

## (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局



PCT



(43) 国际公布日  
2009 年 8 月 6 日 (06.08.2009)

(10) 国际公布号  
**WO 2009/094845 A1**

(51) 国际专利分类号:

*C07D 257/04* (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)  
*C07D 403/10* (2006.01) *C07D 417/10* (2006.01)  
*C07D 403/14* (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)  
*C07D 405/10* (2006.01) *A61K 31/41* (2006.01)  
*C07D 405/14* (2006.01) *A61P 31/18* (2006.01)  
*C07D 413/10* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2008/002105

(22) 国际申请日: 2008 年 12 月 29 日 (29.12.2008)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
200710306939.0  
2007 年 12 月 28 日 (28.12.2007) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所 (INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES)

P.L.A.) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 谢蓝 (XIE, Lan) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。刘琨 (LIU, Kun) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。侯岭 (HOU, Ling) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。姜世勃 (JIANG, Shibo) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。陆红 (LU, Hong) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。

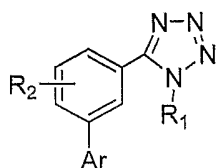
(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市阜成门外大街 2 号万通新世界广场 8 层, Beijing 100037 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,

[见续页]

(54) Title: 5-(3-HETEROAROMATIC RING SUBSTITUTED PHENYL) TETRAZOLE COMPOUNDS AND THEIR USES FOR ANTI-HIV/AIDS

(54) 发明名称: 5-(3-芳杂环取代苯基) 四氮唑类化合物及其抗 HIV/AIDS 的应用



(I)

(57) Abstract: 5-(3-heteroaromatic ring substituted phenyl) tetrazole compounds of formula (I), pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein the substituents are defined as same as claims. Preparation methods thereof, pharmaceutical compositions containing them and their medical uses in the manufacture of a medicament for use in the treatment or prophylaxis of a disease or disorder relating to HIV infection.

(57) 摘要:

本发明涉及式 I 的 5-(3-芳杂环取代苯)-四氮唑类化合物其可药用盐, 其中各个取代基的定义同权利要求, 所述化合物的制备方法, 含有它们的药物组合物及其在制备用于治疗或预防与 HIV 感染的有关的疾病或病症的药物中的应用。

WO 2009/094845 A1



KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,

本国际公布:

— 包括国际检索报告。

## 5-（3-芳杂环取代苯基）四氮唑类化合物 及其抗 HIV/AIDS 的应用

### 技术领域

- 5 本发明涉及 5-（3-芳杂环取代苯基）-四氮唑类化合物、其制备方法，含有它们的药物组合物及其在制备用于治疗或预防与 HIV 感染的有关的疾病或病症的药物中的应用。

### 背景技术

- 10 艾滋病是人类免疫缺陷病毒（HIV）所引起的一种严重传染性疾病。HIV 是一种 RNA 逆转录病毒，它选择性感染人体免疫系统中表面带有 CD4 受体的细胞，如淋巴细胞、单核巨噬细胞、树突状细胞等。该病毒表面是层双脂膜，膜上有两种重要的糖蛋白：gp120 和 gp41，gp120 在膜的外面，用于识别细胞表面的 CD4 受体；gp41 横跨病毒膜，主要作用是融合病毒膜与细胞膜，继而将病毒内部核心物质释放到宿主细胞质中。病毒膜中包裹着 2 个单链 RNA 和一些重要的酶（如逆转录酶、蛋白水解酶、整合酶）及结构蛋白质（p24，p17，p7 等）。HIV 在体外不能繁殖，必须借助于人体细胞才能复制再生，其复制过程大致分为 7 个步骤：病毒进攻细胞（binding），融合（fusing），逆转录（reverse transcription），整合（integration），转录（transcription），转译（translation）和重组并溢出（assembly & budding）细胞。艾滋病毒以这样一个循环过程不断地复制，感染人体免疫细胞，破坏人体的免疫系统，最终导致人体免疫功能的完全丧失，使病人处于各类感染而毫无抵御能力的危险之中，从而引起多种感染性疾病和肿瘤，最终导致患者死亡。理论上讲，药物只要阻断病毒复制过程中的任一环节都会达到抑制病毒和治疗疾病的目的
- 25

的。

迄今为止, FDA批准用于治疗艾滋病的临床药物有20个, 分为四类 (Erik DC. Antiviral drugs in current clinical use. *J Clin Virol*, 2004, 30(2): 115-133): (1) 核苷类逆转录酶抑制剂 (nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs), 8  
5 个; (2) 非核苷类逆转录酶抑制剂 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs), 3个; (3) 蛋白酶抑制剂 (protease inhibitors, PIs), 8个; (4) 融合抑制剂 (fusion inhibitors, FIs), 1个。临床上多采用不同作用机制的药物联合治疗, 如两种逆转录酶抑制剂和一种蛋白酶抑制剂 (Robbins GK, De GV, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2003, 349: 2293 303. 和 Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK, et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential  
10 three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2003, 349: 2304 15)。该疗法虽能有效抑制感染者体内的病毒载量, 降低其发病率和死亡率, 但仍存在易产生抗药性、毒副作用大等问题。因此, 寻求病毒复制过程中的新药物靶点, 并以此开发新型作用机制的抗HIV药物是迫切需要的。

20 现有的抗 HIV 药物都是针对病毒进入细胞后的复制过程发挥抑制作用。然而随着对 HIV 病毒与细胞融合机制研究的不断深入, 人们越来越关注能防止病毒侵入细胞、在病毒复制早期发挥抗病毒作用的药物研究。该类药物既可以抑制病毒感染细胞, 又可以抑制病毒复制, 有望为病人提供具有不同作用机制、更为有效的  
25 新型抗 HIV 治疗药物。

HIV入侵细胞的过程主要有3个步骤: 粘附、与辅助受体结合、

膜融合。病毒包膜糖蛋白gp120首先与细胞表面的CD4分子结合 (Gallagher WR, Ball JM, Garry RF, et al. A general model for the surface glycoproteins of HIV and other retroviruses. *AIDS Res Hum Retrovir*, 1995, 11: 191-202), 构像发生变化后再与  
5 辅助受体 (化学趋化因子, 如CXCR4或CCR5) 结合 (Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature*, 1996, 381: 667-73); 随后由gp41插入细胞膜形成6螺旋体, 将病毒膜与细胞膜拉近使之融合。在该过程中, gp120和gp41、CD4受体以及辅  
10 助受体都被视作可能的药物作用靶点。其中, gp41在整个融合过程中起着至关重要的作用。

Gp41的氨基酸序列有四个功能区。位于C端的跨膜区 (transmembrane domain, TM) 将gp41固定在病毒膜上; CHR段 (C-terminal heptad repeat, CHR) 和NHR段 (N-terminal heptad  
15 repeat, NHR) 是gp41结构的功能部分; 融膜肽 (fusion peptide, FP) 是位于N端的一段高度疏水的序列, 主要作用是插入宿主细胞膜中 (Melikyan GB, Markosyan RM, Hemmati H, et al. Evidence that the transition of HIV-1 gp41 into a six-helix bundle, not the bundle configuration, induces membrane fusion. *J Cell Biol*,  
20 2000, 151: 413-23 和 Munoz-Barroso I, Salzwedel K, Hunter E, et al. Role of the membrane-proximal domain in the initial stages of human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein-mediated membrane fusion. *J Virol*, 1999, 73: 6089-92)。

25 病毒表面的gp41的三段NHR螺旋平行排列于中央, 三段CHR螺旋反平行地围绕在周围, 外面被3个gp120所包围。当病毒感染细

胞时，病毒表面的gp120与细胞表面的CD4受体和辅助受体结合后使其构象发生变化，gp41的NHR螺旋就从中央伸展出来，把N端的融膜肽插入细胞膜中（Coleman CI, Musial BL and Ross J. Enfuvirtide: The first fusion inhibitor for the treatment of patients with HIV-1 infection. *Formulary*, 2003, 38: 204-222）。随后，NHR与CHR相互靠拢，重新形成平行的六元螺旋束。这一构象变化为病毒包膜与宿主细胞膜的水化表面相互靠近提供了所需要的能量，从而将病毒膜与细胞膜拉近，促使融合的发生。

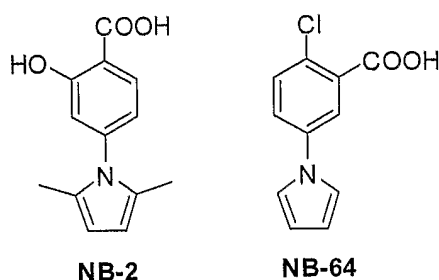
（Cooley LA and Lewin SR, HIV-1 cell entry and advances in viral entry inhibitor therapy. *J Clin Virol*, 2003, 26: 121-132 和 Moore JP and Doms RW. The entry of entry inhibitors: A fusion of science and medicine. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100: 10598-10602）。病毒表面诸多gp41使两层膜形成膜间融合孔，膜的流动性使之迅速扩大，最终实现HIV包膜与宿主细胞膜的完全融合，病毒核心物质被释放到宿主细胞质中。

gp41的两段功能区NHR和CHR都可成为HIV融合抑制剂的作用靶点。美国FDA批准的第一个融合抑制剂药物T-20（Fuzeon）是一个模拟CHR螺旋结构序列的36个氨基酸的多肽。它通过与NHR结合来阻断六元螺旋束的形成，从而达到抑制病毒与细胞膜融合的目的（Fung HB, BCPS and Guo Y. Enfuvirtide: A Fusion Inhibitor for the Treatment of HIV Infection. *Clin Ther*, 2004, 26(3): 352-378）。由于T20是肽类药物，存在着口服生物利用度差、生产成本高等不足，故寻找高效、低毒的非肽类小分子HIV融合抑制剂先导物是抗HIV新药研究的主要方向之一。

通过对结构多样化的小分子化合物库进行靶向活性筛选，两个 *N*-芳基羧酸取代吡咯类小分子化合物 NB-2 和 NB-64（Jiang

Sh-B, Lu H, Liu Sh-W, et al. N-Substituted Pyrrole Derivatives as Novel Human Immunodeficiency Virus Type 1 Entry Inhibitors That Interfere with the gp41 Six-Helix Bundle Formation and Block Virus Fusion. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48:

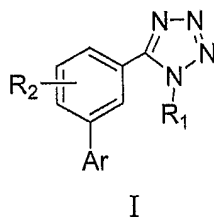
4349-4359)不仅在细胞模型中显示出良好的抗 HIV 复制活性( $EC_{50}$  值分别为 1.04  $\mu M$  和 2.21  $\mu M$ ), 而且在病毒与细胞膜的融合试验( $EC_{50}$  值分别为 6.74  $\mu M$  和 29.92  $\mu M$ )和 gp41 六元螺旋束形成试验中[ $IC_{50}$  (6-HB) 值分别为 13.48  $\mu M$  和 15.69  $\mu M$ ]均有明显抑制活性。这些试验结果表明 NB-2 和 NB-64 确为作用于 gp41 的小分子活性化合物。基于结构与生物活性相关的基本原理, 对它们的结构改造, 可能寻找到活性更好的小分子融合抑制剂。



### 发明内容

本发明涉及式 I 的具有 5-取代苯基-四氮唑类骨架结构的化合物, 它们可有效抑制 HIV-1 表面糖蛋白 gp41 六聚体的形成, 从而抑制 HIV 复制。对该类化合物的深入研究, 将有可能发现新型的非肽类小分子 HIV 融合抑制剂, 成为新的抗 AIDS 病药物。

本发明第一方面涉及式 I 的四氮唑芳基杂环类化合物或其可药用盐:

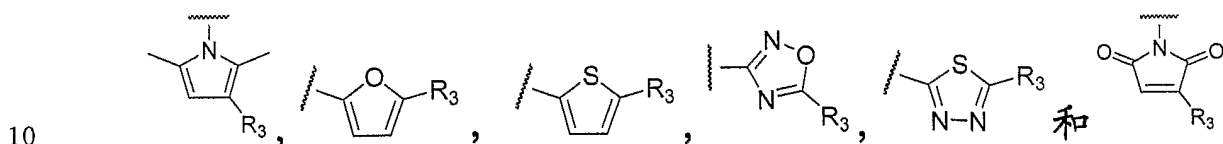


其中,

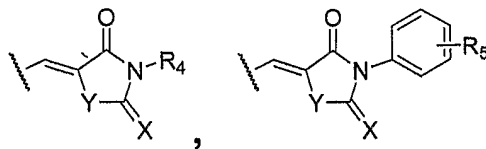
$R_1 = -H, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -CH=CH-COOH, -CH_2COOR', -CH_2CH_2COOR', -CH=CH-COOR', C_{1-6}$  烷基;

5  $R_2 = -H, \text{ 卤素}, -NO_2, -NH_2, -NHR', -N(R')_2, -CN, -OH, C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-CF_3, -COOH, -SO_3H, -CONH_2, -CONHR'$  或  $-COOR'$  ;

Ar 为含 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子的五元杂芳环, 选自:



其中  $R_3 = CHO, COR', COOR', COOH, CF_3, CH_2R'', \text{ 卤素}, C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-NH_2, -OH, -NO_2, -CN, -HC=CH-CN, -CH=CH_2, -C\equiv CH, -C\equiv CR', -CH=CHR', -CH=CHCOR'$ , 或为任选在其环  
15 结构的可利用位置上带有酯基、羧基、 $C_{1-6}$  烷基、苯基取代的以下杂环基团:



其中, X 和 Y 各自独立地选自 C, O, S 和 NH;

20  $R_4 = -H, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -CH=CH-COOH, -CH_2COOR', -CH_2CH_2COOR', -CH=CH-COOR', C_{1-6}$  烷基、苯基;



$R_5 = -H$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-CF_3$ 、 $CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR'$  或  $-COOR'$ ；

上述五元杂芳环任选在其环上可利用位置带有选自醛基、酮基、酯基、羧基、氰基、 $\alpha$ ， $\beta$  不饱和酮、烯、炔、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$  和  $-CF_3$  的取代基；

$R' = C_{1-6}$  烷基；并且

$R''$  为卤素、 $OH$  或  $C_{1-6}$  烷氧基。

10 本发明中所采用的术语“烷基”包括烷基、烯基和炔基。

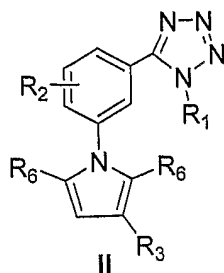
本发明对取代基  $R_3$  描述中所涉及的“以下杂环基团”包括但不限于 2,4-噻唑烷二酮、2-硫代-2,4-噻唑烷二酮（绕丹宁，Rhodanine）、丁二酰亚胺、2,4-咪唑啉二酮（海因、乙内酰脲，hydantoin）、2-硫代海因（2-Thiohydantoin）、假硫代乙内酰脲（Pseudothiohydantoin）等。

本发明第二个方面涉及式 I 化合物或其可药用盐的制备方法。

20 本发明第三个方面涉及含有至少一种式 I 化合物或其可药用盐以及一种或多种药用载体或赋形剂的药物组合物。

本发明第四个方面涉及上述式 I 化合物或其可药用盐用于制备治疗与 HIV 感染的有关的疾病或病症的药物的用途。

25 根据本发明的一个优选实施方式，Ar 为取代吡咯，如式 II 所示：

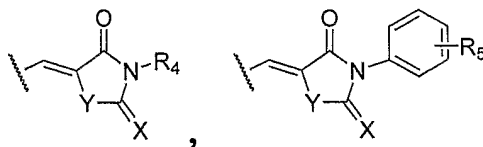


其中,

$R_1 = -H, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -CH=CH-COOH, -CH_2COOR', -CH_2CH_2COOR', -CH=CH-COOR', C_{1-6}$  烷基;

$R_2 = -H, \text{ 卤素}, -NO_2, -NH_2, -NHR', -N(R')_2, -CN, -OH, C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $-CF_3, -COOH, -SO_3H, -CONH_2, -CONHR'$  或  $-COOR'$  ;

$R_3 = CHO, COR', COOR', COOH, CF_3, CH_2R'', \text{ 卤素}, C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $-NH_2, -OH, -NO_2, -CN, -HC=CH-CN, -CH=CH_2, -C\equiv CH, -C\equiv CR', -CH=CHR', -CH=CHCOR'$  , 或为任选在其环结构上带有酯基、羧基、 $C_{1-6}$  烷基、苯基取代的以下杂环基团:



其中, X 和 Y 各自独立地选自 C, O, S 和 NH;

$R_4 = -H, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -CH=CH-COOH, -CH_2COOR', -CH_2CH_2COOR', -CH=CH-COOR', C_{1-6}$  烷基、苯基;

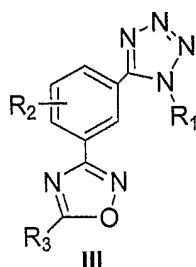
$R_5 = -H, \text{ 卤素}, -NO_2, -NH_2, -NHR', -N(R')_2, -CN, -OH, C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $-CF_3, CHO, -COOH, -SO_3H, -CONH_2, -CONHR'$  或  $-COOR'$  ;

$R_6 = H, CH_3, CF_3, \text{ 卤素或 } C_{2-4}$  烷基;

$R' = C_{1-6}$  烷基; 并且

$R''$  为卤素、OH 或  $C_{1-6}$  烷氧基。

根据本发明的另一个优选实施方式, Ar 为 1, 2, 4-噁二唑, 如下式 III 所示:

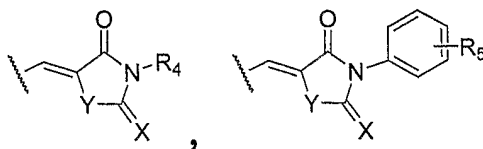


其中,

$R_1 = -H, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -CH=CH-COOH, -CH_2COOR', -CH_2CH_2COOR', -CH=CH-COOR', C_{1-6}$  烷基;

$R_2 = -H, \text{ 卤素}, -NO_2, -NH_2, -NHR', -N(R')_2, -CN, -OH, C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-CF_3, -COOH, -SO_3H, -CONH_2, -CONHR'$  或  $-COOR'$  ;

$R_3 = CHO, COR', COOR', COOH, CF_3, CH_2R'', \text{ 卤素}, C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-NH_2, -OH, -NO_2, -CN, -HC=CH-CN, -CH=CH_2, -C\equiv CH, -C\equiv CR', -CH=CHR', -CH=CHCOR'$  , 或为任选在其环结构上带有酯基、羧基、 $C_{1-6}$  烷基、苯基取代的以下杂环基团:



其中, X 和 Y 各自独立地选自 C, O, S 和 NH;

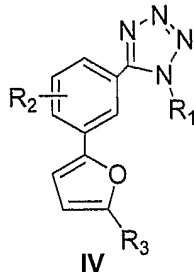
$R_4 = -H, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -CH=CH-COOH, -CH_2COOR', -CH_2CH_2COOR', -CH=CH-COOR', C_{1-6}$  烷基、苯基;

$R_5 = -H, \text{ 卤素}, -NO_2, -NH_2, -NHR', -N(R')_2, -CN, -OH, C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-CF_3, CHO, -COOH, -SO_3H, -CONH_2, -CONHR'$  或  $-COOR'$  ;

$R' = C_{1-6}$  烷基; 并且

$R''$  为卤素、OH 或  $C_{1-6}$  烷氧基。

根据本发明的另一个优选实施方式, Ar 为 5-取代呋喃, 如下式 IV 所示:

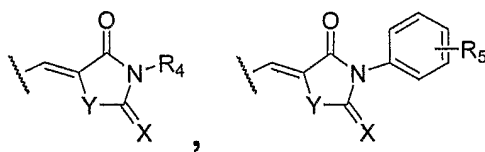


其中,

$R_1 = -H$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH_2COOH$ 、 $-CH=CH-COOH$ 、 $-CH_2COOR'$ 、 $-CH_2CH_2COOR'$ 、 $-CH=CH-COOR'$ 、 $C_{1-6}$  烷基;

$R_2 = -H$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR'$  或  $-COOR'$ ;

$R_3 = CHO$ 、 $COR'$ 、 $COOR'$ 、 $COOH$ 、 $CF_3$ 、 $CH_2R''$ 、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-HC=CH-CN$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CR'$ 、 $-CH=CHR'$ 、 $-CH=CHCOR'$ , 或为任选在其环结构上带有酯基、羧基、 $C_{1-6}$  烷基、苯基取代的以下杂环基团:



其中, X 和 Y 各自独立地选自 C, O, S 和 NH;

$R_4 = -H$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH_2COOH$ 、 $-CH=CH-COOH$ 、 $-CH_2COOR'$ 、 $-CH_2CH_2COOR'$ 、 $-CH=CH-COOR'$ 、 $C_{1-6}$  烷基、苯基;

$R_5 = -H$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-CF_3$ 、 $CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR'$  或  $-COOR'$ ;

R' =C<sub>1-6</sub> 烃基; 并且

R'' 为卤素、OH 或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基。

本发明更优选下列化合物:

5 5-(3-(2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)苯基)-1*H*-四氮唑  
(II-1a);

5-(2-羟基-5-(2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)苯基)-1*H*-四氮唑  
(II-1b);

10 5-(2-氯-5-(2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)苯基)-1*H*-四氮唑  
(II-1c);

5-(3-(3-乙氧羰基-2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)苯基)-1*H*-四  
氮唑 (II-1d);

5-(3-(3-羧基-2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)苯基)-1*H*-四氮唑  
(II-1e);

15 5-(3-(1*H*-吡咯-1-基)苯基)-1*H*-四氮唑 (II-1f);

1-羧甲基-5-(3-(2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)苯基)-1*H*-四氮  
唑 (II-2b);

1-羧甲基-5-(3-(3-羧基-2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)苯  
基)-1*H*-四氮唑 (II-2d)

20 5-(3-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-1*H*-四氮唑  
(III-1a);

5-(3-(5-(氯甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-1*H*-四氮唑  
(III-1b);

25 5-(3-(5-(羟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-1*H*-四氮唑  
(III-1c);

1-羧甲基-5-(3-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯  
基)-1*H*-四氮唑 (III-2b);

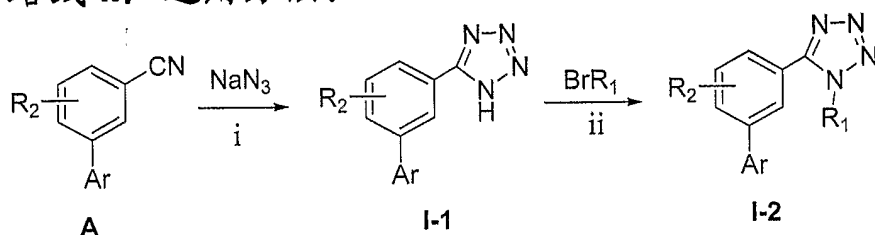
1-乙基-5-(3-(5-次甲基-(绕丹宁-5-基)-呋喃-2-基)苯基)-1*H*-四氮唑 (IV-2a) ; 和

1-羧甲基-5-(3-(5-次甲基-(绕丹宁-5-基)-呋喃-2-基)苯基)-1*H*-四氮唑 (IV-2b) 。

5

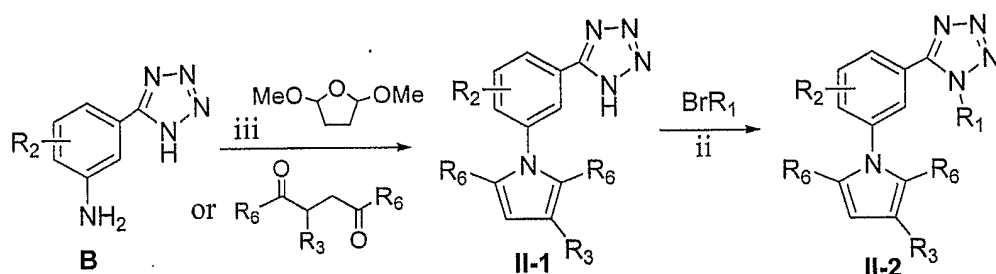
本发明化合物可通过多种反应路线和方法制备, 如图所示:

路线 A: 通用方法:



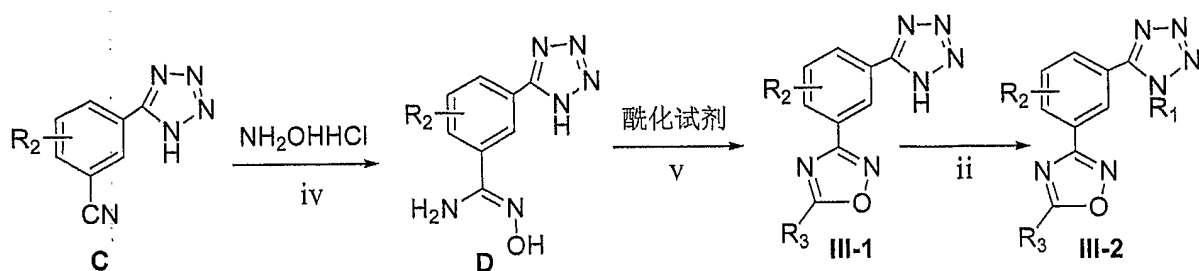
反应条件: (i) 盐酸盐 (如氯化铵, 氯化锂等), DMF 为溶剂, 室温至回流, 4-24 小时; (ii) 醇钠在甲醇或乙醇中, 室温至 100°C, 4-32 小时

路线 B: 对于式 I 中 Ar 为吡咯环的化合物而言:



反应条件: (iii) 微波反应, 以醋酸为溶剂或无溶剂, 120-160°C, 5-20 分钟; (ii) 同路线 A 中第二步反应条件。

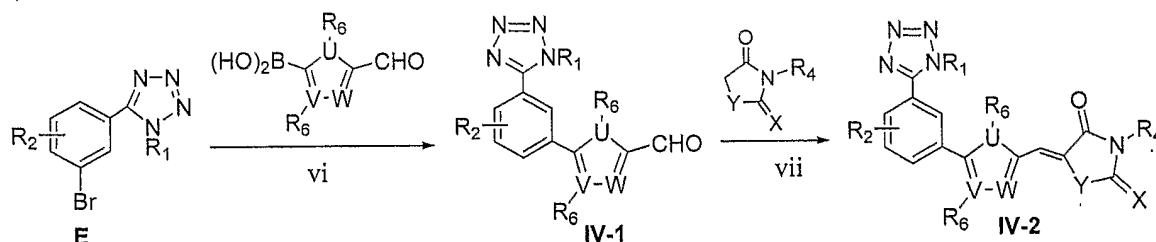
路线 C: 对于式 I 中 Ar 为噻二唑环的化合物而言:



反应条件: (iv) 在 8-羟喹啉存在下, 碳酸钠或碳酸钾, 80-100°C, 2-8 小时, 乙醇为溶剂; (v) 吡啶或四氢呋喃为溶剂, 室温到 120°C, 2-6 小时; (ii) 同路线 A 中第二步反应条件。

5

路线 D: 对于式 I 中 Ar 为五元杂环 (如吡咯、呋喃等) 醛的化合物而言:



反应条件: (vi) Suzuki 偶联反应, 有机硼酸试剂, 钯催化剂; (vii) 缩合反应 (与图中所示或相关酮类试剂), 碱性条件: 有机胺, 无机强碱或弱酸强碱盐, 甲醇、乙醇、乙酸、DMF 或 DMF 与水的混合溶剂, 室温-160°C, 1-44 小时。

上述反应路线中的 Ar、R<sub>1</sub>-R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub> 和 X、Y 的定义同前式 I 所述, U、V、W 各自独立地表示选自 N、O、S 的杂原子或为碳原子。具体来说,

合成路线 A: 取代苯氰化合物 (A) 的氰基与叠氮化钠作用可合成 1H-四氮唑环, 得到目标化合物 I-1, 四氮唑环上的 1 位氮氢与卤代烃反应即可得到化合物 I-2。

合成路线 B: 取代的 5-(3-氨基)苯基-1H-四氮唑 (B) 与 2, 5-

二甲氧基四氢呋喃或 $\beta$ 位取代的 1, 4-二酮进行 *Paal-Knorr* 反应可得到 *N*-芳基吡咯类化合物 (II-1), 再与卤代烃反应生成 1-取代的 1*H*-四氮唑-*N*-芳基吡咯类化合物 (II-2)。

合成路线 C: 以取代的 5-(3-氟基)苯基-1*H*-四氮唑 (C) 作原料, 与盐酸羟胺反应生成氨基肼中间体 (D), 再与酰化试剂作用可得到 3-芳基-1, 2, 4-噁二唑类化合物 (III-1), 继而氮的卤化反应可得目标化合物 III-2。

合成路线 D: 取代的 5-(3-溴)苯基-1*H*-四氮唑 (E) 与芳杂环的硼酸类化合物通过 Suzuki 反应, 偶联生成含有芳杂环的目标化合物 IV-1。当芳杂环含有醛基时, 可经缩合、卤代得到目标化合物 IV-2。

本发明涉及的取代的 5-(3-芳杂环取代苯基)四氮唑类化合物 (式 I) 是一类具有新骨架结构的抗 HIV 活性化合物。它们作用于 HIV-1 gp41, 将有望发展成为一类具有特定靶标的新型抗 HIV 药物: 非肽类小分子融合抑制剂。本发明的试验结果表明: 化合物 II-1a 抑制 6-HB 结合的  $IC_{50}$  值为 25.61  $\mu$ M, 高于相同试验中所用的阳性对照化合物 NB-64 ( $IC_{50} = 58.74 \mu$ M)。该化合物在细胞试验 (MT-2 淋巴细胞) 中对野生型 HIV 的抑制活性  $EC_{50}$  值为 7.70  $\mu$ M ( $SI > 32$ ), 并对临床分离的多类型的 HIV 病毒株的复制均有抑制活性, 明显优于已知活性化合物 NB-64。部分相关化合物的活性数据见表 1-2。本发明结果表明以 II-1a 为代表的化合物为作用 HIV-1 gp41 靶点、具有广泛的抗病毒谱的一类新型抗 HIV 活性化合物, 可发展为非肽类小分子抗 HIV 融合的抑制剂。

本发明化合物既可以其本身也可以其可药用盐或溶剂化物的形式使用。式 I 化合物的可药用盐包括与药学上可接受的无机酸



或有机酸、或者无机碱或有机碱形成的常规盐。合适的酸加成盐的例子包括与盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、高氯酸、富马酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、羟基乙酸、甲酸、乳酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、扑酸、丙二酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、  
5 苯甲酸、水杨酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、苯磺酸、羟基萘甲酸、氢碘酸、苹果酸、鞣酸等形成的盐。合适的碱加成盐的例子包括与钠、锂、钾、镁、铝、钙、锌、N,N'-二苄基乙二胺、氯代普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺和普鲁卡因等形成的盐。本文中涉及到本发明化合物时，包  
10 括式 I 化合物及其可药用盐或溶剂化物。

根据本发明，本发明式 I 化合物可与常规药用载体或赋形剂组成药物组合物。该药物组合物可通过口服或非肠道途径给药。本发明的药物组合物可按本领域常规方法制备成各种剂型，包括但不限于片剂、胶囊、溶液、悬浮液、颗粒剂或注射剂等，经口  
15 服或非肠道途径给药。

另外需要指出，本发明化合物使用剂量和使用方法取决于诸多因素，包括患者的年龄、体重、性别、自然健康状况、营养状况、化合物的活性强度、服用时间、代谢速率、病症的严重程度以及诊治医师的主观判断。优选的使用剂量介于 0.01 ~ 100 mg/kg  
20 体重/天。

### 具体实施方式

下面的实施例用于进一步说明本发明，但其不意味着本发明仅限于此。

25 实施例 1: 5-(3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苯基)-1H-四氮唑 (II-1a) (合成路线 B)

2,5-己二酮 (0.13 mL) 加到含有 3-(1H-四氮唑-5-基)苯胺

(1 mmol) 的冰醋酸 (3 mL) 溶液中, 微波条件下, 150°C 反应 10 分钟。冷至室温, 反应物倒入冰水中, 收集固体, 水洗至中性, 用制备色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯/乙酸) 得白色固体 124 mg, 收率 52%, mp 147-148 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 8.14 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH-6), 7.87 (1H, s, ArH-2), 7.76 (1H, t, *J* = 8.4 Hz, ArH-5), 7.53 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH-4), 5.85 (2H, s, PyH), 2.02 (6H, s, Py-CH<sub>3</sub> × 2). 质谱 (EI-MS): *m/z* (%) 239 (M<sup>+</sup>, 76), 211 (M-2 × N, 100).

实施例 2: 5-(3-(1*H*-吡咯-1-基)苯基)-1*H*-四氮唑 (II-1f)

制备方法同 II-1a (路线 B)。3-(1*H*-四氮唑-5-基)苯胺 (1 mmol) 和 2,5-二甲氧基四氢呋喃 (0.14 mL) 反应得化合物 II-1f, 白色固体 186 mg, 收率 88%, mp 210-212 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 8.19 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, ArH-2), 7.92 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH-6), 7.83 (1H, dd, *J* = 8.4 & 2.0 Hz, ArH-4), 7.71 (1H, t, *J* = 8.4 Hz, ArH-5), 7.47 (2H, m, PyH-2, 5), 6.35 (2H, t, *J* = 2.2 Hz, PyH-3, 4); 质谱 (EI-MS): *m/z* (%) 211 (M<sup>+</sup>, 100), 183 (M-2 × N, 98), 168 (M-2 × N-NH, 37).

实施例 3: 5-(3-(3-乙氧羰基-2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)苯基)-1*H*-四氮唑 (II-1d) (合成路线 B)

将甲醇钠 (1.65g, 30.6 mmol) 分次加入到 0°C 的乙酰乙酸乙酯 (4 g, 30.6 mmol) 的无水甲醇 (20 mL) 溶液中, 保温反应 30 分钟, 然后缓慢滴入溴丙酮 (2.2 mL, 25.5 mmol), 于室温反应 10 小时。用盐酸水溶液调 PH 值为中性, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 除去溶剂后用色谱柱分离 (石油醚/乙酸乙酯 = 8:1) 得 3-乙氧羰基-2,5-己二酮, 淡黄色液体 2.9 g, 产物收率 61%.

新制备的 3-乙氧羰基-2,5-己二酮 (205 mg) 和 3-(1H-四氮唑-5-基)苯胺 (1 mmol) 在与制备 II-1a 相同的条件下反应得产物 II-1d, 淡黄色油状液体 256 mg, 收率 78%, mp 121-123 °C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 11.66 (1H, br, Tetrazole-H), 8.33 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH-6), 7.99 (1H, s, ArH-2), 7.68 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, ArH-5), 7.34 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH-4), 6.36 (1H, s, Py-H), 4.29 (2H, q, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.24 (3H, s, Py-CH<sub>3</sub>), 1.97 (3H, s, Py-CH<sub>3</sub>), 1.35 (3H, t, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

10 实施例 4: 5-(3-(3-羧基-2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苯基)-1H-四氮唑 (II-1e) (合成路线 B)

II-1d (100 mg, 0.32 mmol) 在 1N NaOH 水溶液 (6 mL) 中室温反应 48 小时, 用盐酸水溶液调 pH 值为 3, 收集固体, 水洗至中性, 用制备色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯/乙酸) 得白色固体 63 mg, 收率 69%, mp 250 °C 分解. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 11.77 (1H, br, Tetrazole-H), 8.16 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH-6), 7.86 (1H, s, ArH-2), 7.78 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, ArH-5), 7.55 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH-4), 6.24 (1H, s, Py-H), 2.21 (3H, s, Py-CH<sub>3</sub>), 1.87 (3H, s, Py-CH<sub>3</sub>).

20 实施例 5: 1-甲氧羰基甲基-5-(3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)苯基)-1H-四氮唑 (II-2a) (合成路线 B 或 A)

将甲醇钠 (270 mg, 5 mmol) 和溴乙酸甲酯 (0.3 mL, 3.3 mmol) 加入到 II-1a (231 mg, 1 mmol) 的甲醇 (10 mL) 溶液中, 回流反应 27 小时. 蒸去溶剂, 残留物溶于乙酸乙酯中, 水洗、干燥、浓缩, 粗品用制备色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯/乙酸) 得白色固体 205 mg, 产率 68%, mp 128-130 °C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 8.15

(1H, d,  $J = 8.0$  Hz, ArH-6), 7.83 (1H, s, ArH-2), 7.74 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz, ArH-5), 7.50 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, ArH-4), 5.94 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 5.85 (2H, s, Py-H), 3.76 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.00 (6H, s, Py-CH<sub>3</sub> × 2).

5

实施例 6: 1-羧甲基-5-(3-(2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)苯基)-1*H*-四氮唑 (II-2b) (合成路线 B)

将 10% NaOH 水溶液 (1 mL) 加入到 II-2a (40 mg, 0.13 mmol) 的甲醇 (2 mL) 溶液中, 室温反应 6 小时。将反应液倒入冰水中, 用 10% 盐酸水溶液调 PH 至酸性, 收集固体, 用水洗至中性, 干燥后得产物 II-2b 34 mg, 收率 87%, mp 158-160 °C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 8.15 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, ArH-6), 7.83 (1H, s, ArH-2), 7.74 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz, ArH-5), 7.50 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, ArH-4), 5.84 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 5.78 (2H, s, Py-H), 2.00 (6H, s, Py-CH<sub>3</sub> × 2). 质谱 (ESI-MS):  $m/z$  (%) 296 (M-H, 43), 252 (M-COOH, 31), 195 (M-H-CH<sub>2</sub>COOH-3 × N, 100).

10

15

实施例 7: 1-乙氧羰基甲基-5-(3-(3-乙氧羰基-2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)苯基)-1*H*-四氮唑 (II-2c) (合成路线 A 或 B)

将乙醇钠 (61 mg, 0.9 mmol) 和溴乙酸甲酯 (0.06 mL, 0.6 mmol) 加入到 II-1d (93 mg, 0.3 mmol) 的乙醇 (5 mL) 溶液中, 回流反应 4 小时。蒸去溶剂, 残留物溶于乙酸乙酯中, 水洗、干燥、浓缩, 粗品用制备色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯) 得 II-2c, 白色油状物 71 mg, 产率 60%. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.28 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, ArH-6), 8.01 (1H, s, ArH-2), 7.64 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz, ArH-5), 7.32 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, ArH-4), 6.39 (1H, s, Py-H), 5.47 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.31 (4H, m, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ×

20

25

2), 2.33 (3H, s, Py-CH<sub>3</sub>), 2.02 (3H, s, Py-CH<sub>3</sub>), 1.34 (6H, m, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> × 2).

5 实施例 8: 5-(3-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-1*H*-四氮唑 (III-1a) (合成路线 C)

将 3-(1*H*-四氮唑-5-基)苯胺 (966 mg, 6 mmol) 的盐酸盐溶液 (7 mL) 冷却到 0~5 °C, 滴加亚硝酸钠 (434 mg, 6.3 mmol) 水溶液 (4 mL), 生成重氮盐。另将氰化钠水溶液 (2 mL, 17.2 mmol) 加入到氰化亚铜 (592 mg, 6.6 mmol) 和水 (4 mL) 的混合物中, 10 形成 NaCu(CN)<sub>3</sub> 复盐溶液, 加热到 60 °C。将重氮盐溶液缓慢加入至 NaCu(CN)<sub>3</sub> 溶液中, 然后保温搅拌 2 小时, 冷至室温。反应体系缓慢倒入冷的浓盐酸中, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 除去溶剂后用制备色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯/冰醋酸 = 7:3:0.03) 得 5-(3-氟基)苯基-1*H*-四氮唑 (C), 白色固体 626 mg, 产物收率 61%, 15 mp 145-147 °C。

将 8-羟基喹啉 (1 mg, 0.0075 mmol) 加入到 C (513 mg, 3 mmol) 的乙醇溶液 (30 mL) 中, 再依次加入盐酸羟胺 (446 mg, 6.4 mmol) 和碳酸钠 (515 mg, 4.9 mmol) 的水溶液 (各 5 mL), 加热回流 4 小时。蒸去乙醇, 残留物加水 (30 mL) 溶解, 用盐酸水溶液调 20 PH 至酸性, 收集固体, 用水洗至中性, 干燥后得 (2)-5-(3-氨基胍)苯基-1*H*-四氮唑 (D), 白色固体 465 mg, 产物收率 76%, mp 194-196 °C。

三氟醋酐 (0.21 mL, 1.5 mmol) 加入到 D (102 mg, 0.5 mmol) 的无水吡啶溶液 (3 mL) 中, 加热回流 2 小时。反应物冷至室温 25 后倒入冰水中, 用盐酸水溶液调 PH 至酸性, 收集固体, 用水洗至中性, 干燥后得 III-1a, 白色固体 121 mg, 产物收率 86%, mp 146-148 °C。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm: 8.75 (1H, s, ArH-2), 8.36

(1H, d,  $J = 8.0$  Hz, ArH-6), 8.30 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, ArH-4), 7.88 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz, ArH-5). 质谱 (ESI-MS):  $m/z$  (%) 281 (M-H, 100), 137 (M-四氮唑-苯基, 23).

5 实施例 9: 5-(3-(5-(氯甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-1H-四氮唑 (III-1b) (合成路线 C)

氯乙酰氯 (0.1 mL, 1.2 mmol) 加入到 D (204 mg, 1 mmol) 的 THF 溶液 (10 mL) 中, 加热回流 4 小时。反应物冷至室温后倒入冰水中, 收集固体, 水洗至中性, 用制备色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯/冰醋酸) 得 III-1b, 白色固体 176 mg, 产物收率 67%,  
10 mp 160-162 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm: 8.71 (1H, s, ArH-2), 8.30 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, ArH-6), 8.24 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, ArH-4), 7.84 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz, ArH-5), 5.24 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ). 质谱 (ESI-MS):  $m/z$  (%) 261 (M-H, 100), 263 (M-H+2, 28),  
15 117 (M-四氮唑-苯基, 35).

实施例 10: 5-(3-(5-(羟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-1H-四氮唑 (III-1c) (合成路线 C)

III-1b (76 mg, 0.29 mmol) 在 10% NaOH 水溶液 (2 mL) 中于室温反应 1.5 小时。将反应液倒入冰水中, 用 10% 盐酸水溶液调 pH 至酸性, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 除去溶剂后用制备型 TLC 分离 (石油醚/乙酸乙酯 = 3:2) 得 III-1c, 白色固体 39 mg, 收率 55%, mp 120-122 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm: 11.60 (1H, s, OH), 8.47 (1H, s, ArH-2), 8.22 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, ArH-6),  
20 7.96 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, ArH-4), 7.75 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz, ArH-5), 4.44 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ). 质谱 (ESI-MS):  $m/z$  (%) 243 (M-H, 100), 215 (M-H-2  $\times$  N, 34).

实施例 11: 1-乙氧羰基甲基-5-(3-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-1*H*-四氮唑 (III-2a) (合成路线 C 或 A)

制备方法同 II-2c。以 III-1a (50mg, 0.18 mmol) 和溴乙酸甲酯 (0.02 mL, 0.22 mmol) 反应得 III-2a, 黄白色固体 35 mg, 收率 54%, mp 78-81 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.94 (1H, s, ArH-2), 8.41 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH-6), 8.26 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH-4), 7.69 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, ArH-5), 5.49 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.31 (2H, q, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.32 (3H, t, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

实施例 12: 1-乙基-5-(3-(5-醛基-呋喃-2-基)苯基)-1*H*-四氮唑 (IV-1a) (合成路线 D)

将 3-(1*H*-四氮唑-5-基)苯胺 (322 mg, 2 mmol) 的氢溴酸溶液 (40%, 2 mL) 冷却到 0~5 °C, 滴加亚硝酸钠 (166 mg, 2.4 mmol) 的水溶液 (2 mL), 生成重氮盐。将此重氮盐溶液缓慢加入至溴化亚铜 (344 mg, 2.4 mmol) 的氢溴酸溶液 (40%, 1 mL) 中, 室温反应过夜。反应体系缓慢倒入冰水中, 收集固体, 水洗至中性, 干燥后得 5-(3-溴)苯基-1*H*-四氮唑, 黄色固体 362 mg (收率 80%)。用此中间体 (113mg, 0.5 mmol) 和碘乙烷 (0.14 mL, 1.75 mmol) 按照 II-2c 的制备方法反应得 1-乙基-5-(3-溴苯基)-1*H*-四氮唑, 油状物 113 mg, 收率 89%。

氮气保护下, 将 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (22 mg, 0.02 mmol) 加到 1-乙基-5-(3-溴苯基)-1*H*-四氮唑 (113 mg, 0.45 mmol) 的 DMF 溶液 (5 mL) 中, 再分别加入二异丙基乙基胺 (0.22 mL, 1.35 mmol) 的水溶液 (10mL) 和 5-甲酰基-2-呋喃硼酸 (75 mg, 0.54 mmol) 的 DMF 溶液 (5 mL), 100 °C 反应 4 小时。反应体系被倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 除去溶剂后用制备色谱分离 (石油醚/乙酸乙酯 = 3:1) 得黄色

固体 88 mg, 收率 73%, mp 77-80 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 9.70 (1H, s, CHO), 8.59 (1H, s, ArH-2), 8.20 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, ArH-6), 7.96 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, ArH-4), 7.59 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz, ArH-5), 7.37 & 6.6.98 (each 1H, d,  $J = 4.0$  Hz, FuranH-4' or -3'), 4.74 (2H, q,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.72 (3H, t,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

实施例 13: 1-乙基-5-(3-(5-次甲基-(绕丹宁-5-基)-呋喃-2-基)苯基)-1*H*-四氮唑 (IV-2a) (合成路线 D)

IV-1a (46 mg, 0.17 mmol)、绕丹宁 (37 mg, 0.28 mmol) 和无水乙酸钠 (42 mg, 0.51 mmol) 在无水甲醇 (5 mL) 中回流反应 13 小时。除去溶剂后用制备型 TLC 分离 (石油醚/乙酸乙酯) 得 IV-2a, 红色固体 mg, 收率%, mp °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 9.70 (1H, s, CHO), 8.59 (1H, s, ArH-2), 8.20 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, ArH-6), 7.96 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz, ArH-4), 7.59 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz, ArH-5), 7.58 (1H, s, C=C-H), 7.37 & 6.6.98 (each 1H, d,  $J = 4.0$  Hz, FuranH-4' or -3'), 4.74 (2H, q,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.72 (3H, t,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

实施例 14: 抗 HIV 活性试验 (细胞模型), 用  $\text{EC}_{50}$  表示活性。

测定可参考的参照文献为 Jiang, S., et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2004, 48, 4349-4359.

在 96 孔细胞培养板中, 将 50  $\mu\text{L}$  不同浓度的化合物溶液与等体积的 HIV-1<sub>IIIB</sub> 病毒株 (100  $\text{TCID}_{50}$ ) 混合, 于 37°C 温育 30 分钟, 然后加入 100  $\mu\text{L}$  MT-2 细胞 ( $1 \times 10^5/\text{mL}$ , 含 10% 血清的 RPIM 1640 培养液), 混合均匀, 37°C 温育过夜。第 2 天吸去 150  $\mu\text{L}$  上清液, 补入等体积新鲜培养液, 37°C 继续温育 3 天, 于第四天



记录细胞病变 (CPE) 效应。然后吸取 100  $\mu$ L 的培养上清液, 用 5% 的 Triton X-100 裂解病毒颗粒, 采用 ELISA 方法检测其中 p24 抗原。简言之, 用 HIVIG (2  $\mu$ g/mL) 包被酶标板, 再用 1% 的无脂牛奶封闭, 先后加入病毒裂解液, 37 $^{\circ}$ C 温育 60 分钟。在充分洗板之后, 先后加入抗 p24 单抗-183-12H-5C, 生物素标记的羊抗鼠抗体及卵白素标记的辣根过氧化物酶。然后用 TMB 显色, 在 450 nm 处检测光密度。用 CalcuSyn 软件计算化合物的半数病毒抑制浓度 ( $EC_{50}$ )。

表 1. 抑制 HIV 复制和靶分子 gp41-6 聚体形成的活性数据

	MT-2 cell line		Gp41 6-HB	
	$EC_{50}$	$CC_{50}$	SI	$IC_{50}$
NB-64	2.39	335.72	140	58.74
II-1a	7.70	249.46	>32	25.61
II-1g	0.69	133.46	193.42	37.36
II-1h	9.66	>492.61	>51	48.72
II-1j	11.81	88.42	7.49	42.23
III-1d	152.73	>454.55	>3	26.50
III-1f	62.73	311.14	4.96	28.41
IV-2c	0.74	20.17	27.26	ND

SI: 选择指数  $CC_{50} / EC_{50}$ ; ND: 正在测试中

表 2. 抑制 HIV 原代病毒株复制的活性数据 (细胞模型)

II-1a	NB-64
-------	-------

病毒	亚型	所用的复合受体	EC <sub>50</sub>	EC <sub>90</sub>	EC <sub>50</sub>	EC <sub>90</sub>
			g/mL	g/mL	g/mL	g/mL
92UG103	A	X4R5	1.76	11.00	93.47	>100
92US957	B	R5	24.02	46.96	>100	—
93IN101	C	R5	29.63	61.54	>100	—
92UG001	D	X4R5	25.80	72.68	>100	—
92TH009	E	R5	4.09	15.91	>100	—
93BR020	F	X4R5	48.19	>100	>100	—
RU507	G	R5	37.73	90.16	>100	—
BCF02	O	R5	66.54	>100	>100	—

实施例 15: 化合物的细胞毒性试验, 用 CC<sub>50</sub> 表示。

测定可参考的参照文献为 Jiang, S., et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2004, 48, 4349-4359。

5 在 96 孔细胞培养板中, 将 50  $\mu$ L 不同浓度的化合物溶液与等体积的 PBS 混合, 于 37°C 温育 30 分钟, 然后加入 100  $\mu$ L MT-2 细胞 ( $1 \times 10^5$  /mL, 含 10% 血清的 RPMI 1640 培养液), 混合均匀, 37°C 温育过夜。第 2 天吸去 150  $\mu$ L 上清液, 补入等体积新鲜培养液, 37°C 继续温育 3 天后, 于第四天加入 50  $\mu$ L 新鲜配制的含 PMS 的 XTT 溶液 (1 mg/mL), 4 h 后检测 450 nm 处的光密度。用 CalcuSyn 软件计算化合物的半数细胞毒性浓度 (CC<sub>50</sub>)。结果见表 1。

15 实施例 16: 抑制 gp41 六元螺旋束 (6-HB) 形成实验, 抑制活性用 IC<sub>50</sub> 表示。

测定可参考的参照文献为 Jiang, S., et al. J. Virol.

Methods, 1999, 80, 85-96。结果见表 1。

已有的结果表明：本发明式 I 化合物是一类具有新型骨架结构、作用于 HIV-1 gp41 的非肽类小分子抑制剂。它们可有效抑制 HIV-1 gp41 六元螺旋束体 (6-HB) 的形成，从而抑制 HIV 的复制。

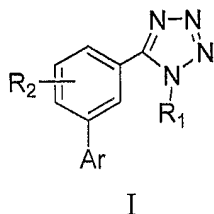
5 该类化合物还对临床分离的多类型的 HIV 病毒株均有抑制活性，具有广泛的抗病毒谱。本发明涉及的化合物将有望发展成为一类新型抗 HIV 药物：以 gp41 为靶点的非肽类小分子 HIV-1 融合抑制剂。

10

15

# 权 利 要 求

1. 式 I 的四氮唑芳基杂环类化合物或其可药用盐:

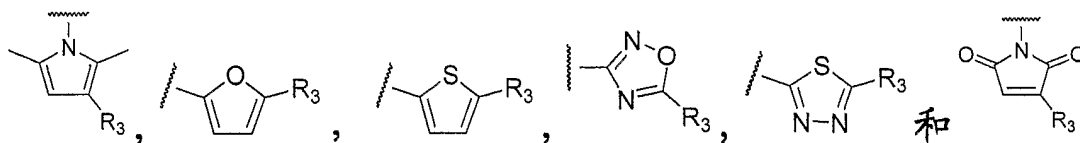


5 其中,

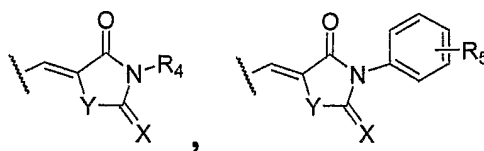
$R_1 = -H, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -CH=CH-COOH, -CH_2COOR', -CH_2CH_2COOR', -CH=CH-COOR', C_{1-6}$  烷基;

$R_2 = -H, \text{ 卤素}, -NO_2, -NH_2, -NHR', -N(R')_2, -CN, -OH, C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $-CF_3, -COOH, -SO_3H, -CONH_2, -CONHR'$  或  $-COOR'$ ;

10 Ar 为含 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子的五元杂芳环, 选自:



15 其中的  $R_3 = CHO, COR', COOR', COOH, CF_3, CH_2R'', \text{ 卤素}, C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $-NH_2, -OH, -NO_2, -CN, -HC=CH-CN, -CH=CH_2, -C \equiv CH, -C \equiv CR', -CH=CHR', -CH=CHCOR'$ , 或为任选在其环结构的可利用位置上带有酯基、羧基、 $C_{1-6}$  烷基、苯基取代的以下杂环基团:



20 其中, X 和 Y 各自独立地选自 C, O, S 和 NH;

$R_4 = -H, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -CH=CH-COOH, -CH_2COOR', -CH_2CH_2COOR', -CH=CH-COOR', C_{1-6}$  烷基、苯基;

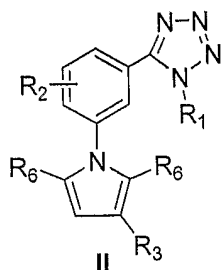
$R_5 = -H, \text{ 卤素}, -NO_2, -NH_2, -NHR', -N(R')_2, -CN, -OH, C_{1-6}$  烷基,  $C_{1-6}$  烷氧基,  $-CF_3, CHO, -COOH, -SO_3H, -CONH_2, -CONHR'$  或  $-COOR'$ ;

上述五元杂芳环任选在其环上可利用位置带有选自醛基、酮基、酯基、羧基、氰基、 $\alpha$ ,  $\beta$  不饱和酮、烯、炔、 $C_{1-6}$  烃基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$  和  $-CF_3$  的取代基；

$R' = C_{1-6}$  烃基；并且

$R''$  为卤素、OH 或  $C_{1-6}$  烷氧基。

2. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐，其具有式 II：

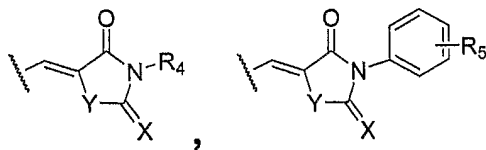


其中，

$R_1 = -H$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH_2COOH$ 、 $-CH=CH-COOH$ 、 $-CH_2COOR'$ 、 $-CH_2CH_2COOR'$ 、 $-CH=CH-COOR'$ 、 $C_{1-6}$  烃基；

$R_2 = -H$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR'$  或  $-COOR'$ ；

$R_3 = CHO$ 、 $COR'$ 、 $COOR'$ 、 $COOH$ 、 $CF_3$ 、 $CH_2R''$ 、卤素、 $C_{1-6}$  烃基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-HC=CH-CN$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CR'$ 、 $-CH=CHR'$ 、 $-CH=CHCOR'$ ，或为任选在其环结构上带有酯基、羧基、 $C_{1-6}$  烃基、苯基取代的以下杂环基团：



其中，X 和 Y 各自独立地选自 C，O，S 和 NH；

$R_4 = -H$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH_2COOH$ 、 $-CH=CH-COOH$ 、 $-CH_2COOR'$ 、 $-CH_2CH_2COOR'$ 、 $-CH=CH-COOR'$ 、 $C_{1-6}$  烃基、苯基；

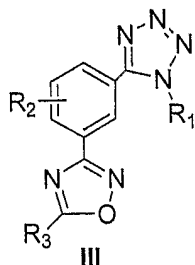
$R_5 = -H$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1-6}$  烃基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-CF_3$ 、 $CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHR'$  或  $-COOR'$ ；

$R_6 = H$ 、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、卤素或  $C_{2-4}$  烃基；

$R' = C_{1-6}$  烷基; 并且

$R''$  为卤素、OH 或  $C_{1-6}$  烷氧基。

3. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其具有式 III:



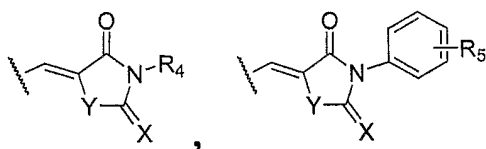
5

其中,

$R_1 = -H, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -CH=CH-COOH, -CH_2COOR', -CH_2CH_2COOR', -CH=CH-COOR', C_{1-6}$  烷基;

10  $R_2 = -H, \text{ 卤素}, -NO_2, -NH_2, -NHR', -N(R')_2, -CN, -OH, C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-CF_3, -COOH, -SO_3H, -CONH_2, -CONHR'$  或  $-COOR'$ ;

$R_3 = CHO, COR', COOR', COOH, CF_3, CH_2R'', \text{ 卤素}, C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-NH_2, -OH, -NO_2, -CN, -HC=CH-CN, -CH=CH_2, -C\equiv CH, -C\equiv CR', -CH=CHR', -CH=CHCOR'$ , 或为任选在其环结构上带有酯基、羧基、 $C_{1-6}$  烷基、苯基取代的以下杂环基团:



15

其中, X 和 Y 各自独立地选自 C, O, S 和 NH;

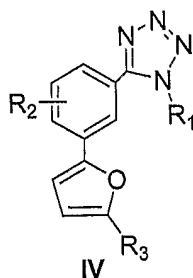
$R_4 = -H, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -CH=CH-COOH, -CH_2COOR', -CH_2CH_2COOR', -CH=CH-COOR', C_{1-6}$  烷基、苯基;

20  $R_5 = -H, \text{ 卤素}, -NO_2, -NH_2, -NHR', -N(R')_2, -CN, -OH, C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-CF_3, CHO, -COOH, -SO_3H, -CONH_2, -CONHR'$  或  $-COOR'$ ;

$R' = C_{1-6}$  烷基; 并且

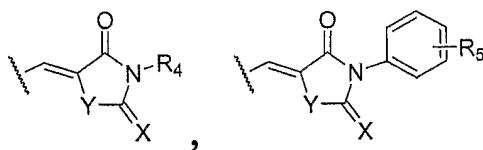
$R''$  为卤素、OH 或  $C_{1-6}$  烷氧基。

4. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其具有式 IV:



其中,

- $R_1 = -H, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -CH=CH-COOH, -CH_2COOR',$   
 5  $-CH_2CH_2COOR', -CH=CH-COOR', C_{1-6}$  烃基;  
 $R_2 = -H, \text{ 卤素}, -NO_2, -NH_2, -NHR', -N(R')_2, -CN, -OH, C_{1-6}$   
 烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-CF_3, -COOH, -SO_3H, -CONH_2, -CONHR'$  或  $-COOR'$  ;  
 $R_3 = CHO, COR', COOR', COOH, CF_3, CH_2R'', \text{ 卤素}, C_{1-6}$  烃基、  
 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-NH_2, -OH, -NO_2, -CN, -HC=CH-CN, -CH=CH_2, -C\equiv CH,$   
 10  $-C\equiv CR', -CH=CHR', -CH=CHCOR'$  , 或为任选在其环结构上带有酯  
 基、羧基、 $C_{1-6}$  烃基、苯基取代的以下杂环基团:



其中, X 和 Y 各自独立地选自 C, O, S 和 NH;

- $R_4 = -H, -CH_2COOH, -CH_2CH_2COOH, -CH=CH-COOH, -CH_2COOR',$   
 15  $-CH_2CH_2COOR', -CH=CH-COOR', C_{1-6}$  烃基、苯基;  
 $R_5 = -H, \text{ 卤素}, -NO_2, -NH_2, -NHR', -N(R')_2, -CN, -OH, C_{1-6}$   
 烃基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-CF_3, CHO, -COOH, -SO_3H, -CONH_2, -CONHR'$  或  $-COOR'$  ;  
 $R' = C_{1-6}$  烃基; 并且  
 $R''$  为卤素、OH 或  $C_{1-6}$  烷氧基。

20

5. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 选自:

- 5-(3-(2, 5-二甲基-1H-吡咯-1-基) 苯基)-1H-四氮唑;  
 5-(2-羟基-5-(2, 5-二甲基-1H-吡咯-1-基) 苯基)-1H-四氮唑;  
 5-(2-氯-5-(2, 5-二甲基-1H-吡咯-1-基) 苯基)-1H-四氮唑;

5-(3-(3-乙氧羰基-2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)苯基)-1*H*-四氮唑;  
 唑;

5-(3-(3-羧基-2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)苯基)-1*H*-四氮唑;

5-(3-(1*H*-吡咯-1-基)苯基)-1*H*-四氮唑 (II-1f)

5 1-羧甲基-5-(3-(2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)苯基)-1*H*-四氮唑;

1-羧甲基-5-(3-(3-羧基-2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)苯基)-1*H*-  
 四氮唑;

5-(3-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-1*H*-四氮唑;

5-(3-(5-(氯甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-1*H*-四氮唑;

10 5-(3-(5-(羟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-1*H*-四氮唑;

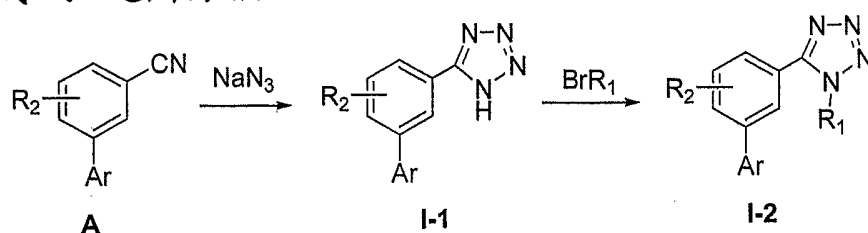
1-羧甲基-5-(3-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-1*H*-  
 四氮唑;

1-乙基-5-(3-(5-次甲基-(绕丹宁-5-基)-呋喃-2-基)苯基)-1*H*-  
 四氮唑; 和

15 1-羧甲基-5-(3-(5-次甲基-(绕丹宁-5-基)-呋喃-2-基)苯基)-1*H*-四氮唑。

6. 如权利要求 1 的化合物或其可药用盐制备方法, 其包括:

路线 A: 通用方法

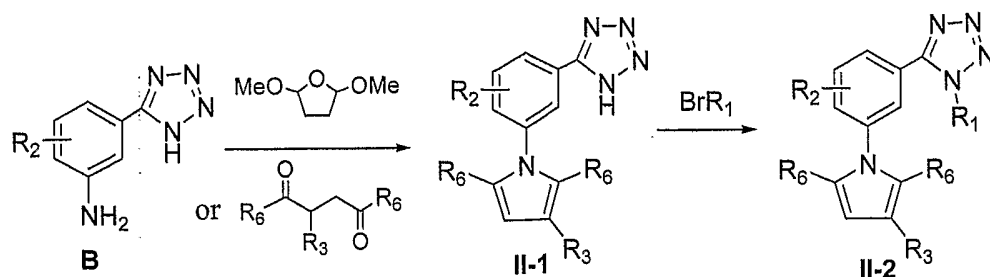


取代苯氰化合物(A)的氰基与叠氮化钠作用可合成 1*H*-四氮唑环,  
 得到目标化合物 I-1, 四氮唑环上的 1 位氮氢与卤代烃反应即可得到  
 化合物 I-2;

或者,

路线 B: 对于式 I 中 Ar 为吡咯环的化合物而言:

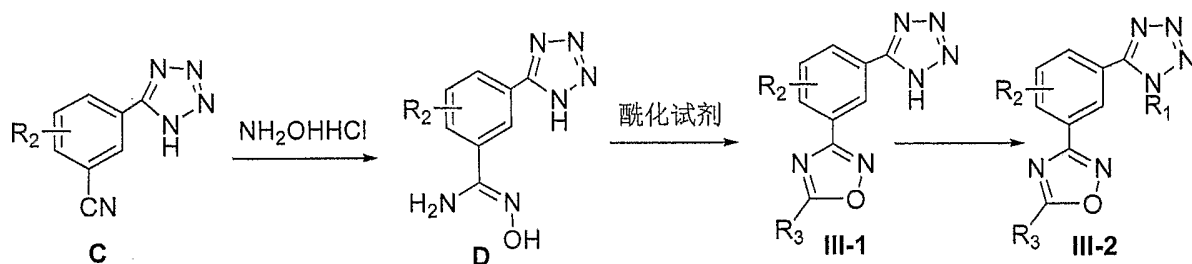




取代的 5-(3-氨基)苯基-1H-四氮唑 (B) 与 2,5-二甲氧基四氢呋喃或β位取代的 1,4-二酮进行 *Paal-Knorr* 反应可得到 *N*-芳基吡咯类化合物 (II-1), 再与卤代烃反应生成 1-取代的 1H-四氮唑-*N*-芳基吡咯类化合物 (II-2);

或者,

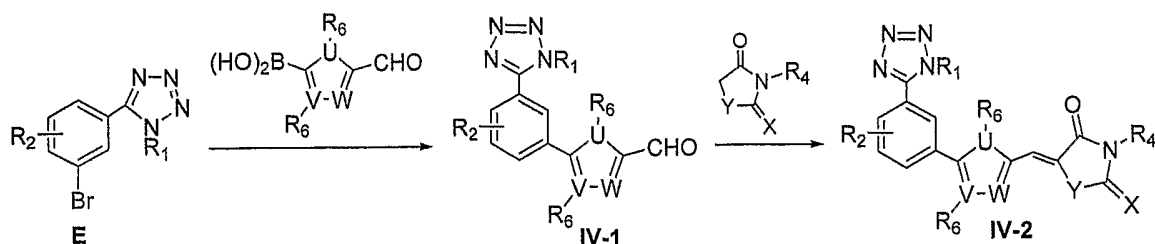
路线 C: 对于式 I 中 Ar 为噁二唑环的化合物而言:



以取代的 5-(3-氨基)苯基-1H-四氮唑 (C) 作原料, 与盐酸羟胺反应生成氨基肟中间体 (D), 再与酰化试剂作用可得到 3-芳基-1,2,4-噁二唑类化合物 (III-1), 继而氮的卤化反应可得目标化合物 III-2;

或者,

路线 D: 对于式 I 中 Ar 为五元杂环 (如吡咯、呋喃等) 醛的化合物而言:



取代的 5-(3-溴)苯基-1*H*-四氮唑 (E) 与芳杂环的硼酸类化合物通过 Suzuki 反应, 偶联生成含有芳杂环的目标化合物 IV-1。当芳杂环含有醛基时, 可经缩合、卤代得到目标化合物 IV-2;

反应路线中的  $R_1$ - $R_4$ 、 $R_6$  和 X、Y 的定义同前式 I 所述, U、V、W 各自独立地表示选自 N、O、S 的杂原子或为碳原子。

7. 药物组合物, 其含有至少一种权利要求 1-5 任一项所述的式 I 化合物或其可药用盐, 以及一种或多种药用载体或赋形剂。

10 8. 权利要求 1-5 任一项所述的式 I 化合物或其可药用盐用于制备治疗或预防与 HIV 感染的有关的疾病或病症的药物的用途。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/CN2008/002105

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

See extra sheet

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

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D A61K A61P

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

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

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CNKI, CA, STN: tetrazol+ phenyl benz+ pyrrol+ furan+ thioph+ thiazol+ heterocycle

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN1312807A(CHIRON CORP),12 Sep. 2001(12.09.2001), see the whole document	1-8
A	JP2005225819A(ORIENT KAGAKU KOGYO KK),25 Aug. 2005(25.08.2005), see the whole document	1-8
A	CN1764659A(MERCK FROSST CANADA LTD),26 April 2006(26.04.2006), see the whole document	1-8
A	WO2005118575A1(BOEHRINGER INGELHEIM INT GMBH),15 Dec.2005(15.12.2005), see the whole document, especially tables 1-7	1-8

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

\* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

“&amp;”document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 Jan. 2009 (12.01.2009)

Date of mailing of the international search report

**26 Mar. 2009 (26.03.2009)**

Name and mailing address of the ISA/CN

The State Intellectual Property Office, the P.R.China  
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China  
100088  
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

**HE Xiaoping**

Telephone No. (86-10)62084365

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2008/002105

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1312807A	12.09.2001	WO9965897A1	23.12.1999
		AU4956699A	05.01.2000
		EP1087963A1	04.04.2001
		KR20010083055A	31.08.2001
		US6417185B1	09.07.2002
		US6489344B1	03.12.2002
		US2003130289A1	10.07.2003
		JP2003527303T	16.09.2003
		EP1087963B1	25.08.2004
		DE69919707E	30.09.2004
		INKOLNP200000609E	11.03.2005
		DE69919707T	01.09.2005
		US7037918B2	02.05.2006
		KR100581199B	17.05.2006
JP2005225819A	25.08.2005	none	
CN1764659A	26.04.2006	WO2004085430A1	07.10.2004
		US2004198701A1	07.10.2004
		EP1613621A1	11.01.2006
		NO20054951A	22.12.2005
		AU2004224261A1	07.10.2004
		TW200427670A	16.12.2004
		US7053085B2	30.05.2006
		JP2006520758T	14.09.2006
		INDELNP200503928E	24.08.2007
WO2005118575A1	15.12.2005	AU2004224261B	27.09.2007
		EP1756091A1	28.02.2007
		US2005282907A1	22.12.2005
		JP2008500974T	17.01.2008

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/002105

### CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D257/04 (2006.01) i  
C07D403/10 (2006.01) i  
C07D403/14 (2006.01) i  
C07D405/10 (2006.01) i  
C07D405/14 (2006.01) i  
C07D413/10 (2006.01) i  
C07D413/14 (2006.01) i  
C07D417/10 (2006.01) i  
C07D417/14 (2006.01) i  
A61K 31/41 (2006.01) i  
A61P 31/18 (2006.01) i

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2008/002105

## A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

## B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CNKI, CA,STN: 四唑 苯 吡咯 咪唑 噻吩 噻唑 杂环 tetrazol+ phenyl benz+ pyrrol+furan+ thioph+ thiazol+ heterocycle

## C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN1312807A(希龙公司),12.9 月 2001(12.09.2001), 参见全文	1-8
A	JP2005225819A(ORIENT KAGAKU KOGYO KK),25.8 月 2005(25.08.2005), 参见全文	1-8
A	CN1764659A(麦克弗罗斯特加拿大有限公司),26.4 月 2006(26.04.2006), 参见全文	1-8
A	WO2005118575A1(BOEHRINGER INGELHEIM INT GMBH),15.12 月 2005(15.12.2005), 参见全文, 尤其是表 1-7	1-8

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

\* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&amp;” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期  
12.1 月 2009 (12.01.2009)国际检索报告邮寄日期  
**26.3 月 2009 (26.03.2009)**中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)  
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088  
传真号: (86-10)62019451授权官员  
**何小平**  
电话号码: (86-10) **62084365**

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
**PCT/CN2008/002105**

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1312807A	12.09.2001	WO9965897A1	23.12.1999
		AU4956699A	05.01.2000
		EP1087963A1	04.04.2001
		KR20010083055A	31.08.2001
		US6417185B1	09.07.2002
		US6489344B1	03.12.2002
		US2003130289A1	10.07.2003
		JP2003527303T	16.09.2003
		EP1087963B1	25.08.2004
		DE69919707E	30.09.2004
		INKOLNP200000609E	11.03.2005
		DE69919707T	01.09.2005
		US7037918B2	02.05.2006
		KR100581199B	17.05.2006
JP2005225819A	25.08.2005	无	
CN1764659A	26.04.2006	WO2004085430A1	07.10.2004
		US2004198701A1	07.10.2004
		EP1613621A1	11.01.2006
		NO20054951A	22.12.2005
		AU2004224261A1	07.10.2004
		TW200427670A	16.12.2004
		US7053085B2	30.05.2006
		JP2006520758T	14.09.2006
		INDELNP200503928E	24.08.2007
WO2005118575A1	15.12.2005	AU2004224261B	27.09.2007
		EP1756091A1	28.02.2007
		US2005282907A1	22.12.2005
		JP2008500974T	17.01.2008

主题的分类

C07D257/04 (2006.01) i  
 C07D403/10 (2006.01) i  
 C07D403/14 (2006.01) i  
 C07D405/10 (2006.01) i  
 C07D405/14 (2006.01) i  
 C07D413/10 (2006.01) i  
 C07D413/14 (2006.01) i  
 C07D417/10 (2006.01) i  
 C07D417/14 (2006.01) i  
 A61K 31/41 (2006.01) i  
 A61P 31/18 (2006.01) i