

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07D239/46

C07D239/56

C07D239/48 C07D401/12

C07D405/12 A61K 31/505

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94194115.9

[45]授权公告日 1999年11月10日

[11]授权公告号 CN 1046270C

[22]申请日 94.11.9 [24]颁证日 99.8.21

[21]申请号 94194115.9

[30]优先权

[32]93.11.12 [33]US [31]08/152,449

[86]国际申请 PCT/US94/12713 94.11.9

[87]国际公布 WO95/13267 英 95.5.18

[85]进入国家阶段日期 96.5.13

[73]专利权人 法玛西雅厄普约翰美国公司

地址 美国密执安

[72]发明人 R·A·纽根特 S·T·施拉奇特

M·J·穆尔费 J·莫里斯

R·C·索马斯 D·G·威施卡

F·里瑟尔 G·J·克理克

I·W·阿尔萨斯

[56]参考文献

EP0191443 1986. 8.20 C07D405/12

EP567107 1993.10.27 C07D401/12

US5025016 1991. 6.18 A61K/505

审查员 李虹奇

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

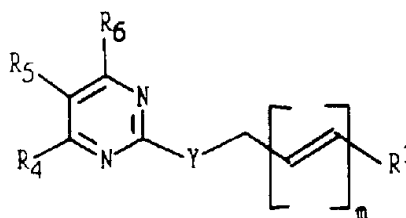
代理人 唐伟杰

权利要求书 9 页 说明书 71 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 嘧啶-硫烷基和烷基醚化合物

[57]摘要

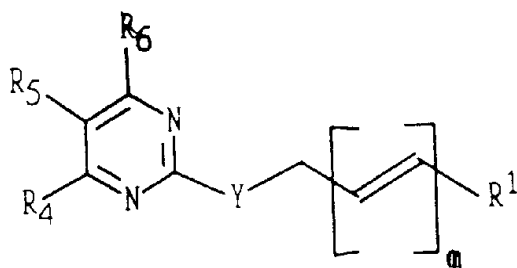
本发明涉及式 I 的嘧啶-硫烷基或烷基醚化合物或式 IA 的嘧啶-硫烷基或烷基醚化合物,即下述式 I 化合物,其中, R₄选自 -H 或 -NR₁₅R₁₆组成的基团,其中 R₁₅表示 -H 和 R₁₆表示 -H, C₁-C₆烷基, -NH₂或 R₁₅和 R₁₆与 -N 一起形成 1-吡咯烷基, 1-咪唑基或 1-哌啶基;和 R₆选自 -H 和卤素(优选 Cl)组成的基团。式 IA 化合物可用于治疗 HIV 阳性的病人。



ISSN 1008-4274

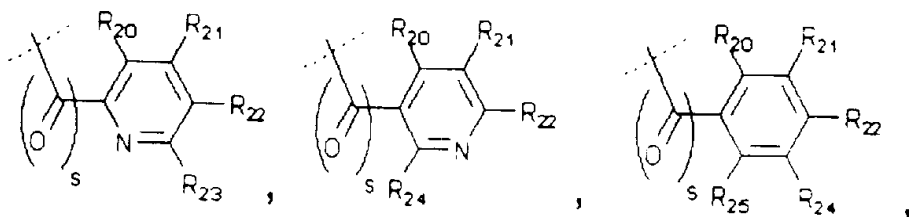
权利要求

1. 式 IA 的噻啉-硫烷基或烷基醚化合物, 其可药用的盐, 水合物, N-氧化物和溶剂化物



其中 m 表示 0 或 1;

R¹ 选自下述基团: -C≡C-,





其中 s 表示 0 或 1 和 R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} 和 R_{25} 相同或不同, 并选自 $-H$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 链烯基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 烷硫基, $-C_3-C_8$ 环烷基, CF_3 , $-NO_2$, 卤素, $-OH$, $-CN$, 苯基, 苯硫基, 苯乙烯基, $-CO_2(R_{31})$, $-CON(R_{31})(R_{32})$, $-CO(R_{31})$, $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$, $-C(OH)(R_{31})(R_{33})$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(CO(R_{33}))$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(SO_2(R_{33}))$, 或其中 R_{20} 和 R_{21} , 或 R_{21} 和 R_{22} , 或 R_{22} 和 R_{23} 结合在一起形成含 0 或 1 个氧、氮或硫原子的饱和或不饱和 5-或 6-元环, 其中不饱和的环可被 $-H$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, $-OH$, $-CH_2OH$, 或 $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$ 任选取代, 和饱和环可被 $-H$, $-C_1-C_6$ 烷基, $-C_1-C_6$ 烷氧基, $-OH$, $-CH_2OH$ 或 $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$ 或氧代 ($=O$) 任选取代;

其中 n 表示 0-3, 和 R_{31} , R_{32} 和 R_{33} 相同或不同, 选自:

$-H$,

C_1-C_6 烷基

被 1, 2 或 3 个-卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, CF_3 , $-NO_2$, $-OH$, $-CN$ 任选取代的苯基

或 R_{31} 和 R_{32} 与其相连的氮原子结合在一起形成下述的环, 选自-吡咯烷基, -吡啶基, -4-吗啉基, -4-硫代吗啉基, -4-哌嗪基, -4-(1- C_1-C_6 烷基)哌嗪基, 或 R^1 选自下述基团:

1-环己烯基, 2-噻啉基, 4-噻啉基, 5-噻啉基, 2-咪唑基, 4-咪唑基, 2-苯并噻唑基, 2-苯并噁唑基, 2-苯并咪唑基, 2-噁唑基, 4-噁唑基, 3-噻唑基, 3-异噁唑基, 5-异噁唑基, 5-甲基-3-异噁唑基, 5-苯基-3-异噁唑基, 4-噻唑基, 3-甲基-2-吡

嗒基, 5-甲基-2-吡嗒基, 6-甲基-2-吡嗒基, 5-氯-2-噻吩基, 3-呋喃基, 苯并呋喃-2-基, 苯并-噻吩-2-基, 2H-1-苯并吡喃-3-基, 2, 3-二氢苯并吡喃-5-基, 1-甲基咪唑-2-基, 喹啉-2-基, 胡椒-5-基, 4, 7-二氯苯并噁唑-2-基, 4, 6-二甲基噻啉-2-基, 4-甲基噻啉-2-基, 2, 4-二甲基噻啉-6-基, 2-甲基噻啉-4-基, 4-甲基噻啉-6-基, 6-氯-胡椒-5-基, 5-氯咪唑并[1,2-a]吡啉-2-基, 1-H-茛-3-基, 1-H-2-甲基-茛-2-基, 3, 4-二氢茶-1-基, S-4-异丙烯基环己烯-1-基或4-二氢茶-2-基;

以及整个的条件是 R_1 不是可被 $C_1 - C_4$ 烷基、卤原子、 NH_2 或 OH 任选取代的 2-吡嗒基或 2-或 3-吡啉基, 卤素原子, $-NH_2$ 或 $-OH$ 任选取代的 2-吡嗒基或 2-或 3-吡啉基; R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{25} 不是 CO_2H ;

Y 选自 $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2$ 或 $-O-$;

R_4 选自 $-H$, $-OH$, 卤素或 $-NR_{15}R_{16}$, 其中 R_{15} 表示 $-H$, 和 R_{16} 表示 $-H$, $-NH_2$ 或 R_{15} 和 R_{16} 与 $-N$ 一起形成 1-吡咯烷基, 1-吗啉基或 1-哌啉基;

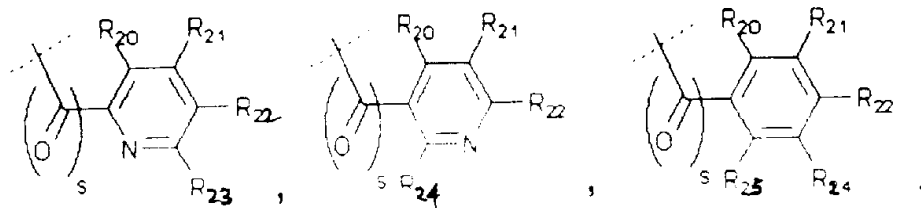
R_5 选自 $-H$, 卤素, 环己基, $C_1 - C_4$ 烷基或 $C_1 - C_3$ 烷氧基组成的基团; 和

R_6 选自 $-H$ 或卤素, 整个的条件是 R_4 和 R_6 不同时是 $-H$, 并且

不是下述化合物:

- 4-氨基-6-氯-2-(苄硫基)-嘧啶,
- 4-氯-2-[(苄基甲基)硫]-嘧啶,
- 4-氯-5-甲氧基-2-[(苄基甲基)硫]-嘧啶,
- 4-氯-5-溴-2-[(苄基甲基)硫]-嘧啶,
- 4-氯-5-甲基-2-[(苄基甲基)硫]-嘧啶,
- 4-氯-5-甲基-2-[[2,4-二氯-苄基]甲基]硫]-嘧啶
- 4-氯-5-甲基-2-[[2-氯-苄基]甲基]硫]-嘧啶,
- 4-氯-5-甲基-2-[[4-氯-苄基]甲基]硫]-嘧啶,
- 4-氯-5-溴-2-[[4-氯-苄基]甲基]硫]-嘧啶,
- 4-氯-5-溴-2-[[2,4-二氯-苄基]甲基]硫]-嘧啶,
- 4-氯-5-溴-2-[[2-氯-苄基]甲基]硫]-嘧啶,
- 2-[(苄基甲基)硫]-4-嘧啶胺,
- 2-[[4-氯苄基]甲基]硫]-4-嘧啶胺 和
- 2-(苄基甲氧基)-4-嘧啶胺。

2. 根据权利要求1的化合物, 其中 s 是 0 和 Y 选自 $-S-$, $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ 组成的基团。
3. 根据权利要求1的化合物, 其中 Y 表示 $-S-$, m 是 0 和 s 是 0。
4. 根据权利要求1的化合物, 其中 R^1 选自



其中 s 表示 0 或 1 和 R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} 和 R_{25} 相同或不同, 选自 -H, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 链烯基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 烷硫基, $-C_3$ - C_8 环烷基, CF_3 , $-NO_2$, 卤素, $-OH$, $-CN$, 苯基, 苯硫基, 苯乙烯基, $-CO_2(R_{31})$, $-CON(R_{31})(R_{32})$, $-CO(R_{31})$, $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$, $-C(OH)(R_{31})(R_{33})$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(CO(R_{33}))$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(SO_2(R_{33}))$, 或其中 R_{20} 和 R_{21} , 或 R_{21} 和 R_{22} , 或 R_{22} 和 R_{23} 结合在一起形成含 0 或 1 个氧、氮或硫原子的, 饱和或不饱和 5-或 6-元环, 其中不饱和的环可被 -H, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 烷氧基, $-OH$, $-CH_2OH$, 或 $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$ 任选取代, 和饱和环可被 -H, C_1 - C_6 烷基, $-C_1$ - C_6 烷氧基, $-OH$, $-CH_2OH$ 或 $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$ 或氧代 ($=O$) 任选取代;

其中 R_{31} , R_{32} 和 R_{33} 相同或不同, 选自:

-H, C_1 - C_6 烷基

被 1, 2 或 3 个-卤素, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 烷氧基, $-CF_3$, $-NO_2$, $-OH$, $-CN$ 任选取代的苯基,

或 R_{31} 和 R_{32} 与其相连的氮原子结合在一起形成下述的环: -吡咯烷基, -哌啶基, -4-吗啉基, -4-硫代吗啉基, -4-哌嗪基, -4-(1- C_1 - C_6 烷基)哌嗪基。

5. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 选自下述基团:

3-异唑啉基, 1-异唑啉基, 2-唑啉基, 3-唑啉基, 3-(5, 6, 7, 8-四氢)-异唑啉基, 1-(5, 6, 7, 8-四氢)-异唑啉基,



2- (5, 6, 7, 8-四氫) -喹啉基, 3- (5, 6, 7, 8-四氫) -喹啉基,

3- (5, 6-二氫) -2H-2-吡啶基, 1- (5, 6-二氫) -2H-2-吡啶基, 2- (5, 6-二氫) -1H-1-吡啶基, 3- (5, 6-二氫) -1H-1-吡啶基, 5-呋喃并[2,3-c]吡啶基, 6-呋喃并[3,2-c]吡啶基, 4-呋喃并[3,2-c]吡啶基, 7-呋喃并[2,3-c]吡啶基, 6-呋喃并[2,3-c]吡啶基, 5-呋喃并[3, 2-b]吡啶基, 5- (2, 3-二氫) -呋喃并[2,3-c]吡啶基, 6- (2, 3-二氫) -呋喃并[3,2-c]吡啶基, 4- (2, 3-二氫) -呋喃并[3,2-c]吡啶基, 7- (2, 3-二氫) -呋喃并[2,3-c]吡啶基, 6- (2, 3-二氫) -呋喃并[2,3-b]吡啶基, 5- (2, 3-二氫) -呋喃并[3,2-b]吡啶基, 6- (1, 3-二氫) -呋喃并[3,4-c]吡啶基, 4- (1, 3-二氫) -呋喃并[3,4-c]吡啶基, 2- (5,7-二氫) -呋喃并[3,4-b]吡啶基,

6- (3, 4-二氫) -2H-吡喃并[2,3-c]吡啶基, 6- (3, 4-二氫) -1H-吡喃并[3,4-c]吡啶基, 7- (3, 4-二氫) -1H-吡喃并[4,3-c]吡啶基, 7- (3, 4-二氫) -2H-吡喃并[3,2-c]吡啶基, 5- (3, 4-二氫) -2H-吡喃并[3,2-c]吡啶基, 5- (3, 4-二氫) -1H-吡喃并[4,3-c]吡啶基, 8- (3, 4-二氫) -1H-吡喃并[3,4-c]吡啶基, 8- (3, 4-二氫) -2H-吡喃并[2,3-c]吡啶基, 7- (3, 4-二氫) -2H-吡喃并[2,3b]吡啶基, 2- (5, 6-二氫) -1H-吡喃并[3,4-b]吡啶基, 2- (5, 6-二氫) -2H-吡喃并[4,3-b]吡啶基, 6- (3, 4-二氫) -2H-吡喃并[3,2-b]吡啶基;

5-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基, 6-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基, 4-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基, 7-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基, 6-1H-吡咯并

[2,3-b]吡啶基, 5-1H-吡咯并[3,2b]吡啶基, 5-(2,3-二氮)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基, 6-(2,3-二氮)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基, 4-(2,3-二氮)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基, 7-(2,3-二氮)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基, 6-(2,3-二氮)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基, 5-(2,3-二氮)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基, 6-(1,3-二氮)-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶基, 4-(1,3-二氮)-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶基, 2-(5,7-二氮)-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶基, 6-1,7-二氮杂萘, 6-2,7-二氮杂萘, 7-2,6-二氮杂萘, 7-1,6-二氮杂萘, 5-1,6-二氮杂萘, 5-2,6-二氮杂萘, 8-2,7-二氮杂萘, 8-1,7-二氮杂萘, 7-1,8-二氮杂萘, 2-1,7-二氮杂萘, 2-1,6-二氮杂萘, 6-1,5-二氮杂萘, 6-(1,2,3,4-四氮)-1,7-二氮杂萘, 6-(1,2,3,4-四氮)-2,7-二氮杂萘, 7-(1,2,3,4-四氮)-2,6-二氮杂萘, 7-(1,2,3,4-四氮)-1,6-二氮杂萘, 5-(1,2,3,4-四氮)-1,6-二氮杂萘, 5-(1,2,3,4-四氮)-2,6-二氮杂萘, 8-(1,2,3,4-四氮)-2,7-二氮杂萘, 8-(1,2,3,4-四氮)-1,7-二氮杂萘, 7-(1,2,3,4-四氮)-1,8-二氮杂萘, 2-(5,6,7,8-四氮)-1,7-二氮杂萘, 2-(5,6,7,8-四氮)-1,6-二氮杂萘, 6-(1,2,3,4-四氮)-1,5-二氮杂萘,

1-萘基, 2-萘基, 5-(1,2,3,4-四氮)-萘基, 6-(1,2,3,4-四氮)-萘基

4-(2,3-二氮)-1H-茚基, 5-(2,3-二氮)-1H-茚基, 5-苯并咪唑基, 4-苯并咪唑基, 6-苯并咪唑基, 7-苯并咪唑基, 5-(2,3-二氮)-苯并咪唑基, (2,3-二氮)-苯并咪唑基, 6-(2,3-二氮)-苯并咪唑基, 7-(2,3-二氮)-苯并咪唑基,



4-(1, 3-二氮)-异苯并呋喃, 5-(1, 3-二氮)-异苯并呋喃,
4-1H-吡啶基, 5-1H-吡啶基, 6-1H-吡啶基, 7-1H-吡啶基,
4-(2, 3-二氮)-1H-吡啶基, 5-(2, 3-二氮)-1H-吡啶基, 6-
(2, 3-二氮)-1H-吡啶基, 7-(2, 3-二氮)-1H-吡啶基,
4-(1, 3-二氮)-1H-异氮杂茛萘基, 5-(1, 3-二氮)-1H-异氮杂
茛萘基,
5-(3, 4-二氮)-1H-2-苯并吡喃基, 6-(3, 4-二氮)-1H-2-苯并吡喃
基,
7-(3, 4-二氮)-1H-2-苯并吡喃基, 8-(3, 4-二氮)-1H-2-苯并吡喃
基,
5-(3, 4-二氮)-2H-1-苯并吡喃基, 6-(3, 4-二氮)-2H-1-苯并吡喃
基,
7-(3, 4-二氮)-2H-1-苯并吡喃基, 8-(3, 4-二氮)-2H-1-苯并吡喃
基,
5-(1,2,3,4-四氮)-异喹啉基 6-(1,2,3,4-四氮)-异喹啉基,
7-(1,2,3,4-四氮)-异喹啉基 8-(1,2,3,4-四氮)-异喹啉基,
5-(1,2,3,4-四氮)-喹啉基 6-(1,2,3,4-四氮)-喹啉基,
7-(1,2,3,4-四氮)-喹啉基 8-(1,2,3,4-四氮)-喹啉基;

4-喹啉基, 5-喹啉基, 6-喹啉基, 7-喹啉基, 8-喹啉基, 1-环己
基, 2-噻啶基, 4-噻啶基, 5-噻啶基, 2-咪唑基, 4-咪唑基, 2-
苯并噻唑基, 2-苯并噁唑基, 2-苯并咪唑基, 2-噁唑基, 4-噁唑
基, 2-噻唑基, 3-异噁唑基, 5-异噁唑基, 5-甲基-3-异噁唑基,
5-苯基-3-异噁唑基, 4-噻唑基, 3-甲基-2-吡嗪基, 5-甲基-2-吡嗪

基, 6-甲基-2-吡嗪基, 5-氟-2-噻吩基, 3-呋喃基, 苯并呋喃-2-基, 苯并噻吩-2-基, 2H-1-苯并吡喃-3-基, 2, 3-二氮苯并吡喃-5-基, 2, 3-二氮苯并呋喃-2-基, 1-甲基咪唑-2-基, 喹啉-2-基, 异喹啉-3-基, 胡椒-5-基, 4, 7-二氮苯并噁唑-2-基, 4, 6-二甲基嘧啶-2-基, 4-甲基嘧啶-2-基, 2, 4-二甲基嘧啶-6-基, 2-甲基嘧啶-4-基, 4-甲基嘧啶-6-基, 6-氟胡椒-5基, 5-氟咪唑并 [1,2-a] 吡啶-2-基, 1-H-茚-3-基, 1-H-2-甲基-茚-2-基, 3,4-二氮萘-1-基, S-4-异丙烯基环己烯基-1-基或 4-二氮萘-2-基。

6. 根据权利要求1的化合物, 其中

R^1 表示被 1, 2 或 3 个 C_1-C_4 烷基, C_1-C_3 烷氧基, 卤素, C_1-C_3 烷硫基, 三氟甲基, C_2-C_6 二烷基氨基或硝基任选取代的苯基;

R_4 选自 -H 或 $-NH_2$; 和

R_6 选自 -H 或卤素。

7. 根据权利要求5的化合物, 其中 s 是 0 和 Y 选自 -S-, -S(O)- 或 -S(O)₂-组成的基团。

8. 根据权利要求5的化合物, 其中 s 是 0 和 Y 是 -S-。

9. 根据权利要求1的化合物, 它们选自:

4-氨基-6-氟-2-(3-甲基苯基甲硫基)-嘧啶,

4-氨基-6-氟-2-(3-溴苯基甲硫基)-嘧啶 或

4-氨基-6-氟-2-(E-苯乙烯基甲硫基)-嘧啶

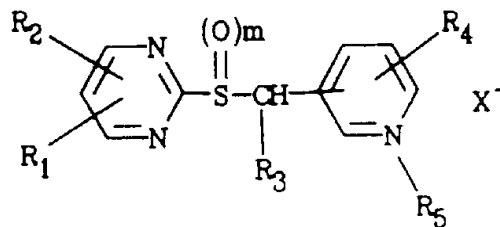
及其可药用盐, 水合物, N-氧化物和溶剂化物。

说明书

噻啉-硫烷基或烷基醚化合物

式 IA 的噻啉-硫烷基或烷基醚衍生物可用于治疗 HIV 阳性患者，不论这些患者在当时是否表现出 AIDS 症状。式 IB 的噻啉-硫烷基或烷基醚衍生物可用于制备式 IA 的噻啉-硫烷基或烷基醚衍生物。

U.S. 专利 5,025,216(和 EP124 630)公开了下面通式的噻啉-硫烷基吡啶衍生物及其在治疗上可配伍的酸加成盐



其中 R₁-R₄ 彼此独立，表示氢，低级烷基，卤素，氨基或羟基，R₅ 表示游离的电子对或低级烷基，卤素原子，m 表示 0 或 1，噻啉-硫烷基连接在吡啶环的 2-、3-或 4-位上。据称这些化合物具有令人惊异的提高的气管分泌和 myucolytic 活性以及还发现它们具有抗炎活性。

J. Med. Chem. 1987, 30, 547-551 描述了各种 2-[(吡啶基甲基)硫]-嘧啶衍生物, 以及它对小鼠的酚红筛选模型的气管分泌特性的影响, 这是与已知药物溴环己胺醇对照进行的。

EP477 778 (Derwent92-106190/14) 中描述了多种可作为 ACAT 酶抑制剂治疗动脉硬化和脑血管疾病的苯, 吡啶和嘧啶衍生物。

J. Org. Chem, 1954, 19, 1793-1801 中描述了嘧啶衍生物, 包括 2-苄基巯基-4-氨基-6-嘧啶醇, 2-苄基巯基-4-氨基-6-氯嘧啶, 2-苄基巯基-4-氨基-6-二乙基氨基嘧啶, 以及 6-二甲氨基嘌呤。

英国专利 744, 867 (CA51: 2063i) 描述了多种 2-R'-S-6-RR'N-取代的 4-氨基嘧啶。

据估计在美国有 1.1 到 1.5 百万的人感染了人类逆转录病毒, 即 I 型人类自身免疫缺乏病毒 (HIV-1), 它是获得性免疫缺乏综合症即 AIDS 的致病剂, 参见 Science, 661-662(1986)。在受到感染的人中, 估计 25 万人在未来的 5 年内会发展成为 AIDS, 参见 Science, 1352-1357(1985)。在 1987 年 3 月 20 日, FDA 同意采用化合物 AZT (zidovudine) 治疗肺孢子虫性肺炎早期的 AIDS 病人, 治疗非肺孢子虫性肺炎或感染了病毒, 但外周血液的绝对 CD4 淋巴细胞计数少于 $200/\text{mm}^3$ 的 AIDS 病人。AZT 是已知的病毒逆转录酶的抑制剂, 而病毒逆转录酶是人类免疫缺乏病毒的复制所必须的。

US 专利 4,724,232 要求保护的是采用 3'-叠氮基-3'-脱氧-胸苷 (叠氮基胸苷, AZT) 治疗获得性免疫缺乏综合症的方法。

在本领域已知某些抗菌素和聚阴离子染料可抑制逆转录病毒的逆转录酶。

许多公开的文献报道了多种硫酸化的化合物具有抑制病毒复制的能力,包括抑制 HIV 的复制。

Nature 343,470(1990)和 Science 250,1411(1990)公开了极有效的利眠宁型逆转录酶抑制剂。本发明的化合物不是利眠宁型化合物。

J. Org. Chem.1962, 27,181-185 描述了许多 2-苄硫基嘧啶衍生物, 包括 4-氯-5-甲基-2-[(苯基甲基)硫代]-嘧啶, 4-氯-5-甲基-2-[[2,4-二氯-苯基)甲基]硫代]-嘧啶, 4-氯-5-甲基-2-[[2-氯-苯基)甲基]硫代]-嘧啶, 和 4-氯-5-甲基-2-[[4-氯-苯基)甲基]硫代]-嘧啶, 以及公开了它们在筛选对抗 SA-180, CA755 和 L-1210 肿瘤系方面的抗肿瘤化合物的活性。

J. Med. Chem. 1977, 20, 88-92 公开了 2-烷氧基和 2-烷硫基-4-氨基嘧啶, 包括 2-[(苯基甲基)硫]4-嘧啶胺, 2-[[4-氯苯基)甲基]硫]-4-嘧啶胺, 2-[(3-吡啶基甲基)硫]4-嘧啶胺, 和 2-(苯基甲氧基)-4-嘧啶胺, 以及公开了它们具有脱氧胞苷激酶抑制剂活性。

Collect. Czech. Chem. Comm. 1975,40,1078-1088(CA83:114326e)描述了作为有效制霉剂的 5-(3-碘代丙炔氧基)嘧啶。

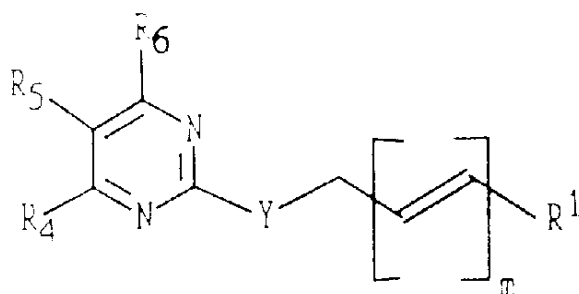
Synthesis 1981, 397-400 描述了过氧嘧啶。

J. Org. Chem.1961,26, 1884 描述了作为 4-氯-5-羟甲-2-甲硫基嘧啶类似物的氮丙啶基嘧啶的合成方法。

J. Med.Chem. 1991, 34,315-319 描述了在 C-5 上具有二羟基硼

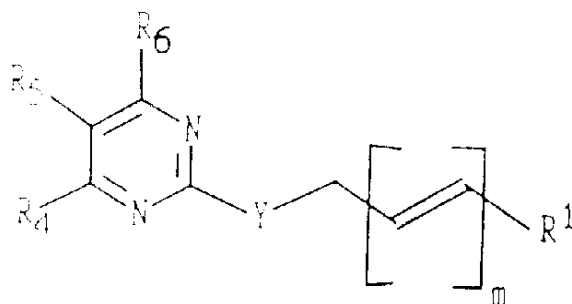
烷基的硫尿嘧啶衍生物，这些化合物可在恶性黑瘤的B中子-捕获
治疗法中应用。

本发明公开了式I的嘧啶-硫烷基和烷基醚化合物及其治疗/药
学上可配伍的酸加成盐：



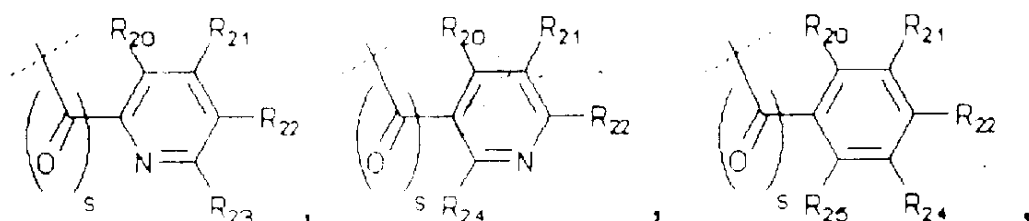
相应的式I化合物可以多种互变异构的形式存在，加上式IA
和IB都包括在式I的范围内。

公开了式I的嘧啶-硫烷基和烷基醚化合物，其可药用的盐，水
合物，N-氧化物和溶剂化物



其中 m 表示 0 或 1；

R^1 选自下述基团： $-C\equiv C-$ ，



其中 s 表示 0 或 1 (优选 0) 和 R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} 和 R_{25} 相同或不同, 并选自 -H, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 链烯基, C_1-C_6 烷氧基, C_1-C_6 烷硫基, $-C_3-C_8$ 环烷基, CF_3 , $-NO_2$, 卤素, -OH, -CN, 苯基, 苯硫基, 苯乙烯基, $-CO_2(R_{31})$, $-CON(R_{31})(R_{32})$, $-CO(R_{31})$, $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$, $-C(OH)(R_{31})(R_{33})$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(CO(R_{33}))$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(SO_2(R_{33}))$, 或其中 R_{20} 和 R_{21} , 或 R_{21} 和 R_{22} , 或 R_{22} 和 R_{23} 结合在一起形成含 0 或 1 个氧、氮或硫原子的, 饱和或不饱和 5-或 6-元环, 其中不饱和的环可被 -H, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, -OH, $-CH_2OH$, 或 $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$ 任选取代, 和饱和环可被 -H, $-C_1-C_6$ 烷基, $-C_1-C_6$ 烷氧基, -OH, $-CH_2OH$ 或 $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$ 或氧代 (=O) 任选取代;

其中 n 表示 0-3, 和 R_{31} , R_{32} 和 R_{33} 相同或不同, 并选自:

-H,

C_1-C_6 烷基

被 1, 2 或 3 个-卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, $-CF_3$, $-NO_2$, $-OH$, $-CN$ 任选取代的苯基

或 R_{31} 和 R_{32} 与其相连的氮原子结合在一起形成下述的环, 选自-吡咯烷基, -哌啶基, -4-吗啉基, -4-硫代吗啉基, -4-哌嗪基, -4-(1- C_1-C_6 烷基)哌嗪基, 或者选自下述基团:

1-环己烯基, 2-噻啶基, 4-噻啶基, 5-噻啶基, 2-咪唑基, 4-咪唑基, 2-苯并噻唑基, 2-苯并恶唑基, 2-苯并咪唑基, 2-噁唑基, 4-噁唑基, 3-噻唑基, 3-异噁唑基, 5-异噁唑基, 5-甲基-3-异噁唑基, 5-苯基-3-异噁唑基, 4-噻唑基, 3-甲基-2-吡嗪基, 5-甲基-2-吡嗪基, 6-甲基-2-吡嗪基, 5-氯-2-噻吩基, 3-呋喃基, 苯并呋喃-2-基, 苯并-噻吩-2-基, 2H-1-苯并吡喃-3-基, 2, 3-二氢苯并吡喃-5-基, 1-甲基咪唑-2-基, 喹啉-2-基, 胡椒-5-基, 4, 7-二氢苯并噁唑-2-基, 4, 6-二甲基噻啶-2-基, 4-甲基噻啶-2-基, 2, 4-二甲基噻啶-6-基, 2-甲基噻啶-4-基, 4-甲基噻啶-6-基, 6-氯-胡椒-5-基, 5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基, 1-H-茛-3-基, 1-H-2-甲基-茛-2-基, 3, 4-二氢茶-1-基, S-4-异丙烯基环己烯-1-基或 4-二氢茶-2-基;

以及整个的条件是 R_1 不是 2-吡嗪基; R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{25} 不是 CO_2H ;

Y 选自-S-, $-S(O)$ -, $-S(O)_2$ 或-O-;

R_4 选自-H, -OH, 卤素或 $-NR_{15}R_{16}$, 其中 R_{15} 表示-H, 和 R_{16} 表示-H, C_1-C_6 烷基, $-NH_2$ 或 R_{15} 和 R_{16} 与-N 一起形成 1-吡咯烷基, 1-吗啉基或 1-哌啶基;

R_5 选自-H, 卤素, 环己基, C_1-C_4 烷基或 C_1-C_3 烷氧基组成

的基团；和

R_6 选自 -H, -OH 或卤素 (优选 -Cl), 整个的条件是 R_4 和 R_6 不同时是 -H; 和

本发明一方面涉及抗 AIDS 的式 IA 噻啉-硫烷基和烷基醚化合物, 即下述式 I 化合物, 其中

R_4 选自 -H 或 -NR₁₅R₁₆ 组成的基团, 其中 R_{15} 表示 -H 和 R_{16} 表示 -H, C₁-C₆ 烷基, -NH₂ 或 R_{15} 和 R_{16} 与 -N 一起形成 1-吡咯烷基, 1-吗啉基或 1-哌啉基; 和

R_6 选自 -H 和卤素 (优选 Cl) 组成的基团。

式 IB 的化合物即下述式 I 化合物, 其中

i) R_4 和/或 R_6 表示 -OH; 或

ii) R_4 和/或 R_6 均表示卤素, 它可作为制备抗 AIDS 的式 IA 噻啉-硫烷基和烷基醚化合物的中间体。

本发明一方面涉及其中 Y 表示 -O- 的式 I 化合物 (以及式 IA 和 IB 化合物)。

本发明优选的一方面涉及式 I 化合物 (以及式 IA 和 IB 化合物), 其中 s 是 0 和 Y, 选自 -S-, -S(O)- 或 -S(O)₂ 组成的基团; 更优选 Y 是 -S-。

优选 R_4 表示 -NH₂。

优选 m 表示 0。

优选 R_6 表示卤素, 更优选表示 -Cl。

优选的 R^1 选自下述基团: 被 1, 2 或 3 个 C₁-C₄ 烷基, C₁-C₃ 烷氧基, 卤素, C₁-C₃ 烷硫基, 三氟甲基, C₂-C₆ 二烷基氨基或硝基任选取代的苯基; 或 2-吡啉基 (可被 -H, C₁-C₆ 烷基, C₁-

C₆ 烷氧基、-OH、-CH₂OH 或-(CH₂)_n-N(R₃₁)(R₃₂)任选取代); 1-茶基; 或 2-茶基。

新的抗 AIDS 的式 IA 嘧啶-硫烷基和烷基醚化合物包括下述化合物, 其中

R₄ 选自 -H 或 -NR₁₅R₁₆ 组成的基团, 其中 R₁₅ 表示 -H 和 R₁₆ 表示 -H, -NH₂ 或 R₁₅ 和 R₁₆ 与氮原子一起形成 1-吡咯烷基, 1-吗啉基或 1-哌啶基; 和

R¹ 选自下述基团: 被 1, 2 或 3 个 C₁-C₄ 烷基, C₁-C₃ 烷氧基, 卤素, C₁-C₃ 烷硫基, 三氟甲基, C₂-C₆ 二烷基氨基或硝基任选取代的苯基; 可被一个或两个 C₁-C₄ 烷基, C₁-C₃ 烷氧基, 卤素, 三氟甲基, C₂-C₆ 二烷基氨基, C₁-C₃ 烷硫基, 或硝基任选取代的茶基; -C≡CH; 或选自下述基团的基团:

3-异喹啉基, 1-异喹啉基, 2-喹啉基, 3-喹啉基, 3-(5, 6, 7, 8-四氢)-异喹啉基, 1-(5, 6, 7, 8-四氢)-异喹啉基, 2-(5, 6, 7, 8-四氢)-喹啉基, 3-(5, 6, 7, 8-四氢)-喹啉基,

3-(5, 6-二氢)-2H-2-吡啶基, 1-(5, 6-二氢)-2H-2-吡啶基, 2-(5, 6-二氢)-1H-1-吡啶基, 3-(5, 6-二氢)-1H-1-吡啶基, 5-咪喃并[2,3-c]吡啶基, 6-咪喃并[3,2-c]吡啶基, 4-咪喃并[3,2-c]吡啶基, 7-咪喃并[2,3-c]吡啶基, 6-咪喃并[2,3-c]吡啶基, 5-咪喃并[3,2-b]吡啶基, 5-(2, 3-二氢)-咪喃并[2,3-c]吡啶基, 6-(2, 3-二氢)-咪喃并[3,2-c]吡啶基, 4-(2, 3-二氢)-咪喃并[3,2-c]吡啶基, 7-(2, 3-二氢)-咪喃并[2,3-c]吡啶基, 6-(2, 3-二氢)-咪喃并[2,3-b]吡啶基, 5-(2, 3-二氢)-咪

喃并[3,2-b]吡啶基, 6-(1, 3-二氮)-咪喃并[3,4-c]吡啶基, 4-(1, 3-二氮)-咪喃并[3,4-c]吡啶基, 2-(5,7-二氮)-咪喃并[3,4-b]吡啶基, 6-(3, 4-二氮)-2H-咪喃并[2,3-c]吡啶基, 6-(3, 4-二氮)-1H-咪喃并[3,4-c]吡啶基, 7-(3, 4-二氮)-1H-咪喃并[4,3-c]吡啶基, 7-(3, 4-二氮)-2H-咪喃并[3,2-c]吡啶基, 5-(3, 4-二氮)-2H-咪喃并[3,2-c]吡啶基, 5-(3, 4-二氮)-1H-咪喃并[4,3-c]吡啶基, 8-(3, 4-二氮)-1H-咪喃并[3,4-c]吡啶基, 8-(3, 4-二氮)-2H-咪喃并[2,3-c]吡啶基, 7-(3, 4-二氮)-2H-咪喃并[2,3b]吡啶基, 2-(5, 6-二氮)-1H-咪喃并[3,4-b]吡啶基, 2-(5, 6-二氮)-2H-咪喃并[4,3-b]吡啶基, 6-(3, 4-二氮)-2H-咪喃并[3,2-b]吡啶基;

5-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基, 6-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基, 4-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基, 7-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基, 6-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基, 5-1H-吡咯并[3,2b]吡啶基, 5-(2, 3-二氮)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基, 6-(2, 3-二氮)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基, 4-(2, 3-二氮)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基, 7-(2, 3-二氮)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基, 6-(2, 3-二氮)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基, 5-(2, 3-二氮)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基, 6-(1, 3-二氮)-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶基, 4-(1, 3-二氮)-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶基, 2-(5,7-二氮)-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶基, 6-1,7-二氮杂萘, 6-2,7-二氮杂萘, 7-2,6-二氮杂萘, 7-1,6-二氮杂萘, 5-1,6-二氮杂萘, 5-2,6-二氮杂萘, 8-2,7-二氮杂萘, 8-1,7-二氮杂萘, 7-1,8-二氮杂萘, 2-1,7-二氮杂萘, 2-1,6-二氮杂萘, 6-1,5-二氮杂萘, 6-(1,2,3,4-四氮)-1,7-二氮杂萘, 6-

(1,2,3,4-四氫) -2,7-二氫雜茶, 7-(1,2,3,4-四氫) -2, 6-二氫雜茶,
 7-(1,2,3,4-四氫) -1,6-二氫雜茶, 5-(1,2,3,4-四氫) -1,6-二氫雜茶,
 5-(1,2,3,4-四氫) -2,6-二氫雜茶, 8-(1,2,3,4-四氫) -2, 7-二氫雜
 茶, 8-(1,2,3,4-四氫) -1, 7-二氫雜茶, 7-(1,2,3,4-四氫) -1, 8-
 二氫雜茶, 2-(5,6,7,8-四氫) -1, 7-二氫雜茶, 2-(5,6,7,8-四氫)
 -1, 6-二氫雜茶, 6-(1,2,3,4-四氫) -1, 5-二氫雜茶,
 1-茶基, 2-茶基, 5-(1,2,3,4-四氫) -茶基, 6-(1,2,3,4-四氫)
 -茶基
 4-(2, 3-二氫) -1H-茛基, 5-(2, 3-二氫) -1H-茛基,
 5-苯并咪喃基, 4-苯并咪喃基, 6-苯并咪喃基, 7-苯并咪喃基, 5
 -(2, 3-二氫) -苯并咪喃基, 4-(2, 3-二氫) -苯并
 咪喃基, 6-(2, 3-二氫) -苯并咪喃基, 7-(2, 3-二氫) -苯
 并咪喃基,
 4-(1, 3-二氫) -異苯并咪喃, 5-(1, 3-二氫) -異苯并咪喃,
 4-1H-吲哚基, 5-1H-吲哚基, 6-1H-吲哚基, 7-1H-吲哚基,
 4-(2, 3-二氫) -1H-吲哚基, 5-(2, 3-二氫) -1H-吲哚基, 6-
 (2, 3-二氫) -1H-吲哚基, 7-(2, 3-二氫) -1H-吲哚基,
 4-(1, 3-二氫) -1H-異氮雜茛基, 5-(1, 3-二氫) -1H-異氮雜
 茛基,
 5-(3, 4-二氫) -1H-2-苯并吡喃基, 6-(3, 4-二氫) -1H-2-苯并吡喃
 基,
 7-(3, 4-二氫) -1H-2-苯并吡喃基, 8-(3, 4-二氫) -1H-2-苯并吡喃
 基,
 5-(3, 4-二氫) -2H-1-苯并吡喃基, 6-(3, 4-二氫) -2H-1-苯并吡喃

基，

7-(3,4-二氫)-2H-1-苯并吡喃基， 8-(3,4-二氫)-2H-1-苯并吡喃

基，

5-(1,2,3,4-四氫)-異喹啉基 6-(1,2,3,4-四氫)-異喹啉基，

7-(1,2,3,4-四氫)-異喹啉基 8-(1,2,3,4-四氫)-異喹啉基，

5-(1,2,3,4-四氫)-喹啉基 6-(1,2,3,4-四氫)-喹啉基，

7-(1,2,3,4-四氫)-喹啉基 8-(1,2,3,4-四氫)-喹啉基；

或者选自下述的基团：

4-喹啉基， 5-喹啉基， 6-喹啉基， 7-喹啉基， 8-喹啉基， 1-环己基， 2-咪啉基， 4-咪啉基， 5-咪啉基， 2-咪唑基， 4-咪唑基， 2-苯并噻唑基， 2-苯并恶唑基， 2-苯并咪唑基， 2-恶唑基， 4-恶唑基， 2-噻唑基， 3-异噻唑基， 5-异恶唑基， 5-甲基-3-异恶唑基， 5-苯基-3-异恶唑基， 4-噻唑基， 3-甲基-2-吡嗪基， 5-甲基-2-吡嗪基， 6-甲基-2-吡嗪基， 5-氯-2-噻吩基， 3-呋喃基， 苯并呋喃-2-基， 苯并噻吩-2-基， 2H-1-苯并吡喃-3-基， 2, 3-二氫苯并吡喃-5-基， 2, 3-二氫苯并呋喃-2-基， 1-甲基咪唑-2-基， 喹喔啉-2-基， 异喹啉-3-基， 胡椒-5-基， 4, 7-二氯苯并恶唑-2-基， 4, 6-二甲基咪啉-2-基， 4-甲基咪啉-2-基， 2, 4-二甲基咪啉-6-基， 2-甲基咪啉-4-基， 4-甲基咪啉-6-基， 6-氯胡椒--5基， 5-氯咪唑并 [1,2-a] 吡啉-2-基， 1-II-茛-3-基， 1-II-2-甲基-茛-2-基， 3,4-二氫茶-1-基， S-4-异丙烯基环己烯基-1-基， 4-二氫茶-2-基；
而不是下述化合物：

4-氯基-6-氯-2-(苄硫基)-咪啉，

4-氯-2-[(苄基甲基)硫]-咪啉，

4-氯-5-甲氧基-2-[(苯基甲基)硫]-嘧啶，
 4-氯-5-溴-2-[(苯基甲基)硫]-嘧啶，
 4-氯-5-甲基-2-[(苯基甲基)硫]-嘧啶，
 4-氯-5-甲基-2-[(2,4-二氯-苯基)甲基]硫]-嘧啶
 4-氯-5-甲基-2-[(2-氯-苯基)甲基]硫]-嘧啶，
 4-氯-5-甲基-2-[(4-氯-苯基)甲基]硫]-嘧啶，
 4-氯-5-溴-2-[(4-氯-苯基)甲基]硫]-嘧啶，
 4-氯-5-溴-2-[(2,4-二氯-苯基)甲基]硫]-嘧啶，
 4-氯-5-溴-2-[(2-氯-苯基)甲基]硫]-嘧啶，
 2-[(苯基甲基)硫]-4-嘧啶胺，
 2-[(4-氯苯基)甲基]硫]-4-嘧啶胺 和
 2-(苯基甲氧基)-4-嘧啶胺。

新的优选的抗 AIDS 的式 IA 嘧啶-硫烷基和烷基醚化合物包括下述化合物,其中

R_4 选自选自 -H 或 -NR₁₅R₁₆ 组成的基团, 其中 R₁₅ 表示 -H 和 R₁₆ 表示 -H, -NH₂ 或 R₁₅ 和 R₁₆ 与氮原子一起形成 1-吡咯烷基, 1-吗啉基或 1-哌啶基; 和

R^1 表示被 1, 2 或 3 个 C₁-C₄ 烷基, C₁-C₃ 烷氧基, 卤素, C₁-C₃ 烷硫基, 三氟甲基, C₂-C₆ 二烷基氨基或硝基任选取代的苯基; 而不是下述化合物:

4-氨基-6-氯-2-(苄硫基)-嘧啶，
 4-氨基-6-羟基-2-(苄硫基)-嘧啶，
 4-氯-2-[(苯基甲基)硫]-嘧啶，
 4-氯-5-甲氧基-2-[(苯基甲基)硫]-嘧啶，

4-氯-5-溴-2-[(苯基甲基)硫]-噻啉，
 4-氯-5-甲基-2-[(苯基甲基)硫]-噻啉，
 4-氯-5-甲基-2-[(2,4-二氯-苯基)甲基]硫]-噻啉
 4-氯-5-甲基-2-[(2-氯-苯基)甲基]硫]-噻啉，
 4-氯-5-甲基-2-[(4-氯-苯基)甲基]硫]-噻啉，
 4-氯-5-溴-2-[(4-氯-苯基)甲基]硫]-噻啉，
 4-氯-5-溴-2-[(2,4-二氯-苯基)甲基]硫]-噻啉，
 4-氯-5-溴-2-[(2-氯-苯基)甲基]硫]-噻啉，
 2-[(苯基甲基)硫]-4-噻啉胺，
 2-[(4-氯苯基)甲基]硫]-4-噻啉胺
 2-[(3-吡啶基甲基)硫]-4-噻啉胺和
 2-(苯基甲氧基)-4-噻啉胺。

新的优选的抗 AIDS 的式 IA 噻啉-硫烷基和烷基醚化合物包括下述化合物,其中

R_4 选自选自 -H 或 $-NR_{15}R_{16}$ 组成的基团, 其中 R_{15} 表示 -H 和 R_{16} 表示 -H, $-NH_2$ 或 R_{15} 和 R_{16} 与氮原子一起形成 1-吡咯烷基, 1-吗啉基或 1-哌啉基。

在一般和最常用的情况下, 式 I 的噻啉-硫烷基化合物是通过使 2-巯基噻啉和合适的氯化物接触制备的。

式 I 的噻啉-硫烷基和烷基醚化合物包括实施例 1-167 的化合物。新的优选的抗 AIDS 的化合物是实施例 36, 43, 59, 64, 114 和 132 化合物以及实施例 4, 9-17, 26, 27, 32, 74, 76, 82 和 110 的中间体化合物。现有技术中用作抗 AIDS 的优选的化合物是实施例 55 和 71 化合物。

化合物 132 是本发明特别优选的抗 AIDS 化合物。

式 I 的噻啉-硫烷基和烷基醚化合物可生成酸加成盐，一些可变的取代基可以是酸，因此当与强度足够的碱反应时还可以生成碱加成盐。可药用盐包括与无机碱和有机碱形成的盐。优选的可药用盐包括下述碱的盐，如氮氧化物、氮、氨基丁三醇（THAM）、2-氨基-2-(羟甲基)-1, 3-丙二醇。合适的阳离子包括例如钠、钾、钙和镁离子。

抗 AIDS 的式 IA 噻啉-硫烷基和烷基醚化合物可以用作病毒逆转录酶的抑制剂，该酶是人类免疫缺乏病毒的复制所必须的，因此化合物可用于治疗有关的疾病如 AIDS。

术语人类逆转录病毒（HRV）表示 I 型人类免疫缺乏病毒或对本领域熟练技术人员来说显而易见的它同系病毒，这些病毒属于同族的病毒，并且在人体中产生与多种人类逆转录病毒相类似的生理作用。

可以治疗的病人包括下述个体：（1）感染一类或多类人类逆转录病毒的病人，所述的感染是由血清中病毒抗体或抗原的存在决定的，和（2）具有定义的 AIDS 的症状如(a) 扩散组织胞浆菌病，(b)isopsoriasis (c)气管和肺的念珠菌病，包括肺囊虫肺炎，(d)非何杰金氏淋巴瘤或(e)Kaposi 肉瘤，和年龄在 60 岁之下的病人；或在外周血液中绝对 CD4 淋巴细胞的计数少于 $200/\text{mm}^3$ 的病人。

式 IA 化合物可以口服。合适的剂型包括片剂、胶囊、悬浮液、溶液或酞剂。有效量是从约 0.1-约 500mg/kg/天。对于体重 70 公斤的人来说，典型的单位剂量是约 10-约 2000mg，优选约 100-约 1000mg，每天服用 1-6 次。

确切的剂量和服用的频率取决于所施用的具体的式 IA 化合物，欲治疗的具体的病情，病情的严重程度，具体病人的年龄、体重、一般健康状况，可对病人采用的其它的医疗措施对本领域熟练技术人员来说是公知的，并且可通过测量病人血液中式 IA 化合物的浓度水平和/或病人对于特定治疗的反应来决定更确切的治疗。

典型情况下，对 HIV 阳性但无症状的患者可采用低口服剂量治疗（约 0.2-约 100mg/kg/天）。对 ARC（AIDS-相关综合症）和 AIDS 病人典型地采用高口服剂量治疗（约 1-约 500mg/kg/天）。

本发明式 IA 的抗-AIDS 嘧啶-硫烷基和烷基醚化合物可以与其它的抗病毒剂联合使用，这些抗病毒剂如 AZT、ddI、ddC，与非-核苷型抗-AIDS 剂，如在下面文献中公开的那些：在国际公开号 WO91/09849，在 1991 年 7 月 11 日出版，和国际公开号 WO93/01181，在 1993 年 1 月 21 日出版，和与蛋白酶抑制剂联合使用。

本发明抗 AIDS 的式 IA 嘧啶-硫烷基和烷基醚化合物的应用是由其抑制病毒逆转录酶的能力决定的，该酶是人类免疫缺乏病毒的复制所必需的。这种酶的特点区别于其它已知的细胞聚合酶，是在未感染的细胞中不曾发现的一种独特的酶。在细菌克隆的提取物中发现了病毒逆转录酶，这一细菌克隆是根据下文所述得到的：AIDS Virus Reverse Transcriptase，以大肠杆菌的高水平表达定义的，EMBO J. 6: 3133-3137 (1987)。P236L 病毒逆转录酶是根据 PNAS 90: 4713-4717 (1993) 得到的。对所述酶的抑制是在无细胞的 ~~反应中测定~~ 通过这一试验测定参入 DNA 的放射性前体的水平。在 37 °C，使根据 Science, 1125-1129 (1981) 所

述步骤制备的提取物在含抑制剂, 20mM 二硫苏糖醇, 60mM 氯化钠, 0.05%NP-40, 10mM 氯化镁, 50mM Tris PH8.3, 10 μ M [³⁵S]-标记的脱氧核苷酸-5'-磷酸三盐, 10 μ g/ml RNA 模板 (聚 rC 或聚 rG) 和 5 μ g/ml DNA 引物(寡 dG 或寡 dT)的混合物中孵育 30 分钟。放射性-标记前体参入的测定是通过在 DE81 纸上将反应混合物等分点样, 洗涤试纸除去未参入的前体, 干燥并计数进行的。在表 I 中综合多个试验的结果 (IC₅₀ 表示抑制逆转录酶活性 (P236L) 的 50% 所需的药物的浓度, 以 μ M 表示) 并以百分抑制率或 IC₅₀ 表示。

下述对于术语的定义和解释是针对整个文件的, 包括说明书和权利要求。

说明书和权利要求中化学式所表示的多种化合物或分子片断, 除了结构式定义本身所表达的外还可含有多种取代基。这些可变取代基可由一个字母或字母加下标表示, 例如 “Z_i” 或 “R_i”, 其中 “i” 是整数。这些可变取代基可以是一价或二价的, 即它们表示通过一个或两个化学键连接于通式的基团。例如, 如果基团 Z_i 是连接于式 CH₃-C(=Z_i)H, 那么 Z_i 表示二价变量。如果基团 R_i 和 R_j 是连接于式 CH₃-CH₂-C(R_i)(R_j)H, 那么 R_i 和 R_j 基团表示一价可变取代基。当化学式是以直线方式表示时, 即如上所述时, 在括号中的可变取代基紧邻接于括号中可变取代基左侧的原子上。当在括号中含有两个或多个邻位可变取代基时, 各个邻位取代基都连接于紧邻的左侧的原子上, 该原子并不包括在括号中。因此, 在上述通式中, R_i 和 R_j 都连接在前面的碳原子上。

以直线形式表示的化学式或其一部分表示直链的原子。一般

来说，符号“-”表示链中两个原子间的键，因此， $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH(R}_1\text{)-CH}_3$ 表示2-取代-1-甲氧基丙烷化合物。类似的，符号“=”表示双键，例如 $\text{CH}_2=\text{C(R}_1\text{)-O-CH}_3$ ，以及符号“≡”表示三键，例如 $\text{HC}\equiv\text{C-CH(R}_1\text{)-CH}_2\text{-CH}_3$ 。羰基以一种或两种方式表示： -CO- 或 -C(=O)- ，其中前者因其简单而是更优选的。

环状化合物(环)或其分子的一部分可以直线形式表示。因此，化合物4-氯-2-甲基吡啶可按直线形式表示为 $\text{N}^*=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-CH=CCl-CH=C}^*\text{H}$ ，一般星号(*)表示彼此连接形成环的原子。类似的是，环状分子部分4-(乙基)-1-哌嗪基可由 $\text{-N}^*\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N(C}_2\text{H}_5\text{)-CH}_2\text{-C}^*\text{H}_2$ 表示。

这里所述任意化合物的刚性环状(环)结构是指连接于刚性环状化合物各个碳原子的取代基相对于环平面的定向，对于有两个取代基连接在碳原子上的饱和化合物，其中的碳原子是环系的一部分， $\text{-C}(\text{X}_1)(\text{X}_2)\text{-}$ 的两个取代基相对于环而言可以是直立的或平伏的并且可在直立/平伏之间转化。但是，两个取代基相对于环以及彼此之间的位置保持固定，当其中一个取代基有时位于环平面(平伏)而非在环平面之上或在环平面之下(直立)时，一个取代基总是在另一个取代基的上方。在描述上述化合物的化学结构式中，在另一个取代基(X_2)之下的取代基(X_1)表示为 α -构型，并通过连接于碳原子的断开的虚线或点线表示，即由符号“---”或“...”表示。连接于(X_2)“上方”相应的另一个取代基(X_1)表示为 β (β)-构型，并通过连接于碳原子的不断开的线表示。

当可变的取代基是二价时，这二价键可连接在一起或分别或二者均如对变量的定义。例如，连接于碳原子的可变基团 R_i 如 -C

($=R_i$) - 可以是二价的, 被定义为氧代或酮 (这样形成了羰基 ($-CO-$)), 或者如两个单独连接的一价可变取代基 $\alpha-R_{i-j}$ 和 $\beta-R_{i-k}$ 。当一个二价变量 R_i 被限定为由两个一价可变取代基组成时, 对二价变量习惯采用的定义方式是 “ $\alpha-R_{i-j}:\beta-R_{i-k}$ ” 的形式或其一些变形。在这种情况下, $\alpha-R_{i-j}$ 和 $\beta-R_{i-k}$ 均连接在碳原子上得到 $-C(\alpha-R_{i-j})(\beta-R_{i-k})-$ 。例如, 当为二价变量 R_6 时, $-C(=R_6)-$ 被定义为有两个一价可变取代基组成, 这两个一价可变取代基是 $\alpha-R_{6-1}:\beta-R_{6-2}$, ..., $\alpha-R_{6-9}:\beta-R_{6-10}$ 等, 得到 $-C(\alpha-R_{6-1})(\beta-R_{6-2})$, ..., $-C(\alpha-R_{6-9})(\beta-R_{6-10})$ 等等。类似的, 对于二价变量 R_{11} , $-C(=R_{11})-$, 其两个一价可变取代基是 $\alpha-R_{11-1}:\beta-R_{11-2}$ 。对于单独的 α 和 β 定向不存在的环取代基 (例如, 由于环中碳碳双键的存在), 和对于连接于非环碳原子上的取代基, 也可使用上述用法, 但 α 和 β 表示可以省略。

由于二价变量可被定义为两个独立的一价可变取代基, 那么两个独立的一价可变取代基也可定义为结合在一起形成了二价变量。例如在式 $-C_1(R_i)H-C_2(R_j)H-$ (C_1 和 C_2 分别任意定义为第一和第二碳原子) 中, R_i 和 R_j 可以结合在一起形成 (1) C_1 和 C_2 之间的第二键或 (2) 二价基团如氧杂 ($-O-$), 由此通式形成环氧化物。当 R_i 和 R_j 一起形成更复杂的整体如基团 $-X-Y-$ 时, 这一整体的取向是上式中的 C_1 连接于 X 和 C_2 连接于 Y 。因此, 根据惯用语, 上述表示的 “... R_i 和 R_j 一起形成 $-CH_2-CH_2-O-CO-$...” 表示其中羰基连接于 C_2 的内酯。但是, 当表示为 “... R_j 和 R_i 一起形成 $-CO-O-CH_2-CH_2-$ ” 时, 这一惯用语表示其中羰基接于 C_1 的内酯。

可变取代基的碳原子有两种含义。一种是在变量的全名前用前

缀如“ C_1-C_4 ”，其中“1”和“4”都是整数，表示在变量中最小和最大的碳原子数。前缀通过间隔与变量分开。例如“ C_1-C_4 烷基”表示具有1-4个碳原子的烷基（除非有相反表示，否则包括其异构体形式）。每当加上单独的前缀时，这一前缀都表示所定义变量的所有碳原子数。因此， C_2-C_4 烷氧羰基表示基团 $CH_3-(CH_2)_n-O-CO-$ ，其中 n 是 0, 1 或 2。通过第二种方法定义中仅各个部分的碳原子数分别是通过将“ C_1-C_j ”置于括号中并紧接在上述定义的部分之前（无间隔）表示的。根据任选的习惯，（ C_1-C_3 ）烷氧羰基的含义与 C_2-C_4 烷氧羰基相同，因为“ C_1-C_3 ”只是指烷氧基的碳原子数。类似的，当 C_2-C_6 烷氧基烷基和（ C_1-C_3 ）烷氧基（ C_1-C_3 ）烷基所定义的烷氧基烷基都含有 2-6 个碳原子时，这两种定义的区别在于前一种定义的烷氧基或烷基部分可单独含有 4 或 5 个碳原子，而后一种定义限制这些基团不超过 3 个碳原子。

当权利要求中含比较复杂的（环状）取代基时，在术语的最后命名/表示特定取代基时会在（括号）中标志出来，它是与举出化学结构式的特定的取代基的 CHARTS 中同样的命名/表示相应的。

所有的温度以摄氏度表示。

TLC 是指薄层色谱。

色谱是指在中等压力下的硅胶色谱。

THF 是指四氢呋喃。

盐水是指饱和的氯化钠水溶液。

NMR 是指核（质子）磁共振谱，化学位移是以与四甲基甲硅

烷相比低磁场方向化学位移 ppm (δ) 表示的。

IR 是指红外光谱。

Φ 表示苯基 (C_6H_5)。

MS 表示质谱, 以 m/e 或质子/电荷单位表示。[M+H]⁺ 表示母核的正离子加氢原子。EI 表示电子碰撞。CI 表示化学电离。

FAB 表示快速原子轰击。

醚是指二乙醚。

卤素是指卤原子 (-氯, -溴, -氟或-碘)

从药理学/毒理学的观点来看, 和作为一个合成药物化学家从物理/化学的角度来看, 可药用的是指病人可接受的有关组合物、制剂、稳定性、病人的接受性和生物利用度的性能和/或底物。

吡啶基是指按 IUPAC 命名法所定义的吡啶基团。例如 2-吡啶基 (在 2-位被取代的吡啶基)。

当采用溶剂对时, 溶剂间的比例以体积/体积 (v/v) 表示。

HIV 是指 HIV-1。

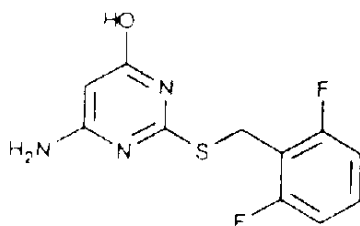
治疗是指对 HIV 病毒的抑制并且是随着感染个体的变化而变化的。对于 HIV 阳性 (已感染) 但无症状的患者, 式 IA 的嘧啶-硫烷基衍生物可以推迟或防止症状的出现。对于 HIV 阳性, 有症状和 AIDS 早期或 ARC 的病人, 式 IA 的嘧啶-硫烷基衍生物可以推迟或防止 “AIDS 的全面发作”。对于 “AIDS 全面发作的病人”, 式 IA 的嘧啶-硫烷基和烷基醚衍生物可以延长病人的生存时间。

实施例

不需要进一步详细说明, 我们确信本领域熟练技术人员根据上

述内容能够完全实施本发明。下文详述的实施例描述了如何制备本发明的各种化合物和/或实施本发明的各种方法，并且下述实施例只是说明性的，并非以任何方式限制本发明上述公开的范围。本领域熟练技术人员能够很快认识到所述方法的合适的改变，这些改变涉及反应物以及涉及反应条件和技术。

实施例 1：制备 4-氨基-6-羟基-2-(2,6-二氟苯基甲基硫基)嘧啶； (Cpd#1)



使 4-氨基-6-羟基-2-巯基嘧啶一水合物 (1.61g, 10.0mmol) 悬浮于 50%乙醇 (10ml) 中, 然后用固体氢氧化钠 (440mg, 11.0mmol) 处理并搅拌直到固体溶解。向其中加入 2, 6-二氯-苄基溴 (2.17g, 10.5mmol) 并加热回流反应 1.5 小时。冷至 22 ℃后, 收集固体, 用水洗涤, 然后空气干燥。用乙醇重结晶标题化合物, 熔点 245-246 ℃。

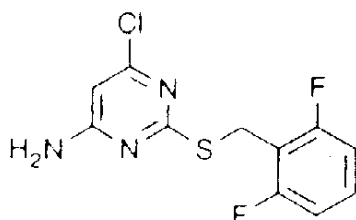
根据实施例 1 的一般步骤并作一些非关键的改变, 采用合适的卤化物可以合成下述化合物:

		mp(℃)
Ex./Cpd#2	4-氨基-2-(苄硫基)-6-羟基嘧啶	236-239
Ex./Cpd#3	4-氨基-2-(2-甲基苯基甲硫基)-6-羟基嘧啶	250-251
Ex./Cpd#4	4-氨基-2-(3-甲基苯基甲硫基)-6-羟基嘧啶	230-231
Ex./Cpd#5	4-氨基-2-(4-甲基苯基甲硫基)-6-羟基嘧啶	266-267
Ex./Cpd#6	4-氨基-2-(3-三氟甲基苯基甲硫基)-6-羟基嘧啶	222-223
Ex./Cpd#7	4-氨基-2-(3-甲氧基苯基甲硫基)-6-羟基嘧啶	206-207
Ex./Cpd#8	4-氨基-2-(4-甲氧基苯基甲硫基)-6-羟基嘧啶	231-234
Ex./Cpd#9	4-氨基-2-(3-氯苯基甲硫基)-6-羟基嘧啶	92-93

Ex./Cpd#10	4-氨基-2-(3-氯苯基甲硫基)-6-羟基 嘧啶	84-85
Ex./Cpd#11	4-氨基-2-(3-溴苯基甲硫基)-6-羟基 嘧啶	194-196
Ex./Cpd#12	4-氨基-2-(3-碘苯基甲硫基)-6-羟基 嘧啶	208-209
Ex./Cpd#13	4-氨基-2-(3-硝基苯基甲硫基)-6-羟基 嘧啶	263-264
Ex./Cpd#14	4-氨基-2-(3-甲氧羰基苯基甲硫基)- 6-羟基嘧啶	
	<u>NMR</u> : (DMSO-d ₆) 8.01 (s, 1H), 7.83 (d, J=7.8, 1H), 7.74 (d, J=7.8, 1H), 7.45 (t, J=7.8, 1H), 6.55 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)	
Ex./Cpd#15	4-氨基-2-(4-叔丁基苯基甲硫基)-6- 羟基嘧啶	263-264
Ex./Cpd#16	4-氨基-2-(3, 4-二氯苯基甲硫基)- 6-羟基嘧啶	222-224
Ex./Cpd#17	4-氨基-2-(3, 4-二氯苯基甲硫基)- 6-羟基嘧啶	255
Ex./Cpd#18	4-氨基-2-(3, 5-二氯苯基甲硫基)- 6-羟基嘧啶	276-277
Ex./Cpd#19	4-氨基-2-(2, 4-二氯苯基甲硫基)- 6-羟基嘧啶	278-279
Ex./Cpd#20	4-氨基-2-(3, 5-二溴苯基甲硫基)- 6-羟基嘧啶	288-289
Ex./Cpd#21	4-氨基-5-环己基-2-(苄硫基)-6-羟基 嘧啶	195-196

Ex./Cpd#22	4-氨基-5-异丙基-2-(苄硫基)-6-羟基 嘧啶	170-171
Ex./Cpd#23	4-氨基-2-(2-吡啶基甲硫基)-6-羟基 嘧啶	219-220
Ex./Cpd#24	4-氨基-2-[2-(3-乙氧基)吡啶基甲硫基]- 6-羟基嘧啶	214-216
Ex./Cpd#25	4-氨基-2-(3-吡啶基甲硫基)-6-羟基 嘧啶	210-212
Ex./Cpd#26	4-氨基-2-(1-萘基甲硫基)- 6-羟基嘧啶	240-242
Ex./Cpd#27	4-氨基-2-(2-萘基甲硫基)-6-羟基嘧 啶	247-249
Ex./Cpd#28	4-氨基-2-(6,7-二氟-2-萘基甲硫基)- 6-羟基嘧啶	281-283(d)
Ex./Cpd#29	4-氨基-2-(2-喹啉基甲硫基)-6-羟基 嘧啶	
	<u>NMR</u> : (DMSO-d ₆) 8.33 (d, J=8.4, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.76 (dt, J _d =1.2, J _t =7.6, 1H), 7.68 (d, J=8.4, 1H), 7.59 (dt, J _d =1.2, J _t =7.6, 1H), 6.58 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.63 (s, 2H)	
Ex./Cpd#30	4-氨基-2-(6-氟-5-胡椒基甲硫基)-6- 羟基嘧啶	254-255
Ex./Cpd#32	4-氨基-2-(E-苯乙烯基甲硫基)-6-羟 基嘧啶	253-254
Ex./Cpd#33	4-氨基-2-(炔丙基硫基)-6-羟基嘧啶	193-198
实施例 34:	制备 4-氨基-6-氟-2-(2,6-二氟苯基甲硫基)-嘧	

啉;(Cpd#34)



使 4-氨基-6-羟基-2-(2,6-二氟苯基甲硫基)嘧啉(1.33g, 4.94mmol; Cpd#1)和 2-甲基吡啉(0.5ml)在 POCl₃(6ml)中加热回流过夜, 真空除去过量的溶剂后, 用冰处理残留物, 然后回流 30 分钟。倾析水层, 然后用过量的 NH₄OH 处理残留物并回流 30 分钟。冷却后, 收集固体, 用水洗涤, 再用甲苯重结晶, 熔点 154 ℃。

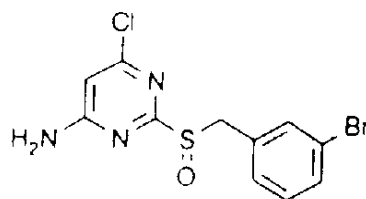
根据实施例 34 的一般步骤并作一些非关键的改变, 但采用合适的羟基嘧啉为起始原料可以合成下述化合物:

	mp(℃)
Ex./Cpd#34A 4-氨基-6-氯-2-(苄硫基)-嘧啉	112-114.6
Ex./Cpd#35 4-氨基-6-氯-2-(2-甲基苯基甲硫基)-嘧啉	129-131
Ex./Cpd#36 4-氨基-6-氯-2-(3-甲基苯基甲硫基)-嘧啉	97-99
Ex./Cpd#37 4-氨基-6-氯-2-(4-甲基苯基甲硫基)-嘧啉	95-96
Ex./Cpd#38 4-氨基-6-氯-2-(3-三氟甲基苯基甲硫基)-嘧啉	95-96

Ex./Cpd#39	4-氨基-6-氯-2-(3-甲氧基苯基甲硫基)- 嘧啶	100
Ex./Cpd#40	4-氨基-6-氯-2-(4-甲氧基苯基甲硫基)- 嘧啶	118-120
Ex./Cpd#41	4-氨基-6-氯-2-(3-氯苯基甲硫基)-嘧啶	97-99
Ex./Cpd#42	4-氨基-6-氯-2-(3-氯苯基甲硫基)-嘧啶	103-105
Ex./Cpd#43	4-氨基-6-氯-2-(3-溴苯基甲硫基)-嘧啶	91-93
Ex./Cpd#44	4-氨基-6-氯-2-(3-碘苯基甲硫基)-嘧啶	109
Ex./Cpd#45	4-氨基-6-氯-2-(3-硝基苯基甲硫基)-嘧 啶	117-119
Ex./Cpd#46	4-氨基-6-氯-2-(3-甲氧羰基苯基甲硫 基)-嘧啶	169-171
Ex./Cpd#47	4-氨基-6-氯-2-(4-叔丁基苯基甲硫基)- 嘧啶	124-126
Ex./Cpd#48	4-氨基-6-氯-2-(3, 4-二氯苯基甲硫 基)-嘧啶	123-125
Ex./Cpd#49	4-氨基-6-氯-2-(3, 4-二氯苯基甲硫 基)-嘧啶	172
Ex./Cpd#50	4-氨基-6-氯-2-(3, 5-二氯苯基甲硫 基)-嘧啶	166-168
Ex./Cpd#51	4-氨基-6-氯-2-(2, 4-二氯苯基甲硫 基)-嘧啶	144-147
Ex./Cpd#52	4-氨基-6-氯-2-(3, 5-二溴苯基甲硫 基)-嘧啶	184-186

Ex./Cpd#53	4-氨基-6-氯-5-环己基-2-(苄硫基)-噻啉	149-151
Ex./Cpd#54	4-氨基-6-氯-5-异丙基-2-(苄硫基)-噻啉	83-85
Ex./Cpd#55	4-氨基-6-氯-2-(2-吡啶基甲硫基)-噻啉	185-187
Ex./Cpd#56	4-氨基-6-氯-2-[2-(3-乙氧基)吡啶基甲硫基]-噻啉	151.5-154
Ex./Cpd#57	4-氨基-6-氯-2-(3-吡啶基甲硫基)-噻啉	159-161
Ex./Cpd#58	4-氨基-6-氯-2-(1-萘基甲硫基)-噻啉	114-117
Ex./Cpd#59	4-氨基-6-氯-2-(2-萘基甲硫基)-噻啉	98-101
Ex./Cpd#60	4-氨基-6-氯-2-(6,7-二氯-2-萘基甲硫基)-噻啉	125-127
Ex./Cpd#61	4-氨基-6-氯-2-(2-喹啉基甲硫基)-噻啉	150-152
Ex./Cpd#62	4-氨基-6-氯-2-(6-氯-5-胡椒基甲硫基)-噻啉	157-159
Ex./Cpd#64	4-氨基-6-氯-2-(E-苯乙烯基甲硫基)-噻啉	117-120
Ex./Cpd#65	4-氯-2-(2-萘基甲硫基)-噻啉	76-78
Ex./Cpd#66	4-氨基-6-氯-2-(炔丙基硫基)-噻啉	137-140

实施例 67: 制备 4-氨基-6-氯-2-(3-溴苯基甲基亚磺酰基)-噻啉
(Ex./Cpd#67)



用 50% mCPBA (172mg, 0.50mmol) 处理 4-氨基-6-氯-2- (3-溴苯基甲硫基) -嘧啶 (165mg, 0.5mmol; Cpd#43) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液并搅拌 17 小时。通过过滤收集固体, 用乙醚洗涤并干燥, 熔点 216-217 °C。

根据实施例 67 的步骤并作一些非关键性的改变, 但采用 4-氨基-6-氯-2- (2-萘基甲硫基) -嘧啶 (Ex./Cpd#59) 为起始原料, 可以制备化合物 4-氨基-6-氯-2- (2-萘基甲基亚磺酰基) -嘧啶 (Ex./Cpd#68) (熔点 222-223 °C)。

实施例 69 : 制备 4-氨基-6-氯-2- (3-溴苯基甲基磺酰基) -嘧啶 (Ex./Cpd#69) 的制备

用 30% H₂O₂ (1ml) 处理 4-氨基-6-氯-2- (3-溴苯基甲硫基) -嘧啶 (660mg, 2.0mmol; Cpd#43) 的乙酸 (5ml) 溶液并在室温搅拌 72 小时。用乙酸乙酯稀释粗产物, 用水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后真空浓缩。通过色谱法纯化所得的物质, 以 1 : 1 乙酸乙酯/己烷洗脱, 熔点 191-192 °C。

实施例 70 : 制备 4-氨基-5-溴-6-氯-2- (2-萘基甲硫基) -嘧啶 (Ex./Cpd#70)

将 4-氨基-6-氯-2- (2-萘基甲硫基) -嘧啶 (302mg, 1.0mmol, Ex./Cpd#59) 和碳酸氢钠 (100mg, 1.2mmol) 溶于 50% 甲醇 (3ml) 中, 并滴加溴的甲醇 (0.92M, 1.2ml, 1.1mmol) 溶液处

理。用饱和碳酸氢钠溶液使反应脱色并用乙酸乙酯提取。用水洗涤有机部分，用硫酸镁干燥，然后真空浓缩。通过色谱法纯化所得的物质，以 15：85 乙酸乙酯/己烷洗脱，熔点 158 ℃。

根据实施例 70 的一般步骤并作一些非关键性的改变，但采用 4-氧基-6-氯-2-(2-吡啶基甲硫基)-嘧啶 (Ex./Cpd#55) 制备 4-氧基-5-溴-6-氯-2-(2-吡啶基甲硫基)-嘧啶 (Ex./Cpd#71) (熔点 119-120 ℃) 。

实施例 72：制备 4, 6-二羟基-2-(苯基甲硫基)-嘧啶

用 3.25M NaOH (11.1ml, 36.2mmol) 处理硫代巴比妥酸 (5.22g, 36.2mmol) 的乙醇 (52ml) 溶液并加热回流混合物 30 分钟，短时间冷却反应混合物后，加入苄基溴 (4.3ml, 36.2mmol) 并加热回流所得的溶液 1 小时。冷却反应混合物并真空浓缩，过滤所得的白色固体并用冷水，接着用冷乙醇洗涤，熔点 > 320 ℃。

根据实施例 72 的一般步骤并作一些非关键性的改变，但采用合适的二羟基嘧啶硫酮为起始原料，可以合成下述化合物：

	mp(℃)
Ex./Cpd#73 4,6-二羟基-5-甲氧基-2-(2-萘基甲硫基)-嘧啶	248-249
Ex./Cpd#74 4,6-二羟基-5-氯-2-(2-萘基甲硫基)-嘧啶	> 325
Ex./Cpd#75 4,6-二羟基-5-甲基-2-(2-萘基甲硫基)-嘧啶	285-286
Ex./Cpd#76 4,6-二羟基-5-氯-2-(2-吡啶基甲硫基)-嘧啶	195(d)
Ex./Cpd#77 4,6-二羟基-2-(4-甲氧基苯基甲硫基)-嘧啶	207-208

实施例 78：制备 4, 6-二氯-2-(苄硫基)-嘧啶 (Ex./Cpd#78)

用 POCl₃(26ml)处理 2-(苄硫基)-4, 6-二羟基嘧啶 (5.95g,

25.4mmol; Cpd#72) 并加热回流 2 小时。冷却反应混合物并通过真空蒸馏除去过量的 POCl₃。将热残留物倾入冰中并用固体氢氧化钠中和水层至 pH7-8。用乙酸乙酯提取水溶液 3 次, 用稀氢氧化钠和盐水洗涤合并的有机层, 然后用硫酸镁干燥。过滤溶液并真空浓缩, 然后通过蒸馏纯化, BP (0.2mmHg) 155-156 °C, 得到标题化合物。

NMR: (CDCl₃) 7.43 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 4.37 (s, 2H).

根据实施例 78 的一般步骤并作一些非关键性的改变, 但采用合适的二羟基嘧啶为起始原料, 可以合成下述化合物:

		mp(°C)
Ex./Cpd#79	4,6-二氯-5-甲氧基-2-(2-萘基甲硫基)-嘧啶	93-94
Ex./Cpd#80	4,6-二氯-5-氯-2-(2-萘基甲硫基)-嘧啶	80-81
Ex./Cpd#81	4,6-二氯-5-甲基-2-(2-萘基甲硫基)-嘧啶	109-110
Ex./Cpd#82	4,6-二氯-5-氯-2-(2-吡啶基甲硫基)-嘧啶	NMR
Ex./Cpd#83	4,6-二氯-2-(4-甲氧基苯基甲硫基)-嘧啶	39-42

Cpd # 82: NMR: (CDCl₃) 8.58 (d, J=4.1, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 4.51 (s, 2H).

实施例 84: 制备 4-吡啶基-6-氯-2-(苄硫基)-嘧啶; Cpd#84

将 4, 6-二氯-2-(苄硫基)-嘧啶 (261mg, 0.96mmol; Cpd78) 溶于二氯甲烷 (3ml) 中, 用三乙胺 (0.17ml, 1.20mmol) 和吡啶 (0.10ml, 1.06mmol) 处理并在室温搅拌 60 小时。用饱和 NH₄Cl

使反应骤冷，用饱和碳酸氢钠洗涤，用硫酸镁干燥并真空浓缩。色谱纯化所得的样品，以乙酸乙酯/己烷洗脱，熔点 85-86 °C。

根据实施例 84 的一般步骤并作一些非关键性的改变，但采用合适的取代的胺为起始原料，可以合成下述化合物：

	mp(°C)
Ex./Cpd#85 4-吡咯烷基-6-氯-2-(苄硫基)-嘧啶	80-81
Ex./Cpd#86 4-吗啉基-6-氯-2-(苄硫基)-嘧啶	119-120
Ex./Cpd#87 4-丙基氧基-6-氯-2-(苄硫基)-嘧啶	67-68
Ex./Cpd#88 4-胍基-6-氯-2-(苄硫基)-嘧啶	136-138

实施例 89：制备 4-氧基-5-甲氧基-6-氯-2-(2-萘基甲硫基)-嘧啶 (Cpd#89)

将 4, 6-二氯-5-甲氧基-2-(2-萘基甲硫基)-嘧啶 (1.40g, 4.0mmol; Cpd#79) 溶于乙腈 (10ml) 中，用浓氢氧化胺 (2ml) 处理，然后在密封的管中加热到 120 °C 2.5 小时。冷却后，过滤产物，用水洗涤并干燥，熔点 115-117 °C。

根据实施例 89 的一般步骤并作一些非关键性的改变，但采用合适的二氯嘧啶为起始原料，可以合成下述化合物：

	mp(°C)
Ex./Cpd#90 4-氧基-5-甲基-6-氯-2-(2-萘基甲硫基)-嘧啶	156
Ex./Cpd#91 4-氧基-5-氯-6-氯-2-(2-萘基甲硫基)-嘧啶	160
Ex./Cpd#92 4-氧基-5-氯-6-氯-2-(2-吡啶基甲硫基)-嘧啶	171-172

Ex./Cpd#93 4-氨基-6-氯-2-(4-甲氧基苯基甲硫基)- 118.5-119.5

嘧啶

实施例 94: 制备 4-氨基-2-(2-吡啶基甲硫基)-嘧啶; Cpd#94

向 4-氨基-2-巯基嘧啶 (0.40g, 3.15mmol) 的乙醇 (2ml) 淤浆中加入 3.25M(2.0ml, 6.5mmol) 氢氧化钠。加热回流溶液 10 分钟, 在冷却到 22 °C 后, 加入 2-甲基吡啶氯化物·HCl (0.49g, 2.98mmol)。再加热回流另外 15 分钟。冷却溶液并真空浓缩。将残留物溶于 1N HCl 中并用乙酸乙酯稀释, 用氢氧化钠将混合物中和到 PH 8 并分离水层, 用乙酸乙酯洗涤两次。用饱和碳酸氢钠、饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机层, 用硫酸镁干燥并真空浓缩, 熔点 133-134 °C。

根据实施例 94 的一般步骤并作一些非关键性的改变, 但采用合适的硫醇为起始原料, 可以合成下述化合物:

	mp(°C)
Ex./Cpd#95 4-氨基-2-(3-溴苯基甲硫基)-嘧啶	111-112
Ex./Cpd#96 4-氨基-2-(3-甲基苯基甲硫基)-嘧啶	88-89
Ex./Cpd#97 4-氨基-2-(3-吡啶基甲硫基)-嘧啶	118-119
Ex./Cpd#98 4-氨基-2-(2-萘基甲基甲硫基)-嘧啶	115-116
Ex./Cpd#99 4-氨基-6-氯-2-(2-苯并噻唑基甲硫基)-	202-203

嘧啶

Ex./Cpd#100 4-氨基-6-氯-2-[2-(1-苯基-1-乙酰基)硫
基]-嘧啶

Ex./Cpd#101 4-氨基-6-氯-2-(2-环己-1-烯基甲硫基)-

嘧啶

Ex./Cpd#102 4-氨基-6-氯-2-(Z-苯乙烯基硫基)-嘧啶

实施例 103: 制备 4-氨基-6-氯-2-(1-萘基甲氧基)-嘧啶

在 0 ℃, 将 1-萘基甲醇 (227mg, 1.44mmol) 加到 50% 氢氧化钠 (69mg, 1.44mmol) 的无水 THF (4ml) 浆液中, 搅拌 30 分钟后, 加入 4-氨基-2, 6-二氯嘧啶 (157mg, 0.96mmol) 并在 22 ℃ 搅拌 72 小时, 用饱和氯化铵溶液使反应骤冷并真空浓缩。将残留物溶于二氯甲烷中并用 3 × 饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。色谱纯化所得的样品, 以 1: 2 乙酸乙酯/己烷洗脱并用庚烷/甲苯重结晶, 熔点 160-161 ℃。

根据实施例 103 的一般步骤并作一些非关键性的改变, 但采用合适的醇为起始原料, 可以合成下述化合物:

	mp(℃)
Ex./Cpd#104 4-氨基-6-氯-2-(苄氧基)-嘧啶	114-115
Ex./Cpd#105 4-氨基-6-氯-2-(2-萘基甲氧基)-嘧啶	130-131
Ex./Cpd#106 4-氨基-6-氯-2-(3-甲氧基苯基甲氧基)-嘧啶	85-87
Ex./Cpd#107 4-氨基-6-氯-2-(3-溴苯基甲氧基)-嘧啶	96-98

实施例 108: 制备 4-氨基-6-氯-2-(3-羟基苯基甲硫基)-嘧啶

将 4-氨基-6-氯-2-(3-甲氧基苯基甲硫基)-嘧啶 (36mg, 0.128mmol; Cpd#39) 溶于二氯甲烷 (0.25ml) 中, 冷却到 0 ℃ 并用 BBr₃ (0.32ml, 0.32mmol, 1M 的二氯甲烷溶液) 的溶液处理。在 0 ℃ 搅拌反应产物 20 分钟, 再回流 2 小时。冷却后, 用水使反应骤冷, 并再回流 30 分钟。冷却后收集固体, 通过乙醇/水的重结晶纯化, 熔点 147.5-148.5 ℃。

实施例 109：制备 4-氨基-6-氯-2-(3-异丙氧基苯基甲硫基)-嘧啶 (Cpd#108)

在室温下，将 4-氨基-6-氯-2-(3-羟基苯基甲硫基)-嘧啶 (135mg, 0.50mmol; Cpd#108) 加到 KOH (280mg, 5mmol) 的 DMSO (2.5ml) 溶液中，加入 2-溴丙烷 (615mg, 5mmol) 并搅拌反应产物过夜，然后倾入水中。用乙酸乙酯提取水溶液，用硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩。色谱纯化所得的样品，以 1:3 乙酸乙酯/己烷洗脱，熔点 71 °C。

实施例 110：制备 4-氨基-6-氯-2-硫代-嘧啶 (Cpd#110)

使 4-氨基-6-氯-2-(4-甲氧基苯基甲硫基)-嘧啶(11.0g, 39.15mmol; Cpd#93)和三氯乙酸 (84ml) 一起加热回流 20 小时，然后真空除去过量的溶剂。用氯仿研制所得的样品，然后与乙醚一起搅拌并过滤。用乙醚洗涤所得的固体，然后空气干燥，熔点 > 320 °C。

实施例 111：制备 4-氨基-6-氯-2-[2-(4-氯)吡啶基甲硫基]-嘧啶 (Cpd#111)

用 3.25M(1.47ml, 4.8mmol) NaOH 处理 4-氨基-6-氯-2-硫代嘧啶 (Cpd#110; 614mg, 2.38mmol) 的乙醇 (1.5ml) 溶液并使混合物温热到 50 °C。加入 4-氯-2-氯甲基吡啶并将溶液搅拌温热 1 小时。冷却反应混合物并真空浓缩，过滤所得的固体并用水，然后用冷乙醇洗涤，熔点 195 °C。

根据实施例 111 的一般步骤并作一些非关键性的改变，但采用合适的氯代甲烷 (chloromethylarene) 为起始原料，可以合成下述化合物：

	mp(°C)
Ex./Cpd#112 4-氨基-6-氯-2-[2-(6-氯)吡啶基甲硫基]-嘧啶	135-136
Ex./Cpd#113 4-氨基-6-氯-2-[2-(6-甲基)吡啶基甲硫基]-嘧啶	156-157
Ex./Cpd#114 4-氨基-6-氯-2-[2-(4-甲基)吡啶基甲硫基]-嘧啶	192-193
Ex./Cpd#115 4-氨基-6-氯-2-[2-(4-乙氧基)吡啶基甲硫基]-嘧啶	181-185
Ex./Cpd#116 4-氨基-6-氯-2-[2-(4-硫代苯基)吡啶基甲硫基]-嘧啶	136-137
Ex./Cpd#117 4-氨基-6-氯-2-[2-(3-甲基)吡啶基甲硫基]-嘧啶	148-149
Ex./Cpd#118 4-氨基-6-氯-2-[2-(5-甲基)吡啶基甲硫基]-嘧啶	191-192
Ex./Cpd#119 4-氨基-6-氯-2-[2-(4-溴)吡啶基甲硫基]-嘧啶	188d
Ex./Cpd#120 4-氨基-6-氯-2-[2-(4-甲氧基-6-甲基)-吡啶基甲硫基]-嘧啶	171-172
Ex./Cpd#121 4-氨基-6-氯-2-[2-(4,6-二甲基)吡啶基甲硫基]-嘧啶	160-161
Ex./Cpd#122 4-氨基-6-氯-2-[2-(4-乙基)吡啶基甲硫基]-嘧啶	173-174

Ex./Cpd#123	4-氨基-6-氯-2-[2-(4-甲氧基)吡啶基甲 硫基]-嘧啶	191-192
Ex./Cpd#124	4-氨基-6-氯-2-[2-(4-(2-甲基丙基))吡 啶基甲硫基]-嘧啶	156-157
Ex./Cpd#125	4-氨基-6-氯-2-[2-(6-氯-4-甲基)吡啶基 甲硫基]-嘧啶	171-172
Ex./Cpd#126	4-氨基-6-氯-2-[2-(4-异丙氧基)吡啶基 甲硫基]-嘧啶	168-169
Ex./Cpd#127	4-氨基-6-氯-2-[2-(4,6-二甲基)嘧啶基 甲硫基]-嘧啶	180-181
Ex./Cpd#128	4-氨基-6-氯-2-[2-(4-氨基)吡啶基甲硫 基]-嘧啶	214-215
Ex./Cpd#130	4-氨基-6-氯-2-[4-(6-甲基)嘧啶基甲硫 基]-嘧啶	165-166
Ex./Cpd#131	4-氨基-6-氯-2-[2-(4-丙基)吡啶基甲硫 基]-嘧啶	161-612
Ex./Cpd#132	4-氨基-6-氯-2-[2-(4-异丙基)吡啶基甲 硫基]-嘧啶	139
Ex./Cpd#133	4-氨基-6-氯-2-[2-(5-苯基)吡啶基甲硫 基]-嘧啶	191
Ex./Cpd#134	4-氨基-6-氯-2-[2-(4-乙基)吡啶基甲硫 基]-嘧啶	180
Ex./Cpd#135	4-氨基-6-氯-2-[2-(4-(α -羟基, α -甲基) 乙基)吡啶基-甲硫基]-嘧啶	140-143

Ex./Cpd#137	4-氨基-6-氯-2-[2-(4-环丙基)吡啶基甲 硫基]-嘧啶	162-163
Ex./Cpd#138	4-氨基-6-氯-2-[2-(4-环戊基)吡啶基甲 硫基]-嘧啶	138-139
Ex./Cpd#140	4-氨基-6-氯-2-[2-(4,5-二甲基)吡啶基 甲硫基]-嘧啶	210-211
Ex./Cpd#142	4-氨基-6-氯-2-[4-(2,6-二甲基)嘧啶基 甲硫基]-嘧啶	132-138
Ex./Cpd#143	4-氨基-6-氯-2-[2-(4-吡咯烷基)吡啶基 甲硫基]-嘧啶	205d
Ex./Cpd#144	4-氨基-6-氯-2-[(5-噻吩-2-基甲基)硫 代]-嘧啶	100-102
Ex./Cpd#145	4-氨基-6-氯-2-[2-(4-(2-丁基)吡啶基甲 硫基]-嘧啶	115-117
Ex./Cpd#146	4-氨基-6-氯-2-[2-(4-二甲基氨基)吡啶 基甲硫基]-嘧啶	207-208
Ex./Cpd#147	2-[2-(4-氨基-6-氯)嘧啶基硫甲基]-吡 啶-1-氧化物	199-200d
Ex./Cpd#148	4-氨基-6-氯-2-[(咪喃-3-基甲基)硫 代]-嘧啶	83-84
Ex./Cpd#149	4-氨基-6-氯-5-氯-2-[2-(4-氯)吡啶基甲 硫基]-嘧啶	172
Ex./Cpd#151	4-氨基-6-氯-2-[2-(4-(3-戊基))吡啶基 甲硫基]-嘧啶	144-145

Ex./Cpd#152 4-氨基-6-氯-2-[2-(4-乙酰基)吡啶基甲

硫基]-嘧啶

NMR: (CD₃OD) 8.67 (d, J=5.2, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.74 (d, J=5.1, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.64 (s, 3H)

Ex./Cpd#153 4-氨基-6-氯-2-[(苯并咪唑-2-基甲基) 118-119

硫代]-嘧啶

Ex./Cpd#154 4-氨基-6-氯-2-[2-(6-二甲基氨基-4-甲 166-168

基)吡啶基甲硫基]-嘧啶

Ex./Cpd#155 4-氨基-6-氯-2-[(1H-茚-3-基甲基)硫

代]-嘧啶

NMR: (CDCl₃) 7.47, 7.26, 6.54, 6.15, 4.99, 4.34, 3.37

Ex./Cpd#156 4-氨基-6-氯-2-[2-(4-甲氧羰基)吡啶基 168-169

甲硫基]-嘧啶

Ex./Cpd#157 4-氨基-6-氯-2-[(S)-(-)紫苏子基)硫 115-116

代]-嘧啶

Ex./Cpd#158 4-氨基-6-氯-2-[(苯并咪唑-2-基-甲基) 155-156

硫代]-嘧啶

Ex./Cpd#159 4-氨基-6-氯-2-[(2H-1-苯并咪唑-3-基 110-113

甲基)硫代]-嘧啶

实施例 163: 制备 4-氨基-6-氯-2-[2-(4-甲酰氧基)-吡啶基甲硫基]-嘧啶 (Cpd#163)

将 4-氨基-6-氯-2-[2-(4-甲氧羰基)-吡啶基甲硫基]-嘧啶 (100mg, 0.32mmol) 和新蒸甲酰胺 (48mg, 1.06mmol) 溶于 THF (0.5ml) 中, 并加热回流溶液。加入甲醇钠 (25%, 24 μl, 0.107mmol) 并回流混合物 1 小时。冷却反应产物并通过硅藻土过滤, 然后真空浓缩。用丙酮研制所得的固体, 熔点 191-192 °C。

实施例 164: 制备 4-氨基-6-氯-2-[2-(4-羟基甲基)-吡啶基甲硫基]-

嘧啶 (Cpd#164)

使氯化铝锂 (12mg, 0.32mmol) 悬浮于 THF (1ml) 中并冷却到 0 °C。用 4-氨基-6-氯-2-[2-(4-甲氧羰基)-吡啶基甲硫基]-嘧啶 (100mg, 0.32mmol) 的 THF (0.5ml) 溶液处理所得的浆液。使溶液温热到室温并搅拌 1 小时。用水 (1 滴)、1N NaOH (1 滴) 和水 (3 滴) 使反应骤冷并用乙酸乙酯稀释。用硫酸镁干燥反应混合物, 并真空浓缩。用乙酸乙酯研制所得的固体, 熔点 117-118 °C。

根据实施例 70 的一般步骤并作一些非关键性的改变, 但采用合适的 4-氨基-6-氯-2-[2-(4-取代)-吡啶基甲硫基]-嘧啶为起始原料, 可以合成下述化合物:

	mp(°C)
Ex./Cpd#165 4-氨基-5-溴-6-氯-2-[2-(4-甲基)吡啶基甲硫基]-嘧啶	138-139
Ex./Cpd#166 4-氨基-5-溴-6-氯-2-[2-(4-异丙基)吡啶基甲硫基]-嘧啶	146-147

根据实施例 111 的一般步骤并作一些非关键性的改变, 但采用合适的 chloromethylarene 为起始原料, 可以合成下述化合物:

Ex./Cpd#167 4-氨基-6-氯-2-(2,6-二氯苯基)甲硫基-嘧啶	173-174
Ex./Cpd#168 4-氨基-6-氯-2-[(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)硫代]-嘧啶	153
Ex./Cpd#169 4-氨基-6-氯-2-[(5-苯基异恶唑基-3-基	217-219

甲基)硫代]-嘧啶	
Ex./Cpd#170 4-氨基-6-氯-2-[(2,3-二氢苯并咪唑-2-基甲基)硫代]-嘧啶	105-107
Ex./Cpd#171 4-氨基-6-氯-2-[[3,4-二氢-1-萘-2-基)甲基]硫代]-嘧啶	104-105
Ex./Cpd#172 4-氨基-6-氯-2-[(5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]硫代]-嘧啶	> 240
Ex./Cpd#173 4-氨基-6-氯-2-[(6-甲基吡嗪-2-基甲基)硫代]-嘧啶	162
Ex./Cpd#174 4-氨基-6-氯-2-[(5-甲基异恶唑基-3-基甲基)硫代]-嘧啶	177-180
Ex./Cpd#175 4-氨基-6-氯-2-[(5-甲基吡嗪基-2-基甲基)硫代]-嘧啶	154-155
Ex./Cpd#176 4-氨基-6-氯-2-[(1-甲基咪唑-2-基甲基)硫代]-嘧啶	178-180
Ex./Cpd#177 4-氨基-6-氯-2-[(3-甲基吡嗪-2-基甲基)硫代]-嘧啶	162-163
Ex./Cpd#178 4-氨基-6-氯-2-[(喹啉-6-基甲基)硫代]-嘧啶	186-188(d)
Ex./Cpd#179 4-氨基-6-氯-2-[(喹啉-2-基甲基)硫代]-嘧啶	195(d)
Ex./Cpd#180 4-氨基-6-氯-2-[(喹啉-8-基甲基)硫代]-嘧啶	174-175
Ex./Cpd#181 4-氨基-6-氯-2-[(喹啉-4-基甲基)硫代]-嘧啶	195(d)

嘧啶

Ex./Cpd#182 4-氨基-6-氯-2-[(异唑啉-3-基甲基)硫 > 210

代]-嘧啶

Ex./Cpd#183 4-氨基-6-氯-2-[(唑啉-5-基甲基)硫代]- 190(d)

嘧啶

Ex./Cpd#184 4-氨基-6-氯-2-[(唑啉-7-基甲基)硫代]- 195(d)

嘧啶

Ex./Cpd#186 4-氨基-6-氯-2-[(胡椒基-5-基甲基)硫 148-150

代]-嘧啶

Ex./Cpd#187 4-氨基-6-氯-2-[(3,4-二氮-1-萘基)甲 127-130

基]硫代]-嘧啶

Ex./Cpd#188 4-氨基-6-氯-2-[2-(5-甲氧羰基)吡啶基 200

甲硫基]-嘧啶

Ex./Cpd#189 4-氨基-6-氯-2-[2-(4-环己基)吡啶基甲 134

硫基]-嘧啶

根据实施例 72 的一般步骤并作一些非关键性的改变, 但采用合适的二羟基嘧啶硫酮为起始原料, 可以合成下述化合物:

Ex./Cpd#190 4,6-二羟基-5-氯-2-[2-(4-氯)吡啶基甲硫基]-嘧啶

NMR: (DMSO) 8.48 (d, J=5.5, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.44 (s, 2H)

根据实施例 78 的一般步骤并作一些非关键性的改变, 但采用合适的二羟基嘧啶为起始原料, 可以合成下述化合物:

Ex./Cpd#191

4,6-二氯-5-氟-2-[2-(4-氯)吡啶基甲硫基]-

嘧啶

NMR: (CDCl₃) 8.54 (d, J=5.5, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.39 (d, J=5.4, 1H), 4.59 (s, 2H)

表 1

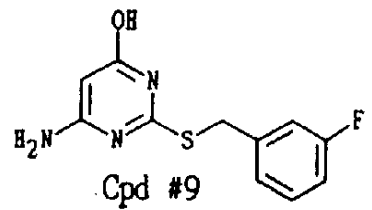
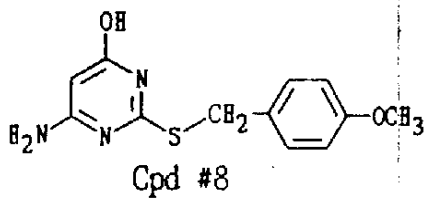
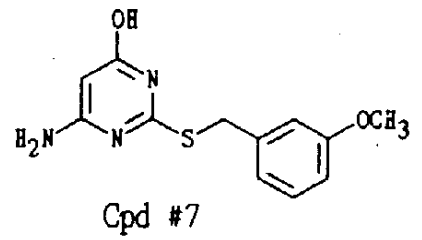
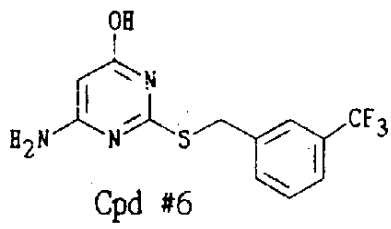
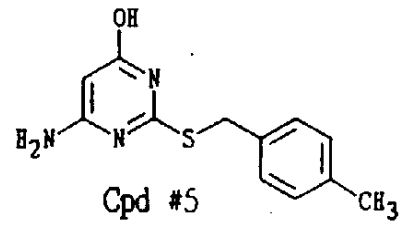
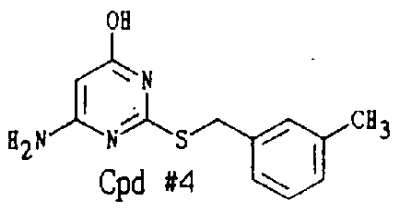
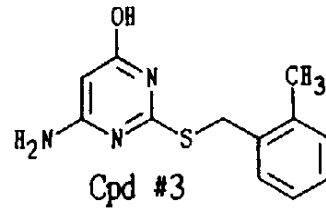
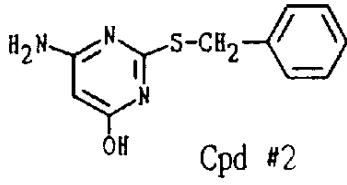
实施例	IC50	实施例	IC50	实施例	IC50
34	10	50	0.33	85	30
34A	2	51	1	86	40
35	0.3	52	0.2	87	100
36	0.05	53	15	88	5
37	0.33	55	0.002	89	5
38	1	57	10	90	5
39	0.16	58	0.03	91	2.5
41	0.2	59	0.036	92	1
42	0.5	60	10	95	1
43	0.14	61	5	96	50
44	0.6	62	0.02	98	5
45	0.11	64	0.066	99	0.5
46	0.1	67	25	100	2
47	1	68	5	109	2
48	0.5	69	20		
49	0.06	84	10		

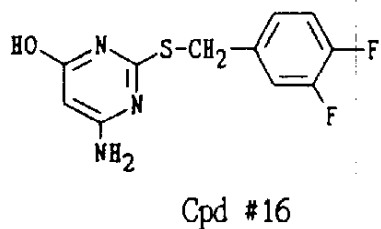
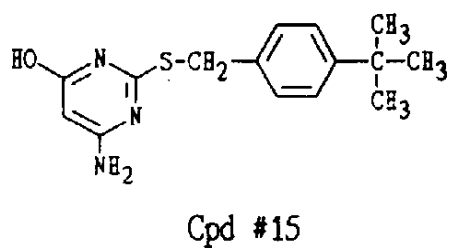
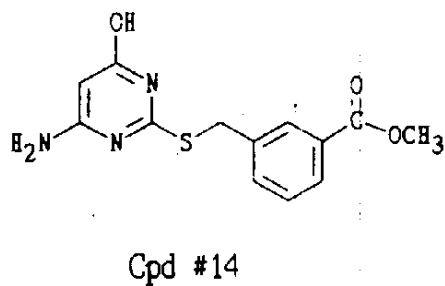
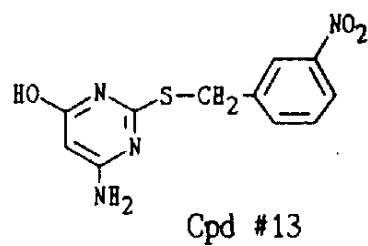
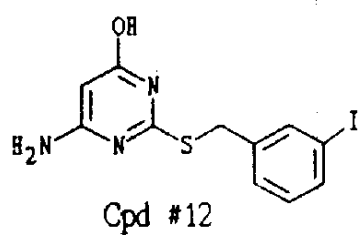
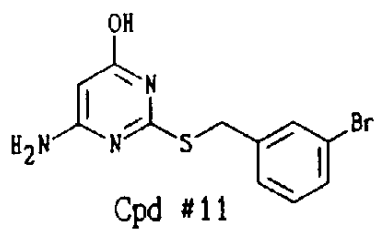
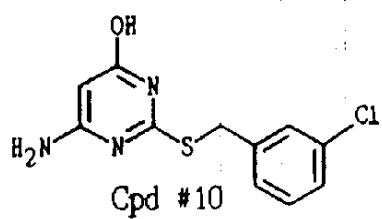
表 1(续)

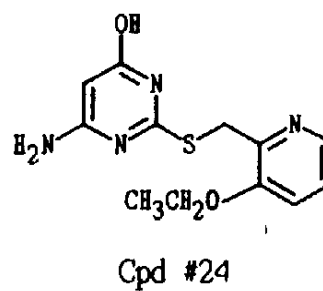
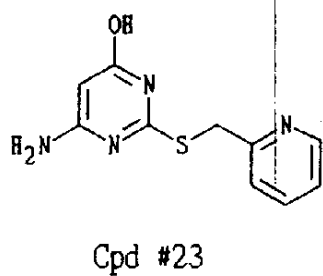
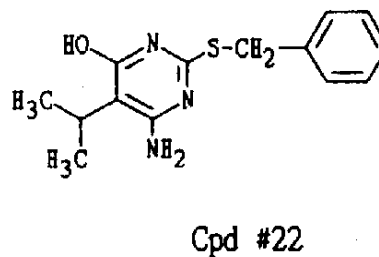
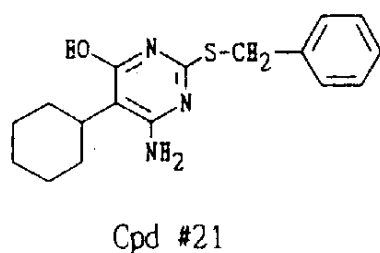
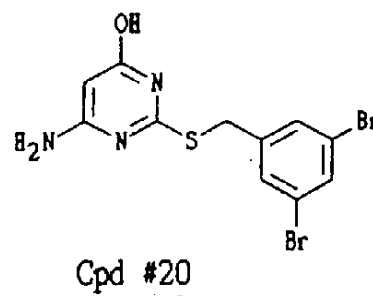
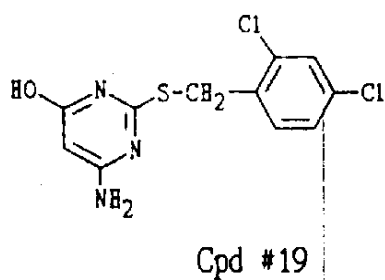
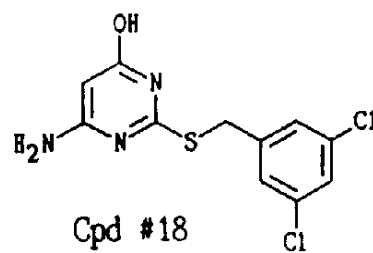
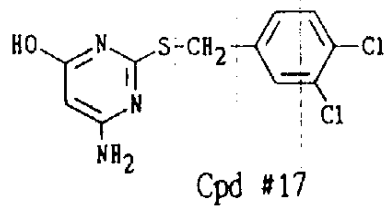
实施例	IC50	实施例	IC50	实施例	IC50
111	0.03	128	1.00	149	0.05
112	0.07	130	0.8	151	0.06
113	0.09	131	0.05	152	--
114	0.01	132	0.02	153	10.00
115	0.05	133	1.00	154	0.05
116	10.00	134	0.05	155	5.00
117	1.05	135	0.1	156	0.1
118	0.07	137	0.01	157	10.00
119	0.04	138	0.12	158	1.00
120	0.02	140	0.02	159	0.5
121	0.01	142	0.5	163	20.00
122	0.01	143	0.05	164	1.00
123	0.05	144	5.00	165	0.05
124	40.00	145	0.01		
125	0.05	146	0.01		
126	0.05	147	5.00		
127	1.0	148	10.00		

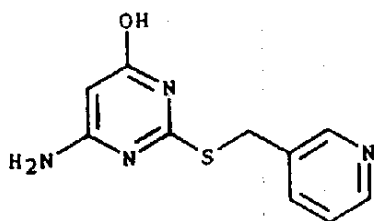
实施例	IC50	实施例	IC50	实施例	IC50
166	0.02	175	8.0	183	0.04
167	5.00	176	25.0	184	3.0
168	0.05	177	37 @ 50 μ M	185	1.0
169	30 @ 50 μ M	178	0.5	186	0.5
170	32 @ 50 μ M	179	0.5	187	0.6
171	1.0	180	.05	188	50.00
172	50.0	181	1.0	189	1.00
173	10.0	182	0.02	192	0.02
174	0.5				

通式

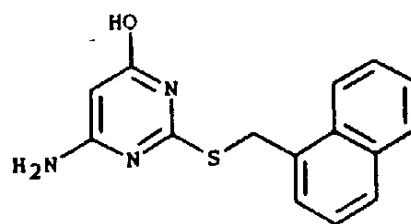




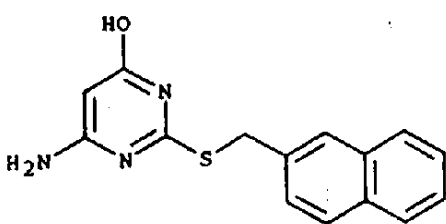




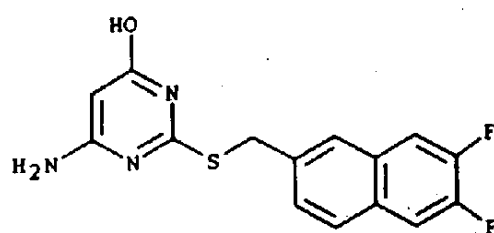
Cpd #25



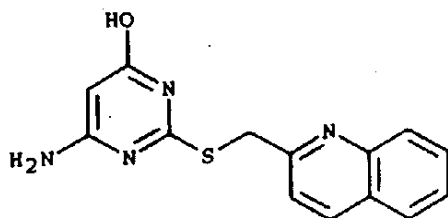
Cpd #26



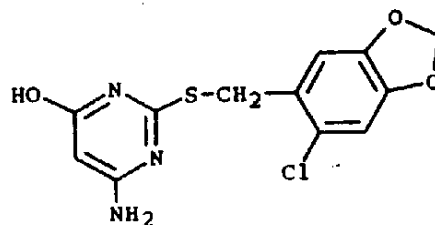
Cpd #27



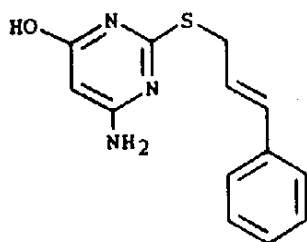
Cpd #28



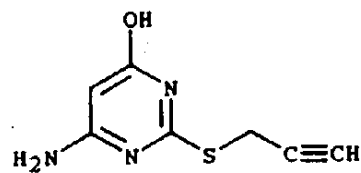
Cpd #29



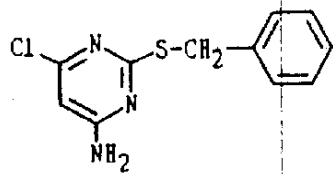
Cpd #30



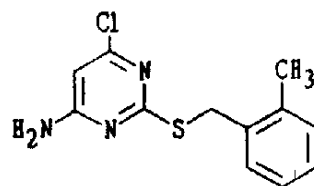
Cpd #32



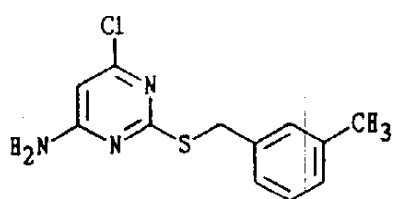
Cpd #33



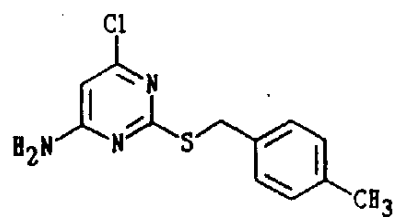
Cpd #34A



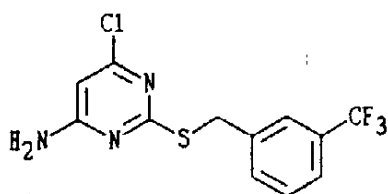
Cpd #35



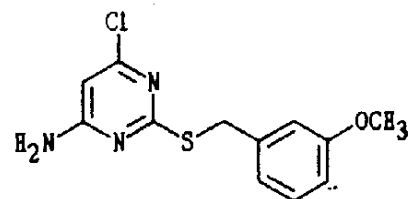
Cpd #36



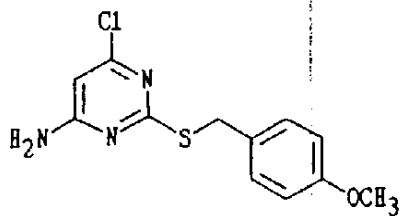
Cpd #37



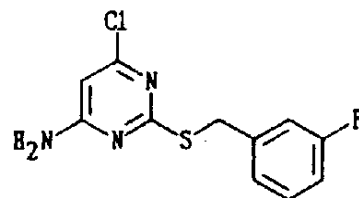
Cpd #38



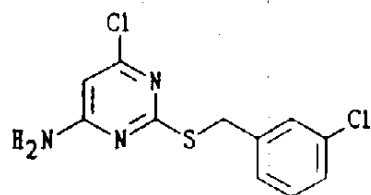
Cpd #39



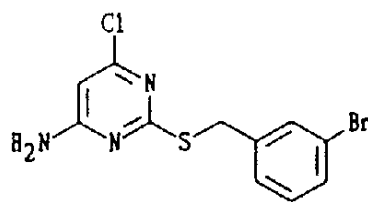
Cpd #40



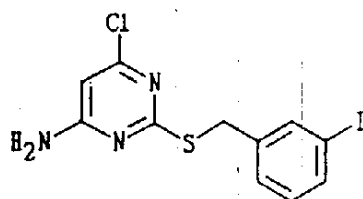
Cpd #41



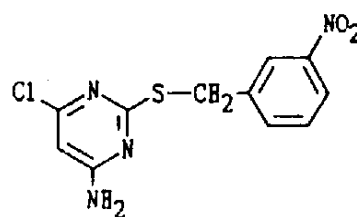
Cpd #42



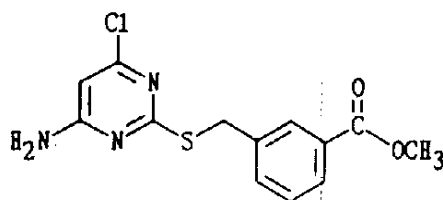
Cpd #43



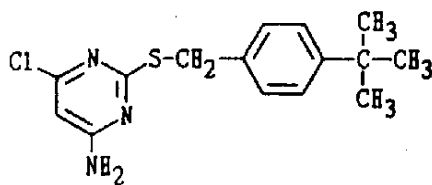
Cpd #44



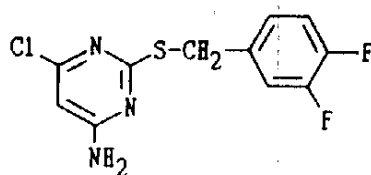
Cpd #45



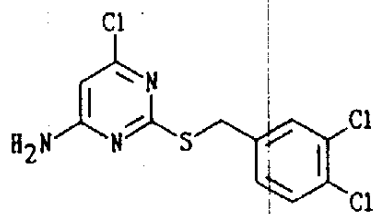
Cpd #46



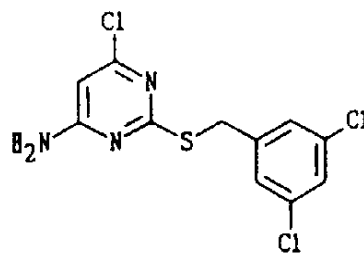
Cpd #47



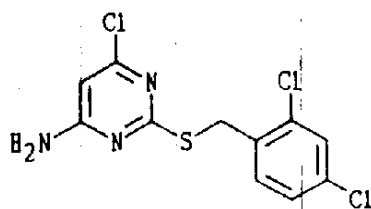
Cpd #48



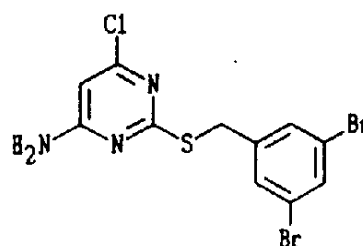
Cpd #49



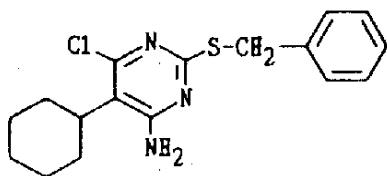
Cpd #50



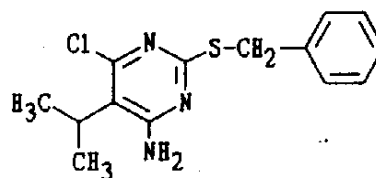
Cpd #51



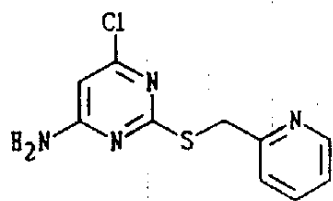
Cpd #52



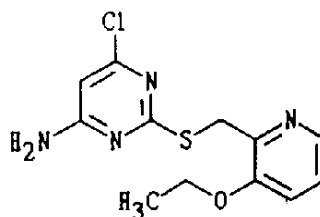
Cpd #53



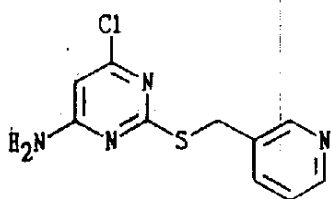
Cpd #54



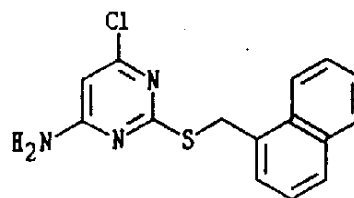
Cpd #55



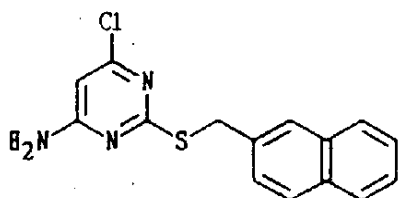
Cpd #56



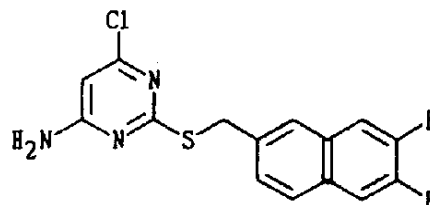
Cpd #57



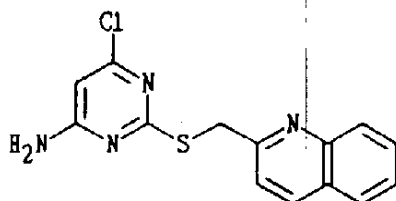
Cpd #58



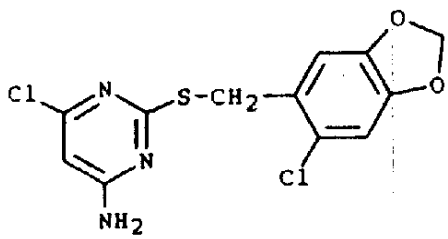
Cpd #59



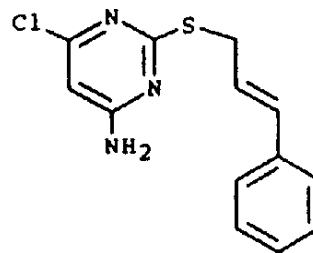
Cpd #60



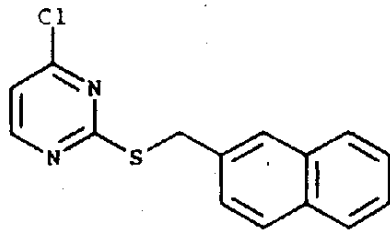
Cpd #61



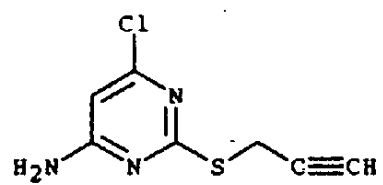
Cpd #62



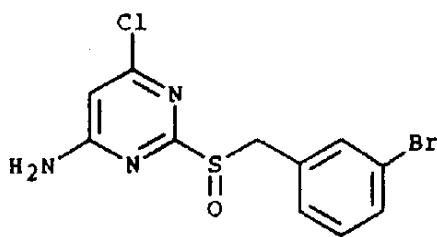
Cpd #64



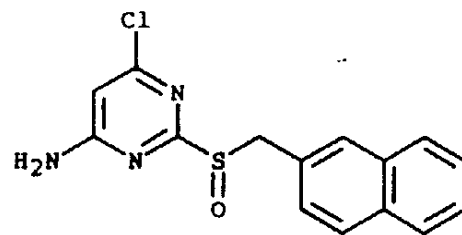
Cpd #65



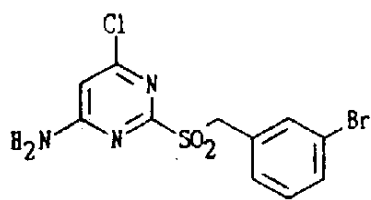
Cpd #66



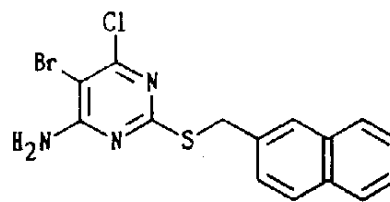
Cpd #67



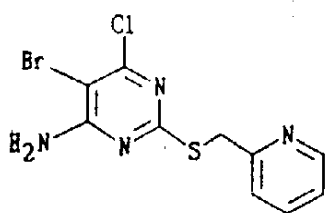
Cpd #68



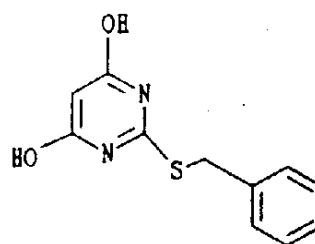
Cpd #69



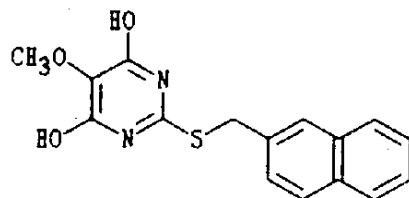
Cpd #70



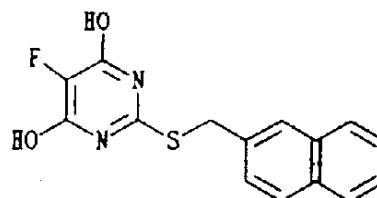
Cpd #71



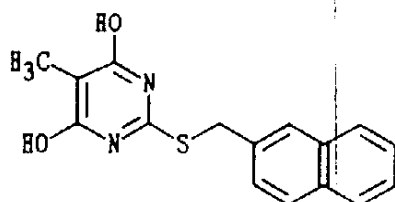
Cpd #72



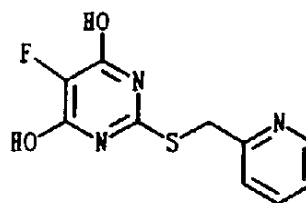
Cpd #73



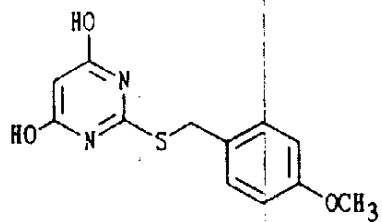
Cpd #74



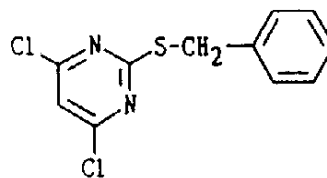
Cpd #75



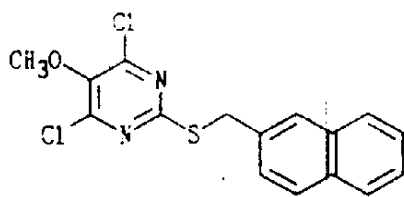
Cpd #76



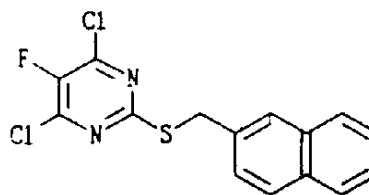
Cpd #77



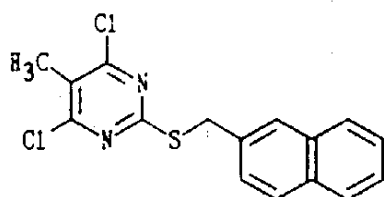
Cpd #78



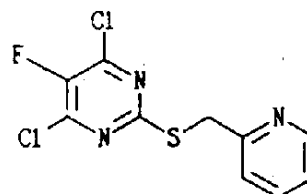
Cpd #79



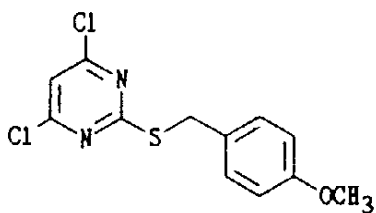
Cpd #80



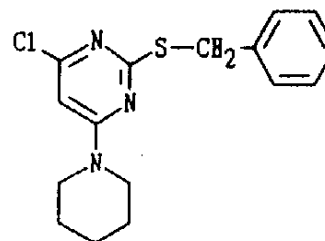
Cpd #81



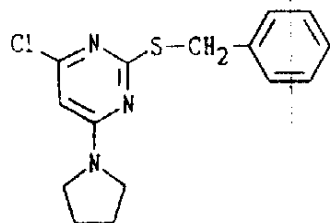
Cpd #82



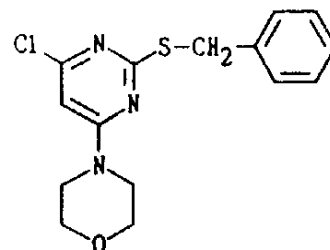
Cpd #83



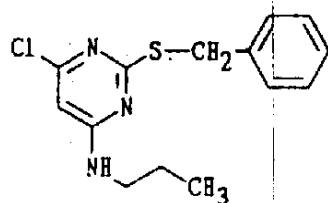
Cpd #84



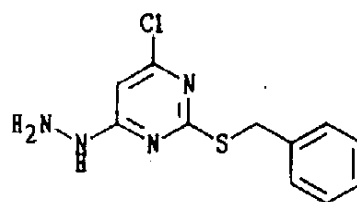
Cpd #85



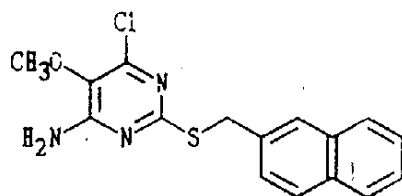
Cpd #86



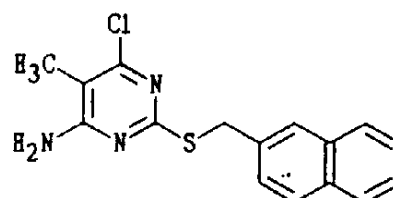
Cpd #87



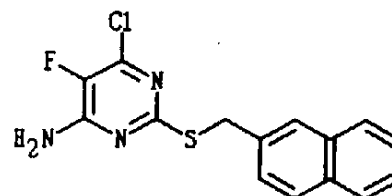
Cpd #88



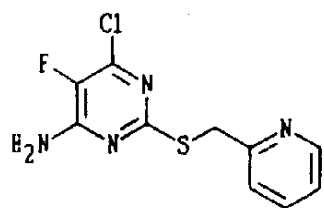
Cpd #89



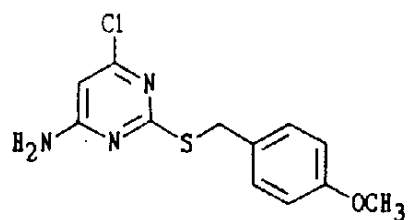
Cpd #90



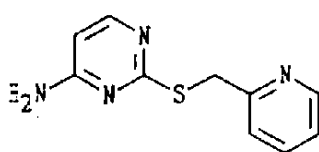
Cpd #91



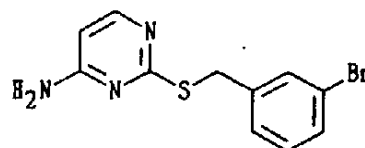
Cpd #92



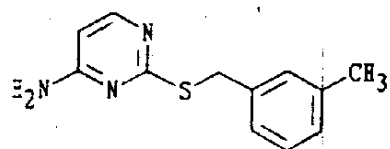
Cpd #93



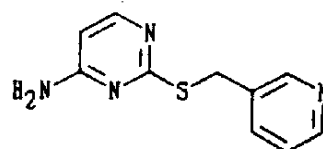
Cpd #94



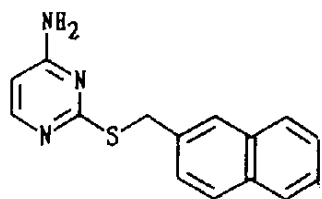
Cpd #95



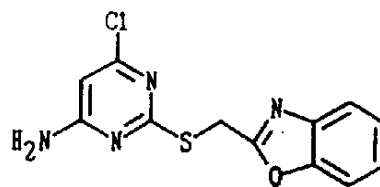
Cpd #96



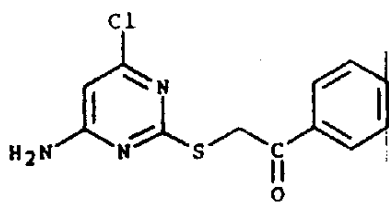
Cpd #97



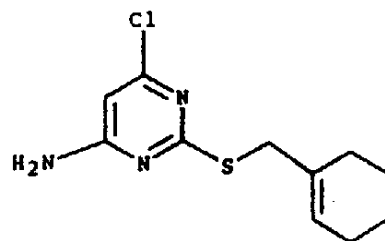
Cpd #98



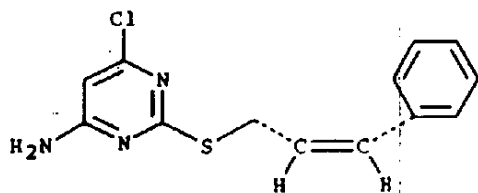
Cpd #99



Cpd #100

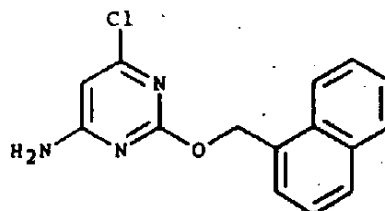


Cpd #101

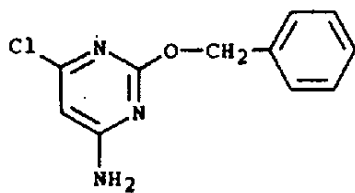


cis isomer

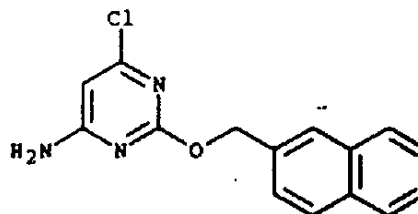
Cpd #102



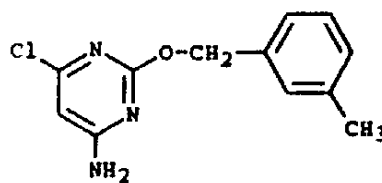
Cpd #103



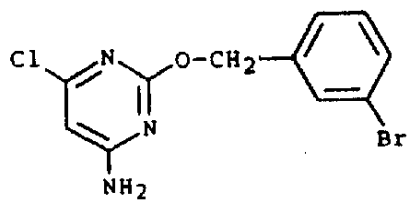
Cpd #104



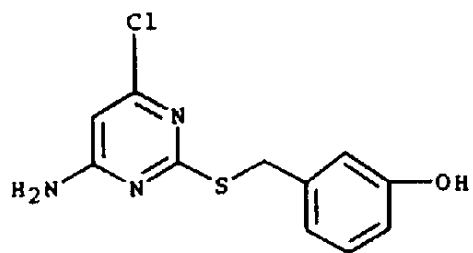
Cpd #105



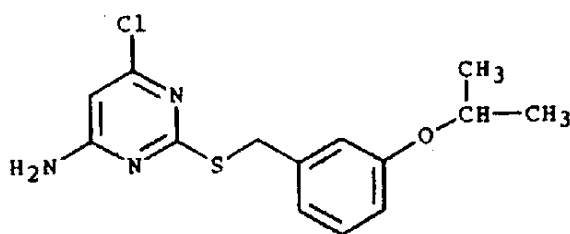
Cpd #106



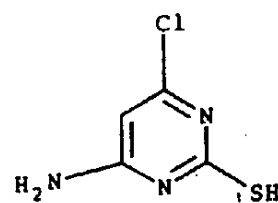
Cpd #107



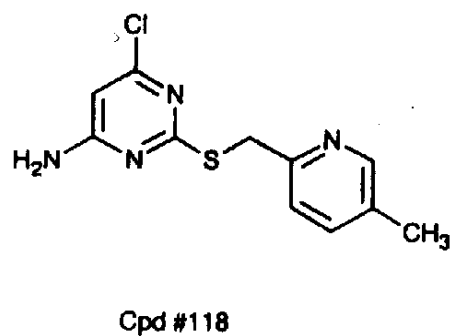
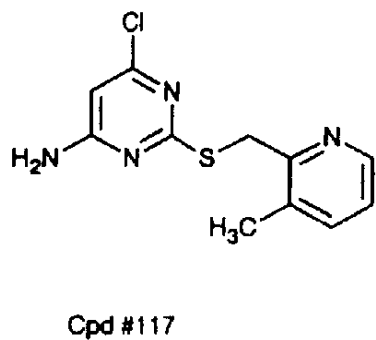
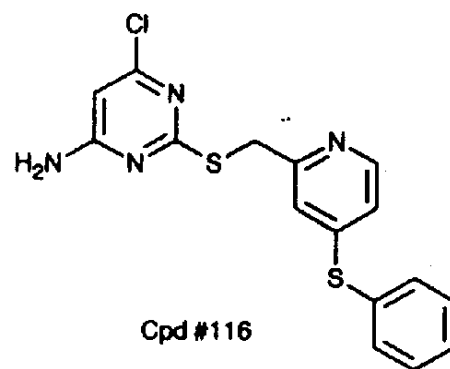
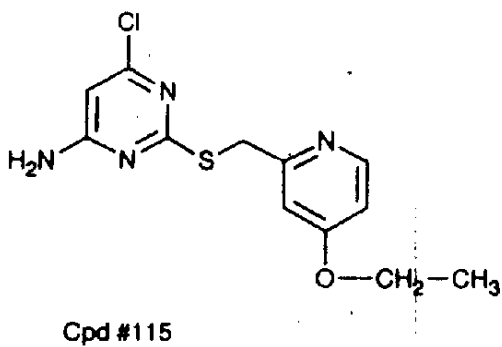
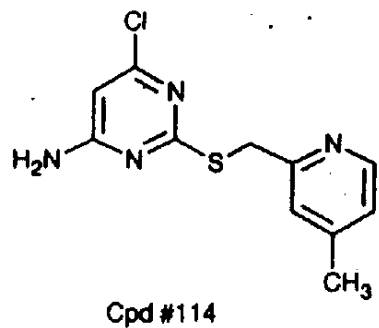
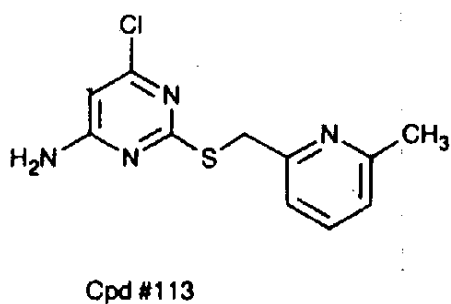
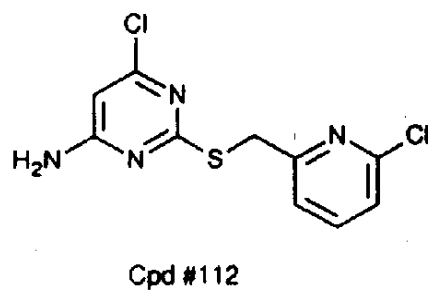
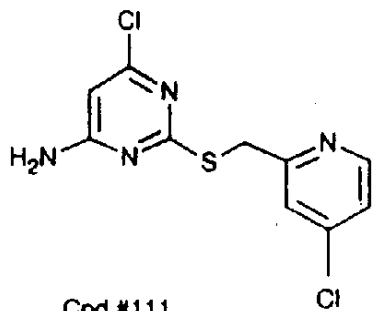
Cpd #108

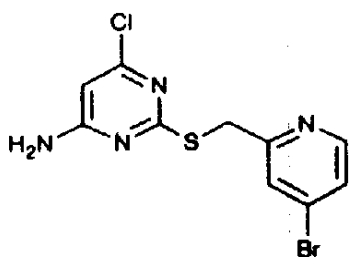


Cpd #109

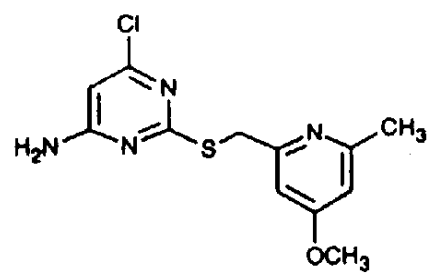


Cpd #110

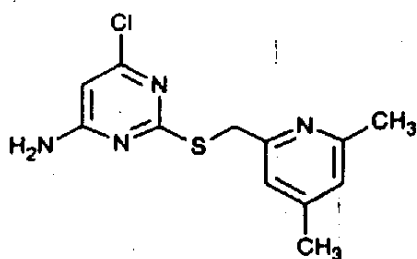




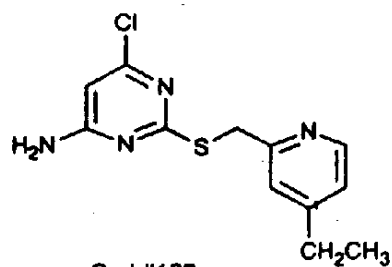
Cpd #119



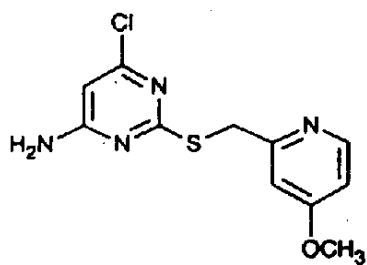
Cpd #120



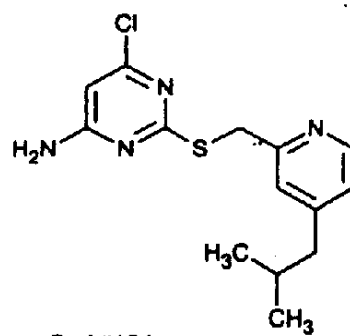
Cpd #121



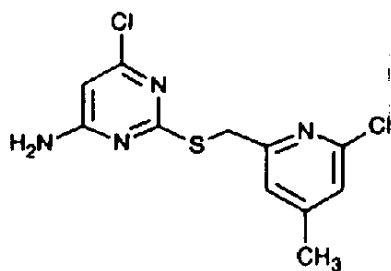
Cpd #122



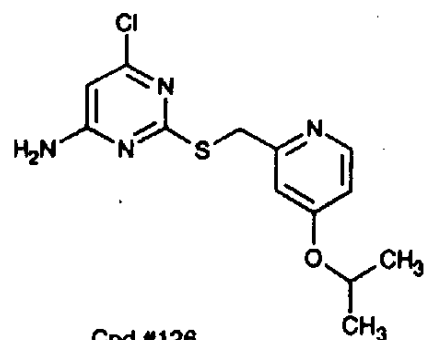
Cpd #123



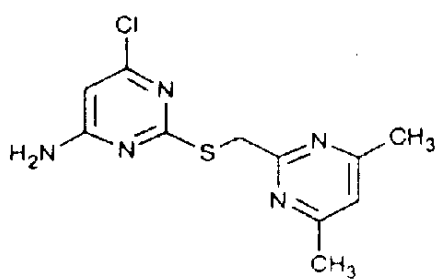
Cpd #124



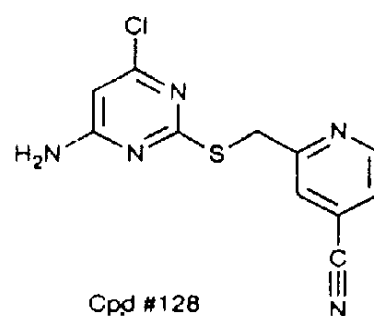
Cpd #125



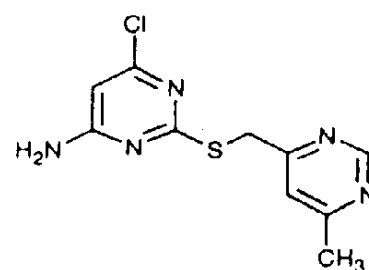
Cpd #126



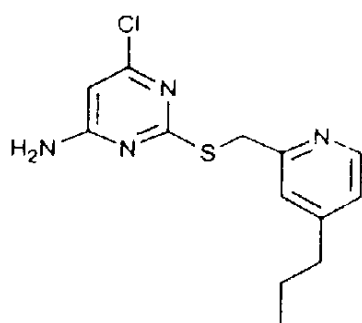
Cpd #127



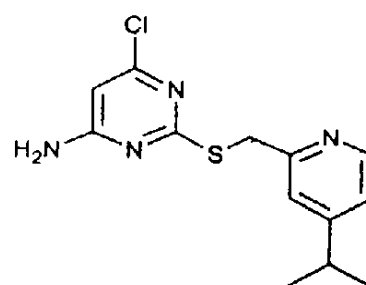
Cpd #128



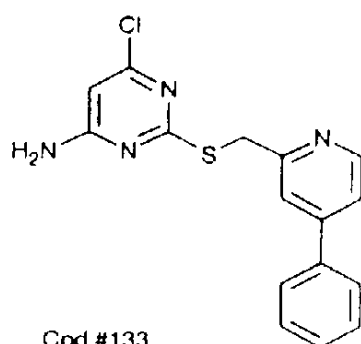
Cpd #130



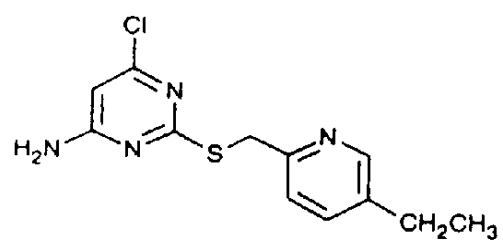
Cpd #131



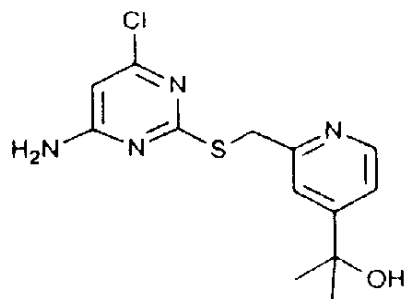
Cpd #132



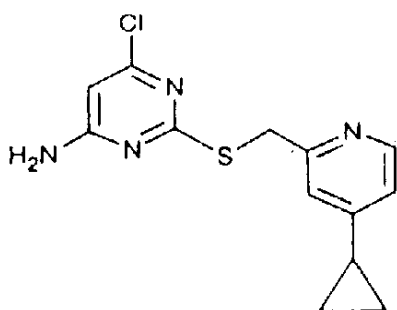
Cpd #133



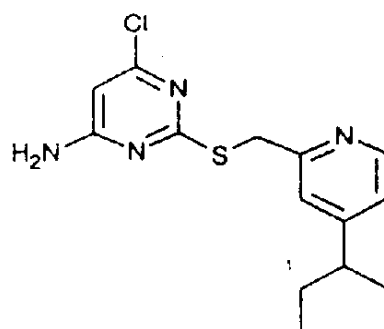
Cpd #134



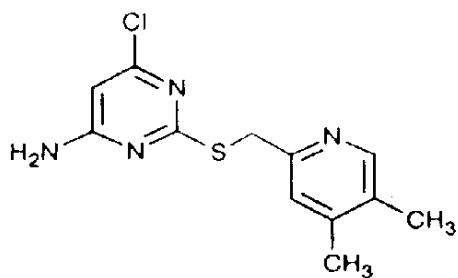
Cpd #135



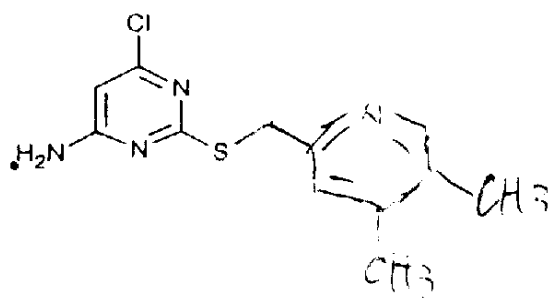
Cpd #137



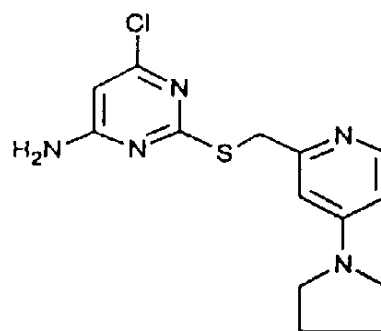
Cpd #138



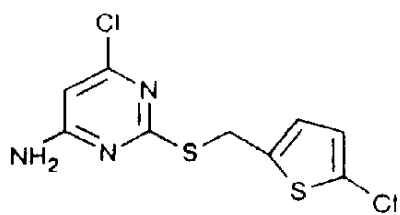
Cpd #140



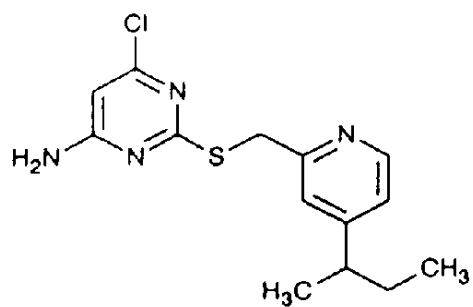
Cpd #142



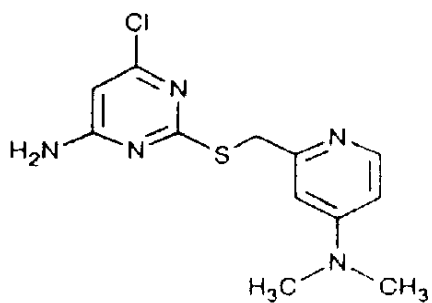
Cpd #143



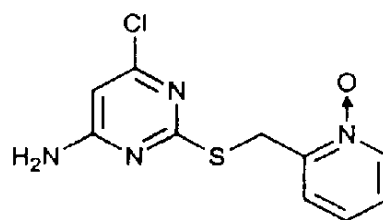
Cpd #144



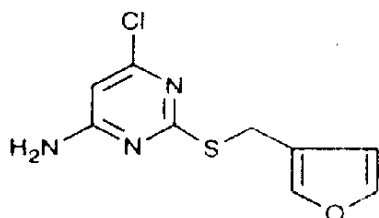
Cpd #145



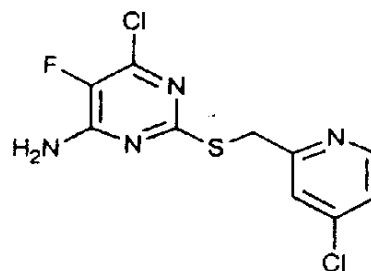
Cpd #146



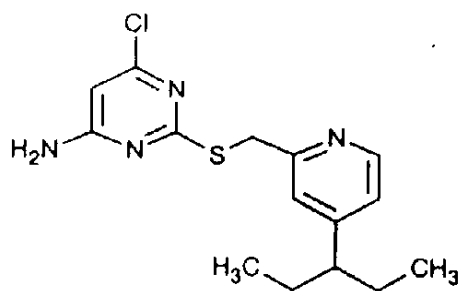
Cpd #147



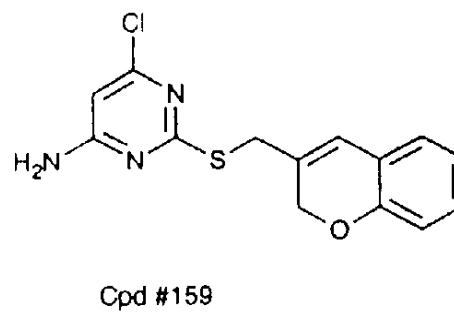
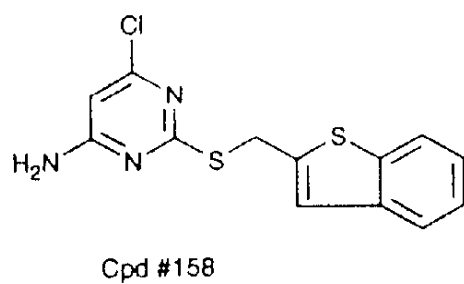
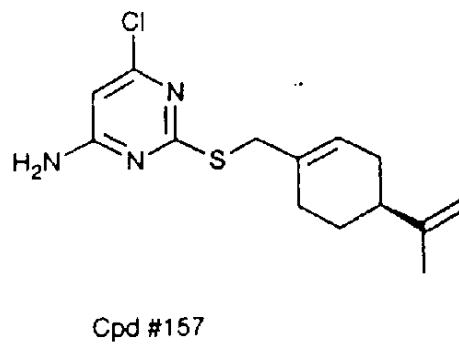
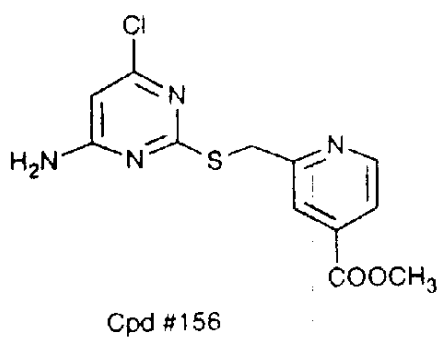
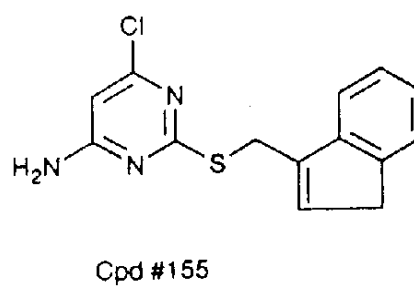
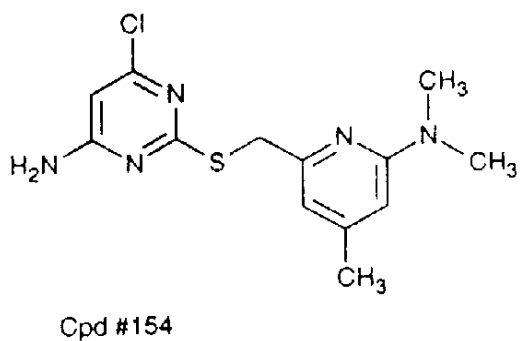
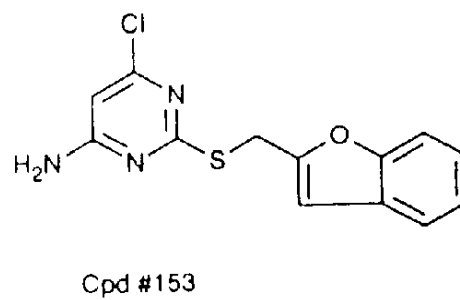
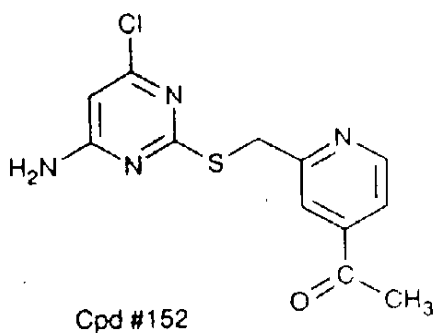
Cpd #148

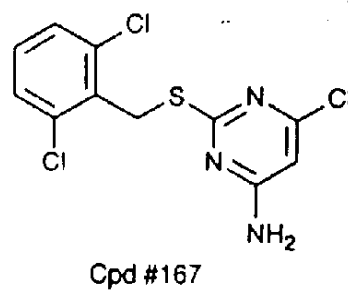
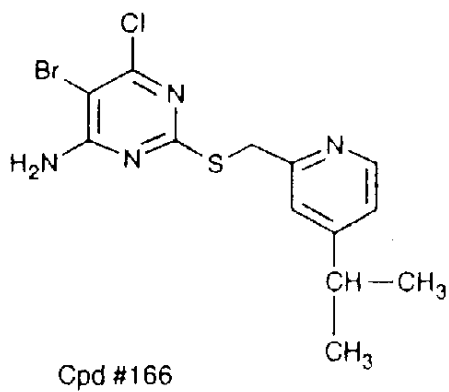
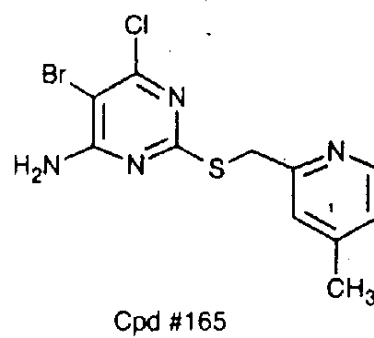
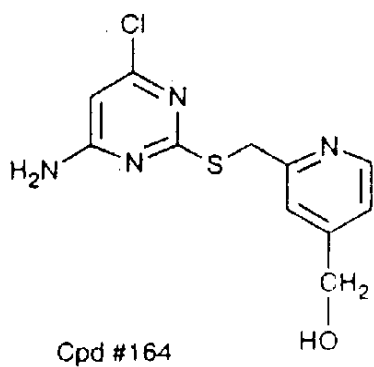
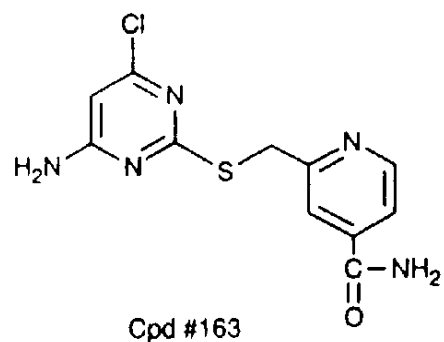


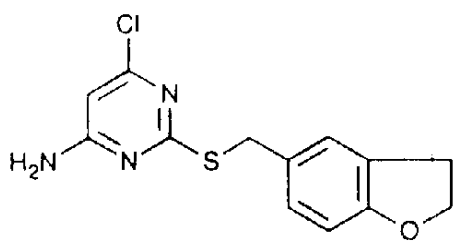
Cpd #149



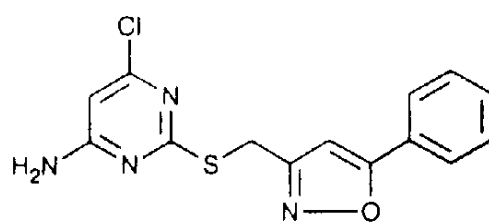
Cpd #151



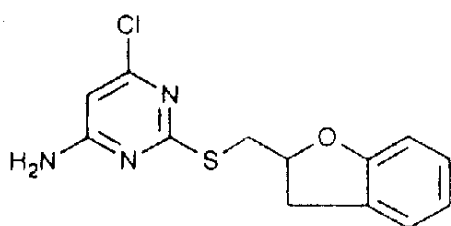




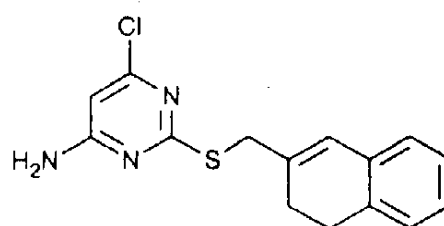
Cpd #168



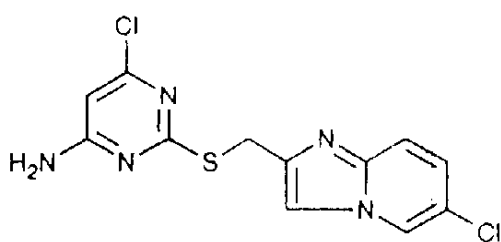
Cpd #169



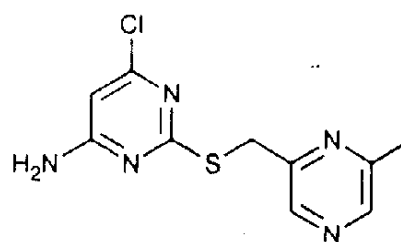
Cpd #170



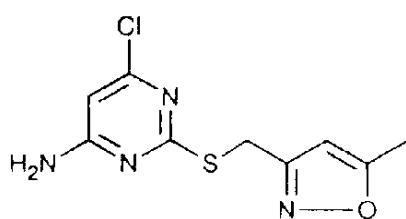
Cpd #171



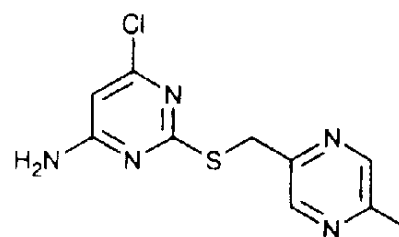
Cpd #172



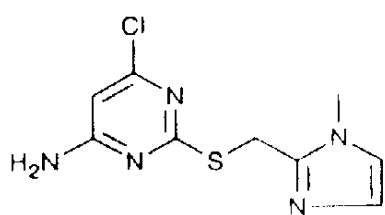
Cpd #173



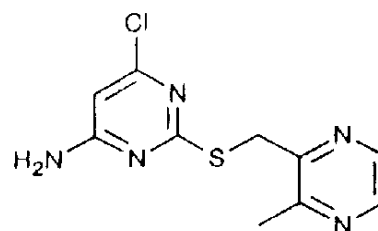
Cpd #174



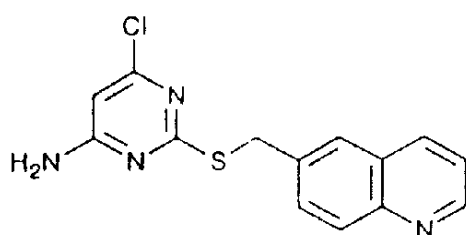
Cpd #175



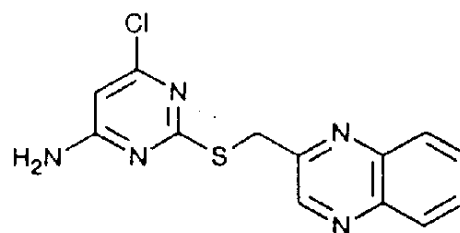
Cpd #176



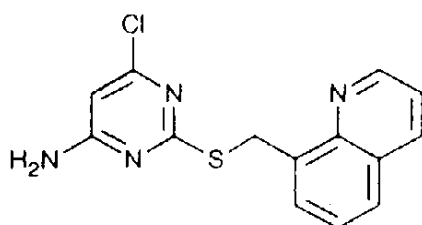
Cpd #177



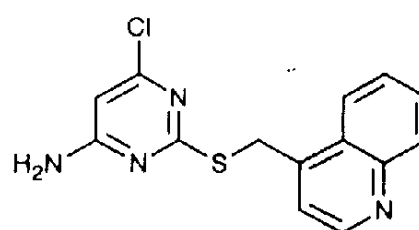
Cpd #178



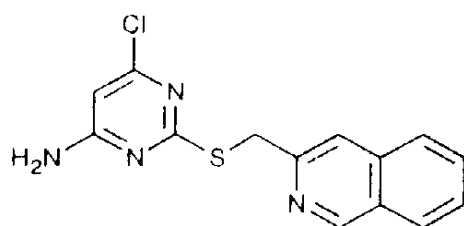
Cpd #179



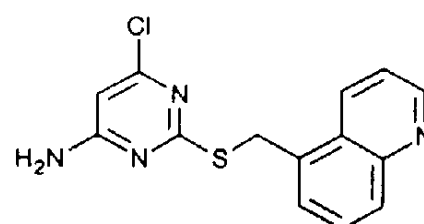
Cpd #180



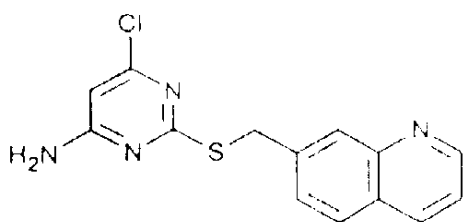
Cpd #181



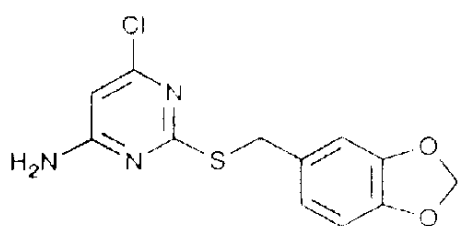
Cpd #182



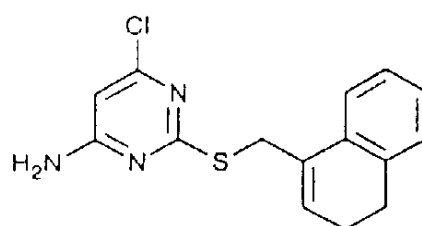
Cpd #183



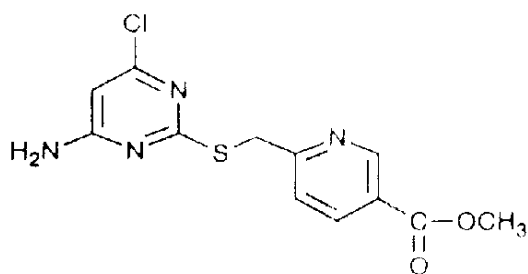
Cpd #184



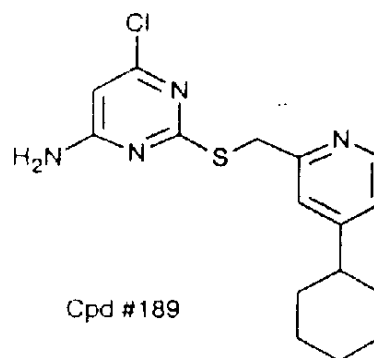
Cpd #186



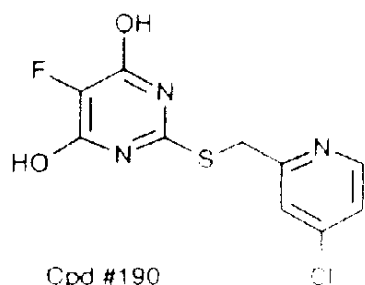
Cpd #187



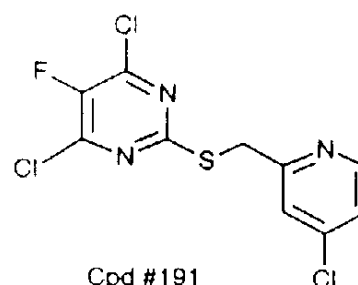
Cpd #188



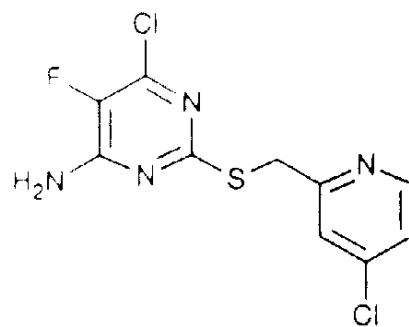
Cpd #189



Cpd #190



Cpd #191



Cpd #192