(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2018 年 1 月 4 日 (04.01.2018)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2018/000450 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 495/04 (2006.01) *A61P 31/18* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/089710

(22) 国际申请日: 2016 年 7 月 12 日 (12.07.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201610488310.1 2016年6月27日 (27.06.2016) CN

(71) 申请人: 山 东 大 学 (SHANDONG UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国山东省济南市历城区山大南路27号, Shandong 250100 (CN)。

(72) 发明人: 刘新泳(LIU, Xinyong); 中国山东省济南市历城区山大南路27号, Shandong 250100 (CN)。 张衡(ZHANG, Heng); 中国山东省济南市历城区山大南路27号, Shandong 250100 (CN)。 展鹏(ZHAN, Peng); 中国山东省济南市历城区山大南路27号, Shandong 250100 (CN)。 周忠霞(ZHOU, Zhongxia); 中国山东省济南市历城区山大南路27号, Shandong 250100 (CN)。 康东伟(KANG, Dongwei); 中国山东省济南市历城区山大南路27号, Shandong 250100 (CN)。

(74) 代理人: 济南金迪知识产权代理有限公司(JINAN JINDI INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY CO., LTD.); 中国山东省济南市历城区山大南路27号, Shandong 250100 (CN)。

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

(84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

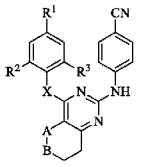
根据细则4.17的声明:
— 关于发明人身份(细则4.17(i))

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

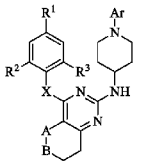
WO 2018/000450 A1

(54) **Title:** TETRAHYDROTHIOPYRANOPYRIMIDINE DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 四氢噻喃并嘧啶类衍生物及其制备方法与应用



I



II

(57) **Abstract:** A tetrahydrothiopyranopyrimidine compound, a preparation method therefor and an application thereof. The tetrahydrothiopyranopyrimidine compound or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug has the structure as shown in the general formula I or II below. Further included are a method for preparing the tetrahydrothiopyranopyrimidine compound, and an application of a composition comprising one or more of the compounds in the preparation of a medicament for treating or preventing human immunodeficiency virus (HIV).

(57) 摘要: 一种四氢噻喃并嘧啶类化合物及其制备方法和应用，所述四氢噻喃并嘧啶类化合物或其药学上可接受的盐或前药，具有如下通式（I）或（II）所示的结构。还包括四氢噻喃并嘧啶类化合物的制备方法以及含有一个或多个此类化合物的组合物在制备治疗和预防人免疫缺陷病毒（HIV）药物中的应用。

四氢噻喃并嘧啶类衍生物及其制备方法与应用

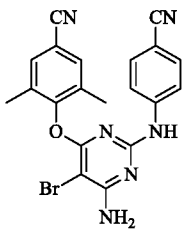
技术领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及一种四氢噻喃并嘧啶类衍生物及其药学上可接受的盐、酯或前药，本发明还涉及这类衍生物的制备方法及其在制备抗人免疫缺陷病毒(HIV)药物中的用途。

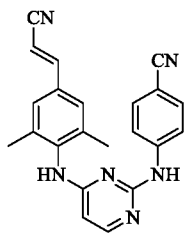
背景技术

艾滋病(AIDS)是一种严重危害人类健康的重大传染性疾病，每年造成上百万人的死亡。虽然目前已有多种抗艾滋病单体或者复方制剂上市，但是这些药物只能将 HIV 病毒限制在可检测范围以下，而不能彻底的从人体内清除，因此 AIDS 感染者需要终生服药。但是，现有 HIV 药物的长期服用会导致严重的毒副作用和耐药性的出现，因此急需开发新型抗 HIV 药物。逆转录酶作为 HIV 病毒生命周期中的关键酶，在 HIV 病毒复制过程中发挥着重要的作用。已报道的逆转录酶抑制剂主要分为两类：核苷类逆转录酶抑制剂(NRTIs)和非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTIs)，NNRTIs 由于具有高效低毒的特点而受到人们的广泛关注。但是由于 HIV 病毒复制过程中缺乏校正的特点，HIV 病毒极易发生突变而产生耐药，因此开发新型抗耐药的 NNRTIs 是目前抗艾滋病药物研究的重要方向之一。

二芳基嘧啶类(DAPY) NNRTIs 是一类高效、低毒、抗耐药的 HIV-1 抑制剂，目前已有依曲韦林和利匹韦林两种药物上市。但是由于该类化合物水溶性较差，导致其口服生物利用度低，大大限制了其临床应用。因此开发活性更好、抗耐药性更强、口服生物利用度更高并且具有自主知识产权的抗 HIV-1 药物具有重要的意义。



依曲韦林
2008年



利匹韦林
2011年

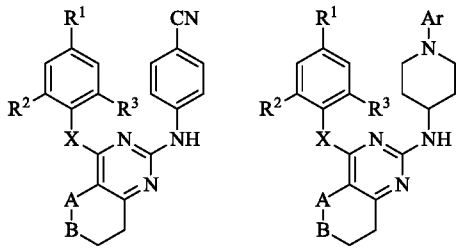
发明内容

针对现有技术的不足，本发明提供了一种四氢噻喃并嘧啶类衍生物及其制备方法，本发明还提供了四氢噻喃并嘧啶类衍生物作为 HIV-1 抑制剂的应用。

本发明的技术方案如下：

1. 四氢噻喃并嘧啶类衍生物

一种四氢噻喃并嘧啶类衍生物，或其药学上可接受的盐或前药，具有通式 I 或 II 所示的结构：



I II

其中 A 为 $S(=O)_n$ 或 CH_2；B 为 $S(=O)_n$ 或 CH_2，并且 A 和 B 不能同时为 $S(=O)_n$；n = 0, 1 或 2；

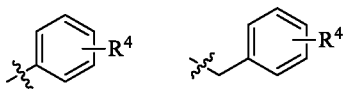
X 为 O 或 NH；

R^1、R^2、R^3 各自独立的为：H、卤素、氰基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、三氟甲基、氨基、羟基、氰基乙烯基、氰基乙基或环丙基；

Ar 为：取代苯环、取代萘环、各种取代的六元杂环、各种取代的五元杂环、各种取代的六元并五元杂环、各种取代的六元并六元杂环、各种取代的五元并五元杂环、各种取代的苯并五元杂环或各种取代的苯并六元杂环。

根据本发明优选的，

R^1、R^3 为甲基，R^2 为 CN、Me 或 CH=CHCN；Ar 为具有通式(a)或者通式(b)的取代苯环：



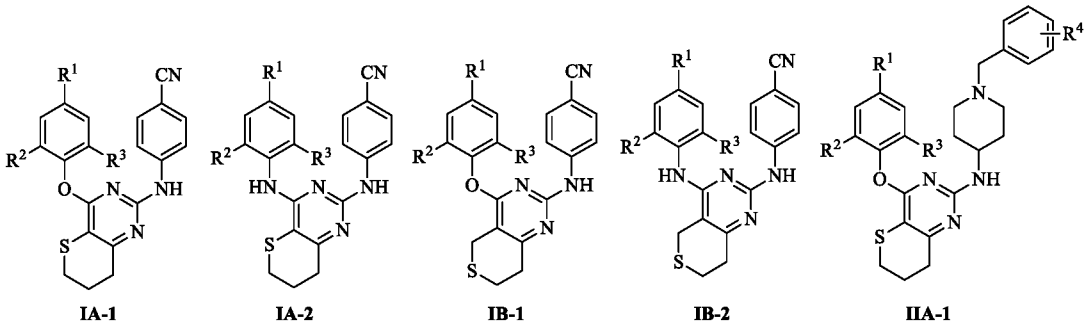
(a) (b)

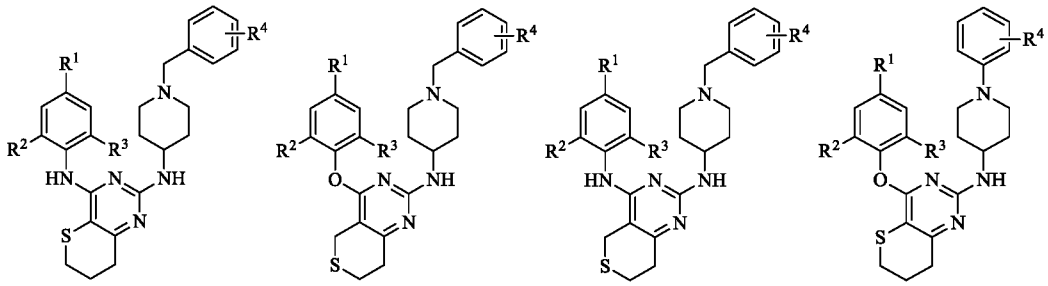
其中，R^4 为 H、CN、Me、COR^5、$COOR^5$、$CONH_2$、$CONHR^5$、SO_2R^5、SO_2NH_2、SO_2NHR^5、NO_2、NH_2、NHR^5、$NHCOR^5$ 或 $NHSO_2R^5$；R^5 为 C1-C10 烷烃、环烷烃、卤代烷烃、烯烃或芳香烃。优选的，R^5 为 Me 或 CH_3CO。

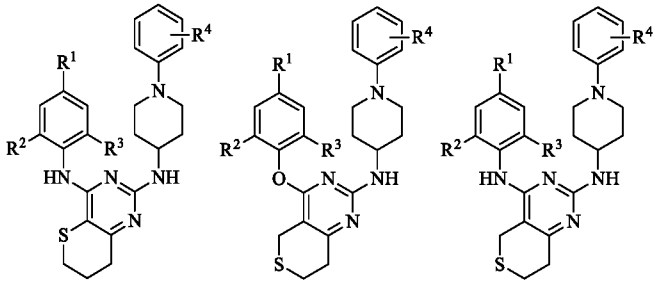
本发明中所述的“药学上可接受的盐”是指在可靠的医药评价范围内，化合物的盐类适于与人或较低等动物的组织相接触而无不适当的毒性、刺激及过敏反应等，具有相当合理的收益/风险比例，通常是水或油可溶的或可分散的，并可有效地用于其预期的用途。包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐，在这里是可做预期的用途并与式 I 化合物的化学性质相容的。适宜的盐的列表参见 S.M.Birge 等，J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19 页。

本发明中所述的“前药”是指药学上可接受的衍生物，以便这些衍生物所得的生物转换产物是如式 I 化合物所定义的活性药物。

根据本发明进一步优选的，四氢噻喃并嘧啶类化合物为具有下列结构式的化合物之一：

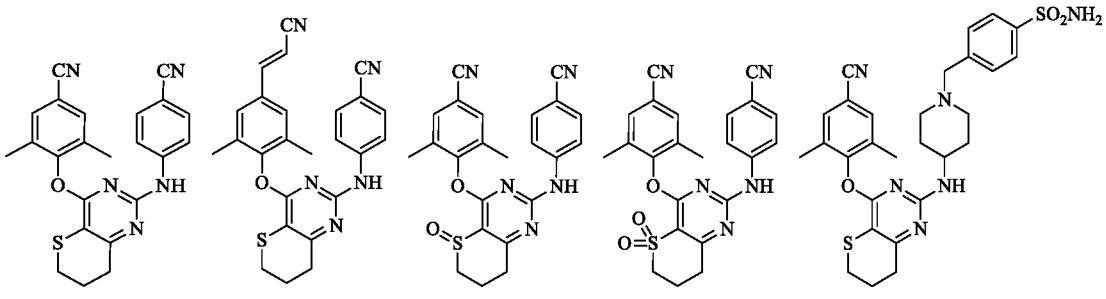

IA-1 IA-2 IB-1 IB-2 IIA-1

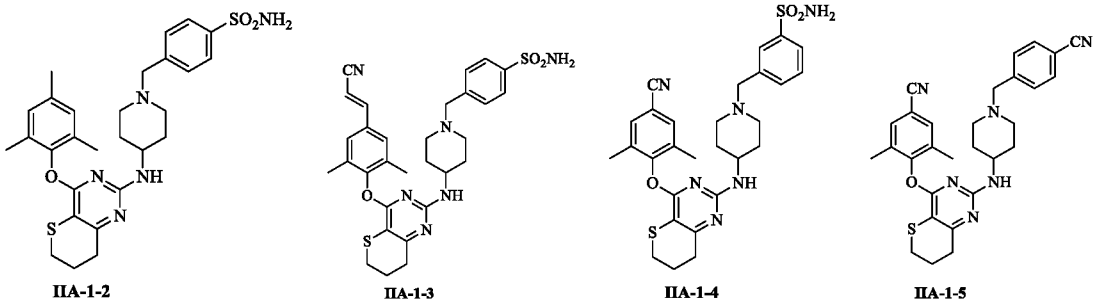

IIA-2 IIB-1 IIB-2 IIC-1

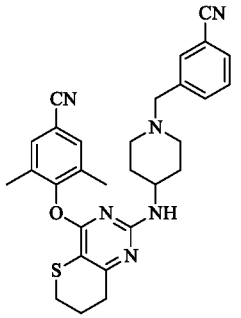

IIC-2 IID-1 IID-2

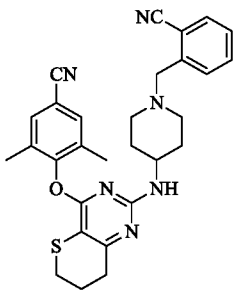
其中，R^1、R^2、R^3、R^4 如通式 I 或 II 所示。

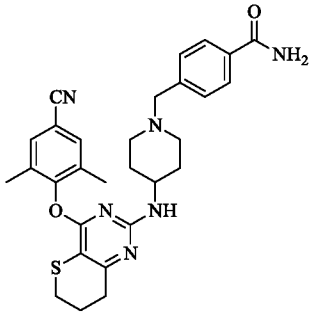
更进一步优选的，四氢噻喃并嘧啶类衍生物为如下具体化合物之一：

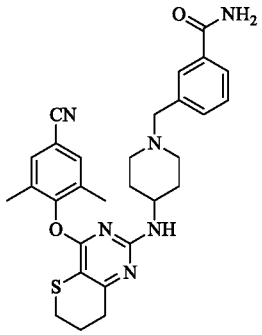

IA-1-1 IA-1-2 IA-1-3 IA-1-4 IIA-1-1

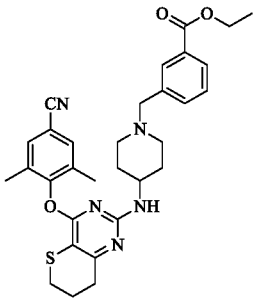

IIA-1-2 IIA-1-3 IIA-1-4 IIA-1-5

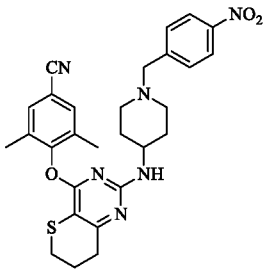

IIA-1-6

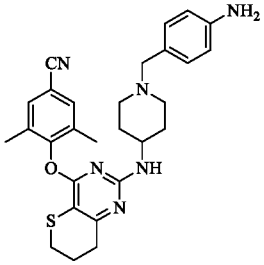

IIA-1-7

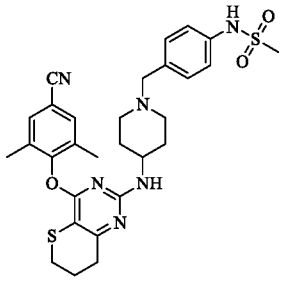

IIA-1-8

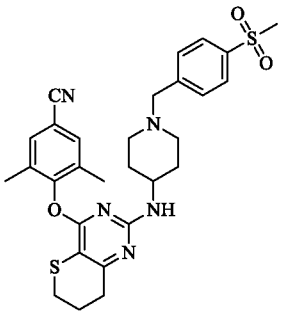

IIA-1-9

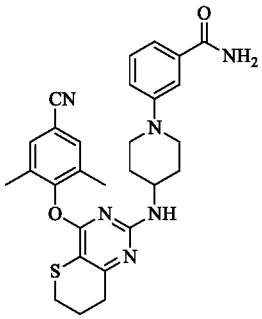

IIA-1-10

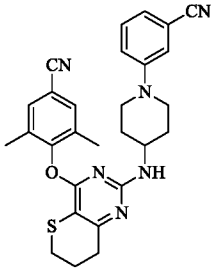

IIA-1-11

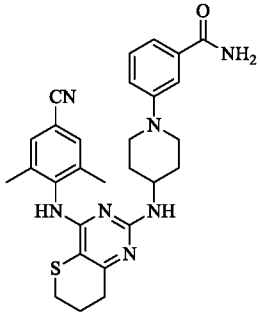

IIA-1-12


IIA-1-13


IIA-1-14


IIC-1-1


IIC-1-2

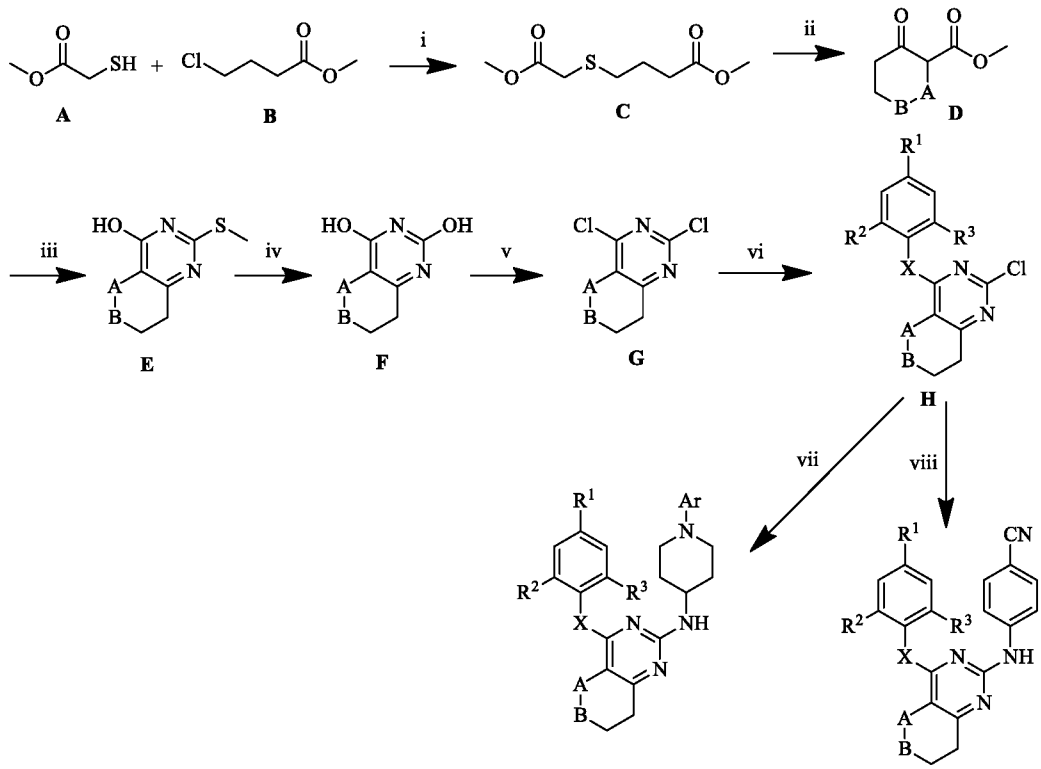

IIC-2-1

。

2. 四氢噻喃并嘧啶类衍生物的制备方法

四氢噻喃并嘧啶衍生物的制备方法，以巯基乙酸甲酯(**A**)和 4-氯丁酸甲酯(**B**)为原料，在甲醇钠的条件下反应得到 4-((2-甲氧基-2-氧代乙基)硫)丁酸甲酯(**C**)，中间体 **C** 在甲醇钠条件下经 Dieckmann 缩合得到氧代四氢噻喃甲酸酯(**D**)，中间体 **D** 与甲基异硫脲在氢氧化钾条件下环合得到 2-甲巯基四氢噻喃并嘧啶-2-醇(**E**)，中间体 **E** 在醋酸条件下水解得到四氢噻喃并嘧啶-2,4-二醇(**F**)，中间体 **F** 在三氯氧磷中以 *N*,*N*-二甲基苯胺为碱氯化得到 2,4-二氯四氢噻喃并嘧啶(**G**)，中间体 **G** 在碱性条件下与取代苯酚或苯胺反应得到中间体 **H**，中间体 **H** 与相应的取代苯胺反应得到目标化合物；或与 1-Boc-4-氨基哌啶反应，脱去 Boc 保护之后与相应的氯苄或溴苄反应得到目标化合物。

合成路线如下：



试剂和条件：(i) 甲醇钠，碘化钾，甲醇，回流；(ii) 甲醇钠，甲苯，105℃；(iii) 甲基异硫脲硫酸盐，氢氧化钾，甲醇；(iv) 醋酸/水，110℃；(v) 三氯氧磷，*N,N*-二甲基苯胺，90℃；(vi) 碳酸钾，*N,N*-二甲基甲酰胺，取代苯酚或苯胺；(vii) a) 1-Boc-4-氨基哌啶，*N,N*-二异丙基乙胺，*N*-甲基吡咯烷酮，120-130℃；b) 三氟乙酸/二氯甲烷，室温；c) 取代溴苄或氯苄，碳酸钾，*N,N*-二甲基甲酰胺，室温；(viii) 1-取代-4-氨基哌啶，*N,N*-二异丙基乙胺，*N*-甲基吡咯烷酮，120-130℃；(ix) 4-氨基苯甲腈，2,2'-双-(二苯膦基)-1,1'-联萘，三(二亚苄基丙酮)二钯，1,4-二氧六环。

所述的取代苯酚或苯胺为均三甲基苯酚、2,6-二甲基-4-氰基苯酚、(*E*)-2,6-二甲基-4-氰基乙烯基苯酚、均三甲基苯胺、2,6-二甲基-4-氰基苯胺或(*E*)-2, 6-二甲基-4-氰基乙烯基苯胺。

所述的取代溴苄或氯苄为邻氯氯苄、间氯氯苄、对氯氯苄、邻溴溴苄、间溴溴苄、对溴溴苄、邻氟氯苄、间氟氯苄、对氟氯苄、2,4-二氟溴苄、3,4-二氟溴苄、邻氰基氯苄、间氰基氯苄、对氰基氯苄、邻硝基氯苄、间硝基氯苄、对硝基氯苄、邻甲氧基氯苄、间甲氧基氯苄、对甲氧基氯苄、对甲磺酰基溴苄、对磺酰胺基溴苄、间磺酰胺基溴苄、对甲酰胺基溴苄、4-溴甲基苯甲酸乙酯、4-溴甲基苯甲酸酰胺、3-溴甲基苯甲酸酰胺、*N*-(4-溴甲基苯基)甲磺酰胺。

其中，R^1、R^2、R^3、A、B、X 的定义同上通式 I 或 II 所述。

本发明所述的室温为 20-30℃。

3. 四氢噻喃并嘧啶类衍生物的抗 HIV-1 野生株及突变株活性及应用

对按照上述方法合成的部分四氢噻喃并嘧啶类衍生物进行了细胞水平的抗 HIV-1(III_B)，

单耐药突变株 L100I、K103N、Y181C、Y188L 以及双耐药突变株 RES056 (K103N/Y181C)、F227L/V106A 的活性筛选。经过实验得出：本发明的四氢噻喃并嘧啶衍生物是一系列具有新颖骨架的非核苷类 HIV-1 抑制剂，表现出了极强的抗 HIV-1 野生株和突变株活性。因此，四氢噻喃并嘧啶类化合物具有进一步研发的价值，可作为抗 HIV-1 的先导化合物加以利用。

本发明的四氢噻喃并嘧啶衍生物可作为非核苷类 HIV-1 抑制剂应用。具体地说，作为 HIV-1 抑制剂用于制备抗艾滋病药物。

一种抗 HIV-1 药物组合物，包括本发明的四氢噻喃并嘧啶衍生物和一种或多种药学上可接受载体或赋形剂。

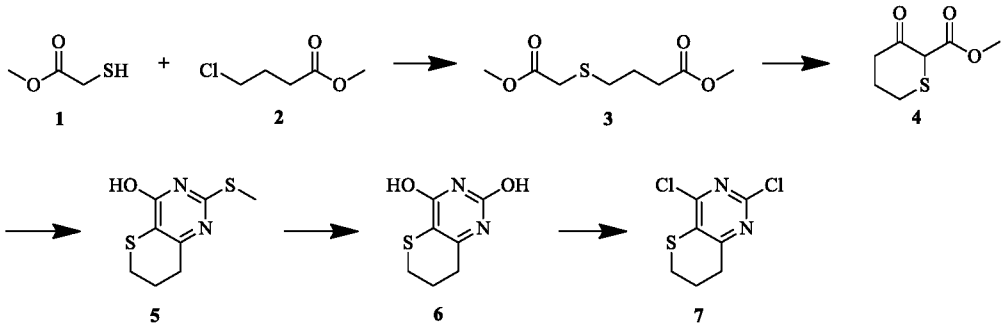
本发明提供了结构全新的四氢噻喃并嘧啶类衍生物、其制备方法、其抗 HIV-1 活性筛选结果及其在抗病毒领域中的首次应用。经实验证明，本发明的四氢噻喃并嘧啶类衍生物可作为 HIV-1 抑制剂应用，并具有很高的应用价值。具体地说，作为 HIV-1 抑制剂用于制备抗艾滋病药物。

具体实施方式

通过下述实例有助于理解本发明，但不能限制本发明的内容。

实施例中所涉及的合成路线如下：

合成路线一：



1 2 3 4 5 6 7

实施例 1：母环 2,6-二氯-7,8-二氢-*6H*-噻喃[3,2-*d*]嘧啶(7)的制备

4-((2-甲氧基-2-氧代乙基)硫)丁酸甲酯(3)的制备。

巯基乙酸甲酯(3.93 mL, 44 mmol)溶于甲醇钠(2.75 g, 51 mmol)的甲醇(30 mL)溶液，搅拌 0.5h，加入碘化钾(50 mg)和 4-氯丁酸甲酯(6.2 mL, 51 mmol)升温至 65℃，反应 20h。反应液冷却，过滤后浓缩，加二氯甲烷(100 mL)后用水洗(20 mL×3)，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得浅黄色液体 2-甲氧基 2-氧代乙硫基丁酸甲酯(8.24 g)。中间体无需纯化直接进行下一步。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.75 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.77 (t, *J* =7.2 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* =7.2 Hz, 2H), 1.93 (p, *J* =7.2 Hz, 2H). ESI-MS: m/z 207.3 $(M+1)^+$, 224.4 $(M+18)^+$. $C_8H_{14}O_4S$ (206.06).

3-氧代四氢-*2H*-噻喃-2-甲酸甲酯(4)的制备

中间体 **3** (5 g, 24.3 mmol)溶于甲苯(40 mL)中，室温搅拌下加入甲醇钠(1.43 g, 26.5 mmol)，升温至 105℃反应 3h。冷却，反应液倒入冷却的 12N HCl (5 mL)中，乙酸乙酯萃取(30 mL×3)，合并有机层，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩后硅胶柱色谱分离得浅黄色液体(1.93 g)。

产率 45.8%，^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 12.18 (1H, s), 2.79-2.83 (2H, m), 2.42 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.10-2.17 (2H, m). ESI-MS: m/z 175.3 $(M+1)^+$, 192.5 $(M+18)^+$. $C_7H_{10}O_3S$ (174.04).

2-甲巯基-7,8-二氢-*6H*-噻喃[3,2-*d*]嘧啶-2-醇(5)的制备

氢氧化钾(0.57 g, 10.76 mmol)溶于甲醇(30 mL)中，加入中间体 **4a** (1.25 g, 7.17 mmol)和甲基异硫脲硫酸盐(1 g, 3.58 mmol)，室温搅拌 16h。反应完成后将反应液倒入冰水中(40 mL)，加醋酸 2 mL 后过滤，收集沉淀，干燥后得白色固体，反应无需纯化继续进行下一步。

熔点：234-236℃，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.70 (s, 1H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.61 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.08-1.95 (m, 2H). ESI-MS: m/z 215.4 $(M+1)^+$, 237.3$(M+23)^+$. $C_8H_{10}N_2OS_2$ (214.02).

7,8-二氢-*6H*-噻喃[3,2-*d*]嘧啶-2,4-二醇(6)的制备

中间体 **5** (1.05 g)悬浮于 10 mL 水中，加醋酸 20 mL 后反应液在 110℃回流反应 3 天。反应液冷却，过滤，水洗得无色晶体(0.5 g)。

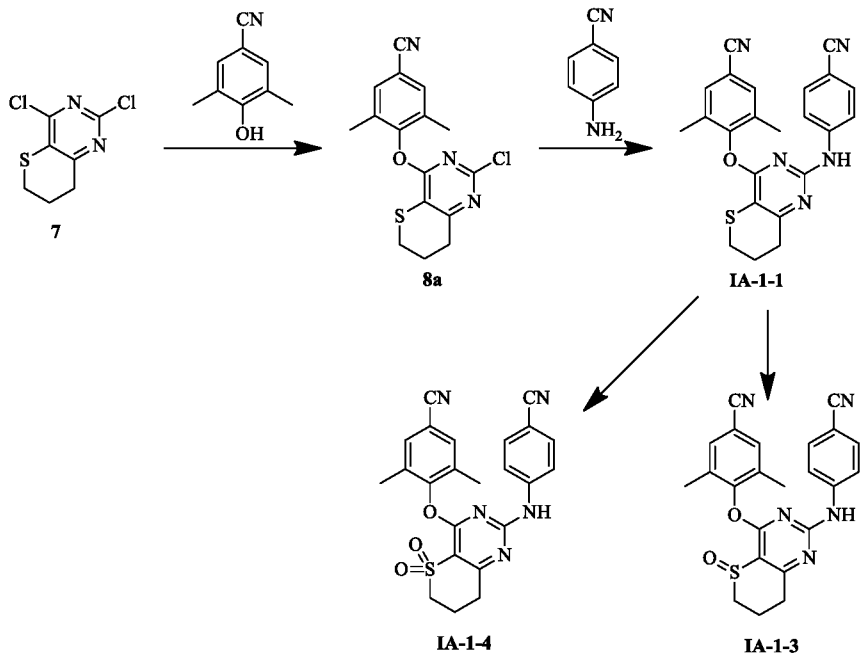
两步产率 37.7%，熔点：>300℃，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.17 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 2.84 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.04-1.91 (m, 2H). ESI-MS: m/z 185.0 $(M+1)^+$, 207.2$(M+23)^+$. $C_7H_8N_2O_2S$ (184.03).

2,4-二氯-7,8-二氢-*6H*-噻喃[3,2-*d*]嘧啶(7)的制备

中间体 **6** (0.42 g, 2.3 mmol)溶于三氯氧磷(2 mL)中，加入 *N,N*-二甲基苯胺(70 μL)后升温至 90℃反应 18 小时。冷却至室温后倒入 50 mL 冰水中，二氯甲烷萃取(30 mL×3)，合并有机层，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，硅胶柱色谱分离，得浅灰色固体(0.35 g)。

产率 69.4%，熔点：105-108℃，^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 3.09-3.13 (2H, m), 2.99 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.21-2.28 (2H, m). ESI-MS: m/z 221.3 $(M+1)^+$. $C_7H_6Cl_2N_2S$ (219.96).

合成路线二：



实施例 2: 4-((2-氯-7,8-二氢-6*H*-噻喃[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)-3,5-二甲基苯甲腈(8a)的制备

中间体 **7** (0.5 g, 2.26 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺中，加入碳酸钾(0.38 g, 2.71 mmol)和3,5-二甲基-4-羟基苯甲腈(0.40 g, 2.71 mmol)，室温搅拌过夜。过滤，蒸干后加二氯甲烷溶解，水洗三次，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤后蒸干乙酸乙酯/石油醚重结晶得浅灰色粉末(0.54 g)。

产率 72.5%，熔点：176-179℃，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.73 (s, 2H), 3.16 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.23-2.13 (m, 2H), 2.07 (s, 6H). ESI-MS: m/z 332.4 $(M+1)^+$. $C_{16}H_{14}ClN_3OS$ (331.05).

2-氯-4-(2,4,6-三甲基苯基)-7,8-二氢-*6H*-噻喃[3,2-*d*]嘧啶(8b)的制备

操作步骤同 **8a**，所不同的是起始原料用的是 2,4,6-三甲基苯酚代替 3,5-二甲基-4-羟基苯甲腈。

浅灰色粉末(0.48 g)，产率 66.6%，熔点：254-255℃，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.05 (s, 2H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.66 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.09 (dt, J = 12.1, 6.1 Hz, 2H), 1.98 (s, 6H). ESI-MS: m/z 321.4 $(M+1)^+$. $C_{16}H_{17}ClN_2OS$ (320.08).

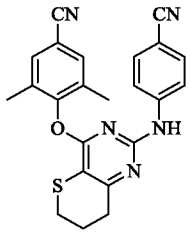
E-3-(4-((2-氯-7,8-二氢-6*H*-噻喃[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)-3,5-二甲基苯基)丙烯酰胺(8c)的制备

操作步骤 **8a**，所不同的是起始原料用的是 3-(3,5-二甲基-4-羟基苯基)丙烯腈代替 3,5-二甲基-4-羟基苯甲腈。

浅灰色粉末(0.7 g)，产率 86.1%，熔点：240-242℃，^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.34 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 5.82 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.17-3.05 (m, 2H), 2.97 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.30 (p, J = 6.2 Hz, 2H), 2.13 (s, 6H). ESI-MS: m/z 358.3 $(M+1)^+$. $C_{18}H_{16}ClN_3OS$ (357.07).

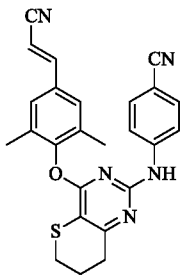
实施例 3：化合物的制备

中间体 **8a** (0.5 g, 1.5 mmol)和对氨基苯甲腈(0.36 g, 3 mmol)溶于二氧六环(20 mL)中，加入 2,2'-双-(二苯膦基)-1,1'-联萘(93 mg, 0.15 mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(140 mg, 0.15 mmol)室温搅拌溶解后加入碳酸铯(0.98 g, 3 mmol)，氮气保护下升温至 100℃反应 3h。冷却过滤后浓缩，乙酸乙酯(100 mL)溶解后水洗(20 mL×3)，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤后硅胶柱色谱分离得白色固体(0.48 g)。



IA-1-1

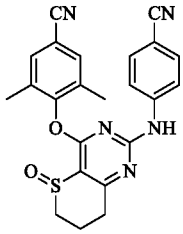
产率 77.0%，熔点：253-254℃，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.98 (s, 2H), 7.78 (s, 2H), 7.45 (s, 4H), 3.19-3.05 (m, 2H), 2.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.11 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 163.63, 163.07, 154.68, 154.12, 145.20, 133.10, 133.02, 132.98, 119.92, 119.00, 118.05, 109.09, 104.50, 102.39, 31.74, 26.34, 22.96, 16.12. ESI-MS: m/z 414.5 $(M+1)^+$, 431.5$(M+18)^+$. $C_{23}H_{19}N_5OS$ (413.13).



IA-1-2

操作步骤同 **IA-1-1**，所不同的是使用中间体 **8c** (0.2 g)代替中间体 **8a**。

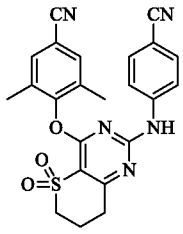
白色粉末(100 mg)，产率 40.6%。熔点：278-280℃，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.95 (s, 1H), 7.68 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.19-3.06 (m, 2H), 2.87 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.20 (p, J = 6.0 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 163.47, 163.30, 154.76, 152.47, 150.45, 145.29, 132.97, 131.93, 131.63, 128.64, 119.95, 119.33, 118.06, 104.49, 102.26, 96.93, 31.71, 26.33, 22.98, 16.40. ESI-MS: m/z 440.6 $(M+1)^+$, 457.6 $(M+18)^+$. $C_{25}H_{21}N_5OS$ (439.15).



IA-1-3

IA-1-1 (200 mg, 0.48 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中，冷却至-78℃，氮气保护下滴加间氯过氧苯甲酸(107 mg, 0.57 mmol)的二氯甲烷溶液(3 mL)，反应 1h。反应液升至室温，加饱和亚硫酸氢钠(30 mL)，乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤后硅胶柱色谱分离得白色粉末(150 mg)。

产率 72.2%，熔点：247-249℃，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.52 (s, 1H), 7.80 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.50 (s, 4H), 3.32-3.19 (m, 1H), 3.09-2.79 (m, 3H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.15 (d, J = 14.7 Hz, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 169.09, 167.61, 158.94, 153.63, 144.12, 133.16, 133.08, 119.60, 119.31, 118.95, 111.11, 109.44, 104.19, 60.21, 45.19, 32.08, 16.22, 12.89. ESI-MS: m/z 447.5$(M+18)^+$, 452.3$(M+23)^+$. $C_{23}H_{19}N_5O_2S$ (429.13).

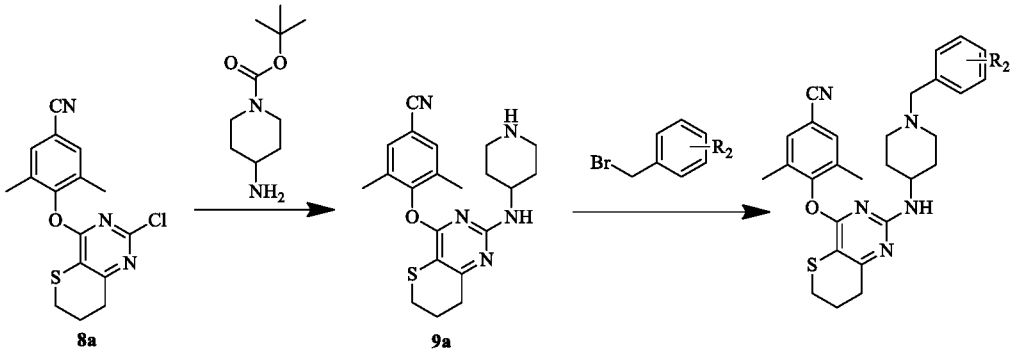


IA-1-4

IA-1-1 (100 mg, 0.24 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中，加入间氯过氧苯甲酸(125 mg, 0.73 mmol)，室温搅拌过夜。反应液加二氯甲烷萃取(50 mL)，饱和亚硫酸氢钠洗(30 mL)，水洗(20 mL×2)，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤蒸干后乙酸乙酯/氯仿重结晶得无色晶体(67 mg)。

产率 62.2%，熔点：263-265℃，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.62 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.64-7.18 (m, 4H), 3.69-3.55 (m, 2H), 3.02 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.34 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 169.89, 164.70, 158.49, 153.31, 143.82, 133.19, 133.08, 132.92, 119.52, 119.44, 118.92, 112.61, 109.52, 104.48, 52.49, 32.08, 18.98, 16.08. ESI-MS: m/z 463.5 $(M+18)^+$, 468.4$(M+23)^+$. $C_{23}H_{19}N_5O_3S$ (445.12).

合成路线四：



8a **9a**

实施例 4: 3,5-二甲基-4-((2-(哌啶-4-氨基)-7,8-二氢-*6H*-噻喃[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯甲腈(9a)的制备

中间体 **8a** (2 g, 6.03 mmol)和 1-Boc-4-氨基哌啶(1.45 g, 7.23 mmol)溶于 *N*-甲基吡咯烷酮(10 mL)中，加入 *N, N*-二异丙基乙胺(1.2 mL)后升温至 100-120℃反应 4-6h。冷却，乙酸乙酯溶解后水洗(30 mL×3)，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤蒸干后溶于三氟乙酸和二氯甲烷溶液中，室温反应 4h，加饱和碳酸氢钾调节 pH 显中性后用乙酸乙酯萃取(30 mL×3)，合并有机层，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤蒸干后硅胶柱色谱分离得白色粉末(1.5 g)。

产率 62.9%，熔点：250℃分解，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.00 (s, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 3.14 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.71 (t, *J* = 6.3 Hz, 4H), 2.18-2.09 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.81 (s, 2H), 1.54 (s, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 163.27, 157.76, 154.08, 132.96, 132.77, 119.08, 108.60, 46.02, 41.99, 31.86, 28.05, 26.31, 23.39, 16.18. ESI-MS: m/z 396.4 $(M+1)^+$. $C_{21}H_{25}N_5OS$ (395.18).

4-(2,4,6-三甲基苯基)-N-(哌啶-4-基)-7,8-二氢-*6H*-噻喃[3,2-*d*]嘧啶-2-氨(9b)的制备

操作步骤同 **9a**，所不同的是使用中间体 **8b** (1 g)代替中间体 **8a**。

白色粉末(0.34 g)，产率 28.7%，熔点：290℃分解，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.91 (s, 2H), 6.90 (s, 3H), 3.15 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.07-2.96 (m, 2H), 2.69 (t, *J* = 6.3 Hz, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.12 (p, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.98 (s, 6H), 1.82 (s, 2H), 1.54 (s, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 164.00, 157.90, 147.95, 134.59, 130.15, 129.29, 46.06, 42.15, 31.84, 28.14, 26.30, 23.45, 20.81, 16.44. ESI-MS: m/z 385.5 $(M+1)^+$. $C_{21}H_{28}N_4OS$ (384.20).

E-3-(3,5-二甲基-4-((2-(哌啶-4-氨基)-7,8-二氢-*6H*-噻喃[3,2-*d*]嘧啶-4-基)氧)苯基)丙烯酰胺(9c)的制备

操作步骤同 **9a**，所不同的是使用中间体 **8c** (0.5 g)代替中间体 **8a**。

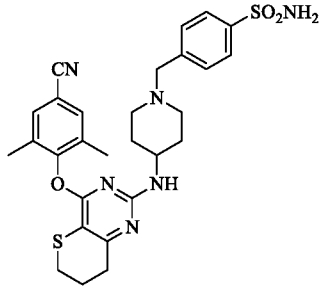
白色粉末(0.32 g)，产率 54.2%，熔点：280℃分解，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.85 (s, 2H), 7.59 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.30 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.40 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.68 (t, *J* = 6.2 Hz, 4H), 2.15-2.09 (m, 2H), 2.06 (s, 1H), 2.03 (s,

6H), 1.61 (s, 4H), 1.32 (s, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 163.65, 158.05, 152.59, 150.58, 131.62, 131.45, 126.05, 119.42, 96.51, 62.02, 52.67, 49.07, 31.89, 26.34, 23.50, 16.46. ESI-MS: m/z 422.5 $(M+1)^+$. $C_{23}H_{27}N_5OS$ (421.19).

实施例 5：化合物的制备

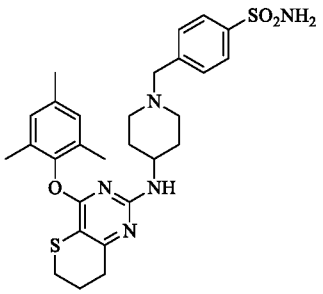
中间体 **9a** (0.2 g, 0.51 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL)中，加入对溴甲基苯磺酰胺(0.19 g, 0.76 mmol)和碳酸钾(0.11 g, 0.76 mmol)室温下搅拌过夜，反应液过滤，真空泵下浓缩，乙酸乙酯溶解(50 mL)后水洗(20 mL×3)，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，硅胶柱色谱分离，产物用甲醇冲洗涤即得产物(0.24 g)。

以不同的取代溴(氯)苄和中间体 **9a-9c** 得到目标化合物 **IIA-1-1～IIA-1-13**，结果如下：



IIA-1-1

白色粉末，产率 84.1%，熔点：193-195℃，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.13-2.95 (m, 2H), 2.91-2.57 (m, 4H), 2.16-2.08 (m, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.99-0.81 (m, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6)) δ: 163.25, 157.97, 154.22, 143.35, 143.13, 133.02, 132.66, 129.41, 126.04, 119.10, 108.56, 61.97, 52.61, 49.07, 31.86, 31.65, 26.34, 23.48, 16.15. ESI-MS: m/z 565.5 $(M+1)^+$. $C_{28}H_{32}N_6O_3S_2$ (564.20).

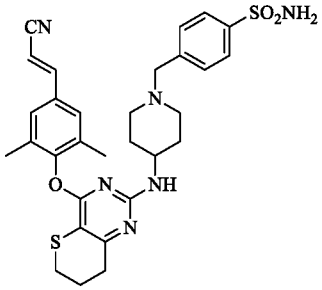


IIA-1-2

操作步骤同 **IIA-1-1**，所不同的是使用中间体 **9b** (0.2 g)代替中间体 **9a**。

白色粉末(157 mg)，产率 43.6%，熔点：218-220℃，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 6.88 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.08-2.91 (m, 2H), 2.79-2.57 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (dt, J = 11.8, 5.4 Hz, 2H), 1.97 (s, 6H),

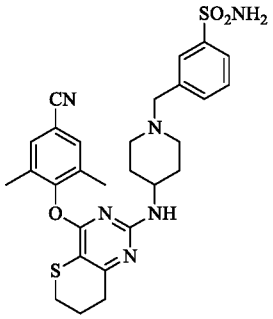
1.72-1.47 (m, 2H), 1.46-1.10 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6)) δ: 163.97, 162.36, 158.15, 148.02, 143.36, 143.13, 134.49, 130.15, 129.42, 129.22, 126.03, 61.99, 52.65, 49.07, 31.86, 31.74, 26.33, 23.54, 20.80, 16.43. ESI-MS: m/z 554.5 $(M+1)^+$. $C_{28}H_{35}N_5O_3S_2$ (553.22).



IIA-1-3

操作步骤同 **IIA-1-1**，所不同的是使用中间体 **9c** (0.2 g)代替中间体 **9a**。

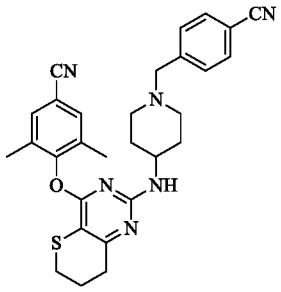
白色粉末(0.18 g)，产率 64.2%，熔点：237-239℃，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 4H), 7.30 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.40 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.68 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 2.15-2.09 (m, 2H), 2.06 (s, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.61 (s, 4H), 1.32 (s, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6)) δ: 163.65, 158.05, 152.59, 150.58, 143.41, 143.14, 131.62, 131.45, 129.43, 128.33, 126.05, 119.42, 96.51, 62.02, 52.67, 49.07, 31.89, 31.68, 26.34, 23.50, 16.46. ESI-HRMS: m/z 591.2257 $(M+1)^+$. $C_{30}H_{34}N_6O_3S_2$ (590.2134).



IIA-1-4

操作步骤同**IIA-1-1**，所不同的是使用3-溴甲基苯磺酰胺(152 mg)代替4-溴甲基苯磺酰胺。

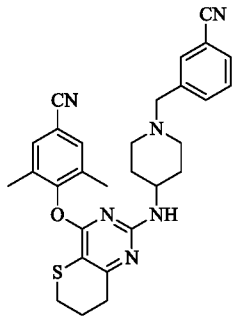
白色粉末(0.21 g)，产率 73.5%，熔点：170-172℃，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.74 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.02 (dd, J = 6.7, 4.1 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.1 Hz, 4H), 2.19-2.09 (m, 2H), 2.08 (s, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.66 (s, 4H), 1.32 (s, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 163.25, 157.84, 154.22, 144.59, 144.09, 140.31, 133.01, 132.74, 132.47, 129.26, 125.92, 124.68, 119.13, 108.55, 62.05, 52.62, 49.07, 31.82, 31.65, 26.30, 23.45, 16.18. ESI-HRMS: m/z 565.2045 $(M+1)^+$. $C_{28}H_{32}N_6O_3S_2$ (564.1977).



IIA-1-5

操作步骤同 **IIA-1-1**，所不同的是使用 4-氯甲基苯甲腈(92 mg)代替 4-溴甲基苯磺酰胺。

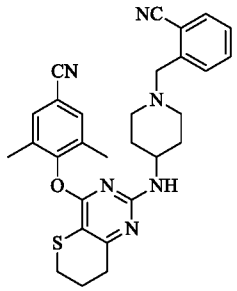
白色粉末(0.21 g)，产率 81.3%，熔点：184-186℃，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.89 (br, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.12-2.95 (m, 2H), 2.69 (t, J = 6.3 Hz, 5H), 2.19-2.02 (m, 8H), 1.63 (s, 4H), 1.32 (s, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 163.26, 158.00, 154.22, 145.26, 133.01, 132.66, 132.58, 129.87, 119.38, 119.10, 110.08, 108.56, 61.93, 52.59, 48.66, 31.84, 31.66, 26.33, 23.47, 16.16. ESI-MS: m/z 511.6 $(M+1)^{+}$. $C_{29}H_{30}N_6OS$ (510.22).



IIA-1-6

操作步骤同 **IIA-1-1**，所不同的是使用 3-溴甲基苯甲腈(119 mg)代替 4-溴甲基苯磺酰胺。

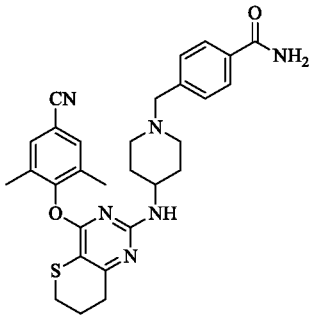
白色粉末(0.21 g)，产率 81.3%，熔点：164-166℃，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.09-2.94 (m, 2H), 2.69 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 2.19-2.09 (m, 2H), 2.09 (s, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.63 (s, 4H), 1.31 (s, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 163.26, 157.96, 154.22, 140.90, 134.02, 133.02, 132.68, 132.44, 131.22, 129.89, 119.34, 119.10, 111.65, 108.56, 61.46, 55.38, 52.49, 31.86, 31.64, 31.15, 26.33, 23.47, 21.52, 16.16. ESI-HRMS: m/z 511.2335 $(M+1)^{+}$. $C_{29}H_{30}N_6OS$ (510.2202).



IIA-1-7

操作步骤同 **IIA-1-1**，所不同的是使用 2-溴甲基苯甲腈(92 mg)代替 4-溴甲基苯磺酰胺。

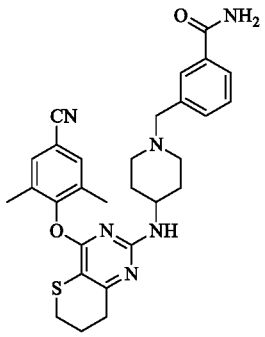
白色粉末(0.2 mg)，产率 77.5%，熔点：206-208℃，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70-7.61 (m, 3H), 7.52 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.10-2.94 (m, 2H), 2.69 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 2.17-2.09 (m, 2H), 2.09 (s, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.59 (s, 4H), 1.30 (s, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 163.26, 158.00, 154.22, 142.82, 133.42, 133.41, 133.02, 132.69, 130.48, 128.36, 119.08, 118.11, 112.53, 108.57, 60.36, 60.22, 52.54, 31.88, 31.58, 31.19, 26.33, 23.47, 16.17, 14.56. ESI-MS: m/z 511.3 $(M+1)^+$. $C_{29}H_{30}N_6OS$ (510.22).



IIA-1-8

操作步骤同**IIA-1-1**，所不同的是使用4-氯甲基苯甲酰胺(103 mg)代替4-溴甲基苯磺酰胺。

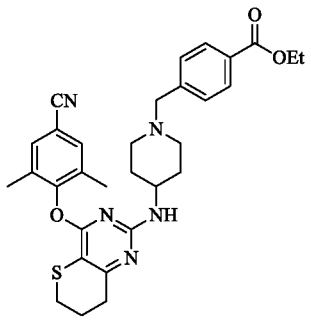
白色粉末(0.2 g)，产率 74.8%，熔点：261-263℃，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.91 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.86 (br, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.08-2.94 (m, 2H), 2.69 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 2.17-2.10 (m, 2H), 2.09 (s, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.60 (s, 4H), 1.31 (s, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 168.25, 163.26, 158.04, 154.23, 142.60, 142.52, 133.45, 133.02, 132.69, 128.88, 127.88, 119.11, 108.56, 79.65, 62.19, 52.63, 31.84, 31.65, 31.16, 26.33, 23.47, 16.16. ESI-MS: m/z 529.5 $(M+1)^+$, 551.6 $(M+23)^+$. $C_{29}H_{32}N_6O_2S$ (528.23).



IIA-1-9

操作步骤同**IIA-1-1**，所不同的是使用3-氯甲基苯甲酰胺(103 mg)代替4-溴甲基苯磺酰胺。

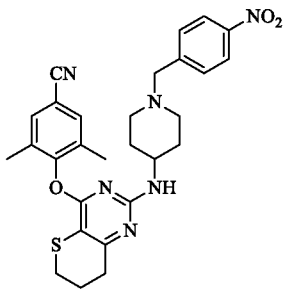
白色粉末(0.19 g)，产率71.1%，熔点：245-247℃，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.95 (s, 1H), 7.76 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.39 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.77-2.58 (m, 4H), 2.19-2.09 (m, 2H), 2.09 (s, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.63 (s, 4H), 1.32 (s, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 168.43, 163.26, 157.96, 154.22, 139.22, 134.68, 133.02, 132.68, 132.03, 128.45, 126.44, 119.10, 108.56, 62.44, 52.60, 48.81, 31.87, 31.65, 31.15, 26.33, 23.47, 16.16. ESI-MS: m/z 529.4 $(M+1)^+$, 551.6 $(M+23)^+$. $C_{29}H_{32}N_6O_2S$ (528.23).



IIA-1-10

操作步骤同**IIA-1-1**，所不同的是使用4-氯甲基苯甲酸乙酯(148 mg)代替4-溴甲基苯磺酰胺。

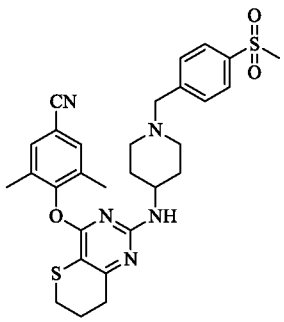
白色粉末(0.16 g)，产率56.7%，熔点：181-183℃，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.87 (br, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.69 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 2.16-2.09 (m, 2H), 2.09 (s, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.60 (s, 4H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 5H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 166.11, 163.26, 157.99, 154.24, 144.87, 141.04, 133.02, 132.74, 129.52, 129.29, 128.98, 119.10, 108.56, 62.16, 61.04, 56.50, 52.62, 31.88, 31.65, 31.16, 26.33, 23.47, 16.15, 14.66. ESI-MS: m/z 558.6 $(M+1)^+$. $C_{31}H_{35}N_5O_3S$ (557.25).



IIA-1-11

操作步骤同 **IIA-1-1**，所不同的是使用 4-溴甲基硝基苯(131 mg)代替 4-溴甲基苯磺酰胺。

浅黄色粉末(140 mg)，产率 52.2%，熔点：190-192℃，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.11-2.92 (m, 2H), 2.69 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 2.19-2.10 (m, 2H), 2.09 (s, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.59 (s, 4H), 1.33 (s, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 163.26, 157.99, 154.23, 147.51, 146.97, 133.02, 132.67, 130.03, 123.80, 119.10, 108.56, 61.63, 52.61, 31.84, 31.66, 31.15, 26.33, 23.47, 19.03, 16.15. ESI-MS: m/z 531.5 $(M+1)^+$. $C_{28}H_{30}N_6O_3S$ (530.21).

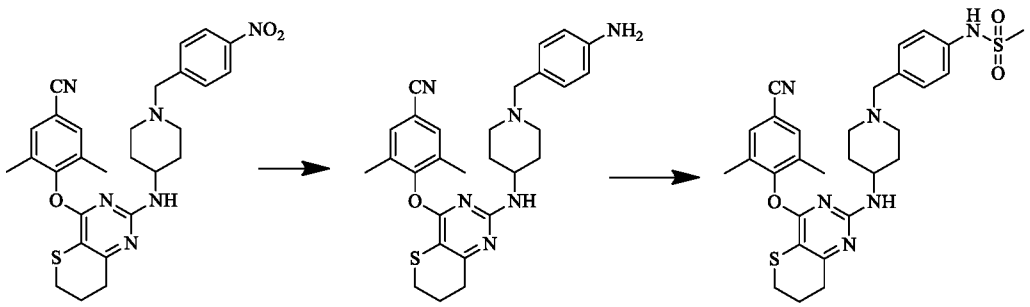


IIA-1-12

操作步骤同 **IIA-1-1**，所不同的是使用 1-氯甲基-4-甲砜基苯(151 mg)代替 4-溴甲基苯磺酰胺。

白色粉末(0.19 g)，产率 66.7%，熔点：265-267℃，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.89 (br, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.69 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 2.11 (m, 2H), 2.09 (s, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.64 (s, 4H), 1.32 (s, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 163.26, 158.00, 157.98, 154.22, 145.46, 139.81, 133.02, 132.69, 129.77, 127.39, 119.12, 108.56, 61.89, 52.65, 48.68, 44.07, 31.86, 31.66, 26.33, 23.47, 16.16. ESI-MS: m/z 564.5 $(M+1)^+$, 586.5 $(M+23)^+$. $C_{29}H_{33}N_5O_3S_2$ (563.20).

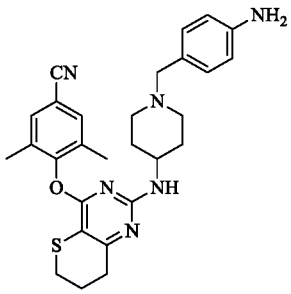
合成路线五：



IIA-1-12 IIA-1-13 IIA-1-14

实施例 6：化合物 IIA-1-13 的制备

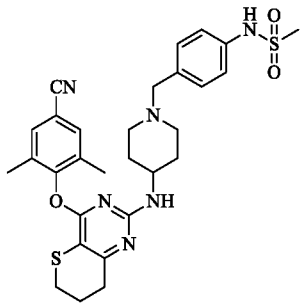
铁粉（0.56 g, 10 mmol）溶于 5 mL 水中，加 0.12 mL 醋酸，50℃条件下搅拌 15 分钟，快速加入化合物 **IIA-1-12** (0.53 g, 1 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)，50℃反应 1h。冷却，用碳酸氢钠溶液调节 pH > 9，硅藻土过滤，固体用乙酸乙酯洗涤，液体用乙酸乙酯萃取(15 mL×3)，合并有机层，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，硅胶柱色谱分离，甲醇洗涤产物得淡黄色粉末(0.31 g)。



IIA-1-13

产率 63.6%，熔点：169-171℃，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.66 (s, 2H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.68 (t, J = 6.1 Hz, 4H), 2.12 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.09 (s, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.48 (s, 4H), 1.23 (s, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 163.24, 158.03, 154.22, 147.95, 133.01, 132.65, 130.16, 125.66, 123.82, 119.11, 114.01, 108.55, 62.55, 52.39, 31.65, 26.31, 23.46, 21.24, 19.03, 16.16, 14.56. ESI-MS: m/z 501.5 $(M+1)^{+}$. $C_{28}H_{32}N_6OS$ (500.24).

实施例 7：化合物 IIA-1-14 的制备。

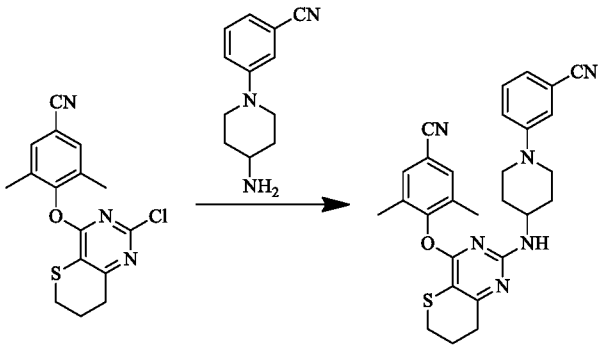


IIA-1-14

化合物 **IIA-1-13** (0.2 g, 0.4 mmol)和三乙胺(32 μL, 0.4 mmol)溶于二氯甲烷中，冰浴条件下滴加甲磺酰氯(100 μL, 1.2 mmol)，反应 2h 后升至室温搅拌过夜。加水 15 mL 后用饱和碳酸氢钠调节 pH > 7 后用乙酸乙酯萃取(15 mL×3)，合并有机层，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，甲醇/氯仿重结晶得白色粉末(40 mg)。

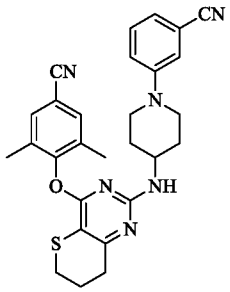
产率 17.3%，熔点：153-157℃，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.68 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.70 (br, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.69 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 2.11 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.09 (s, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.55 (s, 4H), 1.23 (s, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 163.25, 137.49, 134.60, 133.01, 132.90, 132.77, 132.70, 130.12, 120.24, 119.13, 108.54, 100.98, 62.08, 52.56, 39.62, 36.25, 31.81, 31.63, 31.17, 26.30, 23.45, 16.16. ESI-HRMS: m/z 579.2250 $(M+1)^{+}$. $C_{29}H_{34}N_6O_3S_2$ (578.2134).

合成路线六：



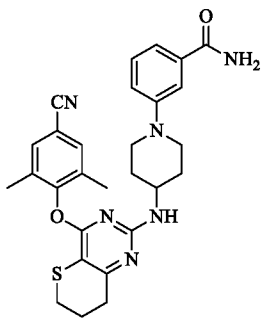
实施例 8：化合物 IIC-1-1，IIC-1-2 及 IIC-2-1 的制备。

中间体 **8a** (0.2 g, 0.6 mmol)和 3-(4-氨基哌啶-1-基)苯甲腈(145 mg, 0.72 mmol)溶于 *N*-甲基吡咯烷酮(5 mL)中，加 *N,N*-二异丙基乙胺(120 μL)后升温至 100-120℃，反应过夜。反应液冷却，加水析出固体，过滤后甲醇/氯仿重结晶即得白色粉末(129 mg)。



IIC-1-1

产率 43.1%，熔点：186-187℃，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.65 (s, 2H), 7.34 (dd, J = 8.5, 7.4, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (br, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.02 (p, 2H), 2.70 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.12 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.08 (s, 1H), 2.07 (s, 6H), 1.69 (s, 2H), 1.35 (s, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 163.26, 157.91, 154.17, 151.25, 133.01, 132.73, 130.64, 121.53, 120.26, 119.84, 119.12, 118.11, 112.37, 108.58, 56.52, 47.19, 31.85, 31.16, 30.82, 26.31, 23.42, 18.98, 16.18. ESI-HRMS: m/z 497.2133 $(M+1)^{+}$. $C_{28}H_{28}N_6OS$ (496.2045).



IIC-1-2

操作步骤同 **IIC-1-1**，所不同的是使用 3-(4-氨基哌啶-1-基)苯甲酰胺(0.16 g)代替 3-(4-氨基哌啶-1-基)苯甲腈。

白色粉末(109 mg)，产率 35.1%，熔点：232-234℃，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.91 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.03 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.03 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 2.13 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.09 (s, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.72 (s, 2H), 1.42 (s, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ: 168.71, 163.27, 157.95, 154.18, 151.18, 135.40, 133.01, 132.75, 129.25, 119.11, 118.66, 117.98, 115.09, 108.58, 56.50, 48.06, 31.88, 31.16, 26.32, 23.46, 19.04, 16.21. ESI-HRMS: m/z 515.2226 $(M+1)^{+}$. $C_{28}H_{30}N_6O_2S$ (514.2151).

实施例 9：目标化合物的体外抗 HIV 活性测试实验

测试原理

活细胞能够吸收 3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐(MTT)，吸收进入细胞内的

MTT 可以在线粒体内被还原，由黄色变成蓝紫色，吸收波长会发生变化，而死细胞则不能还原 MTT。测定 540 nM 和 690 nM 处的光密度值(OD 值)，光密度值与活细胞的数量成正比，即可求出相应的存活率。

感染了 HIV 病毒的细胞最多能够存活 5-7 天，而加入 HIV-1 抑制剂之后能够抑制病毒的复制，从而保护细胞免于病变。向感染 HIV 病毒的 MT-4 细胞内加入梯度稀释的抑制剂，培养 5-7 天以后，用 MTT 法测定细胞存活率，利用抑制剂浓度与细胞存活率做标准曲线即可得到保护 50%细胞免于病变的化合物浓度(即 EC_{50} 值)。

同理，向正常 MT-4 细胞内加入梯度稀释的抑制剂，可以计算出使 50%正常细胞发生病变的抑制剂浓度(即 CC_{50} 值)，然后得出选择性系数 SI (SI=CC_{50}/EC_{50})。

1.测试材料和方法

(1) HIV-1 (III_B)、HIV-2 (ROD)毒株、各种 HIV-1 耐药株：由比利时鲁汶大学医学院 Rega 研究所提供。

(2) MT-4细胞：由比利时鲁汶大学医学院Rega研究院提供。

(3) MTT：购自美国Sigma公司。

(4) 样品处理：样品临用前溶于DMSO配成适当浓度，并用双蒸水作5倍稀释，各5个稀释度。

(5) 阳性对照药：奈韦拉平(**NVP**)、依法韦仑(**EFV**)、依曲韦林(**ETR**)、利匹韦林(**RPV**)和齐多夫定(**AZT**)。

(6) 测试方法：样品稀释后加入到HIV感染MT-4细胞悬浊液中，经过一段时间后用MTT比色法测定细胞活力，用酶标仪中记录在590 nm下的吸光度(A)值,计算出EC_{50}，CC_{50}以及SI。

(7) MTT 比色法：加入样品溶液培养一段时间后，向每孔加入 MTT 溶液(5mg/ML) 20 μL，继续培养若干小时后，弃染色液，并向每孔加入 150 μL DMSO，充分混合，用酶标仪中测定 590 nm 下的吸光度(A)值。

2.实验方法

在96孔细胞培养板上，加入50 μL含1×10^4 MT-4细胞培养液，再分别加入20 μL感染HIV-1 (III_B、RES056或其它变异株)或HIV-2 (ROD)的MT-4细胞混悬液(每毫升含100倍 $CCID_{50}$)或者空白培养基(毒性测定)，然后加入不同浓度的待测化合物溶液或者阳性对照药物，每个浓度设计3个复孔。接着细胞在5% CO_2氛围，37 ℃下培养5天，向每个孔中加入20 μL (5 mg/mL) MTT溶液，继续培养2小时，然后加入DMSO，使用酶标仪测定反应溶液在540 nm处的吸收度，计算化合物不同浓度下的细胞增值率P %。同时设空白和药物对照组和阳性药物对照组，由此计算化合物保护50%的细胞免于HIV诱导的细胞病变所需浓度(EC_{50})。选择指数的计算：

$SI = CC_{50}/EC_{50}$。

3. 四氢噻喃并嘧啶类衍生物的抗 HIV-1 野生株及突变株活性及应用

对按照上述方法合成的部分四氢噻喃并嘧啶类衍生物进行了细胞水平的抗 HIV-1(III_B)，单耐药突变株 L100I、K103N、Y181C、Y188L 以及双耐药突变株 RES056 (K103N/Y181C)、F227L/V106A 的活性筛选，以奈韦拉平(**NVP**)、依法韦伦(**EFV**)、依曲韦林(**ETV**)、利匹韦林(**RPV**)和齐多夫定(**AZT**)为阳性对照。它们的抗 HIV-1 活性数据列于**表 1** 中。

表 1 部分化合物和参考药物的结构及其抗 HIV-1 活性（MT-4 细胞）

化合物	EC_{50} (nM)							
	WT	L100I	K103N	Y181C	Y188L	E138K	F227L/ V106A	Y181C/ K103N
IA-1-1	A	B	A	B	B	B	B	B
IA-1-2	A	A	A	B	B	B	B	B
IA-1-3	A	C	B	B	B	B	B	B
IA-1-4	A	B	A	B	B	B	B	B
IIA-1-1	A	B	A	B	B	B	B	C
IIA-1-2	A	B	A	B	A	A	B	B
IIA-1-3	A	A	A	A	B	B	A	B
IIA-1-4	A	C	B	B	B	B	B	C
IIA-1-5	A	B	A	B	B	B	C	B
IIA-1-6	A	B	B	B	B	B	B	C
IIA-1-7	B	C	B	C	C	C	C	C
IIA-1-8	A	B	A	B	B	B	B	B
IIA-1-9	A	C	B	C	B	B	C	C
IIA-1-10	A	B	A	B	B	B	C	C
IIA-1-11	A	B	A	A	B	A	C	C
IIA-1-12	A	B	B	B	B	B	C	C
IIA-1-13	A	C	B	B	B	B	C	C
IIA-1-14	A	C	B	B	C	B	C	C
IIC-1-1	A	B	A	A	A	B	C	B

IIC-1-1	B	C	B	C	C	C	C	C
NVP	C	C	C	C	C	C	C	C
EFV	A	B	B	A	B	A	B	B
ETV	A	A	A	B	B	B	B	B
RPV	A	A	A	A	B	A	B	B
AZT	A	A	A	A	A	A	A	B

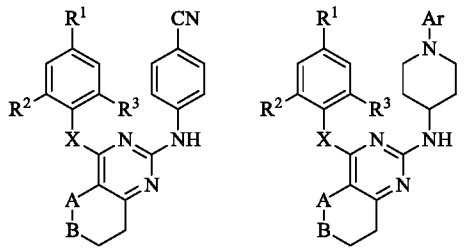
注：[a]EC_{50}: 保护 50%感染 HIV-1 的 MT-4 细胞免于细胞病变的化合物浓度； A 代表化合物 EC_{50} <10 nM，B 代表化合物 EC_{50} 值为 10-100 nM，C 代表化合物 EC_{50} >100 nM；**NVP**、**EFV**、**AZT**、**ETV**、**RPV** 分别代表上市药物奈韦拉平、依法韦伦、齐多夫定、依曲韦林和利匹韦林。

4. 结论：

由**表 1** 可以看出，本发明的四氢噻喃并嘧啶衍生物是一系列具有新颖骨架的非核苷类 HIV-1 抑制剂，表现出了极强的抗 HIV-1 野生株和突变株活性。绝大部分化合物抑制野生株和突变株的 EC_{50} 值在 1 μM 以下，其中，化合物 **IA-1-3** 的活性尤为突出，其对 HIV-1 野生株的 EC_{50} 值是第一代抗艾滋病药物奈韦拉平(**NVP**)的 30 倍以上，与最新一代药物依曲韦林(**ETV**)相当。化合物 **IA-1-3** 亦表现出了高的安全性，其对 HIV-1 野生株的选择性指数大于 1000。对单突变株 K103N 和 Y188L，化合物 **IA-1-2** 表现出了与依曲韦林相当的抑制活性，对于单突变株 L100I，Y181C 和双突变株(F227L/V106A 和 Y181C/K103N)的抑制活性为依曲韦林的 2 倍以上。因此，四氢噻喃并嘧啶类化合物具有进一步研发的价值，可作为抗 HIV-1 的先导化合物加以利用。

权 利 要 求 书

1、一种四氢噻喃并嘧啶类衍生物，或其药学上可接受的盐或前药，其特征在于具有通式 I 或 II 所示的结构：



I II

其中 A 为 $S(=O)_n$ 或 CH_2；B 为 $S(=O)_n$ 或 CH_2，并且 A 和 B 不能同时为 $S(=O)_n$；n = 0, 1 或 2；

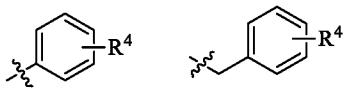
X 为 O 或 NH；

R^1、R^2、R^3 各自独立的为：H、卤素、氰基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基、三氟甲基、氨基、羟基、氰基乙烯基、氰基乙基或环丙基；

Ar 为：取代苯环、取代萘环、各种取代的六元杂环、各种取代的五元杂环、各种取代的六元并五元杂环、各种取代的六元并六元杂环、各种取代的五元并五元杂环、各种取代的苯并五元杂环或各种取代的苯并六元杂环。

2、如权利要求 1 所述的四氢噻喃并嘧啶类衍生物，其特征在于所述通式 I 或 II 中 R^1、R^3 为甲基，R^2 为 CN、Me 或 CH=CHCN。

3、如权利要求 1 所述的四氢噻喃并嘧啶类衍生物，其特征在于所述通式 II 中 Ar 为具有通式(a)或者通式(b)的取代苯环：

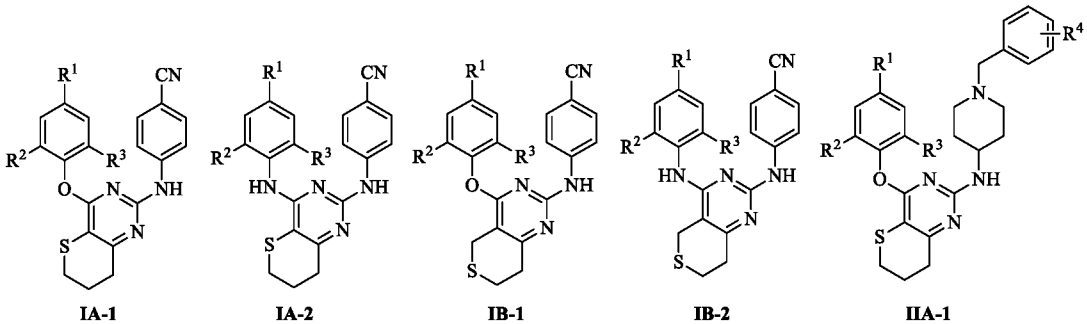


(a) (b)

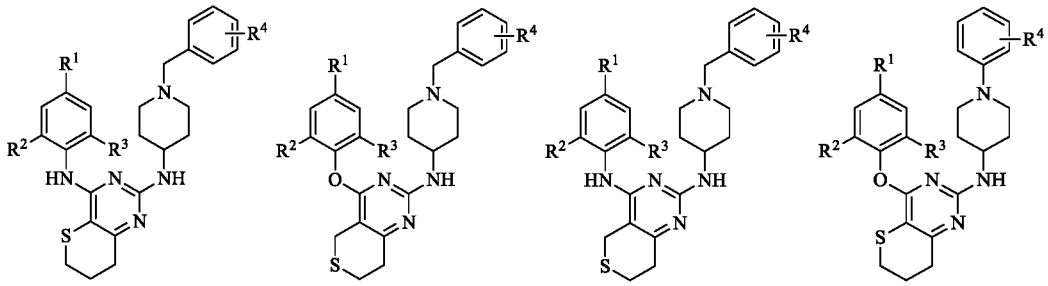
其中，R^4 为 H、CN、Me、COR^5、$COOR^5$、$CONH_2$、$CONHR^5$、SO_2R^5、SO_2NH_2、SO_2NHR^5、NO_2、NH_2、NHR^5、$NHCOR^5$ 或 $NHSO_2R^5$；R^5 为 C1-C10 烷烃、环烷烃、卤代烷烃、烯烃或芳香烃。

4、如权利要求 3 所述的四氢噻喃并嘧啶类衍生物，其特征在于，R^5 为 Me 或 CH_3CO。

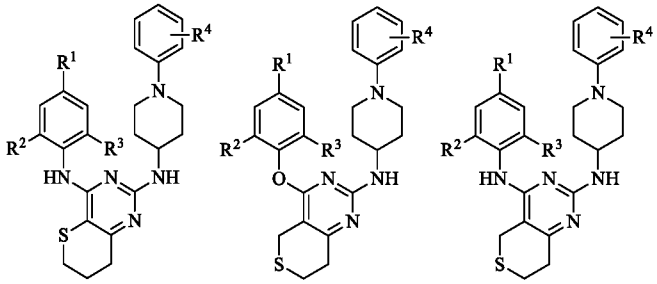
5、如权利要求 1 所述的四氢噻喃并嘧啶类衍生物，其特征在于为具有下列结构式的化合物之一：



IA-1 IA-2 IB-1 IB-2 IIA-1



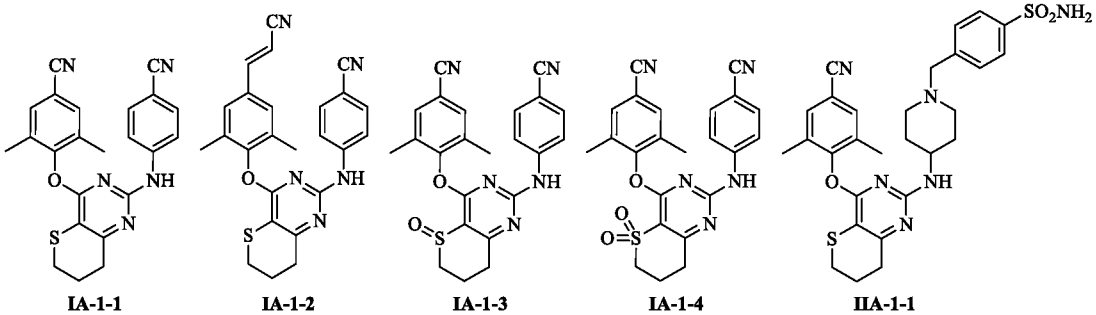
IIA-2 IIB-1 IIB-2 IIC-1



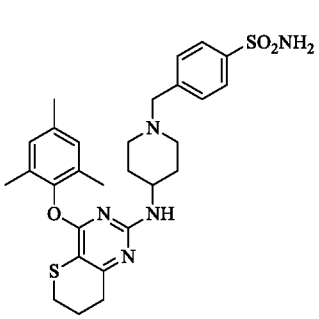
IIC-2 IID-1 IID-2

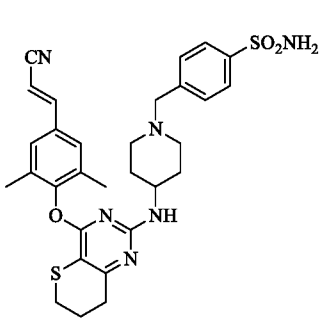
其中，R^1、R^2、R^3、R^4 如通式 I 或 II 中所示。

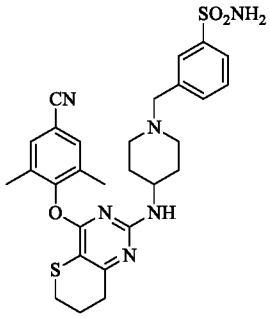
6、如权利要求 5 所述的四氢噻喃并嘧啶类衍生物，其特征在于为具有下列结构式的化合物之一：

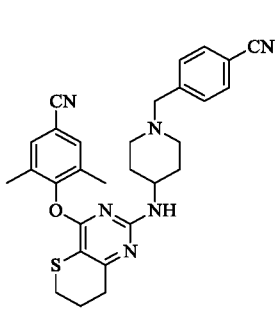


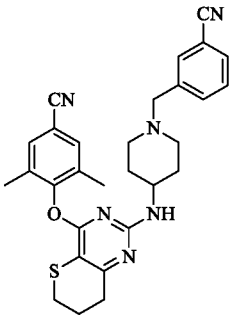
IA-1-1 IA-1-2 IA-1-3 IA-1-4 IIA-1-1

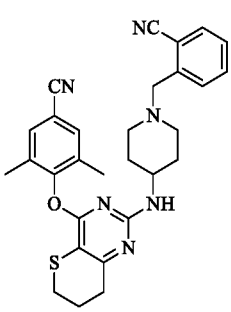

IIA-1-2

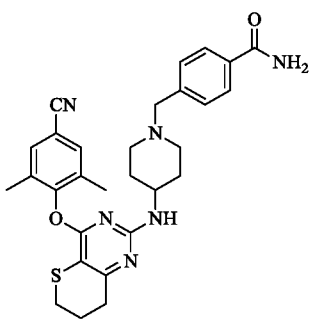

IIA-1-3

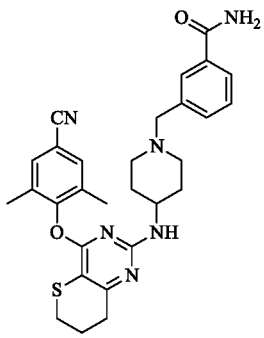

IIA-1-4

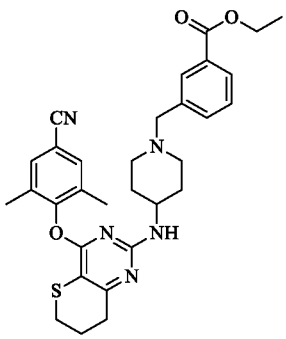

IIA-1-5

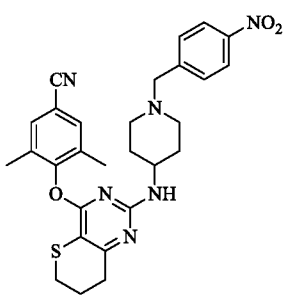

IIA-1-6

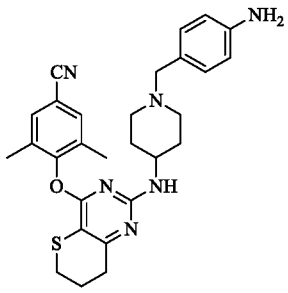

IIA-1-7

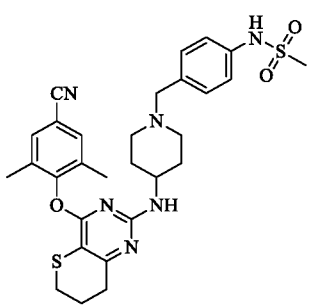

IIA-1-8

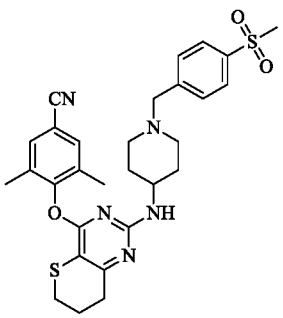

IIA-1-9

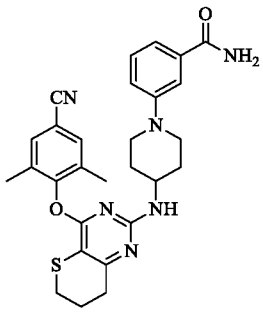

IIA-1-10

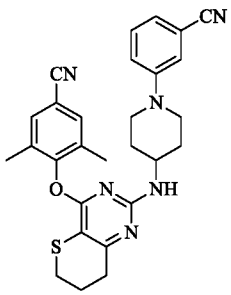

IIA-1-11

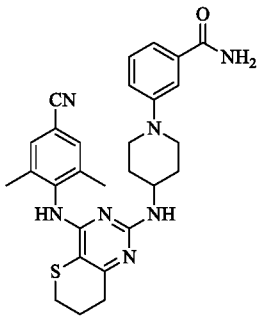

IIA-1-12


IIA-1-13


IIA-1-14


IIC-1-1


IIC-1-2

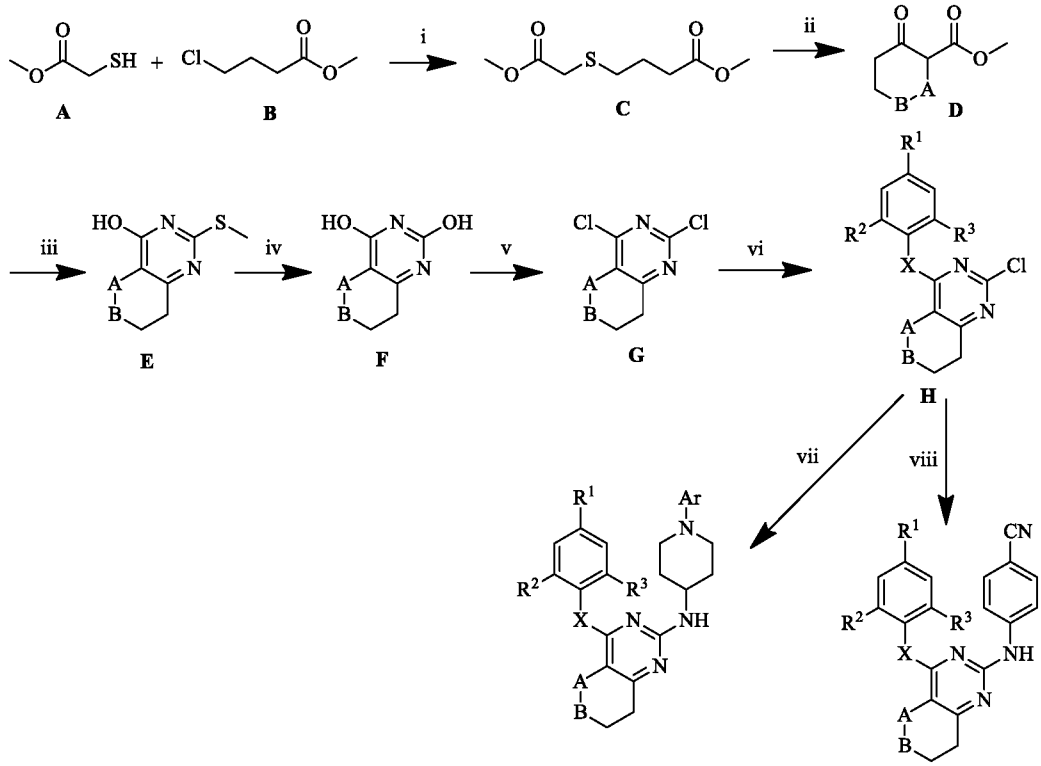

IIC-2-1

。

7、如权利要求 1 所述的四氢噻喃并嘧啶类衍生物的制备方法，以巯基乙酸甲酯(**A**)和 4-氯丁酸甲酯(**B**)为原料，在甲醇钠的条件下反应得到 4-((2-甲氧基-2-氧代乙基)硫)丁酸甲酯(**C**)，中间体 **C** 在甲醇钠条件下经 Dieckmann 缩合得到氧代四氢噻喃甲酸酯(**D**)，中间体 **D** 与甲基异硫脲在氢氧化钾条件下环合得到 2-甲巯基四氢噻喃并嘧啶-2-醇(**E**)，中间体 **E** 在醋酸

条件下水解得到四氢噻喃并嘧啶-2,4-二醇(**F**)，中间体 **F** 在三氯氧磷中以 *N,N*-二甲基苯胺为碱氯化得到 2,4-二氯四氢噻喃并嘧啶(**G**)，中间体 **G** 在碱性条件下与取代苯酚或苯胺反应得到中间体 **H**，中间体 **H** 与相应的取代苯胺反应得到目标化合物；或与 1-Boc-4-氨基哌啶反应，脱去 Boc 保护之后与相应的氯苄或溴苄反应得到目标化合物；

合成路线如下：



试剂和条件：(i) 甲醇钠，碘化钾，甲醇，回流；(ii) 甲醇钠，甲苯，105℃；(iii) 甲基异硫脲硫酸盐，氢氧化钾，甲醇；(iv) 醋酸/水，110℃；(v) 三氯氧磷，*N,N*-二甲基苯胺，90℃；(vi) 碳酸钾，*N,N*-二甲基甲酰胺，取代苯酚或苯胺；(vii) a) 1-Boc-4-氨基哌啶，*N,N*-二异丙基乙胺，*N*-甲基吡咯烷酮，120-130℃；b) 三氟乙酸/二氯甲烷，室温；c) 取代溴苄或氯苄，碳酸钾，*N,N*-二甲基甲酰胺，室温；(viii) 1-取代-4-氨基哌啶，*N,N*-二异丙基乙胺，N-甲基吡咯烷酮，120-130℃；(ix) 4-氨基苯甲腈，2,2'-双-(二苯膦基)-1,1'-联萘，三(二亚苄基丙酮)二钯，1,4-二氧六环；

所述的取代苯酚或苯胺为均三甲基苯酚、2,6-二甲基-4-氰基苯酚、(*E*)-2,6-二甲基-4-氰基乙烯基苯酚、均三甲基苯胺、2,6-二甲基-4-氰基苯胺或(*E*)-2,6-二甲基-4-氰基乙烯基苯胺；

所述的取代溴苄或氯苄为邻氯氯苄、间氯氯苄、对氯氯苄、邻溴溴苄、间溴溴苄、对溴溴苄、邻氟氯苄、间氟氯苄、对氟氯苄、2,4-二氟溴苄、3,4-二氟溴苄、邻氰基氯苄、间氰基氯苄、对氰基氯苄、邻硝基氯苄、间硝基氯苄、对硝基氯苄、邻甲氧基氯苄、间甲氧基氯苄、对甲氧基氯苄、对甲磺酰基溴苄、对磺酰胺基溴苄、间磺酰胺基溴苄、对甲酰胺基溴苄、4-

溴甲基苯甲酸乙酯、4-溴甲基苯甲酸酰胺、3-溴甲基苯甲酸酰胺、N-(4-溴甲基苯基)甲磺酰胺；

其中，R^1、R^2、R^3、A、B、X 的定义同上通式 I 或 II 所述。

8、一种如权利要求 1-6 任一项所述化合物在制备治疗和预防人免疫缺陷病毒（HIV）药物中的应用。

9、一种药物组合物，包含权利要求 1-6 任一项所述化合物和一种或多种药学上可接受载体或赋形剂。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/089710

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 495/04 (2006.01) i; A61K 31/519 (2006.01) i; A61P 31/18 (2006.01) i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, REGISTRY, CAPLUS: thiapyran, bicyclo, HIV, pyrimidine, diarylpyrimidine, DAPY

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101463014 A (FUDAN UNIVERSITY), 24 June 2009 (24.06.2009), see abstract, and embodiments	1-9
A	CN 101233135 A (ARDEA BIOSCIENCES, INC.), 30 July 2008 (30.07.2008), see abstract, and embodiments	1-9
A	LI, Dongyue et al. "Synthesis and Biological Evaluation of Pyridazine Derivatives as Novel HIV-1 NNRTIs", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 21, 09 January 2013 (09.01.2013), pages 2128-2134	1-9
A	ZENG, Zhaosen et al., "Hybrid Diarylbenzopyrimidine Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors as Promising New Leads for Improved Anti-HIV-1 Chemotherapy", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 18, 04 June 2010 (04.06.2010), pages 5039-5047	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 February 2017 (22.02.2017)	**15 March 2017 (15.03.2017)**
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer **CHEN, Ning** Telephone No.: (86-10) **82246737**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/089710

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEN, Xuwang et al., "Recent Advances in DAPYs and Related Analogues as HIV-1 NNRTIs", CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 3, no. 18, 31 December 2011 (31.12.2011), pages 359-376	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/089710

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101463014 A	24 June 2009	CN 101463014 B	10 July 2013
CN 101233135 A	30 July 2008	EP 1877411 B9	29 August 2012
		CA 2607021 C	29 October 2013
		EP 1877411 A4	22 October 2008
		US 8227601 B2	24 July 2012
		AT 541848 T	15 February 2012
		AU 2006244195 B2	15 March 2012
		MX 2007013715 A	28 January 2008
		US 2009124802 A1	14 May 2009
		ZA 200709481 A	26 November 2008
		EP 1877411 B1	18 January 2012
		ES 2380951 T9	21 December 2012
		ZA 200709481 B	26 November 2008
		WO 2006122003 A2	16 November 2006
		JP 2008540454 A	20 November 2008
		AU 2006244195 A1	16 November 2006
		WO 2006122003 A3	04 January 2007
		US 8354532 B2	15 January 2013
		JP 2012188454 A	04 October 2012
		CA 2607021 A1	16 November 2006
		CN 101233135 B	03 October 2012
		BR PI0611455 A2	08 September 2010
		EP 1877411 A2	16 January 2008
		ES 2380951 T3	21 May 2012
		US 2012226037 A1	06 September 2012

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2016/089710

A. 主题的分类

C07D 495/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 31/18(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, REGISTRY, CAPLUS：嘧啶，噻喃，双环，二芳基嘧啶，HIV，pyrimidine, diarylpyrimidine, DAPY

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 101463014 A (复旦大学) 2009年 6月 24日 (2009-06-24) 参见说明书摘要和实施例	1-9
A	CN 101233135 A (阿迪亚生命科学公司) 2008年 7月 30日 (2008-07-30) 参见说明书摘要和实施例	1-9
A	LI, Dongyue et al. "Synthesis and biological evaluation of pyridazine derivatives as novel HIV-1 NNRTIs." Bioorganic & Medicinal Chemistry, 第21卷，2013年 1月 9日 (2013-01-09), 第2128-2134页	1-9
A	ZENG, Zhaosen et al. "Hybrid diarylbenzopyrimidine non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors as promising new leads for improved anti-HIV-1 chemotherapy." Bioorganic & Medicinal Chemistry, 第18卷，2010年 6月 4日 (2010-06-04), 第5039-5047页	1-9

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2017年 2月 22日	2017年 3月 15日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 陈宁 电话号码 (86-10)82246737

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CHEN, Xuwang et al. "Recent advances in DAPYs and related analogues as HIV-1 NNRTIs." Current medicinal chemistry, 第3卷，第18期，2011年 12月 31日 (2011-12-31)，第359-376页	1-9

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2016/089710

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	101463014	A	2009年 6月 24日	CN	101463014	B	2013年 7月 10日
CN	101233135	A	2008年 7月 30日	EP	1877411	B9	2012年 8月 29日
				CA	2607021	C	2013年 10月 29日
				EP	1877411	A4	2008年 10月 22日
				US	8227601	B2	2012年 7月 24日
				AT	541848	T	2012年 2月 15日
				AU	2006244195	B2	2012年 3月 15日
				MX	2007013715	A	2008年 1月 28日
				US	2009124802	A1	2009年 5月 14日
				ZA	200709481	A	2008年 11月 26日
				EP	1877411	B1	2012年 1月 18日
				ES	2380951	T9	2012年 12月 21日
				ZA	200709481	B	2008年 11月 26日
				WO	2006122003	A2	2006年 11月 16日
				JP	2008540454	A	2008年 11月 20日
				AU	2006244195	A1	2006年 11月 16日
				WO	2006122003	A3	2007年 1月 4日
				US	8354532	B2	2013年 1月 15日
				JP	2012188454	A	2012年 10月 4日
				CA	2607021	A1	2006年 11月 16日
				CN	101233135	B	2012年 10月 3日
				BR	PI0611455	A2	2010年 9月 8日
				EP	1877411	A2	2008年 1月 16日
				ES	2380951	T3	2012年 5月 21日
				US	2012226037	A1	2012年 9月 6日