



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113461666 A

(43) 申请公布日 2021.10.01

(21) 申请号 202110491425.7

(22) 申请日 2021.05.06

(71) 申请人 复旦大学

地址 200433 上海市杨浦区邯郸路220号

(72) 发明人 陈芬儿 庄春林 定力

(74) 专利代理机构 上海正旦专利代理有限公司

31200

代理人 陆飞 陆尤

(51) Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 239/48 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

权利要求书2页 说明书15页

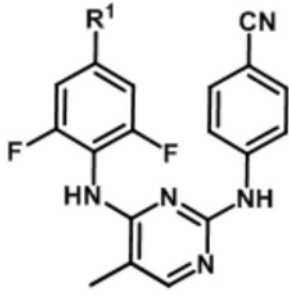
(54) 发明名称

含芳杂环结构的联苯二芳基甲基嘧啶衍生物及其制备方法

(57) 摘要

本发明属于医药技术领域,具体为一种含芳杂环结构的联苯二芳基甲基嘧啶衍生物及其制备方法。本发明对二芳基嘧啶类非核苷类逆转录酶抑制剂进行结构优化及成盐优化,对其药理毒理进行考察,获得具有优良抗病毒活性及药代动力学特性的新型高效非核苷类逆转录酶抑制剂--含芳杂环结构的联苯二芳基甲基嘧啶衍生物,包括其可药用盐、立体化学异构体、水合物或溶剂化物。体外细胞水平抗HIV-1活性实验结果显示,该化合物具有较强的抗HIV-1生物活性,可以显著地抑制被HIV-1病毒感染的MT-4细胞内的病毒复制,并且具有较低的细胞毒性。本发明还包括用于预防和治疗艾滋病的包含该化合物的药物组合物。

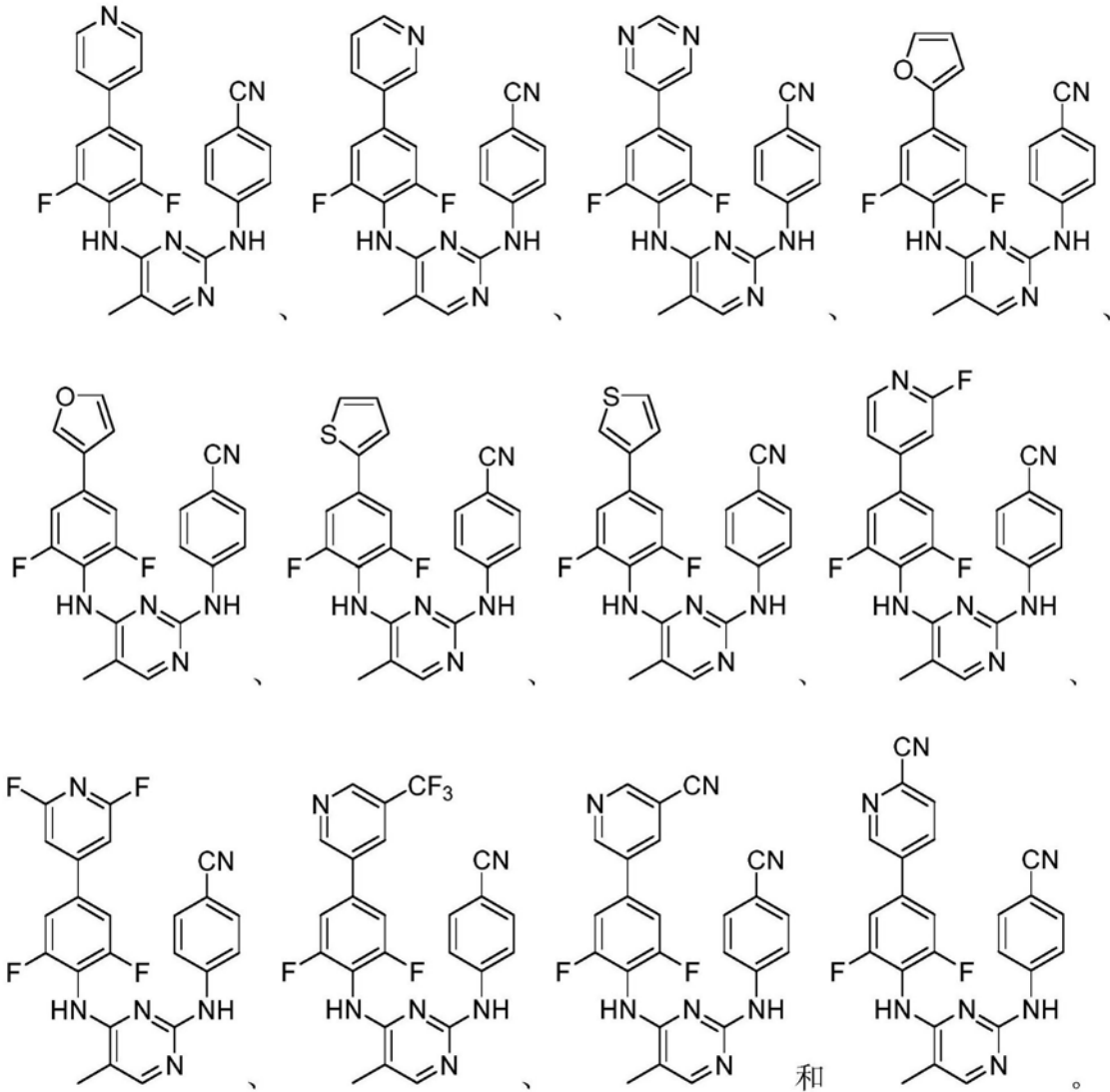
1. 一种抗HIV病毒株化合物,其特征在于,是含芳杂环结构的联苯二芳基甲基嘧啶衍生物,其结构式如式(I)所示:



I,

其中,  $R^1$  为取代或未取代的呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、 $C_{7-10}$  芳杂环基。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其特征在于,为选自如下结构式的化合物:

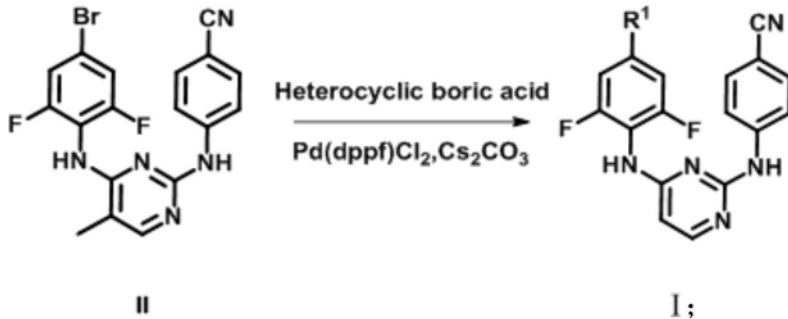


3. 根据权利要求1或2所述的化合物,其特征在于,还包括所述化生物的可药用盐、立体化学异构体、水合物或溶剂化物;

所述可药用盐为盐酸盐、氢溴酸盐、甲酸盐、甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐、醋酸盐、对甲苯磺酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐或苹果酸盐。

4. 一种如权利要求1所述化合物的制备方法,其特征在于,具体步骤为:

在Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>的存在下,使结构式(II)所示的化合物和杂环硼酸在溶剂中经Suzuki-偶联反应,得到结构式(I)所示的化合物,反应式如下:



其中,R<sup>1</sup>为取代或未取代的呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、C<sub>7-10</sub>芳杂环基。

5. 根据权利要求4所述化合物的制备方法,其特征在于:

所述溶剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、二氯甲烷、二氯乙烷、甲苯、四氢呋喃、乙醚、异丙醚、甲基叔丁基醚、1,4-二氧六环和乙酸乙酯中的至少一种;

所述杂环硼酸选自4-吡啶硼酸、3-吡啶硼酸、5-嘧啶硼酸、2-呋喃硼酸、3-呋喃硼酸、2-噻吩硼酸、3-噻吩硼酸、2-氟-4-吡啶硼酸、2,6-二氟-4-吡啶硼酸、5-三氟甲基-3-吡啶硼酸、5-氰基-3-吡啶硼酸和4-氰基-3-吡啶硼酸中的至少一种。

6. 根据权利要求4所述化合物的制备方法,其特征在于:

所述化合物(II)与杂环硼酸的摩尔比为1:(1-8);

所述化合物(II)与Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>的摩尔比为1:(0.01-0.10);

所述化合物(II)与Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>的摩尔比为1:(1-2);

反应温度为40~180°C,反应时间为4~24h。

7. 如权利要求1-3之一所述化合物在制备预防或治疗艾滋病药物中的用途。

8. 一种用于预防或治疗艾滋病的药物组合物,该药物组合物包括权利要求1-3之一所述化合物,以及可药用载体。

9. 一种用于预防或治疗艾滋病的药物组合物,该药物组合物包括权利要求1所述化合物的多晶、共晶或单一对映体的X射线衍射单晶,以及可药用载体。

## 含芳杂环结构的联苯二芳基甲基嘧啶衍生物及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种抗HIV-1病毒株的化合物--含芳杂环结构的联苯二芳基甲基嘧啶衍生物及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 艾滋病,即获得性免疫缺陷综合症(Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS),是由人类免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus,HIV-1)感染导致免疫缺陷,从而引发一系列致病性感染及肿瘤的重大流行性传染病。自1981年美国疾病控制中心(CDC)确认首例病例以来,艾滋病在世界各地迅速蔓延,成为一项全球重要的公共卫生问题,到目前为止已造成3200多万人死亡。

[0003] 逆转录酶(Reverse transcriptase,RT)在HIV病毒复制的生命周期中发挥着关键性作用,负责病毒RNA逆转录成DNA-RNA杂合体及杂合体中RNA降解形成单链病毒DNA,之后再由整合酶将病毒DNA整合到宿主细胞,因此逆转录酶成为抗艾滋病药物设计的重要靶点之一。当前,已有超过一半的抗HIV上市药物均为逆转录酶抑制剂(RTIs)。

[0004] 在现有的抗HIV-1药物中,非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTIs)因其高效低毒等优点在艾滋病的临床治疗占有重要地位,成为高效抗逆转录病毒治疗(HAART)的主要组成部分。截止至2019年底,已有50多种具有不同化学结构的HIV-1非核苷类逆转录酶抑制剂被发现,其中6种已被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗艾滋病,分别是奈韦拉平(nevirapine,NVP),地拉韦啶(delavirdine,DLV),依法韦伦(efavirenz,EFV),依曲韦林(etravirine,ETR),利匹韦林(rilpivirine,RPV)和多拉维林(doravirine,DOR)。目前临床上使用的NNRTIs主要是第二代HIV抑制剂:二芳基嘧啶类化合物,利匹韦林(Rilpivirine,RPV)和依曲韦林(Etravirine,ETR)。然而,病毒突变株的迅速出现及该类化合物较差的水溶性(ETR, $\ll 1\mu\text{g}/\text{mL}$ ;RPV, $20\text{ng}/\text{mL}$ )以及在长期服用中造成的副作用都限制了它们在临床上的使用,因此进一步开发具有广谱抗病毒活性和优良药代动力学特性的新型高效非核苷类逆转录酶抑制剂成为药物化学家们研究的热点之一。

### 发明内容

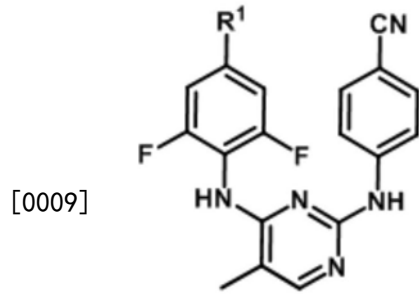
[0005] 本发明的目的在于提供一种抗HIV病毒株的生物活性高,细胞毒性低,水溶性好的含芳杂环结构的联苯二芳基甲基嘧啶衍生物及其制备方法,以及该衍生物的抗HIV病毒株的应用。

[0006] 本发明对二芳基嘧啶类非核苷类逆转录酶抑制剂进行结构优化及成盐优化,对其药理毒理进行考察,以期获得具有优良抗病毒活性及药代动力学特性的新型高效非核苷类逆转录酶抑制剂。

[0007] 本发明基于含芳杂环结构的联苯二芳基嘧啶衍生物与HIV逆转录酶的结合模式,采用计算机辅助药物设计,利用经典的生物电子等排策略,将二氟联苯DPAY类抑制剂联苯片段中的对氰基苯基片段,替换成芳香杂环片段,以保持原有的化合物与结合口袋中芳香

性 氨基酸残基Y181, Y188之间的 $\pi$ - $\pi$ 堆积作用。同时, 引入杂原子以改善分子整体的水溶性, 并且提高抑制剂分子的成药性参数。此外, 优化后的化合物分子骨架中, 中心嘧啶母环可维持与氨基酸残基E138, K101形成氢键, 从而稳定结合构象。进一步提高优化后的化合物分子抗HIV病毒株的生物活性。体外细胞水平抗HIV-1活性实验结果显示, 优化后的化合物具有显著的抗HIV-1活性, 并且具有较低的细胞毒性。同时, 对优化后的化合物分子进行成盐改造, 经溶解度实验证实, 优化后的化合物的药用盐在多种pH范围下均表现出优秀的水溶性, 具有良好的临床应用前景。

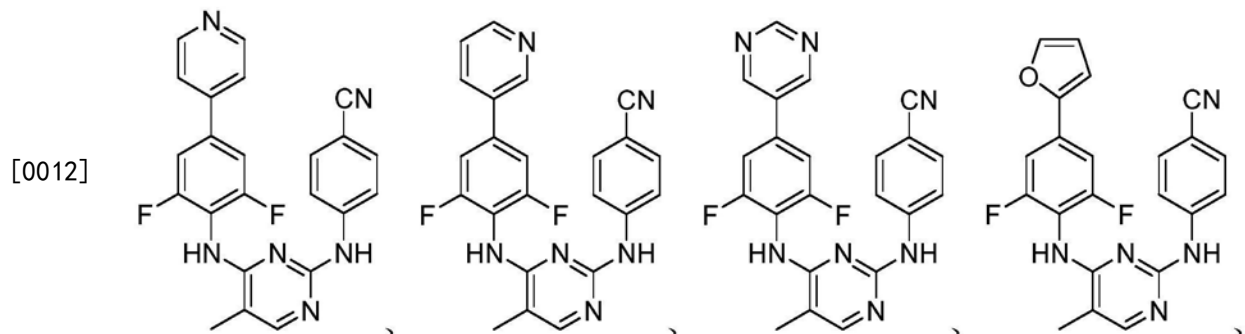
[0008] 基于上述的研究、实验、探索, 本发明提供的用于抗HIV病毒株的化合物, 是一种含芳杂环结构的联苯二芳基甲基嘧啶衍生物, 其结构式如式(I)所示:

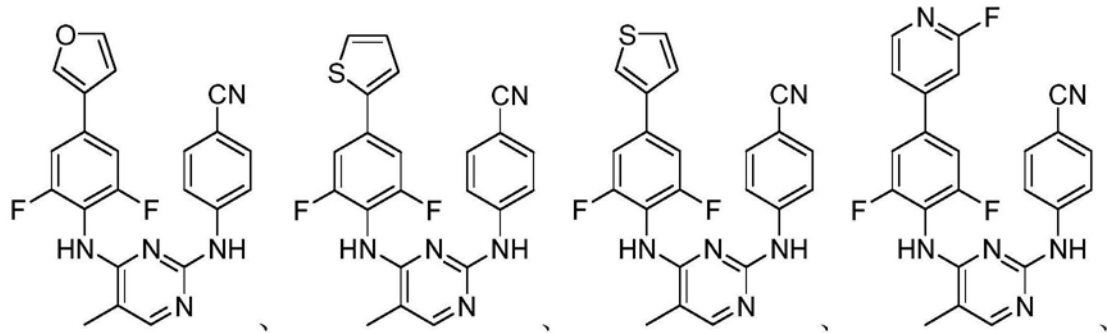


I,

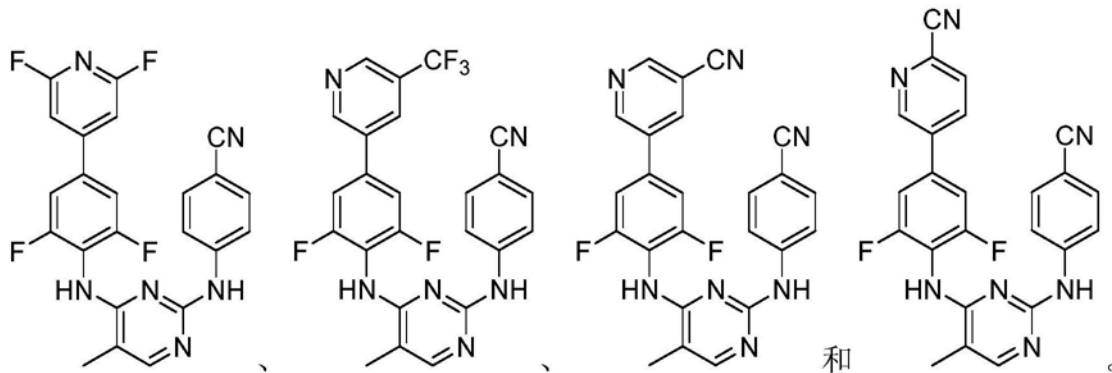
[0010] 其中,  $R^1$ 为取代或未取代的呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、 $C_{7-10}$ 芳杂环基。

[0011] 在一些实施方案中, 所述化合物选自如下结构式的化合物:





[0013]

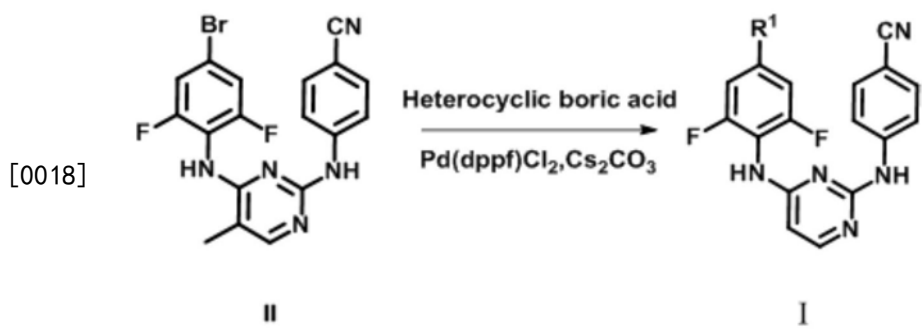


[0014] 本发明的化合物,还包括所述衍生物的可药用盐、立体化学异构体、水合物或溶剂化物;

[0015] 本发明中,所述可药用盐为盐酸盐、氢溴酸盐、甲酸盐、甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐、醋酸盐、对甲苯磺酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐或苹果酸盐。

[0016] 本发明还提供上述含芳杂环结构的联苯二芳基甲基嘧啶衍生物的制备方法,具体步骤为:

[0017] 在Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>的存在下,使结构式(II)所示的化合物和杂环硼酸在溶剂中经Suzuki-偶联反应,得到结构式(I)所示的化合物,反应式如下:



[0019] 其中,R<sup>1</sup>为取代或未取代的呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、C<sub>7-10</sub>芳杂环基。

[0020] 所述溶剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、二氯甲烷、二氯乙烷、甲苯、四氢呋喃、乙醚、异丙醚、甲基叔丁基醚、1,4-二氧六环和乙酸乙酯中的至少一种。

[0021] 所述杂环硼酸选自4-吡啶硼酸、3-吡啶硼酸、5-嘧啶硼酸、2-呋喃硼酸、3-呋喃硼酸、2-噻吩硼酸、3-噻吩硼酸、2-氟-4-吡啶硼酸、2,6-二氟-4-吡啶硼酸、5-三氟甲基-3-吡

啉硼酸、5-氰基-3-吡啉硼酸和4-氰基-3-吡啉硼酸中的至少一种。

[0022] 所述化合物(II)与杂环硼酸的摩尔比为1:1-1:8(1:(1-8)),优选1:(2-4)。

[0023] 所述化合物(II)与Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>的摩尔比为1:0.01-1:0.10(1:(0.01-0.10)),优选1:(0.02-0.05)。

[0024] 所述化合物(II)与Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>的摩尔比为1:1-1:2(1:(1-2))。

[0025] 反应温度为40~180℃,优选反应温度为80~170℃。

[0026] 反应时间为4~24h。

[0027] 本发明还提供上述如结构式(I)所示化合物或其可药用盐、立体化学异构体、水合物或溶剂化物在制备预防或治疗艾滋病药物中的用途。

[0028] 本发明还提供一种药物组合物,该药物组合物包括上述如结构式(I)所示化合物或其可药用盐、立体化学异构体、水合物或溶剂化物,以及可药用载体。

[0029] 所述药物组合物包含有效剂量的所述的化合物或其可药用盐、立体化学异构体、水合物或溶剂化物,以及可药用载体。

[0030] 本发明还提供一种药物组合物,该药物组合物包括如结构式(I)所示化合物的多晶、共晶或单一对映体的X射线衍射单晶,以及可药用载体。

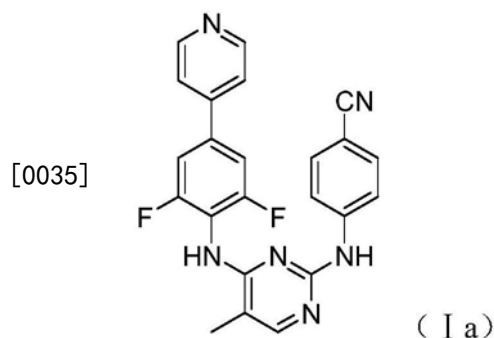
[0031] 所述药物组合物包含有效剂量的所述的化合物的多晶、共晶或单一对映体的X射线衍射单晶,以及可药用载体。

[0032] 所述药物组合物可于预防或治疗艾滋病。

### 具体实施方式

[0033] 下面通过具体实施实例进一步介绍本发明内容,但是不能限制本发明的内容。

[0034] 实施例1:目标产物(Ia)的制备

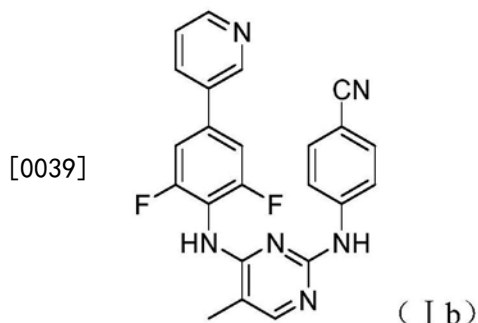


[0036] 室温下,将4-((4-((4-溴-2,6-二氟苯基)氨基)5-甲基嘧啶-2-)氨基)苯腈(1.0mmol),碳酸铯(1.0mmol),Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.01mmol)和4-吡啉硼酸(1.2mmol)加入到1,4-二氧六环(6mL)中,经N<sub>2</sub>置换三次,调整反应温度至110℃,搅拌4h。经TLC(PE/EA=1/1)检测,原料消失,反应完全。调整反应温度至室温,依次用饱和亚硫酸钠溶液(20mL×2)、饱和碳酸钠溶液(20mL×2)、水(20mL×2)、饱和食盐水(20mL×2)洗涤,有机相经无水硫酸钠干燥过夜。过滤,浓缩,甲醇重结晶,得到固体—目标化合物(Ia)。

[0037] 目标产物(Ia)的表征结果:白色粉状固体;收率77%;熔点:275.0-275.4℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ:9.66(s,1H,NH),8.74-8.73(m,3H,ArH,NH),8.01(s,1H,ArH),7.93(d,J=8Hz,2H,ArH),7.88(d,J=8Hz,2H),7.65-7.39(dd,J=8Hz,J=88Hz,4H,ArH),2.18(s,3H,CH<sub>3</sub>)。 <sup>13</sup>C NMR(100MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ:160.8,160.7-158.2(dd,J<sub>C-F</sub>=5Hz,J<sub>C-F</sub>=241

Hz), 157.9, 156.2, 150.6, 145.9, 145.2, 137.1 (t,  $J_{C-F}=10\text{Hz}$ ), 133.0, 121.7, 120.1, 118.1, 117.8 (t,  $J_{C-F}=20\text{Hz}$ ), 111.1-110.9 (dd,  $J_{C-F}=6\text{Hz}$ ,  $J_{C-F}=12\text{Hz}$ ), 107.2, 101.7, 13.8. HRMS (ESI<sup>-</sup>): m/z calcd for  $C_{23}H_{16}F_2N_6$  [M-H]<sup>-</sup> 414.1405, found 413.1332. HPLC:  $t_R=5.43\text{min}$ , 99.86%, ( $\lambda=254\text{nm}$ ).

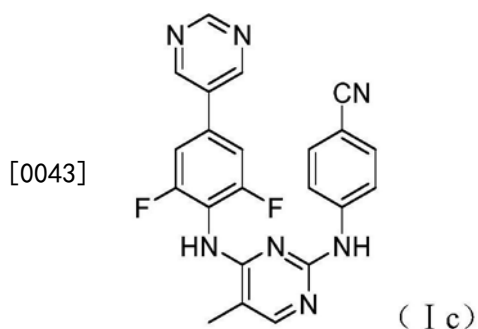
[0038] 实施例2: 目标产物 (Ib) 的制备



[0040] 室温下, 将4-((4-((4-溴-2,6-二氟苯基)氨基)5-甲基咪唑-2-)氨基)苯腈 (1.0mmol), 碳酸铯 (2.0mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.01mmol) 和3-吡啶硼酸 (1.2mmol) 加入到1,4-二氧六环 (5mL) 中, 经N<sub>2</sub>置换三次, 调整反应温度至150℃, 搅拌4h。经TLC (PE/EA=1/1) 检测, 原料消失, 反应完全。调整反应温度至室温, 依次用饱和亚硫酸钠溶液 (20mL×2)、饱和碳酸钠溶液 (20mL×2)、水 (20mL×2)、饱和食盐水 (20mL×2) 洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 浓缩, 甲醇重结晶, 得到固体—目标化合物 (Ib)。

[0041] 目标产物 (Ir) 的表征结果: 白色粉状固体; 收率80%; 熔点: 229.1-229.5℃。 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.64 (s, 1H, NH), 9.11 (s, 1H, ArH), 8.67 (d, J=8Hz, 1H, ArH), 8.64 (s, 1H, NH), 8.28 (d, J=8Hz, 1H, ArH), 8.01 (s, 1H, ArH), 7.80 (d, J=8Hz, 2H, ArH), 7.96-7.41 (dd, J=8Hz, J=96Hz, 4H, ArH), 7.56 (q, J=4Hz, 1H, ArH), 2.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。 <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 160.8, 160.7-158.3 (dd,  $J_{C-F}=5\text{Hz}$ ,  $J_{C-F}=240\text{Hz}$ ), 158.1, 156.4, 150.0, 148.2, 146.0, 137.3 (t,  $J_{C-F}=10\text{Hz}$ ), 134.7, 133.4, 132.9, 124.4, 120.1, 118.0, 116.6 (t,  $J_{C-F}=17\text{Hz}$ ), 110.9 (d,  $J_{C-F}=25\text{Hz}$ ), 107.1, 101.6, 13.8. HRMS (ESI<sup>-</sup>): m/z calcd for  $C_{23}H_{16}F_2N_6$  [M-H]<sup>-</sup> 414.1405, found 413.1332. HPLC:  $t_R=5.41\text{min}$ , 99.36%, ( $\lambda=254\text{nm}$ )。

[0042] 实施例3: 目标产物 (Ic) 的制备



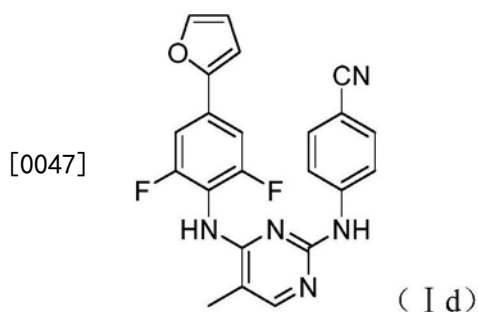
[0044] 室温下, 将4-((4-((4-溴-2,6-二氟苯基)氨基)5-甲基咪唑-2-)氨基)苯腈 (1.0mmol), 碳酸铯 (2.0mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.01mmol) 和5-吡啶硼酸 (1.0mmol) 加入到1,4-二氧六环 (6mL) 中, 经N<sub>2</sub>置换三次, 调整反应温度至80℃, 搅拌4h。经TLC (PE/EA=1/1) 检测, 原料消失, 反应完全。调整反应温度至室温, 依次用饱和亚硫酸钠溶液 (20mL×2)、饱和



碳酸钠溶液 (20mL×2)、水 (20mL×2)、饱和食盐水 (20mL×2) 洗涤,有机相经无水硫酸钠干燥过夜。过滤,浓缩,甲醇重结晶,得到固体—目标化合物 (Ic)。

[0045] 目标产物 (Ic) 的表征结果:白色粉状固体;收率93%;熔点:248.1-248.9℃。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:9.64 (s, 1H, NH), 9.35 (s, 2H, ArH), 9.28 (s, 1H, ArH), 8.67 (s, 1H, NH), 8.01 (s, 1H, ArH), 7.90 (d, J=12Hz, 2H, ArH), 7.69-7.44 (dd, J=8Hz, J=92Hz, 4H, ArH), 2.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。 <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:160.7, 160.8-158.2 (dd, J<sub>C-F</sub>=7Hz, J<sub>C-F</sub>=239Hz), 158.5, 158.1, 156.5, 155.4, 145.9, 133.9 (t, J<sub>C-F</sub>=10Hz), 133.0, 131.3, 120.2, 118.0, 117.4 (t, J<sub>C-F</sub>=16Hz), 110.1 (d, J<sub>C-F</sub>=25Hz), 107.1, 101.6, 13.8。HRMS (ESI<sup>-</sup>):m/z calcd for C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>[M-H]<sup>-</sup> 415.1357, found 414.1284。HPLC:t<sub>R</sub>=4.47min, 98.60%, (λ=254nm)。

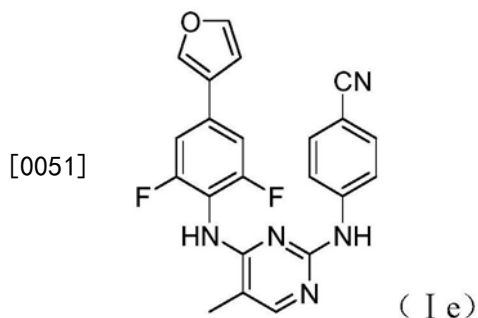
[0046] 实施例4:目标产物 (Id) 的制备



[0048] 室温下,将4-((4-((4-溴-2,6-二氟苯基)氨基)5-甲基嘧啶-2-基)氨基)苯腈 (1.0mmol),碳酸铯 (2.0mmol), Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (0.01mmol) 和2-呋喃硼酸 (8.0mmol) 加入到甲苯 (6mL) 中,经N<sub>2</sub>置换三次,调整反应温度至100℃,搅拌4h。经TLC (PE/EA=1/1) 检测,原料消失,反应完全。调整反应温度至室温,依次用饱和亚硫酸钠溶液 (20mL×2)、饱和碳酸钠溶液 (20mL×2)、水 (20mL×2)、饱和食盐水 (20mL×2) 洗涤,有机相经无水硫酸钠干燥过夜。过滤,浓缩,甲醇重结晶,得到固体—目标化合物 (Id)。

[0049] 目标产物 (Id) 的表征结果:白色粉状固体;收率90%;熔点:201.3-201.9℃。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:9.58 (s, 1H, NH), 8.56 (s, 1H, NH), 7.99 (s, 1H, ArH), 7.86 (d, J=4Hz, 1H, ArH), 7.67-7.63 (m, 4H, ArH), 7.42 (dd, J=8Hz, J=28Hz, 2H, ArH), 7.24 (s, 1H, ArH), 2.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。 <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:160.9, 160.8-158.3 (dd, J<sub>C-F</sub>=7Hz, J<sub>C-F</sub>=238Hz), 158.0, 156.3, 146.0, 145.3, 141.3, 132.9, 132.7 (t, J<sub>C-F</sub>=11Hz), 124.7, 120.2, 118.0, 115.0 (t, J<sub>C-F</sub>=17Hz), 109.5-109.2 (dd, J<sub>C-F</sub>=6Hz, J<sub>C-F</sub>=13Hz), 109.1, 107.0, 101.5, 13.7。HRMS (ESI<sup>-</sup>):m/z calcd for C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O[M-H]<sup>-</sup> 403.1245, found 402.1175。HPLC:t<sub>R</sub>=6.59 min, 99.32%, (λ=254nm)。

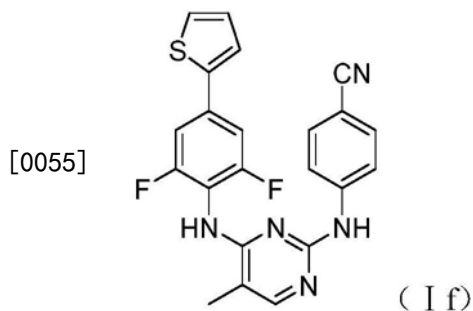
[0050] 实施例5:目标产物 (Ie) 的制备



[0052] 室温下,将4-((4-((4-溴-2,6-二氟苯基)氨基)5-甲基嘧啶-2-)氨基)苯腈(1.0mmol),碳酸铯(2.0mmol),Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.01mmol)和3-呋喃硼酸(8.0mmol)加入到甲醇(6mL)中,经N<sub>2</sub>置换三次,调整反应温度至110℃,搅拌24h。经TLC(PE/EA=1/1)检测,原料消失,反应完全。调整反应温度至室温,依次用饱和亚硫酸钠溶液(20mL×2)、饱和碳酸钠溶液(20mL×2)、水(20mL×2)、饱和食盐水(20mL×2)洗涤,有机相经无水硫酸钠干燥过夜。过滤,浓缩,甲醇重结晶,得到固体—目标化合物(Ie)。

[0053] 目标产物(Ie)的表征结果:白色粉状固体;收率80%;熔点:230.8-231.5℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ9.58(s,1H,NH),8.53(s,1H,NH),8.43(s,1H,ArH),7.98(s,1H,ArH),7.83(s,1H,ArH),7.66-7.62(m,4H,ArH),7.38(dd,J=8Hz,2H,ArH),7.16(s,1H,ArH),2.16(s,3H,CH<sub>3</sub>)。<sup>13</sup>C NMR(100MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ:160.9,160.8-158.3(dd,J<sub>C-F</sub>=7Hz,J<sub>C-F</sub>=238 Hz),158.0,156.3,146.0,145.3,141.3,132.9,132.7(t,J<sub>C-F</sub>=11Hz),124.7,120.2,118.0,115.0(t,J<sub>C-F</sub>=17Hz),109.5-109.2(dd,J<sub>C-F</sub>=6Hz,J<sub>C-F</sub>=13Hz),109.1,107.0,101.5,13.7。HRMS(ESI<sup>-</sup>):m/z calcd forC<sub>22</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O[M-H]<sup>-</sup>403.1245,found 402.1172。HPLC:t<sub>R</sub>=6.56min,99.04%,(λ=254nm)。

[0054] 实施例6:目标产物(If)的制备

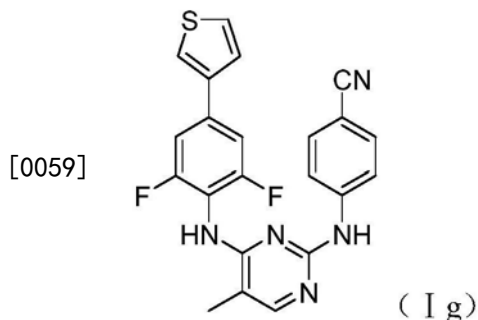


[0056] 室温下,将4-((4-((4-溴-2,6-二氟苯基)氨基)5-甲基嘧啶-2-)氨基)苯腈(1.0mmol),碳酸铯(2.0mmol),Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.01mmol)和2-噻吩硼酸(4.0mmol)加入到1,4-二氧六环(6mL)中,经N<sub>2</sub>置换三次,调整反应温度至110℃,搅拌14h。经TLC(PE/EA=1/1)检测,原料消失,反应完全。调整反应温度至室温,依次用饱和亚硫酸钠溶液(20mL×2)、饱和碳酸钠溶液(20mL×2)、水(20mL×2)、饱和食盐水(20mL×2)洗涤,有机相经无水硫酸钠干燥过夜。过滤,浓缩,甲醇重结晶,得到固体—目标化合物(If)。

[0057] 目标产物(If)的表征结果:白色粉状固体;收率90%;熔点:210.5-211.7℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ9.60(s,1H,NH),8.57(s,1H,NH),7.99(s,1H,ArH),7.76-7.69(dd,J=4Hz,J=20Hz,2H,ArH),7.67-7.61(dd,J=4Hz,J=16Hz,4H,ArH),7.49(d,J=8Hz,2H,ArH),7.23(t,J=4Hz,1H,ArH),2.17(s,3H,CH<sub>3</sub>)。<sup>13</sup>C NMR(100MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ:165.6,

165.5-163.0 (dd,  $J_{C-F}=6\text{Hz}$ ,  $J_{C-F}=240\text{Hz}$ ), 162.8, 161.1, 150.7, 145.9, 139.0 (t,  $J_{C-F}=10\text{Hz}$ ), 137.6, 134.1, 132.6, 130.9, 124.9, 122.8, 120.5 (t,  $J_{C-F}=17\text{Hz}$ ), 114.2 (d,  $J_{C-F}=25\text{Hz}$ ), 111.8, 106.3, 18.5. HRMS (ESI<sup>+</sup>): m/z calcd for  $C_{22}H_{15}F_2N_5S[M-H]^-$  419.1016, found 418.0943. HPLC:  $t_R=7.23\text{min}$ , 100%, ( $\lambda=254\text{nm}$ ).

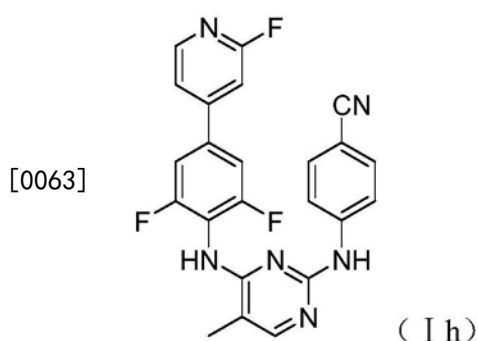
[0058] 实施例7: 目标产物 (Ig) 的制备



[0060] 室温下, 将4-((4-((4-溴-2,6-二氟苯基)氨基)5-甲基咪啶-2-)氨基)苯腈 (1.0mmol), 碳酸 铯 (2.0mmol), Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (0.05mmol) 和3-噻吩硼酸 (4.0mmol) 加入到1,4-二氧六环 (6mL) 中, 经N<sub>2</sub>置换三次, 调整反应温度至110℃, 搅拌4h。经TLC (PE/EA=1/1) 检测, 原料消失, 反应完全。调整反应温度至室温, 依次用饱和亚硫酸钠溶液 (20mL×2)、饱和碳酸钠溶液 (20mL×2)、水 (20mL×2)、饱和食盐水 (20mL×2) 洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥过夜。过滤, 浓缩, 甲醇重结晶, 得到固体—目标化合物 (Ig)。

[0061] 目标产物 (Ig) 的表征结果: 白色粉状固体; 收率77%; 熔点: 264.9-265.7℃。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.60 (s, 1H, NH), 8.54 (s, 1H, NH), 8.19 (d, J=4Hz, 1H, ArH), 7.99 (s, 1H, ArH), 7.77-7.72 (m, 4H, ArH), 7.68-7.37 (dd, J=8Hz, J=108Hz, 4H, ArH), 2.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。<sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 165.7-162.8 (dd,  $J_{C-F}=28\text{Hz}$ ,  $J_{C-F}=246\text{Hz}$ ), 161.0, 165.6, 162.8, 161.0, 150.7, 144.3, 140.3 (t,  $J_{C-F}=10\text{Hz}$ ), 137.7, 132.9, 131.4, 128.1, 124.9, 122.8, 120.0 (t,  $J_{C-F}=17\text{Hz}$ ), 114.7 (d,  $J_{C-F}=22\text{Hz}$ ), 111.7, 106.3, 18.5. HRMS (ESI<sup>-</sup>): m/z calcd for  $C_{22}H_{15}F_2N_5S[M-H]^-$  419.1016, found 418.0935. HPLC:  $t_R=7.26\text{min}$ , 99.71%, ( $\lambda=254\text{nm}$ )。

[0062] 实施例8: 目标产物 (Ih) 的制备

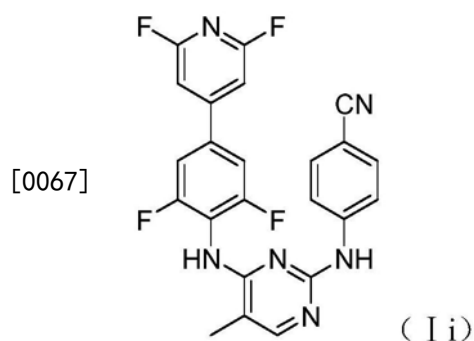


[0064] 室温下, 将4-((4-((4-溴-2,6-二氟苯基)氨基)5-甲基咪啶-2-)氨基)苯腈 (1.0mmol), 碳酸 铯 (2.0mmol), Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (0.08mmol) 和3-氟-4-吡啶硼酸 (8.0mmol) 加入到1,4-二氧六环 (6 mL) 中, 经N<sub>2</sub>置换三次, 调整反应温度至110℃, 搅拌4h。经TLC (PE/EA=1/1) 检测, 原料消失, 反应完全。调整反应温度至室温, 依次用饱和亚硫酸钠溶液 (20mL

×2)、饱和碳酸钠溶液(20mL×2)、水(20mL×2)、饱和食盐水(20mL×2)洗涤,有机相经无水硫酸钠干燥过夜。过滤,浓缩,甲醇重结晶,得到固体一目标化合物(Ih)。

[0065] 目标产物(Ig)的表征结果:白色粉状固体;收率58%;熔点:273.4-274.1℃。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.65 (s, 1H, NH), 8.70 (s, 1H, NH), 8.38 (d, J=4Hz, 1H, pyrimidine-H), 8.01-7.77 (m, 5H, ArH), 7.67-7.41 (dd, J=8Hz, J=88Hz, 4H, ArH), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。 <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 161.2-157.8 (dd, J<sub>C-F</sub>=8Hz, J<sub>C-F</sub>=320Hz), 160.7, 158.1, 156.5, 152.1, 146.2 (d, J<sub>C-F</sub>=6Hz), 145.9, 135.5 (t, J<sub>C-F</sub>=14Hz), 133.8 (t, J<sub>C-F</sub>=3Hz), 132.9, 132.0 (q, J<sub>C-F</sub>=5Hz), 126.3 (q, J<sub>C-F</sub>=43Hz), 120.0, 118.0, 117.5 (t, J<sub>C-F</sub>=23Hz), 111.6-111.3 (dd, J<sub>C-F</sub>=11Hz, J<sub>C-F</sub>=12Hz), 107.1, 101.7, 13.7。 HRMS (ESI<sup>-</sup>): m/z calcd for C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub> [M-H]<sup>-</sup> 432.1310, found 431.1238。 HPLC: t<sub>R</sub>=5.94min, 99.52%, (λ=254nm)。

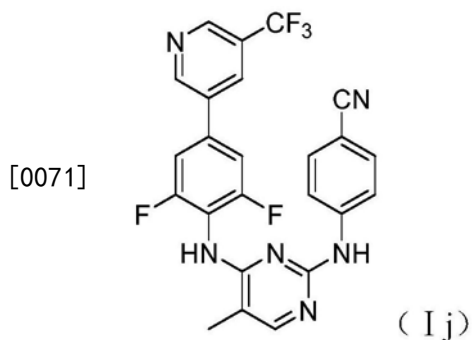
[0066] 实施例9:目标产物(Ii)的制备



[0068] 室温下,将4-((4-((4-溴-2,6-二氟苯基)氨基)5-甲基嘧啶-2-)氨基)苯腈(1.0mmol),碳酸铯(2.0mmol),Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.01mmol)和3,5-二氟-4-吡啶硼酸(1.2mmol)加入到1,4-二氧六环(6mL)中,经N<sub>2</sub>置换三次,调整反应温度至100℃,搅拌4h。经TLC(PE/EA=1/1)检测,原料消失,反应完全。调整反应温度至室温,依次用饱和亚硫酸钠溶液(20mL×2)、饱和碳酸钠溶液(20mL×2)、水(20mL×2)、饱和食盐水(20mL×2)洗涤,有机相经无水硫酸钠干燥过夜。过滤,浓缩,甲醇重结晶,得到固体一目标化合物(Ii)。

[0069] 目标产物(Ii)的表征结果:白色粉状固体;收率70%;熔点:269.1-270.0℃。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.61 (s, 1H, NH), 8.69 (s, 1H, NH), 8.81 (s, 1H, ArH), 7.98 (d, J=12Hz, 2H, ArH), 7.78 (s, 2H, ArH), 7.66-7.41 (dd, J=12Hz, J=76Hz, 4H, ArH), 7.42 (d, J=12Hz, 2H, ArH), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。 <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 163.8 (d, J<sub>C-F</sub>=22Hz), 161.0-157.6 (dd, J<sub>C-F</sub>=8Hz, J<sub>C-F</sub>=321Hz), 160.6, 158.0, 155.5, 145.9, 134.7 (t, J<sub>C-F</sub>=13Hz), 133.0, 120.1, 119.1 (t, J<sub>C-F</sub>=22Hz), 118.1, 111.8 (d, J<sub>C-F</sub>=34Hz), 107.3, 104.9, 104.3, 101.7, 13.7。 HRMS (ESI<sup>-</sup>): m/z calcd for C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub> [M-H]<sup>-</sup> 450.1216, found 449.1143。 HPLC: t<sub>R</sub>=6.85 min, 98.92%, (λ=254nm)。

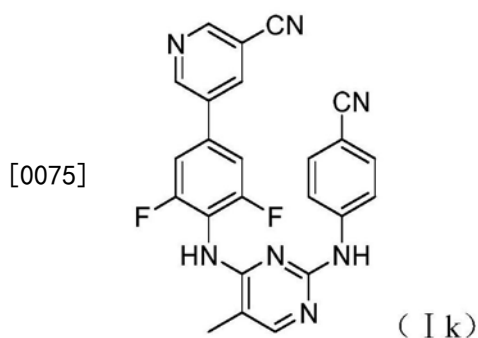
[0070] 实施例10:目标产物(Ij)的制备



[0072] 室温下,将4-((4-((4-溴-2,6-二氟苯基)氨基)5-甲基嘧啶-2-)氨基)苯腈(1.0mmol),碳酸铯(2.0mmol),Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.01mmol)和5-三氟甲基-3-吡啶硼酸(1.2mmol)加入到甲醇(6 mL)中,经N<sub>2</sub>置换三次,调整反应温度至110℃,搅拌4h。经TLC(PE/EA=1/1)检测,原料消失,反应完全。调整反应温度至室温,依次用饱和亚硫酸钠溶液(20mL×2)、饱和碳酸钠溶液(20mL×2)、水(20mL×2)、饱和食盐水(20mL×2)洗涤,有机相经无水硫酸钠干燥过夜。过滤,浓缩,甲醇重结晶,得到固体—目标化合物(Ij)。

[0073] 目标产物(Ij)的表征结果:白色粉状固体;收率91%;熔点:259.4-260.3℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ9.61(s,1H,NH),8.67(s,1H,NH),8.38(d,J=8Hz,1H,pyrimidine-H),8.01(s,1H,ArH),7.92-7.87(m,3H,ArH),7.75(s,1H,ArH),7.67-7.39(dd,J=12Hz,J=88Hz,4H,ArH),2.18(s,3H,CH<sub>3</sub>)。<sup>13</sup>C NMR(100MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ:166.2-163.1(d,J<sub>C-F</sub>=310Hz),161.1-157.7(dd,J<sub>C-F</sub>=8Hz,J<sub>C-F</sub>=320Hz),160.7,158.0,156.5,150.8(d,J<sub>C-F</sub>=11Hz),148.9(d,J<sub>C-F</sub>=21Hz),145.9,132.9,120.1,120.0,118.4(t,J<sub>C-F</sub>=22Hz),118.1,111.4(dd,J<sub>C-F</sub>=10Hz,J<sub>C-F</sub>=13Hz),107.6-107.0(d,J<sub>C-F</sub>=52Hz),107.2,101.7,13.7。HRMS(ESI<sup>-</sup>):m/z calcd for C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>F<sub>5</sub>N<sub>6</sub>[M-H]<sup>-</sup>482.1278,found 491.0366。HPLC:t<sub>R</sub>=7.12min,99.62%,(λ=254nm)。

[0074] 实施例11:目标产物(Ik)的制备

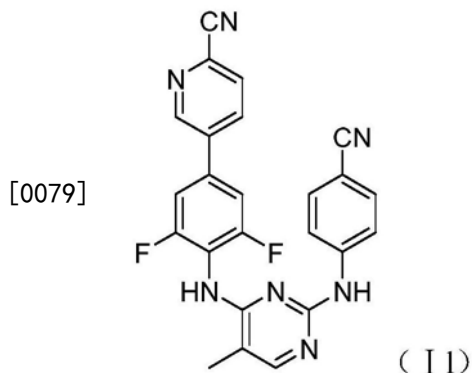


[0076] 室温下,将4-((4-((4-溴-2,6-二氟苯基)氨基)5-甲基嘧啶-2-)氨基)苯腈(1.0mmol),碳酸铯(2.0mmol),Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.08mmol)和5-氰基-3-吡啶硼酸(1.2mmol)加入到1,4-二氧六环(6mL)中,经N<sub>2</sub>置换三次,调整反应温度至170℃,搅拌4h。经TLC(PE/EA=1/1)检测,原料消失,反应完全。调整反应温度至室温,依次用饱和亚硫酸钠溶液(20mL×2)、饱和碳酸钠溶液(20mL×2)、水(20mL×2)、饱和食盐水(20mL×2)洗涤,有机相经无水硫酸钠干燥过夜。过滤,浓缩,甲醇重结晶,得到固体—目标化合物(Ik)。

[0077] 目标产物(Ik)的表征结果:白色粉状固体;收率88%;熔点:294.3-294.9℃。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ9.60(s,1H,NH),9.39(d,J=4Hz,1H,ArH),9.10(d,J=4Hz,1H,

ArH), 8.86 (t, J=4Hz, 1H, ArH), 8.64 (s, 1H, NH), 8.01 (s, 1H, ArH), 7.91-7.66 (dd, J=8.0Hz, J=88Hz, 4H, ArH), 7.44 (d, J=8Hz, 2H, ArH), 2.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。<sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 160.8, 160.6, 160.5-157.9 (dd, J<sub>C-F</sub>=6Hz, J<sub>C-F</sub>=246Hz), 158.0, 156.5, 151.3 (t, J<sub>C-F</sub>=3Hz), 150.0 (d, J<sub>C-F</sub>=5Hz), 144.6, 132.9 (d, J<sub>C-F</sub>=5Hz), 130.5 (t, J<sub>C-F</sub>=11Hz), 120.2, 118.0, 116.5 (d, J<sub>C-F</sub>=27Hz), 115.6 (t, J<sub>C-F</sub>=17Hz), 113.0, 108.8, 107.4, 101.6, 13.8。HRMS (ESI<sup>+</sup>): m/z calcd for C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>[M-H]<sup>+</sup> 439.1357, found 438.1284。HPLC: t<sub>R</sub>=5.22min, 99.05%, (λ=254 nm)。

[0078] 实施例12:目标产物(I1)的制备



[0080] 室温下,将4-((4-((4-溴-2,6-二氟苯基)氨基)5-甲基嘧啶-2-基)氨基)苯腈(1.0mmol),碳酸铯(2.0mmol),Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.10mmol)和4-氰基-3-吡啶硼酸(1.2mmol)加入到1,4-二氧六环(6mL)中,经N<sub>2</sub>置换三次,调整反应温度至110℃,搅拌4h。经TLC(PE/EA=1/1)检测,原料消失,反应完全。调整反应温度至室温,依次用饱和亚硫酸钠溶液(20mL×2)、饱和碳酸钠溶液(20mL×2)、水(20mL×2)、饱和食盐水(20mL×2)洗涤,有机相经无水硫酸钠干燥过夜。过滤,浓缩,甲醇重结晶,得到固体一目标化合物(I1)。

[0081] 目标产物(I1)的表征结果:白色粉状固体;收率88%;熔点:293.7-294.2℃。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.64 (s, 1H, NH), 9.30 (s, 1H, NH), 8.69 (s, 1H, ArH), 8.56-8.21 (dd, J=8Hz, J=124Hz, 2H, ArH), 8.01 (s, 1H, ArH), 7.92 (d, J=8Hz, 1H, ArH), 7.68-7.43 (dd, J=8.0Hz, J=84Hz, 4H, ArH), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。<sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 160.6, 158.2 (d, J<sub>C-F</sub>=7Hz), 158.1, 156.5, 149.8, 145.9, 136.8, 136.0, 135.2 (t, J<sub>C-F</sub>=10Hz), 133.0, 132.5, 129.6, 120.2, 118.0, 111.6-111.4 (d, J<sub>C-F</sub>=25Hz), 107.2, 101.6, 13.8。HRMS (ESI<sup>+</sup>): m/z calcd for C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>[M-H]<sup>+</sup> 439.1357, found 438.1284。HPLC: t<sub>R</sub>=5.63min, 95.39%, (λ=254 nm)。

[0082] 实施例13:化合物的成盐改造及水溶性测量

[0083] 对实施例1-12目标产物进行成盐改造,并通过标准曲线法对成盐产物进行多pH范围的水溶性测量。

[0084] 成盐复合物的制备:在室温或加热条件下,使化合物在溶剂中完全溶解,随后加入待成盐的酸,于N<sub>2</sub>保护下搅拌18-48h,直至有大量固体析出。过滤即得该化合物的成盐复合物。此处所选溶剂可为甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、二氯甲烷、二氯乙烷、四氢呋喃、乙醚、甲基叔丁基醚、乙酸乙酯,正己烷、环己烷、石油醚中的一种或者多种。以下以目标产物(Ia)为例具体阐述盐酸盐的制备方法及其水溶性测试结果。

[0085] 在33℃下,将目标产物(Ia)(100mg)溶于15ml乙酸乙酯中,加入10滴酸,于33℃搅

拌24h。待有大量固体析出,过滤,获得目标物的成盐复合物。分别取该复合物5-10mg,依次加入pH=2.0、7.0、7.4的缓冲水溶液中,并于20~25℃下搅拌超过18h,滤取上清液,经反相HPLC分析,测试该复合物在多种pH范围下的水溶性。其水溶性结果如表1:

[0086] 表1目标产物(Ia)及其成盐复合物水溶性结果

Compound	Solubility ( $\mu\text{g/mL}$ )		
	pH = 2.0	pH = 7.0	pH = 7.4
I a	352	<< 1	<< 1
I a·HCl	877	27.6	27.5
I a·HBr	898	27.7	27.4
[0087] I a·CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> OH	997.0	27.5	<< 1
I a·AcOH	478	<< 1	<< 1
I a·CF <sub>3</sub> COOH	512	<< 1	<< 1
I a·H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	391	<< 1	<< 1
I a·succinic acid	264	<< 1	<< 1
I a·maleic acid	499	<< 1	<< 1

[0088] 其它实施例目标产物的成盐改造,以及水溶性测量,具有与上述类似结果,不再一一列出。

[0089] 实施例14:抗HIV生物活性测试

[0090] 实施例1-12目标产物体外细胞水平的抗HIV病毒活性由比利时Katholleke大学的Rega 药物研究所测定,主要包括:对HIV感染的MT-4细胞的抑制活性及细胞毒性两方面。方法如下:使待测化合物在HIV感染的MT-4细胞中,于感染HIV不同时间,用MTT法测定待测化合物对HIV诱变的细胞病变的保护作用,计算使50%的MT-4细胞免于HIV诱导的细胞病变所需的浓度-半数有效浓度EC<sub>50</sub>,毒性测定与抗HIV活性实验平行进行,也是在MT-4细胞培养中,用MTT法测定使50%的未感染细胞发生细胞病变的浓度(CC<sub>50</sub>),并计算选择性指数SI = CC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub>。

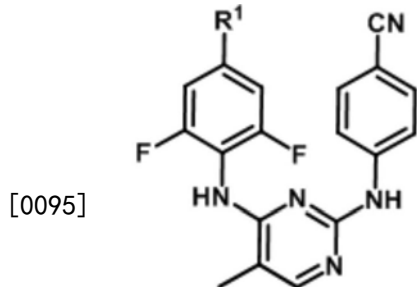
[0091] 材料与方法:

[0092] 待测化合物的抗HIV活性由待测化合物对HIV在细胞中引起的细胞病变的抑制作用效率来评价。采用MT-4细胞进行细胞培养。采用的病毒株有:HIV-1病毒株III B及HIV-2病毒株ROD。

[0093] 具体操作如下:将待测化合物溶解于DMSO或水中后用磷酸盐缓冲食盐水溶液进行梯度稀释,将100 $\mu\text{L}$ 不同浓度的待测化合物溶液加入到 $3 \times 10^5$  MT-4细胞中在37℃下预培养1h,然后加入100 $\mu\text{L}$ 适当浓度的病毒稀释液,将MT-4细胞于37℃培养1h。洗涤三次后,将MT-4细胞再次分别悬浮于含有和不含有待测化合物的培养介质中。接着将MT-4细胞在5%CO<sub>2</sub>氛围中,于37℃下再培养7天,并于感染后第三天用含有和不含有待测化合物的培养介质分别替换之前消耗掉的对应培养介质,以补充培养介质。每种培养过程重复操作两次。对病毒诱导的细胞病变,每天用反向光学显微镜监控。典型来讲,本实验中所用的病毒稀释液常常会在病毒感染后第五天导致细胞病变。药物抑制浓度以药物对病毒诱导的细胞病变产生50%抑制作用而同时对细胞无直接毒性的浓度(CC<sub>50</sub>)表示。需要强调的是,当待测化合物水溶性较差,需要DMSO才能溶解时,DMSO浓度相对于水来讲,一般低于10% (DMSO在MT-4细胞培养介质中最终浓度小于2%)。因为DMSO能影响待测化合物的抗病毒活性,需要

将含有相同浓度DMSO溶液作为空白对照,进行抗病毒活性测定。另外,DMSO最终浓度(1/1000)远远低于HIV-1在T细胞中复制所需的浓度。

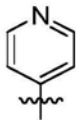
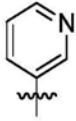
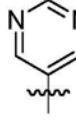
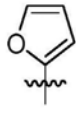
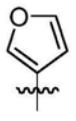


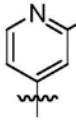
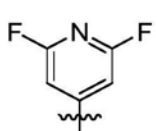
[0094] 本申请用已上市药物奈维拉平(Nevirapine,NVP)、依非韦伦(Efavirenz,EFV)和依曲韦林(Etravirine,ETV)作对照品,实施例1-12的目标产物对HIV的抑制活性结果见表2(实施例1-12的目标产物在MT-4细胞中的抗HIV活性及细胞毒性),表2中化合物11a-1分别对应实施例1-12的目标产物。

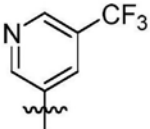
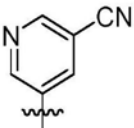
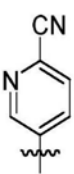


I

[0096] 表2<sup>[a]</sup>



compound	R <sup>1</sup>	EC <sub>50</sub> (nM) <sup>a</sup>	CC <sub>50</sub> (μM) <sup>b</sup>	SI(III <sub>B</sub> ) <sup>c</sup>
11a		1.3±0.5	264±28	198,731
11b		14±7.9	1.1±0.5	80
11c		16±11	0.9±0.4	59
11d		4.2±0.4	8.1±1.8	1919
[0097] 11e		5.7±1.1	4.2±1.7	742
11f		6.0±2.4	8.0±0.4	1334
11g		7.1±3.2	261±13	36,743
11h		3.7±0.0	167±47	45,249
11i		11±2.9	103±43	9569

	<b>11j</b>		201±99	8.2±0.5	41
	<b>11k</b>		24±5.2	50±18	2077
[0098]	<b>11l</b>		1.6±0.33	62±28	37500
	<b>NVP</b>	-	209±66	>15	>72
	<b>ETR</b>	-	4±0.68	>4.60	>1159
	<b>EFV</b>	-	4±1.5	>6.33	>1600

[0099] <sup>a</sup>所有数据代表至少三个独立实验的平均值；<sup>b</sup>EC<sub>50</sub>:使50%的细胞免受病毒感染的有效浓度；<sup>c</sup>CC<sub>50</sub>:使50%的细胞发生病变时的药物浓度；<sup>d</sup>SI:选择指数,CC<sub>50</sub>值与EC<sub>50</sub>值的比值,用于判断药物效果的安全范围。

[0100] 实验结果表明,实施例1-12的目标产物具有较强的抗HIV-1病毒活性,可以显著地抑制被HIV-1病毒感染的MT-4细胞内的病毒复制,并且具有较小的细胞毒性和较高的选择性指数。

[0101] 需要说明的是,尽管在本文中已经对上述各实施例进行了描述,但并非因此限制本发 明的专利保护范围,其中未尽详细描述的技术参数和原料组分在本发明列举的参数范围内 变化时,仍能够得到与上述实施例相同或相近的技术效果,仍属与本发明的保护范围。因 此,基于本发明的创新理念,对本文所述实施例进行的变更和修改,或利用本发明说明书 内容所作的等效流程变换,直接或间接地将以上技术方案运用在其他相关的技术领域,均 包括在本发明的专利保护范围之内。