

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380108710.6

[51] Int. Cl.

C07C 335/26 (2006.01)
C07D 207/16 (2006.01)
C07D 207/34 (2006.01)
C07D 209/48 (2006.01)
C07D 211/62 (2006.01)
C07D 211/70 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 2 月 22 日

[11] 公开号 CN 1738797A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 211/86 (2006.01)
C07D 213/65 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)
C07D 215/06 (2006.01)
C07D 217/04 (2006.01)
C07D 233/90 (2006.01)
C07D 239/26 (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01)
C07D 261/18 (2006.01)

[22] 申请日 2003.11.18

[21] 申请号 200380108710.6

[30] 优先权

[32] 2002.11.19 [33] US [31] 60/427,634

[86] 国际申请 PCT/US2003/036809 2003.11.18

[87] 国际公布 WO2004/046095 英 2004.6.3

[85] 进入国家阶段日期 2005.7.13

[71] 申请人 阿基里昂药品公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 陈大伟 德什潘德·米兰德

瑟考夫·安德鲁 帕德凯·阿维纳什

王湘竹 沈逸萍 刘翠贤

奎因·杰西 大神田淳子 李寿明

[74] 专利代理机构 北京金信立方知识产权代理有限公司

代理人 南 霆

权利要求书 59 页 说明书 166 页 附图 4 页

[54] 发明名称

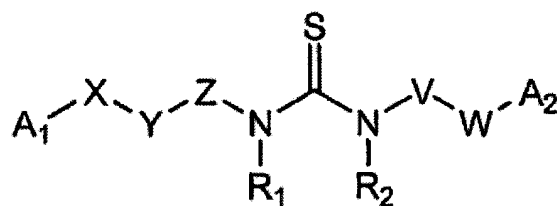
取代的芳基硫脲和相关的化合物,病毒复制的抑制剂

[57] 摘要

本发明提供了式 I 的化合物和其药理学上可接受的盐,变量 A1、A2、R1、R2、V、W、X、Y 和 Z 在说明书中进行了定义。本说明书中描述了有效抗病毒活性的式 I 的化合物。本发明特别提供了有效的和/或选择性的 C 型肝炎病毒复制抑制剂的式 I 的化合物。本发明也提供了含一种或多种式 I 的化合物或盐、溶剂化物或这些药物的乙酰化的前药,一种或多种药理学可接受的载体、赋形剂、或稀释剂的药物组合。本发明治疗还包括某些感染性疾病患者的方法,它是通过给这样的患者服用一定量的能有效降低疾病或病症的标识或症状的式 I 的化合物来实现的。这些感染性的疾病包括病毒感染,特别是 HCV 感染。本发明不仅包括治疗感性疾病病人的方法,也包括治疗疾病感染的其它动物的方法

(包括家畜和驯养的宠物)。治疗方法包括将式 I 的化合物作为唯一有效的成分给患者服用,或将式 I 的化合物与其它一种或多种治疗试剂结合起来给患者服用。

1、式1的化合物或其药理学上可接受的盐，



5

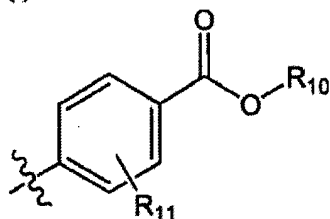
式1

其中：A1 是任意取代的二-烷基胺；任意取代的芳香基团；任意取代的五元或六元杂芳香基团；任意取代的二环杂芳香基团，具有与苯环融合的五元杂环；任意取代的部分不饱和的或芳香族的杂环基团，具有两个六元环；任意取代的五到七元的杂环烷基团，含有至少一个氮原子和0或1个其它的杂原子；任意取代的部分不饱和的五到七元的杂环烷基团，含有至少一个氮原子和0或1个其它的杂原子；与苯环或芳香杂环融合的五或六环的杂环环烷基；或融合的或螺合的8到11元的二环杂环环烷基，至少含有一个氮原子和0到3个其它的杂原子；

10

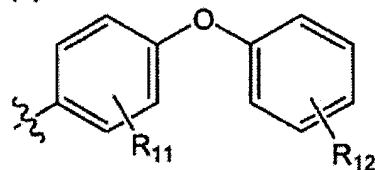
A2 是：

(i)

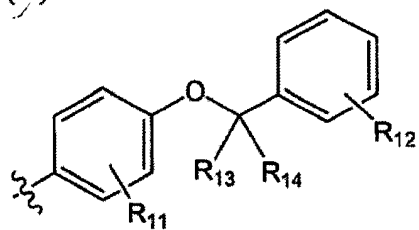


15

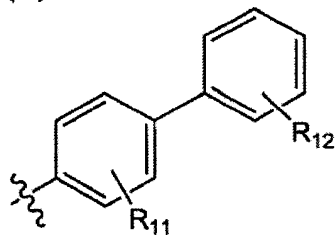
(ii)



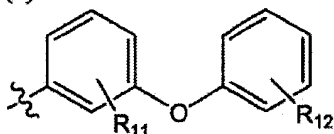
(iii)



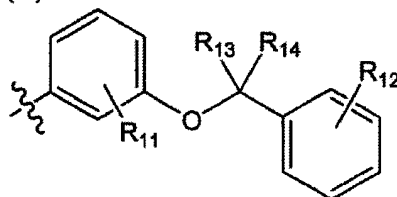
(iv)



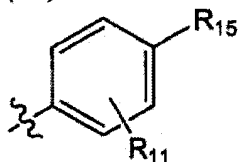
(v)



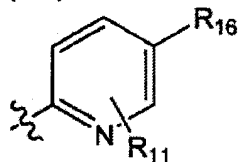
(vi)



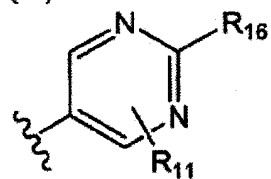
(vii)



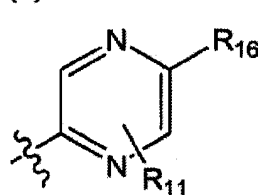
(viii)



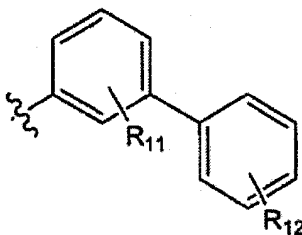
(ix)



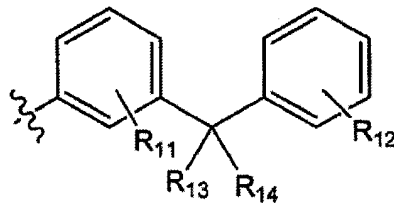
(x)



(xi)

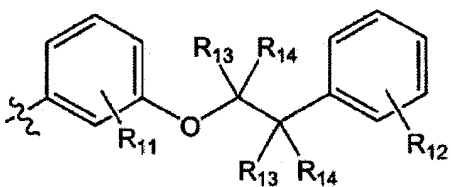


(xii)

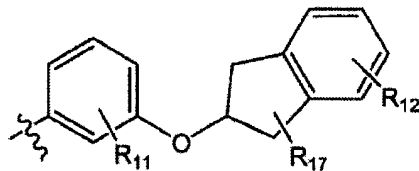


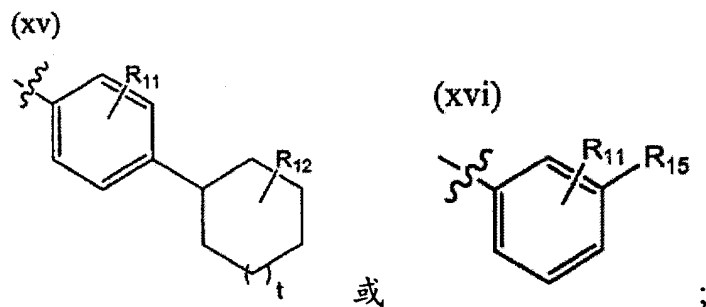
5

(xiii)



(xiv)





t 是 0 或 1;

X 和 W 独立地是 O、S、NR 或缺失; 而 R 是氢, 任意取代的 C1- C6 烷基, 或任意取代的芳香基 (C0- C4 烷基);

5 V 是 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C3-C7 环烷基或缺失;

Y 是 C1-C6 烷基、被 C3-C7 环烷基取代的 C1- C6 烷基、C2-C6 烯基、C3-C7 环烷基或缺失;

其中, 当 V 缺失时, W 缺失;

Z 是羰基、硫代羰基、亚氨基、C1-C6 烷基亚氨基;

10 R1 和 R2 独立地是氢; 或

R1 和 R2 独立地是 C1- C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基, 其中的每一个独立地可被下列取代基取代: 卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷氧基、C1-C2 卤代烷基或 C1-C2 卤代烷氧基; 或

R1 和 R2 融合起来形成五到七元的饱和的或单不饱和的环, 仍选地盖

15 环中可以含有一个选自 N、S 和 O 的额外杂原子, 该五到七元的饱和的或单不饱和的环独立地可被 0 到 3 个下列取代基取代: 卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单或二- (C1-C4 烷基) 氨基、C1-C2 卤代烷基或 C1-C2 卤代烷氧基;

R10 是 C1-C6 烷基;

R11 和 R12 各自代表 0 到 3 个从下列独立选择的取代基：卤素、羟基、
氰基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、单和二-（C1-C6 烷基）氨基、C2-C6
烷酰基、C1-C2 卤代烷基、和 C1-C2 卤代烷氧基和苯基；

R13 和 R14 在各种情况下独立地选自氢和 C1-C4 烷基；

5 R15 是 C4-C6 烷氧基或 C4-C6 烷基；

R16 是 C2-C6 烷氧基或 C2-C6 烷基；和

R17 代表 0 到 2 个从下列独立选择的取代基：卤素、甲基、和甲氧基。

2、如权利要求 1 所述的化合物或盐，其中

10 A1 是二-（C1-C6 烷基）氨基，芳香基，五元的或六元的杂环芳香基团、
具有与苯环融合的五元芳香杂环的二环杂环芳香基团，有两个六元环
的部分不饱和的或芳香族的杂环基团，含有至少一个氮原子和 0 或 1
个其它杂原子的五到七元的杂环环烷基团，含有至少一个氮原子和 0
或 1 个其它杂原子的部分不饱和的五到七元的杂环环烷基团，与苯环
15 或芳香杂环融合的五元或六元杂环环烷基团，融合或螺合的含有至少
一个氮原子和 0 到 3 个其它杂原子的八到十一元的二环杂环环烷基团；

A1 中的每一个被 0 到 5 个从下列独立选择的取代基取代：

a) 卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、
-SH、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；

20 (b) C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯炔氧
基、C1-C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基(C1-C6) 烷基、单-和二-(C1-C6 烷
基) 氨基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基、C2-C6 烷酰基、C2-C8

烷酰氧基、C1-C8 烷氧基羰基、单-和二-(C1-C6 烷基)甲酰胺基、(C3-C7 环烷基)甲酰胺基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨磺酰基、C1-C6 硫代烷基、芳香基(C0-C4 烷基)硫代基、C1-C6 烷基亚磺酰基和 C1-C6 烷基磺酰基；
和

5 (c)-GRa, 其中

G 选自: $-(CH_2)_n-$ 、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 和 $-(CH_2)_nN(CH_2)_m-$, 其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、3 或 4; 和

Ra 选自: C3-C8 环烷基、C2-C7 单环的杂环烷基、C5-C10 二环的杂环烷基、茛满基、四氢萘基、芳香基、杂环芳香基;

- 10 (b)和(c)中的每一个被 0 到 5 个从下列取代基中独立选择的取代基取代:
卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基、C2-C4 烷酰基、C1-C4 烷氧基羰基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代烷氧基和苯基;

X 和 W 独立地是 O、S、NR 或缺失;

- 15 其中 R 是氢或 R 是 C1-C6 烷基或芳香基(C0-C4 烷基); 其中的每一个被 0 到 5 个从下列独立选择的取代基取代: 卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代烷氧基 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基和单-和二-(C1-C6 烷基)氨基;

V 是 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C3-C7 环烷基或缺失;

- 20 Y 是 C1-C6 烷基、被 C3-C7 环烷基取代的 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C3-C7 环烷基或缺失;

其中, 当 V 缺失时, W 缺失;

Z 是羰基、硫代羰基或亚氨基；和

R1 和 R2 独立地是氢；或

R1 和 R2 独立地是 C1- C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基，其中的每一个被 0 到 3 个从下列独立选择的取代基取代：卤素、羟基、氨基、C1-C4

5 烷氧基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；或

R1 和 R2 融合起来形成五到七元的饱和的或单不饱和的环，任选地该环含有一个额外的选自 N、S 和 O 的杂原子，该五到七元的饱和的或单不饱和的环被 0 到 3 个下列取代基取代：卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单或二（C1-C4 烷基）氨基、C1-C2 卤代烷基、或
10 C1-C2 卤代烷氧基。

3、如权利要求 1 或 2 所述的化合物或盐，其中 Z 是硫代羰基。

4、如权利要求 1 或 2 所述的化合物和盐，其中 Z 是亚氨基或 C1-C6 烷基亚氨基。
15

5、如权利要求 4 所述的化合物或盐，其中 Z 是亚氨基或 C1-C6 甲基亚氨基。

20 6、如权利要求 1 或 2 所述的化合物或盐，其中 Z 是羰基。

7、如权利要求 1 到 6 中任一项所述的化合物或盐，其中 X 是氧，而 Y

是-CH₂-。

8、如权利要求1到6中任一项所述的化合物或盐，其中X是氧，而Y是-CH₂CH₂-。

5

9、如权利要求1到6中任一项所述的化合物或盐，其中X和Y缺失。

10、如权利要求1到9中任一项所述的化合物或盐，其中V和W缺失。

10 11、如权利要求1到9中任一项所述的化合物或盐，其中V是C₁-C₂烷基，而W缺失。

12、如权利要求1到11中任一项所述的化合物或盐，其中R₁和R₂独立地是氢、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基或C₂-C₄炔基，其中的每一个被0
15 到3个从下列独立选择的取代基取代：卤素、羟基、氨基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₂卤代烷基和C₁-C₂卤代烷氧基。

20

13、如权利要求12所述的化合物或盐，其中R₁和R₂独立地是氢、甲基、或乙基。

14、如权利要求13所述的化合物或盐，其中R₁和R₂都是氢。

15、如权利要求 1 到 11 中任一项所述的化合物或盐，其中 R1 和 R2 融合形成五到七元的饱和的或单不饱和的环，任选地该环中含有一个额外的选自 N、S 和 O 的杂原子；该五到七元的饱和的或单不饱和的环被 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基取代：卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-（C1-C4 烷基）氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基。

16、如权利要求 15 所述的化合物或盐，其中 R1 和 R2 融合形成五到七元的饱和的或单不饱和的环，该环不含有额外的杂原子；该五到七元的饱和的或单不饱和的环被 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基取代：卤素、羟基、氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基。

17、如权利要求 2 到 16 中任一项所述的化合物或盐，其中 A1 是芳香基，部分不饱和的杂环基团或杂芳香基团；其被 0 到 5 个从下列取代基中独立选择的取代基取代：

- (a) 卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；和
- (b) C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯烃氧基、C1-C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基(C1-C6)烷基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基、C2-C6 烷酰基、C2-C8 烷酰氧基、C1-C8 烷氧基羰基、单-和二-(C1-C6 烷基)甲酰胺基、(C3-C7 环烷基)甲酰胺基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基磺酰基、C1-C6 硫代烷基、芳

香基(C0-C4 烷基)硫代基、C1-C6 烷基亚磺酰基和 C1-C6 烷基磺酰基；

和

(c)-GRa, 其中

G 选自: $-(CH_2)_n-$ 、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 和

5 $-(CH_2)_nN(CH_2)_m-$, 其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、3 或 4; 和

Ra 选自: C3-C8 环烷基、C2-C7 单环的杂环烷基、C5-C10 二环的杂环烷基、茛满基、四氢萘基、芳香基、杂环芳香基;

(b)和(c)中的每一个被 0 到 5 个从下列取代基中独立选择的取代基取代:

卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-(C1-C4 烷基)

10 氨基、C2-C4 烷酰基、C1-C4 烷氧基羰基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代烷氧基和苯基。

18、如权利要求 17 所述的化合物或盐, 其中

A1 是苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡咯基、呋喃基、吡唑

15 基、唑基、噻唑基、三唑基、噻二唑基、恶唑基、异恶唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并恶二唑基、苯并[d]恶唑基、二氢苯并二氧基、茛嗪基、吡唑嘧啶基、噻吩吡唑基、苯并吡喃基、或 4H-苯并吡喃基, 其中的每一个被 0 到 5 个从下列独立选择的取代基取代:

20 (a) 卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧化、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SH$ 、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基; 和

(b) C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯

烃氧基、Cl-C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基(C1-C6) 烷基、单-和二-(Cl-C6 烷基) 氨基、单-和二- (C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基、C2-C6 烷酰基、C2-C8 烷酰氧基、C1-C8 烷氧基羰基、单-和二-(C1-C6 烷基)甲酰胺基、(C3-C7 环烷基)甲酰胺基、单-和二- (Cl-C6 烷基)氨磺酰基、Cl-C6 硫代

5 烷基、芳香基(C0-C4 烷基)硫代基、C1-C6 烷基亚磺酰基和 C1-C6 烷基磺酰基；和

(c)-GRa, 其中

G 选自：-(CH₂)_n-、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、- (CH₂)_nO(CH₂)_m-和 -(CH₂)_nN(CH₂)_m-, 其中 n 和 m 独立地选自 0、1、2、3 或 4；和

10 Ra 选自：C3-C8 环烷基、C2-C7 单环的杂环烷基、C5-C10 二环的杂环烷基、茛满基、四氢萘基、芳香基、杂环芳香基；

(b)和(c)中的每一个被 0 到 5 个从下列取代基中独立选择的取代基取代：
卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代烷氧基和苯基。

15

19、如权利要求 18 所述的化合物或盐，其中

Al 是苯基、萘基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、噻唑-4-基、吡咯-1-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、吡唑-1-基、吡唑-2-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、唑-1-基、唑-2-基、唑-4-基、唑-5-基、噻唑-2-基、噻唑-3-基、噻唑-5-基、1, 2, 3-三唑-4-基、1, 2, 3-噻二唑-4-基、1, 2, 3-噻二唑-5-基、恶唑-2-基、恶唑-4-基、恶唑-5-基、异恶唑-3-基、异恶

20

唑-4-基、异恶唑-5-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-3-基、苯并吡喃-2-基、
 苯并吡喃-3-基、苯并吡喃-4-基、苯并[d]恶唑-2-基、苯并噻唑-2-基、苯
 并噻吩-2-基。这些取代基中的每一个都可被 0 到 5 个从下列独立选择
 的取代基取代：

- 5 (a) 卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧化、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、
 -SH、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；和

- (b) C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯炔
 氧基、C1-C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基(C1-C6)烷基、单-和二-(C1-C6 烷
 基)氨基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基、C2-C6 烷酰基、C2-C8
 10 烷酰氧基、C1-C8 烷氧基羰基、单-和二-(C1-C6 烷基)甲酰胺基、(C3-C7
 环烷基)甲酰胺基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基磺酰基、C1-C6 硫代烷基、芳
 香基(C0-C4 烷基)硫代基、C1-C6 烷基亚磺酰基和 C1-C6 烷基磺酰基；
 和

(c)-GRa，其中

- 15 G 选自：-(CH₂)_n-、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-和
 -(CH₂)_nN(CH₂)_m-，其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、3 或 4；和

Ra 选自：C3-C8 环烷基、C2-C7 单环的杂环烷基、C5-C10 二环的杂环
 烷基、茚满基、四氢萘基、芳香基、杂环芳香基；

(b)和(c)中的每一个被 0 到 5 个从下列取代基中独立选择的取代基取代：

- 20 卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-(C1-C4 烷基)
 氨基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代烷氧基和苯基。

20. 如权利要求 19 所述的化合物或盐, 其中 A1 被 0 到 5 个从下列独立选择的取代基取代:
- (a) 卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧化、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基; 和
- 5 (b) Cl-C6 烷基、Cl- C6 烷氧基、Cl- C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基(C1-C4) 烷基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、单-和二- (C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基; 和
- (c)-GRa, 其中
- G 选自: $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 和 $-(CH_2)_nN(CH_2)_m-$; 和
- 10 Ra 选自: C3-C8 环烷基、含 1 或 2 个选自 O、S 和 N 的杂原子的五元或六元杂环烷基, 含 1、2 或 3 个选自 O、S 和 N 的杂原子的五元或六元芳香杂环基团, 茚满基和苯基;
- (b)和(c)中的每一个被 0 到 5 个从下列取代基中独立选择的取代基取代:
- 卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-(C1-C4 烷基)
- 15 氨基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代烷氧基。

- 21、如权利要求 20 所述的化合物或盐, 其中 A1 被 0 到 3 个从下列独立选择的取代基取代: 卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧化、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基、Cl-C6 烷基、Cl- C6 烷氧基、Cl- C4 烷
- 20 氧基(C1-C4 烷基)、氨基(C1-C4)烷基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、单-和二- (C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基。

22、如权利要求 3 到 16 中任一项所述的化合物或盐，其中 A1 是 C1-C6 烷基、C3-C7 环烷基或 C2-C7 单环的杂环烷基，其中的每一个被 0 到 5 个从下列取代基中独立选择的取代基取代：

(a) 卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧化、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、

5 -SH、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；和

(b) Cl-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、Cl-C6 烷氧基、C2-C6 烯基氧基、Cl-C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基(C1-C6) 烷基、单-和二-(Cl-C6 烷基)氨基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基、C2-C6 烷酰基、C2-C8 烷酰氧基、C1-C8 烷氧基羰基、单-和二-(C1-C6 烷基)甲酰胺基、(C3-C7 环烷基)甲酰胺基、单-和二-(Cl-C6 烷基)氨基磺酰基、Cl-C6 硫代烷基、芳香基(C0-C4 烷基)硫代基、C1-C6 烷基亚磺酰基和 C1-C6 烷基磺酰基；
和

(c)-GRa，其中

G 选自：-(CH₂)_n-、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-和
15 -(CH₂)_nN(CH₂)_m-，其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、3 或 4；和

Ra 选自：C3-C8 环烷基、C2-C7 单环的杂环烷基、C5-C10 二环的杂环烷基、茚满基、四氢萘基、芳香基、杂环芳香基；

(b)和(c)中的每一个被 0 到 5 个从下列取代基中独立选择的取代基取代：

卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基、C2-C4 烷酰基、Cl-C4 烷氧基羰基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代烷氧基和苯基。
20

23、如权利要求 22 所述的化合物或盐，其中

A1 是 C1-C6 烷基、C3-C7 环烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基；其中各自被 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基取代：

(a) 卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、

5 -SH、C1-C2 卤代烷基、和 C1-C2 卤代烷氧基；和

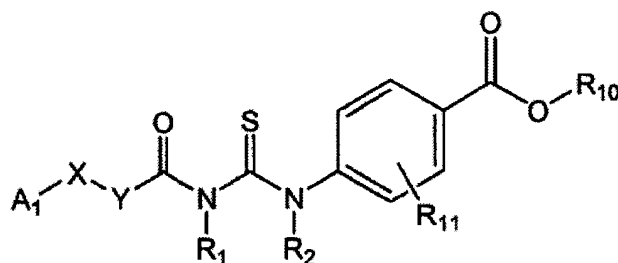
(b) C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基氧基、C1-C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基(C1-C6) 烷基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基、C2-C6 烷酰基、C2-C8 烷酰氧基、C1-C8 烷氧基羰基、单-和二-(C1-C6 烷基)甲酰胺基、(C3-C7 环烷基)甲酰胺基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基磺酰基、C1-C6 硫代烷基、芳香基(Co-C4 烷基)硫代基、C1-C6 烷基亚磺酰基和 C1-C6 烷基磺酰基；

其中

G 选自：-(CH₂)_n-、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-和 -(CH₂)_nN(CH₂)_m-，其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、3 或 4；和

15 Ra 选自 C3-C8 环烷基和苯基。

24、如权利要求 1 或 2 所述的式 2 的化合物或盐：



式 2

20 其中，

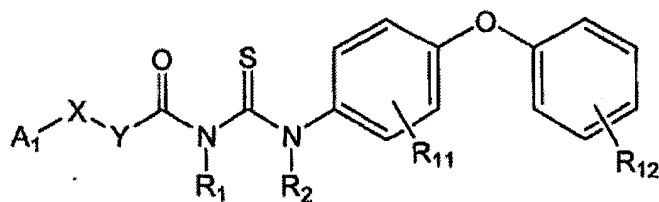
R1 和 R2 是氢或甲基,

R10 是 C1-C6 烷基,

R11 代表 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基: 卤素、羟基、氰基、Cl-C4 烷基、Cl- C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代

5 烷基和 C1-C2 卤代烷氧基。

25、如权利要求 1 或 2 所述的式 3 的化合物或盐:



式 3

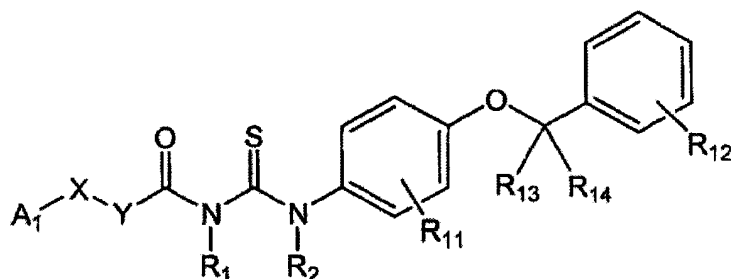
10 其中,

R1 和 R2 是氢或甲基,

R11 和 R12 各自代表 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基: 卤素、羟基、氰基、Cl-C4 烷基、Cl- C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基。

15

26、如权利要求 1 或 2 所述的式 4 的化合物或盐:



式 4

其中,

R1 和 R2 独立地是氢或甲基,

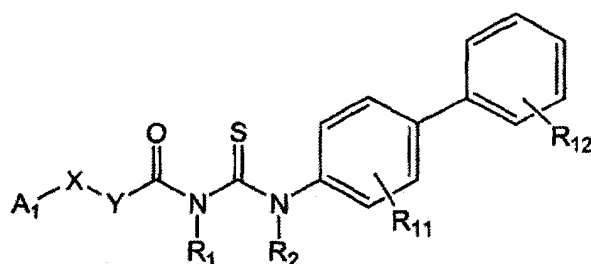
R11 和 R12 各自代表 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基: 卤素、

5 羟基、氰基、Cl-C4 烷基、Cl- C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、

C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基;

R13 和 R14 独立地是氢或甲基。

27、如权利要求 1 或 2 所述的式 5 的化合物或盐:



式 5

其中,

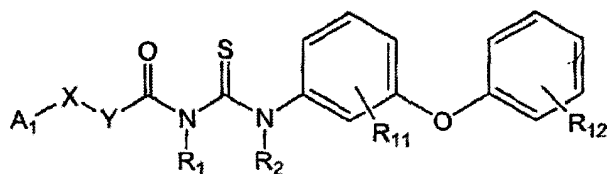
R1 和 R2 独立地是氢或甲基; 和

R11 和 R12 各自代表 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基: 卤素、

15 羟基、氰基、Cl-C4 烷基、Cl- C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、

C1-C2 卤代烷基、和 C1-C2 卤代烷氧基。

28、如权利要求 1 或 2 所述的式 6 的化合物或盐:



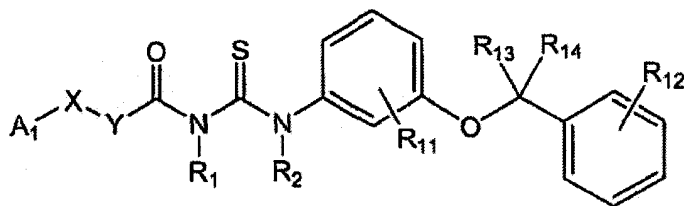
式 6

其中,

R1 和 R2 独立地是氢或甲基; 和

- 5 R11 和 R12 各自代表 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基: 卤素、羟基、氰基、Cl-C4 烷基、Cl- C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基。

29、如权利要求 1 或 2 所述的式 7 的化合物或盐:



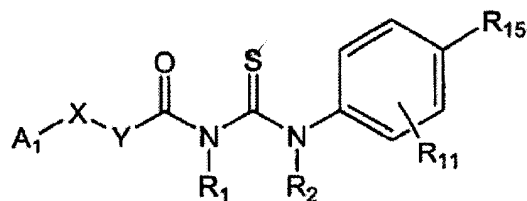
式 7

其中,

R1 和 R2 独立地是氢或甲基; 和

- 15 R11 和 R12 各自代表 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基: 卤素、羟基、氰基、Cl-C4 烷基、Cl- C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基; 和
R13 和 R14 独立地是氢或甲基。

30、如权利要求 1 或 2 所述的式 8 的化合物或盐:



式 8

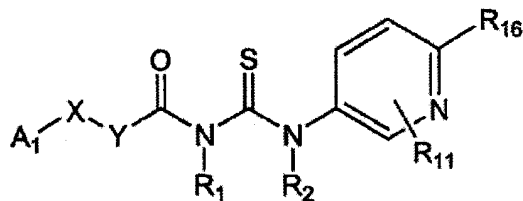
其中,

R1 和 R2 独立地是氢或甲基; 和

- 5 R11 代表 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基: 卤素、羟基、氰基、Cl-C4 烷基、Cl-C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基; 和

R15 代表 C4-C6 烷基、 C4-C6 烷氧基。

- 10 31、如权利要求 1 或 2 所述的式 9 的化合物或盐:



式 9

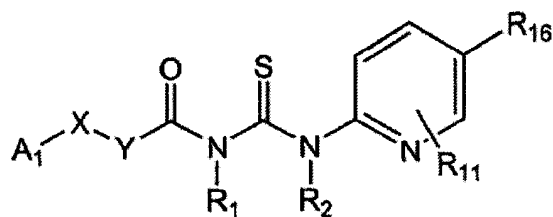
其中,

R1 和 R2 独立地是氢或甲基; 和

- 15 R11 代表 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基: 卤素、羟基、氰基、Cl-C4 烷基、Cl-C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基; 和

R16 是 C2-C6 烷氧基、 C2-C6 烷基。

32、如权利要求1或2所述的式10的化合物或盐：



式 10

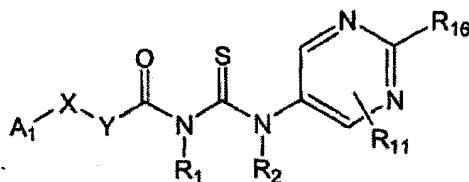
5 其中，

R1 和 R2 独立地是氢或甲基；和

R11 代表 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基：卤素、羟基、氰基、Cl-C4 烷基、Cl- C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；和

10 R16 是 C2-C6 烷氧基、C2-C6 烷基。

33、如权利要求1或2所述的式11的化合物或盐：



式 11

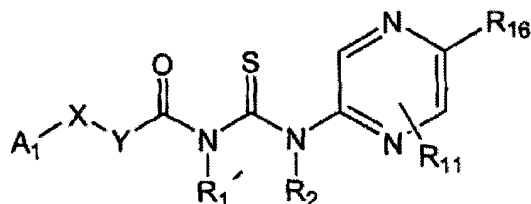
15 其中，

R1 和 R2 独立地是氢或甲基；和

R11 是 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基：卤素、羟基、氰基、Cl-C4 烷基、Cl- C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；和

R16 是 C2-C6 烷氧基或 C2-C6 烷基。

34、如权利要求 1 或 2 所述的式 12 的化合物或盐：



式 12

其中，

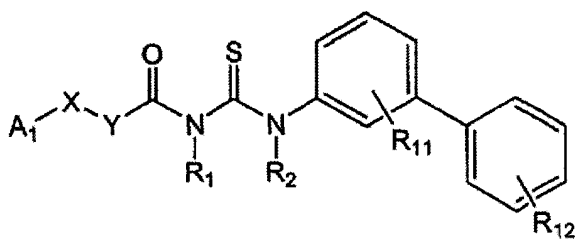
R1 和 R2 独立地是氢或甲基；和

R11 代表 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基：卤素、羟基、氟基、Cl-C4 烷基、Cl-C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代

10 烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；和

R16 是 C2-C6 烷氧基、或 C2-C6 烷基。

35、如权利要求 1 或 2 所述的式 13 的化合物或盐：



式 13

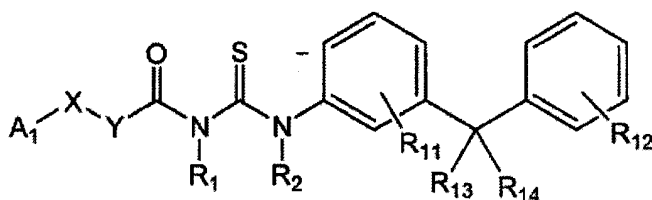
其中，

R1 和 R2 独立地是氢或甲基；和

R11 和 R12 各自代表 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基：卤素、

羟基、氰基、Cl-C4 烷基、Cl- C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、
C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基。

36、如权利要求 1 或 2 所述的式 14 的化合物或盐：



式 14

其中，

R1 和 R2 独立地是氢或甲基；和

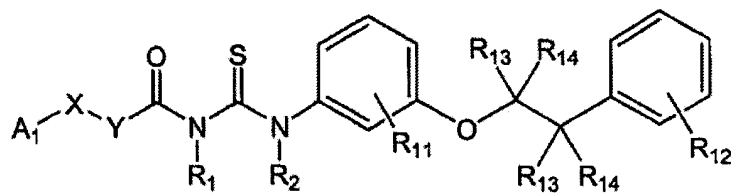
R11 和 R12 各自代表 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基：卤素、

10 羟基、氰基、Cl-C4 烷基、Cl- C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、

C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；和

R13 和 R14 独立地是氢或甲基。

37、如权利要求 1 或 2 所述的式 15 的化合物或盐：



式 15

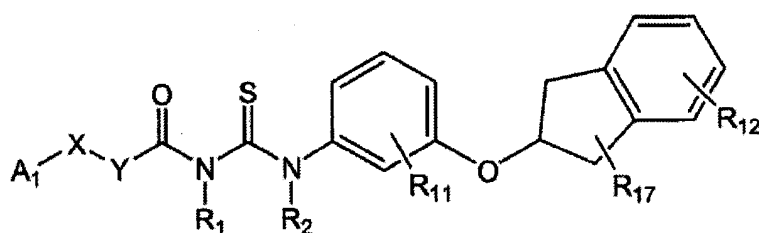
其中，

R1 和 R2 独立地是氢或甲基；和

R11 和 R12 各自代表 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基: 卤素、羟基、氰基、Cl-C4 烷基、Cl- C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基; 和
R13 和 R14 在各种情况下独立地选自氢和甲基。

5

38、如权利要求 1 或 2 所述的式 16 的化合物或盐:



式 16

其中,

10 R1 和 R2 独立地是氢或甲基; 和

R11 和 R12 各自代表 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基: 卤素、羟基、氰基、Cl-C4 烷基、Cl- C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基; 和

15 R17 代表 0 到 2 个从下列取代基中独立选择的取代基: 卤素、甲基、甲氧基。

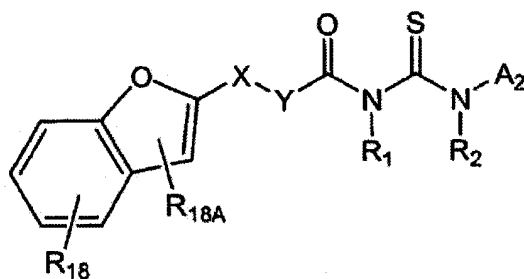
39、如权利要求 24 到 38 中任一项所述的化合物或盐, 其中

X 是 NR, Y 是-CH2-或-CH2CH2-; 或 X 是 O, Y 是-CH2-或-CH2CH2-;
或 X 和 Y 都缺失。

20

40、如权利要求 1、2 或 24 到 38 中任一项所述的化合物或盐，其中
 A1 是吡嗪基、吡啶基、或 quinaxoliny1，其中的每一个被 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基：卤素、羟基、氰基、氨基、Cl-C4 烷基、Cl- C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基。

41、如权利要求 1、2 或 24 到 38 中任一项所述的式 17 的化合物或盐：



式 17

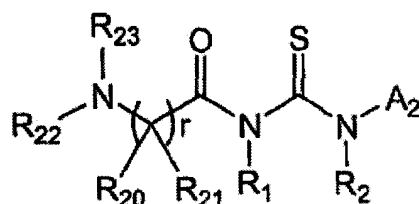
10 其中，

R18A 是氢、卤素、羟基、氰基、氨基、Cl-C4 烷基、Cl- C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；和

R18 代表 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基：卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、Cl-C4 烷基、Cl- C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基。

42、如权利要求 41 所述的化合物或盐，其中 X 和 Y 缺失；和 R1 和 R2 独立地是氢或甲基。

43、如权利要求 1、2 或 24 到 38 中任一项所述的式 18 的化合物或盐：



式 18

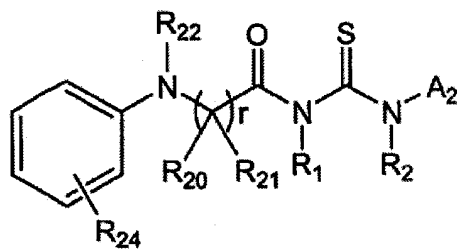
其中，

5 r 是 1、2 或 3；

R20 和 R21 独立地选自氢和 C1-C4 烷基；或 R20 和 R21 融合起来形成 C3-C7 环烷基团；和

R22 和 R23 独立地选自 C1-C6 烷基基团，其中的每一个被 0 到 5 个从下列取代基中独立选择的取代基：卤素、羟基、氰基、氨基、Cl-C4 烷基、
10 Cl- C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基。

44、如权利要求 1、2 或 24 到 38 中任一项所述的式 19 的化合物或盐：



15

式 19

其中，

r 是 1、2 或 3；

R20 和 R21 独立地选自氢和 C1-C4 烷基；或 R20 和 R21 融合起来形成 C3-C7 环烷基团；和

R22 是经过 0 到 5 个从下列取代基中独立选择的取代基取代过的 C1-C6 烷基：卤素、羟基、氰基、氨基、Cl-C4 烷基、Cl- C4 烷氧基、单-和二

5 -(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；和

R24 代表 0 到 3 个从下列独立选择的取代基：卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2

卤代烷氧基、Cl-C6 烷基、C2- C6 烯基、C2- C6 炔基、Cl-C6 烷氧基、C2-C6 烯炔氧基、C1-C4 烷氧基 (C1-C4 烷基)、氨基(C1-C6)烷基、单-

10 和二-(Cl-C6 烷基)氨基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基、C2-C6

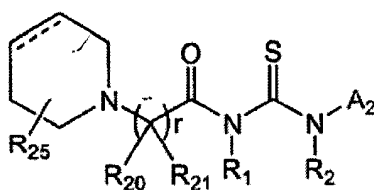
烷酰基、C2-C8 烷酰氧基、C1-C8 烷氧基羰基、单-和二-(Cl-C6 烷基)甲酰胺基、(C3-C7 环烷基)甲酰胺基、单-和二-(Cl-C6 烷基)氨基磺酰基、Cl-C6 硫代烷基、芳香基 (C0-C4 烷基) 硫代、Cl-C6 烷基硫代和 C1-C6 烷基磺酰基。

15

45、如权利要求 44 所述的化合物或盐，其中，R24 代表 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基：卤素、羟基、氰基、氨基、Cl-C4 烷基、Cl- C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基。

20

46、如权利要求 1、2 或 24 到 38 中任一项所述的式 20 的化合物或盐：



式 20

其中,

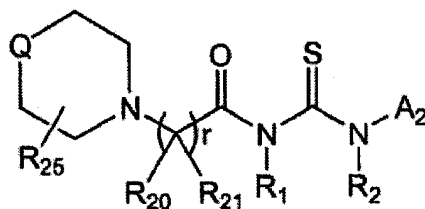
r 是 1、2 或 3;

- 5 R20 和 R21 独立地选自氢和 C1-C4 烷基; 或 R20 和 R21 融合起来形成 C3-C7 环烷基团; 和

R25 是经过 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基: 卤素、羟基、氰基、氨基、Cl-C4 烷基、Cl- C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C4 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基。

10

47、如权利要求 1、2 或 24 到 38 中任一项所述的式 21 的化合物或盐:



式 21

其中,

- 15 r 是 1、2 或 3;

R20 和 R21 独立地选自氢和 C1-C4 烷基; 或 R20 和 R21 融合起来形成 C3-C7 环烷基团; 和

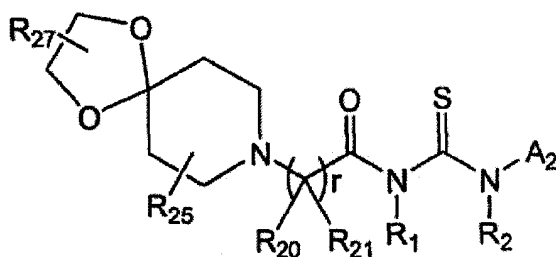
R25 代表 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基: 卤素、羟基、氰

基、氨基、Cl-C4 烷基、Cl- C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；和

Q 是 O、S 或 NR₂₆；其中 R₂₆ 是氢或 R₂₆ 是 Cl-C6 烷基、苯基、吡啶基、嘧啶基；其中的每一个被 0 到 3 个从下列独立选择的取代基取代：

- 5 卤素、羟基、氰基、氨基、Cl-C4 烷基、Cl- C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C6 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基。

48、如权利要求 1、2 或 24 到 38 中任一项所述的式 22 的化合物或盐：



式 22

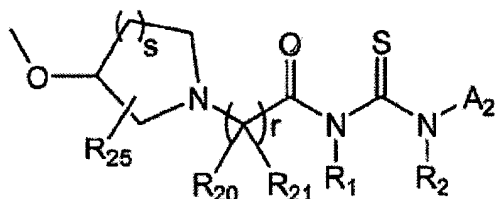
其中，

r 是 1、2 或 3；

R₂₀ 和 R₂₁ 独立地选自氢和 C1-C4 烷基；或 R₂₀ 和 R₂₁ 融合起来形成 C3-C7 环烷基团；和

- 15 R₂₅ 和 R₂₇ 各自代表 0 到 2 个从下列取代基中独立选择的取代基：卤素、羟基、氰基、氨基、Cl-C4 烷基、Cl- C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基。

49、如权利要求 1、2 或 24 到 38 中任一项所述的式 23 的化合物或盐：



式 23

其中,

r 是 1、2 或 3;

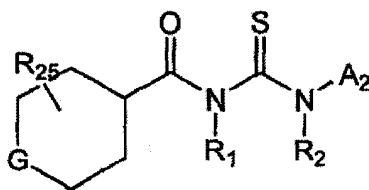
5 s 是 1、2 或 3;

R20 和 R21 独立地选自氢和 C1-C4 烷基; 或 R20 和 R21 融合起来形成 C3-C7 环烷基团; 和

R25 代表 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基: 卤素、羟基、氰基、氨基、Cl-C4 烷基、Cl- C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2

10 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基。

50、如权利要求 1、2 或 24 到 38 中任一项所述的式 24 的化合物或盐:



式 24

15 其中,

R25 代表 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基: 卤素、羟基、氰基、氨基、Cl-C4 烷基、Cl- C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C6 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基; 和

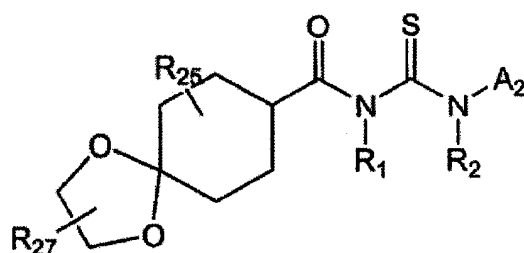
G 是 O、S、SO₂ 或 NR₂₆；其中 R₂₆ 是氢或 R₂₆ 是 Cl-C₆ 烷基、苯基、吡啶基、嘧啶基；其中的每一个被 0 到 3 个从下列独立选择的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、Cl-C₄ 烷基、Cl-C₄ 烷氧基、单-和二-(Cl-C₆ 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基。

5

51、如权利要求 50 所述的化合物或盐，其中 R₂₅ 代表二-(C1-C₆ 烷基)氨基和 0 到 2 个从下列独立选择的其他取代基：卤素、羟基、氰基、氨基、Cl-C₄ 烷基、Cl-C₄ 烷氧基、单-和二-(Cl-C₆ 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基。

10

52、如权利要求 1、2 或 24 到 38 中任一项所述的式 25 的化合物或盐：



式 25

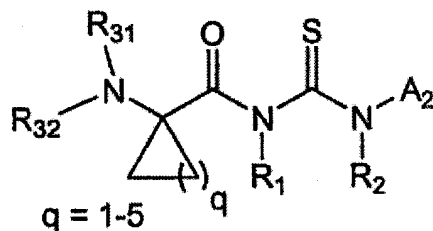
其中，

15 R₂₅ 代表 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基：卤素、羟基、氰基、氨基、Cl-C₄ 烷基、Cl-C₄ 烷氧基、单-和二-(Cl-C₆ 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；和

R₂₇ 代表 0 到 2 个从下列取代基中独立选择的取代基：卤素、羟基、氰基、氨基、Cl-C₄ 烷基、Cl-C₄ 烷氧基、单-和二-(Cl-C₄ 烷基)氨基、C1-C2
20 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基。

- 53、如权利要求 52 所述的化合物或盐, 其中 R₂₅ 代表二-(C1-C6 烷基)氨基和 0 到 2 个从下列独立选择的其他取代基: 卤素、羟基、氰基、氨基、Cl-C4 烷基、Cl- C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C6 烷基)氨基、C1-C2 5 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基。

- 54、如权利要求 1、2 或 24 到 38 中任一项所述的式 26 的化合物或盐:



式 26

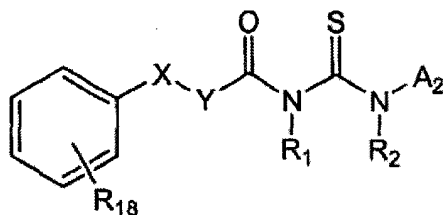
- 10 其中,

q 是 1 到 5 之间的整数;

R₃₁ 和 R₃₂ 独立地选自 C1-C6 烷基和苯基; 其中的每一个被 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基: 卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、Cl-C4 烷基、Cl- C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基

- 15 和 C1-C2 卤代烷氧基。

- 55、如权利要求 1、2 或 24 到 38 中任一项所述的式 27 的化合物或盐:



式 27

其中,

R18 代表 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基: 卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、Cl-C4 烷基、Cl- C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基和苯基。

56、如权利要求 55 所述的化合物或盐, 其中 X 是氧, Y 是-CH2-。

57、如权利要求 55 所述的化合物或盐, 其中 X 和 Y 缺失。

58、如权利要求 1、2 或 24 到 38 中任一项所述的化合物或盐, 其中 A₁ 是五元的从下列选择的杂芳香基团: 呋喃-2-基、呋喃-3-基、异恶唑-3-基、异恶唑-4-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、和吡唑基; 其中的每一个被 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基取代: 卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、Cl-C4 烷基、C2- C4 烯基、Cl-C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基和苯基。

59、如权利要求 58 所述的化合物或盐, 其中 X 是氧, Y 是-CH2-。

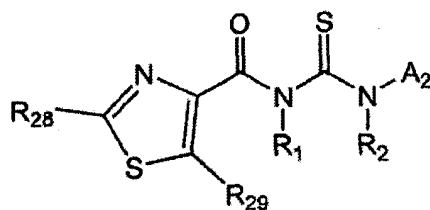
60、如权利要求 58 所述的化合物或盐，其中 X 和 Y 缺失。

61、如权利要求 1、2 或 24 到 38 中任一项所述的化合物或盐，其中 A_1 是吡啶-2-基或吡啶-3-基，其中的每一个被 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、Cl-C4 烷基、Cl-C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基和苯基。

62、如权利要求 61 所述的化合物或盐，其中 X 是氧，Y 是-CH₂-。

63、如权利要求 61 所述的化合物或盐，其中 X 和 Y 缺失。

64、如权利要求 1、2 或 24 到 38 中任一项所述的式 28 的化合物或盐：



式 28

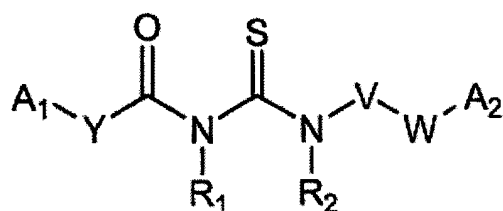
其中，

R₂₈ 是苯基或吡啶基，其中的每一个被 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、Cl-C4 烷基、Cl-C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧

基；和

R₂₉ 是氢、甲基或乙基。

65、式 IB 的化合物和其药理学上可接受的盐：



5

式 IB

其中，

A₁ 是二- (C₁-C₈ 烷基) 氨基、N-(C₁-C₆ 烷基)-N-苯基-氨基、N-(C₁-C₆ 烷基)-N-吡啶基氨基、通过氮原子共价连接到式 IB 的连接位点上的五
 10 到七元单环的杂环烷基、通过氮原子共价连接到式 IB 的连接位点上的五到七元单环的部分不饱和的杂环烷基、通过紧邻氮原子的碳原子共价连接在式 IB 的连接位点上的五到七元杂环烷基、其中的环融合或螺合并通过氮原子共价连接到式 IB 的连接位点上的八到十一元二环的杂环烷基；

15 A₂ 是 C₃-C₈ 环烷基，部分不饱和的或芳香族的碳环基团，饱和的、不饱和的或芳香族的杂环基团；

A₁ 和 A₂ 各自被 0 到 5 个独立地选自 (a)、(b)、(c) 的取代基取代：

(a)选自卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧化、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、C₁-C₂ 卤代烷基和 C₁-C₂ 卤代烷氧基；

20 (b)选自 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 烷氧基、C₂-C₆

烯炔氧基、C1-C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基(C1-C6) 烷基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基、单-和二- (C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基、C2-C6 烷酰基、C2-C8 烷酰氧基、C1-C8 烷氧基羰基、单-和二-(C1-C6 烷基)甲酰胺基、(C3-C7 环烷基)甲酰胺基、单-和二- (C1-C6 烷基)氨磺酰基、C1-C6 硫代烷基、芳香基 (C0-C4 烷基) 硫代、C1-C6 烷基亚磺酰基、C1-C6 烷基磺酰基；
5 和

(c) 是 -GRa，其中 G 选自 $-(CH_2)_n-$ 、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 和 $-(CH_2)_nN(CH_2)_m$ ，其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、3 或 4；和
10 Ra 选自 C3-C8 环烷基、C2-C7 单环的杂环烷基、C5-C10 二环的杂环烷基、茛满基、四氢萘基、芳香基、杂环的芳香基；

(b) 和 (c) 中的每一个取代基被 0 到 5 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基、C2-C4 烷酰基、C1-C4 烷氧羰基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代烷氧基
15 和苯基；

W 是 O、S、NR 或缺失，其中 R 是氢或 C1-C6 烷基、芳香基 (C0-C4 烷基)，其中的每一个被 0 到 5 个从下列取代基中独立选择的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、单-和二- (C1-C6 烷基) 氨基；
20 基；

V 是 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C3-C7 环烷基或缺失；和当 V 缺失时，W 也缺失；

Y 是经 0 或 1 个下列取代基取代过的 C1-C6 烷基：C3-C7 环烷基、五到七元单环的杂环烷基、其中的环融合或螺和在一起的八到十一元二环的杂环烷基；其中的每一个被 0 到 3 个从下列独立选择的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二
5 -(C1-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代烷氧基；或

Y 缺失；

R1 和 R2 是氢或 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、或 C2-C6 炔基，其中的每一个被 0 到 3 个从下列取代基中选择的取代基取代：卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷氧基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代烷氧基；或 R1 和 R2 融合
10 形成五到七元的饱和的或单不饱和的环，任选地该环含有一个选自 N、S 和 O 的其它杂原子，该五到七元的饱和的或单不饱和的环被 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基取代：卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代烷氧基。

15

66、如权利要求 65 所述的化合物或盐，其中 V 和 W 缺失。

67、如权利要求 65 所述的化合物或盐，其中 Y 缺失。

20 68、如权利要求 65 所述的化合物或盐，其中 Y 是-CH₂-。

69、如权利要求 65 所述的化合物或盐，其中 Y 是经 C3-C6 环烷基、吡

咯烷基、哌啶基取代的-CH₂-。

70、如权利要求 65 到 69 中任一项所述的化合物或盐，其中 R₁ 和 R₂ 独立地是氢或 C₁-C₄ 烷基。

5

71、如权利要求 70 所述的化合物或盐，其中 R₁ 和 R₂ 独立地是氢或甲基。

72、如权利要求 65 到 71 中任一项所述的化合物或盐，其中

10 A₂ 是 C₃-C₇ 环烷基、苯基、吡啶基、萘基、嘧啶基、吡嗪基、苯并噻唑基、苯并二氧基、喹啉基、或异喹啉基；其中的每一个都被 0 到 5 个独立地选自(a)、(b)和(c)的取代基取代，其中

(a) 选自卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧化、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、C₁-C₂ 卤代烷基和 C₁-C₂ 卤代烷氧基；

15 (b) 选自 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 烷氧基、C₂-C₆ 烷酰基、C₁-C₈ 烷氧基羰基；和

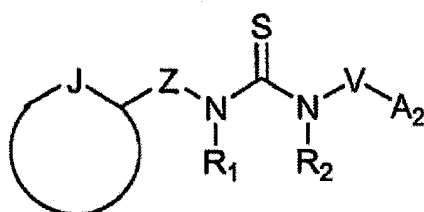
(c) 是-GR_a，其中 G 选自 -(CH₂)_n-、C₂-C₄ 烯基、C₂-C₄ 炔基、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-和-(CH₂)_nN(CH₂)_m，其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、3 或 4；和

20 R_a 选自 C₃-C₈ 环烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢异喹啉基、茛菪满基、四氢萘基、苯基、吡啶基、苯并噻吩基和苯并呋喃基；

(b)和 (c) 中的每一个被 0 到 5 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、

羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二- (C1-C4 烷基) 氨基、C1-C4 烷酰基、C1-C4 烷氧羰基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基和苯基；

5 73、式 II 的化合物或其药理学上可接受的盐：



式 II

其中，

A2 是 C3-C8 环烷基，部分不饱和的或芳香族的碳环基团，饱和的、部分不饱和的或芳香族的杂环基团，其被 0 到 5 个独立地选自下列的取代基取代：

- (a)选自卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；
- (b)选自 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基氧基、C1-C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基 (C1-C6) 烷基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基、单-和二- (C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基、C2-C6 烷酰基、C2-C8 烷酰氧基、C1-C8 烷氧羰基、单-和二- (C1-C6 烷基)甲酰胺基、(C3-C7 环烷基)甲酰胺基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基磺酰基、C1-C6 烷基硫代、芳香基(C0-C4 烷基)硫代、C1-C6 烷基亚磺酰基和 C1-C6 烷基磺酰基；和

(c)是-GRa, 其中 G 选自 $-(CH_2)_n-$ 、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、 $-(CH_2)_nO$

$(CH_2)_m-$ 和 $-(CH_2)_nN(CH_2)_m$, 其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、3 或 4;

和

Ra 选自 C3-C8 环烷基、C2-C7 单环的杂环烷基、C5-C10 二环的杂环烷

5 基、茛满基、四氢萘基、芳香基和杂环芳香基;

(b)和 (c) 中的每一个被 0 到 5 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、

羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二- (C1-C4 烷基) 氨

基、C2-C4 烷酰基、C1-C4 烷氧羰基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷

氧基和苯基;

10 V 是 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基或缺失; 和

Z 是羰基、硫代羰基和亚氨基;

R1 和 R2 独立地是氢或 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基或 C2-C6 炔基, 其中

的每一个被 0 到 3 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨

基、C1-C2 烷氧基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基; 或 R1 和 R2

15 融合形成五到七元的饱和的或单不饱和的环, 任选地该环含有一个额

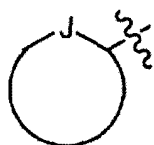
外的选自 N、S 和 O 的杂原子, 该五到七元的饱和的或单不饱和的环

被 0 到 3 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、C1-C4

烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2

卤代烷氧基;

20 基团



是一组结构式 (i)，其是饱和的、部分不饱和的或芳香族的杂环基团；
其中 J 是 O、S 或经 0 到 5 个独立地选自如上定义的(a)、(b)、(c)的取代
基取代的 NR₃；和

R₃ 是

- 5 (d) 氢、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；
(e) C1-C6 烷基、C2-C6 烯基或 C2-C6 炔基、C1-C4 烷氧基 (C1-C4 烷基)
或氨基 (C1-C6) 烷基；或
(f)-LR_b，其中
L 选自 -(CH₂)_n-、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、-(CH₂)_nO(CH₂)_m- 和
10 -(CH₂)_nN(CH₂)_m，其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、3 或 4；
R_b 选自 C3-C8 环烷基、C2-C7 单环的杂环烷基、C5-C10 二环的杂环烷
基、茚满基、四氢萘基、芳香基和杂芳香基；
(e)和(f)中的每一个被 0 到 5 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟
基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基、C1-C2
15 卤代烷基、C1-C2 卤代烷氧基和苯基。

74、如权利要求 73 所述的化合物或盐，其中 Z 是羰基。

75、如权利要求 73 或 74 所述的化合物或盐，其中 V 缺失或 V 是 C1-C4
20 烷基。

76、如权利要求 73 到 75 中任一项所述的化合物或盐，其中 R₁ 和 R₂

独立地是氢或甲基。

77、如权利要求 73 到 76 中任一项所述的化合物或盐,其中 A2 是 C5-C7
环烷基、苯基、吡啶基、萘基、嘧啶基、吡嗪基、苯并噻唑基、苯并
5 二氧基、喹啉基或异喹啉基;其中的每一个被 0 到 5 个从(a)、 (b)和(c)
中独立选择的取代基取代。

78、如权利要求 73 到 77 中任一项所述的化合物或盐, 其中
A2 是 C5-C7 环烷基、苯基、吡啶基、萘基、苯并噻唑基、苯并二氧基、
10 喹啉基、或异喹啉基; 其中的每一个被 0 到 5 个从(a)、 (b)和(c)中独立
选择的取代基取代:

(a) 选自卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧、-COOH、-CONH₂、
-SO₂NH₂、-SH、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基;

(b)选自 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1- C6 烷氧基、C2-C6
15 烷酰基、C1-C8 烷氧羰基; 和

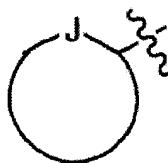
(c)是-GRa, 其中 G 选自-(CH₂)_n-、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、
-(CH₂)_nO(CH₂)_m-和-(CH₂)_nN(CH₂)_m; 其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、
3 或 4; 和

Ra 选自 C3-C8 环烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢异喹啉基、
20 茚满基、四氢萘基、苯基、吡啶基、苯并噻吩基和苯并呋喃基;

(b)和 (c) 中的每一个被 0 到 5 个选自下列的取代基取代: 卤素、
羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二- (C1-C4 烷基) 氨

基、C2-C4 烷酰基、C1-C4 烷氧羰基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基和苯基。

79、如权利要求 73 到 78 中任一项所述的化合物或盐，其中



5

是一组结构式 (i)，其中

- 结构式 (i) 是杂环基团，其可以是吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡咯基、呋喃基、吡唑基、唑基、噻唑基、三唑基、噻唑二基、恶唑基、异恶唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并二恶唑基、苯并[b]
- 10 恶唑基、二氢苯并二氧基、吲哚基、吡唑嘧啶基或噻吩吡唑基，它们定向排列使得杂原子 J 与该组结构式 (i) 的连接位点比邻；
- 该组结构式 (i) 被 0 到 5 个从(a)、(b)和(c)中独立选择的取代基取代；
- J 是 S、O 或 NR₃；和

R₃ 是：

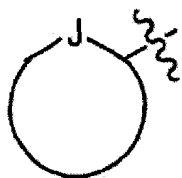
- 15 (d)氢、C1-C2 卤代烷基或 C1-C2 卤代烷氧基；
- (e)选自卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C4 烷氧基(C1-C4 烷基)或氨基(C1-C6)烷基；或
- (f)-LR_b，其中
- 20 L 选自 -(CH₂)_n-、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、-(CH₂)_nO(CH₂)_m- 和 -(CH₂)_nN(CH₂)_m；其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、3 或 4；

Rb 选自 C3-C8 环烷基、C2-C7 单环的杂环烷基、C5-C10 二环的杂环烷基、茛满基、四氢萘基、芳香基，和杂芳香基；

(e)和(f)中的每一个被 0 到 5 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二- (C1-C4 烷基) 氨基、

- 5 C2-C4 烷酰基、C1-C4 烷氧羰基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基和苯基。

80、如权利要求 79 所述的化合物或盐，其中



- 10 是一组结构式 (i)，

其中该结构式 (i) 是杂环基团，其可以是吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡咯基、呋喃基、吡唑基、唑基、噻唑基、三唑基、噻唑二基、恶唑基、异恶唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并二恶唑基、苯并[b]恶唑基、二氢苯并二氧基、吲哚基、吡唑嘧啶基或噻吩吡唑基，它们定向排列使得杂原子 J 在式 II 中与该组结构式 (i) 的连接位点比邻；

- 该组结构式 (i) 被 0 到 5 个从(a)、(b)和(c)中独立选择的取代基取代：
- (a) 选自卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；
- 20 (b)选自 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1- C6 烷氧基、C2-C6 烷酰基、C1-C8 烷氧羰基；和

(c)是-GRa, 其中

G 选自 $-(CH_2)_n-$ 、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 和 $-(CH_2)_rN(CH_2)_s-$, 其中 r 和 s 独立地为 0、1、2、3 或 4; 和

Ra 选自 C3-C8 环烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢异喹啉基、茛
5 满基、四氢萘基、苯基、吡啶基、苯并噻吩基、和苯并呋喃基;

(b)和 (c) 中的每一个被 0 到 5 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、
羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二- (C1-C4 烷基) 氨
基、C2-C4 烷酰基、C1-C4 烷氧羰基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷
氧基和苯基;

10 J 是 S、O 或 NR_3 ; 和

R3 是:

(d)氢;

(e) C1-C6 烷基; 或

(f)-LRb, 其中

15 L 选自 $-(CH_2)_r-$ 、 $-(CH_2)_rO(CH_2)_s-$ 和 $-(CH_2)_nN(CH_2)_m$, 其中 n 和 m 独立
地为 0、1、2、3 或 4;

Rb 选自 C3-C8 环烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、茛满基、四氢萘基、
苯基、吡啶基;

(e)和 (f) 中的每一个被 0 到 5 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、
20 羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二- (C1-C4 烷基) 氨
基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基和苯基。

81、化合物和其药理学可接受的盐，其中该化合物选自：

- 1-(呋喃-2-羰基)-3-(4-苯并[d]噻唑-2-基-苯基)-硫脲；
- 1-(苯并呋喃-2-基-羰基)-3-[5-(苯并[d]恶唑-2-基)-2-甲基]苯基硫脲；
- 5 1-(3-(苯并[d]噻唑-2-基)苯基)-3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲；
- 1-(4-(苯并[d]恶唑-2-基)苯基)-3-丙酰硫脲；
- 1-(吡啶-3-羰基)-3-(4-苯并[d]噻唑-2-基-苯基)-硫脲；
- 1-[3-(2-氯苯-5-甲基-异恶唑-4-基)-羰基]-3-(4-异丙基苯基)硫脲；
- 4-(3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲基)苯甲酸丁酯；
- 10 4-(3-乙酰基硫脲基)苯甲酸丁酯；
- 4-(3-(2-(3-氯苯氧基)乙酰基)硫脲基)苯甲酸丁酯；
- 4-(3-(3-苯氧基丙酰基)硫脲基)苯甲酸丁酯；
- 4-(3-(2-(萘-3-氧)乙酰基)硫脲基)苯甲酸丁酯；
- 4-(3-(苯并呋喃-2-基-羰基)硫脲基)苯甲酸丁酯；
- 15 2-(4-(3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲基)苯基)乙酸乙酯；
- 4-(3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲基)苯甲酸乙酯；
- 4-(3-(2-甲氧基乙酰基)硫脲基)苯甲酸丁酯；
- 4-(3-(2-(2,4-二氯苯氧基)乙酰基)硫脲基)苯甲酸丁酯；
- 4-(3-(2-(4-叔-丁基苯氧基)乙酰基)硫脲基)苯甲酸丁酯；
- 20 4-(3-(2-(4-(苄氧基)苯氧基)乙酰基)硫脲基)苯甲酸丁酯；
- 4-(3-(2-(2-甲氧基苯氧基)乙酰基)硫脲基)苯甲酸丁酯；
- 4-(3-(2-(o-甲苯氧基)乙酰基)硫脲基)苯甲酸丁酯；

- 4-(3-(2-(2,4,6-三氯苯氧基)乙酰基)硫脲基)苯甲酸丁酯;
- 4-(3-(3,4-二氯苯基)羰基)硫脲基)苯甲酸丁酯;
- 1-(3,4-二氯苯基-羰基)-3-(3-三氟甲基苯基)硫脲;
- 1-(3,4-二氯苯基-羰基)-3-(3-苯甲酰氧基-苯基)硫脲;
- 5 1-(3,4-二氯苯基-羰基)-3-(3-苯氧基-苯基)硫脲;
- 1-(3,4-二氯苯基-羰基)-3-(3-(5-甲基呋喃-2-基)-苯基)硫脲;
- 4-(3-(萘-2-基)羰基)硫脲基)苯甲酸丁酯;
- 4-(3-(4-氟基苯基)羰基)硫脲基)苯甲酸丁酯;
- 4-(3-(乙酸甲酯)羰基)硫脲基)苯甲酸丁酯;
- 10 1-((苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(4-(苯氧基)-苯基)硫脲;
- 4-(3-(2-(3,4-二氯苯氧基)乙酰基)硫脲基)苯甲酸丁酯;
- 1-(4-丁基苯基)-3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲;
- (氨基-(3-(苄氧基)苯基)甲醇硫代羰基)乙酸甲酯;
- 1-(3-(甲基硫代)丙酰基)-3-(3-(苄氧基)苯基)硫脲;
- 15 1-(2-(2-二氯苯氧基)乙酰基)-3-(3-(苄氧基)苯基)硫脲;
- 4-(3-(萘-1-基)羰基)硫脲基)苯甲酸丁酯;
- (S)-1-(氨基-N-p-(乙酸丁酯)甲醇硫代羰基)乙酸乙酯;
- 4-(3-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰基)硫脲基)苯甲酸丁酯;
- (氨基 N-(4-环己基苯基)甲醇硫代羰基)(苯基)乙酸甲酯;
- 20 3-(氨基-N-(4-环己基苯基)甲醇硫代羰基)丙酸乙酯;
- 1-丁酰-3-(4-环己基苯基)硫脲;
- (S)-1-(氨基-N-(4-环己基苯基)甲醇硫代羰基)乙酸甲酯;

- 1-(3-(苄氧基)苯基)-3-(2-羟基乙酰)硫脲;
- 4-(3-(2-(2,6-二氯苯氧基)乙酰)硫脲基)苯甲酸丁酯;
- 4-(3-(2-(3-甲氧基苯氧基)乙酰)硫脲基)苯甲酸丁酯;
- 1-[(1-甲基咪唑-2-基)-羰基]-3-(3-苄氧基-苯基)硫脲;
- 5 2-(氨基 N-(3-(苄氧基)苯基)甲醇硫代羰基)吡咯烷酮-1-甲酸-叔-丁酯;
- 4-(3-(吡咯烷-1-基)羰基)硫脲基)苯甲酸丁酯;
- 4-(3-(1-甲基-苯并呋喃-2-基)-羰基)硫脲基)苯甲酸丁酯;
- 1-(4-己基苯基)-3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲;
- 1-(4-(戊氧基)苯基)-3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲;
- 10 1-((苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(4-戊氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(4-戊基苯基)-3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲;
- 1-((苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(4-戊基)-苯基)硫脲;
- 1-((苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(4-戊氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(4-丁氧基苯基)-3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲;
- 15 1-((苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-苯基)-苯基)硫脲;
- 1-(2-苯氧基乙酰基)-3-(3-苯基)-苯基硫脲;
- 4-(3-(苯并呋喃-2-基)羰基)硫脲基)苯甲酸异丙酯;
- 1-(2-苯氧基乙酰基)-3-(4-氟-苯基)-苯基硫脲;
- 1-(3-苯基)-3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲;
- 20 1-((苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-苯基)-苯基)硫脲;
- 1-((苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(4-苯基)-苯基)硫脲;
- 1-(4-(p-甲苯氧基)苯基)-3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲;

- 4-(3-(苯并呋喃-2-基)羧基)硫脲基)苯甲酸异丁酯;
- 4-(3-(2-苯氧基)硫脲基)苯甲酸异丁酯;
- 1-(2-(苯基甲醇)苯基)-3-(2-苯氧乙酰基)硫脲;
- 1-(3-(苯基羧基)苯基)-3-(2-苯氧乙酰基)硫脲;
- 5 1-(3-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)-3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲;
- 1-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲;
- 1-((苯并呋喃-2-基-羧基)-3-(4-氯苯氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(4-(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)苯基)-3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲;
- 1-(3-氟-4-(八氢喹啉-1(2H)-基)苯基)-3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲;
- 10 1-(3-氟-4-(八氢喹啉-1(2H)-基)苯基)-3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲;
- 1-(3-氟-4-(哌啶-1-基)苯基)-3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲;
- 1-(苯并呋喃-2-基-羧基)-3-(3-氟-4-(哌啶-1-基)苯基)-苯基)硫脲;
- 1-(3-(3-甲氧基苄氧基)苯基)-3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲;
- 1-((苯并呋喃-2-基-羧基)-3-(3-(3-甲氧基苄氧基))苯基)-苯基)硫脲;
- 15 1-(3-(2-甲氧基苄氧基)苯基)-3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲;
- 1-((苯并呋喃-2-基-羧基)-3-(3-(2-甲氧基苄氧基)苯基)-硫脲;
- 1-(3-(4-甲氧基苄氧基)苯基)-3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲;
- 1-((苯并呋喃-2-基-羧基)-3-(3-(环己基甲氧基)苯基)-硫脲;
- 1-(3-(环己基甲氧基)苯基)-3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲;
- 20 1-((苯并呋喃-2-基-羧基)-3-(4-(5,6-二氢吡啶-1(2H)-基))苯基)-硫脲;
- 1-((5-甲氧基-苯并呋喃-2-基-羧基)-3-(3-苄氧基-苯基)-硫脲;
- 4-(3-(5-氯-苯并呋喃-2-基)羧基)硫脲基)苯甲酸丁酯;

- 1-(7-甲氧基-苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-甲氧基苄氧基)苯基)-苯基)硫脲;
- 1-(2,3,4-四氢萘-2-基-羰基)-3-(3-(3-甲氧基苄氧基)苯基)-苯基)硫脲;
- 1-(2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)乙酰基)-3-(3-(苄氧基)苯基)硫脲;
- 1-(3-(苄氧基)苯基)-3-(2-(吡啶-3-氧基)乙酰基)硫脲;
- 5 1-(4-氧-4H-苯并吡喃-2-基-羰基)-3-(3-甲氧基苄氧基)苯基)-苯基)硫脲;
- 1-(3-(苄氧基)苯基)-3-(2-(吡啶-2-氧基)乙酰基)硫脲;
- 1-(吡啶-2-基-羰基)-3-(3-甲氧基苄氧基)苯基)-苯基)硫脲;
- 1-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基-羰基)-3-(3-乙氧基苄氧基)苯基)-苯基)硫脲;
- 1-(4-三氟甲氧基-苯基-羰基)-3-(3-乙氧基苄氧基)苯基)-苯基)硫脲;
- 10 1-(5-甲基异恶唑-3-基-羰基)-3-(3-乙氧基苄氧基)苯基)-苯基)硫脲;
- 1-(2-甲基-5-苯基-呋喃-3-基-羰基)-3-(3-乙氧基苄氧基)苯基)-苯基)硫脲;
- 1-(4-三氟甲基-苯基-羰基)-3-(3-乙氧基苄氧基)苯基)-苯基)硫脲;
- 1-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基-羰基)-3-(3-苯氧基)苯基)-苯基)硫脲;
- 1-(4-三氟甲氧基苯基-羰基)-3-(3-苯氧基)苯基)-苯基)硫脲;
- 15 1-(3,5-二甲基异恶唑-4-基-羰基)-3-(3-苯氧基)苯基)-苯基)硫脲;
- 1-(5-甲基异恶唑-3-基-羰基)-3-(3-苯氧基)苯基)-苯基)硫脲;
- 1-(4-三氟甲氧基苯基-羰基)-3-(3-苯氧基)苯基)-苯基)硫脲;
- (S)-1-(氨基-N-(3-(苄氧基)苯基)甲醇硫代羰基)乙酸乙酯;
- (S)-1-(氨基-N-(3-苯氧基苯基)甲醇硫代羰基)乙酸乙酯;
- 20 (S)-1-(氨基-N-(3-苯甲基-苯基)甲醇硫代羰基)乙酸乙酯;
- 1-(2-氯-4-(3-(苯并呋喃-2-基-羰基)硫脲基)苯基)-4-苯基吡啶-4-基-甲酸乙酯;

- 1-(4--三氟甲氧基苯基-羰基)-3-(2-苯基苯并[d][1,3]二氧-6-基)苯基)硫脲;
1-(3-氯-甲基苯并[b]噻吩-2-基-羰基)-3-(2-苯基苯并[d][1,3]二氧-6-基)苯基)
硫脲;
1-(4-三氟甲氧基苯基-羰基)-3(2-苯基苯并[d][1,3]二氧-6-基)硫脲;
5 1-(5-甲基异恶唑-3-基-羰基)-3-(2-苯基苯并[d][1,3]二氧-6-基)苯基)硫脲;
1-(3-((R)-1-苯基乙氧基)苯基)-3-(4-三氟甲基苯基-羰基)硫脲;
1-(3-((R)-1-苯基乙氧基)苯基)-3-(3-氯-甲基苯并[b]噻吩-2-基-羰基)硫脲;
1-(3-((R)-1-苯基乙氧基)苯基)-3-(4-三氟甲氧基-苯基-羰基)硫脲;
1-(3-((R)-1-苯基乙氧基)苯基)-3-(5-甲基异恶唑-3-基-羰基)硫脲;
10 1-(3-((S)-1-苯基乙氧基)苯基)-3-(4-三氟甲基苯基-羰基)-硫脲;
1-(3-((S)-1-苯基乙氧基)苯基)-3-(4-三氟甲氧基苯基-羰基)-硫脲;
1-(3-((s)-1-苯基乙氧基)苯基)-3-(5-甲基异恶唑-3-基-羰基)-硫脲;
1-(3-(苯基乙氧基)苯基)-3-(4-三氟甲氧基苯基-羰基)-硫脲;
1-(3-(苯基乙氧基)苯基)-3-(3-氯-甲基苯并[b]噻吩-2-基-羰基)-硫脲;
15 1-(3-(苯乙氧基)苯基)-3-(4-三氟甲氧基苯基-羰基)-硫脲;
1-(3-(苯乙氧基)苯基)-3-(3,5-二甲基异恶唑-4-基-羰基)-硫脲;
1-(3-(苯乙氧基)苯基)-3-(5-甲基异恶唑-3-基-羰基)-硫脲;
1-(3-(2,3-二氢-1H-茚-2-氧基)苯基)-3-(4-三氟甲基苯基-羰基)-硫脲;
1-(3-(2,3-二氢-1H-茚-2-氧基)苯基)-3-(4-三氟甲氧基苯基-羰基)-硫脲;
20 1-(3-(2,3-二氢-1H-茚-2-氧基)苯基)-3-(3,5-二甲基异恶唑-4-基-羰基)-硫脲;
1-(3-(2,3-二氢-1H-茚-2-氧基)苯基)-3-(5-甲基异恶唑-3-基-羰基)-硫脲;
1-(2-苯基苯并[d][1,3]二氧-6-基)-3-(苯并呋喃-2-基-羰基)硫脲;

- 1-(3-((S)-1-苯乙氧基)苯基)-3-(苯并呋喃-2-基-羰基)硫脲;
- 1-(3-(苯乙氧基)苯基)-3-(苯并呋喃-2-基-羰基)硫脲;
- 1-(3-(2,3-二氢-1H-茚-2-氧基)苯基)-3-苯并呋喃-2-基-羰基)硫脲;
- 1-(3-((R)-1-苯乙氧基)苯基)-3-(苯并呋喃-2-基-羰基)硫脲;
- 5 1-(2,4-二甲基噻唑-5-基-羰基)-3-(3-苯氧基)苯基)-苯基)硫脲;
- 1-(1-甲基-吡咯-2-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)苯基)硫脲;
- 1-(3-(苯乙氧基)苯基)-3-((2,7-二甲基吡唑[1,5-a]嘧啶-6-基)-羰基)-硫脲;
- 1-(3-(苯乙氧基)苯基)-3-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基-羰基)-硫脲;
- 1-(3-(2,3-二氢-1H-茚-2-氧基)苯基)-3-(2,4-二甲基噻唑-5-基-羰基)硫脲;
- 10 1-(3-(2,3-二氢-1H-茚-2-氧基)苯基)-3-((2,7-二甲基吡唑[1,5-a]嘧啶-6-基)-羰基)-硫脲;
- 1-(3-(2,3-二氢-1H-茚-2-氧基)苯基)-3-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基-羰基)硫脲;
- 1-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基-羰基)-3-(3-苯氧基)苯基)-苯基)硫脲;
- 15 1-(苯并[d]噻唑-2-基-羰基)-3-(3-苯乙基)苯基)-苯基)硫脲;
- 1-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)苯基)硫脲;
- 1-(苯并-2-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)苯基)硫脲;
- 1-(苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-氟-5-戊氧基-苯基)硫脲;
- 1-(2-甲基-吡啶-3-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)苯基)硫脲;
- 20 1-(1-苯基-1H-吡唑-5-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)苯基)硫脲;
- 1-(1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-((3-苯氧基)苯基)-苯基)硫脲;
- 1-(2-苯基苯并[d][1,3]二氧-6-基)-3-(1-苯基-1H-吡唑-5-基-羰基)硫脲;

- 1-(1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-(4-戊氧基-苯基)-苯基)硫脲;
- 1-(1-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-((3-苯氧基-苯基)-苯基)硫脲;
- 1-(甲基苯并[b]噻吩-2-基-羰基)-3-((4-戊氧基-苯基)-苯基)硫脲;
- 1-(异恶唑-5-基-羰基)-3-(3-苄氧基)苯基)硫脲;
- 5 1-(异恶唑-5-基-羰基)-3-(3-(苯氧基)苯基)硫脲;
- 1-(异恶唑-5-基-羰基)-3-(4-(戊基)苯基)硫脲;
- 1-(异恶唑-5-基-羰基)-3-(4-(戊氧基)苯基)硫脲;
- 1-(异恶唑-5-基-羰基)-3-(3-(苯氧基)苯基)硫脲;
- 1-(异恶唑-5-基-羰基)-3-(3-(苯氧基)苯基)硫脲;
- 10 1-((3-(三氟甲基)苯基)呋喃-2-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)苯基)硫脲;
- 1-((3-(三氟甲基)苯基)呋喃-2-基-羰基)-3-(3-(苯氧基)苯基)硫脲;
- 1-(5-溴-苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)苯基)硫脲;
- 1-(5-溴-苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-(苯氧基)苯基)硫脲;
- 1-(5-硝基-苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)苯基)硫脲;
- 15 1-(5-硝基-苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-(苯氧基)苯基)硫脲;
- 1-(5-溴-苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(4-戊基苯基)硫脲;
- 1-(5-溴-苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(4-戊氧基苯基)硫脲;
- 1-(苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(4-(己-1-炔基)苯基)硫脲;
- 1-(苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-(2-(吡啶-3-基)乙炔基)苯基)硫脲;
- 20 1-(苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-(2-(吡啶-3-基)乙基)苯基)硫脲;
- 1-(苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-(吡啶-2-基)苯基)硫脲;
- 1-苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-(吡啶-2-基-氧)苯基)硫脲;

- 1-(3,5-二甲基异恶唑-4-基-羰基)-3-(4-((己-1-炔基)苯基)硫脲);
- 1-(3,5-二甲基异恶唑-4-基-羰基)-3-(3-(2-(吡啶-3-基)乙炔基)苯基)硫脲;
- 1-(苯并呋喃-2-基-羰基)-3-((3-(三氟甲基)苄氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(4-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-3-氟苯基)硫脲;
- 5 1-(苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-(三氟甲基)-4-(哌啶-1-基)苯基)硫脲;
- 1-(1,3-二甲基-1H-噻吩[2,3-c]吡唑-5-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)苯基)硫脲;
- 1-(5-(2-甲基噻唑-4-基)异恶唑-3-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)苯基)硫脲;
- 1-(5-(2-甲基噻唑-4-基)异恶唑-3-基-羰基)-3-(3-苄氧基-苯基)硫脲;
- 1-(5-(2-甲基噻唑-4-基)异恶唑-3-基-羰基)-3-(4-戊基-苯基)硫脲;
- 10 1-(5-(2-甲基噻唑-4-基)异恶唑-3-基-羰基)-3-(4-戊氧基-苯基)硫脲;1-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)苯基)硫脲;
- 1-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)苯基)硫脲;
- 1-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基-羰基)-3-(4-戊基-苯基)硫脲;
- 1-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基-羰基)-3-(4-戊氧基-苯基)硫脲;
- 15 1-(1-甲基-3-叔-丁基-1H-吡唑-3-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)苯基)硫脲;
- 1-(1-甲基-3-叔-丁基-1H-吡唑-3-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)苯基)硫脲;
- 1-(1-甲基-3-叔-丁基-1H-吡唑-3-基-羰基)-3-(4-戊基-苯基)硫脲;
- 1-(2-三氟甲基-5-甲基-呋喃-2-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(2-三氟甲基-5-甲基-呋喃-2-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)-苯基)硫脲;
- 20 1-(2-三氟甲基-5-甲基-呋喃-2-基-羰基)-3-(4-戊基-苯基)硫脲;
- 1-(苯并[c][1,2,5]恶二唑基-5-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(苯并[c][1,2,5]恶二唑基-5-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)-苯基)硫脲;

- (1-(苯并[c][1,2,5]恶二唑基-5-基-羰基)-3-(4-(戊基)苯基)硫脲;
- 1-(苯并[c][1,2,5]恶二唑基-5-基-羰基)-3-(4-(戊氧基)苯基)硫脲;
- 1-(2,7-二甲基吡唑[1,5-a]嘧啶-6-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(2,7-二甲基吡唑[1,5-a]嘧啶-6-基-羰基)-3-(3-(苯氧基)-苯基)硫脲;
- 5 二甲基吡唑[1,5-a]嘧啶-6-基-羰基)-3-(4-(戊基)-苯基)硫脲;
- 1-(3-甲基异恶唑-4-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(3-甲基异恶唑-4-基-羰基)-3-(3-(苯氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(3-甲基异恶唑-4-基-羰基)-3-(4-(戊基)-苯基)硫脲;
- 1-(3-甲基异恶唑-4-基-羰基)-3-(4-(戊氧基)-苯基)硫脲;
- 10 1-(5-甲基-2-苯基-2H-1,2,3-三唑-4-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(5-甲基-2-苯基-2H-1,2,3-三唑-4-基-羰基)-3-(3-(苯氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)-苯基)硫脲;
- (5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基-羰基)-3-(3-(苯氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)-苯基)硫脲;
- 15 1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基-羰基)-3-(3-(苯氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基-羰基)-3-(4-(戊基)-苯基)硫脲;
- 1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基-羰基)-3-(4-(戊氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(2-(吡啶-3-基)噻唑-4-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(2-(吡啶-3-基)噻唑-4-基-羰基)-3-(3-(苯氧基)-苯基)硫脲;
- 20 1-(2-(吡啶-3-基)噻唑-4-基-羰基)-3-(4-(戊基)-苯基)硫脲;
- 1-(2-(吡啶-3-基)噻唑-4-基-羰基)-3-(4-(戊氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(4-甲基-苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(4-(苄氧基)-苯基)硫脲;

- 1-(4-甲氧基-苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-氟-4-戊氧基-苯基)硫脲;
- 1-(苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3,5-二溴-4-(戊-4-烯基氧基)苯基)硫脲;
- 1-(苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-((吡啶-3-基)甲基)苯基)硫脲;
- 1-(5-碘-苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-苄氧基)-苯基)硫脲;
- 5 1-(5-苯基-苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(5-(2-吡啶基)苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)苯基)硫脲;
- 1-(3-丙氧基-吡啶-2-基-羰基)-3-(4-(戊基)苯基)硫脲;
- 1-(2,5-二氯噻吩-3-基-羰基)-3-(4-(戊氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(3-甲基-5-(甲硫基)-4-乙烯噻吩-2-基-羰基)-3-(4-(戊氧基)-苯基)硫脲;
- 10 1-(3-甲基-5-(甲硫基)-4-乙烯噻吩-2-基-羰基)-3-(4-(苄氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(5-(甲硫基)-噻吩-2-基-羰基)-3-(4-(苄氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(5,7-甲基吡唑[1,5-a]嘧啶-2-基-羰基)-3-(4-(苄氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(2,5-二氯噻吩-3-基-羰基)-3-(4-(苯氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(3-甲基-5-(甲硫基)-4-乙烯噻吩-2-基-羰基)-3-(4-(苯氧基)-苯基)硫脲;
- 15 1-(5-甲硫基)-噻吩-2-基-羰基)-3-(4-苯氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(7-氟-苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(4-(戊氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(7-氟-苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(2-(1,3-二氧异二氢吡啶-2-基)乙酰基)-3-(3-苯氧基苯基)硫脲;
- 1-(2-(1,3-二氧异二氢吡啶-2-基)乙酰基)-3-(3-苄氧基苯基)硫脲;
- 20 1-(苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)甲基-苯基)硫脲;
- 1-(苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-(苯胺基)甲基-苯基)硫脲;
- 1-(苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(4-(N-苯甲基-N-甲氨基)-3-氟苯基)硫脲;

- 3-(3-((苯并呋喃-2-基)-羰基)硫脲基)苯甲酸苯酯;
- 1-(4-氟基苯基-羰基)-3-(3-(苄氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(4-氟基苯基-羰基)-3-(4-(戊氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(4-氟基苯基-羰基)-3-(3-苯氧基-苯基)硫脲;
- 5 1-(对二氮茱-2-基-羰基)-3-(3-苯氧基-苯基)硫脲;
- 1-(对二氮茱-2-基-羰基)-3-(4-戊氧基-苯基)硫脲;
- 1-(对二氮茱-2-基-羰基)-3-(4-戊基-苯基)硫脲;
- 1-(4-三氟甲氧基苯基-羰基)-3-(4-戊基-苯基)硫脲;
- 1-(4-三氟甲氧基苯基-羰基)-3-(4-戊氧基-苯基)硫脲;
- 10 1-(4-三氟甲氧基苯基-羰基)-3-(4-戊氧基-苯基)硫脲;
- 1-(4-三氟甲氧基苯基-羰基)-3-(4-戊基-苯基)硫脲;
- 1-(5-氟基-苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-苯氧基-苯基)硫脲;
- 1-(5-氟基-苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(4-戊基-苯基)硫脲;
- 1-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基-羰基)-3-(4-戊氧基-苯基)硫脲;
- 15 1-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基-羰基)-3-(4-戊氧基-苯基)硫脲;
- 4-(3-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)-羰基)硫脲基)苯甲酸丁酯;
- 1-(吡嗪-2-基-羰基)-3-(3-苯氧基-苯基)硫脲;
- 1-(吡嗪-2-基-羰基)-3-(4-戊基-苯基)硫脲;
- 1-(吡嗪-2-基-羰基)-3-(4-戊氧基-苯基)硫脲;
- 20 1-(3-氟-4-(戊氧基)苯基)-3-(2-(1,3-二氧异二氢吲哚啉-2-基)乙酰基)硫;
- 1-(苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-三氟甲基-4-戊氧基-苯基)硫脲;
- 1-(1-苯甲基-1H-四唑-5-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)-苯基)硫脲;

- 1-(苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(4-(N-甲基-N-正戊氨基)-3-氟苯基)硫脲;
- 1-(1-苯甲基-1H-四唑-5-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基-羰基)-3-(4-戊基-苯基)硫脲;
- 1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基-羰基)-3-(4-苯氧基-苯基)硫脲;
- 5 1-(3-三氟甲基-苯基-羰基)-3-(3-苯氧基-苯基)硫脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基-羰基)-3-(4-戊基-苯基)硫脲;
- 1-(3-三氟甲基-苯基-羰基)-3-(4-苯氧基-苯基)硫脲;
- 1-(3-三氟甲氧基-苯基-羰基)-3-(4-戊基-苯基)硫脲;
- 1-(3-三氟甲氧基-苯基-羰基)-3-(4-戊氧基-苯基)硫脲;
- 10 1-(2-氯-5-三氟甲氧基-苯基-羰基)-3-(4-戊基-苯基)硫脲;
- 1-(3-二氟甲基-苯基-羰基)-3-(3-甲氧基-苯基)硫脲;
- 1-(3-二氟甲基-苯基-羰基)-3-(3-苯氧基-苯基)硫脲;
- 1-(5-三氟甲基)-2-苯基恶唑-4-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(5-(三氟甲基)-2-苯基恶唑-4-基-羰基)-3-(3-(苯氧基)-苯基)硫脲;
- 15 1-(5-(2-氯-5-三氟甲基苯基)-呋喃-2-基-羰基)-3-(4-(戊氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(3-三氟甲基-4-甲氧基-苯基-羰基)-3-(3-苯氧基-苯基)硫脲;
- 1-(3-三氟甲基-4-氯-苯基-羰基)-3-(4-戊基-苯基)硫脲;
- 1-(3-三氟甲基-4-氯-苯基-羰基)-3-(4-戊氧基-苯基)硫脲;
- 1-(3-三氟甲基-4-甲基-苯基-羰基)-3-(3-苄氧基-苯基)硫脲;
- 20 1-(3-三氟甲基-4-甲基-苯基-羰基)-3-(3-苯氧基-苯基)硫脲;
- 1-(3-三氟甲基-4-甲基-苯基-羰基)-3-(4-戊基-苯基)硫脲;
- 1-((5-乙酰氨基苯并呋喃-2-基)羰基)-3-(3-苯氧基苯基)硫脲;

- 1-乙酰基-3-(3-苯氧基苯基)硫脲;
- 1-乙酰基-3-(4-(戊氧基)苯基)硫脲;
- 1-乙酰基-3-(4-戊基苯基)硫脲;
- 1-(二甲基氨基-乙酰基)-3-(3-苯氧基苯基)硫脲;
- 5 1-(二甲基氨基-乙酰基)-3-(3-苄氧基苯基)硫脲;
- 1-(3,5-二甲基异恶唑基-4-基-羰基)-3-(4-戊基-苯基)硫脲;
- 1-(苯并呋喃-2-基-羰基)-3-((2,3,4,5,6-五-氟苯氧基)-苯基)硫脲;
- 1-(苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(9-甲基-9H-芴-7-基)硫脲;
- 2-苯基-4-(3-(苯并呋喃-2-基)硫脲基)苯甲酸戊酯;
- 10 1-(3-吡啶-3-基-羰基)-3-(3-苄氧基-苯基)硫脲;
- 1-(3-吡啶-3-基-羰基)-3-(3-苯氧基-苯基)硫脲;
- 1-(3-吡啶-3-基-羰基)-3-(4-戊氧基-苯基)硫脲;
- 1-(3-吡啶-3-基-羰基)-3-(4-戊基-苯基)硫脲;
- 1-(4-苯基丁酰基)-3-(3-苯氧基苯基)硫脲;
- 15 1-(4-苯基丁酰基)-3-(3-苯氧基苯基)硫脲;
- 1-(2-吗啉乙酰基)-3-(3-苯氧基苯基)硫脲;
- 1-(2-吗啉乙酰基)-3-(4-(戊氧基)苯基)硫脲;
- 1-(2-吗啉乙酰基)-3-(4-(戊基)苯基)硫脲;
- 1-(4-(戊氧基)苯基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙酰基)硫脲;
- 20 1-(N-甲基-N-苯氨基-乙酰基)-3-(3-苄氧基苯基)硫脲;
- 1-(苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(6-戊氧基-吡啶-3-基)硫脲;
- 1-(3-吡啶-3-基-羰基)-3-(3-苄氧基-苯基)硫脲盐酸盐;

- 1-(3-吡啶-3-基-羰基)-3-(3-苯氧基-苯基)硫脲盐酸盐;
- 1-(3-吡啶-3-基-羰基)-3-(4-戊基-苯基)硫脲盐酸盐;
- 1-(苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(三氟甲硫基-苯基)硫脲;
- 1-(3-(哌啶-1-基)丙酰)-3-(4-戊基苯基)硫脲;
- 5 1-(3-(哌啶-1-基)丙酰)-3-(4-(戊氧基)苯基)硫脲;
- 1-(3-(哌啶-1-基)丙酰)-3-(3-苯氧基)苯基)硫脲;
- 1-(3-吗啉丙酰基)-3-(4-(戊氧基)苯基)硫脲;
- 1-(1-甲基哌啶-3-基-羰基)-3-(4-(戊氧基)苯基)硫脲;
- 1-(1-甲基哌啶-3-基-羰基)-3-(4-(戊氧基)苯基)硫脲;
- 10 1-(2-(2-甲基哌啶-1-基)乙酰基)-3-(4-(戊氧基)苯基)硫脲;
- 1-(2-氧-4-苯基-吡咯烷-1-基-羰基)-3-(3-苄氧基-苯基)硫脲; 和
- 1-(5-三氟甲氧基-苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-苄氧基-苯基)硫脲。

- 82、包含如权利要求 1 到 81 中任一项的化合物或盐和药理学上可接受
- 15 的载体、稀释剂、或赋形剂的药物组合。

- 83、如权利要求 82 的药物组合，其中该药物组合物被制成可注射的液体、气溶胶、乳膏、凝胶、丸剂、胶囊剂、糖浆剂、片剂、眼用溶液，或穿透皮肤药贴。

20

- 84、在容器中包含如权利要求 82 的药物组合的包装，该包装还包含使用该药物组合物来治疗感染了 C 型肝炎的患者的说明书。

85、如权利要求 1 所述化合物或盐，其在 HCV 复制子实验中的 EC_{50} 小于 10 微摩尔。

- 5 86、如权利要求 1 所述的化合物或盐，其在 HCV 复制子实验中的 EC_{50} 小于 1 微摩尔。

87、治疗 C 型肝炎病毒的方法，该方法包括给需要治疗的患者服用治疗有效量的权利要求 1 的化合物或盐。

10

88、如权利要求 87 所述的方法，其中该患者是人。

89、如权利要求 88 所述的方法，其中所述的治疗有效量是指足以显著降低患者血液中或血清中 HCV 抗体的量的剂量。

15

90、抑制 HCV 体内复制的方法，该方法包括给 HCV 患者服用一定浓度的足以抑制 HCV 复制子在体内复制的如权利要求 1 所述的化合物或盐。

取代的芳基硫脲和相关的化合物，病毒复制的抑制剂

发明领域

5 本发明提供了芳基硫脲衍生物和相关的化合物，其能作为有效的抗病毒药剂。本发明公开的某些芳基硫脲衍生物和相关的化合物是有效的和/或选择性的病毒复制抑制剂，特别能有效抑制 C 型肝炎病毒的复制。本发明还提供了药物组合物，其含有一个或多个芳基硫脲衍生物或相关的化合物和一种或多种药理学上可接受的载体、赋形剂或稀
10 释剂。这样的药物组合物可能含有一种作为唯一的活性成分的芳基硫脲衍生物或相关的化合物；也可能是含有一种芳基硫脲衍生物（或相关的化合物）和一种或多种其它的药理学有效成分。本发明还提供了治疗哺乳动物 C 型肝炎病毒的方法。

15 背景技术

在二十世纪四十年代，最初称作病毒性肝炎的疾病分为两类相互独立的疾病：传染性肝炎（A 型肝炎，HAV）和同源血清肝炎（B 型肝炎，HBV）。血液产品的输液已证明是传播病毒型肝炎的常见途径。HBV 最初被认为是输血后肝炎的致病因子，因为这种疾病的流行病学
20 和临床学特征不符合 HAV 的特征。

在用放射性免疫方法测定 B 型肝炎表面抗原（HbsAg）成为识别感染 HBV 病人的工具之后不久，人们就发现大多数输血传染的肝炎是

HBsAg 阴性的。这样，输血后患的肝炎就不是由 A 或 B 型肝炎病毒引起，因而被称为非 A 非 B 型肝炎。

用输血感染的非 A 非 B 型肝炎患者的血清去感染大猩猩，然后用大猩猩的 RNA 和 DNA 制作 cDNA 表达文库，然后搜索该表达文库，
5 通过这种方式在 1989 年发现了非 A 非 B 型肝炎(C 型肝炎病毒,HCV)的致病因子。为了识别编码病毒蛋白的基因组部分，就用来源于非 A 非 B 型肝炎患者的抗体去搜索文库，研究人员接着证明了它们所识别的病毒是大多数非 A 非 B 型肝炎的致病因子。

在美国 C 型肝炎病毒是慢性肝炎疾病的最流行的致病因子中的一种。
10 种。大约 15%的急性肝炎、60-70%的慢性肝炎，和多达 50%肝硬化、晚期肝病和肝癌是由 C 型肝炎病毒引起的。大约 4 百万美国人或美国总人口的 1.8%体内都有 C 型肝炎病毒的抗体(anti-HCV)，表明现在或以前感染过这种病毒。在美国 C 型肝炎每年造成大约 8000-10000 人死亡。C 型肝炎病毒的感染在全世界都有，在识别它以前，绝大多数输
15 血引起的肝炎都是由它造成的。世界上献血者血清中 HCV 抗体阳性的比例为 0.02%至 1.23%。HCV 也是经常接触血液产品的工作人员患肝炎的一种常见原因。据估计在过去十年，美国每年有 150,000 新增的 HCV 感染病例。HCV 感染的急性期通常伴随着轻微的症状。但是，有证据表明受感染人群中仅有 15%-20%能靠自身机体清除 HCV。在慢性感染
20 的人群中，约有 10-20 %会恶化为威胁生命的肝硬化，另外，有 1-5%会恶化为肝癌（也被称为肝细胞癌）。不幸的是，整个受感染的人群都处于生命危险之中，因为没有人能预测到谁最终会恶化成上述症状。

HCV 是黄病毒科的一种小的，包裹严实的单链的正链 RNA 病毒，基因组大约有 10,000 核苷酸，编码一条长度约为 3000 氨基酸的单链多聚蛋白。该多聚蛋白被宿主细胞和病毒自身所带的蛋白酶剪切成三个主要的结构蛋白和几个病毒复制所需要的非结构蛋白。基因组序列有
5 轻微差别的几种不同基因型的 HCV 已经得到识别，它们对 α 干扰素治疗的反应有差异。

HCV 在受感染的细胞的细胞质中复制，与内质网有密切关系。刚进入细胞的正链 RNA 被释放出来，通过内部起始机制进行翻译，该内部起始是通过基因组 5'末端的顺式 RNA 元件介导。有报道表明病毒内
10 部的核糖体入口位点（或 IRES）的全部活性集中于前 700 个核苷酸，它包括了 5'末端的非翻译区（UTR）和开放阅读框（ORF）的前 123 个氨基酸。HCV 的所有蛋白产物都是通过蛋白酶剪切一个大的（大约 3000 氨基酸）多聚体蛋白体而来的，这个过程是由下列三个蛋白酶中的一个来完成的：宿主的信号肽酶；病毒的自我剪切的金属蛋白酶，NS2；
15 病毒的丝氨酸蛋白酶，NS3/4A。这三个酶的联合作用产生了结构蛋白（C、E1 和 E2）和病毒基因组 RNA 复制和包装所需要的非结构蛋白（NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 和 NS5B）。NS5B 是病毒的 RNA 依赖的 RNA 聚合酶（RDRP），它以进入细胞内的基因组 RNA 为模板合成出负链的拷贝（互补 RNA，或 cRNA），NS5B 以 cRNA 为模板转录出更多的正链
20 基因组 RNA/信使 RNA。

迫切需要有效的疫苗，然而由于以下原因，开发这样的疫苗在最近的将来却不大可能：i)缺乏有效的细胞培养系统和小动物模型；ii)弱

的中性体液和保护性的细胞免疫反应；iii) 显著的病毒遗传变异。

一些机构和实验室正尝试识别和开发抗 HCV 的药物。当前治疗 HCV 唯一有效的疗法是 α 干扰素，它减少了一小部分患者肝中和血液中的病毒数量（病毒负荷）。 α 干扰素是十多年前第一个被批准用来治疗 HCV 的药物， α 干扰素是一种宿主产生的对病毒感染做出反应的蛋白，有天然的抗病毒活性。但是这些标准形式的干扰素现在正被聚乙二醇化干扰素(peginterferons)取代。聚乙二醇化干扰素是一种 α 干扰素，它是通过化学修饰的方法加入一个聚乙二醇的惰性分子而成。目前最有效的疗法是联合使用聚乙二醇化干扰素和核苷利巴韦林，24 或 48 周为一疗程。利巴韦林是一种口服的抗病毒药物，它对很多病毒都有疗效。利巴韦林自身对 HCV 几乎没有效果，但是把它加入到干扰素中能增强持续的免疫反应率 2-3 倍。但是对干扰素/利巴韦林联合疗法的免疫反应率仍不理想，在 50-60%之间变动，尽管对特定基因型的 HCV（特别是基因型 2 和 3）免疫反应率通常情况下更高。对那些在治疗的过程中正链 RNA 变为负链的病人中，当药物停用后，相当比例的病人病情复发。

另外，经常有显著的与这些药剂中的每一个都有关系的不良反应发生。接受干扰素治疗的病人经常出现流感样综合症。聚乙二醇化干扰素已被认为和骨髓的抑制效应有关。重要的是， α 干扰素有多种神经心理效应。长期治疗可引起显著的易怒、焦虑、个性变化、沮丧、甚至是自杀或急性精神病。干扰素疗法也与有吸毒及酒精滥用史的患者的毒瘾复发相关。

利巴韦林治疗的副作用包括组胺样的副作用（瘙痒和鼻塞）和剂量相关的红细胞溶解所导致的贫血和组胺样的副作用。

总之，持续出现的事实表明迫切需要有效的，不会给病人带来由上述缺陷引起的痛苦的 C 型肝炎病毒复制的小分子抑制剂。

5

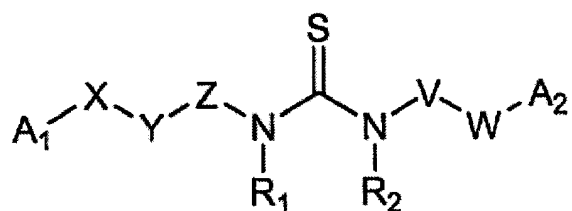
发明概述

本发明提供式 I（见下文）的化合物，包括某些具有抗病毒活性的芳香酰基硫脲衍生物和相关的化合物。本发明提供的式 I 的化合物是有效的和（或）选择性的 C 型肝炎病毒复制的抑制剂。本发明还提供了
10 药物组合物，其含有一种或多种式 I 的化合物，或这些化合物的盐、溶剂化物或者是这些化合物的乙酰化前体药物和一个或多个药理学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

本发明还包括了治疗患有某些感染性疾病的患者的方法，该方法包括给这些病人使用一定量的能有效减轻这些疾病或紊乱症的症状的
15 式 I 的化合物。这些疾病包括病毒感染特别是 HCV 感染。本发明不仅包括了治疗那些患传染性疾病的患者的方法，还包括了治疗其它动物（包括患传染性疾病的家畜和驯养动物）的方法。

治疗方法包括服用式 I 的化合物（把它作为唯一的活性成分）或者是把式 I 类的化合物和其它一种或多种治疗药物联合起来使用。

20 因此，本发明的第一方面包括了式 I 的化合物或它的药理学上可接受的盐。



式 I

A1 和 A2 可独立地为任意取代的 C1-C12 烷基,任意取代的单-或二- (C1-C8 烷基) 氨基,任意取代的 C2-C12 烯基,任意取代的 C3-C8 环烷烃,部分不饱和的或芳香族的碳环基团,任意取代的饱和的、部分
 5 不饱和的或芳香族的杂环基团。其中, A1 和 A2 中至少有一个是任意取代的芳香族碳环基团或任意取代的芳香族杂环基团。

当 R 是氢、任意取代的 C1-C6 烷基或者芳香基 (C0-C4 烷基) 时, X 和 W 独立地是 O、S、NR 或缺失。

V 是 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C3-C7 环烷基或缺失; Y 是 C1-C6
 10 烷基, C3-C7 环烷基、C2-C6 烯基取代的 C1-C6 烷基、C3-C7 环烷基或缺失。其中, 当 V 缺失时, W 也缺失; Z 是羰基、硫代羰基、亚氨基、C1-C6 烷基亚氨基。

R1 和 R2 可以独立地是氢, 或独立地是 C1- C6 烷基, C2-C6 烯基, C2-C6 炔基; 它们中任何一个都被 0-3 个下列取代基所取代: 卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷氧基、C1-C2 卤代烷基或 C1-C2 卤代烷氧基; 或
 15 R1 和 R2 连接起来形成五到七元饱和的或单不饱和的环, 该环任意地可以含有一个额外的杂原子, 该杂原子选自氮、硫、氧; 该五到七元饱和的或单不饱和的环可以被 0-3 个下列取代基取代: 卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-或二- (C1-C4 烷基) 氨基、C1-C2 卤代烷

基或 C1-C2 卤代烷氧基。

本发明中所公开的式 I 的某些化合物在 HCV 复制子实验（如实施例 5 所述）中展示出良好活性。优选的式 I 的化合物在 HCV 复制子实验中的半抑制浓度（EC50）大约是 10 微摩尔（10 μ M）或更低；更优选地半抑制浓度（EC50）为大约 1 微摩尔（1 μ M）或更低；更优选地半抑制浓度（EC50）为大约 500 纳摩尔（500nM）或更低。

附图的简要说明

图 1 通过检测含 HCV 复制子的细胞中的新霉素转移酶（NPT）来测定化合物抗 HCV 活性的实验的示意图；

图 2 检测含 HCV 复制子的细胞中的新霉素磷酸转移酶 II；

图 3 检测用木酚素处理的含 HCV 复制子的细胞产生的白蛋白；

图 4 用 MTS 方法检测木酚素对含 HCV 复制子的细胞的细胞毒性。

15 本发明的详细描述

化学描述和专用术语

在详细阐明本发明之前，对本发明用到的某些术语进行定义是有益的。本发明的化合物使用标准命名法进行描述。除非特别说明，本发明用到的所有科学和技术术语和本发明所属的行业中的专业技术人员通常理解的术语有相同的含义。

式 I 包括其所有的衍生形式。例如式 I 包括式 IA-VII 和式 1-29 的所有化合物。

在某些情况下，式I的化合物可以含有一个或多个不对称的部分，如立体中心、立体轴等，例如不对称碳原子，因此这些化合物能以不同的立体异构形式存在。例如这些化合物可以是外消旋体或光学活性形式。对于那些拥有两个或更多个不对称部分的化合物，它们可以是5 这些非对映异构体的混合物。对于那些拥有不对称中心的化合物，应该理解为它包括了它的所有的光学异构体和这些异构体的混合物。另外，有碳=碳双键的化合物可以以顺式(Z)和反式(E)这两种形式存在，本发明包括了所有异构形式的化合物。在这样的情况下，单个的旋光对映体，如光学活性形式可以通过不对称合成、用光学纯的前10 体物合成、消除外消旋体的方式来获得。消除外消旋体可以通过一些传统的方法来完成，如在溶剂存在的情况下结晶、色谱法（如用手性HPLC柱子）。

当一个化合物以各种互变异构体的形式存在时，本发明并不是仅指这些互变异构体中的一个，而是包括了所有的互变异构体。

15 本发明包括在化合物中存在的所有原子的同位素。同位素包括有同样原子序数但不同的质量数的那些原子。常见的例子（并不局限于此）如氢的同位素包括氕和氘，碳的同位素包括 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C 。

本发明用包含变量，例如 V、W、X、Y、Z、A1、A2、R1 和 R2 的通式来描述的某些化合物。除非特别规定，这些公式中的每一个变20 量和其它变量都是相互独立的。这样，如果说一个基团被其它基团，如 0-2 个 R*取代，那就是说这个基团可以被多达 2 个 R*基团取代，在每种情况下，R*独立地根据 R*的定义选择。另外，如果取代基和/或

变量联合使用可生成稳定的化合物，那么这样的联合使用是允许的。

本文中使用的术语“取代”的意思是指指定原子或基团上任一项或更多个氢原子可被所述基团取代，前提条件是不能超过指定原子的正常的化合价。当取代基是氧（例如，=O）时，这个原子上的两个氢
5 被取代。当芳香族的一部分被一个氧基团取代时，那么芳香环就被相应的部分不饱和环所替代。例如，吡啶基团被氧取代后就变成了吡啶酮。另外，如果取代基和/或变量联合使用时可生成稳定的化合物或有用的合成中间体，那么这样的联合使用是允许的。稳定的化合物或稳定的结构意思是指该化合物足够稳定以至于能在反应混合物的分离中
10 保存下来，并且分离后的可以形成一种有效的治疗药物。

短语“任意取代的”的意思是指这样的基团可以不被取代，也可以在可取代的位点中（典型情况下是，1、2、3、4 位）任一项或多个位点用本发明中所公布的一个或多个合适的基团取代。

取代的位置上可以存在的合适基团包括，但不是仅限于：卤素；
15 氰基；羟基；硝基；叠氮基；烷酰基（C2-C6 烷酰基，如酰基等）；羰基酰胺基；烷基基团（包括环烷基团，含有 1 到大约 8 个碳原子或 1 到大约 6 个碳原子）；烯基和炔基（含有一个或多个不饱和键，和 2 个到 8 个碳原子或 2 个到 6 个碳原子）；烷氧基团（含有一个或多个氧键，和 2 个到 8 个碳原子或 2 个到 6 个碳原子）；芳氧基如苯氧基；烷基硫
20 代基团（含有一个或多个硫醚键，和 1 个到 8 个碳原子或 1 个到 6 个碳原子）；亚磺酰基烷基（含有一个或多个磺酰键，和 1 个到 8 个碳原子或 1 个到 6 个碳原子）；氨烷基（含有一个或多个氮原子，和 1 个到

- 8 个碳原子或 1 个到 6 个碳原子); 含有 6 个或更多个碳原子且有一个或多个环的芳香基 (如苯基; 连二苯基; 萘基等, 各个环被取代或未被取代的芳香基); 含有 1 到 3 个分离或融合环和 6 到 18 个环上碳原子的芳香基烷基 (如苯甲基); 含有 1 到 3 个分离或融合环和 6 到 18 个环上碳原子的芳香基烷氧基 (如苄氧基); 或含有 1 到 3 个分离或融合环, 每环有 3 到 8 个原子且环中有一个或多个 N、O 或 S 原子的饱和的或不饱和或芳香族的杂环基团, 如羧苯基丙烯酸基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、三嗪基、恶唑基、异恶唑基唑基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、(2 或 3) 吗啉基、哌嗪基和吡咯烷基。这些杂环基团可以进一步的被羟基、烷基、烷氧基、卤素和氨基取代。

不在两个字母或符号之间的短横线("-")用来表明取代基的连接位点。例如, $-(\text{CH}_2)\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基就连接在亚甲基的碳原子上。

- 15 实线和虚线联合使用所代表的键可以是单键或双键, 如 -----

“附属环”是像芳香环或芳香杂环这样的环, 其通过共价键连接到另外一个基团上。联二苯基就是彼此互为附属的芳香环的例子。当说一个环是另外一个基团或原子的附属时, 那么它就是通过一个共价键连接到那个原子上或那个基团的原子上。

- 20 “螺环”化合物是指具有两个环的化合物, 其通过一个且仅一个碳原子把两个环连接起来。

这儿用的“烷基”既包括支链的, 又包括直链的饱和脂肪族碳氢

化合物，有具体数目的碳原子，通常为 1 到 12 个碳原子。这儿用的术语 C1-C6 烷基表示烷基基团拥有从 1 到 6 个碳原子。当 C0-Cn 与其它基团联合使用时，例如芳香基 C0-C4 烷基，如果所述基团是芳香基，那么其可以通过一个共价键 (C0) 直接连接，或者如果所述基团是 1 到 4 个碳原子，通过具有具体数目碳原子的烷烃链连接。烷基的例子包括，但不限于：甲基，乙基，正丙基，异丙基、正丁基、3-甲基丁基，异丁基，正戊基和仲戊基。这儿描述的烷烃基有 1 到大约 12 个碳原子，优选的烷烃基基团是比较小的烷基，通常拥有 1 到大约 8 个碳原子，1 到大约 6 个碳原子，或 1 到 4 个碳原子，例如 C1-C8、C1-C6 和 C1-C4 烷基基团。

在这儿使用的“烯基”表示的是含有一个或多个不饱和的碳=碳键的直链或支链的碳氢链，碳=碳键可以在链的任何稳定点存在。这儿描述的烯基通常有 2 到大约 12 个碳原子，优选的烯基基团是比较小的有 2 到大约 8 个碳原子的烯基，如 C2-C8、C2-C6 和 C2-C4 烯基基团，烷基基团的例子包括乙烯基、丙烯基、丁烯基。

在这儿使用的“炔基”表示的是含有一个或多个不饱和的碳=碳三键的直链或支链的碳氢链，碳=碳三键可以在链的任何稳定点存在。这儿描述的炔基通常有 2 到大约 12 个碳原子，优选的炔基基团是比较小的有 2 到大约 8 个碳原子的炔基，如 C2-C8、C2-C6 和 C2-C4 炔基基团。

在这儿使用的“烷氧基”表示的是具有通过氧桥 (-O-) 连接的具体数目碳原子的上文所定义的烷基基团。该烷氧基基团的例子包括，但不是仅限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、

2-丁氧基、叔-丁氧基、正戊氧基、3-戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、正己氧基、2-己氧基、3-己氧基和3-甲基戊氧基。

在这儿使用的“烯基氧基”表示的是具有通过氧桥(-O-)连接的具体数目碳原子的上文所定义的烯基基团。该烯基氧基基团的例子包括但不是仅限于：丙-1-烯基氧基、丁-1-烯基氧基。

在术语“烷氧基(烷基)”中，烷氧基和烷基和上面定义的一样，连接位点在烷基上。例如，C1-C6 烷氧基(C1-C4 烷基)表示的是有1到大约6个碳原子的烷氧基通过它的氧原子连接在一个有1到大约4个的碳原子的烷基上，而氧又通过C1-C4 烷基部分的一个碳原子连接到核心分子上。

“烷酰基”表示的是通过酮桥(-C(=O)-)连接的上文所定义的烷基。烷酰基上有具体数目的碳原子，包括酮基上的碳原子。例如，C2 烷酰基是乙酰基团，它的结构式为 $\text{CH}_3(\text{C}=\text{O})-$ 。

在这儿使用的“烷酰基氧基”表示的是通过氧桥(-O-)连接的上文所定义的烷酰基(其有具体数目的碳原子)。该烷酰基氧基的例子包括具有下列式(或类似的)的基团： $\text{CH}_3(\text{CH}_2)(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$ 。

在这儿使用的术语“单-和/或二-烷基甲酰胺基”指的是下述公式的基团： $(\text{烷基}1)-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-$ 和 $(\text{烷基}1)(\text{烷基}2)-\text{N}-(\text{C}=\text{O})-$ ，这里的烷基1和烷基2是独立地选自上文所定义的有具体数目碳原子的烷基基团。

在这儿使用的术语“单-和/二-烷基氨磺酰基”指的是由下述公式的基团： $(\text{烷基}1)-\text{NH}-(\text{SO}_2)-$ 和 $(\text{烷基}1)(\text{烷基}2)-\text{N}-(\text{SO}_2)-$ ，这里烷基1和烷基2是独立的选自上文所定义的有具体数目碳原子的烷基基团。

[0049] 在这儿使用的术语“烷基亚磺酰基”意思是：烷基- (SO) -, 这里烷基是上文所定义的有具体数目碳原子的烷基基团，例如乙基亚磺酰基。

在这儿使用的术语“烷基氨磺酰基”意思是烷基- (SO₂) -, 这里的
5 烷基是上文所定义的有具体数目碳原子的烷基基团。“烷基氨磺酰基”的例子如甲基氨磺酰基。

在这儿使用的术语“烷基硫代”意思是烷基-S-, 这里的烷基是上文所定义的有具体数目碳原子的烷基基团。烷基硫代的例子如甲硫基。

在这儿使用的术语“烷氧基羰基”意思是通过酮桥 (- (C=O)-) 连
10 接的上文所定义的有指定数目的烷氧基。该烷氧基羰基的烷氧基部分有具体数目的碳原子，酮基桥的碳原子并不包括在这个数目之内。例如 C₃ 烷氧基羰基表示的结构是如下：CH₃(CH₂)₂-O-(C=O)- 或 (CH₃)₂(CH)-O-(C=O)-。

在这儿使用的术语“氨基烷基”意思是上文所定义的具有具体数目
15 碳原子的烷基，且其至少被一个氨基取代基 (-NH₂-) 所取代。当标明的時候，氨基烷基可以像这里描述的其它基团一样被进一步取代。

在这儿使用的术语“单-和/或二-烷基氨基”是指仲或叔烷基氨基基团，而烷基和上文所定义的一样，具有具体数目的碳原子。该烷基氨基的连接位点在氮原子上，烷基可独立地选择。单-和/或二-烷基氨基
20 的例子包括乙基氨基、二甲基氨基、甲基-丙基-氨基。“单-和/或二-烷基氨基烷基”是指通过具有具体数目碳原子的烷基链连接的单-和/或二-烷基氨基，例如，二甲基氨基乙基基团。根据命名法命名为

N-R-N-R'的叔氨基取代基是指 R 和 R'都连接在一个氮原子上。

在这儿使用的术语“芳香基”表示的是在芳香环上只含有碳原子的芳香基团。这样的芳香基团可以进一步被碳原子或非碳原子或基团取代。典型的芳香基团含一个或两个分离的、融合中环或附属的环，该环上有 6 到 12 个碳原子且没有杂原子，在标明的地方，芳香基可以被取代。这样的取代包括：融合到 5 到 7 元的饱和环上（该饱和环可以含有 1 个或 2 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子），形成一个像 3, 4-亚甲基二氧-苯基的基团。芳香基团包括苯基、萘基（包括 1-萘基和 2-萘基）和联苯基。

10 术语“芳香基（烷基）”，芳香基和烷基和上文所定义的一样，连接位点在烷基基团上。“芳香基（C0-C4 烷基）表示芳香基通过一个共价键直接连接（芳香基（C0 烷基）），或者是通过具有 1 到 4 个碳原子的烷基连接。芳香基（烷基）这个术语包括但不限于：苯甲基、苯乙基、3, 4-亚甲二氧苯甲基。

15 术语“碳环基团”，表示三到八元的饱和的或部分饱和的或芳香环，其只含有碳环原子；或 6-11 元的饱和的、部分饱和的或芳香的双环碳环系统。除非另有说明，只要能产生稳定的结构，碳环就可以以任何一个原子连接到其附属基团上。当标明的時候，这儿描述的碳环上任一项碳原子都可以被取代，只要取代后的产物稳定。碳环包括像环丙基、环己基这样的环烷基；像环己烯基这样的环烯基；有分枝的环烷基；和像苯基这样的芳香基。

20

这儿用的术语“环烷基”表示的是单环和多环的饱和的碳氢环基

团，它有具体数目的碳原子，通常为 3-10 个碳原子。单环的环烷基环上通常有 3 到 8 个碳原子或 3 到 7 个碳原子。多环的环烷基可以含有 2 或 3 个融合中环烷基或含有桥形的或笼形的环烷基团。环烷基的取代基可以在碳原子上或取代的氮原子上，或者可以具有两个取代基的取代的碳原子可以有环烷基，作为螺环基团进行连接。环烷基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基，还有桥形的或笼形的饱和的环状基团，如降冰片烷基、金刚烷基。

术语“(环烷基)烷基”，环烷基和烷基和上文所定义的一样，连接位点在烷基上。这个术语包括但不仅限于：环丙基甲基、环己基甲基和环己基甲基。

这儿用的术语“环烷基甲酰胺基”，指的是通过-NH-(C=O)-连接的上文所定义的环烷基，其中该环烷基共价连接在氮原子。

这儿用的术语“卤代烃基”，表示有具体数目碳原子的直链和支链烷基，其被一个或多个，通常可多达最大允许数目的卤素原子取代。卤代烃的例子包括三氟甲基、二氟甲基、2-氟乙基、五-氟乙基，但不是仅限于此。

这儿用的术语“卤代氧烷基”，表示的通过氧原子连接的上文所定义的卤代烷基。

这儿用的术语“卤素”，指的是氟、氯、溴、碘。

这儿用的术语“芳香杂环”，指的是五到七元的单环的芳香环，环上可以有 1 到 3 个，优选地有 1-2 个选自氧、氮、硫的杂原子，环上其它的原子仍为碳原子；或是稳定的两环或三环系统，其含有至少一个

五到七元的芳香环，该芳香环可以有1-3个，优选地有1-2个选自氧、氮、硫的杂原子，环上其它的原子仍为碳原子。芳香杂环上氧和硫的原子总数超过1时，这些杂原子就不能相邻。芳香杂环上氧和硫的原子总数不应超过2，最好不要多于1。芳香杂环的例子包括但不是仅限于：恶唑基、吡喃基、吡嗪基、吡唑啉基、吡唑基、吡地嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、四唑基、噻唑基、噻唑吡唑基、苯硫基、三唑基、苯并[d]恶唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并苯硫基、苯并恶二唑基、二氢苯并二氧基、呋喃基、唑基、咪唑基、和异恶唑基。

10 在术语“芳香杂环烷基”中，芳香杂环和烷基和上文所定义的一样，连接位点在烷基基团上，这个术语包括吡啶基甲基、苯硫基甲基和吡咯基（1-乙基），但不是仅限于此。

术语“杂环环烷基”表示含有1-3个选自氧、氮、硫的杂原子的饱和和单环基团，其它的原子仍为碳原子；或含有至少1个杂原子（氧、氮、硫）的饱和二环系统，环上其它的原子仍为碳原子。单环的杂环烷基上有4-8个环原子，一般有5-7个环原子。二环的杂环烷基一般有5-12个环原子。杂环环烷基的大小由这个基团的环上含有的碳原子数目决定。例如，C2-C7杂环环烷基环上含有2-7个碳原子和最多三个选自氧、氮、硫的其它原子。杂环环烷基包括C2-C7单环杂环基团和
15 C5-C10双环杂环环烷基。杂环环烷基的例子包括：（2-或3-）吗啉基，哌啶基、吡咯烷基。

20 术语“杂环基团”，表示5-8元的饱和或部分不饱和的或芳香的环，

其含有 1-4 个杂原子，这些杂原子选自氧、氮、硫，其它原子仍为碳原子；或 7-11 元双环的饱和或部分不饱和的或芳香的杂环系统；或 10-15 元的三环系统，在多环系统中至少有一个杂原子（选自氧、氮、硫），且在多环系统中的每一个环上至多含有 4 个杂原子（独立地选自氧、氮、硫）。除非特别说明，杂环的环可以以环上任何一个碳原子或杂原子与其它基团相连接，只要能产生稳定的结构。当标明的時候，取代可以在这儿描述的杂环上的碳原子和氮原子上进行，只要产生的化合物稳定的。杂环上的氮原子可以被多达 4 个取代基取代。杂环基团上的杂原子总数不应多于 4 个且杂环基团上的氧和氮原子的总数不应多于 2 个，最好不要多于一个。杂环基团的例子包括吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡地嗪基、吡嗪基、唑基、恶唑基、呋喃基、苯硫基、噻唑基、三唑基、四唑基、异恶唑基、喹啉基、吡咯基、吡唑基、苯并苯硫基、异喹啉基、喹唑啉基、喹物啉基、噻吩基、异吡啶基、二氢异吡啶基、5, 6, 7, 8-四氢异喹啉基、吡地嗪基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡咯烷基、(2-或 3-) 吗啉基、哌嗪基、哌啶基和吡咯烷基。

杂环基团的其它例子包括但不限于：1, 1-二氧-噻吩-四氢硫代吡喃基、1, 1-二氧硫代苯并二氢吡喃、1, 4 二氧六环、5-噻吩基，四氢吡唑基、苯并唑基、苯丙异恶唑基、苯并二氧六环、苯并二氧环氧乙烷基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并吡唑基、苯并四氢呋喃基、苯并四氢噻吩基、苯并噻喃基、苯并三唑基、苯并恶唑基、苯并恶唑基、苯并恶唑吡啶基、 β -吡啶基、吡唑基、吡啶基、苯并二氢

- 吡喃-4-酮基、苯并二氢吡喃, 邻二氮杂萘基、羧苯基丙烯基、二氢氮杂环丁烷基、二氢苯并异噻嗪基、二氢苯并异恶唑基、二氢苯并二(口+恶)英, 二氢苯并呋喃基、二氢苯并唑基、二氢苯基硫基、二氢苯并恶唑基、二氢羧苯基丙烯基、二氢吡啶基、二氢异羧苯基丙烯基、二氢异恶唑基、二氢异喹啉基、二氢异噻唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢喹诺酮基、二氢喹啉基、二氢四唑基、二氢硫代二唑基, 二氢硫代唑基、二氢噻吩基、二氢三唑、六氢氮杂卓、咪唑吡嗪基、咪唑哒嗪基、咪唑吡啶基、咪唑咪啶基、咪唑硫代二唑、咪唑硫代唑、咪唑硫代苯、吡啶基、吡嗪基、异苯并四氢呋喃基、异苯并四氢噻吩基、异苯并噻吩基、异苯并二氢吡喃、异氧杂萘邻酮、异吡啶酮基、异吡啶酮基、喹啉基、异噻唑基、异吡咯基、亚甲基二羧苯基、1, 5-二氮杂萘基、氧化二唑基、卓唑基吡啶基、卓唑基、oxctanyl; 氧化哌啶基、氧化吡唑基、氧化吡啶基、吩噻嗪基、2, 3-二氮杂萘基、嘌呤基、吡嗪基、吡唑啉吡嗪基、吡唑啉哒嗪基、吡唑啉吡啶基、吡唑啉嘧啶基、吡唑啉硫代苯、吡唑啉丫嗪基、四氢吡唑啉哒嗪基、四氢吡唑啉吡啶基、四氢吡唑啉咪啶基、四氢异喹诺酮基、四氢吡喃基、四氢吡唑啉呋喃基、四氢吡唑啉吡啶基、四氢吡唑啉咪啶基、四氢异喹诺酮基、四氢噻吩基、四氢三唑咪啶基、四氢三唑吡嗪基、四氢三唑哒嗪基、四氢三唑吡地嗪基、四唑并吡啶基、四唑基、硫代重氮基、噻吩-四氢硫代呋喃、噻吩基、硫代苯并二氢吡喃、三嗪基、三唑吡嗪基、三唑哒嗪基、三唑吡啶、三唑咪啶、三唑硫代苯, 其N-氧化物(如果可能)。

在这儿用的“亚氨基”就是有 C=N 结构的基团，在其碳原子上另外还有两个单键。“烷基亚氨基”包括上述定义的烷基，其通过共价键连接在亚氨基的氮原子上。当标明的時候，烷基亚氨基上的烷基部分可任意取代。

- 5 在这儿用的“硫代羰基”就是含有 C=S 结构的基团，其中碳原子上另外还有两个单键。

- “药理学上可接受的盐”包括本发明公开的化合物的衍生物，其中所述的母化合物可以被修饰从而形成无毒的酸或者是碱盐，进一步地，还指该化合物和该盐的药理学可接受的溶剂化物。药理学上可接受
- 10 受的盐的例子包括但不限于：带有像胺这样的碱性残基的无机或有机酸盐；带有像羧酸（或类似的）这样的酸性残基的碱盐或有机盐。药理学上可接受的盐包括传统的无毒性的盐和由无毒性的无机酸或有机酸等形成的母化合物的季铵盐。例如传统的无毒性的盐包括由像盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸和类似的酸衍生而来的产物；
- 15 和由下列的有机酸制备而来的盐：乙酸、丙酸、丁二酸、葡萄糖酸、十八烷酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟萘酸、顺丁烯二酸、羟基顺丁烯二酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、甲磺酰基酸、乙磺酸，苯磺酸、对氨基苯磺酸、2-醋酸基苯酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙磺酸、
- 20 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (n 的取值为 0-4) 等。本发明中的药理学上可接受的盐是通过传统的化学方法从母化合物的碱性或酸性部分合成而来的。一般来说，可以通过让这些化合物的自由酸形式与经过化学计量

的合适的碱（如 Na, Ca, Mg, 或 K 的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐和类似物）起反应来制备这样的盐。一般情况下，这样的反应是在水、有机溶剂、或二者的混合物中进行。一般来说，如果可行的话，应优先选择非水的介质，如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇、乙腈。其它

5 合适的盐的一览表可以参见：Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p. 1418 (1985).

术语“前药”包括：当将它喂养实验动物时，如前药消化代谢后，能变成式 I 的任何化合物。前药包括但不限于：式 I 的化合物中的乙酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐和功能基团的类似衍生物（如乙醇、氨基基团）。

10 术语“治疗有效量”的本发明的化合物的意思是：当它被病人或非人的患者服用时，能给患者带来像症状的改善之类的治疗上的好处，如有效降低病毒感染症状的剂量，优选是足以降低 HCV 感染症状的剂量。在某些情况下，病毒感染的患者并未表现出被感染的症状。这样，化合物的治疗有效量是指足以阻止病人血液中、血清中或组织中的可

15 探测水平的病毒或病毒抗体的显著增长或显著降低病人血液中、血清中或组织中可探测水平的病毒或病毒抗体的水平的量。病毒或病毒抗体的可探测水平的显著的增长或减少是指在具有统计学意义（如 Student's T-test, $p < 0.05$ ）的标准参数测试中具有显著的统计学意义的任何可检测的改变。

20 这儿用的术语“复制子”，包括任何遗传元件，例如，质粒、柯斯质粒、细菌基因组质粒、噬菌体、或病毒，在很大程度上它们在自己的控制下进行复制。复制子可以是 RNA，也可以是 DNA；可以是单

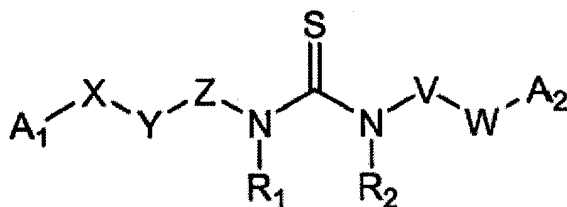
链，也可以是双链。

这儿用的术语“核酸”或“核酸分子”指任何 DNA 或 RNA 分子，可以是单链，也可以是双链的，如果是单链的话，它的互补序列的分子可以是线性的、也可以是环形的。在讨论核酸分子时，核酸分子的序列或结构在本发明中是按正常习惯来描述的，即提供 5' 到 3' 方向的序列。

病毒抑制剂

如上所述，本发明提供了上文所定义的式 I 的化合物或盐。

另外，本发明包括式 I 的化合物或盐，它们的化学结构和上文所定义的式 I 完全相同。但其中，变量 A1、A2、R1、R2、X、Y、Z、V 和 W 的定义如下：



式 I

A1 和 A2 可以是 C1-C12 烷基，C2-C12 烯基，C3-C8 环烷基，或部分不饱和的或芳香族的碳环基团，或饱和的、部分不饱和的、或芳香族的杂环基团。A1 和 A2 中的每一个都由 0 到 5 个取代基进行取代，这些取代基可独立的从(a)、(b)和(c)中进行选择。

其中，(a)独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧、-COOH、-CONH2、-SO2NH2、-SH、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；

(b)独立地选自 Cl-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、Cl-C6 烷氧基、C2-C6 烯氧基、Cl-C4 烷氧基 (Cl-C4 烷基)、氨基 (Cl-C6) 烷基、单-和二- (Cl-C6 烷基) 氨基、单-和二- (Cl-C4 烷基) 氨基 Cl-C4 烷基、C2-C6 烷酰基、C2-C8 烷酰基氧基、Cl-C8 烷氧基羰基、单-和二- (Cl-C6 5 烷基) 氨基磺酰基、Cl-C6 烷基硫代、芳香基 (Co-C4 烷基) 硫代、Cl-C6 烷基亚磺酰基、Cl-C6 烷基磺酰基;

和 (c) 是-GRa, 其中, G 选自-(CH₂)_n-, C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-和-(CH₂)_nN(CH₂)_m-, 其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、3 或 4; 和 Ra 选自 C3-C8 环烷基、C2-C7 单环杂环烷基、C5-C10 二 10 环杂环烷基、茛满基、四氢萘基、四氢异喹诺酮、四氢吡啶基、芳香基、和杂环芳香基。

(b)和(c)各自独立地被 0 到 5 个取代基取代, 该取代基选自卤素、羟基、氨基、Cl-C4 烷基、Cl-C4 烷氧基、单-和二- (Cl-C4 烷基) 氨基、Cl-C4 烷酰基、Cl-C2 卤代烷基和苯基;

15 其中, A1 和 A2 中至少有一个是碳环或杂环基团, 该基团被 0 到 5 个独立地选自(a)、(b)和(c)的取代基取代。

X 和 W 独立地是 O、S、NR 或缺失, 其中 R 是氢、Cl-C6 烷基或芳香基 (Co-C4 烷基); 它们中的每一个被 0 到 5 个独立地选自下列的取代基所取代: 卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧、Cl-C2 卤代烷基、20 Cl-C2 卤代烷氧基、Cl-C6 烷基、Cl-C6 烷氧基、和单-和二- (Cl-C6 烷基) 氨基。

V 是 Cl-C6 烷基、C2-C6 烯基、C3-C7 环烷基或缺失; Y 是 Cl-C6

烷基, 被 C3-C7 环烷基取代的 C1-C6 烷基, C2-C6 烯基, C3-C7 环烷基或缺失; 当 V 缺失时, W 也缺失。

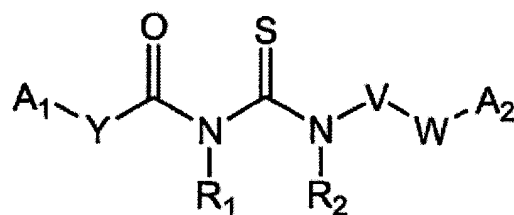
Z 是羰基、硫代羰基、亚氨基。

R1 和 R2 独立地是氢、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基, 其各自被 0 到 3 个独立地选自下列的取代基所取代: 卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷氧基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代烷氧基, 或 R1 和 R2 可连接起来形成五到七元的饱和的或单不饱和的环, 该环任意地含有一个额外选自 N、S 和 O 的杂原子; 该五到七元的饱和的或单不饱和的环被 0 到 3 个独立地选自下列的取代基所取代: 卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二- (C1-C4 烷基) 氨基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代烷氧基。

这些化合物称为式 IA 的化合物。

本发明还包括满足下列条件的式 I 和式 IA 的化合物和盐: 当 X 缺失时, Y 也缺失

15 本发明提供了式 IB 的化合物和其药理学上可接受的盐:



式 IB

A1 是二- (C1-C8 烷基) 氨基、N-(C1-C6 烷基)-N-苯基-氨基基团、N-(C1-C6 烷基)-N-吡啶基氨基基团; 五到七元的单环的杂环烷基 (它通过氮原子共价连接到结构式 IB 的连接位点上), 五到七元的部分不饱

和的单环的杂环基团（它通过氮原子共价连接到结构式 IB 的连接位点上），五到七元的杂环烷基团（它通过紧邻氮原子的碳原子共价连接到结构式 IB 的连接位点上），或八到十一元的二环杂环基团，其中该环通过氮原子融合到或螺合共价连接到结构式 IB 的连接位点上。

- 5 A2 是 C3-C8 环烷基团，部分饱和的或芳香族的碳环基团，或饱和的、部分饱和的、或芳香族的杂环基团。

A1 和 A2 各自可被 0 到 5 个独立地选自 a)、b)、c) 的取代基取代，其中

- a) 独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧化、-COOH、
10 -CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；

- b) 独立地选自 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基氧基、C1-C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基(C1-C6)烷基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基、C2-C6 烷酰基、C2-C8 烷酰基氧基、C1-C8 烷氧基羰基、单-和二-(C1-C6 烷基)
15 甲酰胺基、(C3-C7 环烷基)甲酰胺基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基磺酰基、C1-C6 硫代烷基、芳香基(C0-C4 烷基)硫、C1-C6 烷基亚磺酰基、和 C1-C6 烷基磺酰基；和

- (c) 是 -GRa, 其中 G 选自 C2-C4 烯基, C2-C4 炔基, -(CH₂)_nO(CH₂)_m- 和 -(CH₂)_nN(CH₂)_m-, 其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、3 或 4；和 Ra 选
20 自 C3-C5 环烷基, C2-C7 单环的杂环烷基, C5-C10 二环的杂环烷基, 茚满基, 四氢萘基, 芳香基和杂环芳香基；而(b)和(c)中的每一个可用 0-5 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4

烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C4 烷酰基、C1-C4 烷氧基羰基、
Cl-C2 卤代烷基、Cl-C2 卤代烷氧基和苯；

W 是 O、S、NR 或缺失，其中 R 是氢或 Cl-烷基或芳香基 (C0-C4 烷基)，其中的每一个可以被 0-5 个独立的选自下列的取代基取代：卤
5 素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧化、Cl-C2 卤代烷基、Cl-C2 卤代烷
氧基、Cl-C6 烷基、Cl-C6 烷氧基和单-和二-(Cl-C6 烷基)氨基。

V 是 C1-C6 烷基，C2-C6-烯基，C3-C7 环烷基或缺失；当 V 缺失时，
W 也缺失。

Y 是被 0 或 1 个下列取代基取代的 C1-C6 烷基：C3-C7 环烷基、五
10 到七元的单环的杂环烷基、或八到十一元的二环的杂环烷基，其中该
环可以是融合的或螺合的，其中的每一个可以用 0-3 个独立地选自下列
的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、C1-C4 烷基、C1-C4
烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧
基；或 Y 缺失。

15 R1 和 R2 各自独立地是氢，Cl-C6 烷基，C2-C6 烯基或 C2-C6 炔基，
其中的各个被 0 到 3 个独立地选自下列得到取代基取代：卤素、羟基、
氨基、C1-C4 烷氧基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代烷氧基；或 R1 和
R2 连接起来形成五到七元的饱和的或单不饱和的环，该环任选地含有
一个选自 N、S 和 O 的额外杂原子。该五到七元的饱和的或单不饱和
20 的环被 0 到 3 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、
C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷
基、C1-C2 卤代烷氧基。

本发明提供了式 IB 的化合物和其盐，其中的 V 和 W 确失。

本发明提供了式 IB 的化合物和盐，其中的 Y 确失，或 Y 是 -CH₂-、或被 C3-C6 环烷基、吡咯烷基、哌啶基取代的 -CH₂-。

本发明提供了式 IB 的化合物和盐，其中 R1 和 R2 独立地是氢或
5 Cl-C4 烷基。在式 IB 的其它的具体实施方案中，R1 和 R2 是氢或甲基。

本发明提供了式 IB 的化合物和盐，其中

A2 是 C5-C7 环烷基、苯基、吡啶基、萘基、嘧啶基、吡嗪基、苯并噻唑基、苯并二恶烷基、喹啉基、或异喹啉基，其中的每一个被 0-5 个独立地选自 (a)、(b) 和 (c) 的取代基取代。

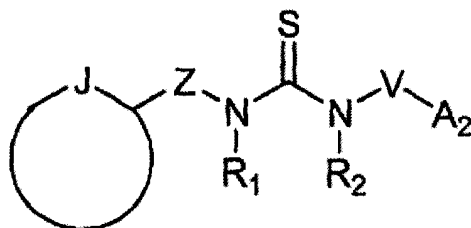
10 其中

(a) 选自卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；

b) 选自 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基氧基、C1-C5 烷氧羰基；和

15 (c) 是 -GRa，其中 G 选自 -(CH₂)_n-、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、-(CH₂)_nO(CH₂)_m- 和 -(CH₂)_nN(CH₂)_m-，其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、3 或 4；和 Ra 选自 C3-C8 环烷基、哌啶基、哌嗪基、(2-或 3-) 吗啉基、四氢异喹诺基、茚满基、四氢萘基、苯基、吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基。(b) 和 (c) 各自被 0-5 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、
20 羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基、C1-C4 烷酰基、C1-C4 烷氧基羰基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代烷氧基和苯基。

本发明还包括式 II 的化合物及其药理学可接受的盐。



式 II

在式 II 中，变量 A2、R1、R2、J、V 和 Z 具有如下定义：

A2 是 C3-C8 环烷基，或部分饱和的或芳香族的杂环基团，其被 0-5

5 个独立地选自下列的取代基取代：

(a) 卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧化、-COOH、-CONH2、-SO2NH2、-SH、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；

(b) C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基氧基、C1-C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基(C1-C6) 烷基、单-和二- (C1-C6 烷基)氨基、单-和二- (C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基、C2-C6 烷酰基、C2-C8 烷酰基氧基、C1-C8 烷氧基羰基、单-和二- (C1-C6 烷基)甲酰胺基、(C3-C7 环烷基)甲酰胺基、单-和二- (C1-C6 烷基)氨基磺酰基、C1-C6 烷基硫、芳香基(C0-C4 烷基)硫、C1-C6 烷基亚磺酰基和 C1-C6 烷基磺酰基；和

15 (c) -Gra, 其中 G 选自 -(CH2)n-、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、-(CH2)nO(CH2)m-和-(CH2)nN(CH2)m-, 其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、3 或 4；和 Ra 选自 C3-C8 环烷基、C2-C7 单环的杂环烷基、C5-C10 二环的杂环烷基、茛满基、四氢萘基、芳香基、杂环芳香基。(b) 和 (c)各个被独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、C1-C4

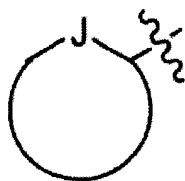
烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基、C2-C4 烷酰基、
C1-C4 烷氧基羰基、C1-C2 卤代烷基、和 C1-C2 卤代烷氧基和苯基。

V 是 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基或缺失。

Z 是羰基、硫代羰基、亚氨基。

- 5 R1 和 R2 是氢、或 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基，其中的
各个被 0-3 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、C1-C4
烷氧基、C1-C2 卤代烷基、和 C1-C2 卤代烷氧基；或 R1 和 R2 连接起
来形成 5-7 元饱和的或单不饱和的环，该环任选地含有一个额外的选自
N、S 和 O 的杂原子；其中的 5-7 元饱和的或单不饱和的环被 0-3 个独
10 立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4
烷氧基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代
烷氧基

基团：



- 是一组结构式 (i)，它是饱和的、或部分饱和的、或芳香族的杂环基团，
15 其中 J 是 O、S 或被 0-5 个独立地选自上述的(a)、(b)和(c)的取代基取代
的 NR₃。

R₃ 是

(d) 氢、C1-C2 卤代烷基或 C1-C2 卤代烷氧基；

(e) C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C4 烷氧基(C1-C 烷基)

或氨基(C1- C6)烷基;

(f)-LRb, 其中 L 选自 $-(CH_2)_r-$ 、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、
- $(CH_2)_rO(CH_2)_s-$ 和 $-(CH_2)_rN(CH_2)_s-$, 其中 r 和 s 独立地为 0、1、2、3
或 4; 和 Rb 选自 C3-C8 环烷基、C2-C7 单环的杂环烷基、C5-C10 双环
5 的杂环烷基、茚满基、四氢萘基、芳香基、杂芳香基; (e)和(f)被 0-5 个
独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4
烷氧基、单-和二-C1-C4 烷基) 氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷
氧基、苯基。

本发明的某些具体实施方案涉及到式 II 的化合物和盐, 其中 Z 是
10 羧基。

另外的一些具体实施方案涉及到式 II 的化合物和盐, 其中 V 缺失
或为 C1-C4 烷基。

本发明包括式 II 的化合物和盐, 其中 R1 和 R2 独立地是氢或甲基。

本发明还提供了式 II 的化合物和盐, 其中 A2 是 C5-C7 环烷基、
15 苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、萘基、苯并噻唑基、苯并二氧基、
喹啉基、异喹啉基, 其中的每一个被 0-5 个独立地选自(a)、(b)和(c)的取
代基取代, 其中的(a)、(b)和(c)的含义和上述式 II 中对这些变量的定义
完全相同。

在某些具体实施方案中, 本发明提供了式 II 的化合物和盐, 其中
20 A2 是 C5-C7 环烷基、苯基、吡啶基、萘基、嘧啶基、吡嗪基、苯并噻
唑基、苯并二氧基、喹啉基、异喹啉基, 其中的每一个被 0-5 个独立地
选自(a)、(b)和(c)的取代基取代; 和(a)选自卤素、羟基、氰基、氨基、

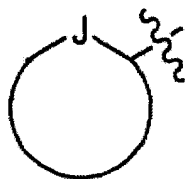
硝基、氧、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、C1-C₂ 卤代烷基和 C1-C₂ 卤代烷氧基；(b)选自 C1-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C1- C₆ 烷氧基、C₂-C₆ 烷酰基、C1- C₈ 烷氧基羰基；和(c)是-GR_a，其中 G 选自

5 -(CH₂)_n-、C₂-C₄ 烯基、C₂-C₄ 炔基、-(CH₂)_nO(CH₂)_m- 和

-(CH₂)_nN(CH₂)_m-, n 和 m 独立地为 0、1、2、3 或 4；和 R_a 选自 C₃-C₈ 环烷基、哌啶基、哌嗪基、(2-或 3-) 吗啉基、四氢异喹啉基、茛满基、四氢萘基、苯基、吡啶基、苯并噻吩基、和苯并呋喃基。(b) 和(c)中的每一个被 0-5 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、C1-C₄ 烷基、C1-C₄ 烷氧基、单-和二-(C1-C₄ 烷基)氨基、C₂-C₄ 烷酰基、

10 C1-C₄ 烷氧基羰基、C1-C₂ 卤代烷基、C1-C₂ 卤代烷氧基和苯基。

本发明涉及式 II 的化合物和盐，其中



是一组结构式(i)，其中结构式(i)是杂芳香基，它是吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡咯基、呋喃基、吡唑基、唑基、噻唑基、三唑基、噻二唑基、恶唑基、异恶唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并恶二唑基、苯并[d]恶唑基、二氢苯并二氧基、吲哚基、吡唑啉嘧啶基、噻吩吡唑基，在式 II 中，这些基团的定位是这样的：杂原子 J 紧邻（被一个单、双或芳香族共价键隔开）结构式(i)的该基团的连接位点，结构式(i)的该基团被 0-5 个独立地选自(a)、(b)和(c)的取代基独立取代，其中

15 恶唑基、异恶唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并恶二唑基、苯并[d]恶唑基、二氢苯并二氧基、吲哚基、吡唑啉嘧啶基、噻吩吡唑基，在式 II 中，这些基团的定位是这样的：杂原子 J 紧邻（被一个单、双或芳香族共价键隔开）结构式(i)的该基团的连接位点，结构式(i)的该基团被 0-5 个独立地选自(a)、(b)和(c)的取代基独立取代，其中

20 (a)、(b)和(c)的含义和前文式 II 中对这些变量的定义完全相同。

J 是 S、O 或 NR₃。

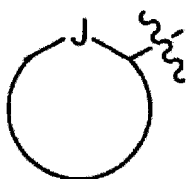
而 R3 是

d) 氢、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代烷氧基；

e) C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C4 烷氧基 (C1-C4 烷基)、或氨基 (C1-C6 烷基)；或

- 5 f) -LRb, 其中 L 选自 $-(CH_2)_r$ 、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、 $-(CH_2)_rO(CH_2)_s$ -, 其中 r 和 s 独立地为 0、1、2、3 或 4；和 Rb 选自 C3-C8 环烷基、C2-C7 单环的杂环烷基、C5-C10 二环的杂环烷基、茚满基、四氢萘基、芳香基、杂环芳香基；(e)和(f)中的每一个被 0-5 个选自下列的取代基取代：羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-(C1-C4
- 10 烷基) 氨基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代烷氧基和苯基。

本发明的某些具体实施方案涉及式 II 的化合物和盐，其中



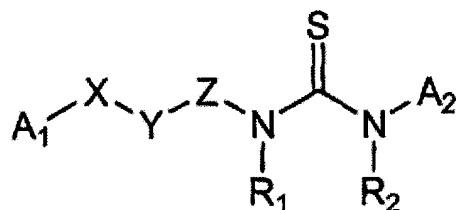
- 是一组结构式(i)，其是杂芳基，是吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡咯基、呋喃基、吡唑基、唑基、噻唑基、三唑基、噻二唑基、恶唑基、异恶唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并恶二唑基、苯并
- 15 恶唑基、二氢苯并二氧基、吲哚基、吡唑啉嘧啶基、噻吩吡唑基；在结构式 II 中，这些基团的定位是这样的：杂原子 J 紧邻（被一个单、双或芳香族共价键隔开）结构式(i)该基团的连接位点，该结构式(i)该基团被 0-5 个选自下列的取代基取代：(a) 卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤

代烷氧基；(b) Cl-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、Cl- C6 烷氧基、
C2-C6 烷酰基、Cl- C8 烷氧基羰基；和(c)-Gra，其中 G 选自 $-(CH_2)_n-$ 、
C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 和 $-(CH_2)_nN(CH_2)_m-$ ，其中
n 和 m 独立地为 0、1、2、3 或 4；和 Ra 选自 C3-C8 环烷基、哌啶基、
5 哌嗪基、(2-或 3-) 吗啉基、四氢异喹啉基、茛满基、四氢萘基、苯基、
吡啶基、苯并噻吩基、和苯并呋喃基。(b) 和(c)中的每一个被 0-5 个选
自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、Cl-C4 烷基、Cl-C4 烷氧基、
单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C2-C4 烷酰基、Cl-C4 烷氧基羰基、Cl-C2
卤代烷基、Cl-C2 卤代烷氧基和苯基。其中(a)、(b)和(c)的含义和前文式
10 II 中对这些变量的定义完全相同。

J 是 S、O 或 NR_3 。

R3 是(d)氢；(e) C1-C6 烷基；或 (f) -LRb，其中 L 选自 $-(CH_2)_r-$ 、
 $-(CH_2)_rO(CH_2)_s-$ ，其中 r 和 s 独立地为 0、1、2、3 或 4；和 Rb 选自 C3-C8
环烷基、哌啶基、(2-或 3-) 吗啉基、茛满基、四氢萘基、苯基、吡啶
15 基；其中 (e) 和(f)中的每一个被 0-5 个下列取代基取代：卤素、羟基、
氨基、Cl-C4 烷基、Cl-C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、Cl-C2 卤
代烷基、Cl-C2 卤代烷氧基和苯基。

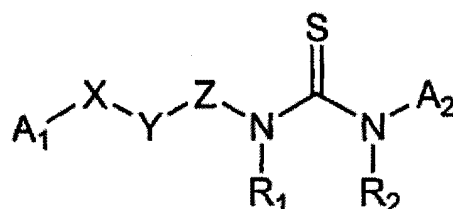
本发明包括式 III 的化合物和盐，其中 V 和 W 缺失。



式 III

结构式 III 中的变量 A1、X、Y、Z、R1 和 R2 的含义和式 I 中或式 IA 中阐明的完全一致。在某些式 III 的化合物和盐中, R1 和 R2 都是氢。

本发明包括式 IV 的化合物和盐, 其中 V 和 W 缺失

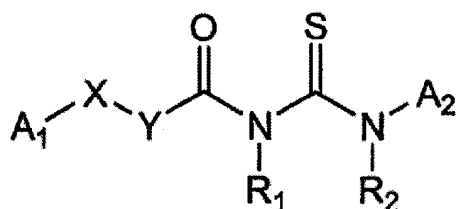


5

式 IV

式 IV 中的变量 A1、X、Y、Z、R1 和 R2 的含义和式 I 中或式 IA 中定义的完全一致。在某些式 IV 的化合物和盐中, R1 和 R2 都是氢。

本发明还包括式 V 的化合物和盐, 其中 V 和 W 缺失, 而 Z 是羧基。

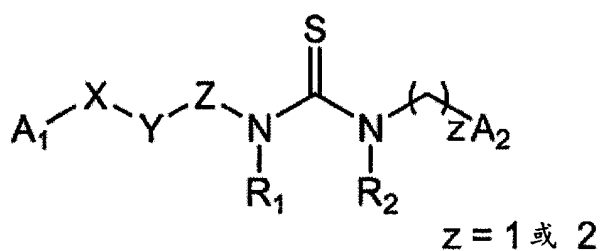


10

式 V

式 V 中的变量 A1、X、Y、R1 和 R2 的含义和式 I 中或式 IA 中阐明的完全一致。在某些式 V 的化合物和盐中, R1 和 R2 都是氢。

本发明包括式 VI 的化合物和盐, 其中 V 是 C1-C2 烷基, W 缺失。



式 VI

式 VI 中的变量 Al、X、Y、R1 和 R2 的含义和式 I 中或式 IA 中定义的完全一致。在某些式 VI 的化合物和盐中，R1 和 R2 都是氢。

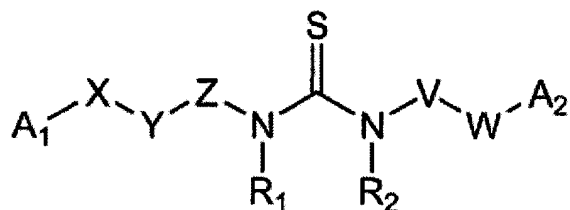
本发明还包括式 VI 的化合物和盐，其中 X 和 Y 缺失，和 Z 是羰基。5 本发明还包括式 VI 的化合物和盐，其中 X 是氧，Y 是 Cl-C2 烷基，而 Z 是羰基。

本发明包括上述任何一结构式的化合物和盐，其中 R1 和 Ra 是氢、Cl-C4 烷基、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基，其中的每一个被 0-3 个下列取代基中任一项独立取代：卤素、羟基、氨基、Cl-C4 烷氧基、Cl-C2 卤代10 烷基、Cl-C2 卤代烷氧基。在某些上述结构式的化合物和盐中，R1 和 R2 是氢、甲基、乙基。本发明还包括满足下列条件的上述结构式的化合物和盐：R1 和 R2 都是氢。

本发明包括满足下列条件的上面任何一个式的化合物和盐：R1 和 R2 连接起来形成五到七元的饱和的或单不饱和的环，该环上含有额外的15 的杂原子：N、S 或 O；该五到七元的饱和的或单不饱和的环被 0 到 3 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、Cl-C4 烷基、Cl-C4 烷氧基、单-和二-（C0-C4 烷基）氨基、Cl-C2 卤代烷基、Cl-C2 卤代烷氧基。

本发明包括满足下列条件的上面任何一个式的化合物和盐：R1 和20 R2 连接起来形成五到七元的饱和的或单不饱和的环，环上不含有额外的杂原子。该五到七元的饱和的或单不饱和的环被 0 到 3 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、Cl-C2 烷基、Cl-C2 烷氧基。

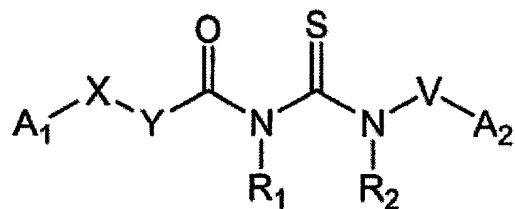
例如, 本发明包括式 VII 的化合物和盐:



式 VII

其中, R4 代表 0 到 2 个从下列取代基中独立选择的取代基: 卤素、羟基、氨基、Cl-C4 烷基、Cl-C4 烷氧基, 单-和二- (C0-C4 烷基) 氨基、
5 Cl-C2 卤代烷基、Cl-C2 卤代烷氧基。变量 A1、A2、V、W、X、Y 和 Z 的含义和式 I 中或式 IA 中定义的完全一致。在某些式 VII 的化合物和盐中, Z 是羰基。

本发明还包括式 VIII 的化合物和盐:



式 VIII

10 其中, V 和 Y 是 Cl-C4 烷基; 变量 A1、A2、V 和 X 的含义和式 I 中或式 IA 中定义的完全一致。在某些式 VIII 的化合物中, R1 和 R2 优选是氢。

本发明包括式 I、IA、III、IV、VI 和 VII 的化合物和盐, 其中 Z 是硫代羰基。

15 本发明包括满足下列条件的式 I、IA、III、IV、VI 和 VII 的化合

物和盐：Z 是亚氨基或烷基亚氨基。在其它具体实施方案中，本发明包括满足下列条件的式 I、IA、III、IV、VI 和 VII 的化合物和盐：Z 是亚氨基或烷基亚氨基。

5 本发明包括满足下列条件的式 I、IA、III、IV、VI 和 VII 的化合物和盐：Z 是羰基。

本发明包括满足下列条件的上面任何一个式的化合物和盐：X 是氧、Y 是-CH₂-。

本发明包括满足下列条件的上面任何一个式的化合物和盐：X 和 Y 缺失。

10 本发明包括满足下列条件的上面任何一个式的化合物和盐：A1 是 C1-C6 烷基，C3-C8 环烷基，部分不饱和的或芳香族的碳环基团，或饱和的、部分不饱和的或芳香族的杂环基团；和 A2 是苯基、萘基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基。

A1 和 A2 中的每一个被 0 到 5 个选自下列的取代基取代：

15 (a) 卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；和

(b) C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基氧基、C1-C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基(C1-C6)烷基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基、C2-C6 烷酰基、C2-C8 20 烷酰基氧基、C1-C8 烷氧基羰基、单-和二-(C1-C6 烷基)甲酰胺基、(C3-C7 环烷基)甲酰胺基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基磺酰基、C1-C6 烷基硫、芳香基(C0-C4 烷基)硫、C1-C6 烷基亚磺酰基和 C1-C6 烷基磺酰基；和

(c)-GRa, 其中 G 选自 $-(CH_2)_n-$ 、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、
 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 和 $-(CH_2)_nN(CH_2)_m-$, 其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、
3 或 4; 和 Ra 选自 C3-C8 环烷基、C2-C7 单环的杂环烷基、C5-C10 二环
的杂环烷基、茛满基、四氢萘基、芳香基、杂环芳香基。(b) 和(c)各个
5 被独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、
C1-C4 烷氧基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基、C2-C4 烷酰基、C1-C4 烷氧
基羰基、C1-C2 卤代烷基、和 C1-C2 卤代烷氧基和苯基。

本发明包括满足下列条件的上面任何一个式的化合物和盐: A1 是
C1-C6 烷基, C3-C8 环烷基, 部分不饱和的或芳香族的碳环基团, 或饱
10 和的、部分不饱和的或芳香族的杂环基团; 和 A2 是苯基、萘基、吡
啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、或融合到一个五到七元的杂环烷基
环上的且含 1 或 2 个下列杂原子的苯基: N, O 和 S。

A2 被 0 到 5 个独立地选自下列的取代基取代:

(i) 卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、C1-C2 卤代烷基、和 C1-C2
15 卤代烷氧基; 和

(ii) C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C2-C6
烯基氧基、C1-C6 烷氧基羰基、C1-C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基(C1-C6)
烷基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷
基、C2-C6 烷酰基;

20 (iii)-Gra, G 选自 $-(CH_2)_n-$ 、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、
 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 和 $-(CH_2)_nN(CH_2)_m-$, 其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、
3 或 4; 和 Ra 选自 C3-C8 环烷基、哌啶基、哌嗪基、(2-或 3-) 吗啉基、

硫代吗啉基、四氢呋喃基、吡咯烷基、十氢-异喹啉基、茚满基、四氢萘基、苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基；(ii) 和(iii)中的每一个被0到3个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-（C0-C4 烷基）氨基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代烷氧基和苯基。

本发明包括满足下列条件的上面任何一个式的化合物和盐：A1 是芳香基、部分不饱和的杂环基团、或杂芳香基团

A1 被0到5个独立地选自下列的取代基取代：

(a) 卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；和

(b) C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基氧基、C1-C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基(C1-C6)烷基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基、C2-C6 烷酰基、C2-C8 烷酰基氧基、C1-C8 烷氧基羰基、单-和二-(C1-C6 烷基)甲酰胺基、(C3-C7 环烷基)甲酰胺基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基磺酰基、C1-C6 烷基硫、芳香基(C0-C4 烷基)硫、C1-C6 烷基亚磺酰基和 C1-C6 烷基磺酰基；和

(c) -GRa, 其中 G 选自 -(CH₂)_n-、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-和-(CH₂)_nN(CH₂)_m-, 其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、3 或 4；和 Ra 选自 C3-C8 环烷基、C2-C7 单环的杂环烷基、C5-C10 二环的杂环烷基、茚满基、四氢萘基、芳香基、杂环芳香基。(b) 和(c)各个被独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基、C2-C4 烷酰基、C1-C4 烷氧

基羰基、C1-C2 卤代烷基、和 C1-C2 卤代烷氧基和苯基。

本发明包括满足下列条件的上面任何一个式的化合物和盐：A1 是苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡咯基、呋喃基、吡唑基、唑基、噻唑基、三唑基、噻二唑基、恶唑基、异恶唑基、苯并呋喃基、
5 苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并恶二唑基、苯并恶唑基、二氢苯并二氧烯基、吲哚基、吡唑嘧啶基、噻吩吡唑基、苯并吡喃基或 4H-苯并吡喃基；A1 被 0 到 5 个选自下列的取代基取代：

- (a) 卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；和
10 (b) C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基氧基、C1-C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基(C1-C6)烷基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基、C2-C6 烷酰基、C2-C8 烷酰基氧基、C1-C8 烷氧基羰基、单-和二-(C1-C6 烷基)甲酰胺基、(C3-C7 环烷基)甲酰胺基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基磺酰基、C1-C6 烷基硫、芳香
15 基(C0-C4 烷基)硫、C1-C6 烷基亚磺酰基和 C1-C6 烷基磺酰基；和

- (c)-GRa, 其中 G 选自 -(CH₂)_n-、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-和-(CH₂)_nN(CH₂)_m-, 其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、3 或 4；和 Ra 选自 C3-C8 环烷基、C2-C7 单环的杂环烷基、C5-C10 二环的杂环烷基、茚满基、四氢萘基、芳香基、杂环芳香基。(b) 和(c)各个
20 被独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基、C2-C4 烷酰基、C1-C4 烷氧基羰基、C1-C2 卤代烷基、和 C1-C2 卤代烷氧基和苯基。

本发明包括满足下列条件的上面任何一个式的化合物和盐：A1 是

苯基、萘基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、
嘧啶-5-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、噻唑-4-基、吡咯-1-基、吡咯-2-基、
吡咯-3-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、吡唑-1-基、吡唑-2-基、吡唑-4-基、
5 吡唑-5-基、唑-1-基、唑-2-基、唑-4-基、唑-5-基、噻唑-2-基、噻唑-4-
基、噻唑-5-基、1, 2, 3-三唑-4-基、1, 2, 3-噻二唑-4-基、1, 2, 3-噻
二唑-5-基、恶唑-2-基、异恶唑-4-基、异恶唑-5-基、异恶唑-3-基、异恶
唑-4-基、异恶唑-5-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-3-基、苯并吡喃-2-基、
苯并吡喃-3-基、苯并吡喃-4-基、苯并[d]恶唑-2-基、苯并噻唑-2-基、苯
10 并噻吩-2-基、4H-苯并吡喃-2-基、苯并[c][1, 2, 5]恶二唑基、2, 3-二
氢苯并[1, 4]二恶英-2-基、吡唑[1, 5-a]嘧啶-6-基、二氢苯并[1, 4]二恶
英-3-基、吲哚-2-基、吡唑[1, 5-a]嘧啶-5-基、1H-噻吩[2,3-c]吡唑-4-基、
1H-噻吩[2,3-c]吡唑-5-基。

在这个具体实施方案中，A1 被 0 到 5 个选自下列的取代基取代：

15 (a) 卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、
-SH、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；和

(b) C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯
基氧基、C1-C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基(C1-C6)烷基、单-和二-(C1-C6
烷基)氨基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基、C2-C6 烷酰基、C2-C8
20 烷酰基氧基、C1-C8 烷氧基羰基、单-和二-(C1-C6 烷基)甲酰胺基、(C3-C7
环烷基)甲酰胺基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨磺酰基、C1-C6 烷基硫、芳香
基(C0-C4 烷基)硫、C1-C6 烷基亚磺酰基和 C1-C6 烷基磺酰基；和

(c)-GRa, 其中 G 选自 $-(CH_2)_n-$ 、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、
- $(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 和 $-(CH_2)_nN(CH_2)_m-$, 其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、
3 或 4; 和 Ra 选自 C3-C8 环烷基、C2-C7 单环的杂环烷基、C5-C10 二环
的杂环烷基、茚满基、四氢萘基、芳香基、杂环芳香基。(b) 和(c)各个
5 被独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、
C1-C4 烷氧基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基、C2-C4 烷酰基、C1-C4 烷氧
基羰基、C1-C2 卤代烷基、和 C1-C2 卤代烷氧基和苯基。

可选择地, A1 上可能的取代基可以是 0 到 5 个选自下列的取代基:

(a) 卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧化、C1-C2 卤代烷基、和
10 C1-C2 卤代烷氧基;

(b) C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基(C1-C4)
烷基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基;
和

(c)-GRa 选自 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 和 $-(CH_2)_nN(CH_2)_m$, 和
15 Ra 选自 C3-C8 环烷基、含有 1 或 2 个杂原子 (选自 O、S 和 N) 5 或 6
元杂环烷基、含有 1、2 或 3 个杂原子 (选自 O、S 和 N) 的 5 或 6 元
杂环芳香族基团、茚满基和苯基; (b) 和(c)中的每一个被 0 到 5 个选自
下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、
单-和二-(C1-C4 烷基)氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基。

20 本发明包括满足下列条件的上面任何一个式的化合物和盐: A1 是
C1-C6 烷基、C3-C7 环烷基、C2-C7 单环的杂环烷基。

在这些具体实施方案中, A1 被 0 到 5 个下列取代基取代:

(a)卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；和

(b)Cl-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、Cl-C6 烷氧基、C2-C6 烯基氧基、Cl-C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基(Cl-C6)烷基、单-和二-(Cl-C6 烷基)氨基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基、C2-C6 烷酰基、C2-C8 烷酰基氧基、C1-C8 烷氧基羰基、单-和二-(C1-C6 烷基)甲酰胺基、(C3-C7 环烷基)甲酰胺基、单-和二-(Cl-C6 烷基)氨基磺酰基、Cl-C6 烷基硫、芳香基(C0-C4 烷基)硫、C1-C6 烷基亚磺酰基和 C1-C6 烷基磺酰基；和

(c)-GR_a, 其中 G 选自 -(CH₂)_n-、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、
10 -(CH₂)_nO(CH₂)_m-和-(CH₂)_nN(CH₂)_m-, 其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、3 或 4；和 R_a 选自 C3-C8 环烷基、C2-C7 单环的杂环烷基、C5-C10 二环的杂环烷基、茛满基、四氢萘基、芳香基、杂环芳香基；(b) 和(c)各个被独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基、C2-C4 烷酰基、Cl-C4 烷氧基羰基、C1-C2 卤代烷基、和 C1-C2 卤代烷氧基和苯基。
15

本发明还包括满足下列条件的上面任何一个式的化合物和盐：A1 是 C1-C6 烷基、C3-C7 环烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基。

A1 可被 0 到 5 个下列取代基取代：

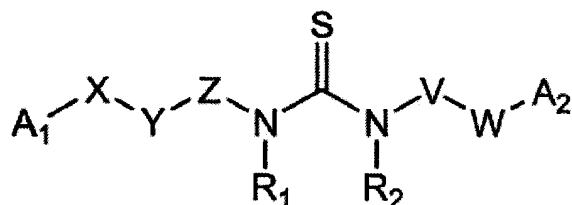
(a)卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、
20 -SH、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；

(b)Cl-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、Cl-C6 烷氧基、C2-C6 烯基氧基、Cl-C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基(C1-C6)烷基、单-和二-(Cl-C6

烷基)氨基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基、C2-C6 烷酰基、C2-C8 烷酰基氧基、C1-C8 烷氧基羰基、单-和二-(C1-C6 烷基)甲酰胺基、(C3-C7 环烷基)甲酰胺基、单-和二-(C1-C6 烷基)氮磺酰基、C1-C6 烷基硫、芳香基 C0-C4 烷基)硫、C1-C6 烷基亚磺酰基、C1-C6 烷基磺酰基；和

- 5 (c)-Gra, G 选自 - (CH₂)_n -、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、
-(CH₂)_nO(CH₂)_m-和-(CH₂)_nN(CH₂)_m, 其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、
3 或 4, 和 Ra 选自 C3-C8 环烷基和苯基。

本发明包括式 1 的化合物和药理学可接受的盐



式 1

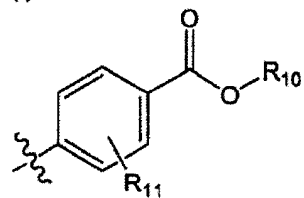
- 10 式 1 中的变量 A1、V、W、X、Y、Z、R1 和 R2 的定义如下：

A1 是任意取代的二-烷基氨基，任意取代的芳香基，任意取代的五元或六元芳香杂环基团，其五元的芳香杂环融合到苯环上的任意取代的二环芳香杂环基团，具有两个六元环的任意取代的部分饱和或芳香族杂环基团，含有至少一个 N 原子和 0 或 1 个其它杂原子的任意取代的 5 到 7 元杂环烷基，含有至少一个 N 原子和 0 或 1 个其它杂原子的任意取代的不饱和的 5 到 7 元杂环烷基，或含有一个 N 原子和 0 或 3 个其它杂原子的融合或螺旋的八到十一元二环杂环烷基。

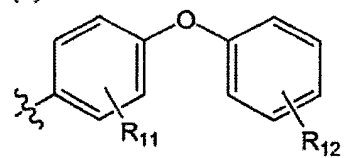
15

A2 是

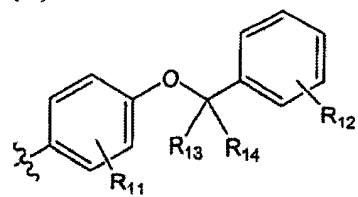
(i)



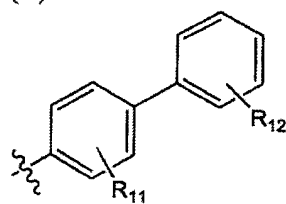
(ii)



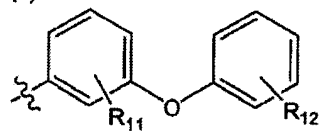
(iii)



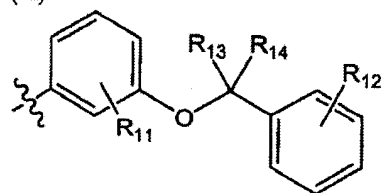
(iv)



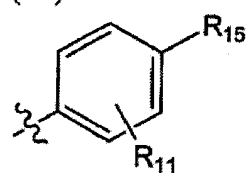
(v)



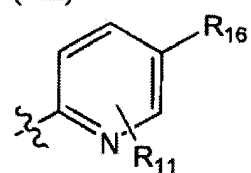
(vi)



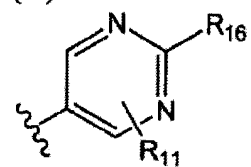
(vii)



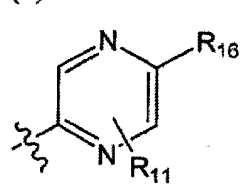
(viii)

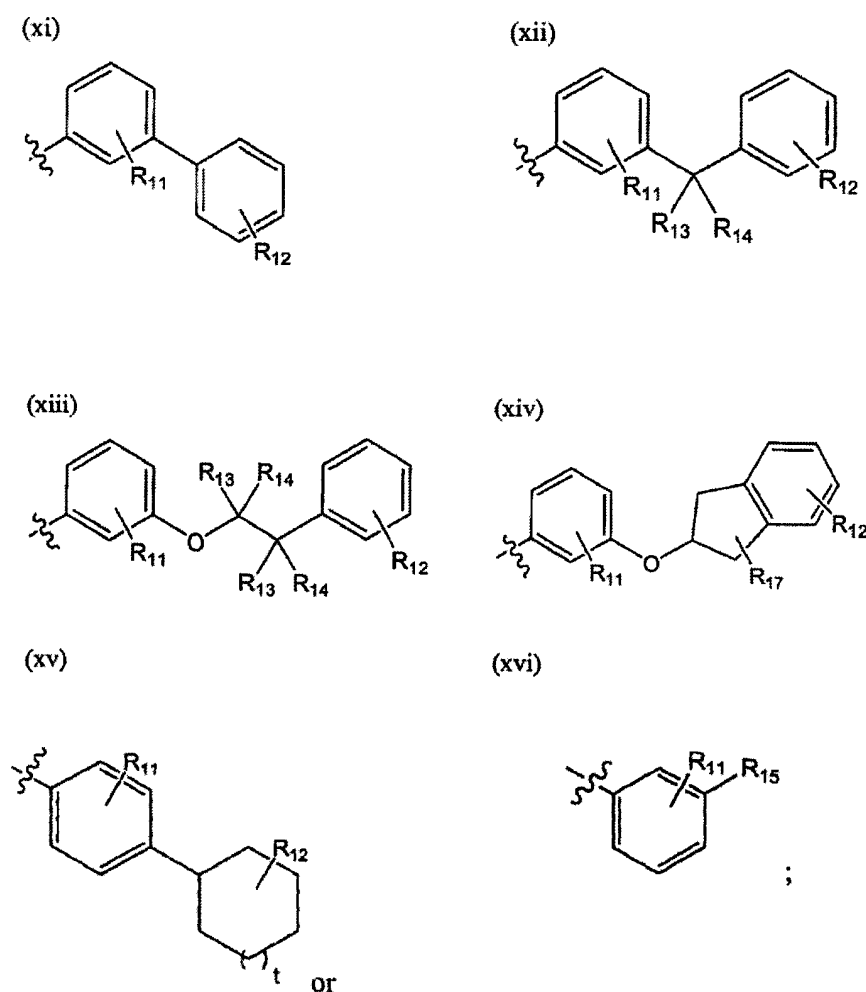


(ix)



(x)





X 和 W 独立地是 O、S、NR 或缺失, R 是氢、任意取代的 C1-C6 烷基或任意取代的芳香基(C0-C4 烷基)。

5 V 是 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C3-C7 环烷基或缺失。

Y 是 C1-C6 烷基、C3-C7 环烷基取代的 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C3-C7 环烷基或缺失; 其中当 V 缺失时, W 也缺失。

Z 是羰基、硫代羰基、亚氨基或 C1-C6 烷基亚氨基。

变量 t 是 0 或 1;

10 R1 和 R2 是氢, 或 R1 和 R2 是 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基或 C2-C6 炔

基, 其中的每一个被 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基取代:
卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷氧基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基; 或 R1 和 R2 融合起来形成五到七元的饱和的或单不饱和的环, 该环中可以含有一个额外的选自 N、S 和 O 的杂原子, 该五到七元的饱和的或单不饱和的环被 0 到 3 个选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-(C1-C4 烷基) 氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基。

R10 是 C1-C6 烷基。

R11 和 R12 各自代表 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基:
10 卤素、羟基、氨基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、单-和二-(C1-C6 烷基) 氨基、C2-C6 烷酰基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基和苯基。

R13 和 R14 在每一种情况下都独立地选自氢和 C1-C4 烷基。

R15 是 C4-C6 烷氧基或 C4-C6 烷基。

R16 是 C2-C6 烷氧基或 C2-C6 烷基。

15 R17 代表 0 到 2 个从下列取代基中独立选择的取代基: 卤素、甲基、甲氧基。

本发明也包括某些式 1 的化合物和盐 (上文), 它们被称为式 1A 的化合物, 其中 A2 和 R10-R17 的含义和上文式 1 的化合物和盐中的这些变量的含义完全相同, 但这里 A1、V、W、X、Y、Z、R1 和 R2 的定义如下:

20 A1 是二-(C1-C6 烷基)氨基、芳香基、五到六元杂芳香基, 五元的芳香杂环融合到苯环上而形成的二环的杂芳香基, 有两个六元环的部

分饱和的或芳香族的杂环基团, 含有至少一个 N 原子和 0 或 1 个其它杂原子的五到七元杂环烷基, 含有至少一个 N 原子和 0 或 1 个其它杂原子的部分不饱和的五到七元杂环烷基, 或含有至少一个 N 原子和 0 或 3 个其它杂原子的、融合的或螺旋的八到十一元二环杂环烷基, 其中的每一个 A1 被 0 到 5 个从下列取代基中独立选择的取代基取代:

(a) 卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基; 和

(b) C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基氧基、C1-C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基(C1-C6)烷基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基、C2-C6 烷酰基、C2-C8 烷酰基氧基、C1-C8 烷氧基羰基、单-和二-(C1-C6 烷基)甲酰胺基、(C3-C7 环烷基)甲酰胺基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基磺酰基、C1-C6 烷基硫、芳香基(C0-C4 烷基)硫、C1-C6 烷基亚磺酰基和 C1-C6 烷基磺酰基; 和

(c)-GR_a, 其中 G 选自 -(CH₂)_n-、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-和-(CH₂)_nN(CH₂)_m-, 其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、3 或 4; 和 R_a 选自 C3-C8 环烷基、C2-C7 单环的杂环烷基、C5-C10 二环的杂环烷基、茛满基、四氢萘基、芳香基、杂环芳香基; (b) 和(c)各个被独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基、C2-C4 烷酰基、C1-C4 烷氧基羰基、C1-C2 卤代烷基、和 C1-C2 卤代烷氧基和苯基。

X 和 W 独立地为 O、S、NR 或缺失, 其中 R 是氢或 C1-C6 烷基或芳香基 (C0-C4 烷基), 其中的每一个被 0 到 5 个独立地选自下列的取

代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代烷氧基、Cl-C6 烷基、Cl- C6 烷氧基、单-和二-(Cl-C6 烷基)氨基。

V 是 Cl-C6 烷基、C2-C6 烯基、C3-C7 环烷基或缺失。

- 5 Y 是 Cl-C6 烷基，C3-C7 环烷基取代的 Cl-C6 烷基、C2-C6 烯基、C3-C7 环烷基或缺失；其中当 V 缺失时，W 也缺失。

Z 羰基、硫代羰基或亚氨基。

- R1 和 R2 是氢，或 R1 和 R2 是 Cl-C6 烷基、C2-C6 烯基或 C2-C6 炔基，其中的每一个被 0 到 3 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷氧基、C1-C2 卤代烷基、和 C1-C2 卤代烷氧基；
10 或 R1 和 R2 融合起来形成五到七元的饱和的或单不饱和的环，环中可以含有一个额外的选自 N、S 和 O 的杂原子，爱五到七元的饱和的或单不饱和的环被 0 到 3 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基)氨基、C1-C2
15 卤代烷基、和 C1-C2 卤代烷氧基。

在某些具体实施方案中，本发明提供了式 I 和式 IA 的化合物和盐，其中 Z 是硫代羰基；或其中 Z 是亚氨基、Cl- C6 烷基亚氨基；或其中 Z 是亚氨基、甲基亚氨基；或其中 Z 是羰基。

- 本发明提供了式 1 和式 1A 的化合物和盐，其中 X 是 O，Y 是-CH₂-，
20 本发明还提供了式 1 和式 1A 化合物和盐，其中 X 是 O，Y 是-CH₂CH₂-，
本发明还提供了式 1 和式 1A 化合物和盐，其中 X 和 Y 缺失。

本发明提供了式 1 和式 1A 的化合物和盐，其中 V 和 W 缺失，或

在其它具体实施方案中，V 是 Cl-C2 烷基且 W 缺失。

本发明提供了式 1 和式 1A 的化合物和盐，其中 R1 和 R2 独立地是氢，或 Cl-C4 烷基，C2-C4 烯基，或 C2-C4 炔基，其中的每一个被 0 到 3 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷氧基、
5 C1-C2 卤代烷基、和 C1-C2 卤代烷氧基；在某些具体实施方案中，R1 和 R2 独立地是氢、甲基或乙基。在某些具体实施方案中，R1 和 R2 都是氢。

本发明提供了式 1 和式 1A 的化合物和盐，其中 R1 和 R2 融合起来形成五到七元饱和的或单不饱和的环，环中可以含有一个额外的选自
10 N、S 和 O 的杂原子，该五到七元饱和的或单不饱和的环被 0 到 3 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-（Cl-C4 烷基）氨基、C1-C2 卤代烷基、和 C1-C2 卤代烷氧基。在某些具体实施方案中，R1 和 R2 融合起来形成五到七元饱和的或单不饱和的环，环中不含额外的杂原子，该五到七元饱和的或单不饱和
15 的环被 0 到 3 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-（Cl-C4 烷基）氨基、C1-C2 卤代烷基、和 C1-C2 卤代烷氧基。

本发明提供了式 1 和式 1A 的化合物和盐，其中 Al 是芳香基、部分不饱和的杂环基团，或芳香杂环，其可被 0 到 5 个独立地选自下面
20 (a)、(b)和(c)的取代基取代。

其中：

(a)卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、

-SH、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；和

(b)C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基氧基、C1-C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基(C1-C6)烷基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基、C2-C6 烷酰基、C2-C8 烷酰基氧基、C1-C8 烷氧基羰基、单-和二-(C1-C6 烷基)甲酰胺基、(C3-C7 环烷基)甲酰胺基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基磺酰基、C1-C6 烷基硫、芳香基(C0-C4 烷基)硫、C1-C6 烷基亚磺酰基和 C1-C6 烷基磺酰基；和

(c)-GRa, 其中 G 选自 $-(CH_2)_n-$ 、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 和 $-(CH_2)_nN(CH_2)_m-$, 其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、3 或 4; 和 Ra 选自 C3-C8 环烷基、C2-C7 单环的杂环烷基、C5-C10 二环的杂环烷基、茚满基、四氢萘基、芳香基、杂环芳香基; (b) 和(c)各个被独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基、C2-C4 烷酰基、C1-C4 烷氧基羰基、C1-C2 卤代烷基、和 C1-C2 卤代烷氧基和苯基。

15 在一些具体实施方案中, 式 1 和式 1A 中的 A1 是苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡咯基、呋喃基、吡唑基、唑基、噻唑基、三唑基、噻二唑基、恶唑基、异恶唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并恶二唑基、苯并恶唑基、二氢苯并二羟基、吲哚基、吡唑嘧啶基、噻吩吡唑基、四氢苯并吡喃基, 其中的每一个被 0 到 5 个从 (a)、(b)和(c)中独立选择的取代基取代:

其中:

(a)卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、

-SH、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；和

(b)C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基氧基、C1-C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基(C1-C6)烷基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基、C2-C6 烷酰基、C2-C8 烷酰基氧基、C1-C8 烷氧基羰基、单-和二-(C1-C6 烷基)甲酰胺基、(C3-C7 环烷基)甲酰胺基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基磺酰基、C1-C6 烷基硫、芳香基(C0-C4 烷基)硫、C1-C6 烷基亚磺酰基和 C1-C6 烷基磺酰基；和

(c)-GRa, 其中 G 选自 $-(CH_2)_n-$ 、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 和 $-(CH_2)_nN(CH_2)_m-$, 其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、3 或 4；和 Ra 选自 C3-C8 环烷基、C2-C7 单环的杂环烷基、C5-C10 二环的杂环烷基、茛满基、四氢萘基、芳香基、杂环芳香基；(b) 和(c)各个被独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基、C2-C4 烷酰基、C1-C4 烷氧基羰基、C1-C2 卤代烷基、和 C1-C2 卤代烷氧基和苯基。

本发明包括式 1 和式 1A 的化合物和盐，其中 Al 是苯基、萘基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、噻唑-4-基、吡咯-1-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、吡唑-1-基、吡唑-2-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、唑-1-基、唑-2-基、唑-4-基、唑-5-基、噻唑-2-基、噻唑-3-基、噻唑-5-基、1, 2,3-三唑-4-基、1, 2,3-噻二唑-4-基、1, 2,3-噻二唑-5-基、恶唑-2-基、异恶唑-4-基、异恶唑-5-基、异恶唑-3-基、异恶唑-4-基、异恶唑-5-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-3-基、苯并吡喃-2-基、苯并吡喃-3-基、

苯并吡喃-4-基、苯并[d]恶唑-2-基、苯并[d]噻唑-2-基、苯并[b]噻吩-2-基、4H-苯并吡喃-2-基、苯并[c][1,2,5]恶二唑基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-2-基、吡唑[1,5-a]嘧啶-6-基、二氢苯并[b][1,4]二恶英-3-基、咪唑-2-基、吡唑[1,5-a]嘧啶-5-基、1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-4-基、或
 5 1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-4-基。

A1 中的每一个被 0 到 5 个从下列独立选择的取代基取代：

- (a) 卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；和
- (b) C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基氧基、C1-C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基(C1-C6 烷基)、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基、C2-C6 烷酰基、C2-C8 烷酰基氧基、C1-C8 烷氧基羰基、单-和二-(C1-C6 烷基)甲酰胺基、(C3-C7 环烷基)甲酰胺基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基磺酰基、C1-C6 烷基硫、芳香基(C0-C4 烷基)硫、C1-C6 烷基亚磺酰基和 C1-C6 烷基磺酰基；和
- 15 (c)-GRa, 其中 G 选自 -(CH₂)_n-、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、-(CH₂)_nO(CH₂)_m-和-(CH₂)_nN(CH₂)_m-, 其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、3 或 4；和 Ra 选自 C3-C8 环烷基、C2-C7 单环的杂环烷基、C5-C10 二环的杂环烷基、茚满基、四氢萘基、芳香基、杂环芳香基；(b) 和(c)各个被独立地选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、
 20 C1-C4 烷氧基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基、C2-C4 烷酰基、C1-C4 烷氧基羰基、C1-C2 卤代烷基、和 C1-C2 卤代烷氧基和苯基。

在一些具体实施方案中，(a)、(b)和(c)的定义如下：

a)是卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧化、C1-C2 卤代烷基、和 C1-C2 卤代烷氧基;

b)是 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基 (C1-C6)烷基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基、单-和二-C1-C4 烷基)氨基 C1-C4
5 烷基。

c) -GRa, 其中 G 选自 $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 和 $-(CH_2)_nN(CH_2)_m$; 和 Ra 选自 C3-C8 环烷基, 含 1 或 2 个杂原子 (O、S 或 N) 的五到六元杂环烷基, 含 1、2 或 3 个杂原子 (O、S 或 N) 的五到六元杂芳香基, 茚满基和苯基。(b) 和(c)中的每一个被 0 到 5 个
10 独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二- (C1-C4 烷基) 氨基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基。

可选择地, 式 1 或 IA 中的 A1 被 0 到 3 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧化、C1-C2 卤代烷基、和
15 C1-C2 卤代烷氧基、C1-C6 烷基、C1- C6 烷氧基、C1- C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基(C1-C4)烷基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基、单-和二- (C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基。

本发明提供满足下列条件且基本结构为式 1 和式 1A 的化合物和盐: A1 是 C1-C6 烷基、C3-C7 环烷基、C2-C7 单环的杂环烷基, 其中
20 的每一个被 0 到 5 个从 (a)、(b)和(c)中独立选择的取代基取代。

其中

(a)卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、

-SH、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基；和

(b)C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C2-C6 烯基氧基、C1-C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基(C1-C6)烷基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基、C2-C6 烷酰基、C2-C8 烷酰基氧基、C1-C8 烷氧基羰基、单-和二-(C1-C6 烷基)甲酰胺基、(C3-C7 环烷基)甲酰胺基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基磺酰基、C1-C6 烷基硫、芳香基(C0-C4 烷基)硫、C1-C6 烷基亚磺酰基和 C1-C6 烷基磺酰基；和

(c)-GRa, 其中 G 选自 $-(CH_2)_n-$ 、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_m-$ 和 $-(CH_2)_nN(CH_2)_m-$, 其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、3 或 4; 和 Ra 选自 C3-C8 环烷基、C2-C7 单环的杂环烷基、C5-C10 二环的杂环烷基、茛满基、四氢萘基、芳香基、杂环芳香基; (b) 和(c)各个被独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基、C2-C4 烷酰基、C1-C4 烷氧基羰基、C1-C2 卤代烷基、和 C1-C2 卤代烷氧基和苯基。

在某些具体实施方案中, 本发明提供了式 1 和式 1A 的化合物和盐, 其中 A1 是 C1-C6 烷基、C3-C7 环烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、(2-或 3-) 吗啉基, 其中的每一个被 0 到 3 个从(a)、(b)和(c)中独立选择的取代基取代。

其中:

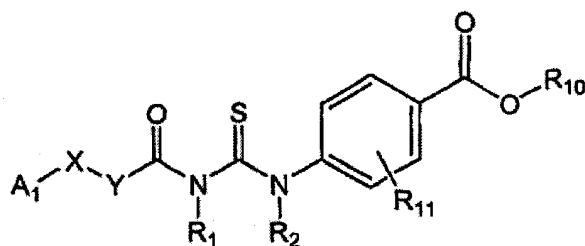
a)是卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、氧、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基;

b)是 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C2-C6

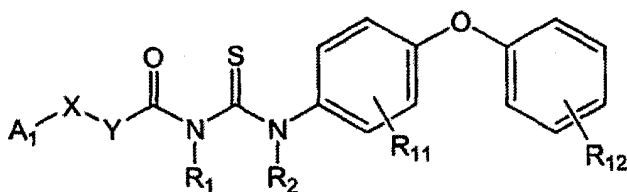
烯基氧基、Cl-C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基(C1-C6)烷基、单-和二-(Cl-C6 烷基)氨基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基、C2-C6 烷酰基、C2-C8 烷酰基氧基、C1-C8 烷氧基羰基、单-和二-(C1-C6 烷基)甲酰胺基、(C3-C7 环烷基)甲酰胺基、单-和二-(Cl-C6 烷基)氨磺酰基、Cl-C6 烷基硫代、
 5 芳香基 (C0-C4 烷基) 硫代、C1-C6 烷基亚磺酰基、C1-C6 烷基磺酰基；
 和

c) -GRa, 其中 G 选自 - (CH₂)_n-、C2-C4 烯基、C2-C4 炔基、
 -(CH₂)_nO(CH₂)_m-和-(CH₂)_nN(CH₂)_m, 其中 n 和 m 独立地为 0、1、2、
 3 或 4；和 Ra 选自 C3-C8 环烷基和苯基。

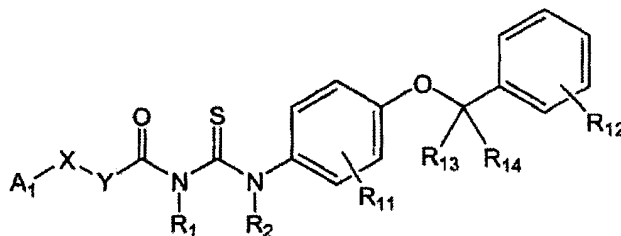
10 [0186]本发明还包括式 2 到结构式 16 的化合物和盐。



式 2

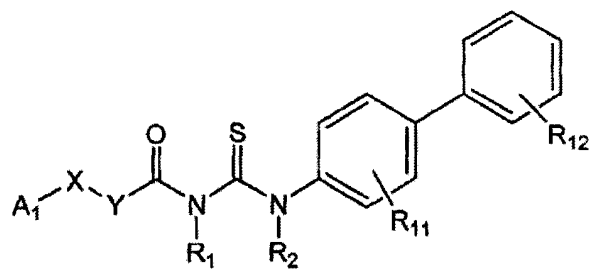


式 3

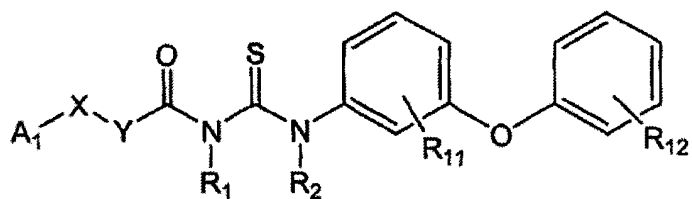


式 4

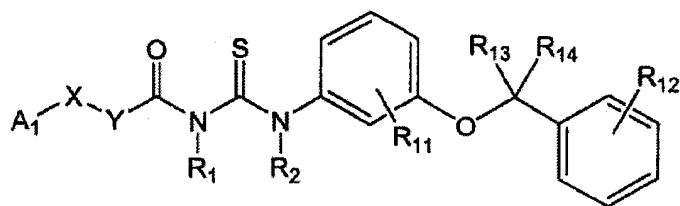
15



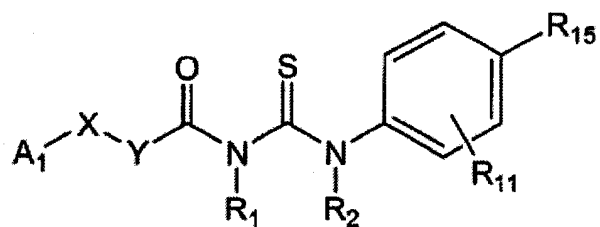
式 5



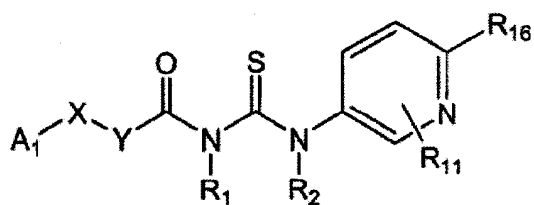
式 6



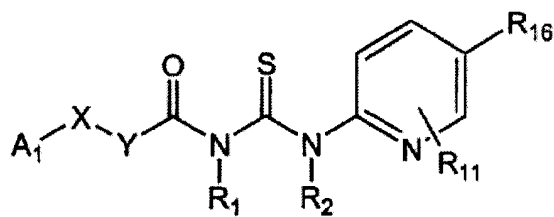
式 7



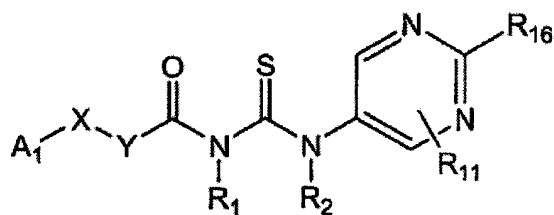
式 8



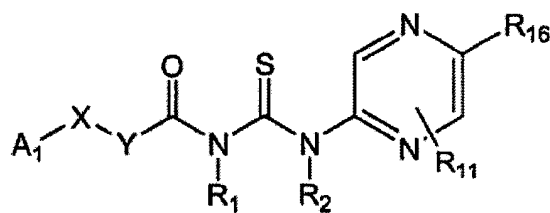
式 9



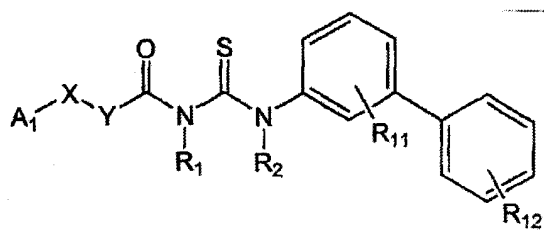
式 10



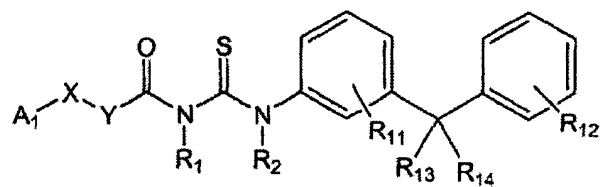
式 11



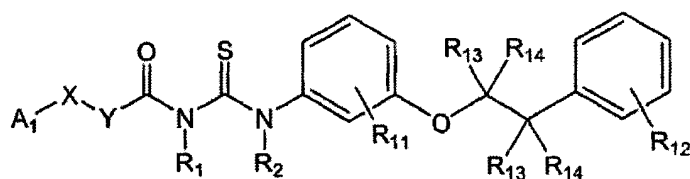
式 12



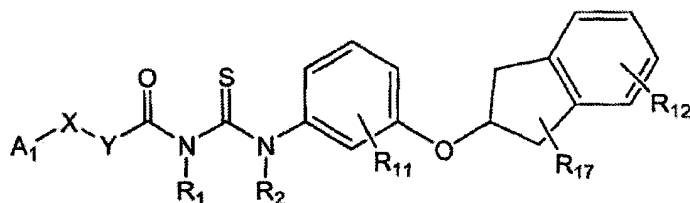
式 13



式 14



式 15



式 16

5

在式 2-16 中, 变量 A1、X 和 Y 的含义和式 I、式 IA 或式 1 中阐明的完全一致。

R1 和 R2 独立地是氢或甲基;

R10 是 C1-C6 烷基;

10 R11 和 R12 各自代表 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基:

卤素、羟基、氰基、Cl-C4 烷基、Cl-C4 烷氧基、单-和二-(Cl-C4 烷基) 氨基, C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基;

R13 和 R14 在每一种情况下都独立地选自氢和甲基;

R15 代表 C4-C6 烷氧基或 C4-C6 烷基;

15 R16 是 C2-C6 烷氧基或 C2-C6 烷基;

R17 代表 0 到 2 个从下列取代基中独立选择的取代基: 卤素、甲基、甲氧基。

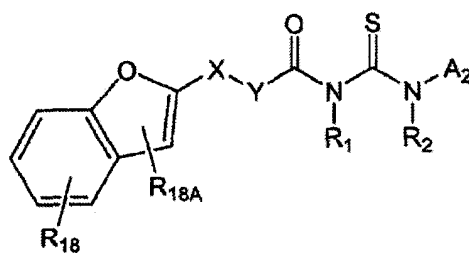
在其它一些具体实施方案中, 本发明提供了式 2 到 16 的化合物和盐, 其中 X 是 NR(它的定义和式 1 中阐明的完全一致), 且 Y 是-CH2-

或-CH₂CH₂-。在另外一些具体实施方案中, 本发明提供了式 2 到 16 的化合物和盐, 其中 X 是 O, 和 Y 是-CH₂-或-CH₂CH₂-或 X 和 Y 都缺失。

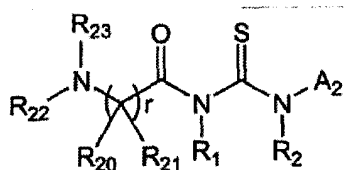
5 变量 A1

本发明提供了式 1 到 16 的化合物和盐, 其中 A 是吡嗪基、吡啶基、quinaxolinyl, 其中的每一个被 0 到 3 个从下列取代中独立选择的取代基取代: 卤素、羟基、氟基、氨基、Cl-C₄ 烷基、Cl-C₄ 烷氧基、单-和二-(Cl-C₄ 烷基)氨基、Cl-C₂ 卤代烷基和 Cl-C₂ 卤代烷氧基;

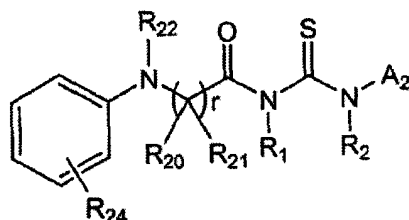
10 本发明提供了式 17 到 29 的化合物和盐:



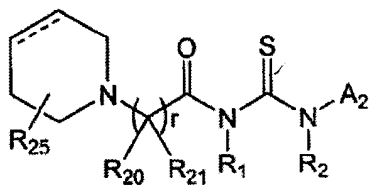
式 17



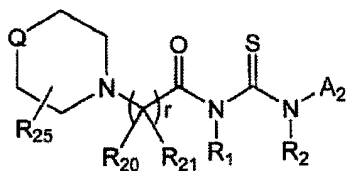
式 18



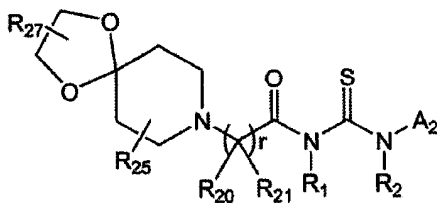
式 19



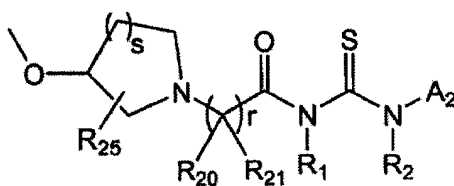
式 20



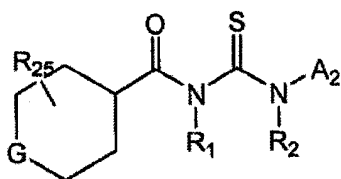
式 21



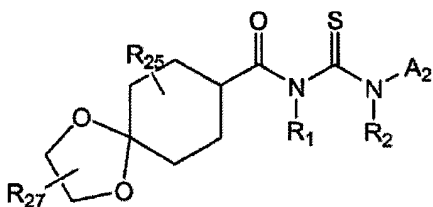
式 22



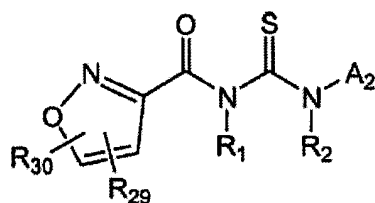
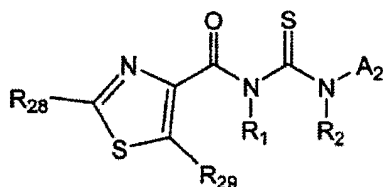
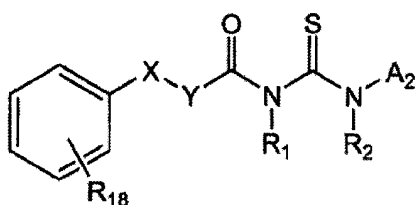
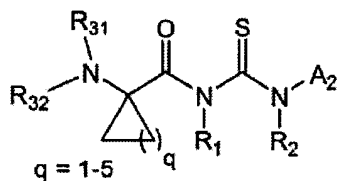
式 23



式 24



式 25



式 17-29 中的变量 A1、R1 和 R2 的含义和式 I 和式 IA 中阐明的完全一致。在某些具体实施方案中，变量 A1、R1 和 R2 的含义和基本式 1 的化合物和盐中阐明的完全一致。在某些具体实施方案中，这些变量的含义和下面的式 17-29 的化合物中阐明的完全一致。

因而，在式 17-29 中，变量 r、s、Q、X、Y、R1、R2、R18A、R18、R20、R21、R22、R23、R24、R25、R27、R28、R29 和 R30 的定义如下：

q 是 1 到 5 之间的整数；

r 是 1、2 或 3;

s 是 1、2 或 3;

X 和 Y 缺失, 和 R1 和 R2 独立地为氢或甲基, 在其它一些具体实施方案中, X 是氧, Y 是-CH₂-

5 R18A 是氢、卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二- (C1-C4 烷基) 氨基、C1-C2 卤代烷基或 C1-C2 卤代烷氧基;

R18 代表 0 到 3 个从下列取代基独立选择的取代基: 卤素、羟基、
10 氰基、氨基、硝基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二- (C1-C4 烷基) 氨基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代烷氧基和苯基;

R20 和 R21 独立地选自氢和 C1-C4 烷基; R20 和 R21 连接形成 C3-C7 环烷基。

R22 和 R23 独立地选自 C1-C6 烷基, 其中的每一个被 0 到 5 个从下列取代基独立选择的取代基取代: 卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C4
15 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二- (C1-C4 烷基) 氨基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代烷氧基;

R24 代表 0 到 3 个独立地选自下列的取代基: 卤素、羟基、氰基、
氨基、硝基、-COOH、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SH、C1-C2 卤代烷基、
C1-C2 卤代烷氧基、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、
20 C2-C6 烯炔氧基、C1-C4 烷氧基(C1-C4 烷基)、氨基(C1-C6) 烷基、单-和二-(C1-C6 烷基)氨基、单-和二-(C1-C4 烷基)氨基 C1-C4 烷基、C2-C6 烷酰基、C2-C8 烷酰基氧基、C1-C8 烷氧基羰基、单-和二-(C1-C6 烷基)

甲酰胺基、(C3-C7 环烷基)甲酰胺基、单-和二- (C1-C6 烷基)氨基磺酰基、
C1-C6 烷基硫代、芳香基 (C0-C4 烷基) 硫、C1-C6 烷基亚磺酰基、C1-C6
烷基磺酰基。在某些具体实施方案中, R24 代表 0 到 3 个从下列取代基
中独立选择的取代基: 卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4
5 烷氧基、单-和二- (C1-C4 烷基) 氨基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代
烷氧基;

R25 和 R27 各自代表 0 到 3 个, 或在某些具体实施方案中 0 到 2
个从下列取代基中独立选择的取代基: 卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C4
烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二- (C1-C4 烷基) 氨基、C1-C2 卤代烷基、
10 C1-C2 卤代烷氧基。在某些具体实施方案中, 本发明包括式 24 和式 25
的化合物和盐, 其中 R25 代表二-(C1-C6 烷基)氨基和 0 到 2 个独立地选
自下列的其它取代基: 卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4
烷氧基、单-和二- (C1-C4 烷基) 氨基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代
烷氧基。

15 R28 是苯基或吡啶基, 其中的每一个代表 0 到 3 个从下列取代基中
独立选择的取代基: 卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷
氧基、单-和二- (C1-C4 烷基) 氨基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代烷
氧基。

R29 是氢、甲基或乙基。

20 R30 是含有 1 个氮原子和 0 或 1 个其它的杂原子 (N、O 或 S) 的
五元杂环芳香取代基, 其被 0 到 2 个独立地选自下列的取代基取代:
卤素、C1-C2 烷基、和 C1-C2 卤代烷氧基。

R31 和 R32 可被从下列取代基中独立选择的取代基取代：Cl-C6 烷基和苯基，其中的每一个被 0 到 3 个从下列取代基中独立选择的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-（C1-C4 烷基）氨基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代烷氧基。

- 5 G 是 O、S、SO₂ 或 NR₂₆，其中 R₂₆ 是氢或 R₂₆ 是 Cl-C6 烷基、苯基、吡啶基或嘧啶基，其中的每一个被 0 到 3 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-（C1-C6 烷基）氨基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代烷氧基。

- Q 是 O、S 或 NR₂₆，其中 R₂₆ 是氢、Cl-C6 烷基、苯基、吡啶基
10 或嘧啶基，其中的每一个被 0 到 3 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氰基、氨基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二-（C1-C6 烷基）氨基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代烷氧基。

- [0213] 本发明包括式 17 到 29 的化合物和盐，其中 A₂ 的含义和上面任意一个式的化合物和盐中所阐述的含义完全一致，例如和结构式
15 中 I、IA、1 对 A₂ 的定义完全一致且在式 2-16 适用。变量 A₂ 在式 2-16 并未出现，因为在这些结构中都用确定的基团代替了 A₂，例如式 3 中，A₂ 的位置上是 4-苯氧基-苯基。这样，本发明包括了式 17-29 的化合物和盐，其中 A₂ 是式 2-16 中 A₂ 位置上出现任一项基团。

- 本发明包括式 I、IA 和 1-16 的化合物和盐，其中 A₁ 是从下面取代
20 基中选择的五元的杂环芳香基：呋喃-2-基、呋喃-3-基、异恶唑-3-基、异恶唑-4-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、吡咯-2-基、吡咯-2-基和吡唑基，其中的每一个被 0 到 3 个选自下列的取代基取代：卤素、羟基、氰基、

氨基、硝基、C1-C4 烷基、C2-C4 烯基、C1-C4 烷氧基、单-和二- (C1-C4 烷基) 氨基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代烷氧基和苯基。在这些化合物中 X 可以是氧, Y 可以是-CH₂-, 或 X 和 Y 都缺失。

本发明包括式 I、IA 和 1-16 的化合物和盐, 其中 A1 是呋喃-2-基、
5 呋喃-3-基、异恶唑-3-基、异恶唑-4-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、吡咯-2-基、吡咯-2-基和吡唑基, 其中的每一个被 0 到 2 个选自下列的取代基取代: 卤素、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C2 卤代烷基和 C1-C2 卤代烷氧基和苯基; 和被含有 1 个氮原子和 0 或 1 个其它杂原子 (N、O 或 S) 的五元杂环芳香基取代, 该五元杂环芳香基被 0 到 2 个选自下列的
10 取代基取代: 卤素、C1-C2 烷基和 C1-C2 卤代烷氧基。在这些化合物中, X 可以是 O, Y 可以是-CH₂-; 或 X 和 Y 都缺失。

本发明包括式 I、IA 和 1-16 的化合物和盐, 其中 A1 是吡啶-2-基或吡啶-3-基, 其可被 0 到 3 个选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氰基、氨基、硝基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、单-和二- (C1-C4 烷基)
15 氨基、C1-C2 卤代烷基、C1-C2 卤代烷氧基和苯基。在这些化合物中, X 可以是 O, Y 可以是-CH₂-; 或 X 和 Y 都缺失。

其它优选的式 I、IA、II 和式 1 及其子结构的化合物为: 当 V、W、X 和 Y 缺失时, Z 是羰基, 和 R1 和 R2 都是氢:

- 当 A1 是 4-氯苯时, A2 不是苯氧基苯基;
- 20 当 A1 是 3, 4, 5-三甲氧基苯基时, A2 不是氯苯基;
- 当 A1 是 3-甲基苯时, A2 不是苯氧基苯基;
- 当 A1 是 4-甲基苯时, A2 不是苯氧基苯基;

当 A1 是 2, 4-二氯苯基时, A2 不是苯氧基苯基;

当 A1 是 2-硝基苯基时, A2 不是 4-苯氧基苯基;

当 A1 是环丙基时, A2 不是 4-苯氧基苯基;

当 A1 是 4-叔-丁基-苯基时, A2 不是 4-苯氧基苯基;

5 当 A1 是苯基或被 0 到 3 个独立地选自下列的取代基取代的苯基时:

卤素、硝基、Cl-C4 烷基和 Cl-C4 烷氧基, A2 不是 4-(4-氯苯氧基) 苯基;

当 A1 是苯并呋喃-2-基或被甲基取代过的苯并呋喃-2-基时, A2 不是 4-(4-氯苯氧基) 苯基;

10 当 A1 是萘基或噻吩基时, A2 不是 4-(3, 5-二氟甲基-苯氧基) 苯基;

当 A1 是 1, 5-二甲基-2-氯-吡咯-3-基时, A2 不是 4-(4-硝基苯氧基) - (3, 5-二氯苯基) -;

当 A1 是 2-卤素-苯基, 或 2, 6-二卤素-苯基, 或 2-甲基苯基时, A2
15 不是被 0 到 5 个独立地选自下列的取代基取代的 4-苯氧基-苯基: 卤素、Cl-C4 烷基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基。

不受任何理论的约束, 认为式 I 的化合物的抗 HCV 活性是由于它们抑制了 HCV 复制子的复制。在 HCV 复制实验中, 式 I 优选的化合物的半抑制浓度 (EC50) 为 10 微摩尔或更小, 更优选地 EC50 为 1 微
20 摩尔或更小; 或 EC50 为 500 纳摩尔或更小。

优选的式 I 的化合物有某些药理学特性。这样的特性包括但不限于: 口服后的生物可利用度、低毒性、低血浆蛋白结合率、理想的体

内和体外半衰期。

本发明包括包装的药物学制剂。这样的包装的药物学制剂包括装在容器中的含有一种或多种式 I 的化合物和盐的药物组合和如何应用该组合物来治疗 C 型肝炎患者 (HCV 感染) 的说明书。

5

药物制备

式 I 的化合物和盐可以作为纯的化学药品来给药,但是优选地作为药物组合或制剂来给药。因此,本发明提供了药物制剂,它由式 I 的化合物或药理学上可接受的盐和一种或多种载体、赋形剂、佐药、稀释剂、或其它成分组成。

10

常规的式 I 的化合物可以通过以下方式给药:口服、局部、非肠道、吸入或喷射、舌下、皮下、口腔、直肠使用,作为眼药水使用,或通过其他方式给药;在剂量单位制剂中含有传统的、非毒性的、药理学可接受的载体、赋形剂、佐药、和媒介物。

15

除了上述目标化合物外,本发明的组合物中可以含有药理学上可接受的载体、一种或多种适合的固体的或液体的填充剂、稀释剂,密封物质,它们适合给动物适用。载体必须具有足够高的纯度和足够低的毒性使它们适合给治疗中的动物使用。载体必须是惰性的或拥有药理学优点。和化合物联合使用的载体的量足以提供有效量的材料使每单位剂量的化合物易于使用。

20

药理学上可接受的载体或其组分的例子有糖类,如乳糖、葡萄糖、蔗糖;淀粉,如玉米淀粉、马铃薯淀粉;纤维素和它的衍生物,如羧

甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素；粉末状的黄芪胶；麦芽；明胶；滑石粉；固体润滑剂，如硬酯酸、硬酯酸镁；硫酸钙；植物油，如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油；多元醇，如丙二醇、甘油、山梨醇、甘露糖醇、聚乙二醇、海藻酸；乳化剂，如各种吐温；

5 生物可利用度增强剂，十二烷酰聚甘油酯、包括 GELUCIRE、湿润剂、十二烷酰硫酸酯钠；染色试剂；漂白试剂；制锭试剂；稳定剂；抗氧化剂；防腐剂；去热源的水；等渗生理盐水；磷酸盐溶液。

具体地，用于系统给药的药理学上可接受的载体包括糖类，淀粉，纤维素和它的衍生物，麦芽，明胶，滑石粉，硫酸钙，植物油，合成

10 油，多元醇，海藻酸，磷酸盐溶液，乳化剂，等渗生理盐水，去热源的水。优先选择的肠胃给药的载体包括丙二醇、乙基油酸酯、吡咯烷酮、乙醇、芝麻油。

任选的活性试剂可以包括在药物组合物中，其基本上不妨碍本发明的化合物的活性。

15 将有效浓度的本发明的一个或多个化合物，包括它们的药理学可接受的盐、酯或其它衍生物与合适的药理学上可接受的载体、赋形剂、佐药、媒介物混合。在化合物的溶解度不够的情况下，可以使用溶解化合物的方法。这样的方法为本领域的普通技术人员所公知，包括但不限于使用二甲亚砜 (DMSO) 这样的助溶剂、使用吐温这样的表面活性剂，或溶解在碳酸氢钠的水溶液中。这些化合物的衍生物，如化合

20 物的盐或化合物的前药，也可以用来制备有效的药理学成分。

当混合或加入式 I 的化合物时，所得到的混合物可以是溶液、悬浮

液、乳浊液等。所得到的混合物的形式依赖于很多因素，包括预定的给药模式、化合物在选定的载体或媒介物中的溶解性。足以改善疾病、病症的症状或治疗状态的有效浓度是通过经验决定的。

含有式 I 的化合物的药剂可能是以适合口服使用的形式存在：如片剂、锭剂、唐锭、水或油的悬浮液，可分散的粉末或颗粒，乳状液，硬或软的胶囊，糖浆剂，酏剂。口服使用的药剂可按照药剂制造行业所熟知的任何方法制造。为了使药剂好看、爽口，药剂中可以含有一种或更多种试剂，如甜味剂、调味剂、着色剂、防腐剂。口服的配方含有本发明的化合物的量为 0.1 - 99%，通常情况下，本发明的化合物的含量至少为 5%（质量百分比）。某些药剂中，本发明的化合物的含量为大约 5%到 50%或 5%到 75%。

液体配方

本发明的化合物可以被制成液体药剂，如水或油的悬浮液，溶液，乳状液，糖浆剂，酏剂。而且，含有这些化合物的配方可以被制成干的产品，使用之前将它和水或其它适当的媒介物混和均匀。这样液体制剂含有传统的添加剂，如悬浮剂（如，山梨醇糖浆剂、甲基纤维素、葡萄糖/蔗糖、糖浆剂、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬酯酸铝凝胶、氢化的食用脂肪），乳化剂（如，卵磷脂、脱水山梨醇、阿拉伯胶），非水的媒介物，它包括食用油（杏仁油、分馏过的椰子油、甲基硅烷基酯、丙二醇、乙醇），和防腐剂（如，甲基或丙基 p-羟基苯甲酸盐和山梨酸）。

口服药剂也包括液体溶液、乳状液、悬浮液、粉剂、粒剂、酏剂、酞剂、糖浆剂、和类似的。适合这些药剂配制的药理学可接受的载体在这一行也广为人知。口服药剂可以含有防腐剂、调味剂、甜味剂（像蔗糖和糖精）、遮味剂、和着色剂。

- 5 糖浆剂、酏剂、乳状液、悬浮液的载体的典型成分包括乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、液体蔗糖、山梨醇和水。适合制备这些成分的药理学可接受的载体在这一行广为人知。口服药剂可以含有保护剂，调味剂，甜味剂，如甘油、聚乙二醇、山梨醇、蔗糖。这些药剂也可以含有缓和药。

10

悬浮液

典型的悬浮试剂包括甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、微晶纤维素-591。胶黄芪、藻酸盐钠；典型的甜味剂包括卵磷脂、聚山梨酯 80；典型的保护剂包括甲基苯、苯甲酸钠。

- 15 水的悬浮液包括混合物中的活性材料，该混合物中含有适合水悬浮液制造的赋形剂。这样的赋形剂就是悬浮试剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、氢化的丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、胶黄芪树胶、阿拉伯树胶；分散剂或湿润剂可能是一种天然存在的磷脂，如卵磷脂、或浓缩的脂肪酸的烯氧化产物、如聚氧化乙烯的硬脂酸盐、或长脂肪链的醇的烯氧化的浓缩产物、如十七烷氧化乙烯十六
- 20 烷醇，或由脂肪酸和己糖醇酐衍生而来的偏酯的烯氧化的浓缩产物、如聚氧化乙烯山梨醇的取代物，或由脂肪酸和己糖醇酐衍生而来的偏

酯的烯氧化的浓缩产物，聚氧化乙烯脱水山梨醇的取代物。水的悬浮液也可以包含一种或多种防腐剂，如乙基或正丙基羧基苯甲酸盐。

油的悬浮液可以通过以下方式制成：把活性成分悬浮在植物油中，如花生油、橄榄油、芝麻油、椰子油、或液体石蜡这样的矿物油。油的悬浮液可以含有增稠剂，如蜂蜡、硬石蜡、十六烷基醇。为了制备5 可口的口服药，可以添加像前面阐明的甜味剂，和调味剂。这些药剂可以通过添加抗氧化剂，如抗坏血酸来进行保护。

乳状液

10 本发明的药物组合物也可以以油-水乳状液的形式存在。油相可以是植物油(如橄榄油或花生油)，或矿物油(如液体石蜡)，或这些油的混合物。合适的乳化试剂可以是天然的磷脂，如大豆、卵磷脂；和由脂肪酸和己糖醇、酸酐衍生而来的酯或偏酯，如脱水山梨醇一油酸酯；和乙烯氧化的上述的偏酯的浓缩产物，如聚氧化乙烯脱水山梨醇一油15 酸酯。

粉剂

在含有分散剂或湿润剂，或悬浮试剂和一种或多种保护剂的混合物中，适合通过加水制备水悬浮液的可分散的粉剂和粒剂提供了活性20 成分。前面已经提到的那些就是合适的分散剂或湿润剂和悬浮试剂的例子。

片剂和胶囊剂

典型的片剂包括传统的作为惰性稀释剂使用的和药物相容的佐药，如碳酸钙、碳酸钠、甘露糖醇、乳糖和纤维素；粘合剂，如淀粉、明胶和蔗糖；分散剂，如淀粉、海藻酸和 croscarmellose；润滑剂，如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石粉。像二氧化硅这样的光滑剂可以被用来提高粉末混合物的流动特性。着色剂，如 FD & C 染料，可被用来改善药物外观形象。甜味和调味试剂，如天冬甜素，糖精，薄荷醇，薄荷和水果香料都是可嚼片剂的有用的佐剂。胶囊剂（包括定时释放和持续释放的配方）通常含有一个或多个上面阐明的固体稀释剂。载体成分的选择通常依赖于次要的考虑，如味道、价钱和自我稳定性。

这些组合物也可以用传统的方法进行包被，典型的是用 pH 或时间依赖的包衣，以便主体化合物在期望的部位附近的胃肠道里被释放，或被持续释放以延长疗效。这样的剂量型典型的情况下包括但不限于：一种或多种醋酸邻苯二甲酸酯纤维素，多聚醋酸邻苯二甲酸酯，羟丙基甲基纤维素，乙基纤维素，丙烯酸树脂包衣，蜡和虫胶。

口服使用的配方也可以制成硬的明胶胶囊剂，在胶囊剂中，活性成分与惰性的固体稀释剂（如碳酸钙、磷酸钙或高岭土）混合；还可以制成软的明胶胶囊剂，这时活性成分与水或油媒介物，如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

20

可注射的和非肠道的配方

药物组合物可以被制成无菌的、可注射的水溶液或油状的悬浮液。

这样的悬浮液可以按照已知的方法用上面提到的合适的分散或湿润试剂和悬浮试剂来配制。无菌的、可注射的制剂也可以是用无毒性渊源的可接受的稀释剂或溶剂配制而成的溶液或悬浮液，如 1, 3-顺丁二醇溶液。使用的可接受的媒介物和溶剂是水、含糖任氏液、和等渗的氯化钠溶液。另外，传统上使用的无菌的、定性的油作为溶剂或悬浮媒介物。在这种情况下，任何温和的定性油都可以使用，包括人工合成的单-和二-脂酸甘油酯。另外，脂肪酸，如油酸，在可注射的制剂中是有用的。

式 I 的化合物可以被溶于无菌的介质中以非肠道的方式给药。非肠道的方式给药包括皮下注射、静脉、肌内、鞘内注射或输入操作。药物可以被悬浮或溶解在媒介物中（依赖于使用的载体和浓度）。有益的佐药，如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂可以被溶解在媒介物中。在非肠道给药的药剂中，载体至少占药剂总量的 90%（质量百分比）

栓剂

式 I 的化合物也可以被制成栓剂以直肠给药的方式使用。这样的制剂可通过把药物与合适的非刺激性的赋形剂混合的方式制备，这些赋形剂在常温下是固体，但在直肠温度下是液体，因而赋形剂在直肠中融化并释放药物。这样的材料是可可豆油和聚乙二醇。

局部使用的配方

本发明的化合物可以被制成局部使用的配方，如皮肤和粘膜（如眼睛中的粘膜）局部使用的配方。也可以被制成凝胶、乳膏、洗剂，

在眼睛、脑池内或脊柱内使用。本发明的局部使用的配方可以被制成任何形式，包括，例如，溶液、乳膏、软膏、凝胶、洗剂、奶、清洁剂、湿润剂、喷雾剂、皮肤斑、和类似的。

这样的溶液可以被制成 0.01%-10% 等渗溶液，pH 为 5-7，有合适的盐。本发明的化合物也可以被制成穿透皮肤药贴在真皮下使用。

含有活性化合物的局部使用的药剂可以与各种（为这一行所广为人知的）载体材料混合：如水、酒精、芦荟胶、尿囊素、甘油、维生素 A 和 E 油、矿物油、丙二醇、PPG-2 十四烷基丙酸盐、和类似的。

其它适合作为局部载体的材料包括，例如，软化剂、溶剂、湿润剂、增稠剂和粉剂。这些类型的材料中的每一个都可以单独使用，也可以与一种或多种材料混合使用。这些材料如下：

软化剂，如十八烷基醇、单蓖麻油酸甘油酯、单硬酯酸甘油酯、丙烷-1, 2-二醇、丁烷-1, 2-二醇、貂油、十六烷醇、异硬脂酸异丙酯、硬脂酸、异丁基软脂酸酯、硬脂酸盐、月桂酸异丙酯、十八碳烯醇、月桂酸己酯、油酸盐、十八烷-2-醇、硬脂醇、棕榈酸十六酯、二甲基聚硅氧烷、癸二酸二正丁酯、肉豆蔻酸异丙酯率、棕榈酸异丙酯、硬酯酸异丙酯、硬酯酸丁酯、聚乙二醇、三甘醇、羊毛脂、芝麻油、椰子油、花生油、蓖麻子油、乙醚化羊毛脂醇、石油、矿物油、肉豆蔻酸丁酯、异硬脂酸、软脂酸、亚油酸盐异丙酯、乳酸肉肉月桂酰酯、乳酸肉肉豆蔻酯、油酸盐、和十四酰肉豆蔻盐；火药，如丙烷、丁烷、异丁烷、二甲基醚、二氧化碳、一氧化二氮；溶剂，如乙醇、二氯甲烷、异丙醇、蓖麻子油、乙二醇乙醚、二乙二醇单丁醚、二乙二醇单

乙醚、二甲基桉枫、二甲基甲酰胺、四氢呋喃；保湿剂，如甘油、山梨醇、2-吡咯烷酮-5-羧酸钠、可溶性的胶原、二丁基邻苯二甲酸盐、和明胶；和粉剂，如白垩、滑石粉、漂白土、陶土、淀粉、树胶、胶态二氧化硅、聚丙烯酸钠、四烷基铵蒙特石、三烷基芳香基铵蒙特石、
5 化学修饰过的硅酸镁铝、有剂修饰过的高岭石土，水合硅酸铝、气相合成的二氧化硅、羧基乙烯基聚合物、羧甲基纤维素钠、乙二醇十八酸酯。

本发明的化合物也可以制成脂质体递送系统在局部给药：如小单层脂质体，大单层脂质体、多层脂质体。脂质体可以用各种磷脂制成，
10 如胆固醇、十八烷酰胺、卵磷脂。

其它配方

对获取系统性的递送主体化合物有益的其它配方包括用在舌下、口腔和鼻的剂型。这样的配方典型情况下含有一种或多种可溶性的填充物，如蔗糖、山梨醇和甘露糖醇，和粘合剂，如阿拉伯胶、微晶纤维素，羧甲基纤维素、羟丙甲基纤维素。也可以包括上面所公开的光滑剂，润滑剂，甜味剂，着色剂，抗氧化剂和调味剂。
15

吸入剂的配方典型情况下可以是以下形式：溶液、悬浮液、乳状液，它们可以以干粉给药，它们可以以气溶胶的形式给药，气溶胶是用传统推进剂（如二氯二氟甲烷，或三氯氟甲烷）做的。
20

其他成分

本发明的药物也可以含有活性增强剂。活性增强剂可以从各种各样的分子中选择，它们以不同的方式起作用去增强本发明的化合物的抗微生物的效果。特有种类的活性增强剂包括皮肤渗透增强剂和吸收增强剂。

- 5 本发明的药物也可以含有其它活性试剂，这些活性试剂可以从各种各样的分子中选择，它们以不同的方式起作用去增强本发明的化合物的抗微生物和治疗的效果。可选择的其它试剂，在药物中如果有的话，含量为大约 0.01% 到 15%。某些试剂的含量为药剂总质量的 0.5% 到 5%。

10

包装的制剂

本发明包括包装的药物制剂。这些包装的药剂包括装在容器内的含一种或多种式 I 的化合物和盐的药物组合物，和使用这些药物治疗微生物感染的患者（病人）和预防动物中的微生物感染的说明书。

- 15 在前述的部分中，本发明的化合物可以单独给药，或可以以混合物的形式给药，而药物组合物进而包括其它标明的合适的药物或赋形剂。

治疗方法

- 20 本发明包括治疗病毒感染，特别是 HCV 感染的方法：给病毒感染的患者使用有效量的一种或多种式 I 的化合物。有效量的式 I 的化合物是指足以减轻病毒感染症状的量。另外，有效量的式 I 的化合物是指能

显著降低病人血清或体液中可探测的病毒或病毒的抗体的数量的量。

治疗方法包括使用一定量的式 I 的化合物,使用后足以降低或减轻与 HCV 相关的黄疸、疲劳、黑尿、腹痛、食欲不振和恶心。

本发明也包括治疗病毒感染的方法,除 HCV 以外,还包括单纯疱疹感染、B 型肝炎感染,治疗逆转录病毒感染的方法。而逆转录病毒感染包括 HIV-AIDS、巨细胞病毒感染、麻疹、流行性腮腺炎、拉萨热、流感病毒 A 和 B 感染、和口蹄疫感染。

通常认为式 I 的化合物能够通过抑制 C 型肝炎病毒复制来改善 HCV 的疾病进程。本发明提供的化合物可以是杀病毒的,因为它们除了独立的抑制病毒复制外,还确实杀死了活病毒。提供的化合物也可以通过联合杀死病毒和抑制病毒复制的机制起作用。

本发明所包含方法包括:把有效量的式 I 的化合物作为唯一的活性成分给病毒感染的患者或处于病毒感染风险中的病人服用,和把式 I 的化合物和一种或多种其它的活性成分(如另一种抗病毒试剂,特别是有效抵抗 HCV 感染的抗病毒试剂)联合使用。本发明还包括将一种或多种式 I 的化合物与其它有效抗 HCV 的化合物(包括,但不限于此:聚乙二醇化干扰素、聚乙二醇干扰素 α -2b、病毒唑、天然干扰素、 α -干扰素衍生物、干扰素 β -1a、白介素-10、干扰素 γ -1b、金刚烷氨、ZADAXIM) 联合使用。

治疗疾病和疾病预防的方法也包括把有效量的基本结构为结构式 I 的化合物和一种或多种有效量的其它抗病毒试剂联合起来给病毒感染的患者或处于病毒感染风险中的病人使用。这些抗病毒试剂是核苷

类似物，包括但不限于：腺嘌呤阿糖、无糖环尿苷、丙氧鸟苷、抗病毒药缬更昔洛韦、喷昔洛韦、泛昔洛韦、溴乙烯脱氧尿苷、Broavir、FISC、胸腺嘧啶脱氧核苷酸类似物 FIAU、(S)-HPMPA、(S)-HPMPC、内维拉平、地拉韦啉，和核苷类似物的反转录酶抑制剂，如齐多夫啉、
5 ddI (Didanosine)、双脱氧核苷、司他夫定、拉米夫定。

治疗疾病和疾病预防的方法也包括把有效量的式 I 的化合物和一种或多种有效量的其它抗病毒试剂联合起来给病毒感染的患者或处于病毒感染风险中的病人使用。这些抗病毒试剂是非核苷类似物的抗病毒化合物，包括但不限于：金刚烷胺、金刚乙胺、罗伦泽、克流感、
10 普来可那利；和蛋白酶抑制剂，如沙奎那维、诺亿亚、克滤满、奈非那韦。

治疗方法也包括给病人服用足够浓度的式 I 的化合物(该浓度的化合物可抑制 HCV 复制子在体外的复制)，从而抑制 HCV 在 HCV 患者体内的复制。给病人服用的足够浓度的化合物是指病人体内可达到的
15 化合物的浓度足够抗病毒。这样的浓度由试验确定,例如分析化合物的血液浓度，或通过理论计算生物可利用率。

每天每千克体重的剂量水平为 0.1 毫克到大约 140 毫克，这样的剂量在治疗上面标明的病症上是有用的。(每人每天约为 0.5 毫克到大约 7 克)。可以和其它载体材料联合使用来制造一副剂量的活性成分
20 的量依赖于治疗的宿主和特定的给药方式而变化。单位剂量的药物通常含有 1 毫克到大约 500 毫克的活性成分。

用药的频率也是根据使用的化合物和治疗的疾病种类而异。但是，

对治疗绝大多数病症而言，优先考虑每天服用 4 次或更少的剂量，最好是每天服用 1 次或 2 次的剂量。

但是，应该知道，针对某一个特定病人的特定剂量依赖于很多因素，包括使用的特定化合物的活性，体重，整体健康状况，性别，饮食，给药时间，给药的方法，和排泄率，药物联合使用情况，和正在进行治疗的疾病的严重性。

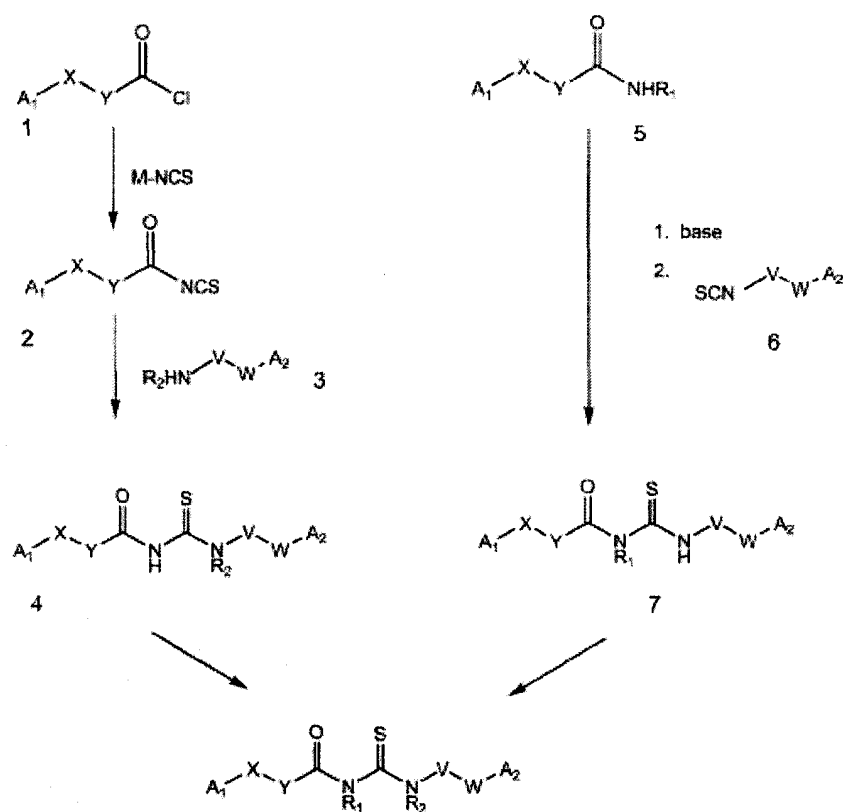
化合物的合成

本发明的化合物的制备示意图见下面的实施例 1 和实施例 2。本领域的普通技术人员能认识到起始材料可以不同，并可采用其它步骤来生产本发明所包含的化合物。

实施例

示意图

15 方案 I



- 制备本发明的化合物的常用方法见方案 I，它由下面合成实施例进
- 5 一步阐明。像显示的那样，盐酸（或氢溴酸）与合适的溶剂中的硫氰
- 酸铵或硫氰酸的金属盐反应生成相应的酰基异硫氰酸 2。2 与合适的一
- 级($R_2=H$)或二级胺 3 反应生成酰基硫脲 4。当需要的时候，在 4 上进一
- 步甲基化，生成通式 I 的化合物。在这个方案中，式 I 的 Z 基团代表羰
- 基。另外，通式 I 的化合物可以通过下列方式得到：用碱处理一级($R_2=H$)
- 10 或二级酰胺 5，紧接着，反应产生的阴离子与合适的取代过的异硫氰酸
- 盐 6 反应生成酰基硫脲 7，如果需要的话，在 7 上进一步的甲基化生成
- 通用结构式 I 的化合物。

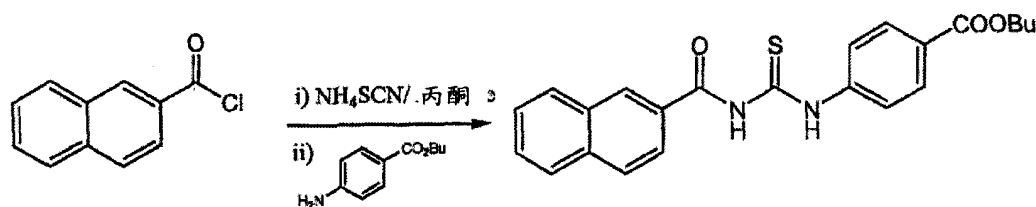
生成盐酸的反应通常在溶剂中进行。在这种情况下合适的溶剂是惰性的有机溶剂，它在反应的条件下不会改变。这些溶剂优选包括醚，如二乙基醚、四氢呋喃、叔丁基甲醚；氯代烃，如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1, 2-二氯乙烷、三氯乙烷、四氯乙烷、1, 2-二氯乙烷或三氯乙烯；碳氢化合物，如苯、二甲苯、甲苯、己烷、庚烷、环己烷、或矿物油的分级成分、硝基甲烷、或乙腈。也有可能使用这些溶剂的混合物。

盐酸与硫氰酸铵或硫氰酸钾的反应一般情况下在溶剂中进行，在溶剂中无机的硫氰酸盐可溶性一般。在某些情况下，可以加水来增加可溶性。加入的水的百分比可以是1到90%，最优选为50%（体积/体积）。

也可采用其它的硫氰酸盐金属盐。例如，硫氰酸铝在四氢呋喃中的可溶性较好，因而可以允许使用较少量的水。铯、铷、铟、和钡都可以作为硫氰酸盐的异性离子，如本领域的普通技术人员所公知。

15

实施例1 4-[3-（萘-2-羧基）-硫脲基]-苯甲酸丁酯（化合物1）的制备



在硫氰酸铵的丙酮溶液中（200毫克，3毫摩尔）（5毫升）加入2-萘酰氯（190毫克，1毫摩尔），室温搅拌1小时。在反应混合物中加入

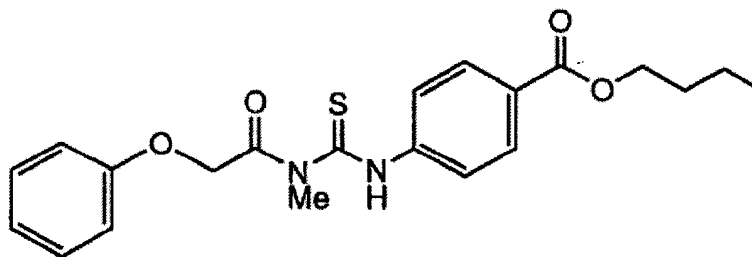
20

4-氨基苯甲酸丁酯 (180 毫克, 0.93 毫摩尔)。室温下持续搅拌过夜。生成的固体过滤, 先用水洗 (2x5 毫升), 再用丙酮/己烷 (3: 1) (2 x 10 毫升) 洗, 最后干燥。

产物 (140 毫克) 用核磁共振 (NMR) 和 MS 进行表征。

5 NMR (1H, CDC13): 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂CH₂O), 1.49 (m, J = 7.5 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂O), 1.77 (m, J = 7.5 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂O), 4.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂O), 7.65 (m, 2H, Naphthyl), 7.92 (m, 4H, Naphthyl), 7.99 (d, 2H, J = 8.4 Hz, 1H, Naphthyl), 8.10 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.43 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 9.27 (s, 1H, NH),
10 12.9 (s, 1H, NH); MS: calculated: 406.14, found by LC-MS: 407(M+1). NMR (1H, CDC13): 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂CH₂O), 1.49 (m, J = 7.5 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂O), 1.77 (m, J = 7.5 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂O), 4.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂O), 7.65 (m, 2H, 萘基), 7.92 (m, 4H, 萘基), 7.99 (d, 2H, J = 8.4 Hz, 1H, 萘基), 8.10 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.43 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 9.27 (s, 1H, NH), 12.9 (s, 1H, NH); MS: 计算: 406.14, LC-MS 发现的分子量: 407(M+1)。

实施例 2 4-[3-甲基-3-(2-苯氧基-乙酰基)-硫尿基]苯甲酸丁酯(化合物 2) 的制备。

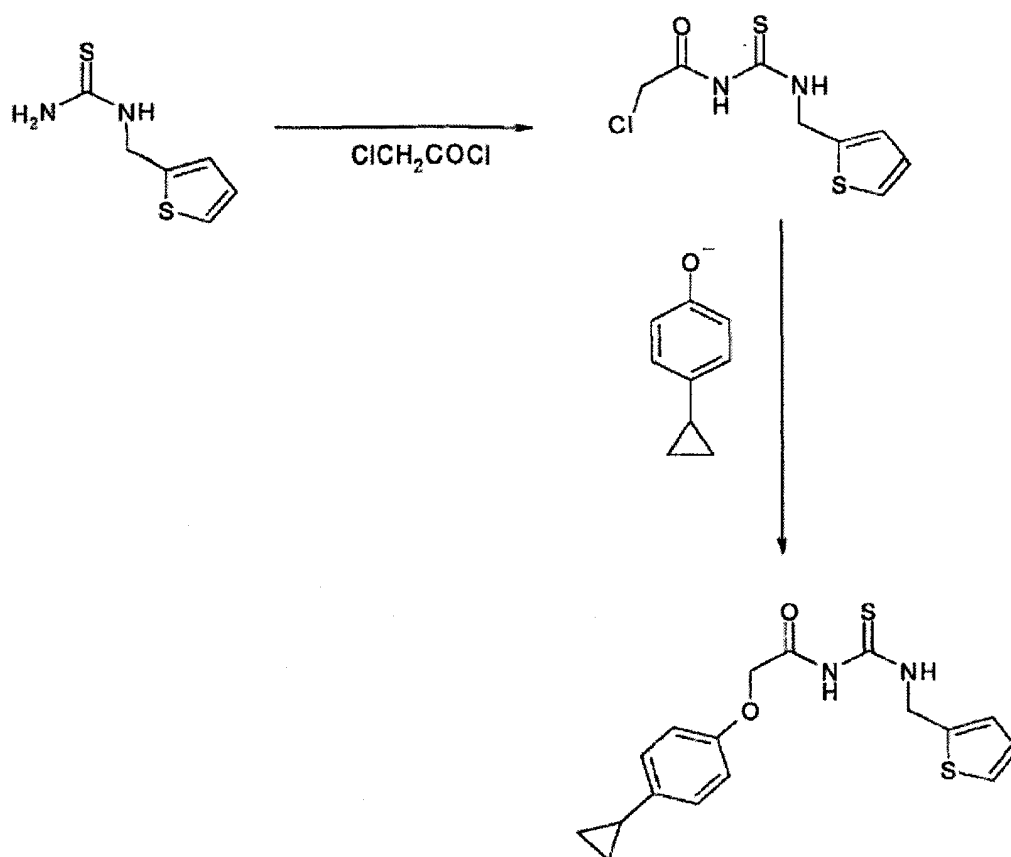


在苯氧基-正-甲基乙酰胺 (83 毫克, 0.5 毫摩尔) 的四氢呋喃溶液 (5 毫升) 中, 加入叔丁氧钾 (0.55 mL 的 1.0 N 的溶液) 的四氢呋喃溶液。5 分钟后, 再加入 4-异硫氰酰苯甲酸丁酯 (118 毫克, 0.5 毫摩尔), 产生的混合物搅拌过夜。粗制的混合物过二氧化硅的柱子, 然后用 25% 乙酸乙酯己烷溶液洗脱, 得到的酰基硫脲是黄色的油状物 (20 毫克)。

NMR(¹H, CDC13) : 1.05 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.5 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 3.78 (s, 3H, NMe), 4.35 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.0-8.05 m, 9H), 13.2 (bs, 1H)。

10

实施例 3 芳香硫脲的交替合成, 1-(2-(4-环丙基苯氧基)乙酰基)-3-((噻吩-2-基)甲基)硫脲 (化合物 3) 的合成



式 I 的芳香硫脲也可以通过下列方式制备：卤酸酰氯 (haloacid chloride) 和目标胺的反应产物与芳香醇的离子反应生成需要制备的芳香硫脲。在这里，可使用各种卤酸的衍生物，如氯乙酰氯、3-氯丙酰氯、
 5 3-溴丙酰氯、2-溴丙酰氯等等。除了卤化物以外，其余的基团可以通过羧基酸、保护的羧基酸合成得到。这些基团的例子包括甲基磺酸、三氟甲基磺酸、还有反应性较差的对-苯甲基磺酸、对-溴苯甲基磺酸羧酸盐。

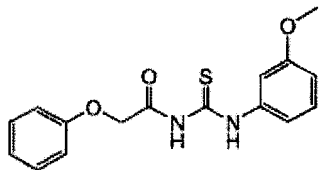
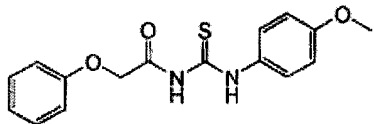
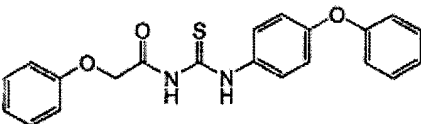
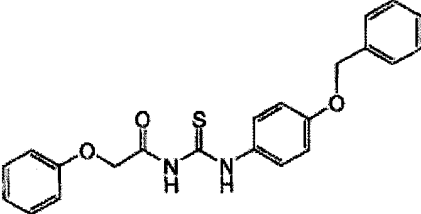
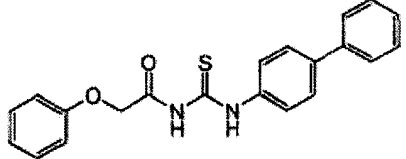
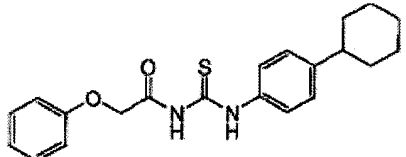
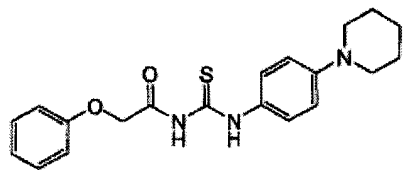
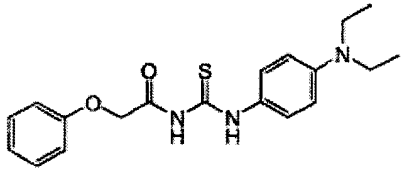
假若杂环的醇离子足够稳定可影响反应的话，那么在上述反应中，
 10 芳香醇可以是芳香烷基或杂环，在芳香醇的苯环上，稳定醇基的许多取代基是理想的，如间-硝基，间- CF_3 ，和对-卤。

实施例 4 其它的芳香硫脲

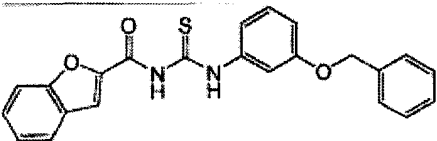
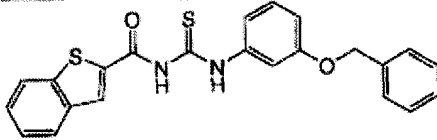
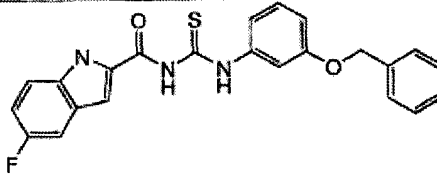
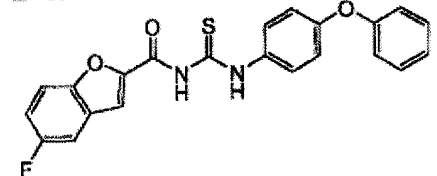
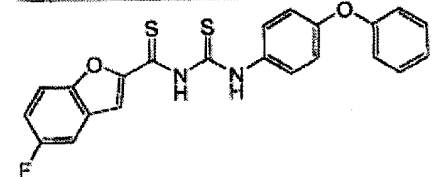
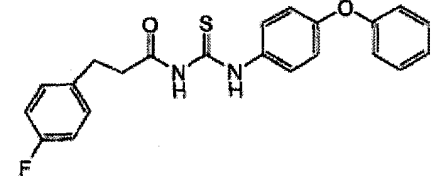
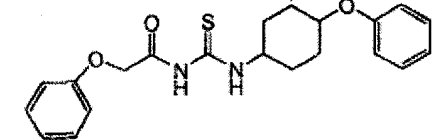
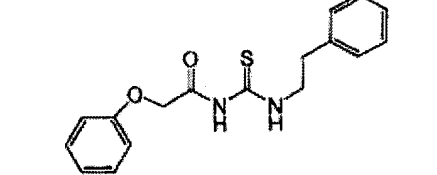
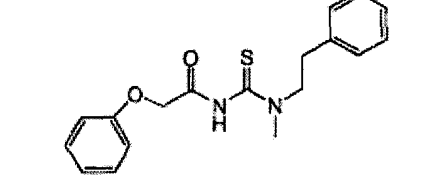
下面的化合物可以通过实施例 1, 2, 3 中描述的方法制备, 本领域的普通技术人员会认识到在哪些地方需要改变试剂和反应条件来生产本发明的化合物。

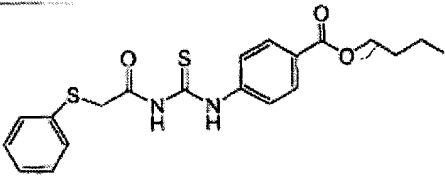
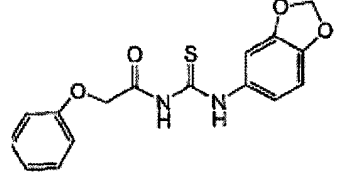
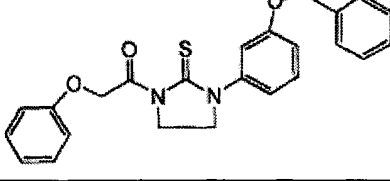
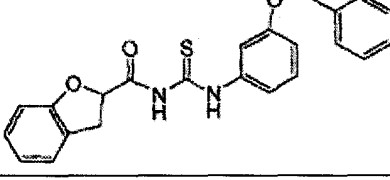
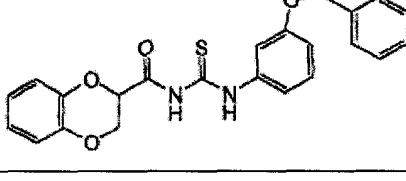
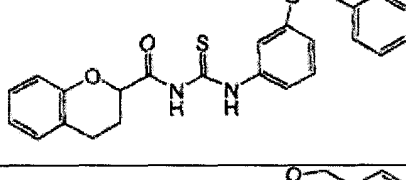
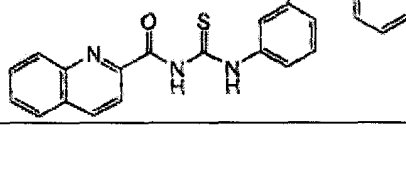
5 表 1

编号	结构	名称
4		4-[3-甲基-3-(2-邻-甲苯氧基-乙酰基)-硫脲基]-苯甲酸丁酯
5		4-[3-甲基-3-(2-间-甲苯氧基-乙酰基)-硫脲基]-苯甲酸丁酯
6		4-[3-(2-对-甲苯氧基-乙酰基)-硫脲基]-苯甲酸丁酯
7		4-[3-(2-(4-氟-甲苯氧基)-乙酰基)-硫脲基]-苯甲酸丁酯
8		4-[3-(2-(4-甲氧基-甲苯氧基)-乙酰基)-硫脲基]-苯甲酸丁酯
9		1-(4-氟-苯基)-3-(2-甲苯氧基-乙酰基)-硫脲

10		1-(3-甲氧基-苯基)-3-(2-甲氧基-乙酰基)-硫脲
11		1-(4-甲氧基-苯基)-3-(2-甲氧基-乙酰基)-硫脲
12		1-(2-苯氧基乙酰基)-3-(4-苯氧基-乙酰基)-硫脲
13		1-(4-苄氧基-苯基)-3-(2-苄氧基-乙酰基)-硫脲
14		1-二苯基-4-基-3-(2-甲氧基-乙酰基)-硫脲
15		1-(4-环己基-苯基)-3-(2-甲氧基-乙酰基)-硫脲
16		1-[(4-哌啶基-1-基) -苯基]-3-(2-甲氧基-乙酰基)-硫脲
17		1-(4-(二乙氨基)-苯基)-3-(2-甲氧基-乙酰基)-硫脲

18		1-(2-甲氧基-乙酰基)-3-(3-甲氧基-苯基)-硫脲
19		1-(3-苄氧基-苯基)-3-(2-甲氧基-乙酰基)-硫脲
20		1-(2-乙酰基-苯基)-3-(2-甲氧基-乙酰基)-硫脲
21		1-(6-氟-萘-2-基)-3-(2-甲氧基-乙酰基)-硫脲
22		1-苯并噻唑-6-基-3-(2-甲氧基-乙酰基)-硫脲
23		1-(2-甲氧基-乙酰基)-3-喹啉-3-基-硫脲
24		1-(2-(3,4-二氯-甲氧基)乙酰基)-3-(4-氰基苯基)硫脲
25		1-(2-羟基-苯甲酰基)-3-(3-甲氧基-苯基)-硫脲
26		1-(苯并呋喃基-2-羧基)-3-(3-甲氧基-苯基)硫脲

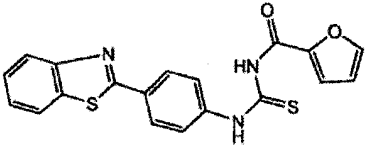
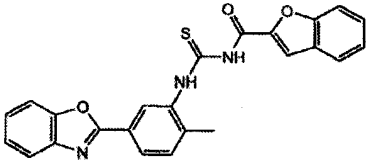
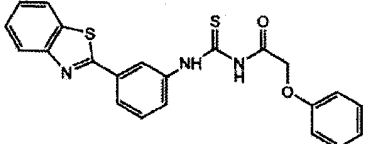
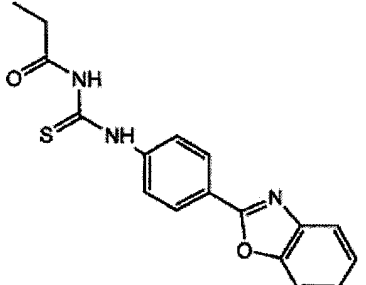
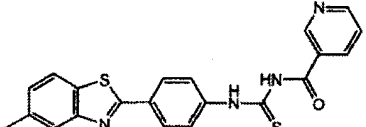
27		1- (苯并呋喃基-2-羰基) -3- (3-苄氧基-苯基) 硫脲
28		1- (苯并噻吩基-2-羰基) -3- (3-苄氧基-苯基) 硫脲
29		1- (3-苄氧基-苯基) -3- (5-氟-1-氢-吲哚基-2-羰基) -硫脲
30		1- (5-氟-苯并呋喃-2-羰基) -3- (4-甲苯氧基-苯基) -硫脲
31		1- (5-氟-苯并呋喃-2-硫代羰基) -3- (4-甲苯氧基-苯基) -硫脲
32		1-[3- (4-氟-苯基) -丙酰基]-3- (4-甲苯氧基-苯基) -硫脲
33		1- (2-甲苯氧基-乙酰基) 3- (4-甲苯氧基-环己基) -硫脲
34		1-苯乙基-3- (2-甲苯氧基-乙酰基) -硫脲
35		1-甲基-1-苯乙基-3- (2-甲苯氧基-乙酰基) -硫脲

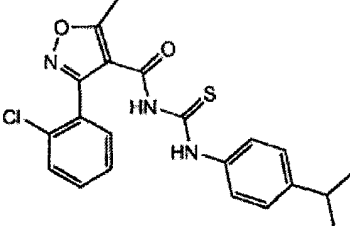
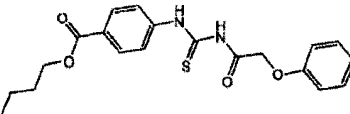
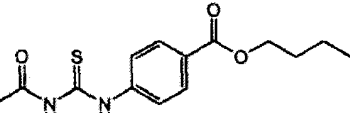
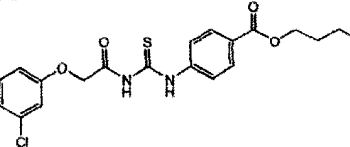
36		4-[3-(2-苯磺酰基)-乙酰基]-硫脲基-苯甲酸丁酯
37		1-苯并[1,3]二氧-5-基-3-(2-苯氧基-乙酰基)-硫脲
38		1-[3-(3-苄氧基-苯基)-2-硫代-咪唑啉-1-基]-2-苯氧基-乙酮
39		1-(3-苄氧基-苯基)-3-(2,3-二氢-苯并呋喃基-2-羰基)-硫脲
40		1-(3-苄氧基-苯基)-3-(2,3-二氢-苯并[1,4]二恶英基-2-羰基)-硫脲
41		1-(3-苄氧基-苯基)-3-(苯并二氢吡喃基-2-羰基)-硫脲
42		1-(3-苄氧基-苯基)-3-(喹啉基-2-羰基)-硫脲

本发明的其他化合物在表 II 中公布。表 II 包括很多化合物的分析数据。保留时间 (tR) 的测定是在 30-100%梯度的 B 中 3 分钟内进行的, 溶液 A 是 0.1%的三氟乙酸水溶液, 而溶液 B 是 0.1%的三氟乙酸乙氧溶

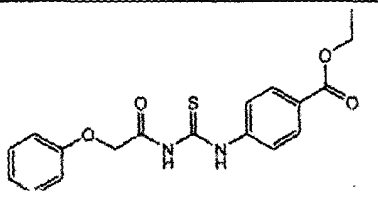
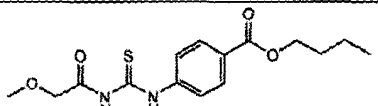
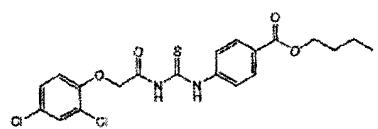
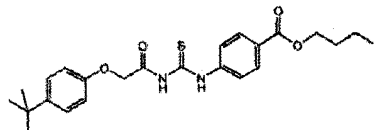
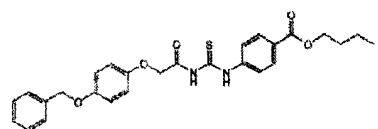
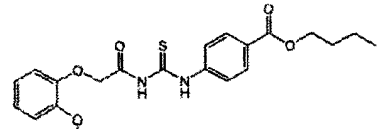
5 液。使用 Phenomenex Luna C8 的分析柱, 流速为 2.5 毫升/分钟。所有

的 HPLC/MS 的分析数据都是用吉尔森 151 UV/VIS 探测器(波长为 220 nm), 和 ThermoFinnigan 的测量器取得的。

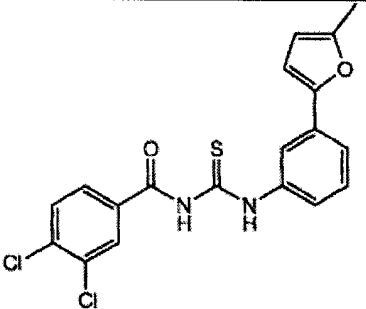
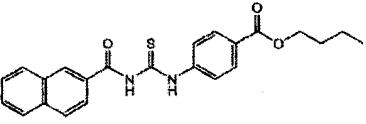
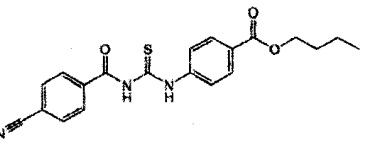
编号	结构	化学名称	光谱数据
43		1-(呋喃基 -2- 羰基)-3 (4 苯并[d]噻唑-2-基-苯基) 硫脲	
44		1-(苯并呋喃-2- 基-羰基)-3[5- (苯并[d]恶唑-2-基) -2- 甲基] 苯基硫脲	
45		1-(3-(苯并[d] 噻唑-2-基)- 苯基)-3- (2- 苯氧基乙酰基) 硫脲	
46		1- (4- (苯并[d] 噻唑-2-基) -3-丙酰基 硫脲	
47		1- (吡啶-3-羰基) -3- (4 苯并[d]噻唑	

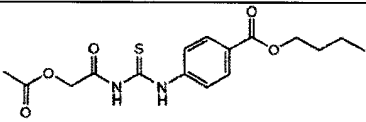
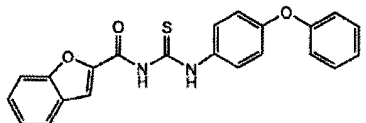
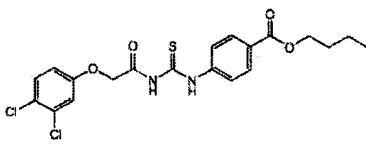
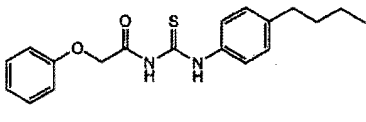
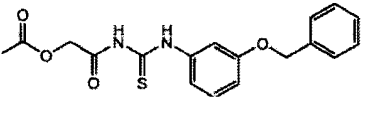
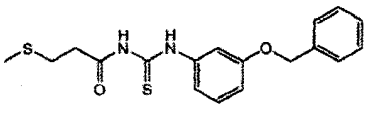
		-2-基)-苯基) 硫脲	
48		1-[3-(2-氯苯基-5-甲基-恶唑-4-基)-羰基]-3-(4-异丙基苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.47 min MS(APCI) m/z 414.4 [M+H] ⁺
49		4-(3-(2-苯氧基乙酰基) 硫脲基) 苯甲酸丁酯	HPLC (tR) = 2.37 min MS (APCI) m/z 387.1 [M+H] ⁺
50		4-(3-乙酰基硫脲基) 苯甲酸丁酯	HPLC (tR) = 1.90 min MS (APCI) m/z 295.2 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) (ppm): 0.8 (t, 3H, J =), 1.47 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 4.32 (t, 2H), 7.82 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.74 (s, 1H), 12.55 (s, 1H).
51		4-(3-(2-(3-氯苯氧基)乙酰基) 硫脲基) 苯甲酸丁酯	HPLC (tR) = 2.52 min MS (APCI) m/z 421.1 [M+H] ⁺

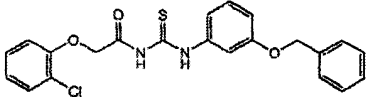
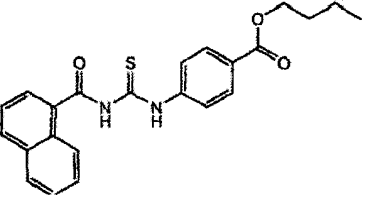
52		4-(3-(3-苯氧基丙酰基)硫脒基)苯甲酸丁酯	HPLC (tR) = 2.39 min MS (APCI) m/z 401.2 [M+H] ⁺
53		4-(3-(2-萘-3-氧基)乙酰基)硫脒基)苯甲酸丁酯	HPLC (tR) = 2.65 min MS (APCI) m/z 437.2 [M+H] ⁺
54		4-(3-(苯并呋喃-2-基-羰基)硫脒基)苯甲酸丁酯	HPLC (tR) = 2.72 min MS (APCI) m/z 397.1 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) (ppm): 0.99 (t, 3H), 1.49 \ (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 4.34 (t, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 9.47 (s, 1H), 12.6 (s, 1H). MS
55		2-(4-(3-(2-苯氧基乙酰基)硫脒基)苯基)乙酸乙酯	

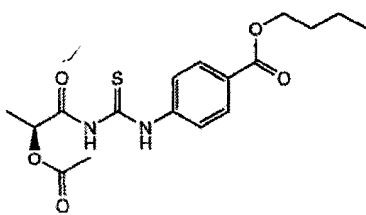
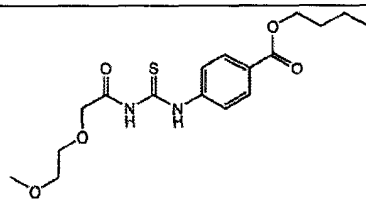
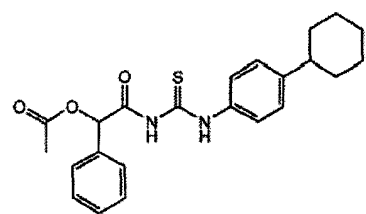
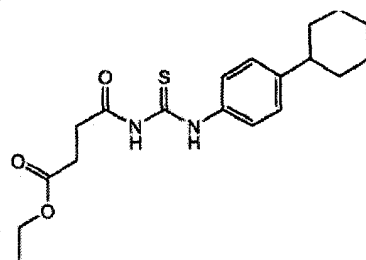
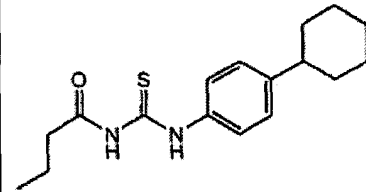
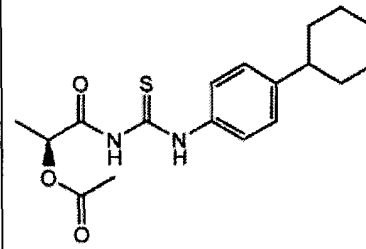
56		4-(3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲基)苯甲酸乙酯	
57		4-(3-(2-甲氧基乙酰基)硫脲基)苯甲酸丁酯	HPLC (tR) = 2.08 min MS (APCI) m/z 325.1 [M+H] ⁺
58		4-(3-(2-(2,4-二氯苯氧基)乙酰基)硫脲基)苯甲酸丁酯	HPLC (tR) = 2.83 min MS (APCI) m/z 455.1 [M+H] ⁺
59		4-(3-(2-(4-叔丁基苯氧基)乙酰基)硫脲基)苯甲酸丁酯	
60		4-(3-(2-(4-(苄氧基)苯氧基)乙酰基)硫脲基)苯甲酸丁酯	HPLC (tR) = 2.73 min MS (APCI) m/z 493.2 [M+H] ⁺
61		4-(3-(2-(2-甲氧基苯氧基)乙酰基)硫脲基)苯甲酸丁酯	HPLC (tR) = 2.48 min MS (APCI) m/z 417.2 [M+H] ⁺

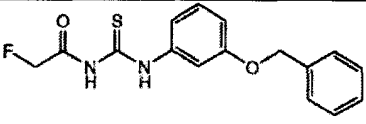
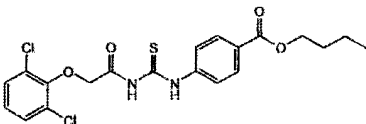
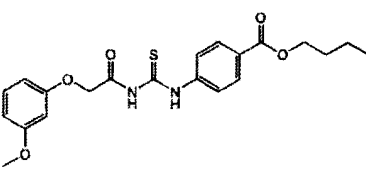
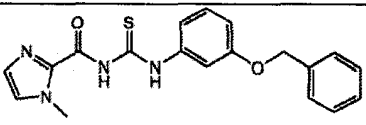
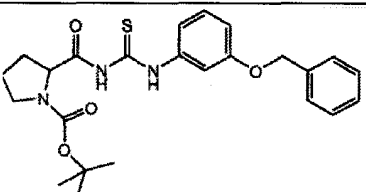
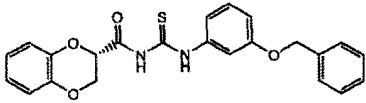
		酯	
62		4-(3-(2-(邻-甲苯氧基)乙酰基)硫脒基)苯甲酸丁酯	HPLC (tR) = 2.63 min MS (APCI) m/z 401.2 [M+H] ⁺
63		4-(3-(2-(2,4,6-三氯苯氧基)乙酰基)硫脒基)苯甲酸丁酯	HPLC (tR) = 2.98 min MS (APCI) m/z 491.0 [M+H] ⁺
64		4-(3-(3,4-二氯苯基)羧基)硫脒基)苯甲酸丁酯	HPLC (tR) = 2.86 min MS (APCI) m/z 427.1 [M+H] ⁺
65		1-(3-(4-二氯苯基-羧基)-3-(3-三氟甲基苯基)硫脒基)苯甲酸	HPLC (tR) = 2.51 min MS (APCI) m/z 395.0 [M+H] ⁺
66		1-(3-(4-二氯苯基-羧基)-3-(3-苯甲酸氧基-苯基)硫脒基)苯甲酸	HPLC (tR) = 2.77min MS (APCI) m/z 433.1 [M+H] ⁺
67		1-(3-(4-二氯苯基-羧基)-3-(3-苯氧基-苯基)硫脒基)苯甲酸	HPLC (tR) = 2.78 min MS (APCI) m/z 419.0 [M+H] ⁺

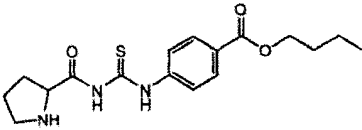
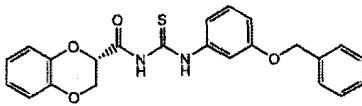
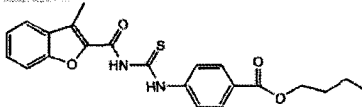
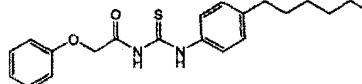
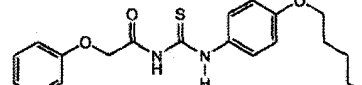
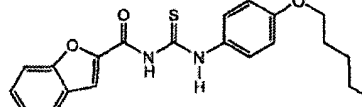
68		1-(3, 4-二氯苯基- 羰基)-3- (3- (5-甲 基呋喃-2-基) - 苯 基) 硫脲	HPLC (tR) = 2. 30 min MS (APCI) m/z 413. 1 [M+H] +
69		4-(3- (苯-2-基) - 羰基) 硫脲基) 苯甲 酸丁酯	HPLC (tR) = 2. 80 min MS (APCI) m/z 407. 2 [M+H] + 1H NMR (300 MHz, CDCl3) H H 8 (ppm) : 0. 99 (t, 3H), 1. 49 (m, 2H), 1. 77 (m, 2H), 4. 34 (t, 2H), 7. 65 (m, 2H), 7. 91 (m, 4H), 7. 99 (d, 2H), 8. 11 (d, 2H), 8. 43 (d, 1H), 9. 27 (1H), 12. 9 (s, 1H).
70		4-(3-(4-氰苯基) 羰 基) 硫脲基) 苯甲酸 丁酯	HPLC (tR) = 2. 26 min MS (APCI) m/z 382. 2 [M+H] + 1H NMR (3 00 MHz, CDCl3) 6 (ppm) : 0. 99 (t, 3H), 1. 49 (m, 2H), 1. 77 (m, 2H), 4. 34 N (t, 2H), 7. 87 (d,

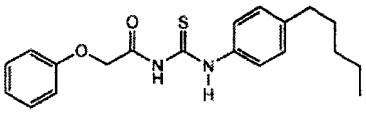
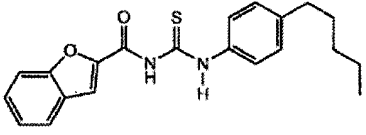
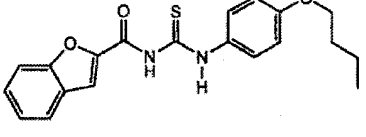
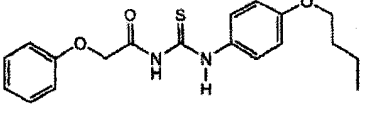
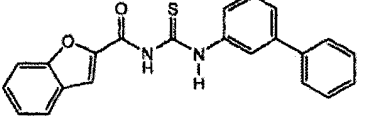
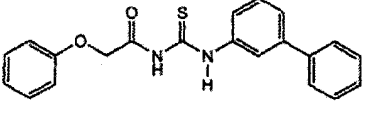
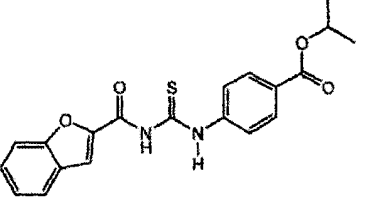
			4H), 8.02 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 9.06 (s, 1H), 12.6 (s, 1H).
71		4-(3-(4-乙氧基)- -巯基) 硫脲基) 苯 甲酸丁酯	HPLC (tR) = 1.91 min MS (APCI) m/z 353.1 [M+H] ⁺
72		1-((苯并呋喃-2- 基-巯基) -3-(4-苯 氧基) -苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.58 min MS (APCI) m/z 388.9 [M+H] ⁺
73		4-(3-(2-(3,4-二 氯苯氧基) 乙酰基) 硫脲基) 苯甲酸丁 酯	HPLC (tR) = 2.67 min MS (APCI) m/z 457.1 [M+H] ⁺
74		1-(4-丁苯基) -3- (2-苯氧乙酰基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.54 min MS (APCI) m/z 343.1 [M+H] ⁺
75		(氨基- (3-(苄氧 基) 苯基) 甲基硫 代氨基甲酰) 乙酸 甲酯	HPLC (tR) = 1.85 min MS (APCI) m/z 359.1 [M+H] ⁺
76		1-(3-(甲硫基) 丙醇 -3-(3-(苄氧基)	HPLC (tR) = 2.09 min MS (APCI) m/z 361.1 H

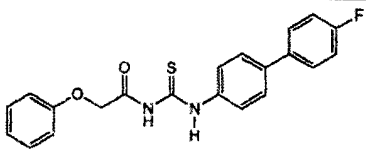
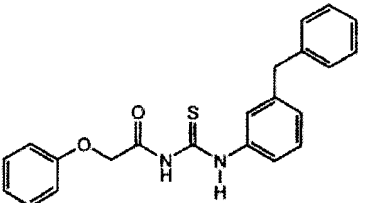
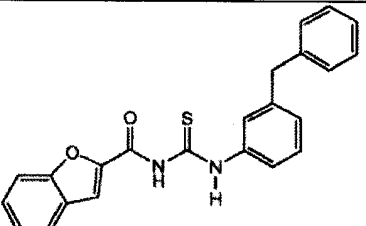
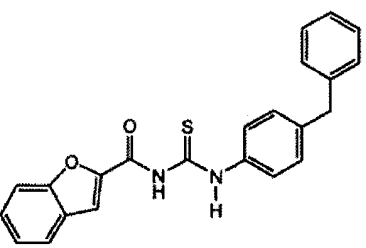
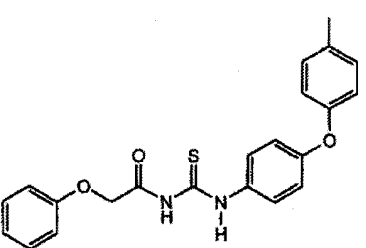
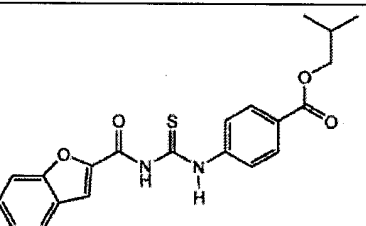
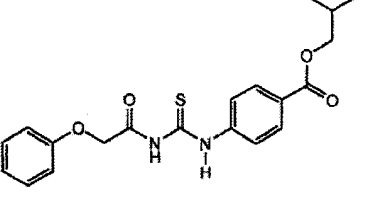
		苯基) 硫脲	NMR (300 MHz, CDCl ₃) O S/ 0 s 5 (ppm) : 2. 17 (s, 3H), 2. 69 (t, 2H), 2. 85 (t, 2H), 5. 07 (s, 2H), 6. 88 (dd, 1H), 7. 14 (d, 1H), 7. 22-7. 48 (m, 6H), 7. 53 (t, 1H), 8. 91 (s, 1H), 12. 6 (s, 1H). MS
77		1-(2-(2-氯苯氧基) 乙酰) -3- (3- (苄 氧基) 苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2. 41 min MS (APCI) m/z 427. 1 [M+H] +1H NMR (300 MHz, CDCl ₃) 6 Wpm) : 4. 66 (s, 2H), 5. 09 (s, 2H), 6. 89 (dd, 1H), 6. 95 (dd, 1H), 7. 06 (dt, 1H), 7. 26 - 7. 48 (m, 8H), 7. 58 (t, 1H), 9. 71 (s, 1H), 12. 6 (s, 1H).
78		4- (3-萘-1-基) 羧 基硫脲苯甲酸丁酯	HPLC (tR) = 2. 65 min MS (APCI) m/z 407. 2 [M+H] +

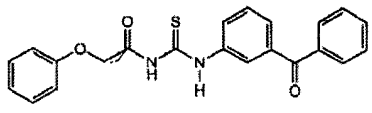
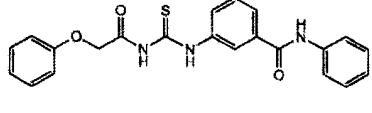
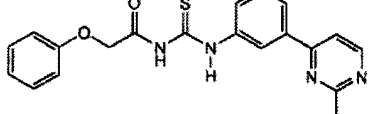
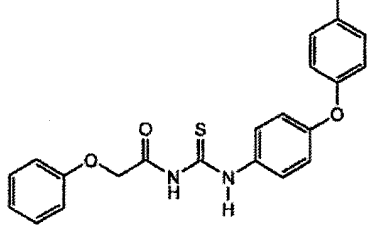
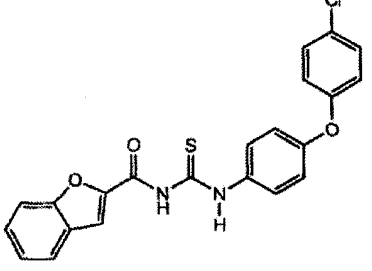
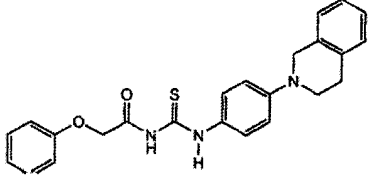
79		(S)-1- (氨基-N-对 -(乙酸丁酯) 甲基 硫代氨基甲酰) 乙 酸乙酯	HPLC (tR) = 2. 05 min MS (APCI) m/z 367.1 [M+H] ⁺
80		4- (3- (2- (2-甲氧 基乙氧基) 乙酰) 硫脲) 苯甲酸丁酯	HPLC (tR) = 2. 13 min MS (APCI) m/z 369. 2 [M+H] ⁺
81		(氨基-N- (4-环己 基苯基) 甲基硫代 氨基甲酰) (苯基) 乙酸甲酯	HPLC (tR) = 2. 66 min MS (APCI) m/z 411.1 [M+H] ⁺
82		3- (氨基-N- (4-环 己基苯基) 甲基硫 代氨基甲酰) 丙酸 乙酯	HPLC (tR) = 2. 45 min MS (APCI) m/z 363.2 [M+H] ⁺
83		1-丁酰-3- (4-环己 基苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2. 67 min MS (APCI) m/z 305.2 [M+H] ⁺
84		(S)-1- (氨基-N- (4- 环己基苯基) 甲基 硫代氨基甲酰) 乙酸 乙酯	HPLC (tR) = 2. 36 min MS (APCI) m/z 349.2 [M+H] ⁺

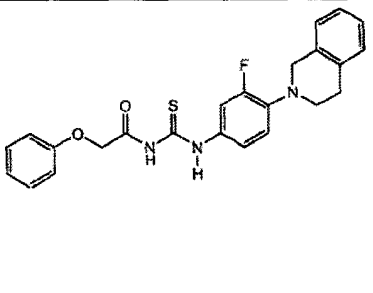
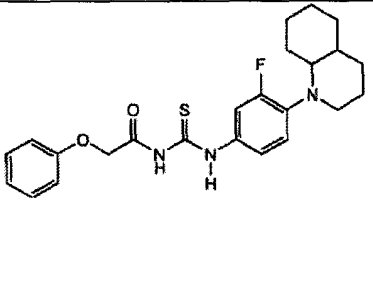
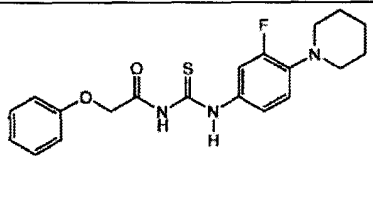
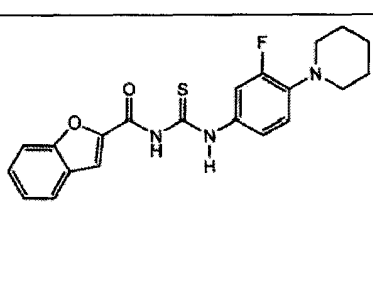
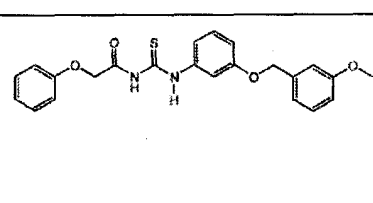
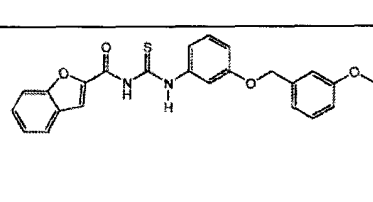
85		1-(3-(苄氧基)苯基)-3-(2-(2-羟乙酰基)硫脲	HPLC (tR) = 1.68 min MS (APCI) m/z 317.1 [M+H] ⁺
86		4-(3-(2-(2,6-二氯苯氧基)乙酰基)硫脲基)苯甲酸丁酯	HPLC (tR) = 2.86min MS (APCI) m/z 457.1 [M+H] ⁺
87		4-(3-(2-(3-甲氧基苯氧基)乙酰基)硫脲基)苯甲酸丁酯	HPLC (tR) = 2.37 min MS (APCI) m/z 417.2 [M+H] ⁺
88		1-[(1-甲基咪唑-2-基)-羰基)-3-(3-苯甲酸基-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.16 min MS (APCI) m/z 367.1 [M+H] ⁺
89		2-(氨基 N-(3-(苄氧基)苯基)甲基硫代氨基甲酰)吡咯烷酮-1-羧酸-叔丁酯	HPLC (tR) = 2.27 min MS (APCI) m/z 456.2 [M+H] ⁺
90			HPLC (tR) = 2.32min MS (APCI) m/z 421.1

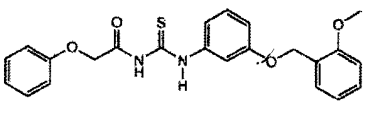
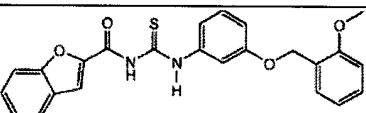
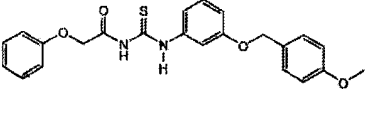
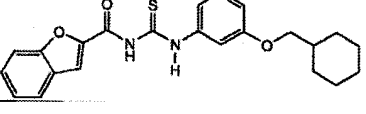
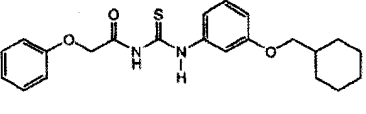
			[M+H] ⁺
91		4-(3-(吡咯烷-1-基) 羧基) 硫脲基) 苯 甲酸丁酯	HPLC (tR) = 1.05 min MS (APCI) m/z 350.2 [M+H] ⁺
92			HPLC (tR) = 2.33 min MS (APCI) m/z 421.1 [M+H] ⁺
93		4-(3-(1-甲基-苯并 呋喃-2-基) 羧基) 硫脲基) 苯甲酸丁 酯	HPLC (tR) = 3.23 min MS (APCI) m/z 411.0 [M+H] ⁺
94		1-(4-环己基苯基) -3-(2-苯氧基乙酰) 硫脲	HPLC (tR) = 3.02 min MS (APCI) m/z 371.2 [M+H] ⁺
95		1-(4-(戊氧基)苯 基) -3-(2-苯氧基 乙酰) 硫脲	HPLC (tR) = 2.56min MS (APCI) m/z 373.2 [M+H] ⁺
96		1-((苯并呋喃-2- 基-羧基) -3-(4-戊 氧基) -苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.91 min MS (APCI) m/z 383.2 [M+H] ⁺

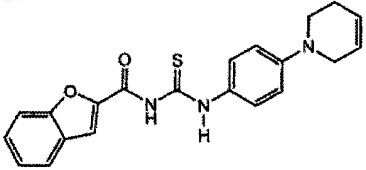
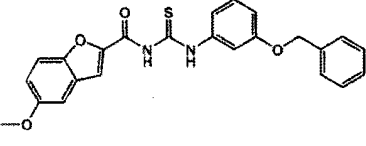
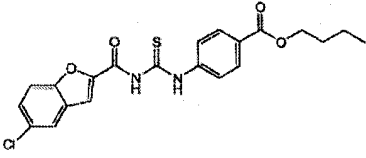
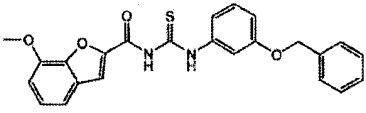
97		1- (4-戊烷基苯基) -3- (2-苯氧基乙酰) 硫脲	HPLC (tR) = 2.79min MS (APCI) m/z 357.2[M+H] +
98		1- ((苯并呋喃-2-基-羧基) -3- (4-戊氧基) -苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 3.17min MS (APCI) m/z 367.1 [M+H] +
99		1- ((苯并呋喃-2-基-羧基) -3- (4-戊基) -苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.71 min MS (APCI) m/z 369.2 [M+H] +
100		1- (4-丁氧基苯基) -3- (2-苯氧基乙酰) 硫脲	HPLC (tR) = 2.37min MS (APCI) m/z 359.2 [M+H] +
101		1- ((苯并呋喃-2-基-羧基) -3- (3-苯基) -苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.63 min MS (APCI) m/z 373.1 [M+H] +
102		1- (2-苯氧基乙酰基) -3- (3-苯基) 苯基硫脲	HPLC (tR) = 2.31min MS (APCI) m/z 363.1[M+H] +
103		4- (3- (苯并呋喃-2-基) 羧基) 硫脲基 苯甲酸异丙酯	HPLC (tR) = 2.55min MS (APCI) m/z 383.1 [M+H] +

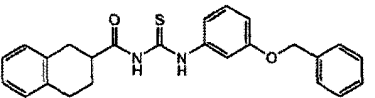
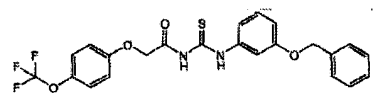
104		1-(2-苯氧基乙酰)- -3-94-氟-苯基) 苯 基硫脲	HPLC (tR) = 2.35 min MS (APCI) m/z 381.1 [M+H] ⁺
105		1-(3-苯甲基)-3- (2-苯氧基乙酰) 硫脲	HPLC (tR) = 2.32min MS (APCI) m/z 377.2 [M+H] ⁺
106		1-((苯并呋喃-2- 基-羰基)-3-(3-苯 甲基)-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.62 min MS (APCI) m/z 387.0 [M+H] ⁺
107		1-((苯并呋喃-2- 基-羰基)-3-(4-苯 甲基)-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.67min MS (APCI) m/z 387.0[M+H] ⁺
108		1-(4-(对-甲苯氧 基) 苯基)-3-(2- 苯氧基乙酰) 硫脲	HPLC (tR) = 2.46min MS (APCI) m/z 393.1 [M+H] ⁺
109		4-(3-(苯并呋喃-2- 基) 羰基) 硫脲基) 苯甲酸异丁酯	HPLC (tR) = 2.79 min MS (APCI) m/z 397.2 [M+H] ⁺
110		4-(3-(2-苯氧基乙 酰) 硫脲基苯甲酸 异丁酯	HPLC (tR) = 2.39min MS (APCI) m/z 387.1[M+H] ⁺

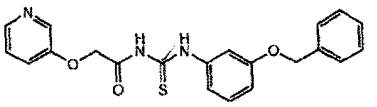
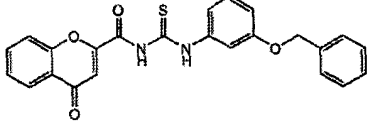
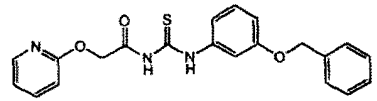
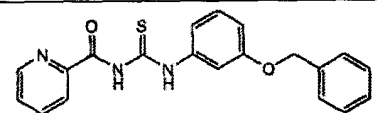
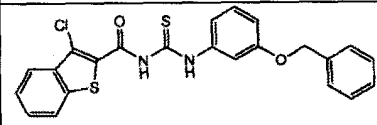
111		1-(2-(苯基甲基酮)苯基)-3-(2-苯氧基乙酰)硫脲	HPLC (tR) = 2.09min MS (APCI) m/z 391.1 [M+H] ⁺
112		1-(3-(苯基氨基乙酰基)苯基)-3-(2-苯氧基乙酰)硫脲	HPLC (tR) = 1.91 min MS (APCI) m/z 406.1 [M+H] ⁺
113		1-(3-(2-甲基嘧啶-4-基)苯基)-3-(2-苯氧基乙酰)硫脲	HPLC (tR) = 1.53min MS (APCI) m/z 379.1[M+H] ⁺
114		1-(4-(4-氯代苯氧基)苯基)-3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲	HPLC (tR) = 2.51min MS (APCI) m/z 413.1[M+H] ⁺
115		1-((苯并呋喃-2-基-羧基)-3-(4-氯苯氧基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.86 min MS (APCI) m/z 423.1 [M+H] ⁺
116		1-(4-(3,4-二氢异喹啉基-2(1H)-基)苯基)-3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲	HPLC (tR) = 2.07 min MS (APCI) m/z 418.1[M+H] ⁺

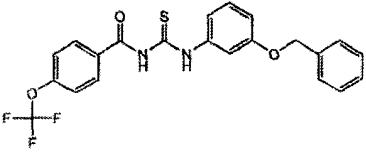
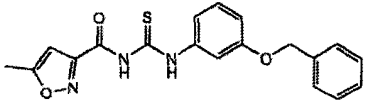
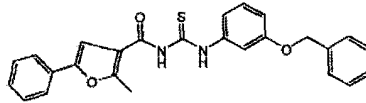
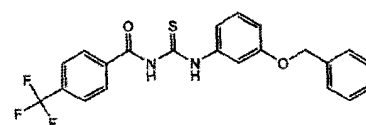
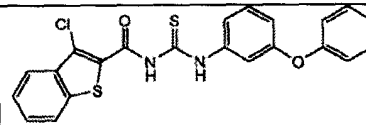
117		1-(3-氟-4-(八氢喹啉基-1(2H)-基)苯基-3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲	HPLC (tR) = 2.49min MS (APCI) m/z 436.2[M+H] +
118		1-(3-氟-4-(八氢喹啉基-1(2H)-基)苯基-3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲	HPLC (tR) = 2.72 min MS (APCI) m/z 442.2 [M+H] +
119		1-(3-氟-4-(哌啶基-1-基)苯基-3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲	HPLC (tR) = 1.79 min MS (APCI) m/z 389.0 [M+H] +
120		1-((苯并呋喃-2-基-羧基)-3-(3-氟-4-(哌啶基-1-基)苯基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.05 min MS (APCI) m/z 398.1 [M+H] +
121		1-(3-(3-甲氧基苄氧基)苯基-3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲	HPLC (tR) = 2.27 min MS (APCI) m/z 423.2[M+H] +
122		1-((苯并呋喃-2-基-羧基)-3-(3-(3-甲氧基苄氧基))苯基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.54 min MS (APCI) m/z 433.2 [M+H] +

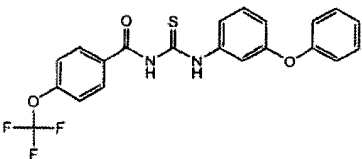
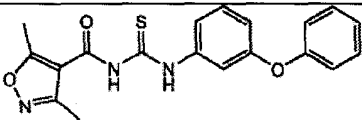
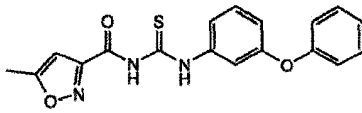
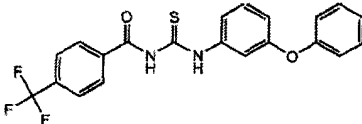
123		1-(3-(2-甲氧基苄氧基)苯基)-3-(2-苯氧基乙酰)硫脲	HPLC (tR) = 2.30min MS (APCI) m/z 423.1 [M+H] ⁺
124		1-((苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-(2-甲氧基苄氧基)苯基)-硫脲	HPLC (tR) = 2.60 min MS (APCI) m/z 433.1.1 [M+H] ⁺
125		1-(3-(4-甲氧基苄氧基)苯基)-3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲	HPLC (tR) = 2.25min MS (APCI) m/z 423.1[M+H] ⁺
126		1-((苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-环己基甲氧基)苯基)-硫脲	
127		1-(3-(环己基甲氧基)苯基)-3-(2-苯氧基乙酰)硫脲	HPLC (tR) = 2.92 min MS (APCI) m/z 399.2 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) (ppm): 12.15 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.17 (m, 2H), 7.10 (d,

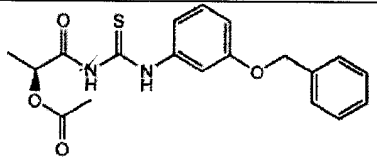
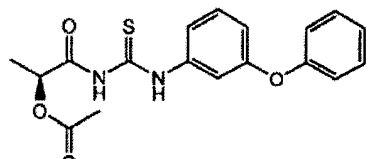
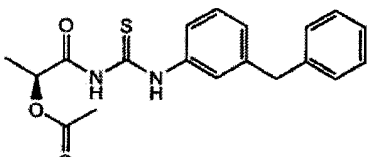
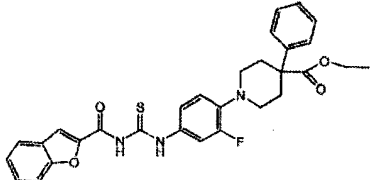
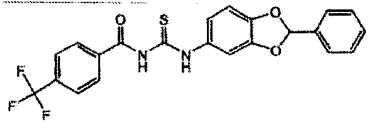
			2H), 6.83 (d, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.77 (t, 2H), 1.76 (m, 5H), 1.27 (m, 4H), 1.09 (d 2H). MS (APCI) m/z
128		1-((5,6-二氢吡啶-2-基)-3-((5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-苯基)-硫脲	HPLC (tR) = 1.53 min MS (APCI) m/z 378.2 [M+H] ⁺
129		1-((5-甲氧基-苯并呋喃-2-基)-羧基)-3-((3-甲氧基-苯基)-硫脲	HPLC (tR) = 2.6 min MS (APCI) m/z 433.1 [M+H] ⁺
130		4-((3-(5-氯-苯并呋喃-2-基)-羧基)-硫脲基)-苯甲酸丁酯	HPLC (tR) = 3.06 min MS (APCI) m/z 431.1 [M+H] ⁺
131		1-((7-甲氧基-苯并呋喃-2-基)-羧基)-3-((3-甲氧基-苯基)-苯基)-硫脲	HPLC (tR) = 2.56 min MS (APCI) m/z 433.1 [M+H] ⁺

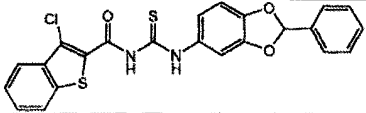
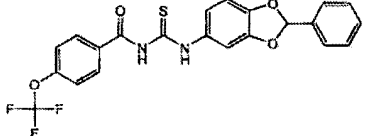
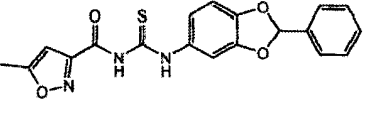
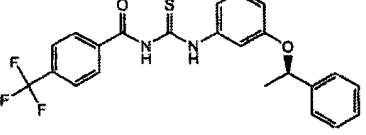
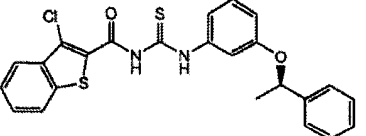
132		1-(2,3,4-四氢茶 -2-基) 羰基)-3-(3- (3-甲氧基苄氧 基)) 苯基)-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.60 min MS (APCI) m/z 417.2 [M+H]⁺ + ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (ppm): 1.05 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.76- 2.93 (m, 4H), 4.86 (s, 2H), 6.78 (m, 1H), 6. 87-6.99 (m, SH), 7.04-7. 24 (m, 6H), 7.33 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 12.23 (s, 1H).
133		1-(2-(4-(三氟甲 氧基) 苯氧基) 乙 酰基)-3-(3-(苄 氧基) 苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.45 min MS (APCI) m/z 477.1 [M+H]⁺ + ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) 8 (ppm): 4.43 (s, 2H), 4. 88 (s, 2H), 6.72 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.87-7.27 (m, 9H), 7.34 (s, 1H), 9. 14 (s, 1H), 11.91 (s, 1H).

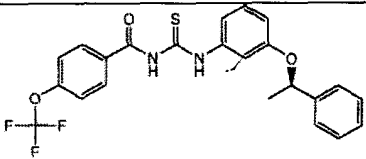
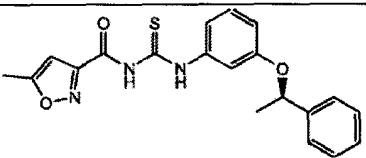
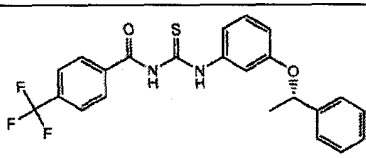
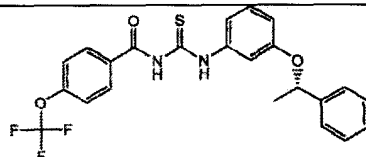
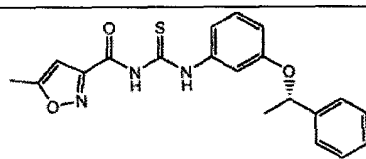
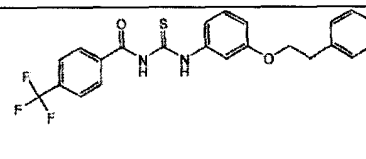
134		1-(3-(苄氧基)苯基)-3-(2-(吡啶-3-基氧)乙酰基)硫脲	HPLC (tR) = 1.23 min MS (APCI) m/z 378.2 [M+H] ⁺
135		1-(4-氧-4H-苯并吡喃-2-基-羰基)-3-(3-甲氧基苄氧基)苯基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 1.94 min MS (APCI) m/z 430.5 [M+H] ⁺
136		1-(3-(苄氧基)苯基)-3-(2-吡啶-2-氧基)乙酰基)硫脲	HPLC (tR) = 1.58 min MS (APCI) m/z 378.2 [M+H] ⁺
137		1-(吡啶-2-yl-羰基)-3-(3-甲氧基苄氧基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.28 min MS (APCI) m/z 363.1 [M+H] ⁺
138		1-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基-羰基)-3-(3-乙氧基苄氧基)苯基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 3.21 min MS (APCI) m/z 453.0 [M+H] ⁺

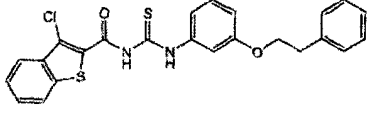
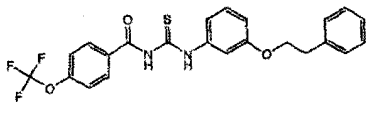
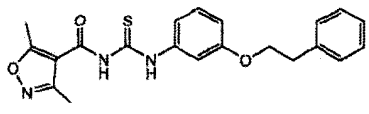
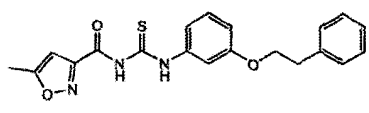
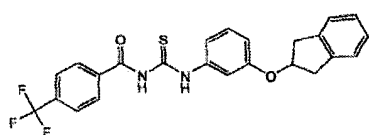
139		1- (4-三氟甲氧基-苯基-羰基) -3- (3-乙氧基苄氧基) -苯基) -苯基) -硫脲	HPLC (tR) = 2.60 min MS (APCI) m/z 447.1 [M+H] ⁺
140		1- (5-甲基异恶唑-3-基-羰基) -3- (3-乙氧基苄氧基) -苯基) -苯基) -硫脲	HPLC (tR) = 2.25 min MS (APCI) m/z 368.1 [M+H] ⁺
141		1- (2-甲基-5-苯基-3-基-羰基) -3- (3-乙氧基苄氧基) -苯基) -苯基) -硫脲	HPLC (tR) = 3.12 min MS (APCI) m/z 443.1 [M+H] ⁺
142		1- (4-三氟甲基-苯基-羰基) -3- (3-乙氧基苄氧基) -苯基) -苯基) -硫脲	HPLC (tR) = 2.46 min MS (APCI) m/z 431.1 [M+H] ⁺
143		1- (3-氯-苯并[b]噻吩-2-基-羰基) -3- (3-苄氧基) 苯基)	HPLC (tR) = 3.11 min MS (APCI) m/z 439.1 [M+H] ⁺

		-苯基) 硫脲	
144		1-(4-三氟甲氧基苯基-羰基)-3-(3-苄氧基)苯基)-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.60 min MS (APCI) m/z 433.1 [M+H] ⁺ ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 12.51 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.36 (m, 6H), 7.15 (m, 3H), 6.81 (d, 1H)
145		1-(3,5-二甲基异恶唑-4-基-羰基)-3-(3-苄氧基)苯基)-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.11 min MS (APCI) m/z 368.1 [M+H] ⁺
146		1-(3,5-二甲基异恶唑-3-基-羰基)-3-(3-苄氧基)苯基)-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.23 min MS (APCI) m/z 354.1 [M+H] ⁺
147		1-(4-三氟甲基苯基-羰基)-3-(3-苄氧基)苯基)-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.54 min MS (APCI) m/z 417.1 [M+H] ⁺

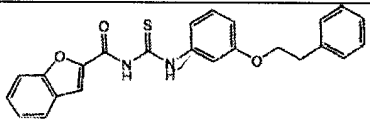
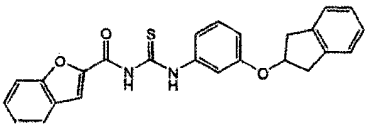
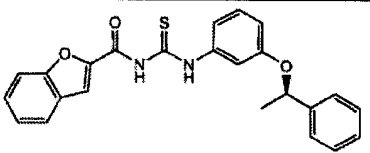
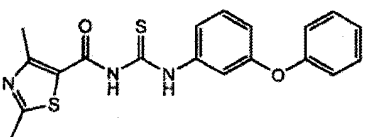
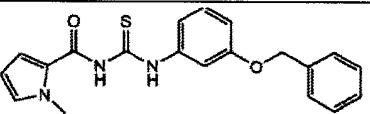
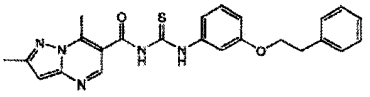
148		(S)-1-((3-((苄氧基) 苯基) 甲基硫代氨基甲 酰) 乙酸乙酯	HPLC (tR) = 1.97 min MS (APCI) m/z 373.2 [M+H] ⁺
149		(S)-1-((3-((苄氧基) 苯基) 甲基 硫代氨基甲酰) 乙 酸乙酯	HPLC (tR) = 1.97 min MS (APCI) m/z 359.1 [M+H] ⁺
150		(S)-1-((3-(苯甲基- 苯基) 甲基 硫代氨基甲酰) 乙 酸乙酯	HPLC (tR) = 1.97 min MS (APCI) m/z 357.2 [M+H] ⁺
151		1-((2-氟-4-((3-(苄氧基) 苯基) -4- 苯基吡啶-2-基-羰基) 硫脲基) 苯基) -4- 苯基吡啶-4-羧酸乙 酯	HPLC (tR) = 2.88 min MS (APCI) m/z 546.2 [M+H] ⁺
152		1-((4-三氟苯甲基- 羰基) -3-((2- 苯基 苯并[d][1, 3]二氧 -6-基) 苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.40 min MS (APCI) m/z 445.1 [M+H] ⁺

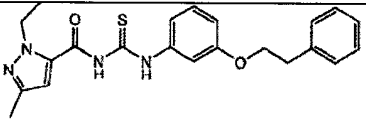
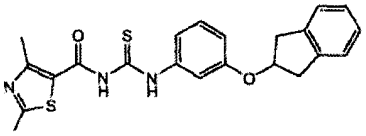
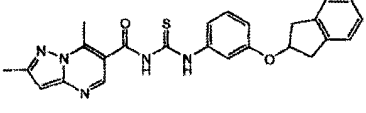
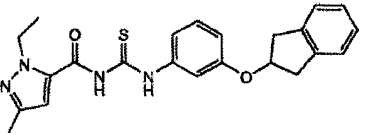
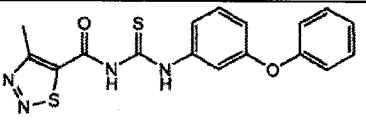
153		1-(3-三氯-甲基苯并[b]噻吩-2-yl-羰基)-3-(2-苯基苯并[d][1,3]二氧-6-基)苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.95 min MS (APCI) m/z 468.9 [M+H] ⁺
154		1-(4-三氯-甲氧基苯基-羰基)-3-(2-苯基苯并[d][1,3]二氧-6-基)硫脲	HPLC (tR) = 2.45 min MS (APCI) m/z 461.1 [M+H] ⁺
155		1-(5-甲基异恶唑-3-yl-羰基)-3-(2-苯基苯并[d][1,3]二氧-6-基)苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.16 min MS (APCI) m/z 382.1 [M+H] ⁺
156		1-(3-((R)-1-苯基乙氧基)苯基)-3-(4-三氟苯甲基-羰基)硫脲	HPLC (tR) = 2.50 min MS (APCI) m/z 445.1 [M+H] ⁺
157		1-(3-((R)-1-苯基乙氧基)苯基)-3-(3-氯-甲基苯[b]噻吩-2-基-羰基)硫脲	HPLC (tR) = 3.18 min MS (APCI) m/z 466.9 [M+H] ⁺

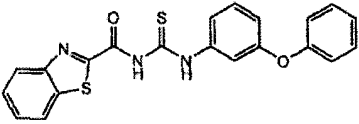
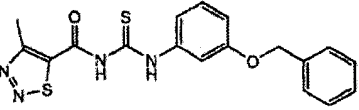
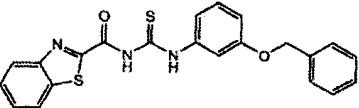
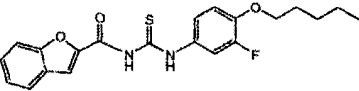
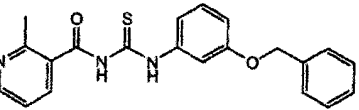
158		1-(3-((S)-1-苯基乙氧基)苯基)-3-(4-三氟苯甲基-羰基)硫脲	HPLC (tR) = 2.62 min MS (APCI) m/z 461.1 [M+H] ⁺
159		1-(3-((R)-1-苯基乙氧基)苯基)-3-(4-三氟甲氧基-苯基-羰基)硫脲	HPLC (tR) = 2.31 min MS (APCI) m/z 382.2 [M+H] ⁺
160		1-(3-((R)-1-苯基乙氧基)苯基)-3-(5-甲基异恶唑基-3-基-羰基)硫脲	HPLC (tR) = 2.55 min MS (APCI) m/z 445.2 [M+H] ⁺
161		1-(3-((S)-1-苯基乙氧基)苯基)-3-(4-三氟甲氧基-羰基)-硫脲	HPLC (tR) = 2.64 min MS (APCI) m/z 461.1 [M+H] ⁺
162		1-(3-((S)-1-苯基乙氧基)-3-(5-甲基异恶唑基-3-基-羰基)-硫脲	HPLC (tR) = 2.31 min MS (APCI) m/z 382.2 [M+H] ⁺
163		1-(3-(苯乙氧基)苯基)-3-(4-三氟甲	HPLC (tR) = 2.63 min MS (APCI) m/z 445.1

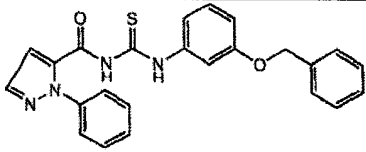
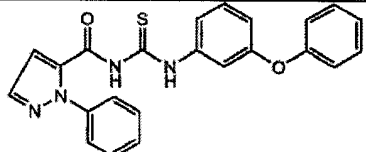
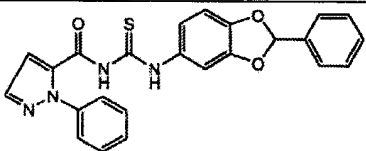
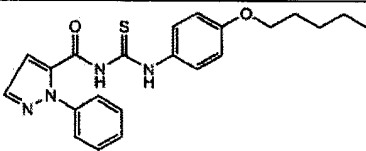
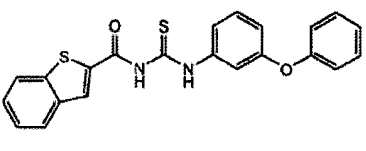
		氧基苯基-羰基) 硫脲	[M+H] ⁺
164		1-(3-(苯基乙氧基)苯基)-3-(3-三氯-4-甲基苯并[b]噻吩-2-基-羰基) 硫脲	HPLC (tR) = 3.30 min MS (APCI) m/z 467.1 [M+H] ⁺
165		1-(3-(苯基乙氧基)苯基)-3-(4-三氟甲氧基苯基-羰基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.70 min MS (APCI) m/z 461.1 [M+H] ⁺
166		1-(3-(苯基乙氧基)苯基)-3-(3,5-二甲基异恶唑基-4-基-羰基)-硫脲	HPLC (tR) = 2.22 min MS (APCI) m/z 396.2 [M+H] ⁺
167		1-(3-(苯基乙氧基)苯基)-3-(5-甲基异恶唑基-3-基-羰基)-硫脲	HPLC (tR) = 2.36 min MS (APCI) m/z 382.1 [M+H] ⁺
168		1-(3-(2,3-二氢-1H-茚-2-基氧)苯基)-3-(4-三氟苯甲基-羰基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.67 min MS (APCI) m/z 457.1 [M+H] ⁺

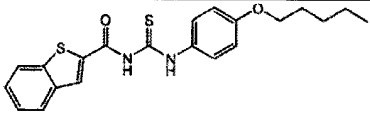
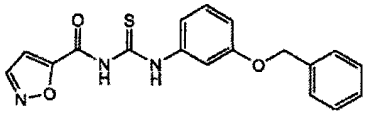
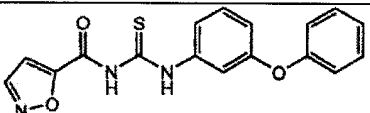
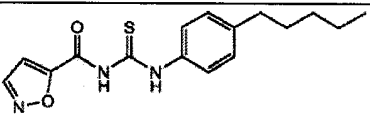
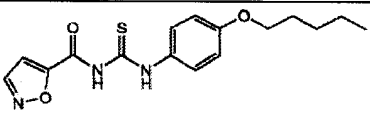
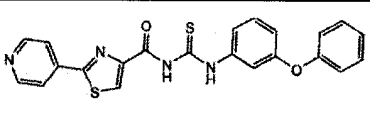
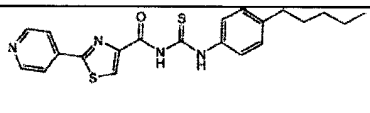
169		1-(3-(2, 3-二氢-1H-茚-2-基氧) 苯基)-3-(4-三氟甲氧基 苯基-羰基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.76 min MS (APCI) m/z 473.1 [M+H] ⁺
170		1-(3-(2, 3-二氢-1H-茚-2-基氧) 苯基)-3-(3, 5-二甲基异恶唑基-4-基-羰基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.24min MS (APCI) m/z 408.2 [M+H] ⁺
171		1-(3-(2,3-二氢-茚-2-基氧) 苯基)-3-(5-甲基异恶唑基-3-yl-羰基)-硫脲	HPLC (tR) = 2.40 min MS (APCI) m/z 394.1 [M+H] ⁺
172		1-(2- 苯 基 苯 并 [b][1 , 3] 二 氧 -6-基)-3-(苯并呋喃-2-基-羰基) -硫脲	HPLC (tR) = 2.43 min MS (APCI) m/z 417.1 [M+H] ⁺
173		1-(3-((S) -1- 苯 乙 氧基) 苯基)-3-(苯 并呋喃-2-基-羰基) -硫脲	HPLC (tR) = 2.59 min MS (APCI) m/z 417.1 [M+H] ⁺

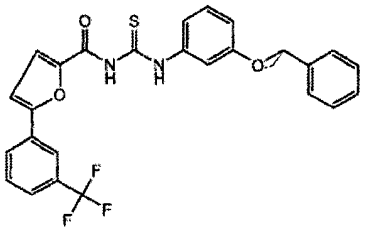
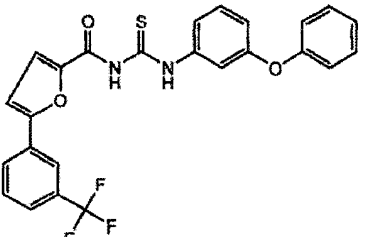
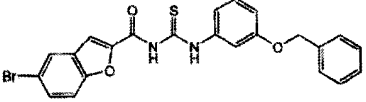
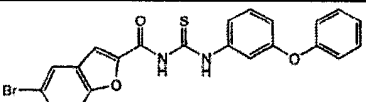
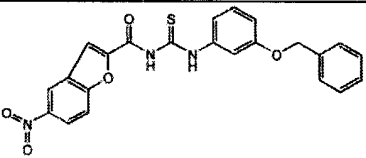
174		1-(3-(苯基乙氧基) 苯基)-3-(苯并呋喃 -2-基-羰基)-硫脲	HPLC (tR) = 2.63 min MS (APCI) m/z 417.1 [M+H] ⁺
175		1-(3-(2,3-二氢-1H- 茚-2-基氧)苯基)-3- (苯并呋喃-2-基- 羰基)硫脲	HPLC (tR) = 2.68 min MS (APCI) m/z 429.2 [M+H] ⁺
176		1-(3-((R))-1-苯乙氧 基)苯基)-3-(苯并 呋喃-2-基-羰基)硫 脲	HPLC (tR) = 2.58 min MS (APCI) m/z 417.1 [M+H] ⁺
177		1-(2,4-二甲基噻唑 -5-基-羰基)-3-(3- 苄氧基)苯基)- 苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.11 min MS (APCI) m/z 368.1 [M+H] ⁺
178		1-(1-甲基-吡咯-2- 基-羰基)-3-(3-苄 氧基)苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.25 min MS (APCI) m/z 366.1 [M+H] ⁺
179		1-(3-(苯乙氧基) 苯基)-3-((2,7-二 甲基吡唑[1,5-a]吡 啶-6-基)-羰基)-	HPLC (tR) = 2.16 min MS (APCI) m/z 446.2 [M+H] ⁺

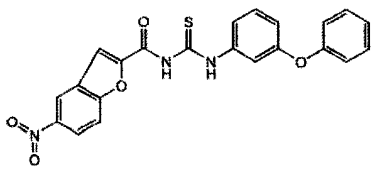
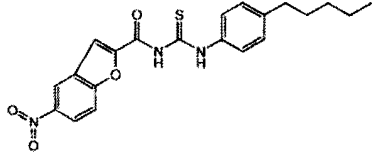
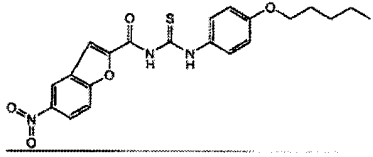
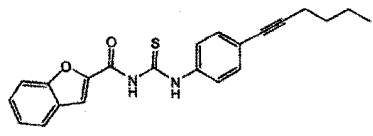
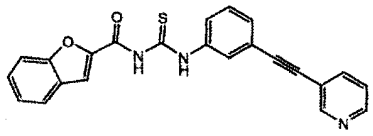
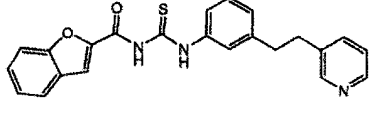
		硫脲	
180		1-(3-(苯乙氧基)苯基)-3-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基-羰基)-硫脲	HPLC (tR) = 2.35 min MS (APCI) m/z 409.2 [M+H] ⁺
181		1-(3-(2,3-二氢-1H-茚-2-氧基)苯基)-3-(2,4-二甲基噻吩-5-基-羰基)硫脲	HPLC (tR) = 2.28 min MS (APCI) m/z 424.1 [M+H] ⁺
182		1-(3-(2,3-二氢-1H-茚-2-氧基)苯基)-3-(2,7-二甲基吡唑[1,5-a]嘧啶-6-基-羰基)硫脲	HPLC (tR) = 2.20 min MS (APCI) m/z 458.1 [M+H] ⁺
183		1-(3-(2,3-二氢-1H-茚-2-氧基)苯基)-3-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基-羰基)硫脲	HPLC (tR) = 2.39 min MS (APCI) m/z 421.2 [M+H] ⁺
184		1-(4-甲基-1,2,3-塞重氮-5-基-羰基)-3-(3-苯基乙氧基)硫脲	HPLC (tR) = 2.06 min MS (APCI) m/z 371.1 [M+H] ⁺

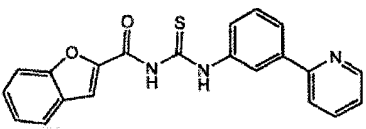
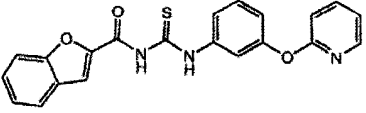
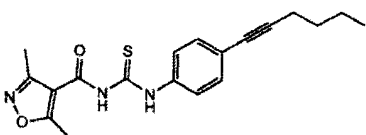
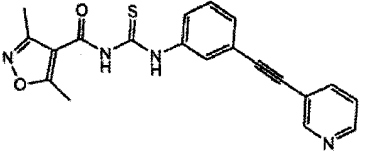
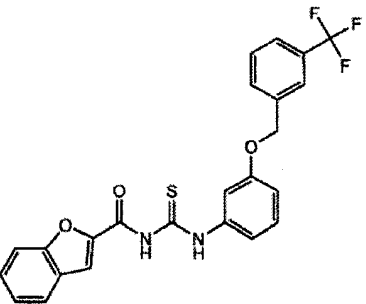
		基) 苯基-苯基) 硫脲	
185		1- (苯并[d]噻唑-2-基-羰基) -3- (3-苯氧基) 苯基) -苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.92 min MS (APCI) m/z 406.1 [M+H] ⁺ NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 6 (ppm) : 6.92-7.17 (m, 4H), 7.34-7.67 (m, 7H), 8.01-8.21 (m, 2H), 10.29 (s, 1H), 12.06 (s, 1H).
186		1- (4-甲基-1, 2, 3-噻唑-5-基-羰基) -3- (3-苄氧基) 苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.07 min MS (APCI) m/z 385.1 [M+H] ⁺
187		1- (苯并[d]噻唑-2-基-羰基) -3- (3- (苄氧基) 苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.90 min MS (APCI) m/z 420.1 [M+H] ⁺
188		1- (苯并呋喃-2-基-羰基) -3- (3-氟-5-戊氧基-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.81 min MS (APCI) m/z 401.2 [M+H] ⁺
189		1- (2-甲基-吡啶-3-基-羰基) -3- (3- (苄	

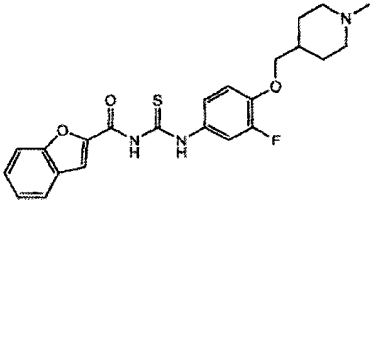
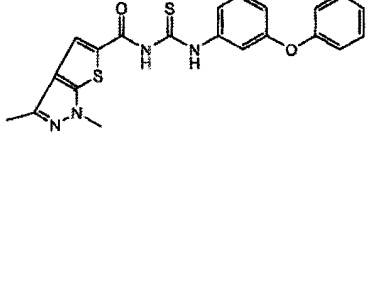
		氧基) 苯基) 硫脲	
190		1-(1-甲基-1H-吡唑 -5-基-羰基)-3-(3- (苄氧基) 苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.17 min MS (APCI) m/z 429.1 [M+H] ⁺
191		1-(1-苯基-1H-吡唑 -5-基)-3-((3-苯氧 基) 苯基)-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.17 min MS (APCI) m/z 415.1 [M+H] ⁺
192		1-(2-苯基苯并[1, 3]二氧--6-基)-3- ((1-苯基-1H-吡 唑-5-基)-羰基)硫 脲	HPLC (tR) = 2.09 min MS (APCI) m/z 443.1 [M+H] ⁺
193		1-(1-苯基-1H-吡唑 -5-基)-3-(4-戊氧 基-苯基)-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.43 min MS (APCI) m/z 409.2 [M+H] ⁺
194		1-(1-苯基-1H-吡唑 -5-基)-3-((3-苯氧 基-苯基)-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.75 min MS (APCI) m/z 405.1 [M+H] ⁺

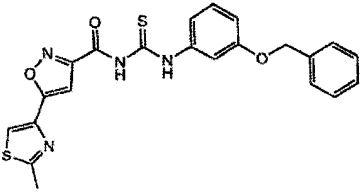
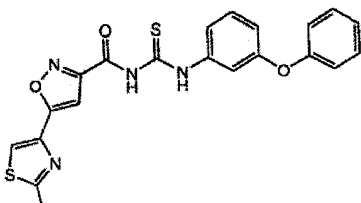
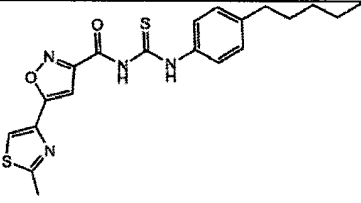
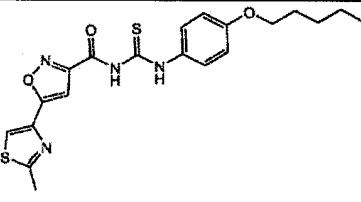
195		1-(甲基苯并[b]噻吩-2-基-羰基)-3-((4-戊氧基-苯基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 3.12 min MS (APCI) m/z 399.1 [M+H] ⁺
196		1-(异恶唑-5-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)苯基)硫脲	HPLC (tR) = 1.96 min MS (APCI) m/z 354.1 [M+H] ⁺
197		1-(异恶唑-5-基-羰基)-3-(3-(苯氧基)苯基)硫脲	HPLC (tR) = 1.96 min MS (APCI) m/z 340.1 [M+H] ⁺
198		1-(异恶唑-5-基-羰基)-3-(4-(戊基)苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.38 min MS (APCI) m/z 318.1 [M+H] ⁺
199		1-(异恶唑-5-基-羰基)-3-(4-(戊氧基)苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.20 min MS (APCI) m/z 319.2 [M+H] ⁺
200		1-(异恶唑-5-基-羰基)-3-(3-(苯氧基)苯基)硫脲	HPLC (tR) = 1.56 min MS (APCI) m/z 433.1 [M+H] ⁺
201		1-(异恶唑-5-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)苯基)硫脲	

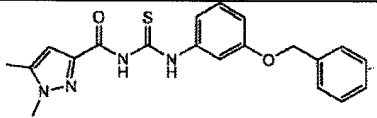
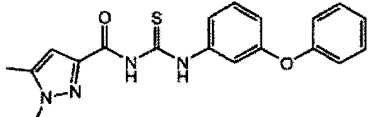
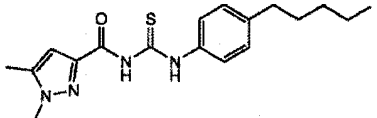
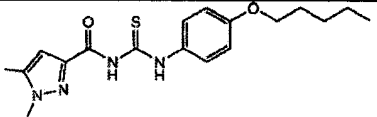
202		1-((3-(3-(三氟甲基) 苯基) 呋喃-2-基- 羰基) -3- (3- (苄 氧基) 苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.93 min MS (APCI) m/z 497.1 [M+H] ⁺
203		1-((3-(3-(三氟甲基) 苯基) 呋喃-2-基- 羰基) -3- (3- (苄 氧基) 苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.96 min MS (APCI) m/z 483.1 [M+H] ⁺
204		1- (5-溴-苯并呋喃 -2-基-羰基) -3- (3- (苄氧基) 苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.91 min MS (APCI) m/z 381.0 [M+H] ⁺
205		1- (5-溴-苯并呋喃 -2-基-羰基) -3- (3- (苄氧基) 苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.94 min MS (APCI) m/z 466.9 [M+H] ⁺
206		1- (5-硝基-苯并呋喃 -2-基-羰基) -3- (3- (苄氧基) 苯 基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.44 min MS (APCI) m/z 448.1 [M+H] ⁺

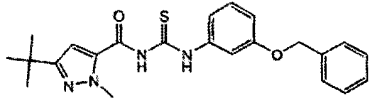
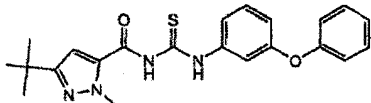
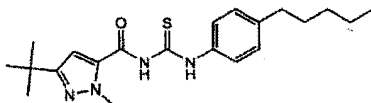
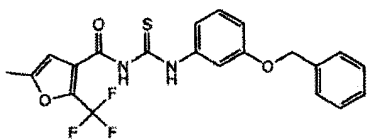
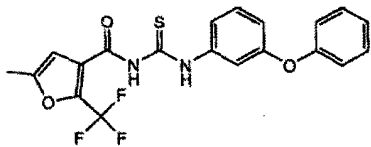
207		1- (5-硝基-苯并呋喃-2-基-羰基) -3- (3- (苯氧基) 苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.44 min MS (APCI) mlz 434.0 [M+H] ⁺
208		1- (5-溴-苯并呋喃-2-基-羰基) -3- (4-戊基苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 3.02 min MS (APCI) m/z 412.1 [M+H] ⁺
209		1- (5-溴-苯并呋喃-2-基-羰基) -3- (4-戊氧基苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.81 min MS (APCI) m/z 428.1 [M+H] ⁺
210		1- (苯并呋喃-2-基-羰基) -3- (4- (己-1-炔) 苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 3.17 min MS (APCI) m/z 377.1 [M+H] ⁺
211		1- (苯并呋喃-2-基-羰基) -3- (3- (2- (吡啶-3-基) 乙炔基) 苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 1.74 min MS (APCI) mlz 398.1 [M+H] ⁺
212		1- (苯并呋喃-2-基-羰基) -3- (3- (2- (吡啶-3-基) 乙烷基) 苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 1.11 min MS (APCI) m/z 402.1 [M+H] ⁺

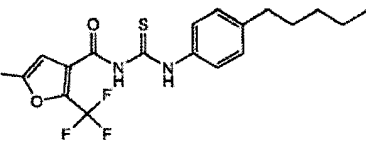
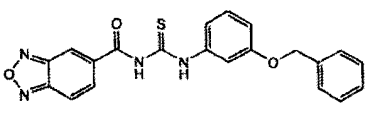
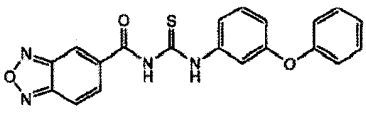
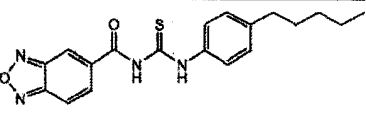
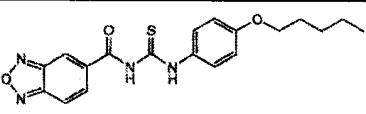
213		1-(苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-(吡啶-2-基)苯基)硫脲	HPLC (tR) = 1.37 min MS (APCI) m/z 3.74 [M+H] ⁺
214		1-(苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-(吡啶-2-基1-氧基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.11 min MS (APCI) m/z 390.0 [M+H] ⁺
215		1-(3,5-二甲基异恶唑-4-基-羰基)-3-(4-(己-1-炔基)苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.51 min MS (APCI) m/z 356.1 [M+H] ⁺
216		1-(3,5-二甲基异恶唑-4-基-羰基)-3-(3-(2-(吡啶-3-基)乙炔基)苯基)硫脲	HPLC (tR) = 1.34 min MS (APCI) m/z 377.1[M+H] ⁺
217		1-(苯并呋喃-2-基-羰基)-3-((3-(三氟甲基)苄氧基)-苯基)硫脲	

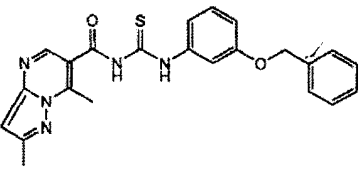
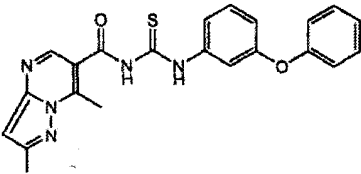
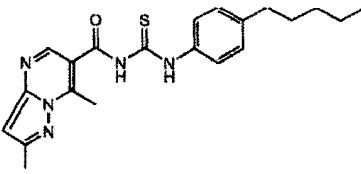
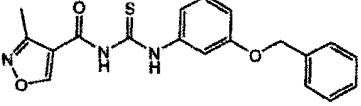
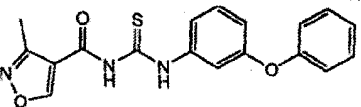
218		1-(苯并呋喃-2-基-羧基)-3-(4-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-3-氟苯)硫脲	HPLC (tR) = 1.14 min MS (APCI) m/z 442.1 [M+H] ⁺
219		1-(苯并呋喃-2-基-羧基)-3-(3-三氟甲基)-4-(哌啶-1-基)苯基)硫脲	HPLC (tR) = 3.24 min MS (APCI) m/z 448.1 + [M+H] ⁺ 1H NMR (300 MHz, CDCl ₃): 5 (ppm): 12.36 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 2.89 (t, 2H), 1.76-1.69 (m, 4H), 1.62-1.58 (m, 2H).
220		1-(1,3-二甲基-1H-噻吩[2,3-c]吡唑-5-基-羧基)-3-(3-(苯氧基)苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.28 min c] MS (APCI) m/z 423.1 [M+H] ⁺

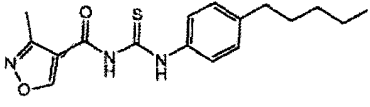
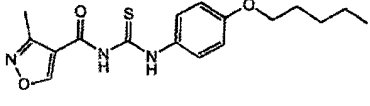
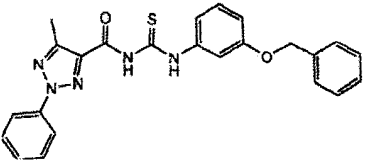
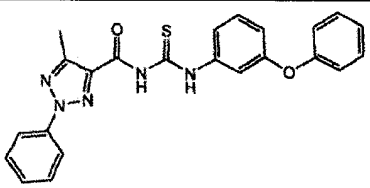
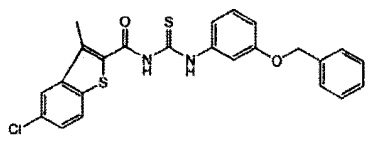
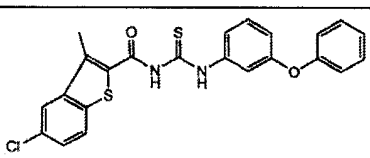
221		1-(5-(2-甲基噻唑-4-基)异恶唑-3-基-羧基)-3-(3-(苄氧基)苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.41 min c] MS (APCI) m/z 451.0 [M+H] ⁺
222		1-(5-(2-甲基噻唑-4-基)异恶唑-3-基-羧基)-3-(3-苯氧基-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.42 min c] MS (APCI) m/z 437.0 [M+H] ⁺
223		1-(5-(2-甲基噻唑-4-基)异恶唑-3-基-羧基)-3-(4-苯基-苯基)硫脲	
224		1-(5-(2-甲基噻唑-4-基)乙恶唑-3-基-羧基)-3-(4-戊氧基-苯基)硫脲	NMR (300 MHz, CDC13) δ (ppm): 0.94 (t, 3H), 1.38-1.48 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.77-1.82 (m, 2H), 3.97 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.79 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 11.88 (s, 1H). MS (APCI) m/z 431 [M+H] ⁺

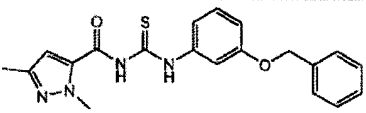
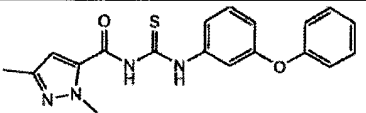
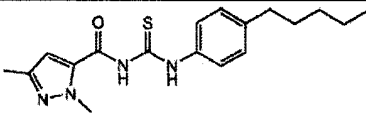
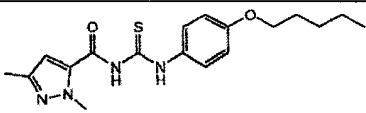
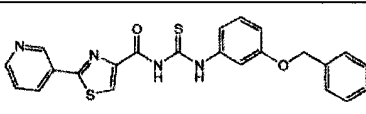
225		1-(1, 5-二甲基-1H-吡唑-3-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.33 min MS (APCI) m/z 381.1 [M+H] ⁺
226		1-(1, 5-二甲基-1H-吡唑-3-基-羰基)-3-(3-(苯氧基)苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.35 min MS (APCI) m/z 367.1 [M+H] ⁺
227		1-(1, 5-二甲基-1H-吡唑-3-基-羰基)-3-(4-戊基-苯基)硫脲	NMR (300 MHz, CDC13) s(ppm) : 0.89 (t, 3H), 1.30-1.35 (m, 4H), 1.57-1.65 (m, H H 2H), 2.32 (s, 3H), 2.61 (t, N""2H), 3.84 (s, 3H), 6.64 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 9.81 (s, 1H), 12.32 (s, 1H). MS (APCI) m/z 345 [M+H] ⁺
228		1-(1, 5-二甲基-1H-吡唑-3-基-羰基)-3-(4-戊氧基-苯基)	HPLC (tR) = 2.64 min MS (APCI) m/z 361.1 [M+H] ⁺

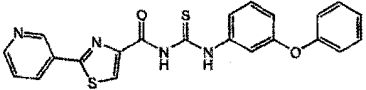
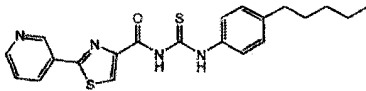
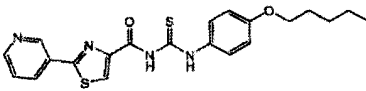
		硫脲	
229		1-(1-甲基-3-叔-丁基-1H-吡唑-3-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.65 min MS (APCI) m/z 423.2 [M+H] ⁺
230		1-(1-甲基-3-叔-丁基-1H-吡唑-3-基-羰基)-3-(3-(苯氧基)苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.67 min MS (APCI) m/z 409.1 [M+H] ⁺
231		1-(1-甲基-3-叔-丁基-1H-吡唑-3-基-羰基)-3-(4-戊基-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 3.33min MS (APCI) m/z 487.2 [M+H] ⁺
232		1-(2-三氟甲基-5-甲基-呋喃-2-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.41 min MS (APCI) m/z 435.0 [M+H] ⁺
233		1-(2-三氟甲基-5-甲基-呋喃-2-基-羰基)-3-(3-(苯氧基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.43 min MS (APCI) m/z 421.1 [M+H] ⁺

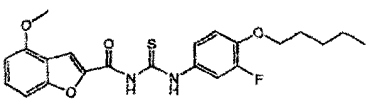
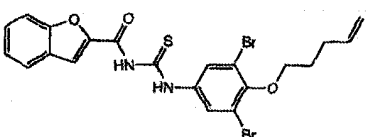
234		1-(2-三氟甲基-5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-(4-戊基-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.96 min MS (APCI) m/z 399.1 [M+H] ⁺
235		1-(苯并[c][1,2,5]恶二唑-5-基)-3-(3-(苄氧基)苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.27 min MS (APCI) m/z 405.1 [M+H] ⁺
236		1-(苯并[c][1,2,5]恶二唑-5-基)-3-(3-(苯氧基)苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.28 min MS (APCI) m/z 391.1 [M+H] ⁺
237		1-(苯并[c][1,2,5]恶二唑-5-基)-3-(4-(戊基)苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.78 min MS (APCI) m/z 369.1 [M+H] ⁺
238		1-(苯并[c][1,2,5]恶二唑-5-基)-3-(4-(苯氧基)苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.55 min MS (APCI) m/z 385.2 [M+H] ⁺

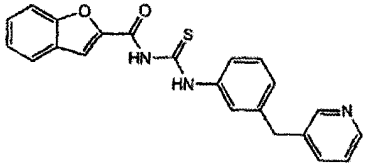
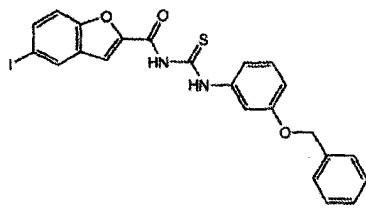
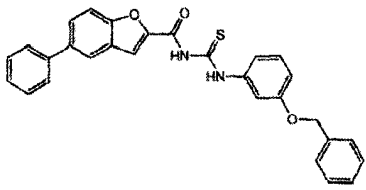
239		1-(2,7-二甲基吡唑 [1, 5-a]嘧啶-6-基- 羰基)-3-(3-(苄 氧基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.04 min MS (APCI) m/z 432.2 [M+H]
240		1-(2,7-二甲基吡唑 [1, 5-a]嘧啶-6-基- 羰基)-3-(3-(苯 氧基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.05 min MS (APCI) m/z 418.2 [M+H] + NMR (300 MHz, CDC13) s(ppm) : 2. 59 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.97-7.50 (m, 9H), 8.60 (s, 1H), 9. 07 (s, 1H), 12.36 (s, 1H).
241		1-(2,7-二甲基吡唑 [1, 5-a]嘧啶-6-基- 羰基)-3-(4-(戊 基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.52 min MS (APCI) m/z 396.2 [M+H] +
242		1-(3-甲基异恶唑-4- 基-羰基)-3-(3-(苄 氧基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.11 min MS (APCI) m/z 368.2 [M+H] +
243		1-(3-甲基异恶唑-4- 基-羰基)-3-(3-(苯 氧基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.10 min MS (APCI) m/z 354.1 [M+H] +

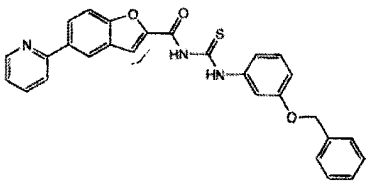
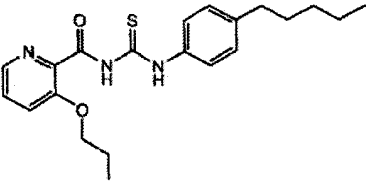
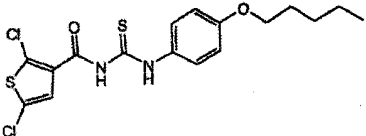
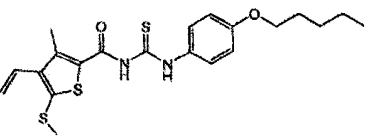
244		1-(3-甲基异恶唑-4-基-羰基)-3-(4-(戊基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) =2.56 min MS (APCI) m/z 332.1 [M+H] ⁺
245		1-(3-甲基异恶唑-4-基-羰基)-3-(4-(戊氧基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) =2.37 min MS (APCI) m/z 348.1 [M+H] ⁺
246		1-(5-甲基-2-苯基-2H-1,2,3-三唑-4-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) =3.14 min MS (APCI) m/z 444.2 [M+H] ⁺
247		1-(5-甲基-2-苯基-2H-1,2,3-三唑-4-基-羰基)-3-(3-(苯氧基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) =3.17 min MS (APCI) m/z 430.1 [M+H] ⁺
248		1-(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基-羰基)-3-(3-苄氧基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) =3.08 min MS (APCI) m/z 467.0 [M+H] ⁺
249		1-(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基-羰基)-3-(3-(苯氧基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) =3.07 min MS (APCI) m/z 453.0 [M+H] ⁺

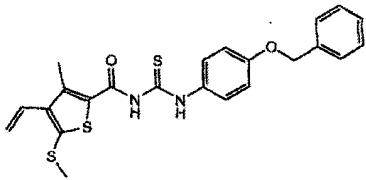
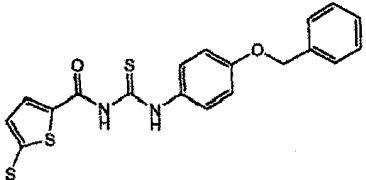
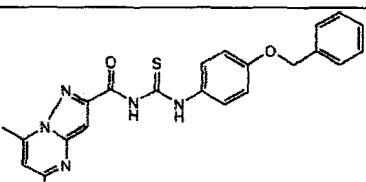
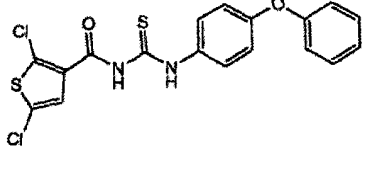
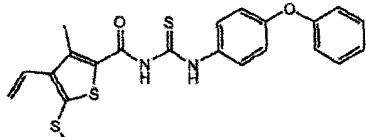
250		1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) =2.08 min MS (APCI) m/z 382.2 [M+H] ⁺
251		1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基-羰基)-3-(3-(苯氧基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) =2.08 min MS (APCI) m/z 367.1 [M+H] ⁺
252		1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基-羰基)-3-(4-(戊基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) =2.53 min MS (APCI) m/z 345.1 [M+H] ⁺
253		1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基-羰基)-3-(4-(戊氧基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.33 min MS (APCI) m/z 361.2 [M+H] ⁺
254		1-(2-(噻唑-3-基)嘧啶-4-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 1.94 min MS (APCI) m/z 447.1 [M+H] ⁺ + ¹ H NMR (300 MHz, CDC13): 6 (ppm): 12.41 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.22 (dd, 1H), 8.78

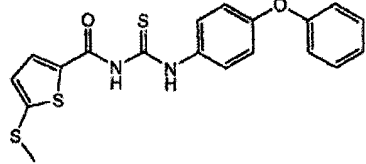
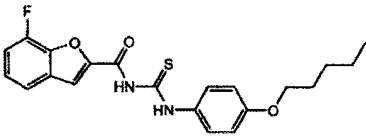
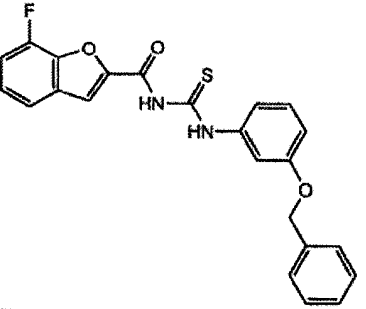
			(dd, 1H), 8.41-8.38 (m, 2H), 7.67 (t, 1H), 7.54-7.32 (m, 7H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.92 (ddd, 1H), 5.12 (s, 2H).
255		1-(2-(嘧啶-3-基)噻唑-4-基-羰基)-3-(3-(二苯氧基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 1.94 min MS (APCI) m/z 433.1 [M+H] ⁺
256		1-(2-(嘧啶-3-基)噻唑-4-基-羰基)-3-(4-(戊基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.33 min MS (APCI) m/z 452.1 [M+H] ⁺
257		1-(2-(嘧啶-3-基)噻唑-4-基-羰基)-3-(4-(戊氧基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.16 min MS (APCI) m/z 468.1 [M+H] ⁺
258		1-(4-甲氧基-苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(4-(苄氧基)-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.66 min MS (APCI) m/z 433.1 [M+H] ⁺ +1H NMR (300 MHz, d6-DMSO) s

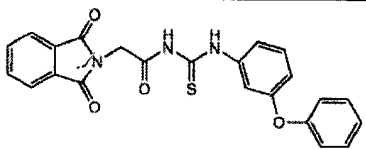
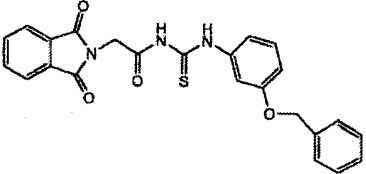
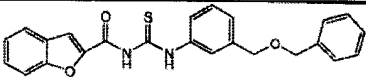
			(ppm) : 12. 55 (s, 90 H H 1H), 11. 57 (s, 1H), 8. 31 (s, 1H), 7. 42 (m, 9H), 7. 45 (1H), 7. 16 (m, 2H), 5. 12 (s, 2H), 3. 97 (s, 3H) ppm. MS (APCI) m/z 433 (MH+)
259		1-(4-甲氧基-苯并 呋喃-2-基-羰基)-3- (3-氟-4-戊氧基- 苯基) 硫脲	
260		1-(苯并呋喃-2-基- 羰基)-3- (3, 5-二 溴-4- (戊-4-烯基氧 代) 苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 3. 50 min MS (APCI) m/z 538. 9 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- d ₆) : 5 (ppm) : 12. 16 (s, 1H), Br 11. 68 (s, 1H), 8. 24 (s, 1H), 8. 00 (s, 2H), 7. 87 (d, 1H), 7. 76 (d, 1H), 7. 57 (t, 1H), 7. 40 (t, 1H), 5. 97-5. 84 (m, 1H), 5. 14-5. 07 (m, 1H), 5. 04-5. 00 (m, 1H), 3. 99 (t,

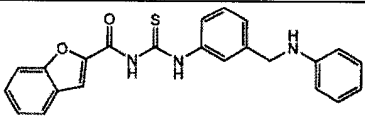
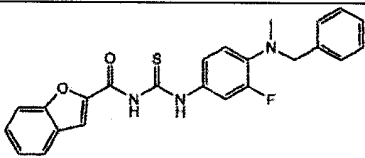
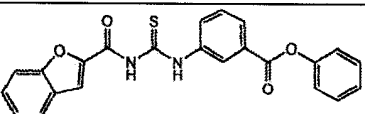
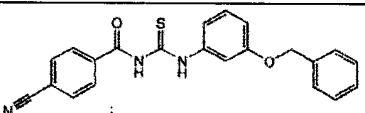
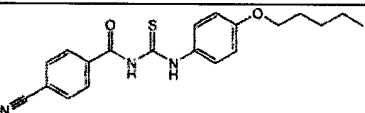
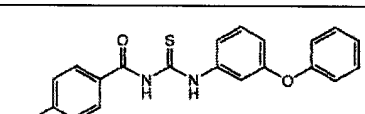
			2H), 2. 31-2. 23 (m, 2H), 1. 95-1. 86 (m, 2H).
261		1-(苯并呋喃-2-基- 羰基)-3-(3-((吡 啶-3-基)甲基)苯 基)硫脲	HPLC (tR) = 1. 05 min MS (APCI) m/z 388. 1 [M+H] ⁺
262		1-(5-碘-苯并呋喃 -2-基-羰基)-3-(3- ((苄氧基)苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 3. 03 min MS (APCI) m/z 529. 0 [M+H] ⁺ + 1H NMR (300 MHz, CDCl ₃) -P 8 (ppm) : 12. 28 (s, 1H), 9. 38 0 (s, 4H), 8. 09 (d, 1H), 7. 79 (dd, 1H), 7. 64 (s, 1H), 7. 61 (t, 1H), 7. 47-7. 19 (m, 8H), 6. 91 (dd, 1H), 5. 09 (s, 2H).
263		1-(5-苯基-苯并呋 喃-2-基-羰基)-3-(3- ((苄氧基)苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 3. 20 min MS (APCI) m/z 479. 2 [M+H] ⁺

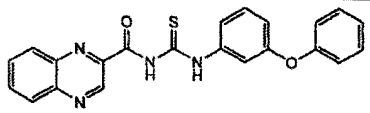
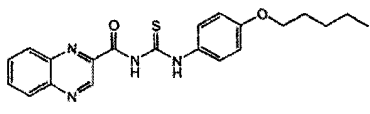
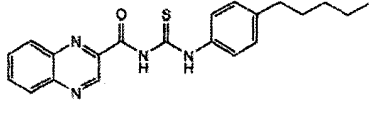
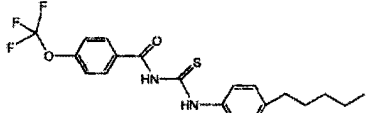
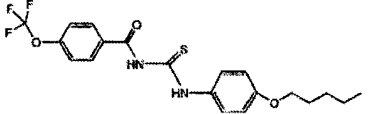
264		1-(5-(2-吡啶基) 苯并咪唑-2-基-羰基)-3-(3-(苄氧基) 苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 1.73 min MS (APCI) m/z 480.2 [M+H] ⁺ + 1H NMR (300 MHz, CDCl ₃) s (ppm): 12.35 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.48-7.21 (m, 9H), 6.91 (d, 1H), 5.10 (s, 2H).
265		1-(3-丙氧基-吡啶-2-基-羰基)-3-(4-(戊基) 苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.96 min MS (APCI) m/z 386.1 [M+H] ⁺
266		1-(2,5-二氯噻吩-3-基-羰基)-3-(4-(戊氧基)-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 3.06 min MS (APCI) m/z 417.0 [M+H] ⁺
267		1-(3-甲基-5-(甲基硫基)-4-乙烯基噻吩-2-基-羰基)-3-(4-(戊氧基)-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 3.30 min MS (APCI) m/z 435.0 [M+H] ⁺

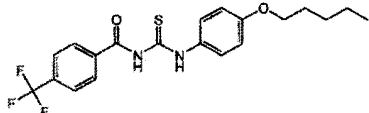
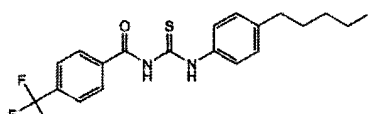
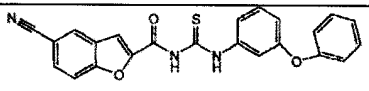
		基) 硫脲	
268		1-(3-甲基-5-(甲 硫基)-4-乙烯基噻 吩-2-基-羰基)-3- (4-(苄氧基)-苯 基) 硫脲	
269		1-(5-(甲硫基)- 噻吩-2-基-羰基)-3- (4-(苄氧基)-苯 基) 硫脲	
270		1-(5,7-二甲基吡 唑[1,5-a]嘧啶-2- 基-羰基)-3-(4-(苄 氧基)-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.37 min MS (APCI) m/z 432.1 [M+H] ⁺
271		1-(2,5-二氯噻吩 -3-基-羰基)-3-(4- (苄氧基)-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.75 min MS (APCI) m/z 424.0 [M+H] ⁺
272		1-(3-甲基-5-(甲 硫基)-4-乙烯基噻 吩-2-基-羰基)-3- (4-(苄氧基)-苯 基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.98 min MS (APCI) m/z 441.0

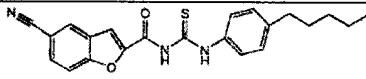
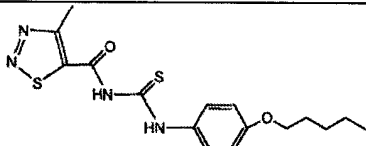
		吩-2-基-羰基)-3- (4-(苯氧基)-苯 基) 硫脲	[M+H] ⁺
273		1-(5-(甲硫基)- 噻吩-2-基-羰基)-3- (4-(苯氧基)-苯 基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.51 min MS (APCI) m/z 401.0 [M+H] ⁺
274		1-(7-氟-苯并呋喃 -2-基-羰基)-3-(4- (戊氧基)-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.94 min 1MS (APCI) m/z 401.2 [M+H] ⁺ 1H NMR (300 MHz, CDCl ₃) s(ppm): 12.09 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.58-7.50 (m, 3H), 7.32-7.26 (m, 3H), 6.94 (d, 2H), 3.98 (t, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.47-1.38 (m, 4H), 0.94 (t, 3H).
275		1-(7-氟-苯并呋喃 -2-基-羰基)-3-(3- (苄氧基)-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.56 min 421.1 [M+H] ⁺

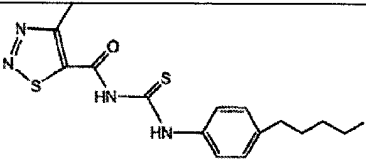
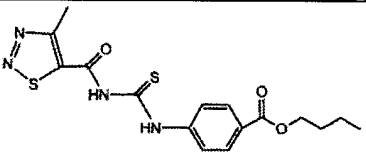
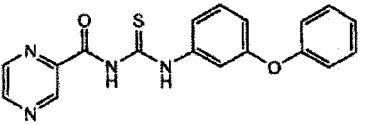
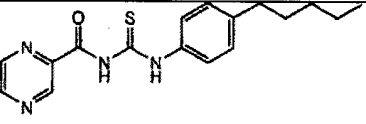
276		1-(2-(1,3-二氧 异二氢吲哚-2-基) 乙酰基)-3-(3-苯 氧苯基) 硫脲	HPLC (t _R) = 2.05 min MS (APCI) m/z 432.0 [M+H] ⁺ 1H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) s (ppm): 12.01 (s, 1H), 11. 92 (s, 1H), 7.91 (m, 4H), 7.40 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 4. 57 (s, 2H) ppm
277		1-(2-(1,3-二氧 异二氢吲哚-2-基) 乙酰基)-3-(3-苄 氧基苯基) 硫脲	
278		1-(2-(1,3-二氧 异二氢吲哚-2-基) 乙酰基)-3-(3-(苄 氧基)甲基)-苯基 硫脲	¹ H NMR (300 MHz, d ₆ - DMSO) s (ppm): 12.20 (s, 1H), 11.49 (s, 1H), 8. 23 (s, 1H), 7.86 (d, J=7. 7 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8. 4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7. 62 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7. 58 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.

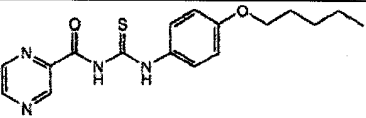
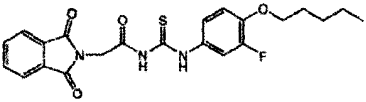
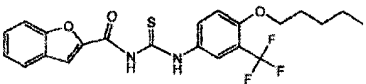
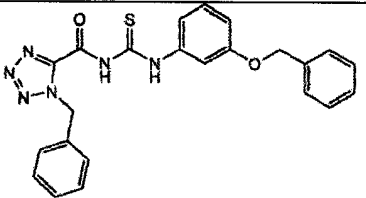
			37 (m, 8H), 4. 57 (s, 4H) ppm. MS (APCI) m/z 417 (MH +)
279		1- (苯并呋喃-2-基-羰基) -3- (3- (苯氨基) 甲基) -苯基) 硫脲	
280		1- (苯并呋喃-2-基-羰基) -3- (4- (N-苯甲基-N-甲氨基) -3-氟苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2. 62 min 1MS (APCI) m/z 434.1 [M+H] +
281		3- (3- ((苯并呋喃-2-基) -羰基) 硫脲基) 苯甲酸苯酯	HPLC (tR) = 2. 36 min 1MS (APCI) m/z 417.1 [M+H] +
282		1- (4-氰基苯基-羰基) -3- (3- (苄氧基) -苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2. 14 min 1MS (APCI) m/z 388.0 [M+H] +
283		1- (4-氰基苯基-羰基) -3- (4- (戊氧基) -苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2. 39 min 1MS (APCI) m/z 368.2 [M+H] +
284		1- (4-氰基苯基-羰基) -3- (3-苯氧基-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2. 15 min MS (APCI) m/z 374. 1H

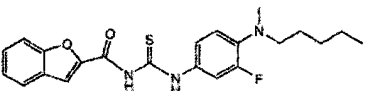
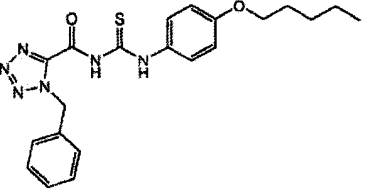
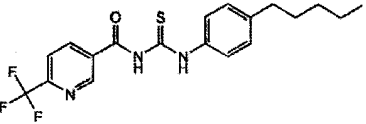
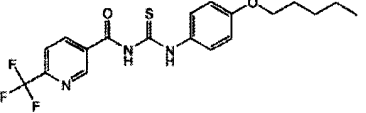
		苯基) 硫脲	NMR (300 MHz, CDC13) s(ppm) : 12. 38 (s, 1H), 9. 13 N (s, 1H), 8. 00 (d, 2H), 7. 84 (d, 2H), 7. 46 (s, 1H), 7. 40-7. 34 (m, 4H), 7. 17-6. 93 (m, 4H).
285		1- (4-喹喔啉-2-基- 羰基) -3- (3-苯氧 基-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2. 54 min MS (APCI) m/z 401. 1 [M+H] +
286		1- (4-喹喔啉-2-基- 羰基) -3- (4-戊氧 基-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2. 87 min MS (APCI) m/z 395. 1 [M+H] +
287		1- (4-喹喔啉-2-基- 羰基) -3- (4-戊基- 苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 3. 14 min MS (APCI) m/z 379. 2 [M+H]+
288		1-(4-三氟甲氧基苯 基-羰基) -3- (4-戊 基-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 3. 03 min MS (APCI) m/z 411. 1 [M+H] +
289		1-(4-三氟甲氧基苯 基-羰基) -3- (4-戊 基-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2. 82 min MS (APCI) m/z 427. 1

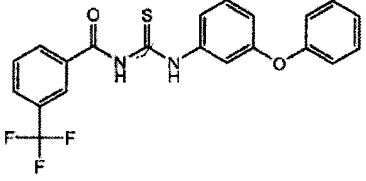
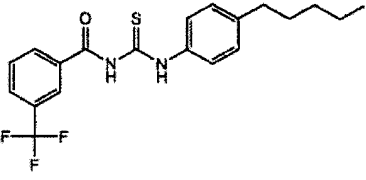
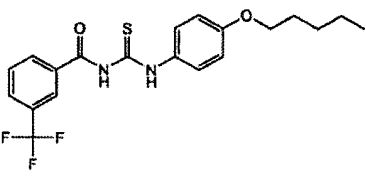
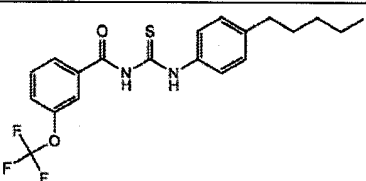
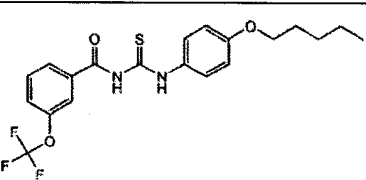
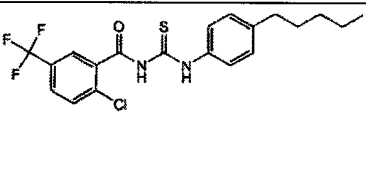
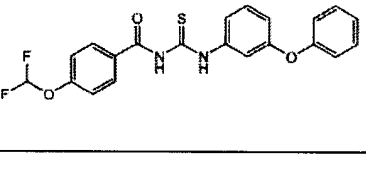
		氧基-苯基) 硫脲	[M+H] ⁺ 1H NMR (300 MHz, CDCl ₃) s (ppm) : 12.25 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.43 (m, 4H), 0.94 (t, 3H)
290		1-(4-三氟甲基苯基-羰基)-3-(4-戊氧基-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.75 min MS (APCI) m/z 411.1 [M+H] ⁺
291		1-(4-三氟甲基苯基-羰基)-3-(4-戊基-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.97 min MS (APCI) m/z 395.1 [M+H] ⁺
292		1-(5-氰基-苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-苯氧基-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.29 min MS (APCI) m/z 414.1 [M+H] ⁺ 1HNMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) s(ppm) : 12.18 (s, 1H), 11.71 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.44 (m, 5H), 7.

			18 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.92 (m, 1H) ppm.
293		1- (5- 氟基- 苯并呋喃-2- 基- 羰基) -3- (4- 戊基- 苯基) 硫脲	¹ HNMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) s (ppm) : 12.15 (s, 1H), 11.67 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.56 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.2Hz, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.28 (m, 4H), 0.87 (t, J = 6.6Hz, 3H) ppm. MS (APCI) m/z 392 (MH ⁺)
294		1- (4- 甲基-1, 2, 3- 噻二唑-5- 基- 羰基) -3- (4- 戊氧基- 苯基) 硫脲	HPLC (t _R) = 2.28 min MS (APCI) m/z 365.1 [M+H] ⁺ + ¹ H NMR (300 Hz, CDCl ₃) s(ppm) : 11.85 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.80

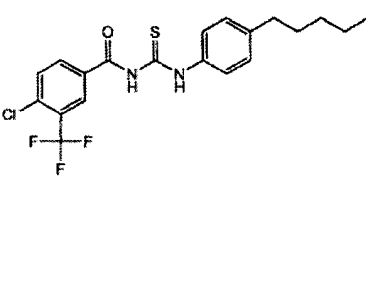
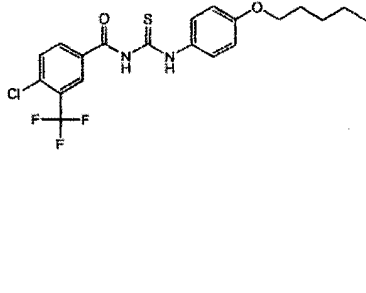
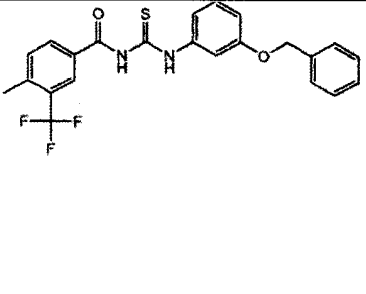
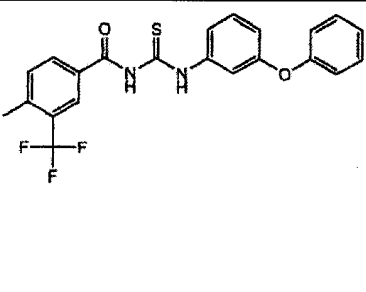
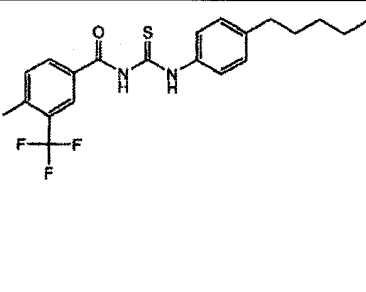
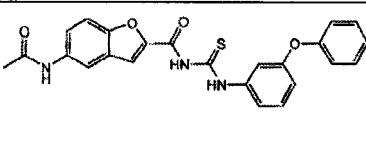
			(m, 2H), 1.42 (m, 4H), 0.94 (t, 3H)
295		1- (4-甲基-1, 2, 3-噻二唑-5-基-羰基) -3- (4-戊氧基-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.45 min MS (APCI) m/z 349.1 [M+H] ⁺
296		4- (3- (4-甲基-1, 2, 3-噻二唑-5-基) 羰基) 硫脲基) 苯甲酸丁酯	HPLC (tR) = 2.12 min MS (APCI) m/z 379.1 [M+H] ⁺
297		1- (吡嗪-2-基-羰基) -3-(3-苯氧基-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.11 min MS (APCI) m/z 351.1 [M+H] ⁺
298		1- (吡嗪-2-基-羰基) -3-(4-戊基-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.59 min MS (APCI) m/z 329.1 [M+H] ⁺ + 1H NMR (300 MHz, CDCl ₃) s (ppm) : 0.92 (t, 3H), 1.35 (m, 4H), 1.6134 (m, 2H), 2.

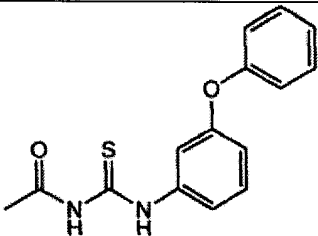
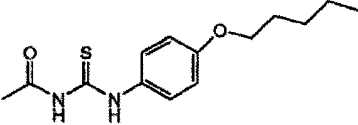
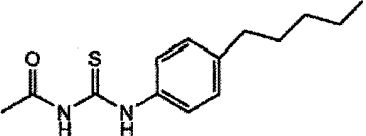
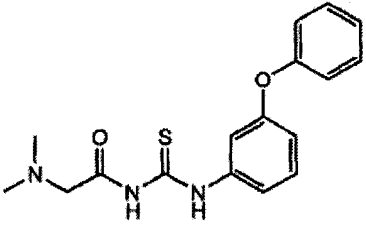
			64 (t, 2H), 7. 26 (d, 2H), 7. 64 (d, 2H), 8. 68 (dd, 1H), 8. 91 (d, 1H), 9. 49 (d, 1H), 10. 59 (s, 1H), 12. 20 (s, 1H)
299		1- (吡嗪-2-基-羰基) -3-(4-戊氧基-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2. 38 min MS (APCI) m/z 345. 1 [M+H] ⁺
300		1- (3-氟-4- (戊氧基) 苯基) -3- (2-(1, 3-二氧异二氢吡啶-2-基) 乙酰基) 硫脲	HPLC (tR) = 2. 22 min MS (APCI) m/z 444. 1 [M+H] ⁺
301		1- (苯并呋喃-2-基-羰基) 3- (3-三氟甲基-4-戊氧基-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2. 97 min MS (APCI) m/z 451. 1 [M+H] ⁺
302		1- (1-苯甲基-1H-四唑-5-基-羰基) -3- (3- (苄氧基) -苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2. 29 min MS (APCI) m/z 445. 1 [M+H] ⁺

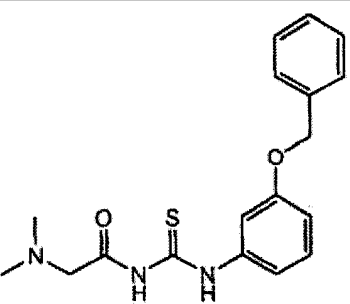
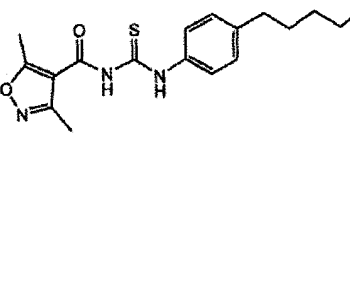
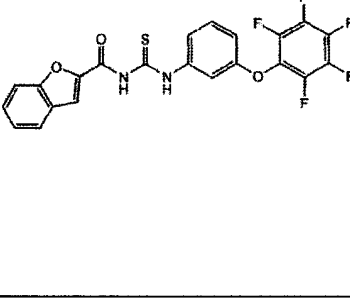
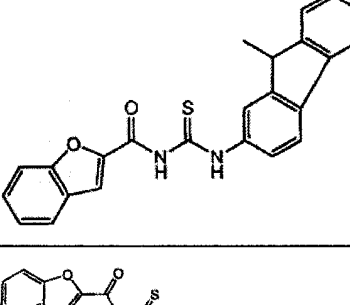
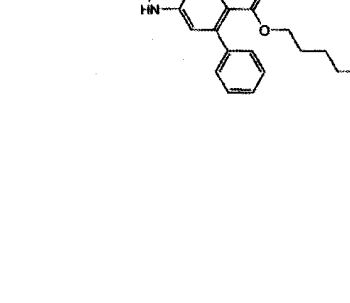
303		1-(苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(4-(N-甲基-N-戊胺基)-3-氟苯)硫脲	HPLC (tR) = 2.30 min MS (APCI) m/z 414.1 [M+H] ⁺
304		1-(1-苯甲基-1H-四唑-5-基-羰基)-3-(3-(苄氧基)-苯基)硫脲	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) s(ppm): 11.87 (s, 1H), 9.79(s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.46-7.38 (m, 5H), 6.93 (d, 2H), 5.87 (s, 2H), 3.97 (t, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.47-1.34 (m, 4H), 0.93 (t, 3H). MS (APCI) m/z 425 [M+H] ⁺
305		1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基-羰基)-3-(4-戊基-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.64 min MS (APCI) m/z 396.1 [M+H] ⁺
306		1-(6-三氟甲基-吡啶-3-基-羰基)-3-(4-戊氧基-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.46 min MS (APCI) m/z 412.1 [M+H] ⁺

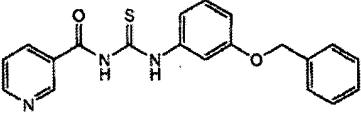
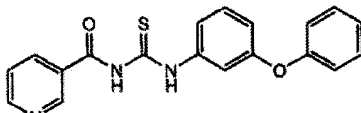
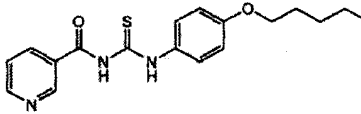
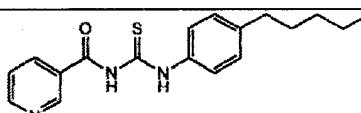
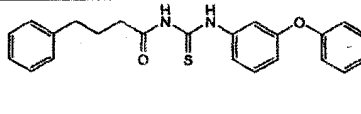
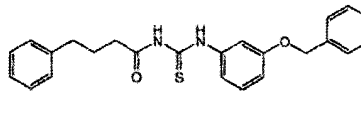
307		1-(3-三氟甲基-苯基-羰基)-3-(3-苯氧基-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.47 min MS (APCI) m/z 417.1 [M+H] ⁺
308		1-(3-三氟甲基-苯基-羰基)-3-(4-戊基-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.99 min MS (APCI) m/z 395.0 [M+H] ⁺
309		1-(3-三氟甲基-苯基-羰基)-3-(4-戊氧基-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.76 min MS (APCI) m/z 411.1 [M+H] ⁺
310		1-(3-三氟甲氧基-苯基-羰基)-3-(4-戊基-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 3.07 min MS (APCI) m/z 411.1 [M+H] ⁺
311		1-(3-三氟甲氧基-苯基-羰基)-3-(4-戊氧基-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.84 min MS (APCI) m/z 427.0 [M+H] ⁺
312		1-(2-氯-5-三氟甲氧基-苯基-羰基)-3-(4-戊基-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.95 min MS (APCI) m/z 429.1 [M+H] ⁺
313		1-(3-二氟甲基-苯基-羰基)-3-(3-苯氧基-苯基)硫脲	HPLC (tR) = 2.32 min MS (APCI) m/z 415.1

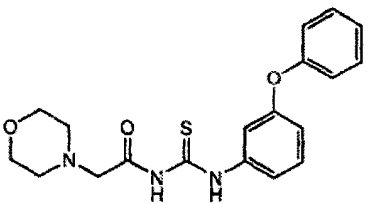
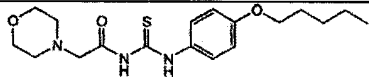
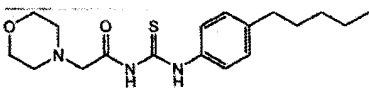
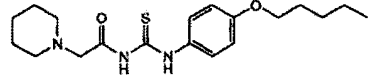
		氧基-苯基) 硫脲	[M+H] ⁺
314		1-(3-(2-氟甲基-苯基-羰基)-3-(3-苯氧基-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.76 min MS (APCI) m/z 393.3 [M+H] ⁺
315		1-(5-(三氟甲基)-2-苯基噁唑-4-基-羰基)-3-(3-(4-氧基)-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.97 min MS (APCI) m/z 498.1 [M+H] ⁺
316		1-(5-(三氟甲基)-2-苯基噁唑-4-基-羰基)-3-(3-(4-氧基)-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.98 min MS (APCI) m/z 484.0 [M+H] ⁺
317		1-(5-(2-氯-5-三氟甲基苯基)-呋喃-2-基-羰基)-3-(4-(4-氧基)-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 3.39 min MS (APCI) m/z 511.1 [M+H] ⁺
318		1-(3-(三氟甲基-4-甲氧基-苯基)-羰基)-3-(3-苯氧基-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.48 min MS (APCI) m/z 447.1 [M+H] ⁺

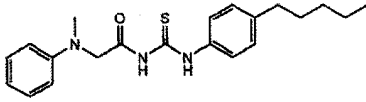
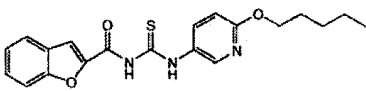
319		1- (3-三氟甲基-4- 氯-苯基-羰基) -3- (4-戊基-苯基) 硫 脲	HPLC (tR) = 3.20 min MS (APCI) m/z 429.1 [M+H] ⁺
320		1- (3-三氟甲基-4- 氯-苯基-羰基) -3- (4-戊氧基-苯基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.95 min MS (APCI) m/z 445.1 [M+H] ⁺
321		1- (3-三氟甲基-4- 甲基-苯基-羰基) -3- (3-苄氧基-苯 基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.63 min MS (APCI) m/z 445.1 [M+H] ⁺
322		1- (3-三氟甲基-4- 甲基-苯基-羰基) -3- (3-苯氧基-苯 基) 硫脲	HPLC (tR) = 2.65 min MS (APCI) m/z 431.0 [M+H] ⁺
323		1- (3-三氟甲基-4- 甲基-苯基-羰基) -3- (4-戊基-苯基) 硫脲	
324		1-((5-乙酰氨基苯 并呋喃-2-基)羰基)	HPLC (tR) = 2.03 min MS (APCI) m/z 446.1

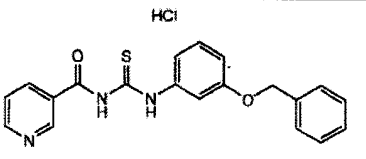
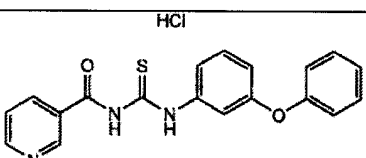
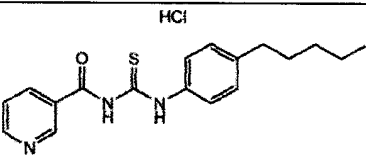
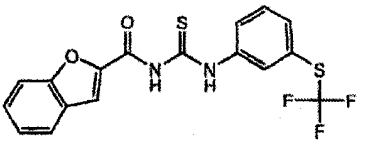
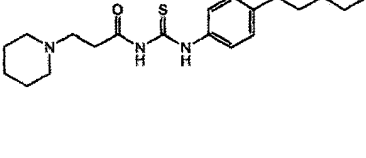
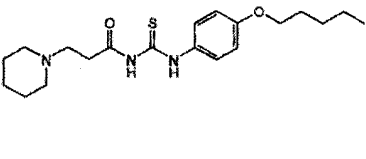
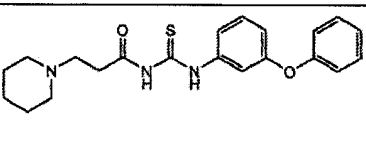
		-3- (3-苯氧基苯基) 硫脲	[M+H] ⁺
325		1-乙酰-3- (3-苯氧 基苯基) 硫脲	
326		1-乙酰-3- (4- (戊 氧基) 苯基) 硫脲	
327		1-乙酰-3- (4-戊基 苯基) 硫脲	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) : s(ppm) : 12. 28 (s, 1H), 9. 24 (s, 1H), 7. 53 (d, 2H), 7. 24 (d, 2H), 2. 63 (t, 2H), 1. 68-1. 58 (m, 2H), 1. 39-1. 30 (m, 4H), 0. 91 (t, 3H). MS (APCI) m/z 265 [M+H] +
328		1- (二甲氨基-乙酰 基) -3- (3-苯氧基 苯基) 硫脲	

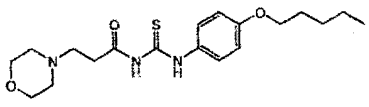
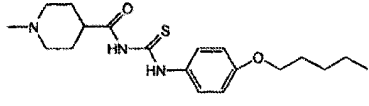
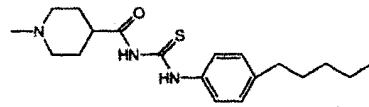
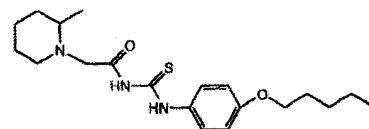
329		1-(二甲氨基-乙酰基)-3-(3-苄氧基苯基)硫脲	
330		1-(3,5-二甲基异噁唑基-4-基-羰基)-3-(4-戊基-苯基)硫脲	
331		1-(苯并呋喃-2-基-羰基)-3-((2,3,4,5,6-五氟苯氧基)-苯基)硫脲	
332		1-(苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(9-甲基-9H-芴-7-基)硫脲	
333		2-苯基-4-(3-(苯并呋喃-2-基)硫脲基)苯甲酸戊酯	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12.57 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.75-7.73 (m, 3H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.43-7.33 (m, 6H), 4.04

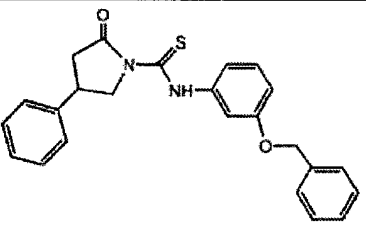
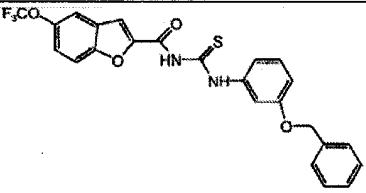
			(t, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 1.07 (m, 2H), 0.84 (t, 3H). MS (APCI) m/z 487 [M+H].
334		1-(3-吡啶-3-基-羰基)-3-(3-苄氧基-苯基)硫脲	
335		1-(3-吡啶-3-基-羰基)-3-(3-苯氧基-苯基)硫脲	
336		1-(3-吡啶-3-基-羰基)-3-(4-戊氧基-苯基)硫脲	
337		1-(3-吡啶-3-基-羰基)-3-(4-戊基-苯基)硫脲	
338		1-(4-苯基丁酰基)-3-(3-苄氧基苯基)硫脲	
339		1-(4-苯基丁酰基)-3-(3-苄氧基苯基)硫脲	

340		1- (2-吗啉乙酰基) 3- (3-苯氧苯基) 硫 脲	NMR (300 MHz, CDC) : s(ppm) : 12. 16 (s,1H), 10. 07 (s,1H), 7. 47-7. 45 (m,1H), 7. 34-7. 31 (m,4H), 7. 13 (t,1H), 7. 08-7. 05 (m,2H), 6. 91 (dt, 1H), 3. 78 (t, 4H), 3. 12 (s,2H), 2. 59 (t, 4H). MS (APCI) m/z 372 [M+H] +.
341		1- (2-吗啉乙酰基) 3- (4- (戊氧基) 苯 基) 硫脲	
342		1- (2-吗啉乙酰基) 3- (4- (戊基) 苯基) 硫脲	
343		1- (4-(戊氧基) 苯 基) 3- (2- (哌啶-1- 基) 乙酰基) 硫脲	NMR (300 MHz, CDC13) : s(ppm) : 12. 00 (s,1H), 10. 26 (s,1H), 7. 51 (d,2H), 6. 92 (d,2H), 3. 97 (t,2H), 3. 10 (s,2H), 2. 56-2. 53 (m,4H), 1. 84-1.

			75 (m,2H), 1.73-1.65 (m,4H), 1.52-1.33 (m,6H), 0.95 (t, 3H). MS (APCI) m/z 364 [M+H] +.
344		1-(N-甲基-N-苯氨基-乙酰基)-3-(3- 戊氧基苯基)硫脲	
345		1-(苯并呋喃-2-基- 羰基)-3-(6-戊氧 基-吡啶-3-基)硫脲	¹ HNMR (300 MHz, d6-DMSO s(ppm): 12. 00 (s,1H), 11.58 (s,1H), 8.21 (m,2H), 7.86 (m,2H), 7.73 (d, J=8. 5Hz, 1H), 7.54 (t, J= 6. 0Hz, 1H), 7.38 (t, J= 6. 0Hz, 1H), 6.82 (d, J=8. 8Hz, 1H), 4.22 (t, J= 6. 6Hz, 2H), 1.69 (m. 2H), 1.33 (m, 4H), 0.87 (t, J= 6.9Hz, 3H) ppm. MS (APCI) m/z 384 (MH ⁺)

346		1-(3-吡啶-3-基-羧基)-3-(3-苄氧基-苯基)硫脲盐酸盐	
347		1-(3-吡啶-3-基-羧基)-3-(3-苄氧基-苯基)硫脲盐酸盐	
348		1-(3-吡啶-3-基-羧基)-3-(4-戊基-苯基)硫脲盐酸盐	
349		1-(3-(三氟甲基)-2-苯并呋喃-2-基-羧基)-3-(三氟甲基-苯基)硫脲	
350		1-(3-(哌啶-1-基)丙酰基)-3-(4-戊基苯基)硫脲	
351		1-(3-(哌啶-1-基)丙酰基)-3-(4-(戊氧基)苯基)硫脲	
352		1-(3-(哌啶-1-基)丙酰基)-3-(3-苯氧基苯基)硫脲	

353		1-(3-吗啉丙酰基) -3-(4-(戊氧基) 苯基) 硫脲	
354		1-(1-甲基哌啶-3- 基-羰基)-3-(4-戊 氧基) 苯基) 硫脲	1H NMR (300 Hz, CDC13) s(ppm): 12.24 (s,1H), 8.85 (s,1H), 7.45 (d,2H), 7.13 (d,2H), 2.87 (m,2H), 2.53 (t,2H), 2.23 (s,3H), 2.18 (m, 2H), 1. 85 (m,6H), 1.52 (m,2H), 1.25 (m,4H), 0.94 (t,3H). MS (APCI) m/z 348 [M+H] ⁺
355		1-(1-甲基哌啶-3- 基-羰基)-3-(4-戊 氧基) 苯基) 硫脲	
356		1-(2-(2-甲基哌啶 -1-基) 乙酰基)-3- (4-戊氧基) 苯基) 硫脲	1H NMR (300 Hz, CDC13) s(ppm): 12.03 (s,1H), 10.38 (s,1H), 6.92 (m, 2H), 3.98 (t,2H), 3.39 (d,1H), 2.98 (d,1H), 2.85 (m,1H), 2.47 (m,2H), 1.75

			(m,6H), 1.40 (m,6H), 1.12 (d,3H), 0.94 (t, 3H). MS (APCI) m/z 378 [M+H] ⁺
357		1-(2-氧-4-苯基-吡咯烷-1-基-羰基)-3-(3-苄氧基-苯基) 硫脲	NMR (300 Hz, CDC13) s(ppm) : 12.50(s,1H), 7.45(m,12H), 7.14(d,1H), 6.86 (dd,1H), 5.07(s,2H), 4.78(dd,1H), 4.17 (dd,1H), 3.59(m,1H), 3.12 (dd, 1H), 2.97(dd,1H). MS(APCI) m/z 402 [M]⁺
358		358 1-(5-三氟甲氧基-苯并呋喃-2-基-羰基)-3-(3-苄氧基-苯基) 硫脲	¹H NMR (300 Hz, CDC13) s(ppm) : 12.30(1H,s), 9.45(1H,s), 7.73(1H,d), 7.61(3H,m), 7.40 (7H,m), 7.22(1H,m), 6.92(1H,m), 5.10(2H,s) MS (APCI) m/z 486[M]⁺

实施例 5 筛选抑制 HCV 复制的化合物的实验方法

本发明所公开的化合物都经过了测试,以测试其抑制 HCV 复制子在培养细胞中的病毒复制能力,该 HCV 复制子结构在实验前已被整合

到细胞中。HCV 复制子系统已被 Bartenschlager 等人描述过(Science, 285, pp. 110-113 (1999))。该复制子系统预示着体内的抗 HCV 的活性, 在该复制子测试中的具有活性的证据同样表明了化合物在人体中也具有活性。

5 在这个实验中, 用不同浓度的待测化合物处理含有 HCV 复制子的细胞, 从而确定待测化合物抑制 HCV 复制子复制的能力。用不同浓度的干扰素 α (一种已知的 HCV 复制的抑制剂) 处理含有 HCV 复制子的细胞作为阳性对照。该复制实验系统包括新霉素磷酸转移酶 (NPT), 它是复制子自身的一个元件, 用它来探测宿主细胞内复制子基因产物的转录。HCV 复制子正在活跃的复制的细胞有高水平的 NPT, NPT 的水平与 HCV 的复制成比例。HCV 复制子不在复制的细胞有低水平的 NPT, 这样当用新霉素处理的时候, 细胞就不能存活。用捕获 ELISA (酶联免疫吸附实验) 来检测每个样品的 NPT 的水平。该实验的概要参见图 1。

15 测试化合物抑制肝炎病毒 C 的复制子在培养细胞中 (复制子的质粒已经被整合到细胞中) 复制的实验方案如下。

5A.HCV 复制子和复制子的表达。

HCV 的基因组由一个单独的开放阅读框 (ORF) 构成, 它编码一个链长为 3000 氨基酸的多聚蛋白体。ORF 的 5'端是一段非翻译区, 它是内部核糖体进入位点(IRES), 3'是一段高度保守的序列 (3'-NTR), 20 它是病毒复制所必需的。病毒感染所需要的结构蛋白位于 ORF 的 5'端。被命名为 NS2 到 NS5B 的非结构蛋白构成 ORF 的其余部分。

HCV 含有 (5'-3') HCV 的 IRES, 新霉素磷酸转移酶 (neo) 基因, 脑心肌炎病毒的 IRES (它指导了 HCV 序列 NS3 的 NS5B 的翻译), 和 3'-NTR。HCV 复制子的序列已经被 GenBank 收录 (接近号 AJ242652) 用标准方法, 如电穿孔, 将复制子转染到 Huh-7 细胞中。

5 5B.细胞的培养

装置和材料包括 (但不限于此): 含 HCV 的 Huh-7 细胞, 养细胞的培养液 (DMEM(Dulbecco's 修改的 Eagle 培养基), 添加有下列成分: 10%胎牛血清 (FBS), L-谷氨酰胺, 非必需氨基酸, 青霉素 (100 单位/毫升), 链霉素 (100 微克/毫升), 和 500 微克/毫升的氨基糖甙类新霉素衍生物 (G418), 筛选时用的培养液 (含有下列添加成分的 DMEM: L-谷氨酰胺, 非必需氨基酸, 青霉素 (100 单位/毫升), 链霉素 (100 微克/毫升)), 96 孔组织培养板 (平底), 96 孔板 (供药物稀释用的 U 形底), 做阳性对照的干扰素 alpha, 固定试剂, (如甲醇: 丙酮), 一抗 (兔抗 NPTII), 二抗: Eu-N11, 和增强剂。

当密度合适时, 含 HCV 复制子的细胞支持高水平的病毒 RNA 复制子的复制。细胞长的过满将会引起病毒 RNA 复制的下降。因而, 细胞必须处于对数生长期, 且存在 500 微克/毫升的 G418。通常来说, 细胞每周传代两次, 每次以 1 : 4-6 稀释。细胞的培养是按下列条件进行的:

在显微镜下观察含 HCV 复制子的细胞, 从而确定细胞生长的良好。用 PBS 将细胞浸洗一次, 再加入 2 毫升的胰蛋白酶溶液。将细胞/胰蛋白酶溶液混合物放置在 37°C 的二氧化碳培养箱中 3-5 分钟。温育之后,

加入 10 毫升完全培养液来终止胰蛋白酶消化反应。轻轻的将细胞吹起来，放入 15 毫升的离心管中，以 1200 转/分钟的转速离心 4 分钟。然后去掉胰蛋白酶/培养基溶液。加入 5 毫升的培养液，仔细的将细胞混合均匀并计数。

- 5 然后将细胞接种到 96 孔培养板中，密度为 6000-7500 个细胞/100 微升/孔 ($6-7.5 \times 10^5$ 个细胞/10 毫升/板)。然后将板放置在 37°C，5% 二氧化碳的培养箱中。

在接种大约 24 小时之后，加入药物之前，在显微镜下观察细胞。如果计数和稀释唑的好的话，细胞长的为 60-70%满，几乎所有的细胞
10 都应该贴壁且在孔中铺展得很平。

5C.用待测化合物处理含 HCV 复制子的细胞。

- 用 PBS 将含 HCV 复制子的细胞浸洗一次，再加入 2 毫升的胰蛋白酶溶液，将细胞放置在 37°C 的二氧化碳培养箱中 3-5 分钟。加入 10 毫升完全培养液来终止反应。轻轻的将细胞吹起来，放入 15 毫升的离心
15 管中，以 1200 转/分钟的转速离心 4 分钟。然后去掉胰蛋白酶/培养液，加入 5 毫升的培养液（500 毫升 DMEM（高葡萄糖）），它购自 BRL，试剂的编号为 12430-054；加入 50 毫升的胎牛血清（终浓度为 10%），5%氨基糖甙类新霉素衍生物 G418(50 毫克/毫升，BRL 10131-035)，5 毫升 MEM 非必需氨基酸（100X BRL 编号 11140-050）和 5 毫升青霉
20 素-链霉素（BRL 编号 15140-148）。将细胞和培养液仔细混合。

用筛选配液将细胞接种到板上（500 毫升 DMEM，它购自 BRL，试剂的编号为 12430-054；加入 50 毫升的胎牛血清（BRL 编号，

10082-147), 5 毫升 MEM 非必需氨基酸 (BRL 编号 11140-050)), 接种密度为 6000-7500 个细胞/100 微升/孔 ($6-7.5 \times 10^5$ 个细胞/10 毫升/板)。然后将板放置在 37°C, 5%二氧化碳的培养箱中过夜培养。

5D.检测

5 第二天上午, 用培养液或 DMSO/培养液将药物 (待测化合物或干扰素 alpha) 稀释在 96 孔 U 形底的平板中。稀释液的选择依赖于筛选时选择的药物终浓度。通常情况下, 每个待测化合物选择 6 个浓度, 浓度范围为 10 微摩尔到 0.03 微摩尔。将 100 微升待测化合物的稀释液加入含有 HCV 复制子细胞的 96 孔板中的孔中。在某些孔中加入不含
10 药物的配液作为阴性对照。已知 DMSO 可影响细胞的生长, 因而如果使用稀释在 DMSO 中的药物, 那么在这个药剂的筛选中, 所有的孔包括阴性对照 (只含有配液) 和阳性对照 (干扰素 alpha) 中都必须含有同样浓度的 DMSO。板放置在 37°C, 潮湿的, 5%二氧化碳的培养箱中培养三天。

15 在第四天, 进行 NTPII 定量检测。将培养液从板中到出, 然后用 200 微升的 PBS 将板洗一次。轻轻倒出 PBS, 将板放在纸巾上轻轻拍打, 去掉残留的 PBS。用 100 微升/孔的预冷的 (-20°C) 甲醇: 丙酮 (1: 1) 溶液将细胞原位固定, 将板在 -20°C 中放置 30 分钟。

将固定液从板中轻轻倒出, 将板放置在空气中彻底干燥 (大约 1
20 小时)。记录下干燥的细胞单层的出现, 用裸眼对有毒性的孔中的细胞的密度进行打分。另外, 细胞的存活可用下面描述的 MTS 实验进行评价。

用 200 微升的封闭溶液（10%FBS,3%NGS 的 PBS 溶液）将孔进行
封闭,室温 30 分钟。去掉封闭溶液,每个孔中加入 100 微升的兔抗 NPTII
溶液（用封闭溶液 1: 1000 稀释）。将板放置在室温下温育 45-60 分钟。
温育之后,用 PBS-0.05% 土温-20 将板洗六遍。在每个孔中加入 100 微
升 1: 15, 000 稀释的销(EU)耦连的羊抗兔的抗体,室温温育 30-45 分
钟。再洗板,并在每孔中加入 100 微升增强液（Perkin Elmer 试剂号:
4001- 0010）。将板放置在板振荡器中振荡 3 分钟（大约 30 转/分钟）。
从每个孔中转移 95 微升液体到空白板上,用 Perkin-Elmer VICTOR 板
读数器（EU-Lance）测定 EU 信号。

10 检测结果:

在上面检测中测试了化合物 1-42,发现它们能抑制 HCV 复制子的
复制,EC50 小于 30 微摩尔。选择的式 I 的化合物的生物活性见表 III。
用这个实验测试了表 I 中的化合物,发现它们的 EC50 不到 6 微摩尔。

表 III

化合物编号	抑制病毒 RNA 复制子在 Huh9-13 细胞中复制的 EC50（微摩尔）
4	4.3
7	3.4
24	12.1
36	2.3

15

实施例 6. 毒性试验

为了证明复制子复制的降低是由于化合物抗HCV复制子的活性而不是由于非特异性毒性，进行试验来定量测定化合物的毒性。

实施例 6A. 胞内白蛋白的毒性试验

细胞白蛋白的测定提供了毒性的一个标识。从细胞白蛋白实验中
5 获得的蛋白水平也可以用来提供化合物抗病毒活性的一个标准参照。
(核对本声明的含义) 在白蛋白的毒性试验中，含 HCV 复制子的细胞
用不同浓度的木酚素 (helioxanthin) (已知的在高浓度下有毒的一种化合物) 处理三天。裂解细胞，将裂解液加入结合有羊抗白蛋白的抗体的板中室温 (25 °C 到 28 °C) 放置三小时。然后用 1XPBS 将板洗六遍。
10 洗掉不结合的蛋白之后，用鼠抗人血清白蛋白的单抗来结合板上的白蛋白。然后用磷酸酶标记的抗鼠免疫球蛋白的抗体作为二抗来探测复合物。

用增强浓度的木酚素 (helioxanthin) 处理含 HCV 复制子的细胞的结果在图 3 中提供。用 1%胎牛血清 (FBS) 做对照来确定抗人白蛋白
15 的抗体与 FBS (它是含 HCV 复制子的细胞的培养液中的一个成分) 没有显著的交叉反应。使用 pNPP 做底物，在 OD 405 nm 读数。

实施例 6B.测定毒性的 MTS 实验

细胞的存活也可以用均相细胞增值实验检测试剂盒 (CELLTITER
96 AQUEOUS ONE Solution Cell Proliferation Assay (Promega, Madison
20 WI), 一种确定活细胞数目的比色实验) 来进行确定。在这个实验中，
在固定细胞之前，按制造商的意见在每个孔中加入 10-201MTS 试剂，
将板在 37 °C 下温育，然后在 OD 490 nm 读数。在温育的过程中，活细

胞将 MTS 试剂转化成一种甲簪产物，它在在 490 nm 有吸收光，这样 490nm 处吸收值与培养液中的活细胞数目成正比。

图 4 显示了用木酚素 (helioxanthin) 处理含 HCV 复制子细胞三天的结果，它是用 MTS 的方法进行测定的。

- 5 细胞白蛋白的和 MTS 方法测定细胞毒性的直接比较可以通过下列方式获得：用不同浓度的待测化合物或木酚素 (helioxanthin) 处理细胞三天，在用上面描述的方法裂解细胞探测白蛋白之前，按制造商的意见在每个孔中加入 MTS 试剂，将板在 37°C 下温育，然后在 OD 490 nm 读数，然后细胞白蛋白的定量测定按上面描述的方法进行

10

实施例 7 药物制剂

实施例 7A 至实施例 7G 都是含式 I 的化合物的药物组合物的例子。缩写 "V. I." 代表本发明的式 I 的病毒抑制剂的化合物。

实施例 7A. 口服药水

- 15 将 5 克 V.I. 溶解在大约 60°C 到大约 80°C 的由 5 毫升 2-羟基丙酸和 15 毫升聚乙二醇组成的混合物中。当冷却到 30°C 到 40°C 时，加入 350 毫升聚乙二醇，搅拌混合物。然后加入 25 毫升含 17.5 克糖精钠的纯水溶液。在搅拌的过程中，加入调料和 q. s. (足够量的) 的聚乙二醇至体积为 500 毫升，最终，得到含 10 毫克/毫升 V. I. 的口服药溶液。

20 实施例 7B. 胶囊

将 20 克的 V.I., 6 克十二烷基硫酸钠, 56 克淀粉, 56 克乳糖, 0.8 克胶态二氧化硅和 1.2 克硬脂酸镁放在一起剧烈搅拌。产生的混合物随

后被填充到 1000 个合适的硬的明胶胶囊中,每一个胶囊含 20 毫克的活性成分。

实施例 7C.薄膜包裹的片剂

制备片剂核心: 将 10 克 V.I.和 20 克淀粉混合好, 然后用 20 毫升
5 含 0.5 克十二烷基硫酸钠和 1 克聚乙烯吡咯烷酮(KOLLIDON-K 90)的水溶液湿润上述混合物。湿润的粉末混合物经过滤、干燥、再过滤处理。然后再加入 100 克微晶纤维素(AVICEL)和 15 克的氢化的植物油(STEROTEX)。将整个混合物混合好后压缩成片剂, 得到 1000 粒片剂, 每一个含 10 毫克的活性成分。

10 包衣: 将 15 毫升含乙基酞微素 (0.5 克, ETHOCEL 22 CPS) 的二氯甲烷溶液加入到 7.5 毫升含 1.0 克甲基酞微素(Methocel 60 HG. RTM.) 的变性乙醇溶液中。然后加入 7.5 毫升的二氯甲烷和 0.25 毫升 1, 2, 3-丙三醇。将 1.0 克聚乙二醇溶化, 然后溶解在 7.5 毫升二氯甲烷中, 再将其加入含纤维素的溶液中。加入十八酸镁 (25 克), 0.5 克聚乙烯
15 吡咯烷酮, 和 3.0 毫升的浓缩的颜料(OPASPRAYK-1-2109), 将整个混合物搅拌均匀。在包被器械上用这种混合物对片剂核心进行包被。

实施例 7D.注射液

(i) 将 1.8 克对羟基苯甲酸甲酯和 0.2 克对羟基苯甲酸丙酯溶解在大约 0.5 升沸水中, 当冷却到大约 50 °C 后, 边搅拌边加入 4 克乳酸,
20 0.05 克丙二醇, 和 4 克 A. M。将溶液冷却到室温, 补充足量的注射用水, 使溶液中 V.I 的浓度为 4 毫克/毫升。用过滤的方式对溶液进行灭菌, 并将其密闭在无菌的容器中。

(ii) 100.0 克本发明的 V. I. 的酸盐溶解在沸水中, 当冷却到大约 50°C 后, 边搅拌边加入 37.5 克乳酸 (质量百分比为 90%), 将溶液冷却到室温, 加水至终体积为 1 升。用过滤的方式对溶液进行灭菌, 并将其密闭在无菌的容器中。

- 5 (iii) 5.00 克本发明的 V. I. 的酸盐溶解在沸水中, 当冷却到大约 50°C 后, 边搅拌边加入 2.20 克乳酸 (质量百分比为 90%), 将溶液冷却到室温, 加水至终体积为 100 毫升。

实施例 7E 凝胶

本发明的化合物, 也可以被制成凝胶在局部使用。

- 10 凝胶用下列方法制备: 在室温下将 A. M (0.2 g-5.0 g) 悬浮在苯甲醇。将 2.5 克羟丙基纤维素和软化水 (q. s. 100 g) 的混合物加入到悬浮液中, 边加边搅拌。

实施例 7F. 乳膏

- 相 I 含有单硬脂酸失水山梨醇酯 (2.0 克)、聚氧化乙烯 (20 克)、
15 单硬脂酸失水山梨醇酯 (1.5 克)、合成鲸蜡 (3.0 克)、十六烷基十八烷基醇 (10.0 克)、油脂剂 (13.5 克)。将相 I 的混合物加热到 75°C, 搅拌, 混合。

相 II 含有 V. I. (1.0 g)。将相 II 加入到相 I 中, 搅拌, 悬浮。

- 相 III 含有苯甲醇 (1.0 g) 和软化水 (q. s. 100 g), 将相 III 的混合物
20 加热到 75°C, 然后将其加入到相 II 中。将乳膏彻底混合, 慢慢冷却到室温, 并进一步搅拌。当冷却到室温后, 乳膏就变均一了。

实施例 7G. 喷剂

按照实施例 6D 制备的活性化合物的溶液或悬浮液也可以被处理成喷射剂。为此,例如,将 60 到 90%活性化合物的溶液与 20 至 40%的常用的喷射剂,如 N_2 、 N_{20} 、 CO_2 、丙烷、丁烷、卤代碳氢化合物和类似物进行混合。

用 HCV 复制子评价化合物抗 HCV 的活性的方法

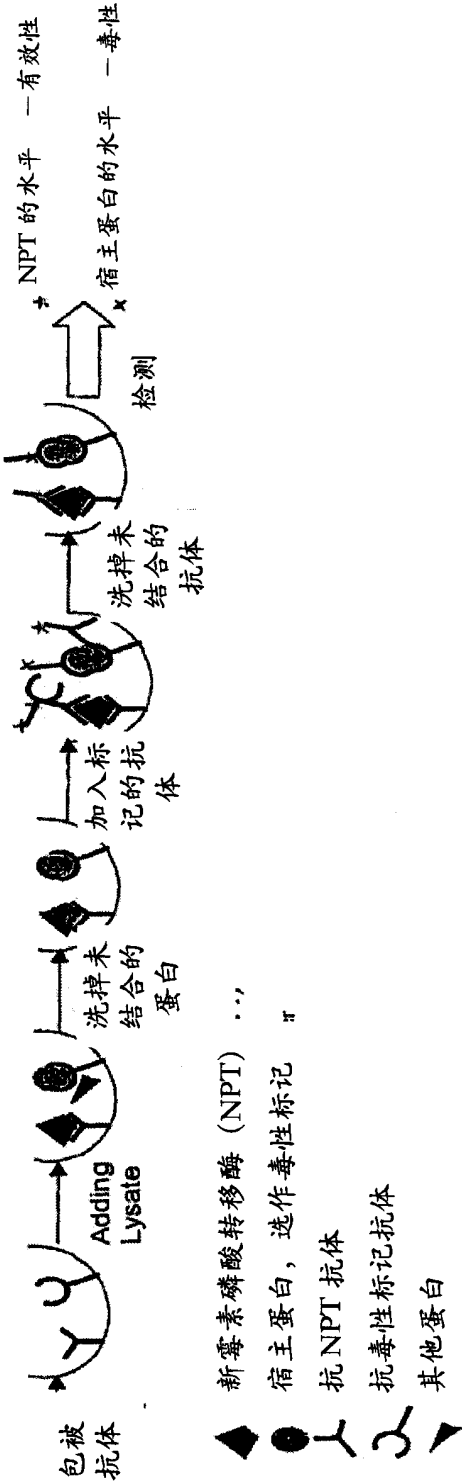


图 1

检测 HCV 复制子中的新霉素磷酸转移酶 II

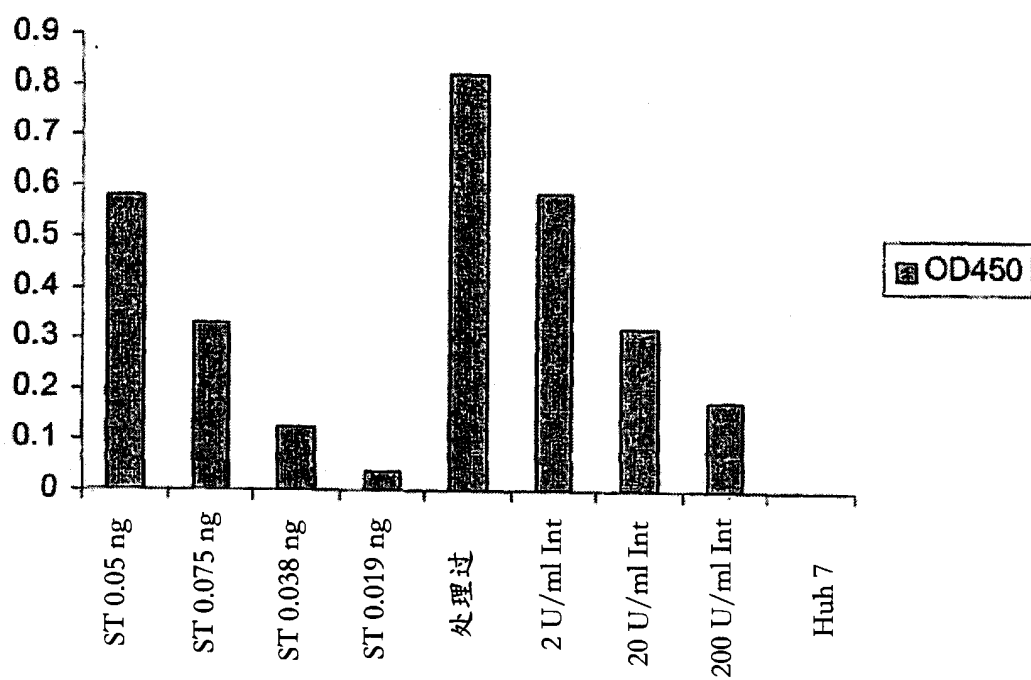


图 2

检测用木酚素处理的含 HCV 复制子的细胞中的白蛋白

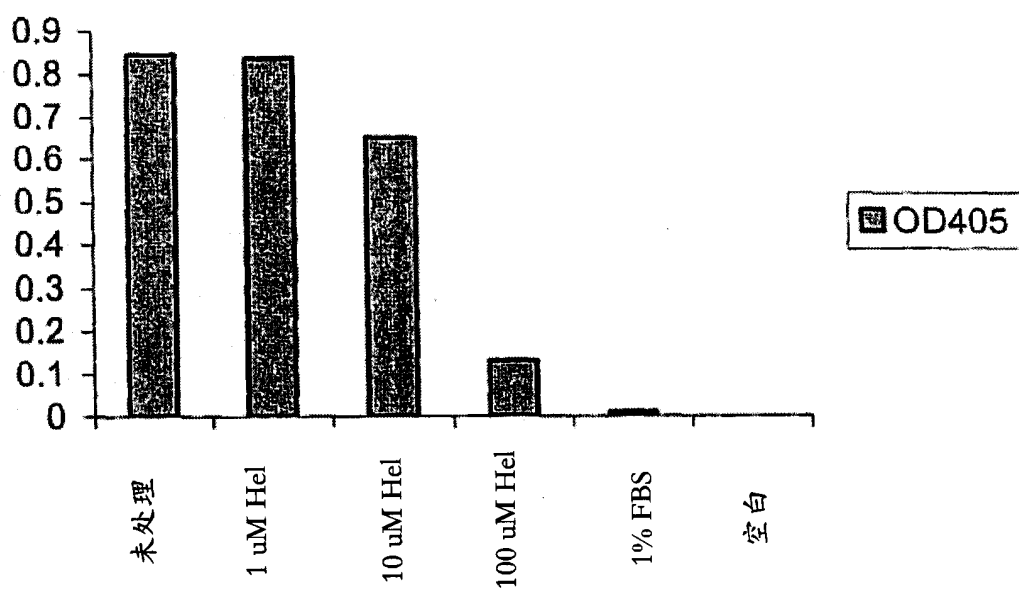


图 3

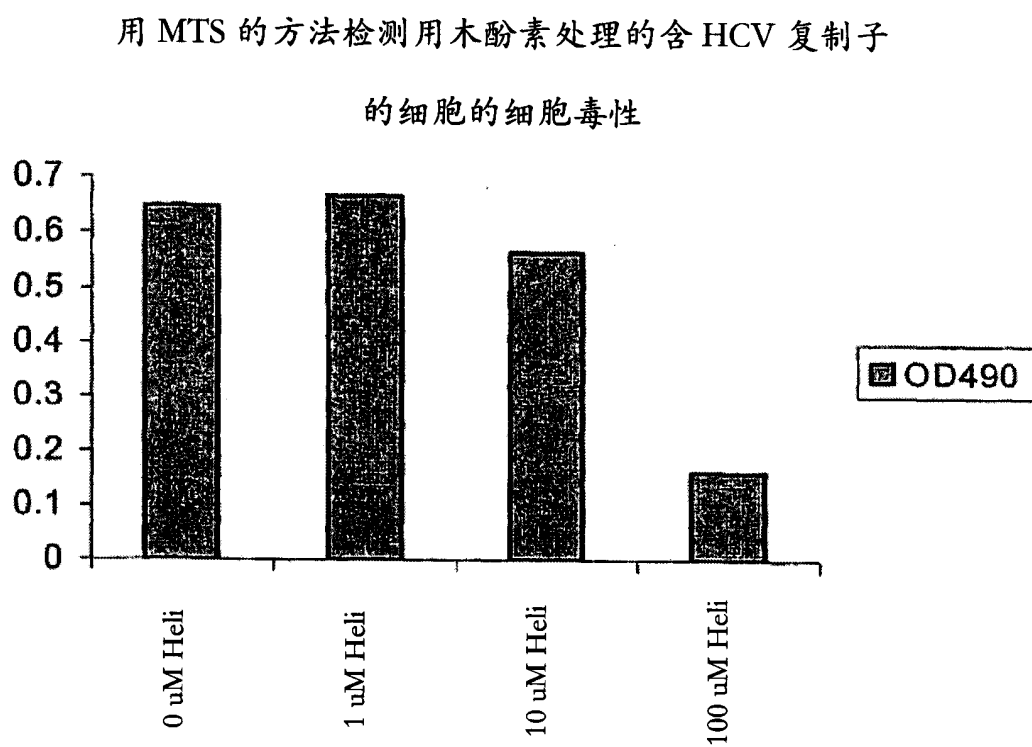


图 4