

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580032593.9

[51] Int. Cl.

C07D 473/00 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

[43] 公开日 2007年8月29日

[11] 公开号 CN 101027303A

[22] 申请日 2005.7.26

[21] 申请号 200580032593.9

[30] 优先权

[32] 2004.7.27 [33] US [31] 60/591,726

[86] 国际申请 PCT/US2005/026606 2005.7.26

[87] 国际公布 WO2006/033703 英 2006.3.30

[85] 进入国家阶段日期 2007.3.27

[71] 申请人 吉里德科学公司

地址 美国加利福尼亚

共同申请人 K. U. 勒芬研究和发展公司

格哈德·皮尔斯廷格

[72] 发明人 金正恩 约翰·奈茨

戴维·A·奥雷

格哈德·皮尔斯廷格

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商  
标事务所

代理人 袁志明

权利要求书 16 页 说明书 105 页

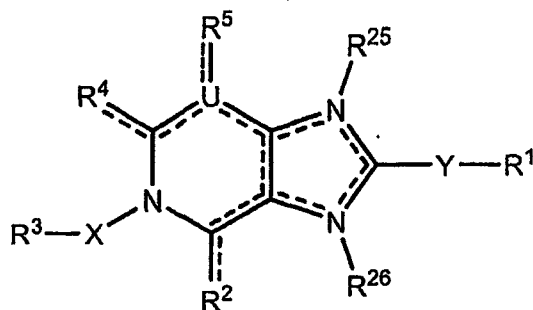
[54] 发明名称

咪唑并 [4, 5 - d] 嘧啶类、其应用和制备方法

[57] 摘要

本发明涉及用于治疗或预防病毒感染的药物组合物，它包含作为活性成分的至少一种通式(A)的咪唑并 [4, 5 - c] 嘧啶，其中，取代基如说明书中所述。本发明还涉及制备具有上述通式的本发明化合物的方法、其药学上可接受的制剂及其作为药物或用于治疗或预防病毒感染的用途。

1. 式(A)化合物; 及其盐、互变异构体、多晶型物、异构体和溶剂合物



(A)

(A)

其中:

虚线代表任选的双键, 条件是没有两个双键彼此相邻, 并且虚线代表至少 3 个, 任选 4 个双键;

U 是 N;

R<sup>1</sup> 选自氢、芳基、杂环、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 硫代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基-氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 二烷基-氨基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>4-10</sub> 环烯基和 C<sub>4-10</sub> 环炔基, 其中各自任选被 1 个或多个 R<sup>6</sup> 取代;

Y 选自单键、O、S(O)<sub>m</sub> (其中 m 是 0 到 2 的整数)、NR<sup>11</sup>、C<sub>1-10</sub> 亚烷基、C<sub>2-10</sub> 亚烯基和 C<sub>2-10</sub> 亚炔基, 或 C<sub>1-10</sub> 亚烷基、C<sub>2-20</sub> 亚烯基或 C<sub>2-10</sub> 亚炔基, 其中, 1 到 3 个亚甲基任选独立地被 1 到 3 个选自 O、S 或 NR<sup>11</sup> 的杂原子取代;

R<sup>2</sup> 和 R<sup>4</sup> 独立地选自氢、C<sub>1-18</sub> 烷基、C<sub>2-18</sub> 烯基、C<sub>2-18</sub> 炔基、C<sub>1-18</sub> 烷氧基、C<sub>1-18</sub> 烷硫基、卤素、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、卤代烷氧基、卤代烷基、-C(=O)R<sup>9</sup>、-C(=S)R<sup>9</sup>、SH、芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基烷基、C<sub>1-18</sub> 羟基烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷氧基、C<sub>3-10</sub> 环烷硫基、C<sub>3-10</sub> 环烯基、C<sub>7-10</sub> 环炔基和杂环, 条件是当 R<sup>25</sup> 或 R<sup>26</sup> 中的一个存在时, 那么 R<sup>2</sup> 或 R<sup>4</sup> 选自 =O、=S 或 =NR<sup>27</sup>;

X 选自  $C_1$ - $C_{10}$  亚烷基、 $C_{2-10}$  亚烯基或  $C_{2-10}$  亚炔基，其中各自可包括一个或多个选自 O、S 或  $NR^{11}$  的杂原子，条件是任何该杂原子都不与环内的 N 相邻；

$R^3$  选自芳基、芳基氧基、芳基硫基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基- $N(R^{10})$ -或杂环，其中各个所述取代基任选被至少一个  $R^{17}$  取代，条件是对于环烯基来说，双键不与氮相邻；

$R^5$  独立地不存在或选自氢、 $C_{1-18}$  烷基、 $C_{2-18}$  烯基、 $C_{2-18}$  炔基、 $C_{1-18}$  烷氧基、 $C_{1-18}$  烷硫基、卤素、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、- $NR^7R^8$ 、卤代烷氧基、卤代烷基、-C(=O) $R^9$ 、-C(=O)OR<sup>9</sup>、-C(=S) $R^9$ 、SH、芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基烷基、 $C_{1-18}$  羟基烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  环烷氧基、 $C_{3-10}$  环烷硫基、 $C_{3-10}$  环烯基、 $C_{7-10}$  环炔基和杂环；

$R^6$  选自氢、 $C_{1-18}$  烷基、 $C_{2-18}$  烯基、 $C_{2-18}$  炔基、 $C_{1-18}$  烷氧基、 $C_{1-18}$  烷硫基、 $C_{1-18}$  烷基亚砷、 $C_{1-18}$  烷基砷、 $C_{1-18}$  卤代-烷基、 $C_{2-18}$  卤代-烯基、 $C_{2-18}$  卤代-炔基、 $C_{1-18}$  卤代-烷氧基、 $C_{1-18}$  卤代-烷硫基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  环烯基、 $C_{7-10}$  环炔基、卤素、OH、CN、氰基烷基、-CO<sub>2</sub> $R^{18}$ 、NO<sub>2</sub>、- $NR^7R^8$ 、 $C_{1-18}$  卤代烷基、C(=O) $R^{18}$ 、C(=S) $R^{18}$ 、SH、芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基亚砷、芳基砷、芳基氨磺酰、芳基( $C_{1-18}$ )烷基、芳基( $C_{1-18}$ )烷氧基、芳基( $C_{1-18}$ )烷硫基、杂环和  $C_{1-18}$  羟基烷基，其中各自可任选被至少一个  $R^{19}$  取代；

$R^7$  和  $R^8$  独立地选自氢、 $C_{1-18}$  烷基、 $C_{1-18}$  烯基、芳基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  环烯基、杂环、-C(=O) $R^{12}$ ；-C(=S) $R^{12}$ 、通过其羧基连接的氨基酸残基、和当  $R^7$  和  $R^8$  与氮一起形成杂环时所形成的基团；

$R^9$  和  $R^{18}$  独立地选自氢、OH、 $C_{1-18}$  烷基、 $C_{2-18}$  烯基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  环烯基、 $C_{1-18}$  烷氧基、- $NR^{15}R^{16}$ 、芳基、通过氨基酸的氨基连接的氨基酸残基、CH<sub>2</sub>OCH(=O) $R^{9a}$  和 CH<sub>2</sub>OC(=O)OR<sup>9a</sup>，其中， $R^{9a}$  是  $C_1$ - $C_{12}$  烷基、 $C_6$ - $C_{20}$  芳基、 $C_6$ - $C_{20}$  烷基芳基或  $C_6$ - $C_{20}$  芳烷基；

$R^{10}$  和  $R^{11}$  独立地选自氢、 $C_{1-18}$  烷基、 $C_{2-18}$  烯基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  环烯基、芳基、-C(=O) $R^{12}$ 、杂环和氨基酸残基；

$R^{12}$  选自氢、 $C_{1-18}$  烷基、 $C_{2-18}$  烯基、芳基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  环

烯基和氨基酸残基;

$R^{15}$  和  $R^{16}$  独立地选自氢、 $C_{1-18}$  烷基、 $C_{2-18}$  烯基、 $C_{2-18}$  炔基、芳基、芳基烷基(未被取代或被  $C(O)OR^{18}$  取代)、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  环烯基和氨基酸残基;

$R^{17}$  独立地选自(a)氢、 $C_{1-18}$  烷基、 $C_{2-18}$  烯基、 $C_{2-18}$  炔基、 $C_{1-18}$  烷氧基、 $C_{1-18}$  烷硫基、 $C_{1-18}$  烷基亚砷、 $C_{1-18}$  烷基砷、 $C_{1-18}$  卤化烷基、 $C_{2-18}$  卤化烯基、 $C_{2-18}$  卤化炔基、 $C_{1-18}$  卤化烷氧基、 $C_{1-18}$  卤代烷硫基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  环烯基、 $C_{7-10}$  环炔基、卤素、OH、CN、 $CO_2H$ 、 $CO_2R^{18}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^7R^8$ 、卤代烷基、 $C(=O)R^{18}$ 、 $C(=S)R^{18}$ 、SH、芳基、杂环、芳基氧基、芳基硫基、芳基亚砷、芳基砷、芳基氨磺酰、芳基烷基、芳基烷氧基、芳基烷硫基、杂环和  $C_{1-18}$  羟基烷基, 其中, 所述的芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基亚砷、芳基砷、芳基氨磺酰、芳基烷基、芳基烷氧基、芳基烷硫基、杂环或  $C_{1-18}$  羟基烷基中的每一个任选被一个或多个  $R^{19}$  取代, 和(b) M-Q-, 其中, M 是任选被 1 个或多个  $R^{19}$  取代的环, 并且 Q 是键或是将 M 连接到  $R^3$  的连接基团, 该连接基团含有 1 到 10 个选自 C 的原子和任选 1 个或多个 O、N 或 S 原子且任选被 1 个或多个  $R^{19}$  取代;

$R^{19}$  选自

(a) H;

(b)  $NO_2$ 、SH、 $NR^{20}R^{21}$ 、OH、卤素和 CN;

(c) 砷、氨磺酰和亚砷;

(d)  $C_{1-18}$  烷基、 $C_{2-18}$  烯基和  $C_{2-18}$  炔基;

(e)  $C_{1-18}$  烷基、 $C_{2-18}$  烯基和  $C_{2-18}$  炔基, 其中, 1 个或多个亚甲基被 1 个或多个 O、S、 $NR^{20}$ 、 $C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$  或  $N(R^{20})C(O)$  替代;

(f) 进一步被  $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  环烯基、 $C_{4-10}$  环炔基、芳基或杂环取代的取代基 c)、d) 或 e);

(g)  $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  环烯基、 $C_{4-10}$  环炔基、芳基和杂环, 或者所述基团被  $C_{1-6}$  烷基、 $C(O)OR^{12}=O$ 、卤素、CN、 $C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $C(O)R^{18}$

或  $\text{OC(O)R}^{18}$  取代;

(h)  $\text{C(O)R}^{18}$ 、 $\text{C(O)OR}^{18}$ 、 $\text{OC(O)R}^{18}$ 、 $\text{C(S)R}^{18}$  和  $\text{C(O)N(R}^{12})_2$ ;

(i) 取代基 d) 或 e), 其被  $=\text{O}$ 、 $\text{CN}$ 、卤素、 $\text{C(O)R}^{18}$ 、 $\text{C(O)NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $\text{OC(O)R}^{18}$ 、杂环和被  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、 $\text{C(O)OR}^{12}$ 、 $=\text{O}$ 、 $\text{CN}$ 、卤素、 $\text{OC(O)R}^{18}$  或  $\text{C(O)NR}^{20}\text{R}^{21}$  取代的杂环取代;

(j) 进一步被  $\text{C}_{1-18}$  烷基取代的取代基 c); 和

(k) 进一步被  $\text{C}_{1-18}$  烷基、 $=\text{O}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-18}$  烷氧基、杂环、 $\text{C}_{1-18}$  卤代烷基、杂环烷基或卤素取代的取代基 f) 或 g);

$\text{R}^{20}$  和  $\text{R}^{21}$  独立地选自氢、 $\text{C}_{1-18}$  烷基、 $\text{C}_{2-18}$  烯基、 $\text{C}_{2-18}$  炔基、芳基、杂环、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基、 $\text{C}_{4-10}$  环烯基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$  和  $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^{12}$ ;

$\text{R}^{25}$  和  $\text{R}^{26}$  独立地不存在或选自氢、 $\text{C}_{1-18}$  烷基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基、芳基和杂环, 其各自任选独立地被 1 到 4 个  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、卤素、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、苄氧基和  $\text{OH}$  取代;

$\text{R}^{27}$  选自氢、 $\text{C}_{1-18}$  烷基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基、 $(\text{C}_{3-10}$  环烷基)- $\text{C}_{1-6}$  烷基、芳基和芳基  $\text{C}_{1-18}$  烷基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中,  $\text{R}^1$  是卤代芳基,  $\text{X}$  是亚甲基,  $\text{R}^3$  是被 1 个或 2 个  $\text{R}^{17}$  取代的杂环。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中,  $\text{R}^1$  是被 1 个或 2 个  $\text{R}^6$  取代的芳基或芳族杂环。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中,  $\text{R}^3$  是杂环。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中,  $\text{YR}^1$  是卤代芳基。

6. 权利要求 5 的化合物, 其中, 卤代芳基是邻-氟苯基。

7. 权利要求 1 的化合物, 其中,  $\text{R}^3$  是被 1 个  $\text{R}^{17}$  取代的异噁唑基。

8. 权利要求 2 的化合物, 其中,  $\text{R}^{17}$  是被 1、2 或 3 个  $\text{R}^{19}$  取代的芳基或芳族杂环。

9. 权利要求 1 的化合物, 其中,  $\text{YR}^1$  不是氢、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基或  $\text{C}_{1-6}$  烷基中的任何一个。

10. 权利要求 9 的化合物, 其中,  $\text{YR}^1$  不是氢或  $\text{C}_{1-6}$  烷基。

11. 权利要求 1 的化合物, 其中,  $\text{R}^{19}$  是三卤代甲基、三卤代甲氧

基、烷氧基或卤素。

12. 权利要求 1 的化合物, 其中,  $R^1$  是被 1、2 或 3 个  $R^6$  取代的芳基或芳族杂环, 其中,  $R^6$  是卤素、 $C_{1-18}$  烷氧基; 或  $C_{1-18}$  卤代烷基。

13. 权利要求 12 的化合物, 其中,  $R^1$  是被 1、2 或 3 个卤素取代的苯基。

14. 权利要求 13 的化合物, 其中, 卤素是氟。

15. 权利要求 1 的化合物, 其中, Y 是单键、O、 $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基, 或所述基团中的一个包含 1 到 3 个选自 O、S 或  $NR^{11}$  的杂原子。

16. 权利要求 15 的化合物, 其中, Y 是  $-O(CH_2)_{1-5}-$ 、 $-(CH_2)_{1-4}-O-(CH_2)_{1-4}-$ 、 $-S-(CH_2)_{1-5}-$ 、 $-(CH_2)_{1-4}-S-(CH_2)_{1-4}-$ 、 $-NR^{11}-(CH_2)_{1-5}-$ 、 $-(CH_2)_{1-4}-NR^{11}-(CH_2)_{1-4}$  或  $C_{3-10}$  亚环烷基。

17. 权利要求 15 的化合物, 其中, Y 是  $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $C_{1-2}$  亚烷基、 $C_{2-3}$  亚烯基、 $C_{2-3}$  亚炔基、O 或键。

18. 权利要求 15 的化合物, 其中, Y 是键。

19. 权利要求 1 的化合物, 其中,  $YR^1$  是单环芳族碳环或在环内含有 1 或 2 个 N、S 或 O 原子的杂环。

20. 权利要求 19 的化合物, 其中, 碳环或杂环含有 4 到 6 个环原子。

21. 权利要求 1 的化合物, 其中,  $YR^1$  是卤素-取代的苯基或卤代甲基-取代的苯基。

22. 权利要求 1 的化合物, 其中, 芳基或杂芳基被卤代-或卤代甲基-邻位或间位取代。

23. 权利要求 1 的化合物, 其中, X 选自亚烷基、亚炔基或亚烯基, 并且所述烃含有链内 N、O 或 S 杂原子。

24. 权利要求 1 的化合物, 其中, X 是亚烷基。

25. 权利要求 23 的化合物, 其中, X 选自  $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_{2-4}-O-(CH_2)_{2-4}-$ 、 $-(CH_2)_{2-4}-S-(CH_2)_{2-4}-$ 、 $-(CH_2)_{2-4}-NR^{10}-(CH_2)_{2-4}-$ 、

$C_{3-10}$  亚环烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基和  $C_{2-6}$  亚炔基。

26. 权利要求 1 的化合物，其中，X 是亚甲基。

27. 权利要求 1 的化合物，其中， $R^3$  是被 0 到 3 个  $R^{17}$  取代的芳基或杂环。

28. 权利要求 27 的化合物，其中，杂环是芳族杂环。

29. 权利要求 28 的化合物，其中，杂环环内含有 1、2 或 3 个 N、S 或 O 原子，通过环碳原子与 X 相连，并且含有 4 到 6 个总环原子。

30. 权利要求 29 的化合物，其中， $R^3$  是被 1 到 3 个  $R^{17}$  取代的噁唑基。

31. 权利要求 1 的化合物，其中， $R^{17}$  是被 1 到 3 个  $R^{19}$  进一步取代的芳基或杂环。

32. 权利要求 1 的化合物，其中，M 是芳基或芳族杂环。

33. 权利要求 1 的化合物，其中，Q 含有 0 到 20 个选自 C、O、S、N 和 H 的原子。

34. 权利要求 1 的化合物，其中，M 是选自  $R^{17}$  的环状基团。

35. 权利要求 1 的化合物，其中， $R^{17}$  选自  $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  环烯基、 $C_{7-10}$  环炔基、卤素、芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基亚砷、芳基砷、芳基氨磺酰、芳基烷基；芳基烷氧基；芳基烷硫基；杂环； $C_{1-18}$  羟基烷基，所述的  $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  环烯基、 $C_{7-10}$  环炔基、卤素、芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基亚砷、芳基砷、芳基氨磺酰、芳基烷基；芳基烷氧基；芳基烷硫基；杂环；和  $C_{1-18}$  羟基烷基中的每一个未被取代或被 1 个或多个  $R^{19}$  取代。

36. 权利要求 1 的化合物，其中， $R^{17}$  选自芳基和杂环，并且其中所述的芳基或杂环任选被 1 个或多个  $R^{19}$  取代。

37. 权利要求 1 的化合物，其中， $R^9$  和  $R^{18}$  是 H、OH 或烷基。

38. 权利要求 1 的化合物，其中， $R^5$  是 H。

39. 权利要求 1 的化合物，其中， $R^6$  是卤素。

40. 权利要求 1 的化合物，其中， $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{20}$  和  $R^{21}$  独立地是 H 或  $C_{1-18}$  烷基。

41. 权利要求 1 的化合物, 其中,  $R^{12}$  是 OH 或烷基。

42. 权利要求 1 的化合物, 其中,  $R^{19}$  选自 H;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{2-18}$  炔基;  $C_{1-18}$  烷氧基; 烯氧基; 炔氧基;  $C_{1-18}$  烷硫基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基;  $C_{4-10}$  环炔基; 卤素; OH; CN; 氰基烷基;  $NO_2$ ;  $NR^{20}R^{21}$ ; 卤代烷基; 卤代烷氧基;  $C(=O)R^{18}$ ;  $C(=O)OR^{18}$ ; O 烯基  $C(=O)OR^{18}$ ; -O 烷基  $C(=O)NR^{20}R^{21}$ ; 芳基; 杂环; -O 烷基  $OC(=O)R^{18}$ ;  $C(=O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $N(H)S(O)(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ; 芳基烷氧基; 芳基氧基; 芳基烷氧基; 和芳基烷基。

43. 权利要求 42 的化合物, 其中,  $R^{19}$  独立地选自卤素、 $N(R^{20}R^{21})$ 、烷氧基、卤素取代的烷基和卤素取代的烷氧基。

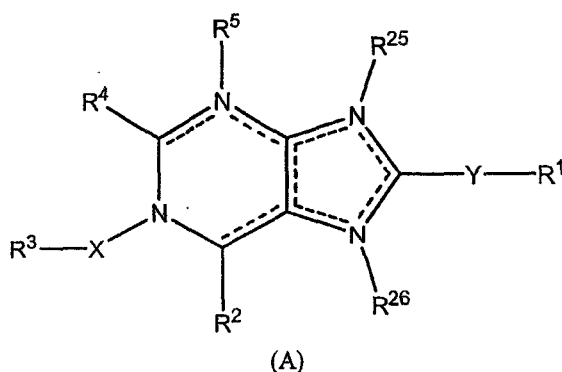
44. 权利要求 1 的化合物, 其中,  $R^{25}$  和  $R^{26}$  不存在。

45. 权利要求 1 的化合物, 其在  $R^{25}$  处未被取代, 但在  $R^{26}$  处被取代, 并且  $R^2$  或  $R^4$  选自  $(=O)$ 、 $(=S)$  和  $(=NR^{27})$ 。

46. 权利要求 1 的化合物, 其中, 卤代烷基或卤代烷氧基是  $-CF_3$  或  $-OCF_3$ 。

47. 权利要求 1 的化合物, 其中,  $R^{19}$  是取代基(a)-(k)的任何个体、组合或次组合。

48. 具有通式(A)的化合物, 及其盐、互变异构体、多晶型物、异构体和溶剂合物



其中:

虚线代表任意的双键, 条件是没有两个双键彼此相邻, 并且虚线代表至少 3 个, 任选 4 个双键;



$R^1$ 选自氢、芳基、杂环(除了哌嗪基、哌啶基以外,或任何一个被1个或多个 $R^6$ 取代)、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_{10}$ 硫代烷基、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基-氨基、 $C_1$ - $C_{10}$ 二烷基-氨基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{4-10}$ 环烯基和 $C_{4-10}$ 环炔基,其中各自任选被1个或多个 $R^6$ 取代;

Y选自单键、O、 $S(O)_m$ (其中m是0到2的整数)、 $NR^{11}$ 、 $C_{1-10}$ 亚烷基、 $C_{2-10}$ 亚烯基和 $C_{2-10}$ 亚炔基,或 $C_{1-10}$ 亚烷基、 $C_{2-20}$ 亚烯基或 $C_{2-10}$ 亚炔基,其中,1到3个亚甲基任选独立地被1到3个选自O、S或 $NR^{11}$ 的杂原子取代;然而条件是 $YR^1$ 不是H;

$R^2$ 和 $R^4$ 独立地选自氢、 $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{2-18}$ 烯基、 $C_{2-18}$ 炔基、 $C_{1-18}$ 烷氧基、 $C_{1-18}$ 烷硫基、卤素、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、- $NR^7R^8$ 、卤代烷氧基、卤代烷基、-C(=O) $R^9$ 、-C(=S) $R^9$ 、SH、芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基烷基、 $C_{1-18}$ 羟基烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷氧基、 $C_{3-10}$ 环烷硫基、 $C_{3-10}$ 环烯基、 $C_{7-10}$ 环炔基和杂环,条件是当 $R^{25}$ 或 $R^{26}$ 中的一个存在时,那么 $R^2$ 或 $R^4$ 选自=O、=S和= $NR^{27}$ ;并且进一步的条件是 $R^2$ 和 $R^4$ 不都是OH、SH、硫代或氧代;

X选自 $C_1$ - $C_{10}$ 亚烷基、 $C_{2-10}$ 亚烯基或 $C_{2-10}$ 亚炔基,其中各自可包括一个或多个选自O、S或 $NR^{11}$ 的杂原子,条件是任何该杂原子都不与环内的N相邻;

$R^3$ 选自芳基、芳基氧基、芳基硫基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基-N( $R^{10}$ )-或杂环,其中各个所述取代基可任选被至少一个 $R^{17}$ 取代,条件是对于环烯基来说,双键不与氮相邻;

$R^5$ 独立地不存在或选自氢、 $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{2-18}$ 烯基、 $C_{2-18}$ 炔基、 $C_{1-18}$ 烷氧基、 $C_{1-18}$ 烷硫基、卤素、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、- $NR^7R^8$ 、卤代烷氧基、卤代烷基、-C(=O) $R^9$ 、-C(=O)OR<sup>9</sup>、-C(=S) $R^9$ 、SH、芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基烷基、 $C_{1-18}$ 羟基烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷氧基、 $C_{3-10}$ 环烷硫基、 $C_{3-10}$ 环烯基、 $C_{7-10}$ 环炔基和杂环;

$R^6$ 选自氢、 $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{2-18}$ 烯基、 $C_{2-18}$ 炔基、 $C_{1-18}$ 烷氧基、 $C_{1-18}$ 烷硫基、 $C_{1-18}$ 烷基亚砷、 $C_{1-18}$ 烷基砷、 $C_{1-18}$ 卤代-烷基、 $C_{2-18}$ 卤代-烯基、 $C_{2-18}$ 卤代-炔基、 $C_{1-18}$ 卤代-烷氧基、 $C_{1-18}$ 卤代-烷硫基、 $C_{3-10}$ 环烷

基、 $C_{3-10}$ 环烯基、 $C_{7-10}$ 环炔基、卤素、OH、CN、氰基烷基、 $-CO_2R^{18}$ 、 $NO_2$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $C_{1-18}$ 卤代烷基、 $C(=O)R^{18}$ 、 $C(=S)R^{18}$ 、SH、芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基亚砷、芳基砷、芳基氨磺酰、芳基( $C_{1-18}$ )烷基、芳基( $C_{1-18}$ )烷氧基、芳基( $C_{1-18}$ )烷硫基、杂环、 $C_{1-18}$ 羟基烷基，其中各自可任选被至少一个  $R^{19}$  取代；

$R^7$  和  $R^8$  独立地选自氢、 $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{1-18}$ 烯基、芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{4-10}$ 环烯基、杂环、 $-C(=O)R^{12}$ ； $-C(=S)R^{12}$ ，通过其羧基连接的氨基酸残基，或其中  $R^7$  和  $R^8$  与氮一起形成杂环；

$R^9$  和  $R^{18}$  独立地选自氢、OH、 $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{2-18}$ 烯基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{4-10}$ 环烯基、 $C_{1-18}$ 烷氧基、 $-NR^{15}R^{16}$ 、芳基、通过氨基酸的氨基连接的氨基酸残基、 $CH_2OCH(=O)R^{9a}$  和  $CH_2OC(=O)OR^{9a}$ ，其中， $R^{9a}$  是  $C_1-C_{12}$ 烷基、 $C_6-C_{20}$ 芳基、 $C_6-C_{20}$ 烷基芳基或  $C_6-C_{20}$ 芳烷基；

$R^{10}$  和  $R^{11}$  独立地选自氢、 $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{2-18}$ 烯基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{4-10}$ 环烯基、芳基、 $-C(=O)R^{12}$ 、杂环和氨基酸残基；

$R^{12}$  选自氢、 $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{2-18}$ 烯基、芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{4-10}$ 环烯基或氨基酸残基；

$R^{15}$  和  $R^{16}$  独立地选自氢、 $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{2-18}$ 烯基、 $C_{2-18}$ 炔基、芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{4-10}$ 环烯基或氨基酸残基；

$R^{17}$  独立地是 M-Q-，其中，M 是被 1 个或多个  $R^{19}$  任选取代的环，和 Q 是键或将 M 连接到  $R^3$  的连接基团，该连接基团含有 1 到 10 个选自 C 的原子和任选 1 个或多个 O、N 或 S 原子，并且任选被 1 个或多个  $R^{19}$  取代；

$R^{19}$  选自

(a) H；

(b)  $NO_2$ 、SH、 $NR^{20}R^{21}$ 、OH、卤素和 CN；

(c) 砷、氨磺酰和亚砷；

(d)  $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{2-18}$ 烯基和  $C_{2-18}$ 炔基；

(e)  $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{2-18}$ 烯基和  $C_{2-18}$ 炔基，其中，1 个或多个亚甲基被 1 个或多个 O、S、 $NR^{20}$ 、 $C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$  或

$N(R^{20})C(O)$ 取代;

(f) 进一步被  $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  环烯基、 $C_{4-10}$  环炔基、芳基或杂环取代的取代基 c)、d)或 e);

(g)  $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  环烯基、 $C_{4-10}$  环炔基、芳基和杂环, 或者所述基团被  $C_{1-6}$  烷基、 $C(O)OR^{12}=O$ 、卤素、 $CN$ 、 $C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $C(O)R^{18}$  或  $OC(O)R^{18}$  取代;

(h)  $C(O)R^{18}$ 、 $C(O)OR^{18}$ 、 $OC(O)R^{18}$ 、 $C(S)R^{18}$  和  $C(O)N(R^{12})_2$ ;

(i) 取代基 d)或 e), 其被  $=O$ 、 $CN$ 、卤素、 $C(O)R^{18}$ 、 $C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $OC(O)R^{18}$ 、杂环和被  $C_1-C_6$  烷基、 $C(O)OR^{12}$ 、 $=O$ 、 $CN$ 、卤素、 $OC(O)R^{18}$  或  $C(O)NR^{20}R^{21}$  取代的杂环取代;

(j) 进一步被  $C_{1-18}$  烷基取代的取代基 c); 和

(k) 进一步被  $C_{1-18}$  烷基、 $=O$ 、 $NR^{20}R^{21}$ 、 $CN$ 、 $C_{1-18}$  烷氧基、杂环、 $C_{1-18}$  卤代烷基、杂环烷基或卤素取代的取代基 f)或 g);

$R^{20}$  和  $R^{21}$  独立地选自氢、 $C_{1-18}$  烷基、 $C_{2-18}$  烯基、 $C_{2-18}$  炔基、芳基、杂环、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  环烯基、 $-C(=O)R^{12}$  和  $-C(=S)R^{12}$ ;

$R^{25}$  和  $R^{26}$  独立地不存在或选自氢、 $C_{1-18}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、芳基和杂环, 其各自任选独立地被 1 到 4 个  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤素、 $CH_2OH$ 、苄氧基和  $OH$  取代; 和

$R^{27}$  选自氢、 $C_{1-18}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $(C_{3-10}$  环烷基)- $C_{1-6}$  烷基、芳基和芳基  $C_{1-18}$  烷基。

49. 权利要求 48 的化合物, 其中,  $Y$  是单键, 并且  $R^1$  是芳基或芳族杂环, 其未被取代或被一个或多个  $R^6$  取代。

50. 权利要求 48 的化合物, 其中,  $X$  是  $C_1-C_{10}$  亚烷基、 $C_{2-10}$  亚烯基或  $C_{2-10}$  亚炔基。

51. 权利要求 48 的化合物, 其中,  $R^3$  是杂环。

52. 权利要求 48 的化合物, 其中,  $R^3$  是被  $R^{17}$  取代的杂环, 其中,  $Q$  是键, 并且  $M$  是被 1 或 2 个  $R^{19}$  取代的芳基。

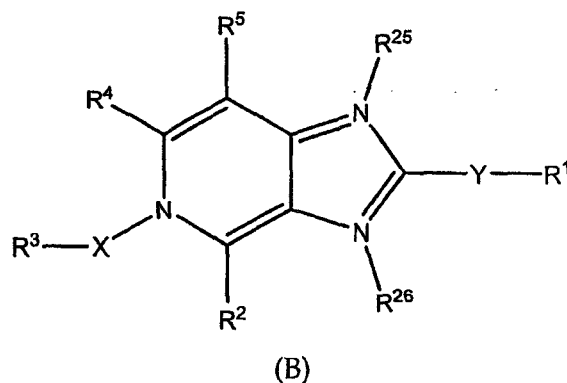
53. 权利要求 48 的化合物, 其中,  $Y$  是单键, 并且  $R^1$  是苯基。

54. 权利要求 48 的化合物, 其中,  $R^3$  是被  $R^{17}$  取代的异噁唑, 其

中，Q是键，并且M是被1或2个 $R^{19}$ 取代的芳基。

55. 权利要求48的化合物，其中， $R^3$ 是被 $R^{17}$ 取代的异噁唑，其中，Q是键并且M是被1或2个 $R^{19}$ 取代的苯基。

56. 具有通式(B)的化合物，及其盐、互变异构体、多晶型物、异构体和溶剂合物



其中：

$R^1$ 选自芳基、杂环、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{4-10}$ 环烯基和 $C_{4-10}$ 环炔基，其中各自任选被1或2个 $R^6$ 取代；

Y是键；

$R^2$ 和 $R^4$ 独立地选自氢、 $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{2-18}$ 烯基、 $C_{2-18}$ 炔基、 $C_{1-18}$ 烷氧基、 $C_{1-18}$ 烷硫基、卤素、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、卤代烷氧基、卤代烷基、-C(=O)R<sup>9</sup>、-C(=S)R<sup>9</sup>、SH、芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基烷基、 $C_{1-18}$ 羟基烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷氧基、 $C_{3-10}$ 环烷硫基、 $C_{3-10}$ 环烯基、 $C_{7-10}$ 环炔基或杂环，条件是当 $R^{25}$ 或 $R^{26}$ 中的一个存在时，那么 $R^2$ 或 $R^4$ 选自(=O)、(=S)和=NR<sup>27</sup>；条件是 $R^2$ 不是OH、SH、硫代或氧代；

X选自 $C_1$ - $C_3$ 亚烷基、 $C_{2-3}$ 亚烯基或 $C_{2-3}$ 亚炔基；

$R^3$ 选自芳基、芳基氧基、芳基硫基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基-N( $R^{10}$ )-或杂环，其中各自任选被至少一个 $R^{17}$ 取代，条件是对于环烯基来说，双键不与氮相邻；

$R^5$ 独立地不存在，或选自氢、 $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{2-18}$ 烯基、 $C_{2-18}$ 炔基、 $C_{1-18}$ 烷氧基、 $C_{1-18}$ 烷硫基、卤素、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、卤代

烷氧基、卤代烷基、 $-C(=O)R^9$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、 $-C(=S)R^9$ 、SH、芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基烷基、 $C_{1-18}$ 羟基烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷氧基、 $C_{3-10}$ 环烷硫基、 $C_{3-10}$ 环烯基、 $C_{7-10}$ 环炔基或杂环；

$R^6$ 选自氢、 $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{2-18}$ 烯基、 $C_{2-18}$ 炔基、 $C_{1-18}$ 烷氧基、 $C_{1-18}$ 烷硫基、 $C_{1-18}$ 烷基亚砷、 $C_{1-18}$ 烷基砷、 $C_{1-18}$ 卤代-烷基、 $C_{2-18}$ 卤代-烯基、 $C_{2-18}$ 卤代-炔基、 $C_{1-18}$ 卤代-烷氧基、 $C_{1-18}$ 卤代-烷硫基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{3-10}$ 环烯基、 $C_{7-10}$ 环炔基、卤素、OH、CN、氰基烷基、 $-CO_2R^{18}$ 、 $NO_2$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $C_{1-18}$ 卤代烷基、 $C(=O)R^{18}$ 、 $C(=S)R^{18}$ 、SH、芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基亚砷、芳基砷、芳基氨磺酰、芳基( $C_{1-18}$ )烷基、芳基( $C_{1-18}$ )烷氧基、芳基( $C_{1-18}$ )烷硫基、杂环、 $C_{1-18}$ 羟基烷基，其中各自可任选被至少1个 $R^{19}$ 取代；

$R^7$ 和 $R^8$ 独立地选自氢、 $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{1-18}$ 烯基、芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{4-10}$ 环烯基、杂环、 $-C(=O)R^{12}$ ； $-C(=S)R^{12}$ ，通过其羧基连接的氨基酸残基，或其中 $R^7$ 和 $R^8$ 与氮一起形成杂环；

$R^9$ 和 $R^{18}$ 独立地选自氢、OH、 $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{2-18}$ 烯基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{4-10}$ 环烯基、 $C_{1-18}$ 烷氧基、 $-NR^{15}R^{16}$ 、芳基、通过氨基酸的氨基连接的氨基酸残基、 $CH_2OCH(=O)R^{9a}$ 或 $CH_2OC(=O)OR^{9a}$ ，其中 $R^{9a}$ 是 $C_1-C_{12}$ 烷基、 $C_6-C_{20}$ 芳基、 $C_6-C_{20}$ 烷基芳基或 $C_6-C_{20}$ 芳烷基；

$R^{10}$ 和 $R^{11}$ 独立地选自氢、 $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{2-18}$ 烯基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{4-10}$ 环烯基、芳基、 $-C(=O)R^{12}$ 、杂环或氨基酸残基；

$R^{12}$ 选自氢、 $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{2-18}$ 烯基、芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{4-10}$ 环烯基或氨基酸残基；

$R^{15}$ 和 $R^{16}$ 独立地选自氢、 $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{2-18}$ 烯基、 $C_{2-18}$ 炔基、芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{4-10}$ 环烯基或氨基酸残基；

$R^{17}$ 独立地选自(a)氢、 $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{2-18}$ 烯基、 $C_{2-18}$ 炔基、 $C_{1-18}$ 烷氧基、 $C_{1-18}$ 烷硫基、 $C_{1-18}$ 烷基亚砷、 $C_{1-18}$ 烷基砷、 $C_{1-18}$ 卤化烷基、 $C_{2-18}$ 卤化烯基、 $C_{2-18}$ 卤化炔基、 $C_{1-18}$ 卤化烷氧基、 $C_{1-18}$ 卤化烷硫基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{3-10}$ 环烯基、 $C_{7-10}$ 环炔基、卤素、OH、CN、 $CO_2H$ 、 $CO_2R^{18}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^7R^8$ 、卤代烷基、 $C(=O)R^{18}$ 、 $C(=S)R^{18}$ 、SH、芳基、杂环、

芳基氧基、芳基硫基、芳基亚砷、芳基砷、芳基氨磺酰、芳基烷基、芳基烷氧基、芳基烷硫基、杂环和  $C_{1-18}$  羟基烷基，其中，所述的芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基亚砷、芳基砷、芳基氨磺酰、芳基烷基、芳基烷氧基、芳基烷硫基、杂环或  $C_{1-18}$  羟基烷基中的每一个任选被一个或多个  $R^{19}$  取代；

$R^{19}$  选自

(a) H；

(b)  $NO_2$ 、SH、 $NR^{20}R^{21}$ 、OH、卤素和 CN；

(c) 砷、氨磺酰和亚砷；

(d)  $C_{1-18}$  烷基、 $C_{2-18}$  烯基和  $C_{2-18}$  炔基；

(e)  $C_{1-18}$  烷基、 $C_{2-18}$  烯基和  $C_{2-18}$  炔基，其中，1 个或多个亚甲基被 1 个或多个 O、S、 $NR^{20}$ 、 $C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$  或  $N(R^{20})C(O)$  替代；

(f) 进一步被  $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  环烯基、 $C_{4-10}$  环炔基、芳基或杂环取代的取代基 c)、d) 或 e)；

(g)  $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  环烯基、 $C_{4-10}$  环炔基、芳基和杂环，或者所述基团被  $C_{1-6}$  烷基、 $C(O)OR^{12}=O$ 、卤素、CN、 $C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $C(O)R^{18}$  或  $OC(O)R^{18}$  取代；

(h)  $C(O)R^{18}$ 、 $C(O)OR^{18}$ 、 $OC(O)R^{18}$ 、 $C(S)R^{18}$  和  $C(O)N(R^{12})_2$ ；

(i) 取代基 d) 或 e)，其被  $=O$ 、CN、卤素、 $C(O)R^{18}$ 、 $C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $OC(O)R^{18}$ 、杂环和被  $C_1-C_6$  烷基、 $C(O)OR^{12}$ 、 $=O$ 、CN、卤素、 $OC(O)R^{18}$  或  $C(O)NR^{20}R^{21}$  取代的杂环取代；

(j) 进一步被  $C_{1-18}$  烷基取代的取代基 c)；和

(k) 进一步被  $C_{1-18}$  烷基、 $=O$ 、 $NR^{20}R^{21}$ 、CN、 $C_{1-18}$  烷氧基、杂环、 $C_{1-18}$  卤代烷基、杂环烷基或卤素取代的取代基 f) 或 g)；

$R^{20}$  和  $R^{21}$  独立地选自氢、 $C_{1-18}$  烷基、 $C_{2-18}$  烯基、 $C_{2-18}$  炔基、芳基、杂环、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  环烯基、 $-C(=O)R^{12}$  或  $-C(=S)R^{12}$ ；

$R^{25}$  和  $R^{26}$  独立地不存在，或选自氢、 $C_{1-18}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、芳基和杂环，其各自任选独立地被 1 到 4 个  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤

素、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、苄氧基和  $\text{OH}$  取代；和

$\text{R}^{27}$  选自氢、 $\text{C}_{1-18}$  烷基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基、 $(\text{C}_{3-10}$  环烷基)- $\text{C}_{1-6}$  烷基、芳基和芳基  $\text{C}_{1-18}$  烷基。

57. 权利要求 56 的化合物，其中， $\text{Y}$  是单键，并且  $\text{R}^1$  是芳基。

58. 权利要求 56 的化合物，其中， $\text{X}$  是  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  亚烷基、 $\text{C}_{2-10}$  亚烯基或  $\text{C}_{2-10}$  亚炔基。

59. 权利要求 56 的化合物，其中， $\text{R}^3$  是杂环。

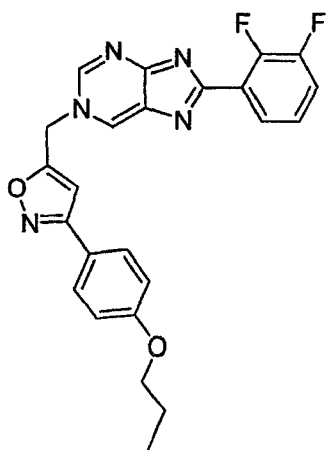
60. 权利要求 56 的化合物，其中， $\text{R}^3$  是被  $\text{R}^{17}$  取代的杂环，其中， $\text{R}^{17}$  是被 1 或 2 个  $\text{R}^{19}$  取代的芳基。

61. 权利要求 56 的化合物，其中， $\text{Y}$  是单键，和  $\text{R}^1$  是被 1 或 2 个  $\text{R}^6$  取代的苯基。

62. 权利要求 56 的化合物，其中， $\text{R}^3$  是被  $\text{R}^{17}$  取代的异噁唑，其中， $\text{R}^{17}$  是被 1 或 2 个  $\text{R}^{19}$  取代的杂环。

63. 权利要求 60 的化合物，其中， $\text{R}^{19}$  是卤素或卤代烷基。

64. 具有下列结构的化合物

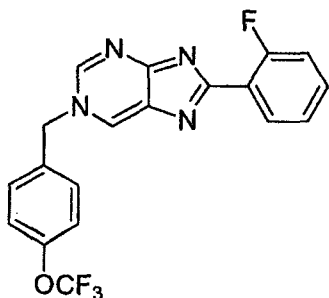


及其盐、互变异构体、多晶型物和溶剂合物。

65. 8-(2-氟苯基)-1-[(4-三氟甲基)苯基甲基]-1H-嘌呤及其盐、互变异构体、多晶型物和溶剂合物。

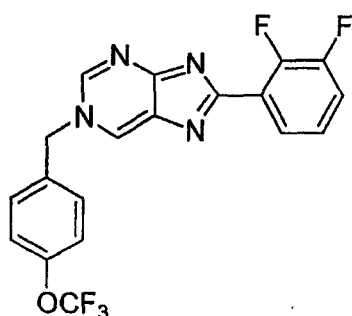
66. 1-((3-(4-氟苯基)异噁唑-5-基)甲基)-8-(2,3-二氟苯基)-1H-嘌呤及其盐、互变异构体、多晶型物和溶剂合物。

67. 化合物



及其盐、互变异构体、多晶型物和溶剂合物。

68. 具有下列结构的化合物



及其盐、互变异构体、多晶型物和溶剂合物。

69. 1-((3-(4-氟苯基)异噁唑-5-基)甲基)-8-(2,3-二氟苯基)-1H-嘌呤及其盐、互变异构体、多晶型物和溶剂合物。

70. 组合物，它包含药学上可接受的赋形剂和权利要求 1、48、56 和 64-70 的化合物。

71. 方法，它包括向需要治疗或预防病毒感染的受试者施用抗病毒有效量的权利要求 70 的组合物。

72. 权利要求 71 的方法，其中，所述病毒感染是 HCV 感染。

73. 权利要求 72 的方法，它进一步包括向受试者施用至少一种另外的抗病毒治疗。

74. 权利要求 73 的方法，其中，所述另外的治疗选自  $\alpha$  干扰素和利巴韦林。

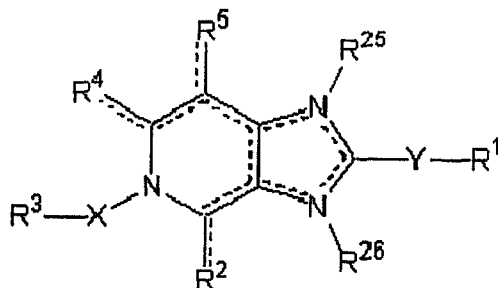
75. 筛选抗病毒化合物的方法，它包括提供权利要求 1、48 或 56 的化合物，并测定所述化合物的抗病毒活性。

76. 权利要求 75 的方法，其中，通过所述化合物抗一种或多种属于黄病毒科家族和/或小核糖核酸病毒科的病毒的活性，测定所述抗病



毒活性。

77. 具有以下通式结构的 WO 2004/005286 的化合物类似物的结构-活性测定的方法



其中，R、X和Y基团在WO 2004/005286中定义，该方法包括  
(A) 制备落在WO 2004/005286范围内的化合物的类似物，其中C<sub>7</sub>被N替代；并且

(B) 测定步骤(A)的化合物的抗-HCV活性。

78. 权利要求77的方法，其中，所述取代基位于R<sup>3</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>26</sup>和/或R<sup>1</sup>上。

## 咪唑并[4,5-d]嘧啶类、其应用和制备方法

### 发明领域

本发明涉及咪唑并[4,5-d]嘧啶类、其应用和制备。本发明特别涉及抗病毒化合物，尤其是用于治疗黄病毒科和小核糖核酸病毒科的这类化合物。

### 发明背景

黄病毒科由3个属，即瘟病毒属、黄病毒属和丙型肝炎样病毒属(hepaciviruses)组成，还包含至今还未指定属的庚型肝炎病毒(HGV/GBV-C)。瘟病毒如经典猪霍乱病毒(CSFV)、牛病毒性腹泻病毒(BVDV)和绵羊瘟病毒(BDV)会引起家畜(分别是猪、牛和羊)感染，并造成世界范围的显著经济损失。BVDV，瘟病毒属的原型代表普遍存在，并引起一系列的临床表现，包括流产、畸形形成、呼吸问题、慢性消耗性疾病、免疫系统功能紊乱，和易受二次病毒和细菌感染，还会引起急性致死疾病。牛胎儿可持续被BVDV感染，这些动物一生都带有病毒血症，并成为牛群中病毒传播的持续源。

在一些国家使用疫苗，不同程度地成功控制了瘟病毒疾病。在其他国家，采用动物剔除和屠宰的方法，以控制瘟病毒疾病爆发。

世界卫生组织估计世界范围内有1.7亿人(世界人口的3.0%)被HCV(丙型肝炎病毒)慢性感染。这些慢性携带者具有发展肝硬化和/或肝癌的危险。在10-20年的跟踪研究中，20-30%的患者发展成肝硬化，他们中的1-5%在随后的十年期间，发展成肝癌。目前能采用的唯一治疗选择是单独使用干扰素 $\alpha$ -2(或其PEG化的形式)，或与利巴韦林联合使用。然而，仅在约40%的患者中观察到持续响应，并且治疗伴有严重的不良作用。因此，迫切需要HCV复制的强效和选择性的抑制剂，以治疗HCV感染。而且，对HCV复制的特异性抑制剂的研究

一直受到阻碍，即不能在细胞培养物中(有效)繁殖 HCV。因为 HCV 和瘟病毒属于相同的病毒科，并且共有许多相似性(基因组的组织、类似的基因产物和复制周期)，因此一直采用瘟病毒作为 HCV 的模型和代用品。例如，BVDV 与丙型肝炎病毒(HCV)密切相关，并在 HCV 感染的药物开发中被用作代用品病毒。

曾经报道 3-[[[(2-二丙基氨基)乙基)硫]-5H-1,2,4-三嗪并[5,6-b]吡啶]化合物能选择性抑制 BVDV 和其他瘟病毒的复制(Baginski SG 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2000 Jul 5; 97(14): 7981-6)。目前，还没有用于瘟病毒感染的抗病毒疗法。

柯萨奇病毒属于细小 RNA 病毒科的肠道病毒属。它们引起一组异型感染，包括疱疹性咽峡炎、无菌性脑膜炎、类似感冒的综合征、类似非-麻痹性脊髓灰质炎综合征、流行性胸膜痛(急性，发热性，一般流行发生的传染性疾病)、手-足-口综合征、儿科和成人胰腺炎和严重的心肌炎。

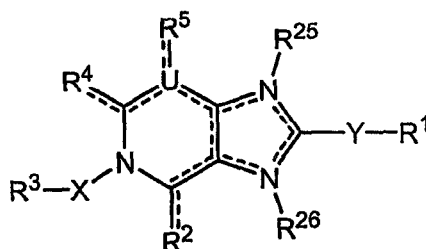
目前，仅对普来可那立(3-13,5-二甲基-4-[[3-甲基-5-异噁唑基]丙基]苯基)-5-(三氟甲基-1,2,4-噁二唑))和恩韦脘(2-氨基-1-(异丙基磺酰基)-6-苯并咪唑苯基酮脘)进行了临床研究，用于治疗肠道病毒感染。普来可那利是所谓的“病毒壳体功能-抑制剂”；恩韦脘能阻止形成 RNA 复制中间体。恩韦脘在一些研究中仅达到有限的临床和病毒学益处，而在其他研究中没有益处。在一些研究中用普来可那立已观察到临床响应，但是该化合物还没有上市。

参考美国专利第 4,914,108、4,990,518、4,988,707、5,227,384、5,302,601 和 5,486,525 号、EP 113238、WO 96/1192、WO 96/12703、化学文摘登录第 1987:18435 号和化学文摘登录第 1983:594812 号、EP 1162196、WO 95/02597、WO 04/033455、WO 2004/018468、WO 03/014229、WO 02/067942、WO 00/073307 和 US 2004/0122228。

对具有对抗小核糖核酸病毒科和黄病毒科病毒，尤其是 HCV 的活性、具有改进的理化性质和/或药理性质的化合物存在需求。

## 发明概述

本发明化合物具有通式(A)，



(A)

其中：

虚线代表任选的双键，条件是没有两个双键彼此相邻，并且虚线代表至少3个，任选4个双键；

U是N；

R<sup>1</sup>选自芳基、杂环、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>硫代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基-氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>二烷基-氨基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>4-10</sub>环烯基和C<sub>4-10</sub>环炔基，其中各自任选被1个或多个R<sup>6</sup>取代；

Y选自单键、O、S(O)<sub>m</sub> (其中m是0到2的整数)、NR<sup>11</sup>、C<sub>1-10</sub>亚烷基、C<sub>2-10</sub>亚烯基和C<sub>2-10</sub>亚炔基，或C<sub>1-10</sub>亚烷基、C<sub>2-20</sub>亚烯基或C<sub>2-10</sub>亚炔基，其中，1到3个亚甲基任选独立地被1到3个选自O、S或NR<sup>11</sup>的杂原子取代；

R<sup>2</sup>和R<sup>4</sup>独立地选自氢、C<sub>1-18</sub>烷基、C<sub>2-18</sub>烯基、C<sub>2-18</sub>炔基、C<sub>1-18</sub>烷氧基、C<sub>1-18</sub>烷硫基、卤素、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、卤代烷氧基、卤代烷基、-C(=O)R<sup>9</sup>、-C(=S)R<sup>9</sup>、SH、芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基烷基、C<sub>1-18</sub>羟基烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>环烷氧基、C<sub>3-10</sub>环烷硫基、C<sub>3-10</sub>环烯基、C<sub>7-10</sub>环炔基和杂环，条件是当R<sup>25</sup>或R<sup>26</sup>中的一个存在时，那么R<sup>2</sup>或R<sup>4</sup>选自=O、=S或=NR<sup>27</sup>；

X选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基、C<sub>2-10</sub>亚烯基或C<sub>2-10</sub>亚炔基，其中各自可包括一个或多个选自O、S或NR<sup>11</sup>的杂原子，条件是任何该杂原子都不与环内的N相邻；

R<sup>3</sup>选自芳基、芳基氧基、芳基硫基、环烷基、环烯基、环炔基、

芳基- $N(R^{10})$ -或杂环, 其中各个所述取代基任选被至少一个  $R^{17}$  取代, 条件是对环烯基来说, 双键不与氮相邻;

$R^5$  独立地不存在或选自氢、 $C_{1-18}$  烷基、 $C_{2-18}$  烯基、 $C_{2-18}$  炔基、 $C_{1-18}$  烷氧基、 $C_{1-18}$  烷硫基、卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7R^8$ 、卤代烷氧基、卤代烷基、 $-C(=O)R^9$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、 $-C(=S)R^9$ 、 $SH$ 、芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基烷基、 $C_{1-18}$  羟基烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  环烷氧基、 $C_{3-10}$  环烷硫基、 $C_{3-10}$  环烯基、 $C_{7-10}$  环炔基和杂环;

$R^6$  选自氢、 $C_{1-18}$  烷基、 $C_{2-18}$  烯基、 $C_{2-18}$  炔基、 $C_{1-18}$  烷氧基、 $C_{1-18}$  烷硫基、 $C_{1-18}$  烷基亚砷、 $C_{1-18}$  烷基砷、 $C_{1-18}$  卤代-烷基、 $C_{2-18}$  卤代-烯基、 $C_{2-18}$  卤代-炔基、 $C_{1-18}$  卤代-烷氧基、 $C_{1-18}$  卤代-烷硫基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  环烯基、 $C_{7-10}$  环炔基、卤素、 $OH$ 、 $CN$ 、氰基烷基、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $NO_2$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $C_{1-18}$  卤代烷基、 $C(=O)R^{18}$ 、 $C(=S)R^{18}$ 、 $SH$ 、芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基亚砷、芳基砷、芳基氨磺酰、芳基( $C_{1-18}$ )烷基、芳基( $C_{1-18}$ )烷氧基、芳基( $C_{1-18}$ )烷硫基、杂环和  $C_{1-18}$  羟基烷基, 其中各自可任选被至少一个  $R^{19}$  取代;

$R^7$  和  $R^8$  独立地选自氢、 $C_{1-18}$  烷基、 $C_{1-18}$  烯基、芳基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  环烯基、杂环、 $-C(=O)R^{12}$ 、 $-C(=S)R^{12}$ 、通过其羧基连接的氨基酸残基、和当  $R^7$  和  $R^8$  与氮一起形成杂环时所形成的基团;

$R^9$  和  $R^{18}$  独立地选自氢、 $OH$ 、 $C_{1-18}$  烷基、 $C_{2-18}$  烯基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  环烯基、 $C_{1-18}$  烷氧基、 $-NR^{15}R^{16}$ 、芳基、通过氨基酸的氨基连接的氨基酸残基、 $CH_2OCH(=O)R^{9a}$  和  $CH_2OC(=O)OR^{9a}$ , 其中,  $R^{9a}$  是  $C_1-C_{12}$  烷基、 $C_6-C_{20}$  芳基、 $C_6-C_{20}$  烷基芳基或  $C_6-C_{20}$  芳烷基;

$R^{10}$  和  $R^{11}$  独立地选自氢、 $C_{1-18}$  烷基、 $C_{2-18}$  烯基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  环烯基、芳基、 $-C(=O)R^{12}$ 、杂环和氨基酸残基;

$R^{12}$  选自氢、 $C_{1-18}$  烷基、 $C_{2-18}$  烯基、芳基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  环烯基和氨基酸残基;

$R^{15}$  和  $R^{16}$  独立地选自氢、 $C_{1-18}$  烷基、 $C_{2-18}$  烯基、 $C_{2-18}$  炔基、芳基、芳基烷基(未被取代或被  $C(O)OR^{18}$  取代)、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  环烯基和氨基酸残基;

$R^{17}$  独立地选自 (a) 氢、 $C_{1-18}$  烷基、 $C_{2-18}$  烯基、 $C_{2-18}$  炔基、 $C_{1-18}$  烷氧基、 $C_{1-18}$  烷硫基、 $C_{1-18}$  烷基亚砷、 $C_{1-18}$  烷基砷、 $C_{1-18}$  卤化烷基、 $C_{2-18}$  卤化烯基、 $C_{2-18}$  卤化炔基、 $C_{1-18}$  卤化烷氧基、 $C_{1-18}$  卤化烷硫基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  环烯基、 $C_{7-10}$  环炔基、卤素、OH、CN、 $CO_2H$ 、 $CO_2R^{18}$ 、 $NO_2$ 、 $NR^7R^8$ 、卤代烷基、 $C(=O)R^{18}$ 、 $C(=S)R^{18}$ 、SH、芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基亚砷、芳基砷、芳基氨磺酰、芳基烷基、芳基烷氧基、芳基烷硫基、杂环和  $C_{1-18}$  羟基烷基，其中，所述的芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基亚砷、芳基砷、芳基氨磺酰、芳基烷基、芳基烷氧基、芳基烷硫基、杂环或  $C_{1-18}$  羟基烷基中的每一个任选被一个或多个  $R^{19}$  取代，和 (b) M-Q-，其中，M 是任选被 1 个或多个  $R^{19}$  取代的环，并且 Q 是键或是将 M 连接到  $R^3$  的连接基团，该连接基团含有 1 到 10 个选自 C 的原子和任选的 1 个或多个 O、N 或 S 原子且任选被 1 个或多个  $R^{19}$  取代；

$R^{19}$  选自

(a) H；

(b)  $NO_2$ 、SH、 $NR^{20}R^{21}$ 、OH、卤素和 CN；

(c) 砷、氨磺酰和亚砷；

(d)  $C_{1-18}$  烷基、 $C_{2-18}$  烯基和  $C_{2-18}$  炔基；

(e)  $C_{1-18}$  烷基、 $C_{2-18}$  烯基和  $C_{2-18}$  炔基，其中，1 个或多个亚甲基被 1 个或多个 O、S、 $NR^{20}$ 、 $C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $OC(O)R^{12}$ 、 $C(O)OR^{12}$  或  $N(R^{20})C(O)$  替代；

(f) 进一步被  $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  环烯基、 $C_{4-10}$  环炔基、芳基或杂环取代的取代基 c)、d) 或 e)；

(g)  $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  环烯基、 $C_{4-10}$  环炔基、芳基和杂环，或者被  $C_{1-6}$  烷基、 $C(O)OR^{12}=O$ 、卤素、CN、 $C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $C(O)R^{18}$  或  $OC(O)R^{18}$  取代的所述基团；

(h)  $C(O)R^{18}$ 、 $C(O)OR^{18}$ 、 $OC(O)R^{18}$ 、 $C(S)R^{18}$  和  $C(O)N(R^{12})_2$ ；

(i) 取代基 d) 或 e)，其被  $=O$ 、CN、卤素、 $C(O)R^{18}$ 、 $C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $OC(O)R^{18}$ 、杂环和被  $C_1-C_6$  烷基、 $C(O)OR^{12}$ 、 $=O$ 、CN、卤素、 $OC(O)R^{18}$

或  $C(O)NR^{20}R^{21}$  取代的杂环取代;

(j) 进一步被  $C_{1-18}$  烷基取代的取代基 c); 和

(k) 进一步被  $C_{1-18}$  烷基、 $=O$ 、 $NR^{20}R^{21}$ 、 $CN$ 、 $C_{1-18}$  烷氧基、杂环、 $C_{1-18}$  卤代烷基、杂环烷基或卤素取代的取代基 f) 或 g);

$R^{20}$  和  $R^{21}$  独立地选自氢、 $C_{1-18}$  烷基、 $C_{2-18}$  烯基、 $C_{2-18}$  炔基、芳基、杂环、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{4-10}$  环烯基、 $-C(=O)R^{12}$  和  $-C(=S)R^{12}$ ;

$R^{25}$  和  $R^{26}$  独立地不存在或选自氢、 $C_{1-18}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、芳基和杂环, 其各自任选独立地被 1 到 4 个  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤素、 $CH_2OH$ 、苄氧基和  $OH$  取代;

$R^{27}$  选自氢、 $C_{1-18}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $(C_{3-10}$  环烷基)- $C_{1-6}$  烷基、芳基和芳基  $C_{1-18}$  烷基; 以及

其盐、互变异构体、多晶型物、异构体和溶剂合物。

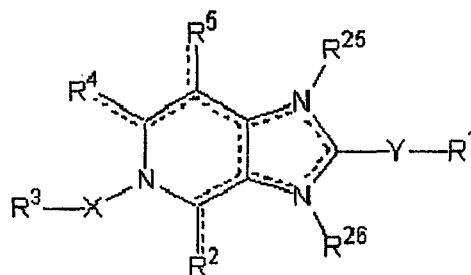
在本发明进一步的实施方案中, 本发明通式化合物任选地与药理学上可接受的赋形剂联合。

在本发明进一步的实施方案中, 本发明通式化合物以治疗有效量向有抗病毒疗法需求的受试者(人类或动物)给药, 尤其是用于抑制黄病毒科和小核糖核酸病毒科病毒的感染、生长或复制, 尤其是 BVDV、HCV 和柯萨奇病毒。

本发明进一步涉及筛选抗病毒化合物的方法, 其包括提供式(A)化合物并测定所述化合物的抗病毒活性。

还包括在本发明范围内的是本发明通式化合物的代谢产物, 其是通过将式(A)化合物向受试者给药并从该受试者中回收代谢产物这一过程而制备的。

本发明还包括对具有下列通式结构的 WO 04/005286 的化合物的类似物进行结构-活性测定的方法。



其中

R、X 和 Y 基团如 WO 04/005286 中所定义，该方法包括

(A) 制备落入 WO 2004/005286 范围内的化合物的类似物，其中 C<sub>7</sub> 被 N 取代；和

(B) 测定步骤(A)化合物的抗-HCV 活性。

## 发明的详细说明

### 定义

“烷基”是指饱和烃部分，其中该部分可为非环状的、环状的或者是非环状和环状部分的组合。非环状部分可包含 1 到 3 个碳原子，并且每个环可包含 3 到 6 个碳原子(例如 3-甲基环己基)。在该定义中，术语“环烷基”是指环状的饱和烃部分。“烷基”的实例包括甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-甲基-1-丙基(i-Bu)、2-丁基(s-Bu)、2-甲基-2-丙基(t-Bu)、1-戊基(正-戊基)、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基、环丙基、环丁基、环戊基和环己基、环丙基、环丁基、环戊基、环庚基、环辛基等等，或具有 7 到 10 个碳原子的 C<sub>7-10</sub> 多环饱和烃基，例如，降冰片基、蒴基、三甲基三环庚基或金刚烷基。

“烯基”是指具有至少一个双键不饱和部位的烃部分，其中该部分可为非环状的、环状的或非环状和环状部分的组合。非环状部分可含有 1 到 3 个碳原子，并且各个环状部分可含有 3 到 6 个碳原子。双键不饱和部位可在非环状部分、环状部分内。在该部分具有非环状和环



状部分组合的情况下, 在各个部分中可存在双键不饱和部位。在该定义范围内, 术语“环烯基”是指环状的双键不饱和的烃部分。术语“烯基”的实例包括但不限于亚乙基或乙烯基 ( $-\text{CH}=\text{CH}_2$ )、烯丙基 ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ )、环戊烯基 ( $-\text{C}_5\text{H}_7$ )、5-己烯基 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ )、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基和1-环己-3-烯基。双键任选为顺式或反式构型。

“炔基”是指具有至少一个三键不饱和部位的烃部分, 其中该部分可为非环状的、环状的或非环状和环状部分的组合。非环状部分可含有1到3个碳原子, 并且各个环状部分可含有7个或更多的碳原子。在该定义范围内, 术语“环炔基”是指环状的三键不饱和的烃部分。术语“炔基”的实例包括但不限于  $-\text{CCH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CC}$ -环己基或  $-\text{CH}_2$ -环庚炔基。

词尾“-亚基(-ene)”与烷基、烯基和炔基组合使用是指具有至少2个取代部位的这样的基团。这样的多价烃基团包括但不限于亚甲基 ( $-\text{CH}_2-$ )、1,2-亚乙基 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )、1,3-亚丙基 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )、1,4-亚丁基 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )、1,2-亚乙基 ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ )、 $-\text{CC}-$ 、炔丙基 ( $-\text{CH}_2\text{CC}-$ )和4-戊炔基 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}-$ )。任选地, 亚烷基、亚烯基和亚炔基被O、S或N取代, 一般来说意味着O、S或N取代了碳原子和原子价适当数目的碳取代基(一般是1或2个H)。在这种情况下N通常是 $\text{R}^{\text{II}}$ 。

“芳基”是指含有1个或多个环的芳族烃, 一般是1、2或3个环, 每个环中含4到6个碳原子, 通常是5或6个碳原子。

“芳基烷基”、“芳基烯基”和“芳基炔基”分别是指烷基、烯基或炔基中的一个氢原子, 通常是末端碳原子或 $\text{sp}^3$ 碳原子上的氢原子被芳基取代。典型的芳基烷基包括但不限于苄基、2-苯基乙烷-1-基、2-苯基乙烯-1-基、萘甲基、2-萘基乙烷-1-基、2-萘基乙烯-1-基、萘并苄基、2-萘并苯基乙烷-1-基等等。

要注意的是, 碳环任选是单环或多环系。通常地, 本发明通式化

合物的烃是单环。单环碳环通常具有 3 到 6 个环原子，更典型地，5 或 6 个环原子。双环碳环通常具有 7 到 12 个环原子，例如排列成二环 [4,5]、[5,5]、[5,6] 或 [6,6] 系，或 9 或 10 个环原子，排列成二环 [5,6] 或 [6,6] 系。

如果烃的碳原子数目没有详细说明，那么碳原子的数目通常是 1 到 18 个，除了不饱和烃的碳数通常为 2 到 18 个，芳基的碳数为 6 到 10 个。

“杂环(heterocycle)”或“杂环(heterocycle)”是指包含一个或多个选自 O、N 或 S 的杂原子的任何 4、5、6、7、8 或 9 元单环或稠环系。杂环任选是完全芳族的，完全饱和的，或含有 1 个或多个环内不饱和部位，通常是双键。多重杂环(它们中的一个或多个含有杂原子)是桥接的或螺环。一般来说，杂环将是芳族的，并且它们通常是单环。杂环的实例包括氧杂氮杂环烷基(oxazacycloalkyl)、吗啉基、二氧杂环烷基、硫杂环烯基、吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶基(哌啶基)、噻唑基、四氢苯硫基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡喃基、吡唑基、吡唑烷基、吡唑啉基、咪唑基、四唑基、苯并呋喃基、thianaphthalenyl、吲哚基、假吲哚基(indolenyl)、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、2-吡咯烷酮基、吡咯啉基、四氢呋喃基、双-四氢呋喃基、四氢吡喃基、双-四氢吡喃基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、八氢异喹啉基、吡啶基、三嗪基、6H-1,2,5-噻二嗪基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、噻蒎基、吡喃基、异苯并呋喃基、色烯基、咕吨基、吩噻噁基(phenoxathinyl)、2H-吡咯基、异噻唑基、isothiazoledinyl、异噁唑基、噁唑啉基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、吲嗪基、异吲哚基、3H-吲哚基、1H-吲唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、4aH-卟啉基、卟啉基、 $\beta$ -卟啉基、菲啶基、吡啶基、嘧啶基、邻二氮杂菲基、吩嗪基、吩噻嗪基、呋咱基、吩噻嗪、异色满基、色满基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌嗪基、吲哚满基、异吲哚满基、奎宁环基、噁唑烷基、

苯并三唑基、苯并异噁唑基、羟吲哚基、苯并噁唑啉基、苯并噻吩基、苯并噻唑基和靛红酰基(isatinoyl)。其它合适的杂环举例说明在 Rigaudy 等人, *Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A-H* (1979) 的第 53-76 页和 Fletcher 等人, *Nomenclature of Organic Compounds, Adv. Chem. Ser. 126* (1974) 的第 49-64 页中。

向本发明化合物的其余部分提供结合位点的杂环的位置并不关键, 但本领域技术人员将认识到对于化合物的稳定性和/或合成的容易程度来说是最优的取代位置。碳键合的杂环通常是在吡啶的 2、3、4、5 或 6 位键合, 哒嗪的 3、4、5 或 6 位, 嘧啶的 2、4、5 或 6 位, 吡嗪的 2、3、5 或 6 位, 咪唑、四氢咪唑、硫代咪唑、噻吩、吡咯或四氢吡咯的 2、3、4 或 5 位, 噁唑、咪唑或噻唑的 2、4 或 5 位, 异噁唑、吡唑或异噻唑的 3、4 或 5 位, 氮丙啶的 2 或 3 位, 吡丁啶的 2、3 或 4 位, 喹啉的 2、3、4、5、6、7 或 8 位, 异喹啉的 1、3、4、5、6、7 或 8 位。更典型地, 碳键合的杂环包括 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、5-哒嗪基、6-哒嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡嗪基、3-吡嗪基、5-吡嗪基、6-吡嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基或 5-噻唑基。

含氮的杂环在氮或碳处键合, 通常在碳原子处。这些包括例如氮丙啶的 1 位、1-氮丙啶基 (aziridyl)、1-azetedylyl、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基、1-哌啶基、2-吡咯啉、3-吡咯啉、2-咪唑啉、3-咪唑啉、9-卞唑、4-吗啉、9- $\alpha$  或  $\beta$ -卞啉、2-异吲哚、2-吡唑啉合 3-吡唑啉, 依此类推, 吡丁啶、吡咯、吡咯烷哌啶、哌嗪、吲哚、吡唑啉、二氢吲哚、咪唑、咪唑烷、1H-吲唑和异二氢吲唑。这些和其它含 N 杂环是本领域技术人员所公知的, 并且它们的连接位点也是要考虑的内容。

含硫的杂环通过碳或硫键合。它们包括氧化状态, 如-S(=O)(=O)。一般而言, 它们在本发明通式化合物中的连接类似于含 N 杂环。

“烷基氧基”、“环烷基氧基”、“芳基氧基”、“芳基烷基氧基”、“含氧杂环”、“硫代烷基”、“硫代环烷基”、“芳基硫基”和“芳基烷基硫基”是指其中的烷基、环烷基、芳基或芳基烷基分别通过单键与氧原子或硫原子相连

的取代基，例如但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、硫代乙基、硫代甲基、苯氧基、苜氧基、巯基苜基等等。

“卤素”是指选自氟、氯、溴和碘的任何原子。

在本发明化合物的不止一个位点处出现的任何取代基的指定都将被独立地选择。

当陈述一个基团被“一个或多个”另外的基团取代的时候，这通常意味着 1 到 3 个取代基，通常是 1、2 或 3 个取代基。

本领域技术人员也将认识到本发明化合物可以很多不同的质子化状态存在，这尤其取决于其环境的 pH。虽然本文提供的结构式只以多个可能的质子化状态中的一种来描述化合物，但是可以理解的是，这些结构只是起到解释说明的作用，本发明并不限于任何特定的质子化状态——化合物的任何质子化形式和所有的质子化形式都打算落在本发明范围之内。

### 氨基酸

“氨基酸”指源自具有化学式  $\text{H}_2\text{N}-\text{CHR}^{28}-\text{COOH}$  的分子的基团，其中  $\text{R}^{28}$  是天然存在的或已知合成的氨基酸的侧基。氨基酸任选在一个或多个羧基或氨基处被通常具有 1 到 8 个碳的烃取代，将氨基酸与本发明化合物的剩余部分连接以后，无论那些基团是在侧链上或是游离的。

任选地，氨基酸残基是疏水性残基，如单-或二-烷基或芳基氨基酸、环烷基氨基酸等。任选地，该残基不含巯基或胍基取代基。

天然存在的氨基酸残基是在植物、动物或微生物中，尤其是其蛋白质中发现的那些残基。大多数多肽通常基本上由这样的天然存在的氨基酸残基组成。这些氨基酸是甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、蛋氨酸、谷氨酸、门冬氨酸、赖氨酸、羟赖氨酸、精氨酸、组氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、脯氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺和羟脯氨酸。此外，还包括非天然氨基酸，例如，valanine、苯基甘氨酸和高精氨酸。

一般而言,母体分子的任何位置中仅有一个被氨基酸取代,尽管在不止一个许可的位置处引入氨基酸也在本发明范围内。一般而言,氨基酸的 $\alpha$ -氨基或 $\alpha$ -羧基键合到分子的剩余部分,即,氨基酸侧链中的羧基或氨基一般不用于和母体化合物形成酰胺键(尽管这些基团在合成缀合物期间可能需要保护)。

在酸性( $\text{pH}<3$ )或碱性( $\text{pH}>10$ )条件下,氨基酸酯任选在体内或体外是可水解的。任选地,它们在人的肠胃道内基本上是稳定的,但在血液中或是在细胞内环境中被酶水解。

$R^{28}$ 通常是 $C_1$ - $C_6$ 烷基或被氨基、羧基、酰胺、羧基(以及酯,如上所示)、羟基、 $C_6$ - $C_7$ 芳基、胍基、咪唑基、吡啶基、巯基、亚砷和/或磷酸烷基酯取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。 $R^{28}$ 还可以和氨基酸的 $\alpha$ 氮一起形成脯氨酸残基。然而, $R^{28}$ 通常是以上公开的天然存在的氨基酸的侧基,例如 $H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-CHCH_3-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-C_6H_5$ 、 $-CH_2CH_2-S-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)-CH_3$ 、 $-CH_2-SH$ 、 $-CH_2-C_6H_4OH$ 、 $-CH_2-CO-NH_2$ 、 $-CH_2-CH_2-CO-NH_2$ 、 $-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 和 $-(CH_2)_3-NH-C(NH_2)-NH_2$ 。 $R^{28}$ 还包括1-胍基丙-3-基、苜基、4-羟苜基、咪唑-4-基、吡啶-3-基、甲氧基苯基和乙氧基苯基。

### 亚类实施方案

$R^1$ 通常是被1、2或3个 $R^6$ 取代的芳基或芳族杂环(通常包含1或2个O、S或N原子,通常是O或S),其中, $R^6$ 通常是卤素、 $C_{1-18}$ 烷氧基;或 $C_{1-18}$ 卤代烷基。典型地, $R^1$ 是具有1或2个环(最通常是苯基)的、被1、2或3个卤素、通常是氟取代的6到10个C的碳环。

Y通常是单键、O、 $C_{1-6}$ 亚烷基、 $C_{2-6}$ 亚烯基、 $C_{2-6}$ 亚炔基,或所述基团中的一个包含1到3个、通常是1个选自O、S或 $NR^{11}$ 的杂原子。实例包括 $-O(CH_2)_{1-5}-$ 、 $-(CH_2)_{1-4}-O-(CH_2)_{1-4}$ 、 $-S-(CH_2)_{1-5}-$ 、 $-(CH_2)_{1-4}-S-(CH_2)_{1-4}-$ 、 $-NR^{11}-(CH_2)_{1-5}-$ 、 $-(CH_2)_{1-4}-NR^{11}-(CH_2)_{1-4}$ 或 $C_{3-10}$ 亚环烷基。典型地,Y是 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $C_{1-2}$ 亚烷基、 $C_{2-3}$ 亚烯基、

$C_{2-3}$  亚炔基、O 或键，但通常是键。

一般而言， $YR^1$  不是 H、未被取代的  $C_{3-10}$  环烷基或  $C_1-C_6$  烷基中的任何一个。典型地， $YR^1$  是卤素或卤代甲基取代的(典型地是三卤代甲基)苯基(通常在邻位或间位有 1 到 2 个取代基)。

X 通常是亚烷基、亚炔基或亚烯基，典型地是亚烷基，或者所述烃具有链内杂原子，典型地是 O 或 S。实例包括  $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_{2-4}-O-(CH_2)_{2-4}-$ 、 $-(CH_2)_{2-4}-S-(CH_2)_{2-4}-$ 、 $-(CH_2)_{2-4}-NR^{10}-(CH_2)_{2-4}-$ 、 $C_{3-10}$  亚环烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基(例如  $-CH=CH-CH_2-$ )和  $C_{2-6}$  亚炔基。X 通常是亚甲基。

$R^3$  通常是芳基或杂环，典型地是芳族杂环。杂环通常在环内会含有 1、2 或 3 个 N、S 或 O 原子，通常是通过环碳原子与 X 相连，典型地含有 4 到 6 个、通常是 5 个总环原子。 $R^3$  芳基或杂环通常被 1、2 或 3 个、通常是 1 个  $R^{17}$  取代。 $R^3$  任选不是吡啶基。

当  $R^3$  被  $R^{17}$  取代时，那么  $R^{17}$  通常是被 1 个或多个、通常是 1、2 或 3 个  $R^{19}$  进一步取代的芳基或杂环。

$R^{17}$  在本发明的一些实施方案中是 M-Q。M 是环。这意味着任何环状的有机结构，无论是碳环或是杂环，也无论是饱和的、不饱和的或是芳族的或单环或稠环系。M 选自在生物体系中结构稳定的环。一般而言，M 是芳基或芳族杂环，其中的杂环如上定义。

Q 是间隔基团或是键，这并不关键。典型地，它不是环状的，并且含有 0 到 6 个原子，通常是 H、C、 $NR^{11}$ 、O 或 S，通常是 C、H 和 O。典型的实施方案是具有 1 到 6 个碳的烷基，正链的或伸链的，任选被 O 或  $NR^{11}$  取代 1 个亚甲基。一般而言，Q 是 1 到 6 个原子，通常是 1 到 3 个。Q 通常不被  $R^{19}$  取代，但如果它被  $R^{19}$  取代，那么典型地它就被一个  $R^{19}$  取代。 $R^{19}$  当在 Q 上取代时，它通常是烷氧基、卤素、硝基或氰基。

$R^{17}$  通常选自  $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  环烯基、 $C_{7-10}$  环炔基、卤素、芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基亚砷、芳基砷、芳基氮磺酰、芳基烷

基; 芳基烷氧基(任选是苄氧基); 芳基烷硫基(任选是苄硫基); 杂环;  $C_{1-18}$  羟基烷基, 但典型地是芳基或杂环, 并且其中所述芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基亚砷、芳基砷、芳基氨磺酰、芳基烷基、芳基烷氧基、芳基烷硫基或杂环中的每一个任选被 1 个或多个  $R^{19}$  取代。 $R^{17}$  通常远离 X。任选地,  $R^{17}$  不是  $C(O)R^{18}$ 。

$R^9$  和  $R^{18}$  通常是 H、OH 或烷基。 $R^{18}$  任选不是  $NR^{15}R^{16}$ 。

$R^5$  通常不存在。

$R^6$  通常是卤素。任选地,  $R^6$  不是  $C(O)R^{18}$ 。

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{23}$  和  $R^{24}$  典型地独立地是 H 或  $C_{1-18}$  烷基。

$R^{12}$  和  $R^{22}$  通常独立地是 OH 或烷基。

$R^{19}$  通常是 H;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{2-18}$  炔基;  $C_{1-18}$  烷氧基; 烯氧基; 炔氧基;  $C_{1-18}$  烷硫基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基;  $C_{4-10}$  环炔基; 卤素; OH; CN; 氰基烷基;  $NO_2$ ;  $NR^{20}R^{21}$ ; 卤代烷基; 卤代烷氧基;  $C(=O)R^{18}$ ;  $C(=O)OR^{18}$ ; O 烯基  $C(=O)OR^{18}$ ; -O 烷基  $C(=O)NR^{20}R^{21}$ ; 芳基; 杂环; -O 烷基  $OC(=O)R^{18}$ ;  $C(=O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ;  $N(H)S(O)(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ; 芳基烷氧基; 芳基氧基; 芳基烷氧基; 和芳基烷基; 其各自未被取代或被 1 个或多个下列基团取代:  $=O$ ;  $NR^{20}R^{21}$ ; CN; 烷氧基; 杂环; 卤代烷基-或烷基-取代的杂环; 通过烷基与  $R^{17}$  连接的杂环; 烷氧基烷氧基或卤素。 $R^{18}$  作为  $R^{19}$  中的取代基通常不是 H。 $R^{19}$  典型地独立地是卤素、 $N(R^{20}R^{21})$ 、未被取代的或杂环(含 O 的)-取代的  $C_1-C_{18}$  烷基或炔基, 其中, 亚甲基被 1-3 个氧原子取代, 或者是卤素-取代的烷基或烷氧基。

$R^{25}$  和  $R^{26}$  通常不存在, 但如果它们存在, 那么它们典型地是环戊基或环己基。如果化合物在  $R^{25}$  或  $R^{26}$  处被取代, 那么  $R^2$  或  $R^4$  选自  $=O$ 、 $=S$  和  $=NR^{27}$ , 通常是  $=O$ 。

M 典型地是芳环, 通常是单环或二元稠环, 并且包含 4 到 10 个原子。通常地, M 是烃, 但也任选包含 1 到 3 个 N、O 和/或 S 杂原子。

取代基被任选指定含或不含键。不管是否表示有键, 如果取代基

是多价的(基于其在所涉及的结构内的位置),那么取代基的任何和所有可能的取向都是预期想要的。

卤代烷基或卤代烷氧基通常是 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。

在式(A)化合物的某些实施方案中, (a)  $\text{YR}^1$ 不是H; (b)  $\text{R}^2$ 不是OH、SH、 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$ ; (c)  $\text{R}^4$ 不是 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$ ; (d)  $\text{YR}^1$ 含有至少一个芳基; (e) X是 $\text{CH}_2$ ; (f)  $\text{R}^3$ 含有至少一个芳基; (g) 如果Y是键,并且 $\text{R}^1$ 是芳基,那么该芳基就不是被OH取代的苯基,并且任选被甲基、甲氧基、硝基、二甲氨基、Cl、Br或F取代; (h) 如果Y是键,并且 $\text{R}^1$ 是被OH对位取代的芳基,并且任选进一步被甲基、甲氧基、硝基、二甲氨基、Cl、Br或F取代,并且X是亚烷基,那么 $\text{R}^3$ 就不是含N杂环; (i) 如果Y是键或 $(\text{CH}_2)_{1-6}$ ,  $\text{R}^1$ 是H, X是 $\text{CH}_2$ ,并且 $\text{R}^3$ 是含1个 $\text{R}^{17}$ 的苯基,其中, $\text{R}^{17}$ 是 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$ ,那么 $\text{R}^{18}$ 就选自H; OH;  $\text{C}_{1-18}$ 烷基;  $\text{C}_{2-18}$ 烯基;  $\text{C}_{1-18}$ 烷氧基;  $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ; 芳基,或通过其氨基连接的氨基酸残基; (j)  $\text{R}^{18}$ 不是 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基或 $\text{C}_{4-10}$ 环烯基; (k) 如果Y是键或 $(\text{CH}_2)_{1-6}$ ,那么 $\text{R}^1$ 就是未被取代或被一个或多个 $\text{R}^6$ 取代的芳基,未被取代或被一个或多个 $\text{R}^6$ 取代的杂环,未被取代或被一个或多个 $\text{R}^6$ 取代的 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基,和未被取代或被一个或多个 $\text{R}^6$ 取代的 $\text{C}_{4-10}$ 环烯基; (l)  $-\text{YR}^1$ 不是H或 $\text{C}_{1-6}$ 烷基; (m) 如果Y是键或 $(\text{CH}_2)_{1-6}$ ,  $\text{R}^1$ 是H,并且 $\text{R}^3$ 是含一个 $\text{R}^{17}$ 的5元杂环,其中, $\text{R}^{17}$ 是 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$ 且 $\text{R}^{18}$ 是 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ,那么 $\text{R}^{15}$ 和 $\text{R}^{16}$ 就不是 $\text{C}_{1-18}$ 烷基或环烷基; (n) 如果Y是键或 $(\text{CH}_2)_{1-6}$ ,并且 $\text{R}^1$ 是H,和 $\text{R}^3$ 是含一个 $\text{R}^{17}$ 的5元杂环,其中, $\text{R}^{17}$ 是 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$ ,那么 $\text{R}^{18}$ 选自H; OH;  $\text{C}_{1-18}$ 烷基;  $\text{C}_{2-18}$ 烯基;  $\text{C}_{3-10}$ 环烷基;  $\text{C}_{4-10}$ 环烯基;  $\text{C}_{1-18}$ 烷氧基; 芳基,或通过其氨基连接的氨基酸残基; (o)  $\text{R}^{18}$ 不是 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ; (p) 如果Y是键或 $(\text{CH}_2)_{1-6}$ ,  $\text{R}^1$ 是H, X是 $-\text{CH}_2-$ ,并且 $\text{R}^3$ 是被一个 $\text{R}^{17}$ 取代的苯基,那么 $\text{R}^{17}$ 独立地选自氢;  $\text{C}_{1-18}$ 烷基;  $\text{C}_{2-18}$ 烯基;  $\text{C}_{2-18}$ 炔基;  $\text{C}_{1-18}$ 烷氧基;  $\text{C}_{1-18}$ 烷硫基;  $\text{C}_{3-10}$ 环烷基、 $\text{C}_{3-10}$ 环烯基或 $\text{C}_{3-10}$ 环炔基; 卤素; OH; CN;  $\text{NO}_2$ ;  $\text{NR}^7\text{R}^8$ ;  $\text{OCF}_3$ ; 卤代烷基;  $\text{C}(=\text{S})\text{R}^{18}$ ; SH; 芳基; 芳基氧基; 芳基硫基; 芳基烷基; 芳基烷氧基(任选是羟苄基); 芳基烷硫基(任选是苄硫基); 5



或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环;  $C_{1-18}$  羟基烷基; 且所述的芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基烷基、芳基烷氧基(任选是羟苄基)、芳基烷硫基(任选是苄硫基)、5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环、 $C_{1-18}$  羟基烷基中的每一个任选被 1 个或多个  $R^{19}$  取代; (q)  $R^{17}$  不是  $(C=O)R^{18}$ ; (r) 如果 Y 是键或  $(CH_2)_{1-6}$ , 并且  $R^1$  是 H, 和  $R^3$  是含一个  $R^{17}$  的 5 元杂环, 其中,  $R^{17}$  是  $C(=O)R^{18}$ , 那么  $R^{18}$  选自 H; OH;  $C_{1-18}$  烷基; 芳基、 $NR^{15}R^{16}$ ; (s)  $R^{18}$  不是  $C_{1-18}$  烷氧基; (t) 如果 Y 是键或  $(CH_2)_{1-6}$ , 并且  $R^1$  是 H, 和  $R^3$  是含一个  $R^{17}$  的 5 元杂环, 其中,  $R^{17}$  是  $C(=O)R^{18}$ , 那么  $R^{18}$  选自 OH;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{1-18}$  烷氧基; 芳基, 或  $NR^{15}R^{16}$ ; (t)  $R^{18}$  不是 H; (u) 如果 Y 是键,  $R^1$  是氢, X 是烷基, 和  $R^3$  是被 3 个  $R^{17}$  取代的芳基硫基, 并且 1 个  $R^{17}$  是对位 OH, 那么剩下的  $R^{17}$  独立地选自氢;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{2-18}$  炔基;  $C_{1-18}$  烷氧基;  $C_{1-18}$  烷硫基;  $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  环烯基或  $C_{3-10}$  环炔基; 卤素; OH; CN;  $NO_2$ ;  $NR^7R^8$ ;  $OCF_3$ ; 卤代烷基;  $C(=O)R^9$ ;  $C(=S)R^9$ ; SH; 芳基; 芳基氧基; 芳基硫基; 芳基烷基; 芳基烷氧基(任选是羟苄基); 芳基烷硫基(任选是苄硫基); 5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环;  $C_{1-18}$  羟基烷基; 且所述的芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基烷基、芳基烷氧基(任选是羟苄基)、芳基烷硫基(任选是苄硫基)、5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环、 $C_{1-18}$  羟基烷基中的每一个任选被 1 个或多个  $R^{19}$  取代; (v)  $R^{17}$  不是  $C_{1-18}$  烷基; (w1) 如果 Y 是键,  $R^1$  是氢, X 是  $-(CH_2-CH_2)-$ , 那么  $R^3$  选自芳基; 芳基氧基; 芳基- $NR^{10}-$ ; 5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环; 且所述的芳基、芳基氧基、芳基- $NR^{10}-$ 、5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环中的每一个任选被一个或多个  $R^{17}$  取代;  $C_{3-10}$  环烷基、氧基环烷基或硫代环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基, 条件是双键不能与氮相邻; H, 条件是如果 X 是亚烷基、亚烯基或亚炔基, 那么 X 包含至少 5 个碳原子; (w2)  $R^3$  不是芳基硫基; (x) 如果 X 是  $-(CH_2CH_2)-S$ , 那么  $R^3$  不是芳基; (y) 如果 Y 是键,  $R^1$  是 H, X 是亚烷基, 并且  $R^3$  是苯氧基, 那么  $R^{17}$  独立地选自氢;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{2-18}$  炔基;  $C_{1-18}$  烷氧基;  $C_{1-18}$  烷硫基;  $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  环烯基或  $C_{3-10}$  环炔基; 卤素;

OH; CN; NO<sub>2</sub>; NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; OCF<sub>3</sub>; 卤代烷基; C(=O)R<sup>9</sup>; C(=S)R<sup>9</sup>; SH; 芳基; 芳基硫基; 芳基烷基(除了苄基); 芳基烷氧基(除了羟苄基); 芳基烷硫基(任选是苄硫基); 5或6元杂环、含氧杂环或含硫杂环; C<sub>1-18</sub>羟基烷基; 且所述的芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基烷基、芳基烷氧基(任选是羟苄基)、芳基烷硫基(任选是苄硫基)、5或6元杂环、含氧杂环或含硫杂环或 C<sub>1-18</sub>羟基烷基中的每一个任选被1个或多个 R<sup>19</sup>取代; (z) 如果 R<sup>3</sup>是苯氧基, 那么 R<sup>17</sup>就不是苄基、苯氧基或羟苄基; (aa) 如果 XR<sup>3</sup>是氟代苄基, R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>是 R<sup>1</sup>=H, 并且 Y是 NR<sup>11</sup>, 那么 R<sup>11</sup>选自 H; C<sub>1-18</sub>烷基; C<sub>1-18</sub>烯基; C<sub>3-10</sub>环烷基; C<sub>4-10</sub>环烯基; 芳基; 5-6元杂环或通过其羧基连接的氨基酸残基; (bb) R<sup>11</sup>不是甲基或 C(=O)R<sup>12</sup>; (cc) 如果 X是 CH<sub>2</sub>, 并且 R<sup>3</sup>是被 Cl对位取代的苯基, 和 Y是 CH<sub>2</sub>, 那么 R<sup>1</sup>不是哌嗪基; (dd) 如果 X是 CH<sub>2</sub>, 并且 R<sup>3</sup>是被 Cl对位取代的苯基, 和 Y是 CH<sub>2</sub>, 那么 R<sup>1</sup>杂环就是芳族的; (ee) 如果 R<sup>5</sup>是芳基、芳基氧基或苄基, 那么 R<sup>1</sup>就不是 H或 C<sub>3-10</sub>烷基; (ff) 如果 R<sup>1</sup>是 H或 C<sub>3-10</sub>烷基, 那么 R<sup>5</sup>不存在或者选自氢、C<sub>1-18</sub>烷基; C<sub>2-18</sub>烯基; C<sub>2-18</sub>炔基; C<sub>1-18</sub>烷氧基; C<sub>1-18</sub>烷硫基; 卤素; OH; CN; NO<sub>2</sub>; NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; OCF<sub>3</sub>; 卤代烷基; C(=O)R<sup>9</sup>; C(=S)R<sup>9</sup>; SH; 芳基硫基; 芳基烷基(除了苄基); C<sub>1-18</sub>羟基烷基; C<sub>3-10</sub>环烷基; C<sub>3-10</sub>环烷氧基; C<sub>3-10</sub>环烷硫基 C<sub>3-10</sub>环烯基; C<sub>3-10</sub>环炔基; 5或6元杂环、含氧杂环或含硫杂环; (gg) R<sup>5</sup>不是芳基、芳基氧基或苄基; (hh) YR<sup>1</sup>不是氢、未被取代的 C<sub>3-10</sub>环烷基、或 C<sub>1-6</sub>烷基; (ii) YR<sup>1</sup>不是被 OH对位取代的苯基; (jj) 如果 R<sup>1</sup>不是 H, Y不是 NR<sup>11</sup>, 那么 R<sup>11</sup>就是 C<sub>1-6</sub>烷基或甲基; (kk) YR<sup>1</sup>不是单甲氨基; (ll) 如果 R<sup>1</sup>是被一个 R<sup>6</sup>取代的苯基, 那么 R<sup>6</sup>就是 C(=O)R<sup>18</sup>, 并且 R<sup>18</sup>是叔丁氧基; (mm) R<sup>1</sup>不是哌啶基, 并且不是被甲基取代的哌嗪基; (nn) YR<sup>1</sup>不是美国专利第 5,486,525 号或其同族专利的第 5 栏、第 22-38 行中指定 R<sup>13</sup>的取代基中的一个; (oo) R<sup>2</sup>和/或 R<sup>5</sup>不是美国专利第 5,486,525 号或其同族专利的第 5 栏、第 38-53 行中共同指定 R<sup>14</sup>和 R<sup>15</sup>的取代基中的一个; (pp) XR<sup>3</sup>不是利用美国专利第 4,990,518 号第 1 栏第 41 行到第 2 栏第 24 行中所列的基团名称的

亚结构 $-(\text{CH}_2)_n\text{-Het-C(O)-N(R}^1\text{)(R}^2\text{)}$ , 和在美国专利第 4,990,518 号的任何同族专利中相当的公开内容; (qq)  $\text{XR}^3$  不是利用美国专利第 5,302,601 号第 1 栏第 49 行到第 2 栏第 38 行中所列的基团名称的亚结构 $-(\text{CH}_2)_n\text{-Y-C(O)-N(R}^1\text{)(R}^2\text{)}$ , 和在美国专利第 5,302,601 号的任何同族专利中相当的公开内容; (rr)  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^4$  不都是  $=\text{O}$  或  $=\text{S}$ ; 和/或(单独或以任何组合) (ss)  $\text{R}^5$  不含有 WO 00/39127 中被指定为《Ar》的取代基中的任何一个(特别引入本文作为参考), 尤其是芳基、芳基苯氧基或苄基; (tt)  $\text{YR}^1$  任选不是含有 5 个或 6 个总环原子和 1 个或 2 个 N 原子的非芳族杂环; (uu)  $\text{YR}^1$  任选不是含有 1 个或 2 个 N 原子的、其中的一个 N 原子与咪唑环相连的非芳族杂环; (vv)  $\text{YR}^1$  任选不是含有 1 个 N 原子的且被氨基取代的 5-元非芳族杂环; (ww)  $\text{R}^{26}$  任选不是正链或仲链烷基或苄基。

排除的情况或本文的实施方案不能解释为教导或暗示了本文化化合物的任何用途的任何优选情况或其缺乏, 相反仅仅只是亚类名称。

任选地, 本发明化合物还排除了此前已知化合物的所有亚甲基同系物。

根据具体方面, 本发明涉及式(A)化合物, 其中,  $\text{R}^1$  是任选被苄氧基取代的苯基, 和其中, 间位的  $\text{R}^{19}$  是任选被卤素、(尤其是氯)对位取代的苯基, 和邻位的  $\text{R}^{19}$  是 H、硝基、氨基、单-或二( $\text{C}_{1-6}$  烷基)-取代的氨基、 $\text{NHC(O)(C}_{1-6}\text{ 烷基)}$ ; 甲氧基氨磺酰或  $\text{C(O)R}^{22}$ , 其中,  $\text{R}^{22}$  是如下定义的  $\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 。任选地,  $\text{R}^{23}$  和  $\text{R}^{24}$  是一起形成羟基-取代的 6-元饱和 N-杂环的  $\text{C}_{1-6}$  烷基。

本发明的一个实施方案涉及本发明的式(A)化合物、其药学上可接受的组合物、盐、互变异构体和异构体和它们的抗病毒应用, 其中:

U 是 N;

$\text{R}^1$  选自被 0-3 个  $\text{R}^6$  取代的苯基; 含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子、被 0-2 个  $\text{R}^6$  取代的 5 或 6 元杂环; 被 0-3 个  $\text{R}^6$  取代的 1-萘基; 被 0-3 个  $\text{R}^6$  取代的 2-萘基;  $\text{C}_{3-7}$  环烷基;  $\text{C}_{4-10}$  环烯基;

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  独立地选自氢; 直链或支链  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基; 直链或支

链  $C_{1-6}$  烷基; F; Cl; Br; I; OH; CN;  $NO_2$ ;  $NR^7R^8$ ;  $OCF_3$ ;  $CF_3$ ;  $C(=O)R^9$ ; 苯基; 苯氧基; 苄基; 羟甲基, 或者  $R^5$  任选未被取代;

X 选自  $-CH_2-$ ;  $-CH(CH_3)-$ ;  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ;  $-OCH_2-CH_2-$ ;  $-CH=CH-CH_2-$ ;

$R^3$  选自被 0-3 个  $R^{17}$  取代的苯基; (苯并稠环化的 (benzoannellated)) 含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子的、被 0-2 个  $R^{17}$  取代的 5 或 6 元芳族杂环; 被 0-3 个  $R^{17}$  取代的 1-萘基; 被 0-3 个  $R^{17}$  取代的 2-萘基;  $C_{3-7}$  环烷基;  $C_{4-7}$  环烯基, 条件是双键不能与氮相邻;

$R^6$  和  $R^{17}$  独立地选自 H; 直链或支链  $C_{1-6}$  烷基; 直链或支链  $C_{1-6}$  烷氧基; F; Cl; Br; I; OH; CN;  $NO_2$ ;  $NR^{13}R^{14}$ ;  $OCF_3$ ;  $CF_3$ ;  $C(=O)R^{18}$ ; 苯基; 苯氧基; 苄基; 羟甲基;

$R^7$  和  $R^8$  独立地选自 H; 直链或支链  $C_{1-6}$  烷基; 苯基;  $C(=O)R^{12}$ ; 择一地,  $R^7$  和  $R^8$  与它们连接的氮一起组合形成 5-6 元环;

$R^9$  和  $R^{18}$  独立地选自 H; OH; 直链或支链  $C_{1-6}$  烷基; 直链或支链  $C_{1-6}$  烷氧基;  $NR^{15}R^{16}$ ; 苯基;

$R^{12}$  选自 H;  $C_{1-6}$  直链或支链烷基; 苯基;

$R^{15}$  和  $R^{16}$  独立地选自 H;  $C_{1-6}$  直链或支链烷基; 苯基; 和

Y 是键。

本发明第二方面的一个实施方案涉及通式(A)化合物、其药学上可接受的组合物、盐、互变异构体、多晶型物和异构体, 及其抗病毒应用, 其中:

U 是 N;

$R^1$  选自氢; 未被取代或被一个或多个  $R^6$  取代的芳基, 未被取代或被一个或多个  $R^6$  取代的杂环, 未被取代或被一个或多个  $R^6$  取代的  $C_{3-10}$  环烷基, 和未被取代或被一个或多个  $R^6$  取代的  $C_{4-10}$  环烯基;

Y 选自单键, O;  $S(O)_m$  (其中, m 是 0 到 2 的整数);  $NR^{11}$ ; 和二价的、饱和或不饱和的、取代或未取代的  $C_1-C_{10}$  烃基, 其主链中任选包括一个或多个杂原子, 所述杂原子选自 O、S 和 N; 例如  $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基、 $C_{2-6}$  亚炔基、 $-O(CH_2)_{1-5}-$ 、 $-(CH_2=)_{1-4}-O-(CH_2)_{1-4}-$ 、

$-\text{S}(\text{CH}_2)_{1-5}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{S}(\text{CH}_2)_{1-4}-$ 、 $-\text{NR}^{11}(\text{CH}_2)_{1-5}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{NR}^{11}(\text{CH}_2)_{1-4}-$ 和  $\text{C}_{3-10}$  亚环烷基;

各个  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^4$  独立地选自氢,  $\text{C}_{1-18}$  烷基;  $\text{C}_{2-18}$  烯基;  $\text{C}_{2-18}$  炔基;  $\text{C}_{1-18}$  烷氧基;  $\text{C}_{1-18}$  烷硫基; 卤素; OH; CN;  $\text{NO}_2$ ;  $\text{NR}^7\text{R}^8$ ;  $\text{OCF}_3$ ; 卤代烷基;  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ ;  $\text{C}(=\text{S})\text{R}^9$ ; SH; 芳基; 芳基氧基; 芳基硫基; 芳基烷基;  $\text{C}_{1-18}$  羟基烷基;  $\text{C}_{3-10}$  环烷基;  $\text{C}_{3-10}$  环烷氧基;  $\text{C}_{3-10}$  环烷硫基;  $\text{C}_{3-10}$  环烯基;  $\text{C}_{3-10}$  环炔基; 5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环;

X 选自二价的、饱和或不饱和的、取代或未取代的  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烃基, 其主链中任选包括一个或多个杂原子(条件是杂原子不与核的 N 相连), 所述杂原子选自 O、S 和 N; 例如  $\text{C}_{1-6}$  亚烷基, (例如  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ )、 $-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{S}(\text{CH}_2)_{2-4}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{NR}^{10}(\text{CH}_2)_{2-4}-$ 、 $\text{C}_{3-10}$  亚环烷基、 $\text{C}_{2-6}$  亚烯基(例如  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ )、 $\text{C}_{2-6}$  亚炔基;

$\text{R}^3$  选自芳基; 芳基氧基; 芳基硫基; 芳基  $-\text{NR}^{10}-$ ; 5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环; 和所述的芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基  $-\text{NR}^{10}-$ 、5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环中的每一个任选被一个或多个  $\text{R}^{17}$  取代;  $\text{C}_{3-10}$  环烷基、氧基环烷基或硫代环烷基;  $\text{C}_{4-10}$  环烯基, 条件是双键不能与氮相邻; H, 条件是如果 X 是亚烷基、亚烯基或亚炔基, 那么 X 就包含至少 5 个碳原子;

$\text{R}^5$  独立地不存在或选自下列基团: 氢;  $\text{C}_{1-18}$  烷基;  $\text{C}_{2-18}$  烯基;  $\text{C}_{2-18}$  炔基;  $\text{C}_{1-18}$  烷氧基;  $\text{C}_{1-18}$  烷硫基; 卤素; OH; CN;  $\text{NO}_2$ ;  $\text{NR}^7\text{R}^8$ ;  $\text{OCF}_3$ ; 卤代烷基;  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ ;  $\text{C}(=\text{S})\text{R}^9$ ; SH; 芳基; 芳基氧基; 芳基硫基; 芳基烷基;  $\text{C}_{1-18}$  羟基烷基;  $\text{C}_{3-10}$  环烷基;  $\text{C}_{3-10}$  环烷氧基;  $\text{C}_{3-10}$  环烷硫基  $\text{C}_{3-10}$  环烯基;  $\text{C}_{3-10}$  环炔基; 5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环;

各个  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^{17}$  独立地选自氢;  $\text{C}_{1-18}$  烷基;  $\text{C}_{2-18}$  烯基;  $\text{C}_{2-18}$  炔基;  $\text{C}_{1-18}$  烷氧基;  $\text{C}_{1-18}$  烷硫基;  $\text{C}_{3-10}$  环烷基、 $\text{C}_{3-10}$  环烯基或  $\text{C}_{3-10}$  环炔基; 卤素; OH; CN;  $\text{NO}_2$ ;  $\text{NR}^7\text{R}^8$ ;  $\text{OCF}_3$ ; 卤代烷基;  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ ;  $\text{C}(=\text{S})\text{R}^9$ ; SH; 芳基; 芳基氧基; 芳基硫基; 芳基烷基; 芳基烷氧基(任选是羟

苄基); 芳基烷硫基(任选是苄硫基); 5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环;  $C_{1-18}$  羟基烷基; 和所述的芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基烷基、芳基烷氧基(任选是羟苄基)、芳基烷硫基(任选是苄硫基)、5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环、 $C_{1-18}$  羟基烷基中的每一个任选被 1 个或多个  $R^{19}$  取代。

各个  $R^7$  和  $R^8$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{1-18}$  烯基; 芳基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基; 5-6 元杂环;  $C(=O)R^{12}$ ;  $C(=S)R^{12}$ ; 通过其羧基连接的氨基酸残基; 择一地,  $R^7$  和  $R^8$  与它们连接的氮一起组合形成 5-6 元杂环;

各个  $R^9$  和  $R^{18}$  独立地选自 H; OH;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基;  $C_{1-18}$  烷氧基;  $NR^{15}R^{16}$ ; 芳基, 通过其氨基连接的氨基酸残基;

各个  $R^{10}$  和  $R^{11}$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{1-18}$  烯基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基; 芳基;  $C(=O)R^{12}$ ; 5-6 元杂环; 通过其羧基连接的氨基酸残基;

$R^{12}$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基; 芳基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基; 通过其氨基连接的氨基酸残基;

各个  $R^{15}$  和  $R^{16}$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{2-18}$  炔基; 芳基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基; 通过其羧基连接的氨基酸残基;

$R^{19}$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基, 优选  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{2-18}$  炔基;  $C_{1-18}$  烷氧基, 优选  $C_{1-6}$  烷氧基;  $C_{1-18}$  烷硫基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基;  $C_{4-10}$  环炔基; 卤素; OH; CN;  $NO_2$ ;  $NR^{20}R^{21}$ ;  $OCF_3$ ; 卤代烷基;  $C(=O)R^{22}$ ;  $C(=S)R^{22}$ ; SH;  $C(=O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ,  $N(H)S(O)(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ; 芳基; 芳基氧基; 芳基硫基; 芳基烷基; 和被 1 个或多个卤素取代的每一个所述的芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基烷基, 尤其是被 1-2 个卤素取代的苯基; 羟基烷基; 5 或 6 元杂环, 各自未被取代或被 1 个或多个卤素取代的含氧杂环或含硫杂环;

各个  $R^{20}$  和  $R^{21}$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基, 优选  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{2-18}$  炔基; 芳基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基;  $C(=O)R^{12}$ ,  $C(=S)R^{12}$ ;

$R^{22}$  独立地选自 H; OH;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{1-18}$  烷氧基;  $NR^{23}R^{24}$ ; 芳基;  $C_{3-10}$  环烷基、;  $C_{4-10}$  环烯基;

各个  $R^{23}$  和  $R^{24}$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基, 优选  $C_{2-3}$  烷基, 其中,  $C_{2-3}$  烷基与  $R^{22}$  的 N 可以一起形成饱和杂环, 该杂环任选被 OH 或芳基或氨基酸残基取代。

本发明第三方面的实施方案涉及通式(A)化合物、其药学上可接受的组合物、盐、互变异构体、多晶型物和异构体, 及其抗病毒应用, 其中:

U 是 N;

$R^1$  选自氢; 未被取代或被 1-3 个  $R^6$  取代的苯基; 5 或 6 元杂环, 其任选被苯并加入, 含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子, 未被取代或被 1-2 个  $R^6$  取代; 未被取代或被 1-3 个  $R^6$  取代的 1-萘基; 未被取代或被 1-3 个  $R^6$  取代的 2-萘基;  $C_{3-10}$  环烷基, 尤其是  $C_{3-7}$  环烷基;  $C_{5-7}$  环烯基, 条件是双键不能与氮相邻;

Y 选自  $-(CH_2)_{0-6}-$ ; O; S;  $NR^{11}$ ;  $-CH(CH_3)-$ ;  $-OCH_2-$ ;  $-CH_2O-$ ;  $-OCH_2-CH_2-$ ;  $-CH_2-CH_2O-$ ;  $-CH_2-O-CH_2-$ ;  $-(CH_2)_{0-5}-S-$ ;  $-S-(CH_2)_{0-5}-$ ;  $-(CH_2)_{0-2}-S-(CH_2)_{0-2}-$ ;  $-NR^{11}-(CH_2)_{0-5}-$ ;  $-(CH_2)_{0-5}-NR^{11}-$ ;  $-CH_2-NR^{11}-CH_2-$ ;  $-C(CH_3)_2-$ ; (顺式或反式)- $CH_2-CH=CH-$ ; (顺式或反式)- $CH=CH-CH_2-$ ;

各个  $R^2$ 、 $R^4$  和  $R^5$  独立地选自氢; 直链或支链  $C_{1-18}$  烷氧基, 尤其是  $C_{1-6}$  烷氧基; 直链或支链  $C_{1-18}$  烷基, 尤其是  $C_{1-6}$  烷基; F; Cl; Br; I; OH; CN;  $NO_2$ ;  $NR^7R^8$ ;  $OCF_3$ ;  $CF_3$ ;  $C(=O)R^9$ ; 苯基; 苯氧基; 苄基; 羟甲基, 或者  $R^5$  任选不存在;

X 选自  $-CH_2-$ ;  $-CH(CH_3)-$ ;  $-CH_2-CH_2-$ ;  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ;  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ;  $-OCH_2-CH_2-$ ;  $-SCH_2-CH_2-$ ;  $-NR^{10}-CH_2-CH_2-$ ;  $C_{3-7}$  亚环烷基;  $-C(CH_3)_2-$ ;  $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ ;  $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ ;  $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ ;  $-CH=CH-CH_2-$ ;

$R^3$  选自未被取代的或被 1-3 个  $R^{17}$  取代的苯基; 5 或 6 元杂环, 其含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子, 未被取代或被 1-2 个  $R^{17}$  取代;

未被取代或被 1-3 个  $R^{17}$  取代的 1-萘基；未被取代或被 1-3 个  $R^{17}$  取代的 2-萘基； $C_{3-10}$  环烷基，尤其是  $C_{3-7}$  环烷基； $C_{5-7}$  环烯基，条件是双键不能与氮相邻；

各个  $R^6$  和  $R^{17}$  独立地选自 H；直链或支链  $C_{1-6}$  烷氧基；直链或支链  $C_{1-6}$  烷基；F；Cl；Br；I；OH；CN； $NO_2$ ； $NR^{13}R^{14}$ ； $OCF_3$ ； $CF_3$ ； $C(=O)R^{18}$ ；未被取代的苯基或被 1-3 个  $R^{19}$  取代的苯基；5 或 6 元杂环，其任选被苯并加入，含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子，未被取代或被 1 或 2 个  $R^{19}$  取代；未被取代或被 1-3 个  $R^{19}$  取代的 2-萘基； $C_{3-7}$  环烷基； $C_{5-7}$  环烯基，苯氧基；苄基；羟甲基；

各个  $R^7$  和  $R^8$  独立地选自 H；直链或支链  $C_{1-18}$  烷基，优选  $C_{1-6}$  烷基；苯基； $C(=O)R^{12}$ ；择一地， $R^7$  和  $R^8$  与它们相连的氮一起结合形成 5-6 元环；

各个  $R^9$  和  $R^{18}$  独立地选自 H；OH；直链或支链  $C_{1-18}$  烷基，优选  $C_{1-6}$  烷基；直链或支链  $C_{1-18}$  烷氧基，优选  $C_{1-6}$  烷氧基； $NR^{15}R^{16}$ ；苯基；

各个  $R^{10}$  和  $R^{11}$  独立地选自 H； $C_{1-18}$  烷基，优选  $C_{1-6}$  直链或支链烷基；苯基；

各个  $R^{12}$  选自 H； $C_{1-18}$  烷基，优选  $C_{1-6}$  直链或支链烷基；苯基；

各个  $R^{13}$  和  $R^{14}$  独立地选自 H；直链或支链  $C_{1-18}$  烷基，优选  $C_{1-6}$  烷基；苯基； $C(=O)R^{12}$ ；

各个  $R^{15}$  和  $R^{16}$  独立地选自 H； $C_{1-6}$  直链或支链烷基；苯基；

$R^{19}$  选自 H；直链或支链  $C_{1-6}$  烷氧基；直链或支链  $C_{1-6}$  烷基；F；Cl；Br；OH； $NO_2$ ； $NR^{20}R^{21}$ ； $OCF_3$ ； $C(=O)R^{22}$ ；苯基；苯氧基；苄基；羟甲基；

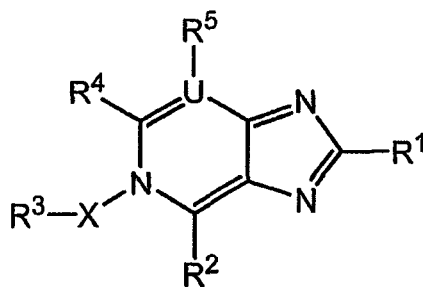
各个  $R^{20}$  和  $R^{21}$  独立地选自 H；直链或支链  $C_{1-18}$  烷基，优选  $C_{1-6}$  烷基；苯基； $C(=O)R^{12}$ ；

$R^{22}$  选自 H；OH；直链或支链  $C_{1-6}$  烷基；直链或支链  $C_{1-18}$  烷氧基，优选  $C_{1-6}$  烷氧基； $NR^{23}R^{24}$ ；苯基；

各个  $R^{23}$  和  $R^{24}$  独立地选自 H； $C_{1-18}$  烷基，优选  $C_{1-6}$  直链或支链烷基；苯基。



本发明第四方面的实施方案涉及式(A1)化合物, 其中,  $R^1$ 与咪唑并[4,5-d]嘧啶环结构直接相连, 其药学上可接受的组合物、盐、互变异构体、多晶型物和异构体, 及其在病毒感染的治疗中的应用, 或涉及制备用于治疗病毒感染的药物, 其中:



(A1)

U 是 N;

$R^1$  选自被 0-3 个  $R^6$  取代的苯基; 5 或 6 元杂环, 其含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子, 被 0-2 个  $R^6$  取代; 被 0-3 个  $R^6$  取代的 1-萘基; 被 0-3 个  $R^6$  取代的 2-萘基;  $C_{3-7}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基;

$R^2$ 、 $R^4$  和  $R^5$  独立地选自氢; 直链或支链  $C_{1-6}$  烷氧基; 直链或支链  $C_{1-6}$  烷基; F; Cl; Br; I; OH; CN;  $NO_2$ ;  $NR^7R^8$ ;  $OCF_3$ ;  $CF_3$ ;  $C(=O)R^9$ ; 苯基; 苯氧基; 苄基; 羟甲基, 或者  $R^5$  任选不存在;

X 选自  $-CH_2-$ ;  $-CH(CH_3)-$ ;  $-CH_2-CH_2-$ ;  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ;  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ;  $-OCH_2-CH_2-$ ;  $-SCH_2-CH_2-$ ;  $-NR^{10}-CH_2-CH_2-$ ;  $C_{3-7}$  亚环烷基;  $-C(CH_3)_2-$ ;  $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ ;  $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ ;  $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ ;  $-CH=CH-CH_2-$ ;

$R^3$  选自被 0-3 个  $R^{17}$  取代的苯基; (苯并稠合的)5 或 6 元芳族杂环, 其含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子, 被 0-2 个  $R^{17}$  取代; 被 0-3 个  $R^{17}$  取代的 1-萘基; 被 0-3 个  $R^{17}$  取代的 2-萘基;  $C_{3-7}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基, 条件是双键不能与氮相邻;

$R^6$  和  $R^{17}$  独立地选自 H; 直链或支链  $C_{1-6}$  烷氧基; 直链或支链  $C_{1-6}$  烷基; F; Cl; Br; I; OH; CN;  $NO_2$ ;  $NR^{13}R^{14}$ ;  $OCF_3$ ;  $CF_3$ ;  $C(=O)R^{18}$ ; 苯基; 苯氧基; 苄基; 羟甲基;

$R^7$  和  $R^8$  独立地选自 H; 直链或支链  $C_{1-6}$  烷基; 苯基;  $C(=O)R^{12}$ , 或  $R^7$  和  $R^8$  与它们连接的氮一起组合形成 5-6 元环;

$R^9$  和  $R^{18}$  独立地选自 H; OH; 直链或支链  $C_{1-6}$  烷基; 直链或支链  $C_{1-6}$  烷氧基;  $NR^{15}R^{16}$ ; 苯基;

$R^{10}$  选自 H;  $C_{1-6}$  直链或支链烷基; 苯基;

$R^{12}$  选自 H;  $C_{1-6}$  直链或支链烷基; 苯基;

$R^{13}$  和  $R^{14}$  独立地选自 H; 直链或支链  $C_{1-6}$  烷基; 苯基;  $C(=O)R^{12}$ ;

$R^{15}$  和  $R^{16}$  独立地选自 H;  $C_{1-6}$  直链或支链烷基; 苯基。

本发明第五方面的实施方案涉及式(A1)化合物、其药学上可接受的组合物、盐、互变异构体、多晶型物和异构体, 及其在病毒感染的治疗中的应用, 或涉及制备用于治疗病毒感染的药物, 其中:

U 是 N;

$R^1$  选自未被取代或被 1-3 个  $R^6$  取代的苯基; 5 或 6 元杂环, 其含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子, 未被取代或被 1-2 个  $R^6$  取代; 未被取代或被 1-3 个  $R^6$  取代的 1-萘基; 未被取代或被 1-3 个  $R^6$  取代的 2-萘基;  $C_{3-7}$  环烷基;  $C_{5-7}$  环烯基;

$R^2$  和  $R^4$  是氢;

$R^5$  不存在;

X 选自  $-CH_2-$ ;  $-CH(CH_3)-$ ;  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ;  $-OCH_2-CH_2-$ ;  $-CH=CH-CH_2-$ ;

$R^3$  选自未被取代或被 1-3 个  $R^{17}$  取代的苯基; (苯并稠合的)5 或 6 元芳族杂环, 其含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子, 未被取代或被 1-2 个  $R^{17}$  取代; 未被取代或被 1-3 个  $R^{17}$  取代的 1-萘基; 未被取代或被 0-3 个  $R^{17}$  取代的 2-萘基;  $C_{3-7}$  环烷基;  $C_{5-7}$  环烯基, 条件是双键不能与氮相邻;

个  $R^6$  和  $R^{17}$  独立地选自 H; 直链或支链  $C_{1-6}$  烷氧基; 直链或支链  $C_{1-6}$  烷基; F; Cl; Br; I; OH; CN;  $NO_2$ ;  $NR^{13}R^{14}$ ;  $OCF_3$ ;  $CF_3$ ;  $C(=O)R^9$ ; 苯基; 苯氧基; 苄基; 羟甲基;

$R^9$  选自 H; OH; 直链或支链  $C_{1-6}$  烷基; 直链或支链  $C_{1-6}$  烷氧基;

$\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ; 苯基;

$\text{R}^{12}$  选自 H;  $\text{C}_{1-6}$  直链或支链烷基; 苯基;

各个  $\text{R}^{13}$  和  $\text{R}^{14}$  独立地选自 H; 直链或支链  $\text{C}_{1-6}$  烷基; 苯基;  
 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$ ; 和

各个  $\text{R}^{15}$  和  $\text{R}^{16}$  独立地选自 H;  $\text{C}_{1-6}$  直链或支链烷基; 苯基;

本发明第六方面的实施方案包括式(A1)化合物、其药学上可接受的组合物、盐、互变异构体和异构体, 及其在病毒感染的治疗中的应用, 或用于制备治疗病毒感染的药物, 其中:

U 是 N;

$\text{R}^1$  选自未被取代或被 1-3 个  $\text{R}^6$  取代的苯基; 5 或 6 元杂环, 其含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子, 未被取代或被 1-2 个  $\text{R}^6$  取代; 未被取代或被 1-3 个  $\text{R}^6$  取代的 1-萘基; 未被取代或被 1-3 个  $\text{R}^6$  取代的 2-萘基;

$\text{R}^2$  和  $\text{R}^4$  是氢;

$\text{R}^5$  不存在;

X 选自  $-\text{CH}_2-$ ;  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ;  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ;  $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2-$ ;  
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ;

$\text{R}^3$  选自未被取代或被 1-3 个  $\text{R}^{17}$  取代的苯基; 5 或 6 元芳族杂环, 其含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子, 未被取代或被 1-3 个  $\text{R}^{17}$  取代; 未被取代或被 1-3 个  $\text{R}^{17}$  取代的 1-萘基; 未被取代或被 1-3 个  $\text{R}^{17}$  取代的 2-萘基;

各个  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^{17}$  独立地选自 H; 直链或支链  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基; 直链或支链  $\text{C}_{1-6}$  烷基; F; Cl; Br; I; OH; CN;  $\text{NO}_2$ ;  $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ;  $\text{OCF}_3$ ;  $\text{CF}_3$ ;  
 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ ; 苯基; 苯氧基; 苄基; 羟甲基;

$\text{R}^9$  选自 H; OH; 直链或支链  $\text{C}_{1-6}$  烷基; 直链或支链  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基;  
 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ; 苯基;

$\text{R}^{12}$  选自 H;  $\text{C}_{1-6}$  直链或支链烷基; 苯基;

各个  $\text{R}^{13}$  和  $\text{R}^{14}$  独立地选自 H; 直链或支链  $\text{C}_{1-6}$  烷基; 苯基;  
 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$ ; 和

各个  $R^{15}$  和  $R^{16}$  独立地选自 H;  $C_{1-6}$  直链或支链烷基; 和苯基。

本发明第七方面的实施方案包括式(A1)化合物、其药学上可接受的组合物、盐、互变异构体和异构体, 及其在病毒感染的治疗中的应用, 或用于制备治疗病毒感染的药物, 其中:

U 是 N;

$R^1$  选自未被取代或被 1-3 个  $R^6$  取代的苯基; 5 或 6 元杂环, 其含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子, 未被取代或被 1-2 个  $R^6$  取代; 未被取代或被 1-3 个  $R^6$  取代的 1-萘基; 未被取代或被 1-3 个  $R^6$  取代的 2-萘基;

$R^2$  和  $R^4$  是氢;

$R^5$  不存在;

X 选自  $-CH_2-$ ;  $-CH(CH_3)-$ ;  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ;  $-OCH_2-CH_2-$ ;  $-CH=CH-CH_2-$ ;

$R^3$  选自未被取代或被 1-3 个  $R^{17}$  取代的苯基; 5 或 6 元芳族杂环, 其含有 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子, 未被取代或被 1-2 个  $R^{17}$  取代; 被 0-3 个  $R^{17}$  取代的 1-萘基; 未被取代或被 1-3 个  $R^{17}$  取代的 2-萘基;

各个  $R^6$  和  $R^{17}$  独立地选自氢; 直链或支链  $C_{1-6}$  烷氧基; 直链或支链  $C_{1-6}$  烷基; F; Cl; Br; I; OH; CN;  $NO_2$ ;  $NR^{13}R^{14}$ ;  $OCF_3$ ;  $CF_3$ ;  $C(=O)R^9$ ; 苯基; 苯氧基; 苄基; 羟甲基;

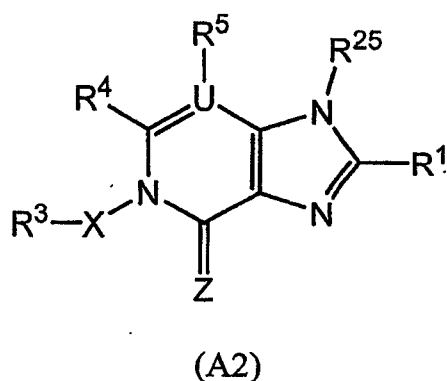
$R^9$  选自 H; OH; 直链或支链  $C_{1-6}$  烷基; 直链或支链  $C_{1-6}$  烷氧基;  $NR^{15}R^{16}$ ; 苯基;

$R^{12}$  选自 H;  $C_{1-6}$  直链或支链烷基; 苯基;

各个  $R^{13}$  和  $R^{14}$  独立地选自 H; 直链或支链  $C_{1-6}$  烷基; 苯基;  $C(=O)R^{12}$ ; 和

各个  $R^{15}$  和  $R^{16}$  独立地选自 H;  $C_{1-6}$  直链或支链烷基; 和苯基。

本发明第八方面的实施方案涉及式(A2)化合物、其药学上可接受的组合物、盐、互变异构体、多晶型物和异构体, 及其在病毒感染的治疗中的应用, 或涉及制备用于治疗病毒感染的药物



其中

U 是 N;

$R^1$  选自氢; 未被取代或被一个或多个  $R^6$  取代的芳基, 未被取代或被一个或多个  $R^6$  取代的杂环, 未被取代或被一个或多个  $R^6$  取代的  $C_{3-10}$  环烷基, 和未被取代或被一个或多个  $R^6$  取代的  $C_{4-10}$  环烯基;

X 选自二价的、饱和或不饱和的、取代或未取代的  $C_1-C_{10}$  烃基, 其主链中任选包括一个或多个杂原子(条件是杂原子不与核的 N 相连), 所述杂原子选自 O、S 和 N; 例如  $C_{1-6}$  亚烷基, (例如  $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ )、 $-(CH_2)_{2-4}-O-(CH_2)_{2-4}-$ 、 $-(CH_2)_{2-4}-S-(CH_2)_{2-4}-$ 、 $-(CH_2)_{2-4}-NR^{10}-(CH_2)_{2-4}-$ 、 $C_{3-10}$  亚环烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基(例如  $-CH=CH-CH_2-$ )、 $C_{2-6}$  亚炔基;

$R^3$  选自芳基; 芳基氧基; 芳基硫基; 芳基  $-NR^{10}-$ ; 5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环; 且各个所述的芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基  $-NR^{10}-$ 、5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环任选被一个或多个  $R^{17}$  取代;  $C_{3-10}$  环烷基、氧基环烷基或硫代环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基, 条件是双键不能与氮相邻; H, 条件是如果 X 是亚烷基、亚烯基或亚炔基, 那么 X 包含至少 5 个碳原子;

$R^4$  独立地选自氢,  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{2-18}$  炔基;  $C_{1-18}$  烷氧基;  $C_{1-18}$  烷硫基; 卤素; OH; CN;  $NO_2$ ;  $NR^7R^8$ ;  $OCF_3$ ; 卤代烷基;  $C(=O)R^9$ ;  $C(=S)R^9$ ; SH; 芳基; 芳基氧基; 芳基硫基; 芳基烷基;  $C_{1-18}$  羟基烷基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{3-10}$  环烷氧基;  $C_{3-10}$  环烷硫基;  $C_{3-10}$  环烯基;  $C_{3-10}$  环炔基; 5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环; 任选  $R^4$  不是  $-OH$ 、 $-SH$ 、

=O 或=S;

$R^5$  独立地不存在, 或选自氢;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{2-18}$  炔基;  $C_{1-18}$  烷氧基;  $C_{1-18}$  烷硫基; 卤素; OH; CN;  $NO_2$ ;  $NR^7R^8$ ;  $OCF_3$ ; 卤代烷基;  $C(=O)R^9$ ;  $C(=S)R^9$ ; SH; 芳基; 芳基氧基; 芳基硫基; 芳基烷基;  $C_{1-18}$  羟基烷基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{3-10}$  环烷氧基;  $C_{3-10}$  环烷硫基;  $C_{3-10}$  环烯基;  $C_{3-10}$  环炔基; 5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环;

各个  $R^6$  和  $R^{17}$  独立地选自氢;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{2-18}$  炔基;  $C_{1-18}$  烷氧基;  $C_{1-18}$  烷硫基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{3-10}$  环烯基或  $C_{3-10}$  环炔基; 卤素; OH; CN;  $NO_2$ ;  $NR^7R^8$ ;  $OCF_3$ ; 卤代烷基;  $C(=O)R^9$ ;  $C(=S)R^9$ ; SH; 芳基; 芳基氧基; 芳基硫基; 芳基烷基; 芳基烷氧基(任选是羟苄基); 芳基烷硫基(任选是苄硫基); 5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环;  $C_{1-18}$  羟基烷基; 且各个所述的芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基烷基、芳基烷氧基(任选是羟苄基)、芳基烷硫基(任选是苄硫基)、5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环、 $C_{1-18}$  羟基烷基任选被 1 个或多个  $R^{19}$  取代;

各个  $R^7$  和  $R^8$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{1-18}$  烯基; 芳基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基; 5-6 元杂环;  $C(=O)R^{12}$ ;  $C(=S)R^{12}$ ; 通过其羧基连接的氨基酸残基; 择一地,  $R^7$  和  $R^8$  与它们连接的氮一起组合形成 5-6 元杂环;

各个  $R^9$  和  $R^{18}$  独立地选自 H; OH;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基;  $C_{1-18}$  烷氧基;  $NR^{15}R^{16}$ ; 芳基, 通过其氨基连接的氨基酸残基;

各个  $R^{10}$  和  $R^{11}$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{1-18}$  烯基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基; 芳基;  $C(=O)R^{12}$ ; 5-6 元杂环; 通过其羧基连接的氨基酸残基;

$R^{12}$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基; 芳基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基; 通过其氨基连接的氨基酸残基;

各个  $R^{13}$  和  $R^{14}$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基; 芳基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基;  $C(=O)R^{12}$ ;  $C(=S)R^{12}$ ; 通过其羧基连接的氨基

**酸残基;**

各个  $R^{15}$  和  $R^{16}$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{2-18}$  炔基; 芳基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基; 通过其羧基连接的氨基酸残基;

$R^{19}$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基, 优选  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{2-18}$  炔基;  $C_{1-18}$  烷氧基, 优选  $C_{1-6}$  烷氧基;  $C_{1-18}$  烷硫基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基;  $C_{4-10}$  环炔基; 卤素; OH; CN;  $NO_2$ ;  $NR^{20}R^{21}$ ;  $OCF_3$ ; 卤代烷基;  $C(=O)R^{22}$ ;  $C(=S)R^{22}$ ; SH;  $C(=O)N(C_{1-6} \text{ 烷基}), N(H)S(O)(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ; 芳基; 芳基氧基; 芳基硫基; 芳基烷基; 以及被 1 个或多个卤素取代的各个所述的芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基烷基, 尤其是被 1-2 个卤素取代的苯基; 羟基烷基; 5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环各自未被取代或被 1 个或多个卤素取代;

各个  $R^{20}$  和  $R^{21}$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基, 优选  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{2-18}$  炔基; 芳基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基;  $C(=O)R^{12}$ ,  $C(=S)R^{12}$ ;

$R^{22}$  独立地选自 H; OH;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{1-18}$  烷氧基;  $NR^{23}R^{24}$ ; 芳基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基;

各个  $R^{23}$  和  $R^{24}$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基, 优选  $C_{2-3}$  烷基, 其中,  $C_{2-3}$  烷基与  $R^{22}$  的 N 一起可以形成饱和杂环, 该杂环任选被 OH 或芳基或氨基酸残基取代;

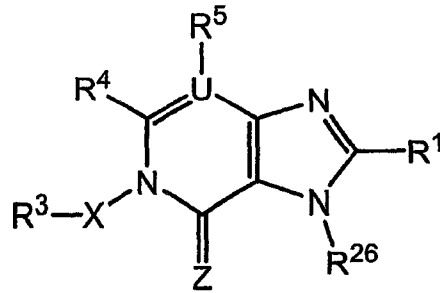
Z 选自  $(=O)$ 、 $(=S)$  和  $(=NR^{27})$ ;

$R^{25}$  选自 H,  $C_{1-18}$  烷基, 优选  $C_{1-4}$  烷基;  $C_{3-10}$  环烷基, 如  $C_{5-10}$  二环烷基;  $C_{3-10}$  环烯基;  $(C_{3-8} \text{ 环烷基})-C_{1-3}$  烷基; 芳基, 如苯基; 5 或 6 元杂环, 如吡啶基; 烷基芳基, 如苄基; 且所述的  $C_{1-18}$  烷基, 优选  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  环烯基、 $(C_{3-8} \text{ 环烷基})-C_{1-3}$  烷基、 $C_{5-10}$  二环烷基、金刚烷基、苯基、吡啶基和苄基中的每一个任选被  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤素、 $CH_2OH$ 、羟苄基和 OH 中每一个的 1-4 个取代; 和具有 3 到 7 个碳原子的杂环, 优选饱和杂环, 其中的杂原子是 S、 $S(O)$  或  $S(O)_2$ , 通过至少 2 个杂环碳原子与咪唑并吡啶基环氮原子分离; 和

$R^{27}$  选自 H、 $C_{1-18}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $(C_{3-10} \text{ 环烷基})-C_{1-6}$  烷基; 芳

基；芳基烷基，如苄基。

本发明第九方面的实施方案涉及式(A3)化合物、药学上可接受的组合物、盐、互变异构体、多晶型物和异构体，及其在病毒感染的治疗中的应用，或涉及制备用于治疗病毒感染的药物。



(A3)

其中

U 是 N；

R<sup>1</sup> 选自氢；未被取代或被一个或多个 R<sup>6</sup> 取代的芳基，未被取代或被一个或多个 R<sup>6</sup> 取代的杂环，未被取代或被一个或多个 R<sup>6</sup> 取代的 C<sub>3-10</sub> 环烷基，和未被取代或被一个或多个 R<sup>6</sup> 取代的 C<sub>4-10</sub> 环烯基；

X 选自二价的、饱和或不饱和的、取代或未取代的 C<sub>1-10</sub> 烃基，其任选在主链中包括一个或多个杂原子(条件是杂原子不与核的 N 相连)，所述杂原子选自 O、S 和 N；例如 C<sub>1-6</sub> 亚烷基，(例如 -CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-NR<sup>10</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-、C<sub>3-10</sub> 亚环烷基、C<sub>2-6</sub> 亚烯基(例如 -CH=CH-CH<sub>2</sub>-)、C<sub>2-6</sub> 亚炔基；

R<sup>3</sup> 选自芳基；芳基氧基；芳基硫基；芳基-NR<sup>10</sup>-；5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环；且各个所述的芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基-NR<sup>10</sup>-、5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环任选被一个或多个 R<sup>17</sup> 取代；C<sub>3-10</sub> 环烷基、氧基环烷基或硫代环烷基；C<sub>4-10</sub> 环烯基，条件是双键不能与氮相邻；H，条件是如果 X 是亚烷基、亚烯基或亚炔基，那么 X 包含至少 5 个碳原子；



$R^4$  独立地选自氢,  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{2-18}$  炔基;  $C_{1-18}$  烷氧基;  $C_{1-18}$  烷硫基; 卤素; OH; CN;  $NO_2$ ;  $NR^7R^8$ ;  $OCF_3$ ; 卤代烷基;  $C(=O)R^9$ ;  $C(=S)R^9$ ; SH; 芳基; 芳基氧基; 芳基硫基; 芳基烷基;  $C_{1-18}$  羟基烷基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{3-10}$  环烷氧基;  $C_{3-10}$  环烷硫基;  $C_{3-10}$  环烯基;  $C_{3-10}$  环炔基; 5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环; 任选地,  $R^4$  不是 OH、SH、硫代或氧代;

$R^5$  独立地不存在, 或选自氢;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{2-18}$  炔基;  $C_{1-18}$  烷氧基;  $C_{1-18}$  烷硫基; 卤素; OH; CN;  $NO_2$ ;  $NR^7R^8$ ;  $OCF_3$ ; 卤代烷基;  $C(=O)R^9$ ;  $C(=S)R^9$ ; SH; 芳基; 芳基氧基; 芳基硫基; 芳基烷基;  $C_{1-18}$  羟基烷基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{3-10}$  环烷氧基;  $C_{3-10}$  环烷硫基;  $C_{3-10}$  环烯基;  $C_{3-10}$  环炔基; 5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环;

各个  $R^6$  和  $R^{17}$  独立地选自氢;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{2-18}$  炔基;  $C_{1-18}$  烷氧基;  $C_{1-18}$  烷硫基;  $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  环烯基或  $C_{3-10}$  环炔基; 卤素; OH; CN;  $NO_2$ ;  $NR^7R^8$ ;  $OCF_3$ ; 卤代烷基;  $C(=O)R^9$ ;  $C(=S)R^9$ ; SH; 芳基; 芳基氧基; 芳基硫基; 芳基烷基; 芳基烷氧基(任选是羟苄基); 芳基烷硫基(任选是苄硫基); 5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环;  $C_{1-18}$  羟基烷基; 且各个所述的芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基烷基、芳基烷氧基(任选是羟苄基)、芳基烷硫基(任选是苄硫基)、5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环、 $C_{1-18}$  羟基烷基任选被 1 个或多个  $R^{19}$  取代;

各个  $R^7$  和  $R^8$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{1-18}$  烯基; 芳基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基; 5-6 元杂环;  $C(=O)R^{12}$ ;  $C(=S)R^{12}$ ; 通过其羧基连接的氨基酸残基; 择一地,  $R^7$  和  $R^8$  与它们连接的氮一起组合形成 5-6 元杂环;

各个  $R^9$  和  $R^{18}$  独立地选自 H; OH;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基;  $C_{1-18}$  烷氧基;  $NR^{15}R^{16}$ ; 芳基, 通过其氨基连接的氨基酸残基;

各个  $R^{10}$  和  $R^{11}$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{1-18}$  烯基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基; 芳基;  $C(=O)R^{12}$ ; 5-6 元杂环; 通过其羧基连接的

**氨基酸残基;**

$R^{12}$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基; 芳基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基; 通过其氨基连接的氨基酸残基;

各个  $R^{15}$  和  $R^{16}$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{2-18}$  炔基; 芳基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基; 通过其羧基连接的氨基酸残基;

$R^{19}$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基, 优选  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{2-18}$  炔基;  $C_{1-18}$  烷氧基, 优选  $C_{1-6}$  烷氧基;  $C_{1-18}$  烷硫基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基;  $C_{4-10}$  环炔基; 卤素; OH; CN;  $NO_2$ ;  $NR^{20}R^{21}$ ;  $OCF_3$ ; 卤代烷基;  $C(=O)R^{22}$ ;  $C(=S)R^{22}$ ; SH;  $C(=O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $N(H)S(O)(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ; 芳基; 芳基氧基; 芳基硫基; 芳基烷基; 以及被 1 个或多个卤素取代的各个所述的芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基烷基, 尤其是被 1-2 个卤素取代的苯基; 羟基烷基; 5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环, 其各自未被取代或被 1 个或多个卤素取代;

各个  $R^{20}$  和  $R^{21}$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基, 优选  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{2-18}$  炔基; 芳基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基;  $C(=O)R^{12}$ ,  $C(=S)R^{12}$ ;

$R^{22}$  独立地选自 H; OH;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{1-18}$  烷氧基;  $NR^{23}R^{24}$ ; 芳基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基;

各个  $R^{23}$  和  $R^{24}$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基, 优选  $C_{2-3}$  烷基, 其中的  $C_{2-3}$  烷基与  $R^{22}$  的 N 一起可以形成饱和杂环, 该杂环任选被 OH 或芳基或氨基酸残基取代;

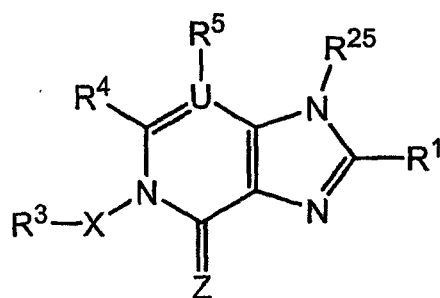
Z 选自  $(=O)$ 、 $(=S)$  和  $(=NR^{27})$ ;

$R^{26}$  选自 H,  $C_{1-18}$  烷基, 优选  $C_{1-4}$  烷基;  $C_{3-10}$  环烷基, 如  $C_{5-10}$  二环烷基;  $C_{3-10}$  环烯基;  $(C_{3-8} \text{ 环烷基})-C_{1-3}$  烷基; 芳基, 如苯基; 5 或 6 元杂环, 如吡啶基; 烷基芳基, 如苄基; 并且所述的  $C_{1-18}$  烷基, 优选  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  环烯基、 $(C_{3-8} \text{ 环烷基})-C_{1-3}$  烷基、 $C_{5-10}$  二环烷基、金刚烷基、苯基、吡啶基和苄基中的每一个任选被  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤素、 $CH_2OH$ 、羟苄基和 OH 中每一个的 1-4 个取代; 和具有 3-7 个碳原子的杂环, 优选饱和杂环, 其中的杂原子是 S、 $S(O)$  或  $S(O)_2$ , 通过至少 2 个杂环碳原子与咪唑并吡啶基环氮原子分

离；和

$R^{27}$  选自 H、 $C_{1-18}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、( $C_{3-10}$  环烷基)- $C_{1-6}$  烷基；芳基；芳基烷基，如苄基。

本发明第十方面的实施方案涉及式(A2)化合物、其药学上可接受的组合物、盐、互变异构体、多晶型物和异构体，及其在病毒感染的治疗中的应用，或涉及制备用于治疗病毒感染的药物



(A2)

其中

U 是 N；

$R^1$  选自氢；未被取代或被一个或多个  $R^6$  取代的芳基，未被取代或被一个或多个  $R^6$  取代的杂环，未被取代或被一个或多个  $R^6$  取代的  $C_{3-10}$  环烷基，和未被取代或被一个或多个  $R^6$  取代的  $C_{4-10}$  环烯基；

X 选自二价的、饱和或不饱和的、取代或未取代的  $C_1-C_{10}$  烃基，其任选在主链中包括一个或多个杂原子(条件是杂原子不与核的 N 相连)，所述杂原子选自 O、S 和 N；如  $C_{1-6}$  亚烷基，(例如  $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_{2-4}-O-(CH_2)_{2-4}-$ 、 $-(CH_2)_{2-4}-S-(CH_2)_{2-4}-$ 、 $-(CH_2)_{2-4}-NR^{10}-(CH_2)_{2-4}-$ 、 $C_{3-10}$  亚环烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基(例如  $-CH=CH-CH_2-$ )、 $C_{2-6}$  亚炔基；

$R^2$  选自氢， $C_{1-18}$  烷基； $C_{2-18}$  烯基； $C_{2-18}$  炔基； $C_{1-18}$  烷氧基； $C_{1-18}$  烷硫基；卤素；OH；CN； $NO_2$ ； $NR^7R^8$ ； $OCF_3$ ；卤代烷基； $C(=O)R^9$ ； $C(=S)R^9$ ；SH；芳基；芳基氧基；芳基硫基；芳基烷基； $C_{1-18}$  羟基烷基； $C_{3-10}$  环烷基； $C_{3-10}$  环烷氧基； $C_{3-10}$  环烷硫基； $C_{3-10}$  环烯基； $C_{3-10}$  环炔基；5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环；

$R^3$  选自芳基; 芳基氧基; 芳基硫基; 芳基- $NR^{10}$ -; 5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环; 且各个所述的芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基- $NR^{10}$ -、5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环任选被一个或多个  $R^{17}$  取代;  $C_{3-10}$  环烷基、氧基环烷基或硫代环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基, 条件是双键不能与氮相邻; H, 条件是如果 X 是亚烷基、亚烯基或亚炔基, 那么 X 包含至少 5 个碳原子;

$R^5$  独立地不存在, 或选自氢;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{2-18}$  炔基;  $C_{1-18}$  烷氧基;  $C_{1-18}$  烷硫基; 卤素; OH; CN;  $NO_2$ ;  $NR^7R^8$ ;  $OCF_3$ ; 卤代烷基;  $C(=O)R^9$ ;  $C(=S)R^9$ ; SH; 芳基; 芳基氧基; 芳基硫基; 芳基烷基;  $C_{1-18}$  羟基烷基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{3-10}$  环烷氧基;  $C_{3-10}$  环烷硫基;  $C_{3-10}$  环烯基;  $C_{3-10}$  环炔基; 5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环;

各个  $R^6$  和  $R^{17}$  独立地选自氢;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{2-18}$  炔基;  $C_{1-18}$  烷氧基;  $C_{1-18}$  烷硫基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{3-10}$  环烯基或  $C_{3-10}$  环炔基; 卤素; OH; CN;  $NO_2$ ;  $NR^7R^8$ ;  $OCF_3$ ; 卤代烷基;  $C(=O)R^9$ ;  $C(=S)R^9$ ; SH; 芳基; 芳基氧基; 芳基硫基; 芳基烷基; 芳基烷氧基(任选是羟苄基); 芳基烷硫基(任选是苄硫基); 5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环;  $C_{1-18}$  羟基烷基; 且各个所述的芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基烷基、芳基烷氧基(任选是羟苄基)、芳基烷硫基(任选是苄硫基)、5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环、 $C_{1-18}$  羟基烷基任选被 1 个或多个  $R^{19}$  取代;

各个  $R^7$  和  $R^8$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{1-18}$  烯基; 芳基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基; 5-6 元杂环;  $C(=O)R^{12}$ ;  $C(=S)R^{12}$ ; 通过其羧基连接的氨基酸残基; 择一地,  $R^7$  和  $R^8$  与它们连接的氮一起组合形成 5-6 元杂环;

各个  $R^9$  和  $R^{18}$  独立地选自 H; OH;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基;  $C_{1-18}$  烷氧基;  $NR^{15}R^{16}$ ; 芳基, 通过其氨基连接的氨基酸残基;

各个  $R^{10}$  和  $R^{11}$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{1-18}$  烯基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基; 芳基;  $C(=O)R^{12}$ ; 5-6 元杂环; 通过其羧基连接的

**氨基酸残基;**

$R^{12}$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基; 芳基;  $C_{3-10}$  环烷基;  
 $C_{4-10}$  环烯基; 通过其氨基连接的氨基酸残基;

各个  $R^{15}$  和  $R^{16}$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{2-18}$  炔基;  
 芳基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基; 通过其羧基连接的氨基酸残基;

$R^{19}$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基, 优选  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{2-18}$   
 炔基;  $C_{1-18}$  烷氧基, 优选  $C_{1-6}$  烷氧基;  $C_{1-18}$  烷硫基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$   
 环烯基;  $C_{4-10}$  环炔基; 卤素; OH; CN;  $NO_2$ ;  $NR^{20}R^{21}$ ;  $OCF_3$ ; 卤  
 代烷基;  $C(=O)R^{22}$ ;  $C(=S)R^{22}$ ; SH;  $C(=O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ,  $N(H)S(O)(O)(C_{1-6}$   
 $\text{烷基})$ ; 芳基; 芳基氧基; 芳基硫基; 芳基烷基; 以及被 1 个或多个卤  
 素取代的各个所述的芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基烷基, 尤其是  
 被 1-2 个卤素取代的苯基; 羟基烷基; 5 或 6 元杂环、含氧杂环或含  
 硫杂环, 各自未被取代或被 1 个或多个卤素取代;

各个  $R^{20}$  和  $R^{21}$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基, 优选  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{2-18}$   
 烯基;  $C_{2-18}$  炔基; 芳基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基;  $C(=O)R^{12}$ ,  $C(=S)R^{12}$ ;

$R^{22}$  独立地选自 H; OH;  $C_{1-18}$  烷基;  $C_{2-18}$  烯基;  $C_{1-18}$  烷氧基;  
 $NR^{23}R^{24}$ ; 芳基;  $C_{3-10}$  环烷基;  $C_{4-10}$  环烯基;

各个  $R^{23}$  和  $R^{24}$  独立地选自 H;  $C_{1-18}$  烷基, 优选  $C_{2-3}$  烷基, 其中  
 $C_{2-3}$  烷基与  $R^{22}$  的 N 一起可以形成饱和杂环, 该杂环任选被 OH 或芳  
 基或氨基酸残基取代;

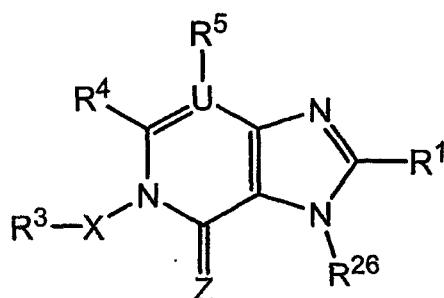
Z 选自  $(=O)$ 、 $(=S)$  和  $(=NR^{27})$ ;

$R^{25}$  选自 H,  $C_{1-18}$  烷基, 优选  $C_{1-4}$  烷基;  $C_{3-10}$  环烷基, 如  $C_{5-10}$  二  
 环烷基;  $C_{3-10}$  环烯基;  $(C_{3-8} \text{ 环烷基})-C_{1-3}$  烷基; 芳基, 如苯基; 5 或 6  
 元杂环, 如吡啶基; 烷基芳基, 如苄基; 且所述的  $C_{1-18}$  烷基, 优选  
 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  环烯基、 $(C_{3-8} \text{ 环烷基})-C_{1-3}$  烷基、 $C_{5-10}$   
 二环烷基、金刚烷基、苯基、吡啶基和苄基中的每一个任选被  $C_{1-6}$  烷  
 基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤素、 $CH_2OH$ 、羟苄基和 OH 中每一个的 1-4 个取  
 代; 和具有 3 到 7 个碳原子的杂环, 优选饱和杂环, 其中杂原子是 S、  
 $S(O)$  或  $S(O)_2$ , 通过至少 2 个杂环碳原子与咪唑并吡啶基环氮原子分

离；和

$R^{27}$  选自 H、 $C_{1-18}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、( $C_{3-10}$  环烷基)- $C_{1-6}$  烷基；芳基；芳基烷基，如苄基；

本发明第十一方面的实施方案涉及式(A3)化合物、其药学上可接受的组合物、盐、互变异构体、多晶型物和异构体，及其在病毒感染的治疗中的应用，或涉及制备用于治疗病毒感染的药物



(A3)

其中

U 是 N；

$R^1$  选自氢；未被取代或被一个或多个  $R^6$  取代的芳基，未被取代或被一个或多个  $R^6$  取代的杂环，未被取代或被一个或多个  $R^6$  取代的  $C_{3-10}$  环烷基，和未被取代或被一个或多个  $R^6$  取代的  $C_{4-10}$  环烯基；

X 选自二价的、饱和或不饱和的、取代或未取代的  $C_1-C_{10}$  烃基，其在主链中任选包括一个或多个杂原子(条件是杂原子不与核的 N 相连)，所述杂原子选自 O、S 和 N；例如  $C_{1-6}$  亚烷基，(例如  $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ )、 $-(CH_2)_{2-4}-O-(CH_2)_{2-4}-$ 、 $-(CH_2)_{2-4}-S-(CH_2)_{2-4}-$ 、 $-(CH_2)_{2-4}-NR^{10}-(CH_2)_{2-4}-$ 、 $C_{3-10}$  亚环烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基(例如  $-CH=CH-CH_2-$ )、 $C_{2-6}$  亚炔基；

$R^2$  独立地选自氢， $C_{1-18}$  烷基； $C_{2-18}$  烯基； $C_{2-18}$  炔基； $C_{1-18}$  烷氧基； $C_{1-18}$  烷硫基；卤素；OH；CN； $NO_2$ ； $NR^7R^8$ ； $OCF_3$ ；卤代烷基； $C(=O)R^9$ ； $C(=S)R^9$ ；SH；芳基；芳基氧基；芳基硫基；芳基烷基； $C_{1-18}$  羟基烷基； $C_{3-10}$  环烷基； $C_{3-10}$  环烷氧基； $C_{3-10}$  环烷硫基； $C_{3-10}$  环烯基； $C_{3-10}$

环炔基；5或6元杂环、含氧杂环或含硫杂环；

$R^3$ 选自芳基；芳基氧基；芳基硫基；芳基- $NR^{10}$ -；5或6元杂环、含氧杂环或含硫杂环；且各个所述的芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基- $NR^{10}$ -、5或6元杂环、含氧杂环或含硫杂环任选被一个或多个 $R^{17}$ 取代； $C_{3-10}$ 环烷基、氧基环烷基或硫代环烷基； $C_{4-10}$ 环烯基，条件是双键不能与氮相邻；H，条件是如果X是亚烷基、亚烯基或亚炔基，那么X包含至少5个碳原子；

$R^5$ 独立地不存在，或选自氢； $C_{1-18}$ 烷基； $C_{2-18}$ 烯基； $C_{2-18}$ 炔基； $C_{1-18}$ 烷氧基； $C_{1-18}$ 烷硫基；卤素；OH；CN； $NO_2$ ； $NR^7R^8$ ； $OCF_3$ ；卤代烷基； $C(=O)R^9$ ； $C(=S)R^9$ ；SH；芳基；芳基氧基；芳基硫基；芳基烷基； $C_{1-18}$ 羟基烷基； $C_{3-10}$ 环烷基； $C_{3-10}$ 环烷氧基； $C_{3-10}$ 环烷硫基； $C_{3-10}$ 环烯基； $C_{3-10}$ 环炔基；5或6元杂环、含氧杂环或含硫杂环；

各个 $R^6$ 和 $R^{17}$ 独立地选自氢； $C_{1-18}$ 烷基； $C_{2-18}$ 烯基； $C_{2-18}$ 炔基； $C_{1-18}$ 烷氧基； $C_{1-18}$ 烷硫基； $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{3-10}$ 环烯基或 $C_{3-10}$ 环炔基；卤素；OH；CN； $NO_2$ ； $NR^7R^8$ ； $OCF_3$ ；卤代烷基； $C(=O)R^9$ ； $C(=S)R^9$ ；SH；芳基；芳基氧基；芳基硫基；芳基烷基；芳基烷氧基(任选是羟苄基)；芳基烷硫基(任选是苄硫基)；5或6元杂环、含氧杂环或含硫杂环； $C_{1-18}$ 羟基烷基；且各个所述的芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基烷基、芳基烷氧基(任选是羟苄基)、芳基烷硫基(任选是苄硫基)、5或6元杂环、含氧杂环或含硫杂环、 $C_{1-18}$ 羟基烷基任选被1个或多个 $R^{19}$ 取代；

各个 $R^7$ 和 $R^8$ 独立地选自H； $C_{1-18}$ 烷基； $C_{1-18}$ 烯基；芳基； $C_{3-10}$ 环烷基； $C_{4-10}$ 环烯基；5-6元杂环； $C(=O)R^{12}$ ； $C(=S)R^{12}$ ；通过其羧基连接的氨基酸残基；择一地， $R^7$ 和 $R^8$ 与它们连接的氮一起组合形成5-6元杂环；

各个 $R^9$ 和 $R^{18}$ 独立地选自H；OH； $C_{1-18}$ 烷基； $C_{2-18}$ 烯基； $C_{3-10}$ 环烷基； $C_{4-10}$ 环烯基； $C_{1-18}$ 烷氧基； $NR^{15}R^{16}$ ；芳基，通过其氨基连接的氨基酸残基；

各个 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 独立地选自H； $C_{1-18}$ 烷基； $C_{1-18}$ 烯基； $C_{3-10}$ 环烷

基; C<sub>4-10</sub> 环烯基; 芳基; C(=O)R<sup>12</sup>; 5-6 元杂环; 通过其羧基连接的氨基酸残基;

R<sup>12</sup> 独立地选自 H; C<sub>1-18</sub> 烷基; C<sub>2-18</sub> 烯基; 芳基; C<sub>3-10</sub> 环烷基; C<sub>4-10</sub> 环烯基; 通过其氨基连接的氨基酸残基;

各个 R<sup>15</sup> 和 R<sup>16</sup> 独立地选自 H; C<sub>1-18</sub> 烷基; C<sub>2-18</sub> 烯基; C<sub>2-18</sub> 炔基; 芳基; C<sub>3-10</sub> 环烷基; C<sub>4-10</sub> 环烯基; 通过其羧基连接的氨基酸残基;

R<sup>19</sup> 独立地选自 H; C<sub>1-18</sub> 烷基, 优选 C<sub>1-6</sub> 烷基; C<sub>2-18</sub> 烯基; C<sub>2-18</sub> 炔基; C<sub>1-18</sub> 烷氧基, 优选 C<sub>1-6</sub> 烷氧基; C<sub>1-18</sub> 烷硫基; C<sub>3-10</sub> 环烷基; C<sub>4-10</sub> 环烯基; C<sub>4-10</sub> 环炔基; 卤素; OH; CN; NO<sub>2</sub>; NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>; OCF<sub>3</sub>; 卤代烷基; C(=O)R<sup>22</sup>; C(=S)R<sup>22</sup>; SH; C(=O)N(C<sub>1-6</sub> 烷基), N(H)S(O)(O)(C<sub>1-6</sub> 烷基); 芳基; 芳基氧基; 芳基硫基; 芳基烷基; 以及被 1 个或多个卤素取代的各个所述的芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基烷基, 尤其是被 1-2 个卤素取代的苯基; 羟基烷基; 5 或 6 元杂环、含氧杂环或含硫杂环, 各自未被取代或被 1 个或多个卤素取代;

各个 R<sup>20</sup> 和 R<sup>21</sup> 独立地选自 H; C<sub>1-18</sub> 烷基, 优选 C<sub>1-6</sub> 烷基; C<sub>2-18</sub> 烯基; C<sub>2-18</sub> 炔基; 芳基; C<sub>3-10</sub> 环烷基; C<sub>4-10</sub> 环烯基; C(=O)R<sup>12</sup>, C(=S)R<sup>12</sup>;

R<sup>22</sup> 独立地选自 H; OH; C<sub>1-18</sub> 烷基; C<sub>2-18</sub> 烯基; C<sub>1-18</sub> 烷氧基; NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>; 芳基; C<sub>3-10</sub> 环烷基; C<sub>4-10</sub> 环烯基;

各个 R<sup>23</sup> 和 R<sup>24</sup> 独立地选自 H; C<sub>1-18</sub> 烷基, 优选 C<sub>2-3</sub> 烷基, 其中 C<sub>2-3</sub> 烷基与 R<sup>22</sup> 的 N 一起可以形成饱和杂环, 该杂环任选被 OH 或芳基或氨基酸残基取代;

Z 选自 (=O)、(=S) 和 (=NR<sup>27</sup>);

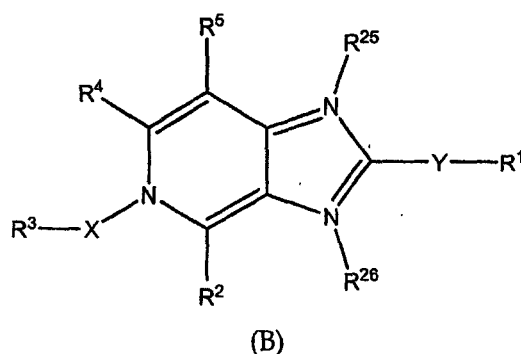
R<sup>26</sup> 选自 H, C<sub>1-18</sub> 烷基, 优选 C<sub>1-4</sub> 烷基; C<sub>3-10</sub> 环烷基, 如 C<sub>5-10</sub> 二环烷基; C<sub>3-10</sub> 环烯基; (C<sub>3-8</sub> 环烷基)-C<sub>1-3</sub> 烷基; 芳基, 如苯基; 5 或 6 元杂环, 如吡啶基; 烷基芳基, 如苄基; 且所述的 C<sub>1-18</sub> 烷基, 优选 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烯基、(C<sub>3-8</sub> 环烷基)-C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>5-10</sub> 二环烷基、金刚烷基、苯基、吡啶基和苄基中的每一个任选被 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、卤素、CH<sub>2</sub>OH、羟苄基和 OH 中每一个的 1-4 个取代; 和具有 3 到 7 个碳原子的杂环, 优选饱和杂环, 其中杂原子是 S、



S(O)或 S(O)<sub>2</sub>, 通过至少 2 个杂环碳原子与咪唑并吡啶基环氮原子分离; 和

R<sup>27</sup> 选自 H、C<sub>1-18</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、(C<sub>3-10</sub> 环烷基)-C<sub>1-6</sub> 烷基; 芳基; 芳基烷基, 如苄基。

本发明第十二方面的实施方案涉及通式(B)化合物、其药学上可接受的组合物、及其抗病毒应用。



其中:

R<sup>1</sup> 选自芳基、杂环、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>4-10</sub> 环烯基和 C<sub>4-10</sub> 环炔基, 其中各自任选被 1 或 2 个 R<sup>6</sup> 取代;

Y 是键;

R<sup>2</sup> 和 R<sup>4</sup> 独立地选自氢、C<sub>1-18</sub> 烷基、C<sub>2-18</sub> 烯基、C<sub>2-18</sub> 炔基、C<sub>1-18</sub> 烷氧基、C<sub>1-18</sub> 烷硫基、卤素、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、卤代烷氧基、卤代烷基、-C(=O)R<sup>9</sup>、-C(=S)R<sup>9</sup>、SH、芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基烷基、C<sub>1-18</sub> 羟基烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷氧基、C<sub>3-10</sub> 环烷硫基、C<sub>3-10</sub> 环烯基、C<sub>7-10</sub> 环炔基或杂环, 条件是当 R<sup>25</sup> 或 R<sup>26</sup> 中的一个存在时, 那么 R<sup>2</sup> 或 R<sup>4</sup> 选自(=O)、(=S)和=NR<sup>27</sup>; 条件是 R<sup>2</sup> 不是 OH、SH、硫代或氧代;

X 选自 C<sub>1-3</sub> 亚烷基、C<sub>2-3</sub> 亚烯基或 C<sub>2-3</sub> 亚炔基;

R<sup>3</sup> 选自芳基、芳基氧基、芳基硫基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基-N(R<sup>10</sup>)-或杂环, 其中各自任选被至少一个 R<sup>17</sup> 取代, 条件是对于环烯基来说, 双键不与氮相邻;

R<sup>5</sup> 独立地不存在, 或选自氢、C<sub>1-18</sub> 烷基、C<sub>2-18</sub> 烯基、C<sub>2-18</sub> 炔基、C<sub>1-18</sub> 烷氧基、C<sub>1-18</sub> 烷硫基、卤素、-OH、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、卤代

烷氧基、卤代烷基、 $-C(=O)R^9$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、 $-C(=S)R^9$ 、SH、芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基烷基、 $C_{1-18}$ 羟基烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{3-10}$ 环烷氧基、 $C_{3-10}$ 环烷硫基、 $C_{3-10}$ 环烯基、 $C_{7-10}$ 环炔基或杂环；

$R^6$ 选自氢、 $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{2-18}$ 烯基、 $C_{2-18}$ 炔基、 $C_{1-18}$ 烷氧基、 $C_{1-18}$ 烷硫基、 $C_{1-18}$ 烷基亚砷、 $C_{1-18}$ 烷基砷、 $C_{1-18}$ 卤代-烷基、 $C_{2-18}$ 卤代-烯基、 $C_{2-18}$ 卤代-炔基、 $C_{1-18}$ 卤代-烷氧基、 $C_{1-18}$ 卤代-烷硫基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{3-10}$ 环烯基、 $C_{7-10}$ 环炔基、卤素、OH、CN、氰基烷基、 $-CO_2R^{18}$ 、 $NO_2$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $C_{1-18}$ 卤代烷基、 $C(=O)R^{18}$ 、 $C(=S)R^{18}$ 、SH、芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基亚砷、芳基砷、芳基氮磺酰、芳基( $C_{1-18}$ )烷基、芳基( $C_{1-18}$ )烷氧基、芳基( $C_{1-18}$ )烷硫基、杂环、 $C_{1-18}$ 羟基烷基，其中各自可任选被至少1个 $R^{19}$ 取代；

$R^7$ 和 $R^8$ 独立地选自氢、 $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{1-18}$ 烯基、芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{4-10}$ 环烯基、杂环、 $-C(=O)R^{12}$ ； $-C(=S)R^{12}$ ，通过其羧基连接的氨基酸残基，或其中 $R^7$ 和 $R^8$ 与氮一起形成杂环；

$R^9$ 和 $R^{18}$ 独立地选自氢、OH、 $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{2-18}$ 烯基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{4-10}$ 环烯基、 $C_{1-18}$ 烷氧基、 $-NR^{15}R^{16}$ 、芳基、通过氨基酸的氨基连接的氨基酸残基、 $CH_2OCH(=O)R^{9a}$ 或 $CH_2OC(=O)OR^{9a}$ ，其中 $R^{9a}$ 是 $C_1-C_{12}$ 烷基、 $C_6-C_{20}$ 芳基、 $C_6-C_{20}$ 烷基芳基或 $C_6-C_{20}$ 芳烷基；

$R^{10}$ 和 $R^{11}$ 独立地选自氢、 $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{2-18}$ 烯基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{4-10}$ 环烯基、芳基、 $-C(=O)R^{12}$ 、杂环或氨基酸残基；

$R^{12}$ 选自氢、 $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{2-18}$ 烯基、芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{4-10}$ 环烯基或氨基酸残基；

$R^{15}$ 和 $R^{16}$ 独立地选自氢、 $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{2-18}$ 烯基、 $C_{2-18}$ 炔基、芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{4-10}$ 环烯基或氨基酸残基；

$R^{17}$ 独立地是M-Q-，其中，M是任选被1个或多个 $R^{19}$ 取代的环，和Q是键或是将M与 $R^3$ 连接的连接基团，它具有1到10个选自C的原子和任选1个或多个O、N或S原子，并且任选被1个或多个 $R^{19}$ 取代；

$R^{19}$ 选自氢、 $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{2-18}$ 烯基、 $C_{2-18}$ 炔基、 $C_{1-18}$ 烷氧基、 $C_{2-18}$

烯氧基、 $C_{2-18}$ 炔氧基、 $C_{1-18}$ 烷硫基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{4-10}$ 环烯基、 $C_{4-10}$ 环炔基、卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、氰基烷基、 $-NO_2$ 、 $-NR^{20}R^{21}$ 、 $C_{1-18}$ 卤代烷基、 $C_{1-18}$ 卤代烷氧基、 $-C(=O)R^{18}$ 、 $-C(=O)OR^{18}$ 、 $-O$ 烯基  $C(=O)OR^{18}$ 、 $-O$ 烷基  $C(=O)NR^{20}R^{21}$ 、 $-O$ 烷基  $OC(=O)R^{18}$ 、 $-C(=S)R^{18}$ 、 $SH$ 、 $-C(=O)N(C_{1-6}$ 烷基)、 $-N(H)S(O)(O)(C_{1-6}$ 烷基)、芳基、杂环、 $C_{1-18}$ 烷基砷、芳基亚砷、芳基氨磺酰、芳基( $C_{1-18}$ )烷氧基、芳基氧基、芳基( $C_{1-18}$ 烷基)氧、芳基硫基、芳基( $C_{1-18}$ )烷硫基或芳基( $C_{1-18}$ )烷基，其各自可任选被 1 个或多个  $=O$ 、 $NR^{20}R^{21}$ 、 $CN$ 、 $C_{1-18}$ 烷氧基、杂环、 $C_{1-18}$ 卤代烷基、杂环烷基、通过烷基、烷氧基烷氧基或卤素与  $R^{17}$  连接的杂环取代；

$R^{20}$  和  $R^{21}$  独立地选自氢、 $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{2-18}$ 烯基、 $C_{2-18}$ 炔基、芳基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{4-10}$ 环烯基、 $-C(=O)R^{12}$  或  $-C(=S)R^{12}$ ；

$R^{25}$  和  $R^{26}$  独立地不存在，或选自氢、 $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、芳基和杂环，其各自任选独立地被 1 到 4 个  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤素、 $CH_2OH$ 、苄氧基和  $OH$  取代；和

$R^{27}$  选自氢、 $C_{1-18}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、( $C_{3-10}$ 环烷基)- $C_{1-6}$ 烷基、芳基和芳基  $C_{1-18}$ 烷基，

及其盐、互变异构体、多晶型物、异构体和溶剂合物。

以上各种实施方案代表了化合物的亚组。然而可以理解的是，本发明化合物还包括了其它亚组，其中，不同的取代基与任何前述亚组是混合的和匹配的，即，落入本发明范围之内的其它种类的化合物任选将包含来自主要实施方案(权利要求 1)中的  $R^{19}$ ，同时还有来自其它已公开的实施方案中的较窄范围的  $Y$  基团(例如  $Y=键$ )，以任何组合或排列方式。

### 实用性

本发明化合物或这些化合物在体内产生的代谢产物有很多用途。除了其它领域之外，它们在免疫学、色谱法、诊断学和治疗学中是有用的。

本发明的通式化合物与免疫原性多肽缀合，该多肽作为引发能够与多肽、与化合物、或与其保留了免疫识别的表位(抗体结合位点)的代谢产物特异结合的抗体的试剂。因此，这些免疫原性组分作为中间产物在用于诊断、质量控制等的抗体的制备中是有用的，或在本发明通式化合物或其新的代谢产物的分析中是有用的。该化合物能用于产生对抗在其它方面非免疫原性的多肽的抗体，这是因为该化合物能用作半抗原位点，刺激免疫反应，它与未经修饰的缀合蛋白质交叉反应。

本发明通式化合物与诸如白蛋白或匙孔血蓝蛋白等免疫原性多肽的缀合物通常能用作免疫原。多肽在与表示氨基酸的相同的位点缀合。上述代谢产物可保留与本发明化合物相当大程度的免疫交叉反应性。因此，本发明的抗体将能够与本发明未受保护的化合物结合，而不与受保护的化合物结合。择一地，代谢产物将能够与受保护的化合物和/或代谢产物结合，而不与本发明受保护的化合物结合，或者将能够与它们中的任何一个或全部三个特异结合。希望抗体与天然存在的物质基本上不会有交叉反应。在特定的分析条件下，对于足以干扰分析结果的特定分析物来说，大量的交叉反应性是反应性的。

本发明的免疫原包含具有与免疫原性物质结合的需要表位的本发明化合物。在本发明上下文中，该结合意味着共价结合形成免疫原性缀合物(当适用时)或非共价结合物质的混合物，或以上的组合。免疫原性物质包括佐剂，如弗氏佐剂，免疫原性蛋白质，如病毒、细菌、酵母、植物和动物多肽，尤其是匙孔血蓝蛋白、血清白蛋白、牛甲状腺球蛋白或大豆胰蛋白酶抑制剂，和免疫原性多糖。典型地，通过使用多功能(通常是双功能)交联剂，具有希望的表位结构的化合物与免疫原性多肽或多糖共价缀合。制备半抗原免疫原的方法本身是常规的，并且迄今为止所用的将半抗原缀合到免疫原性多肽等的任何方法在此也是适用的，考虑到前体或水解产物上的官能团，该官能团对于交联和有可能产生对正被讨论的相对于免疫原性物质的表位特异的抗体是有用的。

典型地，多肽与远离被识别的表位的本发明化合物上的位点缀合。

以常规方式制备缀合物。例如，交联剂 N-羟基琥珀酰亚胺、琥珀酸酐或  $\text{alkN}=\text{C}=\text{Nalk}$  在制备本发明的缀合物中是有用的。该缀合物包含通过键或 1-100 个、典型地 1-25 个、更典型地 1-10 个碳原子的连接基团与免疫原性物质相连的本发明化合物。使用色谱法等方法从原料和副产物中分离缀合物，然后无菌过滤，装入小玻璃瓶中进行储存。

动物通常被按常规方式制备的免疫原性缀合物或衍生物和抗血清或单克隆抗体免疫。

本发明化合物作为连接体、间隔基团或亲和力(典型地是疏水的)部分在制备亲和力吸收基质中是有用的。本发明化合物任选与不溶性基质共价键合，并用于亲和色谱法分离，这取决于化合物基团的性质，例如具有悬挂芳基的化合物在制备疏水性亲和柱中是有用的。

它们作为连接体和间隔基团在制备用于过程控制的固定化酶中，或在制备免疫测定试剂中也是有用的。本文的化合物包含适合作为交联所需物质的位点的官能团。例如，将诸如激素、肽、抗体、药物等亲和试剂与不溶性基质连接是常规的。这些不溶试剂以已知方式用于为亲和试剂从制备好的制剂、诊断样品和其它不纯混合物中吸收结合配体。类似地，固定化酶用于执行催化转化，酶被温和回收。在制备诊断试剂中，双功能化合物通常用于将分析物与可检测基团连接。

本发明化合物标记了可检测的部分，如用于诊断目的的生物素、放射性同位素、酶等等。完成标记本发明通式化合物的合适的技术是公知的，并且对技术人员来说考虑到该说明书作为整体是显而易见的。例如，一个合适的标记位点是  $\text{R}^{17}$  或  $\text{R}^{19}$ 。

然而更典型地，本发明化合物用于治疗或预防病毒感染，如黄热病病毒、登革热病毒、乙型肝炎病毒、庚型肝炎病毒、经典猪霍乱病毒或绵羊瘟病毒，但更特别地是黄病毒或小核糖核酸病毒感染，尤其是 HCV 和 BVDV。

本发明的治疗化合物以本领域公知的任何方式向受试者哺乳动物(包括人)给药，即口服、鼻内、皮下、肌内、皮内、静脉内、动脉内、胃肠外或经由导管插入。化合物的治疗有效量是黄病毒或小核糖核酸

病毒生长抑制量。更优选地，它是本发明通式化合物的黄病毒或小核糖核酸病毒复制抑制量，或黄病毒或小核糖核酸病毒酶抑制量。认为这相当于如下的量：确保血浆水平在约 1  $\mu\text{g/ml}$  到 100  $\text{mg/ml}$  之间，任选 10  $\text{mg/ml}$ 。这任选通过施用 0.001  $\text{mg}$  到 60  $\text{mg}$ ，优选 0.01  $\text{mg}$  到 10  $\text{mg}$ ，优选 0.1 到 1  $\text{mg}$  每天每  $\text{kg}$  人体重的剂量来实现。这些是测定本发明化合物最佳剂量的起始点。实际的量将取决于技术人员已知的很多因素，尤其包括化合物的生物利用度（无论它是否包含前药官能度）、其在受试者体内的代谢和分布，及其效力。在临床环境中，通常需要测定适当的剂量，这完全在普通技术人员的技术范围内。本发明化合物的治疗有效量任选被分成数个亚单位每天，或每天施用，或以超过一天的间隔施用，这取决于所要治疗的病理状况、患者的状况和本发明化合物的性质。

如在本领域中为常规的，采用 Chou 等人在 *Adv. Enzyme Reg.* (1984) 22: 27 中所述的中值作用原则，或诸如但不限于先前由 Elion 等人在 *J. Biol. Chem.* (1954) 208: 477-488 中和由 Baba 等人在 *Antimicrob. Agents Chemother.* (1984) 25: 515-517 中所述的等效线图解(isobologram)法等试验，和采用用于计算分级抑制浓度的  $\text{EC}_{50}$ ，通过分析各个药物之间的相互作用的量化，来评价药物组合中的协同作用。

包括在联合抗病毒组合物中或在治疗过程中共同给药的合适的抗病毒剂包括例如干扰素  $\alpha$ ，利巴韦林，落在 EP 1162196、WO 03/010141、WO 03/007945、WO04/005286 和 WO 03/010140 公开范围内的化合物，落在 WO 00/204425 和其同族专利中的其它专利或专利申请公开范围内的化合物，以 1 到 99.9% 本发明化合物重量的量，优选 1 到 99% 重量，更优选 5 到 95% 重量，这可以由本领域技术人员很容易地确定。这些共同给药的药剂不需要制成与本发明化合物相同的剂型。它们在连同式(A)化合物治疗过程一起进行的治疗过程中，任选简单地对患者进行给药。

本发明进一步提供了兽药组合物，该组合物包含如上定义的至少

一种活性成分连同其兽药用载体，例如用于治疗 BVDV。兽药用载体是对施用组合物的目的有用的物质，和在其它方面惰性或在兽医领域可接受的赋形剂，它与本发明化合物是相容的。这些兽药组合物可口服、胃肠外或通过任何其它想要的途径给药。

本发明化合物任选共价连接到不溶性基质并用于亲和色谱法(分离，根据化合物基团的性质，例如有侧芳基的化合物对疏水性亲和分离有用。

本发明化合物可用于治疗或预防病毒感染，更特别是黄病毒或细小 RNA 病毒感染，具体是 HCV 和 BVDV。当使用一个或多个在此定义的式(A)衍生物时：

- 通过本领域已知的任何方式，将化合物的活性成分给予需治疗的哺乳动物(包括人)，所述方式为，口服、鼻内、皮下、肌肉内、皮内、静脉内、动脉内、肠胃外或通过导管插入。

- 化合物制剂的治疗有效量，尤其用于治疗人和其它哺乳动物的病毒感染，优选是黄病毒或细小 RNA 病毒酶抑制量。更优选的是，它是本文定义的式(A)衍生物的抑制黄病毒或细小 RNA 病毒复制的量，或黄病毒或细小 RNA 病毒酶的抑制量，对应于确保血浆浓度在 1  $\mu\text{g/ml}$  和 100  $\text{mg/ml}$  之间，任选 10  $\text{mg/ml}$  的量。这可以通过对于人来说，每天每千克体重给予 0.001  $\text{mg}$ -20  $\text{mg}$ ，优选 0.01  $\text{mg}$ -5  $\text{mg}$ ，优选 0.1  $\text{mg}$ -1  $\text{mg}$  范围的剂量来达到。根据需治疗的病况和患者的状况，所述有效量可分成每天数个次单位，或间隔 1 天以上给药。

本发明还涉及通过向有需求的患者施用治疗有效量的本发明咪唑并[4,5-d]吡啶衍生物，来预防或治疗受试者或患者的病毒感染的方法。化合物制剂的治疗有效量，尤其用于治疗人和其它哺乳动物的病毒感染，优选是黄病毒或细小 RNA 病毒酶的抑制量。更优选地，它是本文定义的式(A)衍生物的抑制黄病毒或细小 RNA 病毒复制的量，或黄病毒或细小 RNA 病毒酶的抑制量。对人合适的剂量通常在 0.001  $\text{mg}$ -60  $\text{mg}$ ，任选 0.01  $\text{mg}$ -10  $\text{mg}$ ，任选 0.1  $\text{mg}$ -1  $\text{mg}$ /天/千克体重的范围内。根据需治疗的病况和患者的状况，所述有效量可分成每天数个

次单位，或间隔 1 天以上给药。

这一原则可应用于本发明不同抗病毒药物的组合，或本发明抗病毒药物与表现出抗-BVDV 或抗-HCV 活性的其它药物的组合。

因此，本发明涉及具有抗病毒感染的协同作用的药物组合物，或组合制剂，其包含：

- A) 两种或更多种本发明咪唑并[4,5-d]吡啶衍生物的组合，和
- B) 任选一种或多种药物赋形剂或药物上可接受的载体，用于同时、分开或连续用于治疗或预防病毒感染，或
- C) 一种或多种抗病毒药物，和
- D) 至少一种本发明的咪唑并[4,5-d]吡啶衍生物，和
- E) 任选一种或多种药物赋形剂或药物上可接受的载体，用于同时、分开或连续用于治疗或预防病毒感染。

包含在本发明协同抗病毒组合物或组合制剂中的合适抗病毒剂包括，例如，干扰素- $\alpha$  (或者 PEG 化或者未 PEG 化)，利巴韦林和其它 BVDV 或 HCV 复制的选择性抑制剂。

本发明具有抗病毒感染的协同活性的药物组合物或组合制剂可包含本发明咪唑并[4,5-d]吡啶衍生物，其含量可根据预期用途以及期望的制剂效果在宽范围变化。一般而言，组合制剂的本发明咪唑并[4,5-d]吡啶衍生物的含量在 0.1-99.9 重量%范围内，优选 1-99 重量%，更优选 5-95 重量%。

根据本发明的具体实施方案，本发明化合物可与其它用于治疗或预防黄病毒或细小 RNA 病毒感染，优选 HCV 和 BVDV 的治疗剂联合使用。因此，本发明涉及包含下面组分的组合物的用途：

- (a) 一种或多种本发明通式化合物，和
- (b) 不同比例作为生物活性剂的一种或多种黄病毒或细小 RNA 病毒酶的抑制剂，以便提供抗病毒感染的协同作用，特别是抗哺乳动物的黄病毒或细小 RNA 病毒感染，例如，以用于同时，分开或连续用于病毒感染治疗，如 HCV，BVDV 和柯萨奇病毒的组合制剂形式。该联合中使用的其它治疗剂的例子包括，对治疗或预防这些感染有效



的药剂，包括干扰素  $\alpha$ ，利巴韦林，在 EP1162196、WO03/010141、WO03/007945、WO04/005286 和 WO03/010140 公开的范围内的化合物，落在 WO 00/204425 公开范围内的化合物，和在其专利族中的其它专利或专利申请或所有前述文献中的化合物和/或黄病毒蛋白酶抑制剂和/或一种或多种其它黄病毒聚合酶抑制剂。

当使用(a)和(b)的组合制剂时：

- 活性成分(a)和(b)可通过本领域已知的任何方式给予哺乳动物(包括人)，所述方式为，口服、鼻内、皮下、肌肉内、皮内、静脉内、动脉内、肠胃外或通过导管插入。

- (a)和(b)的组合制剂的治疗有效量，尤其用于治疗人和其它哺乳动物的病毒感染，尤其是黄病毒或细小 RNA 病毒酶的抑制量。更具体地，它是衍生物(a)对黄病毒或细小 RNA 病毒复制的抑制量和抑制剂(b)对黄病毒或细小 RNA 病毒酶的抑制量。再更具体地，当所述黄病毒或细小 RNA 病毒酶抑制剂(b)是聚合酶抑制剂时，其有效量是聚合酶抑制量。当所述黄病毒或细小 RNA 病毒酶抑制剂(b)是蛋白酶抑制剂时，其有效量是蛋白酶抑制量。

- 组分(a)和(b)可同时给药，但分开给药或连续给药也是有益的，例如在相对较短时间内(如在约 24 小时内)，以便在治疗的体内达到功能融合。

本发明还涉及本发明的通式化合物，其用于抑制除 BVDV、HCV 或柯萨奇病毒外的其它病毒的增殖，特别用于抑制其它黄病毒或细小 RNA 病毒，特别是黄热病病毒、登革热病毒、乙型肝炎病毒、庚型肝炎病毒、典型猪热病毒或绵羊瘟病毒的增殖，还用于抑制 HIV 和其它逆转录病毒或慢病毒。

更一般地，本发明涉及本发明的通式化合物，其可用作具有生物活性(特别是抗病毒活性)的药剂或作为诊断试剂。就本发明所述的任何用途可限于非医学用途、非治疗用途、非诊断用途或专用于体外使用或涉及离开动物体的细胞的用途。

### 盐和溶剂合物

术语“药学上可接受的盐”当用在本文中时是指本发明化合物形成的有治疗活性的无毒盐。这样的盐可包括由适当的阳离子，如碱金属和碱土金属离子，或铵和季铵离子与酸阴离子部分(通常是羧酸)的组合所形成的那些盐。

本发明化合物可带有多个正电荷或负电荷。本发明化合物的净电荷可以为正或为负。任何缔合的抗衡离子通常采用获得该化合物的合成和/或分离方法支配。典型的抗衡离子包括但不限于：铵、钠、钾、锂、卤化物、乙酸根、三氟乙酸根等，以及它们的混合物。可以理解的是，任何缔合的抗衡离子的同一性并不是本发明的重要特征，并且本发明包括与任何类型抗衡离子缔合的化合物。而且，由于本发明化合物可以各种不同形式存在，本发明旨在包括不仅是与抗衡离子缔合的化合物形式(例如干盐)，还可以是不与抗衡离子缔合的形式(如，水溶液或有机溶液)。

本发明化合物包括用本发明化合物及其盐形成的溶剂合物，例如水合物、醇化物等等。本文的组合物包含非离子化的以及两性离子形式的本发明化合物，以及与化学计算量的水的组合，如在水合物中。

还包括在本发明范围之内的是本发明化合物与上述一种或多种氨基酸的盐。氨基酸通常是具有碱性或酸性基团侧链的氨基酸，例如赖氨酸、精氨酸或谷氨酸，或具有中性基团侧链的氨基酸，例如甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、丙氨酸、异亮氨酸或亮氨酸。

不是生理学上可接受的酸或碱的盐也可存在用途，例如用于制备或纯化本发明化合物。所有的盐，无论是否是衍生自生理学上可接受的酸或碱，都在本发明范围之内。

本发明化合物任选包括本文化合物的盐，尤其是含例如  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Li}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{+2}$  和  $\text{Mg}^{+2}$  的药物上可接受的非毒性盐。这样的盐可包括合适阳离子如碱金属和碱土金属离子或铵和季铵离子与酸阴离子部分通常是羧酸的组合得到的盐。本发明化合物可带有多个正电荷或负电荷。本发明化合物的净电荷可以为正或为负。任何缔合的抗衡离子通常采

用获得该化合物的合成和/或分离方法支配。典型的抗衡离子包括但不限于：铵、钠、钾、锂、卤化物、乙酸根、三氟乙酸根等，以及它们的混合物。可以理解的是，任何缔合的抗衡离子的同一性并不是本发明的重要特征，本发明包括与任何类型抗衡离子缔合的化合物。而且，由于本发明化合物可以各种不同形式存在，本发明旨在包括不仅是与抗衡离子缔合的化合物形式(例如干盐)，还可以是不与抗衡离子缔合的形式(如，水溶液或有机溶液)。

金属盐通常可通过使金属氢氧化物与本发明化合物反应制得。按这种方式制备的金属盐的例子是含  $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{+2}$ 、 $\text{Mg}^{+2}$  和  $\text{K}^+$  的盐。较不溶解的金属盐可通过加入合适金属化合物从较溶解的盐的溶液中沉淀出来。此外，由一些有机酸和无机酸加入到碱中心通常是胺或加入到酸性基团，可形成盐。这样合适酸的例子包括，例如无机酸，如氢卤酸如盐酸或氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等；或有机酸，如乙酸、丙酸、羟基乙酸、苯甲酸、2-羟基丙酸、2-氧代丙酸、乳酸、富马酸、酒石酸、丙酮酸、马来酸、丙二酸、苹果酸、水杨酸(即 2-羟基苯甲酸)、对氨基水杨酸、羟乙磺酸、乳糖酸、琥珀酸、草酸和柠檬酸；有机磺酸，如甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸；和无机酸，如盐酸、硫酸、磷酸和氨基磺酸、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸等等。典型的盐包括甲磺酸盐和  $\text{HCl}$  盐。

本发明范围内还包括母体化合物与一种或多种氨基酸的盐，尤其是作为蛋白质组分的天然存在的氨基酸。氨基酸通常是有碱性基团或酸性基团侧链的那些氨基酸，如赖氨酸、精氨酸或谷氨酸，或有中性基团侧链的那些氨基酸，例如甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、丙氨酸、异亮氨酸或亮氨酸。

本发明化合物还包括其生理学上可接受的盐。本发明化合物的生理学上可接受的盐的例子包括源自合适碱，如碱金属(例如钠)，碱土金属(例如镁)，铵和  $\text{NX}_4^+$ (其中 X 是  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  烷基)的盐。氢原子或氨基的生理学上可接受的盐包括有机羧酸的盐，如乙酸、苯甲酸、乳酸、富马酸、酒石酸、马来酸、丙二酸、苹果酸、羟乙磺酸、乳糖酸和琥

珀酸；有机磺酸、如甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸；和无机酸，如盐酸、硫酸、磷酸和氨基磺酸。含羟基化合物的生理学上可接受的盐包括与合适阳离子如  $\text{Na}^+$  和  $\text{NX}_4^+$  (其中 X 通常独立地选自 H 或  $\text{C}_1\text{-C}_4$  烷基) 组合的所述化合物的阴离子。然而，不是生理学上可接受的酸或碱的盐还可用于例如制备或纯化生理学上可接受的化合物。无论是否源自生理学上可接受的酸或碱，所有盐都在本发明范围之内。

### 异构体

在此使用的术语“异构体”指本发明通式化合物可具有的所有可能的异构形式，包括互变异构形式和立体化学形式，但不包括位置异构体。典型的，在此所示结构仅列举化合物的一种互变异构形式或共振形式，但也预期相应的可替代构型。除非另外指出，化合物的化学标示指所有可能的立体化学异构形式的混合物，所述混合物包含所有非对映异构体和对映体(因为本发明通式化合物可具有一个或多个手性中心)，和立体化学纯的或富集的异构体。更特别的，立构(stereogenic)中心可具有 R-或 S-构型，并且双键或三键任选为顺式-或反式-构型。

本发明化合物的富集的异构形式定义为基本不含该化合物的其它对映异构体或非对映异构体的单一异构体。特别是，术语“立体异构富集的”或“手性富集的”指的是单一立体异构比例至少约 80%(即至少 90%一种异构体和最多 10%其它可能的异构体)，优选至少 90%，更优选至少 94%，最优选至少 97%的化合物。术语“对映体纯”和“非对映异构体纯”包含不可检测水平的任何其它异构体。

立体异构体的分离可通过本领域已知的标准方法来达到。本发明化合物的一种对映体可通过如使用光学活性拆分试剂形成非对映异构体的方法，分离为基本上没有其相对映体("Stereochemistry of Carbon Compounds," (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113: (3) 283-302)。混合物中异构体的分离可通过合适方法进行，包括：(1)与手性化合物形成离子的非对映异构盐，并通过分级结晶或其它方法分离，(2)与手性衍生试剂形成非对

映异构化合物，分离非对映异构体，并转化为纯对映体，或(3)对映体可在手性条件下直接分离。方法(1)中，非对映异构体盐可通过对映体纯的手性碱如番木鳖碱、奎宁、麻黄碱、马钱子碱、*a*-甲基-*b*-苯基乙胺(安非他明)等与有酸性官能度如羧酸和磺酸的不对称化合物反应而形成。

可任选通过分级结晶或离子色谱法诱导非对映异构体盐分离。为分离氨基化合物的光学异构体，加入手性羧酸或磺酸，如樟脑磺酸、酒石酸、扁桃酸或乳酸，可导致形成非对映异构体盐。或者，通过方法(2)，要拆分的物质可与手性化合物的一种对映体反应，形成非对映异构体对(Eliel, E. and Wilen, S. (1994). *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., 第 322 页)。可以形成非对映异构体化合物的方法是，使不对称化合物与对映体纯的手性衍生试剂如薄荷基衍生物反应，随后分离非对映异构体并水解，得到游离的富含对映体的咕吨。测定光学纯度的方法包括制备外消旋混合物的手性酯，如薄荷基酯或 Mosher 酯，*a*-甲氧基-*a*-(三氟甲基)苯基乙酸酯(Jacob III. (1982) *J. Org. Chem.* 47:4165)，对于两种阻转异构非对映异构体的存在，分析 NMR 光谱。稳定的非对映异构体可按照分离阻转对映异构体萘基-异喹啉的方法(Hoye, T., WO 96/15111)，通过正相和反相色谱法进行分离。方法(3)，两种不对称对映体的外消旋混合物通过色谱法，采用手性固定相进行分离。合适的手性固定相是，例如，多糖类，特别是纤维素或直链淀粉衍生物。以商业上可得到的多糖为基础的手性固定相是 ChiralCel™ CA, OA, OB5, OC5, OD, OF, OG, OJ 和 OK，和 Chiralpak™ AD, AS, OP(+)和 OT(+)。与所述多糖手性固定相组合使用的合适的洗脱剂或流动相是己烷等，用醇类如乙醇、异丙醇等改性。("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990). "Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by High-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase", *J. of Chromatogr.* 513:375-378)。

除非另外说明, 本文使用的术语“对映异构体”是指本发明化合物的各个单独的光学活性形式, 光学纯度或对映体过量(用本领域标准方法测定)至少 80%(即至少 90%一种对映异构体和最多 10%其它对映异构体), 优选至少 90%, 更优选至少 98%。

在此使用的术语“异构体”指本发明通式化合物可具有的所有可能的异构形式, 包括互变异构形式和立体化学形式, 但不包括位置异构体。典型地, 本文所示的结构仅列举了化合物的一种互变异构形式或共振形式, 但也预期相应的可替代构型。除非另外指出, 化合物的化学标示指所有可能的立体化学异构形式的混合物, 所述混合物包含所有非对映异构体和对映体(因为本发明通式化合物可具有至少一个手性中心), 和立体化学纯的或富集的异构体。更特别地, 立构中心可具有 R-或 S-构型, 并且多键可为顺式-或反式-构型。

本发明化合物的纯异构形式定义为基本不含相同基本分子结构的其它对映异构体或非对映异构体的异构体。特别是, 术语“立体异构纯”或“手性纯”指的是立体异构过量至少约 80%(即至少 90%一种异构体和最多 10%其它可能的异构体), 优选至少 90%, 更优选至少 94%, 最优选至少 97%的化合物。术语“对映体纯”和“非对映异构纯”应当以相似方法理解, 分别相对于所讨论的混合物的对映体过量和分别具有非对映异构体过量。

立体异构体的分离可通过本领域已知的标准方法来达到。本发明化合物的一种对映体可通过如使用光学活性拆解试剂形成非对映异构体的方法, 分离为基本上没有其相对映体(“Stereochemistry of Carbon Compounds,” (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113:(3) 283-302)。混合物中异构体的分离可通过合适方法进行, 包括: (1)与手性化合物形成离子的非对映异构盐, 并通过分级结晶或其它方法分离, (2)与手性衍生试剂形成非对映异构化合物, 分离非对映异构体, 并转化为纯对映体, 或(3)对映体可在手性条件下直接分离。方法(1)中, 非对映异构体盐可通过对映体纯的手性碱如番木鳖碱、奎宁、麻黄碱、马钱子碱、a-甲基-b-苯基乙

胺(安非他明)等与有酸官能度如羧酸和磺酸的不对称化合物反应而形成。可通过分级结晶或离子色谱法诱导非对映异构体盐分离。为分离氨基化合物的光学异构体,加入手性羧酸或磺酸,如樟脑磺酸、酒石酸、扁桃酸或乳酸,可导致形成非对映异构体盐。或者,通过方法(2),要拆分的物质可与手性化合物的一种对映体反应,形成非对映异构体对(Eliel, E. and Wilen, S. (1994). *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., p. 322)。可以形成非对映异构体化合物方法是,使不对称化合物与对映体纯的手性衍生试剂如薄荷基衍生物反应,随后分离非对映异构体并水解,得到游离的富含对映体的咕吨。测定光学纯度的方法包括制备外消旋混合物的手性酯,如薄荷基酯或 Mosher 酯,  $\alpha$ -甲氧基- $\alpha$ -(三氟甲基)苯基乙酸酯(Jacob III. (1982) *J. Org. Chem.* 47:4165),对于两种阻转异构非对映异构体的存在,分析 NMR 光谱。稳定的非对映异构体可按照分离阻转对映异构体萘基-异喹啉的方法(Hoye, T., WO 96/15111),通过正相和反相色谱法进行分离。方法(3),两种不对称对映体的外消旋混合物通过色谱法,采用手性固定相进行分离。合适的手性固定相是,例如,多糖类,特别是纤维素或直链淀粉衍生物。以商业上可得到的多糖为基础的手性固定相是 ChiralCel<sup>TM</sup> CA, OA, OB5, OC5, OD, OF, OG, OJ 和 OK, 和 Chiralpak<sup>TM</sup> AD, AS, OP(+)和 OT(+). 与所述多糖手性固定相组合使用的合适的洗脱剂或流动相是己烷等,用醇类如乙醇、异丙醇等改性。 (“Chiral Liquid Chromatography” (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990). “Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by High-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase”, *J. of Chromatogr.* 513:375-378)。

术语顺式和反式在本文中根据化学文摘命名法进行命名,包括参考取代基在环部分上的位置。式(1)化合物的绝对立体化学构型可很容易地由本领域技术人员测定,同时使用公知的方法,例如 X-射线衍射。

### 代谢产物

本发明还提供了本文所述化合物的体内代谢产物，在该程度上是该产物是新的，并且相对于现有技术是非显而易见的。这样的产物可例如从所施用的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等而得到，主要归因于酶过程。相应地，本发明包括由本发明化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的一段时间这一过程而产生的新的且非显而易见的化合物。这样的产物通常是如下鉴定的：通过制备放射标记了的(例如 C14 或 H3)本发明化合物，将其以可检测剂量(例如大于约 0.5 mg/kg)向诸如大鼠、小鼠、豚鼠、猴子等动物或向人胃肠外给药，允许进行足够的时间，以使代谢作用发生(通常约 30 秒到 30 小时)，并从尿、血或其它生物样品中分离其转化产物。这些产物是很容易分离的，因为它们被标记了(其它产物是通过使用能够结合代谢产物中残存的表位的抗体而分离)。代谢产物结构按常规方式检测，例如通过 MS 或 NMR 分析。一般而言，以本领域技术人员公知的与常规药物代谢研究相同的方式，进行代谢产物的分析。转化产物，只要它们在体内没有另外找到，在本发明化合物的治疗给药的诊断分析中都是有用的，即使它们不具有其本身的抗病毒活性。

### 制剂

本发明化合物任选与常规载体和赋形剂配制，根据常规实践来选择载体和赋形剂。片剂可含有赋形剂、助流剂、填充剂、粘合剂等。水性制剂可以灭菌形式制备，在通过除口服给药外的其它途径给药时，一般是等渗的。制剂任选包含赋形剂，如在“药物赋形剂手册 (Handbook of Pharmaceutical Excipients)”(1986)中列举的那些，包括抗坏血酸和其它抗氧化剂，螯合剂如 EDTA，碳水化合物如糊精，羟基烷基纤维素，羟基烷基甲基纤维素，硬脂酸等等。

随后，术语“药学上可接受的载体”当用在本文中时指与活性成分一起配制的任何材料或物质，以促进其施用或分发到得治疗的地方，例如通过溶解，分散或扩散所述组分，和/或促进其储存，运输或处理，



而不会损害其效果。药学上可接受的载体可以是固体或液体或压缩形成液体的气体，即，本发明组合物适合以浓缩物、乳剂、溶液、颗粒、粉剂、喷雾剂、气溶胶、混悬剂、软膏、乳膏、片剂、丸剂或散剂使用。

用于所述药物组合物及其制剂的合适药物载体是本领域技术人员已知的，对其在本发明内选择没有特别限制。它们还包括添加剂，如润湿剂、分散剂、粘结剂、粘合剂、乳化剂、溶剂、包衣材料、抗菌剂和抗真菌剂(例如苯酚、山梨酸、氯丁醇)，等渗剂(如糖或氯化钠)等，只要这些添加剂与药物实践相一致，即，载体和添加剂不会对哺乳动物产生永久损害。本发明药物组合物可以任何已知方式制备，例如通过在一个步骤或多个步骤中均匀混合，包衣和/或粉碎活性成分与选择的载体，合适时，与其它添加剂如表面活性剂，还可以通过微粉化，例如为获得直径通常约 1-10  $\mu\text{m}$  的微球，即，制成控制释放或缓释活性成分的微胶囊。

本发明药物组合物中使用的合适的表面活性剂，也称作乳化剂是具有良好的乳化、分散和/或润湿性能的非离子、阳离子和/或阴离子物质。合适的阴离子表面活性剂包括水溶性肥皂和水溶性合成表面活性剂。合适的肥皂是高级脂肪酸( $\text{C}_{10}$ - $\text{C}_{22}$ )的碱金属盐或碱土金属盐，未取代的或取代的铵盐，如油酸或硬脂酸的钠或钾盐，或可获自椰子油或牛脂油的天然脂肪酸混合物形式的钠或钾盐。合成表面活性剂包括：聚丙烯酸的钠或钙盐；脂肪磺酸盐或脂肪硫酸盐；磺化苯并咪唑衍生物和烷基芳基磺酸盐。脂肪磺酸盐或硫酸盐通常是碱金属或碱土金属盐形式，被有 8-22 个碳原子的烷基或酰基取代的铵盐或未取代的铵盐，如木素磺酸或十二烷基磺酸的钠盐或钙盐，或由天然脂肪酸获得的脂肪醇硫酸盐的混合物，磺酸或硫酸酯的碱金属或碱土金属盐(如月桂基硫酸钠)和脂肪醇磺酸/环氧乙烷加合物。合适的磺化苯并咪唑衍生物优选含有 8-22 个碳原子。烷基芳基磺酸盐的例子是十二烷基苯磺酸或二丁基-萘磺酸或萘-磺酸的钠、钙或醇铵盐/甲醛缩合产物。还合适的是相应的磷酸盐，如磷酸酯的盐和对壬基苯酚与环氧乙烷和/

或环氧丙烷的加合物或磷脂。用于这一目的的合适的磷脂是天然(源自动物或植物细胞)或合成的脑磷脂或卵磷脂型的磷脂,如,磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰甘油、溶血卵磷脂、双磷脂酰甘油、二辛基磷脂酰-胆碱、二棕榈酰磷脂酰-胆碱,以及它们的混合物。

合适的非离子表面活性剂包括:烷基苯酚,脂肪醇,脂肪酸,分子中含至少12个碳原子的脂族胺或酰胺,烷基芳烃磺酸盐和二烷基磺基琥珀酸盐的聚乙氧基化和聚丙氧基化衍生物,如脂族和脂环族醇,饱和和不饱和脂肪酸和烷基苯酚的聚乙二醇醚衍生物,所述衍生物优选在烷基苯酚的(脂族)烃部分环含有3-10乙二醇醚基团和8-20个碳原子,和在烷基部分有6-18个碳原子。进一步适合的非离子表面活性剂是聚环氧乙烷与聚丙二醇,在烷基链有1-10个碳原子的乙二氨基聚丙二醇的水溶性加合物,该加合物含有20-250个乙二醇醚基团和/或10-100个丙二醇醚基团。这样的化合物通常每个丙二醇单元含有1-5个乙二醇单元。非离子表面活性剂的代表性例子是壬基苯酚-聚乙氧基乙醇、蓖麻油聚乙醇酸醚、聚环氧丙烷/聚环氧乙烷加合物、三丁基苯氧聚乙氧基乙醇、聚乙二醇和辛基苯氧基聚乙氧基乙醇。聚亚乙基脱水山梨醇的脂肪酸酯(如聚氧乙烯脱水山梨醇三油酸酯)、甘油、脱水山梨醇、蔗糖和季戊四醇的脂肪酸酯也是合适的非离子表面活性剂。

合适的阳离子表面活性剂包括季铵盐,特别是卤化物,含有4个任选被卤素、苯基、取代的苯基或羟基取代的烃基;例如,含有为N-取代基的至少一个C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>烷基(如十六烷基、月桂基、棕榈基、肉豆蔻基、油基等),还为取代基的未取代的或卤化低级烷基,苄基和/或羟基-低级烷基的季铵盐。

适合这一目的的表面活性剂更详细描述例如可参见“McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual”(MC Publishing Crop., Ridgewood, New Jersey, 1981),“Tensid-Taschenbuch”,第2版。(Hanser Verlag, Vienna, 1981)和“Encyclopaedia of Surfactants”,(Chemical Publishing Co., New York, 1981)。

本发明化合物及其生理学上可接受的盐(下面统称为有效成分)可

通过任何对要治疗的状况合适的途径给药，合适的途径包括：口服、直肠、鼻、局部(包括眼睛，口腔和舌下)、阴道和肠胃外(包括皮下、肌肉内、静脉内、皮内、鞘内和硬膜外)。优选的给药途径可根据例如接受者的状况变化。

尽管可以单独给予活性成分，但优选以药物制剂形式提供它们。本发明制剂，对兽用和人用，都包含至少一种如上所述的活性成分，与一种或多种药学上可接受的载体以及任选其它治疗组分。载体任选是“可接受的”，意指与制剂的其它组分相容并且不会有害于其接受者。制剂包括适合于口服、直肠、鼻、局部(包括口腔和舌下)、阴道或肠胃外(包括皮下、肌肉内、静脉内、皮内、鞘内和硬膜外)给药的那些。制剂通常以单位剂型提供，可通过药剂领域已知的任意方法制备。这样的方法包括：使活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体缔合。制剂制备方法一般是通过使活性成分与液体或细粉碎的固体载体或两种均匀并密切缔合，然后，如果需要的话，将产品成形。

本发明适合口服给药的制剂可以分离的单位提供，如胶囊、扁胶囊或片剂，其各自含有预定量的活性成分；为散剂或颗粒；为含水液体或非水性液体中的溶液或悬浮液；或为水包油乳液或油包水乳液。活性成分还可以大药丸(bolus)、干药糖剂(electuary)或糊剂存在。

片剂可通过任选与一种或多种辅助成分一起压制或模制制造。压制片剂可通过在合适设备中将自由流动形式如粉末或颗粒的活性成分，任选与粘合剂、润化剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂混合，进行压制来制备。模制片剂可通过在合适设备中，将用惰性液体稀释剂润湿的粉末化合物的混合物进行模制来制备。片剂可任选包衣或刻痕，并配制成提供缓慢或受控释放其中活性成分。对于眼睛或其它外部组织如口和皮肤感染，制剂任选以含例如 0.075-20% w/w(包含在 0.1-20%范围的活性成分，以 0.1% w/w 如 0.6% w/w, 0.7% w/w 等的增量增加)，优选 0.2-15% w/w，最优选 0.5-10% w/w 的量的活性成分的局部用软膏或霜剂施用。配制成软膏时，活性成分可与石蜡或水可混溶的软膏基使用。或者，活性组分可与水包油霜基配制成

霜剂。如果需要，霜剂的水相可包含例如至少 30% w/w 的多元醇，即，有两个或更多羟基的醇如丙二醇、丁 1,3-二醇、甘露醇、山梨醇、甘油和聚乙二醇(包括 PEG 400)，以及它们的混合物。局部用制剂理想地包含能增强活性成分通过皮肤或其它受影响部位吸收或渗透的化合物。这样的皮肤渗透增强剂例子包括二甲亚砷和相关类似物。

本发明乳剂的油相可由已知组分按已知方式构成。尽管油相仅包含乳化剂(在其它方面被称为利泄剂)，但理想地包含至少一种乳化剂与脂肪或油，或两者的混合物。任选的，包含亲水性乳化剂与作为稳定剂起作用的亲油性乳化剂。还优选包含油和脂肪。同时，乳化剂与稳定剂或没有稳定剂构成所谓的乳化蜡，该蜡与油和脂肪一起构成所谓的乳化软膏基质，其形成乳膏制剂的油分散相。

根据要达到的要求的化妆品性能，选择适用于制剂的油或脂肪，因为活性化合物在大多数很可能用于药物乳液制剂中的油中溶解度极低。因此，霜剂应任选是非油腻的，非着色的和可洗涤产品，具有合适稠度，以避免从管或其它容器泄漏。可使用直链或支链，单-或二元烷基酯，如二-异己二酸酯、硬脂酸异十六烷基酯、椰子脂肪酸丙二醇二酯、肉豆蔻酸异丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸 2-乙基己酯或支链酯的混合物，称作 Crodamol CAP，优选后三种酯。根据要求的性能，这些酯可以单独使用或联合使用。或者，可以使用高熔点的脂质，如白软石蜡和/或液体石蜡或其它矿物油。

适用眼局部给药的制剂还包括眼滴剂，其中，活性成分溶解或悬浮于合适的载体，特别是用于活性成分的含水溶剂中。活性组分任选以 0.5-20%，有利地是 0.5-10%，特别是约 1.5% w/w 浓度存在于这类制剂中。适合口腔局部给药的制剂包括糖锭，其包含在调味基质中的活性成分，通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶；锭剂，其包含在惰性基质中的活性组分，如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶；和漱口水，其包含在合适液体载体中的活性成分。

用于直肠给药的制剂可以以与合适的包含例如可可脂或水杨酸盐基质的栓剂形式提供。适用于鼻给药的制剂，其中载体是固体，包含

粒径例如在 20-500 微米范围(包括在 20-500 微米范围, 增量 5 微米如 30 微米, 35 微米等粒径)的粗粉末, 其以鼻子使劲吸取的方式给药, 即, 从紧贴鼻子的装有粉末的容器快速吸入通过鼻腔。用于以例如鼻喷雾剂或鼻滴剂给药的其中载体是液体的合适制剂包含活性成分的水性溶液或油性溶液。适合于气溶胶给药的制剂可按照常规方法制造, 并可与其它治疗剂一起传递。

适用于阴道给药的制剂可以以阴道栓剂、棉塞、乳膏、凝胶、糊、泡沫体或喷雾剂的形式提供, 除包含活性成分外, 还包含如本领域已知合适的载体。

适用于肠胃外给药的制剂包括水性和非水性灭菌的注射溶液, 其可包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与打算接受者血液等渗的溶质; 和水性和非水性灭菌的混悬剂, 其可包含悬浮剂和增稠剂。这种制剂可存在于单位剂量或多剂量容器中, 例如密封的安瓿和小瓶, 并在冷冻-干燥(冻干的)条件下储存, 在使用前仅需要立刻加入灭菌的液体载体, 例如注射用水。可由前面描述那类灭菌的散剂、颗粒和片剂制备临时注射溶液和悬浮液。

优选的单位剂量制剂是含有活性组分的日剂量或单位日次剂量的那些, 如上面所示或其合适的部分。

应该理解的是, 关于所讨论的制剂类型, 除了上面具体所述的成分外, 本发明制剂还可包含其它本领域中常规的试剂, 例如适用于口服给药的那些可包含调味剂。

本发明化合物可用于提供含一种或多种本发明化合物作为活性成分的受控释放的药物制剂(“控释制剂”), 其中, 可控制和调节活性成分的释放, 降低给药频率或改进特定的本发明化合物的药物动力学或毒性特征。可按照常规方法制造适用于口服给药的受控释放制剂, 其中分离的单位包含一种或多种本发明化合物。

为控制组合物中活性成分作用的持续时间, 可包含另外的成分。因此, 通过选择适当的聚合物载体, 例如聚酯类、聚氨基酸、聚乙烯基吡咯烷酮、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、甲基纤维素、羧甲基纤维素、

硫酸鱼精蛋白等，可获得控制释放的组合物。还可以通过在聚合物物质如水凝胶、聚乳酸、羟基甲基纤维素、聚甲基丙烯酸甲酯和其它上述聚合物的颗粒如微胶囊中加入活性成分，控制药物释放速度和作用的持续时间。这类方法包括胶体药物传递系统，象脂质体、微球、微乳液、纳米颗粒、纳米胶囊等。根据给药途径，药物组合物可需要保护性包衣。适用于可注射用途的药物剂型包括其临时制备用的灭菌水溶液或分散体和灭菌粉末。用于这一目的的典型载体包括生物相容的含水缓冲剂，乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇等，以及它们的混合物。

鉴于这一事实，即当联合使用数种活性成分时，它们不必将它们的联合治疗效果同时直接给予要治疗的哺乳动物，相应组合物还可以是药盒或包装形式，其中包含分开但在相邻储存格或隔室中的两种成分。在后一情况，因此每种活性成分可以适合于不同于另一种组分的给药途径的方式配制，如，其中一种组分可以是口服或肠胃外制剂形式，而另一种组分是用于静脉内注射的安瓿形式或气溶胶形式。

适合于药物递送的方法包括胶体药物传递系统，象脂质体、微球、微乳液、纳米颗粒、纳米胶囊等。根据给药途径，药物组合物可需要保护性包衣。适用于可注射用途的药物剂型包括其临时制备用的灭菌水溶液或分散体和灭菌粉末。用于这一目的的典型载体包括生物相容的含水缓冲剂，乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇等，以及它们的混合物。

联合使用的多种活性成分不必将它们的联合治疗效果同时直接给予需治疗的哺乳动物。因此，相应组合物还可以是包含分开但在相邻储存格或隔室中的两种成分的药盒或包装形式。在后一情况，因此每种活性成分可以适合于不同于另一种组分的给药途径的方式配制，如，其中一种组分可以是口服或肠胃外制剂形式，而另一种组分是用于静脉内注射的安瓿形式或气溶胶形式。

#### 典型列举的化合物

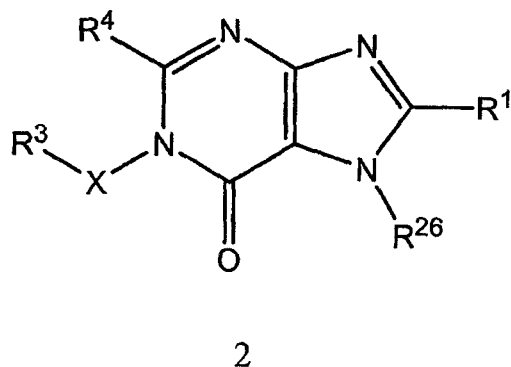
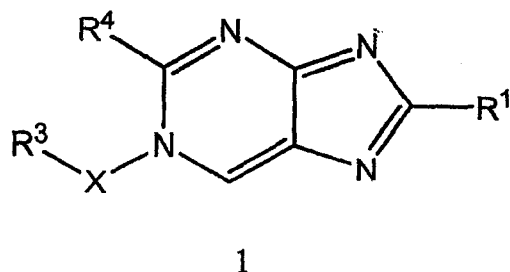
以举例方式但不构成限制，本发明实施方案在下面以表格形式给

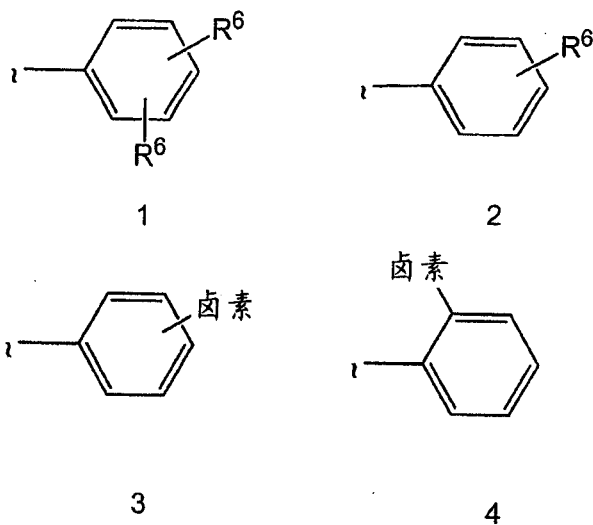
出(表 7)。表 7 的各实施方案描述为取代的核(Sc)，其中，以数字标出核，按顺序由其它数字标出取代基。表 1 是用于形成表 7 实施方案中的核的方案。每个核(Sc)在表 1 中给出数字标示，这一标示首先出现在各实施方案名称中。相似地，表 2、3、4、5 和 6 列出选择的取代基，也由数字标示。

因此，表 7 中各命名的实施方案由标示表 1 核的数字描述。如果核具有式 1 的核(来自表 1)，则字母和数字取代基按顺序是  $R^1$ (表 2)、 $R^3$ (表 3)、 $R^4$ (表 4)和 X(表 6)。如果核具有式 2(来自表 1)，则字母和数字取代基按顺序是  $R^1$ (表 2)、 $R^3$ (表 3)、 $R^4$ (表 4)、 $R^{26}$ (表 5)和 X(表 6)。对于式 2 的核(表 1)，存在本发明相同的实施方案，其中在 1 位的 N 被  $R^{25}$  取代(相应于表 5 的  $R^{26}$  的实施方案)，因此调节咪唑并吡啶环中的单键或双键。

所示各基团具有一个或多个代字号(“~”)。代字号是基团共价连接的点。

表 1



**表 2-R<sup>1</sup>取代基**

I——有 1-2 氮原子和 1-2 个 R<sup>6</sup> 基团的五元苯并稠合的环

5

I——有 1-2 氮原子和 1-2 个 R<sup>6</sup> 基团的五元苯并稠合的环

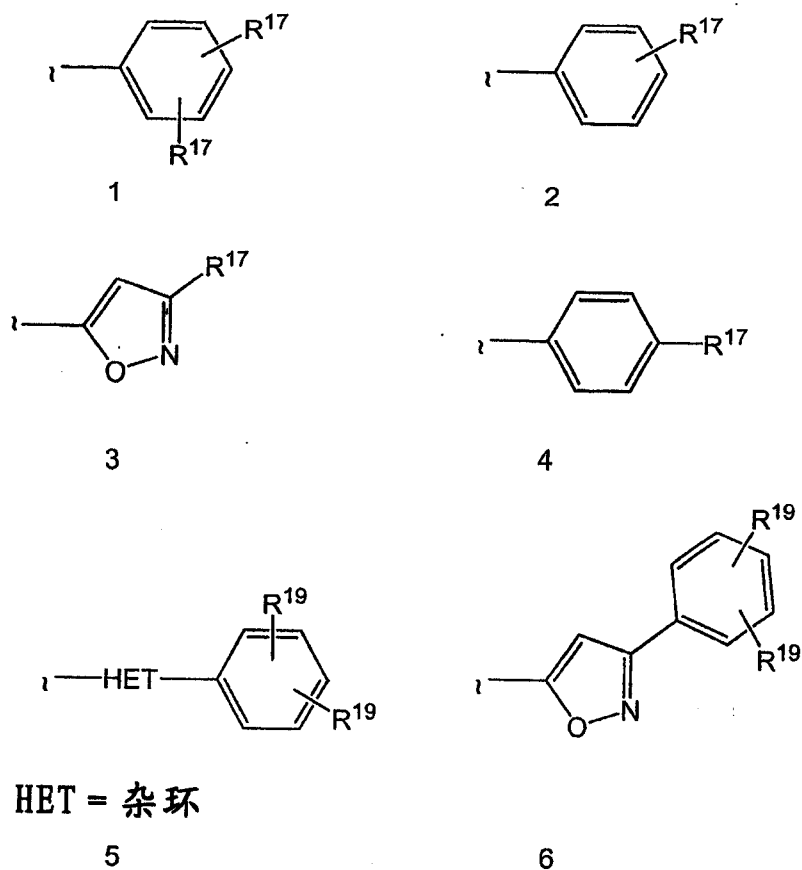
6

I——有 1-2 个 R<sup>6</sup> 基团的萘基

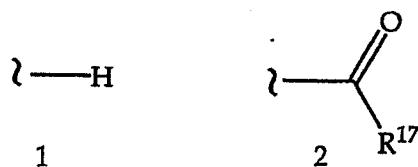
7

**表 3-R<sup>3</sup>取代基**

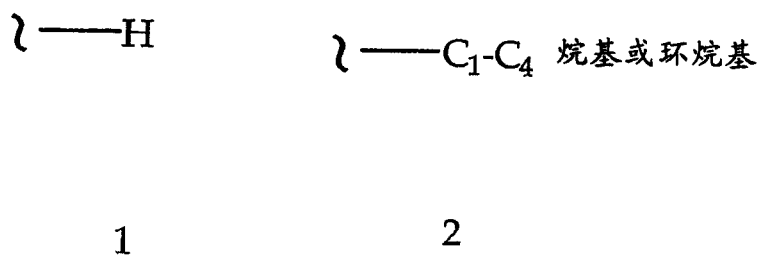




### 表 4-R<sup>4</sup>取代基



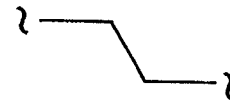
### 表 5-R<sup>26</sup>取代基



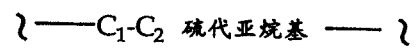
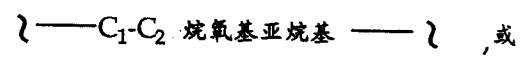
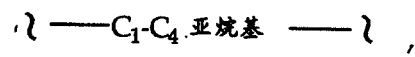
### 表 6-X取代基



1



2



3

## 表 7-本发明的选择实施方案

### 式 1 的实施方案

1.1.1.1.1; 1.1.1.1.2; 1.1.1.1.3; 1.1.1.2.1; 1.1.1.2.2; 1.1.1.2.3; 1.1.2.1.1; 1.1.2.1.2; 1.1.2.1.3;  
 1.1.2.2.1; 1.1.2.2.2; 1.1.2.2.3; 1.1.3.1.1; 1.1.3.1.2; 1.1.3.1.3; 1.1.3.2.1; 1.1.3.2.2; 1.1.3.2.3;  
 1.1.4.1.1; 1.1.4.1.2; 1.1.4.1.3; 1.1.4.2.1; 1.1.4.2.2; 1.1.4.2.3; 1.1.5.1.1; 1.1.5.1.2; 1.1.5.1.3;  
 1.1.5.2.1; 1.1.5.2.2; 1.1.5.2.3; 1.1.6.1.1; 1.1.6.1.2; 1.1.6.1.3; 1.1.6.2.1; 1.1.6.2.2; 1.1.6.2.3;  
 1.2.1.1.1; 1.2.1.1.2; 1.2.1.1.3; 1.2.1.2.1; 1.2.1.2.2; 1.2.1.2.3; 1.2.2.1.1; 1.2.2.1.2; 1.2.2.1.3;  
 1.2.2.2.1; 1.2.2.2.2; 1.2.2.2.3; 1.2.3.1.1; 1.2.3.1.2; 1.2.3.1.3; 1.2.3.2.1; 1.2.3.2.2; 1.2.3.2.3;  
 1.2.4.1.1; 1.2.4.1.2; 1.2.4.1.3; 1.2.4.2.1; 1.2.4.2.2; 1.2.4.2.3; 1.2.5.1.1; 1.2.5.1.2; 1.2.5.1.3;  
 1.2.5.2.1; 1.2.5.2.2; 1.2.5.2.3; 1.2.6.1.1; 1.2.6.1.2; 1.2.6.1.3; 1.2.6.2.1; 1.2.6.2.2; 1.2.6.2.3;  
 1.3.1.1.1; 1.3.1.1.2; 1.3.1.1.3; 1.3.1.2.1; 1.3.1.2.2; 1.3.1.2.3; 1.3.2.1.1; 1.3.2.1.2; 1.3.2.1.3;  
 1.3.2.2.1; 1.3.2.2.2; 1.3.2.2.3; 1.3.3.1.1; 1.3.3.1.2; 1.3.3.1.3; 1.3.3.2.1; 1.3.3.2.2; 1.3.3.2.3;  
 1.3.4.1.1; 1.3.4.1.2; 1.3.4.1.3; 1.3.4.2.1; 1.3.4.2.2; 1.3.4.2.3; 1.3.5.1.1; 1.3.5.1.2; 1.3.5.1.3;  
 1.3.5.2.1; 1.3.5.2.2; 1.3.5.2.3; 1.3.6.1.1; 1.3.6.1.2; 1.3.6.1.3; 1.3.6.2.1; 1.3.6.2.2; 1.3.6.2.3;  
 1.4.1.1.1; 1.4.1.1.2; 1.4.1.1.3; 1.4.1.2.1; 1.4.1.2.2; 1.4.1.2.3; 1.4.2.1.1; 1.4.2.1.2; 1.4.2.1.3;  
 1.4.2.2.1; 1.4.2.2.2; 1.4.2.2.3; 1.4.3.1.1; 1.4.3.1.2; 1.4.3.1.3; 1.4.3.2.1; 1.4.3.2.2; 1.4.3.2.3;  
 1.4.4.1.1; 1.4.4.1.2; 1.4.4.1.3; 1.4.4.2.1; 1.4.4.2.2; 1.4.4.2.3; 1.4.5.1.1; 1.4.5.1.2; 1.4.5.1.3;  
 1.4.5.2.1; 1.4.5.2.2; 1.4.5.2.3; 1.4.6.1.1; 1.4.6.1.2; 1.4.6.1.3; 1.4.6.2.1; 1.4.6.2.2; 1.4.6.2.3;  
 1.5.1.1.1; 1.5.1.1.2; 1.5.1.1.3; 1.5.1.2.1; 1.5.1.2.2; 1.5.1.2.3; 1.5.2.1.1; 1.5.2.1.2; 1.5.2.1.3;  
 1.5.2.2.1; 1.5.2.2.2; 1.5.2.2.3; 1.5.3.1.1; 1.5.3.1.2; 1.5.3.1.3; 1.5.3.2.1; 1.5.3.2.2; 1.5.3.2.3;  
 1.5.4.1.1; 1.5.4.1.2; 1.5.4.1.3; 1.5.4.2.1; 1.5.4.2.2; 1.5.4.2.3; 1.5.5.1.1; 1.5.5.1.2; 1.5.5.1.3;  
 1.5.5.2.1; 1.5.5.2.2; 1.5.5.2.3; 1.5.6.1.1; 1.5.6.1.2; 1.5.6.1.3; 1.5.6.2.1; 1.5.6.2.2; 1.5.6.2.3;  
 1.6.1.1.1; 1.6.1.1.2; 1.6.1.1.3; 1.6.1.2.1; 1.6.1.2.2; 1.6.1.2.3; 1.6.2.1.1; 1.6.2.1.2; 1.6.2.1.3;  
 1.6.2.2.1; 1.6.2.2.2; 1.6.2.2.3; 1.6.3.1.1; 1.6.3.1.2; 1.6.3.1.3; 1.6.3.2.1; 1.6.3.2.2; 1.6.3.2.3;  
 1.6.4.1.1; 1.6.4.1.2; 1.6.4.1.3; 1.6.4.2.1; 1.6.4.2.2; 1.6.4.2.3; 1.6.5.1.1; 1.6.5.1.2; 1.6.5.1.3;  
 1.6.5.2.1; 1.6.5.2.2; 1.6.5.2.3; 1.6.6.1.1; 1.6.6.1.2; 1.6.6.1.3; 1.6.6.2.1; 1.6.6.2.2; 1.6.6.2.3;  
 1.7.1.1.1; 1.7.1.1.2; 1.7.1.1.3; 1.7.1.2.1; 1.7.1.2.2; 1.7.1.2.3; 1.7.2.1.1; 1.7.2.1.2; 1.7.2.1.3;  
 1.7.2.2.1; 1.7.2.2.2; 1.7.2.2.3; 1.7.3.1.1; 1.7.3.1.2; 1.7.3.1.3; 1.7.3.2.1; 1.7.3.2.2; 1.7.3.2.3;  
 1.7.4.1.1; 1.7.4.1.2; 1.7.4.1.3; 1.7.4.2.1; 1.7.4.2.2; 1.7.4.2.3; 1.7.5.1.1; 1.7.5.1.2; 1.7.5.1.3;  
 1.7.5.2.1; 1.7.5.2.2; 1.7.5.2.3; 1.7.6.1.1; 1.7.6.1.2; 1.7.6.1.3; 1.7.6.2.1; 1.7.6.2.2; 1.7.6.2.3.

### 式 2 的实施方案

2.1.1.1.1.1; 2.1.1.1.1.2; 2.1.1.1.1.3; 2.1.1.1.2.1; 2.1.1.1.2.2; 2.1.1.1.2.3; 2.1.1.2.1.1;  
 2.1.1.2.1.2; 2.1.1.2.1.3; 2.1.1.2.2.1; 2.1.1.2.2.2; 2.1.1.2.2.3; 2.1.2.1.1.1; 2.1.2.1.1.2;  
 2.1.2.1.1.3; 2.1.2.1.2.1; 2.1.2.1.2.2; 2.1.2.1.2.3; 2.1.2.2.1.1; 2.1.2.2.1.2; 2.1.2.2.1.3;  
 2.1.2.2.2.1; 2.1.2.2.2.2; 2.1.2.2.2.3; 2.1.3.1.1.1; 2.1.3.1.1.2; 2.1.3.1.1.3; 2.1.3.1.2.1;  
 2.1.3.1.2.2; 2.1.3.1.2.3; 2.1.3.2.1.1; 2.1.3.2.1.2; 2.1.3.2.1.3; 2.1.3.2.2.1; 2.1.3.2.2.2;  
 2.1.3.2.2.3; 2.1.4.1.1.1; 2.1.4.1.1.2; 2.1.4.1.1.3; 2.1.4.1.2.1; 2.1.4.1.2.2; 2.1.4.1.2.3;  
 2.1.4.2.1.1; 2.1.4.2.1.2; 2.1.4.2.1.3; 2.1.4.2.2.1; 2.1.4.2.2.2; 2.1.4.2.2.3; 2.1.5.1.1.1;  
 2.1.5.1.1.2; 2.1.5.1.1.3; 2.1.5.1.2.1; 2.1.5.1.2.2; 2.1.5.1.2.3; 2.1.5.2.1.1; 2.1.5.2.1.2;  
 2.1.5.2.1.3; 2.1.5.2.2.1; 2.1.5.2.2.2; 2.1.5.2.2.3; 2.1.6.1.1.1; 2.1.6.1.1.2; 2.1.6.1.1.3;  
 2.1.6.1.2.1; 2.1.6.1.2.2; 2.1.6.1.2.3; 2.1.6.2.1.1; 2.1.6.2.1.2; 2.1.6.2.1.3; 2.1.6.2.2.1;  
 2.1.6.2.2.2; 2.1.6.2.2.3; 2.2.1.1.1.1; 2.2.1.1.1.2; 2.2.1.1.1.3; 2.2.1.1.2.1; 2.2.1.1.2.2;  
 2.2.1.1.2.3; 2.2.1.2.1.1; 2.2.1.2.1.2; 2.2.1.2.1.3; 2.2.1.2.2.1; 2.2.1.2.2.2; 2.2.1.2.2.3;



2.6.4.2.2.2; 2.6.4.2.2.3; 2.6.5.1.1.1; 2.6.5.1.1.2; 2.6.5.1.1.3; 2.6.5.1.2.1; 2.6.5.1.2.2; 2.6.5.1.2.3; 2.6.5.2.1.1; 2.6.5.2.1.2; 2.6.5.2.1.3; 2.6.5.2.2.1; 2.6.5.2.2.2; 2.6.5.2.2.3; 2.6.6.1.1.1; 2.6.6.1.1.2; 2.6.6.1.1.3; 2.6.6.1.2.1; 2.6.6.1.2.2; 2.6.6.1.2.3; 2.6.6.2.1.1; 2.6.6.2.1.2; 2.6.6.2.1.3; 2.6.6.2.2.1; 2.6.6.2.2.2; 2.6.6.2.2.3; 2.7.1.1.1.1; 2.7.1.1.1.2; 2.7.1.1.1.3; 2.7.1.1.2.1; 2.7.1.1.2.2; 2.7.1.1.2.3; 2.7.1.2.1.1; 2.7.1.2.1.2; 2.7.1.2.1.3; 2.7.1.2.2.1; 2.7.1.2.2.2; 2.7.1.2.2.3; 2.7.2.1.1.1; 2.7.2.1.1.2; 2.7.2.1.1.3; 2.7.2.1.2.1; 2.7.2.1.2.2; 2.7.2.1.2.3; 2.7.2.2.1.1; 2.7.2.2.1.2; 2.7.2.2.1.3; 2.7.2.2.2.1; 2.7.2.2.2.2; 2.7.2.2.2.3; 2.7.3.1.1.1; 2.7.3.1.1.2; 2.7.3.1.1.3; 2.7.3.1.2.1; 2.7.3.1.2.2; 2.7.3.1.2.3; 2.7.3.2.1.1; 2.7.3.2.1.2; 2.7.3.2.1.3; 2.7.3.2.2.1; 2.7.3.2.2.2; 2.7.3.2.2.3; 2.7.4.1.1.1; 2.7.4.1.1.2; 2.7.4.1.1.3; 2.7.4.1.2.1; 2.7.4.1.2.2; 2.7.4.1.2.3; 2.7.4.2.1.1; 2.7.4.2.1.2; 2.7.4.2.1.3; 2.7.4.2.2.1; 2.7.4.2.2.2; 2.7.4.2.2.3; 2.7.5.1.1.1; 2.7.5.1.1.2; 2.7.5.1.1.3; 2.7.5.1.2.1; 2.7.5.1.2.2; 2.7.5.1.2.3; 2.7.5.2.1.1; 2.7.5.2.1.2; 2.7.5.2.1.3; 2.7.5.2.2.1; 2.7.5.2.2.2; 2.7.5.2.2.3; 2.7.6.1.1.1; 2.7.6.1.1.2; 2.7.6.1.1.3; 2.7.6.1.2.1; 2.7.6.1.2.2; 2.7.6.1.2.3; 2.7.6.2.1.1; 2.7.6.2.1.2; 2.7.6.2.1.3; 2.7.6.2.2.1; 2.7.6.2.2.2; 2.7.6.2.2.3.

## 制备本发明化合物的一般方法和材料

### 合成方法

使用本领域技术人员公知的一系列化学反应，制备本发明通式化合物，补充用于制备所述化合物的方法并进一步举例说明。进一步描述的方法仅意欲作为实施例，而不是打算限制本发明的范围。

本发明还涉及制备本发明组分的方法。该组分由任何可适用的有机合成技术制备。许多这类技术是本领域中熟知的。然而，许多已知的技术都在 "Compendium of Organic Synthetic Methods" (John Wiley & Sons, New York), Vol. 1, Ian T. Harrison 和 Shuyen Harrison, 1971; Vol. 2, Ian T. Harrison 和 Shuyen Harrison, 1974; Vol. 3, Louis S. Hegedus 和 Leroy Wade, 1977; Vol. 4, Leroy G. Wade, Jr., 1980; Vol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; 和 Vol. 6, Michael B. Smith; 和 March, J., "Advanced Organic Chemistry, Third Edition", (John Wiley & Sons, New York, 1985), "Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. In 9 Volumes", Barry M. Trost, 主编 (Pergamon Press, New York, 1993 印刷) 中详细地进行了说明。

下面提供了制备本发明组分的示例性方法。这些方法意欲举例说明这些制备方法的性质，而不打算限制可应用方法的范围。

一般而言,诸如温度、反应时间、溶剂、后处理过程等反应条件是本领域进行特定反应常规的条件。引用的参考材料,连同其中所引用的材料一起,包括了对这些条件的详细说明。典型的温度是 $-100^{\circ}\text{C}$ 到 $200^{\circ}\text{C}$ ,溶剂为质子惰性的或质子的,反应时间为10秒钟到10天。后处理典型地包含任何未反应试剂的淬灭,接着在水/有机层系统之间分配(萃取)和分离包含产物的层。

尽管对于金属氢化物还原通常温度降至 $0^{\circ}\text{C}$ 到 $-100^{\circ}\text{C}$ ,但氧化和还原反应典型地在接近室温(约 $20^{\circ}\text{C}$ )的温度进行,用于还原反应的溶剂典型地是质子惰性的,对于氧化反应可以是质子的或质子惰性的。调节反应时间以获得所需转换。

缩合反应典型地在接近室温的温度下进行,尽管对于非平衡,动力学控制的缩合反应来说,降低的温度( $0^{\circ}\text{C}$ 到 $-100^{\circ}\text{C}$ )也是常用的。溶剂可以是质子的(通常在平衡反应中)或质子惰性的(通常在动力学控制的反应中)。

标准合成技术例如共沸除去反应副产物和使用无水反应条件(例如惰性气体环境)在本领域是常规的且当可应用时将被使用。

下面描述了这些示例性方法的一般方面。下述方法的各个产物任选在后续过程中使用前被分离、隔离和/或纯化。

术语“处理(treated)”、“处理(treating)”、“处理(treatment)”等等,是指接触、混合、反应、允许反应、使接触,和表示一种或多种化学实体以将其转变为一种或多种其它化学实体的这类方式进行处理的本领域常用的其它术语。这就表示“用化合物2处理化合物1”与“允许化合物1与化合物2反应”、“将化合物1与化合物2接触”、“使化合物1与化合物2反应”,和其它有机合成领域常用于合理表示化合物1被化合物2“处理”、“反应”、“允许反应”等的表达是同义的。

“处理”表示合理和通常的方式,以这种方式有机化学物质被允许反应。除非另外指明,预期的是正常的浓度( $0.01\text{ M}$ 到 $10\text{ M}$ ,典型的是 $0.1\text{ M}$ 到 $1\text{ M}$ )、温度( $-100^{\circ}\text{C}$ 到 $250^{\circ}\text{C}$ ,典型的是 $-78^{\circ}\text{C}$ 到 $150^{\circ}\text{C}$ ,更加典型的是 $-78^{\circ}\text{C}$ 到 $100^{\circ}\text{C}$ ,更加典型的是 $0^{\circ}\text{C}$ 到 $100^{\circ}\text{C}$ )、反应容器(典

型的是玻璃的、塑料的、金属的)、溶剂、压力、大气(典型的是用于对氧和水不敏感反应为空气或者对于氧和水敏感为氮气或氩气)等。有机合成领域已知的相似反应的知识被用于选择在特定方法中进行“处理”的条件和装置。特别的是,有机合成领域的普通技术人员基于本领域的知识,选择条件和装置,其合理预期成功实施所述方法的化学反应。

修饰列举的方案和实施例,产生前述制备的具体示例性物质的各种类似物。描述适当的有机合成方法的上述引文可应用于这种修饰。

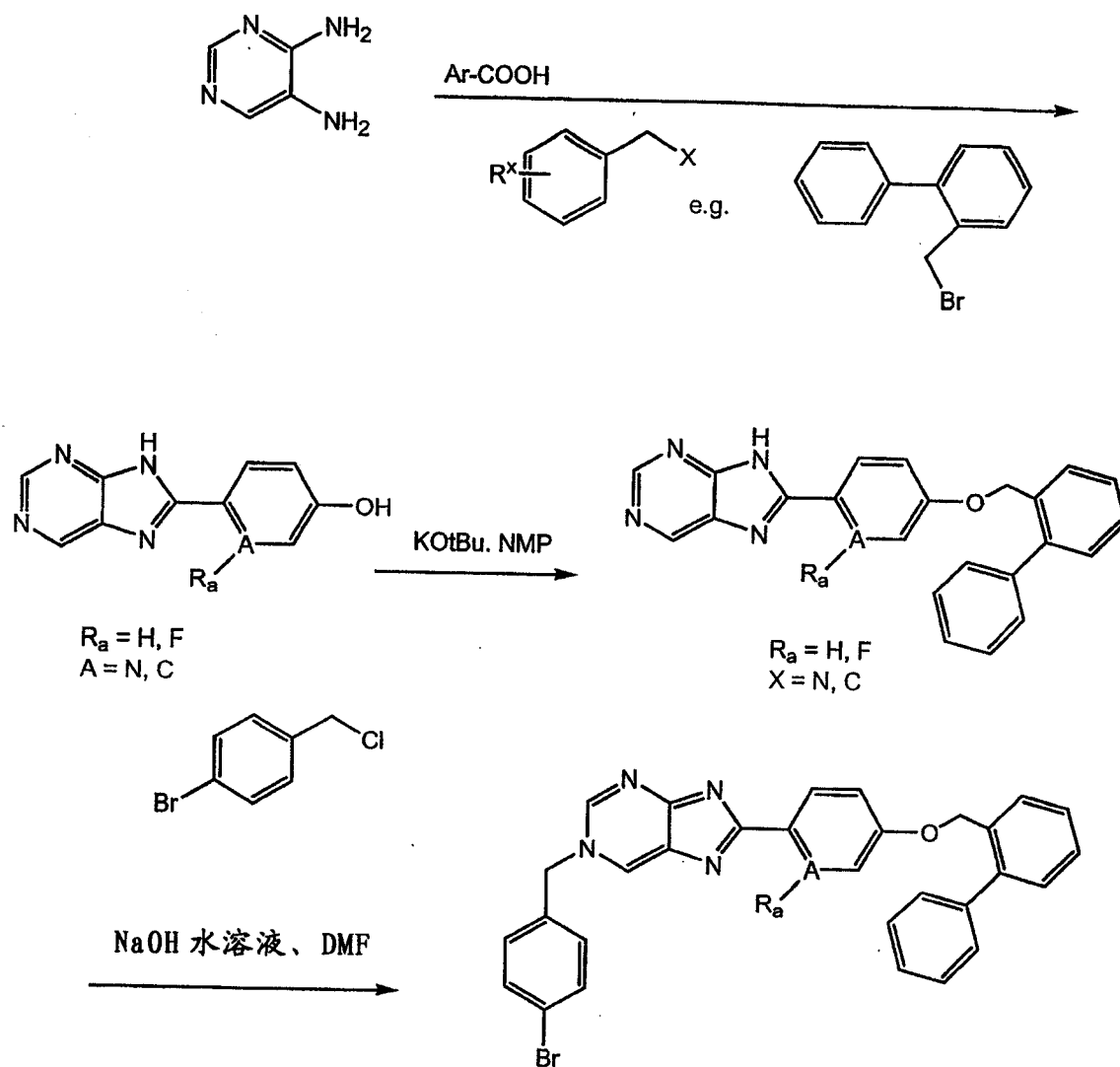
在示例性方案中,使反应产物彼此分离和/或从原料中分离可能是有益的。通过本领域的常规技术,将各步骤或系列步骤的所需产物分离和/或纯化(以下为分离)至所需均一性程度。典型地这类分离包括多相萃取、从溶剂或溶剂混合物中结晶,蒸馏,升华,或色谱法。色谱法可以包括许多方法包括,例如,尺寸排除或离子交换色谱法,高、中或低压液相色谱法,小规模和制备型薄或厚层色谱法,和小规模薄层和急骤色谱法的技术。如果加成反应在嘧啶的两个氮原子上都添加了取代基,那么这种分离是想要的。这些异构体的分离完全在技术人员的技术范围之内。

另一类分离方法包括用一种试剂处理混合物,这种试剂被选择用于结合所需产物、未反应的原料,反应副产物等或以其它方式使它们可分离。这些试剂包括吸附剂或诸如活性炭、分子筛、离子交换介质等的吸收剂。可选择地,对于碱性物质来说这些试剂可以是酸,对于酸性物质来说是碱,结合试剂例如抗体,结合蛋白,选择性螯合剂例如冠醚,液体/液体离子萃取试剂(LIX)等。

选择适当的分离方法取决于所包含物质的性质。例如,蒸馏和升华中的沸点和分子量,色谱法中存在或不存在极性功能团,多相萃取中物质在酸性和碱性介质中的稳定性等等。本领域的技术人员将应用最可能地达到所需的分离的技术。

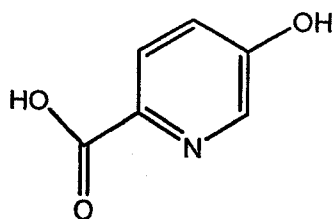
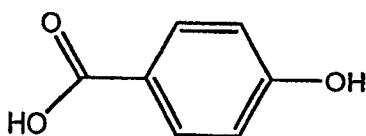
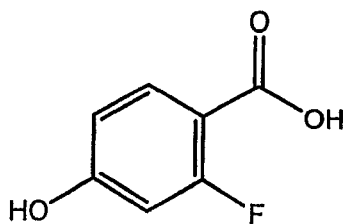
合成 5-苄基-2-苄基-5H-咪唑并[4,5-d]嘧啶和类似物的途径显示在方案 A 中。

### 方案 A

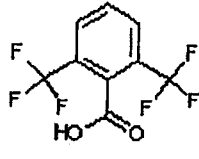
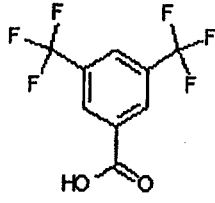
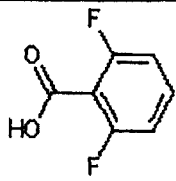
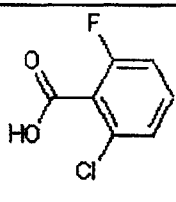
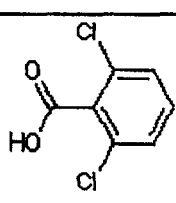
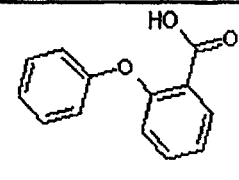
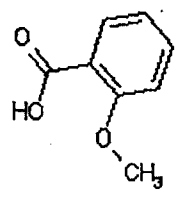


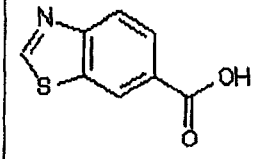
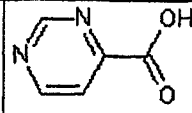
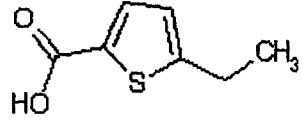
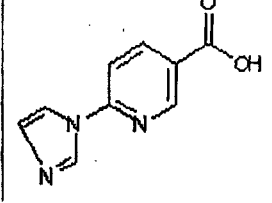
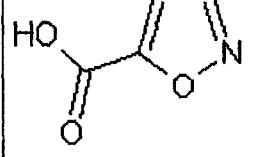
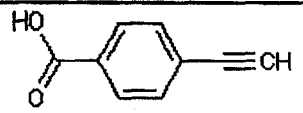
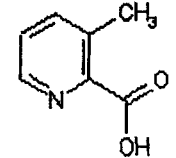


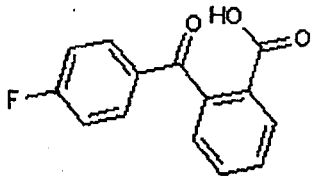
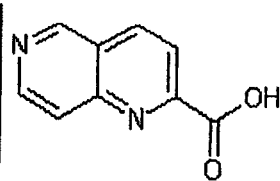
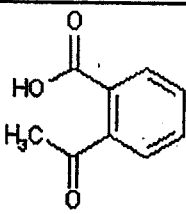
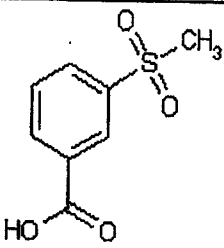
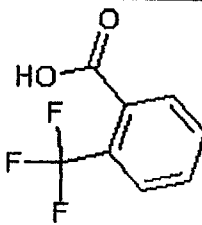
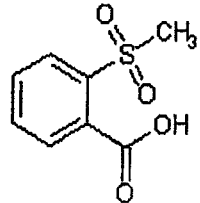
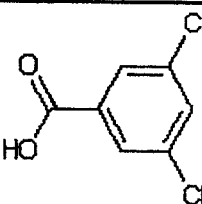
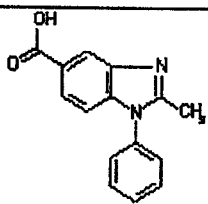
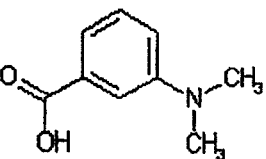
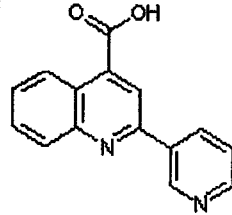
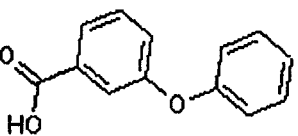
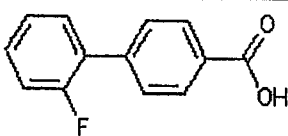
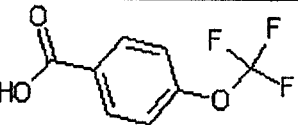
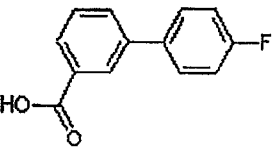
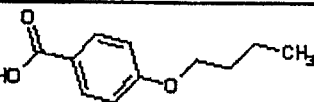
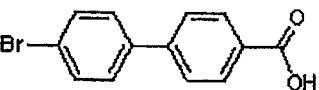
## 示例性 ArCOOH 反应物是

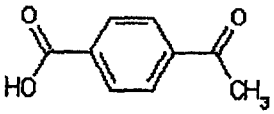
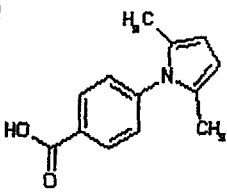
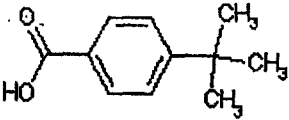
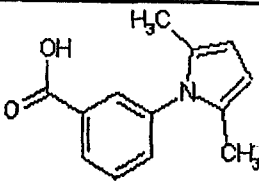
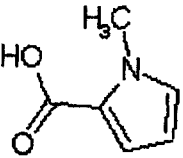
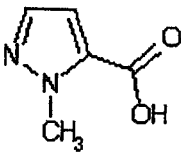
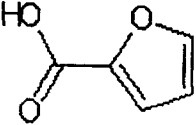
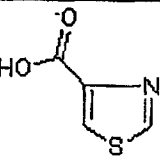
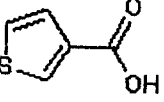
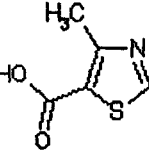
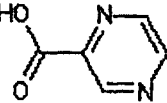
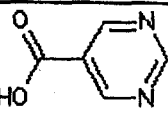
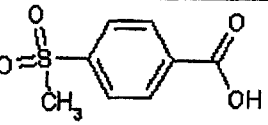
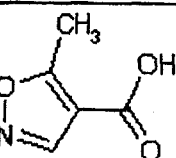
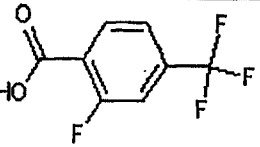
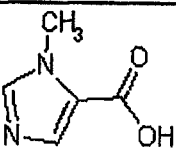
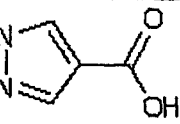
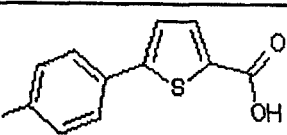


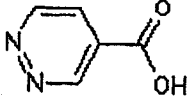
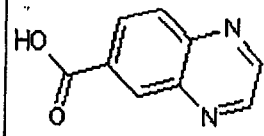
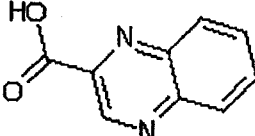
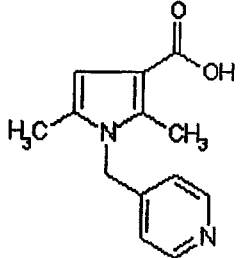
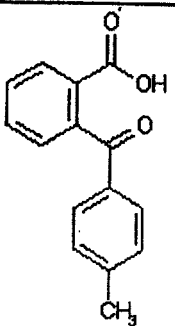
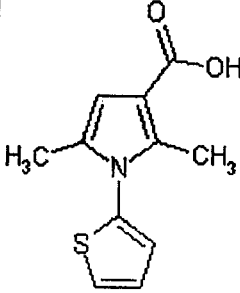
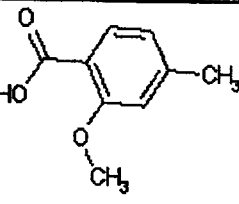
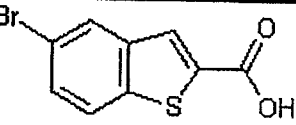
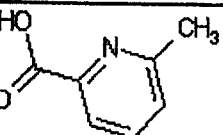
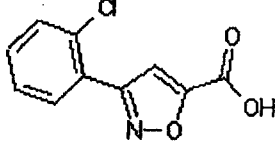
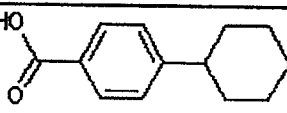
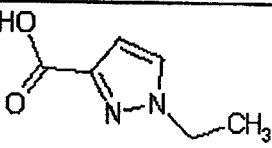
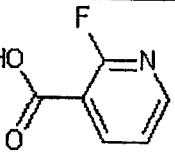
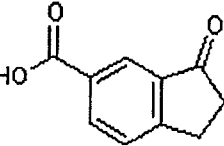
以下列表包含了附加的羧酸反应物，该羧酸反应物可用于方案 A 的缩合，闭环反应。如此产生的化合物将在 YR<sup>1</sup> 位置上具有酸残基。任选地，分子其余部分是例如任何下述举例说明的化合物中的那样。

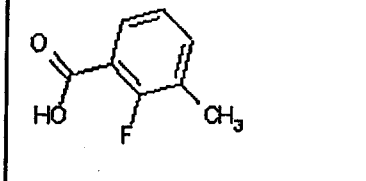
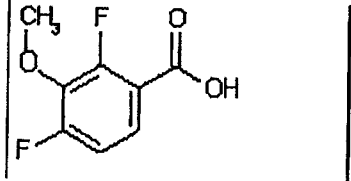
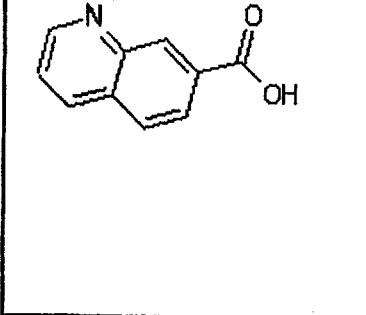
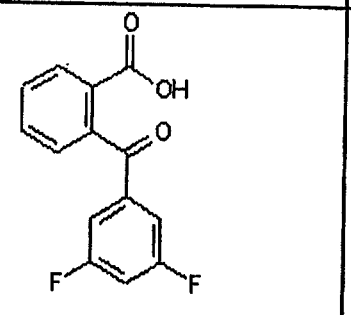
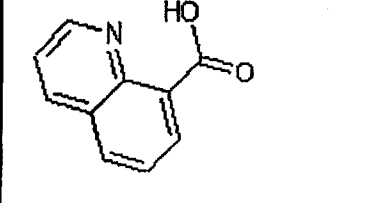
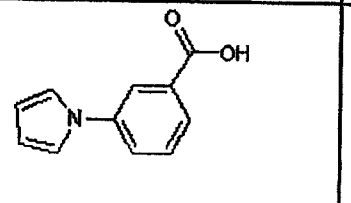
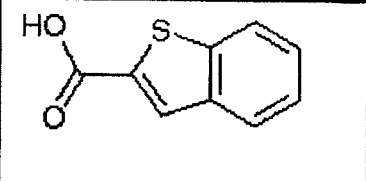
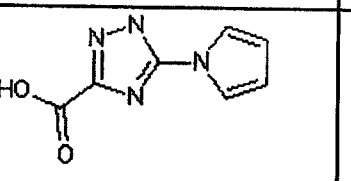
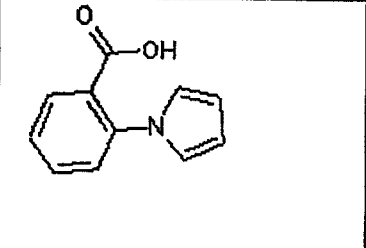
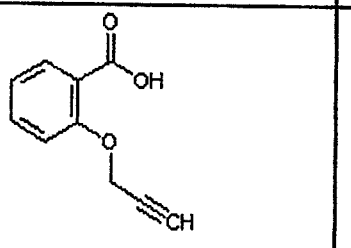
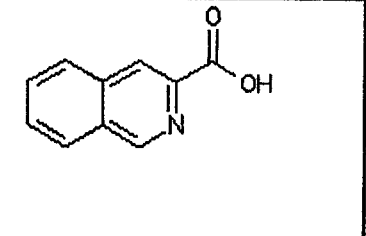
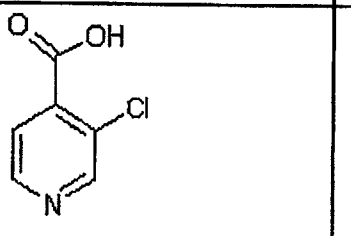
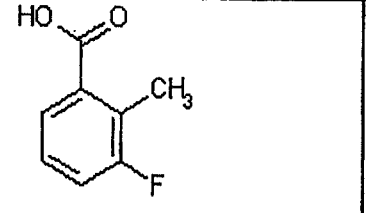
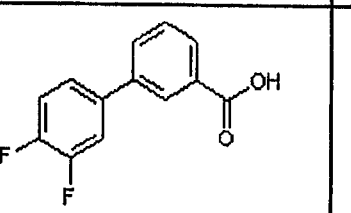
酸	MW
	258.117
	258.117
	158.103
	174.558
	191.013
	214.219
	152.148

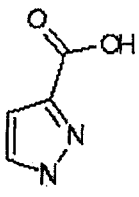
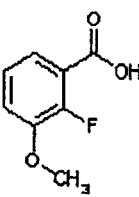
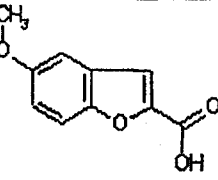
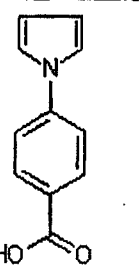
酸	MW
	179.199
	124.099
	156.204
	189.173
	113.072
	146.144
	137.137

	244.22		174.158
	164.159		200.213
	190.12		200.213
	191.013		252.272
	165.191		250.256
	214.219		216.21
	206.118		216.21
	194.229		277.116

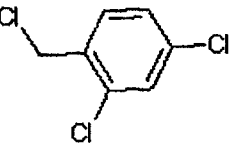
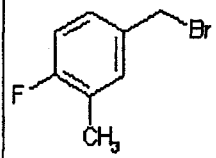
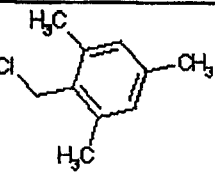
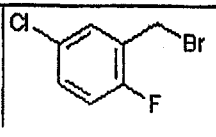
	164.159		215.251
	178.23		215.251
	125.126		126.114
	112.084		129.139
	128.151		143.165
	124.099		124.099
	200.213		127.099
	201.201		126.114
	112.088		222.238

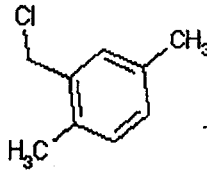
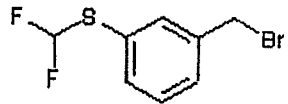
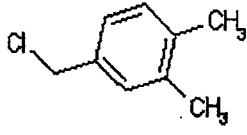
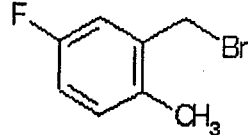
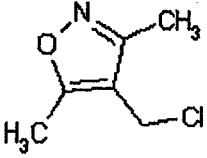
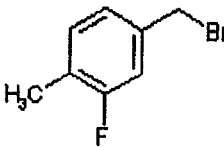
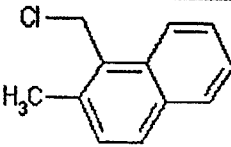
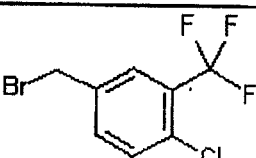
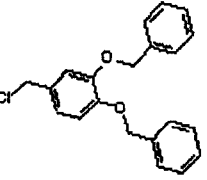
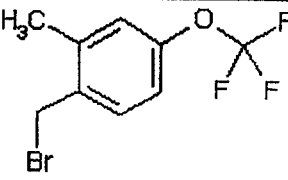
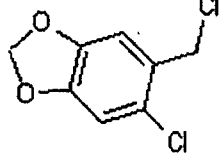
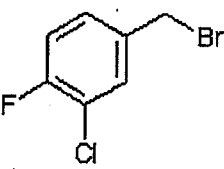
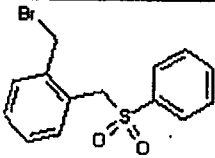
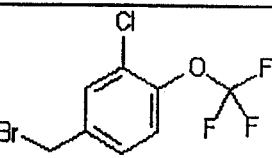
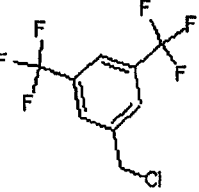
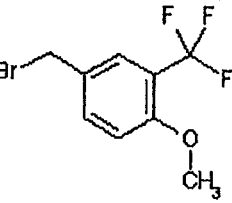
	124.099		174.158
	174.158		230.266
	240.257		221.279
	166.175		257.107
	137.137		223.614
	204.267		140.141
	141.101		176.17

	154.139		188.128
	173.17		262.21
	173.17		187.197
	178.21		178.15
	187.197		176.17
	173.17		157.556
	154.139		234.2

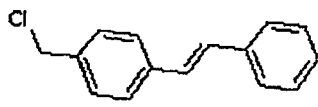
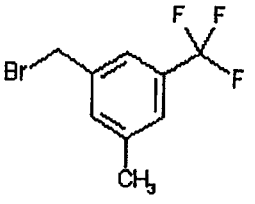
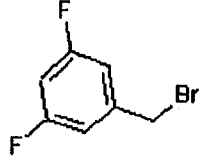
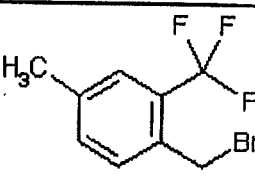
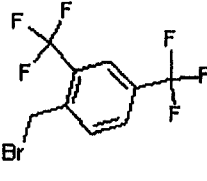
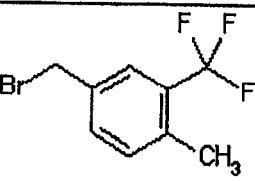
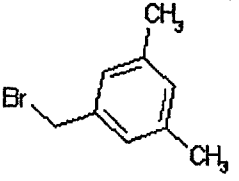
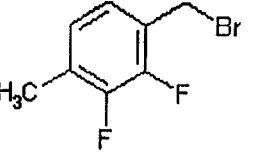
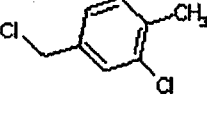
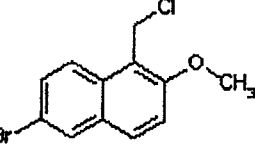

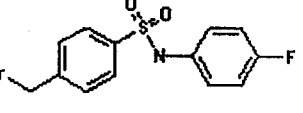
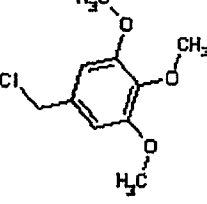
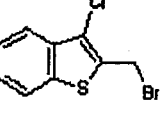
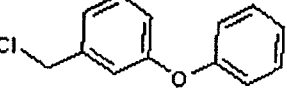
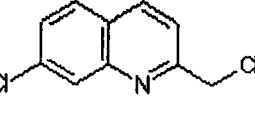
	112.088		170.138
	192.169		
	187.197		

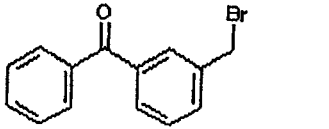
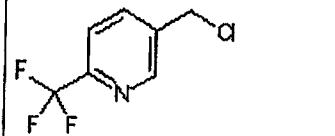
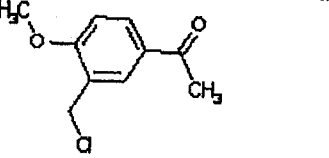
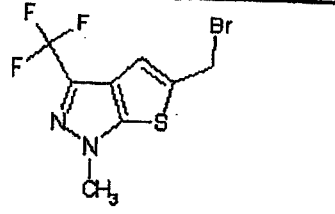
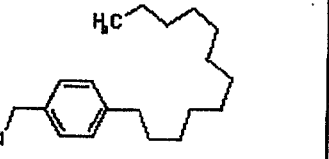
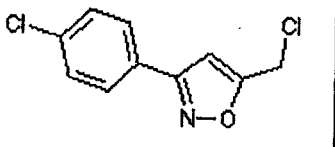
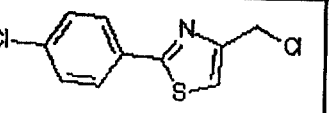
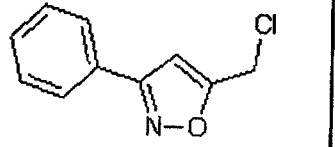
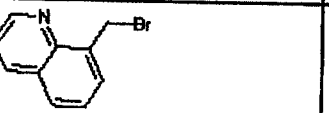
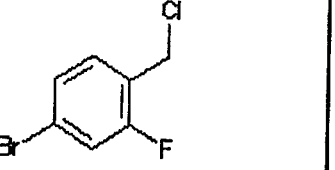
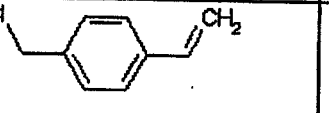
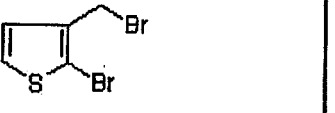
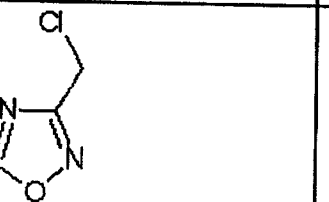
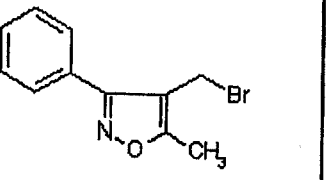
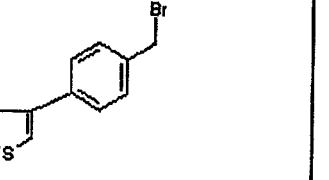
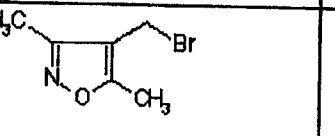
以下列表包括烷基化试剂，这些烷基化试剂可用于方案 A 的吡啶基烷基化反应。这里，烷基化试剂的残基位于本发明化合物的 XR<sup>3</sup> 位置。任选地，化合物的其余部分将为在任何实施例化合物中所发现的。

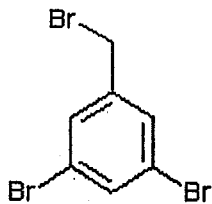
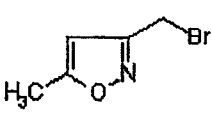
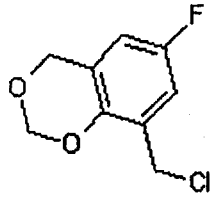
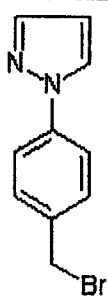
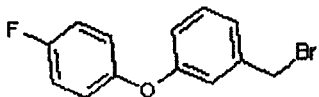
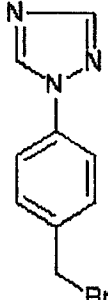
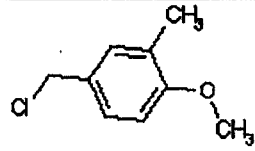
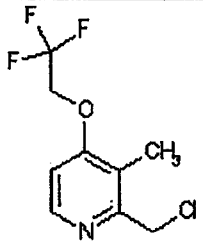
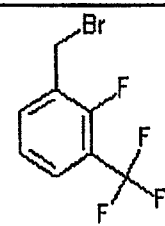
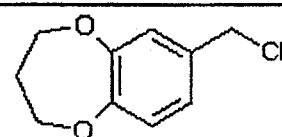
烷基化试剂	MW	烷基化试剂	MW
	195.475		203.053
	168.666		223.471

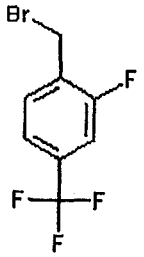
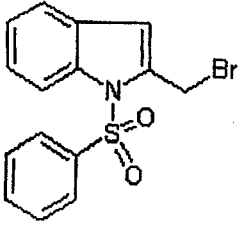
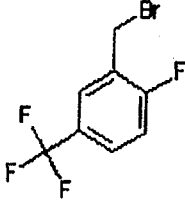
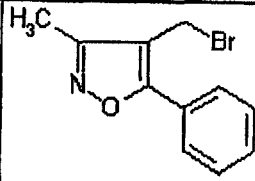
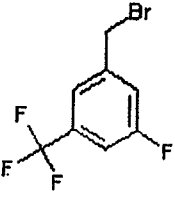
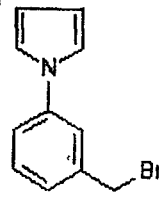
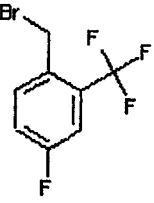
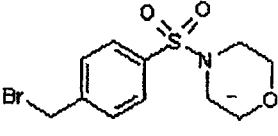
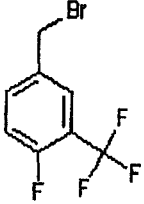
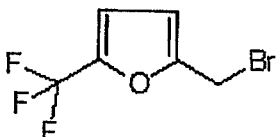
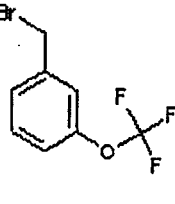
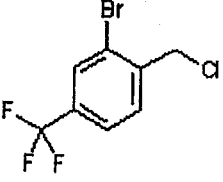
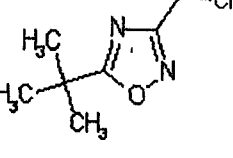
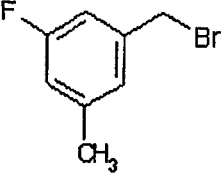
	154.639		253.109
	154.639		203.053
	145.588		203.053
	190.672		273.478
	338.832		269.059
	205.039		223.471
	325.225		289.478
	262.579		269.059

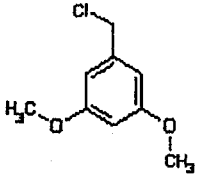
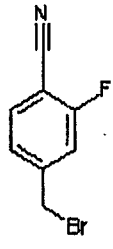
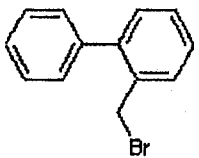
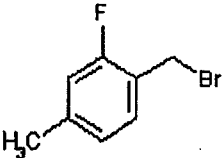
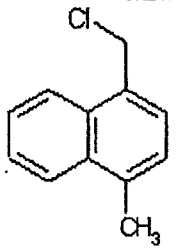
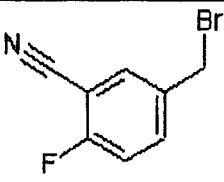
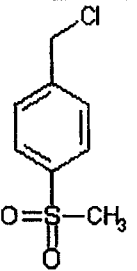
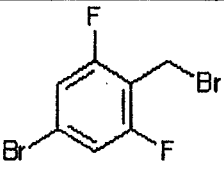
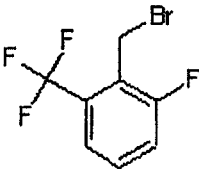
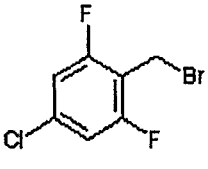
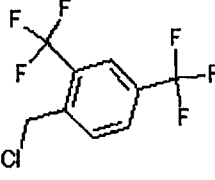
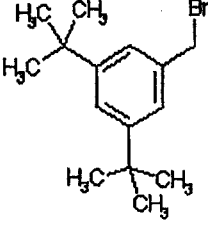


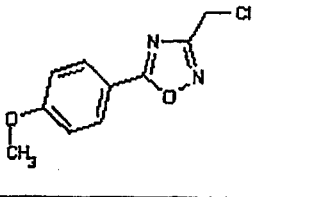
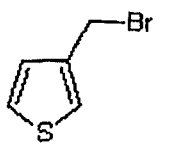
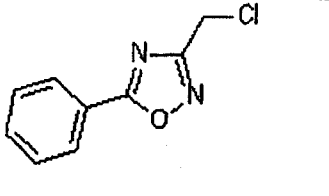
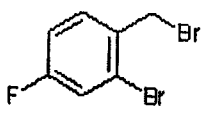
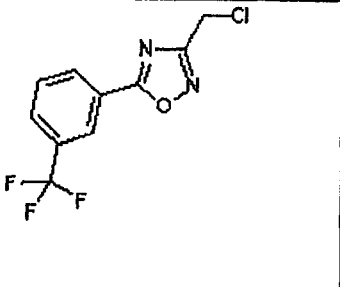
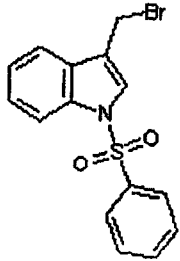
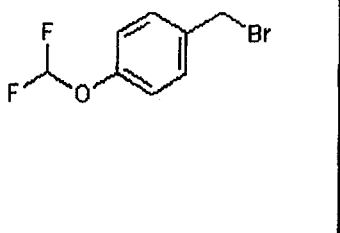
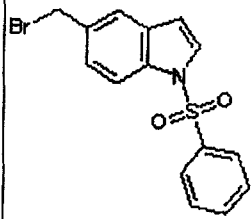
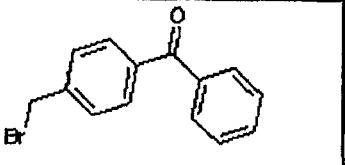
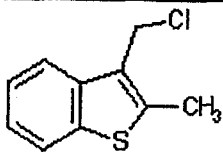
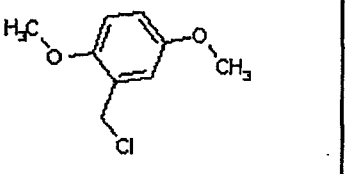
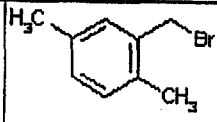
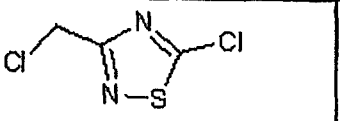
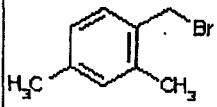
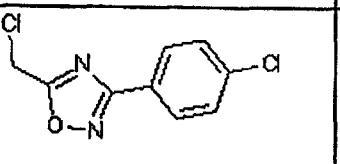
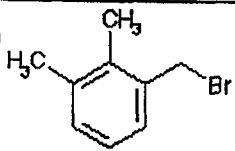
	228.721		253.06
	207.016		253.06
	307.03		253.06
	199.09		221.043
	175.057		285.567
	154.639		344.203
	216.663		261.569
	218.682		212.078

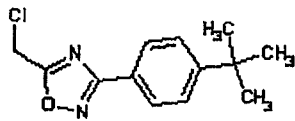
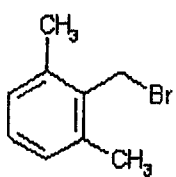
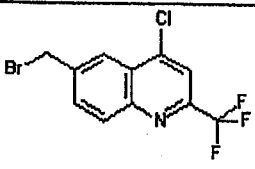
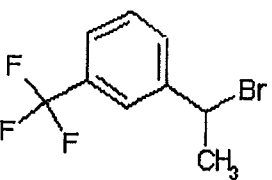
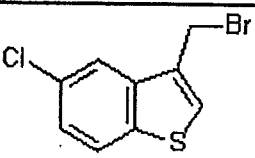
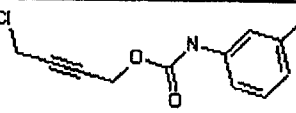
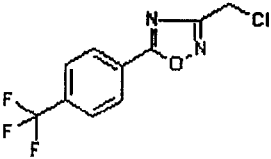
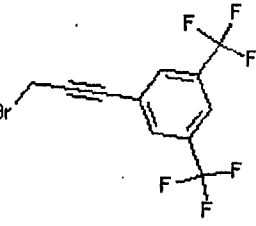
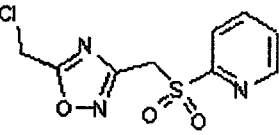
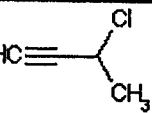
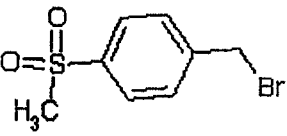

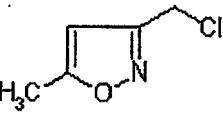

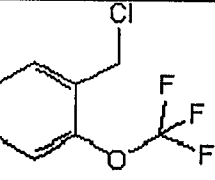
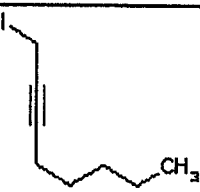
	275.144		195.57
	198.648		299.113
	294.907		228.077
	244.144		193.632
	222.084		223.471
	152.623		255.961
	118.523		252.11
	255.138		190.039

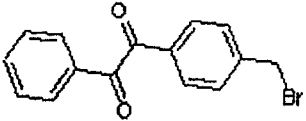
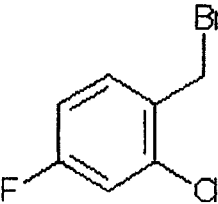
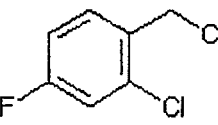
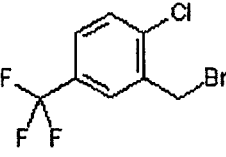
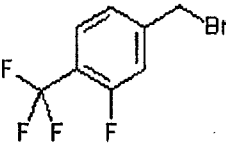
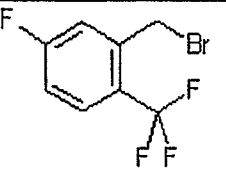
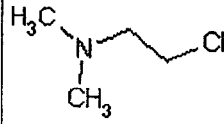
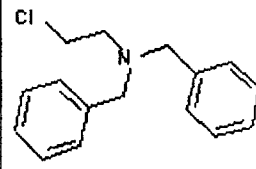
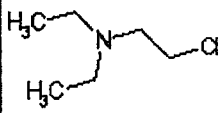
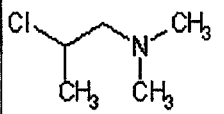


 <chem>BrCc1cc(Br)cc(Br)c1</chem>	328.828	 <chem>BrCC1=CN(C)O1</chem>	176.012
 <chem>ClCC1=CC=C(F)C1OCCO1</chem>	202.611	 <chem>BrCC1=CC=C(C=C1)N2C=CN=C2</chem>	237.099
 <chem>BrCC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(F)C=C2</chem>	281.123	 <chem>BrCC1=CC=C(C=C1)N2C=NC=N2</chem>	238.087
 <chem>CC(F)(F)OC1=CC=C(C=C1)COC1=CC=C(C=C1)Cl</chem>	170.638	 <chem>CC(F)(F)OC1=CC=C(C=C1)C2=CC(=CN=C2)COC3=CC=C(C=C3)Cl</chem>	239.623
 <chem>BrCC1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F</chem>	257.023	 <chem>ClCC1=CC=C(C=C1)OCCO1</chem>	198.648

	257.023		350.235
	257.023		252.11
	257.023		236.111
	257.023		320.206
	257.023		228.995
	255.032		273.478
	174.63		203.053

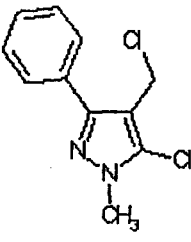

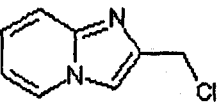
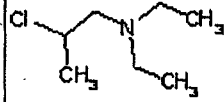
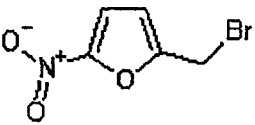
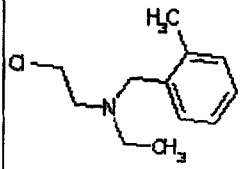
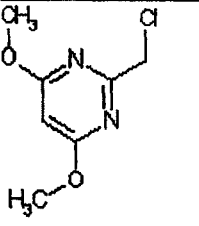
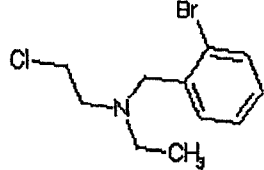
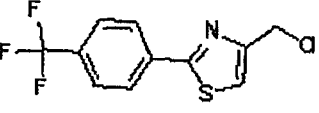
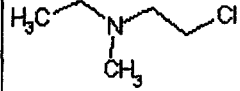
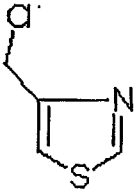
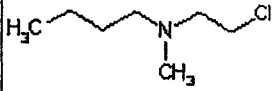
	186.637		214.036
	247.134		203.053
	190.672		214.036
	204.676		285.913
	257.023		241.462
	262.579		283.251

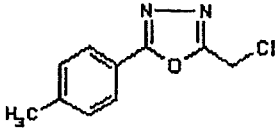
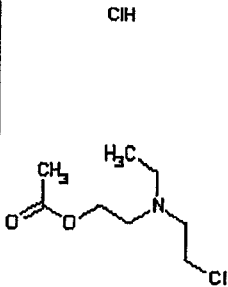
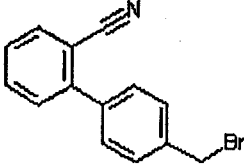

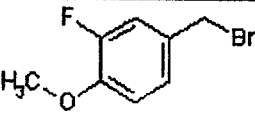
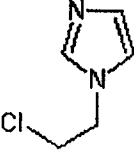
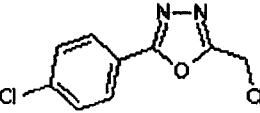
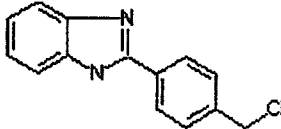
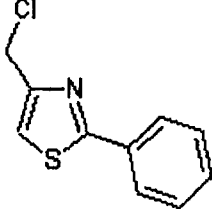
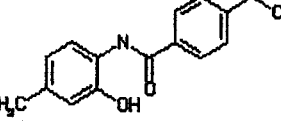
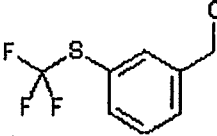
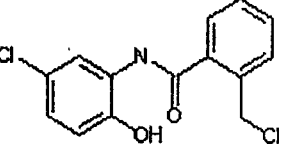
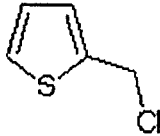
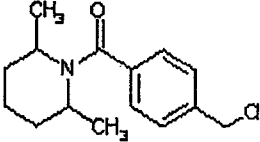
	224.646		177.064
	194.62		267.922
	262.617		350.235
	237.042		350.235
	275.144		196.7
	186.637		199.09
	169.035		199.09
	229.065		199.09

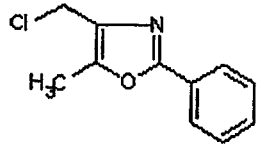
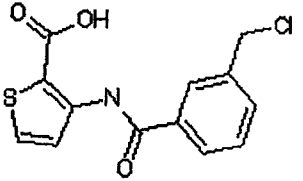
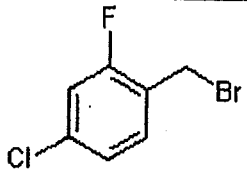
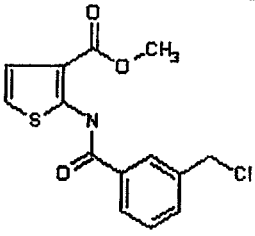
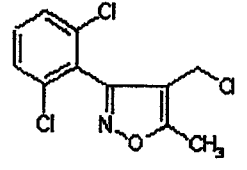
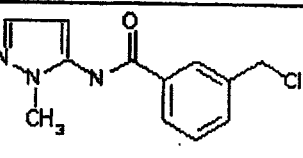
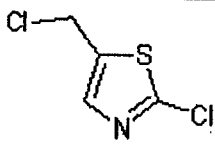
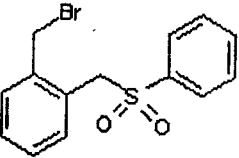
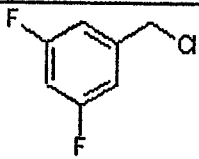
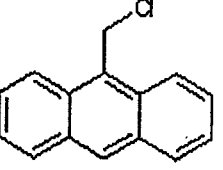
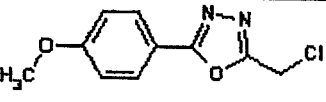
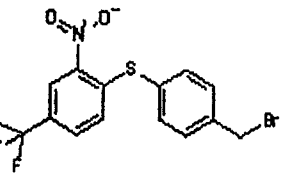
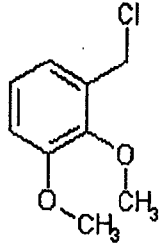
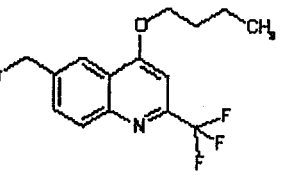
	250.727		199.09
	324.526		253.06
	261.569		258.103
	262.617		331.052
	273.699		88.5365
	249.127		132.988
	131.561		102.563
	210.581		144.644

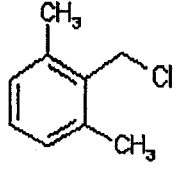
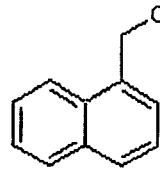
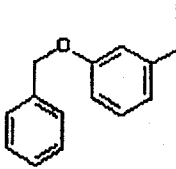
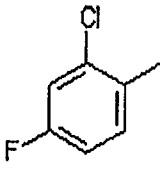
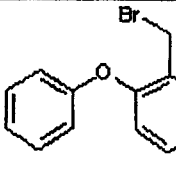
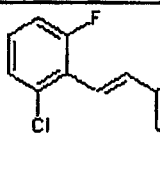
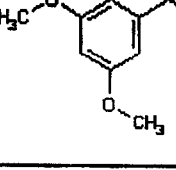
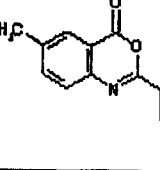
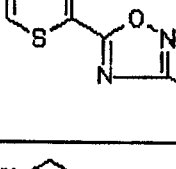
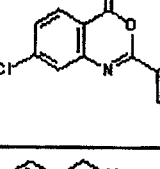
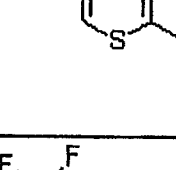
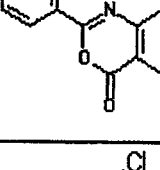
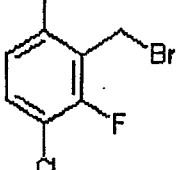
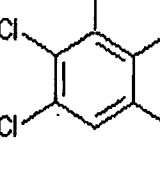
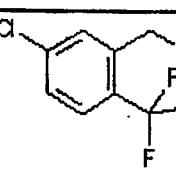
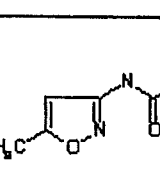
	303.154	ClH	144.044
	223.471	ClH	296.239
	179.02	ClH	172.098
	273.478	ClH	158.071
	257.023	ClH	170.082
	257.023	ClH	186.081
		(盐酸盐)	
			
			
			
			
			
			

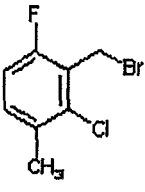
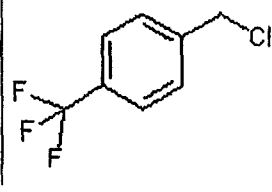
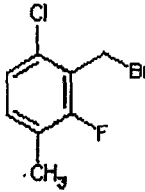
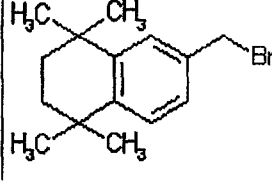
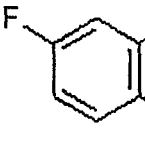


	241.12	ClH		184.109
	166.61		149.663	
	205.995	ClH		248.195
	188.613	ClH		313.064
	277.696		158.071	
	133.602	ClH		186.124

	208.647		230.133
	272.144		129.589
	219.052		167.038
	229.065		
	209.699		
	226.648		
	132.613		

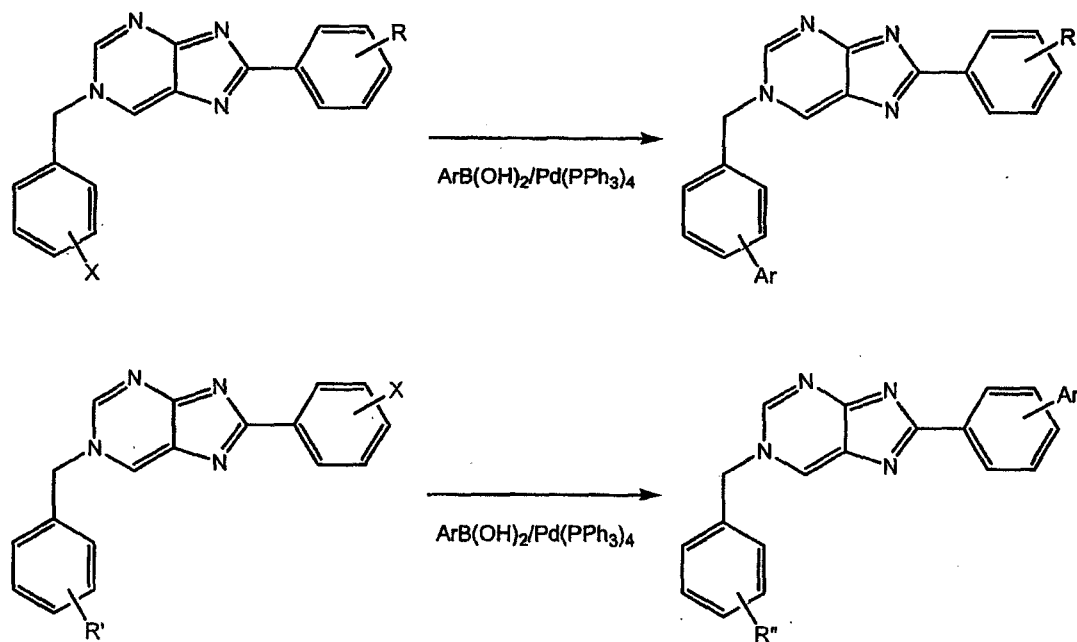
	207.659		
	223.471		
	276.549		
	168.047		
	162.566		
	224.646		
	186.637		

	154.639		
	277.16		
	263.133		
	231.088		
	200.648		
	215.727		
	291.469		
	273.478		

	237.498		
	237.498		
	223.471		

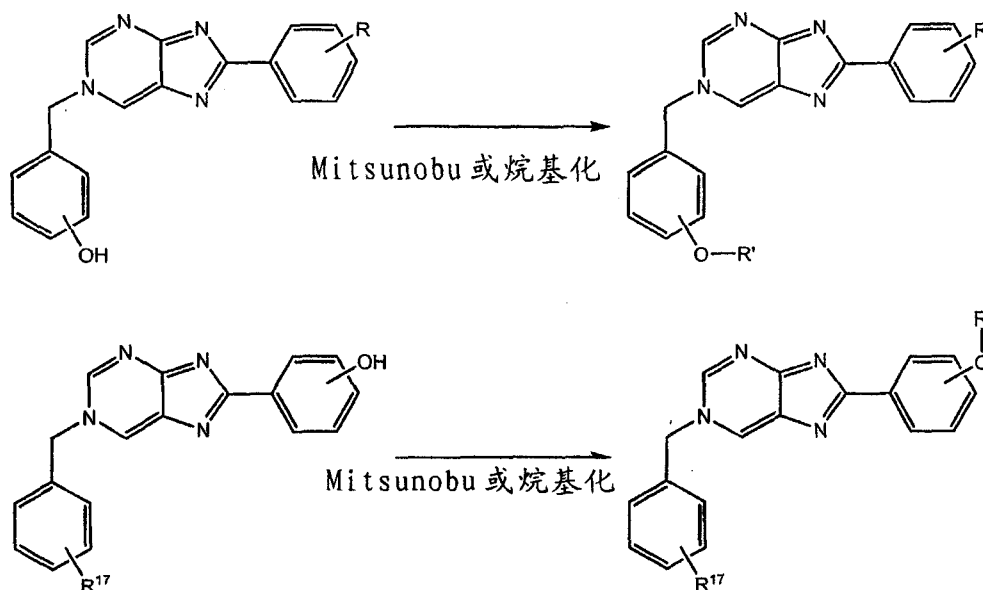
方案 B 显示了另外的咪唑并嘧啶类的合成途径。

方案 B:



方案 C 显示了本发明化合物的合成途径。R、R'和 R''可以是任何烷基、苄基或杂苄基。

方案 C:



如本领域技术人员已知的，通过改变原料、中间体、溶剂和条件，以前述方案中相同的方式可以合成类似的化合物。

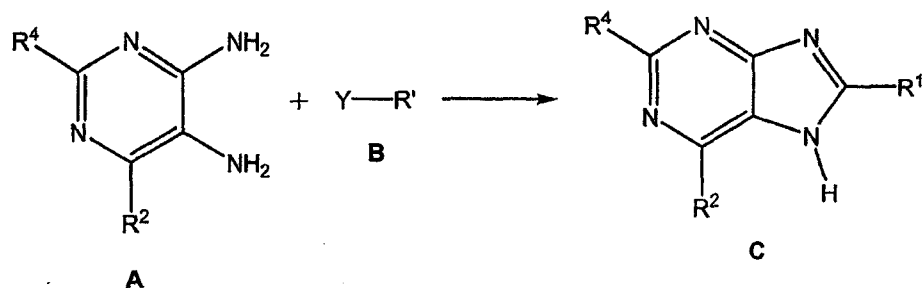
制备本发明化合物额外的方法包括将(取代的)3,4-二氨基嘧啶(A)与 B(Y-R<sup>1</sup>)反应，得到咪唑并[4,5-d]嘧啶(C)；a) 通过环化适当取代的3,4-二氨基嘧啶(A)或 b) 在咪唑并[4,5-d]嘧啶(C)上引入取代基而进一步引入取代基(R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>和/或 R<sup>5</sup>≠H)；在环境温度下通过加入碱使咪唑并[4,5-c]嘧啶(C)与烷基化试剂(D)(R<sup>3</sup>-X-R<sup>6</sup>)在适当溶剂中反应；和任选地，对于咪唑并嘧啶(Z = O、S 或 NR)的 4 或 6 位的羟基、巯基或氨基取代基；在咪唑并[4,5-d]嘧啶的 1 或 3 位进一步引入取代基(R<sup>25</sup>或 R<sup>26</sup>)。

本发明化合物也方便地通过两个步骤的方法制备。首先，使(取代的)3,4-二氨基嘧啶(A)与 B 反应得到咪唑并[4,5-d]嘧啶 C(方案 1)。如果 Y 是 COOH，那么环化反应在酸性催化下进行(优选 90 到 200°C 的温度下，在聚磷酸中进行)；其它方法包括以回流温度或接近 90 到 180°C(对于脂肪族羧酸)的温度下在 4N 盐酸中反应。对于酸敏感的基团如烷氧基或噻吩，反应可以在 70 到 120°C 的温度下在磷酰氯中进行。可选择地，在氧化条件下(硝基苯、DDQ、醋酸铜(II)、O<sub>2</sub>、硫等)与醛(Y=CHO)或它们的亚硫酸氢盐加合物反应，得到咪唑并[4,5-d]嘧啶 C。其它方法是将(取代的)3,4-二氨基嘧啶(A)与原酸酯(Y=C(OR)<sub>3</sub>)、酞

( $Y=OCOOR$ )或酸卤化物( $Y=COX$ )等反应。

制备本发明化合物的进一步方法列于下述方案 1-5 中。

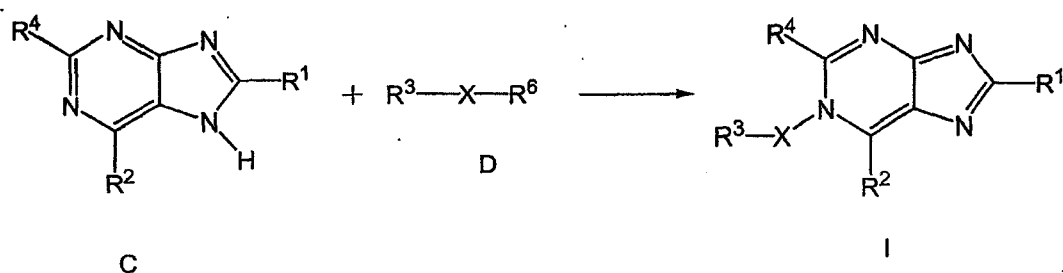
### 方案 1:



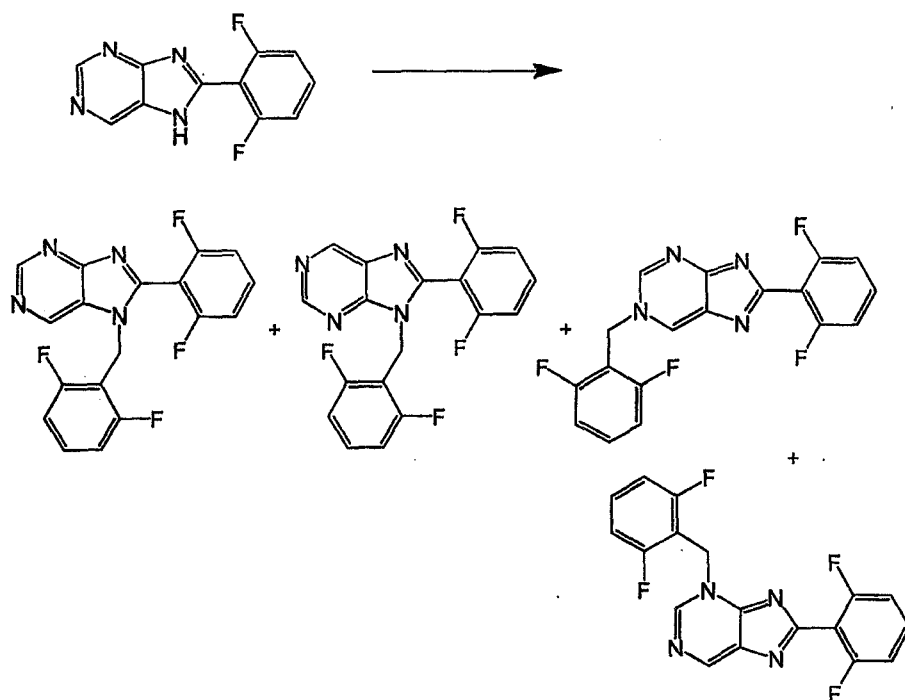
咪唑并[4,5-d]嘧啶 C 存在四种互变异构形式(1H、3H、4H、6H)。

取代基，例如  $R^2$  和  $R^4$ ，通过两种方法引入：i) 通过环化适当取代的 3,4-二氨基嘧啶或 ii) 通过在咪唑并[4,5-d]嘧啶上引入取代基。硝基氨基嘧啶是商业上可获得的。在浓盐酸和乙醇的混合物中用铁还原硝基，得到所需的取代的 3,4-二氨基嘧啶原料。

### 方案 2:

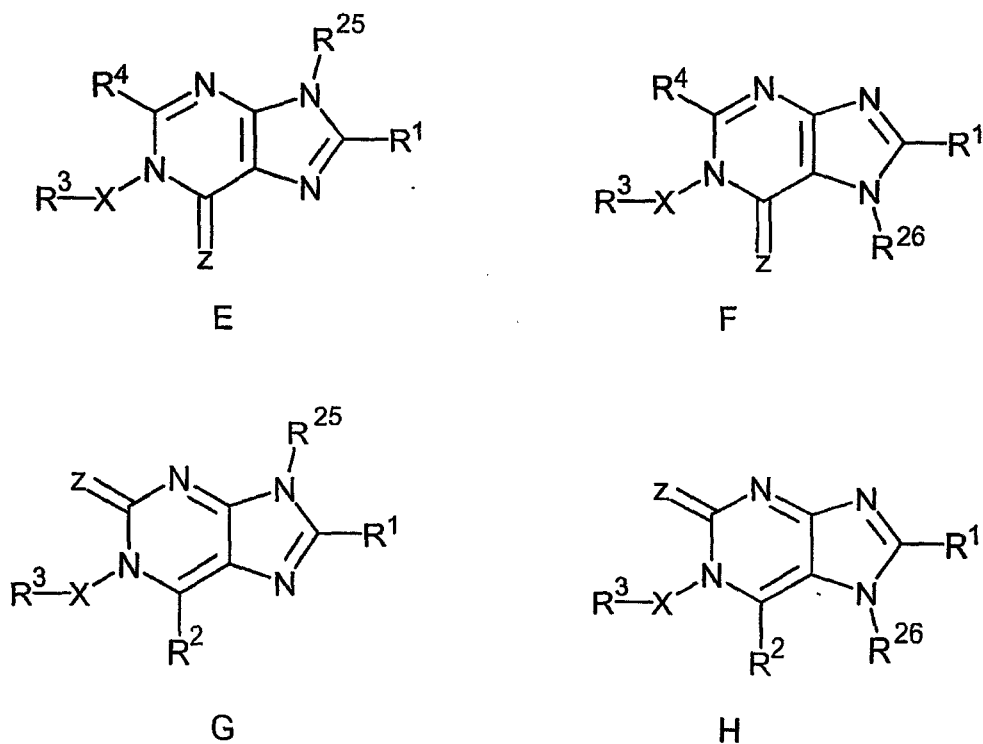


该反应得到四种烷基化产物的混合物。例如，预期咪唑并[4,5-d]嘧啶 C( $R^1=2,6$ -二氟苄基， $R^2=R^4=H$ )与 2,6-二氟苄基溴化物反应将得到下述混合物。



该混合物可以通过柱色谱法(硅胶, 洗脱剂: 二氯甲烷和甲醇的混合物)分离。然后通过 NMR 光谱、单晶 X 射线分析, 可以确定分离成分的结构。

可选择地, 粗反应混合物可以从适当溶剂(混合物)中再结晶, 例如, 从二异丙醚和乙酸乙酯的混合物中再结晶, 得到纯的烷基化产物。

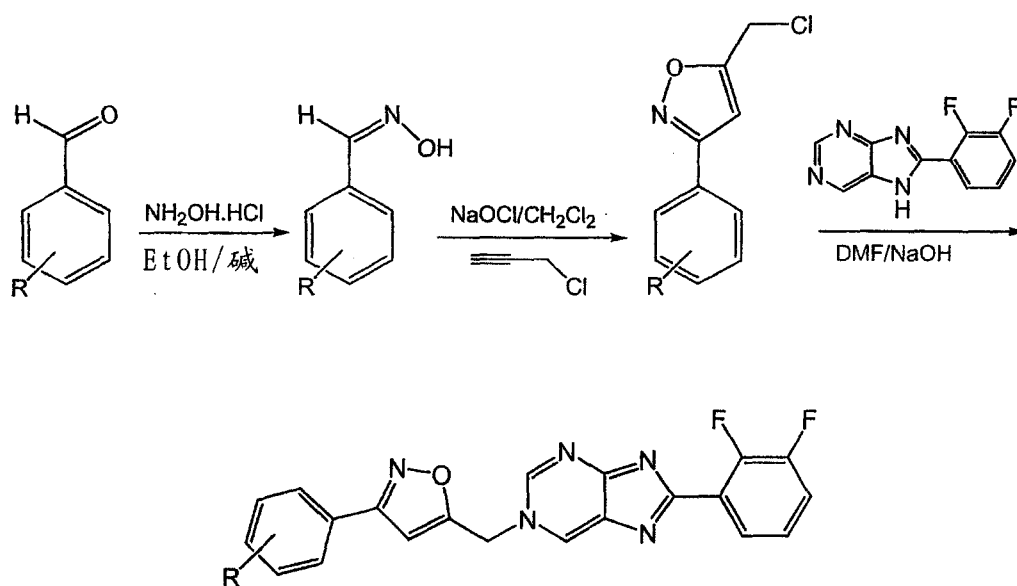




通式结构 E、F、G 和 H 化合物可以通过将其中  $Z=O$ 、 $Z=S$  或  $Z=NR$  的相应化合物或它们的异构体烷基化(例如用(环)烷基溴化物或(环)烷基碘化物等)而制备。所得混合物可以通过柱色谱法分离。所需原料, 例如, 由相应的氯代类似物, 通过亲核取代, 或醚裂解相应烷氧基类似物进行制备。

### 方案 3

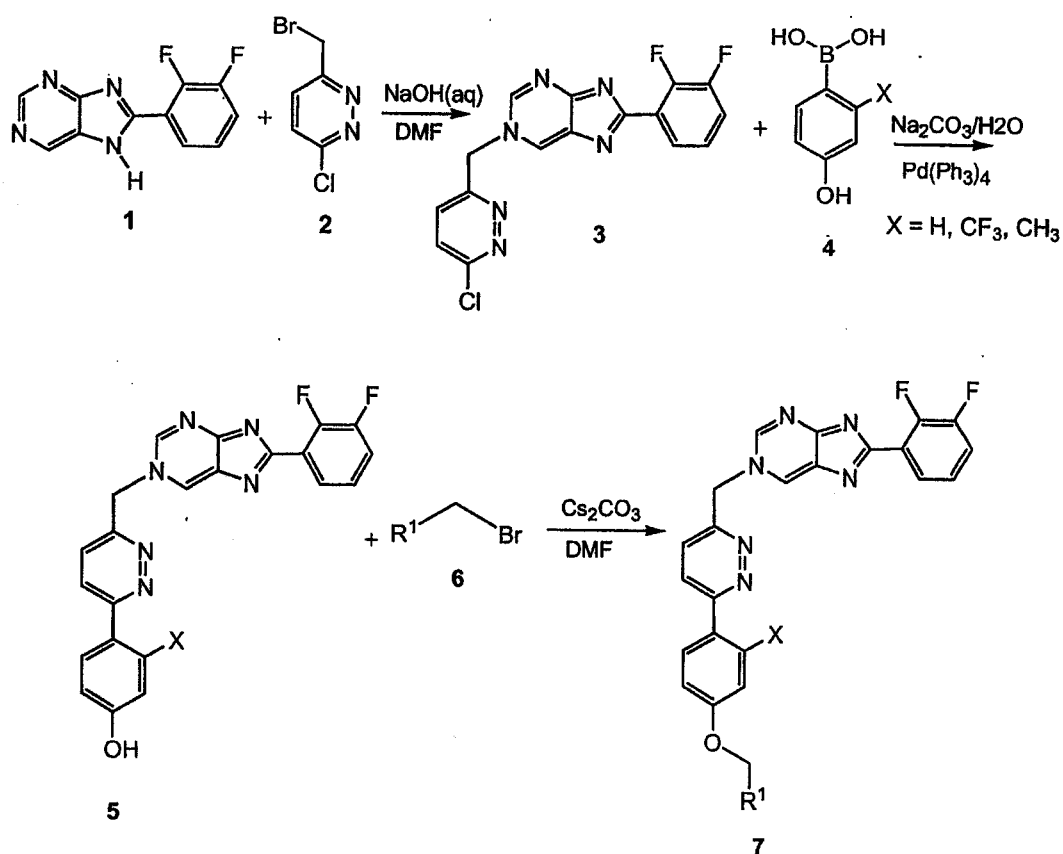
#### 异噁唑伸缩(telescoping)方案



$R = R^{19}$ ; 进一步的实施方案包含用其它  $R^{17}$  取代 phe-R。

### 方案 4

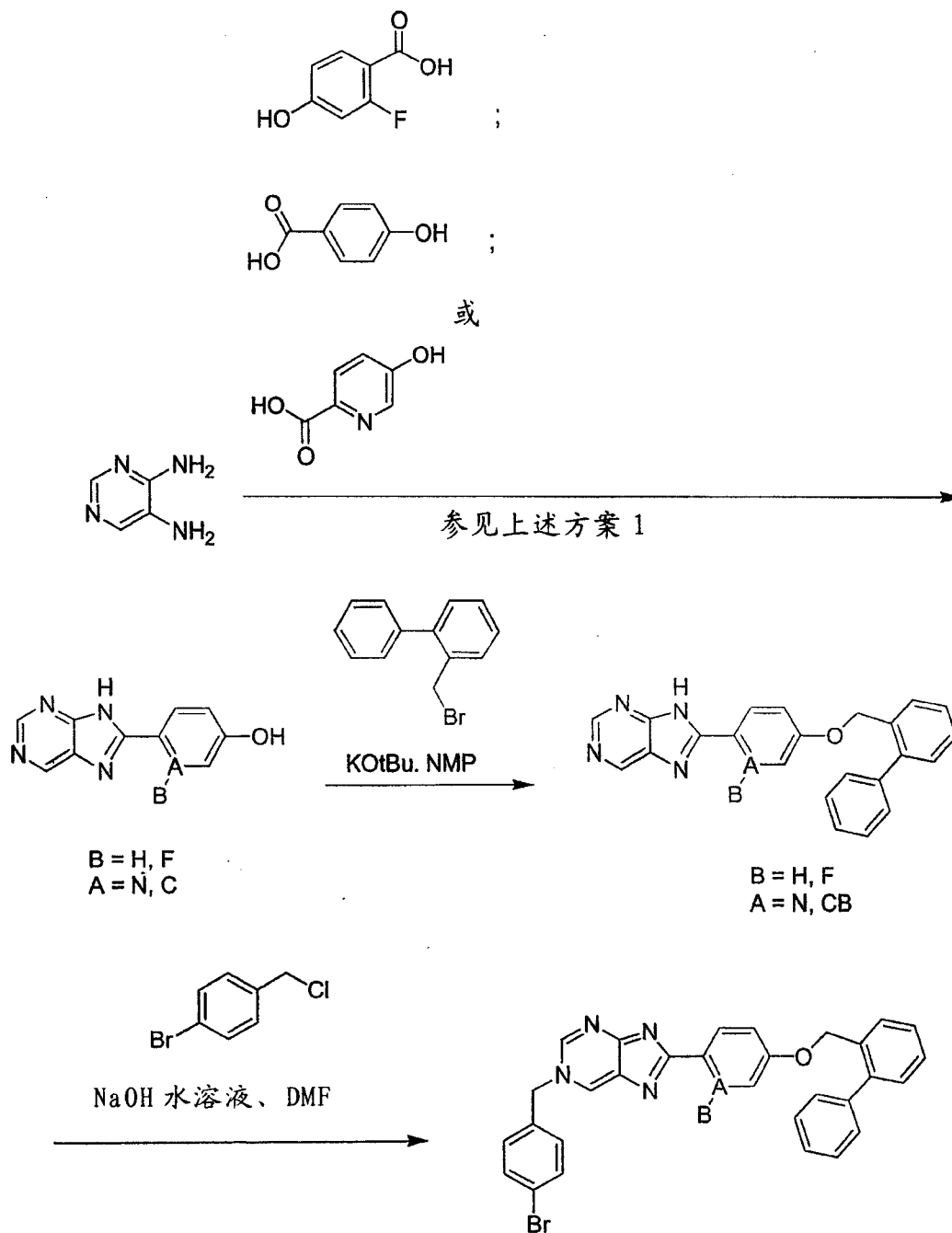
#### 哒嗪苯基烷氧基排列的制备



进一步的实施方案：用与  $\text{R}^3$  一致的其它溴化物替换 2，用其它  $\text{R}^{17}$  前体替换 4。

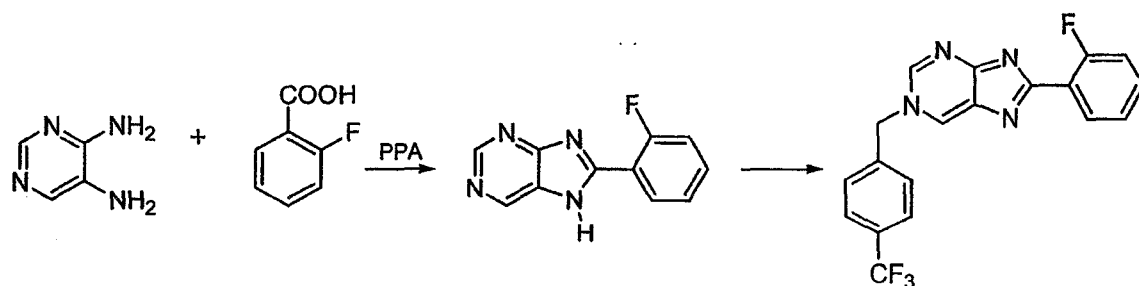
方案 5 显示了合成具咪唑并[4,5-d]嘧啶环系的被取代的(杂)芳基化合物的其它实施例。

### 方案 5:



如本领域技术人员已知的，通过改变原料、中间体、溶剂和条件，以前述方案和下述实施例中相同的方式，合成类似的化合物。

### 实施例 1



A.

### 8-(2-氟苯基)-咪唑

将 4,5-二氨基咪唑(0.500 g)、2-氟苯甲酸(0.700 g)和聚磷酸(25 mL)的混合物在 180℃ 下加热 3 小时。然后将反应混合物冷却,倒入水(500 mL)中。通过加入固体 NaOH,将溶液的 pH 值调节到 8-9,过滤收集所得沉淀,用水洗涤,干燥得到 8-(2-氟苯基)-咪唑(灰白色粉末, 88.5%)。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.79 (br s, 1H, NH), 9.14 (s, 1H, 咪唑-H), 8.95 (s, 1H, 咪唑-H), 8.23 (m, 1H, 苯基-H), 7.73-7.41 (m, 3H, 苯基-H)。

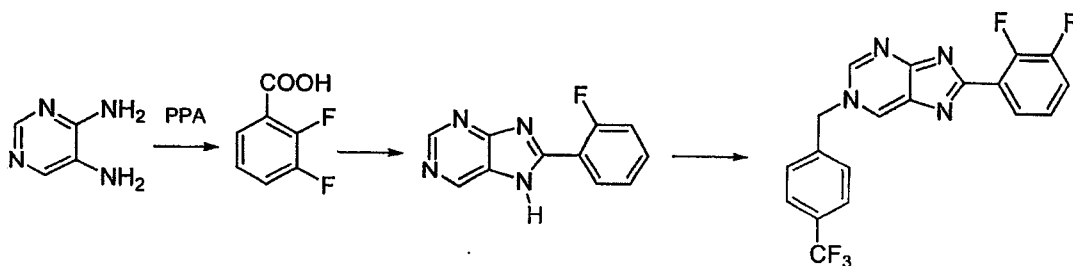
B.

### 8-(2-氟苯基)-1-[(4-三氟甲基)苯基甲基]-1H-咪唑

将 8-(2-氟苯基)-咪唑(430 mg)溶于无水 DMF(4 mL)中,加入 30%NaOH 水溶液(400 mg),搅拌所得混合物 30 分钟。然后,加入 4-(三氟甲基)苄基氯(469 mg),在环境温度下搅拌所得混合物 1 天。加入水(200 mL),用乙酸乙酯(3×70mL)萃取所得溶液。干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )合并的乙酸乙酯相,蒸发。残余物从二异丙基醚(10 mL)和乙酸乙酯(30 mL)的混合物中再结晶,得到灰白色粉末状 8-(2-氟苯基)-1-[(4-三氟甲基)苯基甲基]-1H-咪唑(GPJN-179)。(产率: 18.9%, 熔点: 251-256℃)。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.25 (d, 1H, 咪唑-H,  $J=2.0$  Hz), 9.14 (d, 1H, 咪唑-H,  $J=2.0$  Hz), 8.33 (m, 1H, 苯基-H), 7.83-7.65 (AA'BB', 4H, 苄基-H), 7.53 (m, 1H, 苯基-H); 7.38-7.27 (m, 2H, 苯基-H), 5.78 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ )。

## 实施例 2



A.

### 8-(2,3-二氟苯基)-嘌呤

如上关于 8-(2-氟苯基)-嘌呤所述进行合成，只不过用 2,3-二氟苯甲酸代替 2-氟苯甲酸(白色粉末，产率：45.7%)

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.70 (br s, 1H, NH), 9.18 (s, 1H, 嘌呤-H), 8.97 (s, 1H, 嘌呤-H), 8.04-7.96 (m, 1H, 苯基-H), 7.78-7.64 (m, 1H, 苯基-H), 7.52-7.40(m, 1H, 苯基-H).

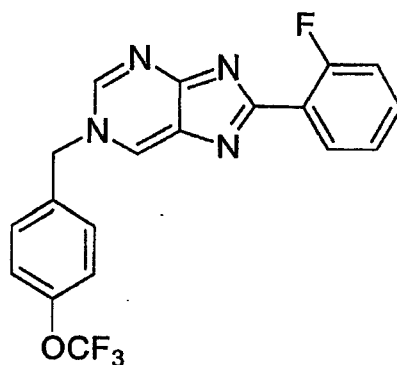
B.

### 8-(2,3-二氟苯基)-1-[(4-三氟甲基)苯基甲基]-1H-嘌呤

如上面关于实施例 1 所述进行合成，只不过用 8-(2,3-二氟苯基)-嘌呤代替 8-(2-氟苯基)-嘌呤(白色粉末，产率：9.4%，熔点：267-271 $^{\circ}\text{C}$ )。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.33 (d, 1H, 嘌呤-H,  $J=2.0$  Hz), 9.17 (d, 1H, 嘌呤-H,  $J=2.0$  Hz), 8.14 (m, 1H, 苯基-H), 7.82-7.67 (AA'BB', 4H, 苯基-H), 7.62-7.49(m, 1H, 苯基-H), 7.40-7.28 (m, 1H, 苯基-H), 5.79 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

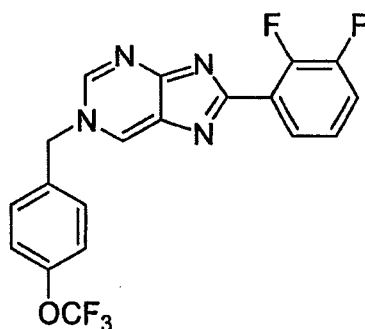
## 实施例 3



如以上关于实施例 1 中所述进行合成, 只不过用 4-(三氟甲氧基)苄基溴代替 4-(三氟甲基)苄基氟(白色粉末, 产率: 11.2%, 熔点: 224-228°C)。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.24 (d, 1H, 嘌呤-H,  $J=2.0$  Hz), 9.13 (d, 1H, 嘌呤-H,  $J=2.0$  Hz), 8.31 (m, 1H, 苯基-H), 7.66-7.26 (m, 6H, 4 苄基-H, 2 苯基-H), 5.69 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ )。

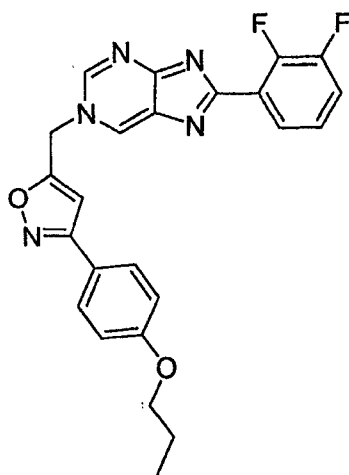
#### 实施例 4



如以上关于实施例 2 中所述进行合成, 只不过用 4-(三氟甲氧基)苄基溴代替 4-(三氟甲基)苄基氟(灰色粉末, 产率: 21.5%, 熔点: 254-258°C)。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.34 (d, 1H, 嘌呤-H,  $J=2.0$  Hz), 9.19 (d, 1H, 嘌呤-H,  $J=2.0$  Hz), 8.14 (m, 1H, 苯基-H), 7.68-7.41 (AA'BB', 4H, 苄基-H), 7.59-7.29 (m, 2H, 苯基-H), 5.72 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ )。

#### 实施例 5

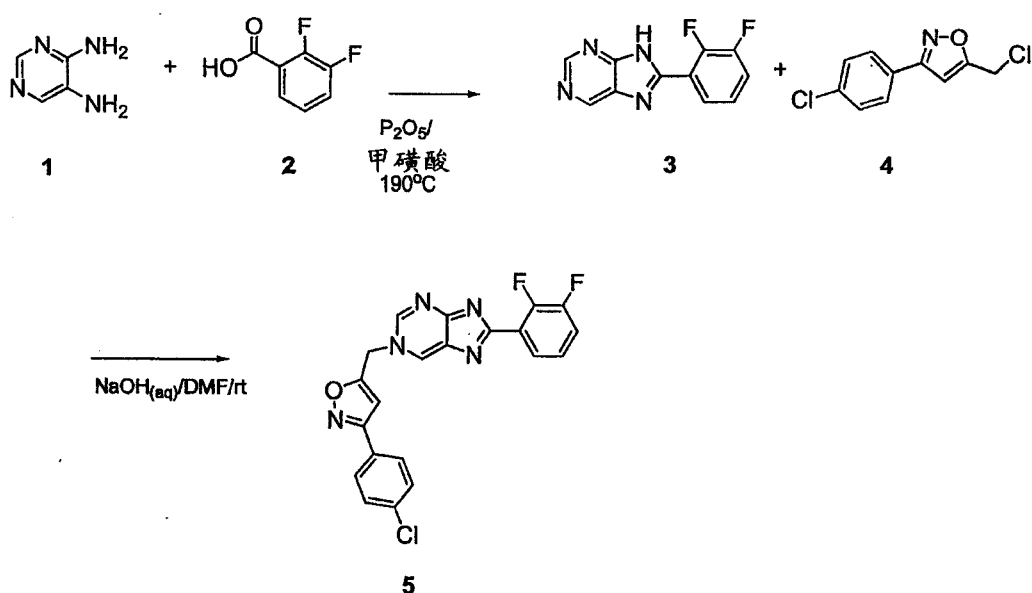


如以上关于实施例 2 所述进行合成,只不过用 5-氯甲基-3-(4-丙氧基苯基)-异噁唑代替 4-(三氟甲基)苄基氯。用柱色谱法(硅胶,洗脱剂:二氯甲烷:甲醇 = 20 : 1)纯化,接着重结晶(二异丙基醚/乙酸乙酯)。无色晶体,产率: 7.4%,熔点: 228-231°C)。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.34 (d, 1H, 嘌呤-H,  $J=2.0$  Hz), 9.15 (d, 1H, 嘌呤-H,  $J=2.0$  Hz), 8.17 (m, 1H, 苯基-H), 7.88-7.08 (AA'BB', 4H, 苄基-H), 7.63-7.48 (m, 1H, 苯基-H), 7.41-7.30 (m, 1H, 苯基-H), 7.01 (s, 1H, 异噁唑-H), 5.98 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.98 (t, 2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J=6.6$  Hz), 1.73 (六峰, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=6.6$  Hz), 0.97 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J=6.6$  Hz)。

### 实施例 6

制备 1-((3-(4-氯苯基)异噁唑-5-基)甲基)-8-(2,3-二氟苯基)-1H-嘌呤



将 4,5-二氨基嘧啶(1) (4.5 g, 0.04 摩尔)和 2,3-二氟苯甲酸(2) (6.95 g, 0.044 摩尔)混悬在 100 mL Eaton's 酸中。在 190℃的油浴中加热反应混合物 2 小时, 然后倒到 800 mL 冰/水中。加入固体氢氧化钠(59g, 1.5 摩尔), 调节至 pH 5, 这使得产物从溶液中沉淀出来。过滤产物, 用去离子水洗涤两次, 并风干。从水/乙醇中将粗产物重结晶, 得到 8 g 纯产物(3) ( $M+1 = 233$ )。

将嘌呤(3) (500 mg, 2.15 毫摩尔)溶于 10 mL 无水 DMF 中, 加入 1.1 mL 氢氧化钠溶液(10% w/v)。将 5-(氯甲基)-3-(4-氯苯基)异噁唑(4) (587 mg, 2.6 毫摩尔)加到以上反应混合物中, 室温搅拌该溶液过夜。用水研磨粗产物, 接着从热乙酸乙酯中重结晶。过滤沉淀物, 得到 30mg 高纯度的金色固体 1-((3-(4-氯苯基)异噁唑-5-基)甲基)-8-(2,3-二氟苯基)-1H-嘌呤(5), 如分析型 LC/MS ( $M+1 = 429$ )和  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.99 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.14 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)所测定的。

### 实施例 7

抗病毒(EC<sub>50</sub>)和细胞抑制活性(CC<sub>50</sub>)的测定

细胞和病毒

在 37℃下, 在增湿的、5% CO<sub>2</sub> 大气下, 将 Madin-Darbey 牛肾



(MDBK)细胞保持在 Dulbecco's 改进的 Eagle 培养基(DMEM)中, 该培养基补充了无 BVDV 的 5%胎牛血清(DMEME-FCS)。

#### 对 MDBK 细胞的细胞抑制效应的测定

如下评价药物对指数生长的 MDBK 细胞的作用。在补充了 10%胎牛血清、2 mM L-谷氨酰胺(Life Technologies)和碳酸氢盐(Life Technologies)的 MEM 培养基(Gibco)中, 以 5000 细胞/孔的密度在 96 孔板中接种细胞。培养细胞 24 小时, 此后添加测试化合物的连续稀释液。再继续培养培养物 3 天, 此后通过 MTS 法(Promega)量化对细胞生长的作用。导致细胞生长 50%抑制的浓度被定义为 50%细胞抑制浓度(CC<sub>50</sub>)。

#### 抗-HCV 测定/复制子测定

Huh-5-2 细胞[带有持续 HCV 复制子 I389luc-ubi-neo/NS3-3'/5.1 的细胞系; 该复制子为带有萤火虫萤光素酶-泛激素-新霉素磷酸转移酶融合蛋白和 EMCV-IRES 驱动的 NS3-5B HCV 多聚蛋白的复制子]在补充了 10%胎牛血清、2 mM L-谷氨酰胺(Life Technologies)、1×非必需氨基酸(Life Technologies)的 RPMI 培养基(Gibco); 100 IU/ml 青霉素和 100 µg/ml 链霉素以及 250 µg/ml G418(Geneticin, Life Technologies)中培养。以 7000 细胞/孔的密度接种在 96 孔 View Plate™ (Packard)在含有与上所述相同的组分(G418 除外)的培养基中接种细胞。使细胞附着和增生 24 小时。此时, 除去培养基, 在缺少 G418 的培养基中加入测试化合物的连续稀释液。包含干扰素 α 2a (500 IU)作为阳性对照。板再于 37°C 和 5% CO<sub>2</sub> 中培养 72 小时。HCV 复制子在 Huh-5 细胞中的复制产生细胞中的萤光素酶活性。萤光素酶活性通过加入 50 µl 的 1×Glo-溶胞缓冲剂(Promega)15 分钟, 随后加入 50 µl 的 Steady-Glo 萤光素酶测定试剂(Promega)进行测定。萤光素酶活性以光度计测定, 在各个单独孔中的信号表示为未处理培养物的百分数。以 7000 细胞/孔密度接种在传统 96-孔细胞培养板(Becton-Dickinson)中的 Huh-5-2 细胞的平行培养物以相似方

式进行处理,不同之处是,没有添加 Glo-溶胞缓冲剂或 Steady-Glo 荧光素酶试剂。此外采用 MTS 法(Promega)测定培养物密度。

### 通过 Taqman 实时 RT-PCR 来定量分析 HCV RNA

将复制子细胞以  $7.5 \times 10^3$  细胞/孔于  $37^\circ\text{C}$  和  $5\% \text{CO}_2$  接种在 96-孔板中,在含  $10\%$  胎牛血清、 $1\%$  非必需氨基酸和  $1 \text{ mg/ml}$  遗传霉素的 Dulbecco's 改良的基本培养基中。细胞附着 24 小时后,在培养物中加入不同稀释度的化合物。板培养 5 天,此时,用 Qiamp Rneazyi Kit (Qiagen, Hilden, Germany) 提取 RNA。  $50 \mu\text{L}$  PCR 反应物包含 TaqMan EZ 缓冲剂( $50 \text{ mmol/L}$  Bicine、 $115 \text{ mmol/L}$  乙酸钾、 $0.01 \text{ mmol/L}$  EDTA、 $60 \text{ nmol/L}$  6-羧基-X-罗丹明和  $8\%$  甘油,  $\text{pH } 8.2$ ; Perkin Elmer Corp./Applied Biosystems)、 $300 \mu\text{mol/L}$  脱氧腺苷三磷酸、 $300 \mu\text{mol/L}$  脱氧鸟苷三磷酸、 $300 \mu\text{mol/L}$  三磷酸脱氧胞苷、 $600 \mu\text{mol/L}$  三磷酸脱氧尿苷、 $200 \mu\text{mol/L}$  正向引物[ $5'$ -ccg gcT Acc Tgc ccA TTc]、 $200 \mu\text{mol/L}$  反向引物[ccA GaT cAT ccT gAT cgA cAA G]、 $100 \mu\text{mol/L}$  TaqMan 探针[6-FAM-AcA Tcg cAT cgA gcg Agc Acg TAc-TAMRA]、 $3 \text{ mmol/L}$  乙酸锰、 $0.5 \text{ U}$  AmpErase 尿嘧啶-N-糖基化酶、 $7.5 \text{ U}$  rTth DNA 聚合酶和  $10 \mu\text{L}$  RNA 洗脱液。尿嘧啶-N-糖基化酶于  $50^\circ\text{C}$  最初活化 2 分钟后,于  $60^\circ\text{C}$  进行 RT 30 分钟,随后尿嘧啶-N-糖基化酶于  $95^\circ\text{C}$  进行灭活 5 分钟。随后的 PCR 扩增由 40 个循环组成,每一循环为在  $94^\circ\text{C}$  变性 20 秒,退火和在 ABI 7700 序列检测器中于  $62^\circ\text{C}$  延伸 1 分钟。对每次 PCR 运行,使用负模板和正模板样品。该循环的阈值(Ct-值)定义为信号超过基线的 PCR 循环数,它定义了正值。如果 Ct-值是  $<50$ , 认为该样品为正性的。结果表示为基因组等同性(GE)。

### 实施例 8

#### 分析结果

实施例 1-6 的所有化合物均显示出了优异的抗-HCV 抗病毒活性和低毒性。