基-5-(1,1-二氟乙基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(**55**) (108mg, 0.306mmol) 在二氯甲烷(3ml) 的搅拌溶液中加入 MCPBA (最大 77%, 103mg, 0.459mmol)。于室温下 2 小时 15 分钟后, 用 1:1 的 10% 硫代硫酸钠/饱和碳酸氢钠水溶液 (10ml) 猝灭该反应, 用乙酸乙酯(2 ×) 提取。用盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。快速层析(5% 甲醇-二氯甲烷) 得到为淡黄色固体的 **57** (102mg, 得率 90%) (m.p. 56-57°C)。

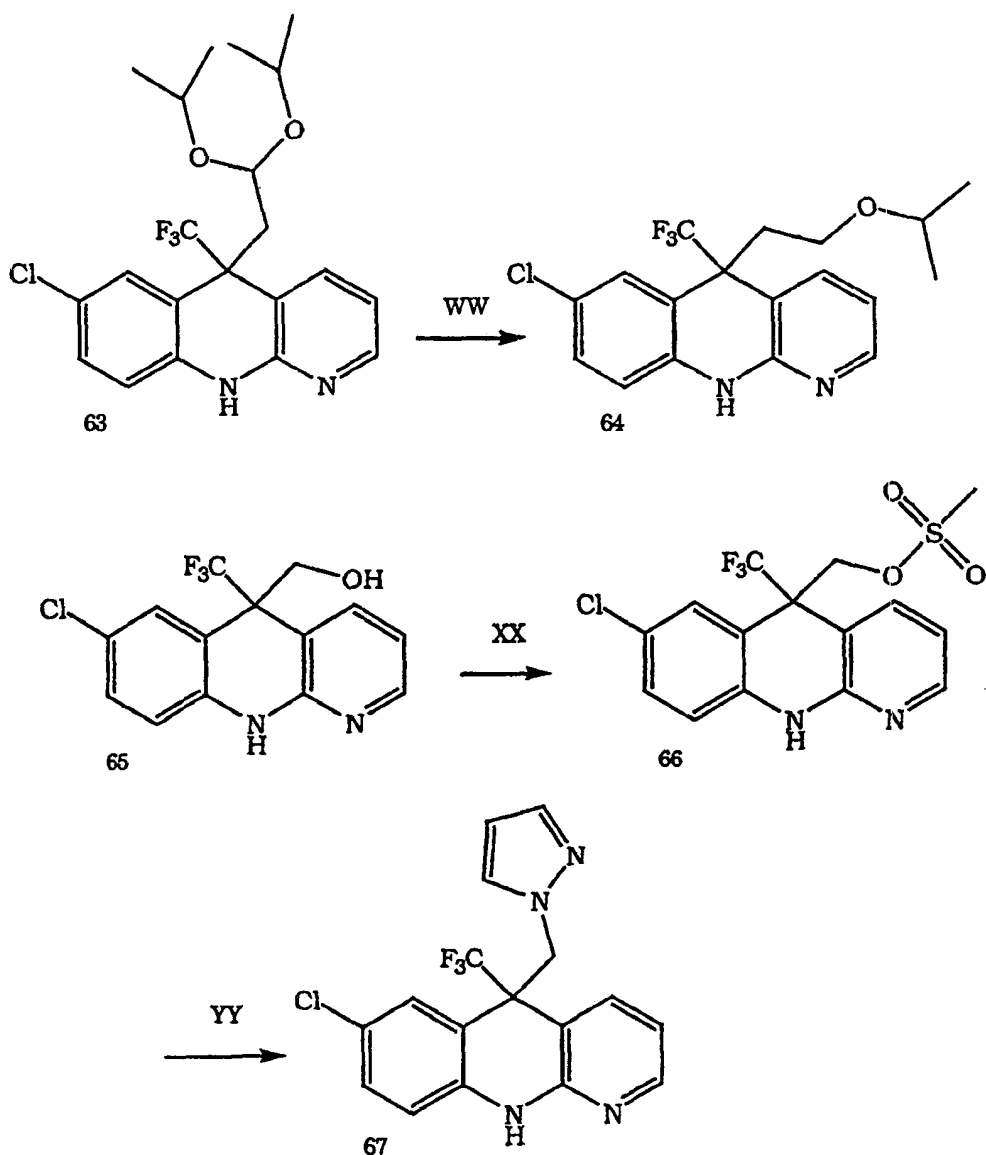
实施例 38

7-氟-5-异丙氧基甲基-5-(1,1-二氟乙基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘-1-N-氧化物(**58**)根据在方法 RR 中描述的方法制备。

流程 8



流程 9



实施例 38

7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘-5-腈的制备

- 5 方法 SS: 向 7 (5.01g, 18.8mmol) 的 DMF (80ml) 溶液中加入 KCN (1.47g, 22.6mmol), 搅拌该反应物 30 分钟。用乙酸乙酯(100ml)稀释之, 用饱和碳酸氢钠(3x60ml)和饱和氯化钠(10ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并减压蒸发。在己烷和乙酸乙酯中研磨残留物, 得到为褐色粉末的 59 (5.06g, 得率 92%)。

实施例 39

7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢-苯并[b][1,8]二氮萘-5-甲醛的制备

方法 TT: 向 **59** (4.81g, 16.4mmol)的二氯甲烷(100ml)的冰冷(-50℃)溶液中加入 DIBAL-H (1N 在二氯甲烷中, 49.2ml, 49.2mmol), 搅拌 rxn 1 小时。然后小心猝灭该反应, 然后于-50℃用 1N HCl 水解。用乙酸乙酯(80ml)稀释该反应物, 用饱和碳酸氢钠(3x60ml)和饱和氯化钠(10ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并减压蒸发。在己烷和乙酸乙酯中研磨残留物, 得到为褐色粉末的 **60** (3.15g, 得率 65%)。

10 实施例 40

5-二异丙氧基甲基-7-氟-5-三氟甲基-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘的制备

方法 UU: 将浓硫酸(54ml, 1.02mmol)加入到 **60** (302mg, 1.02mmol)和原甲酸三乙酯(0.85ml, 5.1mmol)的乙醇(3ml)溶液中, 将该反应物搅拌过夜。用乙酸乙酯(30ml)稀释, 用饱和碳酸氢钠(3x20ml)和饱和氯化钠(5ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并减压蒸发, 得到为黄色膜状物的 **61**。残留物无需进一步纯化而使用。

实施例 41

20 7-氟-5-异丙氧基甲基-5-三氟甲基-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘的制备

方法 VV: 向 **61** (310mg, 0.779mmol)的 TFA (3ml)溶液中滴加 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (0.219ml, 2.34mmol), 将该反应物搅拌过夜。用乙酸乙酯(30ml)稀释, 用 1N 氢氧化钠(3x20ml)和饱和氯化钠(5ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并减压蒸发, 得到一蜜色的浆状物。在含有 HCl (4N 在二氧六环中, 1ml)的甲醇(5ml)中搅拌该残留物 1 小时。用乙酸乙酯(30ml)稀释该反应物, 用饱和碳酸氢钠(3x20ml)和饱和氯化钠(5ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并蒸发, 得到为黄色泡沫物的 **62**。残留物无需进一步纯化而使用。

实施例 42

方法 WW: 向缩酮 **63** (85mg, 0.198mmol)和三乙基硅烷(0.320ml, 1.98mmol)的二氯甲烷(0.3ml)溶液中加入 TFA (0.6ml), 将该反应物搅拌过夜。用乙酸乙酯(30ml)稀释, 用饱和碳酸氢钠(3x20ml)和饱和氯化钠(5ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并减压蒸发。层析(己烷/乙酸乙酯, 20%)残留物, 得到为乳白色粉末的 **64** (在己烷中研磨后) (58mg, 79%)和为白色粉末的 **65** (在己烷中研磨后) (15mg, 得率 23%)。

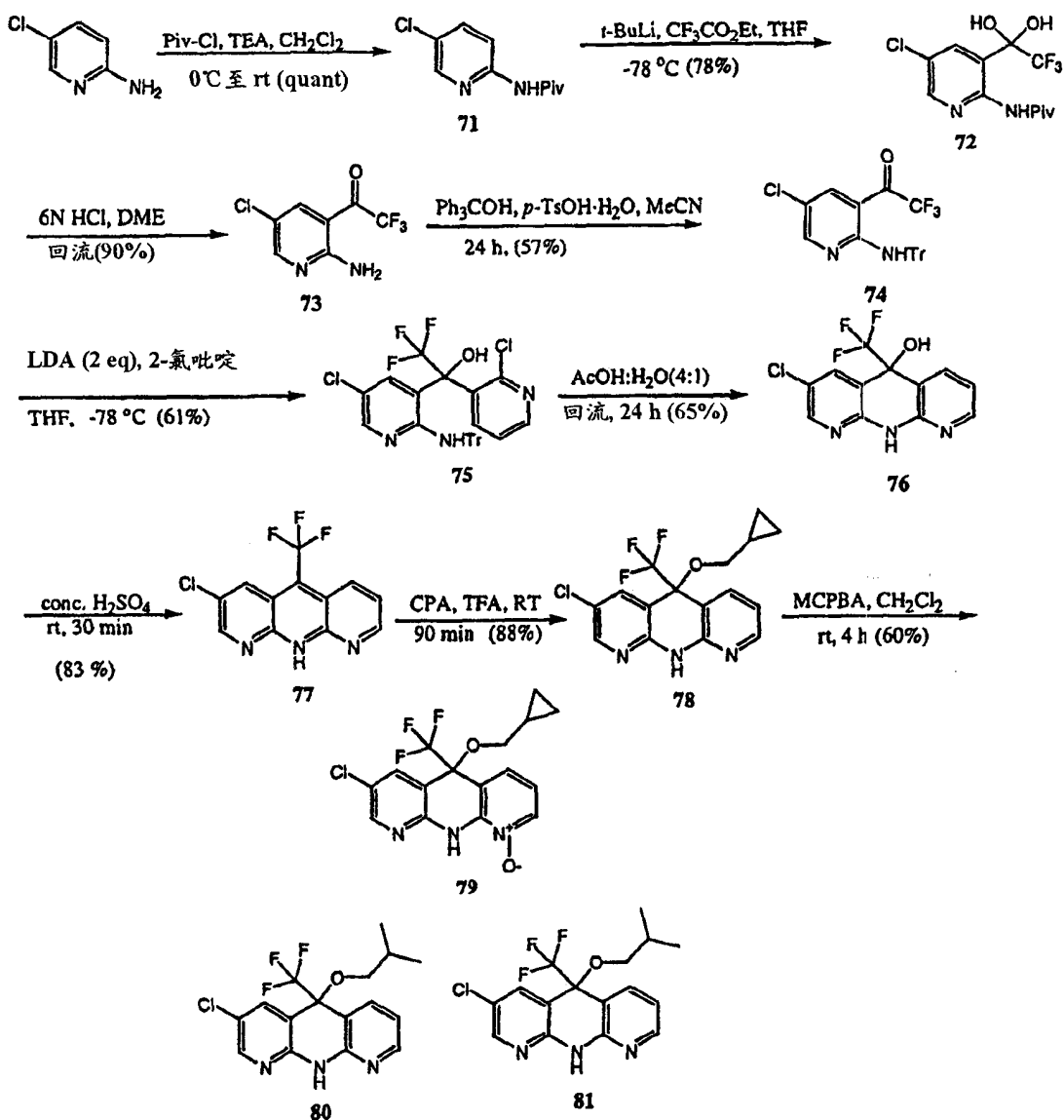
实施例 43

10 7-氯-5-吡唑-1-基甲基-5-三氟甲基-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘

方法 XX: 向 **65** (682mg, 2.17mmol)和二异丙基乙胺(1.13ml, 6.52mmol)的 DMF (10ml)溶液中加入甲磺酰氯(0.336ml, 4.34mmol), 将该反应物搅拌 2 小时。用乙酸乙酯(30ml)稀释, 用 1N HCl (3x20ml)和饱和氯化钠(5ml)洗涤, 干燥(硫酸镁), 用活性炭澄清并减压蒸发。层析(己烷/乙酸乙酯, 20%)残留物, 得到无色膜状物。在二氯甲烷和己烷中研磨, 得到为白色粉末的 **66** (688mg, 得率 81%)。

15 方法 YY: 将 **66** (26mg, 0.066mmol)、吡唑(22mg, 0.33mmol)和过量碳酸钾在 DMF (3ml)中的混合物于 100℃搅拌 6 小时。用乙酸乙酯(30ml)稀释, 用饱和碳酸氢钠(3x20ml)和饱和氯化钠(5ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并减压蒸发。层析(己烷/乙酸乙酯, 30%)残留物, 得到无色膜状物。在己烷中研磨, 得到为白色粉末的 **67** (12mg, 得率 50%)。

流程 10



实施例 44

3-氯-10-三氟甲基-9,10-二氢-1,8,9-三氮杂-蒽-10-酚

- 5 方法 ZZ: 向冷却至 0°C 的 2-氨基-5-氯代吡啶(5g, 38.89mmol)在二氯甲烷(75ml)中的悬浮液中加入流体中的三乙胺(9.7ml, 70mmol), 然后用 10 分钟滴加新戊酰氯(7.2ml, 58.33mmol)。搅拌该反应物, 用 1 小时将其温热至室温。用饱和氯化铵(100ml)猝灭该反应, 用 50% 乙醚-己烷混合物(2 × 200ml)提取。用盐水(2 × 100ml)洗涤合并的有机

层，经硫酸镁干燥，过滤并浓缩得到淡黄色油状物，使其溶于 50% 的乙醚在己烷中的混合物(100ml)中并通过硅胶塞状柱过滤。蒸发得到 8.6g (定量)为灰白色固体的 **71**。它无需进一步纯化而使用。

5 N-[5-氯-3-(2,2,2-三氟-1,1-二羟乙基)-2-吡啶基]-2,2-二甲基丙酰胺的合成

方法 AAA: 于-78℃，用 10 分钟向 N-(5-氯-2-吡啶基)-2,2-二甲基丙酰胺(2.5g, 11.75 mmol)的 THF (50ml)溶液中滴加叔丁基锂(1.7M 在戊烷中, 15.2ml, 25.85mmol)。于-78℃搅拌该反应物 3 小时，滴加
10 入三氟乙酸乙酯(4.2ml, 35.25mmol)。于-78℃将该混合物搅拌 15 分钟，用 45 分钟将其温热至室温。于室温下搅拌另外 30 分钟后，通过滴加饱和氯化铵(100ml)猝灭该反应并分配于乙醚(150ml)和水 (150ml)之间。用盐水(100ml)洗涤有机层，用己烷(150ml)稀释。静置过夜后，收集灰白色结晶 **72** 并真空干燥(2.85g, 78.5%)，无需进一步
15 纯化而使用。

1-(2-氨基-5-氯代-3-吡啶基)-2,2,2-三氟乙酮的合成

方法 BBB: 使 N-[5-氯-3-(2,2,2-三氟-1,1-二羟乙基)-2-吡啶基]-2,2-二甲基丙酰胺 **72** (1g, 3.23mmol)溶于 6N HCl (12ml)和二甲氧基乙烷
20 (3ml)的混合物中并加热至 110℃ 2 小时。冷却至室温后，将该反应混合物倾入冰中，通过分次加入碳酸氢钠使呈碱性。用 50%乙醚的乙酸乙酯的混合物(2 × 50ml)提取该混合物，用盐水(50ml)洗涤合并的有机层，经硫酸镁干燥。浓缩得到淡黄色固体的 **73** (0.66g, 90%)，它
25 无需进一步纯化而使用。

1-[5-氯-2-(三苯甲基氨基)-3-吡啶基]-2,2,2-三氟乙酮的合成。

方法 CCC: 使 1-(2-氨基-5-氯代-3-吡啶基)-2,2,2-三氟乙酮(4.86g, 21.69mmol)、三苯基甲基甲醇(6.78g, 26.02mmol)和对-甲苯磺酸一水合物(0.41g, 2.16mmol)溶于在装配有 Dean-Stark 阱和回流冷凝器的

200ml 的园底烧瓶中的乙腈(75ml)中。加热至回流 16 小时后, 冷却该反应混合物, 用乙酸乙酯(100ml)稀释。用饱和碳酸氢钠($2 \times 100\text{ml}$)、盐水($1 \times 100\text{ml}$)洗涤有机层并浓缩。层析(二氧化硅, 20%乙醚-己烷)得到为黄色固体的产物 **74** (5.76g, 57%)。

5

1-(2-氯代-3-吡啶基)-1-[5-氯-2-(三苯甲基氨基)-3-吡啶基]-2,2,2-三氟乙醇的合成

方法 DDD: 于 -78°C , 通过滴加正丁基锂(2.5M 在己烷中, 3.2ml, 7.9mmol)处理二异丙基胺(1.08ml, 7.71mmol)的 THF 溶液, 以使其温度保持低于 -65°C 。于 -78°C 搅拌 1 小时后, 将 2-氯代吡啶(0.435ml, 4.62mmol)以保持温度低于 -70°C 的速率加入到该反应物中。于 -78°C 搅拌 3 小时后, 将 1-[5-氯-2-(三苯甲基氨基)-3-吡啶基]-2,2,2-三氟乙醇(1.8g, 3.82mmol 在 20ml THF 中)的溶液滴加到该反应物中, 以使其温度不超过 -70°C 。于 -78°C 搅拌该反应物 1 小时, 然后用 90 分钟温

10 热至室温。搅拌另外 30 分钟后, 滴加饱和氯化铵(50ml)猝灭该反应, 使其在乙酸乙酯(150ml)和水(100ml)之间分配。用盐水(100ml)洗涤有机层, 经硫酸镁干燥并浓缩。用乙醚(100ml)研磨得到的固体, 得到为棕色固体的所需产物 **75** (1.37g, 61%), 它无需进一步纯化而使用。

15

20 3-氯-5-羟基-5-三氟甲基-5,10-二氢吡啶并[2,3-b][1,8]二氮萘的合成

方法 EEE: 使 1-(2-氯代-3-吡啶基)-1-[5-氯-2-(三苯甲基氨基)-3-吡啶基]-2,2,2-三氟乙醇(3.6g, 6.2mmol)溶于乙酸(36ml)和水(9ml)的混合液中并加热至回流。24 小时后, 使该反应物冷却至室温并倾入冰中。通过分次加入碳酸氢钠使该反应物呈碱性, 用乙酸乙酯($2 \times 75\text{ml}$)提取。用盐水(100ml)洗涤合并的有机层, 经硫酸镁干燥并浓缩。层析(二氧化硅, 40%乙酸乙酯-己烷)得到为灰白色固体的所需产物 **76** (1.22g, 65.2%)。

25

实施例 45

3-氯-10-环丙基甲氧基-10-三氟甲基-9,10-二氢-1,8,9-三氮杂蒽的合成

方法 FFF: 于室温下搅拌 3-氯-5-(羟基)-5-(三氟甲基)-5,10-二氢吡啶并[2,3-b][1,8]二氮萘(50mg, 0.166mmol)的浓硫酸(1.5ml)溶液。30 分钟后, 将该反应混合物滴加到剧烈搅拌的饱和碳酸氢钠溶液中, 用乙酸乙酯(25ml)提取。用盐水(25ml)洗涤有机相, 经硫酸镁干燥并浓缩, 得到为浅棕色固体的 **77** (38.7mg, 82.5%), 该固体无需进一步纯化而使用。

10 3-氯-5-(环丙基甲氧基)-5-(三氟甲基)-5,10-二氢吡啶并[2,3-b][1,8]二氮萘的合成

方法 GGG: 用三氟乙酸(14 μ l, 0.18mmol)处理 5-三氟甲基-3-氯代吡啶并[2,3-b][1,8]二氮萘(20mg, 0.056mmol)的环丙基甲醇(1.5ml)溶液并搅拌 90 分钟。浓缩后, 使残留物溶于乙酸乙酯(25ml)中, 用饱和碳酸氢钠(25ml)、盐水(25ml)洗涤, 经硫酸镁干燥。浓缩, 接着层析(二氧化硅, 20%乙酸乙酯-己烷)得到为白色固体的 **78** (22mg, 87.7%, mp 188 $^{\circ}$ C)。

实施例 46

20 3-氯-5-(环丙基甲氧基)-5-(三氟甲基)-5,10-二氢吡啶并[2,3-b][1,8]二氮萘 9-N-氧化物的合成

方法 HHH: 用 1 份间-氯代过苯甲酸处理 3-氯-5-(环丙基甲氧基)-5-(三氟甲基)-5,10-二氢吡啶并[2,3-b][1,8]二氮萘(0.02g, 0.056mmol)的二氯甲烷(4ml)溶液并于室温下搅拌 4 小时。用饱和碳酸氢钠猝灭该反应, 使其在二氯甲烷(20ml)和水(20ml)之间分配。用盐水洗涤有机层, 经硫酸镁干燥。浓缩并层析(二氧化硅, 60%乙酸乙酯-己烷至 100%乙酸乙酯至 5%甲醇-二氯甲烷, 梯度洗脱)得到 12.5mg 白色固体 **79** (60%)。

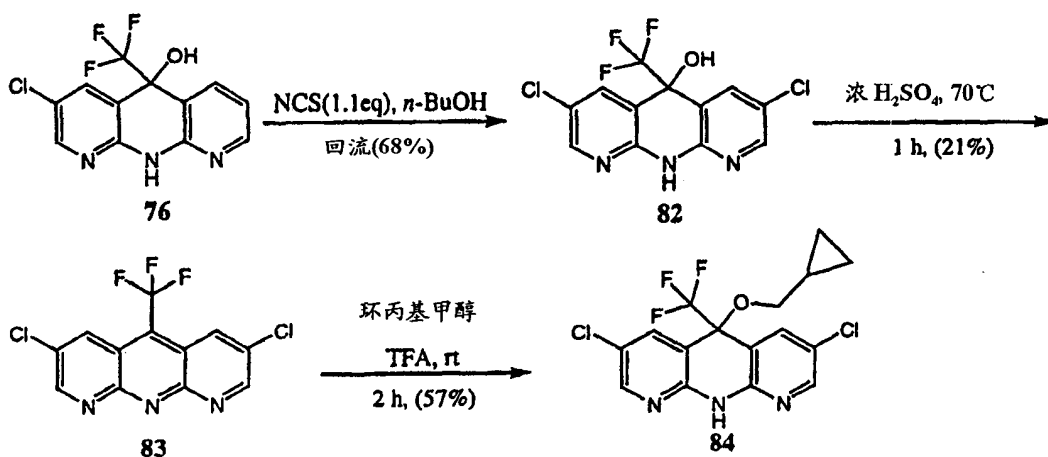
实施例 47

3-氯-5-(异丙基甲氧基)-5-(三氟甲基)-5,10-二氢吡啶并[2,3-b][1,8]二氮萘(10)根据在方法 GGG 中描述的方法合成(55mg, 15%)。

5 实施例 48

3-氯-5-(异丙基甲氧基)-5-(三氟甲基)-5,10-二氢吡啶并[2,3-b][1,8]二氮萘-9-N-氧化物(11)根据方法 HHH 中描述的方法合成(35mg, 82%)。

流程 11



10

实施例 49

3,7-二氯-5-羟基-5-三氟甲基-5,10-二氢吡啶并[2,3-b][1,8]二氮萘的合成

方法 III: 向 3-氯-5-羟基-5-三氟甲基-5,10-二氢吡啶并[2,3-b][1,8]二氮萘(0.23g, 0.76mmol)的正丁醇(5ml)溶液中加入 N-氯代琥珀酰亚胺(0.11g, 0.84mmol), 于 120°C 搅拌该反应物 1 小时。使该反应物冷却至室温并倾入到饱和碳酸氢钠中。用乙酸乙酯(20ml)提取得到的混合物, 用盐水(20ml)洗涤有机层, 经硫酸镁干燥。浓缩并用乙醚研磨, 得到为白色固体的 **82** (0.175g, 68.1%)。

20

实施例 50

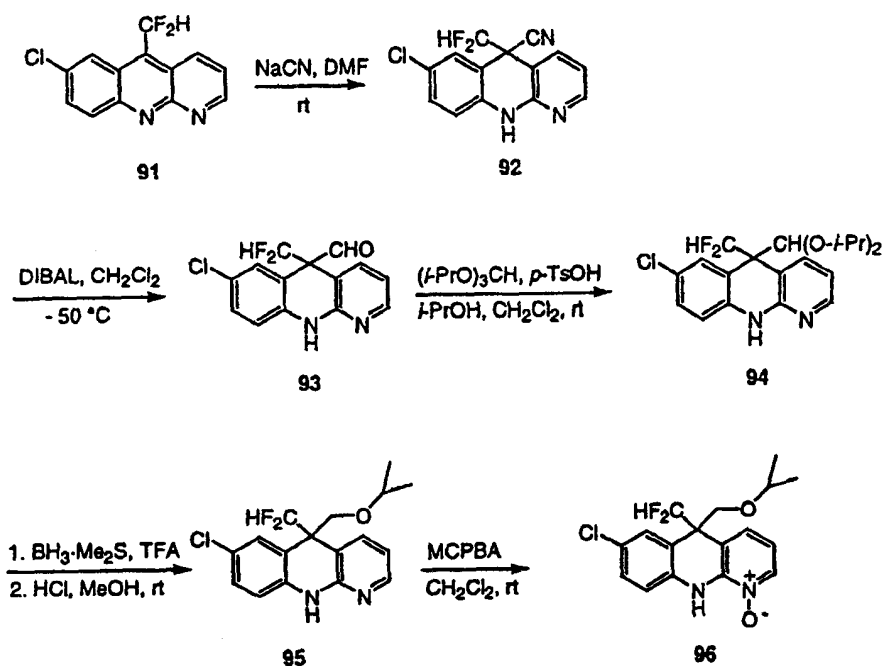
5-三氟甲基-3,7-二氯吡啶并[2,3-b][1,8]二氮萘的合成

方法 JJJ: 于 70℃, 将 3,7-二氯-5-羟基-5-三氟甲基-5,10-二氢吡啶并[2,3-b][1,8]二氮萘(75mg, 0.223mmol)的浓硫酸(2.0ml)溶液搅拌 1 小时。反应完成后, 将该混合物滴加到饱和碳酸氢钠的剧烈搅拌的溶液中, 用乙酸乙酯(25ml)提取。用盐水(25ml)洗涤有机层, 经硫酸镁干燥, 浓缩得到为浅棕色固体的 **83** (85mg, 21%), 该固体无需进一步纯化而使用。

10 实施例 50a

根据在方法 GGG 中描述的方法制备 3,7-二氯-5-(环丙基甲氧基)-5-三氟甲基-5,10-二氢吡啶并[2,3-b][1,8]二氮萘(**84**) (10.5mg, 57%)。

流程 12



15

实施例 51

7-氯-5-氟基-5-(二氟甲基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(**92**)的制备:

方法 KKK: 于室温下, 向 7-氯-9-(二氟甲基)-4-氮杂吡啶 (**91**)

(1.28g, 4.84mmol)的无水DMF (30ml)的搅拌溶液中加入NaCN (711mg, 14.51mmol)。于室温下 15 小时后, 用水(150ml)猝灭该反应, 用乙酸乙酯(3 ×)提取。用盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。快速层析(二氧化硅, 30%乙酸乙酯-己烷)得到为棕色固体的 **92** (747mg, 得率 53%)。

实施例 52

7-氯-5-(二氟甲基)-5-甲酰基-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(93)的制备:

10 方法 LLL: 于-78℃, 向 7-氯-5-氟基-5-(二氟甲基)-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(**92**) (747mg, 2.55mmol)的无水二氯甲烷(40ml)的搅拌溶液中滴加 DIBAL (1.0M 在二氯甲烷中, 7.67ml)。于-50℃ 3 小时后, 用 1.0 N HCl (40ml)猝灭该反应, 用乙酸乙酯(3 ×)提取。用盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。快速层析(二氧化硅, 30%乙酸乙酯-己烷)得到为黄色固体的 **93** (299mg, 得率 39%)。

实施例 53

7-氯-5-(二氟甲基)-5-二异丙氧基甲基-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(94)的制备:

20 方法 MMM: 于室温下, 向 7-氯-5-(二氟甲基)-5-甲酰基-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(**93**) (294mg, 1.0mmol)的无水原甲酸三异丙基酯 (8.24ml, 36.98mmol)和无水异丙醇(5ml)的搅拌溶液中加入 *p*-TsOH·H₂O (380mg, 2.0mmol)。于室温下 1.5 小时后, 真空浓缩该反应物。快速层析(二氧化硅, 30%乙酸乙酯-己烷)得到为黄色固体的 **94** (132mg, 得率 34%)。

实施例 54

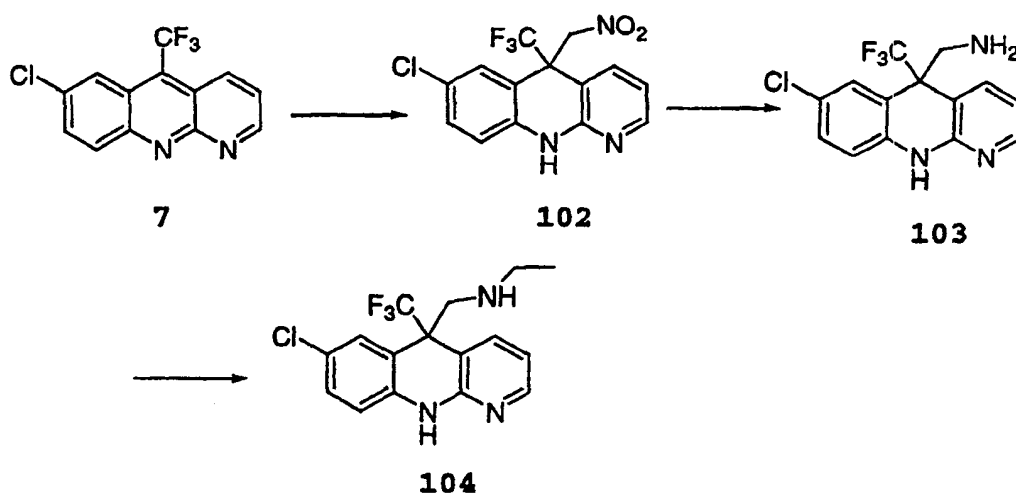
7-氯-5-(二氟甲基)-5-异丙氧基甲基-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(95)的制备:

方法 NNN: 于室温下, 向 7-氯-5-(二氟甲基)-5-异丙氧基甲基-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(94) (50mg, 0.13mmol)的三氟乙酸(2ml)的搅拌溶液中加入硼烷-二甲硫复合物(36 μ l, 0.38mmol)。于室温下 14 小时后, 用 1.0N 氢氧化钠猝灭该反应混合物, 用乙酸乙酯(3 $\times$)提取。经硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。使得到的黄色残留物溶于甲醇(3ml), 用 4N HCl 的二氧六环(100 μ l)溶液酸化, 于室温下搅拌 3 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液(50ml)猝灭该溶液, 用乙酸乙酯(3 $\times$)提取。经硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。以定量得率由残留物得到 95。

实施例 55

15 7-氯-5-(二氟甲基)-5-异丙氧基甲基-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘-1-N-氧化物(96)的制备:

方法 OOO: 于室温下, 向 7-氯-5-(二氟甲基)-5-异丙氧基甲基-5,10-二氢苯并[b][1,8]二氮萘(95) (44mg, 0.13mmol)的二氯甲烷(3ml)的搅拌溶液中加入 MCPBA (77% max, 44mg, 0.19mmol)。于室温下 16 小时后, 用 1:1 的 10%硫代硫酸钠水溶液/饱和碳酸氢钠水溶液(10ml)猝灭该反应, 用乙酸乙酯(2 $\times$)提取。用盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。快速层析(二氧化硅, 5%甲醇-二氯甲烷)得到为红色油状物的 96 (6mg, 得率 13%)。



实施例 56

7-氯-1,5-二氢-5-(N-乙基氨基甲基)-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘的制备:

5 向 **7** (1.77g, 6.26mmol) 的无水乙腈(20ml) 的溶液中加入硝基甲烷(6ml), 接着加入 DBU (1.9ml, 12.52mmol)。于室温下将该溶液搅拌 2 小时, 然后温热至 70℃ 1 小时。将该反应物冷却至室温, 倾入到饱和氯化铵中, 用乙酸乙酯提取。经硫酸镁干燥有机相, 过滤并浓缩。通过柱层析(20%乙酸乙酯/己烷)纯化粗产物, 得到为黄色泡沫物形式的 **102** (1.74g, 81%)。

10 将 **102** (1.74g, 5.06mmol) 和氯化亚锡二水合物(5.70g, 25.26mmol) 在乙醇(6ml) 中的混合物温热至 60℃。然后加入浓 HCl (6ml), 于 60℃ 搅拌生成的溶液 30 分钟。真空除去挥发物, 用 1N 氢氧化钠将剩下的残留物调节至 pH 12。用乙酸乙酯提取水相。经硫酸镁干燥有机相, 过滤并浓缩, 得到 1.38g (87%) 的 **103**, 分离该物质, 为淡粉红色固体。

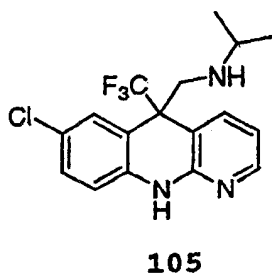
15 将伯胺 **103** (100mg, 0.32mmol)、碘代乙烷(0.118ml, 0.48mmol) 和碳酸钾(133mg, 0.96mmol) 在乙腈(2.5ml) 中的混合物于 70℃ 加热 2 小时。将该反应混合物倾入水中, 用二氯甲烷提取。经硫酸镁干燥有机相, 过滤并浓缩。用柱层析(50%乙酸乙酯/己烷→5%甲醇/二氯甲

20

烷)纯化粗产物, 得到 46mg (42%, mp 142.3-144.2℃)的 **104**, 使该物质从乙醚的溶液中经缓慢蒸发而结晶。

实施例 57

5 7-氯-5,10-二氢-5-(N-异丙基氨基甲基)-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮
萘的制备

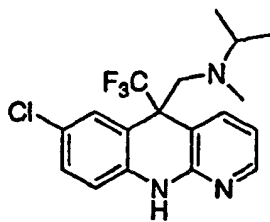


10 将胺 **103** (100mg, 0.32mmol)和丙酮(0.026ml, 0.35mmol)在甲醇(1.6ml)中的混合物冷却至 0℃。通过加入几滴冰醋酸, 将该反应混合物调至 pH 4, 加入后形成溶液。将该溶液搅拌 15 分钟, 然后加入氰基硼氢化钠(22mg, 0.34mmol)。将该反应物搅拌 3 小时, 同时使其温热至室温, 然后缓慢倾入饱和碳酸氢钠中。用乙酸乙酯提取, 接着经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到 116mg (100%, mp 182.2-184.8℃)为白色泡沫物的 **105**, 使该物质从己烷的溶液中经缓慢蒸发而结晶。

15

实施例 58

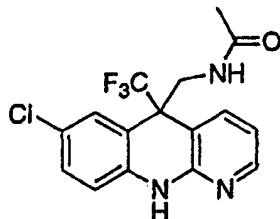
7-氯-5,10-二氢-5-(N-异丙基-N-乙基氨基甲基)-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘的制备



20

实施例 60

5-(乙酰氨基甲基)-7-氯-5,10-二氢-5-(三氟甲基)[b][1,8]二氮萘的制备

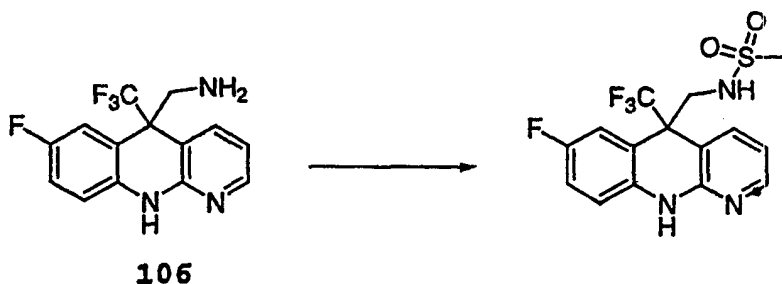


5 于室温下, 将乙酸酐(0.180ml, 1.9mmol)加入到 **103** (60mg, 0.19 mmol)的吡啶(1ml)溶液中。搅拌生成的溶液 2 小时后, 将其倾入水中, 用乙酸乙酯提取。经硫酸镁干燥有机相, 过滤并浓缩, 然后与庚烷共浓缩。用二氯甲烷洗涤粗品固体, 得到 45mg (67%, mp 271.6-273.2 °C)为无色结晶形式的标题化合物。

10

实施例 61

5,10-二氢-7-氟-5-(N-甲磺酰甲基)-5-(三氟甲基)[b][1,8]二氮萘的制备



15

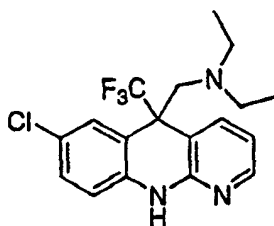
于室温下, 将甲磺酸酐(79mg, 0.45mmol)加入到胺 **106** (根据实施例 1 的方法, 用 7-氟-5-(三氟甲基)-1-氮杂吡啶作为起始原料制备)和三乙胺(0.146ml, 1.05mmol)的二氯甲烷(2ml)的溶液中。1 小时后, 将该反应混合物倾入水中, 用二氯甲烷提取。经硫酸镁干燥有机相, 过滤并浓缩至残留物, 使其从二氯甲烷溶液中经缓慢蒸发而结晶。获得为淡黄色结晶形式的标题化合物(47mg, 33%, mp 234.9-237.4 °C (d))。

20

于 0℃, 通过加入几滴冰醋酸, 将 **104** (76mg, 0.21mmol) 和甲醛 (37%的水溶液, 0.040ml,) 在甲醇(2.5ml)中的混合物调至 pH 4。15 分钟后, 加入氰基硼氢化钠(21mg, 0.32mmol), 将该反应混合物搅拌 3 小时, 同时使其逐渐温热至室温。然后将该溶液倾入饱和碳酸氢钠中, 真空除去甲醇, 用二氯甲烷提取剩余的水相。经硫酸镁干燥有机相, 过滤并浓缩, 得到 76mg (99%, mp 139.6-141.2℃) 标题化合物, 使该物质从己烷的溶液中经缓慢蒸发而结晶。

实施例 59

10 7-氯-5-(N,N-二乙基氨基甲基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘的制备

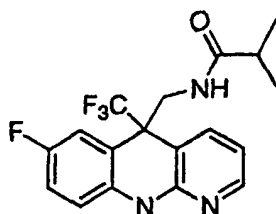


15 于 0℃, 通过加入几滴冰醋酸, 将 **104** (110mg, 0.32mmol) 和过量的乙醛在甲醇(3ml)中的溶液调至 pH 4。15 分钟后, 加入氰基硼氢化钠(44mg, 0.66mmol), 使该反应混合物温热至室温。2 小时后, 将该反应混合物倾入饱和碳酸氢钠中, 用二氯甲烷提取。经硫酸镁干燥有机相, 过滤并浓缩, 得到 48mg (40%, mp 115-117℃) 标题化合物, 使该物质从己烷的溶液中经缓慢蒸发而结晶。

20

实施例 62

5,10-二氢-7-氟-5-(异丙基酰氨基甲基)-5-(三氟甲基)[b][1,8]二氮萘的制备

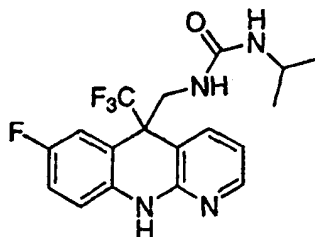


5

根据实施例 61 的方法, 通过用异丁酰氯代替甲磺酸酐, 制备标题化合物(mp 228.6-229.4℃)。

实施例 63

10 5,10-二氢-7-氟-5-(异丙基 guanadino 甲基)-5-(三氟甲基)[b][1,8]二氮萘的制备

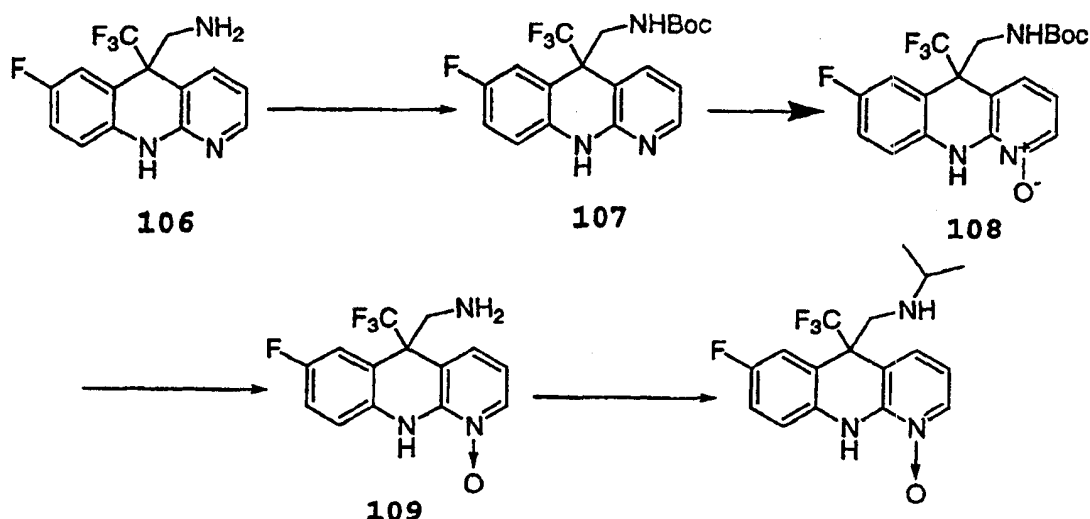


15 于室温下, 向胺 106 (50mg, 0.17mmol)和三乙胺(0.24ml, 0.17mmol)的 DMF (1ml)溶液中加入异氰酸异丙基酯(0.017ml, 0.17mmol)。搅拌 1 小时后, 将该反应混合物倾入水中, 用二氯甲烷提取。将几滴甲醇加入到有机相中, 以获得溶液。然后经硫酸镁干燥该溶液, 过滤并浓缩。用二氯甲烷洗涤剩下的固体残留物, 得到 25mg (38%, mp 273.2-275.0℃)为白色固体形式的纯标题化合物。

20

实施例 64

1,5-二氢-7-氟-5-(N-异丙基甲基)-5-(三氟甲基)[b][1,8]二氮萘-1-(N-氧化物)的制备



5

于室温下, 向胺 106 (1.0g, 3.5mmol) 在乙腈(32ml)中的悬浮液中加入三乙胺(0.975ml, 7.0mmol), 然后加入 Boc_2O (0.885ml, 3.9mmol)。将该反应混合物搅拌 1.5 小时并倾入到饱和氯化铵中。用乙酸乙酯提取水相。然后经硫酸镁干燥有机相, 过滤并浓缩。粗产物通过柱层析(50%乙酸乙酯/己烷)纯化, 得到 1.0g (75%) 白色固体形式的 107。

10

于室温下, 将 107 (1.1g, 2.3mmol) 和 MCPBA (1.1g, 3.4mmol) 在二氯甲烷(15ml)中的溶液搅拌 2 小时。然后将该反应混合物倾入到饱和碳酸氢钠中, 用二氯甲烷提取。经硫酸镁干燥有机相, 过滤并浓缩。粗产物通过柱层析(5%甲醇/二氯甲烷)纯化, 得到 906mg (79%) 棕色泡沫物的 108。

15

于室温下, 将 108 (413mg, 0.73mmol) 在 TFA (3ml) 中的溶液搅拌 1 小时。真空除去 TFA, 用 1N 氢氧化钠将剩下的残留物调节至 pH 11。用乙酸乙酯提取水相。经硫酸镁干燥有机相, 过滤并浓缩, 得到 218mg (95%) 淡棕色固体形式的 109。

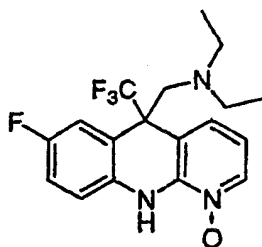
20

于 0℃, 通过加入几滴冰醋酸, 将胺 109 (218mg, 0.70mmol) 和丙

酮(0.56ml, 0.76mmol)在甲醇(3.5ml)中的溶液调至 pH 4。15 分钟后，加入氰基硼氢化钠(48mg, 0.73mmol)。使该反应混合物温热至室温并搅拌 1.5 小时，此后将该混合物倾入饱和碳酸氢钠中。真空除去甲醇，用乙酸乙酯提取剩下的水相。经硫酸镁干燥有机相，过滤并浓缩，
5 得到 213mg (86%, mp 172.1-173.6℃)泡沫物形式的标题化合物，使其从乙醚的溶液中经缓慢蒸发而结晶。

实施例 65

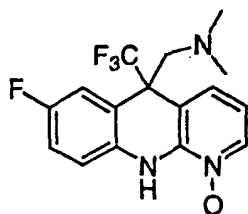
10 5-(N,N-二乙基氨基甲基)-5,10-二氢-7-氟-5-(三氟甲基)苯并[b][1,8]二氮萘-1-(N-氧化物)的制备



于 0℃，通过加入几滴冰醋酸，将胺 109 (60mg, 0.19mmol)和过量的乙醛在甲醇(1.0ml)中的溶液调至 pH 4。15 分钟后，加入氰基硼氢化钠(26mg, 0.42mmol)。使该反应混合物温热至室温并搅拌 1.5 小时，此后将该混合物倾入饱和碳酸氢钠中。真空除去甲醇，用乙酸乙酯提取剩下的水相。经硫酸镁干燥有机相，过滤并浓缩。通过柱层析(10%甲醇/乙醚)纯化粗产物，得到 60mg (86%, mp 166.9-168.6℃)标题化合物，使其从乙醚的溶液中经缓慢蒸发而结晶。

实施例 66

5,10-二氢-5-(N,N-二甲基氨基甲基)-7-氟-5-(三氟甲基)[b][1,8]二氮萘-1-(N-氧化物)的制备

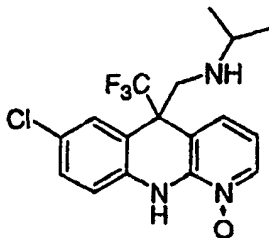


5

通过实施例 65 的方法，用 37% 的甲醛溶液代替乙醛，制备标题化合物(mp180.5-182.2℃)。

实施例 67

10 7-氯-5,10-二氢-5-(N-异丙基氨基甲基)-5-(三氟甲基)[b][1,8]二氮萘-1-(N-氧化物)的制备

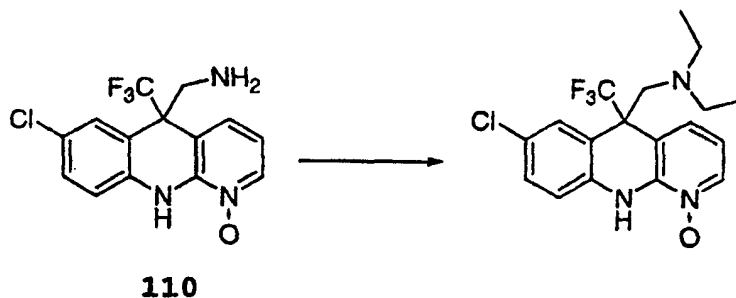


15

根据实施例 64 的方法，通过用胺 103 代替胺 106，制备标题化合物(mp 169.9-172.1℃)。

实施例 68

7-氯-5-(N,N-二乙基氨基甲基)-5,10-二氢-5-(三氟甲基)[b][1,8]二氮萘-1-(N-氧化物)的制备



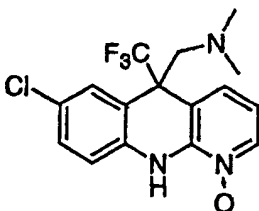
5

根据在实施例 65 中描述的方法, 由胺 **110** (根据实施例 64 的方法, 用胺 **103** 作为起始原料制备), 制备标题化合物(mp 153.7-155.4 °C)。

10

实施例 69

7-氯-5,10-二氢-5-(N,N-二甲基氨基甲基)-5-(三氟甲基)[b][1,8]二氮萘-1-(N-氧化物)的制备

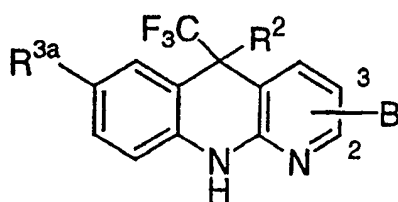


根据实施例 66 的方法, 由 **110** 制备标题化合物(mp 151.3-153.5 °C)。

15

采用以上所述方法可以合成以下化合物。

表 1*

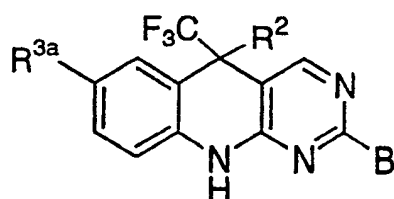


编号	R ²	B	R ^{3a}	MP (C)	MS (M+H)	合成方法
21	O-环丙基甲基	H	Cl	166-167	355	A,B,C,D,E,F
22	O-苄基	H	Cl	126-127	391	E,F
23	O-环丁基甲基	H	Cl	183-184	369	E,F
24	O-乙基	H	Cl	221-222	329	H
25	OH	H	Cl	206-207	301	D,F
26	O-正丙基	H	Cl	155-156	343	H
27	O-异丙基	H	Cl	147-148	343	H
28	正丁基	H	Cl	133-134	341	G,I
29	O-甲基	H	Cl	207-208	315	H
30	O-环丙基甲基(S)	H	Cl	146-147	355	Z
31	O-环丙基甲基(R)	H	Cl	146-147	355	Z
32	环丙基乙基	H	Cl	150-151	353	L,M,N,I
33	O-2,2,2-三氟乙基	H	Cl	153-154	383	H
34	O-炔丙基	H	Cl	174-175	339	E,F
35	乙基	H	Cl	148-149	312	G,J
36	NH-环丙基	H	Cl	132-133	340	G,O
37	NH-异丙基	H	Cl	126-127	342	G,O
38	O-N,N-二甲基氨基乙基	H	Cl	223-224	372	G,Q
39	NH-(N-吗啉基)乙基	H	Cl	174-175	413	G,O
40	O-(1-甲基环丙基)甲基	H	Cl	172-173	369	G,Q
41	O-3,3,3-三氟丙基	H	Cl	166-167	397	G,Q
42	NH-环丙基甲基	H	Cl	163-164	354	G,O
43	NH-甲基	H	Cl	186-187	314	G,O
44	NH-乙基	H	Cl	149-150	328	G,O
45	环丙基乙基(S)	H	Cl	68-69	353	L,M,N,I
46	环丙基乙基(R)	H	Cl	68-69	353	L,M,N,I
47	O-环丙基甲基	H	F	166-167	339	G,Q
48	O-环丙基乙基	H	F	154-155	353	G,Q
49	O-烯丙基	H	F	161-162	325	G,Q

50	NH-苯基	H	Cl	236-237	376	G,P
51	O-环丙基甲基	2-甲基	Cl	185-190	369	A,B,C,D,E,F
52	正丁基	2-甲基	Cl	115-118	469	H,I
53	环丙基乙基	2-甲基	Cl		368	L,M,N,I
54	烯丙基	H	F	173-174	309	L,M,N,I
55	腈	H	F	218-219	294	L,M,N,I
56	OH	H	F	186-187	285	D,F
57	NH-异丙基	H	Cl	131-132	340	O
58	O-环丁基甲基	H	Cl	157-158	353	H
59	O-环丁基甲基	2-OH	F	110-111	369	H
60	2-吡啶基甲基	H	Cl	193-195	376	R
61	丁基	H	F	93-94	325	I
62	2-吡啶基甲基	H	F	210-211	360	R
63	2-吡啶基甲基(R)	H	Cl	89-90	376	R
64	O-环丙基甲基	3-Cl	Cl	166-167	390	H
65	环丙基乙基	H	F	143-144	337	I
66	O-环丙基甲基	3-Cl	F	156-157	373	H,U
67	羟甲基	H	Cl	210-211	315	D,F
68	(甲磺酸基醚)甲基	H	Cl	187-188	393	T
69	O-环丙基甲基	2-甲基	Cl	185-190	369	A,B,C,D,E,F
70	正丁基	2-甲基	Cl	115-118	469	H,I
71	环丙基乙基	2-甲基	Cl	140-143	368	L,M,N,I
72	O-环丙基甲基	2-S-甲基	Cl	NA	402	A,B,C,D,E,F
73	O-异丁基	2-S-甲基	Cl	NA	404	E,F
74	O-苄基	2-S-甲基	Cl	NA	438	E,F
75	O-2-吡啶基甲基	2-S-甲基	Cl	NA	439	E,F
76	O-环丙基甲基	H	Cl	无	356	E,K,F
77	O-环丁基甲基	H	Cl	无	370	E,K,F
78	O-甲基	H	Cl	无	316	E,K,F
79	O-环丙基甲基(S)	H	Cl	无	356	E,K,F
80	O-环丙基甲基(R)	H	Cl	无	356	E,K,F
81	O-N-哌啶基乙基	H	Cl	无	413	E,K,F
82	O-N-吡咯烷基乙基	H	Cl	无	415	E,K,F
83	O-(N2-甲基)-N1-哌 嗪丙基	H	Cl	无	399	E,K,F
84	O-丙基	H	Cl	无	442	E,K,F
85	O-N,N-二甲基氨基丙 基	H	Cl	无	344	E,K,F

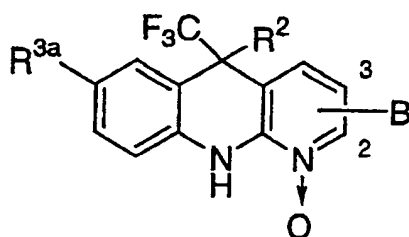
86	O-苄基	H	Cl	无	387	E,K,F
87	O-3-吡啶基甲基	H	Cl	无	392	E,K,F
88	O-烯丙基	H	Cl	无	393	E,K,F
89	O-炔丙基	H	Cl	无	340	E,K,F
90	O-N,N-二甲基氨基乙基	H	Cl	无	373	E,K,F
91	N-乙基氨基甲基	H	Cl	142.3-144.2		
92	N-异丙基氨基甲基	H	Cl	182.2-184.8		
93	N-异丙基-N-乙基氨基甲基	H	Cl	139.6-141.2		
94	N,N-二乙基氨基甲基	H	Cl	115-117		
95	乙酰氨基甲基	H	Cl	271.6-273.2		
96	N-甲基磺酰基甲基	H	F	234.9 – 237.4(d)		
97	异丙基酰氨基甲基	H	F	228.6-229.4 °C		
98	异丙基 guanadino 甲基	H	F	273.2 – 275.0		

表 2*



编号	R ²	B	R ^{3a}	MS (M+H)	合成方法
99	O-环丙基甲基	S-甲基	Cl	402	A,B,C,D,E,F
100	O-异丁基	S-甲基	Cl	404	E,F
101	O-苄基	S-甲基	Cl	438	E,F
102	O-2-吡啶基甲基	S-甲基	Cl	439	E,F
103	O-环丙基甲基	H	Cl	356	E,K,F
104	O-环丁基甲基	H	Cl	370	E,K,F
105	O-甲基	H	Cl	316	E,K,F
106	O-环丙基甲基(S)	H	Cl	356	E,K,F
107	O-环丙基甲基(R)	H	Cl	356	E,K,F
108	O-(N-哌啶基)乙基	H	Cl	413	E,K,F
109	O-(N-吡咯烷基)乙基	H	Cl	415	E,K,F
110	O-(N2-甲基)-N1-哌嗪丙基	H	Cl	399	E,K,F
111	O-丙基	H	Cl	442	E,K,F
112	O-N,N-二甲基氨基丙基	H	Cl	344	E,K,F
113	O-苄基	H	Cl	387	E,K,F
114	O-3-吡啶基甲基	H	Cl	392	E,K,F
115	O-烯丙基	H	Cl	393	E,K,F
116	O-炔丙基	H	Cl	340	E,K,F
117	O-N,N-二甲基氨基乙基	H	Cl	373	E,K,F
118	O-环丙基甲基	H	Cl		
119	丁基	H	Cl	347	A,B,C,D,E,F

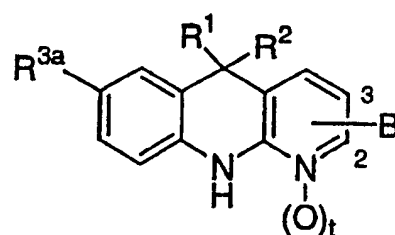
表 3*



编号	R ²	B	R ^{3a}	MP (C)	MS (M+H)	合成方法
120	O-环丙基甲基	H	Cl	165-166	371	H,U
121	O-苄基	H	Cl			
122	O-环丁基甲基	H	Cl			
123	O-乙基	H	Cl			
124	OH	H	Cl	274-275	317	U
125	O-正丙基	H	Cl			
126	O-异丙基	H	Cl			
127	正丁基	H	Cl			
128	O-甲基	H	Cl			
129	O-环丙基甲基(S)	H	Cl	114-116	371	U
130	O-环丙基甲基(R)	H	Cl			
131	环丙基乙基	H	Cl			
132	O-2,2,2-三氟乙基	H	Cl			
133	O-炔丙基	H	Cl	172-173	355	U
134	乙基	H	Cl			
135	NH-环丙基	H	Cl			
136	NH-异丙基	H	Cl			
137	O-N,N-二甲基氨基乙基	H	Cl			
138	NH-N-吗啉基乙基	H	Cl			
139	O-(1-甲基环丙基)甲基	H	Cl	167-168	385	U
140	O-3,3,3-三氟丙基	H	Cl			
141	NH-环丙基甲基	H	Cl			
142	NH-甲基	H	Cl			
143	NH-乙基	H	Cl			
144	环丙基乙基(S)	H	Cl	120-121	369	U
145	环丙基乙基(R)	H	Cl			
146	O-环丙基甲基	H	F	193-194	355	U
147	O-环丙基乙基	H	Cl	97-98	369	U

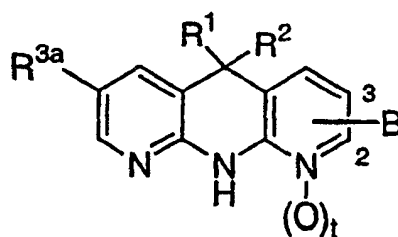
148	O-烯丙基	H	F			
149	NH-苯基	H	Cl			
150	O-环丙基甲基	2-甲基	Cl	225-227	385	U
151	正丁基	2-甲基	Cl			
152	环丙基乙基	2-甲基	Cl	205-207	384	
153	烯丙基	H	F			
154	腈	H	F			
155	OH	H	F			
156	O-环丁基甲基	H	F	171-172	369	H,U
157	NH-异丙基	H	F	206-207	356	O,U
158	2-吡啶基甲基	H	Cl	251-252	392	R,U
159	2-吡啶基甲基	H	Cl	303-304	408	R,U
160	O-环丙基甲基(S)	H	F	115-116	354	H,U
161	O-环丙基甲基	3-Cl	Cl	244-245	406	S,H,U
162	戊基	3-Cl	Cl	214-215	406	S,I,U
163	环丙基乙基	H	F	196-197	354	I,U
164	O-环丙基甲基(S)	3-Cl	Cl	223-224	406	H,U
165	O-环丙基乙基(R)	H	F	153-154	354	I,U
166	O-环丙基甲基	3-Cl	F	191-192	389	H,U
167	O-异丁基	H	Cl	165-166	373	H,U
168	丁基	H	Cl	161-162	357	I,U
169	O-环丙基甲基(S)	3-Cl	F	173-174	389	H,U
170	O-异丁基	H	F	142-143	357	H,U
171	O-异丙基	H	F	156-157	343	H,U
172	O-异丙基	H	Cl	115-116	358	H,U
173	N-异丙基甲基	H	F	172.1-173.6		
174	N,N-二乙基氨基甲基	H	F	166.9-168.6		
175	N,N-二甲基氨基甲基	H	F	180.5-182.2		
176	N-异丙基氨基甲基	H	Cl	169.9-172.1		
177	N,N-二乙基氨基甲基	H	Cl	153.7-155.4		
178	N,N-二甲基氨基甲基	H	Cl	151.3-153.5		

表 4*



编号	R ²	R ¹	B	R ^{3a}	t	Mp °C
179	O-环丙基甲基	CHF ₂	H	Cl	0	83-84
180	O-环丙基甲基	CHF ₂	H	F	0	137-138
181	O-环丙基乙基	CHF ₂	H	Cl	0	148-149
182	2-吡啶基甲基	CHF ₂	H	Cl	0	204-205
183	O-环丙基甲基	CHF ₂	3-Cl	F	0	169-170
184	O-环丙基甲基	CHF ₂	H	Cl	1	185-186
185	O-环丙基甲基	CHF ₂	H	F	1	166-167
186	O-环丙基乙基	CHF ₂	H	Cl	1	175-176
187	2-吡啶基甲基	CHF ₂	H	Cl	1	210-211
188	O-环丙基甲基	CHF ₂	3-Cl	F	1	163-164
189	正丁基	CHF ₂	H	Cl	0	油
190	(2-环丙基)乙基	CHF ₂	H	Cl	0	油
191	O-环丙基甲基	CF ₂ CH ₃	H	Cl	0	65-66
192	O-环丙基甲基	CF ₂ CH ₃	H	F	0	132-135
193	O-环丙基甲基	CF ₂ CH ₃	H	F	1	199-202
194	O-异丙基	CF ₂ CH ₃	H	Cl	0	148-149
195	O-异丙基	CF ₂ CH ₃	H	Cl	1	56-57
196	(S) O-环丙基甲基	CF ₂ CH ₃	H	Cl	1	
197	(R) O-环丙基甲基	CF ₂ CH ₃	H	Cl	1	
198	异丙氧基甲基	CHF ₂	H	Cl	0	
199	异丙氧基甲基	CHF ₂	H	Cl	1	

表 5*

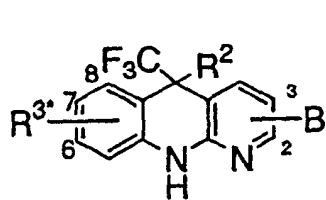


编号	R ²	R ¹	B	R ^{3a}	t	Mp °C
200	O-环丙基甲基	CF ₃	H	Cl	0	
201	O-环丙基甲基	CF ₃	H	Cl	1	
202	O-环丙基甲基	CF ₃	3-Cl	Cl	0	
203	O-异丁基	CF ₃	H	Cl	0	
204	O-异丁基	CF ₃	H	Cl	1	

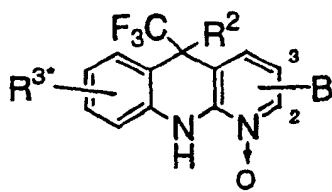
*除非另外注明，立体化学为外消旋(+/-)。

- 5 示于表 6 中的下列化合物可以采用上述的方法或通过本领域技术人员已知的方法制得。表(a-ff)开始处的每个母核打算与表中的每一条对应。例如，母核 e 可以与 10 条结合，以提供一个实施例。对于 R^{3*} 的数在母核 a 中已被标明并在所有不同的母核结构中是相同的。

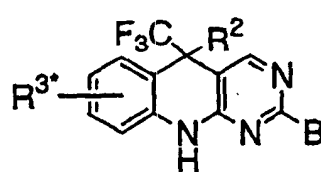
表 6



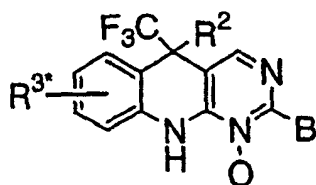
a



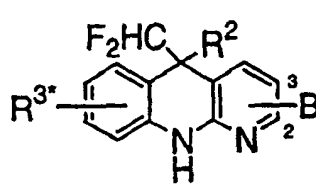
b



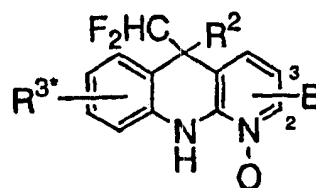
c



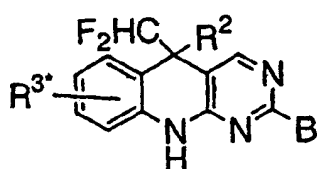
d



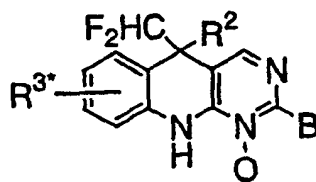
e



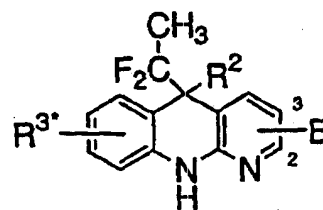
f



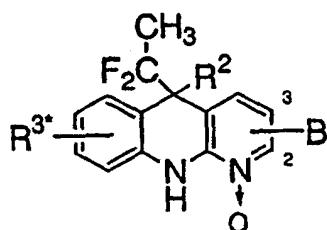
g



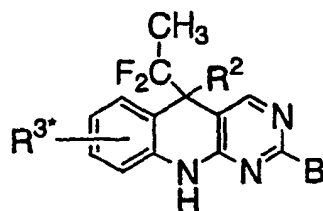
h



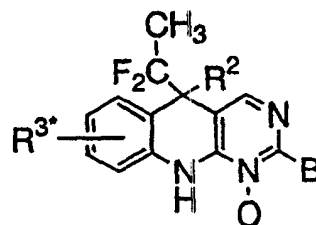
i



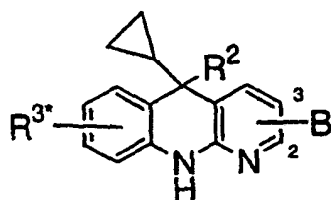
j



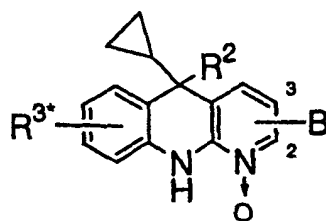
k



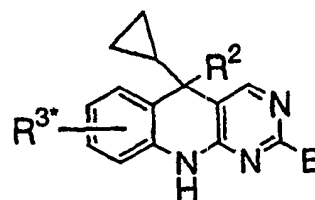
l



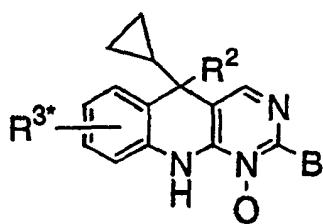
m



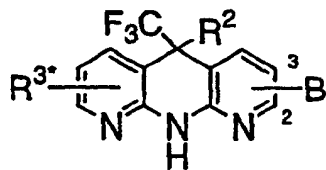
n



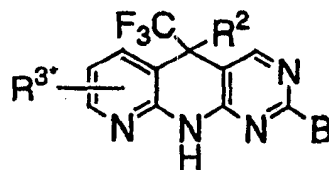
o



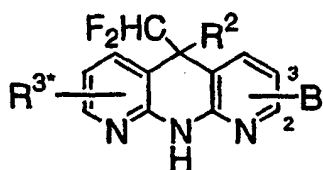
p



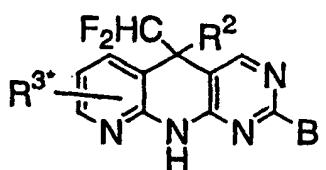
q



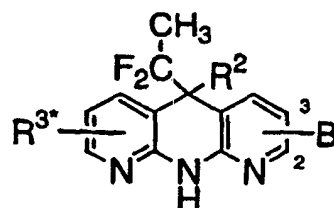
r



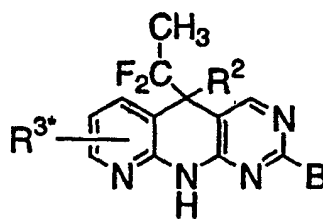
s



t



u



v

条目号	B	R ^{3a}	R ²
205	H	7-Cl	-OH
206	H	7-Cl	-O-甲基
207	H	7-Cl	-O-乙基
208	H	7-Cl	-O-正丙基
209	H	7-Cl	-O-异丙基
210	H	7-Cl	-O-丁基
211	H	7-Cl	-O-CH ₂ -环丙基
212	H	7-Cl	-O-CH ₂ -(1-甲基环丙基)
213	H	7-Cl	-O-CH ₂ CH ₂ -环丙基
214	H	7-Cl	-O-CH ₂ -环丁基
215	H	7-Cl	-O-CH ₂ CH ₂ -环丁基

216	H	7-Cl	-O-苄基
217	H	7-Cl	-O-2,2,2-三氟乙基
218	H	7-Cl	-O-三氟甲基
219	H	7-Cl	-O-3,3,3-三氟丙基
220	H	7-Cl	-O-烯丙基
221	H	7-Cl	-O-炔丙基
222	H	7-Cl	-O-CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂
223	H	7-Cl	-O-CH ₂ CH ₂ -(N-吗啉基)
224	H	7-Cl	-O-CH ₂ -3-吡啶基
225	H	7-Cl	-O-CH ₂ -4-吡啶基
226	H	7-Cl	-O-CH ₂ -2-呋喃基
227	H	7-Cl	-O-CH ₂ -3-呋喃基
228	H	7-Cl	-O-CH ₂ -2-噻吩基
229	H	7-Cl	-O-CH ₂ -3-噻吩基
230	H	7-Cl	-O-CH ₂ -2-噁唑基
231	H	7-Cl	-O-CH ₂ -2-噻唑基
232	H	7-Cl	-O-CH ₂ -4-异噁唑基
233	H	7-Cl	-O-CH ₂ -2-咪唑基
234	H	7-Cl	-NH-甲基
235	H	7-Cl	-NH-乙基
236	H	7-Cl	-NH-正丙基
237	H	7-Cl	-NH-异丙基
238	H	7-Cl	-NH-丁基
239	H	7-Cl	-NH-CH ₂ -环丙基
240	H	7-Cl	-NH-CH ₂ -(1-甲基环丙基)
241	H	7-Cl	-NH-CH ₂ CH ₂ -环丙基
242	H	7-Cl	-NH-CH ₂ -环丁基

243	H	7-Cl	-NH-CH ₂ CH ₂ -环丁基
244	H	7-Cl	-NH-苺基
245	H	7-Cl	-NH-2,2,2-三氟乙基
246	H	7-Cl	-NH-三氟甲基
247	H	7-Cl	-NH-3,3,3-三氟丙基
248	H	7-Cl	-NH-烯丙基
249	H	7-Cl	-NH-炔丙基
250	H	7-Cl	-NH-CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂
251	H	7-Cl	-NH-CH ₂ CH ₂ -(N-吗啉基)
252	H	7-Cl	-NH-CH ₂ -3-吡啶基
253	H	7-Cl	-NH-CH ₂ -4-吡啶基
254	H	7-Cl	-NH-CH ₂ -2-呋喃基
255	H	7-Cl	-NH-CH ₂ -3-呋喃基
256	H	7-Cl	-NH-CH ₂ -2-噻吩基
257	H	7-Cl	-NH-CH ₂ -3-噻吩基
258	H	7-Cl	-NH-CH ₂ -2-噁唑基
259	H	7-Cl	-NH-CH ₂ -2-噻唑基
260	H	7-Cl	-NH-CH ₂ -4-异噁唑基
261	H	7-Cl	-NH-CH ₂ -2-咪唑基
262	H	7-Cl	-苺基
263	H	7-Cl	-2,2,2-三氟乙基
264	H	7-Cl	-三氟甲基
265	H	7-Cl	-甲基
266	H	7-Cl	-乙基
267	H	7-Cl	-丙基
268	H	7-Cl	-异丙基
269	H	7-Cl	-丁基

270	H	7-Cl	-异丁基
271	H	7-Cl	-叔丁基
272	H	7-Cl	-戊基
273	H	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -环丙基
274	H	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -(1-甲基环丙基)
275	H	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -环丙基
276	H	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -环丁基
277	H	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -环丁基
278	H	7-Cl	-CH ₂ -苺基
279	H	7-Cl	-CH ₂ -2,2,2-三氟乙基
280	H	7-Cl	-CH ₂ -三氟甲基
281	H	7-Cl	-CH ₂ -3,3,3-三氟丙基
282	H	7-Cl	-CH ₂ -烯丙基
283	H	7-Cl	-CH ₂ -炔丙基
284	H	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂
285	H	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -(N-吗啉基)
286	H	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -3-吡啶基
287	H	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -4-吡啶基
288	H	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -2-呋喃基
289	H	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -3-呋喃基
290	H	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -2-噻吩基
291	H	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -3-噻吩基
292	H	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -2-噁唑基
293	H	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -2-噻唑基
294	H	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -4-异噁唑基
295	H	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -2-咪唑基
296	H	7-Cl	-C=C-(2-OH)Ph
297	H	7-Cl	-C=C-(3-OH)Ph

327	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -Ph
328	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-Cl)Ph
329	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-Cl)Ph
330	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-Cl)Ph
331	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-F)Ph
332	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-F)Ph
333	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-F)Ph
334	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-OH)Ph
335	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-OH)Ph
336	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-OH)Ph
337	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-OMe)Ph
338	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-OMe)Ph
339	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-OMe)Ph
340	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-CN)Ph
341	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-CN)Ph
342	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-CN)Ph
343	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-NO ₂)Ph
344	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-NO ₂)Ph
345	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-NO ₂)Ph
346	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-NH ₂)Ph
347	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-NH ₂)Ph
348	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-NH ₂)Ph
349	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-NMe ₂)Ph
350	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-NMe ₂)Ph
351	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-NMe ₂)Ph
352	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-吡啶基
353	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-吡啶基
354	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -4-吡啶基
355	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-呋喃基
356	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-呋喃基

298	H	7-Cl	-C=C-(4-OH)Ph
299	H	7-Cl	-C=C-(2-OMe)Ph
300	H	7-Cl	-C=C-(3-OMe)Ph
301	H	7-Cl	-C=C-(4-OMe)Ph
302	H	7-Cl	-C=C-(2-CN)Ph
303	H	7-Cl	-C=C-(3-CN)Ph
304	H	7-Cl	-C=C-(4-CN)Ph
305	H	7-Cl	-C=C-(2-NO ₂)Ph
306	H	7-Cl	-C=C-(3-NO ₂)Ph
307	H	7-Cl	-C=C-(4-NO ₂)Ph
308	H	7-Cl	-C=C-(2-NH ₂)Ph
309	H	7-Cl	-C=C-(3-NH ₂)Ph
310	H	7-Cl	-C=C-(4-NH ₂)Ph
311	H	7-Cl	-C=C-(2-NMe ₂)Ph
312	H	7-Cl	-C=C-(3-NMe ₂)Ph
313	H	7-Cl	-C=C-(4-NMe ₂)Ph
314	H	7-Cl	-C=C-3-吡啶基
315	H	7-Cl	-C=C-4-吡啶基
316	H	7-Cl	-C=C-2-呋喃基
317	H	7-Cl	-C=C-3-呋喃基
318	H	7-Cl	-C=C-2-噻吩基
319	H	7-Cl	-C=C-3-噻吩基
320	H	7-Cl	-C=C-2-噁唑基
321	H	7-Cl	-C=C-2-噻唑基
322	H	7-Cl	-C=C-4-异噁唑基
323	H	7-Cl	-C=C-2-咪唑基
324	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -环丙基
325	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
326	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -CH(OH)Me

357	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -4-呋喃基
358	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-噻吩基
359	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-噁唑基
360	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-噻唑基
361	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -4-异噁唑基
362	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-咪唑基
363	H	7-Cl	-C≡C-环丙基
364	H	7-Cl	-C≡C-Ph
365	H	7-Cl	-C≡C-2-吡啶基
366	H	7-Cl	-C≡C-3-吡啶基
367	H	7-Cl	-C≡C-4-吡啶基
368	H	7-Cl	-C≡C-2-呋喃基
369	H	7-Cl	-C≡C-3-呋喃基
370	H	7-Cl	-C≡C-2-噻吩基
371	H	7-Cl	-C≡C-3-噻吩基
372	H	7-Cl	-C=C-环丙基
373	H	7-Cl	-C=C-Ph
374	H	7-Cl	-C=C-2-吡啶基
375	H	7-Cl	-C=C-3-吡啶基
376	H	7-Cl	-C=C-4-吡啶基
377	H	7-Cl	-C=C-2-呋喃基
378	H	7-Cl	-C=C-3-呋喃基
379	H	7-Cl	-C=C-2-噻吩基
380	H	7-Cl	-C=C-3-噻吩基
381	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -环丙基
382	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -Ph
383	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-吡啶基

384	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-吡啶基
385	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -4-吡啶基
386	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-呋喃基
387	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-呋喃基
388	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-噻吩基
389	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-噻吩基
390	H	7-Cl	-C≡C-环丙基
391	H	7-Cl	-C≡C-Ph
392	H	7-Cl	-C≡C-2-吡啶基
393	H	7-Cl	-C≡C-3-吡啶基
394	H	7-Cl	-C≡C-4-吡啶基
395	H	7-Cl	-C≡C-2-呋喃基
396	H	7-Cl	-C≡C-3-呋喃基
397	H	7-Cl	-C≡C-2-噻吩基
398	H	7-Cl	-C≡C-3-噻吩基
399	H	7-Cl	-C=C-环丙基
400	H	7-Cl	-C=C-Ph
401	H	7-Cl	-C=C-2-吡啶基
402	H	7-Cl	-C=C-3-吡啶基
403	H	7-Cl	-C=C-4-吡啶基
404	H	7-Cl	-C=C-2-呋喃基
405	H	7-Cl	-C=C-3-呋喃基
406	H	7-Cl	-C=C-2-噻吩基
407	H	7-Cl	-C=C-3-噻吩基
408	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -环丙基
409	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -Ph
410	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-吡啶基

411	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-吡啶基
412	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -4-吡啶基
413	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-呋喃基
414	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-呋喃基
415	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-噻吩基
416	H	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-噻吩基
417	3-Cl	7-Cl	-OH
418	3-Cl	7-Cl	-O-甲基
419	3-Cl	7-Cl	-O-乙基
420	3-Cl	7-Cl	-O-正丙基
421	3-Cl	7-Cl	-O-异丙基
422	3-Cl	7-Cl	-O-丁基
423	3-Cl	7-Cl	-O-CH ₂ -环丙基
424	3-Cl	7-Cl	-O-CH ₂ -(1-甲基环丙基)
425	3-Cl	7-Cl	-O-CH ₂ CH ₂ -环丙基
426	3-Cl	7-Cl	-O-CH ₂ -环丁基
427	3-Cl	7-Cl	-O-CH ₂ CH ₂ -环丁基
428	3-Cl	7-Cl	-O-苄基
429	3-Cl	7-Cl	-O-2,2,2-三氟乙基
430	3-Cl	7-Cl	-O-三氟甲基
431	3-Cl	7-Cl	-O-3,3,3-三氟丙基
432	3-Cl	7-Cl	-O-烯丙基
433	3-Cl	7-Cl	-O-炔丙基
434	3-Cl	7-Cl	-O-CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂
435	3-Cl	7-Cl	-O-CH ₂ CH ₂ -(N-吗啉基)
436	3-Cl	7-Cl	-O-CH ₂ -3-吡啶基
437	3-Cl	7-Cl	-O-CH ₂ -4-吡啶基
438	3-Cl	7-Cl	-O-CH ₂ -2-呋喃基

439	3-Cl	7-Cl	-O-CH ₂ -3-呋喃基
440	3-Cl	7-Cl	-O-CH ₂ -2-噻吩基
441	3-Cl	7-Cl	-O-CH ₂ -3-噻吩基
442	3-Cl	7-Cl	-O-CH ₂ -2-噁唑基
443	3-Cl	7-Cl	-O-CH ₂ -2-噻唑基
444	3-Cl	7-Cl	-O-CH ₂ -4-异噁唑基
445	3-Cl	7-Cl	-O-CH ₂ -2-咪唑基
446	3-Cl	7-Cl	-NH-甲基
447	3-Cl	7-Cl	-NH-乙基
448	3-Cl	7-Cl	-NH-正丙基
449	3-Cl	7-Cl	-NH-异丙基
450	3-Cl	7-Cl	-NH-丁基
451	3-Cl	7-Cl	-NH-CH ₂ -环丙基
452	3-Cl	7-Cl	-NH-CH ₂ -(1-甲基环丙基)
453	3-Cl	7-Cl	-NH-CH ₂ CH ₂ -环丙基
454	3-Cl	7-Cl	-NH-CH ₂ -环丁基
455	3-Cl	7-Cl	-NH-CH ₂ CH ₂ -环丁基
456	3-Cl	7-Cl	-NH-苄基
457	3-Cl	7-Cl	-NH-2,2,2-三氟乙基
458	3-Cl	7-Cl	-NH-三氟甲基
459	3-Cl	7-Cl	-NH-3,3,3-三氟丙基
460	3-Cl	7-Cl	-NH-烯丙基
461	3-Cl	7-Cl	-NH-炔丙基
462	3-Cl	7-Cl	-NH-CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂
463	3-Cl	7-Cl	-NH-CH ₂ CH ₂ -(N-吗啉基)
464	3-Cl	7-Cl	-NH-CH ₂ -3-吡啶基
465	3-Cl	7-Cl	-NH-CH ₂ -4-吡啶基

466	3-Cl	7-Cl	-NH-CH ₂ -2-呋喃基
467	3-Cl	7-Cl	-NH-CH ₂ -3-呋喃基
468	3-Cl	7-Cl	-NH-CH ₂ -2-噻吩基
469	3-Cl	7-Cl	-NH-CH ₂ -3-噻吩基
470	3-Cl	7-Cl	-NH-CH ₂ -2-噁唑基
471	3-Cl	7-Cl	-NH-CH ₂ -2-噻唑基
472	3-Cl	7-Cl	-NH-CH ₂ -4-异噁唑基
473	3-Cl	7-Cl	-NH-CH ₂ -2-咪唑基
474	3-Cl	7-Cl	-苺基
475	3-Cl	7-Cl	-2,2,2-三氟乙基
476	3-Cl	7-Cl	-三氟甲基
477	3-Cl	7-Cl	-甲基
478	3-Cl	7-Cl	-乙基
479	3-Cl	7-Cl	-丙基
480	3-Cl	7-Cl	-异丙基
481	3-Cl	7-Cl	-丁基
482	3-Cl	7-Cl	-异丁基
483	3-Cl	7-Cl	-叔丁基
484	3-Cl	7-Cl	-戊基
485	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -环丙基
486	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -(1-甲基环丙基)
487	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -环丙基
488	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -环丁基
489	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -环丁基
490	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ -苺基
491	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ -2,2,2-三氟乙基
492	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ -三氟甲基

493	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ -3,3,3-三氟丙基
494	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ -烯丙基
495	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ -炔丙基
496	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂
497	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -(N-吗啉基)
498	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -3-吡啶基
499	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -4-吡啶基
500	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -2-呋喃基
501	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -3-呋喃基
502	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -2-噻吩基
503	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -3-噻吩基
504	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -2-噁唑基
505	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -2-噻唑基
506	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -4-异噁唑基
507	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -2-咪唑基
508	3-Cl	7-Cl	-C=C-(2-OH)Ph
509	3-Cl	7-Cl	-C=C-(3-OH)Ph
510	3-Cl	7-Cl	-C=C-(4-OH)Ph
511	3-Cl	7-Cl	-C=C-(2-OMe)Ph
512	3-Cl	7-Cl	-C=C-(3-OMe)Ph
513	3-Cl	7-Cl	-C=C-(4-OMe)Ph
514	3-Cl	7-Cl	-C=C-(2-CN)Ph
515	3-Cl	7-Cl	-C=C-(3-CN)Ph
516	3-Cl	7-Cl	-C=C-(4-CN)Ph
517	3-Cl	7-Cl	-C=C-(2-NO ₂)Ph
518	3-Cl	7-Cl	-C=C-(3-NO ₂)Ph
519	3-Cl	7-Cl	-C=C-(4-NO ₂)Ph
520	3-Cl	7-Cl	-C=C-(2-NH ₂)Ph
521	3-Cl	7-Cl	-C=C-(3-NH ₂)Ph

522	3-Cl	7-Cl	-C=C-(4-NH ₂)Ph
523	3-Cl	7-Cl	-C=C-(2-NMe ₂)Ph
524	3-Cl	7-Cl	-C=C-(3-NMe ₂)Ph
525	3-Cl	7-Cl	-C=C-(4-NMe ₂)Ph
526	3-Cl	7-Cl	-C=C-3-吡啶基
527	3-Cl	7-Cl	-C=C-4-吡啶基
528	3-Cl	7-Cl	-C=C-2-呋喃基
529	3-Cl	7-Cl	-C=C-3-呋喃基
530	3-Cl	7-Cl	-C=C-2-噻吩基
531	3-Cl	7-Cl	-C=C-3-噻吩基
532	3-Cl	7-Cl	-C=C-2-噁唑基
533	3-Cl	7-Cl	-C=C-2-噻唑基
534	3-Cl	7-Cl	-C=C-4-异噁唑基
535	3-Cl	7-Cl	-C=C-2-咪唑基
536	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -环丙基
537	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
538	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -CH(OH)Me
539	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -Ph
540	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-Cl)Ph
541	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-Cl)Ph
542	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-Cl)Ph
543	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-F)Ph
544	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-F)Ph
545	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-F)Ph
546	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-OH)Ph
547	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-OH)Ph
548	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-OH)Ph
549	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-OMe)Ph
550	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-OMe)Ph

551	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-OMe)Ph
552	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-CN)Ph
553	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-CN)Ph
554	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-CN)Ph
555	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-NO ₂)Ph
556	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-NO ₂)Ph
557	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-NO ₂)Ph
558	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-NH ₂)Ph
559	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-NH ₂)Ph
560	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-NH ₂)Ph
561	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-NMe ₂)Ph
562	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-NMe ₂)Ph
563	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-NMe ₂)Ph
564	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-吡啶基
565	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-吡啶基
566	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -4-吡啶基
567	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-呋喃基
568	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-呋喃基
569	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -4-呋喃基
570	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-噻吩基
571	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-噁唑基
572	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-噻唑基
573	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -4-异噁唑基
574	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-咪唑基
575	3-Cl	7-Cl	-C≡C-环丙基
576	3-Cl	7-Cl	-C≡C-Ph
577	3-Cl	7-Cl	-C≡C-2-吡啶基
578	3-Cl	7-Cl	-C≡C-3-吡啶基
579	3-Cl	7-Cl	-C≡C-4-吡啶基

580	3-Cl	7-Cl	-C≡C-2-呋喃基
581	3-Cl	7-Cl	-C≡C-3-呋喃基
582	3-Cl	7-Cl	-C≡C-2-噻吩基
583	3-Cl	7-Cl	-C≡C-3-噻吩基
584	3-Cl	7-Cl	-C=C-环丙基
585	3-Cl	7-Cl	-C=C-Ph
586	3-Cl	7-Cl	-C=C-2-吡啶基
587	3-Cl	7-Cl	-C=C-3-吡啶基
588	3-Cl	7-Cl	-C=C-4-吡啶基
589	3-Cl	7-Cl	-C=C-2-呋喃基
590	3-Cl	7-Cl	-C=C-3-呋喃基
591	3-Cl	7-Cl	-C=C-2-噻吩基
592	3-Cl	7-Cl	-C=C-3-噻吩基
593	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -环丙基
594	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -Ph
595	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-吡啶基
596	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-吡啶基
597	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -4-吡啶基
598	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-呋喃基
599	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-呋喃基
600	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-噻吩基
601	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-噻吩基
602	3-Cl	7-Cl	-C≡C-环丙基
603	3-Cl	7-Cl	-C≡C-Ph
604	3-Cl	7-Cl	-C≡C-2-吡啶基
605	3-Cl	7-Cl	-C≡C-3-吡啶基
606	3-Cl	7-Cl	-C≡C-4-吡啶基

607	3-Cl	7-Cl	-C≡C-2-呋喃基
608	3-Cl	7-Cl	-C≡C-3-呋喃基
609	3-Cl	7-Cl	-C≡C-2-噻吩基
610	3-Cl	7-Cl	-C≡C-3-噻吩基
611	3-Cl	7-Cl	-C=C-环丙基
612	3-Cl	7-Cl	-C=C-Ph
613	3-Cl	7-Cl	-C=C-2-吡啶基
614	3-Cl	7-Cl	-C=C-3-吡啶基
615	3-Cl	7-Cl	-C=C-4-吡啶基
616	3-Cl	7-Cl	-C=C-2-呋喃基
617	3-Cl	7-Cl	-C=C-3-呋喃基
618	3-Cl	7-Cl	-C=C-2-噻吩基
619	3-Cl	7-Cl	-C=C-3-噻吩基
620	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -环丙基
621	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -Ph
622	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-吡啶基
623	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-吡啶基
624	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -4-吡啶基
625	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-呋喃基
626	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-呋喃基
627	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-噻吩基
628	3-Cl	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-噻吩基
629	2-Me	7-Cl	-OH
630	2-Me	7-Cl	-O-甲基
631	2-Me	7-Cl	-O-乙基
632	2-Me	7-Cl	-O-正丙基
633	2-Me	7-Cl	-O-异丙基
634	2-Me	7-Cl	-O-丁基

635	2-Me	7-Cl	-O-CH ₂ -环丙基
636	2-Me	7-Cl	-O-CH ₂ -(1-甲基环丙基)
637	2-Me	7-Cl	-O-CH ₂ CH ₂ -环丙基
638	2-Me	7-Cl	-O-CH ₂ -环丁基
639	2-Me	7-Cl	-O-CH ₂ CH ₂ -环丁基
640	2-Me	7-Cl	-O-苄基
641	2-Me	7-Cl	-O-2,2,2-三氟乙基
642	2-Me	7-Cl	-O-三氟甲基
643	2-Me	7-Cl	-O-3,3,3-三氟丙基
644	2-Me	7-Cl	-O-烯丙基
645	2-Me	7-Cl	-O-炔丙基
646	2-Me	7-Cl	-O-CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂
647	2-Me	7-Cl	-O-CH ₂ CH ₂ -(N-吗啉基)
648	2-Me	7-Cl	-O-CH ₂ -3-吡啶基
649	2-Me	7-Cl	-O-CH ₂ -4-吡啶基
650	2-Me	7-Cl	-O-CH ₂ -2-呋喃基
651	2-Me	7-Cl	-O-CH ₂ -3-呋喃基
652	2-Me	7-Cl	-O-CH ₂ -2-噻吩基
653	2-Me	7-Cl	-O-CH ₂ -3-噻吩基
654	2-Me	7-Cl	-O-CH ₂ -2-噁唑基
655	2-Me	7-Cl	-O-CH ₂ -2-噻唑基
656	2-Me	7-Cl	-O-CH ₂ -4-异噁唑基
657	2-Me	7-Cl	-O-CH ₂ -2-咪唑基
658	2-Me	7-Cl	-NH-甲基
659	2-Me	7-Cl	-NH-乙基
660	2-Me	7-Cl	-NH-正丙基
661	2-Me	7-Cl	-NH-异丙基

662	2-Me	7-Cl	-NH-丁基
663	2-Me	7-Cl	-NH-CH ₂ -环丙基
664	2-Me	7-Cl	-NH-CH ₂ -(1-甲基环丙基)
665	2-Me	7-Cl	-NH-CH ₂ CH ₂ -环丙基
666	2-Me	7-Cl	-NH-CH ₂ -环丁基
667	2-Me	7-Cl	-NH-CH ₂ CH ₂ -环丁基
668	2-Me	7-Cl	-NH-苄基
669	2-Me	7-Cl	-NH-2,2,2-三氟乙基
670	2-Me	7-Cl	-NH-三氟甲基
671	2-Me	7-Cl	-NH-3,3,3-三氟丙基
672	2-Me	7-Cl	-NH-烯丙基
673	2-Me	7-Cl	-NH-炔丙基
674	2-Me	7-Cl	-NH-CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂
675	2-Me	7-Cl	-NH-CH ₂ CH ₂ -(N-吗啉基)
676	2-Me	7-Cl	-NH-CH ₂ -3-吡啶基
677	2-Me	7-Cl	-NH-CH ₂ -4-吡啶基
678	2-Me	7-Cl	-NH-CH ₂ -2-呋喃基
679	2-Me	7-Cl	-NH-CH ₂ -3-呋喃基
680	2-Me	7-Cl	-NH-CH ₂ -2-噻吩基
681	2-Me	7-Cl	-NH-CH ₂ -3-噻吩基
682	2-Me	7-Cl	-NH-CH ₂ -2-噁唑基
683	2-Me	7-Cl	-NH-CH ₂ -2-噻唑基
684	2-Me	7-Cl	-NH-CH ₂ -4-异噁唑基
685	2-Me	7-Cl	-NH-CH ₂ -2-咪唑基
686	2-Me	7-Cl	-苄基
687	2-Me	7-Cl	-2,2,2-三氟乙基
688	2-Me	7-Cl	-三氟甲基

689	2-Me	7-Cl	-甲基
690	2-Me	7-Cl	-乙基
691	2-Me	7-Cl	-丙基
692	2-Me	7-Cl	-异丙基
693	2-Me	7-Cl	-丁基
694	2-Me	7-Cl	-异丁基
695	2-Me	7-Cl	-叔丁基
696	2-Me	7-Cl	-戊基
697	2-Me	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -环丙基
698	2-Me	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -(1-甲基环丙基)
699	2-Me	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -环丙基
700	2-Me	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -环丁基
701	2-Me	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -环丁基
702	2-Me	7-Cl	-CH ₂ -苄基
703	2-Me	7-Cl	-CH ₂ -2,2,2-三氟乙基
704	2-Me	7-Cl	-CH ₂ -三氟甲基
705	2-Me	7-Cl	-CH ₂ -3,3,3-三氟丙基
706	2-Me	7-Cl	-CH ₂ -烯丙基
707	2-Me	7-Cl	-CH ₂ -炔丙基
708	2-Me	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂
709	2-Me	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -(N-吗啉基)
710	2-Me	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -3-吡啶基
711	2-Me	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -4-吡啶基
712	2-Me	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -2-呋喃基
713	2-Me	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -3-呋喃基
714	2-Me	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -2-噻吩基
715	2-Me	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -3-噻吩基

716	2-Me	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -2-噁唑基
717	2-Me	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -2-噻唑基
718	2-Me	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -4-异噁唑基
719	2-Me	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -2-咪唑基
720	2-Me	7-Cl	-C=C-(2-OH)Ph
721	2-Me	7-Cl	-C=C-(3-OH)Ph
722	2-Me	7-Cl	-C=C-(4-OH)Ph
723	2-Me	7-Cl	-C=C-(2-OMe)Ph
724	2-Me	7-Cl	-C=C-(3-OMe)Ph
725	2-Me	7-Cl	-C=C-(4-OMe)Ph
726	2-Me	7-Cl	-C=C-(2-CN)Ph
727	2-Me	7-Cl	-C=C-(3-CN)Ph
728	2-Me	7-Cl	-C=C-(4-CN)Ph
729	2-Me	7-Cl	-C=C-(2-NO ₂)Ph
730	2-Me	7-Cl	-C=C-(3-NO ₂)Ph
731	2-Me	7-Cl	-C=C-(4-NO ₂)Ph
732	2-Me	7-Cl	-C=C-(2-NH ₂)Ph
733	2-Me	7-Cl	-C=C-(3-NH ₂)Ph
734	2-Me	7-Cl	-C=C-(4-NH ₂)Ph
735	2-Me	7-Cl	-C=C-(2-NMe ₂)Ph
736	2-Me	7-Cl	-C=C-(3-NMe ₂)Ph
737	2-Me	7-Cl	-C=C-(4-NMe ₂)Ph
738	2-Me	7-Cl	-C=C-3-吡啶基
739	2-Me	7-Cl	-C=C-4-吡啶基
740	2-Me	7-Cl	-C=C-2-呋喃基
741	2-Me	7-Cl	-C=C-3-呋喃基
742	2-Me	7-Cl	-C=C-2-噻吩基
743	2-Me	7-Cl	-C=C-3-噻吩基
744	2-Me	7-Cl	-C=C-2-噁唑基

745	2-Me	7-Cl	-C=C-2-噻唑基
746	2-Me	7-Cl	-C=C-4-异噻唑基
747	2-Me	7-Cl	-C=C-2-咪唑基
748	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -环丙基
749	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
750	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -CH(OH)Me
751	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -Ph
752	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-Cl)Ph
753	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-Cl)Ph
754	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-Cl)Ph
755	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-F)Ph
756	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-F)Ph
757	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-F)Ph
758	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-OH)Ph
759	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-OH)Ph
760	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-OH)Ph
761	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-OMe)Ph
762	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-OMe)Ph
763	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-OMe)Ph
764	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-CN)Ph
765	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-CN)Ph
766	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-CN)Ph
767	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-NO ₂)Ph
768	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-NO ₂)Ph
769	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-NO ₂)Ph
770	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-NH ₂)Ph
771	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-NH ₂)Ph
772	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-NH ₂)Ph
773	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-NMe ₂)Ph
774	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-NMe ₂)Ph

775	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-NMe ₂)Ph
776	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-吡啶基
777	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-吡啶基
778	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -4-吡啶基
779	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-呋喃基
780	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-呋喃基
781	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -4-呋喃基
782	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-噻吩基
783	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-噁唑基
784	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-噻唑基
785	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -4-异噁唑基
786	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-咪唑基
787	2-Me	7-Cl	-C≡C-环丙基
788	2-Me	7-Cl	-C≡C-Ph
789	2-Me	7-Cl	-C≡C-2-吡啶基
790	2-Me	7-Cl	-C≡C-3-吡啶基
791	2-Me	7-Cl	-C≡C-4-吡啶基
792	2-Me	7-Cl	-C≡C-2-呋喃基
793	2-Me	7-Cl	-C≡C-3-呋喃基
794	2-Me	7-Cl	-C≡C-2-噻吩基
795	2-Me	7-Cl	-C≡C-3-噻吩基
796	2-Me	7-Cl	-C=C-环丙基
797	2-Me	7-Cl	-C=C-Ph
798	2-Me	7-Cl	-C=C-2-吡啶基
799	2-Me	7-Cl	-C=C-3-吡啶基
800	2-Me	7-Cl	-C=C-4-吡啶基
801	2-Me	7-Cl	-C=C-2-呋喃基

802	2-Me	7-Cl	-C=C-3-呋喃基
803	2-Me	7-Cl	-C=C-2-噻吩基
804	2-Me	7-Cl	-C=C-3-噻吩基
805	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -环丙基
806	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -Ph
807	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-吡啶基
808	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-吡啶基
809	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -4-吡啶基
810	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-呋喃基
811	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-呋喃基
812	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-噻吩基
813	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-噻吩基
814	2-Me	7-Cl	-C≡C-环丙基
815	2-Me	7-Cl	-C≡C-Ph
816	2-Me	7-Cl	-C≡C-2-吡啶基
817	2-Me	7-Cl	-C≡C-3-吡啶基
818	2-Me	7-Cl	-C≡C-4-吡啶基
819	2-Me	7-Cl	-C≡C-2-呋喃基
820	2-Me	7-Cl	-C≡C-3-呋喃基
821	2-Me	7-Cl	-C≡C-2-噻吩基
822	2-Me	7-Cl	-C≡C-3-噻吩基
823	2-Me	7-Cl	-C=C-环丙基
824	2-Me	7-Cl	-C=C-Ph
825	2-Me	7-Cl	-C=C-2-吡啶基
826	2-Me	7-Cl	-C=C-3-吡啶基
827	2-Me	7-Cl	-C=C-4-吡啶基
828	2-Me	7-Cl	-C=C-2-呋喃基

829	2-Me	7-Cl	-C=C-3-呋喃基
830	2-Me	7-Cl	-C=C-2-噻吩基
831	2-Me	7-Cl	-C=C-3-噻吩基
832	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -环丙基
833	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -Ph
834	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-吡啶基
835	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-吡啶基
836	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -4-吡啶基
837	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-呋喃基
838	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-呋喃基
839	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-噻吩基
840	2-Me	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-噻吩基
841	2-OH	7-Cl	-OH
842	2-OH	7-Cl	-O-甲基
843	2-OH	7-Cl	-O-乙基
844	2-OH	7-Cl	-O-正丙基
845	2-OH	7-Cl	-O-异丙基
846	2-OH	7-Cl	-O-丁基
847	2-OH	7-Cl	-O-CH ₂ -环丙基
848	2-OH	7-Cl	-O-CH ₂ -(1-甲基环丙基)
849	2-OH	7-Cl	-O-CH ₂ CH ₂ -环丙基
850	2-OH	7-Cl	-O-CH ₂ -环丁基
851	2-OH	7-Cl	-O-CH ₂ CH ₂ -环丁基
852	2-OH	7-Cl	-O-苄基
853	2-OH	7-Cl	-O-2,2,2-三氟乙基
854	2-OH	7-Cl	-O-三氟甲基
855	2-OH	7-Cl	-O-3,3,3-三氟丙基
856	2-OH	7-Cl	-O-烯丙基

857	2-OH	7-Cl	-O-炔丙基
858	2-OH	7-Cl	-O-CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂
859	2-OH	7-Cl	-O-CH ₂ CH ₂ -(N-吗啉基)
860	2-OH	7-Cl	-O-CH ₂ -3-吡啶基
861	2-OH	7-Cl	-O-CH ₂ -4-吡啶基
862	2-OH	7-Cl	-O-CH ₂ -2-呋喃基
863	2-OH	7-Cl	-O-CH ₂ -3-呋喃基
864	2-OH	7-Cl	-O-CH ₂ -2-噻吩基
865	2-OH	7-Cl	-O-CH ₂ -3-噻吩基
866	2-OH	7-Cl	-O-CH ₂ -2-噁唑基
867	2-OH	7-Cl	-O-CH ₂ -2-噻唑基
868	2-OH	7-Cl	-O-CH ₂ -4-异噁唑基
869	2-OH	7-Cl	-O-CH ₂ -2-咪唑基
870	2-OH	7-Cl	-NH-甲基
871	2-OH	7-Cl	-NH-乙基
872	2-OH	7-Cl	-NH-正丙基
873	2-OH	7-Cl	-NH-异丙基
874	2-OH	7-Cl	-NH-丁基
875	2-OH	7-Cl	-NH-CH ₂ -环丙基
876	2-OH	7-Cl	-NH-CH ₂ -(1-甲基环丙基)
877	2-OH	7-Cl	-NH-CH ₂ CH ₂ -环丙基
878	2-OH	7-Cl	-NH-CH ₂ -环丁基
879	2-OH	7-Cl	-NH-CH ₂ CH ₂ -环丁基
880	2-OH	7-Cl	-NH-苄基
881	2-OH	7-Cl	-NH-2,2,2-三氟乙基
882	2-OH	7-Cl	-NH-三氟甲基
883	2-OH	7-Cl	-NH-3,3,3-三氟丙基

884	2-OH	7-Cl	-NH-烯丙基
885	2-OH	7-Cl	-NH-炔丙基
886	2-OH	7-Cl	-NH-CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂
887	2-OH	7-Cl	-NH-CH ₂ CH ₂ -(N-吗啉基)
888	2-OH	7-Cl	-NH-CH ₂ -3-吡啶基
889	2-OH	7-Cl	-NH-CH ₂ -4-吡啶基
890	2-OH	7-Cl	-NH-CH ₂ -2-呋喃基
891	2-OH	7-Cl	-NH-CH ₂ -3-呋喃基
892	2-OH	7-Cl	-NH-CH ₂ -2-噻吩基
893	2-OH	7-Cl	-NH-CH ₂ -3-噻吩基
894	2-OH	7-Cl	-NH-CH ₂ -2-噁唑基
895	2-OH	7-Cl	-NH-CH ₂ -2-噻唑基
896	2-OH	7-Cl	-NH-CH ₂ -4-异噁唑基
897	2-OH	7-Cl	-NH-CH ₂ -2-咪唑基
898	2-OH	7-Cl	-苄基
899	2-OH	7-Cl	-2,2,2-三氟乙基
900	2-OH	7-Cl	-三氟甲基
901	2-OH	7-Cl	-甲基
902	2-OH	7-Cl	-乙基
903	2-OH	7-Cl	-丙基
904	2-OH	7-Cl	-异丙基
905	2-OH	7-Cl	-丁基
906	2-OH	7-Cl	-异丁基
907	2-OH	7-Cl	-叔丁基
908	2-OH	7-Cl	-戊基
909	2-OH	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -环丙基
910	2-OH	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -(1-甲基环丙基)

911	2-OH	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -环丙基
912	2-OH	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -环丁基
913	2-OH	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -环丁基
914	2-OH	7-Cl	-CH ₂ -苄基
915	2-OH	7-Cl	-CH ₂ -2,2,2-三氟乙基
916	2-OH	7-Cl	-CH ₂ -三氟甲基
917	2-OH	7-Cl	-CH ₂ -3,3,3-三氟丙基
918	2-OH	7-Cl	-CH ₂ -烯丙基
919	2-OH	7-Cl	-CH ₂ -炔丙基
920	2-OH	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂
921	2-OH	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -(N-吗啉基)
922	2-OH	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -3-吡啶基
923	2-OH	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -4-吡啶基
924	2-OH	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -2-呋喃基
925	2-OH	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -3-呋喃基
926	2-OH	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -2-噻吩基
927	2-OH	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -3-噻吩基
928	2-OH	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -2-噁唑基
929	2-OH	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -2-噻唑基
930	2-OH	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -4-异噁唑基
931	2-OH	7-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -2-咪唑基
932	2-OH	7-Cl	-C=C-(2-OH)Ph
933	2-OH	7-Cl	-C=C-(3-OH)Ph
934	2-OH	7-Cl	-C=C-(4-OH)Ph
935	2-OH	7-Cl	-C=C-(2-OMe)Ph
936	2-OH	7-Cl	-C=C-(3-OMe)Ph
937	2-OH	7-Cl	-C=C-(4-OMe)Ph
938	2-OH	7-Cl	-C=C-(2-CN)Ph

939	2-OH	7-Cl	-C=C-(3-CN)Ph
940	2-OH	7-Cl	-C=C-(4-CN)Ph
941	2-OH	7-Cl	-C=C-(2-NO ₂)Ph
942	2-OH	7-Cl	-C=C-(3-NO ₂)Ph
943	2-OH	7-Cl	-C=C-(4-NO ₂)Ph
944	2-OH	7-Cl	-C=C-(2-NH ₂)Ph
945	2-OH	7-Cl	-C=C-(3-NH ₂)Ph
946	2-OH	7-Cl	-C=C-(4-NH ₂)Ph
947	2-OH	7-Cl	-C=C-(2-NMe ₂)Ph
948	2-OH	7-Cl	-C=C-(3-NMe ₂)Ph
949	2-OH	7-Cl	-C=C-(4-NMe ₂)Ph
950	2-OH	7-Cl	-C=C-3-吡啶基
951	2-OH	7-Cl	-C=C-4-吡啶基
952	2-OH	7-Cl	-C=C-2-呋喃基
953	2-OH	7-Cl	-C=C-3-呋喃基
954	2-OH	7-Cl	-C=C-2-噻吩基
955	2-OH	7-Cl	-C=C-3-噻吩基
956	2-OH	7-Cl	-C=C-2-噁唑基
957	2-OH	7-Cl	-C=C-2-噻唑基
958	2-OH	7-Cl	-C=C-4-异噁唑基
959	2-OH	7-Cl	-C=C-2-咪唑基
960	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -环丙基
961	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
962	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -CH(OH)Me
963	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -Ph
964	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-Cl)Ph
965	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-Cl)Ph
966	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-Cl)Ph
967	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-F)Ph

968	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-F)Ph
969	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-F)Ph
970	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-OH)Ph
971	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-OH)Ph
972	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-OH)Ph
973	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-OMe)Ph
974	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-OMe)Ph
975	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-OMe)Ph
976	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-CN)Ph
977	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-CN)Ph
978	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-CN)Ph
979	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-NO ₂)Ph
980	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-NO ₂)Ph
981	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-NO ₂)Ph
982	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-NH ₂)Ph
983	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-NH ₂)Ph
984	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-NH ₂)Ph
985	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(2-NMe ₂)Ph
986	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(3-NMe ₂)Ph
987	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -(4-NMe ₂)Ph
988	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-吡啶基
989	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-吡啶基
990	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -4-吡啶基
991	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-呋喃基
992	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-呋喃基
993	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -4-呋喃基
994	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-噻吩基
995	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-噁唑基
996	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-噻唑基
997	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -4-异噁唑基

998	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-咪唑基
999	2-OH	7-Cl	-C≡C-环丙基
1000	2-OH	7-Cl	-C≡C-Ph
1001	2-OH	7-Cl	-C≡C-2-吡啶基
1002	2-OH	7-Cl	-C≡C-3-吡啶基
1003	2-OH	7-Cl	-C≡C-4-吡啶基
1004	2-OH	7-Cl	-C≡C-2-呋喃基
1005	2-OH	7-Cl	-C≡C-3-呋喃基
1006	2-OH	7-Cl	-C≡C-2-噻吩基
1007	2-OH	7-Cl	-C≡C-3-噻吩基
1008	2-OH	7-Cl	-C=C-环丙基
1009	2-OH	7-Cl	-C=C-Ph
1010	2-OH	7-Cl	-C=C-2-吡啶基
1011	2-OH	7-Cl	-C=C-3-吡啶基
1012	2-OH	7-Cl	-C=C-4-吡啶基
1013	2-OH	7-Cl	-C=C-2-呋喃基
1014	2-OH	7-Cl	-C=C-3-呋喃基
1015	2-OH	7-Cl	-C=C-2-噻吩基
1016	2-OH	7-Cl	-C=C-3-噻吩基
1017	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -环丙基
1018	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -Ph
1019	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-吡啶基
1020	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-吡啶基
1021	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -4-吡啶基
1022	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-呋喃基
1023	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-呋喃基
1024	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-噻吩基

1052	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-噻吩基
1053	H	7-F	-OH
1054	H	7-F	-O-甲基
1055	H	7-F	-O-乙基
1056	H	7-F	-O-正丙基
1057	H	7-F	-O-异丙基
1058	H	7-F	-O-丁基
1059	H	7-F	-O-CH ₂ -环丙基
1060	H	7-F	-O-CH ₂ -(1-甲基环丙基)
1061	H	7-F	-O-CH ₂ CH ₂ -环丙基
1062	H	7-F	-O-CH ₂ -环丁基
1063	H	7-F	-O-CH ₂ CH ₂ -环丁基
1064	H	7-F	-O-苄基
1065	H	7-F	-O-2,2,2-三氟乙基
1066	H	7-F	-O-三氟甲基
1067	H	7-F	-O-3,3,3-三氟丙基
1068	H	7-F	-O-烯丙基
1069	H	7-F	-O-炔丙基
1070	H	7-F	-O-CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂
1071	H	7-F	-O-CH ₂ CH ₂ -(N-吗啉基)
1072	H	7-F	-O-CH ₂ -3-吡啶基
1073	H	7-F	-O-CH ₂ -4-吡啶基
1074	H	7-F	-O-CH ₂ -2-呋喃基
1075	H	7-F	-O-CH ₂ -3-呋喃基
1076	H	7-F	-O-CH ₂ -2-噻吩基
1077	H	7-F	-O-CH ₂ -3-噻吩基
1078	H	7-F	-O-CH ₂ -2-噁唑基
1079	H	7-F	-O-CH ₂ -2-噻唑基

1025	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-噻吩基
1026	2-OH	7-Cl	-C≡C-环丙基
1027	2-OH	7-Cl	-C≡C-Ph
1028	2-OH	7-Cl	-C≡C-2-吡啶基
1029	2-OH	7-Cl	-C≡C-3-吡啶基
1030	2-OH	7-Cl	-C≡C-4-吡啶基
1031	2-OH	7-Cl	-C≡C-2-呋喃基
1032	2-OH	7-Cl	-C≡C-3-呋喃基
1033	2-OH	7-Cl	-C≡C-2-噻吩基
1034	2-OH	7-Cl	-C≡C-3-噻吩基
1035	2-OH	7-Cl	-C=C-环丙基
1036	2-OH	7-Cl	-C=C-Ph
1037	2-OH	7-Cl	-C=C-2-吡啶基
1038	2-OH	7-Cl	-C=C-3-吡啶基
1039	2-OH	7-Cl	-C=C-4-吡啶基
1040	2-OH	7-Cl	-C=C-2-呋喃基
1041	2-OH	7-Cl	-C=C-3-呋喃基
1042	2-OH	7-Cl	-C=C-2-噻吩基
1043	2-OH	7-Cl	-C=C-3-噻吩基
1044	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -环丙基
1045	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -Ph
1046	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-吡啶基
1047	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-吡啶基
1048	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -4-吡啶基
1049	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-呋喃基
1050	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -3-呋喃基
1051	2-OH	7-Cl	-CH ₂ CH ₂ -2-噻吩基

1080	H	7-F	-O-CH ₂ -4-异噁唑基
1081	H	7-F	-O-CH ₂ -2-咪唑基
1082	H	7-F	-NH-甲基
1083	H	7-F	-NH-乙基
1084	H	7-F	-NH-正丙基
1085	H	7-F	-NH-异丙基
1086	H	7-F	-NH-丁基
1087	H	7-F	-NH-CH ₂ -环丙基
1088	H	7-F	-NH-CH ₂ -(1-甲基环丙基)
1089	H	7-F	-NH-CH ₂ CH ₂ -环丙基
1090	H	7-F	-NH-CH ₂ -环丁基
1091	H	7-F	-NH-CH ₂ CH ₂ -环丁基
1092	H	7-F	-NH-苄基
1093	H	7-F	-NH-2,2,2-三氟乙基
1094	H	7-F	-NH-三氟甲基
1095	H	7-F	-NH-3,3,3-三氟丙基
1096	H	7-F	-NH-烯丙基
1097	H	7-F	-NH-炔丙基
1098	H	7-F	-NH-CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂
1099	H	7-F	-NH-CH ₂ CH ₂ -(N-吗啉基)
1100	H	7-F	-NH-CH ₂ -3-吡啶基
1101	H	7-F	-NH-CH ₂ -4-吡啶基
1102	H	7-F	-NH-CH ₂ -2-呋喃基
1103	H	7-F	-NH-CH ₂ -3-呋喃基
1104	H	7-F	-NH-CH ₂ -2-噻吩基
1105	H	7-F	-NH-CH ₂ -3-噻吩基
1106	H	7-F	-NH-CH ₂ -2-噁唑基

1107	H	7-F	-NH-CH ₂ -2-噻唑基
1108	H	7-F	-NH-CH ₂ -4-异噻唑基
1109	H	7-F	-NH-CH ₂ -2-咪唑基
1110	H	7-F	-苄基
1111	H	7-F	-2,2,2-三氟乙基
1112	H	7-F	-三氟甲基
1113	H	7-F	-甲基
1114	H	7-F	-乙基
1115	H	7-F	-丙基
1116	H	7-F	-异丙基
1117	H	7-F	-丁基
1118	H	7-F	-异丁基
1119	H	7-F	-叔丁基
1120	H	7-F	-戊基
1121	H	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -环丙基
1122	H	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -(1-甲基环丙基)
1123	H	7-F	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -环丙基
1124	H	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -环丁基
1125	H	7-F	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -环丁基
1126	H	7-F	-CH ₂ -苄基
1127	H	7-F	-CH ₂ -2,2,2-三氟乙基
1128	H	7-F	-CH ₂ -三氟甲基
1129	H	7-F	-CH ₂ -3,3,3-三氟丙基
1130	H	7-F	-CH ₂ -烯丙基
1131	H	7-F	-CH ₂ -炔丙基
1132	H	7-F	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂
1133	H	7-F	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -(N-吗啉基)

1134	H	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -3-吡啶基
1135	H	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -4-吡啶基
1136	H	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -2-呋喃基
1137	H	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -3-呋喃基
1138	H	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -2-噻吩基
1139	H	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -3-噻吩基
1140	H	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -2-噁唑基
1141	H	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -2-噻唑基
1142	H	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -4-异噁唑基
1143	H	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -2-咪唑基
1144	H	7-F	-C=C-(2-OH)Ph
1145	H	7-F	-C=C-(3-OH)Ph
1146	H	7-F	-C=C-(4-OH)Ph
1147	H	7-F	-C=C-(2-OMe)Ph
1148	H	7-F	-C=C-(3-OMe)Ph
1149	H	7-F	-C=C-(4-OMe)Ph
1150	H	7-F	-C=C-(2-CN)Ph
1151	H	7-F	-C=C-(3-CN)Ph
1152	H	7-F	-C=C-(4-CN)Ph
1153	H	7-F	-C=C-(2-NO ₂)Ph
1154	H	7-F	-C=C-(3-NO ₂)Ph
1155	H	7-F	-C=C-(4-NO ₂)Ph
1156	H	7-F	-C=C-(2-NH ₂)Ph
1157	H	7-F	-C=C-(3-NH ₂)Ph
1158	H	7-F	-C=C-(4-NH ₂)Ph
1159	H	7-F	-C=C-(2-NMe ₂)Ph
1160	H	7-F	-C=C-(3-NMe ₂)Ph
1161	H	7-F	-C=C-(4-NMe ₂)Ph
1162	H	7-F	-C=C-3-吡啶基

1163	H	7-F	-C=C-4-吡啶基
1164	H	7-F	-C=C-2-呋喃基
1165	H	7-F	-C=C-3-呋喃基
1166	H	7-F	-C=C-2-噻吩基
1167	H	7-F	-C=C-3-噻吩基
1168	H	7-F	-C=C-2-噁唑基
1169	H	7-F	-C=C-2-噻唑基
1170	H	7-F	-C=C-4-异噁唑基
1171	H	7-F	-C=C-2-咪唑基
1172	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -环丙基
1173	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1174	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -CH(OH)Me
1175	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -Ph
1176	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-Cl)Ph
1177	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-Cl)Ph
1178	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-Cl)Ph
1179	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-F)Ph
1180	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-F)Ph
1181	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-F)Ph
1182	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-OH)Ph
1183	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-OH)Ph
1184	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-OH)Ph
1185	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-OMe)Ph
1186	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-OMe)Ph
1187	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-OMe)Ph
1188	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-CN)Ph
1189	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-CN)Ph
1190	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-CN)Ph
1191	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-NO ₂)Ph
1192	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-NO ₂)Ph

1193	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-NO ₂)Ph
1194	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-NH ₂)Ph
1195	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-NH ₂)Ph
1196	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-NH ₂)Ph
1197	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-NMe ₂)Ph
1198	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-NMe ₂)Ph
1199	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-NMe ₂)Ph
1200	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-吡啶基
1201	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-吡啶基
1202	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -4-吡啶基
1203	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-呋喃基
1204	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-呋喃基
1205	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -4-呋喃基
1206	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-噻吩基
1207	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-噁唑基
1208	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-噻唑基
1209	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -4-异噁唑基
1210	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-咪唑基
1211	H	7-F	-C≡C-环丙基
1212	H	7-F	-C≡C-Ph
1213	H	7-F	-C≡C-2-吡啶基
1214	H	7-F	-C≡C-3-吡啶基
1215	H	7-F	-C≡C-4-吡啶基
1216	H	7-F	-C≡C-2-呋喃基
1217	H	7-F	-C≡C-3-呋喃基
1218	H	7-F	-C≡C-2-噻吩基
1219	H	7-F	-C≡C-3-噻吩基
1220	H	7-F	-C=C-环丙基

1221	H	7-F	-C=C-Ph
1222	H	7-F	-C=C-2-吡啶基
1223	H	7-F	-C=C-3-吡啶基
1224	H	7-F	-C=C-4-吡啶基
1225	H	7-F	-C=C-2-呋喃基
1226	H	7-F	-C=C-3-呋喃基
1227	H	7-F	-C=C-2-噻吩基
1228	H	7-F	-C=C-3-噻吩基
1229	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -环丙基
1230	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -Ph
1231	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-吡啶基
1232	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-吡啶基
1233	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -4-吡啶基
1234	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-呋喃基
1235	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-呋喃基
1236	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-噻吩基
1237	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-噻吩基
1238	H	7-F	-C≡C-环丙基
1239	H	7-F	-C≡C-Ph
1240	H	7-F	-C≡C-2-吡啶基
1241	H	7-F	-C≡C-3-吡啶基
1242	H	7-F	-C≡C-4-吡啶基
1243	H	7-F	-C≡C-2-呋喃基
1244	H	7-F	-C≡C-3-呋喃基
1245	H	7-F	-C≡C-2-噻吩基
1246	H	7-F	-C≡C-3-噻吩基
1247	H	7-F	-C=C-环丙基
1248	H	7-F	-C=C-Ph

1277	3-Cl	7-F	-O-2,2,2-三氟乙基
1278	3-Cl	7-F	-O-三氟甲基
1279	3-Cl	7-F	-O-3,3,3-三氟丙基
1280	3-Cl	7-F	-O-烯丙基
1281	3-Cl	7-F	-O-炔丙基
1282	3-Cl	7-F	-O-CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂
1283	3-Cl	7-F	-O-CH ₂ CH ₂ -(N-吗啉基)
1284	3-Cl	7-F	-O-CH ₂ -3-吡啶基
1285	3-Cl	7-F	-O-CH ₂ -4-吡啶基
1286	3-Cl	7-F	-O-CH ₂ -2-呋喃基
1287	3-Cl	7-F	-O-CH ₂ -3-呋喃基
1288	3-Cl	7-F	-O-CH ₂ -2-噻吩基
1289	3-Cl	7-F	-O-CH ₂ -3-噻吩基
1290	3-Cl	7-F	-O-CH ₂ -2-噁唑基
1291	3-Cl	7-F	-O-CH ₂ -2-噻唑基
1292	3-Cl	7-F	-O-CH ₂ -4-异噁唑基
1293	3-Cl	7-F	-O-CH ₂ -2-咪唑基
1294	3-Cl	7-F	-NH-甲基
1295	3-Cl	7-F	-NH-乙基
1296	3-Cl	7-F	-NH-正丙基
1297	3-Cl	7-F	-NH-异丙基
1298	3-Cl	7-F	-NH-丁基
1299	3-Cl	7-F	-NH-CH ₂ -环丙基
1300	3-Cl	7-F	-NH-CH ₂ -(1-甲基环丙基)
1301	3-Cl	7-F	-NH-CH ₂ CH ₂ -环丙基
1302	3-Cl	7-F	-NH-CH ₂ -环丁基
1303	3-Cl	7-F	-NH-CH ₂ CH ₂ -环丁基

1249	H	7-F	-C=C-2-吡啶基
1250	H	7-F	-C=C-3-吡啶基
1251	H	7-F	-C=C-4-吡啶基
1252	H	7-F	-C=C-2-呋喃基
1253	H	7-F	-C=C-3-呋喃基
1254	H	7-F	-C=C-2-噻吩基
1255	H	7-F	-C=C-3-噻吩基
1256	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -环丙基
1257	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -Ph
1258	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-吡啶基
1259	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-吡啶基
1260	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -4-吡啶基
1261	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-呋喃基
1262	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-呋喃基
1263	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-噻吩基
1264	H	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-噻吩基
1265	3-Cl	7-F	-OH
1266	3-Cl	7-F	-O-甲基
1267	3-Cl	7-F	-O-乙基
1268	3-Cl	7-F	-O-正丙基
1269	3-Cl	7-F	-O-异丙基
1270	3-Cl	7-F	-O-丁基
1271	3-Cl	7-F	-O-CH ₂ -环丙基
1272	3-Cl	7-F	-O-CH ₂ -(1-甲基环丙基)
1273	3-Cl	7-F	-O-CH ₂ CH ₂ -环丙基
1274	3-Cl	7-F	-O-CH ₂ -环丁基
1275	3-Cl	7-F	-O-CH ₂ CH ₂ -环丁基
1276	3-Cl	7-F	-O-苄基

1331	3-Cl	7-F	-叔丁基
1332	3-Cl	7-F	-戊基
1333	3-Cl	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -环丙基
1334	3-Cl	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -(1-甲基环丙基)
1335	3-Cl	7-F	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -环丙基
1336	3-Cl	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -环丁基
1337	3-Cl	7-F	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -环丁基
1338	3-Cl	7-F	-CH ₂ -苄基
1339	3-Cl	7-F	-CH ₂ -2,2,2-三氟乙基
1340	3-Cl	7-F	-CH ₂ -三氟甲基
1341	3-Cl	7-F	-CH ₂ -3,3,3-三氟丙基
1342	3-Cl	7-F	-CH ₂ -烯丙基
1343	3-Cl	7-F	-CH ₂ -炔丙基
1344	3-Cl	7-F	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂
1345	3-Cl	7-F	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -(N-吗啉基)
1346	3-Cl	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -3-吡啶基
1347	3-Cl	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -4-吡啶基
1348	3-Cl	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -2-呋喃基
1349	3-Cl	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -3-呋喃基
1350	3-Cl	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -2-噻吩基
1351	3-Cl	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -3-噻吩基
1352	3-Cl	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -2-噁唑基
1353	3-Cl	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -2-噻唑基
1354	3-Cl	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -4-异噁唑基
1355	3-Cl	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -2-咪唑基
1356	3-Cl	7-F	-C=C-(2-OH)Ph
1357	3-Cl	7-F	-C=C-(3-OH)Ph
1358	3-Cl	7-F	-C=C-(4-OH)Ph

1304	3-Cl	7-F	-NH-苄基
1305	3-Cl	7-F	-NH-2,2,2-三氟乙基
1306	3-Cl	7-F	-NH-三氟甲基
1307	3-Cl	7-F	-NH-3,3,3-三氟丙基
1308	3-Cl	7-F	-NH-烯丙基
1309	3-Cl	7-F	-NH-炔丙基
1310	3-Cl	7-F	-NH-CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂
1311	3-Cl	7-F	-NH-CH ₂ CH ₂ -(N-吗啉基)
1312	3-Cl	7-F	-NH-CH ₂ -3-吡啶基
1313	3-Cl	7-F	-NH-CH ₂ -4-吡啶基
1314	3-Cl	7-F	-NH-CH ₂ -2-呋喃基
1315	3-Cl	7-F	-NH-CH ₂ -3-呋喃基
1316	3-Cl	7-F	-NH-CH ₂ -2-噻吩基
1317	3-Cl	7-F	-NH-CH ₂ -3-噻吩基
1318	3-Cl	7-F	-NH-CH ₂ -2-噁唑基
1319	3-Cl	7-F	-NH-CH ₂ -2-噻唑基
1320	3-Cl	7-F	-NH-CH ₂ -4-异噁唑基
1321	3-Cl	7-F	-NH-CH ₂ -2-咪唑基
1322	3-Cl	7-F	-苄基
1323	3-Cl	7-F	-2,2,2-三氟乙基
1324	3-Cl	7-F	-三氟甲基
1325	3-Cl	7-F	-甲基
1326	3-Cl	7-F	-乙基
1327	3-Cl	7-F	-丙基
1328	3-Cl	7-F	-异丙基
1329	3-Cl	7-F	-丁基
1330	3-Cl	7-F	-异丁基

1359	3-Cl	7-F	-C=C-(2-OMe)Ph
1360	3-Cl	7-F	-C=C-(3-OMe)Ph
1361	3-Cl	7-F	-C=C-(4-OMe)Ph
1362	3-Cl	7-F	-C=C-(2-CN)Ph
1363	3-Cl	7-F	-C=C-(3-CN)Ph
1364	3-Cl	7-F	-C=C-(4-CN)Ph
1365	3-Cl	7-F	-C=C-(2-NO ₂)Ph
1366	3-Cl	7-F	-C=C-(3-NO ₂)Ph
1367	3-Cl	7-F	-C=C-(4-NO ₂)Ph
1368	3-Cl	7-F	-C=C-(2-NH ₂)Ph
1369	3-Cl	7-F	-C=C-(3-NH ₂)Ph
1370	3-Cl	7-F	-C=C-(4-NH ₂)Ph
1371	3-Cl	7-F	-C=C-(2-NMe ₂)Ph
1372	3-Cl	7-F	-C=C-(3-NMe ₂)Ph
1373	3-Cl	7-F	-C=C-(4-NMe ₂)Ph
1374	3-Cl	7-F	-C=C-3-吡啶基
1375	3-Cl	7-F	-C=C-4-吡啶基
1376	3-Cl	7-F	-C=C-2-呋喃基
1377	3-Cl	7-F	-C=C-3-呋喃基
1378	3-Cl	7-F	-C=C-2-噻吩基
1379	3-Cl	7-F	-C=C-3-噻吩基
1380	3-Cl	7-F	-C=C-2-噁唑基
1381	3-Cl	7-F	-C=C-2-噻唑基
1382	3-Cl	7-F	-C=C-4-异噁唑基
1383	3-Cl	7-F	-C=C-2-咪唑基
1384	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -环丙基
1385	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1386	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -CH(OH)Me
1387	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -Ph

1388	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-Cl)Ph
1389	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-Cl)Ph
1390	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-Cl)Ph
1391	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-F)Ph
1392	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-F)Ph
1393	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-F)Ph
1394	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-OH)Ph
1395	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-OH)Ph
1396	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-OH)Ph
1397	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-OMe)Ph
1398	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-OMe)Ph
1399	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-OMe)Ph
1400	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-CN)Ph
1401	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-CN)Ph
1402	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-CN)Ph
1403	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-NO ₂)Ph
1404	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-NO ₂)Ph
1405	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-NO ₂)Ph
1406	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-NH ₂)Ph
1407	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-NH ₂)Ph
1408	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-NH ₂)Ph
1409	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-NMe ₂)Ph
1410	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-NMe ₂)Ph
1411	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-NMe ₂)Ph
1412	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-吡啶基
1413	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-吡啶基
1414	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -4-吡啶基
1415	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-呋喃基
1416	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-呋喃基
1417	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -4-呋喃基

1418	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-噻吩基
1419	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-噁唑基
1420	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-噻唑基
1421	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -4-异噁唑基
1422	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-咪唑基
1423	3-Cl	7-F	-C≡C-环丙基
1424	3-Cl	7-F	-C≡C-Ph
1425	3-Cl	7-F	-C≡C-2-吡啶基
1426	3-Cl	7-F	-C≡C-3-吡啶基
1427	3-Cl	7-F	-C≡C-4-吡啶基
1428	3-Cl	7-F	-C≡C-2-呋喃基
1429	3-Cl	7-F	-C≡C-3-呋喃基
1430	3-Cl	7-F	-C≡C-2-噻吩基
1431	3-Cl	7-F	-C≡C-3-噻吩基
1432	3-Cl	7-F	-C=C-环丙基
1433	3-Cl	7-F	-C=C-Ph
1434	3-Cl	7-F	-C=C-2-吡啶基
1435	3-Cl	7-F	-C=C-3-吡啶基
1436	3-Cl	7-F	-C=C-4-吡啶基
1437	3-Cl	7-F	-C=C-2-呋喃基
1438	3-Cl	7-F	-C=C-3-呋喃基
1439	3-Cl	7-F	-C=C-2-噻吩基
1440	3-Cl	7-F	-C=C-3-噻吩基
1441	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -环丙基
1442	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -Ph
1443	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-吡啶基
1444	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-吡啶基

1445	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -4-吡啶基
1446	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-呋喃基
1447	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-呋喃基
1448	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-噻吩基
1449	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-噻吩基
1450	3-Cl	7-F	-C≡C-环丙基
1451	3-Cl	7-F	-C≡C-Ph
1452	3-Cl	7-F	-C≡C-2-吡啶基
1453	3-Cl	7-F	-C≡C-3-吡啶基
1454	3-Cl	7-F	-C≡C-4-吡啶基
1455	3-Cl	7-F	-C≡C-2-呋喃基
1456	3-Cl	7-F	-C≡C-3-呋喃基
1457	3-Cl	7-F	-C≡C-2-噻吩基
1458	3-Cl	7-F	-C≡C-3-噻吩基
1459	3-Cl	7-F	-C=C-环丙基
1460	3-Cl	7-F	-C=C-Ph
1461	3-Cl	7-F	-C=C-2-吡啶基
1462	3-Cl	7-F	-C=C-3-吡啶基
1463	3-Cl	7-F	-C=C-4-吡啶基
1464	3-Cl	7-F	-C=C-2-呋喃基
1465	3-Cl	7-F	-C=C-3-呋喃基
1466	3-Cl	7-F	-C=C-2-噻吩基
1467	3-Cl	7-F	-C=C-3-噻吩基
1468	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -环丙基
1469	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -Ph
1470	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-吡啶基
1471	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-吡啶基

1472	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -4-吡啶基
1473	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-呋喃基
1474	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-呋喃基
1475	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-噻吩基
1476	3-Cl	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-噻吩基
1477	2-Me	7-F	-OH
1478	2-Me	7-F	-O-甲基
1479	2-Me	7-F	-O-乙基
1480	2-Me	7-F	-O-正丙基
1481	2-Me	7-F	-O-异丙基
1482	2-Me	7-F	-O-丁基
1483	2-Me	7-F	-O-CH ₂ -环丙基
1484	2-Me	7-F	-O-CH ₂ -(1-甲基环丙基)
1485	2-Me	7-F	-O-CH ₂ CH ₂ -环丙基
1486	2-Me	7-F	-O-CH ₂ -环丁基
1487	2-Me	7-F	-O-CH ₂ CH ₂ -环丁基
1488	2-Me	7-F	-O-苄基
1489	2-Me	7-F	-O-2,2,2-三氟乙基
1490	2-Me	7-F	-O-三氟甲基
1491	2-Me	7-F	-O-3,3,3-三氟丙基
1492	2-Me	7-F	-O-烯丙基
1493	2-Me	7-F	-O-炔丙基
1494	2-Me	7-F	-O-CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂
1495	2-Me	7-F	-O-CH ₂ CH ₂ -(N-吗啉基)
1496	2-Me	7-F	-O-CH ₂ -3-吡啶基
1497	2-Me	7-F	-O-CH ₂ -4-吡啶基
1498	2-Me	7-F	-O-CH ₂ -2-呋喃基
1499	2-Me	7-F	-O-CH ₂ -3-呋喃基

1500	2-Me	7-F	-O-CH ₂ -2-噻吩基
1501	2-Me	7-F	-O-CH ₂ -3-噻吩基
1502	2-Me	7-F	-O-CH ₂ -2-噁唑基
1503	2-Me	7-F	-O-CH ₂ -2-噻唑基
1504	2-Me	7-F	-O-CH ₂ -4-异噁唑基
1505	2-Me	7-F	-O-CH ₂ -2-咪唑基
1506	2-Me	7-F	-NH-甲基
1507	2-Me	7-F	-NH-乙基
1508	2-Me	7-F	-NH-正丙基
1509	2-Me	7-F	-NH-异丙基
1510	2-Me	7-F	-NH-丁基
1511	2-Me	7-F	-NH-CH ₂ -环丙基
1512	2-Me	7-F	-NH-CH ₂ -(1-甲基环丙基)
1513	2-Me	7-F	-NH-CH ₂ CH ₂ -环丙基
1514	2-Me	7-F	-NH-CH ₂ -环丁基
1515	2-Me	7-F	-NH-CH ₂ CH ₂ -环丁基
1516	2-Me	7-F	-NH-苄基
1517	2-Me	7-F	-NH-2,2,2-三氟乙基
1518	2-Me	7-F	-NH-三氟甲基
1519	2-Me	7-F	-NH-3,3,3-三氟丙基
1520	2-Me	7-F	-NH-烯丙基
1521	2-Me	7-F	-NH-炔丙基
1522	2-Me	7-F	-NH-CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂
1523	2-Me	7-F	-NH-CH ₂ CH ₂ -(N-吗啉基)
1524	2-Me	7-F	-NH-CH ₂ -3-吡啶基
1525	2-Me	7-F	-NH-CH ₂ -4-吡啶基
1526	2-Me	7-F	-NH-CH ₂ -2-呋喃基

1527	2-Me	7-F	-NH-CH ₂ -3-呋喃基
1528	2-Me	7-F	-NH-CH ₂ -2-噻吩基
1529	2-Me	7-F	-NH-CH ₂ -3-噻吩基
1530	2-Me	7-F	-NH-CH ₂ -2-噁唑基
1531	2-Me	7-F	-NH-CH ₂ -2-噻唑基
1532	2-Me	7-F	-NH-CH ₂ -4-异噁唑基
1533	2-Me	7-F	-NH-CH ₂ -2-咪唑基
1534	2-Me	7-F	-苄基
1535	2-Me	7-F	-2,2,2-三氟乙基
1536	2-Me	7-F	-三氟甲基
1537	2-Me	7-F	-甲基
1538	2-Me	7-F	-乙基
1539	2-Me	7-F	-丙基
1540	2-Me	7-F	-异丙基
1541	2-Me	7-F	-丁基
1542	2-Me	7-F	-异丁基
1543	2-Me	7-F	-叔丁基
1544	2-Me	7-F	-戊基
1545	2-Me	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -环丙基
1546	2-Me	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -(1-甲基环丙基)
1547	2-Me	7-F	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -环丙基
1548	2-Me	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -环丁基
1549	2-Me	7-F	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -环丁基
1550	2-Me	7-F	-CH ₂ -苄基
1551	2-Me	7-F	-CH ₂ -2,2,2-三氟乙基
1552	2-Me	7-F	-CH ₂ -三氟甲基
1553	2-Me	7-F	-CH ₂ -3,3,3-三氟丙基

1554	2-Me	7-F	-CH ₂ -烯丙基
1555	2-Me	7-F	-CH ₂ -炔丙基
1556	2-Me	7-F	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂
1557	2-Me	7-F	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -(N-吗啉基)
1558	2-Me	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -3-吡啶基
1559	2-Me	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -4-吡啶基
1560	2-Me	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -2-呋喃基
1561	2-Me	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -3-呋喃基
1562	2-Me	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -2-噻吩基
1563	2-Me	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -3-噻吩基
1564	2-Me	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -2-噁唑基
1565	2-Me	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -2-噻唑基
1566	2-Me	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -4-异噁唑基
1567	2-Me	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -2-咪唑基
1568	2-Me	7-F	-C=C-(2-OH)Ph
1569	2-Me	7-F	-C=C-(3-OH)Ph
1570	2-Me	7-F	-C=C-(4-OH)Ph
1571	2-Me	7-F	-C=C-(2-OMe)Ph
1572	2-Me	7-F	-C=C-(3-OMe)Ph
1573	2-Me	7-F	-C=C-(4-OMe)Ph
1574	2-Me	7-F	-C=C-(2-CN)Ph
1575	2-Me	7-F	-C=C-(3-CN)Ph
1576	2-Me	7-F	-C=C-(4-CN)Ph
1577	2-Me	7-F	-C=C-(2-NO ₂)Ph
1578	2-Me	7-F	-C=C-(3-NO ₂)Ph
1579	2-Me	7-F	-C=C-(4-NO ₂)Ph
1580	2-Me	7-F	-C=C-(2-NH ₂)Ph
1581	2-Me	7-F	-C=C-(3-NH ₂)Ph
1582	2-Me	7-F	-C=C-(4-NH ₂)Ph

1583	2-Me	7-F	-C=C-(2-NMe ₂)Ph
1584	2-Me	7-F	-C=C-(3-NMe ₂)Ph
1585	2-Me	7-F	-C=C-(4-NMe ₂)Ph
1586	2-Me	7-F	-C=C-3-吡啶基
1587	2-Me	7-F	-C=C-4-吡啶基
1588	2-Me	7-F	-C=C-2-呋喃基
1589	2-Me	7-F	-C=C-3-呋喃基
1590	2-Me	7-F	-C=C-2-噻吩基
1591	2-Me	7-F	-C=C-3-噻吩基
1592	2-Me	7-F	-C=C-2-噁唑基
1593	2-Me	7-F	-C=C-2-噻唑基
1594	2-Me	7-F	-C=C-4-异噁唑基
1595	2-Me	7-F	-C=C-2-咪唑基
1596	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -环丙基
1597	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1598	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -CH(OH)Me
1599	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -Ph
1600	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-Cl)Ph
1601	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-Cl)Ph
1602	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-Cl)Ph
1603	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-F)Ph
1604	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-F)Ph
1605	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-F)Ph
1606	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-OH)Ph
1607	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-OH)Ph
1608	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-OH)Ph
1609	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-OMe)Ph
1610	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-OMe)Ph
1611	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-OMe)Ph

1612	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-CN)Ph
1613	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-CN)Ph
1614	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-CN)Ph
1615	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-NO ₂)Ph
1616	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-NO ₂)Ph
1617	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-NO ₂)Ph
1618	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-NH ₂)Ph
1619	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-NH ₂)Ph
1620	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-NH ₂)Ph
1621	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-NMe ₂)Ph
1622	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-NMe ₂)Ph
1623	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-NMe ₂)Ph
1624	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-吡啶基
1625	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-吡啶基
1626	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -4-吡啶基
1627	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-呋喃基
1628	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-呋喃基
1629	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -4-呋喃基
1630	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-噻吩基
1631	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-噁唑基
1632	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-噻唑基
1633	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -4-异噁唑基
1634	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-咪唑基
1635	2-Me	7-F	-C≡C-环丙基
1636	2-Me	7-F	-C≡C-Ph
1637	2-Me	7-F	-C≡C-2-吡啶基
1638	2-Me	7-F	-C≡C-3-吡啶基
1639	2-Me	7-F	-C≡C-4-吡啶基
1640	2-Me	7-F	-C≡C-2-呋喃基

1668	2-Me	7-F	-C≡C-3-呋喃基
1669	2-Me	7-F	-C≡C-2-噻吩基
1670	2-Me	7-F	-C≡C-3-噻吩基
1671	2-Me	7-F	-C=C-环丙基
1672	2-Me	7-F	-C=C-Ph
1673	2-Me	7-F	-C=C-2-吡啶基
1674	2-Me	7-F	-C=C-3-吡啶基
1675	2-Me	7-F	-C=C-4-吡啶基
1676	2-Me	7-F	-C=C-2-呋喃基
1677	2-Me	7-F	-C=C-3-呋喃基
1678	2-Me	7-F	-C=C-2-噻吩基
1679	2-Me	7-F	-C=C-3-噻吩基
1680	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -环丙基
1681	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -Ph
1682	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-吡啶基
1683	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-吡啶基
1684	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -4-吡啶基
1685	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-呋喃基
1686	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-呋喃基
1687	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-噻吩基
1688	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-噻吩基
1689	2-OH	7-F	-OH
1690	2-OH	7-F	-O-甲基
1691	2-OH	7-F	-O-乙基
1692	2-OH	7-F	-O-正丙基
1693	2-OH	7-F	-O-异丙基
1694	2-OH	7-F	-O-丁基
1695	2-OH	7-F	-O-CH ₂ -环丙基

1641	2-Me	7-F	-C≡C-3-呋喃基
1642	2-Me	7-F	-C≡C-2-噻吩基
1643	2-Me	7-F	-C≡C-3-噻吩基
1644	2-Me	7-F	-C=C-环丙基
1645	2-Me	7-F	-C=C-Ph
1646	2-Me	7-F	-C=C-2-吡啶基
1647	2-Me	7-F	-C=C-3-吡啶基
1648	2-Me	7-F	-C=C-4-吡啶基
1649	2-Me	7-F	-C=C-2-呋喃基
1650	2-Me	7-F	-C=C-3-呋喃基
1651	2-Me	7-F	-C=C-2-噻吩基
1652	2-Me	7-F	-C=C-3-噻吩基
1653	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -环丙基
1654	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -Ph
1655	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-吡啶基
1656	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-吡啶基
1657	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -4-吡啶基
1658	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-呋喃基
1659	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-呋喃基
1660	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -噻吩基
1661	2-Me	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-噻吩基
1662	2-Me	7-F	-C≡C-环丙基
1663	2-Me	7-F	-C≡C-Ph
1664	2-Me	7-F	-C≡C-2-吡啶基
1665	2-Me	7-F	-C≡C-3-吡啶基
1666	2-Me	7-F	-C≡C-4-吡啶基
1667	2-Me	7-F	-C≡C-2-呋喃基

1696	2-OH	7-F	-O-CH ₂ -(1-甲基环丙基)
1697	2-OH	7-F	-O-CH ₂ CH ₂ -环丙基
1698	2-OH	7-F	-O-CH ₂ -环丁基
1699	2-OH	7-F	-O-CH ₂ CH ₂ -环丁基
1700	2-OH	7-F	-O-苄基
1701	2-OH	7-F	-O-2,2,2-三氟乙基
1702	2-OH	7-F	-O-三氟甲基
1703	2-OH	7-F	-O-3,3,3-三氟丙基
1704	2-OH	7-F	-O-烯丙基
1705	2-OH	7-F	-O-炔丙基
1706	2-OH	7-F	-O-CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂
1707	2-OH	7-F	-O-CH ₂ CH ₂ -(N-吗啉基)
1708	2-OH	7-F	-O-CH ₂ -3-吡啶基
1709	2-OH	7-F	-O-CH ₂ -4-吡啶基
1710	2-OH	7-F	-O-CH ₂ -2-呋喃基
1711	2-OH	7-F	-O-CH ₂ -3-呋喃基
1712	2-OH	7-F	-O-CH ₂ -2-噻吩基
1713	2-OH	7-F	-O-CH ₂ -3-噻吩基
1714	2-OH	7-F	-O-CH ₂ -2-噁唑基
1715	2-OH	7-F	-O-CH ₂ -2-噻唑基
1716	2-OH	7-F	-O-CH ₂ -4-异噁唑基
1717	2-OH	7-F	-O-CH ₂ -2-咪唑基
1718	2-OH	7-F	-NH-甲基
1719	2-OH	7-F	-NH-乙基
1720	2-OH	7-F	-NH-正丙基
1721	2-OH	7-F	-NH-异丙基
1722	2-OH	7-F	-NH-丁基

1723	2-OH	7-F	-NH-CH ₂ -环丙基
1724	2-OH	7-F	-NH-CH ₂ -(1-甲基环丙基)
1725	2-OH	7-F	-NH-CH ₂ CH ₂ -环丙基
1726	2-OH	7-F	-NH-CH ₂ -环丁基
1727	2-OH	7-F	-NH-CH ₂ CH ₂ -环丁基
1728	2-OH	7-F	-NH-苺基
1729	2-OH	7-F	-NH-2,2,2-三氟乙基
1730	2-OH	7-F	-NH-三氟甲基
1731	2-OH	7-F	-NH-3,3,3-三氟丙基
1732	2-OH	7-F	-NH-烯丙基
1733	2-OH	7-F	-NH-炔丙基
1734	2-OH	7-F	-NH-CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂
1735	2-OH	7-F	-NH-CH ₂ CH ₂ -(N-吗啉基)
1736	2-OH	7-F	-NH-CH ₂ -3-吡啶基
1737	2-OH	7-F	-NH-CH ₂ -4-吡啶基
1738	2-OH	7-F	-NH-CH ₂ -2-呋喃基
1739	2-OH	7-F	-NH-CH ₂ -3-呋喃基
1740	2-OH	7-F	-NH-CH ₂ -2-噻吩基
1741	2-OH	7-F	-NH-CH ₂ -3-噻吩基
1742	2-OH	7-F	-NH-CH ₂ -2-噁唑基
1743	2-OH	7-F	-NH-CH ₂ -2-噻唑基
1744	2-OH	7-F	-NH-CH ₂ -4-异噁唑基
1745	2-OH	7-F	-NH-CH ₂ -2-咪唑基
1746	2-OH	7-F	-苺基
1747	2-OH	7-F	-2,2,2-三氟乙基
1748	2-OH	7-F	-三氟甲基
1749	2-OH	7-F	-甲基

1777	2-OH	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -2-噻唑基
1778	2-OH	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -4-异噻唑基
1779	2-OH	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -2-咪唑基
1780	2-OH	7-F	-C=C-(2-OH)Ph
1781	2-OH	7-F	-C=C-(3-OH)Ph
1782	2-OH	7-F	-C=C-(4-OH)Ph
1783	2-OH	7-F	-C=C-(2-OMe)Ph
1784	2-OH	7-F	-C=C-(3-OMe)Ph
1785	2-OH	7-F	-C=C-(4-OMe)Ph
1786	2-OH	7-F	-C=C-(2-CN)Ph
1787	2-OH	7-F	-C=C-(3-CN)Ph
1788	2-OH	7-F	-C=C-(4-CN)Ph
1789	2-OH	7-F	-C=C-(2-NO ₂)Ph
1790	2-OH	7-F	-C=C-(3-NO ₂)Ph
1791	2-OH	7-F	-C=C-(4-NO ₂)Ph
1792	2-OH	7-F	-C=C-(2-NH ₂)Ph
1793	2-OH	7-F	-C=C-(3-NH ₂)Ph
1794	2-OH	7-F	-C=C-(4-NH ₂)Ph
1795	2-OH	7-F	-C=C-(2-NMe ₂)Ph
1796	2-OH	7-F	-C=C-(3-NMe ₂)Ph
1797	2-OH	7-F	-C=C-(4-NMe ₂)Ph
1798	2-OH	7-F	-C=C-3-吡啶基
1799	2-OH	7-F	-C=C-4-吡啶基
1800	2-OH	7-F	-C=C-2-呋喃基
1801	2-OH	7-F	-C=C-3-呋喃基
1802	2-OH	7-F	-C=C-2-噻吩基
1803	2-OH	7-F	-C=C-3-噻吩基
1804	2-OH	7-F	-C=C-2-噁唑基
1805	2-OH	7-F	-C=C-2-噻唑基

1750	2-OH	7-F	-乙基
1751	2-OH	7-F	-丙基
1752	2-OH	7-F	-异丙基
1753	2-OH	7-F	-丁基
1754	2-OH	7-F	-异丁基
1755	2-OH	7-F	-叔丁基
1756	2-OH	7-F	-戊基
1757	2-OH	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -环丙基
1758	2-OH	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -(1-甲基环丙基)
1759	2-OH	7-F	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -环丙基
1760	2-OH	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -环丁基
1761	2-OH	7-F	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -环丁基
1762	2-OH	7-F	-CH ₂ -苄基
1763	2-OH	7-F	-CH ₂ -2,2,2-三氟乙基
1764	2-OH	7-F	-CH ₂ -三氟甲基
1765	2-OH	7-F	-CH ₂ -3,3,3-三氟丙基
1766	2-OH	7-F	-CH ₂ -烯丙基
1767	2-OH	7-F	-CH ₂ -炔丙基
1768	2-OH	7-F	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂
1769	2-OH	7-F	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -(N-吗啉基)
1770	2-OH	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -3-吡啶基
1771	2-OH	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -4-吡啶基
1772	2-OH	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -2-呋喃基
1773	2-OH	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -3-呋喃基
1774	2-OH	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -2-噻吩基
1775	2-OH	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -3-噻吩基
1776	2-OH	7-F	-CH ₂ -CH ₂ -2-噁唑基

1806	2-OH	7-F	-C=C-4-异噁唑基
1807	2-OH	7-F	-C=C-2-咪唑基
1808	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -环丙基
1809	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1810	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -CH(OH)Me
1811	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -Ph
1812	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-Cl)Ph
1813	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-Cl)Ph
1814	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-Cl)Ph
1815	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-F)Ph
1816	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-F)Ph
1817	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-F)Ph
1818	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-OH)Ph
1819	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-OH)Ph
1820	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-OH)Ph
1821	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-OMe)Ph
1822	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-OMe)Ph
1823	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-OMe)Ph
1824	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-CN)Ph
1825	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-CN)Ph
1826	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-CN)Ph
1827	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-NO ₂)Ph
1828	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-NO ₂)Ph
1829	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-NO ₂)Ph
1830	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-NH ₂)Ph
1831	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-NH ₂)Ph
1832	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-NH ₂)Ph
1833	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(2-NMe ₂)Ph
1834	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(3-NMe ₂)Ph
1835	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -(4-NMe ₂)Ph

1836	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-吡啶基
1837	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-吡啶基
1838	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -4-吡啶基
1839	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-呋喃基
1840	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-呋喃基
1841	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -4-呋喃基
1842	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-噻吩基
1843	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-噁唑基
1844	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-噻唑基
1845	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -4-异噁唑基
1846	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-咪唑基
1847	2-OH	7-F	-C≡C-环丙基
1848	2-OH	7-F	-C≡C-Ph
1849	2-OH	7-F	-C≡C-2-吡啶基
1850	2-OH	7-F	-C≡C-3-吡啶基
1851	2-OH	7-F	-C≡C-4-吡啶基
1852	2-OH	7-F	-C≡C-2-呋喃基
1853	2-OH	7-F	-C≡C-3-呋喃基
1854	2-OH	7-F	-C≡C-2-噻吩基
1855	2-OH	7-F	-C≡C-3-噻吩基
1856	2-OH	7-F	-C=C-环丙基
1857	2-OH	7-F	-C=C-Ph
1858	2-OH	7-F	-C=C-2-吡啶基
1859	2-OH	7-F	-C=C-3-吡啶基
1860	2-OH	7-F	-C=C-4-吡啶基
1861	2-OH	7-F	-C=C-2-呋喃基
1862	2-OH	7-F	-C=C-3-呋喃基

1863	2-OH	7-F	-C=C-2-噻吩基
1864	2-OH	7-F	-C=C-3-噻吩基
1865	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -环丙基
1866	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -Ph
1867	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-吡啶基
1868	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-吡啶基
1869	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -4-吡啶基
1870	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-呋喃基
1871	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-呋喃基
1872	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-噻吩基
1873	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-噻吩基
1874	2-OH	7-F	-C≡C-环丙基
1875	2-OH	7-F	-C≡C-Ph
1876	2-OH	7-F	-C≡C-2-吡啶基
1877	2-OH	7-F	-C≡C-3-吡啶基
1878	2-OH	7-F	-C≡C-4-吡啶基
1879	2-OH	7-F	-C≡C-2-呋喃基
1880	2-OH	7-F	-C≡C-3-呋喃基
1881	2-OH	7-F	-C≡C-2-噻吩基
1882	2-OH	7-F	-C≡C-3-噻吩基
1883	2-OH	7-F	-C=C-环丙基
1884	2-OH	7-F	-C=C-Ph
1885	2-OH	7-F	-C=C-2-吡啶基
1886	2-OH	7-F	-C=C-3-吡啶基
1887	2-OH	7-F	-C=C-4-吡啶基
1888	2-OH	7-F	-C=C-2-呋喃基
1889	2-OH	7-F	-C=C-3-呋喃基

1890	2-OH	7-F	-C=C-2-噻吩基
1891	2-OH	7-F	-C=C-3-噻吩基
1892	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -环丙基
1893	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -Ph
1894	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-吡啶基
1895	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-吡啶基
1896	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -4-吡啶基
1897	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-呋喃基
1898	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-呋喃基
1899	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -2-噻吩基
1900	2-OH	7-F	-CH ₂ CH ₂ -3-噻吩基

用途

本发明的化合物具有逆转录酶抑制活性和 HIV 抑制效果。式(I)化合物具有 HIV 逆转录酶抑制活性，因而用作治疗 HIV 感染及相关疾病的抗病毒剂。式(I)化合物具有 HIV 逆转录酶抑制活性，因而作为 HIV 生长的抑制剂是有效的。本发明化合物抑制病毒生长或传染性的能力可在病毒生长或传染性的标准测定法中，例如，采用下述的测定法得到证实。

本发明的式(I)化合物对抑制来自体内的含有 HIV 或预期与 HIV 接触的样品中的 HIV 也是有用的。因此，本发明的化合物可以用于抑制存在于体液样品(例如血清或精液样品)中的 HIV，这些样品含有 HIV 或怀疑含有或与 HIV 有接触。

本发明提供的化合物也可用于例如在药物研究过程中，测定药物抑制病毒复制和/或 HIV 逆转录酶的能力的试验或测定中的标准或参照化合物。因此，本发明的化合物可用作在此类测定中的对照或参照化合物及用作质量控制的标准品。本发明的化合物可以以市售的试剂盒或容器的形式提供，以用作这样的标准品或参照化合

物。

由于本发明的化合物显示对 HIV 逆转录酶的特异性，本发明的化合物也可用作诊断测定中的诊断试剂，以用于检测 HIV 逆转录酶。因此，在测定(如在此描述的测定)中，本发明化合物对逆转录酶活性的抑制将是 HIV 逆转录酶和 HIV 病毒存在的征兆。

如在此所用的，“ μg ”指微克，“ mg ”指毫克，“ g ”指克，“ μl ”指微升，“ ml ”指毫升，“ L ”指升，“ nM ”指毫微摩尔，“ μM ”指微摩尔，“ mM ”指毫摩尔，“ M ”指摩尔和“ nm ”指纳米。“Sigma”代表 St. Louis, MO 的 Sigma-Aldrich 公司。

在下述测定中的待测化合物，如果它们显示出 $\leq 10\mu\text{M}$ 的 K_i 值，则被认为是具有活性的。本发明的优选化合物具有 $\leq 1\mu\text{M}$ 的 K_i 值。本发明的更优选的化合物具有 $\leq 0.1\mu\text{M}$ 的 K_i 值。本发明的甚至更优选的化合物具有 $\leq 0.01\mu\text{M}$ 的 K_i 值。本发明的最优选的化合物具有 $\leq 0.001\mu\text{M}$ 的 K_i 值。

采用下述的方法学，发现本发明的一些化合物显示 $\leq 10\mu\text{M}$ 的 K_i 值，因此证实了本发明的化合物作为有效的 HIV 逆转录酶抑制剂的用途。

HIV RNA 测定

DNA 质粒和体外 RNA 转录物:

根据 Erickson-Viitanen 等. *AIDS Research and Human Retroviruses* 1989, 5, 577 的方法, 制备含有克隆到 PTZ 19R 中的 BH10 (bp 113-1816) 的 gag 和 pol 序列的质粒 pDAB 72。用 Bam HI 使质粒线性化, 然后用带有 T7 RNA 聚合酶的 Riboprobe Gemini system II 试剂盒(Promega)产生体外 RNA 的转录物。通过用 RNase 游离 DNase (Promega)处理, 苯酚-氯仿提取, 及乙醇沉淀来纯化合成的 RNA。使 RNA 转录物溶于水, 并于 -70°C 贮存。由 A_{260} 测定 RNA 的浓度。

探针:

使用 Cocuzza (Tet. Lett. 1989, 30, 6287)的生物素-亚磷酸胺试剂, 在 Applied Biosystems (Foster City, CA) DNA 合成仪上, 通过将生物素加入到寡核苷酸的 5'末端进行合成后, 通过 HPLC 纯化生物素化的捕获探针。gag 生物素化的捕获探针(5-生物素-CTAGCTCCCTGCTTGCCCATACTA 3')与 HXB2 的核苷酸 889-912 互补, pol 生物素化的捕获探针(5'-生物素-CCCTATCATTTTTTGGTTTCCAT 3')与 HXB2 的核苷酸 2374-2395 互补。用作报道基因探针的碱性磷酸酶缀合的寡核苷酸由 Syngene (San Diego, CA.)制备。pol 报道基因探针(5'CTGTCTTACTTTGATAAAACCTC 3')与 HXB2 的核苷酸 2403-2425 互补。gag 的报导基因探针(5'CCCAGTATTTGTCTACAGCCTTCT 3')与 HXB2 的核苷酸 950-973 互补。所有核苷酸的位置为 GenBank 基因序列数据库(GenBank Genetic Sequence Data Bank)通过 Genetics Computer 基团序列分析软件包(Genetics Computer Group Sequence Analysis Software Package)(Devereau *Nucleic Acids Research* 1984, 12, 387)检索的那些位置。将报道基因探针制备为在 $2 \times \text{SSC}$ (0.3M 氯化钠、0.03M 柠檬酸钠)、0.05M Tris pH 8.8、1mg/ml BSA 中的 $0.5\mu\text{M}$ 储备液。将生物素化的捕获探针制备为在水中的 $100\mu\text{M}$ 储备液。

20

链霉抗生物素包被的板:

链霉抗生物素包被的板由 DuPont Biotechnology Systems (Boston, MA)获得。

25

细胞和病毒储备液:

MT-2 和 MT-4 细胞在补充了 5%胎牛血清(FCS) (对 MT-2 细胞)或 10% FCS (对 MT-4 细胞)、2mM L-谷氨酰胺和 $50\mu\text{g/ml}$ 庆大霉素(全部来自 Gibco)的 RPMI 1640 中维持。HIV-1 RF 在相同培养基中的

MT-4 细胞中繁殖。在 MT-4 细胞的急性感染后大约 10 天制备病毒储备液并作为等分液于-70℃贮存。如通过对 MT-2 细胞的蚀斑测定(见下文)所测出的, HIV-1 (RF)储备液的感染滴度为 $1-3 \times 10^7$ PFU (蚀斑形成单位)/ml。用于感染的病毒储备液的各等分液只解冻 1 次。

- 5 为评价抗病毒效能, 使待感染的细胞在感染前传代培养 1 天。在感染的当天, 使细胞以 5×10^5 个细胞/ml 再次悬浮于 RPMI 1640、5% FCS (对于大体积的感染), 或以 2×10^6 个细胞/ml 再次悬浮于含有 5% FCS 的 Dulbecco's 改良 Eagles 培养基中(对于在微量滴定板中的感染)。加入病毒并于 37℃继续培养 3 天。

10

HIV RNA 测定:

- 将在 3M 或 5M GED 中的细胞溶胞产物或纯化的 RNA 与 5M GED 和捕获探针混合至 3M 的异硫氢酸胍的最终浓度和 30nM 的生物素寡核苷酸的最终浓度。于 37℃, 在密封的 U 形底 96 孔组织培养板(Nunc 或 Costar)中进行杂交 16-20 小时。用去离子水将 RNA 杂交反应物稀
15 释三倍至 1M 的异硫氢酸胍的最终浓度, 将等分液(150μl)转移至链霉抗生物素包被的微量滴定板各孔中。于室温下, 使捕获探针和捕获探针-RNA 杂化物与固定化的链霉抗生物素的结合进行 2 小时, 此后用 DuPont ELISA 板洗涤缓冲液(磷酸盐缓冲盐水(PBS), 0.05% Tween
20 20)洗涤所述板 6 次。通过加入含 4 X SSC、0.66% Triton X 100、6.66% 去离子化的甲酰胺、1mg/ml BSA 和 5nM 报道基因探针的 120μl 杂交合剂, 在洗涤的链霉抗生物素包被的孔中进行报道基因探针与捕获探针和杂交的靶 RNA 的固定化的复合物的第二次杂交。于 37℃杂交 1 小时后, 将该板再洗涤 6 次。通过加入在缓冲液(2.5M 二乙醇胺 pH
25 8.9 (JBL Scientific)、10mM 氯化镁、5mM 乙酸锌二水合物和 5mM N-羟乙基-亚乙基-二胺-三乙酸)中的 100μl 0.2mM 的 4-methylumbelliferyl 磷酸酯(MUBP, JBL Scientific)检测固定化的碱性磷酸酶活性。于 37℃孵育所述板。采用微量滴定板荧光计(Dynateck), 于 365nm 处激发,

测定于 450nm 处的荧光。

在 HIV-1 感染的 MT-2 细胞中基于微量滴定板的化合物评价:

5 使待评价的化合物溶于 DMSO 中并在培养基中稀释至两倍于待测的最高浓度和 2% 的最大 DMSO 浓度。在 U 底微量滴定板(Nunc)上直接进行所述化合物在培养基中的进一步 3 倍系列稀释。化合物稀释后, 将 MT-2 细胞(50 μ l)加至 5×10^5 个/ml (1×10^5 个/孔)的最终浓度。将细胞与化合物一起于 37 $^{\circ}$ C 下、在二氧化碳孵化箱中孵育 30 分钟。为评价抗病毒的效能, 将 HIV-1 (RF)病毒储备液(50 μ l)的适宜的
10 的稀释液加入到含有细胞和试验化合物的稀释液的培养孔中。每孔中的最终体积为 200 μ l。每板留 8 个孔不被感染, 而是用 50 μ l 培养基代替病毒, 同时有 8 个孔在没有任何抗病毒化合物的情况下被感染。为评价化合物的毒性, 在无病毒感染的情况下培养平行板。

于 37 $^{\circ}$ C, 在二氧化碳孵化箱内的湿润室中培养 3 天后, 从所有
15 HIV 感染的板中移出 25 μ l 培养基/孔。将含有生物素化的捕获探针的 37 μ l 5M GED 加入到沉淀的细胞中, 使每孔剩下的培养基达到 3M GED 和 30nM 捕获探针的最终浓度。捕获探针与 HIV RNA 在细胞溶胞产物中的杂交在相同的用于病毒培养的微量滴定板孔中, 通过用板密封剂(Costar)密封该板, 并在 37 $^{\circ}$ C 孵化箱中孵育 16-20 小时进行。
20 然后将蒸馏水加入到各孔中, 以稀释杂交反应物 3 倍, 将 150 μ l 的这种稀释的混合物转移至链霉抗生物素包被的微量滴定板中。如上所述对 HIV RNA 定量。根据每块微量滴定板连续绘制标准曲线(通过将体外 RNA 转录物中的已知量的 pDAB 72 加入到含有溶解的未感染细胞的孔中制备), 以确定感染期间所产生的病毒 RNA 的量。

25 为了使用于评价化合物的抗病毒活性的病毒接种物标准化, 选择产生对双脱氧胞苷(ddC)的 0.2 μ g/ml 的 IC₉₀ 值(减少 90% 的 HIV RNA 水平所需的化合物浓度)的病毒稀释液。当按照该方法时, 采用几份 HIV-1 (RF)的储备液, 可以再现其它抗病毒化合物(包括效果强于和

弱于 ddC 两类)的 IC_{90} 值。这种浓度的病毒相当于每测定孔约 3×10^5 PFU (通过对 MT-2 细胞的蚀斑分析测定)并通常对任何病毒接种物产生可达到的约 75% 的最大病毒 RNA 水平。对于 HIV RNA 测定而言, 由 RNA 测定中纯信号(来自感染细胞样品的信号减去来自未感染细胞样品的信号)相对于来自相同培养板(8 个孔的平均值)上感染的、未处理的细胞的纯信号的减少百分数确定 IC_{90} 值。各感染和 RNA 分析试验的有效性根据 3 个标准判断。需要的是病毒感染应导致 RNA 测定信号等于或大于 2ng pDAB 72 体外 RNA 转录物所产生的信号。对于 ddC 的 IC_{90} 值(在每次测定操作中确定)应在 0.1 和 0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之间。最后, 由有效的逆转录酶抑制剂产生的病毒 RNA 的平台水平应低于未抑制的感染所达到水平的 10%。如果发现一个化合物的 IC_{90} 值低于 20 μM , 则认为其是有活性的。

对于抗病毒效果试验而言, 在微量滴定板上的所有处理, 在将 2X 浓缩的化合物溶液开始加入到单排各孔中后, 采用 Perkin Elmer/Cetus ProPette 进行。

蛋白结合和突变体抗性

为了鉴定 NNRTI 化合物的潜在的临床效果, 检测了血浆蛋白对抗病毒效果和抑制 HIV 野生型和突变体变种(它们在已知的 NNRTIs 的结合位点携带有改变的氨基酸)的抗病毒效果的测定值的影响。这种测试方法的基本原理有两点:

1. 许多药物广泛与血浆蛋白结合。尽管大多数药物对人血浆的主要成分, 即人血清白蛋白(HSA)或 α_1 -酸糖蛋白(AAG)的结合亲和力是低的, 这些主要的成分以高的浓度存在于血液中。只有游离的或未结合的药物可用来穿过感染的细胞膜而与靶位点(即 HIV-1 逆转录酶、HIV-1 RT)相互作用。因此, 在组织培养中, 加入的 HSA+AAG 对抗病毒效果的作用更接近地反映了给定化合物在临床环境中的效果。如在敏感的基于病毒 RNA 的测定方法中测定的, 抑制 90% 的病

毒复制所需的化合物浓度被指定为 IC90。然后在反映体内浓度 (45mg/ml HSA, 1mg/ml AAG) 的 HSA 和 AAG 的存在下或在加入的 HSA 和 AAG 的水平下, 计算试验化合物的表观 IC90 的倍数增加。倍数增加越低, 可用来与靶位点相互作用的化合物就越多。

- 5 2. 在感染个体中的高的病毒复制率和病毒 RT 的差的保真度的联合导致感染个体中准种或 HIV 种的混合物的产生。这些种将包括大多数野生型种, 而且还包括 HIV 的突变体的变种, 某一给定的突变体的比例将反映它的相对适应性和复制率。由于包括具有病毒 RT 的氨基酸序列改变的突变体在内的突变体变种可能已存在于感染个
- 10 体的准种中, 在临床环境下所观察到的总的效果将反映药物不仅抑制野生型 HIV-1, 而且也抑制突变体变种的能力。因此, 在已知的遗传背景下, 我们构造了 HIV-1 的突变体变种, 这些变种在认为涉及 NNRTI 结合的位置上携带有氨基酸取代, 并测定了试验化合物抑制这些突变体病毒复制的能力。如在敏感的基于病毒 RNA 的测定方法
- 15 中测定的, 抑制 90% 的病毒复制所需的化合物浓度被指定为 IC90。迫切需要具有抑制各种突变体的高活性的化合物。

剂量和制剂

- 20 在哺乳动物体内治疗病毒性感染时, 可以用各种使活性药物与该药物的作用位点, 即病毒的逆转录酶接触的方式, 给予本发明的抗病毒化合物。这些化合物可以以任何可利用的常规方式, 以用于与药物(或者作为单一的治疗剂或以治疗剂组合)联合给予。它们也可以单独给予, 但优选与根据给药所选择的途径和标准药学实践选择的药用载体一起给予。

- 25 当然, 给予的剂量将根据已知的因素, 如具体药物的药效学特性, 它的作用模式和给药途径; 用药者的年龄、健康状况和体重; 症状的性质和程度; 同时治疗的种类; 治疗的次数和所需的效果而变化。活性成分的日剂量可预计为约 0.001-1000mg/kg 体重, 优选的

剂量为约 0.1-30mg/kg 体重。

适合于给药的组合物的剂型含有每单位约 1mg-100mg 的活性成分。在这些药用组合物中，活性成分一般将以基于该组合物总重量的约 0.5-95%重量的量存在。所述活性成分可以以固体剂型，如胶囊、片剂和散剂，或者以液体剂型，如酏剂、糖浆剂和悬浮液口服给予。它也可以以无菌的液体剂型经胃肠外给予。

明胶胶囊含有活性成分和粉末载体，如乳糖、淀粉、纤维酸衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸等。可以使用类似的稀释剂以制备压制片剂。可将片剂和胶囊制备为缓释产品，以提供在数小时的时间内药物的连续释放。压制片可以用糖包衣或薄膜包衣，以掩蔽任何不愉快的味道并使片剂避免与大气接触，或为肠溶衣片，以在胃肠道中选择性地崩解。用于口服给药的液体剂型可含有着色剂和矫味剂，以增加患者的接受性。

一般来说，水、合适的油、盐水、右旋糖酐(葡萄糖)水溶液以及有关的糖溶液和二醇类如丙二醇或聚乙二醇是用于胃肠外溶液的适宜的载体。用于胃肠外给予的溶液优选含有所述活性成分的水溶性盐，合适的稳定剂及(如果需要)缓冲物质。抗氧化剂如亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏血酸(或者单独或者组合)为合适的稳定剂。也使用柠檬酸及其盐和乙二胺四乙酸钠。此外，胃肠外溶液可含有防腐剂，如苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯或丙酯和氯代丁醇。合适的药用载体在 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 同上，一种本领域的标准教科书中描述。

用于本发明化合物给药的有用的药物剂型可以举例说明如下：

25 胶囊

本发明的胶囊制剂可通过向每个标准的两节的硬明胶胶囊中填充 100mg 粉末状的活性成分、150mg 乳糖、50mg 纤维素和 6mg 硬脂酸镁来制备。

软明胶胶囊

本发明的软明胶胶囊制剂可如下制备。可以制备活性成分在易消化的油如大豆油、棉籽油或橄榄油中的混合物并可通过正位移泵的方式注入明胶中，以形成含 100mg 活性成分的软明胶胶囊。然后应洗涤该胶囊并干燥。

片剂

本发明的片剂制剂可通过常规方法制备，以使剂量单位含 100mg 活性成分、0.2mg 胶体二氧化硅、5mg 硬脂酸镁、275mg 微晶纤维素、11mg 淀粉和 98.8mg 乳糖。可以使用适宜的包衣物，以增加可口性或延缓吸收。

悬浮液

可以制备用于口服给予的含水悬浮制剂，以使每 5ml 含有 25mg 细分散的活性成分、200mg 羧甲基纤维素钠、5mg 苯甲酸钠、1.0g 山梨醇溶液，U.S.P.，和 0.025mg 香草醛。

注射剂

通过将 1.5%重量的活性成分在 10%体积的丙二醇和水中搅拌，可以制备适合于通过注射给药的胃肠外制剂。该溶液通过常用的技术灭菌。

治疗剂的联合给药

本发明提供治疗 HIV 感染的方法，该方法包括联合给予需要此治疗的宿主治疗有效量的下列成分：

(a) 式(I)的化合物；及

(b) 至少一种选自 HIV 逆转录酶抑制剂和 HIV 蛋白酶抑制剂的化合物，在一个或一个以上的无菌容器中。

这种联合方法(即上文提出的成分(a)和(b))的每一种治疗剂成分

可以以任何分开的剂型，如以上描述的那些剂型独立地给予，并可以以如上所述的各种方式给予。在下文的描述中，成分(b)应被理解为代表如前所述的一种或一种以上的药物。包含成分(b)的每一单独的治疗剂也可以以任何分开的剂型，如上述的那些剂型独立地给予，
5 并可以以如上所述的各种方式给予。

本发明的联合方法的成分(a)和包含成分(b)的一种或一种以上的药物可以一起配制在单一的剂量单位(即在一个胶囊、片剂、散剂或液体剂中混合在一起)中，作为组合产品。当成分(a)和(b)不配制在单一的剂量单位中时，成分(a)可以与成分(b)同时给予或以任何次序给予；例如本发明的成分(a)可以先给予，接着给予成分(b)，或者它们可以以相反的次序给予。如果成分(b)含有一种以上的药物，如一种
10 RT 抑制剂和一种蛋白酶抑制剂时，这些药物可以一起给予或以任何次序给予。当不在同一时间给药时，优选成分(a)和(b)的给予发生在少于约1个小时的间隔内。优选成分(a)和(b)的给药途径为口服。如
15 在此所用的术语口服药物、口服抑制剂、口服化合物等指可以口服给予的化合物。尽管优选成分(a)和成分(b)两者经相同的途径(即，例如均经口服给予)或剂型给予，如果需要，它们可各自以不同的途径或剂型(例如，联合方法的一种成分可口服给予，而另一种成分可静脉内给予)给予。

20 正如本领域医学专业技术人员所理解的，本发明的联合治疗的剂量可根据如上所述的各种因素如具体药物的药效学特性及其给药方式和途径、接受治疗者的年龄、健康状况和体重、症状的性质和程度、同时采用的治疗种类、治疗的次数和所需的效果而变化。

本领域的医学专业技术人员根据本公开内容，将容易地确定本
25 发明的联合方法的成分(a)和成分(b)的合适剂量。根据一般的指导原则，日剂量通常可为约100mg-1.5g的每种成分。如果成分(b)表示一种以上的化合物，则日剂量通常可为约100mg-1.5g的成分(b)的每种药物。根据一般的指导原则，成分(a)和成分(b)的化合物联合给予时(鉴

于所述联合给予的协同作用), 每种成分的剂量的量可以减少至相对于所述成分作为单一药物用于治疗 HIV 感染时单独给予的常规剂量的约 70-80%。

5 虽然活性成分可以在单一剂量单位中混合, 但应尽量减少各活性成分之间的物理接触, 这是本发明的组合产品的配制原则。为使接触最小化, 例如, 当口服给予时, 可以对一种活性成分包肠溶衣。通过对一种活性成分包肠溶衣, 不仅可能使混合的各活性成分之间的接触最小化, 而且也可能控制这些成分中的一种在胃肠道中的释放, 以使这些成分中的一种不在胃中释放, 而是在肠中释放。当需要口服给予时, 本发明的另一个实施方案提供一种组合产物, 其中
10 所述活性成分中的一种用缓释材料包衣, 该缓释材料在通过胃肠道时起缓慢释放的作用, 而且还起最大限度地减少混合的活性成分之间的物理接触的作用。而且, 缓释的成分可以另外包肠溶衣, 以使该成分仅在肠中释放。另外的一个方法涉及组合产物的制剂, 其中
15 一种成分用缓释的和/或肠道释放聚合物包衣, 而另一种成分也用聚合物如低粘度级的羟丙基甲基纤维素或其它本领域已知的合适的材料包衣, 以进一步隔开各活性成分。所述聚合物包衣物起形成另外的屏障的作用, 与避免与其它成分相互作用。在通过包衣或一些其它的材料防止成分(a)和(b)之间的接触的每种制剂中, 成分(b)中的各种
20 药物之间的接触也可以防止。

其中一种活性成分被包肠溶衣的本发明的组合产物的剂型可以是片剂的形式, 这样包肠溶衣的成分和其它活性成分可以混合在一起, 再压制成片, 或者将这样的包肠溶衣的成分压制成一个片剂层, 而将另一种活性成分压制成另一层。为进一步分开这两层, 任选可
25 存在一层或一层以上安慰剂层, 这样的安慰剂层在活性成分各层之间。此外, 本发明的剂型可以为胶囊形式, 其中一种活性成分被压制成片或为多种微型片、颗粒、微粒或 non-perils 的形式, 然后可对其包肠溶衣。然后可将这些包有肠溶衣的微型片、颗粒、微粒或

non-perils 置于胶囊中或与其它活性成分一起成粒后压制入胶囊中。

5 根据本公开的内容，还有其它的减少本发明的组合产物的各成分之间接触的方法，是否以单一的剂型给予，或是以分开形式但在相同的时间或通过相同的方式同时给予，这对本领域技术人员而言，将是显而易见的。

10 用于治疗 HIV 感染的药剂盒也在本发明的范围内，该药剂盒包括治疗有效量的药用组合物，所述组合物包含在一个或一个以上的无菌容器中的成分(a)的化合物和成分(b)的一种或一种以上的化合物。所述容器的灭菌可以采用本领域技术人员熟知的常规灭菌方法进行。成分(a)和成分(b)可以在相同的灭菌容器中或在分开的灭菌容器中。多种物质的灭菌容器可包括分开的容器，或者如需要，可包括一个或一个以上的多-部分的容器。成分(a)和成分(b)可以分开或物理上混合在单一剂型中或如上所述的单位中。如果需要，这样的药剂盒可另外包括各种常规的药剂盒成分中的一种或多种，例如，一种或一种以上的药学上可接受的载体，用于混合各成分的另外的管形瓶等，这些对本领域技术人员应是显而易见的。使用说明书，或者为插页或作为标签，指明了所给予的成分的量，用药的指导原则和/或混合各成分的指示，它们也可以包括在药剂盒内。

20 如本领域技术人员应该理解的，根据上述内容，有可能对本发明进行大量的修饰和修改。因此，应该理解在所附的权利要求书的范围内，也可以以不同于本文中的具体描述的方式实施本发明。