



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101857631 A

(43) 申请公布日 2010. 10. 13

(21) 申请号 201010183514. 7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2004. 10. 08

C07K 7/06 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 38/08 (2006. 01)

60/510, 156 2003. 10. 10 US

A61P 31/14 (2006. 01)

60/513, 768 2003. 10. 23 US

(62) 分案原申请数据

200480034568. X 2004. 10. 08

(71) 申请人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 K·M·科特莱尔 R·B·珀尼

J·皮特里克

(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 11038

代理人 李华英

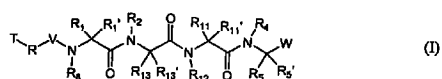
权利要求书 30 页 说明书 78 页

## (54) 发明名称

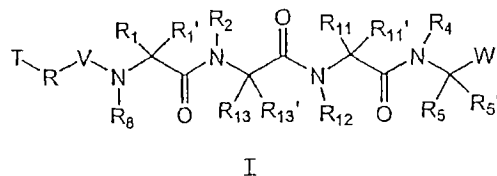
丝氨酸蛋白酶、特别是 HCV NS3-NS4A 蛋白酶的抑制剂

## (57) 摘要

本发明涉及抑制丝氨酸蛋白酶活性、尤其是丙型肝炎病毒 NS3-NS4A 蛋白酶活性的式 (I) 化合物或其药学可接受的盐或混合物。这样，它们通过干扰丙型肝炎病毒的生活周期发挥作用，也可用作抗病毒剂。本发明进一步涉及包含这些化合物的组合物，用于离体用途或者对患有 HCV 感染的患者给药，并且涉及制备这些化合物的方法。本发明也涉及通过给予包含本发明化合物的药物组合物治疗 HCV 感染的患者的方法。本发明进一步涉及制备这些化合物的方法。



1. 式 I 的化合物：



或其药学可接受的盐或混合物，

其中：

V 是  $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-C(R')_2-$  或  $-S(O)_2-$ ；

R 是  $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R^8)-$ 、 $-O-$ ，或一条键；

T 是：

$(C_6-C_{10})$ -芳基，

$(C_6-C_{10})$ -芳基- $(C_1-C_{12})$ 脂族基团，

$(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基，

$[(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基]- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团，

$(C_3-C_{10})$ -杂环基，

$(C_3-C_{10})$ -杂环基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团，

$(C_5-C_{10})$ 杂芳基，或

$(C_5-C_{10})$ 杂芳基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团；

其中 T 中至多 3 个脂族基团的碳原子可以任选被  $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N-$ 、或  $-N(H)-$  以化学上稳定的排列方式所代替；

其中每个 T 可以任选被至多 3 个 J 取代基取代；

J 是 卤素， $-OR'$ ， $-OC(O)N(R')_2$ ， $-NO_2$ ， $-CN$ ， $-CF_3$ ， $-OCF_3$ ， $-R'$ ，氧代，硫代，1, 2-亚甲基二氧基，1,2-亚乙基二氧基， $-N(R')_2$ ， $-SR'$ ， $-SOR'$ ， $-SO_2R'$ ， $-SO_2N(R')_2$ ， $-SO_3R'$ ， $-C(O)R'$ ， $-C(O)C(O)R'$ ， $-C(O)CH_2C(O)R'$ ， $-C(S)R'$ ， $-C(O)OR'$ ， $-OC(O)R'$ ， $-C(O)N(R')_2$ ， $-OC(O)N(R')_2$ ， $-C(S)N(R')_2$ ， $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R'$ ， $-N(R')N(R')COR'$ ， $-N(R')N(R')C(O)OR'$ ， $-N(R')N(R')CON(R')_2$ ， $-N(R')SO_2R'$ ， $-N(R')SO_2N(R')_2$ ， $-N(R')C(O)OR'$ ， $-N(R')C(O)R'$ ， $-N(R')C(S)R'$ ， $-N(R')C(O)N(R')_2$ ， $-N(R')C(S)N(R')_2$ ， $-N(COR')COR'$ ， $-N(OR')R'$ ， $-C(=NH)N(R')_2$ ， $-C(O)N(OR')R'$ ， $-C(=NOR')R'$ ， $-OP(O)(OR')_2$ ， $-P(O)(R')_2$ ， $-P(O)(OR')_2$ ，或  $-P(O)(H)(OR')$ ，其中；

两个  $R'$  基团与它们所键合的原子一起形成具有至多 3 个独立地选自 N、NH、O、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子的 3 至 10 元芳香或非芳香环系，其中环任选地与  $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_5-C_{10})$  杂芳基、 $(C_3-C_{10})$  环烷基或  $(C_3-C_{10})$  杂环基稠合，并且其中任何环具有至多 3 个独立选自  $J_2$  的取代基；

每个  $R'$  基团独立地选自：

氢-，

$(C_1-C_{12})$ -脂族基团-，

$(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基-，

$[(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基]- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-，

$(C_6-C_{10})$ -芳基-,  
 $(C_6-C_{10})$ -芳基- $(C_1-C_{12})$ 脂族基团-,  
 $(C_3-C_{10})$ -杂环基-,  
 $(C_6-C_{10})$ -杂环基- $(C_1-C_{12})$ 脂族基团-,  
 $(C_5-C_{10})$ -杂芳基-,或  
 $(C_5-C_{10})$ -杂芳基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-,

其中  $R'$  具有至多 3 个独立选自  $J_2$  的取代基;

$J_2$  是卤素,  $-OR'$ ,  $-OC(O)N(R')_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-R'$ , 氧代, 硫代, 1,2-亚甲基二氧基,  $-N(R')_2$ ,  $-SR'$ ,  $-SOR'$ ,  $-SO_2R'$ ,  $-SO_2N(R')_2$ ,  $-SO_3R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-C(O)C(O)R'$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R'$ ,  $-C(S)R'$ ,  $-C(O)OR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)N(R')_2$ ,  $-OC(O)N(R')_2$ ,  $-C(S)N(R')_2$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R'$ ,  $-N(R')N(R')COR'$ ,  $-N(R')N(R')C(O)OR'$ ,  $-N(R')N(R')CON(R')_2$ ,  $-N(R')SO_2R'$ ,  $-N(R')SO_2N(R')_2$ ,  $-N(R')C(O)OR'$ ,  $-N(R')C(O)R'$ ,  $-N(R')C(S)R'$ ,  $-N(R')C(O)N(R')_2$ ,  $-N(R')C(S)N(R')_2$ ,  $-N(COR')COR'$ ,  $-N(OR')R'$ ,  $-C(=NH)N(R')_2$ ,  $-C(O)N(OR')R'$ ,  $-C(=NOR')R'$ ,  $-OP(O)(OR')_2$ ,  $-P(O)(R')_2$ ,  $-P(O)(OR')_2$ , 或  $-P(O)(H)(OR')$ ; 或

T 是:



(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基,

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-脂族基团,

(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-环烷基或-环烯基,

[(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-环烷基或-环烯基]-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-脂族基团,

(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-杂环基,

(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-杂环基-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-脂族基团,

(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-杂芳基,或

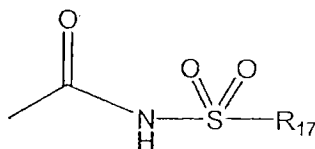
(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-杂芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-脂族基团,

K 是一条键, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-脂族基团, -O-, -S-, -NR<sub>9</sub>-, -C(O)- 或 -C(O)-NR<sub>9</sub>-, 其中 R<sub>9</sub> 是氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-脂族基团;

n 是 1-3 ;或

T 选自 N(R<sub>17</sub>)<sub>2</sub> ;

W 是 :



其中 R<sub>17</sub> 是 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基-,

其中 R<sub>17</sub> 任选被至多 3 个 J 取代基取代;

R<sub>5</sub> 和 R<sub>5'</sub> 独立地是氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-脂族基团, 其中任一氢任选被卤素代替, 其中任一末端碳原子任选被巯基或羟基取代, 其中至多两个脂族基团的碳原子可以被选自 N、NH、O、S、SO 或 SO<sub>2</sub> 的杂原子替代 ;或

R<sub>5</sub> 和 R<sub>5'</sub> 与它们所键合的原子一起任选地形成具有至多 2 个选自 N、NH、O、S、SO 或 SO<sub>2</sub> 的杂原子的 3 至 6 元环 ;其中环具有至多 2 个独立选自 J 的取代基 ;

R<sub>1</sub>, R<sub>1'</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>11'</sub>, R<sub>13</sub> 和 R<sub>13'</sub> 独立地是 :

氢-,

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-脂族基团-,

(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-环烷基或-环烯基-,

[(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-环烷基或-环烯基]-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-脂族基团-,

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基-,

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-脂族基团-,

(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-杂环基-,

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-杂环基-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-脂族基团,

(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-杂芳基-,或

(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-杂芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-脂族基团-,

其中每个 R<sub>1</sub>、R<sub>1'</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>11'</sub>、R<sub>13</sub> 和 R<sub>13'</sub> 独立且任选被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代;

其中任一环任选地与 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环基稠合;

其中每个 R<sub>1</sub>、R<sub>1'</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>11'</sub>、R<sub>13</sub> 和 R<sub>13'</sub> 中的至多 3 个脂族基团碳原子可以被选自 O、N、NH、S、SO 或 SO<sub>2</sub> 的杂原子以化学稳定的排列方式所替代 ;或

$R_1$  和  $R_{1'}$  与它们所键合的原子一起任选地形成具有至多 2 个选自 N、NH、O、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子的 3 至 6 元环 ; 其中环系具有至多 2 个独立选自 J 的取代基 ; 或

$R_{11}$  和  $R_{11'}$  与它们所键合的原子一起任选地形成具有至多 2 个选自 N、NH、O、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子的 3 至 6 元环 ; 其中环具有至多 2 个独立选自 J 的取代基 ; 或

$R_{13}$  和  $R_{13'}$  与它们所键合的原子一起是具有至多 2 个选自 N、NH、O、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子的 3 至 6 元环 ; 其中环具有至多 2 个独立选自 J 的取代基 ;

$R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_8$  和  $R_{12}$  独立地是 :

氢 - ,

( $C_1$ - $C_{12}$ ) - 脂族基团 - ,

( $C_3$ - $C_{10}$ ) - 环烷基或 - 环烯基 - ,

[ ( $C_3$ - $C_{10}$ ) - 环烷基或 - 环烯基 ] - ( $C_1$ - $C_{12}$ ) - 脂族基团 - ,

( $C_6$ - $C_{10}$ ) - 芳基 - ,

( $C_6$ - $C_{10}$ ) - 芳基 - ( $C_1$ - $C_{12}$ ) 脂族基团 - ,

( $C_3$ - $C_{10}$ ) - 杂环基 - ,

( $C_6$ - $C_{10}$ ) - 杂环基 - ( $C_1$ - $C_{12}$ ) 脂族基团 ,

( $C_5$ - $C_{10}$ ) - 杂芳基 - , 或

( $C_5$ - $C_{10}$ ) - 杂芳基 - ( $C_1$ - $C_{12}$ ) - 脂族基团 - ,

其中每个  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_8$  和  $R_{12}$  独立且任选被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代 ;

其中  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_8$  和  $R_{12}$  中的至多两个脂族基团碳原子可以被选自 O、N、NH、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子所替代 ; 或

$R_{11}$  和  $R_{12}$  与它们所键合的原子一起形成 3 至 20 元单环、4 至 20 元双环、或 5 至 20 元三环的碳环或杂环系 ;

其中, 在双和三环环系中, 每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环 ;

其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环 ;

其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和  $SO_2$  ;

其中每个环任选地与 ( $C_6$ - $C_{10}$ ) 芳基、( $C_5$ - $C_{10}$ ) 杂芳基、( $C_3$ - $C_{10}$ ) 环烷基或 ( $C_3$ - $C_{10}$ ) 杂环基稠合 ; 并且

其中所述环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基 ; 或

$R_{12}$  和  $R_{13}$  与它们所键合的原子一起形成 4 至 20 元单环、5 至 20 元双环、或 6 至 20 元三环的碳环或杂环系 ;

其中, 在双和三环环系中, 每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环 ;

其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环 ;

其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和  $SO_2$  ;

其中每个环任选地与 ( $C_6$ - $C_{10}$ ) 芳基、( $C_5$ - $C_{10}$ ) 杂芳基、( $C_3$ - $C_{10}$ ) 环烷基或 ( $C_3$ - $C_{10}$ ) 杂环基稠合 ; 并且

其中所述环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基 ; 或

$R_{11}$  和  $R_{13}$  与它们所键合的原子一起形成 5 至 20 元单环、6 至 20 元双环、或 7 至 20 元三环的碳环或杂环系 ;

其中, 在双和三环环系中, 每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环 ;

其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环；

其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和 SO<sub>2</sub>；

其中每个环任选地与 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环基稠合；并且

其中所述环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基；或

R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub> 和 R<sub>13</sub> 与它们所键合的原子一起形成 5 至 20 元双环、或 6 至 20 元三环的碳环或杂环系；

其中，在双和三环环系中，每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环；

其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环；

其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和 SO<sub>2</sub>；

其中每个环任选地与 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环基稠合；并且

其中所述环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基；或

R<sub>13</sub> 和 R<sub>2</sub> 与它们所键合的原子一起形成 3 至 20 元单环、4 至 20 元双环、或 5 至 20 元三环的碳环或杂环系；

其中，在双和三环环系中，每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环；

其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环；

其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和 SO<sub>2</sub>；

其中每个环任选地与 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环基稠合；并且

其中所述环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基；或

R<sub>5</sub> 和 R<sub>13</sub> 与它们所键合的原子一起形成 18 至 23 元单环、19 至 24 元双环、或 20 至 25 元三环的碳环或杂环系；

其中，在双和三环环系中，每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环；

其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环；

其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和 SO<sub>2</sub>；

其中每个环任选地与 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环基稠合；并且

其中所述环具有至多 6 个独立选自 J 的取代基；或

R<sub>1</sub> 和 R<sub>12</sub> 与它们所键合的原子一起形成 18 至 23 元单环、19 至 24 元双环、或 20 至 25 元三环的碳环或杂环系；

其中，在双和三环环系中，每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环；

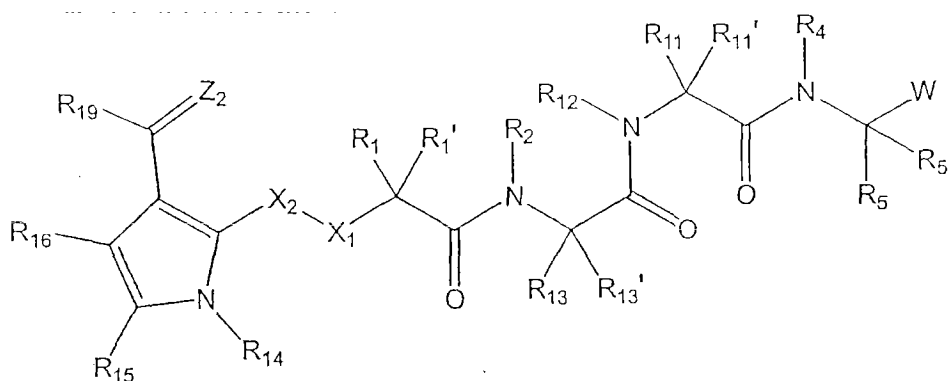
其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环；

其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和 SO<sub>2</sub>；

其中每个环任选地与 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环基稠合；并且

其中所述环具有至多 6 个独立选自 J 的取代基。

2. 式 II 的化合物：



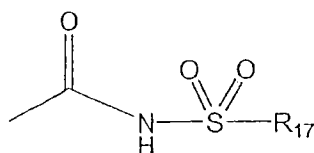
II

或其药学可接受的盐或混合物,其中:

$X_1$  是  $-N(R_{20})-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ , 或  $-C(R')_2-$ ;

$X_2$  是  $-C(O)-$ ,  $-C(S)-$ ,  $-S(O)-$ , 或  $-S(O)_2-$ ;

W 是:



其中每个  $R_{17}$  独立地是  $(C_6-C_{10})$ -芳基-,

其中  $R_{17}$  任选被至多 3 个 J 取代基取代;

$R_5$  是  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团,其中任一氢任选被卤素代替,且其中  $R_5$  的任一末端碳原子任选被巯基或羟基取代;

$R_5$  是氢或  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团,其中任一氢任选被卤素代替,且其中  $R_5$  的任一末端碳原子任选被巯基或羟基取代;或

$R_5$  和  $R_{5'}$  与它们所键合的原子一起形成具有至多 2 个选自 N、NH、O、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子的 3 至 6 元环;其中环具有至多 2 个独立选自 J 的取代基;

$R_1$ ,  $R_{1'}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{11'}$ ,  $R_{13}$  和  $R_{13'}$  独立地是:

氢-,

$(C_1-C_{12})$ -脂族基团-,

$(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基-,

$[(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基] $-(C_1-C_{12})$ -脂族基团-,

$(C_6-C_{10})$ -芳基-,

$(C_6-C_{10})$ -芳基- $(C_1-C_{12})$ 脂族基团-,

$(C_3-C_{10})$ -杂环基-,

$(C_6-C_{10})$ -杂环基- $(C_1-C_{12})$ 脂族基团,

$(C_5-C_{10})$ -杂芳基-,或

$(C_5-C_{10})$ -杂芳基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-;或

$R_1$  和  $R_{1'}$  与它们所键合的原子一起形成具有至多 2 个选自 N、NH、O、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子的 3 至 6 元环;其中环具有至多 2 个独立选自 J 的取代基;或

$R_{11}$  和  $R_{11'}$  与它们所键合的原子一起形成具有至多 2 个选自 N、NH、O、S、SO 或  $SO_2$  的杂原

子的 3 至 6 元环 ; 其中环具有至多 2 个独立选自 J 的取代基 ; 或

$R_{13}$  和  $R_{13'}$  与它们所键合的原子一起形成具有至多 2 个选自 N、NH、O、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子的 3 至 6 元环 ; 其中环具有至多 2 个独立选自 J 的取代基 ;

其中每个  $R_1$ 、 $R_{1'}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{11'}$ 、 $R_{13}$  和  $R_{13'}$  独立且任选被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代 ; 并且其中任一环任选地与  $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_5-C_{10})$  杂芳基、 $(C_3-C_{10})$  环烷基或  $(C_3-C_{10})$  杂环基稠合 ; 其中每个  $R_1$ 、 $R_{1'}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{11'}$ 、 $R_{13}$  和  $R_{13'}$  中的至多 3 个脂族基团碳原子可以被选自 O、N、NH、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子以化学稳定的排列方式所替代 ;

$R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_{12}$  和  $R_{20}$  独立地是 :

氢 - ,

$(C_1-C_{12})$  - 脂族基团 - ,

$(C_3-C_{10})$  - 环烷基 - ,

$(C_3-C_{10})$  - 环烷基 -  $(C_1-C_{12})$  - 脂族基团 - , 或

$(C_6-C_{10})$  芳基 -  $(C_1-C_{12})$  - 脂族基团 - ,

其中每个  $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_{12}$  和  $R_{20}$  独立且任选被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代 ;

其中  $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_{12}$  和  $R_{20}$  中的至多两个脂族基团碳原子可以被选自 O、N、NH、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子所替代 ; 或

$R_{11}$  和  $R_{12}$  与它们所键合的原子一起形成 3 至 20 元单环、4 至 20 元双环、或 5 至 20 元三环的碳环或杂环系 ;

其中, 在双和三环环系中, 每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环 ;

其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环 ;

其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、SO 和  $SO_2$  ;

其中每个环任选地与  $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_5-C_{10})$  杂芳基、 $(C_3-C_{10})$  环烷基或  $(C_3-C_{10})$  杂环基稠合 ; 并且

其中所述环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基 ; 或

$R_{12}$  和  $R_{13}$  与它们所键合的原子一起形成 4 至 20 元单环、5 至 20 元双环、或 6 至 20 元三环的碳环或杂环系 ;

其中, 在双和三环环系中, 每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环 ;

其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环 ;

其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和  $SO_2$  ;

其中每个环任选地与  $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_5-C_{10})$  杂芳基、 $(C_3-C_{10})$  环烷基或  $(C_3-C_{10})$  杂环基稠合 ; 并且

其中所述环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基 ; 或

$R_{11}$  和  $R_{13}$  与它们所键合的原子一起形成 5 至 20 元单环、6 至 20 元双环、或 7 至 20 元三环的碳环或杂环系 ;

其中, 在双和三环环系中, 每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环 ;

其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环 ;

其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和  $SO_2$  ;

其中每个环任选地与  $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_5-C_{10})$  杂芳基、 $(C_3-C_{10})$  环烷基或  $(C_3-C_{10})$  杂环基稠合 ; 并且

其中所述环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基 ; 或

$R_{11}$ 、 $R_{12}$  和  $R_{13}$  与它们所键合的原子一起形成 5 至 20 元双环、或 6 至 20 元三环的碳环或杂环系 ;

其中,在双和三环环系中,每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环 ;

其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环 ;

其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和  $SO_2$  ;

其中每个环任选地与  $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_5-C_{10})$  杂芳基、 $(C_3-C_{10})$  环烷基或  $(C_3-C_{10})$  杂环基稠合 ; 并且

其中所述环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基 ; 或

$R_{13'}$  和  $R_2$  与它们所键合的原子一起形成 3 至 20 元单环、4 至 20 元双环、或 5 至 20 元三环的碳环或杂环系 ;

其中,在双和三环环系中,每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环 ;

其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环 ;

其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和  $SO_2$  ;

其中每个环任选地与  $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_5-C_{10})$  杂芳基、 $(C_3-C_{10})$  环烷基或  $(C_3-C_{10})$  杂环基稠合 ; 并且

其中所述环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基 ;

$R_{14}$  是  $-H$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-C(O)OR'$ ,  $-C(O)N(R')_2$ ,  $-N(R')C(O)R'$ ,  $-N(COR')COR'$ ,  $-SO_2N(R')_2$ ,  $-SO_3R'$ ,  $-C(O)C(O)R'$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R'$ ,  $-C(S)R'$ ,  $-C(S)N(R')_2$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R'$ ,  $-N(R')N(R')COR'$ ,  $-N(R')N(R')C(O)OR'$ ,  $-N(R')N(R')CON(R')_2$ ,  $-N(R')SO_2R'$ ,  $-N(R')SO_2N(R')_2$ ,  $-N(R')C(O)OR'$ ,  $-N(R')C(O)R'$ ,  $-N(R')C(S)R'$ ,  $-N(R')C(O)N(R')_2$ ,  $-N(R')C(S)N(R')_2$ ,  $-N(COR')COR'$ ,  $-N(OR')R'$ ,  $-C(=NH)N(R')_2$ ,  $-C(O)N(OR')R'$ ,  $-C(=NOR')R'$ ,  $-OP(O)(OR')_2$ ,  $-P(O)(R')_2$ ,  $-P(O)(OR')_2$ , 或  $-P(O)(H)(OR')$  ;

$R_{15}$  和  $R_{16}$  独立地是卤素,  $-OR'$ ,  $-OC(O)N(R')_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-R'$ , 氧代, 1,2-亚甲基二氧基, 1,2-亚乙基二氧基,  $-N(R')_2$ ,  $-SR'$ ,  $-SOR'$ ,  $-SO_2R'$ ,  $-SO_2N(R')_2$ ,  $-SO_3R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-C(O)C(O)R'$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R'$ ,  $-C(S)R'$ ,  $-C(O)OR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)N(R')_2$ ,  $-OC(O)N(R')_2$ ,  $-C(S)N(R')_2$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R'$ ,  $-N(R')N(R')COR'$ ,  $-N(R')N(R')C(O)OR'$ ,  $-N(R')N(R')CON(R')_2$ ,  $-N(R')SO_2R'$ ,  $-N(R')SO_2N(R')_2$ ,  $-N(R')C(O)OR'$ ,  $-N(R')C(O)R'$ ,  $-N(R')C(S)R'$ ,  $-N(R')C(O)N(R')_2$ ,  $-N(R')C(S)N(R')_2$ ,  $-N(COR')COR'$ ,  $-N(OR')R'$ ,  $-CN$ ,  $-C(=NH)N(R')_2$ ,  $-C(O)N(OR')R'$ ,  $-C(=NOR')R'$ ,  $-OP(O)(OR')_2$ ,  $-P(O)(R')_2$ ,  $-P(O)(OR')_2$ , 或  $-P(O)(H)(OR')$  ;

$Z_2$  是  $=O$ ,  $=NR'$ ,  $=NOR'$ , 或  $=C(R')_2$  ;

$R_{19}$  是  $-OR'$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-R'$ ,  $-N(R')_2$ ,  $-SR'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-COOR'$ ,  $-CON(R')_2$ ,  $-N(R')COR'$ , 或  $-N(COR')COR'$  ;

J 是 卤 素,  $-OR'$ ,  $-OC(O)N(R')_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-R'$ , 氧代, 硫代, 1,2-亚甲基二氧基, 1,2-亚乙基二氧基,  $-N(R')_2$ ,  $-SR'$ ,  $-SOR'$ ,  $-SO_2R'$ ,  $-SO_2N(R')_2$ ,  $-SO_3R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-C(O)C(O)R'$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R'$ ,  $-C(S)R'$ ,  $-C(O)OR'$ ,  $-OC(O)$

$R'$  ,  $-C(O)N(R')_2$  ,  $-OC(O)N(R')_2$  ,  $-C(S)N(R')_2$  ,  $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R'$  ,  $-N(R')N(R')COR'$  ,  $-N(R')N(R')C(O)OR'$  ,  $-N(R')N(R')CON(R')_2$  ,  $-N(R')SO_2R'$  ,  $-N(R')SO_2N(R')_2$  ,  $-N(R')C(O)OR'$  ,  $-N(R')C(O)R'$  ,  $-N(R')C(S)R'$  ,  $-N(R')C(O)N(R')_2$  ,  $-N(R')C(S)N(R')_2$  ,  $-N(COR')COR'$  ,  $-N(OR')R'$  ,  $-CN$  ,  $-C(=NH)N(R')_2$  ,  $-C(O)N(OR')R'$  ,  $-C(=NOR')R'$  ,  $-OP(O)(OR')_2$  ,  $-P(O)(R')_2$  ,  $-P(O)(OR')_2$  , 或  $-P(O)(H)(OR')$  ; 其中 :

两个  $R'$  基团与它们所键合的原子一起形成具有至多 3 个独立地选自 N、NH、O、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子的 3 至 10 元芳香或非芳香环, 其中环任选地与  $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_5-C_{10})$  杂芳基、 $(C_3-C_{10})$  环烷基或  $(C_3-C_{10})$  杂环基稠合, 且其中任何环具有至多 3 个独立选自  $J_2$  的取代基 ; 或

每个  $R'$  独立地选自 :

氢 - ,

$(C_1-C_{12})$  - 脂族基团 - ,

$(C_3-C_{10})$  - 环烷基或 - 环烯基 - ,

$[(C_3-C_{10})$  - 环烷基或 - 环烯基 ] -  $(C_1-C_{12})$  - 脂族基团 - ,

$(C_6-C_{10})$  - 芳基 - ,

$(C_6-C_{10})$  - 芳基 -  $(C_1-C_{12})$  脂族基团 - ,

$(C_3-C_{10})$  - 杂环基 - ,

$(C_6-C_{10})$  - 杂环基 -  $(C_1-C_{12})$  脂族基团 - ,

$(C_5-C_{10})$  - 杂芳基 - , 或

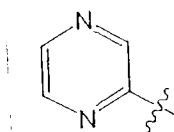
$(C_5-C_{10})$  - 杂芳基 -  $(C_1-C_{12})$  - 脂族基团 - ;

其中  $R'$  具有至多 3 个独立选自  $J_2$  的取代基 ; 并且

$J_2$  是 卤素 ,  $-OR'$  ,  $-OC(O)N(R')_2$  ,  $-NO_2$  ,  $-CN$  ,  $-CF_3$  ,  $-OCF_3$  ,  $-R'$  , 氧代 , 硫代 , 1, 2- 亚甲基二氧基 , 1, 2- 亚乙基二氧基、 $-N(R')_2$  ,  $-SR'$  ,  $-SOR'$  ,  $-SO_2R'$  ,  $-SO_2N(R')_2$  ,  $-SO_3R'$  ,  $-C(O)R'$  ,  $-C(O)C(O)R'$  ,  $-C(O)CH_2C(O)R'$  ,  $-C(S)R'$  ,  $-C(O)OR'$  ,  $-OC(O)R'$  ,  $-C(O)N(R')_2$  ,  $-OC(O)N(R')_2$  ,  $-C(S)N(R')_2$  ,  $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R'$  ,  $-N(R')N(R')COR'$  ,  $-N(R')N(R')C(O)OR'$  ,  $-N(R')N(R')CON(R')_2$  ,  $-N(R')SO_2R'$  ,  $-N(R')SO_2N(R')_2$  ,  $-N(R')C(O)OR'$  ,  $-N(R')C(O)R'$  ,  $-N(R')C(S)R'$  ,  $-N(R')C(O)N(R')_2$  ,  $-N(R')C(S)N(R')_2$  ,  $-N(COR')COR'$  ,  $-N(OR')R'$  ,  $-CN$  ,  $-C(=NH)N(R')_2$  ,  $-C(O)N(OR')R'$  ,  $-C(=NOR')R'$  ,  $-OP(O)(OR')_2$  ,  $-P(O)(R')_2$  ,  $-P(O)(OR')_2$  , 或  $-P(O)(H)(OR')$  。

3. 按照权利要求 1 的化合物, 其中

T 是 :



4. 按照权利要求 1-3 的任一项的化合物, 其中 :

$R_{11}$  是 H ; 并且

$R_{12}$  是

$(C_1-C_6)$ -烷基,  
 $(C_3-C_{10})$ -环烷基,  
 $[(C_3-C_{10})$ -环烷基] $-(C_1-C_{12})$ -烷基,  
 $(C_6-C_{10})$ -芳基,  
 $(C_6-C_{10})$ -芳基 $-(C_1-C_6)$ 烷基,  
 $(C_3-C_{10})$ -杂环基,  
 $(C_6-C_{10})$ -杂环基 $-(C_1-C_6)$ 烷基,  
 $(C_5-C_{10})$ -杂芳基,或  
 $(C_5-C_{10})$ -杂芳基 $-(C_1-C_6)$ -烷基。

5. 按照权利要求 4 的化合物,其中  $R_{12}$  是异丁基,环己基,环己基甲基,苄基,或苯乙基。

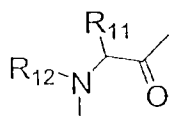
6. 按照权利要求 1-3 的任一项的化合物,其中:

$R_{11}$  是:

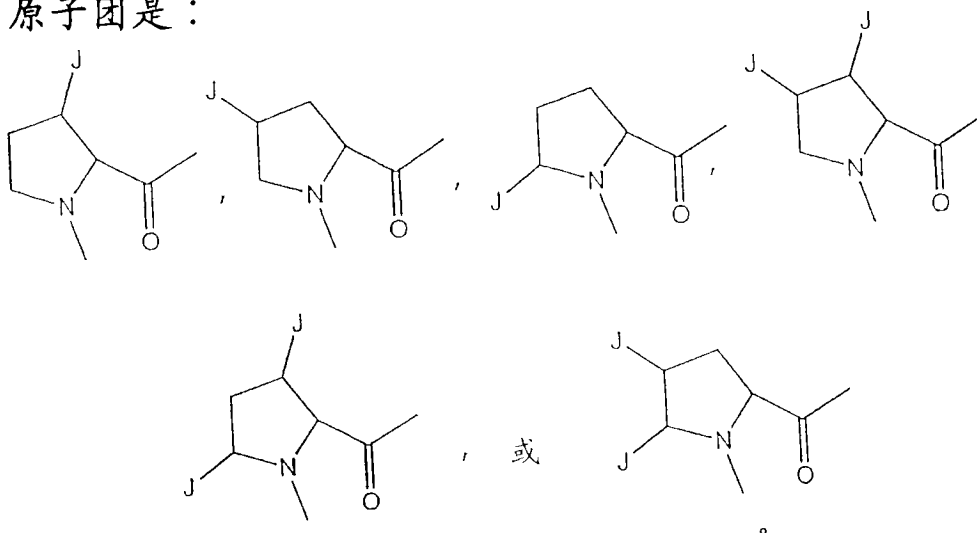
$(C_1-C_6)$ -烷基,  
 $(C_3-C_{10})$ -环烷基,  
 $[(C_3-C_{10})$ -环烷基] $-(C_1-C_{12})$ -烷基,  
 $(C_6-C_{10})$ -芳基,  
 $(C_6-C_{10})$ -芳基 $-(C_1-C_6)$ 烷基,  
 $(C_3-C_{10})$ -杂环基,  
 $(C_6-C_{10})$ -杂环基 $-(C_1-C_6)$ 烷基,  
 $(C_5-C_{10})$ -杂芳基,或  
 $(C_5-C_{10})$ -杂芳基 $-(C_1-C_6)$ -烷基;并且

$R_{12}$  是 H。

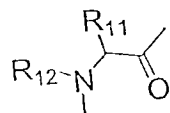
7. 按照权利要求 1-3 的任一项的化合物,其中



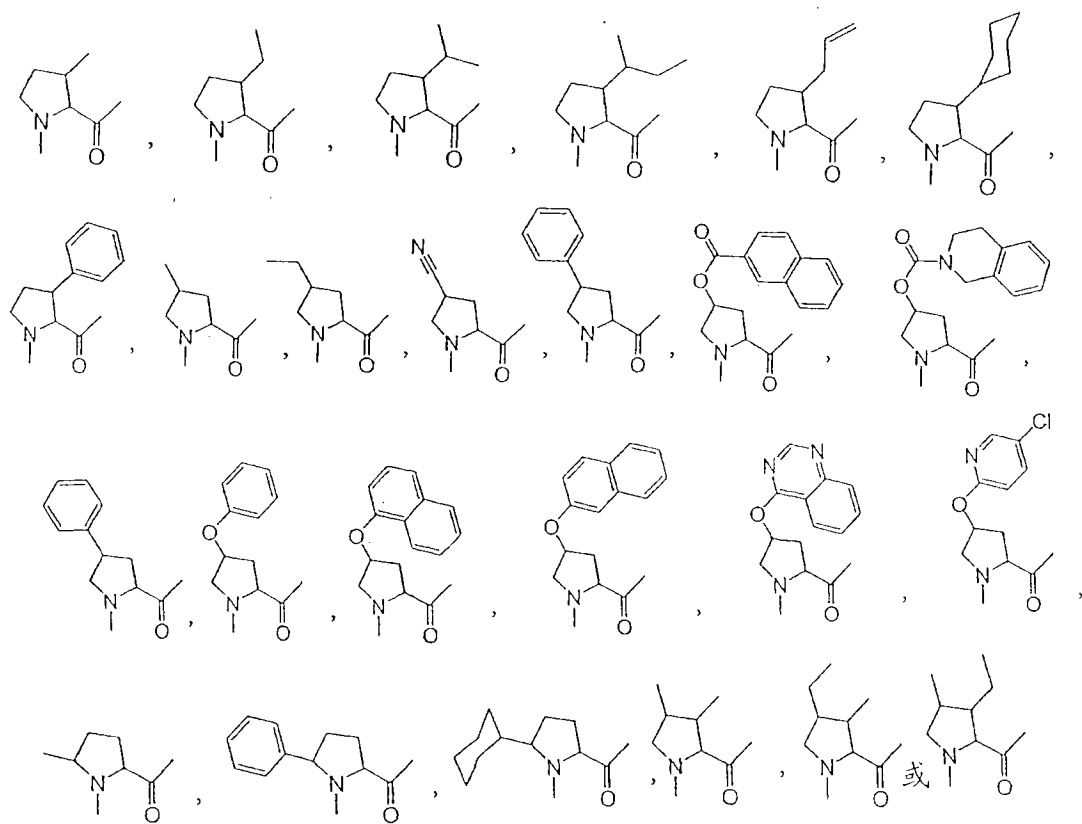
原子团是:



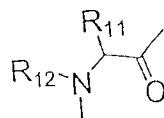
8. 按照权利要求 7 的化合物,其中



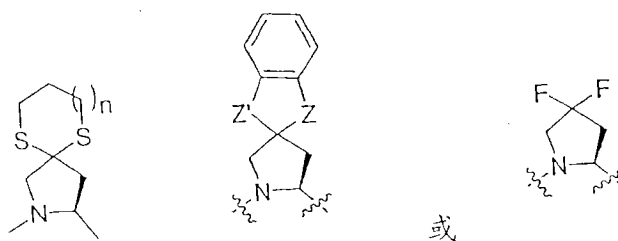
原子团是：



9. 按照权利要求 7 的化合物, 其中

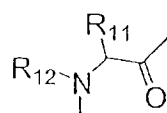


原子团是：

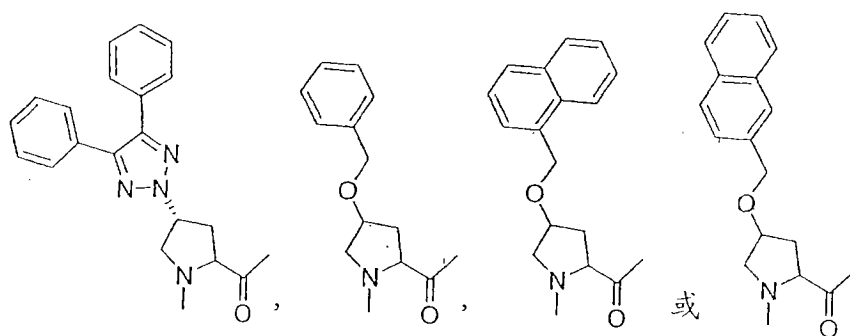


其中 n 是 0 或 1, 且 Z 和 Z' 是 S 或 O。

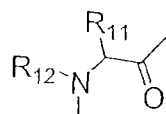
10. 按照权利要求 7 的化合物, 其中



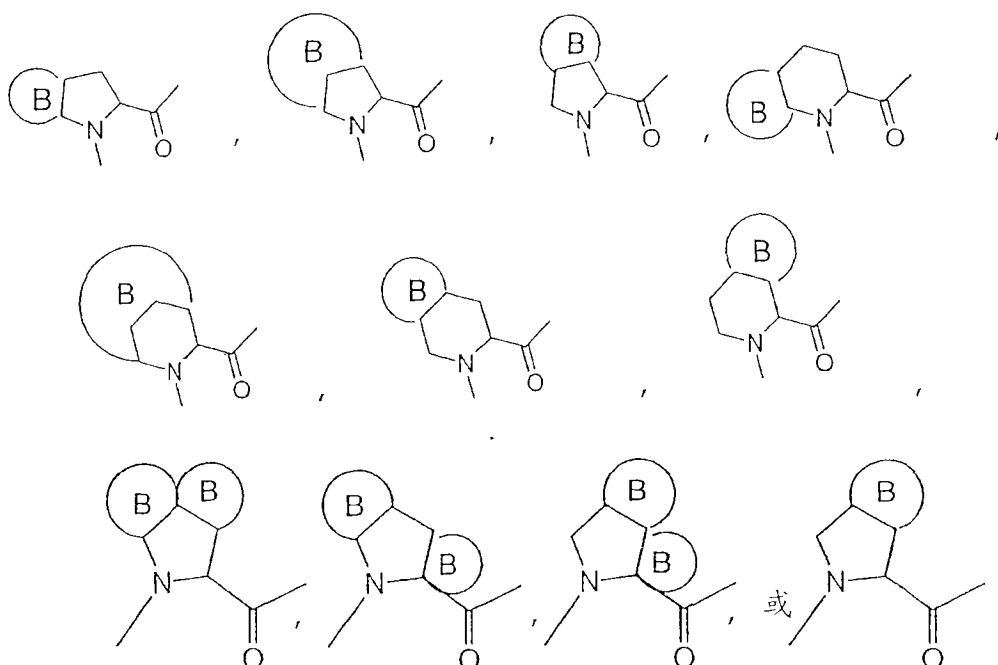
原子团是：



11. 按照权利要求 1-3 的任一项的化合物,其中



原子团是:



其中每个 B 独立地形成 3 至 20 元碳环或杂环系;

其中每个环 B 既可以是芳香环也可以是非芳香环;

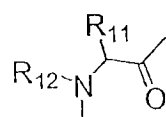
其中杂环系中的每个杂原子是 N、NH、O、S、SO 或 SO<sub>2</sub>;

其中,在双和三环环系中,每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环;

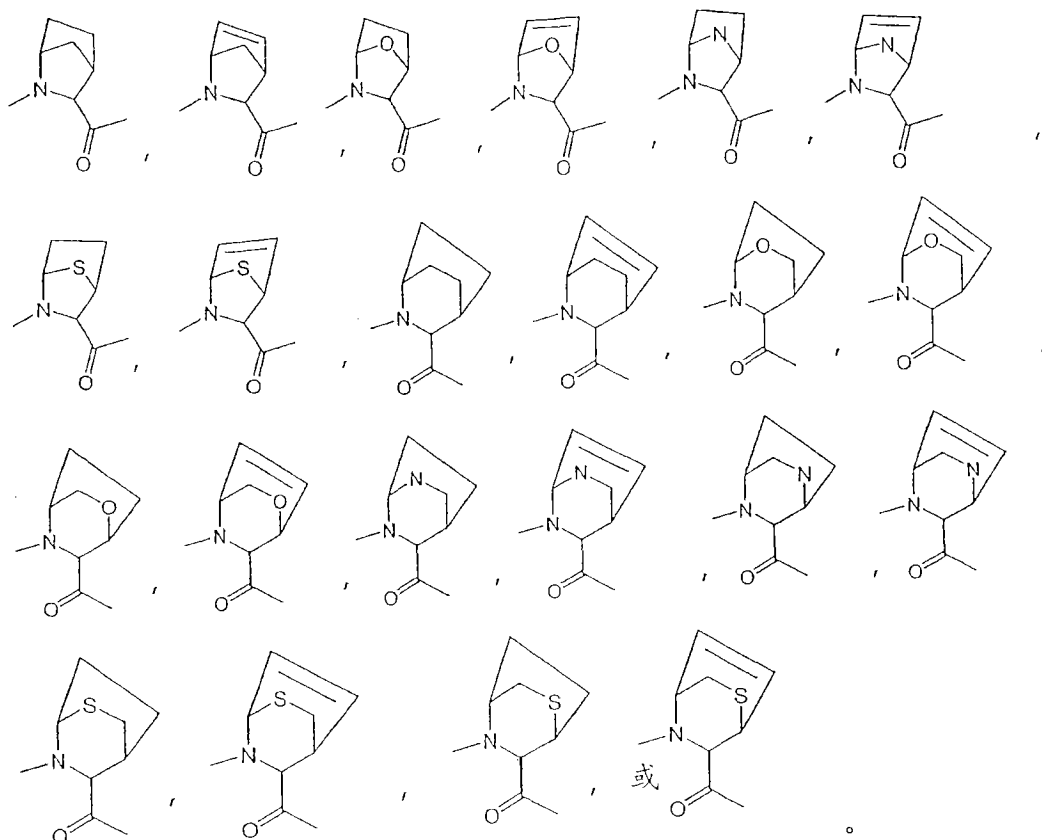
其中每个环任选地与 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环基稠合;并且

其中每个环任选被至多 3 个独立地选自 J 的取代基取代。

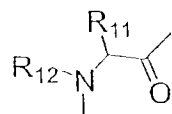
12. 按照权利要求 11 的化合物,其中



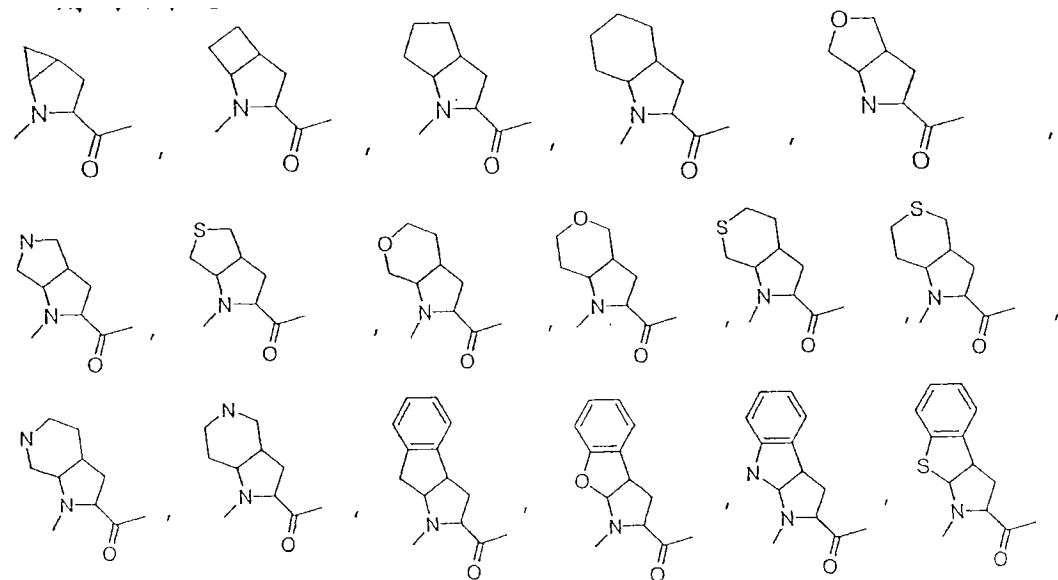
原子团是:

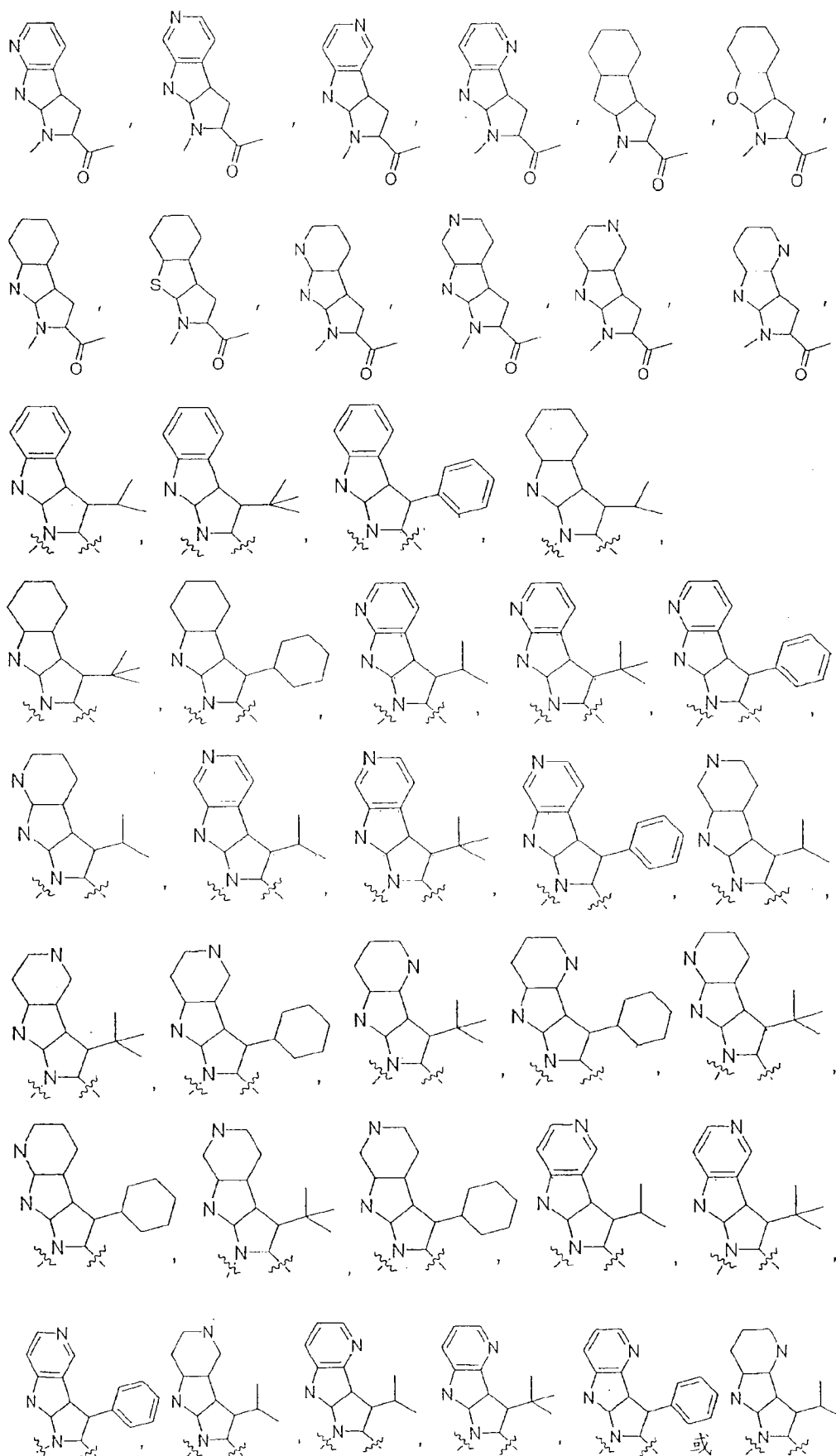


13. 按照权利要求 11 的化合物, 其中

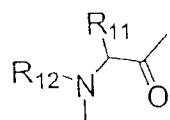


原子团是：

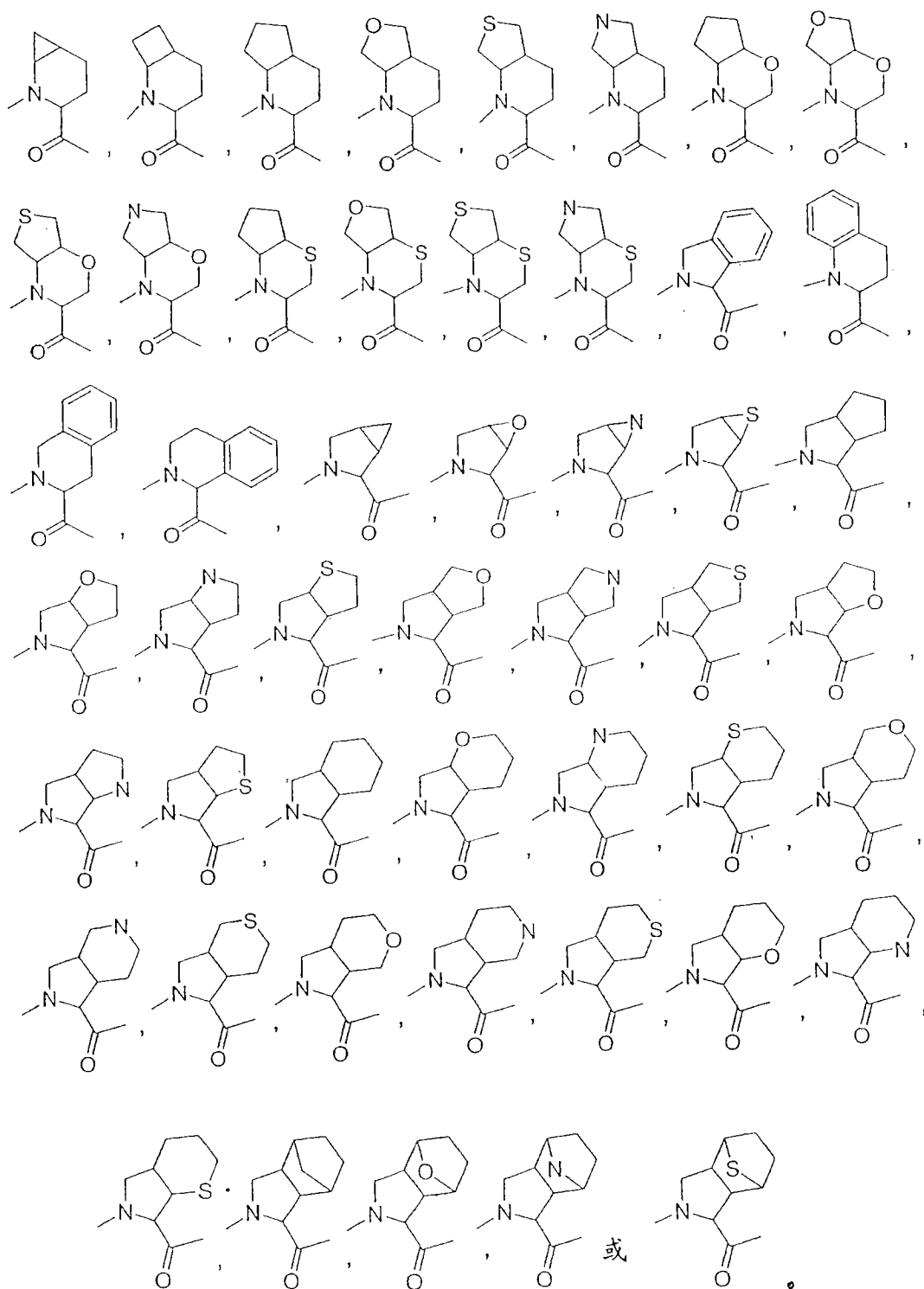




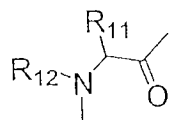
14. 按照权利要求 11 的化合物, 其中



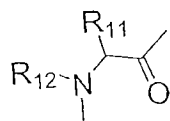
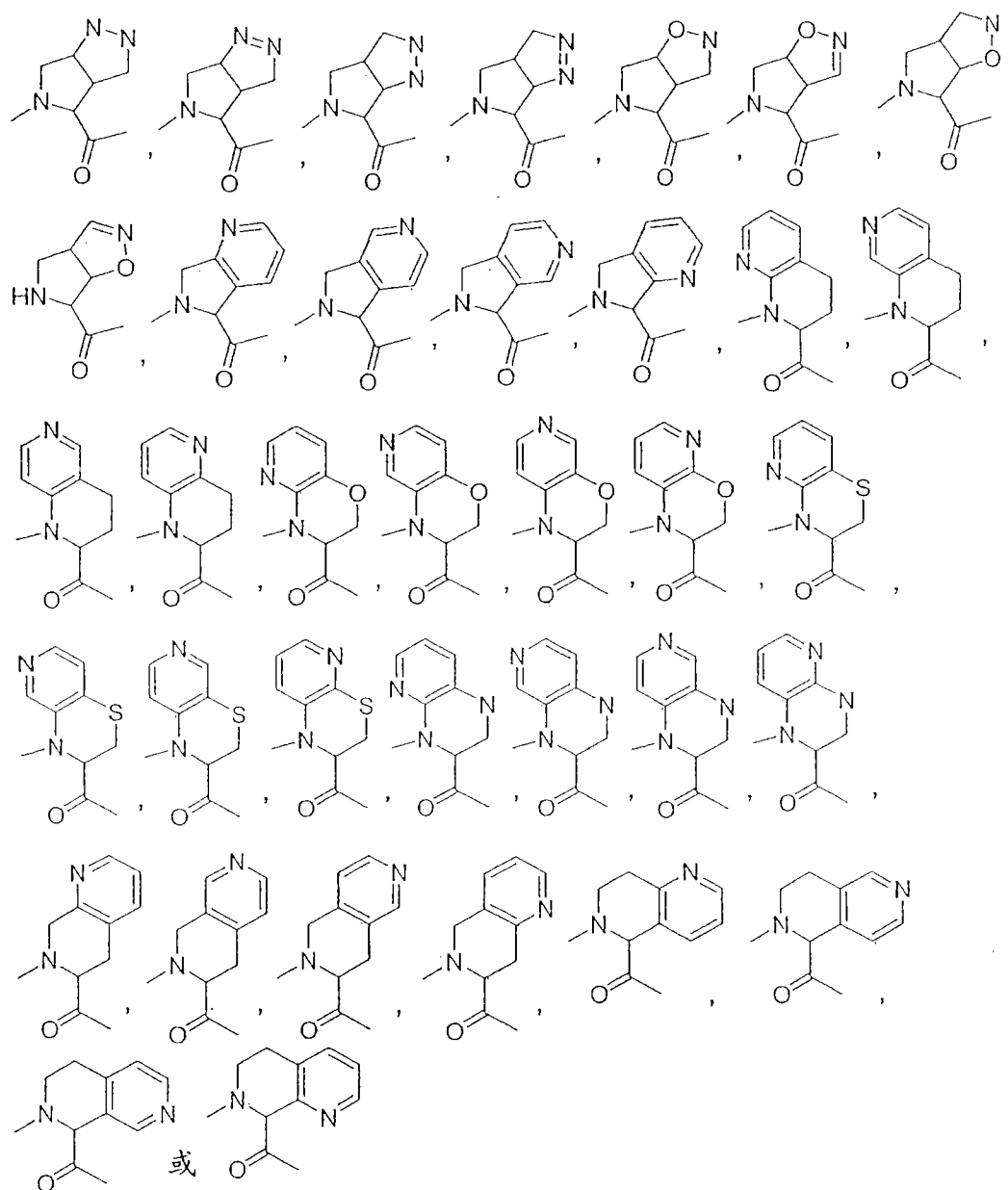
原子团是：

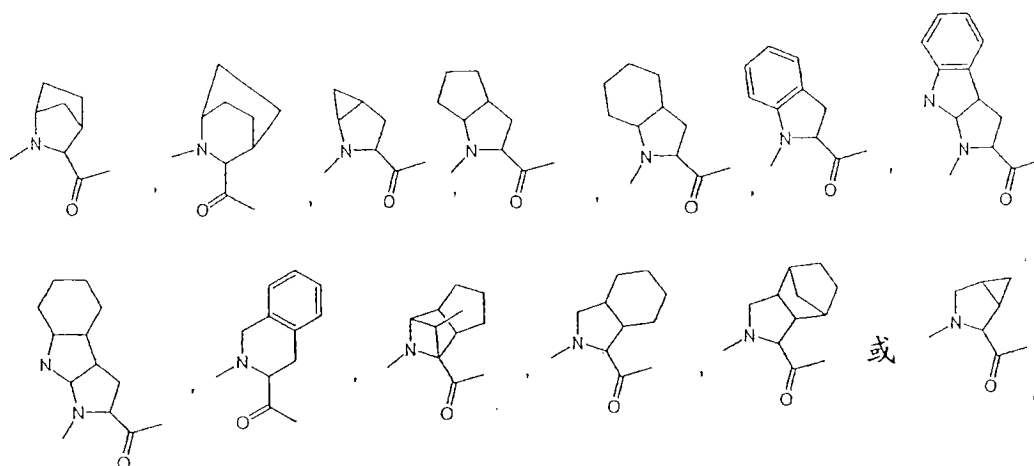


15. 按照权利要求 11 的化合物, 其中

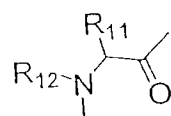


原子团是：

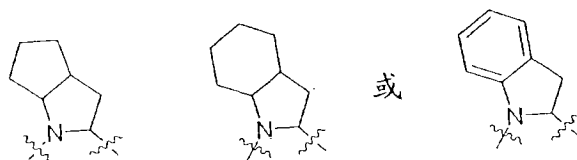




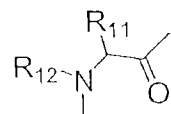
17. 按照权利要求 16 的化合物, 其中



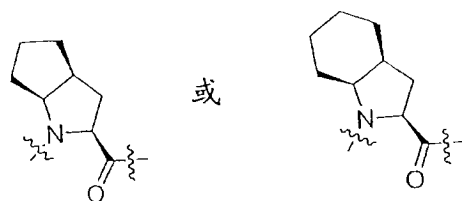
原子团是:



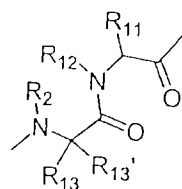
18. 按照权利要求 17 的化合物, 其中



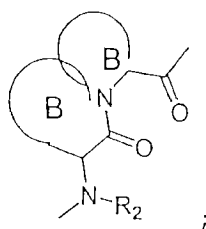
原子团是:



19. 按照权利要求 1 或权利要求 2 的化合物, 其中



原子团是:



其中每个 B 独立地形成 3 至 20 元碳环或杂环系；

其中每个环 B 既可以是芳香环也可以是非芳香环；

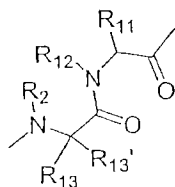
其中杂环系中的每个杂原子是 N、NH、O、S、SO 或 SO<sub>2</sub>；

其中，在环系中，每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环；

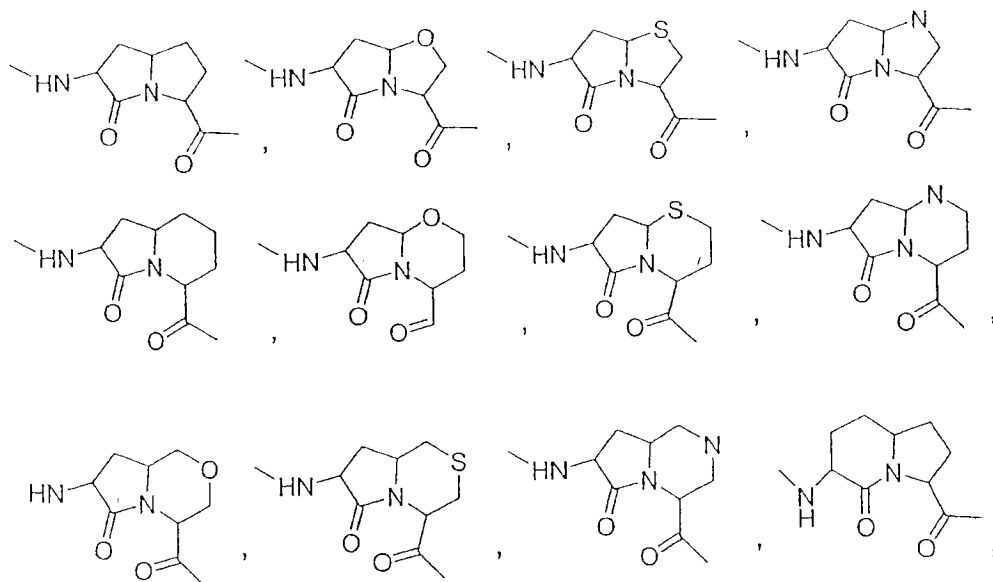
其中每个环任选地与 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环基稠合；并且

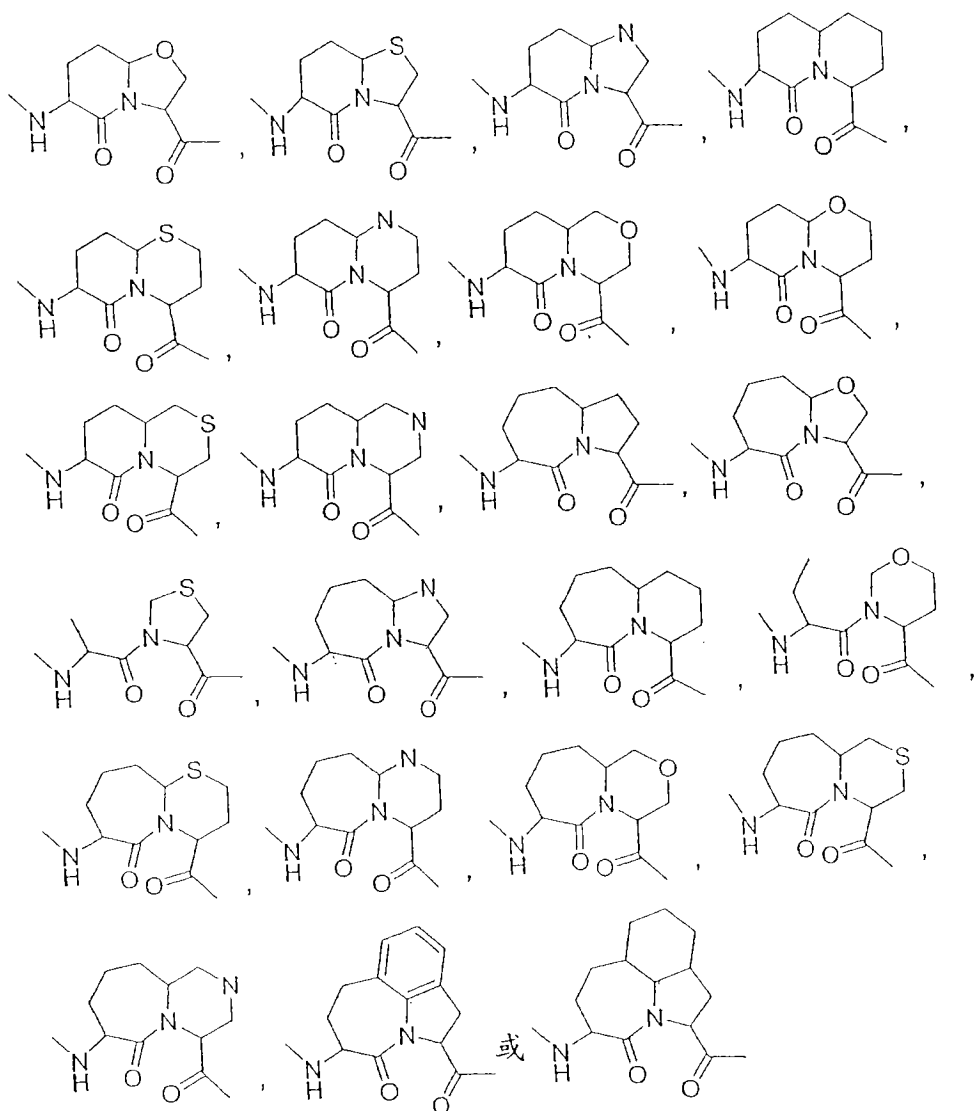
其中每个环任选被至多 3 个独立地选自 J 的取代基取代。

20. 按照权利要求 19 的化合物，其中

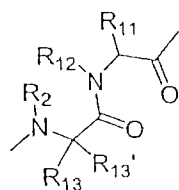


原子团是：

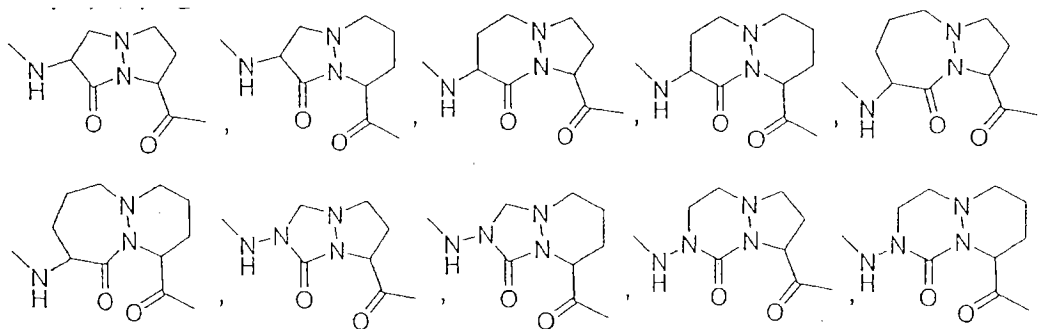


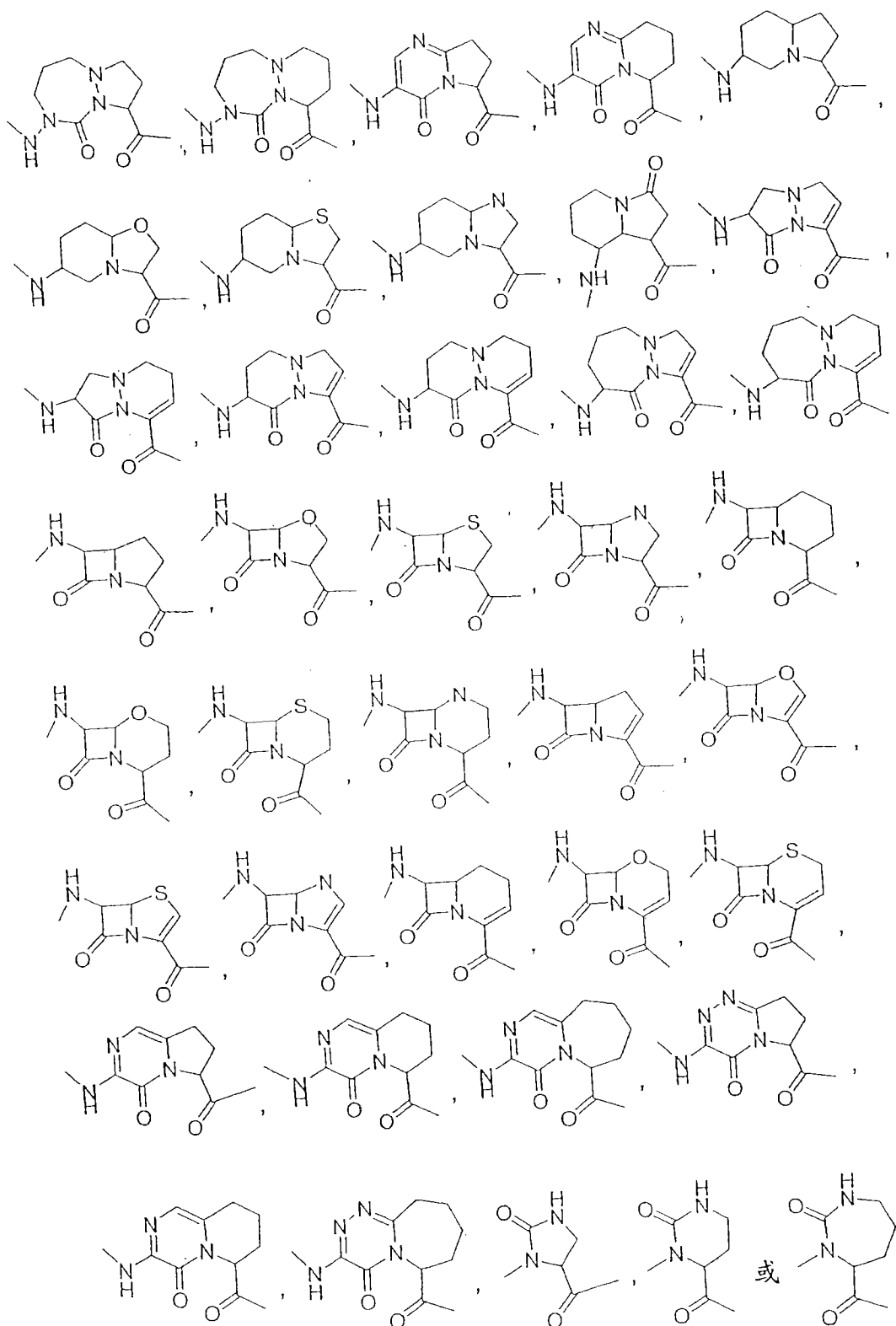


21. 按照权利要求 19 的化合物, 其中

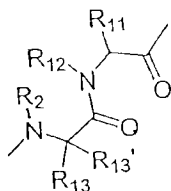


原子团是:

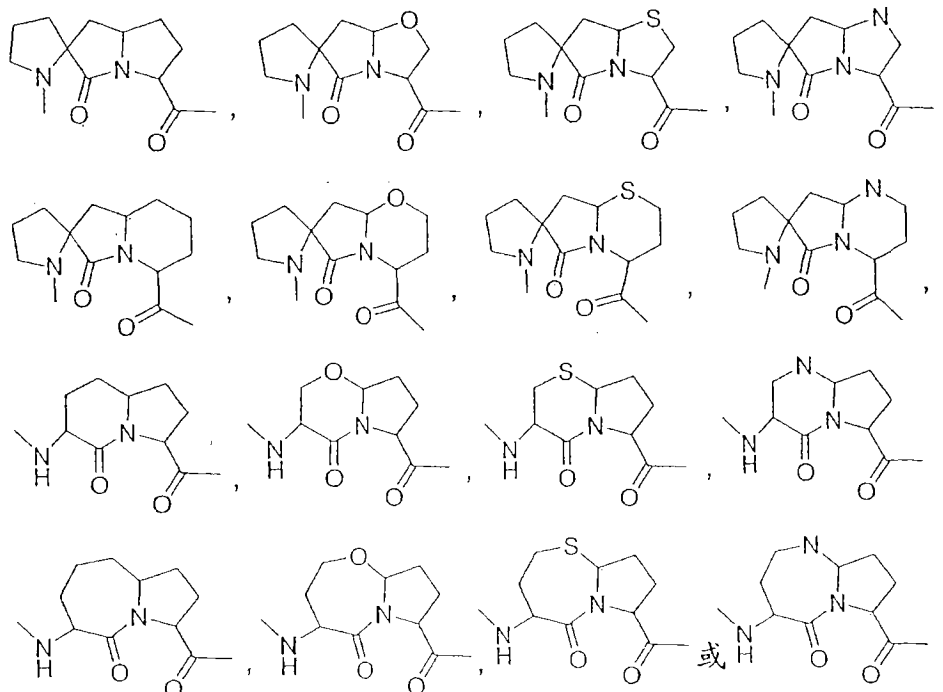




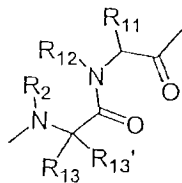
22. 按照权利要求 1 或权利要求 2 的化合物, 其中



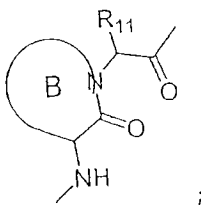
原子团是：



23. 按照权利要求 1 或权利要求 2 的化合物, 其中



原子团是：



其中 B 形成 3 至 20 元碳环或杂环系；

其中每个环 B 既可以是芳香环也可以是非芳香环；

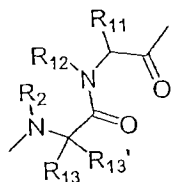
其中杂环系中的每个杂原子是 N、NH、O、S、SO 或 SO<sub>2</sub>；

其中每个环任选地与 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环基稠合；

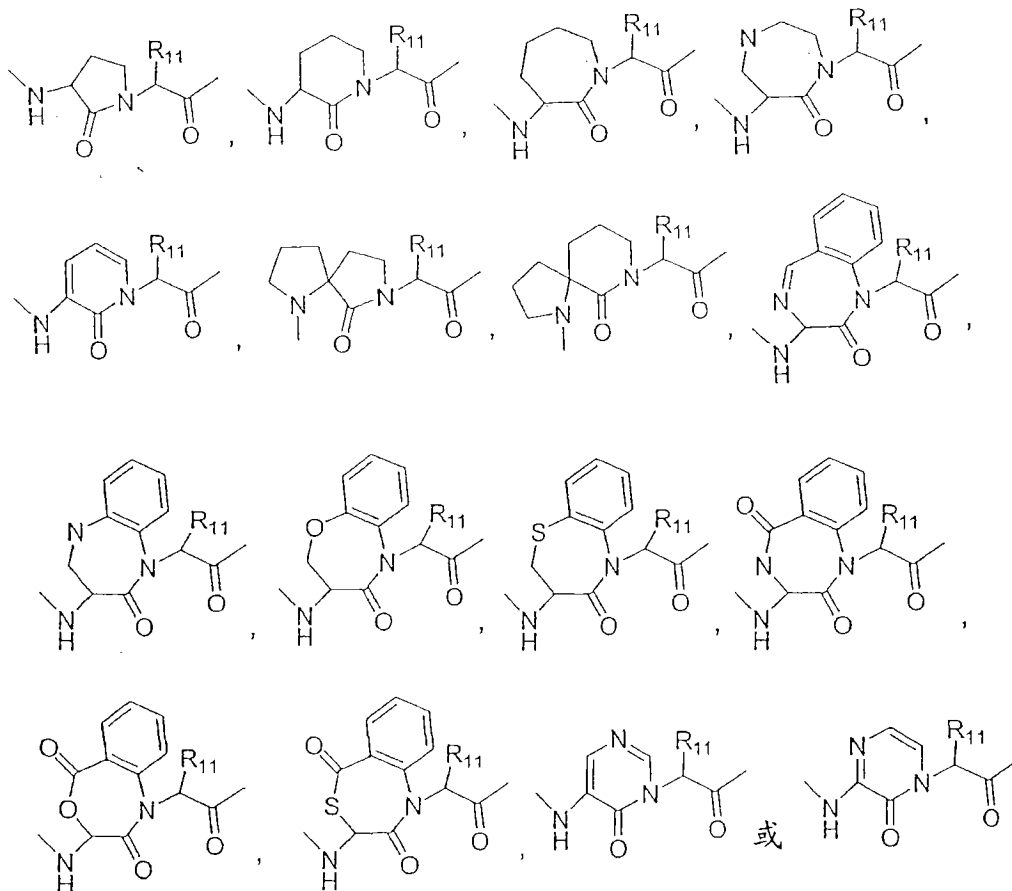
其中, 在碳环或杂环系中, 每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环；

其中每个环任选地被至多 3 个独立地选自 J 的取代基取代。

24. 按照权利要求 23 的化合物, 其中



原子团是：

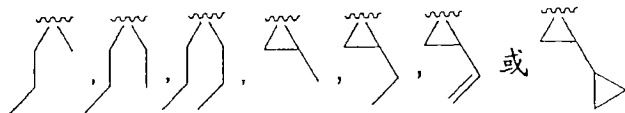


25. 按照权利要求 1 或权利要求 2 的化合物, 其中  $R_{11}$  和  $R_{12}$  与它们所键合的原子一起形成 6 至 10 元单或双环碳环或杂环系;

其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和  $SO_2$ ; 并且

其中所述环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基。

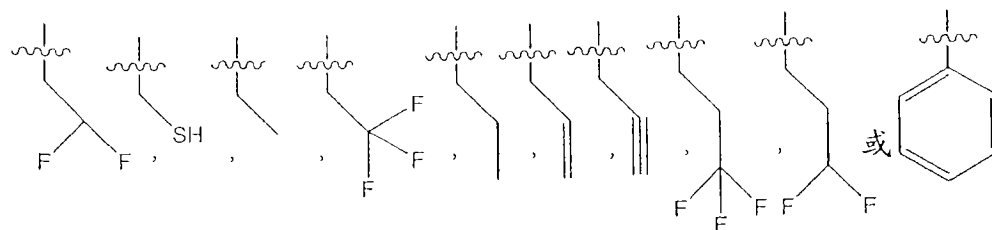
26. 按照权利要求 1-3 的任一项的化合物, 其中  $R_5$  和  $R_{5'}$  是:



27. 按照权利要求 1-3 的任一项的化合物, 其中  $R_{5'}$  是 H, 且  $R_5$  是  $(C_1-C_6)$ -烷基, 其中烷基任选被氟或 -SH 取代。

28. 按照权利要求 27 的化合物, 其中  $(C_1-C_6)$ -烷基被 1 至 3 个氟基团取代。

29. 按照权利要求 1-3 的任一项的化合物, 其中  $R_5$  和  $R_{5'}$  独立地是:



30. 按照权利要求 1-3 的任一项的化合物, 其中  $R_{13}$  是:

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基,

(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-环烷基,

[(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-环烷基]-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基,

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基,

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,

(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-杂环基,

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-杂环基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,

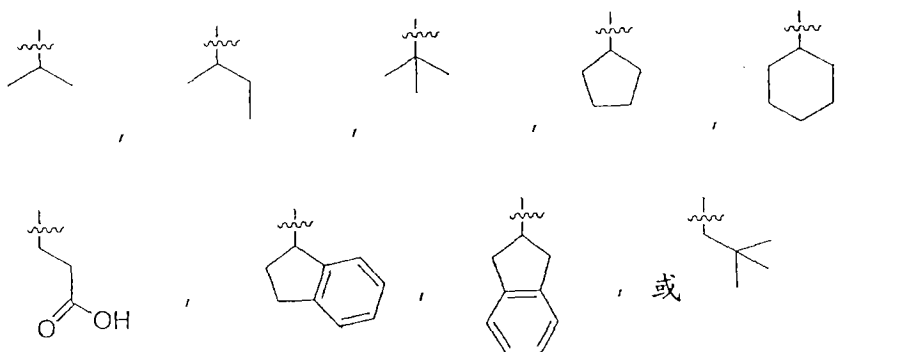
(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-杂芳基,或

(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-杂芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基；

其中  $R_{13}$  任选被至多 3 个独立地选自 J 的取代基取代; 并且

其中  $R_{13}$  中的至多 3 个脂族基团的碳原子可以被选自 O、NH、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子以化学稳定的排列方式所替代。

31. 按照权利要求 30 的化合物, 其中  $R_{13}$  是:



32. 按照权利要求 1-3 的任一项的化合物, 其中  $R_1$  如果存在, 其是:

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基,

(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-环烷基,

[(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-环烷基]-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基,

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基,

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,

(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-杂环基,

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-杂环基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,

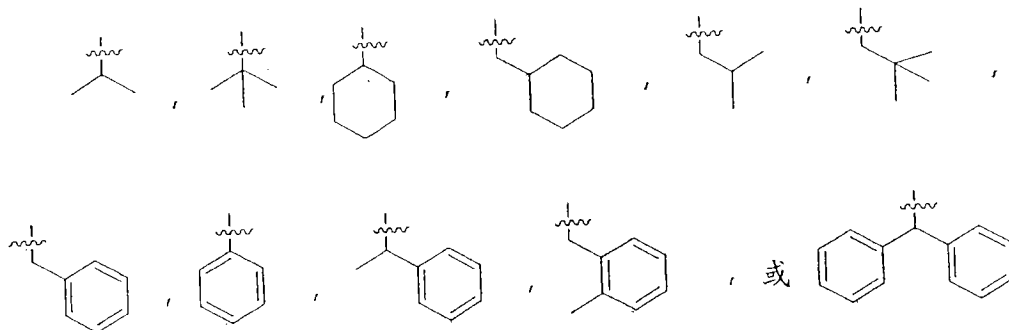
(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-杂芳基,或

(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-杂芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基；

其中  $R_1$  任选被至多 3 个独立地选自 J 的取代基取代；并且

其中  $R_1$  中的至多 3 个脂族基团的碳原子可以被选自 O、NH、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子以化学稳定的排列方式所替代。

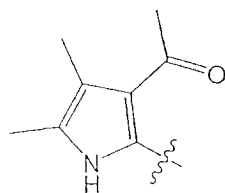
33. 按照权利要求 32 的化合物, 其中  $R_1$  是:



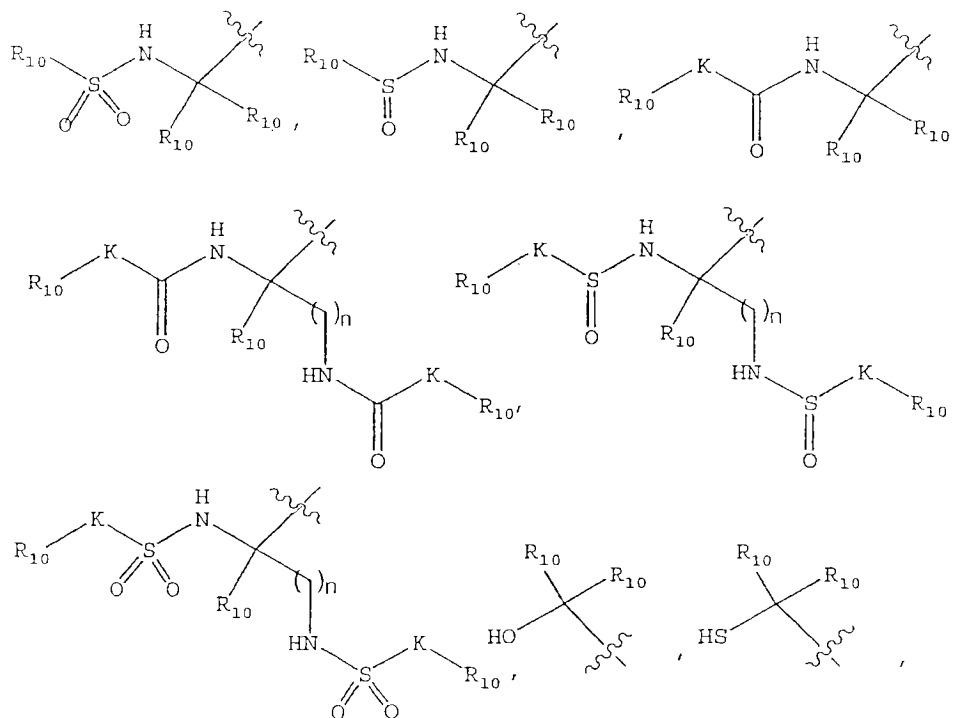
34. 按照权利要求 1-3 的任一项的化合物, 其中 T 是:

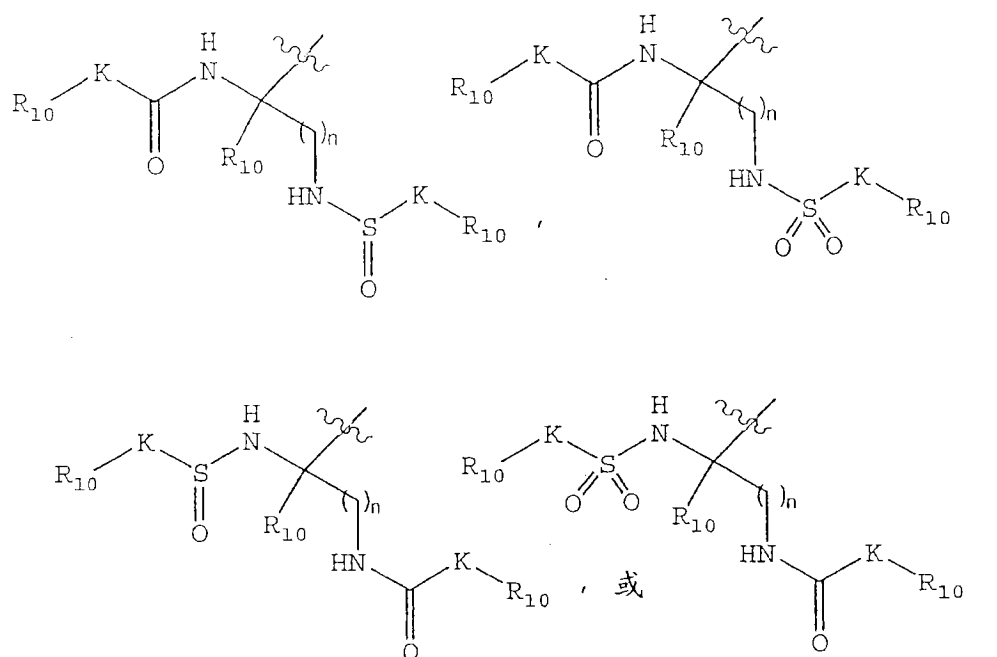
( $C_5-C_{10}$ ) 杂芳基, 其中 T 任选被至多 3 个 J 取代基取代。

35. 按照权利要求 34 的化合物, 其中 T 是:

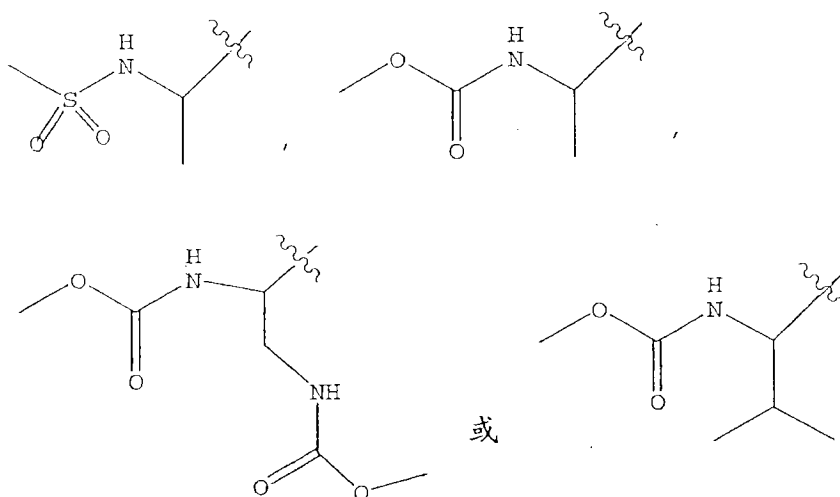


36. 按照权利要求 1 的化合物, 其中 T 是:



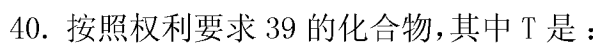


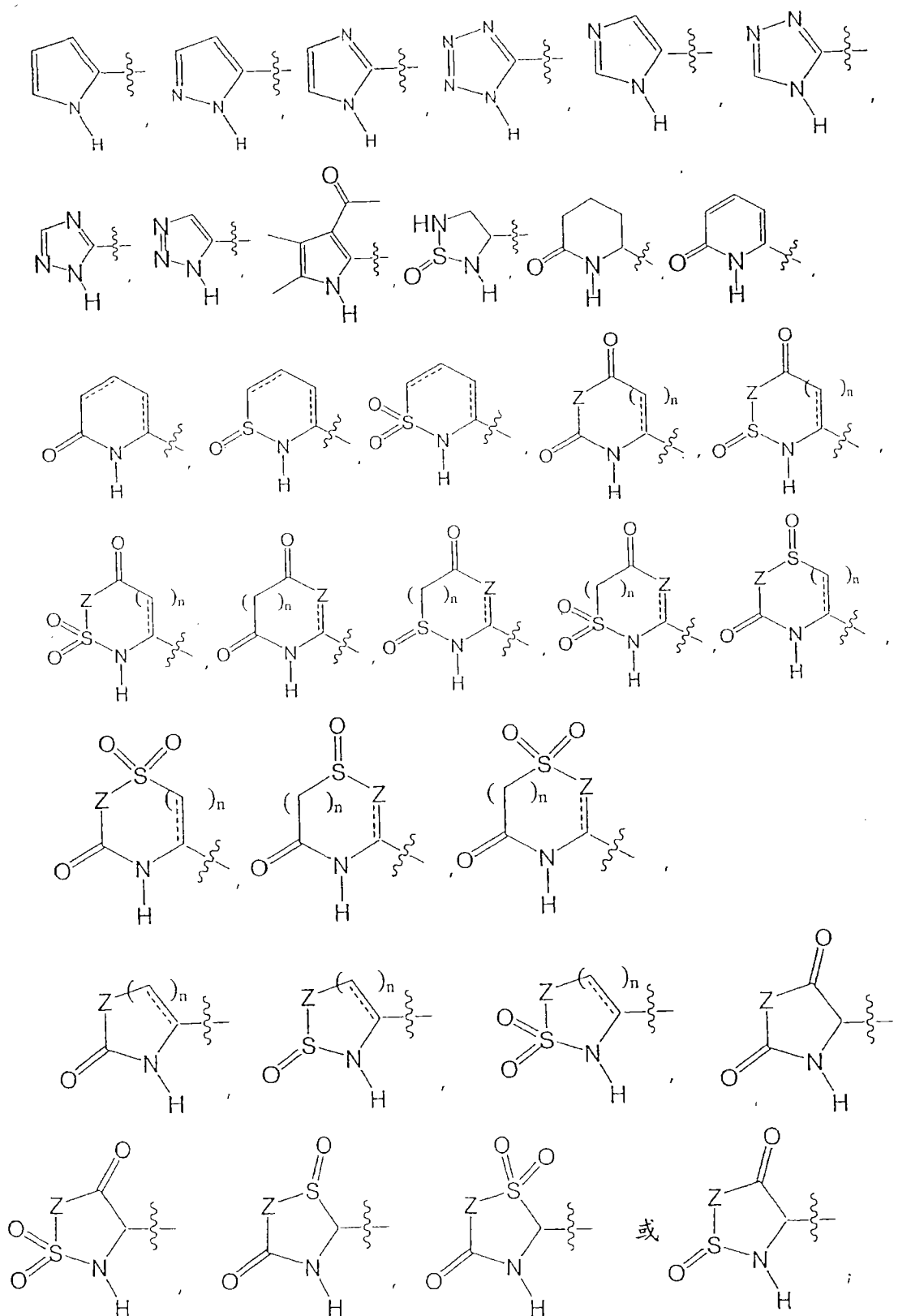
37. 按照权利要求 36 的化合物, 其中 T 是:



38. 按照权利要求 1 的化合物, 其中 T 含有至少一个选自  $-NH_2$ 、 $-NH-$ 、 $-OH$  和  $-SH$  的氢键供体部分。

39. 按照权利要求 38 的化合物, 其中 T 是:





其中：

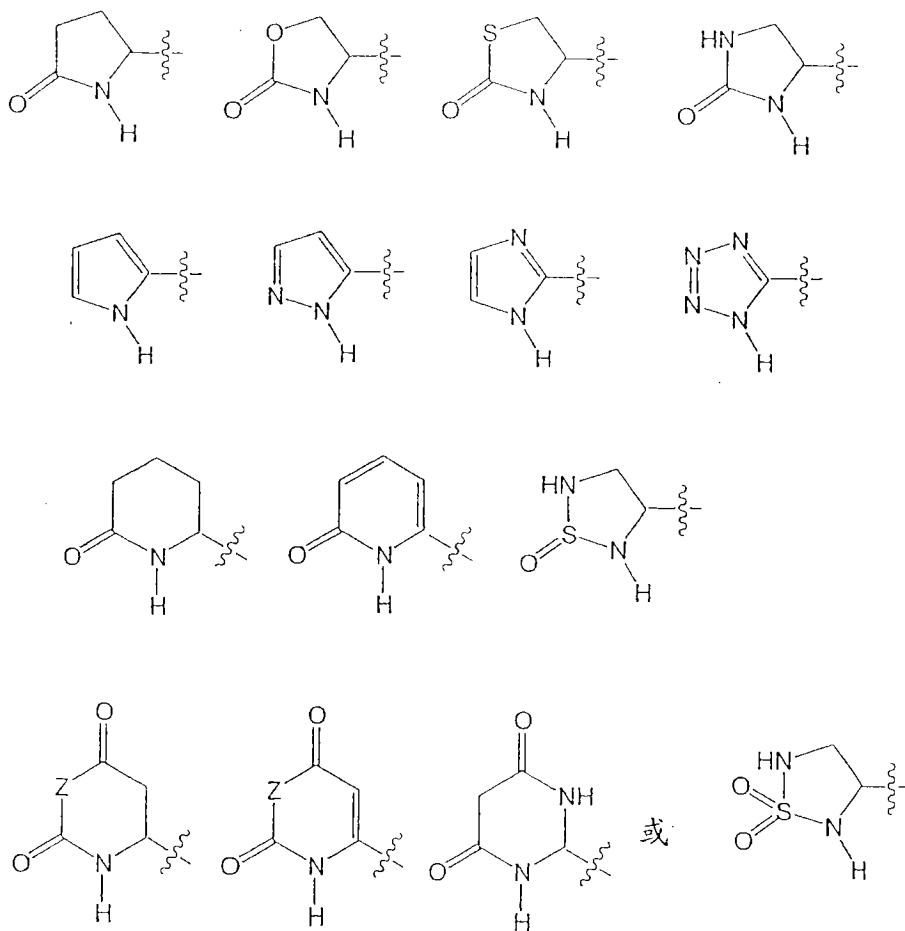
T 任选被至多 4 个 J 取代基取代, 其中 J 如在权利要求 1 中所定义;

Z 独立地是 O、S、NR<sub>10</sub>、C(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、SO、或 SO<sub>2</sub>，其中 R<sub>10</sub> 如权利要求 1 中所定义；

$n$  独立地是 1 或 2 ; 并且

——独立地是单键或双键。

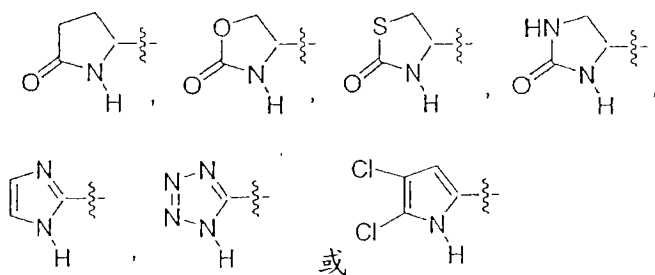
41. 按照权利要求 40 的化合物, 其中 T 是:



其中:

T 任选被至多 4 个 J 取代基取代, 其中 J 如在权利要求 1 中所定义; 并且 Z 独立地是 O、S、NR<sub>10</sub>、C(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、SO、或 SO<sub>2</sub>, 其中 R<sub>10</sub> 如权利要求 1 中所定义。

42. 按照权利要求 41 的化合物, 其中 T 是:

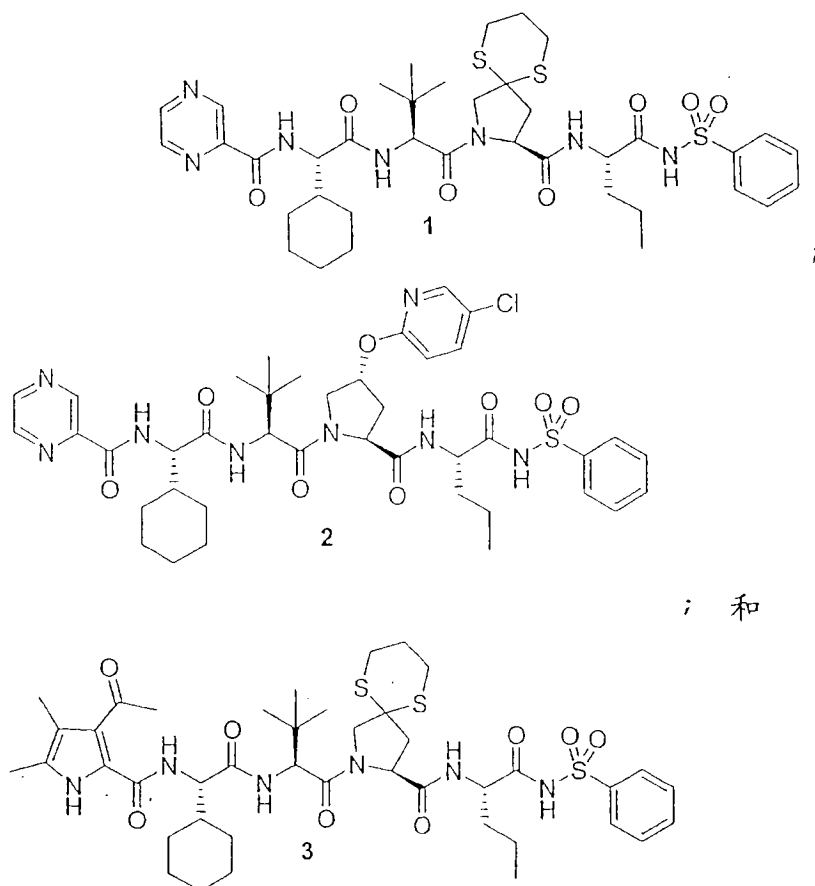


43. 按照权利要求 1-3 的任一项的化合物, 其中 R<sub>2</sub> 如果存在, 及 R<sub>4</sub> 和 R<sub>8</sub> 每个独立地是 H 或 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基。

44. 按照权利要求 43 的化合物, 其中 R<sub>2</sub> 如果存在, 及 R<sub>4</sub> 和 R<sub>8</sub> 每个是 H。

45. 按照权利要求 1-3 的任一项的化合物, 其中 R<sub>8</sub> 是氢, V 是 -C(O)-, 且 R 是一条键。

46. 按照权利要求 1 或权利要求 2 的化合物, 其中所述化合物选自:



; 和

47. 一种药物组合物, 包含有效抑制丝氨酸蛋白酶的量的按照权利要求 1-46 的任一一项的化合物或其药学可接受的盐和药学可接受的载体、助剂或赋形剂。

48. 按照权利要求 47 的组合物, 其中将所述组合物进行配制来给予患者。

49. 权利要求 1-48 任一项所述的化合物或其药学可接受的盐或混合物在制备用于抑制丝氨酸蛋白酶活性的药物中的用途。

50. 按照权利要求 49 的用途, 其中所述丝氨酸蛋白酶是 HCV NS3 蛋白酶。

51. 权利要求 1-48 任一项所述的化合物或其药学可接受的盐或混合物在制备用于治疗患者的 HCV 感染的药物中的用途。

52. 一种消除或减少生物样品或医疗或实验室设备的 HCV 污染的方法, 包括将所述生物样品或医疗或实验室设备与按照权利要求 49 的组合物接触的步骤。

53. 按照权利要求 52 的方法, 其中所述样品或设备选自血液、其它体液、生物学组织、外科器械、手术服、实验室用器械、实验服、血液或其它体液收集装置; 血液或其它体液贮存材料。

54. 按照权利要求 53 的方法, 其中所述体液是血液。

## 丝氨酸蛋白酶、特别是 HCV NS3-NS4A 蛋白酶的抑制剂

[0001] 本申请是申请号为 200480034568. X (PCT/US2004/033238)、申请日为 2004 年 10 月 8 日、发明名称为“丝氨酸蛋白酶、特别是 HCV NS3-NS4A 蛋白酶的抑制剂”的中国专利申请的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及抑制丝氨酸蛋白酶活性、尤其是丙型肝炎病毒 NS3-NS4A 蛋白酶活性的化合物。这样，它们通过干扰丙型肝炎病毒的生活周期发挥作用，可用作抗病毒剂。本发明进一步涉及包含这些化合物的组合物，用于离体用途或者对患有 HCV 感染的患者给药。本发明也涉及通过给予包含本发明化合物的药物组合物治疗 HCV 感染的患者的方法。

### 背景技术

[0003] 丙型肝炎病毒 (“HCV”) 感染是一个亟需解决的人类医学问题。HCV 被公认为是大多数非甲非乙型肝炎的原因，据估计全球人口的血清流行率为 3% [A. Alberti 等人, “Natural History of Hepatitis C”, J. Hepatology, 31., (Suppl. 1), pp. 17-24 (1999)]。仅在美国, 近四百万人可能已被感染 [M. J. Alter 等人, “The Epidemiology of Viral Hepatitis in the United States”, Gastroenterol. Clin. North Am., 23, pp. 437-455 (1994); M. J. Alter “Hepatitis C Virus Infection in the United States”, J. Hepatology, 31., (Suppl. 1), pp. 88-91 (1999)]。

[0004] 一旦首次暴露于 HCV, 仅有约 20% 的被感染个体发展为急性临床肝炎, 而其他感染似乎自发地消散。不过, 在几乎 70% 的情形中, 病毒建立起慢性感染, 持续数十年 [S. Iwarson, “The Natural Course of Chronic Hepatitis”, FEMS Microbiology Reviews, 14, pp. 201-204 (1994); D. Lavanchy, “Global Surveillance and Control of Hepatitis C”, J. Viral Hepatitis, 6, pp. 35-47 (1999)]。这通常导致复发性和进行性恶化性肝脏炎症, 经常引起更为严重的疾病状态, 例如肝硬化和肝细胞癌 [M. C. Kew, “Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma”, FEMS Microbiology Reviews, 14, pp. 211-220 (1994); I. Saito 等人, “Hepatitis C Virus Infection is Associated with the Development of Hepatocellular Carcinoma”, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, pp. 6547-6549 (1990)]。不幸的是, 没有普遍有效的治疗可以削弱慢性 HCV 的进展。

[0005] HCV 基因组编码 3010-3033 个氨基酸的多蛋白 [Q. L. Choo, 等人, “Genetic Organization and Diversity of the Hepatitis C Virus.” Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, pp. 2451-2455 (1991); N. Kato 等人, “Molecular Cloning of the Human Hepatitis C Virus Genome From Japanese Patients with Non-A, Non-B Hepatitis”, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, pp. 9524-9528 (1990); A. Takamizawa et. al., “Structure and Organization of the Hepatitis C Virus Genome Isolated From Human Carriers”, J. Virol., 65, pp. 1105-1113 (1991)]。HCV 非结构性 (NS) 蛋白被假定为病毒复制提供必需的催化机理。NS 蛋白衍生于多蛋白的蛋白水解性裂解 [R. Bartenschlager 等人, “Nonstructural

Protein 3 of the Hepatitis C Virus Encodes a Serine-Type Proteinase Required for Cleavage at the NS3/4 and NS 4/5 Junctions," *J. Virol.*, 67, pp. 3835-3844 (1993); A. Grakoui et al., "Characterization of the Hepatitis C Virus-Encoded Serine Proteinase: Determination of Proteinase-Dependent Polyprotein Cleavage Sites," *J. Virol.*, 67, pp. 2832-2843 (1993); A. Grakoui 等人, "Expression and Identification of Hepatitis C Virus Polyprotein Cleavage Products," *J. Virol.*, 67, pp. 1385-1395 (1993); L. Tomei 等人, "NS3 is a serine protease required for processing of hepatitis C virus polyprotein", *J. Virol.*, 67, pp. 4017-4026 (1993)].

[0006] HCV NS 蛋白 3 (NS3) 含有丝氨酸蛋白酶活性, 这有助于加工大多数病毒酶, 因而被视为病毒复制和感染性所必需的。已知黄热病病毒 NS3 蛋白酶的突变降低病毒的感染性 [Chambers, T. J. 等人, "Evidence that the N-terminal Domain of Nonstructural Protein NS3 From Yellow Fever Virus is a Serine Protease Responsible for Site-Specific Cleavages in the Viral Polyprotein", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, pp. 8898-8902 (1990)]. 已经显示 NS3 的前 181 个氨基酸 (病毒多蛋白的第 1027-1207 个残基) 含有 NS3 加工 HCV 多蛋白的全部四个下游位点的丝氨酸蛋白酶结构域 [C. Lin 等人, "Hepatitis C Virus NS3 Serine Proteinase: Trans-Cleavage Requirements and Processing Kinetics", *J. Virol.*, 68, pp. 8147-8157 (1994)]。

[0007] HCV NS3 丝氨酸蛋白酶及其有关辅因子 NS4A 有助于加工全部病毒酶, 因而被视为病毒复制所必需的。这种加工似乎类似于由人免疫缺陷病毒天冬氨酰蛋白酶所进行的加工, 后者也参与病毒酶加工。抑制病毒蛋白质加工的 HIV 蛋白酶抑制剂, 是有效的人用抗病毒剂, 表明干扰这一阶段的病毒生活周期可以获得治疗活性剂。所以, HCV NS3 丝氨酸蛋白酶还是一个有吸引力的药物开发目标。

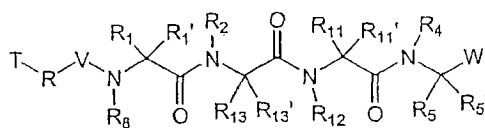
[0008] 目前没有形成任何令人满意的抗-HCV 剂或治疗。直到最近, 唯一成定的 HCV 疾病疗法是干扰素治疗。然而, 干扰素具有显著的副作用 [M. A. Walker 等人, "Hepatitis C Virus: An Overview of Current Approaches and Progress", *DDT*, 4, pp. 518-29 (1999); D. Moradpour 等人, "Current and Evolving Therapies for Hepatitis C", *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 11, pp. 1199-1202 (1999); H. L. A. Janssen 等人, "Suicide Associated with Alfa-Interferon Therapy for Chronic Viral Hepatitis", *J. Hepatol.*, 21, pp. 241-243 (1994); P. F. Renault 等人, "Side Effects of Alpha Interferon", *Seminars in Liver Disease*, 9, pp. 273-277. (1989)] 并且仅在一部分 (~25%) 病例中导致长期的缓解作用 [O. Weiland, "Interferon Therapy in Chronic Hepatitis C Virus Infection", *FEMS Microbiol. Rev.*, 14, pp. 279-288 (1994)]。最近关于干扰素的 PEG 共轭形式 (PEG-**INTRON**<sup>®</sup> 和 **PEGASYS**<sup>®</sup>) 与病毒唑和 PEG 共轭干扰素 (**REBETROL**<sup>®</sup>) 的联合治疗的介绍, 仅仅在缓解率方面产生少量的改进、并且在副作用方面仅仅产生部分降低。而且, 有效抗-HCV 疫苗的前景仍然是不确定的。

[0009] 因而, 存在对更有效的抗-HCV 疗法的需求。这类抑制剂作为蛋白酶抑制剂将具有治疗潜力, 尤其作为丝氨酸蛋白酶抑制剂, 更尤其作为 HCV NS3 蛋白酶抑制剂。具体而言, 这类化合物可以用作抗病毒剂, 特别是用作抗-HCV 剂。

## 发明内容

[0010] 本发明通过提供式 I 的化合物：

[0011]

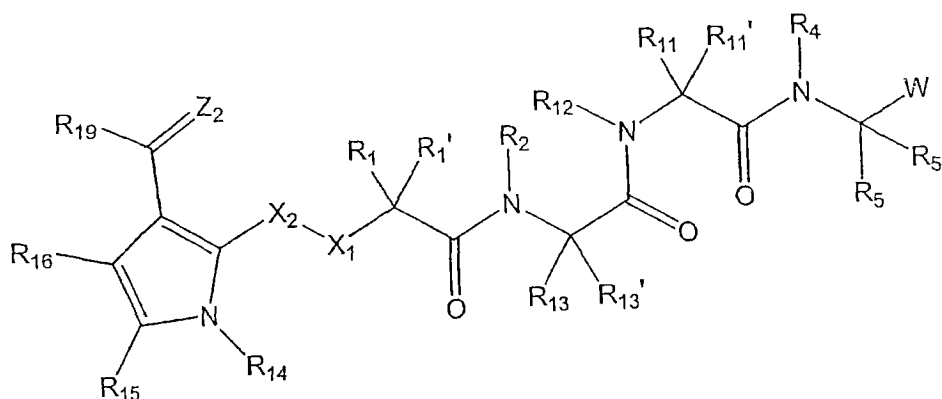


I

[0012] 或其药学可接受的盐来满足这种需要,其中各变量如本文所定义。

[0013] 本发明还提供了式 (II) 的化合物

[0014]

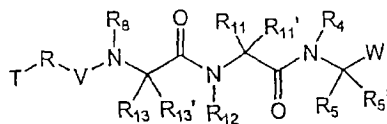


II

[0015] 或其药学可接受的盐来满足这种需要,其中各变量如本文所定义。

[0016] 本发明还提供了式 IV 的化合物：

[0017]



IV

[0018] 或其药学可接受的盐或混合物,其中各变量如本文所定义。

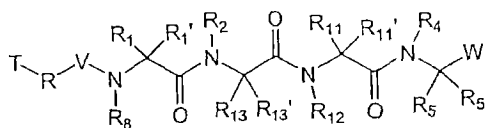
[0019] 本发明还涉及包含上述化合物的组合物及其用途。这种组合物可以将嵌入到患者中的侵入性元件进行预处理,在给予患者之前处理生物样品例如血液,并且用于直接给予患者。在每种情况下,该组合物可用于抑制 HCV 复制,并减轻 HCV 感染的危险或严重度。

[0020] 本发明还涉及制备式 I 化合物的方法。

[0021] 发明的详细描述

[0022] 本发明提供了式 I 的化合物：

[0023]



I

[0024] 或其药学可接受的盐或混合物,其中：

[0025] V 是  $-C(O)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-C(R')_2-$  或  $-S(O)_2-$ ；

[0026] R 是  $-C(O)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-N(R_g)-$ ,  $-O-$ , 或一条键;

[0027] T 是:

[0028]  $(C_6-C_{10})$ -芳基,

[0029]  $(C_6-C_{10})$ -芳基  $-(C_1-C_{12})$  脂族基团,

[0030]  $(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基,

[0031]  $[(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基] $-(C_1-C_{12})$ -脂族基团,

[0032]  $(C_3-C_{10})$ -杂环基,

[0033]  $(C_3-C_{10})$ -杂环基  $-(C_1-C_{12})$ -脂族基团,

[0034]  $(C_5-C_{10})$  杂芳基, 或

[0035]  $(C_5-C_{10})$  杂芳基  $-(C_1-C_{12})$ -脂族基团;

[0036] 其中 T 中至多 3 个脂族基团的碳原子可以任选被  $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-N-$ 、或  $-N(H)-$  以化学上稳定的排列方式所代替;

[0037] 其中每个 T 可以任选被至多 3 个 J 取代基取代;

[0038] J 是卤素,  $-OR'$ ,  $-OC(O)N(R')_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-R'$ , 氧代, 硫代, 1,2-亚甲基二氧基, 1,2-亚乙基二氧基,  $-N(R')_2$ ,  $-SR'$ ,  $-SOR'$ ,  $-SO_2R'$ ,  $-SO_2N(R')$ ,  $-SO_3R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-C(O)C(O)R'$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R'$ ,  $-C(S)R'$ ,  $-C(O)OR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)N(R')_2$ ,  $-OC(O)N(R')_2$ ,  $-C(S)N(R')_2$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R'$ ,  $-N(R')N(R')COR'$ ,  $-N(R')N(R')C(O)OR'$ ,  $-N(R')N(R')CON(R')_2$ ,  $-N(R')SO_2R'$ ,  $-N(R')SO_2N(R')_2$ ,  $-N(R')C(O)OR'$ ,  $-N(R')C(O)R'$ ,  $-N(R')C(S)R'$ ,  $-N(R')C(O)N(R')_2$ ,  $-N(R')C(S)N(R')_2$ ,  $-N(COR')COR'$ ,  $-N(OR')R'$ ,  $-C(=NH)N(R')_2$ ,  $-C(O)N(OR')R'$ ,  $-C(=NOR')R'$ ,  $-OP(O)(OR')_2$ ,  $-P(O)(R')_2$ ,  $-P(O)(OR')_2$ , 或  $-P(O)(H)(OR')$ , 其中;

[0039] 两个  $R'$  基团与它们所键合的原子一起形成具有至多 3 个杂原子的 3 至 10 元芳香或非芳香环系, 杂原子独立地选自 N、NH、O、S、SO 或  $SO_2$ , 其中环任选与  $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_5-C_{10})$  杂芳基、 $(C_3-C_{10})$  环烷基或  $(C_3-C_{10})$  杂环基稠合, 并且其中任一环具有至多 3 个独立地选自  $J_2$  的取代基;

[0040] 每个  $R'$  独立地选自:

[0041] 氢-,

[0042]  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-,

[0043]  $(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基-,

[0044]  $[(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基] $-(C_1-C_{12})$ -脂族基团-,

[0045]  $(C_6-C_{10})$ -芳基-,

[0046]  $(C_6-C_{10})$ -芳基  $-(C_1-C_{12})$  脂族基团-,

[0047]  $(C_3-C_{10})$ -杂环基-,

[0048]  $(C_6-C_{10})$ -杂环基  $-(C_1-C_{12})$  脂族基团-,

[0049]  $(C_5-C_{10})$ -杂芳基-, 或

[0050]  $(C_5-C_{10})$ -杂芳基  $-(C_1-C_{12})$ -脂族基团-,

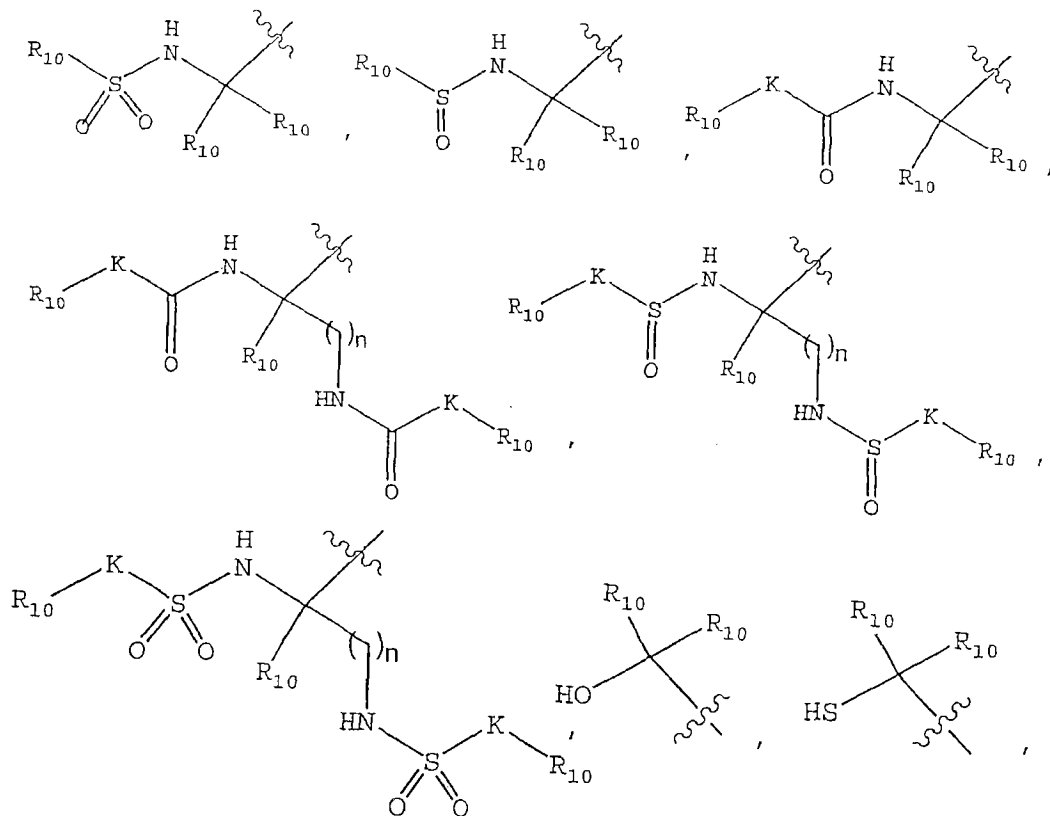
[0051] 其中  $R'$  具有至多 3 个独立选自  $J_2$  的取代基;

[0052]  $J_2$  是卤素,  $-OR'$ ,  $-OC(O)N(R')_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-R'$ , 氧代, 硫代, 1,2-亚

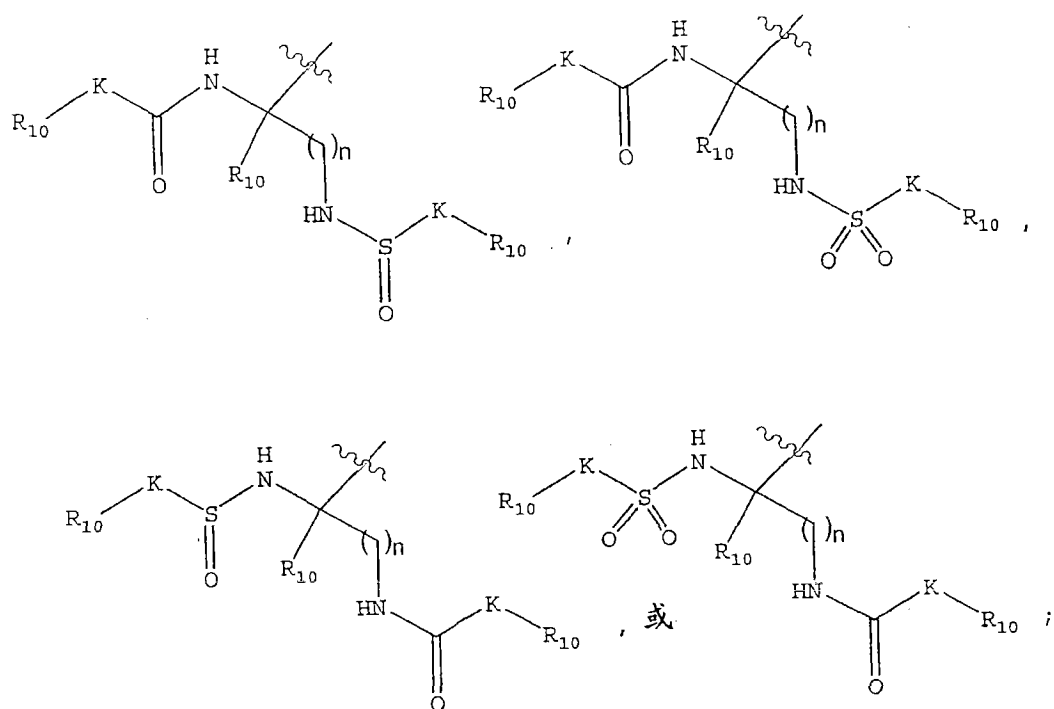
甲基二氧基,  $-\text{N}(\text{R}')_2$ ,  $-\text{SR}'$ ,  $-\text{SOR}'$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}'$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ ,  $-\text{SO}_3\text{R}'$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{R}'$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}')_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHC}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{N}(\text{R}')\text{N}(\text{R}')\text{COR}'$ ,  $-\text{N}(\text{R}')\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ ,  $-\text{N}(\text{R}')\text{N}(\text{R}')\text{CON}(\text{R}')_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}')\text{SO}_2\text{R}'$ ,  $-\text{N}(\text{R}')\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ ,  $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{S})\text{R}'$ ,  $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}')_2$ ,  $-\text{N}(\text{COR}')\text{COR}'$ ,  $-\text{N}(\text{OR}')\text{R}'$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}')_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}')\text{R}'$ ,  $-\text{C}(=\text{NOR}')\text{R}'$ ,  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')_2$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{R}')_2$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$ , 或  $-\text{P}(\text{O})(\text{H})(\text{OR}')$ ; 或

[0053] T 是

[0054]



[0055]



[0056] 其中：

[0057]  $R_{10}$  是：

[0058] 氢，

[0059]  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团，

[0060]  $(C_6-C_{10})$ -芳基，

[0061]  $(C_6-C_{10})$ -芳基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团，

[0062]  $(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基，

[0063]  $[(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基]- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团，

[0064]  $(C_3-C_{10})$ -杂环基，

[0065]  $(C_3-C_{10})$ -杂环基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团，

[0066]  $(C_5-C_{10})$ -杂芳基，或

[0067]  $(C_5-C_{10})$ -杂芳基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团，

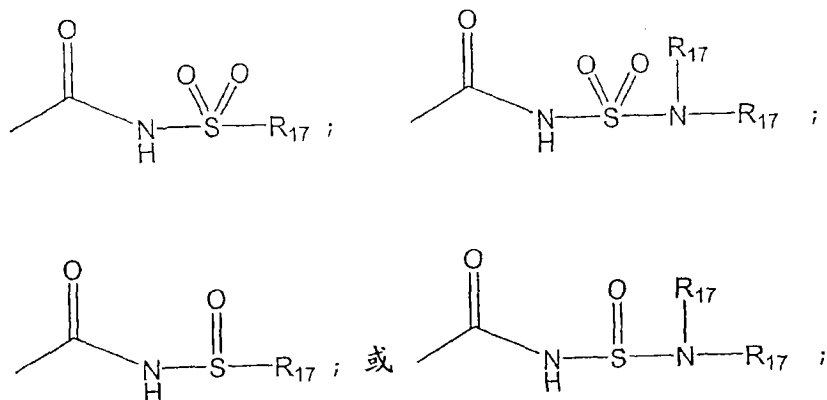
[0068]  $K$  是一条键， $(C_1-C_{12})$ -脂族基团， $-O-$ ， $-S-$ ， $-NR_9-$ ， $-C(O)-$  或  $-C(O)-NR_9-$ ，其中  $R_9$  是氢或  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团；

[0069]  $n$  是 1-3；或

[0070]  $T$  选自  $N(R_{17})_2$ ；

[0071]  $W$  是：

[0072]



[0073] 其中每个  $R_{17}$  独立地是：

[0074] 氢-，

[0075]  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-，

[0076]  $(C_3-C_{10})$ -环烷基-或环烯基-，

[0077]  $[(C_3-C_{10})$ -环烷基-或环烯基]- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-，

[0078]  $(C_6-C_{10})$ -芳基-，

[0079]  $(C_6-C_{10})$ -芳基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-，

[0080]  $(C_3-C_{10})$ -杂环基-，

[0081]  $(C_3-C_{10})$ -杂环基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-，

[0082]  $(C_5-C_{10})$ 杂芳基-，或

[0083]  $(C_5-C_{10})$ 杂芳基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-，或

[0084] 其中与同一氮原子键合的两个  $R_{17}$  基团与该氮原子一起任选地构成  $(C_3-C_{10})$ -元饱和或部分不饱和的、除该氮之外具有至多 2 个选自 N、NH、O、S、SO 和  $SO_2$  的其他杂原子的杂环系，其中所述环任选被至多 3 个 J 取代基取代；

[0085] 其中  $R_{17}$  任选被至多 3 个 J 取代基取代；

[0086]  $R_5$  和  $R_{5'}$  独立地是氢或  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团，其中任一氢任选被卤素代替，其中任一末端碳原子任选被巯基或羟基取代，其中至多两个脂族基团的碳原子可以被选自 N、NH、O、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子替代；或

[0087]  $R_5$  和  $R_{5'}$  与它们所键合的原子一起任选地形成具有至多 2 个选自 N、NH、O、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子的 3 至 6 元环；其中环具有至多 2 个独立选自 J 的取代基；

[0088]  $R_1$ ,  $R_{1'}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{11'}$ ,  $R_{13}$  和  $R_{13'}$  独立地是：

[0089] 氢-，

[0090]  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-，

[0091]  $(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基-，

[0092]  $[(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基]- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-，

[0093]  $(C_6-C_{10})$ -芳基-，

[0094]  $(C_6-C_{10})$ -芳基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-，

[0095]  $(C_3-C_{10})$ -杂环基-，

[0096]  $(C_6-C_{10})$ -杂环基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团，

[0097]  $(C_5-C_{10})$ -杂芳基-，或

[0098]  $(C_5-C_{10})$ -杂芳基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-，

[0099] 其中每个  $R_1$ 、 $R_{1'}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{11'}$ 、 $R_{13}$  和  $R_{13'}$  独立且任选被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代；

[0100] 其中任一环任选地与  $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_5-C_{10})$  杂芳基、 $(C_3-C_{10})$  环烷基或  $(C_3-C_{10})$  杂环基稠合；

[0101] 其中每个  $R_1$ 、 $R_{1'}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{11'}$ 、 $R_{13}$  和  $R_{13'}$  中的至多 3 个脂族基团碳原子可以被选自 O、N、NH、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子以化学稳定的排列方式所替代；或

[0102]  $R_1$  和  $R_{1'}$  与它们所键合的原子一起任选地形成具有至多 2 个选自 N、NH、O、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子的 3 至 6 元环；其中环系具有至多 2 个独立选自 J 的取代基；或

[0103]  $R_{11}$  和  $R_{11'}$  与它们所键合的原子一起任选地形成具有至多 2 个选自 N、NH、O、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子的 3 至 6 元环；其中环具有至多 2 个独立选自 J 的取代基；或

[0104]  $R_{13}$  和  $R_{13'}$  与它们所键合的原子一起任选地形成具有至多 2 个选自 N、NH、O、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子的 3 至 6 元环；其中环具有至多 2 个独立选自 J 的取代基；

[0105]  $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_8$  和  $R_{12}$  独立地是：

[0106] 氢-，

[0107]  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-，

[0108]  $(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基-，

[0109]  $[(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基]- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-，

[0110]  $(C_6-C_{10})$ -芳基-，

[0111]  $(C_6-C_{10})$ -芳基- $(C_1-C_{12})$ 脂族基团-，

[0112]  $(C_3-C_{10})$ -杂环基-，

[0113]  $(C_6-C_{10})$ -杂环基- $(C_1-C_{12})$ 脂族基团，

[0114]  $(C_5-C_{10})$ -杂芳基-，或

[0115]  $(C_5-C_{10})$ -杂芳基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-，

[0116] 其中每个  $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_8$  和  $R_{12}$  独立且任选被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代；

[0117] 其中  $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_8$  和  $R_{12}$  中的至多两个脂族基团碳原子可以被选自 O、N、NH、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子所替代；或

[0118]  $R_{11}$  和  $R_{12}$  与它们所键合的原子一起形成 3 至 20 元单环、4 至 20 元双环、或 5 至 20 元三环的碳环或杂环系；

[0119] 其中，在双和三环环系中，每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环；

[0120] 其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环；

[0121] 其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和  $SO_2$ ；

[0122] 其中每个环任选地与  $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_5-C_{10})$  杂芳基、 $(C_3-C_{10})$  环烷基或  $(C_3-C_{10})$  杂环基稠合；并且

[0123] 其中所述环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基；或

[0124]  $R_{12}$  和  $R_{13}$  与它们所键合的原子一起形成 4 至 20 元单环、5 至 20 元双环、或 6 至 20 元三环的碳环或杂环系；

[0125] 其中，在双和三环环系中，每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环；

[0126] 其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环；

[0127] 其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和  $SO_2$ ；

[0128] 其中每个环任选地与 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环基稠合 ; 并且

[0129] 其中所述环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基 ; 或

[0130] R<sub>11</sub> 和 R<sub>13</sub> 与它们所键合的原子一起形成 5 至 20 元单环、6 至 20 元双环、或 7 至 20 元三环的碳环或杂环系 ;

[0131] 其中, 在双和三环环系中, 每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环 ;

[0132] 其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环 ;

[0133] 其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和 SO<sub>2</sub> ;

[0134] 其中每个环任选地与 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环基稠合 ; 并且

[0135] 其中所述环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基 ; 或

[0136] R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub> 和 R<sub>13</sub> 与它们所键合的原子一起形成 5 至 20 元双环、或 6 至 20 元三环的碳环或杂环系 ;

[0137] 其中, 在双和三环环系中, 每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环 ;

[0138] 其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环 ;

[0139] 其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和 SO<sub>2</sub> ;

[0140] 其中每个环任选地与 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环基稠合 ; 并且

[0141] 其中所述环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基 ; 或

[0142] R<sub>13</sub> 和 R<sub>2</sub> 与它们所键合的原子一起形成 3 至 20 元单环、4 至 20 元双环、或 5 至 20 元三环的碳环或杂环系 ;

[0143] 其中, 在双和三环环系中, 每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环 ;

[0144] 其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环 ;

[0145] 其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和 SO<sub>2</sub> ;

[0146] 其中每个环任选地与 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环基稠合 ; 并且

[0147] 其中所述环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基 ; 或

[0148] R<sub>5</sub> 和 R<sub>13</sub> 与它们所键合的原子一起形成 18 至 23 元单环、19 至 24 元双环、或 20 至 25 元三环的碳环或杂环系 ;

[0149] 其中, 在双和三环环系中, 每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环 ;

[0150] 其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环 ;

[0151] 其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和 SO<sub>2</sub> ;

[0152] 其中每个环任选地与 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环基稠合 ; 并且

[0153] 其中所述环具有至多 6 个独立选自 J 的取代基 ; 或

[0154] R<sub>1</sub> 和 R<sub>12</sub> 与它们所键合的原子一起形成 18 至 23 元单环、19 至 24 元双环、或 20 至 25 元三环的碳环或杂环系 ;

[0155] 其中, 在双和三环环系中, 每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环 ;

[0156] 其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环 ;

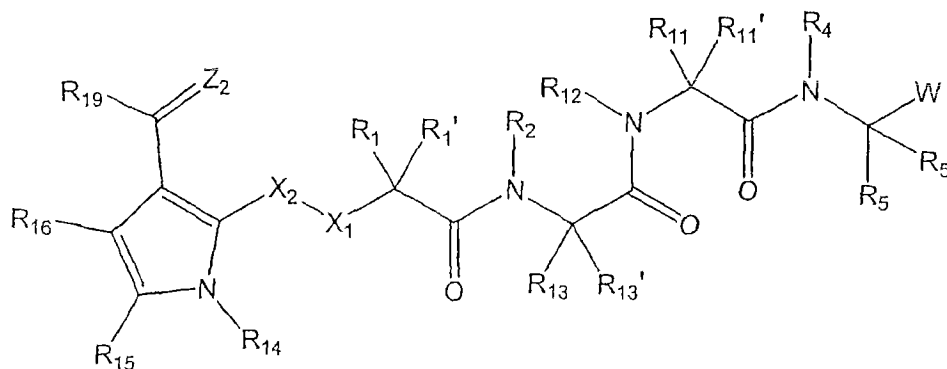
[0157] 其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和 SO<sub>2</sub>；

[0158] 其中每个环任选地与 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环基稠合；并且

[0159] 其中所述环具有至多 6 个独立选自 J 的取代基。

[0160] 在另一个实施方案中，本发明提供了式 II 的化合物：

[0161]



II

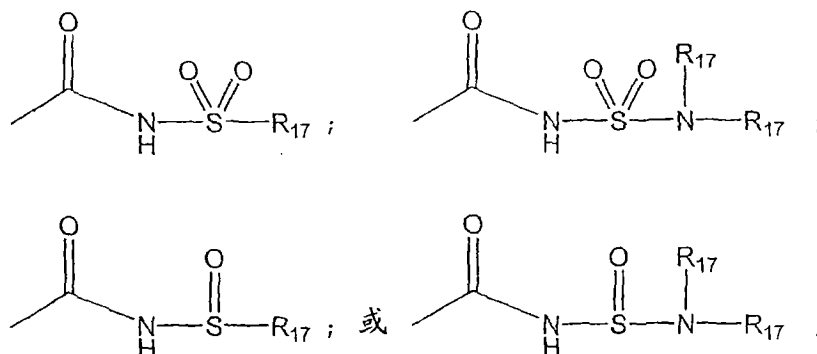
[0162] 或其药学可接受的盐或混合物，其中：

[0163] X<sub>1</sub> 是 -N(R<sub>20</sub>)-, -O-, -S-, 或 -C(R')<sub>2</sub>-；

[0164] X<sub>2</sub> 是 -C(O)-, -C(S)-, -S(O)-, 或 -S(O)<sub>2</sub>-；

[0165] W 是：

[0166]



[0167] 每个 R<sub>17</sub> 独立地是：

[0168] 氢 -，

[0169] (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) - 脂族基团 -，

[0170] (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) - 环烷基或 - 环烯基 -，

[0171] [(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) - 环烷基或 - 环烯基] - (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) - 脂族基团 -，

[0172] (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) - 芳基 -，

[0173] (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) - 芳基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) 脂族基团 -，

[0174] (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) - 杂环基 -，

[0175] (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) - 杂环基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) - 脂族基团 -，

[0176] (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基 -，或

[0177] (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) - 脂族基团 -，或

[0178] 与同一氮原子键合的两个  $R_{17}$  基团与该氮原子一起构成  $(C_3-C_{10})$ -元、除该氮之外具有至多 2 个选自 N、NH、O、S、SO 和  $SO_2$  的其他杂原子的杂环；

[0179] 其中  $R_{17}$  任选被至多 3 个 J 取代基取代；

[0180] 每个  $R_{18}$  独立地是  $-OR'$ ；或两个  $OR'$  基团与硼原子一起形成具有除硼之外的至多 3 个选自 N、NH、O、S、SO 和  $SO_2$  的其他杂原子的  $(C_5-C_{20})$  元杂环，其中环是单环或双环，其中如果存在双环，其线性地稠合、桥接或形成螺环。

[0181]  $R_5$  是  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团，其中任一氢任选地被卤素取代，且其中  $R_5$  的任一末端碳原子任选被巯基或羟基代替；

[0182]  $R_5$  是氢或  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团，其中任一氢任选地被卤素取代，且其中  $R_5$  的任一末端碳原子任选被巯基或羟基代替；或

[0183]  $R_5$  和  $R_5'$  与它们所键合的原子一起形成具有至多 2 个选自 N、NH、O、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子的 3 至 6 元环；其中环具有至多 2 个独立选自 J 的取代基；

[0184]  $R_1, R_{1'}, R_{11}, R_{11'}, R_{13}$  和  $R_{13'}$  独立地是：

[0185] 氢-，

[0186]  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-，

[0187]  $(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基-，

[0188]  $[(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基]- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-，

[0189]  $(C_6-C_{10})$ -芳基-，

[0190]  $(C_6-C_{10})$ -芳基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-，

[0191]  $(C_3-C_{10})$ -杂环基-，

[0192]  $(C_6-C_{10})$ -杂环基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团，

[0193]  $(C_5-C_{10})$ -杂芳基-，或

[0194]  $(C_5-C_{10})$ -杂芳基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-；或

[0195]  $R_1$  和  $R_{1'}$  与它们所键合的原子一起形成具有至多 2 个选自 N、NH、O、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子的 3 至 6 元环；其中环具有至多 2 个独立选自 J 的取代基；或

[0196]  $R_{11}$  和  $R_{11'}$  与它们所键合的原子一起形成具有至多 2 个选自 N、NH、O、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子的 3 至 6 元环；其中环具有至多 2 个独立选自 J 的取代基；或

[0197]  $R_{13}$  和  $R_{13'}$  与它们所键合的原子一起任选地形成具有至多 2 个选自 N、NH、O、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子的 3 至 6 元环；其中环具有至多 2 个独立选自 J 的取代基；

[0198] 其中每个  $R_1, R_{1'}, R_{11}, R_{11'}, R_{13}$  和  $R_{13'}$  独立且任选被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代；其中任一环任选地与  $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_5-C_{10})$  杂芳基、 $(C_3-C_{10})$  环烷基或  $(C_3-C_{10})$  杂环基稠合；其中每个  $R_1, R_{1'}, R_{11}, R_{11'}, R_{13}$  和  $R_{13'}$  中的至多 3 个脂族基团碳原子可以被选自 O、N、NH、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子以化学稳定的排列方式所替代；

[0199]  $R_2, R_4, R_{12}$  和  $R_{20}$  独立地是

[0200] 氢-，

[0201]  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-，

[0202]  $(C_3-C_{10})$ -环烷基-，

[0203]  $(C_3-C_{10})$ -环烷基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-，或

[0204]  $(C_6-C_{10})$  芳基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-，

- [0205] 其中每个  $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_{12}$  和  $R_{20}$  独立且任选被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代；
- [0206] 其中  $R_2$ 、 $R_4$ 、 $R_{12}$  和  $R_{20}$  中的至多两个脂族基团碳原子可以被选自 O、N、NH、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子所替代；或
- [0207]  $R_{11}$  和  $R_{12}$  与它们所键合的原子一起形成 3 至 20 元单环、4 至 20 元双环、或 5 至 20 元三环的碳环或杂环系；
- [0208] 其中，在双和三环环系中，每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环；
- [0209] 其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环；
- [0210] 其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和  $SO_2$ ；
- [0211] 其中每个环任选地与  $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_5-C_{10})$  杂芳基、 $(C_3-C_{10})$  环烷基或  $(C_3-C_{10})$  杂环基稠合；并且
- [0212] 其中所述环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基；或
- [0213]  $R_{12}$  和  $R_{13}$  与它们所键合的原子一起形成 4 至 20 元单环、5 至 20 元双环、或 6 至 20 元三环的碳环或杂环系；
- [0214] 其中，在双和三环环系中，每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环；
- [0215] 其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环；
- [0216] 其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和  $SO_2$ ；
- [0217] 其中每个环任选地与  $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_5-C_{10})$  杂芳基、 $(C_3-C_{10})$  环烷基或  $(C_3-C_{10})$  杂环基稠合；并且
- [0218] 其中所述环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基；或
- [0219]  $R_{11}$  和  $R_{13}$  与它们所键合的原子一起形成 5 至 20 元单环、6 至 20 元双环、或 7 至 20 元三环的碳环或杂环系；
- [0220] 其中，在双和三环环系中，每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环；
- [0221] 其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环；
- [0222] 其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和  $SO_2$ ；
- [0223] 其中每个环任选地与  $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_5-C_{10})$  杂芳基、 $(C_3-C_{10})$  环烷基或  $(C_3-C_{10})$  杂环基稠合；并且
- [0224] 其中所述环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基；或
- [0225]  $R_{11}$ 、 $R_{12}$  和  $R_{13}$  与它们所键合的原子一起形成 5 至 20 元双环、或 6 至 20 元三环的碳环或杂环系；
- [0226] 其中，在双和三环环系中，每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环；
- [0227] 其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环；
- [0228] 其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和  $SO_2$ ；
- [0229] 其中每个环任选地与  $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_5-C_{10})$  杂芳基、 $(C_3-C_{10})$  环烷基或  $(C_3-C_{10})$  杂环基稠合；并且
- [0230] 其中所述环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基；或
- [0231]  $R_{13}$  和  $R_2$  与它们所键合的原子一起形成 3 至 20 元单环、4 至 20 元双环、或 5 至 20 元三环的碳环或杂环系；
- [0232] 其中，在双和三环环系中，每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环；
- [0233] 其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环；

[0234] 其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和 SO<sub>2</sub>；

[0235] 其中每个环任选地与 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环基稠合；并且

[0236] 其中所述环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基；

[0237] R<sub>14</sub> 是 -H, -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -N(R')C(O)R', -N(COR')COR', -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>R', -C(O)C(O)R', -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R', -C(S)R', -C(S)N(R')<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NHC(O)R', -N(R')N(R')COR', -N(R')N(R')C(O)OR', -N(R')N(R')CON(R')<sub>2</sub>, -N(R')SO<sub>2</sub>R', -N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -N(R')C(O)OR', -N(R')C(O)R', -N(R')C(S)R', -N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>, -N(R')C(S)N(R')<sub>2</sub>, -N(COR')COR', -N(OR')R', -C(=NH)N(R')<sub>2</sub>, -C(O)N(OR')R', -C(=NOR')R', -OP(O)(OR')<sub>2</sub>, -P(O)(R')<sub>2</sub>, -P(O)(OR')<sub>2</sub>, 或 -P(O)(H)(OR')；

[0238] R<sub>15</sub> 和 R<sub>16</sub> 独立地是卤素, -OR', -OC(O)N(R')<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -R', 氧代, 1,2-亚甲基二氧基, 1,2-亚乙基二氧基, -N(R')<sub>2</sub>, -SR', -SOR', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>R', -C(O)R', -C(O)C(O)R', -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R', -C(S)R', -C(O)OR', -OC(O)R', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -OC(O)N(R')<sub>2</sub>, -C(S)N(R')<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NHC(O)R', -N(R')N(R')COR', -N(R')N(R')C(O)OR', -N(R')N(R')CON(R')<sub>2</sub>, -N(R')SO<sub>2</sub>R', -N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -N(R')C(O)OR', -N(R')C(O)R', -N(R')C(S)R', -N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>, -N(R')C(S)N(R')<sub>2</sub>, -N(COR')COR', -N(OR')R', -CN, -C(=NH)N(R')<sub>2</sub>, -C(O)N(OR')R', -C(=NOR')R', -OP(O)(OR')<sub>2</sub>, -P(O)(R')<sub>2</sub>, -P(O)(OR')<sub>2</sub>, 或 -P(O)(H)(OR')；

[0239] Z<sub>2</sub> 是 =O, =NR', =NOR', 或 =C(R')<sub>2</sub>；

[0240] R<sub>19</sub> 是 -OR', -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -R', -N(R')<sub>2</sub>, -SR', -C(O)R', -COOR', -CON(R')<sub>2</sub>, -N(R')COR', 或 -N(COR')COR'；

[0241] J 是 卤 素, -OR', -OC(O)N(R')<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -R', 氧 代, 硫 代, 1,2-亚 甲 基 二 氧 基, 1,2-亚 乙 基 二 氧 基, -N(R')<sub>2</sub>, -SR', -SOR', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>R', -C(O)R', -C(O)C(O)R', -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R', -C(S)R', -C(O)OR', -OC(O)R', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -OC(O)N(R')<sub>2</sub>, -C(S)N(R')<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NHC(O)R', -N(R')N(R')COR', -N(R')N(R')C(O)OR', -N(R')N(R')CON(R')<sub>2</sub>, -N(R')SO<sub>2</sub>R', -N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>, -N(R')C(O)OR', -N(R')C(O)R', -N(R')C(S)R', -N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>, -N(R')C(S)N(R')<sub>2</sub>, -N(COR')COR', -N(OR')R', -CN, -C(=NH)N(R')<sub>2</sub>, -C(O)N(OR')R', -C(=NOR')R', -OP(O)(OR')<sub>2</sub>, -P(O)(R')<sub>2</sub>, -P(O)(OR')<sub>2</sub>, 或 -P(O)(H)(OR')；

[0242] 其中：

[0243] 两个 R' 基团与它们所键合的原子一起形成具有至多 3 个独立地选自 N、NH、O、S、SO 或 SO<sub>2</sub> 的杂原子的 3 至 10 元芳香或非芳香环, 其中环任选地与 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环基稠合, 且其中任一环具有至多 3 个独立选自 J<sub>2</sub> 的取代基；或

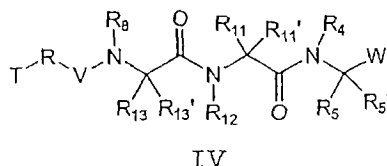
[0244] 每个 R' 独立地选自：

[0245] 氢-,

- [0246]  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-,
- [0247]  $(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基-,
- [0248]  $[(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基]- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-,
- [0249]  $(C_6-C_{10})$ -芳基-,
- [0250]  $(C_6-C_{10})$ -芳基- $(C_1-C_{12})$ 脂族基团-,
- [0251]  $(C_3-C_{10})$ -杂环基-,
- [0252]  $(C_6-C_{10})$ -杂环基- $(C_1-C_{12})$ 脂族基团-,
- [0253]  $(C_5-C_{10})$ -杂芳基-,或
- [0254]  $(C_5-C_{10})$ -杂芳基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-;
- [0255] 其中  $R'$  具有至多 3 个独立选自  $J_2$  的取代基;并且
- [0256]  $J_2$  是卤素,  $-OR'$ ,  $-OC(O)N(R')_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-R'$ , 氧代, 硫代, 1,2-亚甲基二氧基, 1,2-亚乙基二氧基,  $-N(R')_2$ ,  $-SR'$ ,  $-SOR'$ ,  $-SO_2R'$ ,  $-SO_2N(R')_2$ ,  $-SO_3R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-C(O)C(O)R'$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R'$ ,  $-C(S)R'$ ,  $-C(O)OR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)N(R')_2$ ,  $-OC(O)N(R')_2$ ,  $-C(S)N(R')_2$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R'$ ,  $-N(R')N(R')COR'$ ,  $-N(R')N(R')C(O)OR'$ ,  $-N(R')N(R')CON(R')_2$ ,  $-N(R')SO_2R'$ ,  $-N(R')SO_2N(R')_2$ ,  $-N(R')C(O)OR'$ ,  $-N(R')C(O)R'$ ,  $-N(R')C(S)R'$ ,  $-N(R')C(O)N(R')_2$ ,  $-N(R')C(S)N(R')_2$ ,  $-N(COR')COR'$ ,  $-N(OR')R'$ ,  $-CN$ ,  $-C(=NH)N(R')_2$ ,  $-C(O)N(OR')R'$ ,  $-C(=NOR')R'$ ,  $-OP(O)(OR')_2$ ,  $-P(O)(R')_2$ ,  $-P(O)(OR')_2$ , 或  $-P(O)(H)(OR')$ 。

[0257] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 IV 的化合物:

[0258]



- [0259] 或其药学可接受的盐或混合物,
- [0260] 其中:
- [0261]  $V$  是  $-C(O)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-C(R')_2-$ , 或  $-S(O)_2-$ ;
- [0262]  $R$  是  $-C(O)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-N(R_8)-$ ,  $-O-$ , 或一条键;
- [0263]  $T$  是:
- [0264]  $(C_6-C_{10})$ -芳基,
- [0265]  $(C_6-C_{10})$ -芳基- $(C_1-C_{12})$ 脂族基团,
- [0266]  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-,
- [0267]  $(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基,
- [0268]  $[(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基]- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团,
- [0269]  $(C_3-C_{10})$ -杂环基,
- [0270]  $(C_3-C_{10})$ -杂环基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团,
- [0271]  $(C_5-C_{10})$ 杂芳基,或
- [0272]  $(C_5-C_{10})$ 杂芳基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团;
- [0273] 其中  $T$  中至多 3 个脂族基团的碳原子可以任选被  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-O-$ ,  $-N-$ ,

或  $-N(H)-$  以化学上稳定的排列方式所代替；

[0274] 其中每个 T 可以任选被至多 3 个 J 取代基取代；

[0275] J 是卤素,  $-OR'$ ,  $-OC(O)N(R')_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-R'$ , 氧代, 硫代, 1,2-亚甲基二氧基, 1,2-亚乙基二氧基,  $-N(R')_2$ ,  $-SR'$ ,  $-SOR'$ ,  $-SO_2R'$ ,  $-SO_2N(R')_2$ ,  $-SO_3R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-C(O)C(O)R'$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R'$ ,  $-C(S)R'$ ,  $-C(O)OR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)N(R')_2$ ,  $-OC(O)N(R')_2$ ,  $-C(S)N(R')_2$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R'$ ,  $-N(R')N(R')COR'$ ,  $-N(R')N(R')C(O)OR'$ ,  $-N(R')N(R')CON(R')_2$ ,  $-N(R')SO_2R'$ ,  $-N(R')SO_2N(R')_2$ ,  $-N(R')C(O)OR'$ ,  $-N(R')C(O)R'$ ,  $-N(R')C(S)R'$ ,  $-N(R')C(O)N(R')_2$ ,  $-N(R')C(S)N(R')_2$ ,  $-N(COR')COR'$ ,  $-N(OR')R'$ ,  $-C(=NH)N(R')_2$ ,  $-C(O)N(OR')R'$ ,  $-C(=NOR')R'$ ,  $-OP(O)(OR')_2$ ,  $-P(O)(R')_2$ ,  $-P(O)(OR')_2$ , 或  $-P(O)(H)(OR')$ , 其中：

[0276] 两个  $R'$  基团与它们所键合的原子一起形成具有至多 3 个独立地选自 N、NH、O、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子的 3 至 10 元芳香或非芳香环系, 其中环任选地与  $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_5-C_{10})$  杂芳基、 $(C_3-C_{10})$  环烷基或  $(C_3-C_{10})$  杂环基稠合, 且其中任一环具有至多 3 个独立选自  $J_2$  的取代基；

[0277] 每个  $R'$  独立地选自：

[0278] 氢-,

[0279]  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-,

[0280]  $(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基-,

[0281]  $[(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基]- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-,

[0282]  $(C_6-C_{10})$ -芳基-,

[0283]  $(C_6-C_{10})$ -芳基- $(C_1-C_{12})$ 脂族基团-,

[0284]  $(C_3-C_{10})$ -杂环基-,

[0285]  $(C_6-C_{10})$ -杂环基- $(C_1-C_{12})$ 脂族基团-

[0286]  $(C_5-C_{10})$ -杂芳基-, 或

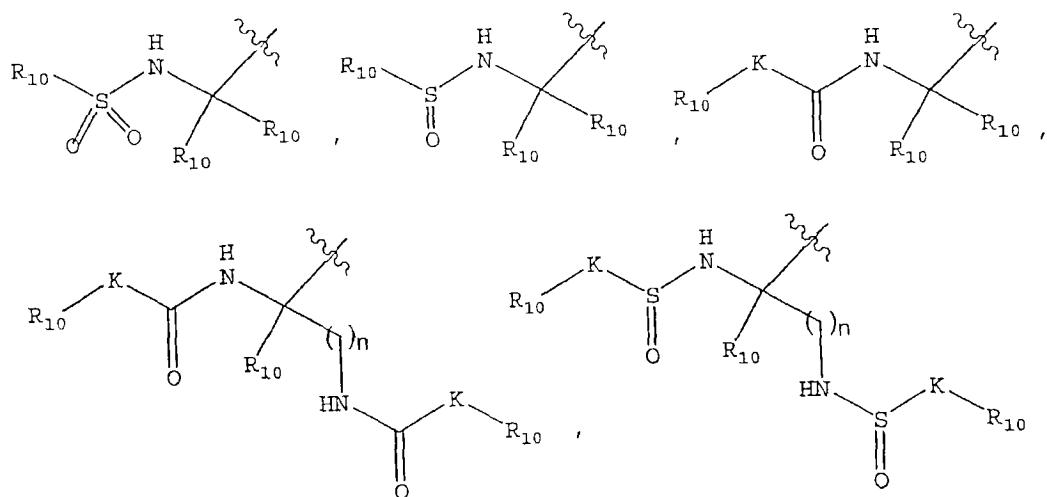
[0287]  $(C_5-C_{10})$ -杂芳基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-,

[0288] 其中  $R'$  具有至多 3 个独立选自  $J_2$  的取代基；

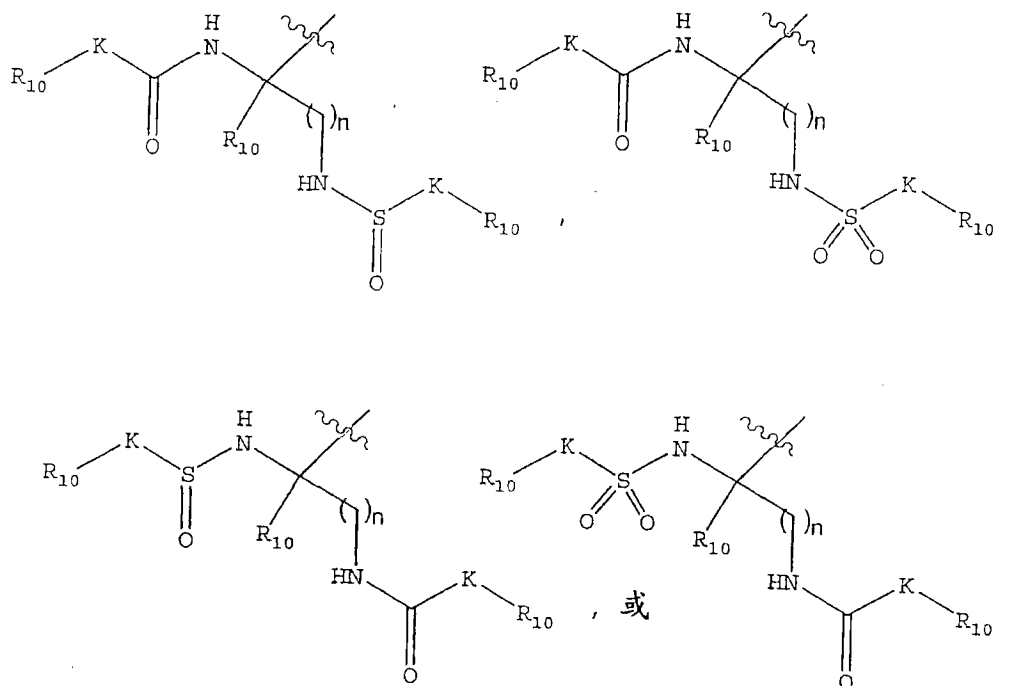
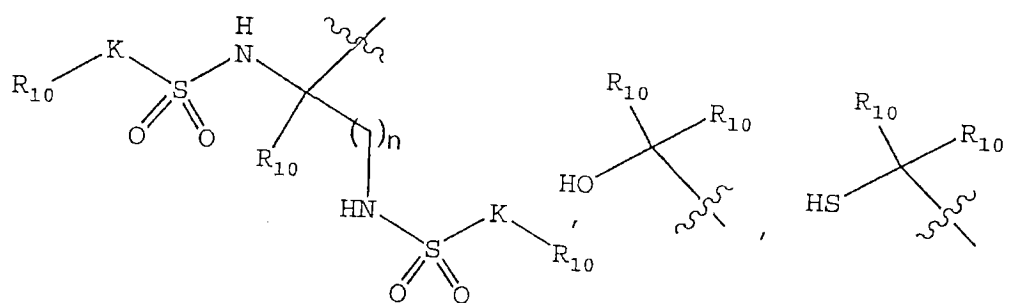
[0289]  $J_2$  是卤素,  $-OR'$ ,  $-OC(O)N(R')_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-R'$ , 氧代, 硫代, 1,2-亚甲基二氧基,  $-N(R')_2$ ,  $-SR'$ ,  $-SOR'$ ,  $-SO_2R'$ ,  $-SO_2N(R')_2$ ,  $-SO_3R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-C(O)C(O)R'$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R'$ ,  $-C(S)R'$ ,  $-C(O)OR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)N(R')_2$ ,  $-OC(O)N(R')_2$ ,  $-C(S)N(R')_2$ ,  $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R'$ ,  $-N(R')N(R')COR'$ ,  $-N(R')N(R')C(O)OR'$ ,  $-N(R')N(R')CON(R')_2$ ,  $-N(R')SO_2R'$ ,  $-N(R')SO_2N(R')_2$ ,  $-N(R')C(O)OR'$ ,  $-N(R')C(O)R'$ ,  $-N(R')C(S)R'$ ,  $-N(R')C(O)N(R')_2$ ,  $-N(R')C(S)N(R')_2$ ,  $-N(COR')COR'$ ,  $-N(OR')R'$ ,  $-C(=NH)N(R')_2$ ,  $-C(O)N(OR')R'$ ,  $-C(=NOR')R'$ ,  $-OP(O)(OR')_2$ ,  $-P(O)(R')_2$ ,  $-P(O)(OR')_2$ , 或  $-P(O)(H)(OR')$ ；或

[0290] T 是：

[0291]



[0292]



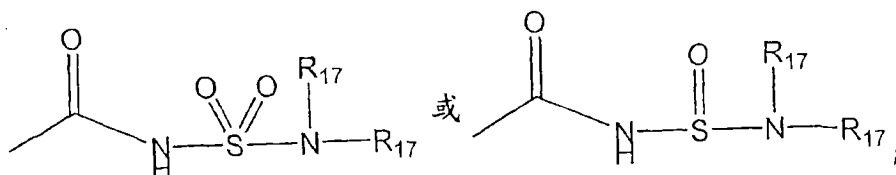
[0293] 其中：

[0294]  $R_{10}$  是：

[0295] 氢，

[0296]  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团，

- [0297]  $(C_6-C_{10})$ -芳基,
- [0298]  $(C_6-C_{10})$ -芳基- $(C_1-C_{12})$ 脂族基团,
- [0299]  $(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基,
- [0300]  $[(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基]- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团,
- [0301]  $(C_3-C_{10})$ -杂环基,
- [0302]  $(C_3-C_{10})$ -杂环基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团,
- [0303]  $(C_5-C_{10})$ -杂芳基,或
- [0304]  $(C_5-C_{10})$ -杂芳基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团,
- [0305] K 是一条键,  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团, -O-, -S-, -NR<sub>9</sub>-, -C(O)- 或 -C(O)-NR<sub>9</sub>-, 其中 R<sub>9</sub> 是氢或  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团;
- [0306] n 是 1-3 ;或
- [0307] T 选自 N(R<sub>17</sub>)<sub>2</sub> ;
- [0308] W 是 :
- [0309]



- [0310] 每个 R<sub>17</sub> 独立地是 :
- [0311] 氢-,
- [0312]  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-,
- [0313]  $(C_3-C_{10})$ -环烷基-或环烯基-
- [0314]  $[(C_3-C_{10})$ -环烷基-或环烯基]- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-,
- [0315]  $(C_6-C_{10})$ -芳基-,
- [0316]  $(C_6-C_{10})$ -芳基- $(C_1-C_{12})$ 脂族基团-,
- [0317]  $(C_3-C_{10})$ -杂环基-,
- [0318]  $(C_3-C_{10})$ -杂环基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-,
- [0319]  $(C_5-C_{10})$ 杂芳基-,或
- [0320]  $(C_5-C_{10})$ 杂芳基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-,或
- [0321] 其中与同一氮原子键合的两个 R<sub>17</sub> 基团可以与氮原子一起任选地构成  $(C_3-C_{10})$ -元饱和或部分不饱和的、除该氮之外具有至多 2 个选自 N、NH、O、S、SO 和 SO<sub>2</sub> 的其他杂原子的杂环系,且其中所述环任选被至多 3 个 J 取代基取代;
- [0322] 其中 R<sub>17</sub> 任选被至多 3 个 J 取代基取代;
- [0323] R<sub>5</sub> 和 R<sub>5'</sub> 独立地是氢或  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团,其中任一氢任选被卤素代替,其中任一末端碳原子任选被巯基或羟基取代,其中至多两个脂族基团的碳原子可以被选自 N、NH、O、S、SO 或 SO<sub>2</sub> 的杂原子替代;或
- [0324] R<sub>5</sub> 和 R<sub>5'</sub> 与它们所键合的原子一起任选地形成具有至多 2 个选自 N、NH、O、S、SO 或 SO<sub>2</sub> 的杂原子的 3 至 6 元环;其中环具有至多 2 个独立选自 J 的取代基;
- [0325] R<sub>11</sub>, R<sub>11'</sub>, R<sub>13</sub> 和 R<sub>13'</sub> 独立地是 :

- [0326] 氢 - ,
- [0327]  $(C_1-C_{12})$  - 脂族基团 - ,
- [0328]  $(C_3-C_{10})$  - 环烷基或 - 环烯基 - ,
- [0329]  $[(C_3-C_{10})$  - 环烷基或 - 环烯基 ] -  $(C_1-C_{12})$  - 脂族基团 - ,
- [0330]  $(C_6-C_{10})$  - 芳基 - ,
- [0331]  $(C_6-C_{10})$  - 芳基 -  $(C_1-C_{12})$  脂族基团 - ,
- [0332]  $(C_3-C_{10})$  - 杂环基 - ,
- [0333]  $(C_6-C_{10})$  - 杂环基 -  $(C_1-C_{12})$  脂族基团 ,
- [0334]  $(C_5-C_{10})$  - 杂芳基 - , 或
- [0335]  $(C_5-C_{10})$  - 杂芳基 -  $(C_1-C_{12})$  - 脂族基团 - ,
- [0336] 其中每个  $R_{11}$ 、 $R_{11'}$ 、 $R_{13}$  和  $R_{13'}$  独立且任选被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代 ;
- [0337] 其中任一环任选地与  $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_5-C_{10})$  杂芳基、 $(C_3-C_{10})$  环烷基或  $(C_3-C_{10})$  杂环基稠合 ;
- [0338] 其中每个  $R_{11}$ 、 $R_{11'}$ 、 $R_{13}$  和  $R_{13'}$  中的至多 3 个脂族基团碳原子可以被选自 O、N、NH、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子以化学稳定的排列方式所替代 ; 或
- [0339]  $R_{11}$  和  $R_{11'}$  与它们所键合的原子一起任选地形成具有至多 2 个选自 N、NH、O、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子的 3 至 6 元环 ; 其中环系具有至多 2 个独立选自 J 的取代基 ; 或
- [0340]  $R_{13}$  和  $R_{13'}$  与它们所键合的原子一起任选地形成具有至多 2 个选自 N、NH、O、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子的 3 至 6 元环 ; 其中环具有至多 2 个独立选自 J 的取代基 ;
- [0341]  $R_4$ 、 $R_8$  和  $R_{12}$  独立地是
- [0342] 氢 - ,
- [0343]  $(C_1-C_{12})$  - 脂族基团 - ,
- [0344]  $(C_3-C_{10})$  - 环烷基或 - 环烯基 - ,
- [0345]  $[(C_3-C_{10})$  - 环烷基或 - 环烯基 ] -  $(C_1-C_{12})$  - 脂族基团 - ,
- [0346]  $(C_6-C_{10})$  - 芳基 - ,
- [0347]  $(C_6-C_{10})$  - 芳基 -  $(C_1-C_{12})$  脂族基团 - ,
- [0348]  $(C_3-C_{10})$  - 杂环基 - ,
- [0349]  $(C_6-C_{10})$  - 杂环基 -  $(C_1-C_{12})$  脂族基团 ,
- [0350]  $(C_5-C_{10})$  - 杂芳基 - , 或
- [0351]  $(C_5-C_{10})$  - 杂芳基 -  $(C_1-C_{12})$  - 脂族基团 - ,
- [0352] 其中每个  $R_4$ 、 $R_8$  和  $R_{12}$  独立且任选被至多 3 个独立选自 J 的取代基取代 ;
- [0353] 其中  $R_4$ 、 $R_8$  和  $R_{12}$  中的至多两个脂族基团碳原子可以被选自 O、N、NH、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子所替代 ; 或
- [0354]  $R_{11}$  和  $R_{12}$  与它们所键合的原子一起形成 3 至 20 元单环、4 至 20 元双环、或 5 至 20 元三环的碳环或杂环系 ;
- [0355] 其中, 在双和三环环系中, 每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环 ;
- [0356] 其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环 ;
- [0357] 其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和  $SO_2$  ;
- [0358] 其中每个环任选地与  $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_5-C_{10})$  杂芳基、 $(C_3-C_{10})$  环烷基或  $(C_3-C_{10})$  杂

环基稠合 ; 并且

[0359] 其中所述环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基 ; 或

[0360]  $R_{12}$  和  $R_{13}$  与它们所键合的原子一起形成 4 至 20 元单环、5 至 20 元双环、或 6 至 20 元三环的碳环或杂环系 ;

[0361] 其中, 在双和三环环系中, 每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环 ;

[0362] 其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环 ;

[0363] 其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和  $SO_2$  ;

[0364] 其中每个环任选地与  $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_5-C_{10})$  杂芳基、 $(C_3-C_{10})$  环烷基或  $(C_3-C_{10})$  杂环基稠合 ; 并且

[0365] 其中所述环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基 ; 或

[0366]  $R_{11}$  和  $R_{13}$  与它们所键合的原子一起形成 5 至 20 元单环、6 至 20 元双环、或 7 至 20 元三环的碳环或杂环系 ;

[0367] 其中, 在双和三环环系中, 每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环 ;

[0368] 其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环 ;

[0369] 其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和  $SO_2$  ;

[0370] 其中每个环任选地与  $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_5-C_{10})$  杂芳基、 $(C_3-C_{10})$  环烷基或  $(C_3-C_{10})$  杂环基稠合 ; 并且

[0371] 其中所述环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基 ; 或

[0372]  $R_{11}$ 、 $R_{12}$  和  $R_{13}$  与它们所键合的原子一起形成 5 至 20 元双环、或 6 至 20 元三环的碳环或杂环系 ;

[0373] 其中, 在双和三环环系中, 每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环 ;

[0374] 其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环 ;

[0375] 其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和  $SO_2$  ;

[0376] 其中每个环任选地与  $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_5-C_{10})$  杂芳基、 $(C_3-C_{10})$  环烷基或  $(C_3-C_{10})$  杂环基稠合 ; 并且

[0377] 其中所述环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基 ; 或

[0378]  $R_{13}$  和  $R_8$  与它们所键合的原子一起形成 3 至 20 元单环、4 至 20 元双环、或 5 至 20 元三环的碳环或杂环系 ;

[0379] 其中, 在双和三环环系中, 每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环 ;

[0380] 其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环 ;

[0381] 其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和  $SO_2$  ;

[0382] 其中每个环任选地与  $(C_6-C_{10})$  芳基、 $(C_5-C_{10})$  杂芳基、 $(C_3-C_{10})$  环烷基或  $(C_3-C_{10})$  杂环基稠合 ; 并且

[0383] 其中所述环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基 ; 或

[0384]  $R_5$  和  $R_{13}$  与它们所键合的原子一起形成 18 至 23 元单环、19 至 24 元双环、或 20 至 25 元三环的碳环或杂环系 ;

[0385] 其中, 在双和三环环系中, 每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环 ;

[0386] 其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环 ;

[0387] 其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和  $SO_2$  ;

[0388] 其中每个环任选地与 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环基稠合 ; 并且

[0389] 其中所述环具有至多 6 个独立选自 J 的取代基 ; 或

[0390] 当 R<sub>5</sub> 和 R<sub>5'</sub> 与它们所键合的原子一起形成任选被取代的、具有至多 2 个选自 N、NH、O、S、SO 或 SO<sub>2</sub> 的杂原子的 3 至 6 元环时, 则在所述环中的一个取代原子与 R<sub>13</sub> 和 R<sub>13</sub> 所键合的原子一起形成 14 至 19 元单环、19 至 24 元双环、或 20 至 25 元三环的碳环或杂环系 ;

[0391] 其中, 在双和三环环系中, 每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环 ;

[0392] 其中每个环既可以是芳香环也可以是非芳香环 ;

[0393] 其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和 SO<sub>2</sub> ;

[0394] 其中每个环任选地与 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环基稠合 ; 并且

[0395] 其中所述环具有至多 6 个独立选自 J 的取代基。

[0396] 在另一个实施方案中, 本发明提供了不是式 II 化合物的式 I 化合物。

[0397] 定义

[0398] 本文使用的术语“芳基”是指单环或双环的碳环芳香环系。苯基是单环芳香环系的例子。双环芳香环系包括其中两个环是芳香的环系, 例如萘基, 和两个环中只有一个是芳香环的环系, 例如四氢萘。很清楚, 本文中使用的术语“(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基-”包括 C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub> 和 C<sub>10</sub> 单环或双环的碳环芳香环系中的任一项。

[0399] 本文中使用的术语“杂环基”是指单环或双环非芳香环系, 其在每个环中具有化学稳定排列方式的 1 至 3 个杂原子或杂原子基团, 杂原子选自 O、N、NH、S、SO 或 SO<sub>2</sub>。在“杂环基”的双环非芳香环系实施方案中, 一或两个环可以含有所述杂原子或杂原子基团。很清楚, 本文中使用的术语“(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-杂环基-”包括 : 在每个环中具有化学稳定排列方式的 1 至 3 个选自 O、N、NH 和 S 的杂原子或杂原子基团的 5、6、7、8、9 和 10 个原子的单环或双环非芳香环系。

[0400] 杂环包括, 但不局限于, 3-1H- 苯并咪唑 -2- 酮, 3-(1- 烷基)- 苯并咪唑 -2- 酮, 2- 四氢呋喃基, 3- 四氢呋喃基, 2- 四氢苯硫基, 3- 四氢苯硫基, 2- 吗啉代, 3- 吗啉代, 4- 吗啉代, 2- 硫吗啉代, 3- 硫吗啉代, 4- 硫吗啉代, 1- 吡咯烷基, 2- 吡咯烷基, 3- 吡咯烷基, 1- 四氢哌嗪基, 2- 四氢哌嗪基, 3- 四氢哌嗪基, 1- 哌啶基, 2- 哌啶基, 3- 哌啶基, 1- 吡唑啉基, 3- 吡唑啉基, 4- 吡唑啉基, 5- 吡唑啉基, 1- 哌啶基, 2- 哌啶基, 3- 哌啶基, 4- 哌啶基, 2- 噻唑烷基, 3- 噻唑烷基, 4- 噻唑烷基, 1- 咪唑烷基, 2- 咪唑烷基, 4- 咪唑烷基, 5- 咪唑烷基, 二氢吡啶基, 四氢喹啉基, 四氢异喹啉基, 苯并硫杂戊烷 (benzothiolane), 苯并二噻烷, 和 1, 3- 二氢 - 咪唑 -2- 酮。

[0401] 本文中使用的术语“杂芳基”是指单环或双环非芳香环系, 其在每个环中具有化学稳定排列方式的 1 至 3 个杂原子或杂原子基团, 杂原子选自 O、N、NH、或 S。在“杂芳基”的这种双环芳香环系实施方案中 :

[0402] - 一或两个环可以是芳香的 ; 并且

[0403] - 一或两个环可以含有所述杂原子或杂原子基团。很清楚, 本文中使用的术语“(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-杂芳基-”包括 : 在每个环中具有化学稳定排列方式的 1 至 3 个选自 O、N、NH 和 S 的杂原子或杂原子基团的 5、6、7、8、9 和 10 个原子的单环或双环芳香环系。

[0404] 杂芳基环包括,但不局限于:2-呋喃基,3-呋喃基,N-咪唑基,2-咪唑基,4-咪唑基,5-咪唑基,苯并咪唑基,3-异噁唑基,4-异噁唑基,5-异噁唑基,2-噁唑基,4-噁唑基,5-噁唑基,N-吡咯基,2-吡咯基,3-吡咯基,2-吡啶基,3-吡啶基,4-吡啶基,2-嘧啶基,4-嘧啶基,5-嘧啶基,哒嗪基(例如,3-哒嗪基),2-噻唑基,4-噻唑基,5-噻唑基,四唑基(例如,5-四唑基),三唑基(例如,2-三唑基和5-三唑基),2-噻吩基,3-噻吩基,苯并呋喃基,苯并噻吩基,吲哚基(例如,2-吲哚基),吡唑基(例如,2-吡唑基),异噻唑基,1,2,3-噁二唑基,1,2,5-噁二唑基,1,2,4-噁二唑基,1,2,3-三唑基,1,2,3-噻二唑基,1,3,4-噻二唑基,1,2,5-噻二唑基,嘌呤基,吡嗪基,1,3,5-三嗪基,喹啉基(例如,2-喹啉基,3-喹啉基,4-喹啉基),和异喹啉基(例如,1-异喹啉基,3-异喹啉基,或4-异喹啉基)。上述每个芳基、杂环基或杂芳基可以含有至多3个独立地选自例如卤素、 $-OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-R'$ 、氧代、 $-OR'$ 、 $-O$ -苄基、 $-O$ -苯基、1,2-亚甲基二氧基、1,2-亚乙基二氧基、 $-N(R')$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-COOR'$ 或 $-CON(R')$ 的取代基,其中 $R'$ 独立地选自H、 $(C_1-C_6)$ -烷基、 $(C_2-C_6)$ -烯基或炔基。

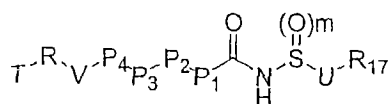
[0405] 本文中使用的术语“脂族基团”是指直链或支链烷基、烯基或炔基。很清楚,本文中使用的术语“ $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-”包括碳原子的 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_7$ 、 $C_8$ 、 $C_9$ 、 $C_{10}$ 、 $C_{11}$ 和 $C_{12}$ 直链或支链烷基系列中的任一项。很清楚,烯基或炔基实施方案需要在脂肪链中具有至少两个碳原子。术语“环烷基或环烯基”是指单环或稠合或桥接的双环碳环系,其不是芳香环。环烯基环具有一个或多个不饱和单元。还应当理解,本文中使用的术语“ $(C_3-C_{10})$ -环烷基-或-环烯基-”包括 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_7$ 、 $C_8$ 、 $C_9$ 和 $C_{10}$ 单环或稠合或桥接双环碳环中的任一项。环烷基包括,但不局限于,环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环己烯基,环庚基,环庚烯基,降冰片基(norbornyl),金刚烷基和十氢化萘-基。

[0406] 本文中使用的碳原子符号可以具有标明的整数和任何介于其间的整数。例如,在 $(C_1-C_4)$ -烷基中的碳原子数目是1、2、3或4。应该理解,这些符号指的是合适基团中的原子总数。例如,在 $(C_3-C_{10})$ -杂环基中,碳原子和杂原子的总数是3(如在氮丙啶中)、4、5、6(如在吗啉中)、7、8、9或10。

[0407] 本文所用的短语“化学上稳定的排列方式”表示这样一种化合物结构,它赋予该化合物足以允许借助本领域已知的方法制造和对哺乳动物给药的稳定性。通常,这类化合物在40°C或以下的温度下、在没有水分或其他化学反应条件的存在下稳定至少一周。

[0408] 在另一个实施方案中,本发明提供了式III的化合物,其中 $P_1$ 、 $P_2$ 、 $P_3$ 、 $P_4$ 表示本领域技术人员已知的丝氨酸蛋白酶抑制剂的残基,m是1或2,U是一条键或 $NR_{17}$ ,V、R、T和 $R_{17}$ 如本文任一实施方案中的定义。

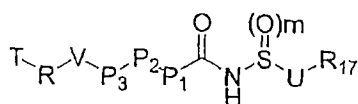
[0409]



III

[0410] 在另一个实施方案中,本发明提供了式IIIa的化合物,其中 $P_1$ 、 $P_2$ 和 $P_3$ 表示本领域技术人员已知的丝氨酸蛋白酶抑制剂的残基,m是1或2,U是一条键或 $NR_{17}$ ,且V、R、T和 $R_{17}$ 如本文任一实施方案中的定义。

[0411]



IIIa

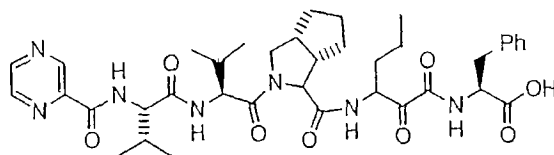
[0412] 因此,所有的化合物具有:

[0413] 1) 丝氨酸蛋白酶抑制剂的结构单元;并且 2) 酰基磺酰胺-部分,这些被认为是本发明的部分。

[0414] 具有丝氨酸蛋白酶抑制剂的结构单元的化合物包括但不限于下列出版物中的化合物:WO 97/43310, US 20020016294, WO 01/81325, W002/08198, WO 01/77113, WO 02/08187, WO 02/08256, WO 02/08244, W003/006490, WO 01/74768, WO 99/50230, WO 98/17679, WO 02/48157, US 20020177725, WO 02/060926, US 20030008828, WO 02/48116, W001/64678, WO 01/07407, WO 98/46630, WO 00/59929, WO 99/07733, W000/09588, US 20020016442, WO 00/09543, WO 99/07734, US 6,018,020, WO 98/22496, US 5,866,684, WO 02/079234, WO 00/31129, WO 99/38888, WO 99/64442, WO 2004072243,和 WO 02/18369,在此引入作为参考。

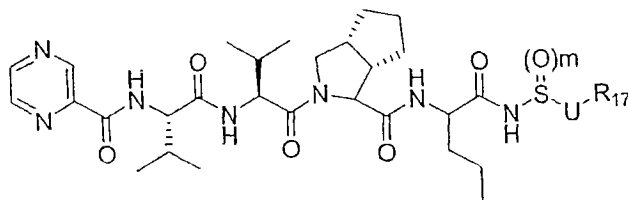
[0415] 因此,可以改进上述出版物中的任何化合物或它们的衍生物,以具有酰基磺酰胺部分。任何这种化合物属于本发明范围。例如,在 WO 02/18369(p. 41) 中的化合物 A:

[0416]



[0417] 可以经过改进,以提供下列的本发明化合物:

[0418]



[0419] 其中 m 是 1 或 2, U 是一条键或 NR<sub>17</sub>, 且 R<sub>17</sub> 如本文实施方案中的任一项所定义。

[0420] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的实施方案,

[0421] R<sub>11</sub> 是 H;并且

[0422] R<sub>12</sub> 是

[0423] (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基,

[0424] (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-环烷基,

[0425] [(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-环烷基]-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基,

[0426] (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基,

[0427] (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基,

[0428] (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-杂环基,

[0429] (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-杂环基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基,

[0430] (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-杂芳基,或

[0431]  $(C_5-C_{10})$ -杂芳基- $(C_1-C_6)$ -烷基。

[0432] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案,  $R_{12}$  是异丁基、环己基、环己基甲基、苄基或苯乙基。

[0433] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案,

[0434]  $R_{11}$  是:

[0435]  $(C_1-C_6)$ -烷基,

[0436]  $(C_3-C_{10})$ -环烷基,

[0437]  $[(C_3-C_{10})$ -环烷基]- $(C_1-C_{12})$ -烷基,

[0438]  $(C_6-C_{10})$ -芳基,

[0439]  $(C_6-C_{10})$ -芳基- $(C_1-C_6)$  烷基,

[0440]  $(C_3-C_{10})$ -杂环基,

[0441]  $(C_6-C_{10})$ -杂环基- $(C_1-C_6)$  烷基,

[0442]  $(C_5-C_{10})$ -杂芳基, 或

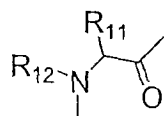
[0443]  $(C_5-C_{10})$ -杂芳基- $(C_1-C_6)$ -烷基; 并且

[0444]  $R_{12}$  是 H。

[0445] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案,  $R_{11}$  和  $R_{12}$  是 H。

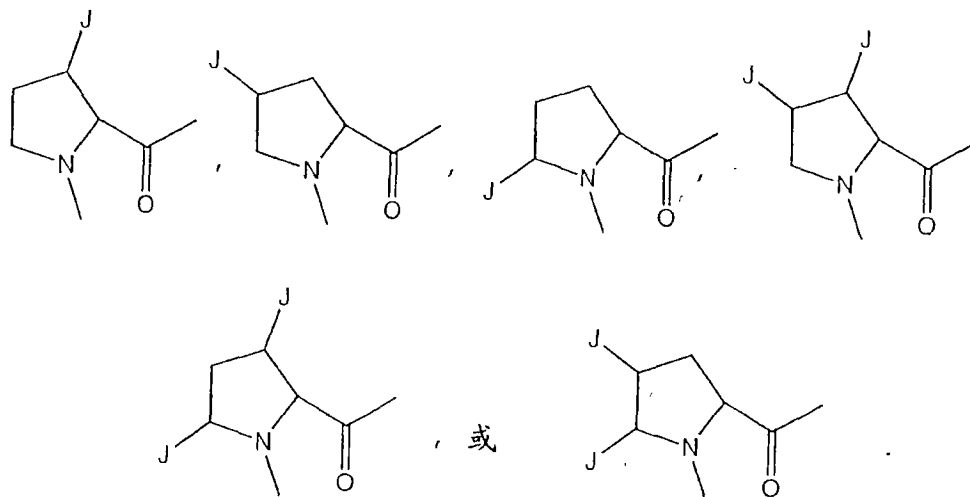
[0446] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案,

[0447]



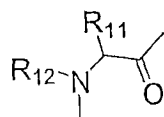
[0448] 原子团是:

[0449]



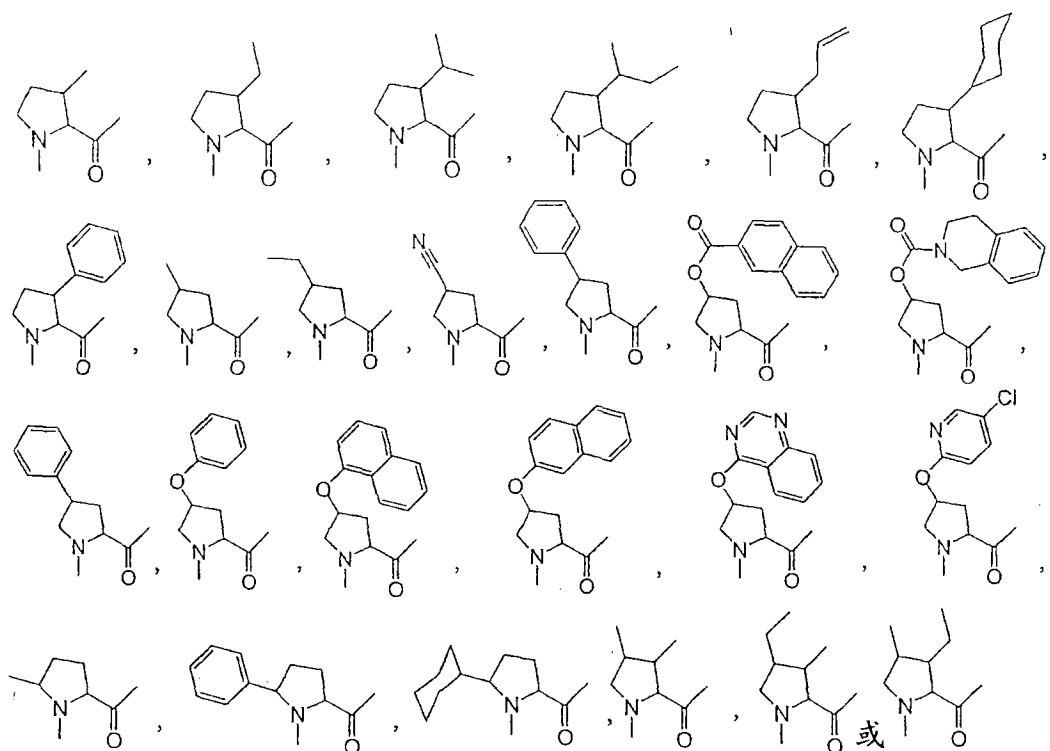
[0450] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案,

[0451]



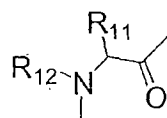
[0452] 原子团是:

[0453]



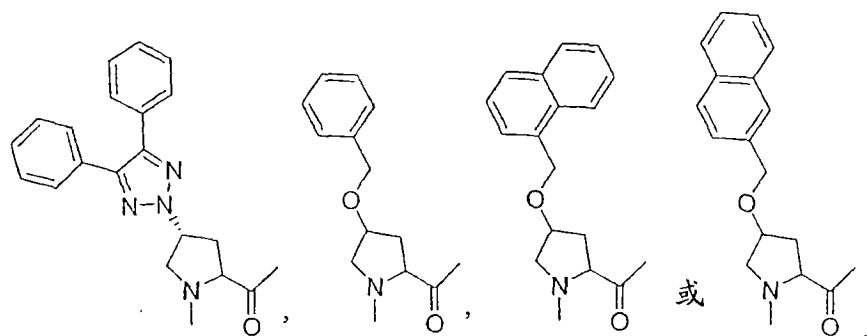
[0454] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案,

[0455]



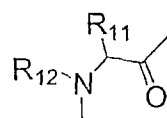
[0456] 原子团是:

[0457]



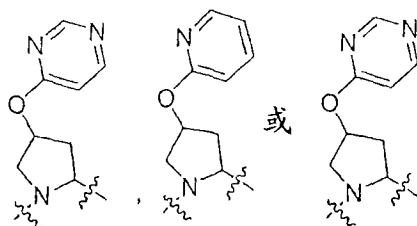
[0458] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案,

[0459]



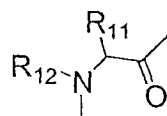
[0460] 原子团是:

[0461]



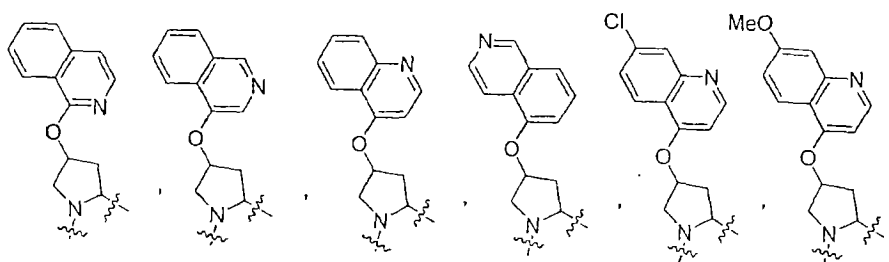
[0462] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案，

[0463]

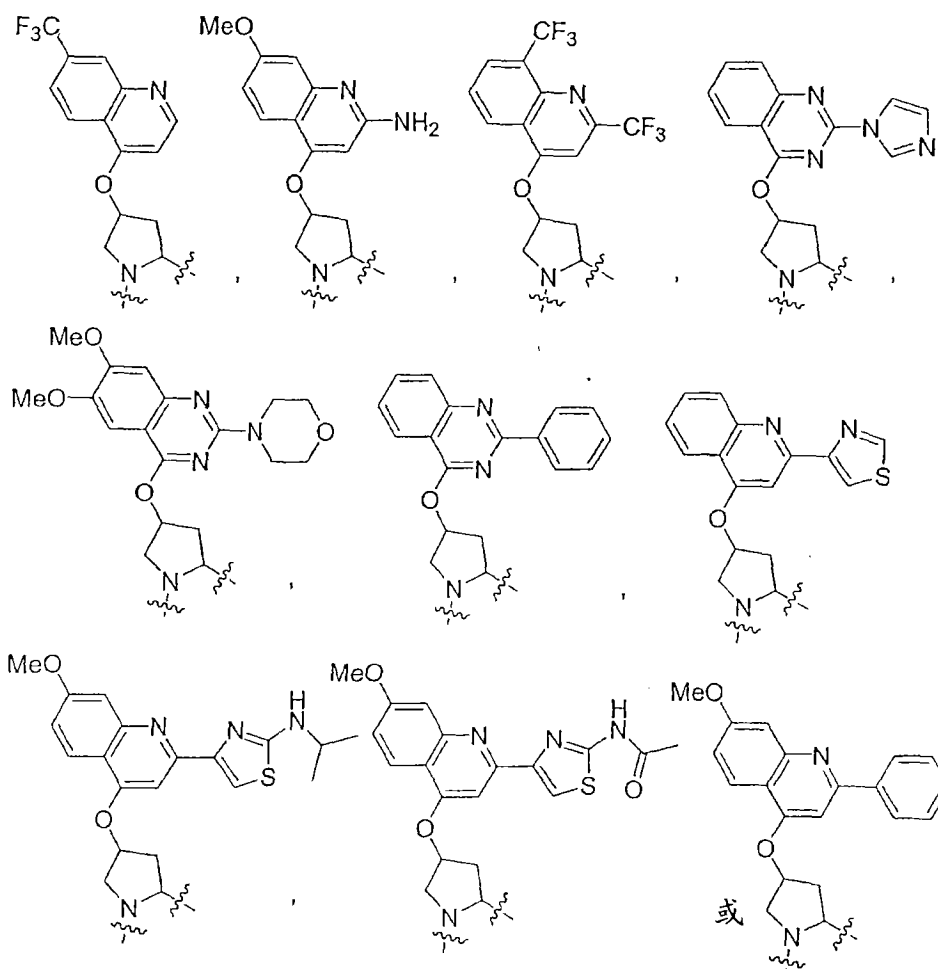


[0464] 原子团是：

[0465]

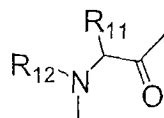


[0466]



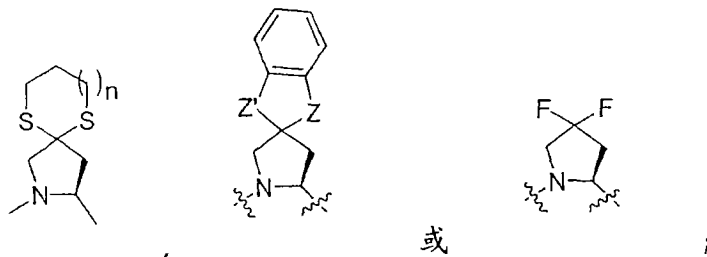
[0467] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案，

[0468]



[0469] 原子团是：

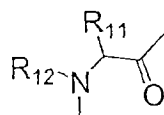
[0470]



[0471] 其中 n 是 0 或 1, 且 Z 和 Z' 是 S 或 O。

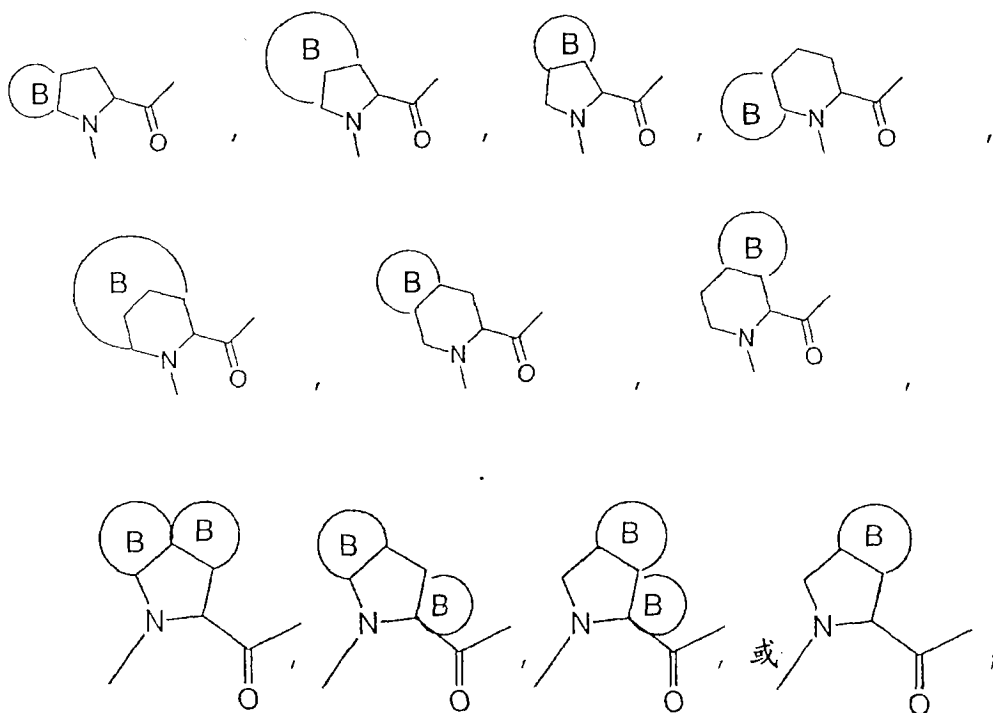
[0472] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案,

[0473]



[0474] 原子团是：

[0475]



[0476] 其中每个 B 独立地形成 3 至 20 元碳环或杂环系；

[0477] 其中每个环 B 既可以是芳香环也可以是非芳香环；

[0478] 其中杂环系中的每个杂原子是 N、NH、O、S、SO 或 SO<sub>2</sub>；

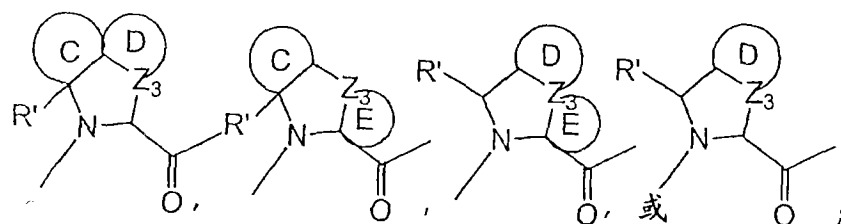
[0479] 其中, 在双和三环环系中, 每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环；

[0480] 其中每个环任选地与 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环基稠合；并且

[0481] 其中每个环任选被至多 3 个独立地选自 J 的取代基取代。

[0482] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案, 环系是:

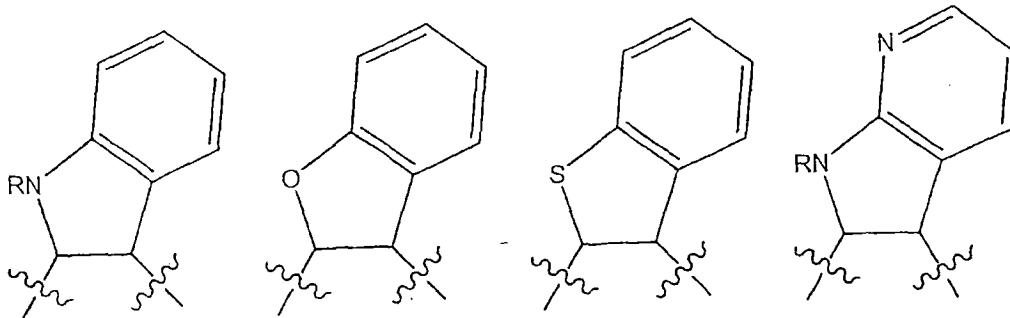
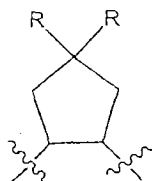
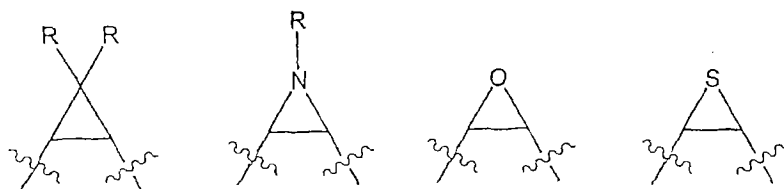
[0483]



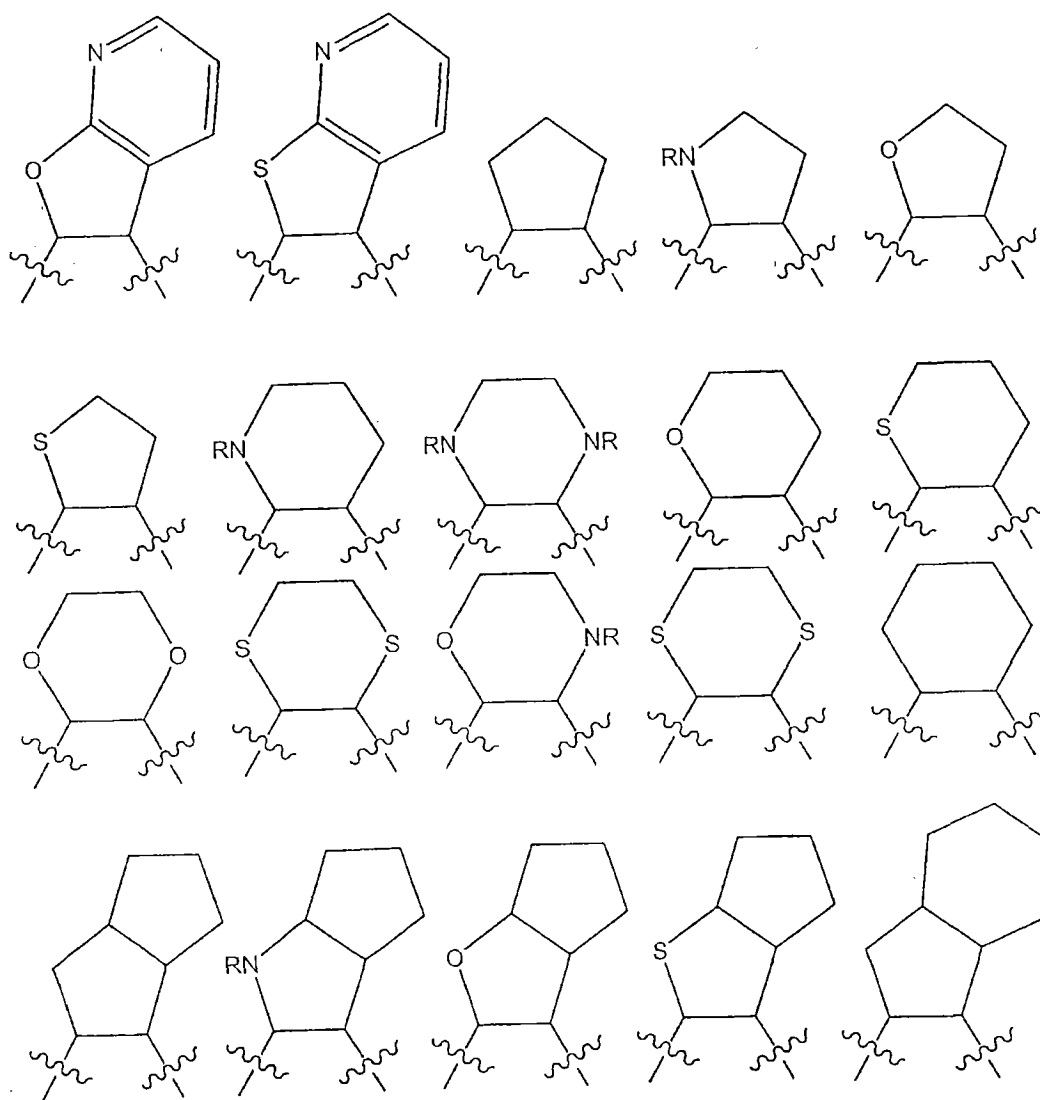
[0484] 其中每个环 C、D 和 E 如以上环 B 的定义,  $Z_3$  是碳原子,  $-\text{CHR}'-\text{N}-$ ,  $-\text{HN}-\text{CR}'-$  或  $-\text{CHR}'-\text{CHR}'-$ ,  $-\text{O}-\text{CHR}'-$ ,  $-\text{S}-\text{CHR}'-$ ,  $-\text{SO}-\text{CHR}'-$ ,  $-\text{SO}_2-\text{CHR}'-$ , 或  $-\text{N}-$ 。在另一个实施方案中,  $\text{R}'$  是  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ -脂族基团、 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ -芳基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  芳基- $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ -脂族基团或  $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ -环烷基。在另一个实施方案中,  $\text{R}'$  是  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基或  $(\text{C}_3-\text{C}_7)$ -环烷基。

[0485] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案, 环 C 选自:

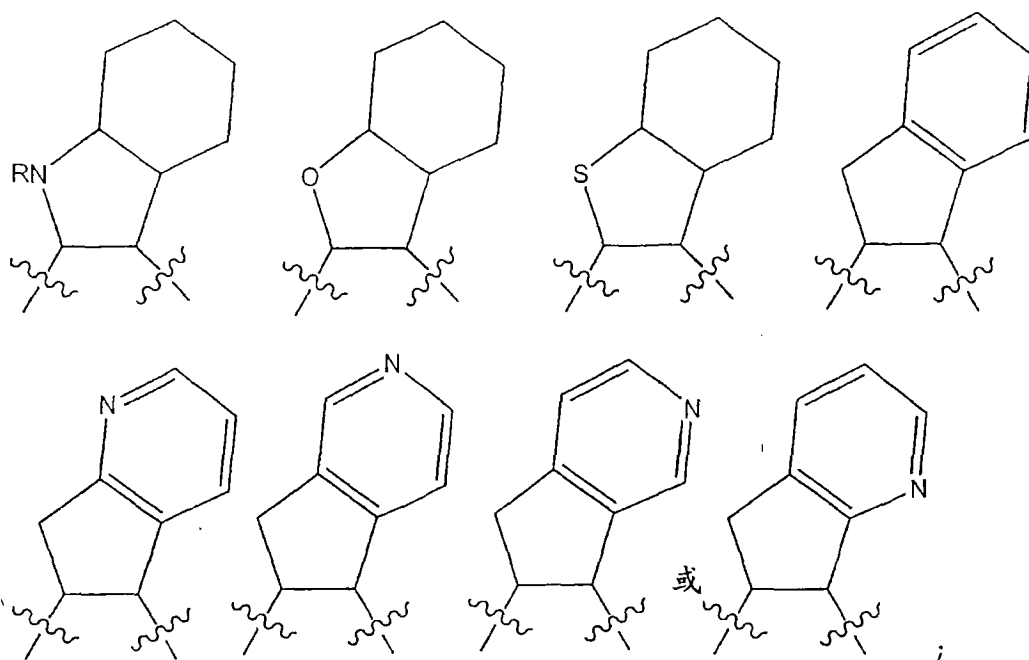
[0486]



[0487]



[0488]



[0489] 其中 R 是：

[0490]  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-,

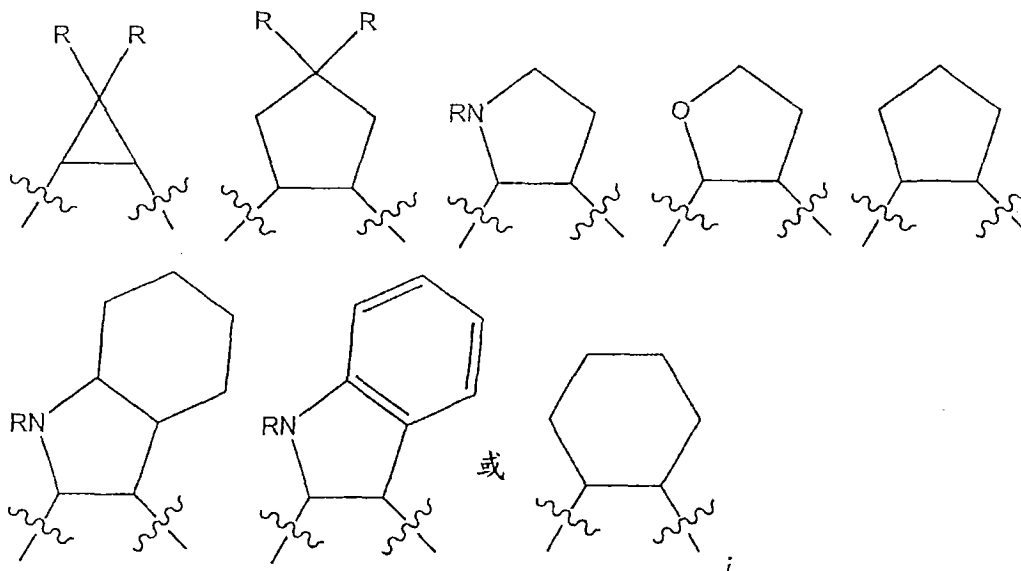
[0491]  $(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基-,

[0492]  $(C_6-C_{10})$ -芳基-,或

[0493]  $(C_6-C_{10})$ -芳基- $(C_1-C_{12})$ 脂族基团-。

[0494] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案,环 C 选自:

[0495]



[0496] 其中 R 是:

[0497]  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-,

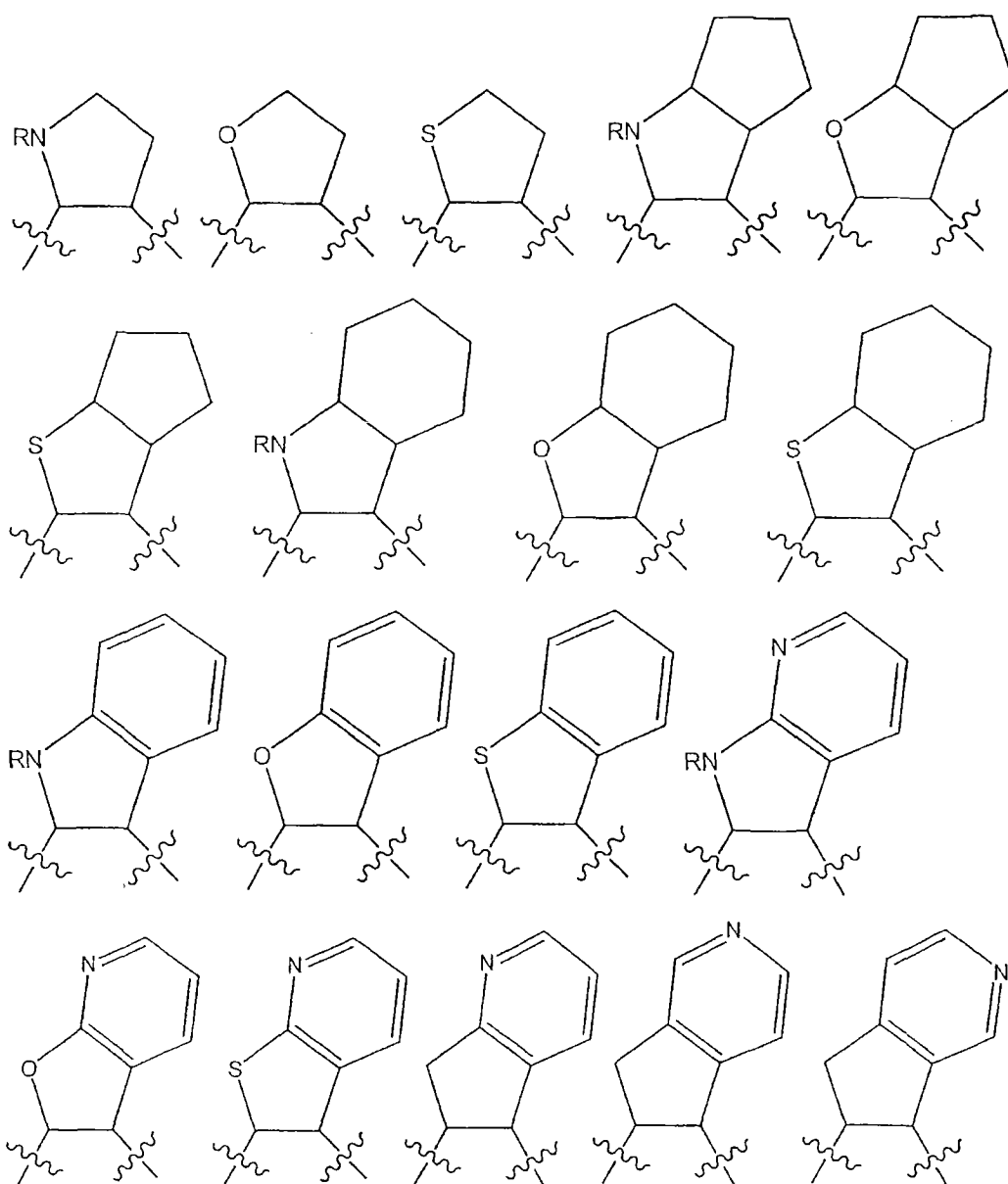
[0498]  $(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基-,

[0499]  $(C_6-C_{10})$ -芳基-,或

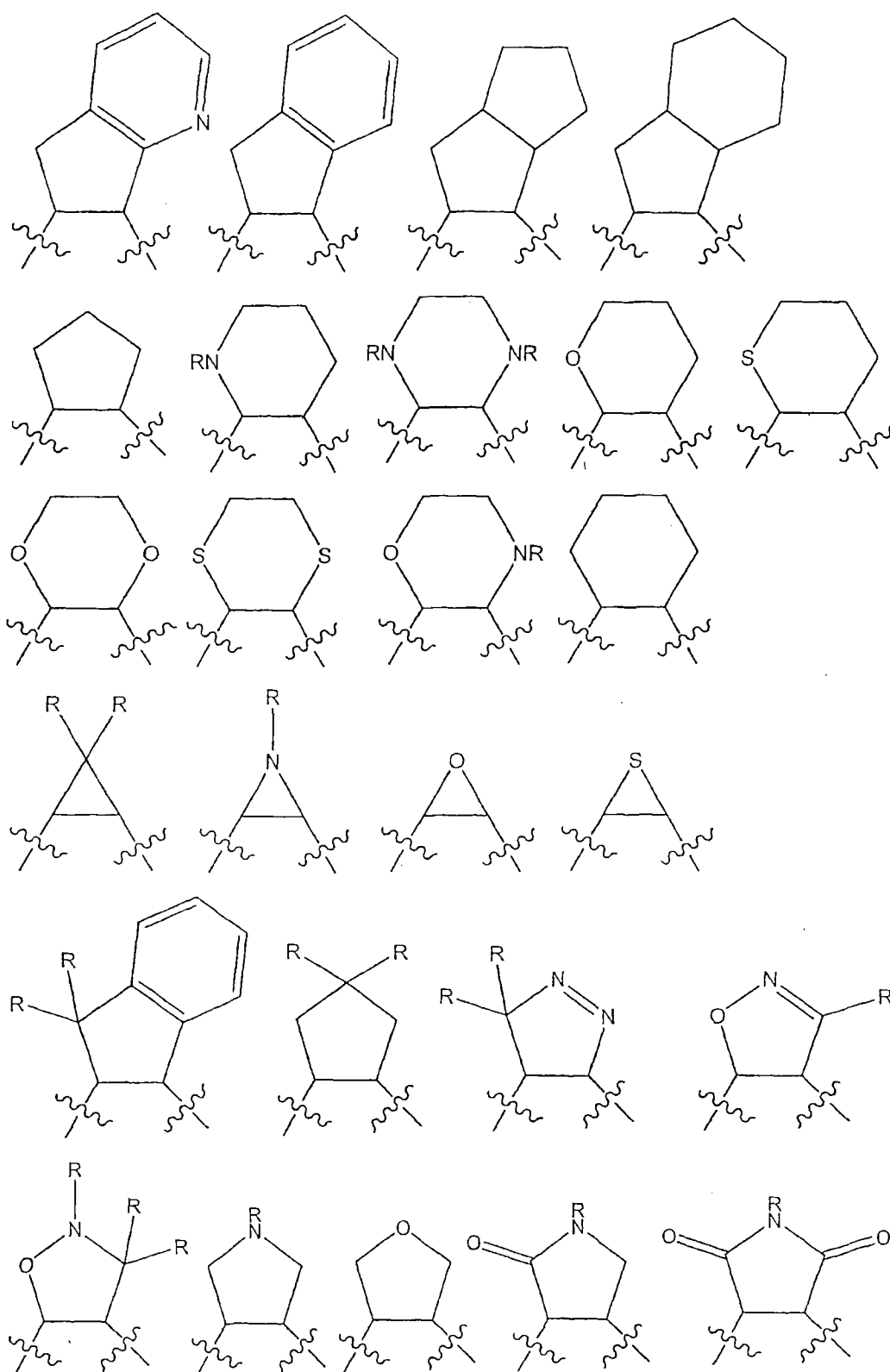
[0500]  $(C_6-C_{10})$ -芳基- $(C_1-C_{12})$ 脂族基团-。

[0501] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案,环 D 选自:

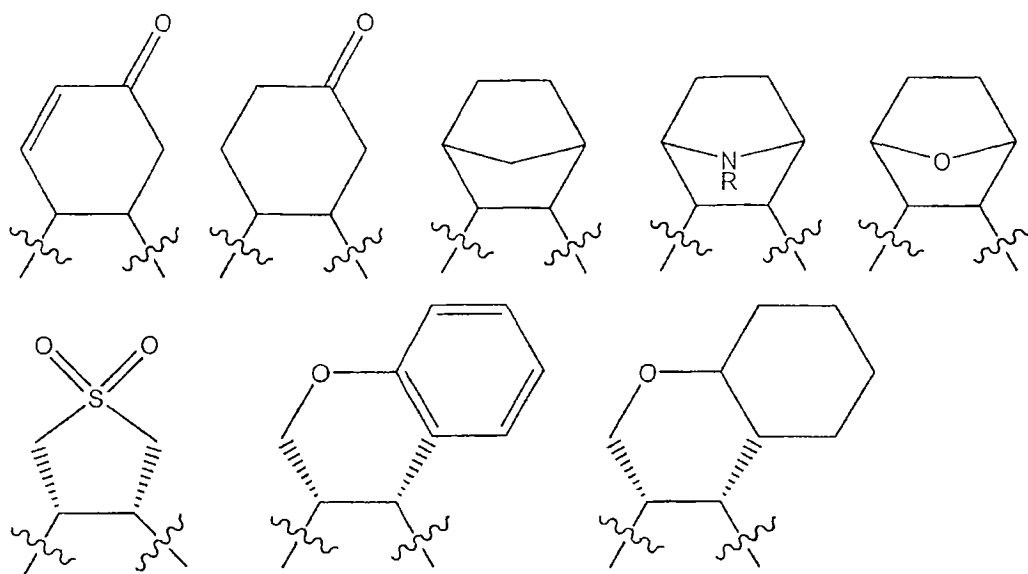
[0502]



[0503]



[0504]



[0505] 其中 R 是：

[0506]  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团 -，

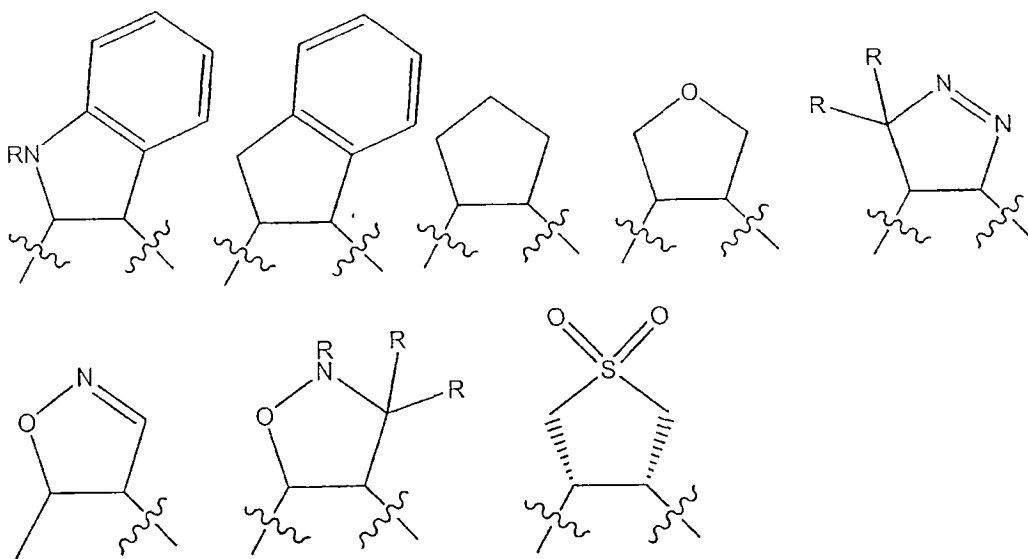
[0507]  $(C_3-C_{10})$ -环烷基或 -环烯基 -，

[0508]  $(C_6-C_{10})$ -芳基 -，或

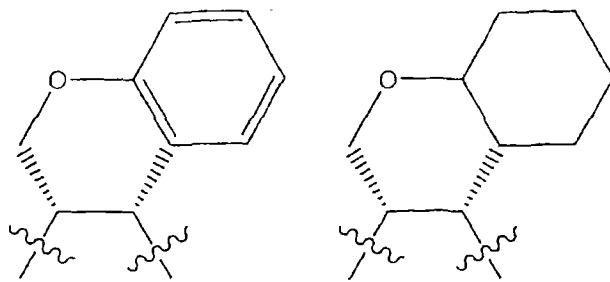
[0509]  $(C_6-C_{10})$ -芳基 -  $(C_1-C_{12})$  脂族基团 -。

[0510] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案，环 D 选自：

[0511]



[0512]



[0513] 其中 R 是：

[0514]  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-,

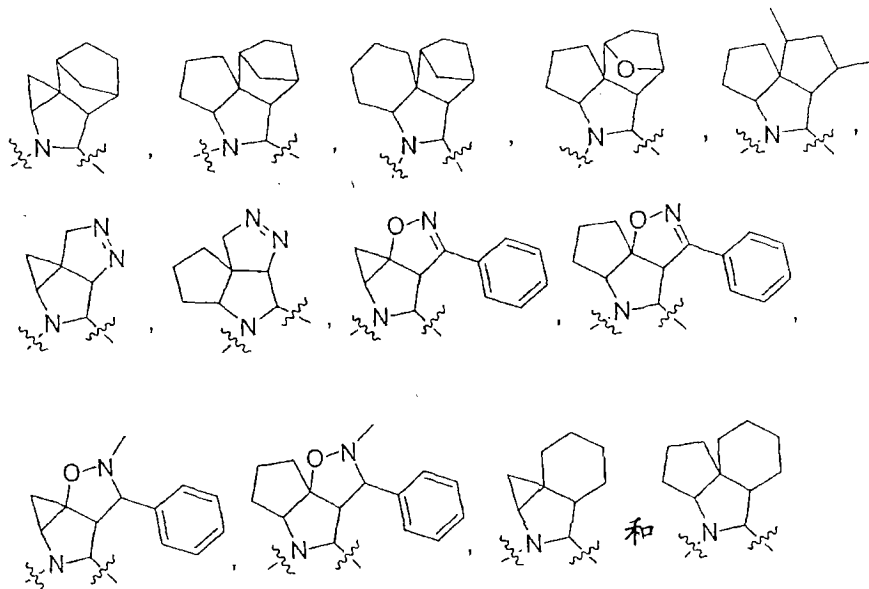
[0515]  $(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基-,

[0516]  $(C_6-C_{10})$ -芳基-,或

[0517]  $(C_6-C_{10})$ -芳基- $(C_1-C_{12})$ 脂族基团-。

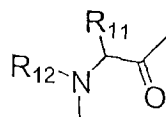
[0518] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案,环 A 和 B 与其所连接的环一起包括:

[0519]



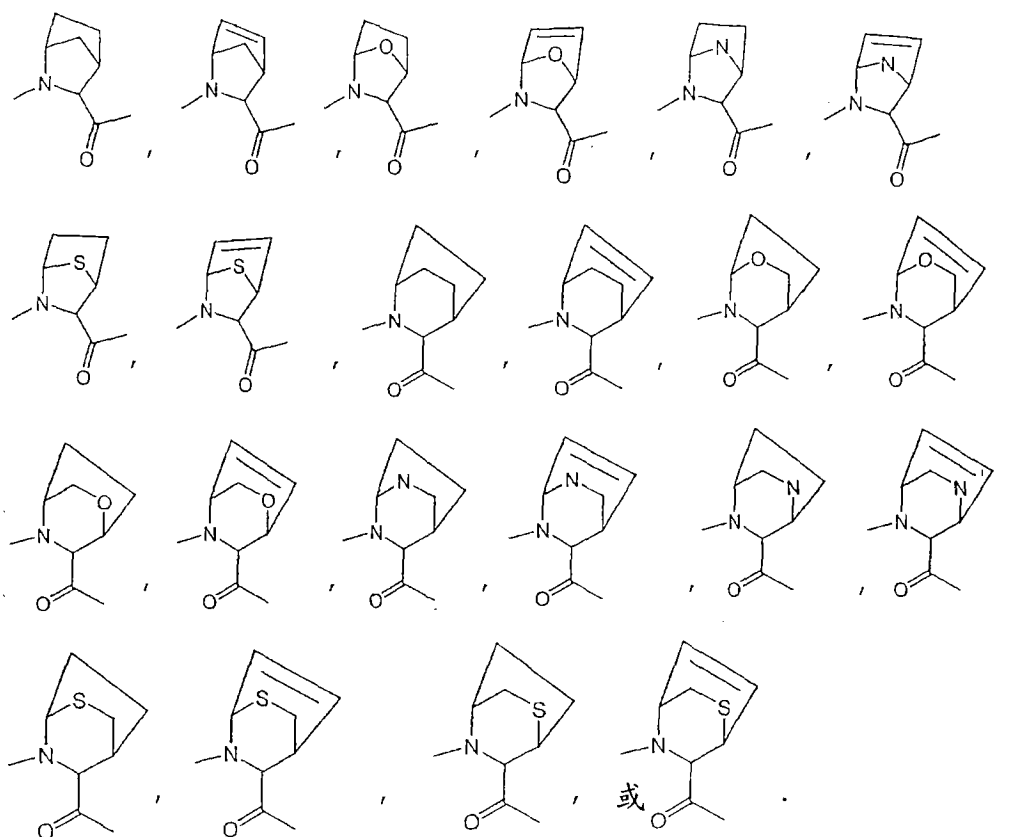
[0520] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案,

[0521]



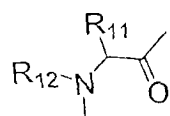
[0522] 原子团是:

[0523]



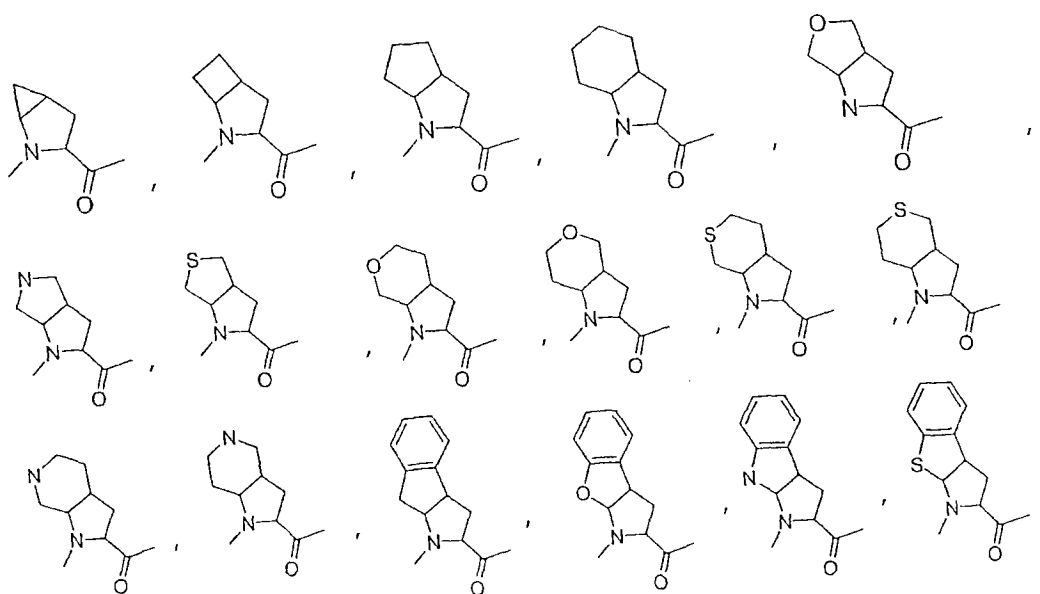
[0524] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案，

[0525]

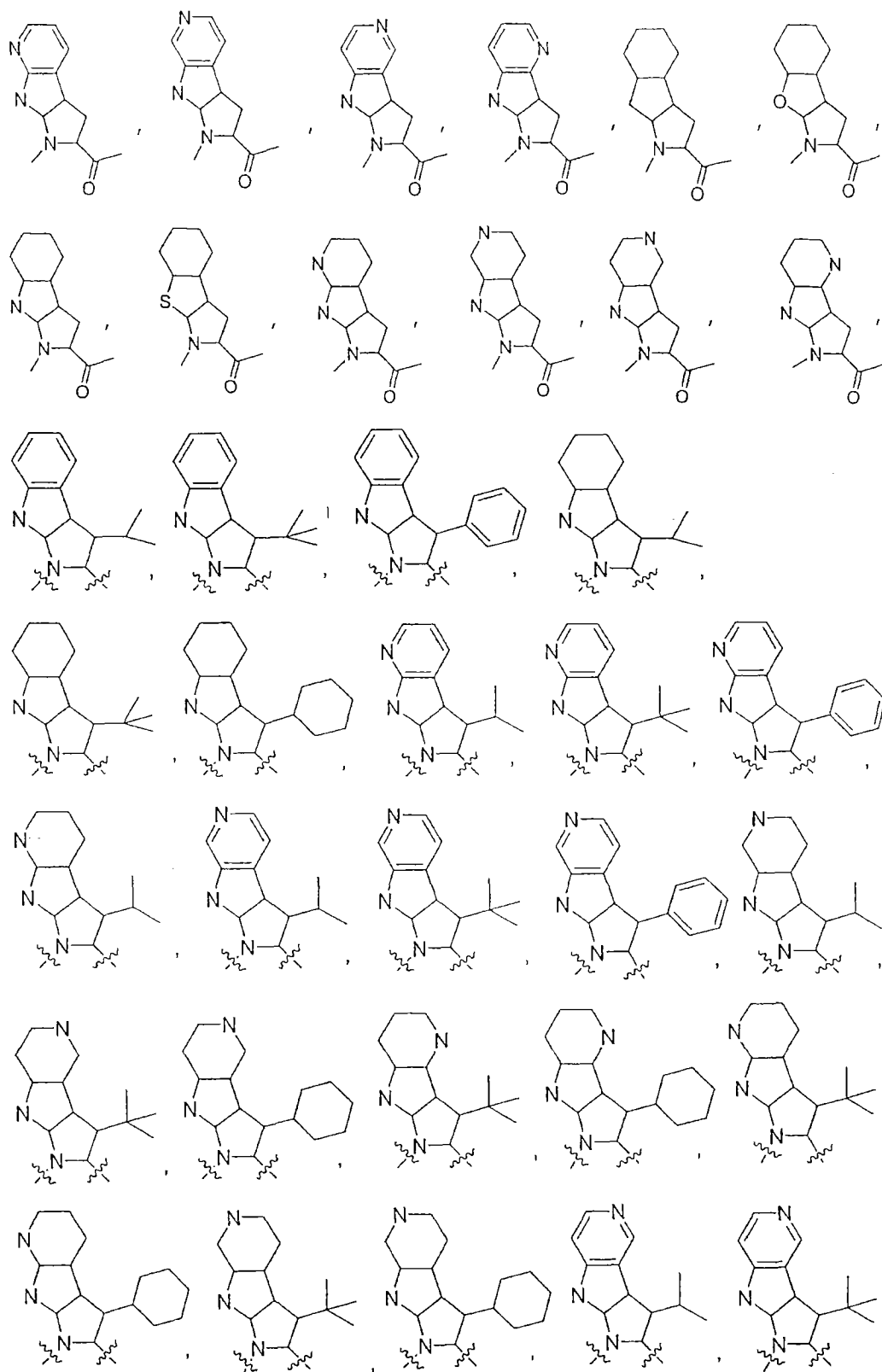


[0526] 原子团是：

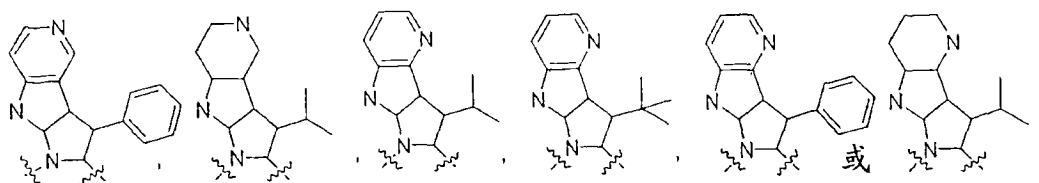
[0527]



[0528]

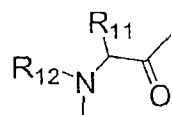


[0529]



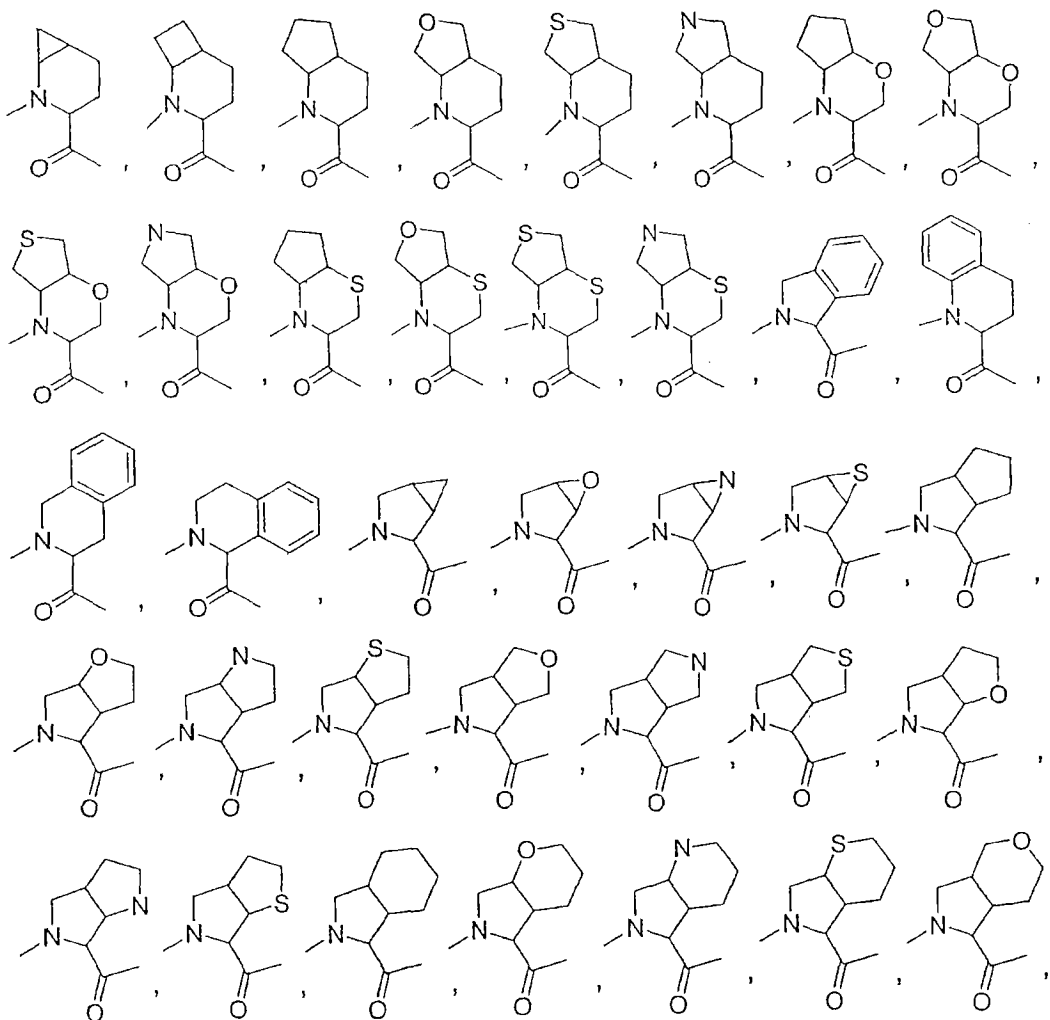
[0530] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案，

[0531]

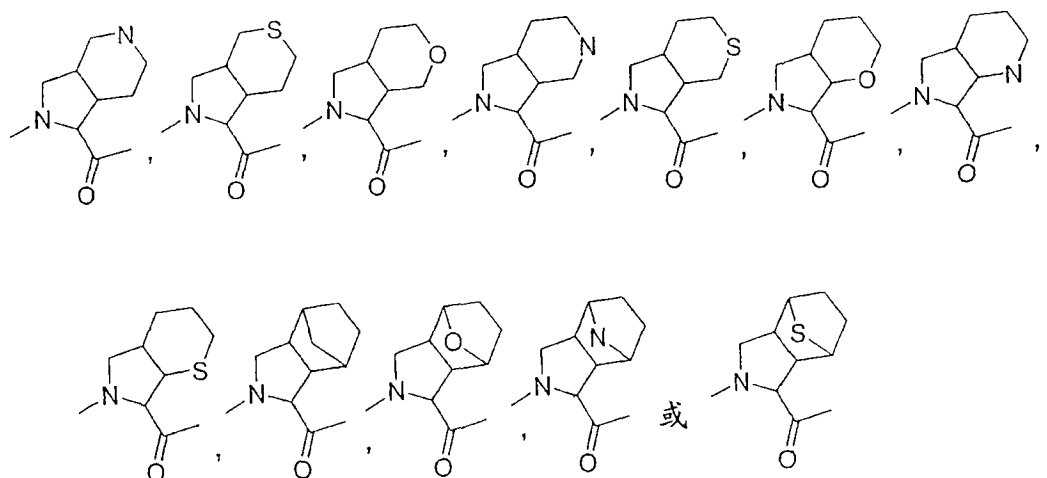


[0532] 原子团是：

[0533]

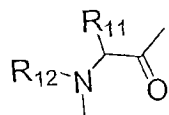


[0534]



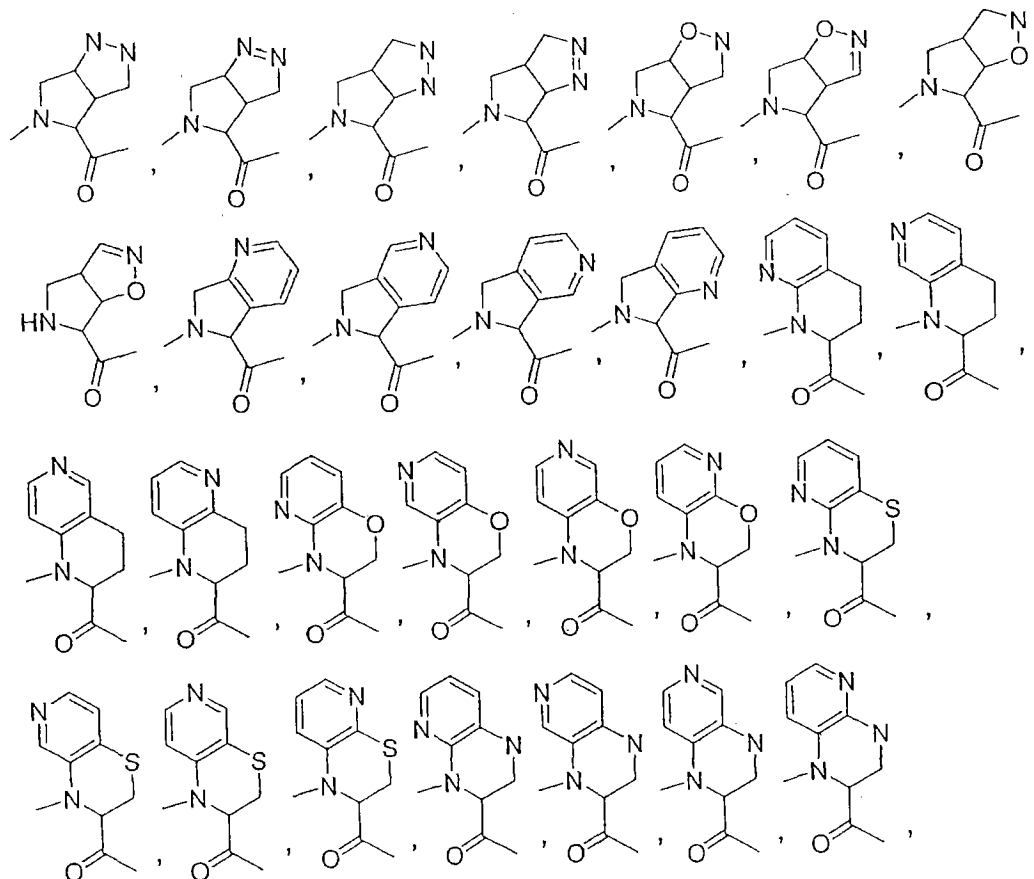
[0535] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案，

[0536]

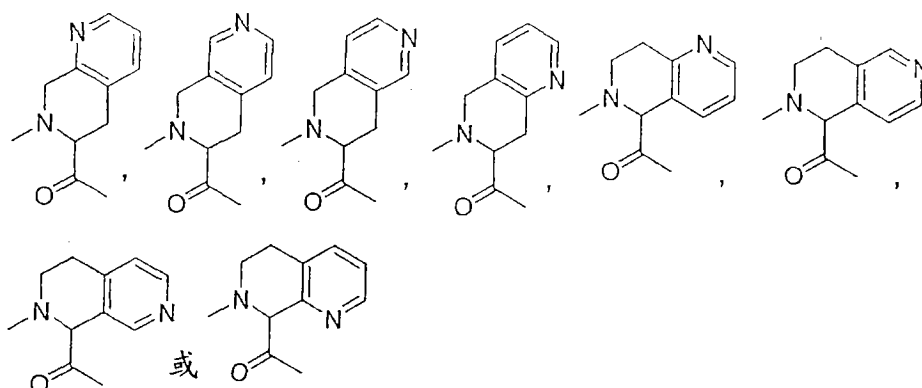


[0537] 原子团是：

[0538]

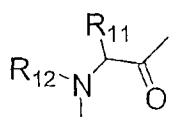


[0539]



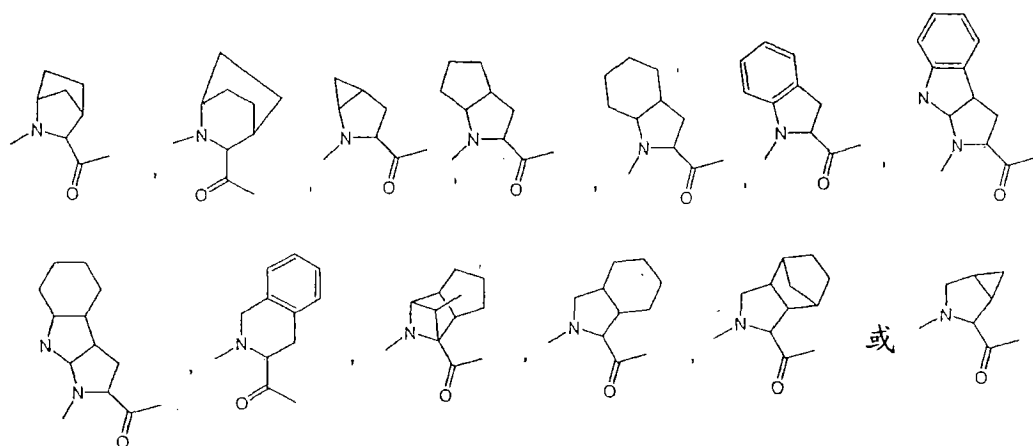
[0540] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案，

[0541]



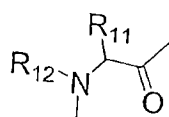
[0542] 原子团是：

[0543]



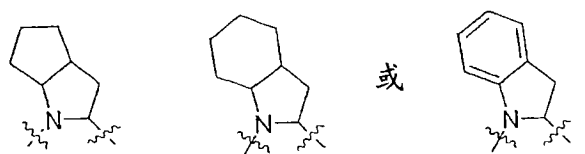
[0544] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案，

[0545]



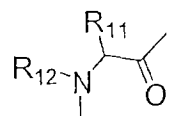
[0546] 原子团是：

[0547]



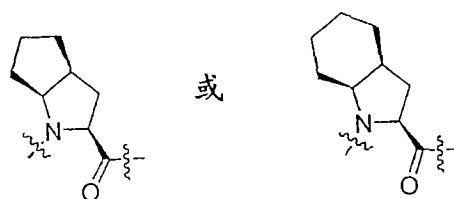
[0548] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案，

[0549]



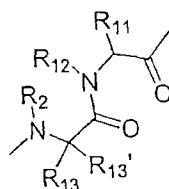
[0550] 原子团是：

[0551]



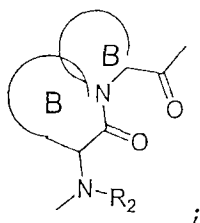
[0552] 按照式 I 或式 II 的化合物的另一个实施方案，

[0553]

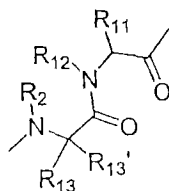


[0554] 原子团是：

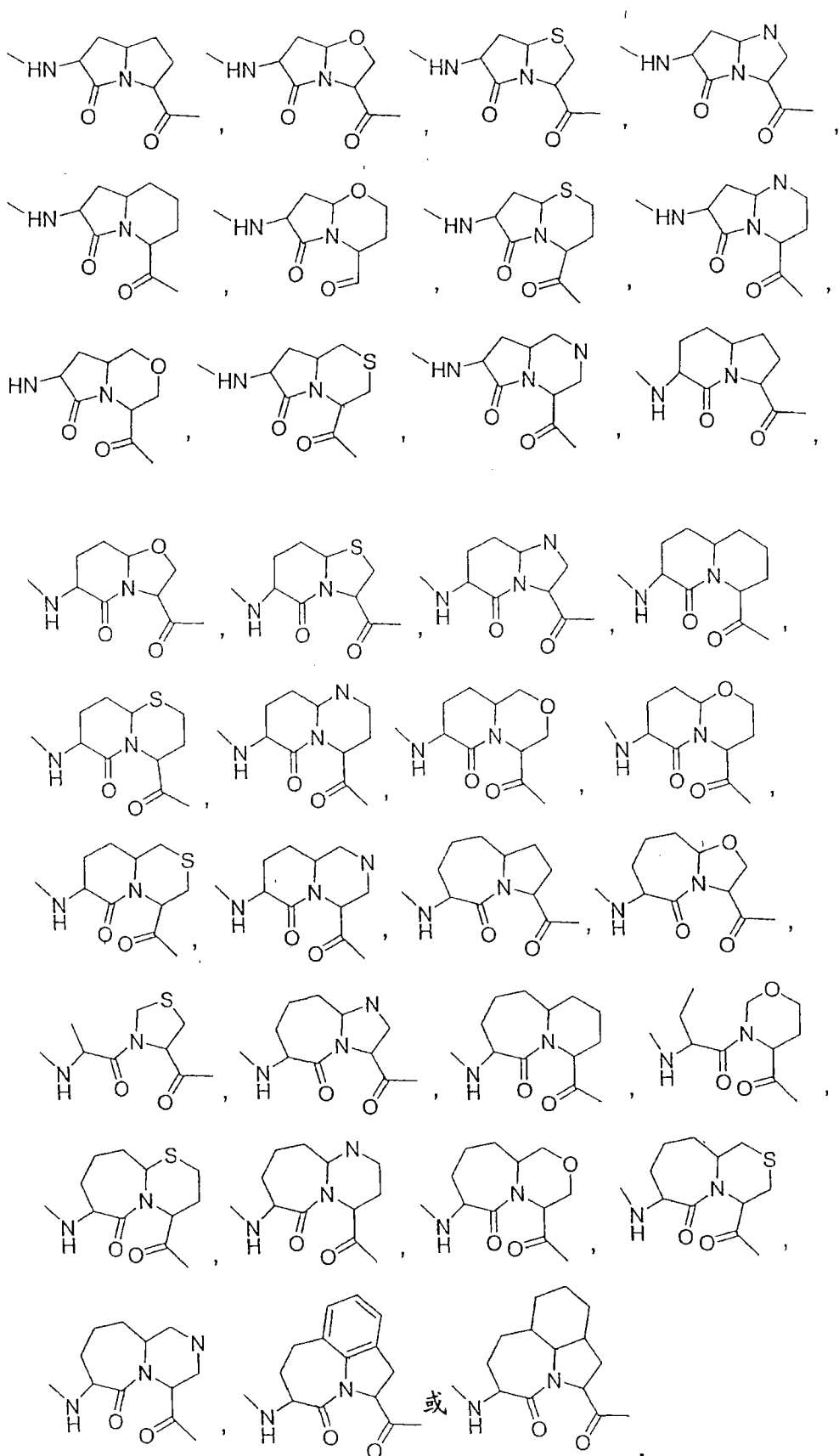
[0555]



- [0556] 其中每个 B 独立地形成 3 至 20 元碳环或杂环系；
- [0557] 其中每个环 B 既可以是芳香环也可以是非芳香环；
- [0558] 其中杂环系中的每个杂原子是 N、NH、O、S、SO 或 SO<sub>2</sub>；
- [0559] 其中，在环系中，每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环；
- [0560] 其中每个环任选地与 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环基稠合；并且
- [0561] 其中每个环任选被至多 3 个独立地选自 J 的取代基取代。
- [0562] 按照式 I 或式 II 的化合物的另一个实施方案，
- [0563]

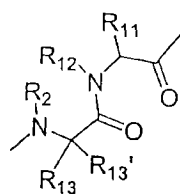


- [0564] 原子团是：
- [0565]



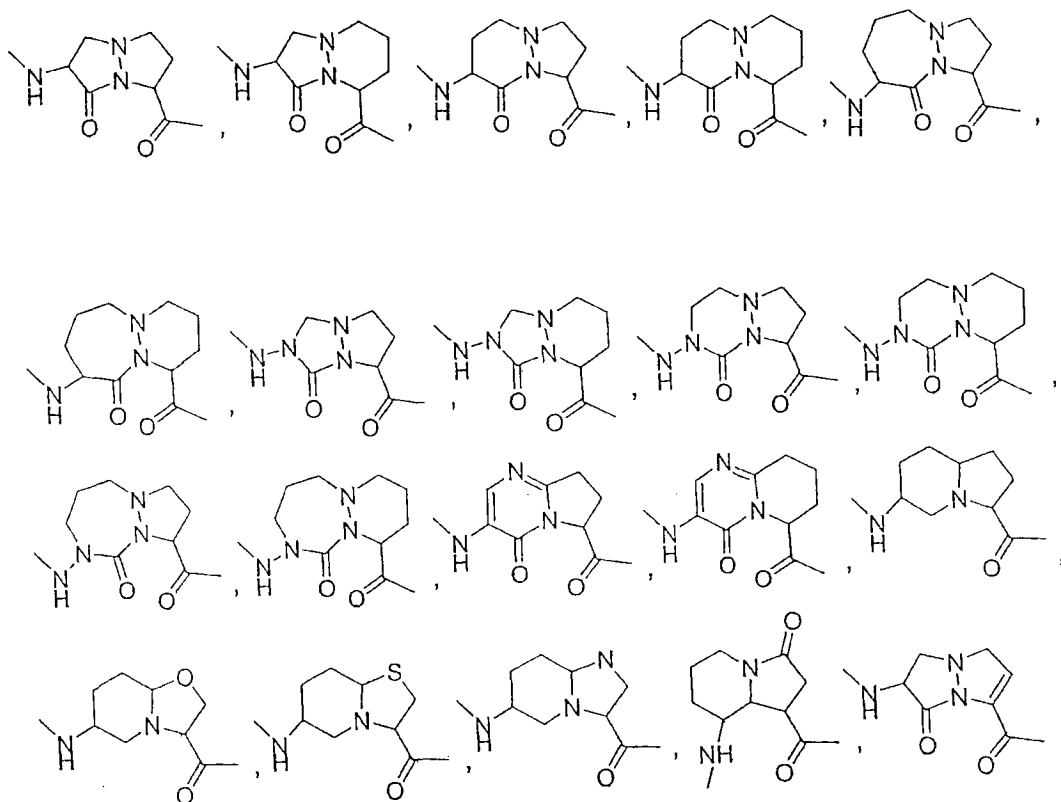
[0566] 按照式 I 或式 II 的化合物的另一个实施方案,

[0567]

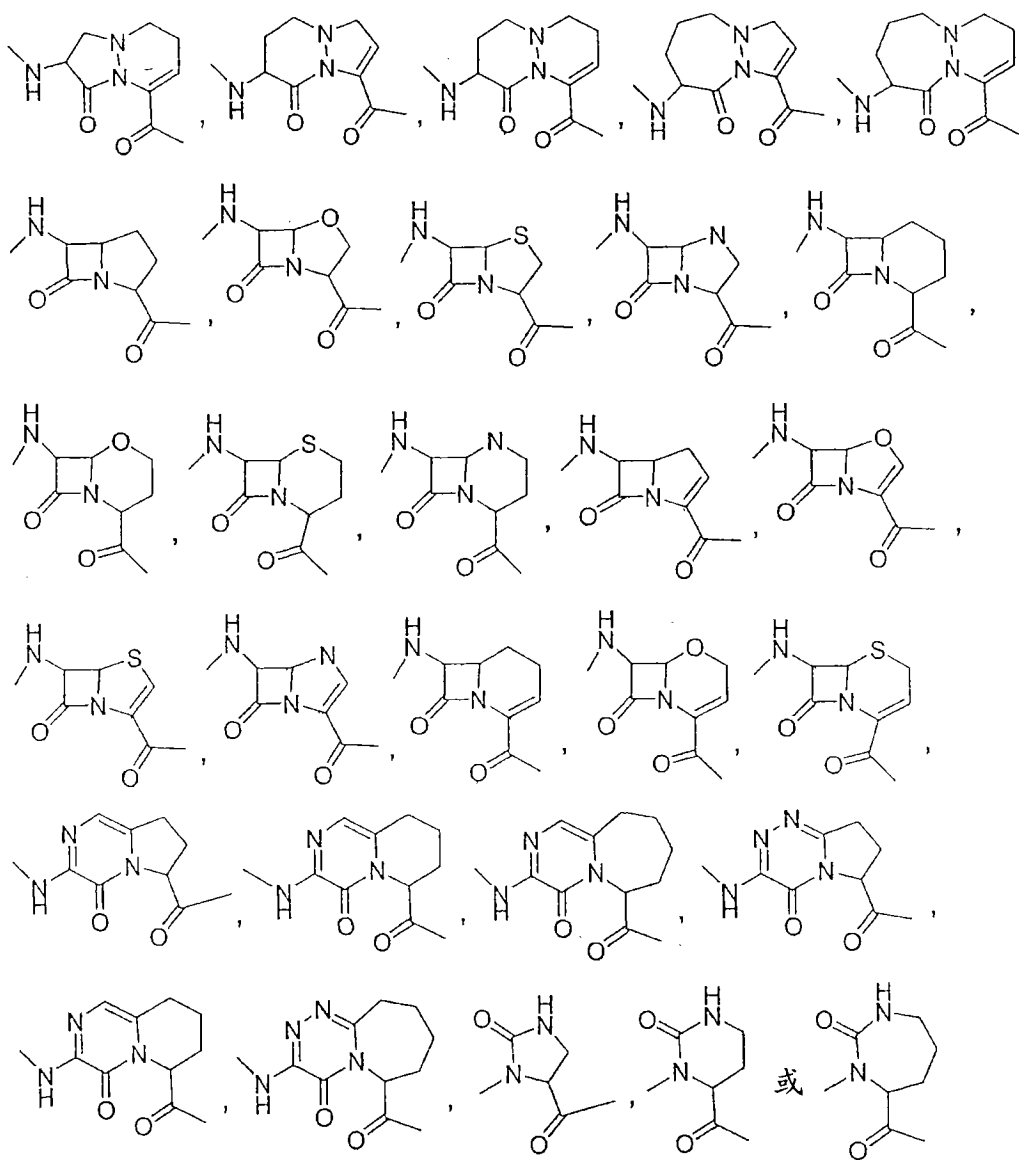


[0568] 原子团是：

[0569]

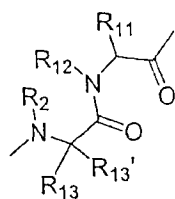


[0570]



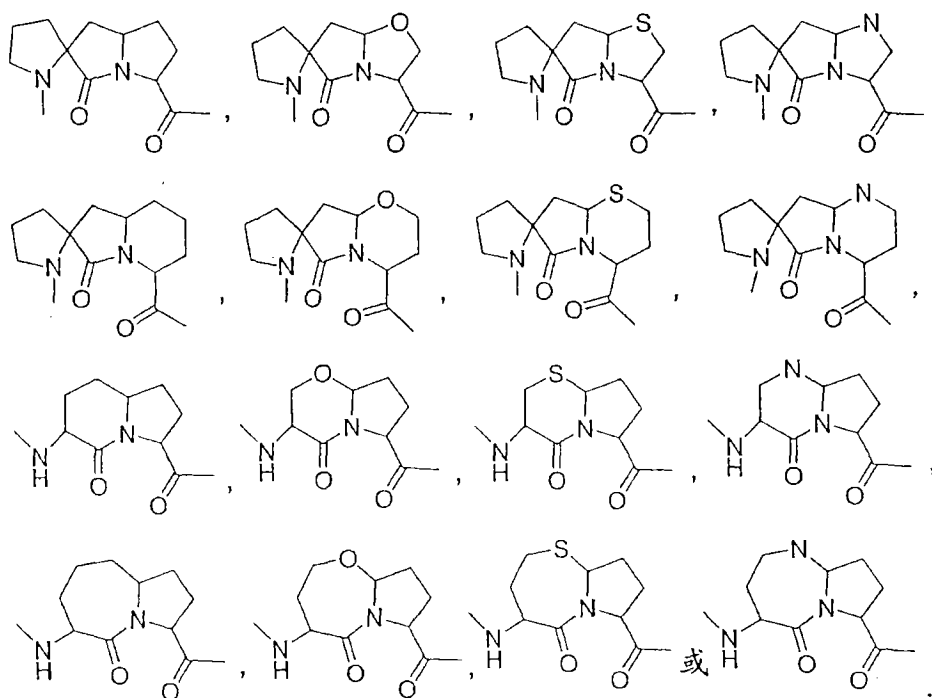
[0571] 按照式 I 或式 II 的化合物的另一个实施方案,

[0572]



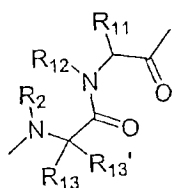
[0573] 原子团是：

[0574]



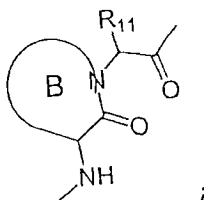
[0575] 按照式 I 或式 II 的化合物的另一个实施方案,

[0576]



[0577] 原子团是：

[0578]



[0579] 其中 B 形成 3 至 20 元碳环或杂环系；

[0580] 其中每个环 B 既可以是芳香环也可以是非芳香环；

[0581] 其中杂环系中的每个杂原子是 N、NH、O、S、SO 或 SO<sub>2</sub>；

[0582] 其中,在环系中,每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环；

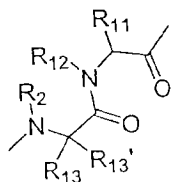
[0583] 其中每个环任选地与 (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 环烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) 杂环基稠合；

[0584] 其中,在碳环或杂环系中,每个环线性地稠合、桥接、或形成螺环；并且

[0585] 其中每个环任选被至多 3 个独立地选自 J 的取代基取代。

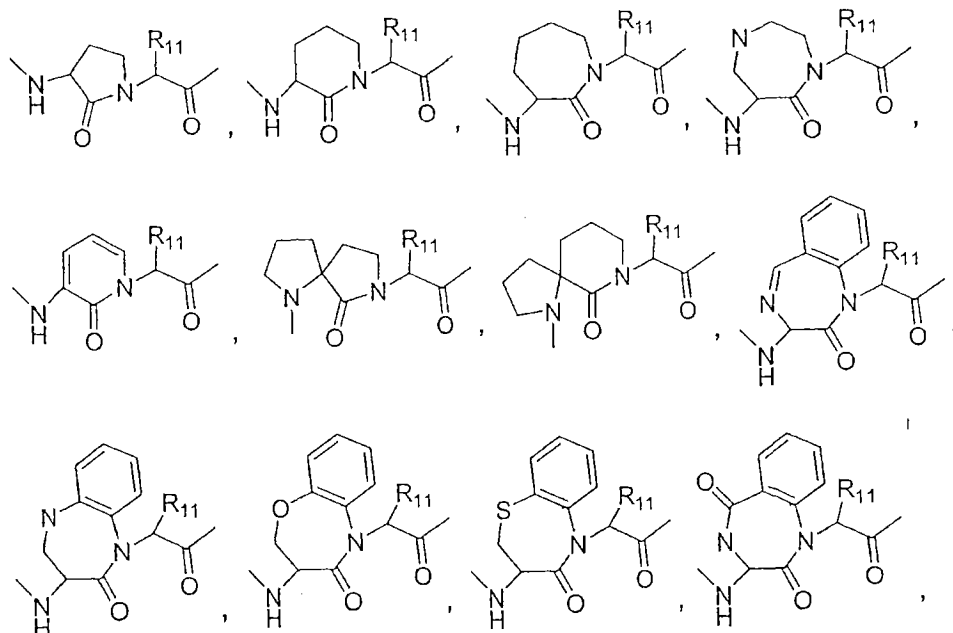
[0586] 按照式 I 或式 II 的化合物的另一个实施方案,

[0587]

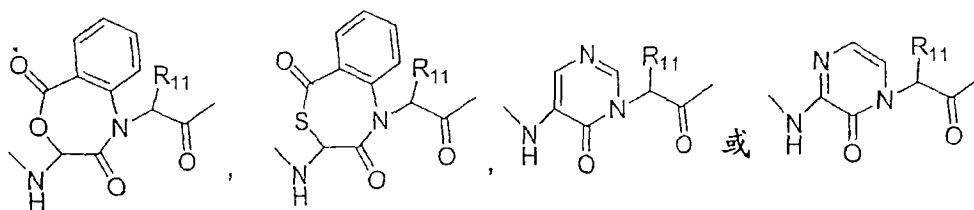


[0588] 原子团是：

[0589]



[0590]



[0591] 在上述原子团中,  $R_{11}$  变量是 H。

[0592] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案,

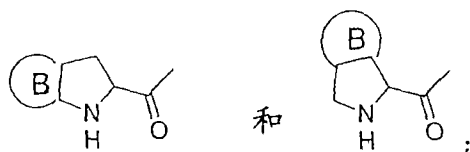
[0593]  $R_{11}$  和  $R_{12}$  与它们所键合的原子一起形成 6 至 10 元单或双环碳环或杂环系;

[0594] 其中杂环系中的每个杂原子选自 N、NH、O、S、SO 和  $SO_2$ ; 并且

[0595] 其中所述环具有至多 3 个独立选自 J 的取代基。

[0596] 任一环系可以是取代的, 如本文所列。在式 I、式 II 或式 IV 的化合物的一个实施方案中, 环取代基是氧代、氟、二氟 (尤其是相邻的二氟) 和羟基。在另一个实施方案中, 下列环系:

[0597]



[0598] 任选被氧代、氟、二氟 (尤其是相邻的二氟) 和羟基取代; 且其中环 B 是 5 元碳环, 任选具有一个不饱和键。

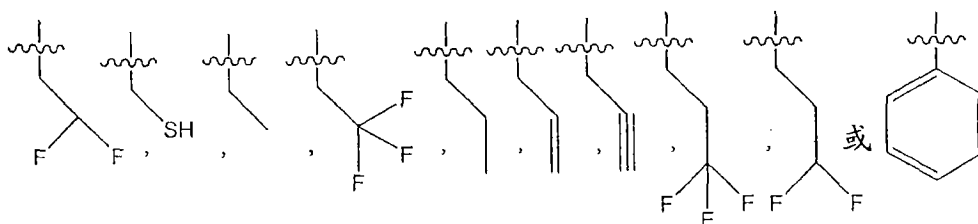
[0599] 在式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案中, 杂原子选自 N、NH、O、SO 和 SO<sub>2</sub>。

[0600] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案, R<sub>5'</sub> 是 H, 且 R<sub>5</sub> 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基, 其中烷基任选被氟或 -SH 取代。

[0601] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基被 1 至 3 个氟基团取代。

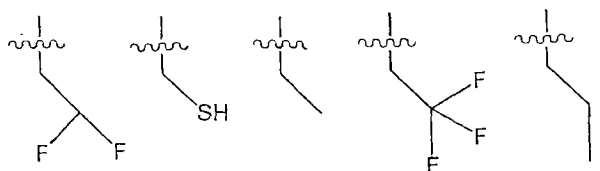
[0602] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案, R<sub>5</sub> 和 R<sub>5'</sub> 独立地是:

[0603]



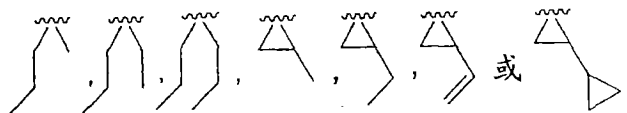
[0604] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案, R<sub>5'</sub> 是 H, 且 R<sub>5</sub> 是:

[0605]



[0606] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案, R<sub>5</sub> 和 R<sub>5'</sub> 是:

[0607]



[0608] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案,

[0609] R<sub>13</sub> 是:

[0610] (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基,

[0611] (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-环烷基,

[0612] [(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-环烷基]-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-烷基,

[0613] (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基,

[0614] (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基,

[0615] (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-杂环基,

[0616] (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-杂环基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基,

[0617] (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-杂芳基, 或

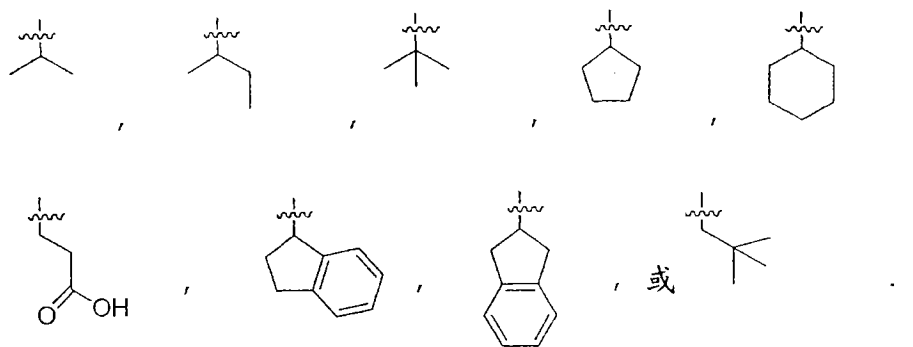
[0618] (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-杂芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基;

[0619] 其中 R<sub>13</sub> 任选被至多 3 个独立地选自 J 的取代基取代; 并且

[0620] 其中 R<sub>13</sub> 中的至多 3 个脂族基团的碳原子可以被选自 O、NH、S、SO 或 SO<sub>2</sub> 的杂原子以化学稳定的排列方式所替代。

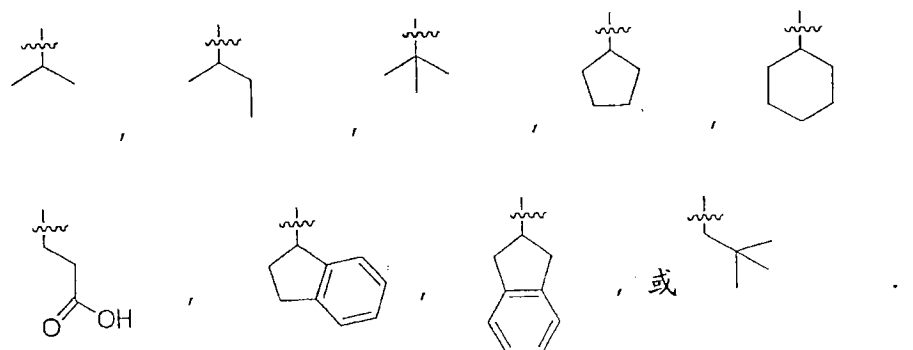
[0621] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案, R<sub>13'</sub> 是氢, 且 R<sub>13</sub> 是:

[0622]



[0623] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案,  $R_{13}$  是:

[0624]



[0625] 按照式 I 或式 II 的化合物的另一个实施方案,

[0626]  $R_1$  是:

[0627]  $(C_1-C_6)$ -烷基,

[0628]  $(C_3-C_{10})$ -环烷基,

[0629]  $[(C_3-C_{10})\text{-环烷基}]\text{-(}C_1\text{-}C_{12}\text{)-烷基}$ ,

[0630]  $(C_6-C_{10})$ -芳基,

[0631]  $(C_6-C_{10})$ -芳基- $(C_1-C_6)$ 烷基,

[0632]  $(C_3-C_{10})$ -杂环基,

[0633]  $(C_6-C_{10})$ -杂环基- $(C_1-C_6)$ 烷基,

[0634]  $(C_5-C_{10})$ -杂芳基,或

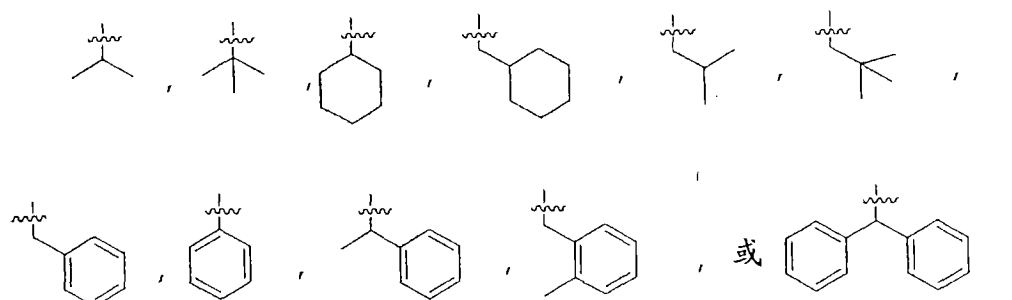
[0635]  $(C_5-C_{10})$ -杂芳基- $(C_1-C_6)$ 烷基;

[0636] 其中  $R_1$  任选被至多 3 个独立地选自 J 的取代基取代;并且

[0637] 其中  $R_1$  中的至多 3 个脂族基团的碳原子可以被选自 O、NH、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子以化学稳定的排列方式所替代。

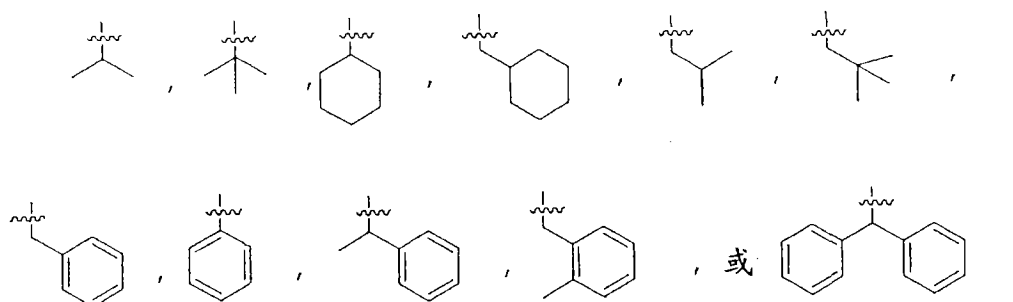
[0638] 按照式 I 或式 II 的化合物的另一个实施方案,  $R_1$  是氢,且  $R_1$  是:

[0639]



[0640] 按照式 I 或式 II 的化合物的另一个实施方案,  $R_1$  是:

[0641]



[0642] 按照式 I 或式 IV 的化合物的另一个实施方案, T 选自:

[0643]  $(C_6-C_{10})$ -芳基,

[0644]  $(C_6-C_{10})$ -芳基- $(C_1-C_{12})$ 脂族基团,

[0645]  $(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基,

[0646]  $[(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基]- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团,

[0647]  $(C_3-C_{10})$ -杂环基,

[0648]  $(C_3-C_{10})$ -杂环基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团,

[0649]  $(C_5-C_{10})$ 杂芳基,或

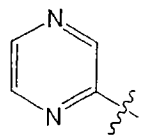
[0650]  $(C_5-C_{10})$ 杂芳基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团,

[0651] 其中每个 T 可以任选被至多 3 个 J 取代基取代。

[0652] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案, T 是  $(C_5-C_{10})$  杂芳基, 其中 T 任选被至多 3 个 J 取代基取代。

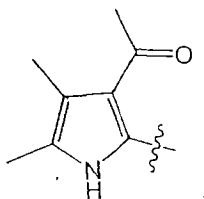
[0653] 按照式 I 或式 IV 的化合物的另一个实施方案, T 是:

[0654]



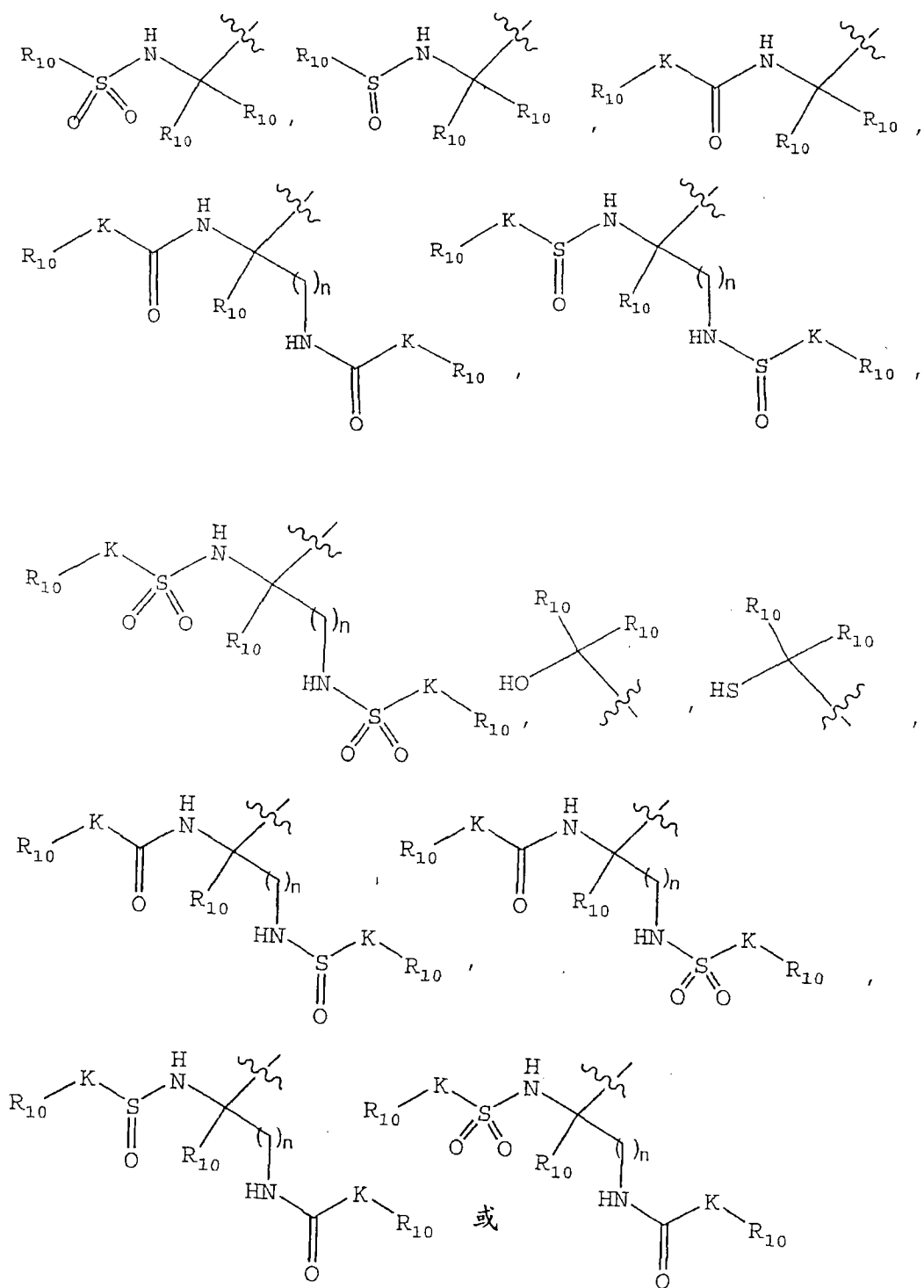
[0655] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案, T 是:

[0656]



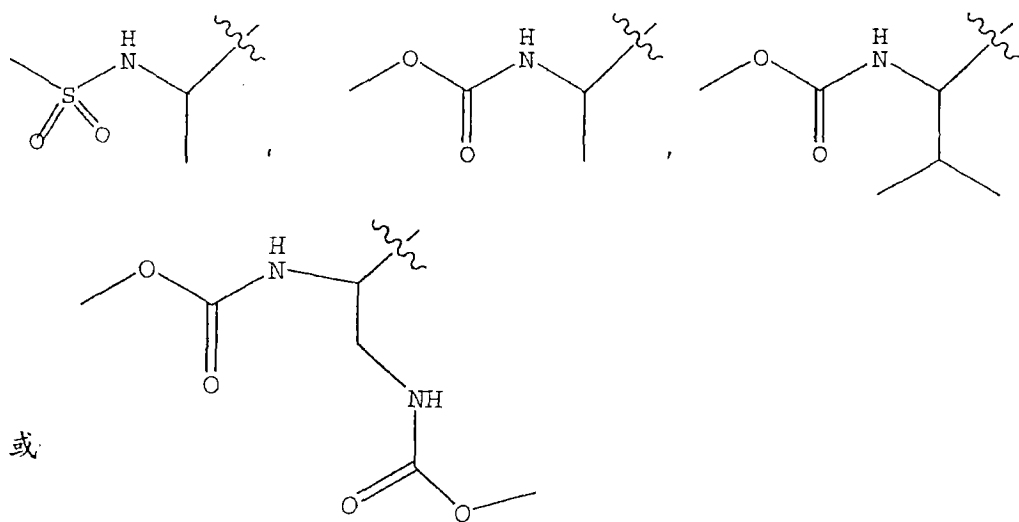
[0657] 按照式 I 或式 IV 的化合物的另一个实施方案, T 是:

[0658]



[0659] 按照式 I 或式 IV 的化合物的另一个实施方案, T 是:

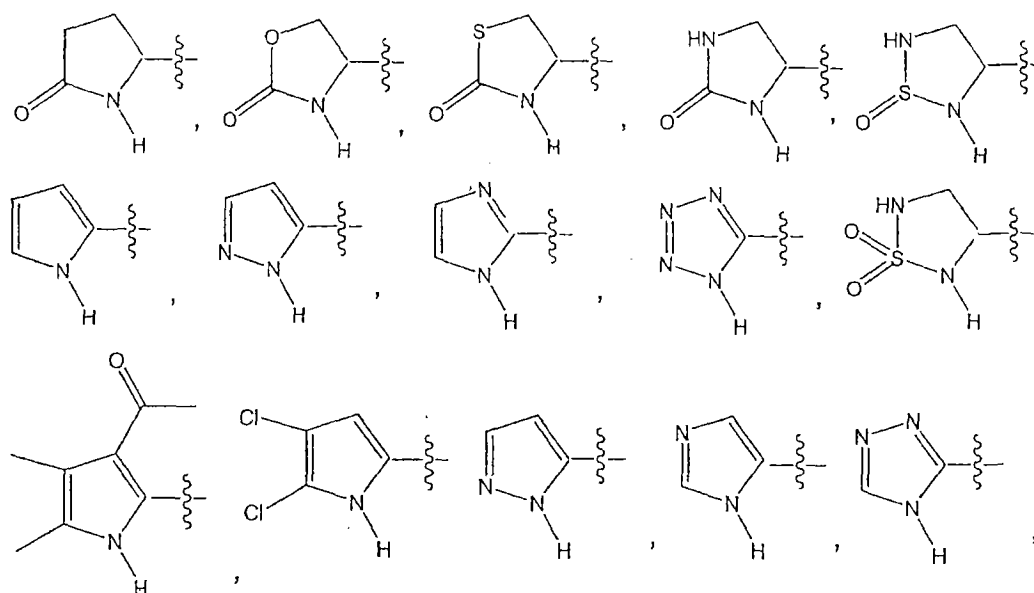
[0660]



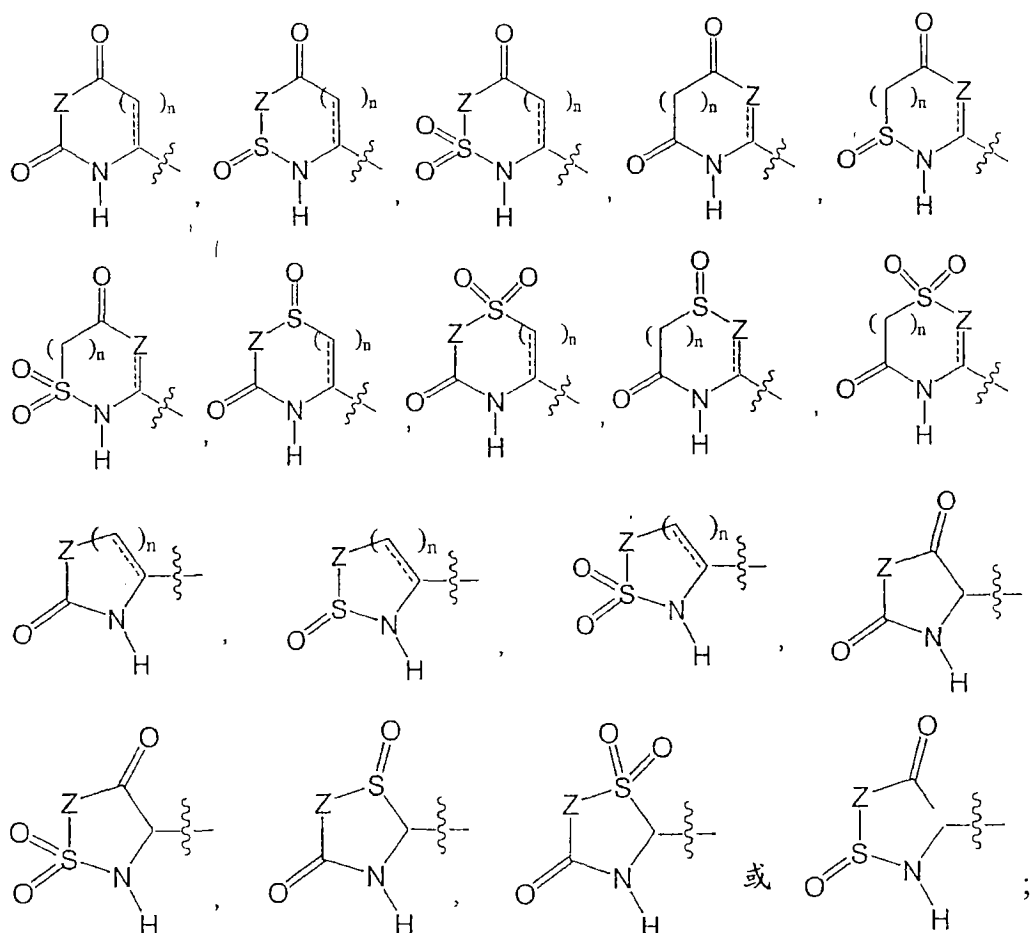
[0661] 按照式 I 或式 IV 的化合物的另一个实施方案, T 含有至少一个选自  $\text{-NH}_2$ 、 $\text{-NH-}$ 、 $\text{-OH}$  和  $\text{-SH}$  的氢键供体部分。

[0662] 按照式 I 或式 IV 的化合物的另一个实施方案, T 是:

[0663]



[0664]



[0665] 其中：

[0666] T 任选被至多 3 个 J 取代基取代，其中 J 如在权利要求 1 中所定义；

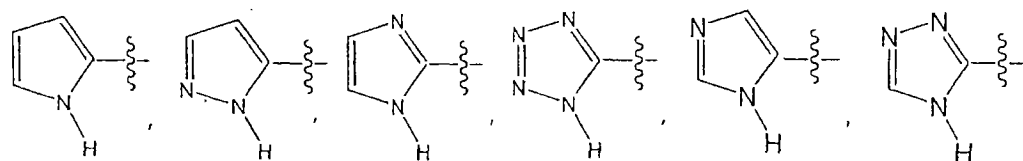
[0667] Z 独立地是 O、S、NR<sub>10</sub>、C(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>，其中 R<sub>10</sub> 如权利要求 1 中所定义；

[0668] n 独立地是 1 或 2；并且

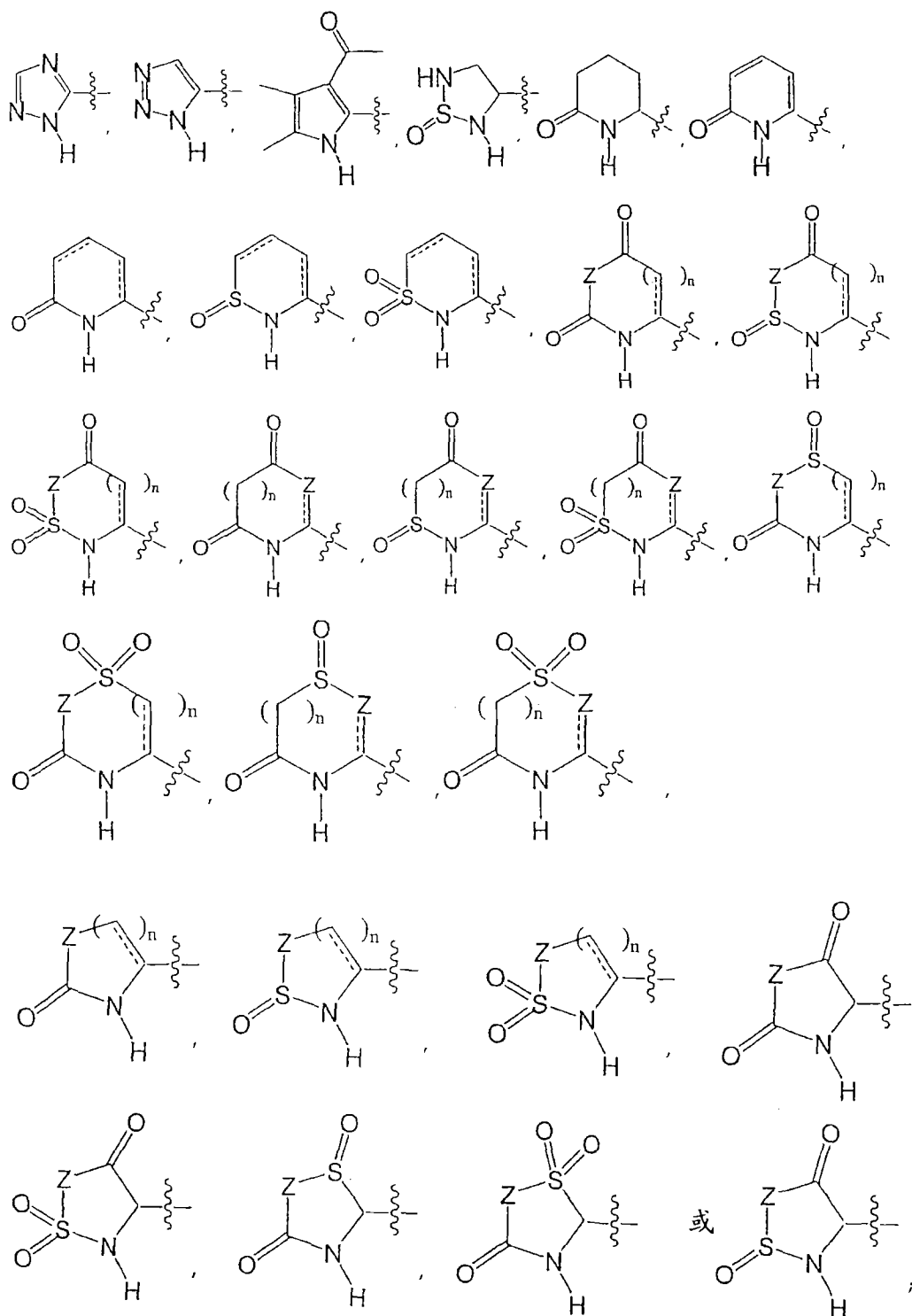
[0669] 独立地是单键或双键。

[0670] 按照式 I 或式 IV 的化合物的另一个实施方案，T 是：

[0671]



[0672]



[0673] 其中：

[0674] T 任选被至多 4 个 J 取代基取代，其中 J 如在权利要求 1 中所定义；

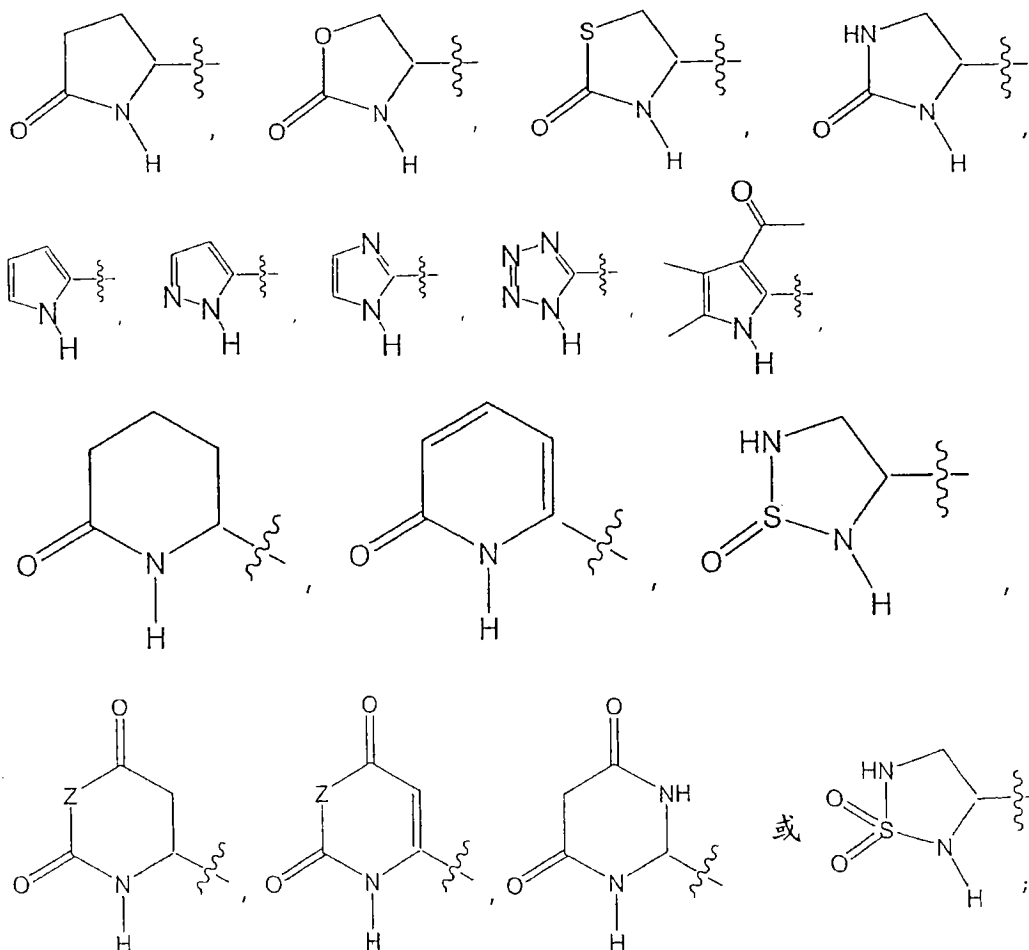
[0675] Z 独立地是 O、S、NR<sub>10</sub>、C(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、SO、SO<sub>2</sub>，其中 R<sub>10</sub> 如权利要求 1 中所定义；

[0676] n 独立地是 1 或 2；并且

[0677] 独立地是单键或双键。

[0678] 按照式 I 或式 IV 的化合物的另一个实施方案，T 是：

[0679]



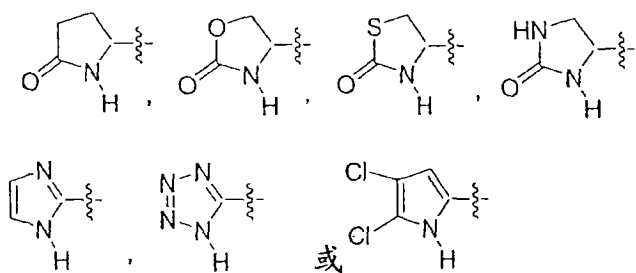
[0680] 其中：

[0681] T 任选被至多 4 个 J 取代基取代, 其中 J 如在权利要求 1 中所定义; 并且

[0682] Z 独立地是 O、S、NR<sub>10</sub>、C(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>、SO、SO<sub>2</sub>，其中 R<sub>10</sub> 如权利要求 1 中所定义。

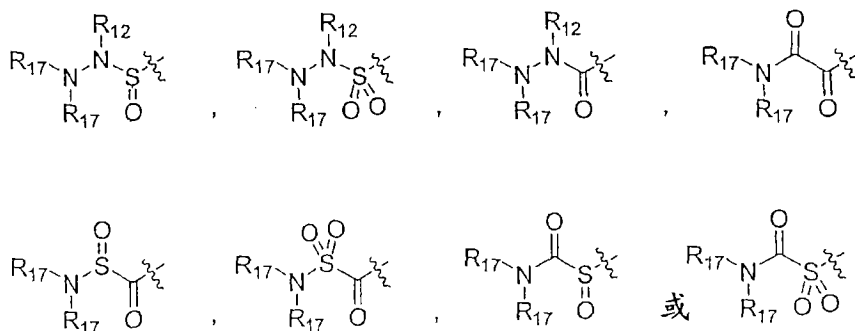
[0683] 按照式 I 或式 IV 的化合物的另一个实施方案,T 是:

[0684]



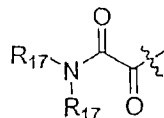
[0685] 按照式 I 或式 IV 的化合物的另一个实施方案, V-R-T 选自:

[0686]



[0687] 按照式 I 或式 IV 的化合物的另一个实施方案, V-R-T 是:

[0688]



[0689] 其中:

[0690] 一个  $R_{17}$  是氢; 并且

[0691] 一个  $R_{17}$  是:

[0692]  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-;

[0693]  $(C_1-C_{10})$ -芳基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-, 或

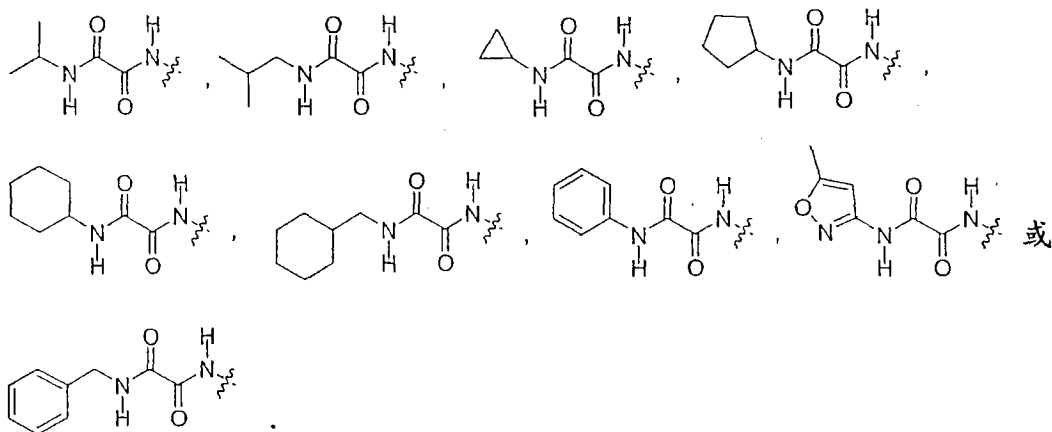
[0694]  $(C_6-C_{10})$ -环烷基或-环烯基-;

[0695] 其中  $R_{17}$  中的至多 3 个脂族基团的碳原子可以被选自 O、N、NH、S、SO 或  $SO_2$  的杂原子以化学稳定的排列方式所替代; 并且

[0696] 其中  $R_{17}$  任选被至多 3 个独立地选自 J 的取代基取代。

[0697] 按照式 I 或式 IV 的化合物的另一个实施方案, V-R-T 是:

[0698]



[0699] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案,  $R_2$  如果存在, 且  $R_4$  和  $R_8$  每个独立地是 H 或  $(C_1-C_3)$ -烷基。

[0700] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案,  $R_2$  如果存在, 且  $R_4$  和  $R_8$  每个是 H。

[0701] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案,  $R_8$  是氢, V 是  $-C(O)-$ , R 是一条键, 且 T 如本文实施方案中的任一项所定义。

[0702] 按照式 IV 的化合物的一个实施方案,  $R_8$  是氢, W 如本文实施方案中的任一项所定

义, V 是  $-C(O)-$ , R 是氧, 且 T 选自:

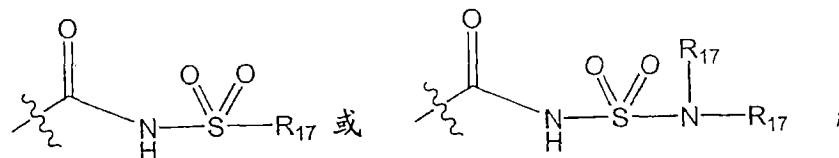
[0703]  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团,

[0704]  $(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基, 或

[0705]  $[(C_3-C_{10})$ -环烷基或-环烯基]- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团。

[0706] 按照式 I 或式 II 的化合物的另一个实施方案, W 是:

[0707]



[0708] 其中  $R_{17}$  是:

[0709] 氢-,

[0710]  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-,

[0711]  $(C_3-C_{10})$ -环烷基-或环烯基-,

[0712]  $[(C_3-C_{10})$ -环烷基-或环烯基]- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-,

[0713]  $(C_6-C_{10})$ -芳基-,

[0714]  $(C_6-C_{10})$ -芳基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-,

[0715]  $(C_3-C_{10})$ -杂环基-,

[0716]  $(C_3-C_{10})$ -杂环基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-,

[0717]  $(C_5-C_{10})$ -杂芳基-, 或

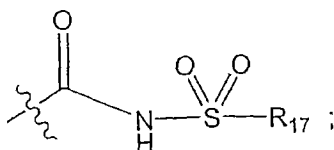
[0718]  $(C_5-C_{10})$ -杂芳基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-, 或

[0719] 其中与同一氮原子键合的两个  $R_{17}$  基团可以与氮原子一起任选地构成  $(C_3-C_{10})$ -元饱和或部分不饱和的、除该氮之外具有至多 2 个选自 N、NH、O、S、SO 和  $SO_2$  的其他杂原子的杂环系;

[0720] 其中  $R_{17}$  任选被至多 3 个 J 取代基取代。

[0721] 按照式 I 或式 II 的化合物的另一个实施方案, W 是:

[0722]



[0723] 其中  $R_{17}$  是:

[0724]  $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-,

[0725]  $(C_3-C_{10})$ -环烷基-或环烯基-,

[0726]  $[(C_3-C_{10})$ -环烷基-或环烯基]- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-,

[0727]  $(C_6-C_{10})$ -芳基-,

[0728]  $(C_6-C_{10})$ -芳基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-,

[0729]  $(C_3-C_{10})$ -杂环基-,

[0730]  $(C_3-C_{10})$ -杂环基- $(C_1-C_{12})$ -脂族基团-,

[0731]  $(C_5-C_{10})$ -杂芳基-, 或

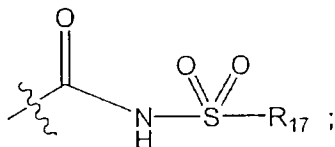
[0732] (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基 -(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-脂族基团 -, 或

[0733] 其中与同一氮原子键合的两个 R<sub>17</sub> 基团与该氮原子一起任选地构成 (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-元饱和和或部分不饱和的、除该氮之外具有至多 2 个选自 N、NH、O、S、SO 和 SO<sub>2</sub> 的其他杂原子的杂环系, 其中所述环任选被至多 3 个 J 取代基取代; 并且

[0734] 其中 R<sub>17</sub> 任选被至多 3 个 J 取代基取代。

[0735] 按照式 I 或式 II 的化合物的另一个实施方案, W 是:

[0736]



[0737] 其中 R<sub>17</sub> 是:

[0738] (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基 -,

[0739] (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基 -(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-脂族基团 -,

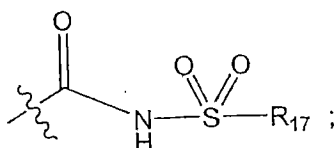
[0740] (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基 -, 或

[0741] (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基 -(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-脂族基团 -,

[0742] 其中 R<sub>17</sub> 任选被至多 3 个 J 取代基取代。

[0743] 按照式 I 或式 II 的化合物的另一个实施方案, W 是:

[0744]



[0745] 其中 R<sub>17</sub> 是:

[0746] (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基 -,

[0747] (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基 -(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-脂族基团 -,

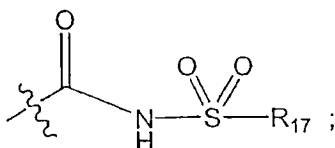
[0748] (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基 -, 或

[0749] (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 杂芳基 -(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-脂族基团 -,

[0750] 且 R<sub>17</sub> 是未取代的。

[0751] 按照式 I 或式 II 的化合物的另一个实施方案, W 是:

[0752]



[0753] 其中 R<sub>17</sub> 是:

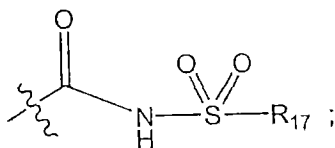
[0754] (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基 -,

[0755] (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-芳基 -(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-脂族基团 -,

[0756] 其中 R<sub>17</sub> 任选被至多 3 个 J 取代基取代。

[0757] 按照式 I 或式 II 的化合物的另一个实施方案, W 是:

[0758]



[0759] 其中  $R_{17}$  是：

[0760]  $(C_6-C_{10})$ -芳基-，

[0761]  $(C_6-C_{10})$ -芳基- $(C_1-C_{12})$ 脂族基团-，

[0762] 且  $R_{17}$  是未取代的。

[0763] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案，J 是卤素， $-OR'$ ， $-NO_2$ ， $-CF_3$ ， $-OCF_3$ ， $-R'$ ，氧代，1,2-亚甲基二氧基， $-N(R')_2$ ， $-SR'$ ， $-SOR'$ ， $-SO_2R'$ ， $-C(O)R'$ ， $-COOR'$ ， $-CON(R')_2$ ， $-N(R')COR'$ ， $-N(COR')COR'$ ， $-CN$ ，或  $-SO_2N(R')_2$ 。

[0764] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案， $J_2$  是卤素， $-OR'$ ， $-NO_2$ ， $-CF_3$ ， $-OCF_3$ ， $-R'$ ，氧代，1,2-亚甲基二氧基， $-N(R')_2$ ， $-SR'$ ， $-SOR'$ ， $-SO_2R'$ ， $-C(O)R'$ ， $-COOR'$ ， $-CON(R')_2$ ， $-N(R')COR'$ ， $-N(COR')COR'$ ， $-CN$ ，或  $-SO_2N(R')_2$ 。

[0765] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案，在 J 和  $J_2$  中，卤素是氯或氟。在另一个实施方案中，卤素是氟。

[0766] 按照式 I 或式 II 的化合物的另一个实施方案， $R_{1'}$  是 H。

[0767] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案， $R_{13'}$  是 H。

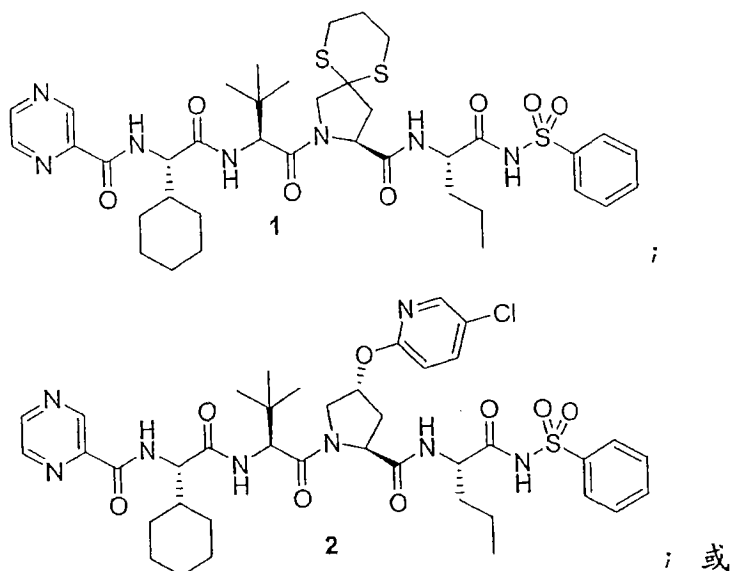
[0768] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案， $R_{11'}$  是 H。

[0769] 按照式 I、式 II 或式 IV 的化合物的另一个实施方案， $R_{12}$  是 H。

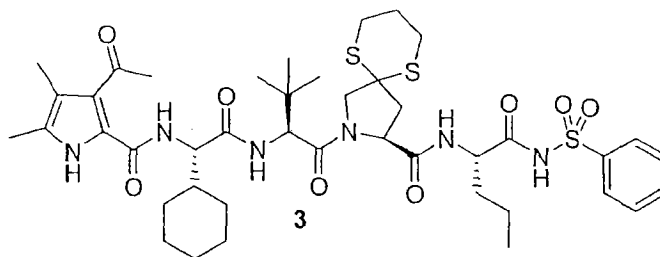
[0770] 本发明的另一个实施方案提供了一种制备本发明化合物的方法。这些方法描述在反应路线和实施例 1 中。

[0771] 按照式 I 化合物的另一个实施方案，该化合物是：

[0772]



[0773]



[0774] 本发明的化合物可以含有一个或多个不对称碳原子,并因此可以以消旋体和外消旋混合物、单一对映体、非对映体混合物和单一非对映体的形式出现。很明显,这些化合物的所有这类异构形式包括在本发明范围内。每个立体异构的碳可以是 R 或 S 构型。

[0775] 在另一个实施方案中,本发明的化合物具有化合物 1-3 中所描述的结构和立体化学。

[0776] 上述列举的实施方案中的任一项,包括上述种类中的那些实施方案,可以组合产生本发明的另一种实施方案。

[0777] 随后用于反应路线、制备和实施例中的缩写是:

[0778] THF :四氢呋喃

[0779] DMF :N, N- 二甲基甲酰胺

[0780] EtOAc :乙酸乙酯

[0781] AcOH :乙酸

[0782] NMM :N- 甲基吗啉

[0783] NMP :N- 甲基吡咯烷酮

[0784] EtOH :乙醇

[0785] t-BuOH :叔丁醇

[0786] Et<sub>2</sub>O :乙醚

[0787] DMSO :二甲亚砜

[0788] DCCA :二氯乙酸

[0789] DIEA :二异丙基乙胺

[0790] MeCN :乙腈

[0791] TFA :三氟乙酸

[0792] DBU :1,8- 二氮杂双环 [5.4.0] 十一 -7- 烯

[0793] DEAD :氮杂二羧酸二乙酯

[0794] HOBt :1- 羟基苯并三唑水合物

[0795] HOAt :1- 羟基 -7- 氮杂苯并三唑

[0796] EDC :1-(3- 二甲基氨基丙基 )-3- 乙基碳酰亚胺盐酸盐

[0797] Boc :叔丁氧羰基

[0798] Boc<sub>2</sub>O :二碳酸二叔丁基酯

[0799] Cbz :苄氧羰基

[0800] Cbz-Cl :氯甲酸苄基酯

[0801] Fmoc :9- 芴基甲氧基羰基

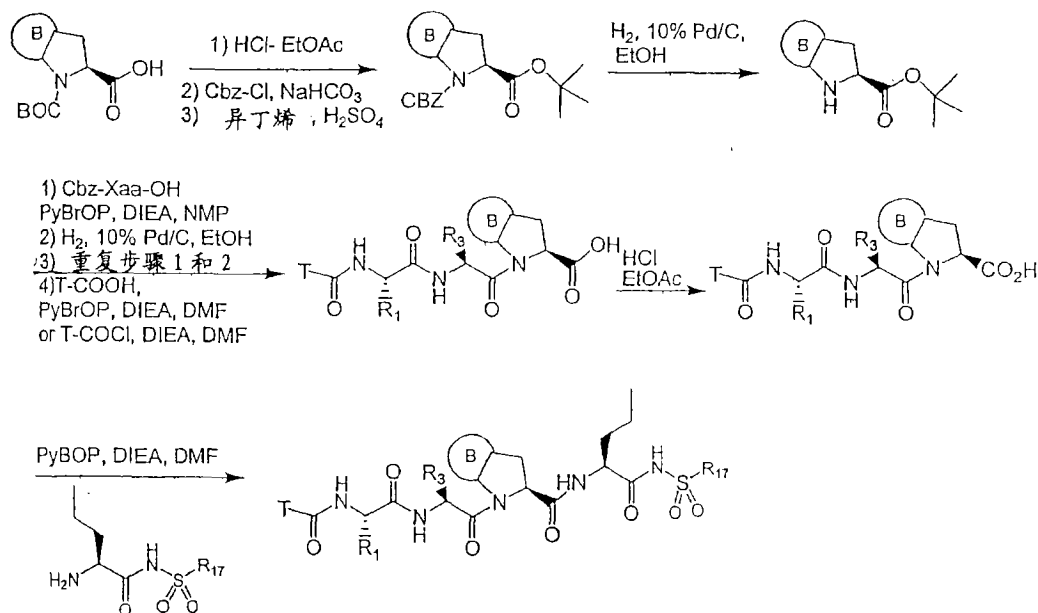
[0802] Chg :环己基甘氨酸

- [0803] t-BG :叔丁基甘氨酸  
 [0804] mCBPA :3- 氯过苯甲酸  
 [0805] DAST :三氟化(二乙基氨基)硫  
 [0806] TEMPO :2,2,6,6- 四甲基-1- 哌啶基氧基,自由基  
 [0807] PyBOP :三(吡咯烷基)溴化磷鎓六氟磷酸盐  
 [0808] TBTU 或 HATU :2-(1H- 苯并三唑-1- 基)-1,1,3,3- 四甲基脒鎓四氟硼酸盐  
 [0809] DMAP :4- 二甲基氨基吡啶  
 [0810] AIBN :2,2'- 偶氮二异丁腈  
 [0811] DMEM :杜尔贝科 (Dulbecco' s) 最低必需培养基  
 [0812] PBS :磷酸缓冲盐水  
 [0813] rt 或 RT :室温  
 [0814] ON :过夜  
 [0815] ND :不确定  
 [0816] MS :质谱  
 [0817] LC :液相色谱  
 [0818] 常规合成方法 :

[0819] 通常,本发明的化合物可以通过本领域技术人员已知的方法制备。下面的反应路线 1-19 举例说明了本发明化合物的合成路线。可以利用对于普通熟练的有机化学工作者来说显而易见的其它同等的反应路线合成各种分子部分,如下面常规反应路线和随后的制备实施例所举例说明的那样。

[0820] 反应路线 1 :

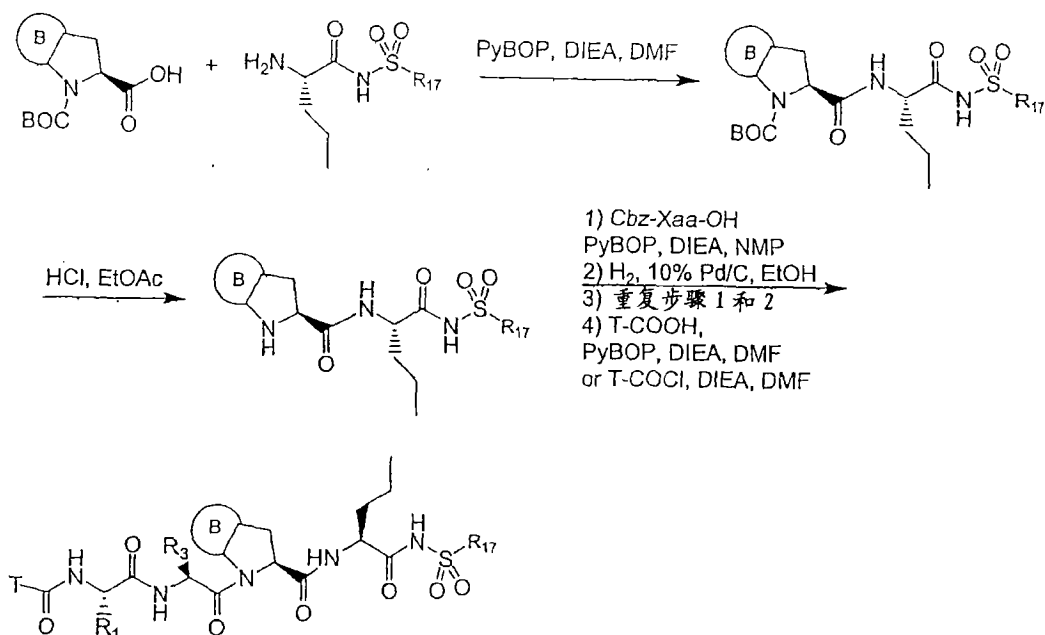
[0821]



[0822] 上述反应路线 1 提供了用于制备式 I、式 II 或式 IV 的化合物的常规途径,其中 T、R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>17</sub> 和环 B 如本文实施方案中的任一项所定义。本领域技术人员可以理解,按照反应路线 1 可以制备式 IV 的化合物,其中在化合物组装期间偶联了一个较小的 Cbz-Xaa-OH 基团。

[0823] 反应路线 2:

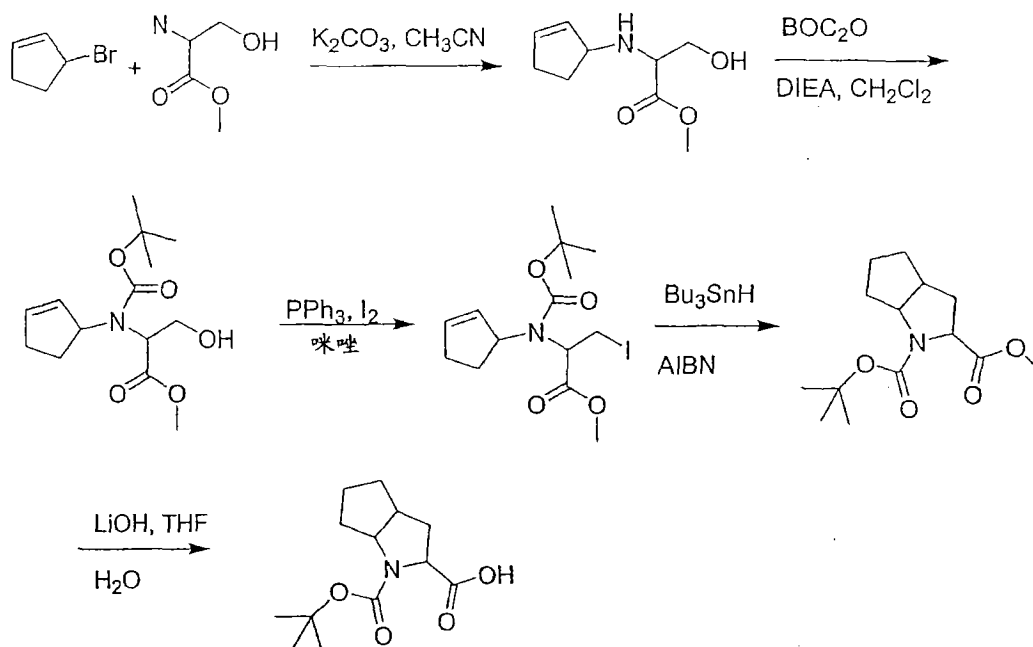
[0824]



[0825] 上述反应路线 2 提供了用于制备式 I、式 II 或式 IV 化合物的另一种常规途径,其中 T、R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>17</sub> 和环 B 如本文实施方案中的任一项所定义。本领域技术人员可以理解,按照反应路线 2 可以制备式 IV 的化合物,其中在化合物组装期间偶联了一个较小的 CBz-Xaa-OH 基团。

[0826] 反应路线 3:

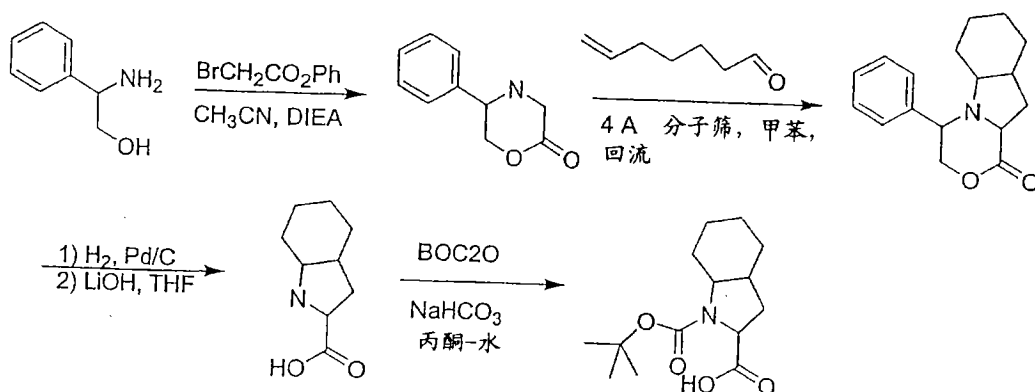
[0827]



[0828] 与上述反应路线 3 组合,反应路线 1 或 2 提供了另一种用于制备式 I、式 II 或式 IV 化合物的一般方法。

[0829] 反应路线 4:

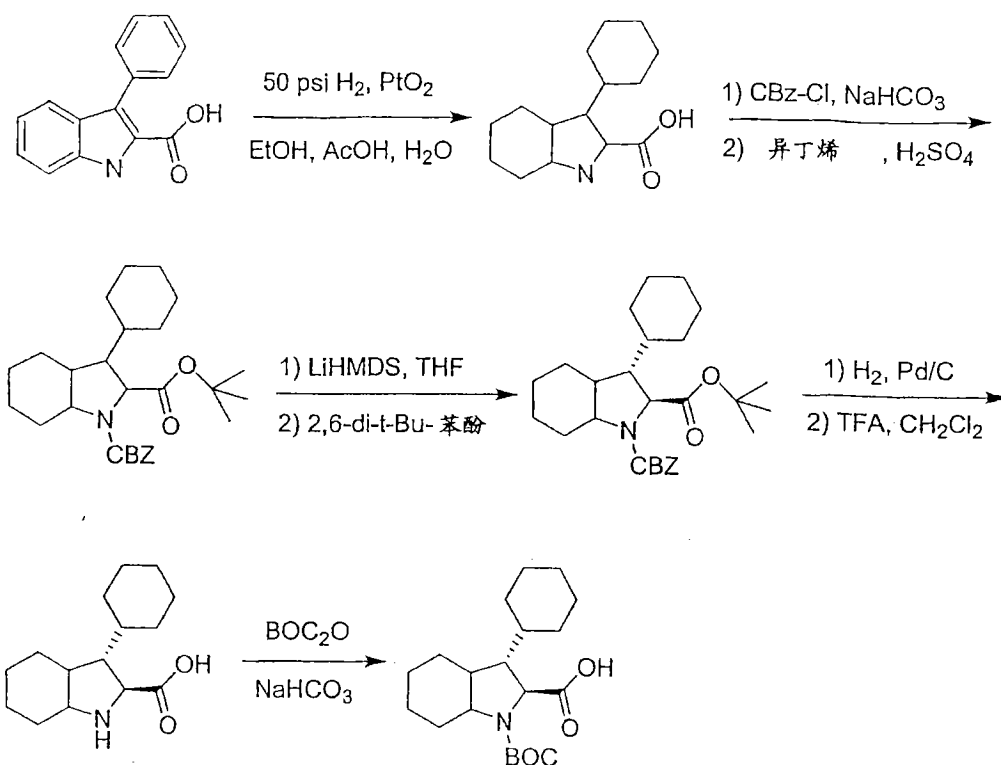
[0830]



[0831] 与上述反应路线 4 相组合, 反应路线 1 或 2 提供了另一种用于制备式 I、式 II 或式 IV 化合物的一般方法。

[0832] 反应路线 5 :

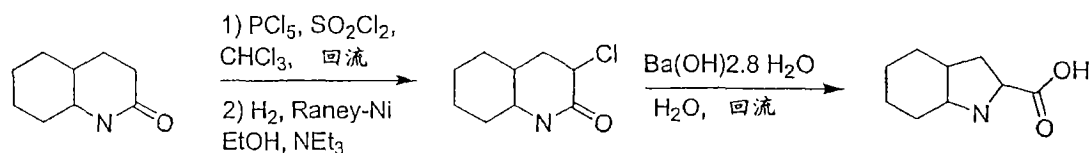
[0833]



[0834] 与上述反应路线 5 相组合, 反应路线 1 或 2 提供了另一种用于制备某些式 I、式 II 或式 IV 化合物的一般方法。

[0835] 反应路线 6 :

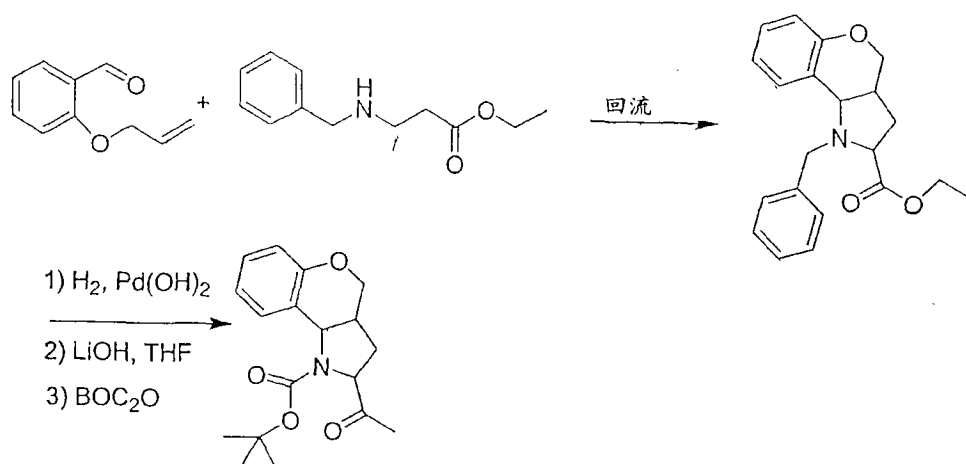
[0836]



[0837] 与上述反应路线 6 相组合, 反应路线 1 或 2 提供了另一种用于制备式 I、式 II 或式 IV 化合物的常规途径。

[0838] 反应路线 7 :

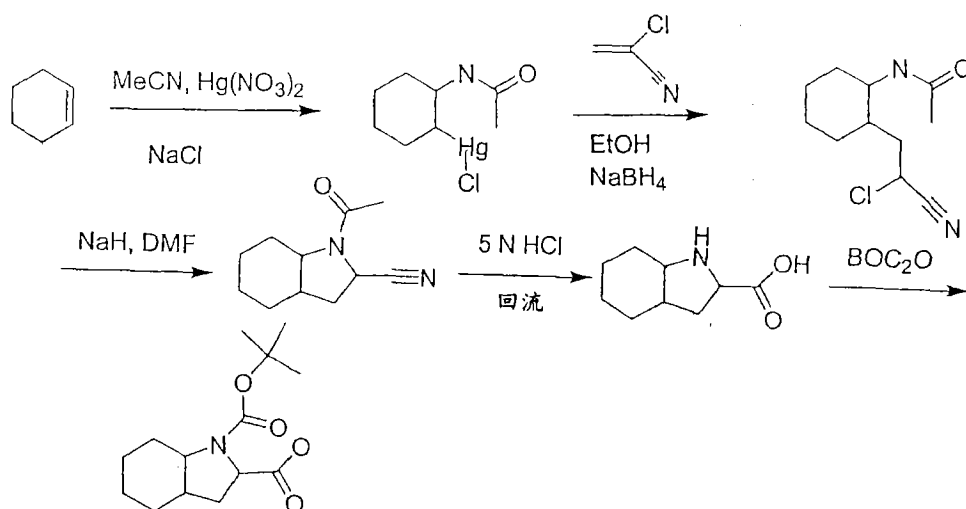
[0839]



[0840] 与上述反应路线 7 相组合, 反应路线 1 或 2 提供了另一种用于制备某些式 I、式 II 或式 IV 化合物的一般方法。

[0841] 反应路线 8 :

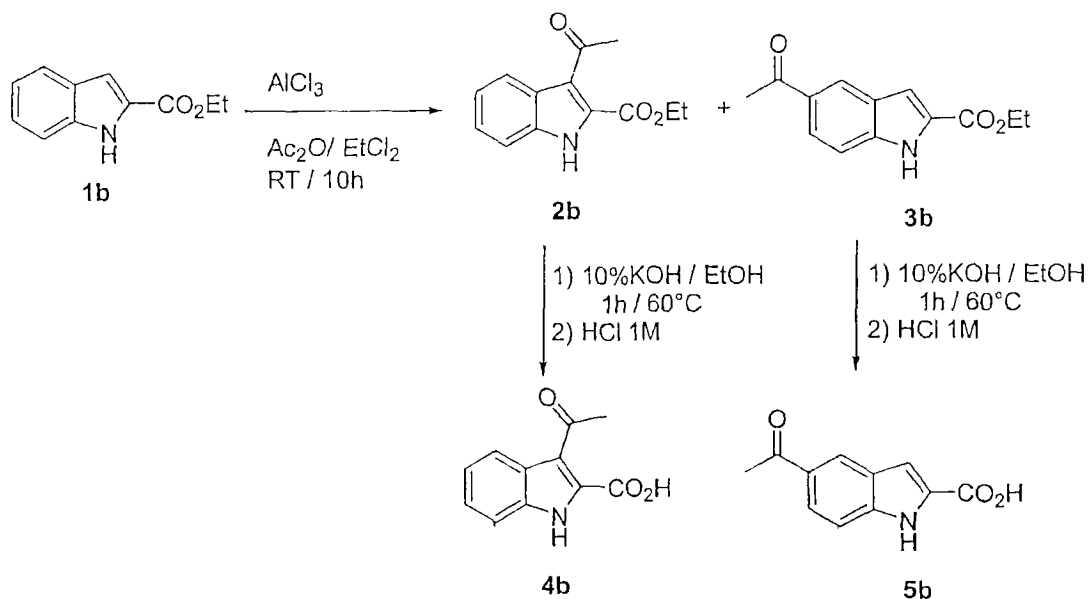
[0842]



[0843] 与上述反应路线 8 相组合, 反应路线 1 或 2 提供了又一个用于制备式 I、式 II 或式 IV 化合物的一般方法。

[0844] 反应路线 9 :

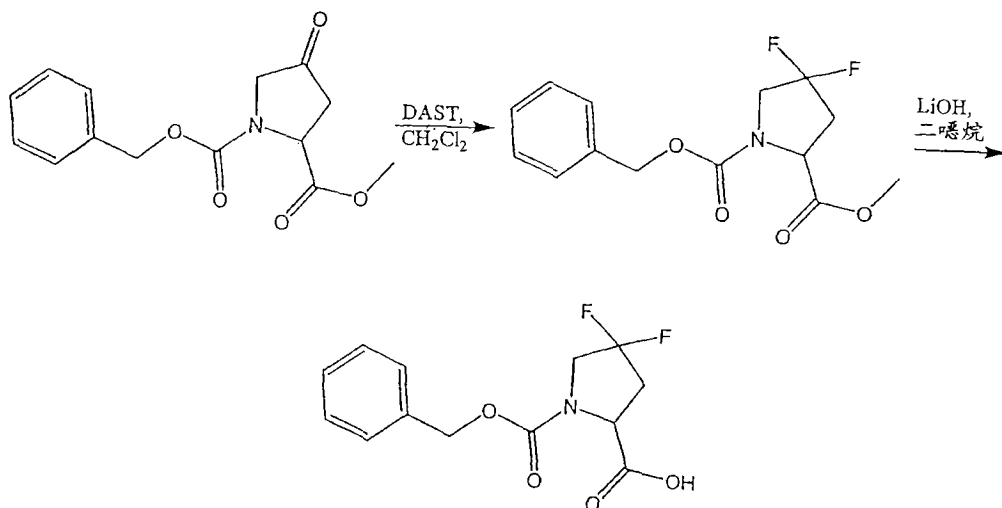
[0845]



[0846] 与上述反应路线 9 相组合中,反应路线 1 或 2 提供了一种用于制备式 I、式 II 或式 IV 化合物的一般方法。

[0847] 反应路线 10:

[0848]

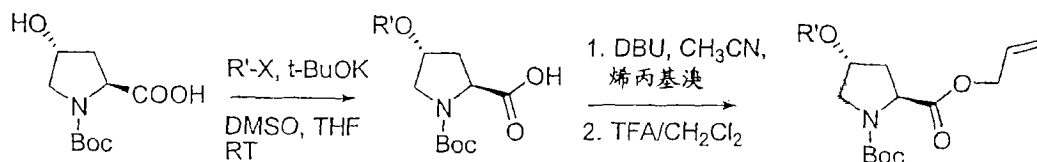


[0849]

[0850] 与上述反应路线 10 相组合,反应路线 1 或 2 提供了一种用于制备式 I、式 II 或式 IV 化合物的一般方法。

[0851] 反应路线 11:

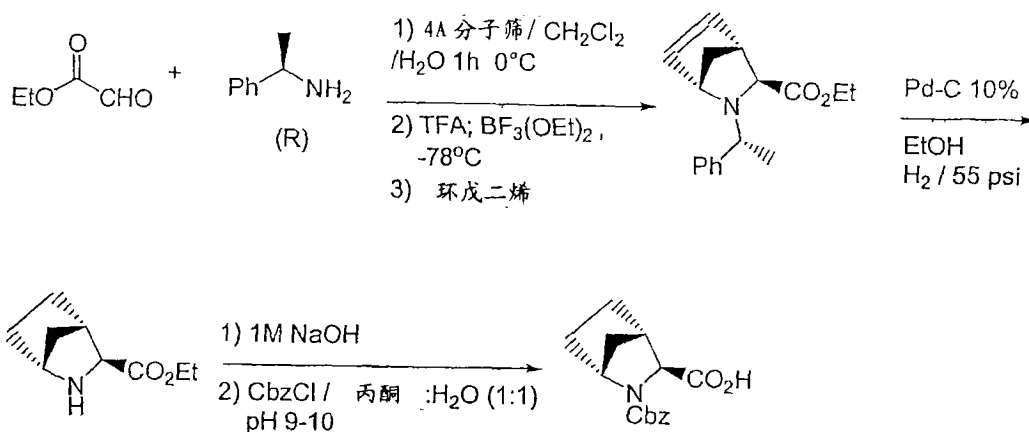
[0852]



[0853] 与上述反应路线 11 相组合,反应路线 1 或 2 提供了一种用于制备式 I、式 II 或式 IV 化合物的一般方法。

[0854] 反应路线 12:

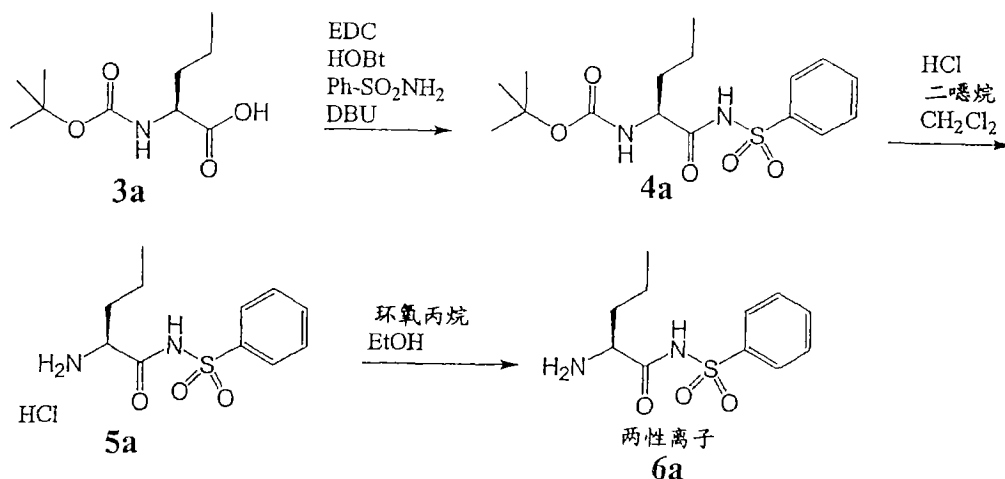
[0855]



[0856] 反应路线 12 描述了使人感兴趣的另一种 P2 的合成路线。与上述反应路线 12 相组合,反应路线 1 或 2 提供了一种用于制备式 I、式 II 或式 IV 化合物的一般方法。

[0857] 反应路线 13 :

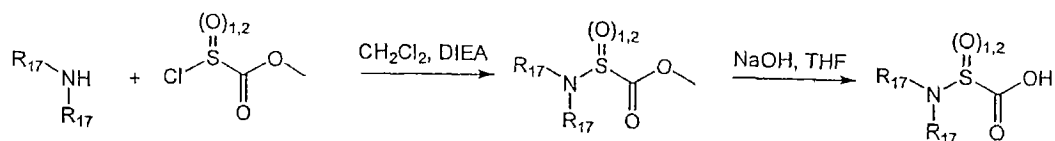
[0858]



[0859] 上述反应路线 13 提供了一种使用 Bioorg. & Med. Chem., 11, pp. 2551-2568 (2003) 中所描述的方法来制备氨基磺酰胺 6a 的合成反应路线。

[0860] 反应路线 14 :

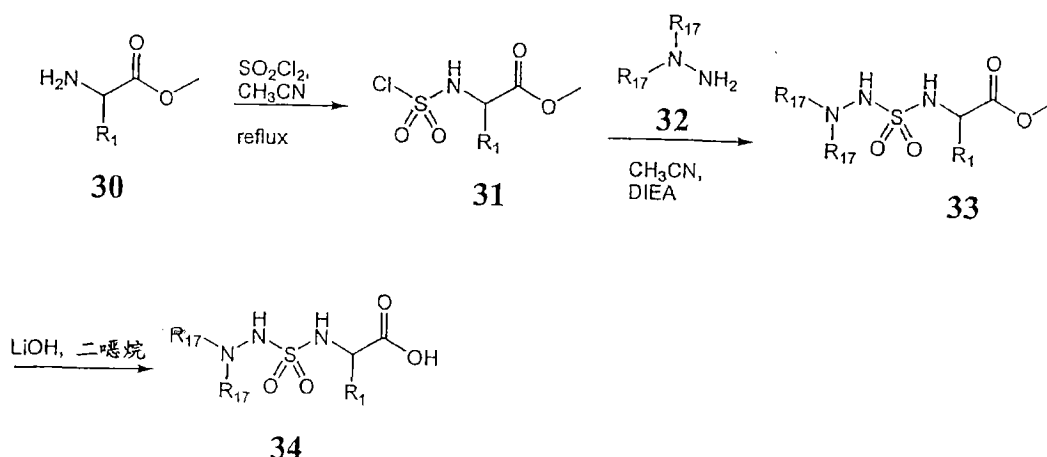
[0861]



[0862] 上述反应路线 14 提供了一种用于制备化合物的常规途径,化合物中 V-R-T 如上所述,且  $\text{R}_{17}$  如本文实施方案的任一项中所述。其中,可商业购买的胺与磺酰氯缩合,然后在碱性条件下水解,形成中间体酸。使用反应路线 1 或 2 列出的方法,酸可以进一步转变为式 I 或式 IV 的化合物。

[0863] 反应路线 15 :

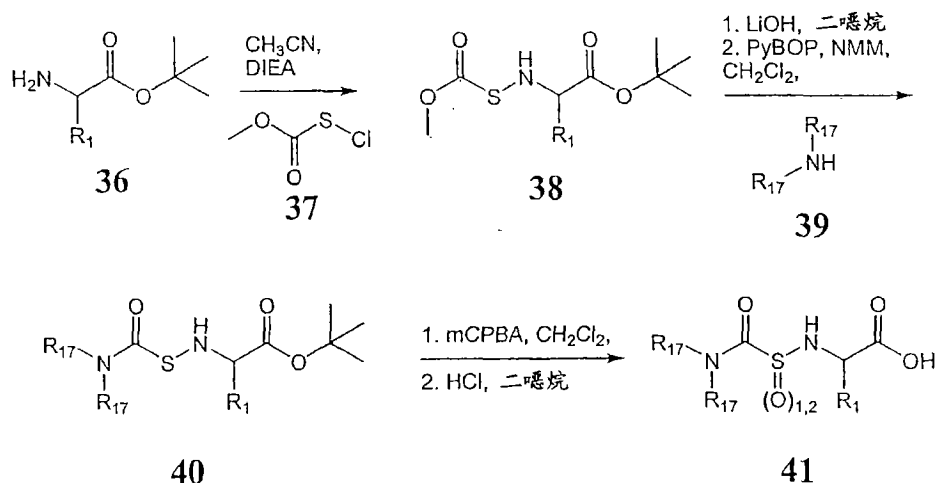
[0864]



[0865] 上述反应路线 15 提供了制备式 I 化合物的常规途径, 其中 V-R-T 如上所述,  $R_{17}$  和  $R_1$  如本文实施方案中的任一项所述。其中, 按照 Kempf, D. J. 等人 *J. Med. Chem.*, pp. 320-330 (1993) 所描述的方法, 可商业购买的氨基酸酯 30 转变为相应的 N-氯磺酰基酯 31。31 与可商业购买的胍 32 偶联, 而后水解得到酸 34。使用上述反应路线 1 和 2 列出的方法, 酸 34 可以转变为式 I 的化合物。本领域技术人员可以理解, 式 IV 的化合物可以按照这种方法和在反应路线 1 和 2 中所描述的方法、使用合适的原料来制备。例如, 在上述反应路线中, 化合物 30 中的  $R_1$  被  $R_{13}$  替代, 其中  $R_{13}$  如本文实施方案中的任一项所述。

[0866] 反应路线 16:

[0867]

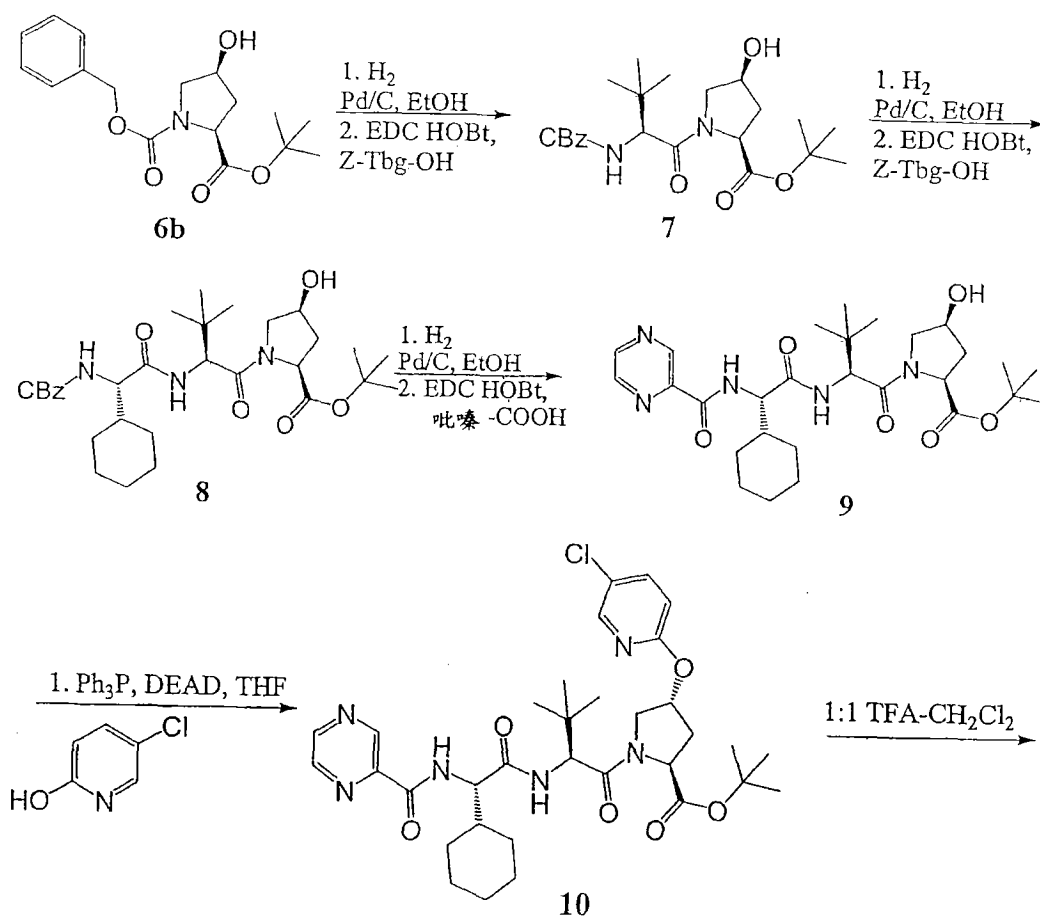


[0868] 上述反应路线 16 提供了制备化合物的常规途径, 其中 V-R-T 如上所述, 且  $R_{17}$  和  $R_1$  如本文实施方案中的任一项所述。氯代酯 37 是按照 *J. Org. Chem.*, pp. 2624-2629 (1979) 所描述的方法制备的。可商业购买的氨基叔丁基酯 36 与氯化物 37 偶联得到磺酰胺 38。混合酯 38 的碱性水解、而后与可商业购买的胺 39 偶联, 得到中间体酯 40。用一当量的 mCPBA 氧化得到亚砷 41, 其中 V 是  $-S(O)_1-$ 。

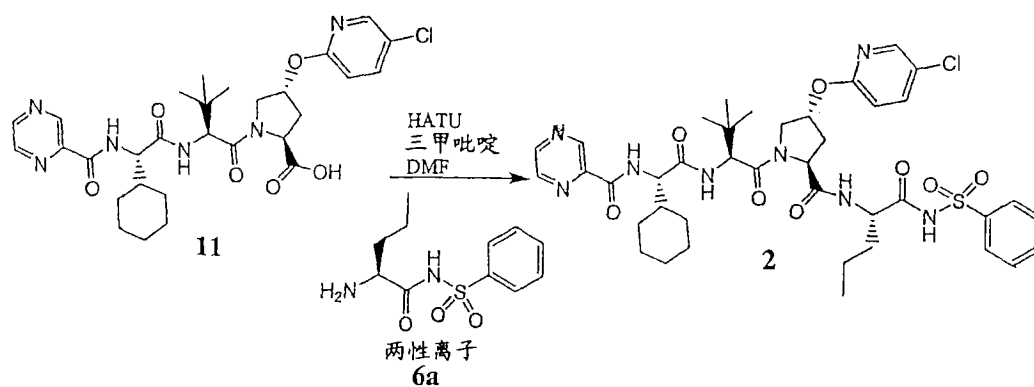
[0869] 或者, 用两个当量的 mCPBA 氧化得到砷 41, 其中 V 是  $-S(O)_2-$ 。叔丁基酯 40 的酸性水解得到酸 41, 可以按照上述反应路线 1 和 2 列出的方法进一步将其加工为式 I 或式 II 的化合物。本领域技术人员可以理解, 式 IV 的化合物可以按照这种方法和在反应路线 1 和 2 中所描述的方法、使用合适的原料来制备。例如, 在上述反应路线中, 化合物 36 中的  $R_1$  被  $R_{13}$  替代, 其中  $R_{13}$  如本文实施方案中的任一项所述。

[0870] 反应路线 17:

[0871]



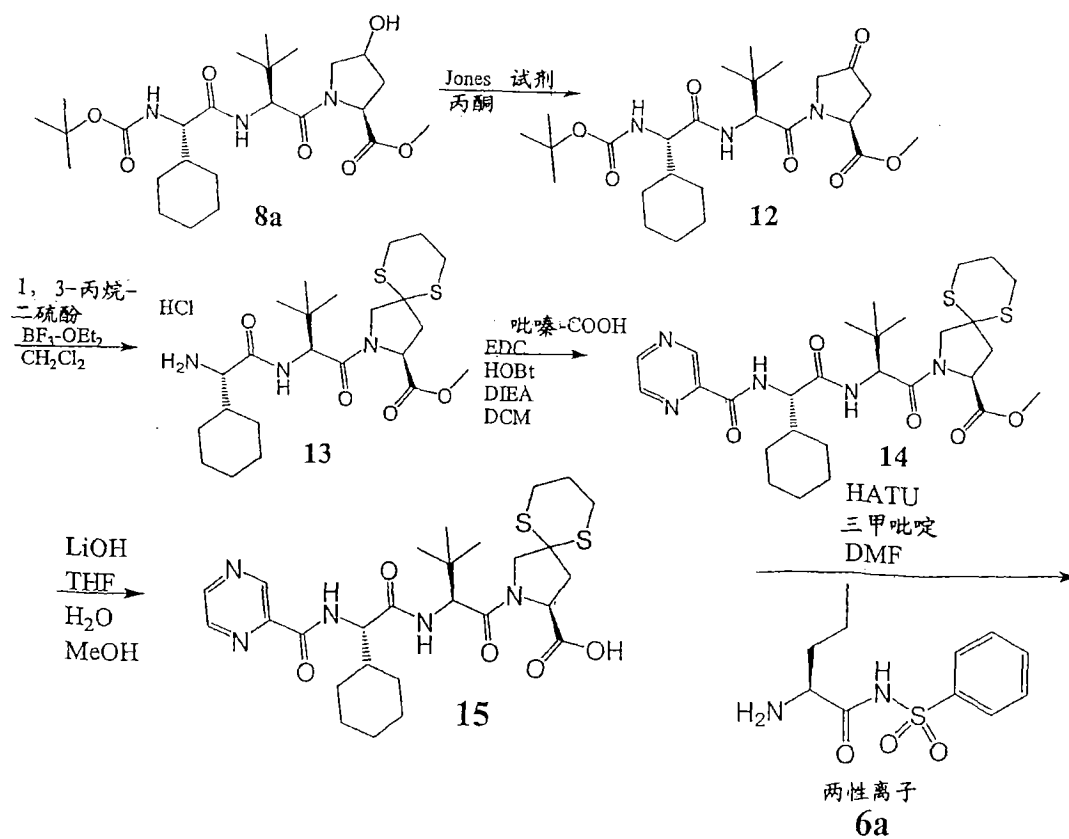
[0872]



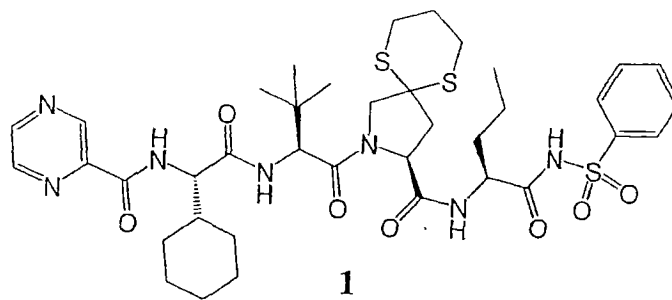
[0873] 上述反应路线 17 提供了一种由可商业购买的起始原料 (6b) 制备化合物 2 的途径。

[0874] 反应路线 18:

[0875]



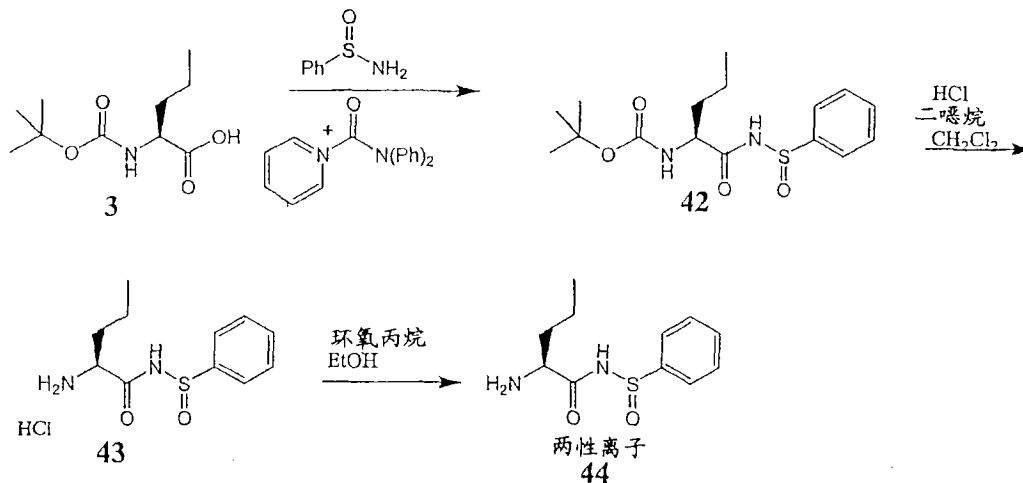
[0876]



[0877] 反应路线 18 提供了由中间体 8a 制备化合物 1 的常规途径。中间体 8a 是按照列于反应路线 17 中的方法、使用合适的 Boc 保护的氨基酸代替 Cbz 保护的氨基酸来制备的。

[0878] 反应路线 19：

[0879]



[0880] 上述反应路线 19 提供了一种使用 J. Med. Chem., 33(9)pp. 2437-2451(1990) 中所描述的方法来制备氨基亚磺酰胺中间体 44 的合成反应路线。使用反应路线 1 或 2 列出的方法, 中间体 44 可以进一步转变为式 I、式 II 或式 IV 的化合物。

[0881] 通过上述反应路线 1 和 2 制备各种其它任选被取代的多环氮杂杂环基中间体来制备式 I、式 II 或式 IV 的化合物, 可以通过 PCT 出版物 W002/18369( 引用作为参考 ) 中描述的方法来完成。

[0882] 各种 3、4 和 5- 取代的脯氨酸类似物, 既可以商业购买、也可以按照已知的文献方法制备。例如, 某些使人感兴趣的 3- 取代的脯氨酸类似物, 可以按照 Holladay, M. W. 等人, J. Med. Chem., 34, pp. 457-461(1991) 的方法来制备。另外, 各种 3, 4- 二取代的脯氨酸类似物可以按照 Kanamasa, S. 等人, J. Org. Chem., 56, pp. 2875-2883(1991) 的方法来制备。在涉及 3, 4 或 5- 取代的脯氨酸或 3, 4- 二取代的脯氨酸的每个合成法中, 可以通过上述在制备式 I、式 II 或式 IV 化合物的反应路线 1 或 2 中所定义的途径, 将中间体进一步进行加工。

[0883] 尽管在下面描绘和描述了某些实施方案, 应理解, 本发明的化合物可以按照通常上面描述的方法、使用通常对于普通技术人员可获得的起始原料进行制备。

[0884] 本发明的另一个实施方案提供了一种包含式 I、式 II 或式 IV 化合物或其药学可接受的盐或其盐的混合物的药物组合物。按照另一个实施方案, 式 I、式 II 或式 IV 的化合物, 以有效减少加载到样品或在患者中的病毒的量存在, 其中所述病毒将病毒生活周期所必需的丝氨酸蛋白酶编码, 以及可药用载体。

[0885] 如果在这些组合物中使用本发明化合物的药学可接受的盐, 优选那些盐衍生自无机或有机酸和碱。包括在这种酸性盐之中的是下列: 乙盐酸, 己二酸盐, 藻酸盐, 天冬氨酸盐, 苯甲酸盐, 苯磺酸盐, 硫酸氢盐, 丁酸盐, 柠檬酸盐, 樟脑酸盐, 樟脑磺酸盐, 环戊烷-丙酸盐, 二葡萄糖酸盐, 十二烷基硫酸盐, 乙磺酸盐, 富马酸盐, 葡庚酸盐, 甘油磷酸盐, 半硫酸盐, 庚酸盐, 己酸盐, 盐酸盐, 氢溴酸盐, 氢碘酸盐, 2- 羟基乙磺酸盐, 乳酸盐, 马来酸盐, 甲磺酸盐, 2- 萘磺酸盐, 烟酸盐, 草酸盐, 双羟萘酸盐, 果胶酯酸盐 (pectinate), 过硫酸盐, 3- 苯基-丙酸盐, 苦味酸盐, 特戊酸盐, 丙酸盐, 琥珀酸盐, 酒石酸盐, 硫氰酸盐, 甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。碱盐包括铵盐, 碱金属盐例如钠和钾盐, 碱土金属盐例如钙和镁盐, 与有机碱成的盐例如二环己基胺盐、N- 甲基-D- 葡萄糖胺, 和与氨基酸例如精氨酸、赖氨酸等等成的盐。

[0886] 同样, 含有碱性氮的基团可以用低级烷基卤化物类试剂进行季铵化, 例如甲基、乙基、丙基和丁基氯、溴和碘; 二烷基硫酸盐, 例如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐, 长链卤化物例如癸基、月桂基、十四烷基和硬脂酰氯、溴和碘, 芳烷基卤化物, 例如苄基和苯乙基溴及其它。从而得到水或油溶的或可分散的产物。

[0887] 在本发明的组合物和方法中使用的化合物, 也可以通过添加合适的官能团来进行改进, 这样可以增加有选择性的生物学特性。这种改进在本领域是已知的, 并且包括那些可提高对于所给予的生物学体系 (例如血液, 淋巴系统, 中枢神经系统) 的生物学渗透、提高口服有效率、提高溶解性以便通过注射给药、改变新陈代谢和改变排泄速率的改进。

[0888] 可以在这些组合物中使用的药学可接受的载体包括, 但不局限于: 离子交换树脂, 氧化铝, 硬脂酸铝, 卵磷脂, 血清蛋白, 例如人血清白蛋白, 缓冲物质例如磷酸盐, 甘氨酸, 山梨酸, 山梨酸钾, 饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物, 水, 盐或电解液, 例如硫酸鱼精蛋白,

磷酸氢二钠, 磷酸氢钾, 氯化钠, 锌盐, 胶态二氧化硅, 三硅酸镁, 聚乙烯基吡咯烷酮, 纤维素-基物质, 聚乙二醇, 羧甲基纤维素钠, 聚丙烯酸酯, 石蜡, 聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段共聚物, 聚乙二醇和羊毛脂。

[0889] 按照另一个实施方案, 将本发明的组合物进行配制, 用于哺乳动物的药学给药。在一个实施方案中, 所述哺乳动物是人。

[0890] 本发明的这种药物组合物可以通过口服、胃肠外、吸入喷雾剂、局部、直肠、鼻、含服、阴道或通过嵌入式储库进行给予。本文中使用的术语“肠胃外的”包括皮下的、静脉内的、肌肉内的、关节内的、滑液内的、胸骨内的、鞘内的、肝内的、损害内的和颅内的注射或输液技术。优选, 组合物以口服或静脉内的方式给予。

[0891] 本发明组合物的无菌注射形式可以是水性的或油性的悬浮液。这些悬浮液可以按照本领域已知的技术、使用合适的分散或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌注射制剂还可以是在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬浮液, 例如在 1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的赋形剂和溶剂是水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。另外, 通常使用无菌的不挥发油作为溶剂或悬浮介质。为此目的, 可以使用任何温和的不挥发油包括合成的单-或二酸甘油酯。脂肪酸, 例如油酸和其甘油酯衍生物可有效用于注射剂的制备, 例如天然的药学-可接受的油类, 比如橄榄油或蓖麻油, 特别是它们的聚氧乙烯化形式。油溶液或悬浮液还可以含有长链醇稀释剂或分散剂, 例如羧甲基纤维素或类似的分散剂, 它们通常用在药学可接受的剂型包括乳剂和悬浮液的制剂中。为制剂的目的也可以使用其它通常使用的表面活性剂, 例如 Tweens、Spans 及其它乳化剂或生物利用度增强剂, 它们通常用于制备药学可接受的固体、液体, 或其它剂型。

[0892] 在一个实施方案中, 每天大约 0.01 和大约 100mg/kg 体重之间的本文描述的蛋白酶抑制剂化合物的剂量水平, 可有效用于抗病毒的预防和治疗的单疗法, 尤其是抗 HCV 介导的疾病。在另一个实施方案中, 每天大约 0.5mg/kg 和大约 75mg/kg 体重之间的本文描述的蛋白酶抑制剂化合物的剂量水平, 可有效用于抗病毒的预防和治疗的单疗法中, 尤其是抗 HCV 介导的疾病。典型地, 本发明的药物组合物每天给药约 1 到约 5 次, 或者连续输液。这样的给药方式可用于慢性的或急性的疗法。可以与载体材料结合以制备单一剂型的活性组分的量可根据所治疗的宿主和具体的给药方式加以改变。典型的制剂将含有约 5% 到约 95% 的活性化合物 (w/w)。在一个实施方案中, 这样的制剂含有约 20% 到约 80% 的活性化合物。

[0893] 当本发明的组合物包括式 I、式 II 或式 IV 化合物与一种或多种另外的治疗剂或预防剂的联用时, 化合物和另外的药剂两者的剂量水平应该在单一疗法给药方案通常给药剂量的约 10% 到 100% 之间。在另一个实施方案中, 另外的药剂应该以单疗法方案中通常给药剂量的约 10 至 80% 之间的剂量水平存在。

[0894] 本发明的药物组合物可以以任一口服可接受的剂型包括但不限于胶囊、片剂、水悬浮液或溶液剂的形式口服给药。在用于口服使用的片剂的情况下, 通常使用的载体包括乳糖和玉米淀粉。也可典型地加入润滑剂, 例如硬脂酸镁。对于以胶囊的形式口服给药, 有用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当需要口服使用水悬浮液时, 活性组分与乳化剂和悬浮剂相结合。如果需要的话, 也可以加入某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0895] 或者本发明的药物组合物可以以用于直肠给药的栓剂形式给药。这些组合物可以

通过将试剂与合适的无刺激性的赋形剂混合来制备,所述赋形剂在室温下是固体,但在直肠温度下是液体,因此能在直肠中融化以释放药物。这种材料包括可可脂,蜂蜡和聚乙二醇。

[0896] 本发明的药物组合物也可以局部给予,特别是当治疗的靶位包括通过局部施用易达到的部位或器官的时候,包括眼病、皮肤疾病或下部肠道疾病。可容易地制备对于每个这些部位或器官的合适的局部制剂。

[0897] 用于下部肠道的局部施用可以以直肠栓剂(参见上面)或合适的灌肠剂的形式来实施。也可以使用局部-透皮贴片。

[0898] 就局部施用而言,药物组合物可以配制成含有悬浮于或溶于一种或多种载体中的活性组分的合适油膏形式。用于本发明化合物的局部给药的载体包括但不限于矿物油,液体矿脂,白凡士林,丙二醇,聚氧乙烯,聚氧丙烯化合物,乳化蜡和水。或者,可以将药物组合物配制成含有悬浮于或溶于一种或多种药学可接受的载体中的活性组分的合适的洗剂或乳膏剂。合适的载体包括但不限于矿物油,脱水山梨糖醇单硬脂酸酯,聚山梨酸酯 60,鲸蜡基酯蜡,鲸蜡硬脂醇,2-辛基十二烷醇,苯甲醇和水。

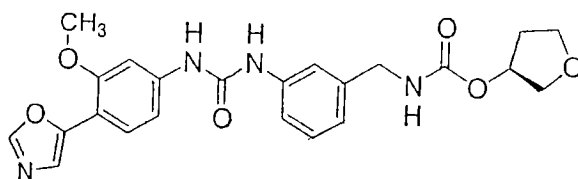
[0899] 就眼科用途而言,不论是否有防腐剂例如苯扎氯铵存在,药物组合物可以在等渗的、pH 值调节的无菌的生理盐水中配制成微粉化悬浮液,优选在等渗的、pH 值调节的无菌生理盐水中配制成溶液。或者,对于眼科用途,可以将药物组合物在油膏比如石蜡油中配制。

[0900] 本发明的药物组合物也可以通过鼻用气雾剂或吸入剂的方式给予。这样的组合物是按照药物制剂领域所熟知的技术来制备的,并且可以制成生理盐水溶液,采用苯甲醇或其它合适的防腐剂、提高生物利用度的吸收促进剂、氟碳化合物和/或其它常规的增溶或分散剂。

[0901] 在一个实施方案中,将药物组合物配制成口服的形式。

[0902] 在另一个实施方案中,本发明的组合物另外包括另一种抗病毒药剂,优选抗 HCV 药剂。这种抗病毒药剂包括,但不限于:免疫调节剂,例如  $\alpha$ -、 $\beta$ -和  $\gamma$ -干扰素,聚乙二醇化衍生的干扰素- $\alpha$  化合物,和胸腺素;其它抗病毒药剂,例如病毒唑,氨基三环癸烷,和汰比夫定(telbivudine);其它丙型肝炎蛋白酶的抑制剂(NS2-NS3 抑制剂和 NS3-NS4A 抑制剂);HCV 生活周期中的其它靶的抑制剂,包括螺旋酶和聚合酶抑制剂;内部核糖体通道抑制剂;广谱病毒抑制剂,例如 IMPDH 抑制剂(例如,美国专利 5,807,876、6,498,178、6,344,465、6,054,472、WO 97/40028、WO 98/40381、WO 00/56331 中的化合物,和霉酚酸和它们的衍生物,包括但不限于 VX-497, VX-148, 和/或 VX-944);或上述任一项的联用。参见 W. Markland 等人, *Antimicrobial & Antiviral Chemotherapy*, 44, p. 859 (2000) 和美国专利 6,541,496。

[0903]



VX-497

[0904] 本文中使用的下列定义（到本申请的申请日期为止，关于产品的商标是存在的）。

[0905] “Peg-Intron”是指 PEG-INTRON<sup>®</sup>, peginteferon  $\alpha$ -2b, 得自于 Schering Corporation, Kenilworth, NJ;

[0906] “Intron”是指 INTRON-A<sup>®</sup>, 干扰素  $\alpha$ -2b, 得自于 Schering Corporation, Kenilworth, NJ;

[0907] “病毒唑”是指利巴韦林 (1- $\beta$ -D-呋喃核糖基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺, 得自于 ICN Pharmaceuticals, Inc., Costa Mesa, CA; 描述在 Merck Index, entry 8365, Twelfth Edition 中; 也可以以 REBETROL<sup>®</sup> 得自于 Schering Corporation, Kenilworth, NJ, 或以 COPEGASUS<sup>®</sup> 的商标得自于 Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ;

[0908] “Pagasys”是指 PEGASYS<sup>®</sup>, 聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a, 得自于 Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ;

[0909] “Roferon”是指 ROFERON<sup>®</sup>, 重组体干扰素  $\alpha$ -2a, 得自于 Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ;

[0910] “Berefor”是指 BEREFOR<sup>®</sup>, 干扰素  $\alpha$ 2, 得自于 Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT;

[0911] SUMIFERON<sup>®</sup>, 一种天然  $\alpha$  干扰素例如 Sumiferon 的纯净混合物, 得自于 Sumitomo, Japan;

[0912] WELLFERON<sup>®</sup>, 干扰素  $\alpha$ n1, 得自于 Glaxo-Wellcome Ltd., Great Britain;

[0913] ALFERON<sup>®</sup>, 由 Interferon Sciences 制备的天然  $\alpha$  干扰素的混合物, 得自于 Purdue Frederick Co., CT;

[0914] 本文中使用的术语“干扰素”是指高度同源种特异性蛋白质的家族成员, 其可以抑制病毒复制和细胞增殖, 并调节免疫反应, 例如干扰素  $\alpha$ 、干扰素  $\beta$  或干扰素  $\gamma$ 。The Merck Index, entry 5015, Twelfth Edition。

[0915] 按照本发明的一个实施方案, 干扰素是  $\alpha$ -干扰素。按照另一个实施方案, 本发明的联合治疗采用天然的  $\alpha$  干扰素 2a。或本发明的联合治疗采用天然的  $\alpha$  干扰素 2b。在另一个实施方案中, 本发明的治疗联合治疗采用重组体  $\alpha$  干扰素 2a 或 2b。在又一个的实施方案中, 干扰素是聚乙二醇化  $\alpha$  干扰素 2a 或 2b。适合于本发明的干扰素包括:

[0916] (a) INTRON-A<sup>®</sup> (干扰素- $\alpha$  2B, Schering Plough),

[0917] (b) PEG-INTRON<sup>®</sup>,

[0918] (c) PEGASYS<sup>®</sup>,

[0919] (d) ROFERON<sup>®</sup>,

[0920] (e) BEREFOR<sup>®</sup>,

[0921] (f) SUMIFERON<sup>®</sup>,

[0922] (g) WELLFERON<sup>®</sup>,

[0923] (h) 共有  $\alpha$  干扰素, 得自于 Amgen, Inc., Newbury Park, CA,

[0924] (i) ALFERON<sup>®</sup>;

[0925] (j) VIRAFERON<sup>®</sup>;

[0926] (k) INFERGEN<sup>®</sup>。

[0927] 正如熟练的技术人员所认识到的那样,优选口服给予蛋白酶抑制剂。一般干扰素不能口服给药。然而,本文对于本发明方法或组合物的任何具体剂型或方式没有限制。因此,按照本发明的联合应用中的每个组份可以以分别、一起或其任一组合的形式给予。

[0928] 在一个实施方案中,蛋白酶抑制剂和干扰素是在分离的剂型中给予的。在一个实施方案中,任一另外的药剂是作为单一剂型的一部分与蛋白酶抑制剂一起给予的,或作为分开的剂型给予。因为本发明涉及化合物的联合应用,每个化合物的具体量可以取决于组合物中的每个其它化合物的具体量。正如熟练的技术人员所认识到的那样,干扰素的剂量一般按 IU 计量(例如大约 4 百万 IU 至大约 12 百万 IU)。

[0929] 相应地,可以在组合物中与本发明的化合物一起使用的药剂(不论是否充当免疫调节剂或者其它)包括,但不局限于:干扰素- $\alpha$  2B(INTRON- A<sup>®</sup>, Schering Plough); REBETRON<sup>®</sup> (Schering Plough, 干扰素- $\alpha$  2B+ 病毒唑);聚乙二醇化的干扰素  $\alpha$  (Reddy, K. R. 等人, " Efficacy and Safety of Pegylated(40-kd)interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C (Hepatology, 33, pp. 433-438 (2001)); 复合干扰素 (Kao, J. H., 等人, " Efficacy of Consensus Interferon in the Treatment of Chronic Hepatitis " J. Gastroenterol. Hepatol. 15, pp. 1418-1423 (2000), interferon-alpha 2A (Roferon A; Roche), lymphoblastoid or " natural " interferon; interferon tau (Clayette, P. 等人, " IFN- $\tau$ , A New Interferon Type I with Antiretroviral activity " Pathol. Biol. (Paris) 47, pp. 553-559 (1999); 白介素 2 (Davis, G. L. 等人, " Future Options for the Management of Hepatitis C. " Seminars in Liver Disease, 19, pp. 103-112 (1999); 白介素 6 (Davis 等人, " Future Options for the Management of Hepatitis C. " Seminars in Liver Disease 19, pp. 103-112 (1999); 白介素 12 (Davis, G. L. 等人, " Future Options for the Management of Hepatitis C. " Seminars in Liver Disease, 19, pp. 103-112 (1999); 病毒唑; 并且增加 1 型辅助性 T 细胞应答进展的那些化合物 (Davis 等人, " Future Options for the Management of Hepatitis C. " Seminars in Liver Disease, 19, pp. 103-112 (1999)。干扰素可以通过产生直接的抗病毒效果和 / 或通过调整对感染的免疫应答来改善病毒感染。干扰素的抗病毒效果常常通过抑制病毒渗透或脱壳、病毒 RNA 的合成、病毒蛋白质的转译和 / 或病毒装配和释放来介导。

[0930] 可以促进干扰素在细胞中的合成的化合物 (Tazulakhova, E. B. 等人, Russian Experience in Screening, analysis, and Clinical Application of Novel Interferon Inducers " J. Interferon Cytokine Res., 21 pp. 65-73) 包括但不限于:双链 RNA, 单独或与托普霉素和咪喹莫特相联合 (3M Pharmaceuticals; Sauder, D. N. " Immunomodulatory and Pharmacologic Properties of Imiquimod " J. Am. Acad. Dermatol., 43 pp. S6-11 (2000)。

[0931] 可以与本发明化合物联合使用的其它非免疫调节或免疫调节化合物包括但不限于:在 WO 02/18369 中详细说明的那些,将其引入到本文中作为参考(参见,例如,273 页,

9-22 行和 274 页 4 行至 276 页 11 行)。

[0932] 本发明也可以包括给予细胞色素 P450 单加氧酶抑制剂。CYP 抑制剂可以有效提高被 CYP 抑制的化合物的肝浓度和 / 或提高血液水平。

[0933] 如果本发明的实施方案包括 CYP 抑制剂,可以在本发明的方法中使用任何可以提高有关 NS3/4A 蛋白酶的药物的药动力学的 CYP 抑制剂。这些 CYP 抑制剂包括,但不限于,利托那韦 (WO 94/14436),酮康唑,醋竹桃霉素,4- 甲基吡唑,环孢菌素,氯美噻唑,西米替丁,伊曲康唑,氟康唑,咪康唑,伏氟沙明,氟西汀,奈法唑酮,舍曲林,茚地那韦,奈非那韦,安普那韦,福沙那韦,沙奎那维,洛匹那韦,地拉韦啉,红霉素,VX-944,和 VX-497。优选的 CYP 抑制剂包括利托那韦,酮康唑,三乙酰夹竹桃霉素,4- 甲基吡唑,环孢菌素,和氯美噻唑。对于利托那韦的优选剂型,见美国专利 6,037,157 和下列引用的文献:美国专利 5,484,801,美国申请 08/402,690,和国际申请 WO 95/07696 和 W095/09614)。

[0934] 测定化合物抑制细胞色素 P450 单加氧酶活性的性能的方法是已知的(参见 US 6,037,157 和 Yun, 等人, Drug Metabolism & Disposition, vol. 21, pp. 403-407 (1993))。

[0935] 为了改善病人病情,可以给予本发明的化合物、组合物或联合用药的维持剂量,如果需要的话。随后,可以将作为病征参数的给药的剂量或次数,或两者,降低至维持改善的状况的水平,当病征已经减轻到所需要的水平时,治疗应该停止。然而,在病征再发生的情况下病人可能需要以长期方式的间歇疗法。

[0936] 还应该了解对于任一具体患者的具体剂量和治疗方案取决于各种因素,包括所采用的具体化合物的活性、年龄、体重、常规健康状态、性别、饮食、给药的时间、排泄速度、药物组合、和治疗医师的判断和所治疗的具体的疾病的严重程度。活性组分的量还取决于组合物中的具体描述的化合物、和另外的抗病毒药剂是否存在和性能。

[0937] 按照另一个实施方案,本发明通过给予所述患者本发明的药学可接受的组合物,提供了一种用于治疗感染上以病毒生活周期所必需的病毒编码丝氨酸蛋白酶为特征的病毒的患者。在一个实施方案中,本发明的方法用来治疗患有 HCV 感染的患者。这种治疗可以完全根除该病毒感染或降低其严重度。在另一个实施方案中,患者是人。

[0938] 在另一种实施方案中,本发明的方法另外包括给予所述患者抗病毒药剂优选抗 HCV 药剂的步骤。这种抗病毒药剂包括,但不限于:免疫调节剂,例如  $\alpha$ -、 $\beta$ -、和  $\gamma$ - 干扰素,聚乙二醇化衍生的干扰素- $\alpha$  化合物,和胸腺素;其它抗病毒药剂,例如病毒唑,氨基三环癸烷,和汰比夫定;其它丙型肝炎蛋白酶的抑制剂(NS2-NS3 抑制剂和 NS3-NS4A 抑制剂);HCV 生活周期中的其它靶的抑制剂,包括但不限于螺旋酶和聚合酶抑制剂;内部核糖体通道抑制剂;广谱病毒抑制剂,例如 IMPDH 抑制剂(例如, VX-497 及公开在美国专利 5,807,876 和 6,498,178 中的其它 IMPDH 抑制剂,霉酚酸和它们的衍生物);细胞色素 P-450 的抑制剂,例如利托那韦,或上述任一项的联用。

[0939] 这种另外的药剂可以作为包含本发明化合物与另一种抗病毒药剂两者的单一剂型的一部分给予所述患者。或者,另一种药剂可以作为多剂型的一部分、与本发明的化合物分开给予,其中所述另一种药剂在给予包含本发明化合物的组合物之前、一起、或之后给予。

[0940] 在又一个实施方案中,本发明提供了一种预处理生物学物质的方法,所述物质是为给予患者设计的,包括将所述生物学物质与包含本发明化合物的药学可接受的组合物接

触的步骤。这种生物学物质包括但不限于：血液和其组分例如血浆、血小板、血细胞的亚群等等；器官例如肾脏、肝、心脏、肺等等；精液和卵细胞；骨髓和其组分，及注入到患者中的其它液体，例如生理盐水、葡萄糖等等。

[0941] 按照另一个实施方案，本发明提供了处理材料的方法，所述材料可以潜在地接触到以病毒生活周期所必需的病毒编码丝氨酸蛋白酶为特征的病毒。该方法包括将所述物质与按照本发明的化合物接触的步骤。这种材料包括，但不限于：手术器械和衣服（例如外套，手套，围裙，长袍，口罩，镜片，鞋袜，等等）；实验室用器械和衣服（例如外套，手套，围裙，长袍，口罩，镜片，鞋袜，等等）；血液收集装置和材料；并且植入元件，例如旁通管、支架等等。

[0942] 在另一个实施方案中，本发明的化合物可以用作实验室手段，来帮助分离病毒编码的丝氨酸蛋白酶。该方法包括下列步骤：提供附着于固体载体的本发明化合物；在引起所述蛋白酶与所述固体载体结合的条件下，将所述固体载体与含有病毒丝氨酸蛋白酶的样品接触；并且从所述固体载体中洗脱出所述丝氨酸蛋白酶。在一个实施方案中，通过该方法分离的病毒丝氨酸蛋白酶是 HCV NS3-NS4A 蛋白酶。

[0943] 为了更充分地了解本发明，列出下面的制备和试验实施例。这些实施例仅仅为了举例说明的目的，不能看作是以任何方式限制本发明的范围。

## 实施例

[0944] 使用 Bruker AMX 500 仪器、在 500MHz 处记录  $^1\text{H}$ -NMR 波谱。在具有电喷射离子化作用的、以单一 MS 方式运行的 MicroMass ZQ 或 QuattroII 质谱仪上分析质谱样品。使用液流注射 (FIA) 或色谱将样品引入质谱仪中。所有质谱分析的流动相由含有 0.2% 甲酸作为改性剂的乙腈 - 水混合物构成。

[0945] 本文中使用的术语“ $R_t(\text{min})$ ”是指 HPLC 保留时间，以分钟为单位，与化合物有关。所列举的 HPLC 保留时间既可以从质谱数据获得、也可以使用下列方法获得：

[0946] 仪器：Hewlett Packard HP-1050；

[0947] 柱：YMC  $\text{C}_{18}$  (Cat. No. 326289C46)；

[0948] 梯度 / 梯度时间：10-90%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  9 分钟，然后 100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  2 分钟；

[0949] 流速：0.8ml/min；

[0950] 检测器波长：215nm 和 245nm。

[0951] 本文所选择的化合物的化学名称是使用 CambridgeSoftCorporations ChemDraw **Ultra**<sup>®</sup>, version 7.0.1 提供的命名程序来完成的。

[0952] 实施例 1：

[0953] 化合物 4b 和 5b 的制备：

[0954] 在室温将氯化铝 (7.75 克, 0.058 摩尔) 悬浮在 200ml 无水二氯乙烷中，而后缓慢加入乙酸酐 (2.74 毫升, 0.03 摩尔)。将混合物在室温搅拌 10 分钟，而后加入 1H- 吡啶-2- 羧酸乙酯 (**1b**, 5.0 克, 0.0264 摩尔) 的 15 毫升二氯乙烷溶液。将反应混合物在氮气氛围下、在 40°C 搅拌 10 小时。将反应用冰 - 水混合物淬灭，用水 (3X) 洗涤有机层。用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥有机相，过滤并真空浓缩。在  $\text{SiO}_2$  上色谱分离 (4% 乙酸乙酯 / 96%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )，得到 3.2 克 3- 乙酰基 -1H- 吡啶-2- 羧酸乙酯 (**2b**) (52%) 和 770 毫克的 5- 乙酰基 -1H- 吡

咪-2-羧酸乙酯 3b (13%)。

[0955] 2b:  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.1 (bs, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.3 (s, 1H), 4.4 (q, 2H), 2.7 (s, 3H), 1.5 (t, 3H) ppm。

[0956] 3b:  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.3 (bs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 4.3 (q, 2H), 2.7 (s, 3H), 1.7 (t, 3H) ppm。

[0957] 在 60°C, 将 2b 和 3b 与 10% KOH 在乙醇中皂化 1 小时, 而后用 1M HCl 酸化, 形成 3-乙酰基-1H-咪唑-2-羧酸 4b 和 5-乙酰基-1H-咪唑-2-羧酸 5b, 产率分别为 95% 和 93%。直接使用粗品酸, 不用进一步纯化。

[0958] 实施例 2:

[0959] 化合物 6a 的制备:

[0960] 将可商业购买的、在 20 毫升的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中搅拌的化合物 3 (1.0g, 1.0 当量) 用 EDC (2.21g, 2.5 当量) 和 HOBt (1.76g, 2.5 当量) 处理。活化之后, 加入苯磺酰胺 (1.45g, 2.0 当量) 和 DBU (1.38ml, 2.0 当量), 并将混合物搅拌 5 小时。加入乙酸乙酯, 用 1.0N HCl、而后盐水洗涤有机物, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。利用硅胶纯化, 用 5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗脱, 得到 1.2g (73%) 磺酰胺 4 白色固体, 其具有相符的分析数据。FIAM+H = 357.2M-H = 355.2

[0961]  $^1\text{H}$  NMR( $d_6$  DMSO)  $\delta$  7.60 (m, 5H), 4.80 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.20 (m, 2H), 0.90 (t, 3H) ppm。

[0962] 将 Boc-保护的磺酰胺 4 (500mg, 1.0 当量) 在 10 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中用 3.5 毫升 4N HCl/二噁烷 (10 当量) 处理, 并搅拌 3 小时。然后将反应混合物真空浓缩, 得到粗品胺 5, 其不用进一步纯化就可以使用。

[0963] 将粗品胺 5 在 15ml 的 EtOH 中用环氧丙烷 (1.45 毫升, 11.0 当量) 处理, 并加热到 50 度。3 小时之后, 获得所要求的两性离子胺 6a 300mg (83%, 2 步) 白色固体。

[0964]  $^1\text{H}$  NMR( $d_6$  DMSO)  $\delta$  7.80 (d, 2H), 7.40 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.30 (m, 2H), 0.80 (s, 3H) ppm。

[0965] 实施例 3:

[0966] 化合物 2 的制备:

[0967] 将可商业购买的 (Bachem) Z-羟基脯氨酸 (10g, 42.51mmol) 溶解在 90ml 的 THF (四氢呋喃) 中, 并用冰水浴冷却至 0°C。通过滴液漏斗、用 30 分钟向其中加入先前制备的 N, N'-二异丙基-亚氨基氨基甲酸叔丁基酯 (27ml, 135mmol)。加入之后, 除去冷却浴, 并在室温搅拌反应 24 小时。将反应体积减少, 然后加入乙醚, 用饱和碳酸氢钠、然后用 0.5M 盐酸、然后用水、最后用盐水洗涤。将有机层用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到 15g 粗品。将物质流过  $\text{SiO}_2$  填料, 用 45% EtOAc-己烷洗脱, 得到 11.0g (81%) 叔丁基酯 6b 无色油。

[0968]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7.35 (m, 5H), 5.2 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.65 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.1 (t, 1H), 1.35, 1.55 (旋转异构体, 1.45, 9H) ppm。

[0969] 在 EtOH 中混合 6b, 加入催化数量的 10% 钨/碳, 然后使用气囊在 1 大气压的氢气下搅拌。12 小时之后, TLC 显示反应完成, 过滤催化剂, 并用 EtOH 洗涤。将滤液浓缩并在高真空中干燥, 得到胺黄色固体, 将其继续用于下一步。将 Z-Tbg-OH (8.3g, 31.1mmol) 溶于 NMP 中, 并向其中加入 EDC (6.0g, 31.1mmol)、HOBt (4.2g, 31.1mmol)、DMAP (340mg, 2.8mmol), 使用冰-水浴将其冷却至 0°C。向该混合物中加入胺的 NMP 溶液, 将反应搅拌 2 天。将反应

物倾倒在冰中,并用 0.5N 盐酸将其酸化至 pH 值 5,然后用 EtOAc 提取。将有机提取物用饱和碳酸氢钠、然后用水、最后用盐水洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,真空浓缩,得到 14.8g 粗品。使用色谱在 SiO<sub>2</sub> 上进行纯化,用 50% EtOAc-己烷洗脱。将均相馏份浓缩,得到 10.5 克的 7 无色泡沫 (85%),将其按原状用于下一步。

[0970] 向 7 在 EtOH 的混合物 (10.5g, 24.16mmol) 中加入催化数量的 10% 钨 / 碳,然后使用气囊在 1 大气压的氢气下搅拌。12 小时之后,tlc 显示反应完成,过滤催化剂,并用 EtOH 洗涤。将滤液浓缩并在高真空中干燥,得到胺黄色固体,将其继续用于下一步。将 Z-Chg-OH (7.7g, 26.6mmol) 溶于 NMP 中,并向其中加入 EDC (5.1g, 26.7mmol)、HOBT (3.6g, 26.6mmol),使用冰-水浴将其冷却至 0℃。向该混合物中加入先前制备的胺的 NMP 溶液,将反应搅拌 2 天。将反应物倾倒在冰和盐水中,然后用 EtOAc 提取。将有机提取物用 0.5N 盐酸、饱和碳酸氢钠、水、最后用盐水洗涤。将有机提取物用硫酸钠干燥,真空浓缩,得到 15.31g 粗品 8,将其按原状用于下一步。

[0971] 向 8 在 EtOH 的溶液 (5.6g, 9.76mmol) 中加入催化数量的 10% 钨 / 碳,然后使用气囊在 1 大气压的氢气下搅拌。12 小时之后,tlc 显示反应完成,过滤催化剂,并用 EtOH 洗涤。将滤液浓缩并在高真空中干燥,得到胺无定形固体,将其继续用于下一步。将吡嗪-2-羧酸 (1.45g, 11.7mmol) 溶于 NMP 中,并向其中加入 EDC (2.24g, 11.7mmol)、HOBT (1.34g, 11.7mmol),使用冰浴将其冷却至 0℃。向该混合物中加入先前制备的胺的 NMP 溶液,将反应搅拌 2 天。将反应物倾倒在冰和盐水中,然后用 EtOAc 提取。将有机提取物用 0.5N 盐酸、饱和碳酸氢钠、水、最后用盐水洗涤。将有机提取物用硫酸钠干燥,真空浓缩,得到 5.3g (99%) 的 9 无色泡沫,将其按原状用于下一步。

[0972] 向 9 (0.15g, 0.28mmol) 在无水 THF 的溶液中加入三苯基膦 (0.131g, 0.5mmol)、2-羟基-4-氯-吡啶 (65mg, 0.5mmol)、最后加入氮杂二羧酸二乙基酯 (0.100ml, 1.85mmol)。将反应在室温下搅拌 18 小时,或直至通过 HPLC 显示反应没有 8 残留为止。从反应中除去 THF,然后将物质在 EtOAc 中处理,用 0.1N NaOH、0.5N 盐酸、水、最后用盐水洗涤。将有机提取物用硫酸钠干燥,真空浓缩,得到粗品叔丁基酯 10,将其按原状用于下一步。

[0973] 通过在二氯甲烷中用 50% 三氟乙酸处理 3 小时,将叔丁基酯 10 水解为羧酸。真空除去溶剂,然后将残余物用 0.1N NaOH 处理,并用 EtOAc 洗涤。用 5% 柠檬酸酸化水相,然后用 EtOAc 提取。将得到的有机相用水、然后盐水洗涤,然后用硫酸钠干燥有机提取物,真空浓缩,得到酸 11 无色泡沫,将其按原状用于下一步。

[0974] 将酸 11 (25mg, 1.0 当量) 在 0.5ml DMF 中搅拌,用磺酰胺 6a (13mg, 1.2 当量)、然后用 HATU (32mg, 2.0 当量)、而后用三甲基胺 (6.6u1, 1.2 当量) 处理。反应完毕后,加入乙酸乙酯,并将有机物用 1.0N HCl 和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。利用制备 HPLC 得到 25mg (71%) 的 2 白色固体,其具有相符的光谱数据。FIA M+H = 839.5, M-H = 837.9。

[0975] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.40 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.0 (d, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 1.50-1.90 (m, 9H), 1.20-1.40 (m, 5H), 1.10 (m, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.90 (m, 1H), 0.80 (t, 3H) ppm。

[0976] 实施例 4:

[0977] 化合物 1 的制备:

[0978] 通过将 94mg 重铬酸钠二水合物与 94  $\mu$  L 浓硫酸在 276  $\mu$  L 水中混合来制备琼斯试剂。将其加入到中间体 8a (0.5g, 1.0 当量) 的 4.5mL 丙酮悬浮液中, 导致橙色溶液转变为绿色。加入水, 并用乙酸乙酯提取 3 次。将有机物用水和盐水洗涤, 然后用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。硅胶纯化 (用 30% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱) 得到 350mg (70%) 的酮 12 白色固体, 其具有相符的分析数据。FIA M+H = 496.2, M-H = 494.3。

[0979]  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.60 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.95 (bs, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.65 (dd, 1H), 1.60–1.80 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.10–1.30 (m, 5H), 1.10 (s, 9H) ppm。

[0980] 在冰浴中, 将酮 12 (3.64g, 1.0 当量) 在 175mL 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中冷却, 然后用 1,3- 丙二硫醇 (0.798mL, 1.1 当量) 处理, 而后缓慢加入 BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (1.07mL, 1.15 当量)。除去冰浴, 搅拌混合物, 同时通过 HPLC 监控, 观察 Boc 基团的除去, 而后形成二噻烷。一旦完成, 加入 0.54g 碳酸钾 (在 8mL 水中)、而后加入碳酸氢钠, 使该溶液至 pH 值 8–9。加入乙酸乙酯, 将混合物用碳酸氢钠溶液、然后水和盐水洗涤。用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到 3.47g (97%) 的二噻烷 13 白色固体, 其具有相符的分析数据。

[0981] FIA M+H = 486.2, M-H = 483.9

[0982]  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.70 (m, 1H), 4.60 (d, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.00–2.00 (m, 17H), 1.05 (s, 9H) ppm。

[0983] 将吡嗪酸 (537mg, 1.2 当量)、EDC (828mg, 1.2 当量) 和 HOBt (661mg, 1.2 当量) 在 15 毫升 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的混合物用 13 (游离碱) (1.75g, 1.0 当量) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3mL) 中处理, 并在 RT 下搅拌 20 分钟。加入 EtOAc, 用 1.0N HCl、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。硅胶纯化, 用 40% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到 1.38g (65%) 的酯 14 白色固体。FIA M+H = 592.1, M-H = 590.2。

[0984] 将酯 14 (40mg, 1.0 当量) 在 THF : 水 : MeOH (1.0mL : 0.5mL : 0.5mL) 中用 LiOH (5.5mg, 2.0 当量) 处理, 并搅拌 3 小时。浓缩, 加入 EtOAc, 并用 1.0N HCl、然后盐水洗涤。用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到 37mg (95%) 游离酸 15 白色固体, 其具有相符的分析数据。FIA M+H = 578.0, M-H = 576.2。

[0985]  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.40 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.80 (m, 2H), 4.70 (d, 1H), 4.50 (t, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.60–2.20 (m, 9H), 1.00–1.30 (m, 5H), 1.05 (s, 9H) ppm。

[0986] 将两性离子胺 6a (50mg, 1.0 当量) 在 0.5mL DMF 中用酸 15 (27mg, 1.2 当量)、然后 HATU (66mg, 2.0 当量) 和三甲基吡啶 (14  $\mu$  L, 1.2 当量) 处理。反应完毕后, 加入乙酸乙酯, 并将有机物用 1.0N HCl 和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。利用制备 HPLC 得到 27mg (38%) 的 1 白色固体, 其具有相符的分析数据。FIA M+H = 816.5, M-H = 814.7

[0987]  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.80 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.65 (t, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.50–2.00 (m, 8H), 1.00–1.35 (m, 6H), 1.00 (s, 9H), 0.85 (t, 3H) ppm。

[0988] 实施例 5 :

[0989] HCV 酶试验方案 :

[0990] 用于分离 5AB 底物和产物的 HPLC Microbore 方法

[0991] 底物：

[0992]  $\text{NH}_2\text{-Glu-Asp-Val-Val-(}\alpha\text{)Abu-Cys-Ser-Met-Ser-Tyr-COOH}$

[0993] 在 DMSO w/0.2M DTT 中制备 20mM 5AB 储备溶液（或者你选择的浓度）。以等分试样贮存在  $-20^\circ\text{C}$ 。

[0994] 缓冲剂：50mM HEPES, pH 7.8 ;20% 甘油 ;100mM NaCl

[0995] 全部的试验体积是 100  $\mu\text{L}$

[0996]

| 试剂                         | X1 ( $\mu\text{L}$ ) | 测定中的浓度           |
|----------------------------|----------------------|------------------|
| 缓冲液                        | 86.5                 | 见上               |
| 5mM KK4A                   | 0.5                  | 25 $\mu\text{M}$ |
| 1M DTT                     | 0.5                  | 5mM              |
| DMSO 或抑制剂                  | 2.5                  | 2.5% v/v         |
| 50 $\mu\text{M}$ tNS3      | 0.05                 | 25nM             |
| 250 $\mu\text{M}$ 5AB (初始) | 20                   | 25 $\mu\text{M}$ |

[0997] 将缓冲液与 KK4A、DTT 和 tNS3 合并；将每份 78  $\mu\text{L}$  的该溶液分配在 96 孔平板的每孔内。在  $30^\circ\text{C}$  下温育约 5-10 分钟。

[0998] 向每孔加入 2.5  $\mu\text{L}$  适当浓度的试验化合物的 DMSO 溶液（单独的 DMSO 供对照），在室温下温育 15 分钟。

[0999] 加入 20  $\mu\text{L}$  的 250  $\mu\text{M}$  5AB 底物引发反应（25  $\mu\text{M}$  浓度等于或略低于 5AB 的  $K_m$ ）。

[1000] 在  $30^\circ\text{C}$  温育 20 分钟。

[1001] 通过加入 25  $\mu\text{L}$  的 10% TFA 来终止反应。

[1002] 将 120  $\mu\text{L}$  等分试样转移至 HPLC 小瓶。

[1003] 借助下列方法从底物和 KK4A 中分离 SMSY 产物：

[1004] Microbore 分离方法：

[1005] 仪器：Agilent 1100

[1006] 脱气装置 G1322A

[1007] 二元泵 G1312A

[1008] 自动进样器 G1313A

[1009] 柱恒温室 G1316A

[1010] 二极管矩阵检测器 G1315A

[1011] 柱：

[1012] Phenomenex Jupiter ;5 micron C18 ;300 埃 ;150 $\times$ 2mm ;P/000F-4053-B0

[1013] 柱恒温： $40^\circ\text{C}$

[1014] 注射体积 :100  $\mu$  L

[1015] 溶剂 A = HPLC 级水 +0.1% TFA

[1016] 溶剂 B = HPLC 级乙腈 +0.1% TFA

[1017]

| 时间 (min) | % B | 流速 (ml/min) | 最大压力 |
|----------|-----|-------------|------|
| 0        | 5   | 0.2         | 400  |
| 12       | 60  | 0.2         | 400  |
| 13       | 100 | 0.2         | 400  |
| 16       | 100 | 0.2         | 400  |
| 17       | 5   | 0.2         | 400  |

[1018] 停止时间 :17min

[1019] 运行后时间 :10min。

[1020] Ki 的范围低于 1  $\mu$  M 的化合物指定为 A。Ki 的范围从 1  $\mu$  M 至 5  $\mu$  M 的化合物指定为 B。Ki 的范围高于 5  $\mu$  M 的化合物指定为 C。下表 1 描绘某些本发明化合物的质谱、HPLC、 $^1\text{H}$ -NMR 和 Ki 数据。“ND”是指没有数据。

[1021] 使用 Bruker AMX 500 仪器、在 500MHz 处记录的  $^1\text{H}$ -NMR 波谱。

[1022] 表 1 :

[1023]

| 化合物 | LC/MS<br>(M+H) | LC/MS<br>$R_t$ (min) | FIA/MS | $^1\text{H}$ -NMR :溶剂 | Ki 范围 |
|-----|----------------|----------------------|--------|-----------------------|-------|
| 1   | 816.5          | 4.26                 | 816.50 | $\text{CDCl}_3$       | C     |
| 2   | 839.2          | 4.30                 | MD     | $\text{CDCl}_3$       | C     |
| 3   | ND             | ND                   | 873.60 | $\text{CDCl}_3$       | B     |